



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI

OPTIMIZAREA METODELOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN TUMORILE MALIGNE PANCREATICE

Coordonator științific:

Prof. Univ. Dr. Cristian-Dumitru LUPAȘCU

Doctorand:

Ana -Maria TROFIN

2020

CUPRINS	i
Abrevieri	iv
Parte generală	
1. Introducere și scurt istoric	1
2. Anatomia și fiziologia pancreasului	3
3. Histologie și biologie tumorală	8
4. Epidemiologie și factori de risc	18
5. Diagnostic	20
5.1. Diagnostic clinic	20
5.2. Diagnostic imagistic	21
5.3. Biomarkeri serici	28
6. Evaluarea prognosticului	30
6.1. Stadializarea cancerului pancreatic	30
6.2. Stabilirea rezecabilității și selectarea stadiilor la limită	31
6.3. Factori prognostici	31
7. Strategia terapeutică	33
7.1. Chirurgia	33
7.1.1. Tratamentul bolii localizate	33
7.1.2. Criterii de severitate	33
7.1.3. Rezecții și marje	33
7.1.4. Limfadenectomia	33
7.1.5. Rezecțiile pancreatice	36
7.1.6. Gestionarea complicațiilor	40
7.1.7. Rezecțiile vasculare și pancreatectomia extinsă	40
7.1.8. Drenarea biliară post-operatorie	41
7.2. Tratamentul oncologic	41
7.3. Tratamentul chirurgical paliativ	45
7.3.1. Obstrucția biliară	45
7.3.2. Stenoza duodenală și antrală	47
7.3.3. Durerea	49

7.3.4. Rolul rezecției paliative	50
7.4. Strategiile terapeutice în funcție de stadiul bolii	52
Parte personală	
1. Scopul și obiectivele studiului	55
2. Material și metodă	57
3. Rezultate	65
3.1. Analiza statistică a pacienților și a posibilităților terapeutice	65
3.1.1. Analiza datelor demografice	65
3.1.1.1. Analiza statistică în funcție de vârstă	65
3.1.1.2. Analiza statistică în funcție de sex	66
3.1.1.3. Analiza statistică în funcție de mediul de proveniență	66
3.1.2. Analiza statistică a parametrilor clinici	67
3.1.3. Analiza statistică a parametrilor imagistici	68
3.1.4. Evaluarea stadiului tumoral	72
3.1.4.1. Localizarea tumorii primare	72
3.1.4.2. Stadializarea TNM a tumorii primare	72
3.1.5. Posibilități terapeutice	75
3.1.5.1. Tratamentul chirurgical cu viză paliativă	75
3.2. Implicațiile clinicobiologice și imagistice ale tratamentului chirurgical cu viză curativă în neoplasmul pancreatic	77
3.2.1. Date demografice	77
3.2.2. Parametri preoperatori	79
3.2.3. Tehnici chirurgicale aplicate pe lotul studiat	87
3.2.3.1. Duodenopancreatectomia cefalică	87
3.2.3.2. Splenopancreatectomia caudală	93
3.2.4. Parametri post-operatori	95
3.2.4.1. Administrarea somatostatinei	97
3.2.5. Complicații post-operatorii	98

3.3. Analiza statistică a caracteristicilor morfopatologice și imunhistochimice ale adenocarcinomului pancreatic	104
3.3.1. Aspectele morfopatologice ale neoplasmului pancreatic	104
3.3.2. Determinarea imunhistochimică a E-cadherinei	111
3.3.3. Determinarea imunhistochimică a HER2-neu	115
3.3.4. Determinarea imunhistochimică a EGFR	117
3.4. Implicațiile parametrilor clinicobiologici, anatomopatologici și imunhistochimici în supraviețuirea pacienților cu neoplasm pancreatic	119
3.4.1. Parametri demografici	119
3.4.2. Parametri tumorali	120
Discuții	131
Concluzii	153
Perspective de viitor	155
Bibliografie	157

Teza de doctorat cuprinde:

-  Un total de 169 de pagini dintre care partea generala ocupa 49 de pagini
-  Iconografia este alcătuită din 115 de figuri și 33 de tabele
-  Referintele bibliografice cuprind 391 de itemi din literatura națională și internațională
-  Lista de articole publicate in timpul stagiului doctoral: 1 articol BDI și 2 articole ISI ca prim autor

Notă: Rezumatul redă selectiv iconografia și bibliografia din text.

Cuvinte cheie: cancer pancreatic, imunohistochimie, E-cadherina, EGFR, HER2-neu

1. Introducere

Pancreasul a fost unul din ultimele organe ale cavității abdominale, asupra căruia anatomiștii, fiziopatologii, medicii și chirurgii și-au îndreptat atenția. Cea mai timpurie descriere cunoscută a cancerului pancreatic a fost furnizată în 1761 de către Giovanni Battista Morgagni, anatomopatolog italian care și-a desfășurat cea mai mare perioadă a carierei la Universitatea din Padova, care a raportat prezența leziunilor la nivel pancreatic, dar lipsa unui microscop și a unui raport histologic la acea vreme au făcut posibilă doar ridicarea supoziției unui diagnostic de cancer pancreatic (1, 2).

În 1912, Walther Carl Eduard Kausch, un chirurg german, a efectuat prima pancreatico-duodenectomie reușită în două etape, iar doi ani mai târziu, Georg Hirschel a descris prima pancreatico-duodenectomie realizată cu succes într-o singură etapă (3). În 1937, Alexander Brunschwig a extins indicația pentru pancreatico-duodenectomie pentru a include cancerul capului pancreasului (4).

În anii 1980 și 1990, un declin dramatic al mortalității spitalicești a fost realizat în mai multe centre, iar în ultimii ani s-a demonstrat că rata mortalității ar putea fi redusă la sub 5% prin concentrarea experienței în centre specializate (4).

După anii '90 s-a înregistrat o dezvoltare a tehnologiei imagistice de diagnostic care oferă o acuratețe în stadializarea cancerului pancreatic atât de necesară pentru stabilirea unei conduite terapeutice

adecvate. În tot acest tip s-au perfecționat și tehnicile operatorii, existând centre specializate de chirurgie pancreatică, acestea conducând la scurtarea timpului operator, la diminuarea ratei complicațiilor și reducerea perioadei de spitalizare (5) .

Pe măsură ce adunăm mai multe informații genomice, proteomice și imune ale celulelor neoplazice pancreatice și acumulăm dovezi despre acest tip de cancer, aprofundăm abordările de tratament cu ținta moleculară, eforturile asociațiilor de cancer și ale centrelor de cercetare oncologică vor juca un rol important în furnizarea accesului pacienților la abordări personalizate de tratament, astfel încât să poată fi testate ipoteze privind valoarea predictivă a markerilor tumorali (6).

Multe studii sunt în curs de investigare a imunoterapiei pentru tratamentul adenocarcinomului pancreatic. Această neoplazie este cunoscută pentru impactul imunosupresor asupra organismului, ceea ce face ca abordările imunoterapeutice care au fost folosite cu succes în alte tipuri de cancer să fie inefficiente ca agenți singulari în abordul terapeutic al leziunilor majore ale pancreasului. Terapia imună schimbă actuala paradigmă de tratament pentru malignitate, în special prin dezvoltarea recentă de anticorpi care pot modula căile de control imunitar (10).

Rezultatele preliminare sugerează că aceste tactici pot avea succes în combaterea imunosupresiei, dar nu duc la moartea celulelor canceroase. Prin urmare, accentul s-a mutat pe descoperirea unei combinații de inhibitori ai punctului de control cu o strategie de vaccin

terapeutic sau alți agenți, cum ar fi chimioterapia sau radiațiile (5,6).

