



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ « ΚΑΡΚΙΝΟΣ
ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ – από το Α ως το Ω»



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**“ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ ΣΤΟΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ.
ΑΦΗΓΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ”**

υπό

ΕΥΑΝΘΙΑΣ ΛΕΤΣΙΟΥ

Ειδικευόμενης Γενικής Χειρουργικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση
του Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών « ΚΑΡΚΙΝΟΣ
ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ -από το Α ως το Ω»

Λάρισα , 2024

Επιβλέπων :

Φίλιππος Κοΐνης, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας , Τμήμα Ιατρικής ,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή :

1. Φίλιππος Κοΐνης, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας , Τμήμα Ιατρικής , Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Δημήτριος Ζαχαρούλης, Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής , Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Δημήτριος Συμεωνίδης , Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής , Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“ONCOGENES IN PANCREATIC CANCER. A NARRATIVE REVIEW”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Χειρουργικής κύριο Δημήτρη Ζαχαρούλη, καθώς και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής κύριο Δημήτρη Συμεωνίδη , για την ευκαιρία που μου δόθηκε να συμμετάσχω στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Καρκίνος Παγκρέατος – από το Α έως το Ω» , συμβάλλοντας κατά αυτόν τον τρόπο , στον εμπλουτισμό τόσο των θεωρητικών, όσο και των πρακτικών δεξιοτήτων μου, στο πεδίο της Χειρουργικής Ήπατος – Χοληφόρων- Παγκρέατος. Επιπρόσθετα, θεωρώ υποχρέωσή μου , να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Παθολογίας Ογκολογίας , κύριο Φίλιππο Κοΐνη, για την καθοριστική του συμβολή, στην συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Περίληψη

Ο παγκρεατικός καρκίνος, θεωρείται από τους πιο επιθετικούς καρκίνους, παγκοσμίως ενώ η ετερογένεια του όγκου, τον καθιστά δύσκολα θεραπεύσιμο. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων καρκίνου παγκρέατος, παρατηρούνται διαφορετικές μεταλλάξεις , τόσο σε έναν κλώνο καρκινικών κυττάρων , όσο και στο ίδιο το κύτταρο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα , την ανάγκη εξατομίκευσης της θεραπείας καθώς και την χρήση συνδυασμού θεραπευτικών μεθόδων. Σε αυτήν την ανασκόπηση παρουσιάζονται τα γονίδια που συμβάλλουν στην παγκρεατική καρκινογένεση , ο μηχανισμός δράσης τους , αλλά και τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα , τα οποία προκύπτουν από την μελέτη της μοριακής βιολογίας του όγκου.

Λέξεις – Κλειδιά: παγκρεατική καρκινογένεση , μεταλλάξεις , γονίδια , μοριακή βιολογία

Abstract

Worldwide, Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC), is among the leading causes of death by cancer, while the tumor's molecular heterogeneity leads to poor therapeutic outcomes. In many of the cases of pancreatic cancer, different mutations are observed in the same cell, as much as in the genetic copies of the cell donor. This results in the necessity of individualized therapy and the use of combined therapeutic methods. In this review, the genes which are involved in pancreatic oncogenesis, are presented, their mechanism of action is being studied and the available therapeutic options are discussed, considering the molecular biology of the tumor.

Key- Words: pancreatic oncogenesis, mutations, genes, molecular biology.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	1
1.1 Καρκίνος Παγκρέατος.....	1
1.1.1. Ανατομία-Ιστολογία- Φυσιολογία.....	1
1.1.2. Επιδημιολογία Καρκίνου Παγκρέατος.....	3
1.1.3. Τύποι Καρκίνου Παγκρέατος.....	4
1.2 Γονιδιακό Profile του παγκρεατικού καρκίνου.....	5
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	15
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	15
2.1 Στόχος ανασκόπησης.....	15
2.2 Στρατηγική αναζήτησης.....	15
2.3 Εξαγωγή δεδομένων.....	16
2.4 Ορισμοί.....	16
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα.....	17
3.1 Επιλογή άρθρων.....	17
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	18
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	21
Κεφάλαιο 6 Σύνοψη Διατριβής.....	21
Βιβλιογραφία.....	22

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

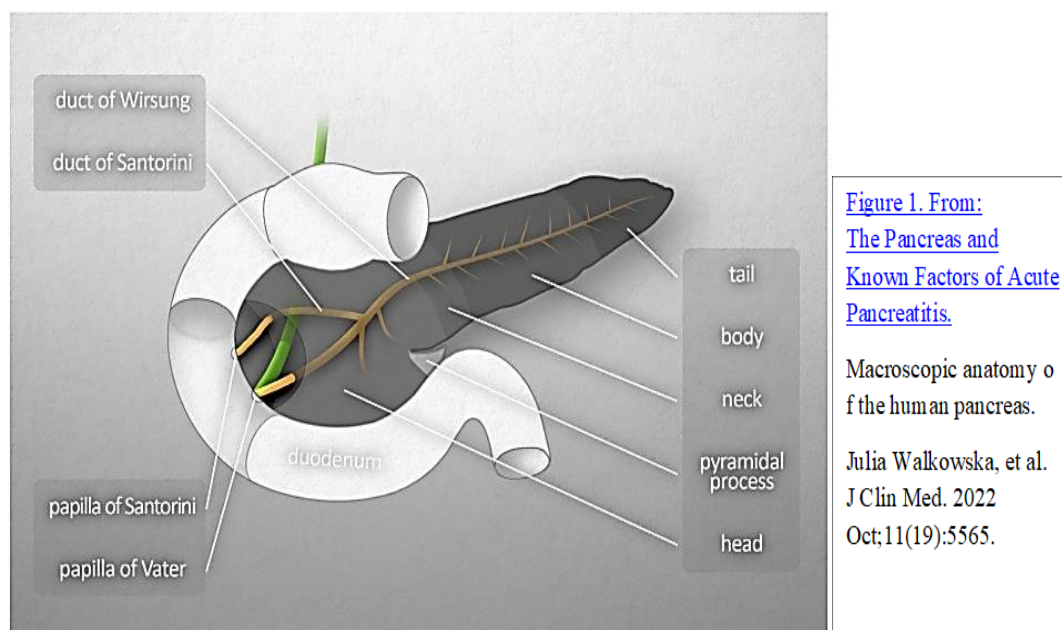
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΑΓΩΓΗ

1.1 Καρκίνος Παγκρέατος

1.1.1 Ανατομία –Ιστολογία- Φυσιολογία

Το πάγκρεας είναι ένα σύνθετος αδένας , ο οποίος εδράζεται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και εντοπίζεται στην άνω κοιλία¹. Υποδιαιρείται σε πέντε τμήματα, την κεφαλή, την αγκιστροειδή απόφυση, τον αυχένα , το σώμα και την ουρά. Η κεφαλή προσφύεται στέρα στην αγκύλη του δωδεκαδακτύλου². Βρίσκεται εμπροσθεν της κάτω κοίλης φλέβας και των άνω μεσεντέριων αγγείων και όπισθεν του εγκάρσιου μεσοκόλου². Η οπίσθια επιφάνεια του σώματος του παγκρέατος, βρίσκεται σε επαφή με το αριστερό σκέλος του διαφράγματος, την αορτή, τον αριστερό νεφρό και επινεφρίδιο¹. Η πρόσθια επιφάνεια του σώματος, καλύπτεται από ένα διπλό στρώμα περιτοναίου, τον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο². Ο ελάσσων επιπλοϊκός θύλακος διαχωρίζει τον στόμαχο από το πάγκρεας². Η αγκιστροειδής απόφυση, ένα μικρό εμβάλωμα ιστού , θεωρείται προέκταση της κεφαλής και βρίσκεται πίσω από τα άνω μεσεντέρια αγγεία, καθώς αυτά προβάλλουν από το οπισθοπεριτόναιο³. Η αγκιστροειδής απόφυση , μπορεί να απουσιάζει , να βρίσκεται σε επαφή με τα άνω μεσεντέρια αγγεία ή να τα περικυκλώνει πλήρως³. Ο αυχέννας καλύπτεται εν μέρει από τον πυλωρό, έχει μήκος ένα έως δύο εκατοστά και ορίζεται ως το σημείο από όπου περνούν τα άνω μεσεντέρια αγγεία και η αρχή της πυλαίας φλέβας². Πίσω από τον αυχένα , η άνω μεσεντέριος φλέβα και η σπληνική συμβάλλουν και σχηματίζεται η πυλαία φλέβα¹. Η ουρά του παγκρέατος , καταφύεται στην πύλη του σπληνός¹. Ο μείζων παγκρεατικός πόρος ή πόρος του Wirsung, πορεύεται σε όλο το μήκος του αδέννα από την ουρά έως την κεφαλή και ενώνεται με τον κοινό χοληδόχο πόρο στο φύμα του Vater¹. Ο ελάσσων παγκρεατικός πόρος ή πόρος του Santorini καταλήγει επίσης στο δωδεκαδάκτυλο περίπου δύο εκατοστά πλησίον της θηλής του Vater¹.



Εικόνα 1.

Το πάγκρεας χωρίζεται σε εξωκρινή και ενδοκρινή μοίρα. Το 85% της μάζας του οργάνου είναι εξωκρινές ενώ μόνο το 2% ενδοκρινές². Το 4% αντιστοιχεί σε αγγεία και πόρους και περίπου το 10% σε εξωκυττάρια ουσία². Αδενοκυψέλες και εκφορητικά σωληνάρια αποτελούν την εξωκρινή μοίρα². Διαφραγμάτια συνδετικού ιστού , περιβάλλουν τα λόβια του αδένος και διαμορφώνουν το παρέγχυμα σε αδενοκυψέλες. Κάθε αδενοκυψέλη περιέχει πολλά βοτρυδία. Πέντε έως οχτώ πυραμοειδή κύτταρα συνιστούν ένα βοτρυδίο². Τα πυραμοειδή κύτταρα συντάσσονται με την ελεύθερη επιφάνειά τους προς το κέτρο , διαμορφώνοντας αυλούς βοτρυδίων. Σε αυτούς, καταλήγουν τα εμβόλιμα σωληνάρια, οι αναστομώσεις των οποίων, σχηματίζουν τους μεσολόβιους εκφορητικούς πόρους , οι οποίοι με την σειρά τους εκβάλλουν στον μείζονα και ελάσσονα πόρο του παγκρέατος². Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος , αποτελείται από τα νησίδια του Langerhans, περί το ένα εκατομμύριο σε αριθμό⁴. Τα νησίδια απαρτίζονται από τέσσερις τύπους κυττάρων: τα α-κύτταρα , τα β , τα δ και τα PP-κύτταρα⁴. Τα α-κύτταρα εκκρίνουν γλουκαγόνο, τα β-κύτταρα εκκρίνουν ινσουλίνη, τα δ σωματοστατίνη και τα PP παγκρεατικό πεπτίδιο⁴. Τα α, δ και PP βρίσκονται στην περιφέρεια των νησιδίων , ενώ τα β στο κέντρο⁴. Στην κεφαλή , τα νησίδια είναι πλούσια σε PP κύτταρα και φτωχά σε α , ενώ αντίθετη είναι η κατανομή των εν λόγω κυττάρων στα νησίδια του σώματος και της ουράς⁴. Τα β και δ κύτταρα , παρουσιάζουν ανομοιογενή κατανομή στο παγκρεατικό παρέγχυμα⁴.

Η εξωκρινής έκκριση του παγκρέατος, συνίσταται σε ένα διαυγές διάλυμα (περίπου 1 λίτρο), το οποίο περιέχει πεπτικά ένζυμα και εκκρίνεται από τα κυψελιδικά κύτταρα και τα κύτταρα των πόρων⁵. Τα παγκρεατικά πεπτικά ένζυμα (αμυλάση, λιπάση, νουκλεάση, πρωτεάσες) εκκρίνονται από τα κυψελιδικά κύτταρα και είναι υπεύθυνα για την πέψη των θρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες, λίπη, πρωτεΐνες)⁶. Κατά τα γεύματα με την είσοδο λιπών και αμινοξέων στο δωδεκαδάκτυλο, διεγείρονται οι ορμόνες σεκρετίνη και χολοκυστοκινίνη και μέσω παρασυμπαθητικής νευρώσεως από το πνευμονογαστρικό⁶. Τα ένζυμα αυτά εκκρίνονται ως προένζυμα και απαιτείται η ενεργοποίησή τους για να καταστούν δραστικά. Εξαίρεση αποτελεί η αμυλάση, η οποία εκκρίνεται στην δραστική μορφή της⁶. Η παρουσία οξέος στο δωδεκαδάκτυλο , προκαλεί απελευθέρωση σεκρετίνης, ενώ η πέψη στον αυλό του δωδεκαδακτύλου , προϊόντων λίπους και πρωτεϊνών προκαλεί απελευθέρωση χολοκυστοκινίνης⁶. Αναστολείς που εκκρίνονται από τα κυψελιδικά κύτταρα , εμποδίζουν την αυτοπεψία του παγκρέατος⁶. Το ύδωρ και οι ηλεκτρολύτες του παγκρεατικού υγρού, εκκρίνονται επίσης από τα κυψελιδικά κύτταρα⁷. Τα κύτταρα αυτά, περιέχουν το ένζυμο καρβονική ανυδράση, το οποίο είναι υπεύθυνο για την έκκριση των διττανθρακικών⁷. Τα διττανθρακικά παράγονται σε ανάλογη ποσότητα με τον ρυθμό έκκρισης του παγκρεατικού υγρού , ενώ η έκκριση χλωρίου, είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον ρυθμό έκκρισης των διττανθρακικών⁷. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα , το άθροισμά τους να παραμένει σταθερό , ανεξάρτητα από τον ρυθμό έκκρισης του παγκρεατικού υγρού⁷. Η έκκριση διττανθρακικών, διεγείρεται από την σεκρετίνη, ως απάντηση στην είσοδο οξέος στον αυλό του δωδεκαδακτύλου⁴.

