

lek. Marta Fudalej

**Ocena prognostycznej wartości wybranych czynników klinicznych
i patomorfologicznych w grupie pacjentów
z rozpoznaniem raka trzustki**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Anna Badowska-Kozakiewicz

Zakład Propedeutyki Onkologicznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

Słowa kluczowe: rak trzustki, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, nadwaga, otyłość, białko C-reaktywne, czynniki prognostyczne, przeżycie całkowite.

Key words: pancreatic cancer, diabetes mellitus, hypertension, overweight, obesity, C-reactive protein, prognostic factors, overall survival.

Pracę dedykuję osobom, które od wielu lat wspierały mnie w prowadzeniu badań naukowych i w ogromnym stopniu przyczyniły się do powstania niniejszej rozprawy.

Dziękuję mojej Pani Promotor,
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Annie Badowskiej-Kozakiewicz,
za umożliwienie rozwoju naukowego, nieocenioną pomoc,
motywację oraz wieloletnią współpracę.

Dziękuję Panu prof. dr hab. n. med. Andrzejowi Deptale,
Kierownikowi Zakładu Propedeutyki Onkologicznej,
za poświęcony czas oraz cenne uwagi merytoryczne.

Dziękuję mojej Kierownik specjalizacji, lek. Darii Kwaśniewskiej,
za pomoc oraz motywowanie na każdym etapie tworzonej pracy.

Dziękuję mojemu Mężowi, którego pomoc, cierpliwość i bezcenne wsparcie
umożliwiają mi realizację moich celów
w życiu zawodowym i osobistym.

Dziękuję mojemu Synkowi za cierpliwość
i umożliwienie napisania rozprawy.

Dziękuję moim Rodzicom oraz Siostrze za wsparcie na całej drodze edukacji
oraz wiarę w moje możliwości.

Wykaz publikacji

Lp.	Rozdział w monografii
1.	Fudalej M , Badowska-Kozakiewicz A. Czynniki wpływające na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego. W: Wybrane choroby nowotworowe – diagnostyka i leczenie. Redakcja: Kinga Kalbarczyk, Monika Maciąg. Wydawnictwo Naukowe Tygiel. Lublin 2021. ISBN: 978-83-66489-90-5

Lp.	Artykuł	Impact Factor	Punkty MEiN
1.	Fudalej M , Kwaśniewska D, Nurzyński P, Badowska-Kozakiewicz A, Mękal D, Czerw A, Sygit K, Deptała A. New treatment options in metastatic pancreatic cancer. <i>Cancers</i> . 2023; 15(8):2327. https://doi.org/10.3390/cancers15082327	5,2	200
2.	Badowska-Kozakiewicz A, Fudalej M , Kwaśniewska D, Durlik M, Nasierowska-Guttmejer A, Mormul A, Włoszek E, Czerw A, Banaś T, Deptała A. Diabetes mellitus and pancreatic ductal adenocarcinoma – prevalence, clinicopathological variables, and clinical outcomes. <i>Cancers</i> . 2022; 14(12):2840. https://doi.org/10.3390/cancers14122840	5,2	140
3.	Fudalej M , Cichowska I, Badowska-Kozakiewicz A, Deptała A. The prevalence and impact of overweight and hypertension among patients with pancreatic cancer. <i>Oncology in Clinical Practice</i> . Published online: 2024-03-05. https://doi.org/10.5603/ocp.98619	0,5	100
4.	Fudalej M , Badowska-Kozakiewicz A, Kwaśniewska D, Cichowska I, Deptała A. Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – single centre experience. <i>NOWOTWORY J Oncol</i> . 2024; 74(1):20-26. https://doi.org/10.5603/njo.97932	0	100
Łącznie		10,9	540

Spis treści

1. Wykaz stosowanych skrótów	6
2. Streszczenie w języku polskim	8
3. Streszczenie w języku angielskim.....	13
4. Wstęp.....	17
5. Założenia i cel pracy	21
6. Kopie opublikowanych prac.....	22
a. Czynniki wpływające na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego.....	23
b. New treatment options in metastatic pancreatic cancer.....	33
c. Diabetes mellitus and pancreatic ductal adenocarcinoma – prevalence, clinicopathological variables, and clinical outcomes.....	51
d. The prevalence and impact of overweight and hypertension among patients with pancreatic cancer.....	68
e. Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – single centre experience.....	81
7. Podsumowanie i wnioski.....	88
8. Opinia Komisji Bioetycznej	91
9. Oświadczenia współautorów	93
10. Piśmiennictwo	118

