

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

MEDICINOS AKADEMIJA

MEDICINOS FAKULTETAS

Onkologijos ir hematologijos klinika

**ŽIVILĖ BALČIŪNIENĖ**

**KASOS VĖŽIU SERGANČIŲ PACIENTŲ LIGOS PROGNOZĖS  
PALYGINIMAS PO NEOADJUVANTINIO IR ADJUVANTINIO  
GYDYMO**

Medicinos vientisųjų studijų programos baigiamasis magistro darbas

**Mokslinė vadovė:**  
dr. Rita Kupčinskaitė

KAUNAS, 2025

## TURINYS

<b>1. SANTRAUKA</b> .....	4
<b>2. SUMMARY</b> .....	7
<b>3. PADĖKA</b> .....	10
<b>4. INTERESŲ KONFLIKTAS</b> .....	10
<b>5. BIOETIKOS KOMITETO LEIDIMAS</b> .....	10
<b>6. SANTRUMPOS</b> .....	11
<b>7. SĄVOKOS</b> .....	13
<b>8. ĮVADAS</b> .....	14
<b>9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI</b> .....	15
<b>10. LITERATŪROS ANALIZĖ</b> .....	16
10.1. Kasos vėžio epidemiologija.....	16
10.2. Kasos vėžio etiopatogenezė.....	17
10.2.1. Onkogenezė.....	17
10.2.2. Genetiniai veiksniai.....	18
10.2.3. Naviko mikroaplinka.....	20
10.2.4. Predisponuojantys aplinkos veiksniai.....	21
10.3. Kasos vėžio klinika, diagnostika ir prognoziniai veiksniai.....	23
10.3.1. Simptomai bei ankstyvos diagnostikos galimybės.....	23
10.3.2. Klinikinis stadijavimas ir rezektabilumo nustatymas.....	25
10.3.3. Kasos vėžio prognoziniai veiksniai.....	26
10.4. Kasos vėžio sisteminis gydymas.....	28
<b>11. TYRIMO METODIKA IR PRINCIPAI</b> .....	30
11.1 Minimalios imties skaičiavimai.....	30
11.2 Tyrimo objektas ir tiriamųjų atranka.....	30
11.3 Duomenų analizės metodai.....	32
<b>12. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS</b> .....	34
12.1 Tiriamųjų demografiniai ir klinikopatologiniai duomenys.....	34
12.1.1. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių ir gretutines ligas.....	34
12.1.2. Tiriamųjų klinikiniai ir histopatologiniai duomenys.....	37
12.2 KDAK sisteminio gydymo ypatumai.....	39

12.3	KDAK sisteminio gydymo įtaka bendram išgyvenamumui ir laikui iki ligos progreso .....	41
12.4	Prognoziniai KDAK veiksniai .....	44
<b>13.</b>	<b>IŠVADOS</b> .....	<b>49</b>
<b>14.</b>	<b>LITERATŪROS SĄRAŠAS</b> .....	<b>50</b>
<b>15.</b>	<b>PRIEDAI</b> .....	<b>60</b>
15.1.	<b>1 priedas.</b> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas .....	60

# 1. SANTRAUKA

Živilė Balčiūnienė. Baigiamasis magistro darbas „Kasos vėžiu sergančių pacientų ligos prognozės palyginimas po neoadjuvantinio ir adjuvantinio gydymo”.

**Tyrimo tikslas.** Įvertinti pacientų, gydytų 2018–2020 m. laikotarpiu dėl kasos duktalinės adenokarcinomos LSMUL KK, ligos prognozę ir jai darančius įtaką prognozinis veiksniai, atsižvelgiant, ar buvo skirtas sisteminis gydymas prieš ar/ir po taikyto operacinio gydymo.

**Uždaviniai.** 1. Įvertinti, kokiai daliai pacientų skirta neoadjuvantinė ir/ar adjuvantinė chemoterapija, kokios galimos priežastys lėmė, kad sisteminis gydymas buvo neskirtas; 2. Palyginti pacientų, kuriems skirtas neoadjuvantinis, adjuvantinis ar abu gydymai, bendrą išgyvenamumą ir laiką iki ligos progreso, įvertinti prognozinis veiksniai darančius įtaką šiems veiksniams. 3. Įvertinti klinikinių požymių (CA 19-9 ir CEA reikšmė, neutrofilų limfocitų santykis ir kt.) ir sisteminio gydymo schemos pasirinkimo įtaką ligos prognozei.

**Tyrimo metodika.** Retrospektyvinis tyrimas, vykdytas 2024 m. sausio – 2025 m. birželio mėnesiais LSMUL KK Onkologijos ir hematologijos klinikoje, įtraukė 99 pacientus, kuriems radiologinių tyrimų būdu nustatyta rezektabili arba ribinio rezektabilumo duktalinė kasos adenokarcinoma LSMUL KK 2018–2020 m. Tiriamųjų ambulatorinių kortelių klinikiniai duomenys buvo analizuojami naudojant IBM SPSS Statistics 29.0.2.0 programą. Kategorinių kintamųjų pasiskirstymo analizei buvo taikyti chi kvadrato ( $\chi^2$ ) arba Fišerio kriterijai, kiekybiniais kintamiesiems, kurie buvo pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, buvo taikytas stjutento t kriterijus. Išgyvenamumo analizei buvo naudotas Kaplano-Mejerio modelis, santykinės rizikos įvertinimui – daugiamatė Kokso regresija. Atvejai buvo „cenzūruoti“, kuomet įvykis (mirtis arba progresas) analizės atlikimo metu nebuvo įvykęs. Kai reikšmingumo lygmuo  $p < 0,05$ , požymių skirtumas tiriamųjų grupėse laikytas statistiškai reikšmingu.

**Tyrimo rezultatai.** Tyrime buvo analizuoti 99 pacientų duomenys, 39,4 proc. – vyrų ir 60,6 proc. moterų, o moterų vidutinis amžius diagnozės metu buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei vyrų ( $p < 0,001$ ). Nuo 2018m. iki 2020m. LSMUL KK dėl rezektabilios arba dalinai rezektabilios KDAK buvo gydyti 99 pacientai, iš jų – neoadjuvantinis gydymas buvo skirtas 30 pacientų (30,3 proc.), adjuvantinis – 54 pacientams (54,5 proc.), o neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas buvo realizuotas tik 8 pacientams (8,1 proc.). Sisteminis gydymas buvo neskirtas 7 pacientams (7,1 proc.). Taip pat nustatyta, kad mažesnis amžius statistiškai reikšmingai padidino tikimybę, jog pacientui bus taikytas neoadjuvantinis gydymas ( $\beta = -2,238$ ;  $p = 0,006$ ). Vertinant veiksniai, lemiančius neoadjuvantinės

chemoterapijos skyrimą, reikšmingiausiu nepriklausomu kintamuoju tapo paciento amžius – mažesnis amžius statistiškai reikšmingai padidino tikimybę, kad pacientui bus taikyta neoadjuvantinė chemoterapija ( $\beta = -2,238$ ;  $p = 0,006$ ). Reikšmingą įtaką taip pat turėjo naviko dydis – augant navikui, didėjo tikimybė skirti neoadjuvantinį gydymą ( $p = 0,049$ ). Tuo tarpu Ca19-9 lygis ir gretutinių ligų buvimas neparodė statistiškai reikšmingos įtakos sprendimui dėl šio gydymo taikymo. Sukurto logistinės regresijos modelio tinkamumą pagrindė reikšminga chi kvadrato reikšmė ( $\chi^2 = 27,483$ ;  $p < 0,001$ ). Adjuvantinio gydymo kursų skaičius pasirodė esąs statistiškai reikšmingas prognostinis veiksnys – kiekvienas papildomas kursas siejosi su mažesne progresavimo rizika ( $\beta = -0,138$ ; standartinė paklaida (SN) = 0,048; galimybių santykis (GS) = 0,871; 95 % pasikliautinas intervalas (PI): 0,79–0,96;  $p = 0,004$ ). Limfmazgių su metastazėmis ir pašalintų limfmazgių santykis taip pat turėjo reikšmingą sąsają su blogesne prognoze ( $\beta = 1,368$ ; GS = 3,93; 95 % PI: 1,27–12,14;  $p = 0,018$ ).

Analizuojant laiką iki ligos progresavimo pagal taikytą chemoterapijos schemą, ilgiausias vidutinis progresavimo laikas fiksuotas pacientų, gydytų 5-FU/LV schema, grupėje – 16,4 mėn. (SN = 3,71). Antroje vietoje buvo FOLFIRINOX schema – vidutiniškai 11,9 mėn. (SN = 1,41). Gemcitabino monoterapija siekė 6,42 mėn. (SN = 1,64), o trumpiausias laikas iki progresavimo nustatytas pacientams, kuriems adjuvantinis gydymas nebuvo taikytas – tik 5,04 mėn. (SN = 0,68). Vertinant laiką iki ligos progresavimo pagal gydymo tipą, ilgiausias vidutinis progresavimo laikas nustatytas pacientams, kuriems buvo taikyta tik adjuvantinė chemoterapija – 13,82 mėn. (SN = 1,84). Pacientams, kuriems buvo taikyta tiek neoadjuvantinė, tiek adjuvantinė chemoterapija, vidutinis laikas iki progresavimo siekė 5,92 mėn. (SN = 1,49), o trumpiausias laikas fiksuotas pacientams, kuriems buvo taikyta tik neoadjuvantinė chemoterapija – 4,88 mėn. (SN = 0,73).

**Išvados.** 1. Nuo 2018m. iki 2020m. LSMUL KK dėl rezektabilios arba ribinio rezektabilumo KDAK buvo gydyti 99 pacientai, iš jų – neoadjuvantinis gydymas buvo skirtas 30 pacientų (30,3 proc.), adjuvantinis – 54 pacientams (54,5 proc.), o neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas buvo realizuotas tik 8 pacientams (8,1 proc.). Sisteminis gydymas buvo neskirtas 7 pacientams (7,1 proc.). Taip pat nustatyta, kad mažesnis amžius statistiškai reikšmingai padidino tikimybę, jog pacientui bus taikytas neoadjuvantinis gydymas ( $\beta = -2,238$ ;  $p = 0,006$ ). 2. Nustatytas reikšmingas bendro išgyvenamumo prailgėjimas pacientams, kuriems buvo taikytas adjuvantinis gydymas lyginant su pacientais, kuriems skirtas neoadjuvantinis ar abu sisteminio gydymo būdai (adjuvantinis gydymas 45,9 mėn., neoadjuvantinis 13,5 mėn., abu gydymai 24,5 mėn.,  $<0,001$ ). Statistiškai reikšmingi skirtumai nustatyti ir vertinant laiką iki ligos progreso – ilgiausias laikas nustatytas adjuvantinio gydymo grupėje (adjuvantinis gydymas 13,8 mėn., neoadjuvantinis 4,9 mėn., abu gydymai 5,9 mėn.,  $<0,001$ ). Vis dėlto, atskirai vertinant chemoterapijos schemas, ilgiausias laikas iki ligos progresavimo nustatytas 5-FU/LV

schema gavusių pacientų grupėje (5-FU/LV 16,4 mėn., FOLFORINOX 12,0 mėn., gemcitabino monoterapija – 6,4 mėn.,  $<0,001$ ). 3. Nustatyta, kad bendram išgyvenamumui neigiamą įtaką daro naviko dydis, neutrofilų ir limfocitų santykis ir padidėjęs CEA žymuo kraujyje. Ilgesnį laiką iki ligos progresavimo statistiškai reikšmingai lėmė didesnis skirtų adjuvantinio gydymo kursų skaičius, o trumpesnį laiką iki ligos progresavimo reikšmingai padidėjęs CEA žymuo kraujyje.

## 2. SUMMARY

Živilė Balčiūnienė. Master's Thesis: "Comparison of disease prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma patients after neoadjuvant and adjuvant treatment".

**Aim of study.** To identify and evaluate the prognostic values of patients who underwent surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma at LUHS KC between 2018 and 2020, taking into consideration whether systemic treatment was administered before and/or after surgery.

**Research objectives.** 1. To determine the proportion of patients who received neoadjuvant and/or adjuvant chemotherapy, and to identify possible reasons why systemic treatment was not administered. 2. To compare overall survival and progression-free survival among patients who received neoadjuvant, adjuvant, or both treatments, and to evaluate prognostic factors influencing these outcomes. 3. To assess the impact of clinical markers (CA 19-9 and CEA levels, neutrophil-to-lymphocyte ratio, etc.) on disease prognosis and the selection of systemic treatment regimens.

**Material and methods.** A retrospective study was conducted at the Department of Oncology and Hematology of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics (LUHS KC) between January 2024 and June 2025. It included 99 patients diagnosed with resectable or borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma who received surgical and/or systemic treatment at LUHS KC between 2018 and 2020. Clinical data from the patients' outpatient records were analyzed using IBM SPSS Statistics version 29.0.2.0. The distribution of categorical variables was assessed using the chi-square ( $\chi^2$ ) test or Fisher's exact test, while the distribution of normally distributed continuous variables was analyzed using Student's t-test. Kaplan–Meier survival analysis was applied to assess survival outcomes, and multivariable Cox proportional hazards regression was used to estimate relative risk. Cases were censored when the event (death or progression) had not occurred by the time of analysis. A significance level of  $p < 0.05$  was considered statistically significant for differences between groups.

**Results.** The study analyzed data from 99 patients, of whom 39.4% were male and 60.6% female. The average age of women at the time of diagnosis was significantly higher than that of men ( $p < 0.001$ ). Between 2018 and 2020, 99 patients were treated at LSMUL KK for resectable or borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). Of these, neoadjuvant treatment was administered to 30 patients (30.3%), adjuvant treatment to 54 patients (54.5%), and both neoadjuvant and adjuvant treatment were administered to only 8 patients (8.1%). Systemic treatment was not administered to 7

patients (7.1%). It was found that younger age significantly increased the likelihood of receiving neoadjuvant treatment ( $\beta = -2.238$ ;  $p = 0.006$ ). When evaluating factors influencing the decision to administer neoadjuvant chemotherapy, patient age emerged as the most significant independent variable—lower age significantly increased the probability of receiving neoadjuvant chemotherapy ( $\beta = -2.238$ ;  $p = 0.006$ ). Tumor size also had a significant impact—larger tumor size increased the likelihood of prescribing neoadjuvant treatment ( $p = 0.049$ ). Meanwhile, CA19-9 level and the presence of comorbidities did not show a statistically significant influence on the treatment decision. The suitability of the logistic regression model was supported by a significant chi-square value ( $\chi^2 = 27.483$ ;  $p < 0.001$ ). The number of adjuvant treatment cycles proved to be a statistically significant prognostic factor—each additional cycle was associated with a lower risk of disease progression ( $\beta = -0.138$ ; standard error (SE) = 0.048; hazard ratio (HR) = 0.871; 95% confidence interval (CI): 0.79–0.96;  $p = 0.004$ ). The ratio of metastatic lymph nodes to removed lymph nodes was also significantly associated with a poorer prognosis ( $\beta = 1.368$ ; HR = 3.93; 95% CI: 1.27–12.14;  $p = 0.018$ ). When analyzing time to disease progression based on the chemotherapy regimen used, the longest median progression-free survival (PFS) was observed in the group treated with the 5-FU/LV regimen—16.4 months (SE = 3.71). The second-longest was in the FOLFIRINOX group—11.9 months (SE = 1.41). Gemcitabine monotherapy yielded a PFS of 6.42 months (SE = 1.64), while the shortest progression time was observed in patients who did not receive adjuvant therapy—only 5.04 months (SE = 0.68). When evaluating progression-free survival by treatment type, the longest median time to progression was observed in patients who received only adjuvant chemotherapy—13.82 months (SE = 1.84). For those who received both neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, the median time to progression was 5.92 months (SE = 1.49), while the shortest progression time was observed in patients treated with neoadjuvant chemotherapy alone—4.88 months (SE = 0.73).

**Conclusions.** 1. Between 2018 and 2020, neoadjuvant therapy was administered to 30.3% of patients, adjuvant therapy to 54.5%, and both neoadjuvant and adjuvant therapies to 8.1%. A total of 7.1% of patients did not receive any form of systemic therapy. Younger age was a statistically significant predictor of receiving neoadjuvant therapy ( $\beta = -2.238$ ;  $p = 0.006$ ). 2. Adjuvant therapy was associated with significantly longer overall survival (45.9 months) compared to neoadjuvant (13.5 months) or combined therapy (24.5 months) ( $p < 0.001$ ). Similarly, progression-free survival was longest in the adjuvant group (13.8 months vs. 4.9 and 5.9 months, respectively). Among chemotherapy regimens, 5-FU/LV led to the longest progression-free survival (16.4 months), followed by FOLFIRINOX (12.0) and gemcitabine monotherapy (6.4) ( $p < 0.001$ ). 3. Worse overall survival was associated with larger tumor size, higher neutrophil-to-lymphocyte ratio, and elevated CEA. More adjuvant cycles improved progression-free survival, while elevated CEA reduced it.



### **3. PADĖKA**

Nuoširdžiai dėkoju savo mokslinio tyrimo vadovei LSMU KK Hematologijos ir Onkologijos klinikos gydytojai dr. Ritai Kupčinskaitei už nuolatinę pagalbą, palaikymą ir kantrybę, už suteiktas žinias, patarimus ir konsultacijas, be kurių šis baigiamasis mokslinis darbas nebūtų atliktas.

### **4. INTERESŲ KONFLIKTAS**

Interesų konflikto autorius nepatyrė.

### **5. BIOETIKOS KOMITETO LEIDIMAS**

Retrospektyvinis tyrimas buvo atliktas gavus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimą (2024-BEC2-893). Leidimo išdavimo data – 2024-09-09.

## 6. SANTRUMPOS

**LSMUL KK** – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos

**CA 19-9** – Vėžio antigenas 19-9 (angl. *Cancer Antigen 19-9*)

**CEA** – Karcinoembrioninis antigenas (angl. *Carcinoembryonic Antigen*)

**CRB** – C reaktyvinis baltymas (angl. *C-reactive protein*)

**KDAK** – Kasos duktalinė adenokarcinoma (angl. *Pancreatic ductal adenocarcinoma*)

**ESMO** – Europos medicininės onkologijos draugija (angl. *European Society for Medical Oncology*)

**ECIS** – Elektrinė ląstelių patekimo sistema (angl. *Electric Cell-substrate Impedance Sensing*)

**GLOBOCAN** – Pasaulinė onkologinės epidemiologijos duomenų bazė (angl. *Global Cancer Observatory*)

**ASR** – Amžiumi standartizuotas rodiklis (angl. *Age-Standardized Rate*)

**KRAS** – Kirsten žiurkės sarkomos viruso onkogeno homologas (angl. *Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog*)

**FOLFIRINOX** – Chemoterapijos schema, sudaryta iš folino rūgšties, 5-fluoruracilo, irinotekano ir oksaliplatinos.

**5-FU/LV** – Chemoterapijos schema, sudaryta iš folino rūgšties, 5-fluoruracilo.

**IPMN** – Intraduktalinis papildinis mucinozinis neoplazmas (angl. *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm*)

**MCN** – Mucinozinis cistinis neoplazmas (angl. *Mucinous Cystic Neoplasm*)

**PanIN** – Kasos intraepitelinė neoplazija (angl. *Pancreatic Intraepithelial Neoplasia*)

**TGF** – Transformuojantis augimo faktorius (angl. *Transforming Growth Factor*)

**TNF** – Naviko nekrozės faktorius (angl. *Tumor Necrosis Factor*)

**TNF- $\alpha$**  – Naviko nekrozės faktorius alfa (angl. *Tumor Necrosis Factor alpha*)

**Ki-67** – Proliferacijos žymuo (ląstelių dalijimosi aktyvumo indikatorius)

**MDSC** – Mieloidinės slopinančiosios ląstelės (angl. *Myeloid-Derived Suppressor Cells*)

**Tregs** – Reguliacinės T ląstelės (angl. *Regulatory T Cells*)

## 7. SAŲOKOS

**Kasos duktalinė adenokarcinoma** – dažniausia ir agresyviausia kasos vėžio forma, kilusi iš kasos latako epitelio, pasižyminti ankstyvu metastazavimu, chemoterapiniu atsparumu ir bloga prognoze.