Η ενδοκρινής λειτουργία αφορά την έκκριση από τα νησίδια του Langerhans, ορμονών σημαντικών για τον μεταβολισμό των υδατανθράκων⁸. Η ινσουλίνη , ορμόνη απαραίτητη ώστε να μεταβολιστούν οι υδατάνθρακες , εκκρίνεται από τα β-κύτταρα και η ρύθμιση της έκκρισης της γίνεται από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα⁹. Τα α-κύτταρα παράγουν το γλουκαγόνο⁸. Το γλουκαγόνο έχει σαν κύρια λειτουργία την μετατροπή του ηπατικού γλουκαγόνου σε γλυκόζη⁸. Ο κύριος ρυθμιστής του γλουκαγόνου , είναι η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, της οποίας τα υψηλά επίπεδα αναστέλλουν την έκκρισή του⁹.

1.1.2. Επιδημιολογία Καρκίνου Παγκρέατος

Ο καρκίνος παγκρέατος αποτελεί το 3% των καρκίνων παγκοσμίως¹⁰, είναι η τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο¹¹, ενώ μέχρι το 2030 υπολογίζεται ότι θα αποτελεί την δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο¹². Η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι δεκατρία κόμματα δύο , ανά εκατό χιλιάδες πληθυσμού (13,2/100.000) και παρουσιάζει αυξητική τάση, η οποία υπολογίζεται από 0,5 έως 1% τον χρόνο¹¹. Ο καρκίνος παγκρέατος προσβάλλει ελάχιστα συχνότερα τους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες¹³ και έχει μεγαλύτερη επίπτωση στους Αφροαμερικανούς των Ηνωμένων Πολιτειών¹².

Στην Ελλάδα, η νόσος αποτελεί την πέμπτη αιτία θανάτου από καρκίνο, με την θνησιμότητα να υπολογίζεται στο 7,36 ανά 100.000 πληθυσμού¹⁴. Τόσο η επιβίωση όσο και η θνησιμότητα ακολουθούν αυξητική τάση και στην Ελλάδα, κατατάσσοντας την χώρα στην 37^η θέση παγκοσμίως, όσον αφορά την θνησιμότητα από καρκίνο παγκρέατος¹⁴.

Οι όγκοι της εξωκρινούς μοίρας, αποτελούν τον πιο συχνό τύπο παγκρεατικού καρκίνου¹⁵. Το αδενοκαρκίνωμα των πόρων (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma) [PDAC], είναι ο πιο συχνός εξωκρινής όγκος¹⁵. Το 90% των παγκρεατικών όγκων, είναι αδενοκαρκινώματα των πόρων [PDAC], ενώ οι όγκοι της ενδοκρινούς μοίρας, αποτελούν το 8% των όγκων παγκρέατος¹⁶.

1.1.3.Τύποι Καρκίνου Παγκρέατος

Ο καρκίνος παγκρέατος έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία¹⁷. Παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, το αλκοόλ, η παγκρεατίτιδα, η ηπατίτιδα Β και C, η κακή υγιεινή της στοματικής κοιλότητας, οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου παγκρέατος έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου¹⁸.

Μια εξεργασία στο πάγκρεας είναι κατά βάση ένα πρωτοπαθές νεόπλασμα, το οποίο έχει συνηθέστερα κακοήγη συμπεριφορά και σπανιότερα καλοήγη¹⁹. Οι διάφοροι τύποι παγκρεατικού καρκίνου διακρίνονται σε νεοπλάσματα εξωκρινούς και νεοπλάσματα ενδοκρινούς μοίρας²⁰. Πάνω από το 90% των όγκων παγκρέατος, είναι το διηθητικό αδενοκαρκινώματα των πόρων²⁰.

• Νεοπλάσματα Εξωκρινούς Μοίρας Παγκρέατος

Η πιο συχνή εξεργασία στο πάγκρεας είναι το αδενοκαρκίνωμα των πόρων¹⁵, το οποίο αναφέρεται «καταχρηστικά» και ως παγκρεατικός καρκίνος, καθότι αφορά στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Πρόκειται για ένα συμπαγές, σκληρό νεόπλασμα, το οποίο διηθεί τους περίξ ιστούς, τα νεύρα και τον περινευρικό χώρο, τα λεμφαγγεία, τα αγγεία και τους επιχώριους λεμφαδένες²¹, δίνοντας μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα πού νωρίς. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αυτών των όγκων, αποτελεί η έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση²², προϊόν ινοβλαστών, φλεγμονωδών κυττάρων, ενδοθηλιακών κυττάρων και εξωκυττάριας ουσίας²².

Το αδενοπλακώδες καρκίνωμα αποτελεί το 1-4% των νεοπλασμάτων της εξωκρινούς μοίρας²³. Θεωρείται παραλλαγή του αδενοκαρκινώματος των πόρων, καθώς εκτός από νεοπλασματικά κύτταρα με πορώδη διαφοροποίηση, σημαντικό τμήμα του όγκου παρουσιάζει πλακώδη διαφοροποίηση²³. Πρόκειται για ένα πολύ επιθετικό νεόπλασμα με ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση²⁴.

Το κολλοειδές καρκίνωμα αποτελεί το 1-3% των όγκων της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος²⁵. Τα νεοπλασματικά κύτταρα σε αυτόν τον τύπο καρκίνου, περιβάλλονται από ενσωματωμένες σε εξωκυττάρια ουσία, εναποθέσεις βλέννης²⁵. Αυτοί οι όγκοι,

έχουν καλύτερη πρόγνωση από τα αδενοκαρκινώματα των πόρων²⁶. Αυτό το είδος νεοπλασμάτων, σχετίζεται με τα ενδοπορικά θηλώδη, βλεννώδη νεοπλάσματα²⁶.

Το μυελοειδές καρκίνωμα, αποτελείται από κύτταρα με κακή διαφοροποίηση. Χαρακτηριστικά του αποτελούν, η φλεγμονώδης λεμφοκυτταρική διήθηση και η εκτενής νέκρωση²⁷. Παρά τον κακό ιστολογικό του χαρακτήρα, έχει καλύτερη πρόγνωση από το αδενοκαρκίνωμα των πόρων. Αυτός ο τύπος νεοπλασμάτων, εμφανίζεται συχνά στα πλαίσια του συνδρόμου Lynch²⁷.

Άλλοι σπανιότεροι όγκοι της εξωκρινούς μοίρας, είναι το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, το παγκρεατοβλάστωμα, το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, κ.α.²⁸ Τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα είναι εξαιρετικά επιθετικά και έχουν χειρίστη πρόγνωση²⁴.

• Νεοπλάσματα Ενδοκρινούς Μοίρας Παγκρέατος

Τα νεοπλάσματα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος είναι λιγότερο συχνά από αυτά της εξωκρινούς¹⁶. Συγκεκριμένα, αποτελούν λιγότερο από το 5% του παγκρεατικού καρκίνου²⁹. Πρόκειται για νευροενδοκρινείς όγκους, οι οποίοι αφορμώνται από τα κύτταρα των νησιδίων του Langerhans²⁹. Ένας παγκρεατικός νευροενδοκρινικός όγκος μπορεί να είναι λειτουργικός, να παράγει δηλαδή ορμόνες, ή μη λειτουργικός³⁰. Οι λειτουργικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι, παίρνουν το όνομά τους, βάσει της ορμόνης που εκκρίνουν. Οι λειτουργικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι είναι πιο συχνοί και αποτελούν το 75-90% των περιπτώσεων, ενώ οι μη λειτουργικοί αφορούν σε 10-25% των περιπτώσεων³⁰. Το ινσουλίνωμα, είναι ο πιο συχνός τύπος νεοπλάσματος ενδοκρινούς μοίρας παγκρέατος και αφορά περίπου το 60% των περιπτώσεων²⁹.

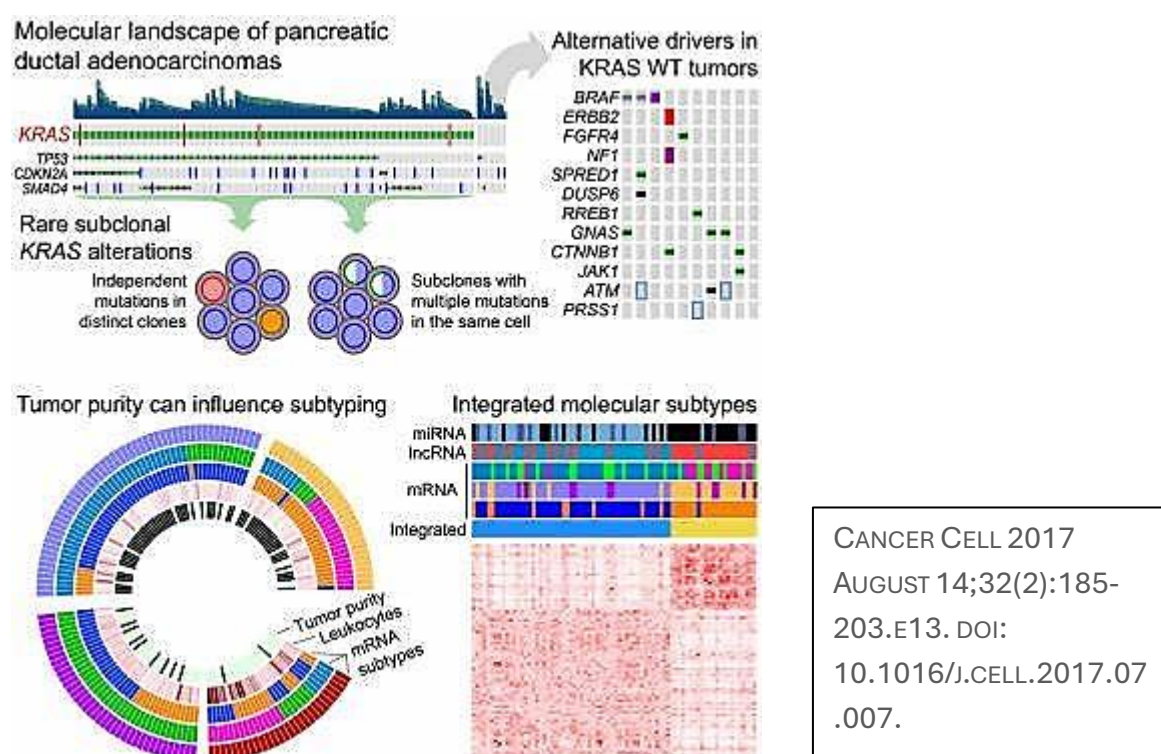
Τα νεοπλάσματα αυτού του τύπου, είναι κακοήγη, αλλά λιγότερο επιθετικά σε σύγκριση με το αδενοκαρκίνωμα³⁰. Κλινικά έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, είτε γιατί παράγουν ορμόνες που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και προκαλούν διάφορα σύνδρομα (ινσουλίνωμα, γλουκαγόνωμα), είτε γιατί μπορεί να αποτελούν μέρος ενός γενετικού συνδρόμου, όπως το σύνδρομο von Hippel Lindau ή το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας I (MEN I)²⁹.

1. 2. Γονιδιακό Profile του Παγκρεατικού Καρκίνου

Ο καρκίνος παγκρέατος θεωρείται γενετική νόσος, που προκαλείται από σειρά μεταλλάξεων, οι οποίες είναι είτε επίκτητες είτε κληρονομούμενες και αφορούν συγκεκριμένα γονίδια¹⁰. Στις μέρες μας, έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος, όσον αφορά την κατανόηση της γενετικής του παγκρεατικού καρκίνου. Την τελευταία δεκαετία, μεγάλες μελέτες αλληλούχησης γονιδίων, όπως η ICGC (International Cancer Genome Consortium) και η TCGA (The Cancer Genome Atlas Program), συνέβαλαν στην καλύτερη κατανόηση της μοριακής παθογένεσης του παγκρεατικού καρκίνου, ανέδειξαν τα γονίδια που είναι υπεύθυνα και χαρτογράφησαν την διαδικασία, με την

οποία ένα φυσιολογικό κύτταρο εξελίσσεται σε προκαρκινωματώδη βλάβη και τελικά σε καρκίνο³¹.