Wykaz stosowanych skrótów (według kolejności alfabetycznej)

ACE-i – inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors*)

ARB – antagoniści receptora angiotensyny II (*angiotensin II receptor blockers*)

BMI – wskaźnik masy ciała (*body mass index*)

BRCA – gen podatności na raka piersi (*breast cancer susceptibility gene*)

CEA – antygen karcynoembrionalny (*carcino-embryonic antigen*)

CLR – stosunek stężenia białka C-reaktywnego do bezwzględnej liczby całkowitej limfocytów (*CRP/lymphocyte ratio*)

CRP – białko C-reaktywne (*C-reactive protein*)

DM – cukrzyca (*diabetes mellitus*)

FPR – odsetek fałszywie pozytywnych wyników (*false positive rate*)

HTN – nadciśnienie tętnicze (*hypertension*)

IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1*)

Krzywa ROC – krzywa pokazująca zależności wskaźników TPR (True Positive Rate) oraz FPR (False Positive Rate) (*receiver operating characteristic curve*)

mFOLFIRINOX – schemat chemioterapii oparty na fluorouracylu, leukoworynie, irynotekanie, oksaliplatynie (*chemotherapy regimen: fluorouracil, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin*)

N2 – przerzuty w 4 i więcej regionalnych węzłach chłonnych według klasyfikacji TNM (*metastases in 4 or more lymph nodes in TNM classification*)

OS – przeżycie całkowite (*overall survival*)

PC – rak trzustki (*pancreatic cancer*)

Skala ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status scale*)

T2 – rozmiar guza pomiędzy 2 i 4 cm według klasyfikacji TNM (*tumour size between 2 and 4 cm in TNM classification*)

TPR - odsetek prawdziwie pozytywnych wyników (*true positive rate*)

Vs. – kontra (*versus*)

Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Rak trzustki, według polskich danych statystycznych z 2021 roku, stanowi szóstą w kolejności przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Ten typ nowotworu cechuje niski 5 - letni współczynnik przeżycia nieprzekraczający 10%. Na złe rokowanie ma wpływ kilka czynników, m.in. brak specyficznych objawów oraz często obserwowana oporność na konwencjonalne leczenie. Jedynie około 20% przypadków raka trzustki rozpoznaje się w stadium, w którym możliwe jest przeprowadzenie doszczętnego zabiegu operacyjnego, wiążącego się z możliwością wyleczenia.

Jednym z ważnych aspektów klinicznych pacjenta z rozpoznaniem raka trzustki jest współwystępowanie innych chorób. Stan ogólny pacjenta oraz choroby przewlekłe wpływają nie tylko na dobór odpowiednich strategii leczenia, lecz również mają związek z odpowiedzią na zastosowane leczenie onkologiczne oraz rokowaniem pacjenta.

Cele rozprawy doktorskiej

Główny cel naukowy:

Identyfikacja czynników związanych z chorobami towarzyszącymi, które wpływają na rokowanie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki.

Cele szczegółowe przedstawionego cyklu publikacji:

1. Identyfikacja czynników prognostycznych w grupie pacjentów z rakiem trzustki i cukrzycą wraz z analizą wpływu cukrzycy na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów.
2. Identyfikacja czynników prognostycznych w grupie pacjentów z rakiem trzustki i nadciśnieniem tętniczym wraz z analizą wpływu nadciśnienia tętniczego na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów.
3. Identyfikacja czynników prognostycznych w grupie pacjentów z rakiem trzustki i wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 25 kg/m² wraz z analizą wpływu nadwagi/otyłości na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów.
4. Charakterystyka pacjentów z rakiem trzustki i dodatnim wywiadem medycznym w kierunku występowania drugiego nowotworu wraz z analizą przeżycia grup z dodatnim i ujemnym wywiadem.