**Limfocitų ir neutrofilų santykis (NLR)** – kraujo tyrimu nustatomas rodiklis, atspindintis sisteminį uždegimą; didesnės reikšmės dažnai siejamos su blogesne onkologinių pacientų prognoze.

**Adjuvantinė chemoterapija** – sisteminis gydymas, skiriamas po chirurginės naviko rezekcijos, siekiant sunaikinti mikroskopines likusias vėžines ląsteles ir sumažinti ligos atkryčio riziką.

**Neoadjuvantinė chemoterapija** – priešoperacinis sisteminis gydymas, taikomas siekiant sumažinti naviko dydį, pagerinti operacijos efektyvumą arba įvertinti naviko biologinį atsaką į gydymą.

**Sisteminis gydymas** – vaistinis gydymas, veikiantis visą organizmą, dažniausiai apimantis chemoterapiją, imunoterapiją ar taikinius nukreipiančius vaistus, naudojamas lokaliai pažengusios ar metastazavusios ligos gydymui.

**Ligos išgyvenamumas** – laiko trukmė nuo diagnozės ar gydymo pradžios iki paciento mirties arba paskutinio stebėjimo momento, dažnai naudojamas kaip gydymo veiksmingumo rodiklis.

**Ligos prognozė** – tikėtina ligos eiga ir baigtis, priklausanti nuo daugelio veiksnių: ligos stadijos, paciento būklės, naviko biologijos ir atsako į gydymą.

**Onkogenezė** – procesas, kurio metu normalios ląstelės virsta vėžinėmis dėl genetinių, epigenetinių ir mikroaplinkos pokyčių.

**Mirštamumas** – rodiklis, parodantis, kiek žmonių miršta nuo tam tikros ligos per tam tikrą laikotarpį, svarbus epidemiologinis bei sveikatos politikos vertinimo rodiklis.

**Desmoplastinė stroma** – tanki jungiamojo audinio struktūra, susidaranti aplink kasos naviką, kurioje gausu fibroblastų, kolageno ir imuninių ląstelių, laikoma viena iš kasos duktalinės adenokarcinomos progresavimą skatinančių mikroaplinkos savybių.

**Naviko mikroaplinka** – aplinka, kurioje vystosi navikas, apimanti imunines, stromos, kraujagyslių ir kitas ląsteles bei tarpląstelinę matricą; šie komponentai aktyviai dalyvauja naviko augime, invazijoje ir atsake į gydymą.

## 8. ĮVADAS

Kasos duktalinė adenokarcinoma (arba KDAK; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai) – dažniausias kasos vėžio tipas, vis dar yra vienas agresyviausių solidinių navikų, pasižymintis prasta išgyvenamumo prognoze ir vėlyva diagnostika [1–3]. Remiantis 2022 metų Europos vėžio informacinės sistemos duomenis (arba ECIS; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai), Europos sąjungoje KDAK yra ketvirtoji su vėžiu susijusi mirties priežastis, o naujų onkologinių ligų ir su jomis susijusių mirčių daugėja [1]. Nors prie didelio mirtingumo skaičiaus prisideda efektyvios visuomenės patikros programos ir specifinių biožymenų trūkumas, svarbu įvertinti ir KDAK gydymo metodų veiksmingumą. Chirurginis gydymas yra pirmo pasirinkimo gydymo metodas rezektabiliai ligai, tačiau dėl vėlyvos diagnostikos jis galimas tik 10–20 proc. atvejų [4], o po taikyto operacinio gydymo skiriama adjuvantinė chemoterapija, kuri reikšmingai prailgina laiką iki ligos progresavimo ir bendrą išgyvenamumą. Remiantis šiais duomenimis, Europos medicininės onkologijos draugija (arba ESMO; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai) rekomenduoja chemoterapiją mFOLFIRINOX schema kaip standartinį gydymą po taikyto operacinio gydymo. Neoadjuvantinė chemoterapija yra sisteminis gydymo metodas, kuris skiriamas prieš operacinį gydymą. Ši strategija sėkmingai taikoma kito agresyvia eiga pasižyminčio virškinamojo trakto naviko – skrandžio adenokarcinomos gydymui. Šio gydymo tikslas yra sumažinti naviko stadiją, padidinant radiklios operacijos tikimybę, sunaikinti mikrometastazes. Tačiau, nepaisant išvardintų pranašumų, šiuo metu nėra duomenų, kad neoadjuvantinis gydymas reikšmingai ilgintų pacientų su rezektabilia kasos adenokarcinoma išgyvenamumą. Klinikinėje praktikoje neoadjuvantinis gydymas yra rekomenduojamas, kai kasos navikas yra ribinio rezektabilumo ir radiklios operacijos tikimybė yra menka.

## 9. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tyrimo tikslas: Įvertinti pacientų, gydytų 2018–2020 m. laikotarpiu dėl kasos duktalinės adenokarcinomos LSMUL KK, ligos prognozę ir jai darančius įtaką prognozinius veiksnius, atsižvelgiant, ar buvo skirtas sisteminis gydymas prieš ar/ir po taikyto operacinio gydymo. Šiam tikslui pasiekti nustatyti šie uždaviniai:

1. Įvertinti, kokiai daliai pacientų skirta neoadjuvantinė ir/ar adjuvantinė chemoterapija, kokios galimos priežastys lėmė, kad sisteminis gydymas buvo neskirtas;
2. Palyginti pacientų, kuriems skirtas neoadjuvantinis, adjuvantinis ar abu gydymai, bendrą išgyvenamumą ir laiką iki ligos progreso, įvertinti prognozinius veiksnius darančius įtaką šiems veiksniams;
3. Įvertinti klinikinių požymių (CA 19-9 ir CEA reikšmė, neutrofilų limfocitų santykis ir kt.) ir chemoterapijos kursų skaičiaus įtaką ligos prognozei.

## 10. LITERATŪROS ANALIZĖ

### 10.1. Kasos vėžio epidemiologija

Onkologinės ligos yra viena aktualiausių išsivysčiusių pasaulio šalių sveikatos problemų. Nors šiuo metu vykdomos prevencinės programos, naujos gydymo bei diagnostikos galimybės pagerino bendrą išgyvenamumą tarp sergančiųjų onkologinėmis ligomis, kasos vėžys išsiskiria itin nepalankiomis epidemiologinėmis tendencijomis.

Remiantis Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros (arba GLOBOCAN; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai) naujausiais duomenimis, 2022 m. pasaulyje buvo diagnozuota 511 000 naujų kasos vėžio atvejų ir užregistruota 467 000 mirčių [2]. Didžiausias sergamumas fiksuojamas Šiaurės Amerikoje (JAV, Kanada), daugelyje Europos šalių (Lietuva, Prancūzija, Suomija), taip pat Rusijoje, Turkijoje, Japonijoje, Pietų Korėjoje, Argentinoje bei Urugvajuje. Šiose šalyse standartizuoto sergamumo rodiklis (arba ASR; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai) siekia nuo 7,5 iki 11,4 atvejo 100 000 gyventojų [2,3], kai Pietų ir Pietryčių Azijos šalyse (Indija, Vietnamas, Pakistanas) bei Afrikos regionuose (Sudanas, Mozambikas, Namibija) ASR (angl. *age-standardized rate*) gali nesiekti 1,5 atvejo 100 000 gyventojų [2].

Sergamumo dažnio skirtumai yra fiksuojami ir tarp lyčių. Kasos onkologinėmis ligomis dažniau serga vyrai – 5,5 atvejo 100 000 žmonių, nei moterys – 4,0 atvejai 100 000 žmonių. Didžiausias vyrų sergamumas stebimas Vakarų ir Rytų Europoje, o moterų – Vakarų Europoje ir Šiaurės Amerikoje. Mažiausias sergamumas tarp vyrų ir moterų pastebėtas Pietų Centriniam Azijos regione (Indija, Pakistanas, Afganistanas) [1,2,5]. Toks pasiskirstymas gali koreliuoti su vidutinės gyvenimo trukmės rodikliais, rizikos veiksniais diagnostikos galimybėmis skirtingose šalyse.

Kasos vėžys pasižymi bloga prognoze. Lyginant su kitų sričių piktybiniais navikais, mirštamumas dėl kasos onkologinių ligų pasaulyje auga ir dabar užima šeštąją vietą [6,7]. 2018–2020 m. kasos vėžys lėmė 4,5 proc. visų onkologinių mirčių pasaulyje, o 2022 m. šis rodiklis padidėjo iki 4,8 proc. iš visų su onkologine liga susijusių mirčių pasaulyje [2,6,7]. Šią tendenciją galima pastebėti ir atskirose šalių duomenų bazėse: pagal Europos Sąjungos statistikos tarnybos duomenis, 2011–2019 m. Lietuvoje mirštamumas nuo daugelio vėžio formų sumažėjo, tačiau kasos vėžio – išaugo [3], Jungtinėje Karalystėje nuo 2007–2009 m. iki 2017–2019 m. mirštamumas padidėjo 3 proc. [8]. Taip pat Europos medicininės onkologijos draugijos (ESMO) šaltiniuose yra skelbiama, kad vyraujant

dabartinėms tendencijoms, 2030 metais kasos vėžys gali tapti antra pagal dažnumą onkologinių ligų sukeliama mirtingumo priežastimi Europoje [9].

## 10.2. Kasos vėžio etiopatogeneze

Dažniausiai diagnozuojamas kasos egzokrininės dalies naviko tipas yra kasos duktalinė adenokarcinoma, nustatoma daugiau nei 85 proc. visų kasos vėžio atvejų [10,11]. Šis navikas pasižymi dideliu heterogeniškumu bei didžiąją jo dalį sudarančia desmoplastine stroma. Tai lemia prastą atsaką į gydymą bei žemą penkerių metų išgyvenamumo rodiklį, kuris siekia vos 10–13 proc. [2,12,13]. Taip pat KDAK dažniausiai nustatoma vėlyvoje stadijoje, o tai lemia dar prastesnę ligos prognozę. Tad KDAK kilmės ir vystymosi nagrinėjimas yra ypatingai svarbus, norint padidinti išgyvenamumo rodiklius, nusakant ligos prognozę bei pritaikant specializuotą gydymą, nukreiptą į signalinius kelius, būdingus KDAK ląstelinei kilmei [14].

### 10.2.1. Onkogeneze

Nors KDAK vystymosi priežastys ir patogeneziniai mechanizmai dar nėra iki galo išaiškinti, juos galima apibūdinti šiomis vyraujančiomis naviko kilmės teorijomis: 1) onkogenezę skatina somatinių mutacijų kaupimasis onkogenuose ir naviką slopinančiuose genuose, taip skatinant ląstelių proliferacijos kontrolės praradimą bei genominių nestabilumą; 2) onkogenezę lemia audinio mikroaplinkos pokyčiai – patologinė sąveika tarp organo stromos komponentų bei parenchimos ląstelių, lemiant palankią terpę naviko iniciacijai bei progresijai [15–17].

Veikiant minėtų teorijų veiksniams, KDAK onkogeneze prasideda nuo egzokrininės dalies acinarinių ir/ar duktalinių ląstelių ciklo sutrikdymo [18]. Kasos acinarinės ląstelės atlieka virškinimo fermentų sintezės funkciją, o duktalinės – išskiria bikarbonato jonus ir vandenį, reikalingus šiems fermentams suaktyvinti bei šarminei terpei kasos latakuose palaikyti. Nors pirmuoju KDAK vystymosi etapu laikoma acinarinė-duktalinė metaplazija – procesas, kurio metu acinarinės ląstelės įgyja duktalinių bei progenitorinių ląstelių fenotipą, kai kurie literatūros šaltiniai pirmenybę teikia acinarinėms ląstelėms, kaip galimam KDAK kilmės šaltiniui [19]. Visgi, kiti literatūros šaltiniai [18,20,21] nurodo, kad KDAK pirmtakais gali būti platesnis kasos ląstelių spektras: acinarinės, centrinės acinarinės, duktalinės bei kasos prekursorių ląstelės. Nuo paminėtos ląstelių kilmės bei jų

mikroaplinkos veiksnių priklauso, į ką toliau vystysis paveiktas kasos audinys: pankreatinę intraepitelinę neoplaziją (PanIN), intraduktalinę papiliarinę mucininę neoplazmą (IPMN) ar mucininę cistinę neoplazmą (MCN) ir kokia bus tolimesnė ligos eiga bei prognozė [22,23]. Kalbant apie KDAK, dažniausiai minima neoplazija yra PanIN, kuri turi didžiausią tikimybę progresuoti į tolimesnius, vis didesnio diferenciacijos laipsnio etapus: pankreatinę intraepitelinę neoplaziją 1 (PanIN1), pankreatinę intraepitelinę neoplaziją 2 (PanIN2), pankreatinę intraepitelinę neoplaziją 3 (PanIN3) ir galiausiai – kasos duktalinę adenokarcinomą [24].

Vieni svarbiausių KDAK iniciaciją lemiančių veiksnių yra lėtinis uždegimas bei hipoksija [25]. Esant šioms sąlygoms, į kasos audinį (uždegimo židinį) pritrauktos imuninės ląstelės nuolat išskiria didelį kiekį laisvųjų radikalų – reaktyviųjų deguonies formų. Jų perteklius pažeidžia kasos ląstelių dalis, o svarbiausia, DNR, taip skatindamos audinių regeneraciją ir DNR reparaciją. Šis pastovus ląstelių pažeidimų ir atstatymo ciklas sudaro palankias sąlygas somatinių mutacijų, tokiuose genuose kaip *KRAS* (angl. *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), *TP53* (angl. *tumor protein p53*), *CDKN2A/p16* (angl. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) ir *SMAD4* (angl. *SMAD family member 4*) ir kt. kaupimuisi. Taip pat lėtinis uždegimas išsekina normalią imuninę apsaugą bei aktyvuoja imunosupresinius mechanizmus, kurie slopina efektyvią priešnavikinę imuninę reakciją [26]. Tai leidžia pakitusioms ląstelėms išgyventi, net jei jos jau įgijo genetinių pokyčių [27].

#### 10.2.2. Genetiniai veiksniai

Dažniausiai pasitaikančios somatinių genų mutacijos, lemiančios KDAK onkogenezę, yra *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A/p16* ir *SMAD4*. Tarp jų ypatingą reikšmę įgyja *KRAS* onkogeno mutacija, laikoma vienu iš esminių KDAK patogenezės veiksnių. *KRAS* genas koduoja GTP rišančius K-ras baltymus, kurie reguliuoja ląstelių augimą, diferenciaciją ir išlikimą [28]. Esant *KRAS* mutacijai, sutrinka augimo veiksnių signalo perdavimo keliai bei aktyvuojamos proliferaciją skatinančios kaskados, pvz. MAPK (angl. *mitogen-activated protein kinase*), PI3K/AKT (angl. *phosphatidylinositol 3-kinase/ protein kinase B*) [29].

Literatūroje nurodoma, kad *KRAS* mutacija nustatoma nuo 88 proc. iki 100 proc. visų KDAK atvejų ir yra aptinkama tiek ikivėžinėse PanIN stadijose, tiek išplitusios KDAK metu [30,31]. Kadangi žemo laipsnio PanIN pažeidimuose *KRAS* mutacija dažnai būna vienintelė nustatyta genetinė alteracija, manoma, kad *KRAS* geno pokyčiai įvyksta ankstyvuojamu ligos vystymosi etapu, dar iki kitų papildomų genetinių mutacijų susikaupimo [32]. Tačiau svarbu atkreipti dėmesį, kad *KRAS* geno

mutacija yra esminė ne tik KDAK onkogenezės pradžiai, bet ir tolimesniam naviko augimui [33]. Tyrimai su pelėmis parodė, kad pašalinus mutavusį *KRAS* jau susiformavusiuose navikuose, stebima reikšminga naviko regresija [34].

Vis dėlto vien *KRAS* mutacija nėra svarbiausia KDAK išsivystymo priežastis [35]. 2023 metų Jungtinėse Amerikos Valstijose padidėjo (arba JAV; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai) tyrimas parodė, kad daugumos donorų (vyresnių nei 20 ir jaunesnių nei 80 metų), neturėjusių žinomų kasos ligų, autopsijos metu buvo aptikta PanIN, o beveik visi šie pažeidimai turėjo *KRAS* mutacijų [36]. Šie duomenys dar kartą pabrėžia *KRAS* geno mutacijos svarbą kaip inicijuojančio veiksnio, tačiau patvirtina, kad ligos progresijai būtini papildomi genetiniai, epigenetiniai bei aplinkos pokyčiai. Taip pat pastebėta, kad toje pačioje PanIN ląstelių sankaupoje neretai nustatomos kelios skirtingos *KRAS* mutacijos, o ligai progresuojant, mutavusio *KRAS* dažnis didėja [37,38]. *KRAS* mutacijos suteikia transformuotoms ląstelėms selekcinį pranašumą, leidžiantį joms išstumti gretimas normalias ląsteles, taip prisidedant prie ankstyvos onkogeninės transformacijos.

Kitų minėtų genų mutacijos lemia naviko vystymąsi inaktyvuojant onkogenezę slopinančius genus: *Tp53* koduoja p53 – transkripcijos faktorių kuris slopina ląstelių proliferaciją bei palaiko genominių stabilumą [39]. Tačiau įvykus *Tp53* mutacijai, stebimas ne tik nekontroliuojamas ląstelių augimas, bet ir naviko mikroaplinkos pertvarkymas, vystosi atsparumas chemoterapiniam gydymui [40,41].

*CDKN2A* koduoja baltymus p16 (dar kitaip INK4A) ir p14 (dar kitaip ARF). Baltymas p16 užkerta kelią ląstelės ciklo perėjimui iš G1 į S fazę, taip apsaugodamas nuo nevaldomo ląstelių dalijimosi. O p14 skatina ląstelės augimo sustabdymą arba apoptozę, slopindamas MDM2 (angl. *mouse double minute 2 homolog*) priklausomą p53 baltymo degradaciją. *CDKN2A* geno mutacijos atveju šios funkcijos sutrinka [42–44].

Dar vienas svarbus naviko supresiją lemiantis genas – *SMAD4* (dar kitaip *DPC4*). Panašiai kaip TP53 atveju, *SMAD4* mutacijos dažniausiai aptinkamos vėlyvose KDAK stadijose. *SMAD* baltymas yra transkripcijos faktorius, dalyvaujantis TGFβ signaliniuose keliuose, taip reguliuodamas ląstelių augimą, diferenciaciją, apoptozę. Be to, *SMAD4* dalyvauja epitelio-mezenchimos transformacijos (EMT) procese, kuris svarbus naviko augimui, žaizdų gijimui ir metastazių formavimuisi [45]. *SMAD4* sutrikimai siejami su įvairiais vėžio progresijos aspektais, įskaitant autofagiją, invaziją ir metastazavimą, pabrėžiant šio baltymo reikšmę ląstelės atsakuose ir ligos vystymesi.

*SMAD4* geno mutacijos lemia nefunkcinių arba sutrumpėjusių baltymų susidarymą, kurie vėliau yra suskaidomi per ubikvitino-proteasomų sistemą. Apie 30 proc. atvejų šią inaktyvaciją sukelia homozigotinės delecijos, o dar 25 proc. – laukinio tipo alelio praradimas kartu su somatinėmis mutacijomis kitame alelyje [42].

### 10.2.3. Naviko mikroaplinka

KDAK vystymasis glaudžiai susijęs ne tik su genetiniais pokyčiais, bet ir su specifinėmis naviko mikroaplinkos (NMA) savybėmis. Šią mikroaplinką sudaro smulkios kasos kraujagyslės, imuninių ląstelių infiltratai (pvz., makrofagai, neutrofilai), su vėžiu susiję fibroblastai, endotelio ląstelės, nervinės skaidulos, ekstraląstelinė matrica (ECM) bei įvairios biomolekulės, tokios kaip augimo faktoriai ir chemokinai [43,46]. Šių komponentų tarpusavio sąveika lemia tris pagrindines KDAK prognozei svarbias savybes: 1) stiprią vietinę imunosupresiją; 2) didelį fibroblastų heterogeniškumą; 3) iki 90 proc. naviko tūrio sudarančią desmoplastinę stromą. Šie procesai skatina naviko augimą, invaziją, angiogenezę, metastazavimą ir atsparumą gydymui [47–49].