Στον παγκρεατικό καρκίνο, είναι πλέον γνωστό, ότι η πλειονότητα των μεταλλάξεων είναι σωματικές³¹. Ωστόσο, σε ένα μικρό ποσοστό, οι μεταλλάξεις αφορούν κληρονομούμενα γονίδια, τα οποία μεταβιβάζονται από γενιά σε γενιά³¹. Ένα άλλο χαρακτηριστικό του εν λόγω καρκίνου, είναι ότι δεν οφείλεται σε μια συγκεκριμένη μετάλλαξη, αλλά σε συνδυασμό γενετικών μεταλλάξεων³¹. Με άλλα λόγια, σε έναν ασθενή με παγκρεατικό καρκίνο, ανευρίσκονται ταυτόχρονα πολλές διαφορετικές μεταλλάξεις ή ακόμη και στο ίδιο το κύτταρο, διαφορετικοί υποκλώνοι¹⁰. Κλασσικό παράδειγμα, της μη ενιαίας οντότητας του καρκίνου, αποτελεί το φαινόμενο της μικτής ανταπόκρισης στη θεραπεία, όπου έπειτα από συγκεκριμένη θεραπεία, ορισμένες θέσεις μεταστάσεων, εξαφανίζονται, άλλες μένουν σταθερές και νέες εμφανίζονται³². Συνεπώς, δεν αντιμετωπίζουμε ένα καρκινικό κύτταρο αλλά διάφορους κλώνους καρκινικών κυττάρων³².



Εικόνα 2.

Έχουν αποσαφηνιστεί τρεις κύριοι μηχανισμοί:

- **Η ενεργοποίηση ογκογονιδίων³¹.** Χαρακτηριστικό παράδειγμα, το KRAS, μία από τις πιο συχνές μεταλλάξεις που απαντώνται στον παγκρεατικό καρκίνο³³. Αφορά πάνω από 90% των περιπτώσεων³³.
- **Η απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων³¹,** όπως το TP53, το SMAD4 και το p16 (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A ή CDKN2A)³³

- Η απενεργοποίηση του συστήματος επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA³¹, το οποίο απαρτίζεται από μια σειρά γονιδίων και κατ' επέκταση ενζύμων που παράγουν, όπως το mutL homolog 1 (MLH1), το mutS homolog 2 (MSH2), το mutS homolog 6 (MSH6)³³.

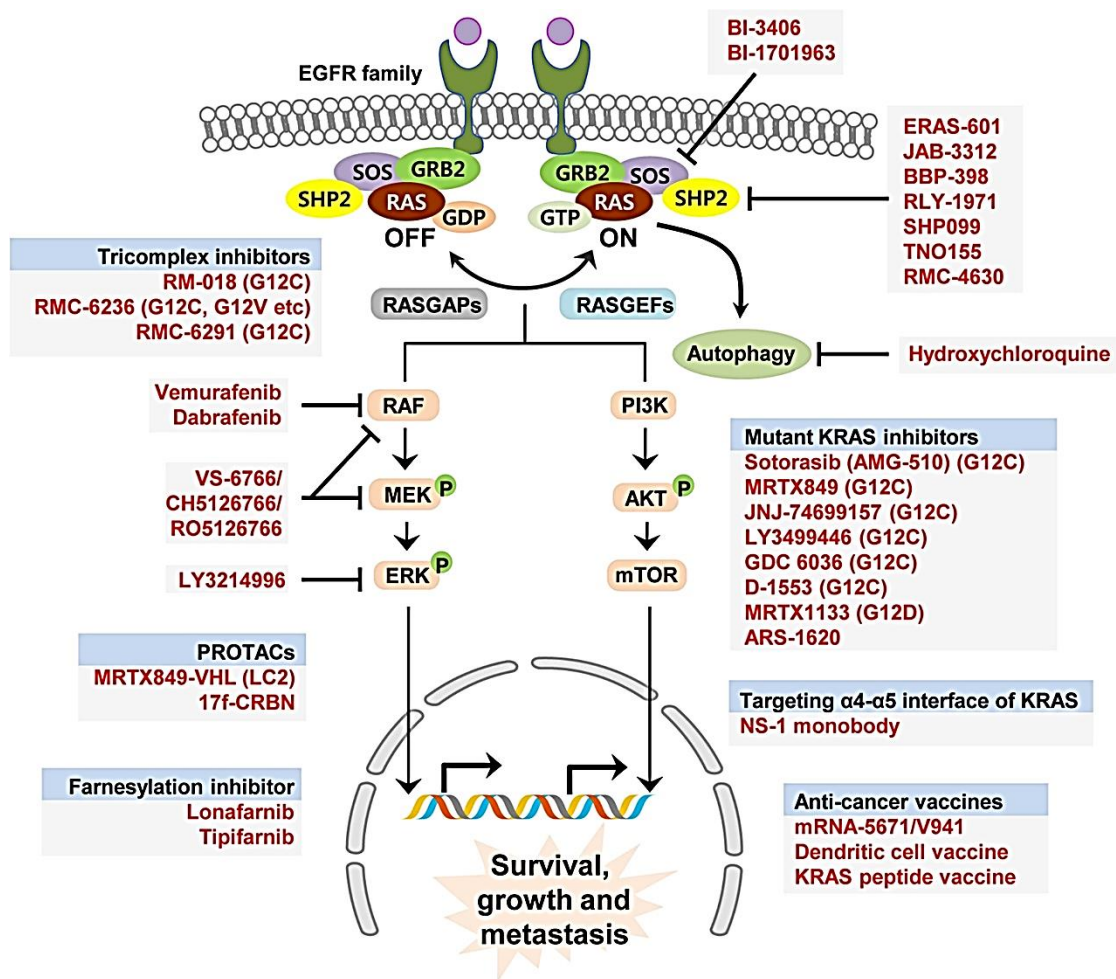
Ενεργοποίηση Ογκογονιδίων

KRAS

Η οικογένεια γονιδίων σαρκώματος αρουραίων RAS (rat sarcoma virus) περιλαμβάνει τρία γονίδια το KRAS (Kirsten Ras) , το HRAS (Harvey Ras) και το NRAS (νευροβλάστωμα RAS)³². Το KRAS βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12 και αποτελεί το πιο συχνό μεταλλαγμένο γονίδιο που απαντάται στον παγκρεατικό καρκίνο. Μια σημειακή μετάλλαξη στο κωδικόνιο 12, οδηγεί σε μια ανώμαλη ενεργοποίηση του πρωτεϊνικού αποτελέσματος αυτού του γονιδίου , με τελικό αποτέλεσμα τον συνεχή πολλαπλασιασμό , την επιβίωση και την αύξηση του μεταστατικού δυναμικού του κυττάρου³³.

Το KRAS κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη , δέσμευσης νουκλεοτιδίων πουρίνης , η οποία βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη και έχει την δραστικότητα GTPase³³. Η μικρή αυτή πρωτεΐνη GTPase λειτουργεί ως δυαδικός διακόπτης της διφωσφορικής γουανωσίνης (GDP)- τριφωσφορικής γουανωσίνης (GTP), ελέγχοντας κρίσιμες ενδοκυττάριας οδούς σηματοδότησης³⁴. Το KRAS εναλλάσσεται μεταξύ μιας ανενεργούς μορφής, δεσμευμένης με GDP και μιας ενεργούς κατάστασης, δεσμευμένης με GTP³². Σε κατάσταση ηρεμίας, το KRAS βρίσκεται σε ανενεργό μορφή (δέσμευση με GDP)³³. Όταν ένα εξωκυττάριο σήμα, ενεργοποιήσει έναν κυτταρικό διαμεμβρανικό υποδοχέα, όπως ο EGFR, το GDP ανταλλάσσεται με GTP, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του KRAS και κατ' επέκταση ενδοκυττάριας οδών σηματοδότησης (οδοί τελεστών)³⁵. Η ανταλλαγή GDP με GTP διευκολύνεται από παράγοντες ανταλλαγής νουκλεοτιδίων γουανίνης (GEF) ενώ πρωτεΐνες ενεργοποίησης GTPase (GAPs) επιταχύνουν την εγγενή υδρόλυση KRAS-GTP³³.

Τα GEF και GAPs ασκούν αυστηρό έλεγχο στον κύκλο ενεργοποίησης του KRAS σε φυσιολογικά κύτταρα³⁶. Συγκεκριμένα, τα GEF ανταλλάσσουν GDP με GTP μόνο παρουσία εξωκυττάριας ερεθίσματος, ενώ τα GAPs επιταχύνουν την υδρόλυση GTP με στόχο την επιστροφή σε ανενεργή κατάσταση³⁶. Το ενεργοποιημένο KRAS, δηλαδή το συνδεδεμένο με GTP , ενεργοποιεί ενδοκυττάριας οδούς σηματοδότησης, όπως RAF/MEK /ERK και P13K/ AKT/ mTOR³⁷ , με αποτέλεσμα την έκφραση γονιδίων , τα οποία προάγουν την επιβίωση, την ανάπτυξη και την μετάσταση³⁶.



Targeting KRAS in pancreatic cancer: new drugs on the horizon

Εικόνα 3.

[Cancer Metastasis Rev.](#) Author manuscript; available in PMC 2022 Sep 9.

Published in final edited form as:

[Cancer Metastasis Rev. 2021 Sep; 40\(3\): 819–835.](#)

doi: [10.1007/s10555-021-09990-2](https://doi.org/10.1007/s10555-021-09990-2)

Μεταλλάξεις KRAS

Οι μεταλλάξεις στο KRAS θεωρούνται σημαντικός παράγοντας στην παγκρεατική καρκινογένεση. Οι μεταλλαγμένες μορφές του KRAS χαρακτηρίζονται από μείωση της ικανότητας υδρόλυσης της GTP³². Ως εκ τούτου, προκύπτει ανώμαλη υπερκινητική συνθήκη, κατά την οποία ενεργοποιούνται συνεχώς ενδοκυττάρια οδοί σηματοδότησης, με τελικό αποτέλεσμα, την αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού³⁷. Μια σημειακή μετάλλαξη στο κωδικόνιο 12 του KRAS, έχει σαν αποτέλεσμα την υποκατάσταση γλυκίνης από ασπαρτικό οξύ (μετάλλαξη G12D³⁸, 45% των περιπτώσεων

PDAC). Πρόκειται για την πιο συχνή μετάλλαξη και απαντάται στην πλειονότητα των περιπτώσεων του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος των πόρων³³. Η γλυκίνη μπορεί επίσης να αντικατασταθεί από βαλίνη (μεταλλάξεις G12V, 35%), αργινίνη (μεταλλάξεις S12R, 17%), και αλανίνη (μεταλλάξεις G12A) ή κυστεΐνη (μεταλλάξεις G12C)³³. Αυτού του τύπου οι σημειακές μεταλλάξεις, αναστέλλουν την ικανότητα των GAPs να υδρολύουν GTP, με αποτέλεσμα την συνεχή και υπερβολική ενεργοποίηση του KRAS. Άλλες λιγότερο συχνές μεταλλάξεις είναι οι G13, Q16, K117, και A146³⁹. Παρά την πρόοδο στην στόχευση της μετάλλαξης KRAS- G12C (G12C-inhibitors, φόρμα sotorosomab/συχνή σε Ca πνεύμονα), αυτού του τύπου η μετάλλαξη αποτελεί μειοψηφία στον παγκρεατικό καρκίνο⁴⁰. Οι κύριες μεταλλάξεις στον εν λόγω καρκίνο, είναι οι G12D και G12V³⁹. Αυτές αντιπροσωπεύουν το 80-90% των μεταλλάξεων⁴¹. Επομένως η στόχευση των συγκεκριμένων μεταλλάξεων, θα μπορούσε να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην θεραπεία της νόσου.

Συνεπώς, η ενεργοποίηση του ογκογονιδίου KRAS επηρεάζεται αφενός από την παρουσία ενός εξωκυττάριου σήματος και αφετέρου από το είδος της σημειακής μετάλλαξης³². Μελέτες των βιοχημικών χαρακτηριστικών, διφόρων μορφών μεταλλαγμένων KRAS, αποκάλυψαν εγγενείς διαφορές στην κινητική και στις βιοχημικές τους ιδιότητες³³. Λόγου χάρη, οι μεταλλαγμένες μορφές G12C, G12D, G13D, έχουν υψηλή εγγενή δραστηριότητα GTPase³⁹. Αντίθετα, οι μεταλλάξεις G12A, G12R και G12V, έχουν χαμηλό ρυθμό υδρόλυσης GTP³⁹. Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει ότι διαφορετικές μεταλλάξεις KRAS, ενεργοποιούν διαφορετικές ενδοκυττάριες οδούς σηματοδότησης³⁷. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, έναν διαφορετικό όγκο που ανταποκρίνεται διαφορετικά στην θεραπεία³³. Επομένως, οι διαφορές στις μεταλλάξεις του KRAS, έχουν ως αποτέλεσμα την « σύνθεση» διαφορετικών βιολογικά όγκων, οι οποίοι απαιτούν σε κάθε περίπτωση, διαφορετική και στοχευμένη θεραπεία.

