

## КАРЦИНОМ ПАНКРЕАСА: ОД ГЕНА ДО ТЕРАПИЈЕ

Зоран АНДРИЋ, Јасмина ПЈЕВИЋ, Војислав РАДОСАВЉЕВИЋ,  
Владимир КОВЧИН, Наташа МИЛИЋЕВИЋ, Наташа ПЕТРОВИЋ

Онколошки диспансер с дневном болницом Клиничко-болничког центра „Бежанијска коса“ Београд,

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Карцином егзокриног панкреаса је трећа најчешћа неоплазма гастроинтестинумског система и одликује се агресивним растом и екстремно лошом прогнозом, што га чини четвртим најчешћим узроком смрти од малигних болести. Карцином панкреаса је генетска болест и мутације три врсте гена могу бити укључене у карциногенезу: тумор-супресивни гени (*p16/Rb*, *TGF/DPC4*, *p53*, *BRCA2*), онкогени (*K-ras*) и гени поправке *DNK*. Увођењем сазнања из генетике карцинома у клиничку праксу (испитивање сока панкреаса и дуоденума, столице и мокраће на серолошке маркере), могуће је побољшати ефикасност скрининга ризичних група болесника, рану дијагностику, терапију и прогнозу болести. Клинички симптоми и знаци карцинома панкреаса су хетерогени и неспецифични: бол у епигастријуму, жутица, губитак у тежини тела, дијабетес мелитус, тромбоза вена или малигни тромбофлебитис, психички поремећаји или промене по кожи. Методима визуализације (*imaging*) најлакше се поставља дијагноза карцинома панкреаса, а међу њима комбиновање серолошких и молекуларних маркера с ендоскопском ултрасонографијом или компјутеризованом томографијом представља најпогоднији поступак. Једини потенцијално куративни приступ у терапији је хируршки. Примењују се и интраоперациона радиотерапија и хемиотерапија гемцитабином, а наду буде и нове терапијске стратегије: примена металопротеиназа, инхибитора ангиогенезе и генска терапија.

*Кључне речи:* панкреас, карцином. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

## УВОД

Карцином егзокриног панкреаса је трећа најчешћа неоплазма гастроинтестинумског тракта [1] и одликује се агресивним растом и екстремно лошом прогнозом, што га чини четвртим најчешћим узроком смрти од малигних болести. Касно постављена дијагноза, због неспецифичне и хетерогене симптоматологије, узрок је веома ниског степена ресектабилности (10-20 посто) ових карцинома [2]. Инциденција карцинома панкреаса је 5-10/100 000 у западним земљама [3]. Ова неоплазма се ретко појављује пре 40. године живота, а већина болесника је старости 50-70 година [4]. Карцином панкреаса је 25 посто чешћи код мушкараца него код жена, вероватно због пушења дувана, највећег до сада познатог фактора ризика за развој карцинома панкреаса. Конзумирање алкохола и хронични панкреатитис су два додатна фактора, повезана с петнаест пута већим ризиком за развој карцинома панкреаса [5, 6]. Остали фактори ризика су генетске болести, као што су синдром фамилијарног карцинома панкреаса (*BRCA2*), фамилијарни атипични мола-меланом (*FAMM*), хронични неполипозни карцином колона (*HNPCC*), фамилијарна аденоматозна полипоза и Пеуц-Јагерсов синдром [5]. Такође, примећено је да је карцином панкреаса чешћи код жена код којих је извршена аднексектомија, што је побудило интерес за испитивање утицаја полних хормона на развој карцинома панкреаса [7, 8]. Показано је да карцином дуктуса панкреаса поседује естрогене рецепторе, али радиоактивно обележен тамоксифен није имао утицаја на раст тумора [9]. С друге стране, те-

стостерон веома промовише раст карцинома панкреаса у експерименталним условима, везујући се за андрогене рецепторе на ћелијама карцинома. Обављено је доста експерименталних студија на тему утицаја масти из хране и последичне стимулације холецистокининских рецептора *A* и *B*, који су нађени у карциному панкреаса. Оне су показале да холецистокинин може имати промотивно дејство на карцином панкреаса, али није вероватно да само хиперстимулација холецистокинином може индуковати појаву карцинома [10].