KDAK mikroaplinkoje dominuoja imunosupresinė terpė, leidžianti navikui išvengti efektyvaus imuninio atsako. Pagrindiniai šios imunosupresijos komponentai yra reguliacinės T ląstelės (arba Tregs; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai), mieloidinės kilmės slopinančios ląstelės (arba MDSCs; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai), naviko asocijuoti makrofagai (arba TAMs; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai) ir kiti [50].

Tregs ląstelių kaupimasis pastebimas jau ankstyvosiose ikivėžinėse KDAK stadijose (PanIN) ir jų kiekis didėja progresuojant ligai, koreliuodamas su blogesniu išgyvenamumu [51,52]. Normaliomis sąlygomis Tregs padeda atpažinti savus antigenus, tačiau KDAK atveju šios ląstelės išskiria citokinus, tokius kaip IL-10 ir TGF- $\beta$ , kurie mažina CD8<sup>+</sup> ir CD4<sup>+</sup> T ląstelių aktyvumą. Taip Tregs konkuruoja dėl antigenų su dendritinėmis ląstelėmis, dar labiau skatindamos imunosupresinę aplinką [53,54]. Tačiau, pašalinus Tregs, gali sustiprėti mieloidinių ląstelių infiltracija ir sutrikti vėži slopinančių fibroblastų funkcija, todėl Tregs vaidmuo KDAK vystymesi išlieka kompleksiskai neištirtas ir reikalauja tolesnių tyrimų [54,55].

MDSCs taip pat reikšmingai prisideda prie imunosupresijos. Jų veikimo mechanizmai priklauso nuo specifinių potipių ir lokalizacijos [56]. Patologinėmis sąlygomis MDSCs slopina imuninį atsaką, gamindamos specifinius fermentus (pvz., Arg-1, COX-2) bei reaktyvias deguonies molekules

[57]. Be to, naviko hipoksinė aplinka dar labiau sustiprina MDSCs poveikį, aktyvindama faktorius (pvz., HIF-1 $\alpha$ ), skatinančius angiogenezę, metabolinius pokyčius ir atsparumą gydymui [50]. Todėl strategijos, nukreiptos į specifinius MDSCs signalinius kelius, gali reikšmingai pagerinti gydymo efektyvumą [58,59].

TAMs yra naviko mikroaplinkoje diferencijuojami monocitai, kuriuos pritraukia KDAK vėžinės ląstelės [60]. TAMs skatina naviko angiogenezę, išskirdami angiogeninius faktorius (pvz., VEGF, egzosominis miR-155-5p) [61], taip pat ekspresuoja imuninių patikros taškų ligandų molekules (pvz., PD-L1, PD-L2), kurios slopina CD8<sup>+</sup> T ląstelių funkciją. Be to, TAMs išskiria arginazę-1 (ARG-1), indolamino 2,3-dioksigenazę (IDO), IL-10 ir TGF- $\beta$ , kurios papildomai stiprina imunosupresiją, pritraukdamos daugiau Tregs [62].

Taip pat svarbūs KDAK mikroaplinkos komponentai yra su vėžiu susiję fibroblastai (arba CAFs; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai), pasižymintys dideliu heterogeniškumu. KDAK yra nustatyti trys skirtingi CAFs potipiai: miofibroblastai (myCAFs), uždegiminiai CAFs (iCAFs) ir antigenus pateikiantys CAFs (apCAFs), turintys skirtingas funkcijas, kurios priklauso nuo nuolat kintančių TME signalų [63]. CAFs skatina naviko progresiją, gamindami augimo faktorius, citokinus ir ECM komponentus (pvz., kolageną ir hialurono rūgštį), kurie palaiko naviko struktūrą, mažina imuninių ląstelių infiltraciją. Taip pat šie fibroblastai prisideda prie desmoplastinės stromos formavimosi, taip ribodami chemoterapinių preparatų patekimą į naviką [64,65]. Tačiau tik tam tikros CAFs subpopuliacijos gali būti susijusios su prastesne KDAK prognoze [66].

Desmoplastinė stroma, kurios formavimasis priklauso nuo CAFs aktyvumo, yra esminė KDAK savybė. Ši fibrozinė struktūra mechaniškai palaiko naviką, riboja imuninės sistemos prieigą, mažina chemoterapijos efektyvumą ir skatina hipoksijos vystymąsi, todėl yra svarbus veiksnys naviko atsparumui, gydymui ir progresavimui [67].

#### 10.2.4. Predisponuojantys aplinkos veiksniai

Galiausiai, KDAK etiologijoje dalyvauja modifikuojami ir nemonifikuojami makroaplinkos veiksniai.

Rūkymas jau ilgą laiką laikomas svarbiu rizikos veiksniu, skatinančiu įvairių piktybinių navikų, įskaitant KDAK, išsivystymą [68,69]. Aktyvus rūkymas yra susijęs su maždaug dvigubai

didesne kasos vėžio rizika, kuri dar labiau išauga didėjant surūkomų cigarečių skaičiui bei ilgėjant rūkymo trukmei [70]. Nikotinas sąveikauja su naviko mikroaplinkos stromos ląstelėmis, skatindamas jas gaminti interleukiną-8 (IL-8), kuris toliau skatina KDAK vystymąsi. Eksperimentai su pelėmis parodė, kad nikotino poveikis siejamas su stipresne kacheksija bei prastesniu atsaku į gydymą [71,72], todėl rūkymo nutraukimas yra svarbus išgyvenamumo veiksnys jau sergant KDAK.

Alkoholio vartojimas taip pat yra svarbus modifikuojamas KDAK rizikos veiksnys. 2022 m. JAV atlikto tyrimo, kurio metu buvo tiramas etanolio poveikis pelėms, rezultatai rodo, kad etanolio poveikis skatina PanIN ir KDAK vystymąsi toms pelėms, kurios turi KRAS geno mutaciją [73]. Alkoholis didina citokinų, tokių kaip TNF, TGF- $\beta$ , išsiskyrimą ir desmoplastinės stromos susidarymą [74]. Be to, alkoholis mažina apsauginio geno Fgf21 raišką navikiniuose audiniuose ir veikia imuninį atsaką, silpnindamas organizmo gebėjimą atpažinti ir sunaikinti navikines ląsteles [75]. Taip pat 2020 m. tyrimai rodo, kad net vidutinis alkoholio vartojimas gali skatinti KDAK vystymąsi iš ankstyvųjų PanIN pažeidimų, nepriklausomai nuo to, ar yra pankreatito pažeidimų audinyje [75].

Lėtinis pankreatitas yra stiprus KDAK rizikos veiksnys. Nuolatinis kasos uždegimas skatina uždegiminių citokinų, tokių kaip TNF- $\alpha$  ir IL-6, išsiskyrimą, kurie palaiko palankią mikroaplinką acinarinei-dukतालinei metaplazijai [76]. Taip pat vystantis kasos fibrozei sutrinka kasos audinio kraujotaka, formuojasi hipoksinė aplinka ir patloginė ląstelių tarpusavio sąveika, o tai dar labiau skatina KDAK vystymąsi [16,77]. Pacientams, kuriems pasireiškė pirmasis ūminio pankreatito epizodas ir liga neperaugo į lėtinį pankreatitą, rizika susirgti KDAK padidėja tik 0,4 proc., tačiau tiems, kurių pankreatitas progresavo į lėtinę formą, ši rizika išaugo net 9 kartus [78]. Panaši tendencija stebima ir pacientams, sergantiems pasikartojančiu ūminiu pankreatitu [79], todėl abi šios pacientų grupės turėtų būti aktyviai stebimos pirmuosius kelerius metus, kad būtų išvengta pavėluoto kasos vėžio nustatymo [80].

II tipo cukrinis diabetas, ypač neseniai diagnozuotas, yra glaudžiai susijęs su padidėjusia KDAK rizika [81,82]. Tyrimai rodo, kad II tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims ši rizika yra dvigubai didesnė nei bendrai populiacijai [83], o ypač išauga per pirmuosius trejus metus po diabeto diagnozės [84]. Be to, naujai diagnozuotas II tipo diabetas gali būti ankstyvas KDAK simptomas, o ne priežastinis veiksnys. Tai patvirtina laboratoriniai tyrimai su ląstelių kultūromis ir gyvūnais, rodantys, kad vėžinės kasos ląstelės gali trikdyti gliukozės apykaitą, sukeldamos beta ląstelių disfunkciją ir insulino rezistenciją [85]. I tipo cukrinio diabeto ir KDAK rizikos sąsaja nėra išsamiai ištirta, tačiau Jungtinės Karalystės biobanko kohortiniame tyrime buvo nustatytas gana stiprus ryšys tarp HbA1c lygio ir padidėjusios kasos vėžio rizikos: žemas HbA1c buvo susijęs su mažesne vėžio rizika, o aukštas HbA1c – su padidėjusia vėžio rizika [86].

Nutukimas – taip pat reikšmingas KDAK rizikos veiksnys, veikia per keletą mechanizmų: atsparumo insulinui sukeltą lėtinį uždegimą [87], riebalinio audinio išskiriamų streso granulių (SG) poveikį KRAS signalizacijai bei kitų metabolinių kelių sutrikimus. Lėtinis uždegimas ir atsparumas insulinui aktyvina KDAK ląstelių proliferaciją bei greitesnę gliukozės pasisavinimą per leptino receptorių priklausomą Akt/PI3K kelio aktyvavimą [88]. Nutukimo metu padidėjęs IGF1 kiekis aktyvuoja signalinį kelią – IGF1R/S6K1/SRPK2 – kuris skatina streso granulių susidarymą ir stiprina naviko išgyvenamumą palankiomis sąlygomis [89].

Kai kurie epidemiologiniai tyrimai rodo, kad *Helicobacter pylori* bakterija ir hepatito B bei C virusai gali būti susiję su padidėjusia KDA rizika. Nors šių infekcijų ir kasos vėžio ryšys dar nėra visiškai patvirtintas, manoma, kad lėtinis uždegimas, kurį sukelia šie patogenai, gali sukurti palankias sąlygas naviko vystymuisi.

### 10.3. Kasos vėžio klinika, diagnostika ir prognoziniai veiksniai

#### 10.3.1. Simptomai bei ankstyvos diagnostikos galimybės

KDAK požymių atpažinimas ligos pradžioje yra svarbus išgyvenamumą gerinantis veiksnys. Nustačius ligą anksti, galima taikyti radikalų chirurginį naviko pašalinimą, kuris vis dar yra efektyviausias KDAK gydymo metodas, didinantis penkerių metų išgyvenamumą iki 37–44,0 proc. [4,13,90,91]. KDAK dažnai būna asimptomė arba pasireiškia nespecifiniais simptomais, todėl didžioji dalis atvejų diagnozuojama pažengusiose ligos stadijose [92], kai penkerių metų išgyvenamumas siekia tik 2,9–13,3 proc. [4,13,90,91].

Akivaizdžiausi KDAK simptomai būna susiję su naviko sukelta cholestaze: progresuojanti gelta, niežulys, tamsus šlapimas ir acholinės išmatos [93,94]. Taip pat vertėtų atkreipti dėmesį į naujai išsivysčiusį II tipo cukrinį diabetą arba staiga suprastėjusią jo kontrolę [93,95,96]. Mažiau specifiški simptomai apima epigastriumo bei nugaros skausmą, svorio netekimą, ankstyvą sotumo jausmą [93,94]. Svarbu paminėti ir tai, kad asimptominė KDAK, lyginant su simptomine KDAK grupe, pasižymi dažnesniu rezektabilumu, mažesniu naviko dydžiu bei geresne prognoze [97].

Tačiau tikslingai diagnozuoti asimptominę KDAK, ypač bendroje populiacijoje, yra sudėtinga bei ekonomiškai nepagrįsta dėl žemo sergamumo ir aukšto specifiškumo tyrimo nebuvimo [98]. Todėl KDAK patikra yra taikoma tik asmenims, esantiems rizikos grupėse. Pagal Europos

medicininės onkologijos draugijos (arba ESMO; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai) gaires, patikra dėl KDAK, atliekant magnetinio rezonanso tomografiją (arba MRT; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai) arba endoskopinį ultragarsinį tyrimą (arba EUS; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai), yra rekomenduojama tik didelės rizikos asmenims: turintiems genetinę predispoziciją, KDAK šeiminę anamnezę, ikivėžines būkles, lėtinį pankreatitą [99]. Lietuvoje 2022 m. Europos Sąjungos projekte nustatytos patikros gairės šiek tiek skiriasi: KDAK riziką vertina šeimos gydytojo komanda, pacientui pildant „Padidintos KPN rizikos veiksnių klausimyną“. Nustačius aukštą arba vidutinę riziką pacientui kas trejus metus atliekami biocheminiai kraujo tyrimai bei pilvo organų echoskopija [100]. Tačiau šios patikros efektyvumas dar nėra įrodytas.

Viena iš ankstyvos KDAK diagnostikos perspektyvų yra biologiniai naviko žymenys. Šiuo metu vienintelis klinikinėje praktikoje plačiai naudojamas biožymuo yra CA19-9 (angl. *Carbohydrate antigen 19-9*), tačiau dėl žemo specifiškumo bei jautrumo jis nėra rekomenduojamas patikrai [101]. Vsi 2024 m. Brian Haan ir bendraautorių vykdyto duagiacentrinio tyrimo metu buvo nustatyta, kad tam tikri biožymenų deriniai, ypač CA19-9 ir CA19-9.STRA (CA19-9 ir sialil-Tn susijęs antigenas) turėjo didesnę jautrumą bei specifiškumą, lyginant su CA19-9 [102]. Ankstesniuose tyrimuose taip pat buvo pastebėta CA19-9 diagnostinio tikslumo padidėjimas, derinant jį su kitais KDAK biožymenimis [103–105]. O 2024 m. Pietų Afrikos Respublikos mokslininkų atliktame tyrime, naudojant baltymų mikrogardelių technologiją, sergančiųjų KDAK kraujo serume buvo nustatyti padidėję imunoglobulinai (IgG3 ir IgA1), kurie gali tapti perspektyviais biožymenimis KDAK anstyvoje diagnostikoje [106].

Dar viena galima ankstyvos diagnostikos priemonė yra dirbtinio intelekto panaudojimas. Per pastaruosius kelerius metus tyrimų skaičius, kuriuose pasitelkiamas dirbtinis intelektas KDAK ankstyvai diagnostikai bei rizikos vertinimui, išaugo. 2024 m. Danijos mokslininkų atliktame tyrime buvo pasiūlyta dirbtinio intelekto patikros sistema, galinti prognozuoti KDAK riziką pacientams, kuriems neseniai diagnozuotas II tipo cukrinis diabetas, remiantis rutininiais biocheminiais kraujo tyrimais, amžiumi ir lytimi [107]. Nors ši sistema dar nėra patikrinta nepriklausomoje imtyje, ji turi potencialo tapti naudinga įrankiu ankstyvai KDAK diagnostikai ateityje. O 2018 m., 2023 m. ir 2025 m. tyrimuose bandyta panaudoti dirbtinį intelektą, analizuojant KT vaizdus. Kadangi šį tyrimą dažnai tenka atlikti ir dėl kitų su KDAK nesusijusių patologijų, pritaikius dirbtinio intelekto algoritmus, gebančius automatiškai analizuoti visus gautus KT vaizdus ir ieškoti KDAK būdingų struktūrinių pokyčių kasos audinyje, šią patikrą būtų galima pritaikyti didžiajai daliai populiacijos be didelių papildomų laiko ir išteklių sąnaudų [108–111]. Toks sprendimas galėtų reikšmingai sumažinti

nepastebėtų KDAK atvejų skaičių, ir prisidėti prie tikslesnio ligos stadijos bei rezektabilumo nustatymo [109–111].

### 10.3.2. Klinikinis stadijavimas ir rezektabilumo nustatymas

Dažniausiai taikomas metodas, skirtas šiai ligai nustatyti, įvertinti jos stadiją bei rezektabilumą, yra pilvo srities kompiuterinė tomografija (arba KT; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai) [108]. KT yra pirmo pasirinkimo tyrimas, įtariant KDAK, dėl gana aukšto jautrumo (89 – 97 proc.) ir plataus prieinamumo [112]. Pasitaikius sudėtingesniems klinikiams atvejams, KDAK stadijos bei rezektabilumo nustatymui gali būti naudojamas MRT, tačiau šio tyrimo jautrumas yra panašus į KT (83–93,5 proc.), o prieinamumas daug mažesnis [113]. Kai kuriais atvejais, ypač kai navikas yra mažesnis nei 2 cm, KT natyvinėje ir portinėje fazėje KDAK gali išlikti nepastebėtas [114]. Tokiose situacijose MRT, KT vėlyvos fazės vaizdai ir EUS turi didesnę diagnostinę tikslumą. Kiti vaizdiniai tyrimai, pvz., PET-KT (arba pozitronų emisijos tomografija ir kompiuterinė tomografija; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai), transabdominalinis ultragarsas, KDAK diagnostikoje bei nustatant stadijas neturi didelės vertės.

KDAK stadijos nustatymas yra vienas iš svarbiausių veiksnių, prognozuojant ligos eigą bei planuojant optimalų gydymą. Šiuo metu naudojama tarptautinė TNM klasifikacija pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto (arba AJCC; toliau šie terminai vartojami kaip sinonimai) 8-ąjį leidimą, kuris pasižymi didesniu prognozinio tikslumu, lyginant su 7-uju leidimu [115]. Ši sistema ligos stadiją apibrezia, remiantis trimis pagrindiniais kriterijais: pirminio naviko dydžiu ir invazija (T), metastazių buvimu regioniniuose limfmazgiuose (N) ir tolimųjų metastazių išplitimu (M). T1 priskiriamas navikui, kuris yra mažesnis arba lygus 2 cm, T2 – navikui, kurio dydis varijuoja nuo 2 iki 4 cm, T3 – navikui, didesniai nei 4 cm, o T4 – navikui infiltruojant pilvinį kamieną (lot. *truncus coeliacus*) arba viršutinę pasaito arteriją (lot. *arteria mesenterica superior*). N0 priskiriamas regioniniuose limfmazgiuose neradus metastazių, N1 – radus metastazes iki 3 regioninių limfmazgių, o N2 – nuo 4 limfmazgių ir daugiau. M0 reiškia tolimųjų metastazių nebuvimą, o M1 – jų buvimą. Kombinuojant šiuos parametrus, yra nustatoma KDAK stadija, kuri gali būti Ia, Ib, IIa, IIb, III ir IV.

Tačiau ir šis TNM klasifikacijos leidimas turi ribotumą: lokalaus KDAK atveju klinikinis TNM (arba cTNM; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai) stadijavimas, t. y. stadijos nustatymas iš vaizdinių tyrimų, išlieka netikslus. 2022 m. Pietų Korėjos mokslininkų atliktame tyrime, vertinant klinikinį 8-ojo leidimo TNM stadijavimą, 57,3 proc. tiriamųjų buvo nustatyta mažesnė stadija

dėl klaidingai neigiamų sritinių limfmazgių metastazių [116]. O 2018 m. Kinijos tyrėjai nustatė, kad tarp Ia ir Ib, Ib ir IIa stadijų išgyvenamumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė [117]. Taip pat svarbu pabrėžti, kad 8-asis TNM leidimas neįtraukia metastazių išplitimo į aplinkines venas, nors tai taip pat lemia ligos prognozę. Dėl to tiek 7-osios, tiek 8-osios klinikinės TNM ledimų klinikinis stadijavimas turi ribotą prognozinę vertę, ypač I–III ligos stadijose. Atsižvelgus į šiuos duomenis, klinikinėje praktikoje cTNM stadijavimas darinamas su naviko rezektabilumo nustatymu.

Pagal Nacionalinio visapusiško vėžio gydymo tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) 2025 m. versijos gaires, rezektabili KDAK negali turėti kontakto su pilviniu kamienu, viršutine pasaito arterija, bendrąja kepenų arterija (lot. *a. hepatis communis*), viršutine pasaito vena, kepenų vartų vena (lot. *vena portae*) arba kontaktas su vena negali būti didesnis nei 180 laipsnių kampas, o venos vientisumas turi išlikti nepažeistas [118].