2. Scopul și obiectivele studiului

Tumorile maligne pancreatice reprezintă o problemă de sănătate publică menținând printre cele mai rapide rate de progresie în ciuda decadelor de cercetări conduse în scopul unei mai bune înțelegeri a biologiei moleculare și a căilor de semnalizare celulară. Posibilitățile terapeutice limitate dependente de stadiul avansat în momentul primului diagnostic, de anatomia pancreasului care limitează posibilitățile diagnostice și întârzie primul diagnostic.

Obiectivele specifice în realizarea acestei teze au fost:

- I. Studiul biomarkerilor serici pentru cancerul pancreatic rezecabil pentru a decela de factori de prognostic pentru cancer pancreatic rezecabil
- II. Clasificarea factorilor de risc clinici și histopatologici pentru apariția cancerului pancreatic
- III. Caracterizarea structurii morfologice a adenocarcinomului ductal pancreatic (PDAC), analiza pTNM, gradul, manifestări de creștere invazivă
- IV. Evaluarea rezultatelor rezecțiilor pancreatice în raport cu durata intervențiilor chirurgicale, factorii locali (variante anatomice ale arterelor hepatice în duodenopancreatoc-tomii și implicațiile lor în alegerea căii de abord

chirurgical), complicațiile, durata spitalizării și mortalitatea;

- V. Evaluarea profilului molecular al PDAC - evaluarea imunohistochimică, analizând frecvența și extensia expresiei și gradul de concordanță în ceea ce privește expresia tisulară a EGFR, HER 2 -neu și E-caderinei în cancerul pancreatic primar, pentru a elucida importanța acestor molecule pentru tratamentul bolii diseminate;
- VI. Detectarea supraviețuirii pacienților afectați de PDAC tratați chirurgical și factorii care o influențează;

Obiectivele secundare au constat în:

- I. Decelarea grupelor de risc în apariția cancerului pancreatic
- II. Optimizarea algoritmului de tratament complementar (chimioterapie și/sau radioterapie) la bolnavii de neoplasm pancreatic
- III. Detectarea factorilor cu impact asupra apariția recidivelor (factori biologici, imunohistochimici) și a modalităților de influențare a acestora
- IV. Optimizarea urmăririi oncologice, ca factor de îmbunătățire a prognosticului vital și funcțional al pacientului cu tumori maligne pancreatice

3. Material și metodă

Cercetarea de față reprezintă un studiu realizat pe un lot de 349 pacienți diagnosticați cu cancer pancreatic în Clinicile I și II Chirurgie ale Spitalului Clinic

Județean de Urgențe „Sf. Spiridon” din Iași într-un interval de 11 ani cuprins între ianuarie 2005 și decembrie 2015.

Studiului a fost realizat retrospective iar datele au fost centralizate cu ajutorul sistemului informatizat al spitalului (INFOWORD), analiza foilor de observație, a protocoalelor operatorii și a buletinelor de analiza histopatologica.

Un număr de 81 de pacienți au beneficiat de intervenții chirurgicale cu viză curativă raportate la localizarea procesului tumoral, iar restul de 268 de pacienți au fost supuși intervenției chirurgicale în scop diagnostic sau pentru tratament paliativ.

În cadrul lotului pacienților cu rezecții pancreatice curative am realizat o baterie de teste imunohistochimice pe blocurile de parafină existente la arhiva serviciului de anatomie patologică cu evaluarea expresiei E-cadherinei, EGFR și HER 2-neu.

Urmărirea clinico – biologică și imagistică a acestor pacienți a fost realizată până în iunie 2018 moment în care am finalizat prelucrarea statistică a datelor. Introducerea subiecților în lotul de studiu a fost realizată pe baza criteriilor de includere și a celor de excludere.

Criteriile de includere:

- ▣ pacienți cu neoplasm pancreatic diagnosticat pe baza explorărilor imagistice și biologice sau a examenului anatomo-patologic,
- ▣ stadializarea tumorilor pancreatice cu ajutorul explorărilor clinico-biologice și imagistice,

- ▣ semnarea consimțământului informat conform legislației în vigoare, consimțământ anexat la acest raport științific

Criterii de excludere:

- ▣ refuzul pacienților de a participa la investigațiile clinico-paraclinice sau a conduitei terapeutice recomandate
- ▣ pierderea din evidența a pacienților din momentul diagnosticului până la terminarea studiilor doctorale sau a decesului
- ▣ pacienti sub 18 ani
- ▣ pacienti decedati de altă cauză decât neoplasmul pancreatic

Analiza statistică a fost efectuată utilizând pachetul software statistic IBM SPSS Statistics Version 20.0 (International Business Machines Corp., Armonk, New York, SUA). Intervalul de încredere (CI) a fost invariabil calculat prin software-ul de analiză a intervalului de încredere. Pentru analiza supraviețuirii, metoda Kaplan-Meier a fost utilizată cu testul log-rank și cu modelul riscului proporțional Cox. Valorile $P \leq 0,05$ au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic pentru toate analizele.

4. Rezultate

4.1. Analiza statistică a parametrilor clinico-paraclinici și perioperatori

Studiul doctoral a fost realizat retrospectiv pe o perioadă de 11 ani, și anume între 2005 și 2015, în care au fost incluși pacienții diagnosticați cu tumori maligne

pancreatice în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Sfântul Spiridon, Clinica I și II Chirurgie și care au beneficiat de tratament chirurgical cu viză paleativă și curativă. În acest interval au fost identificați 349 de pacienți, cu vârste cuprinse între 31 și 91 de ani, cu o vârstă medie de 69.33 ani (Tab 4.1.I).

Tabel 4.1.I. Distribuția pacienților pe anii de studiu în funcție de vârstă

ANI DE STUDIU	VÂRSTA							TOTAL
	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	>90	
2005	1	0	3	5	1	0	1	11
2006	0	2	9	8	5	3	1	28
2007	0	0	6	13	15	8	2	44
2008	1	2	10	9	10	6	0	38
2009	0	1	8	18	10	9	1	47
2010	0	0	7	14	17	3	1	42
2011	0	0	9	14	11	4	0	38
2012	1	4	6	3	6	5	0	25
2013	0	0	2	5	9	5	0	21
2014	0	1	1	10	9	5	0	26
2015	0	2	2	15	6	2	1	28
Total	3	12	63	115	99	50	7	349

Icterul sclerotegumentar a reprezentat simptomul dominant ce a determinat adresabilitate la medic (65,90%), fiind o consecință directă a statusului tumoral local în 94.6 % din cazuri și în 5,4% din cazuri secundar diseminărilor secundare hepatice. Durerea a reprezentat de asemenea un factor important în simptomatologia de debut, fiind întâlnită în proporție de 43.26%, mai frecvent asociată cu leziunile corporeocaudale aceasta

reprezentând motivația acestor pacienți pentru adresabilitatea la medic.

Alte simptome nespecifice precum astenia fizică sau scăderea ponderală marcată (> 10 kg în ultimele 3 luni) au fost declarate cu o pondere mai mica, dar cu impact important asupra calității vieții și a statusului de performanță a pacienților. În 4 cazuri simptomatologia de debut a fost reprezentată de hemoragia digestivă superioară (HDS) secundară extensiei tumorale intragastrice (1 caz) sau intraduodenale (3 cazuri) (Tab 4.1.II).