## ГЕНЕТИКА КАРЦИНОМА ПАНКРЕАСА

Постоје докази да је карцином панкреаса генетска болест. У време развоја ембриона, дигестивни тракт почиње као проста права цев на којој се развијају епителијални пулолци који урастају у околни спланхнички мезодерм. Временом, ови прости пулолци ће израсти у јетру, жучну кесу, жучне путеве и панкреас. Врло је упечатљива чињеница да су тумори органа, који потичу из предњег црева а касније из танког црева, екстремно ретки, док су тумори билио-панкреасних органа много учесталији и много агресивнији. То сугерише закључак да за време развоја ембриона настају мутације на нивоу два основна механизма који доводе до развоја малигнитета, а то су слабљење нормалног потенцијала за супресију раста тумора или јачање стимулишућих фактора раста, као што су онкогени. Три класе гена могу бити укључене у процес развоја карцинома панкреаса: тумор-супресивни гени, онкогени и гени поправке *DNA* [1]. Мутације ових карциномских ге-

на дају ћелијама селективну предност у еволуцији ка више аутономим клоновима, који су претеча будућег карцинома [12].

#### Тумор-супресивни гени

Сви карциноми панкреаса садрже у ћелијама инактивисан тумор-супресивни пут *p16/Rb*, док већина садржи инактивисан тумор-супресивни пут *TGFβ/DPC4* и ген *p53*.

Пут *p16/Rb* је инхибитор циклин-независне киназе, која спречава фосфорилацију *Rb*, што је уско повезано с изласком циклуса ћелија из митотичне фазе *G1*. Мутација, делеција и метилација су основни механизми путем којих је овај важан пут инактивисан.

Пут *TGFβ/DPC4* супримише онкогенезу тако што *TGFβ* активише *DPC4* да се веже за једарну *DNK* у секвенцији која доводи до активисања гена, што заустављају раст ћелије [13]. Инактивација *TGFβ* се среће у 80 посто, а инактивација *DPC4* у 50 посто карцинома панкреаса [14].

Тумор-супресивни ген *p53* је најчешће измењен ген у свим карциномима, а у карциному панкреаса у око 75 посто случајева [15]. Ген *p53* узрокује заустављање циклуса деобе ћелија у фази *G1* индукцијом *p21* и индукцијом апоптозе, а такође супримише и ангиогенезу.

Ген *BRCA2* је ген чији продукт регулише митозу. Други по значајности ген карцинома дојке је инактивисан у око 7 посто карцинома панкреаса [16].

#### Онкогени

Мутација онкогена *K-ras* битно смањује активност ге-те-пе-азе продуката гена *K-ras*, који доводе до појаве протеина који учествују у трансдукцији међућелијског сигнала, што узрокује трансформацију ћелија. Мутан је у више од 90 посто карцинома панкреаса [17]. Мутације *K-ras* су откривене у узорцима сока панкреаса после ендоскопске ретроградне холангио-панкреатографије [18] и у столици [19]. Мутирани онкоген *K-ras* се чешће јавља код болесника с нересектабилним лезијама. Такође, потврђена је и позитивна корелација између детектабилног мутаног онкогена *K-ras* у плазми и величине тумора.

#### Гени поправке DNA

Ови гени представљају трећу групу гена који играју важну улогу у развоју карцинома панкреаса. Мутације ових гена се могу накупљати по целом геному у виду простих понављајућих секвенција. Те мутације, назване „СА“, узрокују појаву специфичног молекуларног фенотипа, који се назива „микросателитска нестабилност“ или *RER+* и појављују се код приближно четири посто болесника од карцинома панкреаса [20].

За еволуцију карцинома панкреаса потребне су многе алтерације гена. Увођењем сазнања из генетике карцинома у клиничку праксу, могуће је побољшати скрининг ризичних група, рану дијагностику, терапију и прогнозу болести. Многи гени морају

бити инактивисани различитим механизмима, али је те процесе тешко открити у биолошким флуидима због појаве нормалне, „контаминирајуће“ *DNK*.

Мутације онкогена *K-ras* су најчешће проучавани маркери неоплазми у оквиру карцинома панкреаса. Ове мутације су атрактивне за рану дијагностику карцинома панкреаса, с обзиром да се налазе код 75-100 посто особа оболелих од карцинома панкреаса. Налаз мутација у самом ткиву панкреаса, као и у секундарним изворима, као што су сок панкреаса, узорци добијени ендоскопском ретроградном холангио-панкреатографијом, дуоденални сок, столица и крв, може бити коришћено за откривање тумора у претклиничком стадијуму, када је хируршка ресекција још увек могућа у циљу лечења. Откривање ћелија с мутираним онкогеном *K-ras* могуће је помоћу поступака хибридизације с алел-специфичним олигонуклеотидима (*ASO*) и *PCR*.