Ribinio rezektabilumo atveju galimas naviko kontaktas su kepenų vartų vena be išplitimo į pilvinį kamieną ar kepenų arterijos (lot. *arteria hepatica*) išsišakojimą, ne didesnis nei 180 laipsnių kampo kontaktas su viršutine pasaito arterija, pilviniu kamienu arba vena, kurios vientisumas pažeistas, tačiau galima jos rekonstrukcija, taip pat esant didesniam nei 180 laipsnių kampo kontaktui su viršutine pasaito vena arba vartų vena, esant kontaktui su apatine vartų vena.

Lokaliai pažengusi KDAK turi didesnę nei 180 laipsnių kampo kontaktą su viršutine pasaito arterija arba pilviniu kamienu bei išplitimu į aortą.

Remiantis šiais NCCN kriterijais, radiologinių tyrimų vaizdais, gydytojų chirurgų patirtimi bei kitais klinikiniais paciento duomenimis, multidisciplininės komandos nusprendžia, koks turi būti tolimesnis KDAK gydymo planas.

### 10.3.3. Kasos vėžio prognoziniai veiksniai

KDAK gydymo planas bei ligos prognozė priklauso ne vien nuo stadijos bei rezektabilumo įvertinimo, bet ir nuo klinikinių, histopatologinių, molekulinų prognozinų veiksnių. Ypač aktualūs yra lengvai atliekami, pigūs ir klinikinėje praktikoje plačiai prieinami prognoziniai biožymenys, pvz.: neutrofilų ir limfocitų santykis (angl. *Neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR), C reaktyvus baltymas (arba CRP; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai), albuminas, CRP (arba CRP; toliau šie terminai bus vartojami kaip sinonimai) ir albumino santykis bei CA19-9, CEA (angl. *Carcinoembryonic Antigen*).

Neutrofilų ir limfocitų santykis yra vienas iš uždegiminių biožymenų, turinčių reikšmingą prognozinę vertę, sergant KDAK. Asaoka ir kt. 2016 m. retrospektyvinis tyrimas, kuriame buvo analizuoti 46 operuotų KDAK sergančių pacientų atvejai, nustatė, kad pacientai, turintys padidėjusį priešoperacinį NLR ( $> 2,7$ ), turėjo statistiškai reikšmingai trumpesnę bendrą išgyvenamumą ( $p < 0,001$ ) [119]. Panašūs rezultatai gauti ir 2021 m. Zhou ir kt. realios klinikinės praktikos tyrime, kuriame dalyvavo 241 dėl KDAK operuotas pacientas. Buvo nustatyta, kad esant padidėjusiam neutrofilų ir limfocitų santykiui ( $> 2,9$ ), bendras išgyvenamumas ir laikas be ligos progreso yra statistiškai reikšmingai trumpesnis ( $p < 0,001$ ) [120]. Šiuos duomenis patvirtina ir 2025 m. atlikta metaanalizė, apimanti 20 138 KDAK sergančių pacientų atvejus [121].

Kiti kraujo tyrimuose randami žymenys, kurie gali būti naudojami KDAK prognozės įvertinimui, yra CRB, albuminas, ar CRB ir albumino santykis. Liu ir kt. 2017 m. atliktame retrospektyviniame tyrime, kuriame buvo analizuojama 386 KDAK sergančių pacientų atvejai, nustatyta, kad padidėjęs CRB ir albumino santykis ( $\geq 0.180$ ) buvo susijęs su trumpesniu bendru išgyvenamumu ( $p < 0,01$ ) [122]. 2021 m. Nurmi ir kt. atliktame retrospektyviniame tyrime buvo analizuojamas CRB ir CA19-9 derinio, kaip prognozinio žymens, reikšmė. Nustatyta, kad CRB ir CA19-9 derinys ( $> 3 \text{ mg/l}$  ir  $> 37 \text{ kU/l}$ ) buvo susijęs su trumpesniu bendru išgyvenamumu ( $p < 0,01$ ) [123]. Įdomu tai, kad pacientų, turėjusių žemą CRB ir CA19-9 koncentraciją kraujyje, 5 metų išgyvenamumas siekė 52 proc. neoadjuvantinės chemoterapijos grupėje ir 44 proc. operabiliai gydytoje grupėje. Panašūs rezultatai gauti ir Guo ir kt. 2025 m. vykdytame tyrime: tiriant CRB ir prealbumino santykį tarp 432 pacientų, operuotų dėl KDAK, nustatyta, kad padidėjusio CRB ir prealbumino santykio atveju ( $> 5.94$ ), išgyvenamumas ir laikas iki ligos progresavimo yra trumpesni ( $p < 0,001$ ), lyginant su žemesnį santykį turinčia grupe [124].

Kalbant apie histopatologinius prognozinis veiksnis, vienas iš augančio susidomėjimo sulaukusių žymenų, yra naviką infiltruojančios limfocitų populiacijos. Çorbaci ir kt. 2024 m. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 60 operuotų KDAK sergančių pacientų, nustatyta, kad pacientams, turintiems mažesnę naviką infiltravusių CD8 limfocitų ir bendro limfocitų kiekio santykį, stebėtas ilgesnis bendras išgyvenamumas ( $p < 0,05$ ) [125]. Vertinant kartu su kitais histopatologiniais parametrais, tokiais kaip naviko diferenciacijos laipsnis ar limfmazgių metastazių skaičius, KAS? gali turėti reikšmingą prognozinę vertę, vertinant KDAK eigą ir planuojant gydymą

Dar vienas svarbus KDAK prognoznis veiksnys, yra mutavusio KRAS geno kopijų skaičius. Varghese ir kt. 2025 m. atliktame didelės apimties tyrime, kurio metu buvo tirti 2 336 KDAK sergančių pacientų navikai, nustatyta, kad padidėjęs mutavusio KRAS geno kopijų skaičius (angl. *KRAS mutant allele dosage gains*) yra susijęs su reikšmingai trumpesniu bendru išgyvenamumu ( $p = 0,03$ ) [126].

Šiame tyrime taip pat nustatyta, kad pacientų bendras išgyvenamumas priklauso ir nuo KRAS mutacijos tipo. Nustatyta, kad pacientai, turintys KRAS G12R-mutuotus navikus, turėjo statistiškai reikšmingai geresnę bendrą išgyvenamumą nei pacientai su G12D-mutuotais navikais ( $p = 0,003$ ).

#### 10.4. Kasos vėžio sisteminis gydymas

Pagrindinis KDAK gydymo tikslas yra paciento išgyvenamumo pailginimas bei gyvenimo kokybės išsaugojimas. Gydymo taktika nustatoma multidisciplininės komandos sprendimu, atsižvelgiant į ligos stadiją, naviko rezektabilumą, prognozinis veiksnis, bendrą paciento būklę, jo pageidavimus bei kitus individualius aspektus. Nemetastazavusios KDAK atveju gydymo planą dažniausiai sudaro keli etapai: neoadjuvantinis, operacinis bei adjuvantinis gydymas. Klinikinėje praktikoje minėtuose gydymo etapuose gali būti taikomi kelių terapinių metodų derinys, pavyzdžiui, neoadjuvantinis chemoterapinis ir radioterapinis gydymas. Taip siekiama maksimaliai pagerinti gydymo efektyvumą ir bendrą išgyvenamumą.

Neoadjuvantinis gydymas yra gydymo metodas, skiriamas prieš operacinį gydymą. Jis taikomas norint sumažinti naviko dydį, padidinti švaraus rezekcinio krašto tikimybę ir sunaikinti mikrometastazes [127]. Remiantis NCCN gairėmis, šiuo metu neoadjuvantinis gydymas rekomenduojamas ribinio rezektabilumo arba vietiškai pažengusiai KDAK, o operacinis gydymas vis dar išlieka pirminiu pasirinkimu rezektabilių navikų atveju. Visgi pastaruoju metu vis plačiau diskutuojama apie neoadjuvantinio gydymo naudą ir rezektabiliai KDAK [128].

Zou ir kt. 2023 m. retrospektyviniame kohortiniame tyrime, kuriame tirti 13 674 pacientai, sergantys KDAK, nustatė, kad Ib–III stadijos pacientai, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas tiek chemoterapijos, tiek chemospinduline forma, turėjo reikšmingai ilgesnę bendrą išgyvenamumą, lyginant su tik operuotų pacientų grupe [129].

Šiuos duomenis papildė 2025 m. atlikta sisteminė apžvalga ir metaanalizė, kurioje buvo nagrinėti 8 atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai. Iš viso buvo analizuoti 982 pacientų, sergančių rezektabilia KDAK, atvejai. Nustatyta, kad pacientai, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas, turėjo statistiškai reikšmingai ilgesnį laiką be ligos progreso ( $p < 0,01$ ) bei mažesnę metastazavimo į limfmazgius tikimybę ( $p < 0,001$ ). Tačiau grupės, kuriai buvo taikytas neoadjuvantinis gydymas, bendras išgyvenamumas nepasiekė statistinio reikšmingumo ( $p = 0,06$ ), t. y. šis gydymo būdas nekeičia bendro išgyvenamumo.

Skiriant neoadjuvantinį gydymą, svarbu tai, kad gydymo efektyvumui neturi įtakos pooperacinės komplikacijos ar sunkus pooperacinis atsistatymas, dėl kurių reikėtų atidėti adjuvantinį gydymą. Taip pat sunaikinamos mikrometastazės, kurios net po radikalaus chirurginio gydymo lieka nepažeistos ir skatina ankstyvą ligos progresą [130].

Adjuvantinė chemoterapija yra skiriama KDAK gydymui po radiklios chirurginės rezekcijos. Jos tikslas – sunaikinti likusias KDAK mikrometastazes ir sumažinti recidyvo riziką [131]. Pagrindiniai adjuvantinio gydymo režimai yra modifikuotas FOLFIRINOX (5-FU/LV, irinotekanas, oksaliplatina), gemcitabinas (vienas arba kartu su kapecitabinu), bei 5-FU/LV infuzijos [132].

Conroy ir bendraautorių [133] klinikinis tyrimas įrodė, kad modifikuotas FOLFIRINOX žymiai prailgina išgyvenamumą, lyginant su gemcitabinu – medianinis bendras išgyvenamumas siekė 53,5 mėn., palyginti su 35,5 mėn. ( $p < 0,001$ ). Penkerių metų išgyvenamumas šioje grupėje taip pat buvo ženkliai didesnis – 43,2 % palyginti su 31,4 %. Dėl didelio efektyvumo šis režimas laikomas pirmojo pasirinkimo gydymu fiziškai stipriems pacientams (ECOG 0–1).

Skiriant adjuvantinį gydymą, itin svarbi paciento atranka. Modifikuotas FOLFIRINOX rekomenduojamas jaunesniems ir geros bendros būklės pacientams, tuo tarpu vyresniems ar silpnesniems pacientams dažniau pasirenkamas gemcitabinas ar jo derinys su kapecitabinu. Gydymo pradžia turėtų būti per 6–8 savaites po operacijos, jei tik leidžia paciento būklė [134].

## 11. TYRIMO METODIKA IR PRINCIPAI

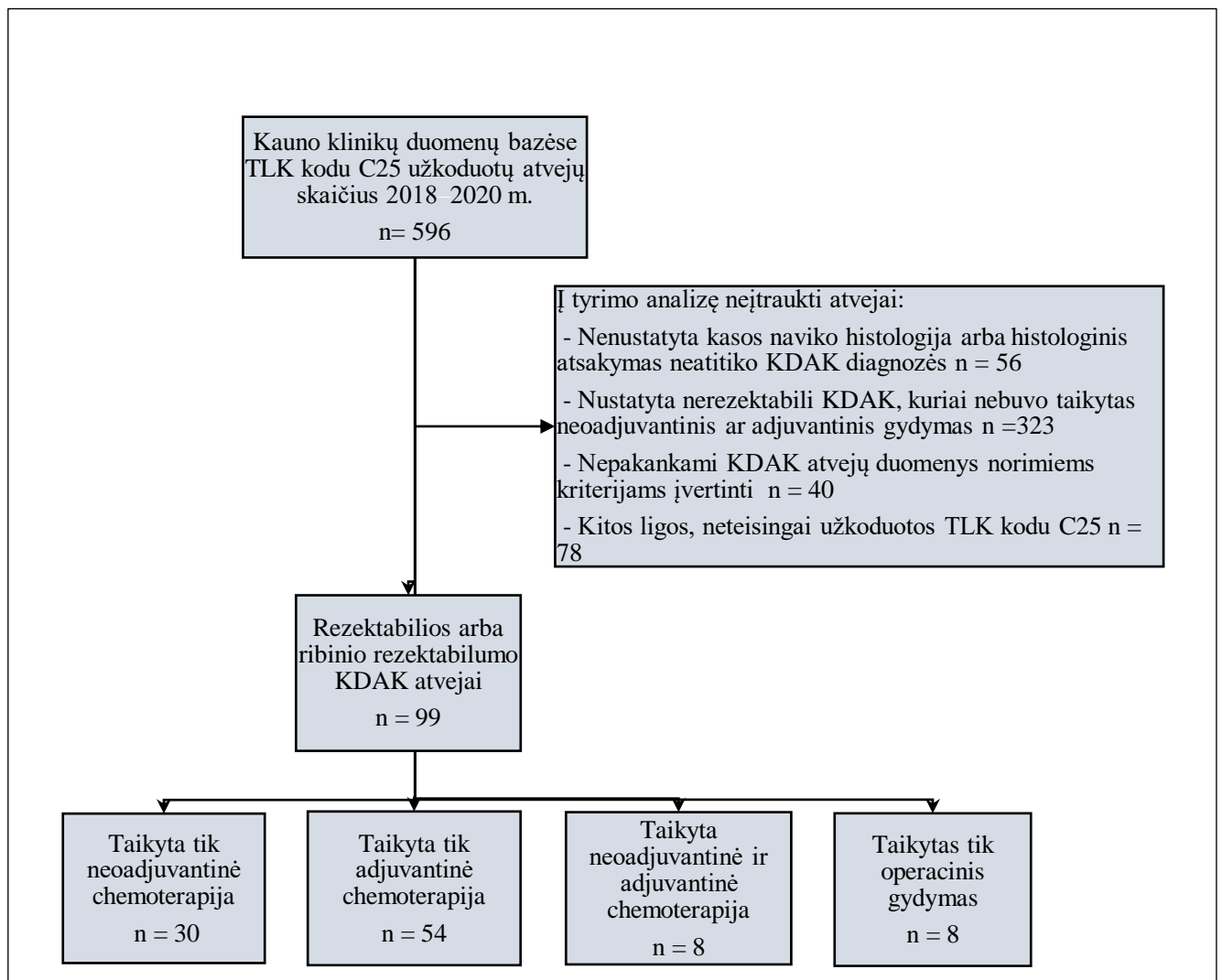
### 11.1 Minimalios imties skaičiavimai

Mažiausias reikalingas imties dydis buvo apskaičiuotas nustačius tiriamosios populiacijos dydį ir įvertinus rezektabilios arba ribinio rezektabilumo KDAK atvejų paplitimą bendroje populiacijoje. Skaičiavimui naudota formulė, taikoma žinomo dydžio populiacijai. Remiantis literatūros duomenimis, rezektabilios arba ribinio rezektabilumo KDAK atvejai sudaro apie 10–20 proc. visų KDAK atvejų [2,9,135]. Skaičiavimuose buvo pasirinktas mažesnis – 10 proc. – paplitimo rodiklis. Gautas minimalus reikalingas imties dydis – 107 pacientų atvejai, užtikrinant 95 proc. pasikliautinumo lygį ir leidžiant 5 proc. paklaidą, kad tyrimo rezultatai būtų reprezentatyvūs visai tiriamajai populiacijai.

### 11.2 Tyrimo objektas ir tiriamųjų atranka

Šis tyrimas – retrospektyvinis, analitinis. Jo objektas – pacientai, 2018–2020 m. gydyti sisteminiu ir/ar operaciniu gydymu LSMUL Kauno klinikose dėl rezektabilios arba ribinio rezektabilumo kasos duktalinės adenokarcinomos. Tyrimui buvo gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas (Nr. 2024-BEC2-893). Leidimo išdavimo data – 2024-09-09.

Tyrimas vykdytas 2024 m. sausio – 2025 m. birželio mėnesiais LSMUL KK Onkologijos ir hematologijos klinikoje. Tiriamųjų atranka (žr. 1 pav.) buvo vykdoma analizuojant 2018–2020 m. ambulatorinius įrašus ir epikrizes, užkoduotas C25.0–C25.9 pagal TLK-10-AM. Iš viso buvo peržiūrėta 596 pacientų medicininė dokumentacija. Remiantis įtraukimo ir atmetimo kriterijais (žr. 1 lentelę), į tyrimą nebuvo įtraukti 497 pacientai. Jų atmetimo patikslintos priežastys buvo šios: 40 pacientų buvo diagnozuotas neuroendokrininis kasos navikas, 6 pacientams nustatyti ikivėžiniai pakitimai (IPMN), 10 pacientų buvo diagnozuoti kiti kasos audinio pakitimai (lėtinis fibrozuojantis pankreatitas, kasos pseudocistos), 6 pacientams nebuvo histologiškai verifikuota KDAK diagnozė, 17 atvejų nebuvo dokumentuotas gydymas dėl jo tęsimo kitose gydymo įstaigose, 17 atvejų nepakako klinikinių duomenų norimiems tyrimo kriterijams įvertinti, 78 pacientų atvejai buvo klaidingai užkoduoti kodais C25.0–C25.9, o 323 pacientams buvo nustatyta nerezektabili KDAK, kuriai nebuvo taikytas nei neoadjuvantinis gydymas, nei operacinis, nei adjuvantinis gydymas.



**1 pav. Tiriamųjų atrankos schema**

Nors apskaičiuotas minimalus reikalingas imties dydis buvo 107 pacientai, į tyrimą buvo įtraukti 99 pacientai, atitikę atrankos kriterijus. Šis skirtumas galėjo sumažinti rezultatų statistinį tikslumą. Iš atrinktų pacientų medicininių įrašų buvo renkama informacija apie šiuos tiriamųjų duomenis: lytį, amžių, gretutines ligas, naviko histologinį tipą ir dydį, TNM klasifikaciją, ligos stadiją, diagnozės, gydymo pradžios, progresijos ir mirties datas, taikytą operacinį bei sisteminį gydymą, bendro kraujo ir biocheminio kraujo tyrimų rodiklius, CA19-9 ir CEA reikšmes, sisteminio gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamus reiškinius.

1 lentelė. Pacientų įtraukimo ir atmetimo į tyrimą kriterijai

Įtraukimo kriterijai	Atmetimo kriterijai
<p>10.2.3. Pacientai, kurių amžius <math>\geq 18</math> m.;</p> <p>10.2.3. Pacientai, kuriems buvo histologiškai verifikuota KDAK diagnozė;</p> <p>10.2.3. Pacientai, kuriems buvo diagnozuota rezektabili arba ribinio rezektabilumo KDAK;</p> <p>10.2.3. Pacientai, sirgę rezektabilia arba ribinio rezektabilumo KDAK, buvo gydyti LSMUL KK Onkologijos ir Hematologijos klinikoje sisteminiu ir/ar operaciniu gydymu 2018–2020 metų laikotarpiu.</p>	<p>10.2.3. Pacientai, nepasirašę asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo formos;</p> <p>10.2.3. Pacientai, kuriems buvo nustatyta nerezektabili KDAK;</p> <p>10.2.3. Pacientai, kuriems nebuvo taikytas neoadjuvantinis ir/arba operacinis gydymas, adjuvantinis gydymas;</p> <p>10.2.3. Pacientai, kurių duomenų nepakako tyrimo metu norimiems kriterijams įvertinti.</p>

### 11.3 Duomenų analizės metodai

Statistinė duomenų analizė buvo atlikta naudojant IBM SPSS Statistics 29.0.2.0 programą. Intervaliniai kiekybiniai kintamieji buvo aprašyti nurodant vidurkį ir standartinį nuokrypį (SN). Normalumo prielaidos įvertinimui buvo taikytas Kolmogorovo ir Smirnovo testas (angl. *Kolmogorov-Smirnov test*). Dviejų nepriklausomų imčių palyginimui buvo taikytas Stjudento t kriterijus (angl. *Student's t-test*).