Tabel 4.1.II Analiza statistică a semnelor și simptomelor asociate neoplasmului pancreatic

ANALIZA DESCRIPTIVĂ A SIMPTOMATOLOGIEI						
		Statistic	Bias	Std. Error	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Astenia fizică	N	349	0	0	349	349
	Sum (%)	108 (28.02)				
	Mean	.08	.00	.01	.05	.11
	Std. Deviation	.272	-.001	.023	.222	.312
Icter	N	349	0	0	349	349
	Sum (%)	230 (65.90)				
	Mean	.66	.00	.02	.63	.70
	Std. Deviation	.474	.000	.006	.460	.484
Durere	N	349	0	0	349	349
	Sum (%)	151 (43.26)				
	Mean	.43	.00	.03	.39	.49
	Std. Deviation	.496	-.001	.004	.487	.501

Stenoză digestivă	N	349	0	0	349	349
	Sum (%)	43 (12.32)				
	Mean	.12	.00	.02	.09	.16
	Std. Deviation	.330	-.001	.020	.289	.365
Scădere ponderală	N	349	0	0	349	349
	Sum (%)	52 (9.16)				
	Mean	.09	.00	.01	.07	.12
	Std. Deviation	.289	-.001	.021	.249	.326
HDS	N	349	0	0	349	349
	Sum (%)	4 (1.14)				
	Mean	.01	.00	.01	.00	.02
	Std. Deviation	.107	-.004	.029	.054	.150
Valid N	N	349	0	0	349	349

Analiza statistic a simptomatologiei de debut în raport cu localizarea leziunilor decelează corelații semnificativ statistice puternice cu privire la icter, durere și mai slabe în privința scăderii ponderale (tab. 4.1.III).

Tabel 4.1.III. Analiza simptomatologiei în raport cu localizarea leziunii primare

		Inapete nță	Icter	Dure re	Stenoză digestivă	Scadere ponderal ă marcată
Localiza rea tumorii primare	Pearson Correlati on	-.076	-. .413 **	.185* *	.105	.145**
	Sig. (2- tailed)	.157	.000	.001	.050	.007
	N	349	349	349	348	348
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).						

Icterul sclerotegumentar a reprezentat simptomul dominant în leziunile cefalopancreatice, prezentând un debut lent pe parcursul a câteva zile, săptămâni, fiind însoțite de urini hipercrome și scaune acolice la valori mai mari de 3 mg/dl. Prezența sindromului dureros abdominal a fost întâlnit preponderant în localizările cefalice și corporeale precum și în leziunile de mari dimensiuni însoțite de sindrom de plex celiac.

Stadializarea neoplasmului pancreatic s-a realizat pe criterii clinico-biologice și imagistice, coroborate cu descoperile intraoperatorii. Stadializarea tumorilor pancreatice a fost realizată conform AJCC (American Joint Committee on Cancer) ediția a 8-a din 2018. Majoritatea pacienților introduși în acest studiu au prezentat tumori de mari dimensiuni, în stadiul tumoral T3 sau T4, acestea reprezentând aproximativ 90% din cazuri. Tumorile T2 au reprezentat doar 6.88 %. Diagnosticarea tumorilor pancreatice în stadiul T1 a fost incidentală, acestea au fost decelate computer tomografic în contextual unei patologii asociate sau a unei simptomatologii fruste.

Afectarea ganglionară a fost decelată la 92.84% din pacienți, cea mai mare pondere prezentând stadiul N1 (60.46%), iar în 32.38% din cazuri s-a decelat la momentul primului diagnostic stadiul N2. Prezența metastazelor a fost evidențiată în 45% din cazuri, cel mai frecvent întâlnite fiind cele hepatice (25%), urmate de cele peritoneale (7%). Evaluarea clinico-biologică și imagistică a pacienților a mai relevat leziuni secundare osoase, pulmonare și la 1 pacienta s-a constatat prezența metastazelor cerebrale multiple (fig. 4.1.1).

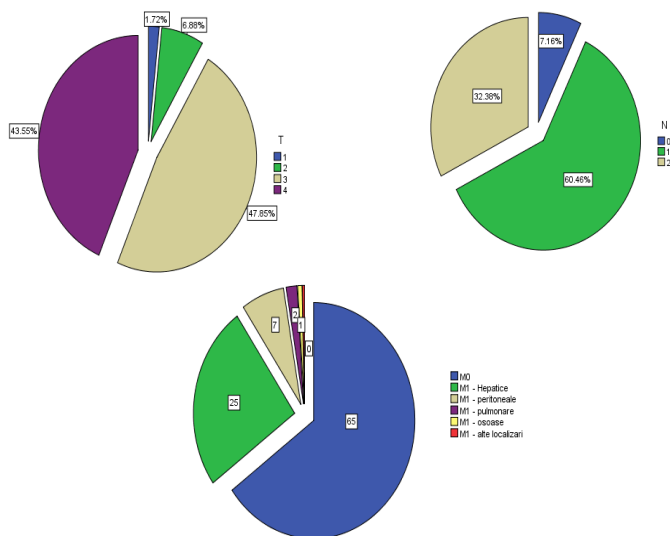


Fig. 4.1.1 Repartiția cazurilor în funcție de stadializarea TMN

Analiza statistică a stadiului tumoral în raport cu implicarea ganglionară a evidențiat metastaze ganglionare asociate cu stadiile tumorale avansate local (T3 și T4), cu o pondere mai mare a stadiului N2 la pacienții cu tumori T3, fără a se decela corelații semnificative statistic între acestea (tab. 4.1.IV).

Tabel 4.1.IV. Corelații între stadiul tumorii primare și cel ganglionar			
		STADIUL TUMORII	STADIUL GANGLIONAR
STADIUL TUMORII	Pearson Correlation	1	.137*
	Sig. (2-tailed)		.010
	N	349	349
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).			

Prezența metastazelor la distanță a fost evidențiată la cazurile cu tumori T3 sau T4 (fig 3.1.4.2.3), fiind raportată o corelație semnificativ statistic între stadiul tumoral și leziunile secundare la distanță (tab. 4.1.V).

Tabel 4.1.V. Corelații între stadiul tumorii primare și metastaze

		STADIUL TUMORII	METASTAZE
STADIUL TUMORII	Pearson Correlation	1	.348**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	349	349
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).			

Toți pacienții din lotul studiat au beneficiat de intervenție chirurgicală fie în scop diagnostic (laparoscopie sau laparotomie exploratorie permițând realizarea bilanțului leziunilor, evaluarea extensiei locale și biopsie), fie în scop terapeutic. Procedurile chirurgicale realizate au fost cu viză curativă (rezeckii pancreatice) sau cu viză paleativă (tab.4.1.VI).

Tabel 4.1.VI Distribuția pacienților în funcție de intervenția chirurgicală

INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ	NR. CAZURI	%
Laparoscopie exploratorie	13	3.72
Laparotomie exploratorie	24	6.87
Anastomoă biliodigestivă	139	39.82
Gastroenteroanastomoză	25	7.16
Dublă derivație digestivă	42	12.03
Dublă derivație digestivă în 2 timpi	11	3.15
Rezeckie pancreatică	81	23.20
Colecistostomă	8	2.29
Splahnicectomie	6	1.71

Statusul locoregional, prezența metastazelor ganglionare si la distanță sunt factorii decisive în stabilirea conduitei terapeutice.

În lotul studiat au fost identificați 81 de pacienți (23.20%) care au beneficiat de tratament chirurgical cu viza curativă. Distribuția acestora pe ani a menținut aceleași caracteristici cu lotul general.

Vârsta pacienților care au beneficiat de rezecții pancreatice a fost cuprinsă între 31 și 79 de ani, cu o vârstă medie de 61.54, această patologie neoplazică fiind apanajul perioadei a doua de viață.