Јамада и сарадници (1998) су откривали мутације *K-ras* у плазми код 60 посто (код 9 од 15 испитиваних) болесника с карциномом панкреаса. Такође, добили су и значајну корелацију између налаза мутација онкогена *K-ras* у плазми и величине тумора [21]. Игучи (*Iguchi*) и сарадници [18] су испитивали мутације *K-ras* у соку дуоденума код болесника с карциномом панкреаса, преоперационо подвргнутим секретинском тесту, и открили су их код само једне међу 41 испитиване особе. Калдас (*Caldas*) и сарадници [19] су открили могућност детекције мутације онкогена *K-ras* у столици и то код 6 од 11 болесника с аденокарциномом панкреаса. Анализе мутација *K-ras* су такође корисне у разликовању бенигних пролиферација у жучним путевима и метастаза карцинома панкреаса у јетри, када се сумњиве лезије на јетри дијагностикују у току лапаротомије. За разлику од онкогена *K-ras*, мутације *p53* нису концентрисане на једном локусу, што чини њихову детекцију компликованијом. Врста цитохемијског бојења олакшава детекцију мутације *p53* и повећава сензитивност идентификације карцинома у цитолошким узорцима. Ниједан имунохистохемијски метод није омогућио откривање мутације *p53* у нормалном ткиву панкреаса [22, 23]. Што се тиче *p16* мутација *p53*, оне су за сада најтеже за откривање и за интерпретацију резултата имунохистохемијских бојења, нарочито у цитолошким узорцима у којима за разлику од узорака ткива, често нема довољно малигних ћелија да би се постигао контраст при бојењу. Комбиновањем детекције више маркера тумора заједно могла би се повећати сензитивност наведених тестова [23].

Међутим, оптимизам који се буди мора бити дозиран, с обзиром да генетске алтерације које се догађају врло рано у карциногенези ћелија панкреаса не представљају сигуран доказ да ће се код тог болесника развити инвазивни малигни процес. Такође, генетске промене откривене у столици или у крви могу да буду знак развоја карцинома на другим локацијама, нпр. мутација онкогена *K-ras* у карциному колоректума. Стога се порекло ћелија с откриве-

ном мутацијом мора пажљиво испитати. Нови молекуларни маркери, као што је ткивни инхибитор металопротеиназе (TIMP-1) и теломераза, интензивно се проучавају и постоје шансе да ће бити корисни у раној дијагностици карцинома панкреаса [24].

Од осталих серолошких маркера за рану детекцију карцинома панкреаса за сада се као најкориснији показао циркулишући муцин-гликопротеин, који се лучи у крв из малигнома панкреаса. На овој основи заснивају се серолошке анализе, као што су: CA19.9, САМ17.1, DuPan2 или SPan1. Међутим, постоје и други муцин-секретијући тумори, као што су карцином колоне и оваријума. Због тога, сензитивност и клиничка примена ових серолошких тестова расте, уколико се њихови резултати комбинују с налазима ултразвуком или компјутеризоване томографије. Циљна група за овакву врсту комбиноване ране дијагностике су болесници с болом у трбуху, негативним налазом ендоскопијом, болесници с масом или с цистом у панкреасу (разликовање бенигних од малигнух лезија), као и надгледање болесника после хируршке ресекције карцинома панкреаса или хемиотерапије [25].

#### КЛИНИЧКА ПРЕЗЕНТАЦИЈА

Клинички симптоми и знаци карцинома панкреаса су хетерогени и неспецифични. Најчешћа тегоба код ових болесника је *бол* у епигастријуму, који се шири на обе стране и/или у леђа. Најчешће се јавља код малих карцинома панкреаса (мањи од 2 cm) [25]. Бол је по природи унутрашњи, висцералан, и најчешће се погоршава постпрандијално, због парцијалне или тоталне опструкције панкреасних канала тумором, као и ноћу, у положају супинације, због механичке компресије суседних структура. Бол у леђима се најчешће јавља код захваћености тела и репа панкреаса, што је често праћено инфилтрацијом спланхничког нерва и/или целијачног плексуса и повезано с краћим стопама преживљавања [26].