5. Wyodrębnienie wskaźnika laboratoryjnego, który umożliwi ocenę rokowania pacjentów z rakiem trzustki.

Material i metody

Do badania włączono 175 pacjentów z rozpoznaniem gruczolaka trzustki, którzy byli leczeni chemioterapią o założeniu adjuwantowym lub paliatywnym i otrzymali więcej niż 1 kurs chemioterapii. Następnie na potrzeby przeprowadzanych analiz pacjenci zostali podzieleni na następujące grupy:

1. Pacjenci chorzy na cukrzycę *versus* (*vs.*) pacjenci z prawidłową glikemią.
2. Pacjenci chorzy na nadciśnienie tętnicze *vs.* pacjenci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.
3. Pacjenci z BMI ≥ 25 kg/m² *vs.* pacjenci z BMI < 25 kg/m².
4. Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku drugiego nowotworu pierwotnego *vs.* pacjenci z wywiadem ujemnym.

Badanie miało charakter retrospektywny. Analizowane informacje obejmowały dane: demograficzne, kliniczne, patomorfologiczne oraz laboratoryjne oznaczane w trakcie kwalifikacji do chemioterapii. Ponadto przeanalizowane zostały dane dotyczące operacji wraz z powikłaniami, dane dotyczące chemioterapii wraz z jej skutkami ubocznymi oraz dane dotyczące przeżycia pacjentów.

Przy użyciu krzywej pokazującej zależności wskaźników TPR (True Positive Rate) oraz FPR (False Positive Rate) (krzywa ROC), wyodrębniliśmy wskaźnik laboratoryjny, który może umożliwić ocenę rokowania pacjentów – stosunek stężenia białka C-reaktywnego do bezwzględnej liczby całkowitej limfocytów (CLR).

Przy użyciu odpowiednich testów statystycznych przeprowadzone zostały analizy statystyczne. Przyjęty poziom istotności wynosił $p \leq 0,05$.

Wyniki

Badanie 1: Pacjenci chorzy na cukrzycę *vs.* pacjenci z prawidłową glikemią.

Pacjenci chorzy na cukrzycę stanowili 42,3% grupy badanej. Cechował ich istotnie dłuższy czas przeżycia całkowitego (22 miesiące *vs.* 18 miesięcy; $p < 0,050$). Po dalszym podziale pacjentów na leczonych chemioterapią adjuwantową i paliatywną, obserwacja została potwierdzona jedynie w grupie leczonej paliatywnie (18 miesięcy *vs.* 13 miesięcy; $p < 0,034$). Pacjenci chorzy na cukrzycę istotnie częściej chorowali na nadciśnienie tętnicze ($p < 0,024$),

mieli niższy wskaźnik CLR w trakcie kwalifikacji do chemioterapii ($p < 0,050$) oraz rzadziej doświadczali neutropenii jako działania niepożądanego chemioterapii adjuwantowej ($p < 0,034$). Do korzystnych czynników rokowniczych związanych z dłuższym przeżyciem całkowitym pacjentów należały: lokalizacja nowotworu w głowie trzustki ($p = 0,050$), brak przerzutów w węzłach chłonnych ($p = 0,020$), stężenie antygenu karcynoembrionalnego (CEA) ≤ 5 ng/mL ($p = 0,019$), stężenie białka C-reaktywnego (CRP) ≤ 5 mg/L ($p < 0,001$) oraz wskaźnik CLR $\leq 1,8$ ($p = 0,001$). W analizie wieloczynnikowej jako najsilniejszy czynnik prognostyczny zostało wyodrębnione stężenie CRP ≤ 5 mg/L ($p < 0,001$).

Badanie 2: Pacjenci chorzy na nadciśnienie tętnicze vs. pacjenci z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Pacjenci chorzy na nadciśnienie tętnicze stanowili 52,6% grupy badanej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego, porównując grupę pacjentów chorych na nadciśnienie tętnicze z grupą pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym cechował starszy wiek w momencie postawienia diagnozy raka trzustki (66,3 lat vs. 61,0 lat; $p < 0,001$), częstsze rozpoznanie nowotworu bez przerzutów odległych ($p = 0,005$) oraz częstsze współwystępowanie cukrzycy ($p = 0,033$). Do korzystnych czynników prognostycznych związanych z dłuższym przeżyciem całkowitym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i rakiem trzustki należały: wyższe BMI ($p = 0,002$), współwystępowanie cukrzycy ($p = 0,003$), stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny II (ACE-i/ARB) ($p = 0,003$) oraz CLR $\leq 1,8$ ($p = 0,013$). Stosowanie ACE-i/ARB było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w tej grupie badanej ($p = 0,034$).