Evaluarea markerului tumoral CA 19-9 în raport cu caracteristicile tumorii primare a evidențiat corelații semnificativ statistice între nivelul CA19-9 și invazia limfatică, prin asocierea valorilor >200 UI/ml cu prezența constant a invaziei limfatice intratumorale (tab. 4.1.VII).

Tabel 4.1.VII. Analiza corelațiilor dintre CA19-9 și caracteristicile tumorilor

		CA 19-9	Cla sif. G	Cla sif. T	Clas if. N	Invaz ie vasc ulara	invazi e perine urala	Invaz ie limfa tica
CA 19-9	Pearson Correlation	1	.032	-.120	.060	.367**	-.039	.389*
	Sig. (2-tailed)		.796	.358	.908	.089	.804	.012
	N	81	81	81	81	81	81	81
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).								

Rezecțiile pancreatice de tipul duodeno-pancreatectomiilor s-au asociat cu un număr mai mare de zile de spitalizare postoperatorie, această fiind o intervenție chirurgicală cu un grad de complexitate mult mai ridicat comparativ cu splenopancreatectomiile distale și fiind asociate cu o rată mai mare de complicații postoperatorii (fig. 4.1.2)

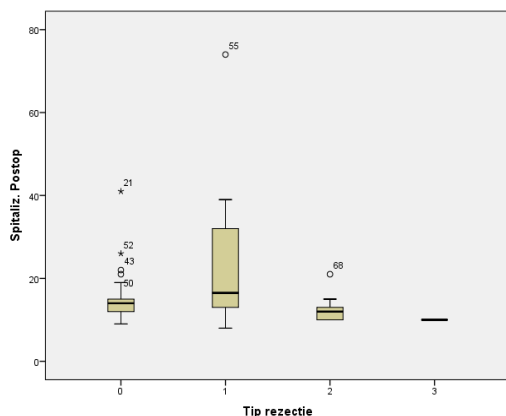


Fig. 4.1.2. Analiza zilelor de spitalizare în raport cu tipul intervenției chirurgicale (0- DPC tip Whipple, 1- DPC cu preservare de pilor, 2- splenopancreatectomie caudală , 3 - splenopancreatectomie cvasitotală)

Rezeecțiile pancreatice sunt intervenții de mare amploare, grevate de multiple complicații, acestea fiind mult mai frecvente în cazul rezeecțiilor cefalopancreatice comparative cu cele distale (fig. 4.1.3).

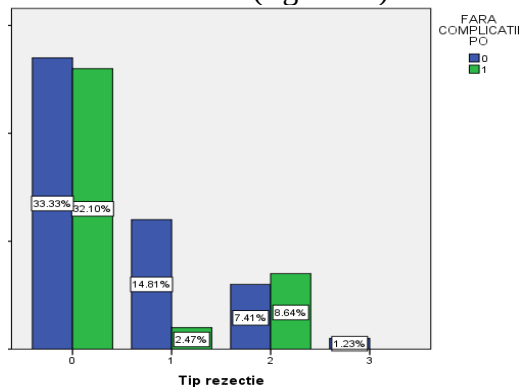


Fig. 4.1.3 Distribuția complicațiilor în raport cu tipul intervenției
DPC tip Whipple, 1- DPC cu preservare de pilor, 2- splenopancreatectomie caudală , 3 - splenopancreatectomie cvasitotală

Incidența totală a complicațiilor a fost de 46.92%, cel mai frecvent fiind întâlnită fistula pancreatică și evacuarea gastrică întârziată (tab. 4.1.VIII).

Tabel 4.1.VIII. Complicații postoperatorii			
		N (%)	Std. Deviation
Fara complicatii postoperatorii	81	43 (53.08)	.498
Fistula pancreatica	81	11(13.58)	.418
Evacuare gastrica intarziata	81	11(13.58)	.316
Pancreatită de bont	81	10(12.34)	.300
Fistula biliara	81	5 (6.17)	.218
Fistula digestiva	81	2 (2.46)	.156
Hemoperitoneu	81	5 (6.17)	.300
Abces intraabdominal	81	6 (7.40)	.242
Infectii plaga	81	7 (8.64)	.418
Evisceratii	81	1 (1.23)	.111
Mortalitate perioperatorie	81	14(17.28)	.347

În lotul studiat fistula pancreatică a fost mai frecvent întâlnită la pacienții cu duodenopancreatectomii, comparativ cu cei cu pancreatectomii distale la care numărul acestora a fost redus și de asemenea amploarea fistulei a fost autolimitantă (tab. 3.2.5.II), fără a se înregistra diferențe cu impact statistic. Factorii care au contribuit la apariția acestor complicații au fost de ordin local (structura moale a pancreasului, leziuni inflamatorii asociate, obezitate) sau de ordin tehnic (hemostază precară, lipsa etanșeității anastomozei, expunerea necorespunzătoare a structurilor).

4.2. Analiza statistică a caracteristicilor morfopatologice și imunohistochimice ale adenocarcinomului pancreatic

Analiza histologică a pieselor de rezecție a oferit informații privind caracteristicile macroscopice și de

microscopie ale tumorilor maligne pancreatice (fig. 4.2.1).

În studiul nostru am stabilit diagnosticul de certitudine prin examen anatomopatologic realizat asupra tumorii primare, expediată laboratorului de specialitate la cel mai scurt timp după extragerea din cavitatea peritoneală pentru a se realiza o preservare corespunzătoare și o fixare în condiții optime.

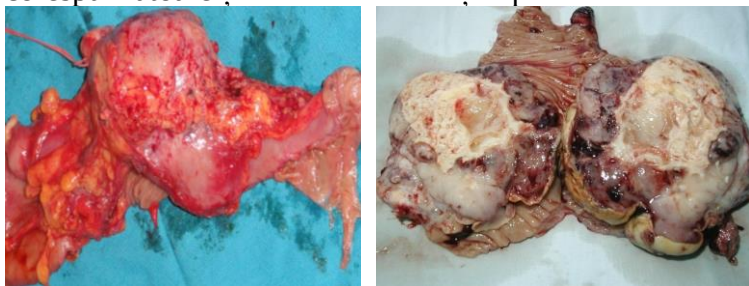
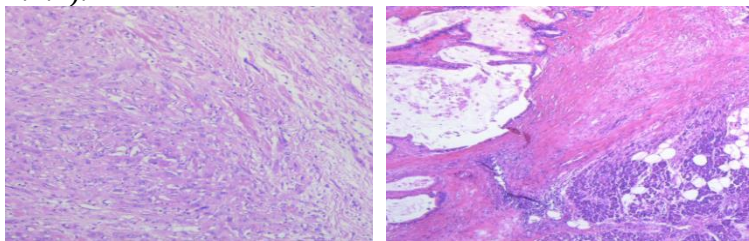


Fig. 4.2.1. Colecția Clinicilor I-II Chirurgie. Aspect macroscopic al tumorii pancreatice la momentul extragerii piesei de rezecție din cavitatea peritoneală și după fixarea în formol

La 78 de pacienți a fost identificat adenocarcinom și în 3 cazuri au fost decelate chistadenocarcinomane, însă toate au avut caracter invaziv, nefiind decelate cazuri de carcinom in situ (fig 4.2.2).