Kategoriniai kokybiniai kintamieji buvo aprašyti absoliučiais ir procentiniais dažniais. Tarpusavio sąsajų įvertinimui buvo naudotas chi kvadrato ( $\chi^2$ ) testas, pateikiant  $\chi^2$  reikšmę, laisvės laipsnius (lls) ir p reikšmę. Kai stebėtų reikšmių dažnis buvo mažesnis nei 5, taikytas Fišerio testas (angl. *Fisher's exact test*).

Išgyvenamumo analizei buvo taikytas Kaplano–Mejerio (ang. *Kaplan-Meyer*) metodas, o grupių palyginimui – Log-Rank testas, kuriuo vertintas statistinis reikšmingumas. Siekiant nustatyti

kintamuosius, turinčius įtakos bendram išgyvenamumui ir laikui iki ligos progreso, buvo atlikta vienveiksmė Kokso regresijos (angl. *Cox regression*) analizė. Į modelį buvo įtraukti klinikiniai ir laboratoriniai rodikliai: gydymo tipas, gydymo kursų skaičius, CA19-9 koncentracija, CRB lygis, naviko dydis, neutrofilų ir limfocitų santykis, albumino kiekis. Rezultatai pateikti nurodant rizikos santykį (angl. *Hazard ratio*),  $p$  reikšmę bei 95 proc. pasikliautinąjį intervalą (PI).

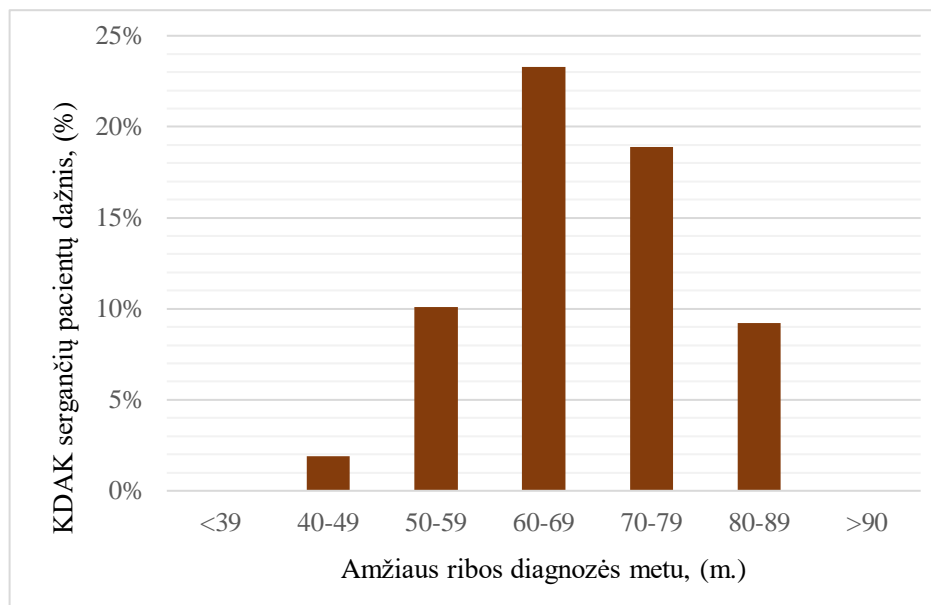
Papildomai atlikta vienaveiksmė ir daugiaveiksmė logistinė regresijos analizė, kai priklausomas kintamasis buvo mirties baigtis (0 – gyvas, 1 – miręs). Modelio tinkamumui įvertinti naudoti šie rodikliai: Nagelkerke  $R^2$ , Hosmer–Lemeshow testas, modelio suderinamumo  $\chi^2$  reikšmė bei teisingos klasifikacijos procentas. Logistinės regresijos rezultatai pateikti nurodant regresijos koeficientus ( $\beta$ ), galimybių santykį (GS),  $p$  reikšmę bei 95 proc. pasikliautinąjį intervalą (PI). Statistiškai reikšmingu skirtumu buvo laikomas rezultatas, kai  $p < 0,05$ .

## 12. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

### 12.1 Tiriamųjų demografiniai ir klinikopatologiniai duomenys

#### 12.1.1. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių ir gretutines ligas

Į tyrimą buvo įtraukti 2018–2020 m. 99 pacientai gydyti LSMUL KK dėl rezektabilios arba ribinio rezektabilumo KDAK. Iš jų 39,4 % (n = 39) buvo vyrai, o 60,6 % (n = 60) – moterys, santykiu ~1:1,5. Nors mokslinėje literatūroje nurodoma, kad KDAK paplitimas yra didesnis tarp vyrų, santykiu ~1,1-1,12:1 [2,9,135], šis neatitikimas gali būti paaiškinamas nedidele tiriamųjų imtimi (n = 99), kuri nevisiškai atspindi bendros populiacijos tendencijas. Vertinant tiriamųjų pasiskirstymą pagal amžių, KDAK dažniausiai diagnozuota 60–69 m. amžiaus ribose (žr. 2 pav.), o vidurkis buvo 64,0 m. (s = 9,5). Visgi, ECIS bei GLOBOCAN duombazėse nurodoma kitokia tendencija – KDAK dažniausiai nustatoma 65–74 m. amžiaus pacientams, o amžiaus vidurkis diagnozės metu yra 70 m. [2,136]. Šį skirtumą, vėlgi, būtų galima paaiškinti nedidele tyrimo imtimi. Taip pat verta paminėti, kad į tyrimą buvo įtraukti tik I – III stadija sergantys pacientai, o tai irgi galėjo turėti įtakos gautų rezultatų išskrypimui.



**2 pav. Rezektabilia arba ribinio rezektabilumo KDAK sergančių pacientų amžiaus pasiskirstymas diagnozės metu, proc.**

Vertinant tiriamųjų amžiaus pasiskirstymą tarp lyčių, nustatyta, kad moterų vidutinis amžiaus diagnozės metu yra 66,9 m. (s = 8,8), o vyrų – 59,8 metų (s = 9,0) (žr. 2 lentelę). Kadangi amžiaus

pasiskirstymas atitiko normalumo prielaidą, buvo atlikta Stjudento t kriterijaus analizė. Nustatyta, kad moterų vidutinis amžius diagnozės metu buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei vyrų ( $p < 0,001$ ).

Pijnappel ir bendraautorių 2022 m. Olandijoje vykdytame retrospektyviniame tyrime, kuriame buvo analizuoti metastatine KDAK sergančių pacientų duomenys, buvo nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis moterų amžius lyginant su vyrų grupe (72 m. ir 70 m.,  $p < 0,001$ ) [137]. Šį skirtumą autoriai bandė paaiškinti galimu estrogenų apsauginiu poveikiu prieš KDAK vystymąsi – vyresnio amžiaus moterų grupėje, sumažėjus estrogenų kiekiui, KDAK gali būti nustatoma dažniau [138]. Panašūs rezultatai taip pat buvo gauti Gehrels ir bendraautorių 2024 m. tyrime, kuriame buvo analizuoti I-III KDAK stadija sergančių pacientų duomenys (74 m. ir 72 m.,  $p < 0,001$ ) [139].

Visgi, analizuojant Gaddam ir bendraautorių 2000-2018m. vykdyto retrospektyvinio tyrimo duomenis, jaunesnio amžiaus moterų grupėse (<55 m.) stebėtas statistiškai reikšmingai didesnis KDAK atvejų augimas lyginant su vyrų grupe [140].

**2 lentelė. Tiriamųjų amžiaus pasiskirstymas tarp lyčių diagnozės metu**

Kintamasis	Lytis		t; p reikšmė
	Moteris (n=60)	Vyras (n=39)	
Amžius, metais; Vidurkis (SN)	66,9 (8,8)*	59,8 (9,0)	$t = -3,887$ $< 0,001$

SN – standartinis nuokrypis; n – tiriamųjų skaičius; t – Studento t testo reikšmė; p – reikšmingumo lygmuo; \* – statistiškai reikšmingai skiriasi nuo kitos lyties grupės ( $p < 0,05$ )

Tyrime taip pat buvo analizuotos tiriamųjų gretutinės ligos, jų dažnis bei ryšys tarp lyties ir komorbidiškumo. Nustatyta, kad 26,3 proc. (n = 26) neturėjo gretutinių ligų KDAK diagnozės metu, 26,3 proc. (n = 26) turėjo 1 – 2 gretutines ligas, o didžioji sergančiųjų dalis – 47,5 proc. (n = 47) turėjo poliligtumą t.y. daugiau nei 5 lėtines ligas. Tačiau tarp turinčių kelias gretutines ligas ar poliligtumo grupės ir bendro išgyvenamumo, laiko iki ligos progreso statistiškai reikšmingos sąsajos nustatyta nebuvo (visų p reikšmės  $> 0,05$ ).

Analizuojant tiriamųjų gretutines ligas, nustatyta, kad 21,2 proc. (n = 20) sirgo II tipo cukriniu diabetu (su KDAK susijęs naujai diagnozuotas diabetas nebuvo įtrauktas), 10,1 proc. (n = 10) tiriamųjų

yra sirgę kita onkologine liga, 9,1 proc. (n = 9) yra sirgę lėtiniu pankreatitu, 4,0 proc. (n = 4) lėtiniu hepatitu bei 6,1 proc. (n = 6) yra turėję *Helicobacter pylori* infekciją. Šios ligos yra KDAK rizikos veiksniai, galintys prisidėti prie navikogenezės per lėtinio uždegimo, metabolinių sutrikimų ar genetinių pokyčių mechanizmus [141], tačiau statistiškai reikšmingos sąsajos tarp šių ligų ir trumpesnio bendro išgyvenamumo, laiko be ligos progreso, nebuvo nustatyta (visų p reikšmės > 0,05).

Gretutinių ligų pasiskirstymas tarp lyčių buvo analizuojamas naudojantis chi kvadrato homogeniškumo kriterijumi (žr. 3 lentelę). Nustatyta, kad statistiškai reikšmingai didesnė vyrų dalis (41,1 proc.; n=16) neturėjo gretutinių lėtinių ligų, o moterims statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatytas poliligtumas (56,7 proc.; n=34). Nors mokslinėje literatūroje lyties įtaka komorbidiškumui rezektabilios KDAK atveju nėra plačiai aprašyta, 2025 m. Ramanauskaitės ir bendraautorių retrospektyviniame tyrime, kuriame buvo analizuoti 1 193 668 Lietuvos gyventojų duomenys, didesnė dalis moterų (67,4 proc.) sirgo daugiau nei 5 lėtinėmis ligomis, lyginant su vyrų imtimi (32,6 proc.) [142]. Taip pat buvo stebima tendencija, kad nuo ~50 metų amžiaus, poliligtumu serga didesnė dalis moterų nei vyrų. Pavyzdžiui, 65 – 69 metų amžiaus grupėje poliligtumo paplitimas tarp moterų siekia 57,8 %, o tarp vyrų – 39 %, 75 – 79 metų amžiaus grupėje moterys taip pat lenkia vyrus – 70,2 % ir 61,4 %. Šie duomenys rodo, kad augant amžiui didėja tiek poliligtumo dažnis, tiek lėtinių ligų skaičius, ypatingai tarp moterų.

**3 lentelė. Tiriamųjų komorbidiškumo ypatumai tarp lyčių**

Kintamasis	Lytis		$\chi^2$ ; Ils; p reikšmė
	Moteris (n=60)	Vyras (n=39)	
Nesergantys gretutinėmis lėtinėmis ligomis, n (proc.);	10 (16,7)	16 (41,1)*	$\chi^2 = 8,06$ Ils = 2 p = 0,018
Sergantys 1-3 gretutinėmis lėtinėmis ligomis, n (proc.);	16 (26,7)	10 (25,6)	
Poliligtumas, n (proc.)	34 (56,7)*	13 (33,3)	

n – tiriamųjų skaičius;  $\chi^2$  – chi kvadratas; IIs – laisvės laipsniai; p – reikšmingumo lygmuo; \* – statistiškai reikšmingai skiriasi nuo kitos lyties grupės ( $p < 0,05$ )

### 12.1.2. Tiriamųjų klinikiniai ir histopatologiniai duomenys

Įvertinus 2018–2020 m. LSMUL KK Onkologijos ir hematologijos klinikoje gydytų pacientų pasiskirstymą pagal TNM klasifikaciją, nustatyta, kad dažniausiai diagnozuota KDAK stadija buvo III – tiek vyrams (41,0 proc.; n = 16), tiek moterims (38,3 proc.; n = 23). Kitose stadijose pasiskirstymas taip pat buvo panašus, o statistiškai reikšmingo skirtumo tarp stadijos ir lyties nustatyta nebuvo (visų p reikšmės > 0,05). Šie rezultatai atitinka 2024 m. Gehrels ir bendraautorių retrospektyvinio tyrimo duomenis, kuriame taip pat nenustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp lyties ir naviko stadijos [139].

KDAK naviko dydžio skirtumai taip pat nebuvo reikšmingi. T1–T4 stadijas turinčių pacientų pasiskirstymas tarp lyčių buvo panašus, o skirtumas statistiškai nereikšmingas ( $\chi^2=1,87$ , p=0,599). Vertinant naviko išplitimą sritiniuose limfmazgiuose, tarp vyrų dažniausiai buvo nustatytas N1 (53,8 proc.; n = 21), o moterų atveju šios kategorijos pasiskirstymas buvo tolygesnis – N0 (28,3 proc.; n = 17), N1 (38,3 proc.; n = 23) ir N2 (26,7 proc.; n = 16). Nepaisant to, skirtumai tarp lyčių nebuvo statistiškai reikšmingi (p = 0,447). Šie duomenys atitinka mokslinėje literatūroje randamą tendenciją, kad tarp vyrų ir moterų nėra statistiškai reikšmingų histopatologinių skirtumų [137,139]. Visgi, 2017 m. Lambert ir bendraautorių atsitiktiniame klinikiniam tyrime, kuriame buvo lyginami 171 sergantis išplitusia KDAK, buvo nustatyta, kad statistiškai reikšmingai didesnė vyrų dalis turėjo metastazes limfmazgiuose lyginant su moterimis (35 proc. ir 17 proc., p = 0,012) [143].

Pagal naviko diferenciacijos laipsnį, tiek vyrų, tiek moterų grupių didžioji dalis turėjo G2 diferenciacijos laipsnį – moterys (71,7 proc.; n = 43), o vyrai (66,7 proc.; n = 26). G3 laipsnis buvo nustatytas maždaug ketvirtadaliui abiejų lyčių pacientų (apie 25,0 proc.). Lyginant tiriamuosius pagal lytį, statistinės reikšmės skirtumo šiuo aspektu, taip pat nebuvo nustatyta (p = 0,613).

4 lentelė. KDAK klinikiniai ir histopatologiniai ypatumai tarp lyčių

Kintamasis	Lytis		$\chi^2$ ; lls; p reikšmė
	Moteris (n=60)	Vyras (n=39)	
<b>Naviko stadija, n (proc.)</b>			
<b>Ia</b>	2 (3,3)	0 (0,0)	$\chi^2 = 4,92$ lls = 4,00 p = 0,295
<b>Ib</b>	8 (13,3)	3 (7,7)	
<b>IIa</b>	8 (13,3)	2 (5,1)	
<b>IIb</b>	19 (31,7)	18 (46,2)	
<b>III</b>	23 (38,3)	16 (41,0)	
<b>Naviko dydis, n (proc.)</b>			
<b>T1</b>	1 (1,7)	0 (0,0)	$\chi^2 = 1,87$ lls = 3,00 p = 0,599
<b>T2</b>	25 (41,7)	13 (33,3)	
<b>T3</b>	26 (43,3)	18 (46,2)	
<b>T4</b>	8 (13,3)	8 (20,5)	
<b>Naviko išplitimas sritiniuose limfmazgiuose, (proc.)</b>			
<b>N0</b>	17 (28,3)	8 (20,5)	$\chi^2 = 2,66$ lls = 3,00 p = 0,447
<b>N1</b>	23 (38,3)	21 (53,8)	
<b>N2</b>	16 (26,7)	7 (17,9)	
<b>Nx</b>	4 (6,7)	3 (7,7)	
<b>Naviko diferenciacijos laipsnis, n (proc.)</b>			
<b>G1</b>	2 (3,3)	3 (7,7)	$\chi^2 = 0,98$ lls = 2,00 p = 0,613
<b>G2</b>	43 (71,7)	26 (66,7)	
<b>G3</b>	15 (25,0)	10 (25,6)	

n – tiriamųjų skaičius;  $\chi^2$  – chi kvadratas; lls – laisvės laipsniai; p – reikšmingumo lygmuo; \* – statistiškai reikšmingai skiriasi nuo kitos lyties grupės ( $p < 0,05$ )

## 12.2 KDAK sisteminio gydymo ypatumai

Įvertinus tiriamųjų gauto sisteminio gydymo tipus (žr. 5 lentelę), nustatyta, kad daugumai pacientų (54,5 proc.) buvo taikytas adjuvantinis gydymas. Šiuos duomenis būtų galima paaikškinti tuo, kad neoadjuvantinis gydymas KDAK atveju klinikinėje praktikoje pradėtas taikyti neseniai ir 2018–2020 m. Lietuvoje buvo taikomas tik ribinio rezektabilumo KDAK atveju. Vis dėlto, pastaraisiais metais pasaulyje stebima aiški tendencija, kad neoadjuvantinis gydymas vis dažniau taikomas ne tik ribinio rezektabilumo, bet ir rezektabilios KDAK atvejais [144]. Šią tendenciją išsamiai aprašė Nassour ir bendraautoriai, atlikę momentinį (angl. *cross-sectional*) tyrimą, kurio metu buvo analizuoti KDAK taikyto gydymo tipai nuo 2006 iki 2019 metų. Tyrimo rezultatai parodė, kad neoadjuvantinio gydymo taikymo dažnis JAV išaugo nuo 11 proc. (2006 m.) iki 43 proc. (2019m.), o chirurginio gydymo be chemoterapijos dažnis sumažėjo nuo 41 proc. iki 19 proc. [142]. Verta paminėti ir tai, kad neoadjuvantinio gydymo taikymo augimas priklausė nuo šalies – Olandijoje jis išaugo iki 44,9 proc., o Vokietijoje – tik 7,8 proc. [145].

**5 lentelė. Sisteminio gydymo pasiskirstymas tarp tiriamųjų**

Kintamasis	Sisteminis gydymas			Neskirtas sisteminis gydymas
	Neoadjuvantinė chemoterapija (FOLFORINOX)	Adjuvantinė chemoterapija (FOLFORINOX, 5-FU/LV, gemcitabinas)	Neoadjuvantinė ir adjuvantinė chemoterapija	
Tiriamieji, n (proc.);	30 (30,3)	54 (54,5)	8 (8,1)	7 (7,1)

Šiame tyrime beveik trečdaliui pacientų buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas ir tik nedidelei daliai pacientų buvo taikytas tiek neoadjuvantinis, tiek adjuvantinis gydymas. Tai, kad tik mažai daliai pacientų buvo taikytas kombinuotas gydymas dažniausiai lėmė ligos progresavimas neoadjuvantinio gydymo metu – net 61,1 proc. (n = 22) tiriamųjų, kuriems buvo taikytas neoadjuvantinis gydymas progresavo ir nebegalėjo būti gydomi operaciniu būdu. Tačiau tai gali būti susiję su naviko didesniu biologiniu agresyvumu ir atsparumu sisteminiai terapijai [146]. Svarbu paminėti, jog Lietuvoje šia tema biomedicininį tyrimą atliko dr. Benediktas Kurlinkus, kuriame CEACAM6 baltymas (angl.

*Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 6*) buvo tiriamas kaip chemorezistencijos predikcijos biožymuo. Tyrime buvo nustatyta, kad KDAK sergantiems pacientams, kurių CEACAM6 koncentracija kraujo serume buvo didesnė 3,018 ng/mL, bendro išgyvenamumo prognozė buvo statistiškai reikšmingai blogesnė (12,6 mėn. ir 17,0 mėn.,  $p = 0,017$ ) [147].

Mažiausiai daliai tiriamųjų (7,1 proc.) buvo taikytas tik operacinis gydymas. Pagrindinės to priežastys buvo tiriamojo mirtis operacinio gydymo arba pooperacinio laikotarpio metu ir chemoterapinio gydymo atsisakymas.