Badanie 3: Pacjenci z BMI ≥ 25 kg/m² vs. pacjenci z BMI < 25 kg/m².

Pacjenci z BMI ≥ 25 kg/m² stanowili 32,0% grupy badanej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w czasie przeżycia całkowitego, porównując grupę pacjentów z BMI ≥ 25 kg/m² z grupą pacjentów z prawidłową masą ciała. Pacjenci z BMI ≥ 25 kg/m² istotnie częściej mieli diagnozowaną chorobę z autoimmunizacji, głównie przewlekłe autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy ($p = 0,020$). W aspekcie raka trzustki częściej mieli stwierdzone przerzuty w 4 i więcej regionalnych węzłach chłonnych (N2) ($p = 0,041$), rozmiar guza 2 – 4 cm (T2) ($p = 0,022$) oraz doświadczali neutropenii jako działania niepożądanego chemioterapii paliatywnej ($p = 0,014$). W grupie pacjentów z BMI ≥ 25 kg/m² wyższe BMI było związane z dłuższym przeżyciem całkowitym ($p = 0,021$), podczas gdy stężenie CRP > 5 mg/L

z krótszym przeżyciem całkowitym ($p = 0,025$). BMI było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w tej grupie badanej ($p = 0,021$).

Badanie 4: Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku drugiego nowotworu pierwotnego vs. pacjenci z wywiadem ujemnym.

Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku drugiego nowotworu pierwotnego stanowili 5,3% grupy badanej (15 przypadków). Do innych nowotworów pierwotnych należały: rak piersi (5 przypadków), rak jajnika (3), rak jelita grubego (3), rak prostaty (2), rak wątrobowokomórkowy (1) oraz grasiczak (1). W przypadku pierwszego nowotworu pierwotnego w większości przypadków uzyskano całkowite wyleczenie lub remisję. Średni czas przeżycia całkowitego od diagnozy pierwszego nowotworu wynosił 75 miesięcy, natomiast od diagnozy drugiego nowotworu pierwotnego 14 miesięcy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w czasie wolnym od progresji ($p = 0,440$) oraz w czasie przeżycia całkowitego ($p = 0,280$) pomiędzy badanymi grupami.

Wnioski

1. Cukrzyca jest częstym schorzeniem pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki i wiąże się z lepszą prognozą, szczególnie w przypadku pacjentów z chorobą w stadium rozsiewu. Dalsze badania są konieczne, aby ustalić dokładny mechanizm związany z tym zjawiskiem. Czynnikiem prognostycznym dłuższego przeżycia całkowitego w tej grupie pacjentów są: lokalizacja nowotworu w głowie trzustki, stężenie $CEA \leq 5$ ng/mL, stężenie $CRP \leq 5$ mg/L oraz wskaźnik $CLR \leq 1.8$.
2. Stosowanie ACE-i/ARB istotnie wpływa na lepsze rokowanie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i rakiem trzustki. Innymi czynnikami prognostycznymi dłuższego przeżycia całkowitego w tej grupie pacjentów jest wyższe BMI, współwystępowanie cukrzycy oraz wskaźnik $CLR \leq 1.8$. Samo współwystępowanie nadciśnienia tętniczego nie jest istotne rokowniczo.
3. Wyższe BMI jest najsilniejszym korzystnym rokowniczo czynnikiem prognostycznym w grupie pacjentów z rakiem trzustki i $BMI \geq 25$ kg/m². Może mieć to związek z wolniejszym rozwojem kacheksji nowotworowej, a tym samym lepszej tolerancji i odpowiedzi na leczenie.
4. Dodatni wywiad medyczny w kierunku występowania drugiego nowotworu nie wpływa na czas przeżycia całkowitego pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki.

5. Stosunek CRP do bezwzględnej liczby całkowitej limfocytów może być dobrym, tanim i łatwo dostępnym czynnikiem prognostycznym.

Streszczenie w języku angielskim

Title

Assessment of the prognostic value of chosen clinical and pathomorphological factors in the group of patients with diagnosed pancreatic cancer.