He 10x

HE 40x

Fig.4.2.2 Aspectul microscopic al adenocarcinoamelor pancreatice după colorația cu hematoxină eozină (He)

Analiza statistică a stadiului tumorii primare în raport cu grading-ul tumoral, stadiul ganglionilor și prezența marginilor de rezecție a evidențiat corelații semnificativ statistic între stadiul tumoral și grading, fără a se decela în lotul studiat a unei asocieri între stadiului local a tumorii primare și prezența metastazelor ganglionare, acestea fiind decelate și în stadiile T1 sau cu decelarea microscopică de margini pozitive la nivelul piesei de rezecție (tab. 4.2.I)

Tabel 4.2.I Corelații statistice ale grading-ului tumoral				
		Grading tumoral	Margini rezecție	Stadiul ganglionar
Stadiul T tumoral	Pearson Correlation	.265*	.000	.193
	Sig. (2-tailed)	.017	1.000	.084
	N	81	81	81
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).				

Asocierea invaziei perineurale și limfo -vasculare nu prezentat corelații semnificativ statistic în raport cu stadializarea sau garding-ul tumoral însă s-au decelat corelații puternice între prezența invaziei perineurale și invazia limfatică ($p=0.00238$) și în special cu cea vasculară ($p= 0,000385$), dar și cu rezecția R0 (tab. 4.2.II).

Tabel 4.2.II Corelații ale parametrilor morfopatologici

		Invazie vascula - ra	Invazie perine- urala	Stadiul T tumoral	Stadiul N	Rezectie R0
Invazia vasculara	Pearson Correlat ion	1	.385**	-.030	181	-.289**
	Sig. (2-tailed)		.000	.795	.107	.009
	N	80	80	80	80	80

Invazie perine urala	Pearson Correlat ion	.385**	1	.111	.311**	-.230*
	Sig. (2- tailed)	.000		.322	..005	.039
	N	80	81	81	81	81
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).						
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).						

Invazia perineurală a fost reprezentat un factor de prognostic negativ fiind corelată semnificativ statistic cu prezența metastazelor ganglionare, aceasta invazie reprezentând una din căile de metastazare la distanță.

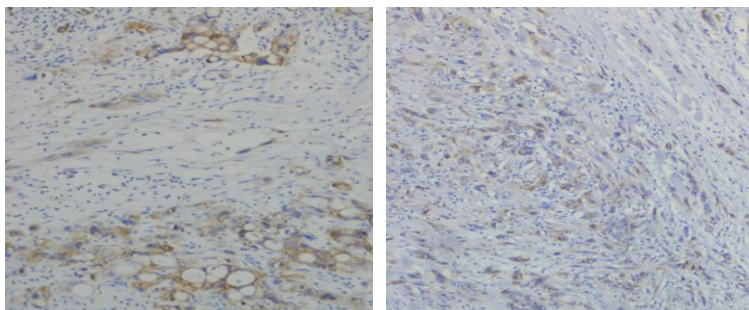
Determinarea imunohistochimică a E-cadherinei

Evaluarea marcajului e-cadherinei a fost realizată prin tehnica Envision over - night după incubarea anticorpului (Clona EP700Y). Stabilirea rezultatelor a fost realizată prin microscopia vizuală convențională și metodele computerizate de analiză a imaginii.

Etichetarea imunogenică a E-caderinei a fost considerată:

- ✚ absentă atunci când marcajul a fost absentă sau prezentă în <5% din celulele canceroase.
- ✚ prezentă dacă intensitatea fixării a fost puternică (2+) sau slabă (1+) și dacă amplexarea a fost mai mare sau egală cu 5% din celulele canceroase.

Adenocarcinomul pancreatic slab diferențiat a fost mai susceptibil la pierderea expresiei e-caderinei comparative cu cel bine și moderat diferențiat, constatând că cancerule cu pierdere parțială de e-cadherin au fost mai predispuse să fie slab diferențiate (fig. 4.2.3).



E-caderina x4 - intensitate 1 E-caderina x10 - pierdere difuză
Fig. 4.2.3 Determinarea imunohistochimică cantitativă a E-caderinei
cu intensități diferite în țesutul tumoral

Scorul E-caderinei a prezentat o asociere puternică din punct de vedere statistic cu gradul de diferențiere tumorală, dar desigur mai puțin importantă a existat o asociere semnificativă și între stadiul T al tumorii și mărimea pierderii e-cadherinei (tab.4.2.III).

		Gradi ng	Stad iul tum oral	Metasta ze ganglio nare	Invaz ie limfa tica	Invazi e vascul ara	Invazie perineur ala
Scor E- cader ină	Pearson Correlati on	-.514*	-.220*	-.054	-.217	-.088	-.120
	Sig. (2- tailed)	.000	.049	.633	.054	.432	.284
	N	81	81	81	81	81	81
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).							
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).							

Am comparat supraviețuirea pacientului cu expresia e-cadherinei clasificată fie ca fiind intactă, fie ca orice pierdere de exprimare. Supraviețuirea mediană la pacienții cu etichetă intactă a cancerului de tip e-

cadherin a fost de 13.6 luni, în timp ce pentru cei cu pierdere completă a etichetei tumorale e-cadherin, au fost doar 3 luni (tab. 3.4.2.IV) Când au fost comparate într-o manieră pereche, a existat o diferență semnificativă statistic de supraviețuire între pacienții a căror cancer aveau etichetare e-cadherină intactă față de cele cu pierdere parțială de e-cadherină și cele cu pierderea totală de cadherină ($p=0.007$) (Fig. 4.2.4).

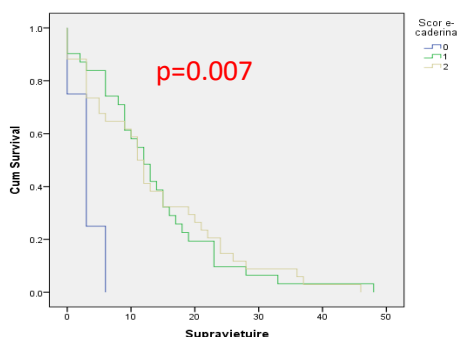


Fig. 3.4.2.15 Curba de supraviețuire în raport cu E-cadherina

Determinarea imunohistochimică a HER2-neu

Evaluarea rezultatelor IHC ale marcajului cu Her 2-neu a fost posibilă la nivelul tuturor adenocarcinoamelor pancreatice rezecate.

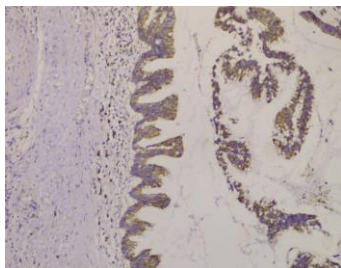
Protocolul pentru examenul imunohistochimic utilizat în identificarea Her 2-neu a constat în demascarea antigenică la pH6, diluție 1/100 și incubarea anticorpului (Clona CB11) overnight, ceea ce a permis evaluarea cu ajutorul suportului tehnic al Laboratorului de Anatomie Patologică a prezenței markerului în țesutul tumoral de la nivelul blocurilor de parafină.

Conform ghidurilor de punctare, cazurile examinate au fost clasificate după cum urmează:

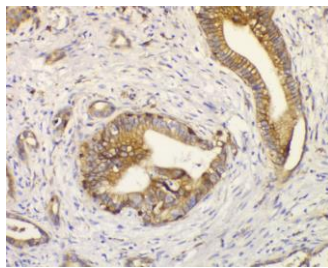
- ✚ Scor 0: fără colorare sau colorare în mai puțin de 10% din celulele tumorale;
- ✚ Scor 1+: colorație slabă, incompletă a membranei în mai mult de 10% din celulele tumorale;
- ✚ Scor 2+: colorarea membranară completă slabă sau moderată în mai mult de 10% din celulele tumorale
- ✚ Scor 3+: colorație puternică completă la nivel membranar în mai mult de 10% din celulele tumorale.