*Жутица* такође може бити рани знак. Болесници с болом и жутицом у раном стадијуму с бољом су прогнозом болести [27]. Жутица је прогресивна, типично холестатског типа с преобладајућом појавом фракције конјугованог билирубина, алкалне фосфатазе и гама-глутамил-трансферазе у крви. Жутица је праћена типичним пруритусом, тамном мокраћом и ахолијом. Јавља се код 80 посто болесника с карциномом главе панкреаса, нарочито код тумора већих од 2 cm [28]. Жутица и/или бол се јављају код око 90 посто болесника, чак и у групи од 106 болесника с малим карциномом [29].

*Губитак у тежини тела* настаје код већине болесника као последица анорексије, повраћања и катаболичких процеса изазваних тумором. Губитак у тежини тела може бити последица малапсорпције масти и/или протеина услед опструкције главног канала панкреаса, што смањује количину излучених ензима панкреаса и узрокује стеатореју. Ови болесници су кандидати за супституциону терапију ензима [29].

Карцином панкреаса се такође може приказати као *дијабетес мелитус*, као епизода *акутног панкреатитиса* [29], с *венском шромбозом* или малигним *шромбофлебитисом* [30], и као *крвављење* из гастроинтестинума, с *психичким поремећајима* и *променама на кожи* [31].

#### Дијагностика

Међу дијагностичке поступке назване „имицинг“, који нажалост показују највећу сензитивност и специфичност у откривању али већ поодмаклих и неоперабилних лезија панкреаса убрајају се: ултразвук абдомена, колор-доплер-ултразвук, компјутеризована томографија, нуклеарна магнетска резонанција с ангиографијом и венографијом или без њих, магнетска резонанција с холангио-панкреатографијом, ендоскопска ретроградна холангио-панкреатографија, ендоскопска ултрасонографија, флуоро-деокси-гликозна позитронска емисиона томографија и имуносцинтиграфија с радиообележеним моноклонским антителима. У добро увежбаним рукама, за болесника с ресектабилним карциномом панкреаса, ендоскопска ултрасонографија је златни стандард за презентацију, како за откривање, тако и за процену локо-регионалне раширености тумора [33]. Овај метод, који је комплементаран спиралној компјутеризованој томографији или нуклеарној магнетској резонанцији, треба да буде примењен што је пре могуће код болесника с операбилним карциномом панкреаса, пре ендоскопске ретроградне холангио-панкреатографије. Могућност добијања хистолошких узорака ткива тумора, без ризика од расејања малигног ткива, с дијагностичком прецизношћу од преко 90 посто, како за туморе тако и за нодусе, даје овом методу значајну предност у дијагностици тумора. За откривање метастаза у јетри, захваћености локалних лимфних чворова и инвазије крвних судова уобичајено се користи компјутеризована томографија, док се откривање имплантата у перитонеуму врши лапароскопски, компјутеризованом томографијом и/или нуклеарном магнетском резонанцијом, уз интравенски контраст, и прецизно демонстрира захваћеност целијачне и мезентеричних артерија и портне и мезентеричних вена.

За идентификацију високоризичних група болесника, код којих се морају применити стратегије скрининга за откривање болести у раном стадијуму, користе се клинички профили болесника. Препознавање раних симптома и знака може помоћи у детекцији карцинома панкреаса. У неким случајевима симптоми су неспецифични и мање изражени, и на тумор се може посумњати на основу предиспонирајућих фактора. У оквиру наследних синдрома, удружених с карциномом панкреаса, разумно је почети скрининг десет година пре него што је карцином био дијагностикован код првог познатог члана породице, као и у 35-ој години живота код болесника с херидитарним панкреатитисом [34]. Осим молекуларних и серолошких маркера карцинома панкреаса, компјутеризована томографија и ендоскопска

ултрасонографија показују највећу специфичност у откривању и морају бити методи избора у поступку скрининга.