Introduction

Pancreatic cancer (PC) is the sixth leading cause of cancer-associated deaths in Poland, according to statistical reports gathered in 2021. The five-year overall survival (OS) rate is less than 10%. Poor prognosis is associated with several factors, encompassing a long asymptomatic course of disease and frequently observed resistance to most conventional treatment options. Complete surgical resection provides the only chance for a cure; however, only 20% of patients are diagnosed with resectable disease.

Comorbidities are one of the most meaningful clinical aspects of patients with PC. The patient's general condition and comorbidities influence the choice of oncological treatment, further treatment response, and survival.

The aims of the doctoral dissertation

The main objective of the doctoral dissertation was to identify variables associated with comorbidities that influence the prognosis of patients with PC.

Specific objectives:

1. Identifying variables influencing the prognosis of patients with PC and diabetes mellitus (DM). Analysing DM's impact on the course of treatment and prognosis.
2. Identifying variables influencing the prognosis of patients with PC and hypertension (HTN). Analysing HTN influence on the course of treatment and prognosis.
3. Identifying variables influencing the prognosis of patients with PC and body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m². Analysing BMI ≥ 25 kg/m² influence on the course of treatment and prognosis.
4. Characterising patients with PC and concomitant malignancy with further survival analysis.
5. Establishing new laboratory parameter to assess the prognosis of patients with PC.

Material and methods:

In the study, we included 175 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who were treated with adjuvant or palliative chemotherapy and received more than one course of chemotherapy. Subsequently, for further analysis, patients were subdivided into the following groups:

1. Patients with DM *vs.* patients without DM (non-DM).
2. Patients with HTN *vs.* patients without HTN (non-HTN).
3. Patients with BMI ≥ 25 kg/m² *vs.* patients with BMI < 25 kg/m².
4. Patients with concomitant malignancy *vs.* patients without concomitant malignancy.

The study was designed in retrospective character. The analysed data encompassed demographic variables, clinical variables, pathological variables, treatment data, laboratory findings before the first course of chemotherapy, survival, and progression time.

By performing receiver operating characteristic curve (ROC curve) analyses, we established laboratory parameter rated before the first course of chemotherapy to assess prognosis – C - reactive protein/lymphocyte ratio (CLR). Statistical analysis using appropriate tests was conducted. Results were regarded as significant with a p-value of ≤ 0.05 .

Results:

Study no. 1: Patients with DM *vs.* patients without DM.

DM was diagnosed in 42.3% of all patients with PC. Patients with DM had significantly higher median overall survival (OS) than those without (22 months *vs.* 18 months, $p < 0.050$). The analysed group was further subdivided into a group receiving adjuvant chemotherapy and a group receiving palliative chemotherapy. Longer survival was confirmed only in the palliatively treated group (18 months *vs.* 13 months, $p < 0.034$). Patients with DM were more often diagnosed with HTN ($p < 0.024$), had lower CLR levels ($p < 0.050$), and less often suffered from neutropenia as a side effect of adjuvant chemotherapy ($p < 0.034$). Tumour location in the pancreatic head ($p = 0.050$), lack of nodal involvement ($p = 0.020$), level of carcinoembryonic antigen (CEA) ≤ 5 ng/mL ($p = 0.019$), C-reactive protein (CRP) ≤ 5 mg/L ($p < 0.001$) and CLR ≤ 1.8 ($p = 0.001$) were significantly associated with longer OS. In the multivariate analysis, CRP level ≤ 5 mg/L was the strongest predictor of survival ($p < 0.001$).

Study no. 2: Patients with HTN *vs.* patients without HTN.

HTN was diagnosed in 52.6% of all patients with PC. No significant difference in OS between non-HTN and HTN groups was confirmed. Patients with HTN were more likely to be older

(66.3 vs. 61.0; $p < 0.001$), have DM ($p = 0.033$), and be diagnosed without distant metastases ($p = 0.005$). Higher BMI ($p = 0.002$), usage of angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers (ACE-I/ARB) ($p = 0.003$), diagnosis of DM ($p = 0.003$), and $CLR \leq 1.8$ ($p = 0.013$) were associated with longer OS. Usage of ACE-I/ARB was the strongest predictor of survival (0.034).