Scorurile 0 și 1+ au fost considerate negative pentru exprimarea HER2 / neu în timp ce 2+ și 3+ au fost considerate pozitive (supraexprimare).

Evaluarea marcajelor a permis evaluarea a 58 % din cazuri ca fiind 0 și 9% cu o colorație slabă (scor 1+). Supraexprimarea a fost evidentă în 33% din cazuri (scor 2+ și 3+) (fig 4.2.5).



Scor 2 x10



Sor 3 x20

Fig. 4.2.5 Determinarea imunohistochimică a HER 2-neu

Analiza statistică a corelațiilor marcajului cu HER 2-neu cu aspectele morfologice tumorale și a modificărilor parenchimotoase peritumorale a identificat

o puternică asociere cu grading-ul tumoral și una mai puțin puternică în ceea ce privește prezența leziunilor de pancreatită (tab. 4.2.IV).

Tabel 4.2.IV. Analiza relației HER 2-neu și caracteristicile tumorale									
		Grading	Pancreatita	Lez PA N-IN	Displazie intraductala	IM PN	Invazie vasculara	Invasie perineurala	Invasie limfatică
HER 2-neu	Pearson Correlation	.308*	.321*	.038	-.245	-.163	-.082	.020	.055
	Sig. (2-tailed)	.005	.012	.759	.059	.216	.465	.858	.630
	N	81	81	81	81	81	81	81	81
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed). **. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).									

Impactul marcajului intens cu HER 2-neu nu a fost semnificativ statistic asupra curbelor de supraviețuire ($p=0,489$) (fig. 4.2.6).

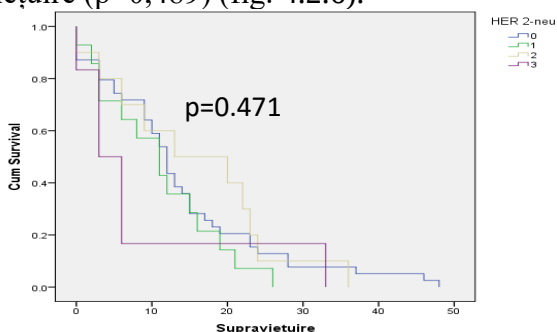
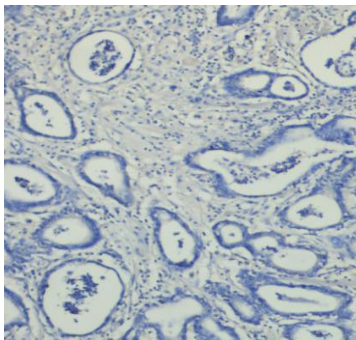


Fig. 4.2.6 Curba de supraviețuire în funcție de expresia HER 2-neu

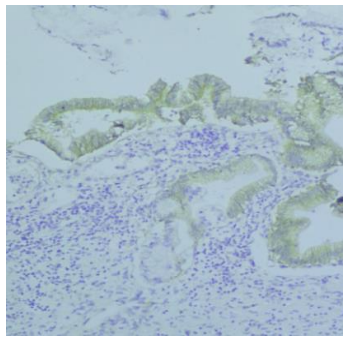
Determinarea imunohistochimică a EGFR

Evaluarea marcajului pentru EGFR a fost realizată la toți pacienții iar scala utilizată pentru subclasarea colorației este următoarea, în concordanță cu instrucțiunile producătorului:

- ✚ Scor 0: colorare membranară absentă sau în mai puțin de 10% din celulele tumorale;
- ✚ Scor 1+: colorație membranară slabă și incompletă în mai mult de 10% din celulele tumorale;
- ✚ Scor 2+: colorarea membranară completă slabă sau moderată în mai mult de 10% din celulele tumorale
- ✚ Scor 3+: colorație membranară completă puternică, în mai mult de 10% din celulele tumorale.



Scor 0 x 10



Scor 1 x 10

Fig. 4.2.7. Determinarea imunohistochimică a EGFR și evaluarea scorurilor de marcaj în diverse scale de augmentare microscopică

Scorul 0 și 1+ a reprezentat exprimarea normală a EGFR iar scorul 2+ și 3+ supraexpresie a EGFR (fig. 4.2.7).

Supraexprimarea EGFR în adenocarcinoamele pancreatice a fost decelată în 35% din cazuri. Din cele 81 de adenocarcinoame, 11% au prezentat scor 3+ sau mai multe etichete, iar 24% scor 2 +.

Hiperexpresia EGFR a fost mai frecvent asociată în tumorile slab diferențiate, fiind asociate cu peste 50 % din aceste tumori. Evaluarea corelațiilor supreexprimării EGFR cu aspectele morfopatologice ale tumorii decelează o asociere semnificativ statistic cu gradingul tumoral și de asemenea cu prezența hipermarcajului HER 2-neu (tab. 4.2.V).

Tabel 4.2.V Analiza relației EGFR și caracteristicile tumorale							
		HER 2-neu	Grading	Invazie limfatică	Invazie perineurală	Invazie vasculară	Clasif. T
EGFR	Pearson Correlație	.228*	.248*	-.156	-.093	.059	-.103
	Sig. (2-tailed)	.041	.026	.166	.410	.603	.410
	N	81	81	81	81	81	81
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).							

Vârsta pacienților, sexul, stadiu tumoral, invazia perineurală sau limfo-vasculară nu a avut o corelație semnificativă cu supraexprimarea EGFR.

Evaluarea marcajului EGFR în țesutul tumoral în raport cu supraviețuirea pacienților cu neoplasm pancreatic a identificat o supraviețuire medie de 15.1 luni la cei cu absența sau marcaj minim pentru EGFR, în timp ce hiperexpresia acestuia a fost asociată cu reducere ratei de supraviețuire la 11.7 luni respectiv 10.3 luni pentru pacienții cu hipermarcaj 2+, respective 3+. Analiza statistică nu a decelat o diferență statistică între

supraviețuirea medie și augmentarea expresiei EGFR la nivel tumoral ($p=0.274$) (tab 4.2.VI).

Tabel 4.2.VI Analiza supraviețuirii în raport cu expresia EGFR

EGFR	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper			Lower	Upper
0	15.152	2.302	10.640	19.663	11.000	1.148	8.749	13.251
1	9.250	2.323	4.697	13.803	6.000	3.000	.120	11.880
2	11.786	2.039	7.790	15.781	12.000	3.118	5.889	18.111
3	10.389	2.193	6.090	14.688	6.000	2.828	.456	11.544
Overall	12.884	1.325	10.287	15.481	11.000	.923	9.191	12.809

Supraviețuirea medie a pacienților selectați în studiul curent are o curbă descendentă, influențată de agresivitatea caracteristică neoplasmului pancreatic, acesta crescând de la 7.3 luni în lotul general la 13.5 luni la cei cu intervenții chirurgicale cu viză curativă cu limite între 3 luni și 48 de luni.

5. Discuții

Cancerul pancreatic nu se situează printre tumorile cu cea mai mare incidență, dar, cu toate acestea, reprezintă a șaptea cauză principală a mortalității prin cancer în țările industrializate, fiind cunoscute prin agresivitatea lor (7, 8). Rata generală de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 6% și o rată medie de supraviețuire care variază de la aproximativ 2 ani la boala rezecabilă până la câteva luni în cazul bolii locale avansate sau metastatice (9,10).

În acest studiu s-a înregistrat o incidență mai mare la sexul masculin comparativ cu cel feminin (50.43: 49,57%), cu toate că adresabilitatea în stadii operabile a fost mai mare la sexul feminin. De asemenea am raportat o creștere a incidenței cancerului pancreatic în intervalul de vârstă 60-79 de ani, aceste constatări fiind regăsite și în literatura de specialitate anterior prezentată (7,9,11).