### Терапија

Једини потенцијално куративни приступ у терапији карцинома панкреаса јесте хируршки, али у време постављања дијагнозе већина болесника (40 посто) је с већ напредовалом болешћу (захваћеност регионалних лимфних чворова или околних ткива) или с метастатском болешћу (најчешће у јетри), што хирурга у оваквим ситуацијама чини немоћним. Стандардни хируршки захвати у терапији карцинома панкреаса су: класична парцијална панкреатектомија Випл (*Whipple*), за карцином главе панкреаса, и дистална или тотална панкреатектомија, за карцином тела и репа панкреаса. У случајевима већих инфилтрација околних структура морају се применити радикалнији методи: ресекција главе панкреаса с очувањем пилоруса, суптотална или тотална панкреатектомија и панкреатектомија с проширеном ресекцијом регионалних лимфних чворова. До данас није утврђено да је корист ових радикалнијих метода већа од класичних захвата, али је потребно још студија да би се добили коначни резултати [35].

Чак и када је примењен потенцијално терапијски хируршки поступак, локални рецидиви болести су чести и виђају се код више од 50 посто оперисаних болесника [36]. Постоперационо зрачење побољшава локално сузбијање болести и многе мултиинституционе студије се баве проблемом времена преживљавања болесника који су постоперационо подвргнути зрачењу у комбинацији с хемиотерапијом цитостатским средством пет-флуоро-урацилом (*5-FU*) у односу на болеснике код којих је извршена само хируршка ресекција. У студији Групе за туморе гастроинтестинума одабрани су болесници који су подвргнути хируршкој ресекцији и који ће постоперационо примити адјувантну радиотерапију од 40 Gy екстерне дозе, с пет-флуоро-урацилом, као радиосензитивним агенсом (у болусу, једном недељно, током две године). Двогодишње преживљавање болесника с адјувантном терапијом било је 40 посто у односу на 20 посто код болесника са супортивном терапијом [37]. У британској студији упоређена је примена адјувантне хемиотерапије (*FAMM: 5-FU, doxorubicin, mitomycin*) на супрот само хируршке ресекције код болесника с карциномом панкреаса. Средње време преживљавања у првој групи је било 23 месеца на супрот 11 месеци колико је износило за другу групу [38]. Међутим, у обе студије није било разлика у трогодишњем и петогодишњем преживљавању.

Интраоперациона радиотерапија подразумева администрацију терапијске дозе зрачења у току хируршког поступка. Интраоперационом радиотерапијом могуће је тумору предати високе дозе зрачења, уз истовремену редукцију изложености околног здравог ткива, које може бити директно заштићено или операционо померено с места експозиције. За

болесника с ресектабилним карциномом панкреаса, ово побољшава сузбијање болести, као и време преживљавања у неким случајевима. Такође, евидентно је да интраоперациона радиотерапија игра важну палијативну улогу код болесника с нересектабилним карциномом у смањењу бола у трбуху. Стога је оправдано даље проучавати улогу интраоперационе радиотерапије у карциному панкреаса, нарочито као компоненту мултимодалне терапије [39].

Периоперационе компликације после панкреато-дуоденектомије настају код 12-19 посто болесника с карциномом панкреаса и такви болесници нису кандидати за постоперационо адјувантну радио-хемиотерапију [40]. У тим случајевима хемиотерапија се може применити пре панкреато-дуоденектомије.

Радиобиолошко објашњење за преоперационо радио-хемиотерапију је да је она ефективнија у добро оксигенисаном ткиву које није деваскуларизовано хируршком интервенцијом. Такође, овим методом се могу предупредити имплантати ткива тумора у перитонеум. Пилотска студија Центра М. Д. Андерсон показала је да је комбинација преоперационе инфузије пет-флуоро-урацила, хируршке ресекције и интраоперационе радиотерапије одређене дозе сигурна и побољшава локално сузбијање болести [41]. Данашња улога примене само хемиотерапије је ограничена. Дејства пет-флуоро-урацила и његових комбинација (доксорубицин, митомицин, стрептозаин, цисплатин) су разочаравајућа и наглашавају потребу за новим активним агенсом. Гемцитабин, релативно нови аналог нуклеозида, изгледа да ће бити први агенс који је оправдао очекивана побољшања у времену преживљавања болесника с напредовалим карциномом панкреаса. На основу добијених резултата, гемцитабин је прихваћен као лек првог избора у терапији карцинома панкреаса данас. У току су претклиничке студије о комбинованој примени гемцитабина с *5-FU* и цисплатином, и први резултати су показали да постоји синергизам, што је више него охрабрујуће. Синтетисано је неколико нових агенаса, као што су *ZD1694 (Tomidex, Raltitxed)* и *LY231514 (MTA - вишесциљни антифолати)*. С обзиром да *5-FU* делује инхибицијом тимидилат-синтазе, што се огледа инхибицијом синтезе *DNK*, ови антифолати, директни инхибитори тимидилат-синтазе, користе се, али с ограниченом ефикасношћу [42].