Siekiant nustatyti veiksnius, turinčius įtakos neoadjuvantinio gydymo skyrimui, buvo atlikta daugiaveiksnės logistinės regresijos analizė (žr. 6 lentelę). Reikšmingiausiu nepriklausomu kintamuoju tapo paciento amžius – nustatyta, kad mažesnis amžius statistiškai reikšmingai padidino tikimybę, kad pacientui bus taikyta neoadjuvantinė chemoterapija ( $\beta = -2,238$ ;  $p = 0,006$ ). Šią tendenciją aprašo ir ktiti tyrimai: Cloyd ir bendraautoriai 2020 m. retrospektyvinėje analizėje, kurioje buvo nagrinėjami 58 124 pacientų, sergančių I ir II stadijos KDAK, atvejai, nustatė, kad pacientų, kuriems buvo skirta neoadjuvantinė chemoterapija, vidutinis amžius buvo apie 64 m., o operuotų – apie 67 m. ( $p < 0,001$ ) [148]. Kito tyrimo duomenimis, kuriame buvo analizuoti 18 243 pacientų atvejai 1998–2011 m. laikotarpiu, neoadjuvantinę chemoterapiją gavusių pacientų amžiaus vidurkis taip pat buvo reikšmingai mažesnis, lyginant su operuotų pacientų grupe (63 m. ir 66 m.,  $p < 0,001$ ) [149].

Reikšmingu veiksniu taip pat buvo nustatytas ir naviko dydis – augant navikui, didėjo neoadjuvantinio gydymo skyrimo tikimybė ( $\beta = 0,217$ ;  $p = 0,049$ ). Šie rezultatai atitinka bendroje klinikinėje praktikoje stebimus duomenis - didesnis navikas yra susijęs su padidėjusia išplitimo rizika bei mažesne tikimybe atlikti radikalią chirurginę rezekciją, todėl klinikinėje praktikoje tokiu atveju skiriama neoadjuvantinė chemoterapija [150–152].

Ca19-9 lygis ir gretutinių ligų buvimas neparodė statistiškai reikšmingos įtakos neoadjuvantinio gydymo skyrimui (visų  $p$  reikšmės  $> 0,05$ ). Modelio tinkamumą pagrindžia statistiškai reikšminga chi kvadrato reikšmė ( $\chi^2 = 27,483$ ;  $p < 0,001$ ) ir aukštas teisingų prognozių procentas (85,7 proc.).

Analizuojant veiksnius, kurie būtų susiję su adjuvantinio gydymo taikymu, statistiškai reikšmingos sąsajos nustatyta nebuvo (visų  $p$  reikšmės  $> 0,05$ ).

6 lentelė. Neoadjuvantinio gydymo skyrimą prognozuojantys veiksniai

Kintamasis	Daugiaveiksniė analizė			$\chi^2$ ; p reikšmė; Nagelkerkės koeficientas $R^2$
	$\beta$	GS (95 % PI)	p	
Amžius	-2,238	0,11 (0,02–0,53)	0,006*	$\chi^2 = 27,483$ ; $<0,001$ ; $R^2 = 0,332$ ; <i>Teisingų prognozių procentas – 85,7 %</i>
Ca19-9	0,001	1,01 (1,00–1,02)	0,068	
Naviko dydis	0,217	1,01 (1,00–1,17)	0,049*	
Gretutinės ligos	-0,359	0,70 (0,25–1,97)	0,497	

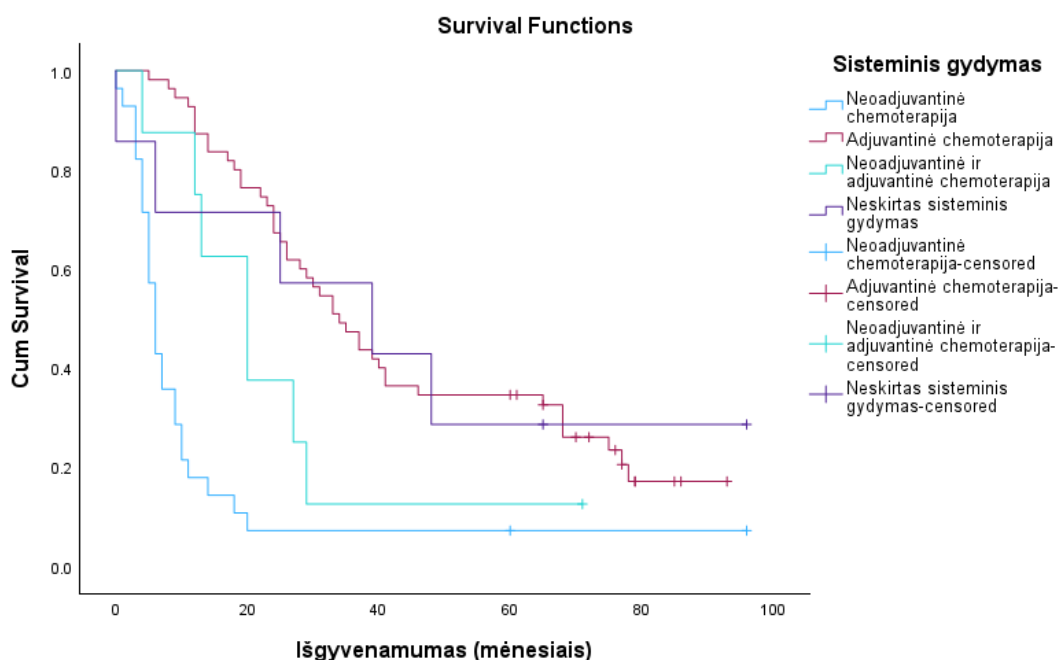
$\beta$  – nestandartizuotas koeficientas; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinis intervalas; p – reikšmingumo lygmuo; \* – statistiškai reikšmingi veiksniai ( $p < 0,05$ );

### 12.3 KDAK sisteminio gydymo įtaka bendram išgyvenamumui ir laikui iki ligos progreso

Bendro išgyvenamumo bei laiko iki ligos progreso įvertinimui buvo naudotas Kaplano-Mejerio (angl. *Kaplan-Meyer*) metodas, o statistiškai reikšmingo skirtumo tarp lyginamų grupių nustatymui – Log-rank testas.

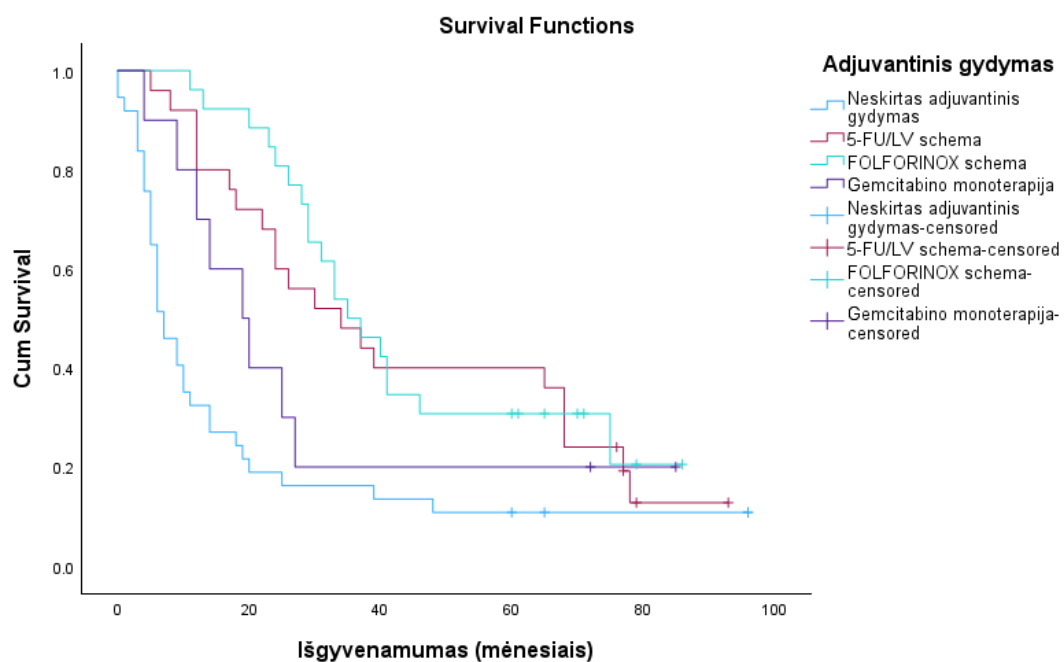
Išanalizavus taikyto sisteminio gydymo pasiskirstymą tarp tiriamųjų (žr. 3 pav.), nustatyta, kad pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas, vidutinis bendras išgyvenamumas buvo žemiausias –13,5 mėn. ( $s = 4,1$ ). O didžiausias vidutinis bendras išgyvenamumas fiksuotas pacientų, kuriems buvo taikyta tik adjuvantinė chemoterapija – 45,9 mėn. ( $s = 13,7$ ). Pacientų, gavusių tiek neoadjuvantinį, tiek adjuvantinį gydymą, vidutinis bendras išgyvenamumas siekė 24,5 mėn. ( $s = 6,8$ ), o tiems, kuriems sisteminis gydymas nebuvo taikytas – 44,3 mėn. ( $s = 13,7$ ). Šie rezultatai leidžia daryti prielaidą, kad iš karto skiriamas operacinis gydymas ir adjuvantinės chemoterapijos taikymas gali būti susijęs su palankesne prognoze, visgi, remiantis didesnių imčių klinikinių tyrimų duomenimis, neoadjuvantinė chemoterapija siejama su geresniu bendru išgyvenamumu lyginant su iš karto skirtu

operaciniu gydymu: Dickerson ir bendraautorių 2025 m. atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje, kurioje buvo lyginama neoadjuvantinio gydymo ir pirminio operacinio gydymo nauda pacientams, sergantiems rezektabilia arba ribinio rezektabilumo KDAK, nustatyta, jog neoadjuvantinis gydymas reikšmingai pagerino bendrą išgyvenamumą ribinio rezektabilumo KDAK atveju ( $p = 0,01$ ). Taip pat neoadjuvantinis gydymas buvo susijęs su ženkliai didesniu R0 rezekcinio krašto dažniu ( $p = 0,002$ ), o lyginant neoadjuvantinio ir operacinio gydymo grupes, adjuvantinis gydymas buvo skirtas panašiu dažniu (57,7 proc. ir 55,6 proc.,  $p = 0,353$ ), tad neoadjuvantinė chemoterapija nebūtinai sutrukdo vėlesniam (adjuvantiniam) sisteminiam gydymui [153].



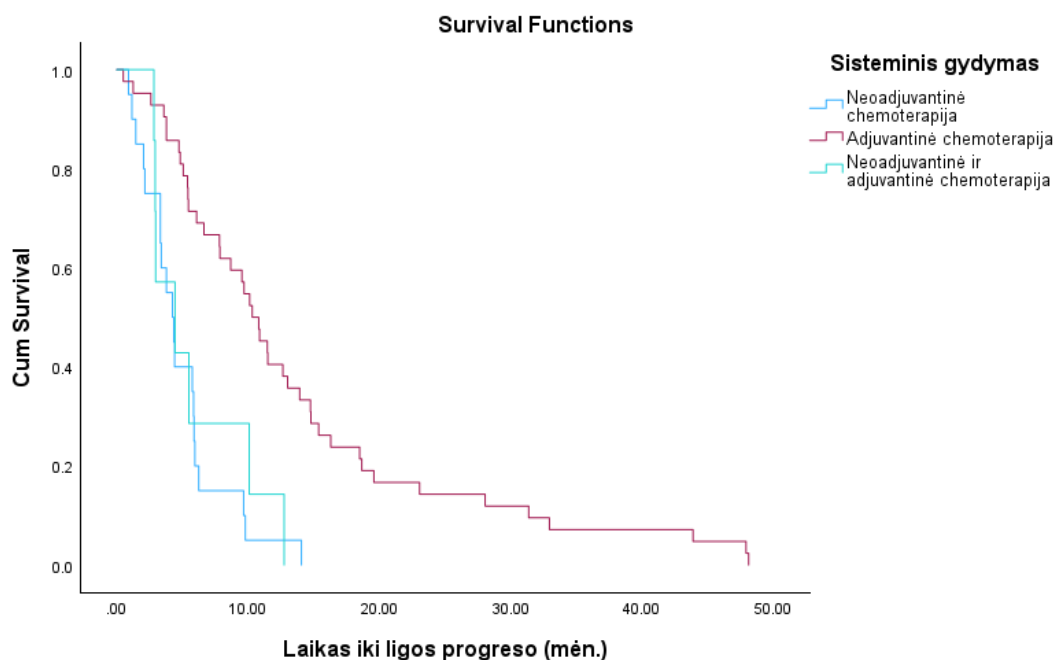
**3 pav. Bendras išgyvenamumas skirtingose sisteminio gydymo grupėse**

Nagrinėjant skirtingas adjuvantinės chemoterapijos schemas (žr. 4 pav.), nustatyta, kad pacientams, kuriems buvo taikyta FOLFIRINOX schema, bendro išgyvenamumo vidurkis buvo didžiausias – 46,1 mėn. ( $s = 3,2$ ), lyginant su 5-FU/LV schema – 44,1 mėn. ( $s = 4,2$ ) ir gemcitabino monoterapija – 30,0 mėn. ( $s = 5,9$ ). Skirtumai tarp šių trijų grupių taip pat buvo statistiškai reikšmingi ( $p < 0,001$ ), patvirtinant adjuvantinio gydymo pasirinkimo svarbą išgyvenamumui. Panašūs duomenys stebimi ir 2020m. Karčiausko ir bendraautorių retrospektyviniame tyrime [154], kuriame buvo analizuoti 348 pacientų duomenys. Tyrimo metu, buvo nustatyta, kad KDAK sisteminis gydymas pagal FOLFIRINOX schemą yra veiksmingesnis, lyginant su monoterapija Gemcitabinu ( $p < 0,001$ ).



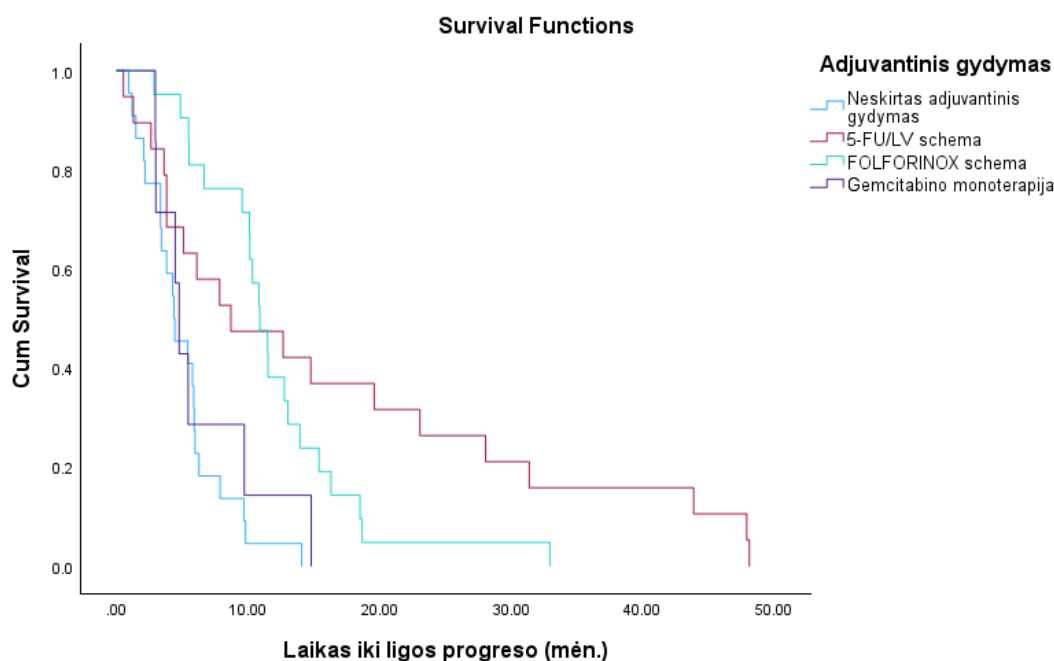
**4 pav. Bendras išgyvenamumas skirtingose adjuvantinio gydymo grupėse**

Vertinant laiką iki ligos progresu (žr. 5 pav.), buvo analizuota jo priklausomybė nuo gydymo tipo – neoadjuvantinio, adjuvantinio, bei abiejų gydymų. Ilgiausias vidutinis laikas iki ligos progresavimo nustatytas pacientams, kuriems buvo taikyta adjuvantinė chemoterapija – 13,82 mėn. ( $s = 1,84$ ). Pacientų, kuriems buvo taikytas kombinuotas gydymas (neoadjuvantinė ir adjuvantinė chemoterapija), vidutinis laikas iki ligos progresavimo siekė 5,92 mėn. ( $s = 1,49$ ), o trumpiausias laikas fiksuotas neoadjuvantinės chemoterapijos grupėje – 4,88 mėn. ( $s = 0,73$ ).



**5 pav. Laikas iki ligos progresu skirtingose sisteminio gydymo grupėse**

Vertinant laiko iki ligos progresavimo priklausomybę nuo adjuvantinio gydymo schemos (žr. 6 pav.), ilgiausias vidutinis laikas iki ligos progresavimo stebėtas pacientų, gydytų 5-FU/LV schema, grupėje – 16,4 mėn. ( $s = 3,71$ ). Antroje vietoje pagal laiką iki ligos progresavimo buvo FOLFIRINOX schema – vidutiniškai 11,9 mėn. ( $s = 1,41$ ). Gemcitabino monoterapija siekė 6,42 mėn. ( $s = 1,64$ ), o trumpiausias laikas iki progresavimo buvo nustatytas pacientams, kuriems adjuvantinis gydymas nebuvo taikytas – tik 5,04 mėn. ( $s = 0,68$ ).



**6 pav. Laikas iki ligos progresavimo skirtingose adjuvantinio gydymo grupėse**

## 12.4 Prognoziniai KDAK veiksniai

Klinikinių požymių kaip prognozių veiksnių nustatymui bendram išgyvenamumui buvo naudota vienveiksmė regresijos analizė (žr. 7 lentelę).

Ją atlikus nustatyta, kad neutrofilų ir limfocitų santykis yra reikšmingas prognozinis veiksnys bendram išgyvenamumui – kiekvienam šio santykio vieneto padidėjimui mirties rizika didėjo 17 proc. ( $\beta = 0,155$ ;  $p = 0,036$ ). Šis rezultatas rodo, kad uždegiminis atsakas gali būti susijęs su blogesne prognoze KDAK sergantiems pacientams. CEA ir Ca19-9 žymenų padidėjimas taip pat buvo susijęs su statistiškai reikšmingu mirties rizikos augimu ( $\beta = 0,014$ ;  $p = 0,016$  ir  $\beta = 0,000$ ;  $p = 0,019$ ). Tačiau Ca19-9 žymens galimybių santykis buvo lygus 1,00, o tai rodo ribotą interpretavimo galimybę – šis rezultatas greičiausiai nulemtas mažos dispersijos arba imties dydžio ir turi būti vertinamas atsargiai.

Analizuojant naviko dydį kaip prognozinį veiksnį, buvo nustatyta, jog didesnis navikas buvo susijęs su blogesne prognoze ( $\beta = 0,031$ ), tačiau statistinės reikšmės nesiekė ( $p = 0,057$ ). Kiti analizėje įtraukti biologiniai rodikliai, tokie kaip CRB ir albumino santykis, neparodė reikšmingos įtakos bendrajam išgyvenamumui ( $\beta = -0,038$ ;  $p = 0,951$ ).

Apibendrinant, šio tyrimo rezultatai leidžia išskirti tris statistiškai reikšmingus prognostinius veiksnius – neutrofilų ir limfocitų santykį, CEA ir Ca 19-9 žymenis – kurie gali būti naudingi vertinant bendrą išgyvenamumo prognozę sergant kasos lataų adenokarcinoma.