Valoarea nivelurilor plasmatice preoperatorii a CA 19-9 pentru a prezice stadiul cancerului pancreatic și a stabili rezecabilitatea a fost studiat pe larg (12). Kim et al. evaluat CA 19-9 niveluri serice la 114 pacienți cu cancer pancreatic care a fost supus rezecției pancreatice (n = 72) sau paliativ chirurgiei tip bypass (n = 42). Acești autori au raportat un aspect pozitiv al corelației între stadiul cancerului pancreatic și media pre-operativă a nivelului seric a CA 19-9 (12). În cercetarea noastră nu am decelat o corelație între nivelul seric al CA 19-9 și stadiul tumoral, însă acest nivel a fost strâns corelat cu invazivitatea tumorală limfovasculară ($p < 0.05$) cu un prag de > 200 UI/ml.

Din cauza scăderii continue a ratei mortalității, duodenopancreatectomia cefalică a devenit astăzi o procedură de rutină efectuată pentru tumorile regiunii periampulare și a capului pancreatic, cu sau fără invazie pe axa mesenterico-portală (13). Hemoragia și complicațiile de bont pancreatic rămân preocupările majore în evaluarea morbidității postoperatorii.

Au fost observate diferențe ușoare în frecvența selecției între tipurile de operații, cel mai frecvent fiind realizate duodenopancreatectomiile tip Whipple. De exemplu, în acest studiu pancreatoduodenectomia a fost efectuată în 79.5% din cazurile de adenocarcinom pancreatic, dar în alte studii s-a efectuat fie mai puțin frecvent (64.6%), fie, dimpotrivă, și mai des, adică 91.1%.

Incidența complicațiilor în lotul nostru de studiu a fost de 46.92%, cu o mortalitate perioperatorie de 17.28%, suprapunându-se pe rezultatele obținute în alte centre.

Și alte studii au concluzionat că supraviețuirea globală pentru acești pacienți este similară în comparație cu supraviețuirea globală la pacienții cu rezecție fără ganglioni implicați (11, 14). Cu toate acestea, în recomandarea actuală a sistemului TMN, toți acești pacienți sunt clasificați ca N1 (15, 16). Cealaltă explicație posibilă pentru supraviețuirea similară pe termen lung a pacienților fără metastaze sau cu o singură metastază a ganglionilor limfatici ar putea fi atribuită biologiei agresive a adenocarcinomului pancreatic per se (17,18).

Stadiul T al adenocarcinoamelor pancreatice a fost similar cu alte studii (19). Dimensiunea tumorii este

reprezintă un factor prognostic pentru extensia extrapancreatică (20). Cu toate acestea, o serie de studii au demonstrat că pacienții cu tumori mai mari au o supraviețuire mai scurtă (21). În acest studiu, dimensiunea tumorii, caracterizată prin cel mai mare diametru, a variat între 2.1 și 6 cm. Dimensiunea medie a tumorii a fost 3.4 +/- 1.2, fiind identificate tumori mai mari de 2 cm la 76 din cazuri (93.82 %). Cazurile de adenocarcinom pancreatic au fost cel mai adesea detectate și tratate chirurgical ca pT3, ceea ce înseamnă că cancerul a invadat țesuturile extrapancreatice (343). Stadiul tumoral pT3 a constituit 94% din cazuri în studiul lui Lim et al. dar în studiul prezent au fost 98,7% cazuri care se confirmă și în descoperirile noastre (21).

Studiul prezent a furnizat mai multe explicații pe bază de patogeneză, care dezvăluie o asociere semnificativă între pT și gradul tumoral ($p < 0,05$). Astfel, un motiv pentru creșterea parametrilor pT este acela că celulele canceroase devin mai anaplazice, adică cresc gradul tumorii și, de asemenea, dezvoltă capacitatea de a invada țesutul înconjurător și vasele de sânge ($p = 0,005$). În studiul prezent și în cele mai multe alte studii, apariția N1 a fost observată în mai mult de jumătate din cazurile PDAC.

Asocierea invaziei perineurale și limfovaculară nu a prezentat corelații semnificativ statistic în raport cu stadializarea sau grading-ul tumoral însă s-au decelat corelații puternice între prezența invaziei perineurale și invazia limfatică ($p=0.00238$) și în special cu cea vasculară ($p=0.000385$), aceste aspect susținând caracterul invaziv și agresiv al carcinoamelor pancreatice.

Pierderea focală a e-caderinei este obișnuită și are o semnificație prognostică care indică faptul că mecanismele responsabile pentru pierderea focală în cadrul unui subset de celule de adenocarcinom pancreatic infiltrate sunt susceptibile de a fi semnificative din punct de vedere biologic. În concordanță cu studiile anterioare, s-a constatat că pierderea e-cadherinei a fost mai frecventă în adenocarcinoamele pancreatice slab diferențiate (22). Totuși, am constatat și o pierdere parțială de e-cadherină în cancerele pancreatice care nu au fost clasificate ca fiind slab diferențiate și au găsit adesea pierderea de expresie atât în celulele care formează glandele, cât și în cele care nu formează glanda adenocarcinoamelor pancreatice invazive.

În ceea ce privește exprimarea proteinei HER2 / neu, există numeroși anticorpi (monoclonali sau policlonali) care recunosc diferite domenii ale moleculei. De exemplu, clonele, cum ar fi CB11 sau Pab1, detectează partea intracelulară, HercepTestTM detectează membrana-intracelulară, în timp ce CBE1 sau TAB 250 reacționează cu domeniul extracelular al receptorului (22). Prin urmare, interpretarea analizei IHC depinde de selectarea epitopului antigen specific vizat de anticorpii corespunzător. Co-evaluarea stării genei cu supraexprimarea proteinelor oferă o mai bună cunoaștere și informații semnificative decât supraexprimarea proteinelor singure (23).

În studiul nostru a fost observată o concordanță crescută între exprimarea marcajului HER 2-neu și

gradingul tumoral, scorurile 2+ și 3+ fiind mai frecvent asociate cu tumorile slab diferențiate.

Analiza statistică a corelațiilor marcajului cu HER 2-neu cu aspectele morfologice tumorale și a modificărilor parenchimatoase peritumorale a identificat o puternică asociere cu grading-ul tumoral ($p < 0.05$).

Familia EGFR are un rol central în patogeneza și progresia carcinoamelor variabile (24). Ei afectează în cele din urmă proliferarea celulară, supraviețuirea, motilitatea și adeziunea la diferite carcinoame, inclusiv cel pancreatic (25). Amplificarea genei, supraexprimarea și mutațiile de activare a EGFR au fost raportate în diferite cancere umane. Studiile anterioare au arătat că supraexprimarea EGFR a fost corelată cu supraviețuirea postoperatorie mai scurtă în carcinoamele pancreatice (26). În cadrul acestei cercetări, supraexprimarea EGFR în adenocarcinoamele pancreatice a fost decelată în 35% din cazuri. Din cele 81 de carcinoame pancreatice, în 11% de cazuri s-a identificat scor 3+, iar în 24% scor 2+. Hiperexpresia EGFR a fost mai frecvent asociată în tumorile slab diferențiate, fiind asociate cu peste 50 % din aceste tumori. Evaluarea supraexprimării EGFR în raport cu caracteristicile morfopatologice ale tumorilor pancreatice decelează corelații semnificativ statistice cu gradingul tumoral și de asemenea cu prezența hipermarcajului HER 2-neu.

6. Concluzii

1. Carcinomul pancreatic este o neoplazie agresivă cu o incidență care crește odată cu vârsta și este de obicei diagnosticată în stadii avansate.