C-Myc

Το C-Myc βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8, κωδικοποιεί μια ογκοπρωτεΐνη, η σταθεροποιημένη μορφή της οποίας εμπλέκεται στην καρκινογένεση διαφόρων οργάνων, όπως του παγκρέατος, του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, και του μαστού⁴¹. Το C-Myc λειτουργεί ουσιαστικά ως ρυθμιστής πληθώρας γονιδίων, μέσω δέσμευσης στο κουτί ενισχυτή τους (E-box) (Enhancer-Box)⁴². Η σταθερή μορφή C-Myc επαναπρογραμματίζει την έκφραση βασικών γονιδίων, επηρεάζει την μιτοχονδριακή και ριβοσωμική βιογένεση, τον μεταβολισμό τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση καρκινικών κυττάρων⁴². Το C-Myc απαντάται στο 43,5% των πρωτοπαθών καρκίνων παγκρέατος και σχετίζεται με το KRAS, καθώς αποτελεί την κατάντη του⁴¹. Το ενεργό, σταθερό C-Myc, δρα μειώνοντας την έκφραση μιας πρωτεΐνης που δρα ογκοκατασταλτικά και αναστέλλει την κατανάλωση γλυκόζης⁴³. Η εν λόγω πρωτεΐνη είναι η TXNIP (thioredoxin-interacting protein) και αλληλεπιδρά με την θειορεδοξίνη⁴³. Η καταστολή της σχετίζεται με την αύξηση του πολλαπλασιασμού και του μεταστατικού δυναμικού των καρκινικών κυττάρων⁴⁴. Επιπρόσθετα, το C-Myc, προάγει την έκφραση μεταφορέων γλυκόζης (GLUTs).⁴⁴ Τα GLUTS 1, ενισχύουν τη πρόσληψη γλυκόζης από τα καρκινικά κύτταρα, τροποποιώντας κατά αυτόν τον τρόπο τον κυτταρικό μεταβολισμό. Μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερέκφραση GLUT1, σχετίζεται με μείωση της συνολικής επιβίωσης, σε όγκους συμπαγών οργάνων, χωρίς συστηματική νόσο⁴⁵.

ERBB2

Ο ERBB2 είναι ένας υποδοχέας κινάσης τυροσίνης που ανήκει στην οικογένεια των κινασών EGFR/ERBB/HER⁴⁶. Το γονίδιο ERBB2 γνωστό και ως HER2 / NEU , βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17⁴⁷. Η ενεργοποίηση υποδοχέων ERBB είτε λόγω μετάλλαξης είτε λόγω υπερέκφρασης πρωτεϊνών, εμπλέκεται σε πολλούς συμπαγείς όγκους⁴⁶. Μεταλλάξεις του συγκεκριμένου γονιδίου απαντώνται στον παγκρεατικό καρκίνο σε ποσοστό 2,2%⁴⁸. Το 70% των μεταλλάξεων στον υποδοχέα ERBB2 , είναι μεταλλάξεις εσφαλμένης αίσθησης (missense mutations)⁴⁶. Επιπρόσθετα , μεταλλάξεις στον εν λόγω υποδοχέα μπορούν να συμβούν , είτε στον εξωκυττάριο τομέα , είτε στον διαμεμβρανικό , είτε παραμεμβρανικά , είτε στον τομέα της ενδοκυττάριας κινάσης⁴⁹. Στον καρκίνο παγκρέατος, κυρίαρχες είναι οι σημειακές μεταλλάξεις στον εξωκυττάριο τομέα⁵⁰.

Απενεργοποίηση Ογκοκατασταλτικών Γονιδίων

Ο μηχανισμός με τον οποίο μπορεί να απενεργοποιηθεί ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο, είναι είτε η απώλεια του ενός αλληλίου του γονιδίου, φαινόμενο γνωστό και ως απώλεια ετεροζυγωτίας, είτε η απαλοιφή δύο αντιγράφων του γονιδίου, κάτι το οποίο καλείται ομόζυγη διαγραφή, είτε να συμβεί υπερμεθυλίωση του επαγωγέα του γονιδίου⁵¹. Οι τρεις παραπάνω μηχανισμοί, έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεταστατικού δυναμικού, τον πολλαπλασιασμό και την επίταση βιοχημικών διεργασιών φλεγμονής στο κυτταρικό περιβάλλον του όγκου⁵¹.

TP53

Το εν λόγω γονίδιο, βρίσκεται στον βραχύ βραχίονα του χρωμοσώματος 17⁵². Το φυσιολογικό p53 , είναι ένας παράγοντας μεταγραφής, ρυθμιστής έκφρασης άλλων γονιδίων, αναστολέας κυτταρικού πολλαπλασιασμού (μέσω της έκφρασης p21) και επάγει την απόπτωση καρκινικών κυττάρων (μέσω της διέγερσης έκφρασης Bax), με αποτέλεσμα την αναστολή της αγγείωσης του όγκου και την γενετική σταθερότητα⁵².

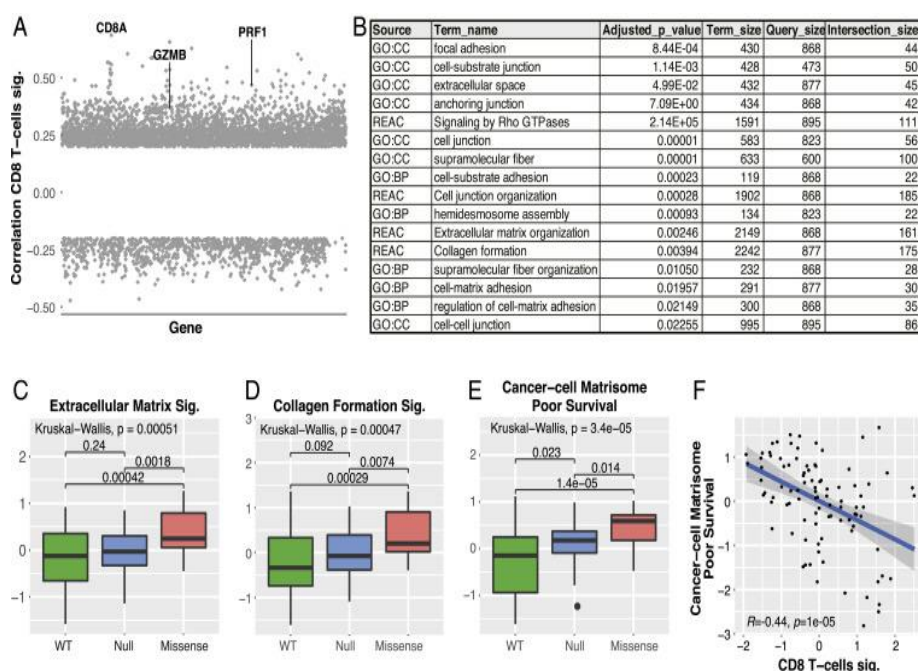
Το TP53, είναι το πιο συχνά αδρανοποιημένο ογκοκατασταλτικό γονίδιο στον παγκρεατικό καρκίνο , ενώ υπολογίζεται ότι πάνω από το 70% των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα των πόρων του παγκρέατος, παρουσιάζουν μεταλλάξεις στο TP53⁵³.

Μεταλλάξεις TP53

Το γονίδιο TP53 κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p53. Η πρωτεΐνη p53 είναι ένας παράγοντας μεταγραφής , που φυσιολογικά δρα ανασταλτικά στην ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων⁵³. Οι κυρίαρχε μεταλλάξεις στο TP53 , είναι μεταλλάξεις «εσφαλμένης αίσθησης» (missense mutations), όπου ένα αμινοξύ αντικαθίσταται από ένα άλλο⁵⁴. Αποτέλεσμα αυτών των μεταλλάξεων, είναι η ενίσχυση, η σταθεροποίηση και η συσσώρευση μεταλλαγμένης πρωτεΐνης (mutp53) στα καρκινικά κύτταρα⁵⁵. Βάσει μελετών, οι πιο κοινές μεταλλάξεις TP53, δεν καταργούν απλά τον ογκοκατασταλτικό του ρόλο, αλλά συνάμα προσθέτουν στις πρωτεΐνες mut53, νέες ογκογονικές δραστηριότητες- GOF⁵⁴. (gain of function activities). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα , την συμμετοχή των mutp3, σε

μια ποικιλία αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης -πρωτεΐνης, την απορρύθμιση του μεταγραφικού δυναμικού και την τροποποίηση πληθώρας κυτταρικών διεργασιών⁵⁶.

Επιπρόσθετα, η διαταραχή του p53 στα καρκινικά κύτταρα, φαίνεται να επηρεάζει την εναπόθεση πυκνής εξωκυττάριας ουσίας (ECM) (Extracellular matrix)⁵⁷, αλλά και να επιδρά στα ενεργοποιημένα παγκρεατικά αστεροειδή κύτταρα (CAFs) (Cancer Associated fibroblasts), τροποποιώντας με αυτόν τον τρόπο το μικροπεριβάλλον του όγκου και καταστώντας δυσχερή την αλληλεπίδραση του με το ανοσοποιητικό σύστημα⁵⁸⁰.



Proc Natl Acad Sci U S A

. 2021 Jun 8;118(23):e2025631118.

TP53 missense mutations in PDAC are associated with enhanced fibrosis and an immunosuppressive microenvironment

Εικόνα 4.

Οι μεταλλάξεις p53 missense στο PDAC σχετίζονται με περισσότερη ίνωση, η οποία συσχετίζεται αρνητικά με τη διήθηση των CD8 T κυττάρων. (A) Γονίδια θετικά ή αρνητικά συσχετισμένα με την υπογραφή των CD8 T κυττάρων (⁺⁺Σχήμα 2E) στην κοόρτη PDAC TCGA ορίστηκαν από ένα όριο $R = 0,2$ ή $-0,2$, αντίστοιχα. Ο λεπτομερής κατάλογος γονιδίων παρέχεται στο [σύνολο δεδομένων S1](#). (B) Λειτουργικό προφίλ (g:Profiler) γονιδίων που συσχετίζονται αρνητικά με την υπογραφή CD8 T κυττάρων στο A. Η έξοδος g:Profiler παρέχεται στο [σύνολο δεδομένων S2](#). (Γ) Σχετική έκφραση γονιδίων υπογραφής εξωκυττάριας μήτρας στις τρεις ομάδες κατάστασης TP53 στο TCGA. (Δ) Σχετική έκφραση γονιδίων υπογραφής σχηματισμού κολλαγόνου στις τρεις ομάδες κατάστασης TP53 στο TCGA. (Ε) Σχετική έκφραση της γονιδιακής υπογραφής του γονιδίου μητρισώματος των καρκινικών κυττάρων PDAC που σχετίζεται με κακή επιβίωση (59) στις τρεις ομάδες κατάστασης TP53 στο TCGA. (ΣΤ) Συσχέτιση μεταξύ της γονιδιακής υπογραφής της μήτρας των καρκινικών κυττάρων PDAC που σχετίζεται με κακή επιβίωση (59) και της εκτιμώμενης αφθονίας των CD8 T κυττάρων (⁺⁺Σχήμα 2E) στην κοόρτη PDAC TCGA.

CDKNA2A (Cyclin Dependent Kinase inhibitor 2A)

Οι μεταβολές στους αναστολείς κινάσης, εξαρτώμενους από κυκλίνη, έχει ως αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων⁶⁰. Αυτό συμβαίνει διότι ενεργοποιούνται συστημικά, κινάσες οι οποίες εξαρτώνται από κυκλίνη και κατά τον τρόπο αυτό, επιταχύνεται η εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, από G1/S σε G2/M⁶². Οι ενεργοποιημένες κινάσες δρουν στα σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου⁶². Αυτό

οδηγεί σε ισχυρούς πολλαπλασιαστικούς φαινότυπους⁶³. Το γονίδιο CDKNA2A βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9 και σχετίζεται πέρα από τον παγκρεατικό καρκίνο και με το κακόηθες μελάνωμα⁶⁴.

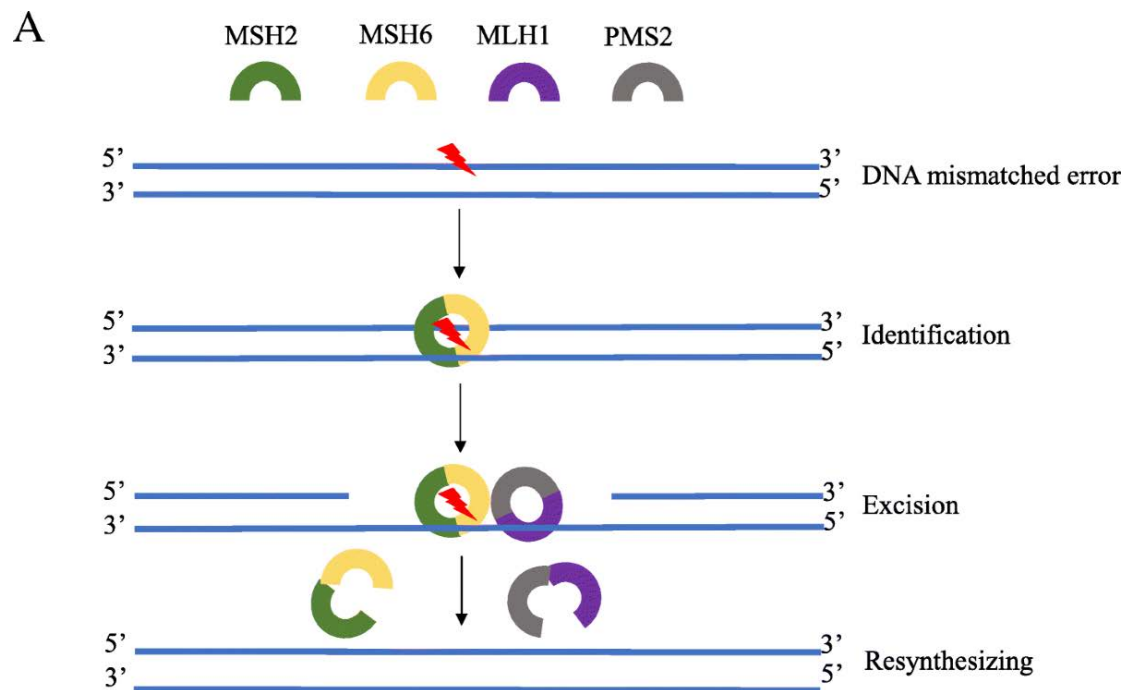
SMAD4

Το SMAD4 φαίνεται να είναι απενεργοποιημένο στο 50% των περιπτώσεων παγκρεατικού καρκίνου⁶⁵. Η απενεργοποίησή του σχετίζεται με αύξηση του μεταστατικού δυναμικού των καρκινικών κυττάρων και μείωση της συνολικής επιβίωσης⁶⁵. Η λειτουργία του SMAD4 είναι η κωδικοποίηση μιας ομάδας πρωτεϊνών SMAD, οι οποίες είναι πρωτεΐνες μεταγωγής σήματος⁶⁶. Το SMAD4 εμπλέκεται στην διαδικασία μετασχηματισμού του αυξητικού παράγοντα- βήτα (TGF-β)⁶⁷ , η οποία επιδρά στην επαγωγή EMT (epithelial -mesenchymal -transition)⁶⁸ , «μετάβαση του μεσεγχυματικού επιθηλίου»⁶⁸. Η καταστολή ή απενεργοποίηση του SMAD4, σε ασθενείς με παγκρεατικό καρκίνο , έχει βρεθεί να συμμετέχει στην δημιουργία ενδιάμεσων καταστάσεων , οι οποίες αναφέρονται ως επιθυλιακή μεσεγχυματική πλαστικότητα (EMT) και αποτελούν πρόδρομες μορφές καρκινικών βλαβών⁶⁹