**7 lentelė. Bendro išgyvenamumo prognoziniai veiksniai**

Kintamasis	Vienveiksmė analizė (COX regresija)			
	$\beta$	SP	GS (95 % PI)	p
<b>Neutrofilų ir limfocitų santykis</b>	0,155	0,074	1,17 (1,01–1,35)	0,036*
<b>Naviko dydis</b>	0,031	0,016	1,03 (0,10–1,06)	0,057
<b>Ca19-9 žymuo</b>	0,000	0,000	1,00 (1,00–1,00)	0,019*
<b>CRB ir albumino santykis</b>	-0,038	0,609	0,96 (0,29–3,18)	0,951
<b>CEA žymuo</b>	0,014	0,006	1,01 (1,00 – 1,02)	0,016*

$\beta$  – nestandartizuotas koeficientas; SP – standartinė paklaida; GS – galimybių santykis; PI – pasikliautinis intervalas; p – reikšmingumo lygmuo; \* – statistiškai reikšmingi veiksniai ( $p < 0,05$ );

Analizuojant sisteminio gydymo kursų skaičiaus įtaką bendram išgyvenamumui (žr. 8 lentelę), adjuvantinės chemoterapijos kursų kiekis buvo nustatytas kaip statistiškai reikšmingas prognozinis veiksnys ( $\beta = -0,138$ ;  $p = 0,004$ ). Šis rezultatas rodo, kad didėjantis adjuvantinio gydymo kursų skaičius yra susijęs su mažesne mirties rizika. Kitaip tariant, kiekvienas papildomas adjuvantinio gydymo kursas sumažina mirties riziką maždaug 13 procentų.

Neoadjuvantinio gydymo kursų skaičius taip pat buvo susijęs su mažesne mirties rizika ( $\beta = -0,120$ ;  $p = 0,087$ ), tačiau šis ryšys nesiekė statistinio reikšmingumo ( $p = 0,087$ ), nors reikšmingumui buvo artimas. Tai rodo tendenciją, kad ir neoadjuvantinis gydymas gali būti susijęs su geresniu išgyvenamumu, tačiau šiai išvadai patvirtinti reikalinga didesnė imtis ir tolesnė analizė.

Metastazių turinčių (patologinių limfmazgių) ir pašalintų limfmazgių santykis taip pat buvo nustatytas kaip statistiškai reikšmingas prognozinis veiksnys bendram išgyvenamumui ( $\beta = 1,368$ ;  $p = 0,018$ ). Pacientams, kurių santykis buvo didesnis, mirties rizika buvo aukštesnė beveik keturis kartus lyginant su tais, kurių patologinių ir pašalintų limfmazgių santykis buvo mažesnis.

Apibendrinant, šioje analizėje buvo nustatyti du statistiškai reikšmingi prognostiniai veiksniai: didesnis adjuvantinio gydymo kursų skaičius siejosi su geresniu išgyvenamumu, o didesnis limfmazgių su metastazėmis santykis – su blogesne prognoze.

**8 lentelė. Bendro išgyvenamumo prognoziniai veiksniai**

Kintamasis	Vienveiksmė analizė (COX regresija)			
	$\beta$	SE	GS (95 % PI)	p
Neoadjuvantinio gydymo kursų skaičius	-0,120	0,070	0,887 (0,77–1,02)	0,087
Adjuvantinio gydymo kursų skaičius	-0,138	0,048	0,871 (0,79–0,96)	0,004*
Limfmazgių su metastazėmis ir pašalintų limfmazgių santykis	1,368	0,576	3,93 (1,27–12,14)	0,018*

Analizuojant klinikinių požymių įtaką laikui iki ligos progresavimo (žr. 9 lentelę), tarp tirtų kintamųjų vienintelis statistiškai reikšmingas veiksnys buvo CEA žymuo – kiekvienas jo padidėjimas vienetu buvo susijęs su 1 proc. didesne progresavimo rizika ( $\beta = 0,014$ ;  $p = 0,016$ ). Tai rodo, kad CEA koncentracijos padidėjimas gali būti reikšmingas ligos progresavimo prognozės rodiklis.

Ca19-9 žymuo taip pat buvo susijęs su statistiškai reikšmingu rezultatu ( $p = 0,019$ ), tačiau galimybių santykis buvo lygus 1,00, todėl, vėlgi, turi būti vertinamas atsargiai.

Kiti rodikliai, tokie kaip neutrofilų ir limfocitų santykis ( $\beta = -0,040$ ;  $p = 0,728$ ), naviko dydis ( $\beta = -0,017$ ;  $p = 0,684$ ) ir CRB ir albumino santykis ( $\beta = -0,038$ ;  $p = 0,951$ ) neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos laikui iki ligos progresavimo.

Apibendrinant, ši analizė parodė, kad CEA žymuo yra reikšmingas nepriklausomas veiksnys, siejamas su trumpesniu laiku iki ligos progresavimo, o kiti žymenys analizės metu neparodė reikšmingos prognozinės vertės.

**9 lentelė. Laiko iki ligos progresu prognoziniai veiksniai**

<b>Kintamasis</b>	<b>Vienveiksmė analizė (COX regresija)</b>			
	<b><math>\beta</math></b>	<b>SE</b>	<b>GS (95 % PI)</b>	<b>p</b>
<b>Neutrofilų ir limfocitų santykis</b>	-0,040	0,115	0,96 (0,77–1,20)	0,728
<b>Naviko dydis</b>	-0,017	0,043	0,98 (0,90–1,07)	0,684
<b>Ca19-9 žymuo</b>	0,00	0,00	1,00 (1,00–1,00)	0,019
<b>CRB ir albumino santykis</b>	-0,038	0,609	0,96 (0,29–3,18)	0,951
<b>CEA žymuo</b>	0,014	0,006	1,01 (1,00 – 1,02)	0,016*

Reikšminga prognostinė reikšmė nustatyta ir ties sisteminio gydymo kursais. Kiekvienas papildomas adjuvantinio gydymo kursas siejosi su 13 % sumažėjusia mirties rizika (GS = 0,871;  $p=0,004$ ), tuo tarpu neoadjuvantinio gydymo kursų skaičius parodė tendenciją būti apsauginiu veiksmu, tačiau reikšmingumo ribos nepasiekė ( $p=0,087$ ).

Analizuojant pataloginių limfmazgių ir pašalintų limfmazgių santykio dydžio įtaką laikui iki ligos progresu, buvo nustatyta, kad neutrofilų ir limfocitų santykio padidėjimas buvo susijęs su didesne mirties rizika – kiekvienam vieneto padidėjimui rizika didėjo 17 % ( $\beta = -0,120$ ;  $p = 0,036$ ).

Apibendrinant galima teigti, kad tam tikri biologiniai žymenys ir klinikiniai veiksniai, tokie kaip CEA ir Ca 19-9 žymenys, neutrofilų ir limfocitų santykis, sisteminio gydymo kursų skaičius bei pataloginių limfmazgių skaičius turi reikšmingą prognostinę vertę vertinant tiek bendrą išgyvenamumą, tiek ligos progresavimą pacientams, sergantiems KDAK. Šie rodikliai gali būti naudingi individualizuojant gydymą ir prognozuojant klinikinę eigą.

10 lentelė. *Laiko iki ligos progreso prognoziniai veiksniai*

Kintamasis	Vienveiksmė analizė (COX regresija)			
	$\beta$	SE	GS (95 % PI)	p
Neoadjuvantinio gydymo kursų skaičius	-0,120	0,070	0,887 (0,77–1,02)	0,087
Adjuvantinio gydymo kursų skaičius	-0,138	0,048	0,871 (0,79–0,96)	0,004*
Limfmazgių su metastazėmis ir pašalintų limfmazgių santykis	1,368	0,576	3,93 (1,27–12,14)	0,018*

## 13. IŠVADOS

1. Nuo 2018m. iki 2020m. LSMUL KK dėl rezektabilios arba ribinio rezektabilumo KDAK buvo gydyti 99 pacientai, iš jų – neoadjuvantinis gydymas buvo skirtas 30 pacientų (30,3 proc.), adjuvantinis – 54 pacientams (54,5 proc.), o neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas buvo realizuotas tik 8 pacientams (8,1 proc.). Sisteminis gydymas buvo neskirtas 7 pacientams (7,1 proc.). Taip pat nustatyta, kad mažesnis amžius statistiškai reikšmingai padidino tikimybę, jog pacientui bus taikytas neoadjuvantinis gydymas ( $\beta = -2,238$ ;  $p = 0,006$ ).
2. Nustatytas reikšmingas bendro išgyvenamumo prailgėjimas pacientams, kuriems buvo taikytas adjuvantinis gydymas lyginant su pacientais, kuriems skirtas neoadjuvantinis ar abu sisteminio gydymo būdai (adjuvantinis gydymas 45,9 mėn., neoadjuvantinis 13,5 mėn., abu gydymai 24,5 mėn.,  $<0,001$ ). Statistiškai reikšmingi skirtumai nustatyti ir vertinant laiką iki ligos progresavimo – ilgiausias laikas nustatytas adjuvantinio gydymo grupėje (adjuvantinis gydymas 13,8 mėn., neoadjuvantinis 4,9 mėn., abu gydymai 5,9 mėn.,  $<0,001$ ). Vis dėlto, atskirai vertinant chemoterapijos schemas, ilgiausias laikas iki ligos progresavimo nustatytas 5-FU/LV schemą gavusių pacientų grupėje (5-FU/LV 16,4 mėn., FOLFORINOX 12,0 mėn., gemcitabino monoterapija – 6,4 mėn.,  $<0,001$ ).
3. Nustatyta, kad bendram išgyvenamumui neigiamą įtaką daro naviko dydis, neutrofilų ir limfocitų santykis ir padidėjęs CEA žymuo kraujyje. Ilgesnį laiką iki ligos progresavimo statistiškai reikšmingai lėmė didesnis skirtų adjuvantinio gydymo kursų skaičius, o trumpesnį laiką iki ligos progresavimo reikšmingai padidėjęs CEA žymuo kraujyje.

## 14. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Joint Research Centre. Cancer cases and deaths on the rise in the EU [Internet]. 2023 [cited 2025 May 27]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74:229–63.
3. European Cancer Inequalities Registry. EU Country Cancer Profile: Lithuania 2023 [Internet]. Paris: 2023 [cited 2025 May 27]. Available from: <https://doi.org/10.1787/31316f70-en>.
4. Davendra P S Sohal, Stefano Crippa, Field F Willingham, Massimo Falconi, Kara L Raphael. *Pancreatic Adenocarcinoma: Improving Prevention and Survivorship*. 2017.
5. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol* 2019;10:10–27.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
8. Cancer Research UK. Pancreatic Cancer (C25), European Age-Standardised Mortality Rates per 100,000 Persons Population, UK, 1971-2019 [Internet]. 2022 [cited 2025 May 27]; Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics>
9. Fernandes A, Boilève A, Ducreux M, Boige V, Delaye M, Fuerea A, et al. Heads or Tails? In-depth analysis of pancreatic cancer outcomes according to tumor location. 2025.
10. Pizot C, Dragomir M, Macacu A, Koechlin A, Bota M, Boyle P. Global burden of pancreas cancer: regional disparities in incidence, mortality and survival. *Journal of Health Inequalities* 2019;5:96–112.
11. Campa D, Rizzato C, Gentiluomo M. Genetic landscape for screening and early diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a signature? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet] 2025 [cited 2025 May 27];2:120106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2025.101988>
12. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology* 2022;163:386–402.e1.
13. National Cancer Institute. SEER Cancer of the Pancreas Statistics Review 1975-2017. 2020 [cited 2025 May 27]; Available from: <https://surveillance.cancer.gov/jointpoint>
14. Patil S, Dou Y, Kopp JL. Cell Type of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Origin: Implications for Prognosis and Clinical Outcomes. *Visc Med* 2022;38:4–10.
15. Hayashi A, Hong J, Iacobuzio-Donahue CA. The pancreatic cancer genome revisited. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:469–81.

16. Cukierman E. A reflection on how carcinoma-associated fibroblasts were recognized as active participants of epithelial tumorigenesis. *Cancer Res* 2021;81:4668–70.
17. Hayashi A, Hong J, Iacobuzio-Donahue CA. The pancreatic cancer genome revisited. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*2021;18:469–81.
18. Pian LL, Song MH, Wang TF, Qi L, Peng TL, Xie KP. Identification and analysis of pancreatic intraepithelial neoplasia: opportunities and challenges. *Front Endocrinol (Lausanne)*2024;15.
19. Orth M, Metzger P, Gerum S, Mayerle J, Schneider G, Belka C, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modality treatment approaches. *Radiation Oncology*2019;14.
20. Patil S, Dou Y, Kopp JL. Cell Type of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Origin: Implications for Prognosis and Clinical Outcomes. *Visc Med*2022;38:4–10.
21. Storz P, Crawford HC. Carcinogenesis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*2020;158:2072–81.
22. Zheng C, Wang J, Wang J, Zhang Q, Liang T. Cell of Origin of Pancreatic cancer: Novel Findings and Current Understanding. *Pancreas*2024;53:E288–97.
23. Bubin R, Uljanovs R, Strumfa I. Cancer Stem Cells in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci*2023;24.
24. Storz P, Crawford HC. Carcinogenesis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*2020;158:2072–81.
25. Hartupee C, Nagalo BM, Chabu CY, Tesfay MZ, Coleman-Barnett J, West JT, et al. Pancreatic cancer tumor microenvironment is a major therapeutic barrier and target. *Front Immunol*2024;15.
26. Wen Y, Zhu Y, Zhang C, Yang X, Gao Y, Li M, et al. Chronic inflammation, cancer development and immunotherapy. *Front Pharmacol*2022;13.
27. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*2021;6.
28. Stefanoudakis D, Frountzas M, Schizas D, Michalopoulos N V., Drakaki A, Toutouzas KG. Significance of TP53, CDKN2A, SMAD4 and KRAS in Pancreatic Cancer. *Curr Issues Mol Biol*2024;46:2827–44.
29. Papke B, Der CJ. Drugging RAS: Know the enemy. *Science (1979)* 2017;355:1158–63.
30. Waters AM, Der CJ. KRAS: The critical driver and therapeutic target for pancreatic cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8.
31. Shen H, Lundy J, Strickland AH, Harris M, Swan M, Desmond C, et al. KRAS G12D Mutation Subtype in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Does It Influence Prognosis or Stage of Disease at Presentation? *Cells* 2022;11.
32. Braxton AM, Kiemen AL, Grahn MP, Forjaz A, Babu JM, Zheng L, et al. Three-dimensional genomic mapping of human pancreatic tissue reveals striking multifocality and genetic heterogeneity in precancerous lesions. 2023;

33. Collins MA, Bednar F, Zhang Y, Brisset JC, Galbán S, Galbán CJ, et al. Oncogenic Kras is required for both the initiation and maintenance of pancreatic cancer in mice. *Journal of Clinical Investigation* 2012;122:639–53.
34. Mahadevan KK, LeBleu VS, Ramirez E V., Chen Y, Li B, Sockwell AM, et al. Elimination of oncogenic KRAS in genetic mouse models eradicates pancreatic cancer by inducing FAS-dependent apoptosis by CD8+ T cells. *Dev Cell* 2023;58:1562-1577.e8.
35. Long SA, Amparo AM, Goodhart G, Ahmad SA, Waters AM. Evaluation of KRAS inhibitor-directed therapies for pancreatic cancer treatment. *Front Oncol*2024;14.
36. Carpenter ES, Elhossiny AM, Kadiyala P, Li J, McGue J, Griffith BD, et al. Analysis of Donor Pancreata Defines the Transcriptomic Signature and Microenvironment of Early Neoplastic Lesions. *Cancer Discov* 2023;13:1324–45.
37. Graham S, Dmitrieva M, Vendramini-Costa DB, Francescone R, Trujillo MA, Cukierman E, et al. From precursor to cancer: decoding the intrinsic and extrinsic pathways of pancreatic intraepithelial neoplasia progression. *Carcinogenesis* 2024;45:801–16.
38. Makohon-Moore A, Iacobuzio-Donahue CA. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nat Rev Cancer*2016;16:553–65.
39. Chen X, Zhang T, Su W, Dou Z, Zhao D, Jin X, et al. Mutant p53 in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation. *Cell Death Dis*2022;13.
40. McCubrey JA, Yang L V., Abrams SL, Steelman LS, Follo MY, Cocco L, et al. Effects of TP53 Mutations and miRs on Immune Responses in the Tumor Microenvironment Important in Pancreatic Cancer Progression. *Cells*2022;11.
41. Mello SS, Flowers BM, Mazur PK, Lee JJ, Müller F, Denny SK, et al. Multifaceted role for p53 in pancreatic cancer suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023;120.
42. Chen Z, Guo Y, Zhao D, Zou Q, Yu F, Zhang L, et al. Comprehensive Analysis Revealed that CDKN2A is a Biomarker for Immune Infiltrates in Multiple Cancers. *Front Cell Dev Biol* 2021;9.
43. Seo J, Seong D, Lee SR, Oh DB, Song J. Post-translational regulation of arf: Perspective in cancer. *Biomolecules*2020;10:1–21.
44. Li O, Li L, Sheng Y, Ke K, Wu J, Mou Y, et al. Biological characteristics of pancreatic ductal adenocarcinoma: Initiation to malignancy, intracellular to extracellular. *Cancer Lett*2023;574.
45. Zhao M, Mishra L, Deng CX. The role of TGF- $\beta$ /SMAD4 signaling in cancer. *Int J Biol Sci* 2018;14:111–23.
46. Wang S, Zheng Y, Yang F, Zhu L, Zhu XQ, Wang ZF, et al. The molecular biology of pancreatic adenocarcinoma: translational challenges and clinical perspectives. *Signal Transduct Target Ther*2021;6.
47. Xie J, Lin X, Deng X, Tang H, Zou Y, Chen W, et al. Cancer-associated fibroblast-derived extracellular vesicles: regulators and therapeutic targets in the tumor microenvironment. *Cancer Drug Resistance*2025;8.
48. Liu K, Li Y, Shen M, Xu W, Wu S, Yang X, et al. Epigenetic Regulation of Stromal and Immune Cells and Therapeutic Targets in the Tumor Microenvironment. *Biomolecules*2025;15.

49. Huang S, Shi J, Shen J, Fan X. Metabolic reprogramming of neutrophils in the tumor microenvironment: Emerging therapeutic targets. *Cancer Lett*2025;612.
50. Zhu YH, Zheng JH, Jia QY, Duan ZH, Yao HF, Yang J, et al. Immunosuppression, immune escape, and immunotherapy in pancreatic cancer: focused on the tumor microenvironment. *Cellular Oncology*2023;46:17–48.
51. Mallya K, Gautam SK, Aithal A, Batra SK, Jain M. Modeling pancreatic cancer in mice for experimental therapeutics. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*2021;1876.
52. Yoshitomi H, Ueno H. Shared and distinct roles of T peripheral helper and T follicular helper cells in human diseases. *Cell Mol Immunol*2021;18:523–7.
53. Bhatia R, Bhyravbhatla N, Kisling A, Li X, Batra SK, Kumar S. Cytokines chattering in pancreatic ductal adenocarcinoma tumor microenvironment. *Semin Cancer Biol*2022;86:499–510.
54. Aykut B, Chen R, Miller G. Regulatory T cells keep pancreatic cancer at bay. *Cancer Discov* 2020;10:345–7.
55. Zhang Y, Lazarus J, Steele NG, Yan W, Lee HJ, Nwosu ZC, et al. Regulatory T-cell depletion alters the tumor microenvironment and accelerates pancreatic carcinogenesis. *Cancer Discov* 2020;10:422–39.
56. Vonderheide RH, Bear AS. Tumor-Derived Myeloid Cell Chemoattractants and T Cell Exclusion in Pancreatic Cancer. *Front Immunol*2020;11.
57. Kemp SB, Pasca di Magliano M, Crawford HC. Myeloid Cell Mediated Immune Suppression in Pancreatic Cancer. *CMGH*2021;12:1531–42.
58. Choueiry F, Torok M, Shakya R, Agrawal K, Deems A, Benner B, et al. CD200 promotes immunosuppression in the pancreatic tumor microenvironment. *J Immunother Cancer* 2020;8.
59. Porta C, Consonni FM, Morlacchi S, Sangaletti S, Bleve A, Totaro MG, et al. Tumor-derived prostaglandin E2 promotes p50 NF- $\kappa$ B-dependent differentiation of monocytic MDSCs. *Cancer Res* 2020;80:2874–88.
60. Ho WJ, Jaffee EM. Macrophage-Targeting by CSF1/1R Blockade in Pancreatic Cancers. *Cancer Res* 2021;81:6071–3.
61. Chaudhary S, Siddiqui JA, Pothuraju R, Bhatia R. Ribosome biogenesis, altered metabolism and ribotoxic stress response in pancreatic ductal adenocarcinoma tumor microenvironment. *Cancer Lett*2025;612.
62. Liu K, Li Y, Shen M, Xu W, Wu S, Yang X, et al. Epigenetic Regulation of Stromal and Immune Cells and Therapeutic Targets in the Tumor Microenvironment. *Biomolecules*2025;15.
63. Elyada E, Bolisetty M, Laise P, Flynn WF, Courtois ET, Burkhart RA, et al. Cross-species single-cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma reveals antigen-presenting cancer-associated fibroblasts. *Cancer Discov*2019;9:1102–23.
64. Biffi G, Tuveson DA. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts. *Physiol Rev* 2021;101:147–76.