2. Situația social-economică poate fi un factor de prognostic datorită comorbidităților și factorilor de risc asociați. Rezecția pancreatică rămâne singura opțiune terapeutică și nu este influențată de standardele socio-economice.
3. Caracteristicile clinice și morfologice ale adenocarcinomului ductal pancreatic la populația locală au dezvăluit rate ridicate de diagnosticul în stadii avansate, cu implicarea frecventă a organelor și țesuturilor extrapancreatice și prezența metastazelor.
4. Mecanismul implicat în asocierea cancerului pancreatic și a diabetului nu este complet elucidat, dar poate oferi noi căi pentru oportunități terapeutice. Diabetul zaharat a fost asociat cu o supraviețuire scăzută la pacienții cu cancer pancreatic și a relevat o legătură între intoleranța cronică la glucoză și supraviețuirea cancerului pancreatic. De asemenea, reducerea riscului de cancer pancreatic ar putea fi obținută prin prevenirea și tratamentul diabetului zaharat și depistarea precoce a tumorilor în stadii resecabile.
5. Timpul mediu de supraviețuire al pacienților studiați după tratamentul chirurgical potențial radical al neoplasmului pancreatic a fost de 13.5 luni. Datele privind supraviețuirea, inclusiv mortalitatea perioperatorie, corespund cu experiențele mondiale. Fundalul demografic și chirurgical a fost conform cu constatările și practicile globale.
6. În carcinomul pancreatic, supraviețuirea mediană a prezentat corelații semnificative cu gradul

tumorii, invazia în vasele de sânge mari și marginile de rezecție. A existat o tendință pentru impactul de supraviețuire în funcție de statusul limfoganglionar, stadiul tumorilor, marginile de rezecție și invazivitatea cancerului la nivel perineural și limfo-vascular.

7. Invazia perineurală a fost reprezentat un factor de prognostic negativ fiind corelată semnificativ statistic cu prezența metastazelor ganglionare și supraviețuirea pe termen lung, aceasta fiind mai mică la cazurile cu invazie perineurală.
8. Studiul histopatologic a demonstrat repartiția predominantă a cazurilor de adenocarcinom pancreatic ductal la pacienți cu vârste peste 60 de ani și a arătat predominanța a acestei neoplazii în rândul populației de sex masculin, totuși cu o rată mai ridicată a operabilității la sexul feminin. În cele mai multe cazuri formațiunea tumorală a fost localizată la nivelul capului pancreasului, stadiul de progresie tumorală a fost stadiul III cu invazie vasculară și perineurală dar fără metastaze la distanță. Histologic, cele mai multe cazuri de adenocarcinom pancreatic ductal au fost moderat diferențiate.
9. Studiile de biologie tumorală ar putea oferi cheia spre dezvoltarea unor noi strategii terapeutice. Actualul studiu a realizat o analiză amănunțită a caracteristicilor morfopatologice și imunohistochimice într-o manieră comparativă utilizând eşantioane reprezentative pentru cazuri de adenocarcinom pancreatic ductal (zona intratumorală și zona peritumorală). În plus, a fost

realizată o corelație între parametrii imunohistochimici și principalele caracteristici clinice și histopatologice ale cazurilor studiate.

10. În cancerul pancreatic, E-cadherina, EGFR și HER 2-neu au reprezentat mecanisme moleculare importante, implicate în bucle moleculare multiple, semnificativ legate de caracteristicile cardinale a carcinogenezei incluzând proliferarea celulară și invazivitatea și caracteristicile clinice majore reprezentând stadiul tumorii, gradul de diferențiere.
11. E-cadherina reprezintă un factor de prognostic negativ în evoluția și prognosticul cancerului pancreatic, absența ei fiind corelată cu o supraviețuirea net mai redusă a pacienților cu neoplasm pancreatic indiferent de localizarea acestuia.
12. Studiul imunohistochimic al EGFR și HER 2-neu a evidențiat corelația acestora cu grading-ul tumoral și implicit un impact negativ în prognosticul pacienților și introducerea acestor marker în evaluarea de rutină a pieselor de rezecție pancreatică va identifica populația care poate beneficia de noi linii terapeutice țintite cu inhibitori de HER 2 -neu și EGFR

7. Bibliografie

1. Fitzgerald PJ. Medical anecdotes concerning some diseases of the pancreas. *Monogr Pathol* 1980; 21: 1-29.

2. Morgagni JB. The seats and causes of disease. In: Alexander B (ed.). *History of medicine series #13*. New York: Hafner, 1960, 209.
3. Whipple AO. Present-day surgery of the pancreas. *N Engl J Med* 1942; 228: 515-26.
4. Brunschwig A. Resection of head of pancreas and duodenum for carcinoma-pancreatoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1937; 85: 881-4.
5. Zhang Y, Choi M. Immune Therapy in Pancreatic Cancer: Now and the Future? *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10(4): 317-25.
6. Kotteas E, Saif MW, Syrigos K. Immunotherapy for pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142(8): 1795-805.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394-424.
8. Faria SC, Tamm EP, Loyer EM et al. Diagnosis and staging of pancreatic tumors. *Semin Roentgenol* 2004; 39: 397-411.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(1): 7-30.
10. Xu YP. Advancement in treatment and diagnosis of pancreatic cancer with radiopharmaceuticals. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8(2): 165.
11. SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute. www.seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, 2018.
12. Kim JE, Lee KT, Lee JK et al. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for

- pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 182-186.
13. Riediger H, Makowiec F, Fischer E et al. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1106–15.
 14. Scheel-Hincke JD, Mortensen MB, Qvist N et al. TNM staging and assessment of resectability of pancreatic cancer by laparoscopic ultrasonography. *Surg Endosc* 1999; 13: 967-971.
 15. Steinert HC, Kubik-Huch R, Kacel G. Tumors of the abdomen and pelvis. In: von Schulthess GK (ed.). *Clinical positron emission tomography: correlation with morphological cross-sectional imaging*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000, 195–206.
 16. Dasari BV, Pasquali S, Vohra RS et al. Extended versus standard lymphadenectomy for pancreatic head cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(9): 1725–32.
 17. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 156: 591–600.
 18. Ke QH, Zhou SQ, Yang JY et al. S-1 plus gemcitabine chemotherapy followed by concurrent radiotherapy and maintenance therapy with S-1 for

- unresectable pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13987-92.
19. Takahashi C, Shridhar R, Huston J et al. Correlation of tumor size and survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol* 2018; 9(5): 910–921.
 20. Park H, An S, Eo SH et al. Survival effect of tumor size and extrapancreatic extension in surgically resected pancreatic cancer: proposal for improved T classification. *Hum Pathol* 2014; 45: 2341-6.
 21. Hong SM, Li A, Olinio K et al. Loss of E-Cadherin Expression and Outcome among Patients with Resectable Pancreatic Adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2011; 24(9): 1237–1247.
 22. Lee J, Jang KT, Ki CS et al. Impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) kinase mutations, EGFR gene amplifications, and KRAS mutations on survival of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2007; 109(8): 1561-9.
 23. Pao W, Wang TY, Riely GJ et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005; 2(1): 17.
 24. Hirsch FR, Varella-Garcia M, MaCoy J, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchiolar alveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6838-6845.
 25. Handra-Luca A, Hammel P, Sauvanet A, et al. EGFR expression in pancreatic adenocarcinoma. Relationship to tumour morphology and cell

- adhesion proteins. *J Clin Pathol* 2014; 67(4): 295-300.
26. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, et al. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2006; 20(10): 1218–1249.