Осим ефикасности гемцитабина у напредовалим карциномима панкреаса, овај агенс је такође потенцијално радиосензитиван лек. Коришћење радиоактивно обележених моноклонских антитела, у комбинацији с гемцитабином као радиосензитизером, веома је атрактивно, с обзиром на системску природу овакве терапије (појава удаљених метастаза је ретка). Могући циљни антигени за моноклонска антитела су мутације онкогена *K-ras*, муцински производи и онкогени.

Садашњи напредак у разумевању биологије и молекуларне генетике малигних болести узроковао је појаву нових терапијских приступа, а све у циљу по-

већања специфичности и редукције токсичности терапије. Металопротеиназе су фамилија ензима који су одговорни за деградацију екстрацелулног матрикса у процесу инвазије и метастаза ћелија карцинома, тј. пенетрације у околна ткива, крвне судове и лимфне чворове. Активност металопротеиназе је регулисана локалним инхибиторима металопротеиназе: *ВВ* и *ВАУ*. Резултати треће фазе испитивања примене инхибитора металопротеиназе се очекују [43].

Инхибитори ангиогенезе постају нова класа нецитотоксичне терапије, с циљем редукције пролиферације ћелија тумора, инвазије и метастаза. У овом моменту су инхибитори ангиогенезе, и међу њима моноклонска антитела на *VEGF* (васкуларни ендотелни фактор раста-умножавања) и блокатори рецептора *VEGF* у току екстензивних клиничких студија [44].

Генска терапија карцинома панкреаса, укључујући и замену тумор-супресорске функције гена, користећи ретровирус или аденовирус, с дефицијентном репликацијом као векторе за трансфер дивљег типа *p53*, може узроковати драматичне ефекте, како *in vitro*, тако и *in vivo* (супресију раста тумора и повећање сензитивности према конвенционим хемотерапијским средствима). Селективно репликовани аденовирус *ONYX-015* користи се у терапији *p53*-дефицијентних тумора. Тренутно су познати прелиминарни резултати прве фазе студије о интра-туморској инјекцији *ONYX-015* код болесника с нересектабилним карциномом. Према резултатима аутори сугеришу да постоји антитуморска активност, те је друга фаза испитивања планирана [45]. Још један генски терапијски приступ јесте промена делова рекомбинантне *DNK*, која експримише цитокине и лимфокине у циљу модификације имунског одговора на ћелије карцинома. Код животиња с тумором, вакцинација ћелијама карцинома панкреаса, које су генетским инжењерингом измењене да луче интерлеукин-два и гама-интерферон, настаје инхибиција раста тумора. Још један приступ садржи примену високе учесталости мутације онкогена *K-ras* и у карциному. Може се извршити модификација преносног сигнала мутације онкогена *K-ras*, било путем инхибиције синтезе масних киселина, инхибиције трансферазе или интерференцијом с киназама ћелија.

Традиционалним антитуморским терапијским поступцима постигнут је мали прогрес у лечењу карцинома панкреаса и време преживљавања је кратко. Међутим, развијају се нове терапијске стратегије. Потребно још много посла пре увођења ових стратегија у свакодневну праксу, што би свакако побољшало прогнозу болесника с овом болешћу.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Niederhuber JE, Brennan MF, Menck HR. The national Data Base report of pancreatic cancer. *Cancer* 1995;76:1671-7.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al. Cancer incidence in five continents. Lyon. IARC 1997.
- Warsaw AL, Fernandes-DelCastillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:455-65.