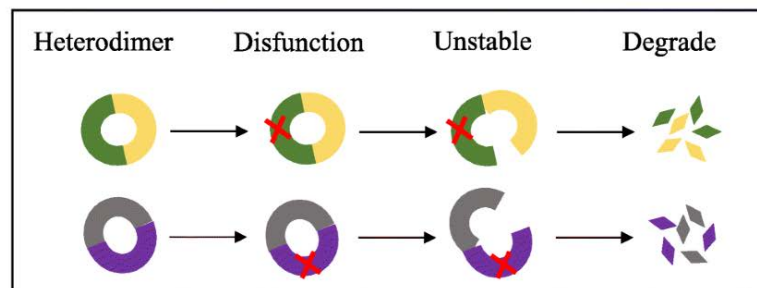
Απενεργοποίηση του συστήματος επιδιόρθωσης βλαβών του DNA .

Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης βλαβών, στο DNA , απαρτίζεται από τέσσερα γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν συγκεκριμένα ένζυμα και ασχολούνται με την αποκατάσταση βλαβών στον γενετικό κώδικα.⁷⁰ Το σύστημα MMR (Miss-Match-Repair) , περιλαμβάνει τους παράγοντες : MSH2, MSH6, MLH1 και PMS2⁷⁰. Τα περισσότερα προσβεβλημένα άτομα, κληρονομούν μια μόνο παραλλαγή απώλειας λειτουργίας σε ένα από τα ανωτέρω γονίδια , ακολουθούμενη από μια σωματική δεύτερη μετάλλαξη “second hit” , η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αδρανοποίηση του υπόλοιπου λειτουργικού αντιγράφου⁷¹. Μία βλάβη στο DNA , οδηγεί σε σχηματισμό ετεροδιμερών στα παραπάνω γονίδια και επιδιόρθωση της βλάβης⁷². Καθώς τα ετεροδιμερή είναι ασταθή , αποπίπτουν αφού επιτελέσουν την λειτουργία τους⁷³.

Εικόνα 5.



B



Pengfei Zhao, Li Li, Xiaoyue Jiang & Qin Li

“Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy”

Journal of Hematology & Oncology volume 12, Article number: 54 (2019)

Οι μεταλλάξεις στα παραπάνω γονίδια απαντώνται στο 2-3% των περιπτώσεων παγκρεατικού καρκίνου.⁷⁴ Όταν ένα από τα MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 είναι μεταλλαγμένο, ο όγκος παρουσιάζει μικροδορυφορική αστάθεια, όρος γνωστός ως MSI-high. (micro-satellite instability high)⁷⁵.

Κληρονομούμενα Οικογενή Σύνδρομα, σχετιζόμενα με τον Παγκρεατικό Καρκίνο

Τα γονίδια BRCA1 (Breast Cancer 1) και BRCA2 (Breast Cancer 2) είναι ευρέως γνωστά, καθώς οι μεταλλάξεις τους σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με τον καρκίνο του μαστού⁷⁶. Πρόκειται για ογκοκατασταλτικά γονίδια , που επιδρούν στην επιδιόρθωση του κατεστραμμένου DNA , λειτουργώντας με αυτόν το τρόπο αποτρεπτικά , στην συσσώρευση μεταλλάξεων και προάγοντας την σταθερότητα του DNA⁷¹. Το BRCA 1 βρίσκεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 17 ενώ το BRCA2 στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 13⁷⁶. Οι μεταλλάξεις στα δύο αυτά γονίδια κληρονομούνται με αυτοσωματικό κυρίαρχο τρόπο. Τα BRCA1 και BRCA2 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου , 3-10 φορές , ενώ μεταλλάξεις στο BRCA2 ανευρίσκονται στο 20% των ασθενών⁷², μέλη οικογενειών με πολλαπλές περιπτώσεις παγκρεατικού καρκίνου⁷².

Το γονίδιο PALB2 (Partner and localizer of BRCA2), είναι επίσης ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16⁷³. Οι παθογενετικές μεταλλάξεις του , προσδίδουν έναν σοβαρό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους φορείς του, ενώ απαντάται στο 3-5% των ασθενών με παγκρεατικό αδеноκαρκίνωμα των πόρων και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης του από 3 έως 15%⁷⁷.

Το γονίδιο STK11 (serine/ threonine kinase 11), είναι ένα ακόμη ογκοκατασταλτικό γονίδιο , το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη αναστολέα του κυτταρικού πολλαπλασιασμού⁷⁸. Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 και οι μεταλλάξεις του σχετίζονται με το σύνδρομο Peutz-Jeghers , καθώς και με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος κατά 4%⁷⁵.

Το γονίδιο ATM , οι μεταλλάξεις του οποίου σχετίζονται με το σύνδρομο αταξίας-τηλεαγγειεκτασίας , βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 και κωδικοποιεί μια κινάση που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA⁷². Όσοι έχουν το σύνδρομο ATM έχουν 25% πιθανότητα να αναπτύξουν κάποιο καρκίνο κατά την διάρκεια της ζωής τους⁷³.

Το σύνδρομο Lynch, σχετίζεται με βλάβες στον μηχανισμό επιδιόρθωσης βλαβών του DNA (MSI-high)⁷⁹. Σχετίζεται με μια σειρά εμφάνισης καρκίνων , η οποία συμπεριλαμβάνει εκτός από τον καρκίνο του παχέος εντέρου και τον καρκίνο του παγκρέατος. Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο συνδρόμου Lynch , θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο , τόσο οι ίδιοι όσο και οι οικογένειές τους , καθώς η ύπαρξη του συνδρόμου τροποποιεί την θεραπεία , αυτών των καρκίνων⁸⁰.

Άλλα γονίδια που εμπλέκονται με παρόμοιους μηχανισμούς δράσης στην παγκρεατική καρκινογένεση είναι τα: BRAF, FGFR, NF1, SPRED1, DUSP6, PREB1, GNAS, CTNNB1, JAK1, PRSS1⁷².

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1. Στόχος της ανασκόπησης

Ο παγκρεατικός καρκίνος, αποτελεί την τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως¹¹ και μάλιστα θεωρείται ιδιαίτερα θανατηφόρος. Το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα των πόρων (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma), αποτελεί την πλειονότητα των τύπων παγκρεατικού καρκίνου. Πρόκειται για ένα νεόπλασμα, το οποίο χαρακτηρίζεται από γρήγορη τοπική ανάπτυξη, διήθηση των πέριξ ιστών, αγγείων και νεύρων, δυνατότητα απομακρυσμένης μετάστασης σε διάφορα όργανα και ιδιαίτερη ανοχή στην θεραπεία¹⁹.

Ενώ, η χειρουργική εξαίρεση φαίνεται να είναι το «κλειδί» στην θεραπεία του εν λόγω καρκίνου⁸¹, καθώς έχει φανεί ότι η εξαίρεση του PDAC ακόμη και σε προχωρημένο στάδιο, έχει όφελος στην επιβίωση, η πρόγνωση παραμένει φτωχή. Ιδιαίτερα, έχει βρεθεί ότι μόνο το 40% των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε συνδυασμό R0 εκτομής και συστηματικής χημειοθεραπείας, φτάνει την πενταετή επιβίωση⁸². Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από την γενετική πολυπλοκότητα του συγκεκριμένου καρκίνου¹⁰. Ο συγκεκριμένος καρκίνος, είναι ένας ιδιαίτερα σύνθετος καρκίνος, με πλειάδα αποκλίσεων και συμμετοχή περισσότερων γονιδίων, συγκριτικά με άλλους καρκίνους¹⁰. Επομένως, τα φτωχά αποτελέσματα, όσον αφορά την πρόγνωση, έχουν στρέψει το ενδιαφέρον στην μελέτη και κατανόηση της βιολογικής συμπεριφοράς του εν λόγω καρκίνου.

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η κατανόηση των βασικών γενετικών μηχανισμών που ενέχονται στην παγκρεατική καρκινογένεση, η μελέτη ορισμένων καίριων γονιδίων, των οποίων οι μεταλλάξεις δρουν καταλυτικά στην κακοήγη εξαλλαγή, με απώτερο σκοπό την αποσαφήνιση της βιολογικής συμπεριφοράς του εν λόγω καρκίνου και την χρήση αυτής της γνώσης σε πολλαπλά επίπεδα, όπως στην ανίχνευση πληθυσμού σε κίνδυνο, την διάγνωση αλλά κυρίως την εξατομίκευση της θεραπείας.

2.2 Στρατηγική Αναζήτησης

Για την συγκεκριμένη ανασκόπηση αναζητήθηκαν άρθρα της τελευταίας πενταετίας (2019-2024), στις μηχανές αναζήτησης PubMed και Google Scholar. Ιδιαίτερα, αναζητήθηκαν και μελετήθηκαν επιστημονικά άρθρα, στην αγγλική γλώσσα, αναφορικά με τους γενετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι ενέχονται στην παγκρεατική καρκινογένεση και επιχειρήθηκε να δοθεί έμφαση στην «γονιδιακή ραχοκοκαλιά» του παγκρεατικού καρκίνου, μελετώντας καίρια γονίδια (KRAS, C-MYC, TP53, SMAD4, CKNA2A), υποκινητές της κακοήθους εξαλλαγής στο πάγκρεας. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι: “pancreas anatomy”, “pancreas physiology and histology”, “pancreatic cancer types”, “pancreatic cancer”, “PDAC biology”, “PDAC epidemiology”, “risk factors”, “solid tumors”, “IPMN”, “molecular features of pancreatic adenocarcinoma”, “genetic and epigenetics in pancreatic cancer”, “PDAC”, “missense mutations”, “somatic alteration”, “oncogenes”, “molecular pathways”, “mutations”, “tumor suppressor genes”, “KRAS”, “KRAS alterations”, “TP53”, “TME”, “tumor progression”, “C-myc”, “C-myc mutations”, “ERBB2”, “DNA mismatch repair genes”, “CDKNA2A”, “SMAD4”, “MMR”, “MSI-high”, “epithelial mesenchymal plasticity”,

“Familial pancreatic cancer genes” , “BRCA1”, “BRCA2”, “PALB2”, “STK11”, “ATM”, “Lynch syndrome”, “PDAC therapy”, “Immunotherapy”, “precision oncology”, “therapeutic targets”, “PDAC prognosis”, “survival outcomes”, “therapeutic options”, “targeted therapy”, “efficacy of cancer therapy in PDAC”.

2.3 Εξαγωγή Δεδομένων

Για τον σκοπό αυτής της ανασκόπησης, μελετήθηκαν τα άρθρα 10 έως 82 . Τα 72 αυτά συγγράμματα περιλαμβάνουν 66 ανασκοπήσεις (reviews) εκ των οποίων οι 54 αποτελούν συστηματικές ανασκοπήσεις και έχουν δημοσιευτεί την τελευταία πενταετία (2019-2024) σε PubMed και Google Scholar, 1 στατιστική ανάλυση της American Cancer Society, δημοσιευμένη το 2022 -[12], 1 μελέτη πληθυσμού (population-based study) , δημοσιευμένη στο Gland Surg το 2021- [24], 1 μετα-ανάλυση της τυχαιοποιημένης δοκιμής ESPAC-4, δημοσιευμένη στο JAMA Surg. το 2019- [43], 1 τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη , δημοσιευμένη στο JAMA Oncol. Το 2019- [52], 1 αναδρομική μελέτη (Retrospective Study), δημοσιευμένη στο Biomedicines το 2021- [69], 1 τυχαιοποιημένη πολυκεντρική δοκιμή Φάσης II (Multicenter randomized clinical trial-phase II) της γεμισιταμπίνης και της σισπλατίνης σε ασθενείς με PDAC και BRCA2/ PALB2 μετάλλαξη , δημοσιευμένη στο J Clin. Oncol. το 2020 –[76] και 1 διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη (a double-blind, randomised, placebo-controlled trial) , δημοσιευμένη στο Lancet to 2020-[80]. Όπως και οι ανασκοπήσεις , και τα συγγράμματα αναζητήθηκαν στις μηχανές αναζήτησης PubMed και Google Scholar.