65. Öhlund D, Handly-Santana A, Biffi G, Elyada E, Almeida AS, Ponz-Sarvisé M, et al. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer. *J Exp Med* 2017;214:579–96.
66. Chu X, Yang Y, Tian X. Crosstalk between Pancreatic Cancer Cells and Cancer-Associated Fibroblasts in the Tumor Microenvironment Mediated by Exosomal MicroRNAs. *Int J Mol Sci*2022;23.
67. Masugi Y. The Desmoplastic Stroma of Pancreatic Cancer: Multilayered Levels of Heterogeneity, Clinical Significance, and Therapeutic Opportunities. *Cancers (Basel)*2022;14.
68. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: An analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PANC4). *Annals of Oncology* 2012;23:1880–8.
69. Weissman S, Takakura K, Eibl G, Pandol SJ, Saruta M. The Diverse Involvement of Cigarette Smoking in Pancreatic Cancer Development and Prognosis. *Pancreas*2020;49:612–20.
70. Weissman S, Takakura K, Eibl G, Pandol SJ, Saruta M. The Diverse Involvement of Cigarette Smoking in Pancreatic Cancer Development and Prognosis. *Pancreas*2020;49:612–20.
71. Underwood PW, Zhang DY, Cameron ME, Gerber MH, Delitto D, Maduka MU, et al. Nicotine induces IL-8 secretion from pancreatic cancer stroma and worsens cancer-induced cachexia. *Cancers (Basel)* 2020;12.
72. Leonhardt CS, Pils D, Qadan M, Gustorff C, Sahora K, Klaiber U, et al. Smoking impairs the effect of neoadjuvant FOLFIRINOX on postresection survival in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2023;193.
73. Yu W, Ma Y, Roy SK, Srivastava R, Shankar S, Srivastava RK. Ethanol exposure of human pancreatic normal ductal epithelial cells induces EMT phenotype and enhances pancreatic cancer development in KC (Pdx1-Cre and LSL-KrasG12D) mice. *J Cell Mol Med* 2022;26:399–409.
74. Korc M, Jeon CY, Edderkaoui M, Pandol SJ, Petrov MS. Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*2017;31:529–36.
75. Kinji Asahina X, Balog S, Hwang E, Moon E, Wan E, Skrypek K, et al. Moderate alcohol intake promotes pancreatic ductal adenocarcinoma development in mice expressing oncogenic Kras. *J Physiol Gastrointest Liver Physiol [Internet]* 2020;318:265–76. Available from: <http://www.ajpgi.org>
76. Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer — clinical challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*2020;17:527–40.
77. Yang L, Qiao S, Zhang G, Lu A, Li F. Inflammatory Processes: Key Mediators of Oncogenesis and Progression in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC). *Int J Mol Sci*2024;25.
78. Rijkers AP, Bakker OJ, Ali UA, Hagens J, Van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Risk of Pancreatic Cancer after a Primary Episode of Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2017;46:1018–22.
79. Sadr-Azodi O, Oskarsson V, Discacciati A, Videhult P, Askling J, Ekblom A. Pancreatic Cancer Following Acute Pancreatitis: A Population-based Matched Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology* 2018;113:1711–9.

80. Hu JX, Lin YY, Zhao CF, Chen WB, Liu QC, Li QW, et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J Gastroenterol* 2021;27:4298–321.
81. Amri F, Belkhatat C, yeznasni A, Koulali H, Jabi R, Zazour A, et al. Association between pancreatic cancer and diabetes: insights from a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2023;23.
82. Mao D, Lau ESH, Wu H, Yang A, Shi M, Fan B, et al. Risk associations of long-term HbA1c variability and obesity on cancer events and cancer-specific death in 15,286 patients with diabetes - A prospective cohort study. *Lancet Reg Health West Pac [Internet]* 2022;18:100315. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
83. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2453–62.
84. Huang BZ, Pandol SJ, Jeon CY, Chari ST, Sugar CA, Chao CR, et al. New-Onset Diabetes, Longitudinal Trends in Metabolic Markers, and Risk of Pancreatic Cancer in a Heterogeneous Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;18:1812-1821.e7.
85. Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology* 2019;156:2024–40.
86. Rentsch CT, Farmer RE, Eastwood S V., Mathur R, Garfield V, Farmaki AE, et al. Risk of 16 cancers across the full glycemic spectrum: a population-based cohort study using the UK Biobank. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8.
87. Hildebrandt X, Ibrahim M, Peltzer N. Cell death and inflammation during obesity: “Know my methods, WAT(son).” *Cell Death Differ* 2023;30:279–92.
88. Xu Y, Tan M, Tian X, Zhang J, Zhang J, Chen J, et al. Leptin receptor mediates the proliferation and glucose metabolism of pancreatic cancer cells via AKT pathway activation. *Mol Med Rep* 2020;21:945–52.
89. Fonteneau G, Redding A, Hoag-Lee H, Sim ES, Heinrich S, Gaida MM, et al. Stress Granules Determine the Development of Obesity-Associated Pancreatic Cancer. *Cancer Discov* 2022;12:1984–2005.
90. American Cancer Society. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures*. 2020;
91. National Cancer Institute. *SEER Cancer Statistics Review 1975-2018*. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 2021;
92. Gheorghe G, Bungau S, Ilie M, Behl T, Vesa CM, Brisc C, et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: The key for survival. *Diagnostics* 2020;10.
93. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018;24:4846–61.
94. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:298–306.

95. Bures J, Kohoutova D, Skrha J, Bunganic B, Ngo O, Suchanek S, et al. Diabetes Mellitus in Pancreatic Cancer: A Distinct Approach to Older Subjects with New-Onset Diabetes Mellitus. *Cancers (Basel)*2023;15.
96. Jensen MH, Cichosz SL, Hejlesen O, Henriksen SD, Drewes AM, Olesen SS. Risk of pancreatic cancer in people with new-onset diabetes: A Danish nationwide population-based cohort study. *Pancreatology* 2023;23:642–9.
97. Takikawa T, Kikuta K, Hamada S, Kume K, Miura S, Yoshida N, et al. Clinical features and prognostic impact of asymptomatic pancreatic cancer. *Sci Rep* 2022;12.
98. Grossberg AJ, Chu LC, Deig CR, Fishman EK, Hwang WL, Maitra A, et al. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin* 2020;70:375–403.
99. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*2019;30:1558–71.
100. Lietuvos Sveikatos apsaugos ministerija, Europos socialinio fondo agentūra. Kasos piktybinis navikas. Vilnius: 2022.
101. Eid M, Karousi P, Kunovský L, Tuček Š, Brančíková D, Kala Z, et al. The role of circulating micrnas in patients with early-stage pancreatic adenocarcinoma. *Biomedicines*2021;9.
102. Haab B, Qian L, Staal B, Jain M, Fahrman J, Worthington C, et al. A rigorous multi-laboratory study of known PDAC biomarkers identifies increased sensitivity and specificity over CA19-9 alone. *Cancer Lett* 2024;604:217245.
103. Dong D, Jia L, Zhang L, Ma N, Zhang A, Zhou Y, et al. Periostin and CA242 as potential diagnostic serum biomarkers complementing CA19.9 in detecting pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2018;109:2841–51.
104. Kim H, Kang KN, Shin YS, Byun Y, Han Y, Kwon W, et al. Biomarker panel for the diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2020;12.
105. Ge L, Pan B, Song F, Ma J, Zeraatkar D, Zhou J, et al. Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: A protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *BMJ Open* 2017;7.
106. Maimela PWM, Smith M, Nel AJM, Bernam SDP, Jonas EG, Blackburn JM. Humoral immunoprofiling identifies novel biomarkers and an immune suppressive autoantibody phenotype at the site of disease in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Front Oncol* 2024;14.
107. Cichosz SL, Jensen MH, Hejlesen O, Henriksen SD, Drewes AM, Olesen SS. Prediction of pancreatic cancer risk in patients with new-onset diabetes using a machine learning approach based on routine biochemical parameters; Prediction of Pancreatic Cancer Risk in New Onset Diabetes. *Comput Methods Programs Biomed* 2024;244.
108. Corallo C, Al-Adhami AS, Jamieson N, Valle J, Radhakrishna G, Moir J, et al. An update on pancreatic cancer imaging, staging, and use of the PACT-UK radiology template pre- and post-neoadjuvant treatment. *Br J Radiol*2025;98:13–26.
109. Cao K, Xia Y, Yao J, Han X, Lambert L, Zhang T, et al. Large-scale pancreatic cancer detection via non-contrast CT and deep learning. *Nat Med* 2023;29:3033–43.

110. Xiao Y, Sun S, Zheng N, Zhao J, Li X, Xu J, et al. Development of PDAC diagnosis and prognosis evaluation models based on machine learning. *BMC Cancer* 2025;25.
111. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2018;24:2047–60.
112. Dallongeville A, Corno L, Silvera S, Boulay-Coletta I, Zins M. Initial Diagnosis and Staging of Pancreatic Cancer Including Main Differentials. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2019;40:436–68.
113. Bilreiro C, Andrade L, Santiago I, Marques RM, Matos C. Imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma – An update for all stages of patient management. *Eur J Radiol Open* 2024;12.
114. Fukukura Y, Kumagae Y, Fujisaki Y, Yamagishi R, Nakamura S, Kamizono J, et al. Adding delayed phase images to dual-phase contrast-enhanced CT increases sensitivity for small pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Journal of Roentgenology* 2021;217:888–97.
115. Van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J, Najarian RM, Maggino L, De Pastena M, et al. International Validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients with Resected Pancreatic Cancer. *JAMA Surg* 2018;153.
116. Kang H, Kim SS, Sung MJ, Jo JH, Lee HS, Chung MJ, et al. Evaluation of the 8th Edition AJCC Staging System for the Clinical Staging of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14.
117. Abdel-Rahman O. Evaluation of the 8th AJCC staging system for pathologically versus clinically staged pancreatic adenocarcinoma: A time to revisit a dogma? *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International* 2018;17:64–9.
118. Schneider M, Hackert T, Strobel O, Büchler MW. Technical advances in surgery for pancreatic cancer. *British Journal of Surgery* 2021;108:777–85.
119. Asaoka T, Miyamoto A, Maeda S, Tsujie M, Hama N, Yamamoto K, et al. Prognostic impact of preoperative NLR and CA19-9 in pancreatic cancer. *Pancreatology* 2016;16:434–40.
120. Zhou L, Wang J, Zhang XX, Lyu SC, Pan LC, Du GS, et al. Prognostic Value of Preoperative NLR and Vascular Reconstructive Technology in Patients With Pancreatic Cancer of Portal System Invasion: A Real World Study. *Front Oncol* 2021;11.
121. Worapongpaiboon R, Siranart N, Pajareya P, Phutinart S. Inflammatory markers in predicting survival in pancreatic cancer: A Systematic review and Meta-Analysis. *Pancreatology* 2025;
122. Liu Z, Jin K, Guo M, Long J, Liu L, Liu C, et al. Prognostic Value of the CRP/Alb Ratio, a Novel Inflammation-Based Score in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:561–8.
123. Nurmi AM, Mustonen HK, Stenman UH, Seppänen HE, Haglund CH. Combining CRP and CA19-9 in a novel prognostic score in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep* 2021;11.
124. Guo Y, Dou Y, Ma X, Li Z, Li H, Sun X, et al. Prognostic Significance of C-reactive protein or Prealbumin in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Journal of Surgical Research* 2025;306:543–53.
125. Çorbacı K, Gurleyik MG, Gonultas A, Aker F, Gul MO, Tilki M. Evaluation of prognostic significance of histopathological characteristics and tumor-infiltrating lymphocytes for pancreatic cancer survival. *Sci Rep* 2024;14:27392.

126. Varghese AM, Perry MA, Chou JF, Nandakumar S, Muldoon D, Erakky A, et al. Clinicogenomic landscape of pancreatic adenocarcinoma identifies KRAS mutant dosage as prognostic of overall survival. *Nat Med* 2025;
127. Heinrich S, Lang H. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: Definitions and benefits. *Int J Mol Sci* 2017;18.
128. Oba A, Ho F, Bao QR, Al-Musawi MH, Schulick RD, Chiaro M Del. Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer. *Front Oncol* 2020;10.
129. Zou Y, Gao S, Yu X, Zhou T, Xie Y, Guo X, et al. Survival outcomes of neoadjuvant therapy followed by radical resection versus upfront surgery for stage I-III pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2023;109:1573–83.
130. Chan AHY, Zhao Y, Tan HL, Chua DW, Ng KYY, Lee SY, et al. Clinical Outcomes of Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Surgery in Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of Latest Randomized Controlled Trials. *Ann Surg Oncol* 2025;
131. Mori S, Aoki T, Sakuraoka Y, Shimizu T, Yamaguchi T, Park KH, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy according to the pathological response to neoadjuvant chemotherapy among patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2021;41:1629–39.
132. Motoi F, Unno M. Adjuvant and neoadjuvant treatment for pancreatic adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2021;50:483–9.
133. Conroy T, Hammel P, Turpin A, Belletier C, Wei A, Mitry E, et al. LBA57 Unicancer PRODIGE 24/CCTG PA6 trial: Updated results of a multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX (mFFX) versus gemcitabine (gem) in patients (pts) with resected pancreatic ductal adenocarcinomas (PDAC). *Annals of Oncology* 2021;32:S1334.
134. Nymo LS, Myklebust TÅ, Hamre H, Møller B, Lassen K. Treatment and survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: 15-year national cohort. *BJS Open* 2022;6.
135. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7–30.
136. ECIS - European Cancer Information System. Pancreatic cancer burden in EU-27 [Internet]. 2022 [cited 2025 May 27]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
137. Pijnappel EN, Schuurman M, Wagner AD, de Vos-Geelen J, Geest LGM van der, de Groot JWB, et al. Sex, Gender and Age Differences in Treatment Allocation and Survival of Patients With Metastatic Pancreatic Cancer: A Nationwide Study. *Front Oncol* 2022;12.
138. Andersson G, Borgquist S, Jirström K. Hormonal factors and pancreatic cancer risk in women: The Malmö Diet and Cancer Study. *Int J Cancer* 2018;143:52–62.
139. Gehrels AM, Wagner AD, Besselink MG, Verhoeven RHA, van Eijck CHJ, van Laarhoven HWM, et al. Gender differences in tumor characteristics, treatment allocation and survival in stage I–III pancreatic cancer: a nationwide study. *Eur J Cancer* 2024;206.
140. Gaddam S, Abboud Y, Oh J, Samaan JS, Nissen NN, Lu SC, et al. Incidence of Pancreatic Cancer by Age and Sex in the US, 2000-2018. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2021;326:2075–7.
141. Badheeb M, Abdelrahim A, Esmail A, Umoru G, Abboud K, Al-Najjar E, et al. Pancreatic Tumorigenesis: Precursors, Genetic Risk Factors and Screening. *Curr Oncol* 2022;29:8693–719.

142. Ramanauskaitė D, Purnaitė R, Jakaitienė A, Glaveckaitė S. Prevalence of Multimorbidity in Lithuania: Insights from National Health Insurance Fund Data. *J Cardiovasc Dev Dis* 2025;12.
143. Grahovac J, Đurić A, Tanić M, Krivokuća A. Sex-Related Differences in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Progression and Response to Therapy. *Int J Mol Sci* 2024;25.
144. Wu H yu, Liu T, Zhong T, Zheng S yuan, Zhai Q long, Du C jie, et al. Research trends and hotspots of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a bibliometric analysis based on the Web of Science Core Collection. *Clin Exp Med* 2023;23:2473–85.
145. Davis CH, Augustinus S, de Graaf N, Wellner UF, Johansen K, Andersson B, et al. Impact of Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: Transatlantic Trend and Postoperative Outcomes Analysis. *J Am Coll Surg* 2024;238:613–21.
146. Kurata Y, Shiraki T, Ichinose M, Kubota K, Imai Y. Effect and limitation of neoadjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma: consideration from a new perspective. *World J Surg Oncol* 2021;19.
147. Kasos adenokarcinomos diagnostinių ir prognostinių biožymenų paieška [Internet]. 2022; Available from: [https://www.lvb.lt/primo-explore/fulldisplay?docid=ELABAETD117568968&context=L&vid=ELABA&lang=lt\\_LT&search\\_scope=eLABa&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=default\\_tab&query=any,contains,117568968&offset=0](https://www.lvb.lt/primo-explore/fulldisplay?docid=ELABAETD117568968&context=L&vid=ELABA&lang=lt_LT&search_scope=eLABa&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=default_tab&query=any,contains,117568968&offset=0)
148. Cloyd JM, Shen C, Santry H, Bridges J, Dillhoff M, Ejaz A, et al. Disparities in the use of neoadjuvant therapy for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2020;18:556–63.
149. Youngwirth LM, Nussbaum DP, Thomas S, Adam MA, Blazer DG, Roman SA, et al. Nationwide trends and outcomes associated with neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: An analysis of 18 243 patients. *J Surg Oncol* 2017;116:127–32.
150. Yoon MS, Lee HS, Kang CM, Lee WJ, Keum J, Sung MJ, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Prognosis in Patients with Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Gut Liver* 2022;16:118–28.
151. Kamarajah SK, White SA, Naffouje SA, Salti GI, Dahdaleh F. Adjuvant Chemotherapy Associated with Survival Benefit Following Neoadjuvant Chemotherapy and Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Population-Based Cohort Study. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434->
152. Ratnayake B, Savastyuk AY, Nayar M, Wilson CH, Windsor JA, Roberts K, et al. Recurrence patterns for pancreatic ductal adenocarcinoma after upfront resection versus resection following neoadjuvant therapy: A comprehensive meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9:1–19.
153. Dickerson LD, Gittens J, Brunning C, Jackson R, Schmid MC, Mielgo A, et al. Neoadjuvant treatment versus upfront surgery in borderline resectable and resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: Meta-Analysis. *BJS Open* 2025;9.
154. Karčauskas R, Urbonas T, Abugelis J. Factors that affect survival of patients with pancreatic cancer. *Journal of Medical Sciences* 2020;8:142–55.

## 15. PRIEDAI

### 15.1. 1 priedas. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas



#### LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETO BIOETIKOS CENTRAS

---

Medicinos akademija (MA)  
Vientisųjų studijų programa - Medicina  
6 k. studentė: Živilė Balčiūnienė  
Darbo vadovas: Lektorius Rita Kupčinskaitė-Noreikienė  
Onkologijos ir hematologijos klinika

Nr. 2024-BEC2-893

#### DĖL PRITARIMO TYRIMUI

LSMU Bioetikos centras, įvertinęs pateiktus dokumentus, moksliniam-tiriamajam darbui tema „Kasos vėžio pacientų ligos prognozės palyginimas po neoadjuvantinio ir adjuvantinio gydymo“ P R I T A R I A .

*dr. Aušra Urbonienė 2024-09-30 10:23:02*

\* Pastaba: šis pritarimas neatleidžia tiriamąjį mokslinį darbą vykdančių asmenų nuo prievolės laikytis Bendrojo duomenų apsaugos reglamento nuostatų ir nuo atsakomybės gauti nacionalinio arba regioninio bioetikos komiteto leidimą, jei toks leidimas būtinas pagal LR Biomedicininų tyrimų etikos įstatyme numatytus reikalavimus.