- Flanders TY, Foulkes WD. Pancreatic adenocarcinoma: epidemiology and genetics. *J Med Genet* 1996;33:889-98.
- Howe GR, Jain M, Burch JD et al. Cigarette smoking and cancer of the pancreas: evidence from a population-based case control study in Toronto, Canada. *Int J Cancer* 1991;47:323-8.
- Andren-Sandberg A. Estrogens and pancreatic cancer. Some recent aspects. *Scan J Gastroenterol* 1986;21:129-33.
- Lacaine F, Houry S, Clough K et al. Is pancreatic tumor growth inhibited by sex steroid hormones? An experimental study in hamster. *Dig Dis Sci* 1986;31:68-70.
- Wong A, Chan A, Arthur K. Tamoxifen therapy in unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Treat Rep* 1987;71:749-50.
- Leung YK, Jirapinyo P, Lebenthal E et al. Effects of hydrocortison on the maturation of cholecystokinin (CCK) binding and CCK stimulated amylase release in pancreatic acini of neonatal rats. *Pancreas* 1987;2:73-8.
- Goggins M, Kern SE, Offerhouse JA et al. Progress in cancer genetics: lessons from the pancreatic cancer. *Ann Oncol* (10 Suppl) 1999;4:131-5.
- Fernandes E, La Vecchia C, D'Avanzo B et al. Family history and the risk of the liver, gallbladder and pancreatic cancers. *Cancer Epid Biomark Prev* 1994;3:209-12.
- Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R et al. Analysis of the *pl6* gene (*CDKN2*) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nature Genetics* 1994;8:23-6.
- De Winter JP, Poelen BA, Ten Dijke P et al. *DPC4* (*SMAD4*) mediates transforming growth factor beta1 (*TGF-beta1*) induced growth inhibition and transcriptional response in braest tumor cells. *Oncogene* 1997;14:1891-9.
- Hahn SA, Schutte M, Hoque ATMS et al. *DPC4*, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21. *Science* 1996;271:350-3.
- Rosenblum E, Schutte M, Goggins M et al. Tumor suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 1997;57:1731-4.
- Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by *Rad 51* in mice lacking *BRCA2*. *Nature* 1997;386:804-10.
- Almoquerria C, Shibatta D, Forrester K et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant *K-ras* genes. *Ce11* 1988;53:549-54.
- Iguchi H, Sugano K, Fukuyama N et al. Analysis of *K-ras* codon mutation in duodenal juice of patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1996;110:221-6.
- Caldas C, Hahn SA, Hruban RH et al. Detection of *K-ras* mutation in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994;3:568-73.
- Di Guisepe JA, Yeo CJ, Hruban RH et al. Molecular biology and the diagnosis and the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. *Adv Anat Path* 1996;3:139.
- Yamada T, Nakamory S, Ohzato H et al. Detection of the *K-ras* mutation in plasma DNA of patients with pancreatic adenocarcinoma: correlation with clinicopathological features. *Clin Canc Researh* 1998;4:1527-32.
- Rall CJN, Yan Y, Graeme-Cook F et al. *K-ras* and *p53* mutation in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 1996;12:10.
- Zhou W, Sokoll W, Bruzek DJ et al. Identifying markers for pancreatic cancer by gene expression analysis. *Cancer Epid Miomark Prev* 1998;7:109-12.
- Hiyama E, Kodama T, Shinbara K et al. Telomerase activity is detected in pancreatic cancer but in benign tumors. *Cancer Res* 1997;57:326-31.
- Furukawa H, Okada S, Saisho H et al. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma: a collective study. *Cancer* 1996;78:986-90.
- Kalser MH, Barkin J, MacInture JM. Pancreatic cancer: assesment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985;56:397-402.
- Modolell I, GuarnerL, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol* (10 Suppl) 1999;10:82-4.
- Perez MM, Newcomer AD, Moertel CG et al. Assesment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption and tratment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. *Cancer* 1983;52:346-52.
- Gambill EE. Pancreatic associated with pancreatic carcinoma: A study of 26 cases. *Mayo Clin Proc* 1971;46:174-7.
- Harward TRS, Gren D, Bergan JJ et al. Mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1989;9:328-31.
- Ostlere LS, Branfoot AC, Staughton RCD. Cicatricial pemphigoid and carcinoma of pancreas. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:67-8.
- Palazzo L. Imaging and staging of bilio-pancreatic tomours: role of endoscopic and intraductal ultrasonography and guided citology. *Ann Oncol* (10 Suppl) 1999;10:25-7.
- Legman P, Vignaux O, Dousset B et al. EUS guided fine needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complications assesment. *Gastroenterol* 1997;112:1087-96.
- Evans DB, Abbrusese JL, Rich TA. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer of the Pancreas. Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Lippincot, Philadelphia 1997:1054-87.
- Pedrazzoli S, Di Carlo V, Dionigi R et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreateo-duodenectomy in the

- surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter prospected randomized study. Lymphadenectomy Study Group; *Ann Surg* 1998;228:508-17.
36. Tepper JE, Nardi G, Suit HD. Carcinoma of the pancreas: Review of the MGH experience from 1903 to 1973. Analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. *Cancer* 1978;37:1519-24.
37. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
38. Neoptolemos JP, Kerr DJ. Adjuvant therapy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1995;82:1012-4.
39. Zerbi A, Fossati V, Parollini D. Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 1994;73:2930-5.
40. Lieberman MD, Kilburn H, Linsley M et al. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222:63 8.
41. Staley CA, Lee JA, Cleary KR et al. Preoperative chemioradiation, pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996;117:118-25.
42. Rich AT. Chemioradiation for pancreatic and biliary cancer: Current status of RTOG studies. *Annals Oncol* (10 Suppl) 1999;4:231-3.
43. Rosemurgy A, Harris J, Langleben A et al. Marimastat a novel metalloproteinase inhibitor in patients with advanced carcinoma of pancreas. *Proceedings Am Soc Clin Oncol* 1996;A207.
44. Nelson W. Inhibitors of angiogenesis phase III testing. *J Nat Cancer Institute* 1998;90:960-3.
45. Mulvihill S, Warren RS, Fell S et al. A phase I trial of intratumoral iwection with an E1B-attenuated adenovirus, ONYX-015, into unresectable carcinomas of exocrine pancreas. *Proceed Am Soc Med Oncol* 1998:A815.

ZORAN ANDRIĆ  
KBC "Bežanijska kosa"  
Onkološki dispanzer  
11 070 Beograd  
Tel.: 601-322  
E-mail: nikica@email.co.yu

## ВЕСТИ

### ДАНИ ПРЕВЕНТИВНЕ МЕДИЦИНЕ

Ниш, 26-28. септембар 2001. године

Организација: Институт за заштиту здравља у Нишу, Медицински факултет у Нишу, Српско лекарско друштво - Актив за превентивну медицину у Нишу.

Овогодишњи, 35. по реду, научни скуп „Дани превентивне медицине“ је, као и претходних година, својом тематиком побудио интерес како медицинских, тако и стручњака из других области који својим активностима доприносе превенцији поремећаја здравља.

Главне теме скупа су биле: Здравство и здравствена заштита у процесу транзиције, Унапређење и заштита менталног здравља, Епидемиологија малигих болести, Савремени аспекти епидемиологије трансмисионих заразних болести, Здравствени аспекти токсичних материја у животној средини и Дијагностика бактеријских, вирусних и паразитских обољења данас.

На скупу су одржана и „два округла стола“ с темама: Еколошке и здравствене последице бомбардовања Југославије радиоактивном муницијом и Актуелни проблеми бовине спонгиформне енцефалопатије и ефекти на хуману популацију.

Првог дана скупа учесници су на пленарном заседању били упознати с уводним излагањима за сваку од главних тема,

у оквиру којих је, на посебним сесијама, изнесено око 120 десетоминутних реферата. На тему болести ХИВ, која је више од петнаест година у жижи интересовања најшире јавности, своја искуства су изнели како наши тако и стручњаци из неких суседних земаља. Необично је, међутим, што се у уводном реферату у сесији „Сексуално трансмисивне болести (AIDS у СР Југославији, преглед за период 1985-2000)“ за ову болест користио термин кога нема у југословенској медицинској терминологији, као ни у легислативним актима који се односе на заразне болести!

Значајан интерес учесника је побудила тематика „округлих столова“, како својом актуелношћу, тако и документованим излагањима уводничара, стучњака из Војномедицинске академије, Института у Винчи, као и с Медицинских односно Ветеринарских факултета у Новом Саду и Београду.

Осим учесника из Југославије, скупу су, са својим рефератима присуствовали гости из Босне и Херцеговине, Бугарске, Републике Српске, Словачке, а најбројнији су били учесници из Македоније, који су изложили преко двадесет реферата.

Радни језици Симпозијума били су српски и енглески.

Одржавање овог успелог научног скупа помогли су Министарство за науку, технологије и развој Републике Српске, Министарство за здравље и заштиту животне околине Републике Српске и Скупштина града Ниша.

С. Ј.