2.4 Ορισμοί

Γενετική νόσος : η νόσος που οφείλεται σε αλλοίωση/μετάλλαξη του γενετικού κώδικα , η οποία οδηγεί στην εμφάνιση παθολογίας

Μετάλλαξη: Οποιαδήποτε μεταβολή μπορεί να συμβεί στο γενετικό υλικό ενός οργανισμού

Αλληλίο/Αλληλόμορφο γονιδίου: Μία από τις εναλλακτικές μορφές ενός γονιδίου, το οποίο καταλαμβάνει συγκεκριμένο γενετικό τόπο , στο ανθρώπινο γονιδίωμα.

Κληρονομούμενη μετάλλαξη: Η μεταβολή προσβάλλει κύτταρα γαμετών και μπορεί να κληρονομηθεί

Επίκτητη/Σωματική μετάλλαξη: Η μεταβολή προσβάλλει σωματικά (μη φυλικά) κύτταρα και δεν κληρονομείται

Πρωτοογκογονίδια: Γονίδια τα οποία έχουν ως λειτουργία τους την ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης στα φυσιολογικά κύτταρα.

Ογκοκατασταλτικά γονίδια : Γονίδια τα οποία ρυθμίζουν την δράση των πρωτοογκογονιδίων, ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και ρυθμίζουν την απόπτωση.

Υδρόλυση: η διαδικασία απελευθέρωσης ιόντων υδρογόνου, που έχει ως αποτέλεσμα την διάσπαση χημικών δεσμών

Κωδικόνιο: τριπλέτα νουκλεοτιδίων , που κωδικοποιεί ένα αμινοξύ

Σημειακή μετάλλαξη: η αλλαγή μιας μοναδικής βάσης αζώτου , σε μια αλληλουχία DNA

Κουτί ενίσχυτή: Κωδικοποιείται από ριβοσωμικό RNA. Πρόκειται για αλληλουχίες που ρυθμίζουν την έναρξη και την ενίσχυση της μεταγραφής.

Μεταλλάξεις εσφαλμένης αίσθησης (missense mutations): Έχει ως αποτέλεσμα την ενσωμάτωση ενός διαφορετικού αμινοξέος στην δομή μιας πρωτεΐνης. Μια μεμονωμένη νουκλεοτιδική βάση, αντικαθίσταται από μια άλλη, με αποτέλεσμα ένα διαφορετικό κωδικόνιο και κατ' επέκταση ένα διαφορετικό αμινοξύ.

Μεθυλίωση: μια ομάδα μεθυλίου (CH₃), ενεργοποιεί ένα ένζυμο.

Εξωκυττάρια ουσία (Extracellular Matrix- ECM): ο όρος αφορά την πυκνή, άκαμπτη εξωκυττάρια ουσία που απαντάται στο περιβάλλον του όγκου.

CAFs (Cancer Associated Fibroblasts): παγκρεατικά αστεροειδή κύτταρα-γνωστά και ως ινοβλάστες

TME (Tumor Micro Environment): το μικροπεριβάλλον του όγκου, το οποίο επηρεάζει την ανάπτυξη, το μεταστατικό δυναμικό και την ανταπόκριση στην θεραπεία. Σε έναν αναδυόμενο όγκο, μια σειρά διαλυτών παραγόντων, προωθεί την εισροή ποικιλίας καλοηθών κυττάρων, στρώματος και αιμοφόρων αγγείων, δημιουργώντας το μικροπεριβάλλον του όγκου.

Micro Satellite Instability (MSI): Η μικροδορυφορική αστάθεια (Microsatellite instability, MSI) είναι ουσιαστικά σειρά πολυάριθμων αλλαγών στις μικρές, επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA που καλούνται μικροδορυφόροι και είναι αποτέλεσμα βλάβης στο μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA (MMR).

R0 εκτομή: είναι η εκτομή με υγρή όρια, δηλαδή όρια τα οποία δεν είναι διηθημένα. Η ταξινόμηση R, υιοθετήθηκε το 1987 από την UICC και αναφέρεται στην απουσία ή παρουσία υπολειμματικού όγκου, έπειτα από χειρουργική εκτομή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Επιλογή Άρθρων

Χρησιμοποιήθηκε η τρέχουσα βιβλιογραφία όσον αφορά την γενετική του παγκρεατικού καρκίνου και την επίδρασή της στις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Επιλέχθηκαν άρθρα από ερευνητικές πλατφόρμες αναζήτησης PubMed και Google Scholar. Τα φίλτρα που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν «αποτελέσματα βάσει χρόνου» (results by year), με εύρος από το 2019 έως το 2024 (2019-2024).

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των βασικών γενετικών μηχανισμών που μετέχουν στην παγκρεατική καρκινογένεση καθώς και η ανάδειξη καίριων γονιδίων που πρωταγωνιστούν στην διαδικασία της εν λόγω κακοήθους εξαλλαγής. Για την εν λόγω ανασκόπηση αναζητήθηκαν ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-ανάλυση και τυχαιοποιημένες μελέτες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη της γενετικής στον παγκρεατικό καρκίνο έχει ως στόχο την εύρεση καλύτερης και αποτελεσματικότερης θεραπείας, μέσα από την χαρτογράφηση των μοριακών μηχανισμών και την «αποκωδικοποίηση» των γονιδίων που εμπλέκονται στην παγκρεατική καρκινογένεση. Όσον αφορά την εξέλιξη της θεραπείας στον καρκίνο του παγκρέατος, έχουν δοκιμαστεί πολυάριθμα φάρμακα και πολλαπλοί συνδυασμοί φαρμάκων. Το 1996 ξεκίνησε να χρησιμοποιείται η γεμισιταβίνη (Gemzar), έπειτα το 2005 η γεμισιταβίνη συνδυάστηκε με στοχευμένη θεραπεία, το Tarceva (Erlotinib), έναν αναστολέα τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα EGFR/HER1¹⁴. Το 2010 χρησιμοποιήθηκε το Folfirinox, ένας συνδυασμός φαρμάκων (φολινικό οξύ, φθοριουρακίλη, ιρινοτεκάνη και οξαλιπλατίνη) με βελτίωση των αποτελεσμάτων και χρήση έως και σήμερα. Το 2017, εισάγεται το Keytruda (pembrolizumab), σε όγκους MSI-high ή dMMR, όπου πράγματι σε αυτούς τους ασθενείς, φάνηκε ότι η ανοσοθεραπεία είχε όφελος, αλλά αυτοί οι ασθενείς αποτελούν πολύ μικρό ποσοστό των περιπτώσεων του παγκρεατικού καρκίνου¹⁴.

Παρά την χρήση νέων φαρμάκων, παρά την δοκιμή διαφορετικών θεραπευτικών συνδυασμών, παρά την πρόοδο, την βελτίωση και την εξέλιξη της χειρουργικής, η διάμεση πενταετής επιβίωση το 2023 ήταν μόλις το 12%.¹²

Πιο αναλυτικά, το KRAS είναι ένα γονίδιο που απαντάται στο 90% των παγκρεατικών καρκίνων, ως εκ τούτου η στόχευσή του αποτέλεσε σημαντικό στόχο³⁴. Δοκιμάστηκαν πολυάριθμες στοχευμένες θεραπείες, με ανεπιτυχή αποτελέσματα. Η έλλειψη υδρόφοβων θυλάκων και η υψηλή συγγένεια της πρωτεΐνης KRAS με την GTP δεν επέτρεψαν την ανάπτυξη ισχυρών αναστολέων KRAS³³. Εφόσον δεν ήταν εφικτή η άμεση στόχευση του KRAS, δοκιμάστηκε η έμμεση. Συγκεκριμένα, η προσπάθεια, αρχικά επικεντρώθηκε στην κατάργηση της αρχικής σηματοδότησης με προσπάθεια αναστολής της πρωταρχικής ενεργοποίησης και αργότερα στην προσπάθεια παρεμπόδισης της ενδοκυττάριας σηματοδότησης. (οδοί τελεστών). Για την κατάργηση της αρχικής σηματοδότησης, χρησιμοποιήθηκαν αναστολείς της FTase (FTIs)³³. Οι FTIs στόχευαν στην φερνεσυλίωση του KRAS, προλαμβάνοντας τον αρχικό εντοπισμό της μεμβράνης του KRAS και παρεμποδίζοντας την ενεργοποίηση του³³. Όμως, τα κλινικά αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά, καθώς το KRAS ενεργοποιήθηκε εναλλακτικά από γερανυλογερανυλοτρανσφεράση 1 (GGTase 1)³³.

Όσον αφορά τις ενδοκυττάριας οδούς σηματοδότησης, η οδός RAF-MEK-ERK-MAPK μελετήθηκε επίσης ως θεραπευτικός στόχος³⁵. Το ενεργό KRAS, ενεργοποιεί την RAF μέσω φωσφορυλίωσης και διμερισμού. Έπειτα, η RAF φωσφορυλιώνει τα MEK1 και 2, τα οποία φωσφορυλιώνουν τα ERK1 και 2. Στη συνέχεια, τα ERK προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω ενεργοποίησης παραγόντων μεταγραφής. Δοκιμάστηκαν αναστολείς RAF/MEK/ERK³³. Οι αναστολείς RAF (βεμουραφενίμη και δαμπραφενίμη), ήταν επιτυχείς σε μεταλλάξεις BRAF, αλλά ανεπιτυχείς στο μεταλλαγμένο KRAS. Η οδός P13-AKT-mTOR, υπήρξε επίσης στόχος πολλαπλών προσπαθειών ανάπτυξης φαρμάκων. Φάνηκε ότι ο αναστολέας mTOR (everolimus) έδειξε αποτελέσματα σε PNETs όχι όμως στον PDAC³⁶.

Με άλλα λόγια, αν το KRAS είναι ενεργοποιημένο, δηλαδή μεταλλαγμένο, είναι ενεργό ακόμη και χωρίς την παρουσία σηματοδότησης. Μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν μη στοχεύσιμο. Όμως, έπειτα δοκιμάστηκε η στόχευση KRAS ανά μετάλλαξη. Ο Shokat και οι συνεργάτες του³³, εκμεταλλεύτηκαν την αντιδραστικότητα της κυστεΐνης στο KRAS12c, η οποία είναι αποτέλεσμα εσφαλμένης μετάλλαξης στο κωδικόνιο 12 και ανέπτυξαν ομοιοπολικούς αναστολείς μικρών μορίων, «κλειδώνοντας» το KRAS σε

ανενεργό μορφή (δέσμευση με GDP) , προλαμβάνοντας την φωσφορυλίωση της RAF και κατά συνέπεια παρεμποδίζοντας την ενεργοποίηση οδού σηματοδότησης³³.

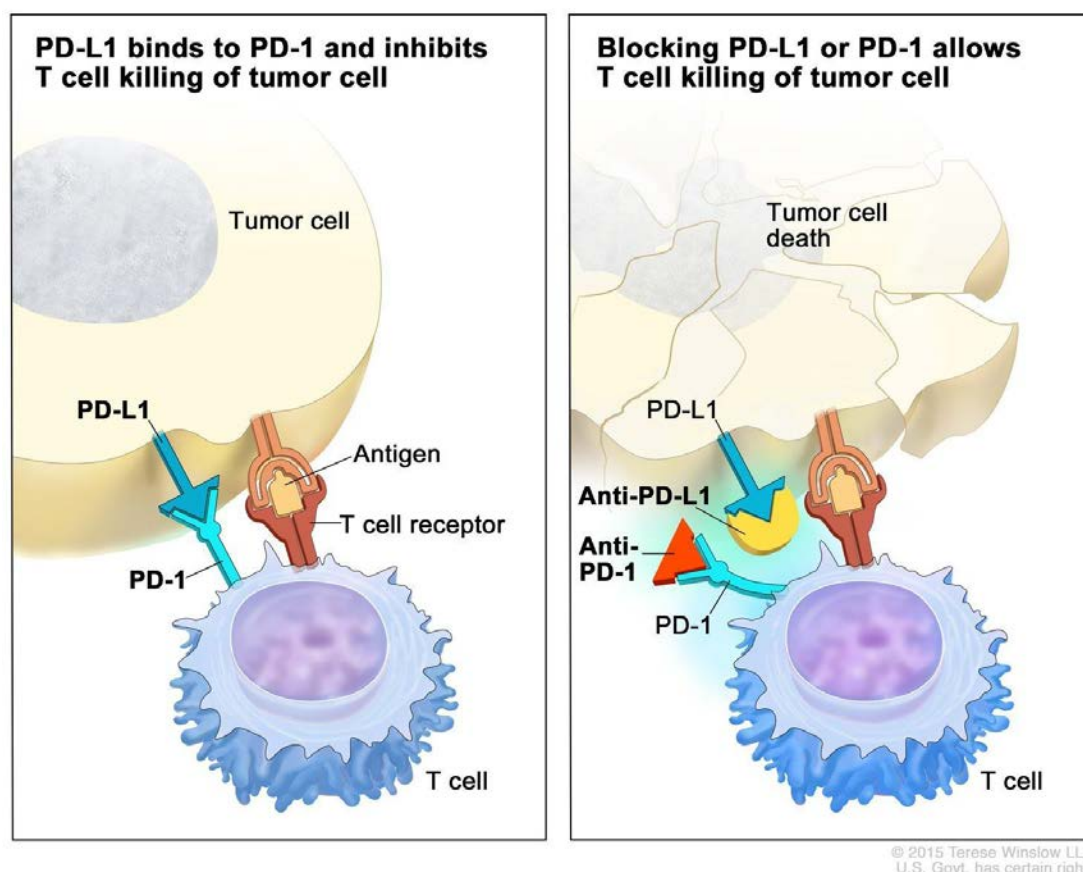
Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε στο New England Journal of Medicine, το 2023, φαίνεται ότι το sotorasib (G12c inhibitor) είχε μερική ανταπόκριση στο 20% των ασθενών (8 στους 38 ασθενείς), με μέση διάρκεια απάντησης τους 5,7 μήνες⁸³.