Study no. 3: Patients with $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ vs. patients with $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$.

Of 175 patients with PC, 56 (32.0%) were overweight or obese. No significant difference in OS between $BMI \geq 25$ and $BMI < 25$ groups was established. Patients with $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ were more likely to have an autoimmune disease, especially chronic lymphocytic thyroiditis ($p = 0.020$), metastases in 4 or more lymph nodes (N2) ($p = 0.041$), tumour size between 2 and 4 cm (T2) ($p = 0.022$) and experience neutropenia as a side effect of palliative chemotherapy ($p = 0.014$). Higher BMI was associated with longer survival ($p = 0.021$), whilst CRP level $> 5 \text{ mg/L}$ with shorter survival ($p = 0.025$). In further analysis, BMI was confirmed as the strongest predictor of survival ($p = 0.021$).

Study no. 4: Patients with concomitant malignancy vs. patients without concomitant malignancy.

Fifteen patients enrolled in this work accounted for 5.3% of all analysed cases. All patients were presented with PC and other primary malignancies, encompassing breast (5), ovarian (3), colorectal (3), prostate (2), hepatocellular (1) carcinomas, and thymoma (1). In most cases of first primary cancers, complete response or remission was achieved. The median OS was 75.0 months from the diagnosis of the first primary cancer and 14.0 months from the second primary cancer diagnosis. There was no significant difference in progression-free survival ($p = 0.440$) and OS ($p = 0.280$) between patients with and without a history of other malignancies.

Conclusions:

1. DM is prevalent among patients with PC. It is associated with longer median OS, especially in the palliatively treated group. Further studies are required to discover the exact mechanism associated with this phenomenon. Tumour localisation in the pancreatic head, $CEA \leq 5 \text{ ng/mL}$, $CRP \leq 5 \text{ mg/L}$ and $CLR \leq 1.8$ are prognostic factors associated with longer survival.

2. Regarding HTN, the disease itself does not influence survival, but the use of ACE-I/ARB is correlated with better survival. Other prognostic factors associated with longer OS are higher BMI, the coexistence of DM and $CLR \leq 1.8$.
3. Higher BMI is the strongest prognostic factor associated with longer survival in patients with $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ and PC. Obese patients slower develop cachexia and, as a result, might better tolerate and respond to oncological treatment.
4. Second primary tumours do not affect the OS of patients with PC.
5. CRP to lymphocyte ratio can be a feasible prognostic factor.

Wstęp uzasadniający połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl, jak i komentujący osiągnięcie naukowe kandydata na tle dotychczasowego stanu wiedzy

Rak trzustki, według polskich danych statystycznych z 2021 roku, stanowi szóstą w kolejności przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych. W 2021 zdiagnozowano w Polsce 1876 nowych przypadków zachorowań na raka trzustki, co daje mu 10 miejsce na liście najczęściej występujących nowotworów złośliwych [1]. Nie zostały poznane dokładne przyczyny i mechanizmy rozwoju raka trzustki, niemniej jednak wyodrębniono kilka czynników ryzyka, takich jak palenie papierosów, otyłość, cukrzyca, nadużywanie alkoholu oraz dodatni wywiad rodzinny [2]. Najczęstszym typem histologicznym raka trzustki, rozpoznawanym w ponad 90% przypadków jest gruczolakorak trzustki [3]. Ten typ nowotworu cechuje niski 5-letni wskaźnik przeżycia całkowitego nieprzekraczający 10%. Na złe rokowanie ma wpływ kilka czynników, a mianowicie brak specyficznych objawów, aż do osiągnięcia wysokiego stopnia zaawansowania, co bezpośrednio wiąże się z późną diagnozą, szybki rozwój przerzutów odległych, często obserwowana oporność na konwencjonalne leczenie oraz specyficzne mikrośrodowisko guza [4]. Plan leczenia pacjenta z rozpoznaniem raka trzustki wymaga wielodyscyplinarnego podejścia, uwzględniającego stadium zaawansowania nowotworu oraz stan sprawności pacjenta i choroby towarzyszące. Możliwości terapeutyczne obejmują przede wszystkim chirurgię, chemioterapię oraz radioterapię [5]. Jedynie około 20% przypadków raka trzustki rozpoznaje się w stadium, w którym możliwe jest przeprowadzenie doszczętnego zabiegu operacyjnego, wiążącego się z możliwością wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby, pacjenci po operacji kwalifikowani są do chemioterapii adjuwantowej, najczęściej w schemacie mFOLFIRINOX (fluorouracyl, leukoworyna, irynotekan i oksaliplatyna). Niemniej jednak, niemal 80% pacjentów po resekcji guza pierwotnego, w ciągu 5 lat doświadcza nawrotu choroby i wymaga leczenia paliatywnego [6].