Σε ασθενείς φορείς μεταλλάξεων BRCA ή PALB2 , χρησιμοποιούνται οι αναστολείς PARP (PARP inhibitors), σε συνδυασμό με την κλασσική χημειοθεραπεία⁷⁶. Η PARP (poly-ADP-ribose-polymerase), είναι ένα ένζυμο το οποίο επιδιορθώνει σφάλματα απλών φράξεων στις αλυσίδες του DNA. Ιδιαίτερα, όταν ένα κύτταρο έχει υποστεί μια βλάβη , την επιδιορθώνει είτε μέσω του ομόλογου ανασυνδυασμού , είτε μέσω της PARP. Σε φορείς μεταλλάξεων BRCA και PALB2 , το κύτταρο δεν μπορεί να επιδιορθώσει την βλάβη μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού και αν ταυτόχρονα με την χορήγηση PARP inhibitor , παρεμποδίζεται και ο δεύτερος μηχανισμός επιδιόρθωσης (μέσω του ενζύμου PARP), το κύτταρο οδηγείται στην απόπτωση⁷⁷. Αυτή είναι μια αδρή εξήγηση του μηχανισμού λειτουργίας των PARP inhibitors⁷⁸.

Η μελέτη POLO για το Olaparib, αφορούσε ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει 4 μήνες χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη και παρουσίαζαν σταθερότητα νόσου⁸⁴. Αυτοί οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν το Olaparib. Η μελέτη έδειξε καλά αποτελέσματα, όσον αφορά το διάστημα ελεύθερο νόσου , δεν έδειξε ωστόσο βελτίωση της επιβίωσης⁸⁴.

Οι ασθενείς με dMMR (deficient mismatch repair system) ή οι ασθενείς με MSI-high (micro satellite instability) ή οι ασθενείς με υψηλό φορτίο μεταλλάξεων /TMB-high (mutational burden) , φαίνεται να έχουν όφελος από την ανοσοθεραπεία⁷⁰. Το φάρμακο, το οποίο είναι το pembrolizumab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με τον υποδοχέα προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD1)⁷². Με αυτόν τον τρόπο , παρεμποδίζει την σύνδεση του PD1 με τους υποδοχείς PDL-1 και PDL-2, ρυθμίζοντας κατά αυτόν τρόπο αρνητικά την δραστικότητα των T-κυττάρων⁷².

Εικόνα 6.



National Cancer Institute

Immune Checkpoint Inhibitors, published online.

<https://www.google.gr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.cancer.gov%2Fabout-cancer%2Ftreatment%2Ftypes%2Fimmunotherapy%2Fcheckpoint-inhibitors&psig=AOvVaw0q8kvNTMq4FsxBJN3upOEG&ust=1720438841744000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBIQjhxqFwoTCJCT>

Το pembrolizumab έχει ένδειξη σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν ένα από τα δυο παραπάνω χαρακτηριστικά δηλαδή είναι είτε dMMR είτε TMB-high.⁷¹ Δυστυχώς, πρόκειται για πολύ μικρό ποσοστό ασθενών (2-3% του συνόλου των περιπτώσεων), που επωφελούνται από την εν λόγω θεραπεία⁷⁰.

Συνεπώς, παρά την επίμονη και μακρόχρονη προσπάθεια εντατικών ερευνών, η πρόοδος που έχει σημειωθεί όσον αφορά στην φαρμακευτική θεραπεία στον καρκίνο παγκρέατος είναι μικρή. Όμως με βάση την μοριακή βιολογία και την γενετική, έχουν βρεθεί φάρμακα τα οποία σε συνδυασμό με την κλασσική χημειοθεραπεία και την χειρουργική, φαίνεται να έχουν οφέλη στους ασθενείς. Κατά συνέπεια, στις μέρες μας κάθε ασθενής με καρκίνο παγκρέατος θα έπρεπε να υποβάλλεται σε εξετάσεις μοριακής βιολογίας (panel γονιδίων), ώστε να χαρτογραφείται το γονιδιακό προφίλ του ασθενούς μας και μάλιστα όχι μόνο στην αρχή, προκειμένου να αποφασιστεί το είδος της θεραπείας αλλά και κατά την διάρκεια αυτής, προκειμένου να τροποποιείται προς την σωστή κατεύθυνση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παγκοσμίως, ο καρκίνος παγκρέατος αποτελεί έναν από τους πιο θανατηφόρους καρκίνους. Πρόκειται για έναν γενετικά πολύπλοκο καρκίνο, όπου απαντάται πληθώρα μεταλλάξεων και πολυάριθμοι συνδυασμοί αυτών. Οι βασικοί γενετικοί μηχανισμοί ογκογένεσης είναι η ενεργοποίηση ογκογονιδίων, η απανεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων και η απενεργοποίηση του συστήματος επιδιόρθωσης βλαβών του DNA. Το KRAS είναι το πιο συχνά μεταλλαγμένο ογκογονίδιο στο παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα των πόρων. Τα TP53, SMAD4 και CDKN2A είναι ογκοκατασταλτικά γονίδια, οι μεταλλάξεις των οποίων απαντώνται επίσης συχνά στον καρκίνο παγκρέατος. Τα εν λόγω γονίδια μαζί με το KRAS αποτελούν την «γενετική ραχοκοκαλιά» του PDAC. Τα γονίδια MSH2, MSH6, MLH1 και PMS2 επιδιορθώνουν τις βλάβες του DNA, ενώ οι μεταλλάξεις τους απαντώνται στο 2-3% του παγκρεατικού καρκίνου. Κληρονομούμενα οικογενή σύνδρομα σχετιζόμενα με την εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος, αφορούν τα γονίδια BRCA1 και BRCA2, το γονίδιο PALB2, το ATM και το σύνδρομο Lynch.

Η μελέτη της γενετικής, της μοριακής βιολογίας και του γονιδιακού προφίλ στον καρκίνο παγκρέατος, έχει ως στόχο την εύρεση αποτελεσματικότερης θεραπείας και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Παρά, την μικρή πρόοδο οι ασθενείς αποκομίζουν οφέλη από την διαφοροποίηση, τον συνδυασμό και την εξατομίκευση της θεραπείας. Ήδη από τις μέρες μας, η απόφαση του είδους της θεραπείας αλλά και η κατεύθυνσή της στηρίζεται στο γονιδιακό προφίλ του όγκου και η θεραπεία τροποποιείται διακριτά, με στόχο την βελτίωση της απόκρισης, την επίτευξη μεγαλύτερου διαστήματος ελεύθερο νόσου και στο μέλλον βελτίωση του συνολικού χρόνου επιβίωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΣΥΝΟΨΗ

Ο καρκίνος παγκρέατος, χαρακτηρίζεται από μεγάλη επιθετικότητα, ικανότητα διήθησης των πέριξ ιστών, δυνατότητα μετάστασης και πτωχή ανταπόκριση στην θεραπεία. Παρά την πρόοδο στην χειρουργική και φαρμακευτική αντιμετώπιση, η πενταετής επιβίωση παραμένει ακόμη πολύ χαμηλή.

Συνεπώς, η γενετική πολυπλοκότητα του εν λόγω καρκίνου, επιβάλλει την λεπτομερέστερη κατανόηση και εκτενέστερη χαρτογράφηση των γενετικών και μοριακών αλλαγών που συμβάλλουν στην εμφάνιση του εν λόγω καρκίνου, προκειμένου να αναπτυχθούν περισσότεροι θεραπευτικοί στόχοι, με απώτερο σκοπό οφέλη για τον ασθενή και παράταση της επιβίωσής του.

Στόχος της παρούσης διπλωματικής εργασίας, είναι η κατανόηση των βασικών γενετ

ικών μηχανισμών που μετέχουν στην παγκρεατική καρκινογένεση και η μελέτη βασικών γονιδίων, οι μεταλλάξεις των οποίων δρουν καταλυτικά στον συγκεκριμένο καρκίνο. Η κατανόηση της μοριακής βιολογίας, αποτελεί το θεμέλιο για την ανάπτυξη νέων φαρμακολογικών θεραπειών, τον ορθότερο συνδυασμό των ήδη διαθέσιμων και κατ' επέκταση την μεγιστοποίηση του οφέλους για τον ασθενή.

Βιβλιογραφία

- [1]. **Mark A. Atkinson, Martha Campell-Thomson, Irina Kusmartseva, et al.** “Organization of the human pancreas in health and in diabetes”, *Diabetologia*, 2020 Oct, 63(10):1966-1973
- [2]. **Longnecker DS, Gorelick F, Thomson ED(2018)**, “Anatomy, histology, and fine structure of the pancreas In: Beger HG, Warshaw AL, Hruban RH, et al. (eds) *The pancreas: an integrated textbook of basic science , medicine and surgery*, 3rd edn, John Wiley & Sons Ltd, Hoboken, NJ, pp10-23[Google Scholar].
- [3]. **Juhee C Mc Dougal, Neal D Dharmadhikari, Sofia D Shaiki**, “Disorders of the Pancreas”, *Prim Care*. 2023;50(3):391-409.
- [4]. **Roy Taylor, Ahmad Al-Mrabeh, Naveed Sattar**, “Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes”, *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):726-736.
- [5]. **Suzan A. El Sayed, Sandeep Mukjerjee**. “Physiology, Pancreas”. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- [6]. **Oleksy Gryshchenko, Julia V Gerasimenko, Shuang Peng**, “Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology.” *J Physiol*. 2018;596(14):2663-2678.
- [7]. **Mayerle J, Sandler M, Hegyi E, et al.** “Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis.” *Gastroenterology*. 2019;156(7):1951-1968.
- [8]. **Thierry Berney , Charles H Wassmer, Fanny Lebreton, et al.** “From islet of Langerhans transplantation to the bioartificial pancreas”. *Presse Med*. 2022;51(4): 104139.
- [9]. **Zhang Gf, Jensen Mv, Gray SM, et al.** “Reductive TCA cycle metabolism fuels glutamine and glucose -stimulated insulin secretion”. *Cell Metab*. 2021;33(4):804-817.
- [10]. **Jian-Xiong Hu, Cheng-Fei Zhao, et al.** “Pancreatic cancer: a review of epidemiology, trend and risk factors” , *World J Gastroenterol*, 2021; 27(27):4298-4321.
- [11]. **Yan Jiang, Davendra P.S. Sohal**, “Pancreatic adenocarcinoma management” , *JCO Oncology Practice*, 2022;19(1): 29-34.

- [12]. American Cancer Society. Cancer Statistics Center. Cancer Faces& Figures, 2022, <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf>
- [13]. Wenhao Luo, Jinxin Tao, et al. “Current epidemiology of pancreatic cancer: Challenges and opportunities”, Chin J Cancer Res. 2020;32(6):705-719.
- [14]. Ana Ugarte, Gauthier Bouche, et al. “ESMO’s Instructions for Patients”, www.esmo.org, www.anticancerfund.org.
- [15]. Christofer J Halbrook, Costas A Lysiotis, et al. “Pancreatic cancer: Advances and challenges”, Cell. 2023;186(8):1729-1754.
- [16]. Ma ZY, Gong YF, et al. “Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers , staging and management”, World J Gastroenterol. 2020;26(19):2305-2322
- [17]. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. “Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment.” Gastroenterology. 2022 Aug;163(2):386-402.e1.
- [18]. Michalak N, Malecka-Wojcieszko E. “Modifiable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) Risk Factors.” J Clin Med. 2023 Jun 27;12(13):4318.
- [19]. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. “Pancreatic Cancer: A Review.” JAMA. 2021 Sep 7;326(9):851-862.
- [20]. Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, Maitra A. “Pancreatic cancer: Advances and challenges.”Cell. 2023 Apr 13;186(8):1729-1754.
- [21]. Nimmakayala RK, Leon F, Rachagani S, Rauth S, et al. “Metabolic programming of distinct cancer stem cells promotes metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma”.Oncogene. 2021 Jan;40(1):215-231.
- [22]. Garcia Garcia CJ, Huang Y, Fuentes NR, et al. “Stromal HIF2 Regulates Immune Suppression in the Pancreatic Cancer Microenvironment.” Gastroenterology. 2022 Jun;162(7):2018-2031.
- [23]. Ford JA, Bhatt A, Kim RC, Larkins M, Burke AM. “Primary squamous cell carcinoma of the pancreas: an update on a rare neoplasm from the SEER database.” Front Oncol. 2023 Dec 7;13:1272740.
- [24]. Qin WX, Wu Y, Liu J, Qin BD,et al. “Primary squamous cell carcinoma of pancreas: a population-based study.” Gland Surg. 2021 Mar;10(3):1029-1037.
- [25]. Luchini C, Grillo F, Fassan M, Vanoli A, Capelli P, et al. “Malignant epithelial/exocrine tumors of the pancreas.” Pathologica. 2020 Sep;112(3):210-226.

- [26]. **Valente R, Coppola A, Scandavini CM, Halimi A, et al.** “Interactions between the Exocrine and the Endocrine Pancreas.” *J Clin Med*. 2024 Feb 19;13(4):1179.
- [27]. **Dong W, Zhao H, Xiao S, Zheng L, Fan T, et al.** “Single-cell RNA-seq analyses inform necroptosis-associated myeloid lineages influence the immune landscape of pancreas cancer.” *Front Immunol*. 2023 Dec 12;14:1263633.
- [28]. **Rajbhandari N, Hamilton M, Quintero CM, Ferguson LP, Fox R, et al.** “Single-cell mapping identifies MSI(+) cells as a common origin for diverse subtypes of pancreatic cancer.” *Cancer Cell*. 2023 Nov 13;41(11):1989-2005.
- [29]. **Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, et al.** **Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org.** “Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.” *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):844-860.
- [30]. **Scott AT, Howe JR.** “Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas” *Surg Clin North Am*. 2019 Aug;99(4):793-814.
- [31]. **Gautam SK, Batra SK, Jain M.** “Molecular and metabolic regulation of immunosuppression in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma.” *Mol Cancer*. 2023 Jul 24;22(1):118.
- [32]. **Qianyu He 1 2, Zuoja Liu 1, Jin Wang 3,** “Targeting KRAS in PDAC: A New Way to Cure It?” *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 11;14(20):4982.
- [33]. **Sahar F Bannoura 1, Md Hafiz Uddin 1, Misako Nagasaka 2, et al.** “Targeting KRAS in pancreatic cancer: new drugs on the horizon” *Review Cancer Metastasis Rev*. 2021 Sep;40(3):819-835.
- [34]. **Moore AR, et al.** “RAS-targeted therapies: Is the undruggable drugged?” *Nat Rev Drug Discov*, 2020. 19(8): p. 533–552. **[Google Scholar]**
- [35]. **Suzuki T, et al.,** “Mutant KRAS drives metabolic reprogramming and autophagic flux in premalignant pancreatic cells”. *Cancer Gene Ther*, 2021. **[PubMed] [Google Scholar]**
- [36]. **Dey P, et al.,** “Oncogenic KRAS-driven metabolic reprogramming in pancreatic cancer cells utilizes cytokines from the tumor microenvironment.” *Cancer Discov*, 2020. 10(4): p. 608–625. **[Google Scholar]**
- [37]. **Pupo E, et al.,** “KRAS-driven metabolic rewiring reveals novel actionable targets in cancer.” *Front Oncol*, 2019. 9: p. 848.
- [38]. **Bhattacharjee S, et al.,** “Tumor restriction by type I collagen opposes tumor-promoting effects of cancer-associated fibroblasts”. *J Clin Invest*, 2021. 131(11).
- [39]. **Moore A.R., Rosenberg S.C., McCormick F., Malek S.** “RAS-targeted therapies: Is the undruggable drugged?” *Nat. Rev. Drug Discov*. 2020;19:902.

- [40]. **Zhang J., Liu Z., Zhao W., Yin X. , et al.** “Discovery of Small Molecule NSC290956 as a Therapeutic Agent for KRas Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer”. *Front. Pharmacol.* 2021;12:797821.
- [41]. **Moein Ala 1,** “Target c-Myc to treat pancreatic cancer” , *Cancer Biol Ther* . 2022 Dec 31;23(1):34-50. Epub 2022 Jan 3.
- [42]. **Leonhardt CS, Traub B, Hackert T, et al.** “Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma”. *J Pancreatol.* 2020;3(1):1–11. [Google Scholar]
- [43]. **Jones RP, Psarelli -E-E, Jackson R, Ghaneh P, Halloran CM, Palmer DH, Campbell F, Valle JW, Faluyi O, O'Reilly DA, et al.** “ Patterns of recurrence after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a secondary analysis of the ESPAC-4 randomized adjuvant chemotherapy trial.” *JAMA Surg.* 2019;154(11):1038–1048.
- [44]. **Springfeld C, Jäger D, Büchler MW, et al.** “Chemotherapy for pancreatic cancer.” *Presse Med.* 2019;48(3):e159–e74. [Google Scholar]
- [45]. **Bengtsson A, Andersson R, Ansari D.** “The actual 5-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real-world data”. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–9.
- [46]. **Janakiraman Subramanian 1 2, Archana Katta 3, Ashiq Masood 4,** “Emergence of ERBB2 Mutation as a Biomarker and an Actionable Target in Solid Cancers” *Oncologist.* 2019 Dec;24(12): e1303-e1314.
- [47]. **Augustin JE, Soussan P, Bass AJ.** “Targeting the complexity of ERBB2 biology in gastroesophageal carcinoma.” *Ann Oncol.* 2022 Nov;33(11):1134-1148.
- [48]. **Fernandez AI, Liu M, Bellizzi A, Brock J, Fadare O, Hanley K , et al.** “Examination of Low ERBB2 Protein Expression in Breast Cancer Tissue”. *JAMA Oncol.* 2022 Apr 1;8(4):1-4.
- [49]. **Vaghi C, Mauri G, Agostara AG, Patelli G, et al.** “The predictive role of ERBB2 point mutations in metastatic colorectal cancer: A systematic review.” *Cancer Treat Rev.* 2023 Jan;112:102488
- [50]. **Subramanian J, Katta A, Masood A, Vudem DR, Kancha RK.** “Emergence of ERBB2 Mutation as a Biomarker and an Actionable Target in Solid Cancers.” *Oncologist.* 2019 Dec;24(12):e1303-e1314
- [51]. **Martino Maddalena,a Giuseppe Malle,a Nishanth Belugali Nataraj,** “TP53 missense mutations in PDAC are associated with enhanced fibrosis and an

immunosuppressive microenvironment” *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Jun 8; 118(23): e2025631118.

[52]. **Eileen M., et al.,** “Durvalumab with or without tremelimumab for patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma a phase 2 randomized clinical trial”. *JAMA Oncol.* 5, 1431–1438 (2019).

[53]. **Elahi-Gedwillo K. Y., Carlson M., Zettervall J., Provenzano P. P.,** “Antifibrotic therapy disrupts stromal barriers and modulates the immune landscape in pancreatic ductal adenocarcinoma”. *Cancer Res.* 79, 372–386 (2019)

[54]. **Levine A. J.,** “p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nat. Rev. Cancer* 20, 471–480 (2020)”.

[55]. **Apaci V., et al.,** “Mutant p53 induces Golgi tubulo-vesiculation driving a prometastatic secretome”. *Nat. Commun.* 11, 3945 (2020)

[56]. **Blagih J., Buck M. D., Vousden K. H.,** “ P53, cancer and the immune response”. *J. Cell Sci.* 133, jcs.237453 (2020)

[57]. **Vennin C.et al.,** “Australian Pancreatic Genome Initiative (APGI) , CAF hierarchy driven by pancreatic cancer cell p53-status creates a pro-metastatic and chemoresistant environment via perlecan.” *Nat. Commun.* 10, 3637 (2019)

[58]. **Blagih J., et al.,** “Cancer-specific loss of p53 leads to a modulation of myeloid and T cell responses.” *Cell Rep.* 30, 481–496 (2020)

[59]. **Alon J., Bruni D.,** “Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies”. *Nat. Rev. Drug Discov.* 18, 197–218 (2019)

[60]. **Hiromichi Sato 1 2, Kazuki Sasaki 1 2, Tomoaki Hara 1,**

"Pancreatic Cancer Research beyond DNA Mutations" *Biomolecules*

. 2022 Oct 17;12(10):1503.

[61]. **Racu M.L., Lebrun L., Schiavo A.A., Van Campenhout C., De Clercq S., et al.** “The Role of SMAD4 Inactivation in Epithelial-Mesenchymal Plasticity of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: The Missing Link?” *Cancers.* 2022;14:973.

[62]. **Alzahran A.S.** “PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside”. *Semin. Cancer Biol.* 2019;59:125–132.

[63]. **Colyn L., Alvarez-Sola G., Latasa M.U., Uriarte I., Herranz J.M., , et al.** “New molecular mechanisms in cholangiocarcinoma: Signals triggering interleukin-6 production in tumor cells and KRAS co-opted epigenetic mediators driving metabolic reprogramming”. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2022;41:183

[64]. **Asai A., Konno M., Koseki J., Taniguchi M., Vecchione A., Ishii H.** “One-carbon metabolism for cancer diagnostic and therapeutic approaches”. *Cancer Lett.* 2020;470:141–148.

- [65]. **Lauinger L., Kaiser P.** “Sensing and Signaling of Methionine Metabolism”. *Metabolites*. 2021;11:83.
- [66]. **Kaiser P.** “Methionine Dependence of Cancer. *Biomolecules*”. 2020;10:568.
- [67]. **Yang J.S., Wang C.C., Qiu J.D., Ren B., You L.** “Arginine metabolism: A potential target in pancreatic cancer therapy”. *Chin. Med. J.* 2020;134:28–37
- [68]. **Wang Y., Liang Y., Xu H., Zhang X., et al.** “Single-cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma identifies a novel fibroblast subtype associated with poor prognosis but better immunotherapy response”. *Cell Discov.* 2021;7:36.
- [69]. **Aita A., Millino C., Sperti C., Pacchioni B., Plebani M., De Pittà C., Basso D.** “Serum miRNA Profiling for Early PDAC Diagnosis and Prognosis: A Retrospective Study”. *Biomedicines*. 2021;9:845.
- [70]. **Xiaoyan Jia 1, Bala Bharathi Burugula 1, Victor Chen 1, et al.** “Massively parallel functional testing of MSH2 missense variants conferring Lynch syndrome risk” *Am J Hum Genet.* 2021 Jan 7;108(1):163-175.
- [71]. **Matthew I. Ebia, 1 ,^ Megan P. Hitchins, 2 and Andrew E.**
 “Immunotherapy for deficient mismatch repair (dMMR) pancreatic ductal adenocarcinoma” *J Gastrointest Oncol.* 2023 Apr 29; 14(2): 1175–1177.
- [72]. **Han MY, Borazanci E.** “A rare case of sporadic mismatch repair deficient pancreatic ductal adenocarcinoma that responded to ipilimumab and nivolumab combination treatment: case report”. *J Gastrointest Oncol* 2023;14:458-62.
- [73]. **Hendifar AE, Larson BK, Rojansky R, et al.** “Pancreatic cancer 'mismatch' in Lynch syndrome”. *BMJ Open Gastroenterol* 2019;6:e000274
- [74]. **Anderson EM, Thomassian S, Gong J, et al.** “Advances in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treatment.” *Cancers (Basel)* 2021;13:5510
- [75]. **Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., Cummings B.B. et al.** “Genome Aggregation Database Consortium The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans”. *Nature.* 2020;581:434–443
- [76]. **O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, Capanu M, et al.** “Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation”. *J Clin Oncol.* 2020 May 1;38(13):1378-1388.
- [77]. **Pintican R, Duma MM, Szep M, Feier D, Eniu D, Goidescu I, Chiorean A.** “The Role of US in Depicting Axillary Metastasis in High-Risk Breast Cancer Patients.” *J Pers Med.* 2021 Dec 16;11(12):1379.

[78]. Peters MLB, Eckel A, Seguin CL, Davidi B, Howard DH, Knudsen AB, Pandharipande PV. “Cost-Effectiveness Analysis of Screening for Pancreatic Cancer Among High-Risk Populations”.

JCO Oncol Pract. 2024 Feb;20(2):278-290

[79]. Roudko V, Cimen Bozkus C, Greenbaum B, Lucas A, Samstein R, Bhardwaj N. “Lynch Syndrome and MSI-H Cancers: From Mechanisms to "Off-The-Shelf" Cancer Vaccines”.Front Immunol. 2021 Sep 24;12:757804.

[80]. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin JP, Möslin G, et al. “Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial.”

Lancet. 2020 Jun 13;395(10240):1855-1863.

[81]. Ferrone CR, Katz MHG, Philip PA, Hong TS, Hackert T, Büchler MW, Neoptolemos J. “Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer.”

Nat Rev Clin Oncol. 2023 May;20(5):318-337.

[82]. Bilotta MT, Antignani A, Fitzgerald DJ. “Managing the TME to improve the efficacy of cancer therapy.”Front Immunol. 2022 Oct 20;13:954992

[83]. Strickler JH, Satake H, George TJ, Yaeger R, Hollebecque A, Garrido-Laguna, et al. “Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer.” N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):33-43.

[84]. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, et al. “Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer”. J Clin Oncol. 2022 Dec 1;40(34):3929-3939.