W związku z niesatysfakcjonującymi wynikami leczenia i małą liczbą dostępnych opcji terapeutycznych, obecnie trwają intensywne badania, których wyniki umożliwiłyby poprawę rokowania. W trakcie ostatniej dekady byliśmy świadkami ogromnego wzrostu wiedzy dotyczącej biologii raka trzustki oraz jego zróżnicowania [7, 8]. Zdobyta do tej pory wiedza na temat heterogenności nowotworu na poziomach molekularnym i komórkowym musi zostać przeniesiona na grunt kliniczny. W związku z powyższym, wyzwaniem, przed którym stoją współcześni naukowcy jest przełożenie zdobytej wiedzy na zaprojektowanie nowych metod leczenia oraz wyodrębnienie parametrów lub wskaźników, które w rzetelny sposób umożliwią ocenę rokowania pacjentów, w tym odpowiedzi na zastosowane leczenie. Dzięki temu

zaistniałaby możliwość lepszego, spersonalizowanego doboru schematu leczenia, jak również stworzenia nowych zaleceń oraz dołączenia do standardowych metod leczenia raka trzustki leków z innych grup.

Jednym z ważnych aspektów klinicznych pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki jest współwystępowanie innych chorób. Stan ogólny pacjenta oraz choroby przewlekłe wpływają nie tylko na dobór odpowiednich strategii leczenia, lecz również mają związek z odpowiedzią na zastosowane leczenie onkologiczne oraz rokowaniem pacjenta [9]. Najczęściej stwierdzane choroby przewlekłe pacjentów z rakiem trzustki związane są z zespołem metabolicznym [10]. Jednocześnie, badania wskazują, że składowe zespołu metabolicznego są jednymi z najistotniejszych czynników ryzyka rozwoju tego nowotworu [11]. Klasycznie definicja zespołu metabolicznego skupiała się na sprzyjaniu rozwojowi chorób układu krążenia o podłożu miażdżycowym [12]. Jednakże, wydaje się, iż definicja ta powinna zostać również rozszerzona o aspekt onkologiczny. Jako kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego przyjmuje się otyłość oraz dwa spośród trzech: podwyższone ciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie cholesterolu innego niż lipoproteiny o dużej gęstości (HDL) lub nieprawidłowy metabolizm glukozy [13]. W związku z dużym rozpowszechnieniem składowych zespołu metabolicznego w populacji pacjentów z rakiem trzustki, istotnym wydaje się zbadanie jego wpływu na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów.

Przed przystąpieniem do badań, dokonaliśmy rozległej analizy literatury oraz obecnych badań klinicznych celem wyłonienia schorzeń towarzyszących wraz z konkretnymi parametrami, które w naszej ocenie byłyby istotnym aspektem choroby pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki. W założeniu, wyłonione i zbadane czynniki mogą wpłynąć na rokowanie pacjentów z rakiem trzustki, jak również umożliwić prognozowanie odpowiedzi na zastosowane leczenie, a w przyszłości opracowanie nowych strategii leczenia. Po opracowaniu grupy badanej przeprowadziliśmy dodatkowe analizy przy użyciu krzywej pokazującej zależność wskaźników TPR (True Positive Rate) oraz FPR (False Positive Rate) (krzywa ROC), celem wyodrębnienia wskaźnika laboratoryjnego, który umożliwiłby ocenę rokowania pacjentów. Na podstawie analizy, do dalszych badań wytypowaliśmy stosunek stężenia białka C-reaktywnego do bezwzględnej liczby całkowitej limfocytów (CLR).

Cykl publikacji rozpoczyna rozdział w monografii dotyczący czynników wpływających na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego, w tym raka trzustki (**Rozdział w Monografii** *Fudalej M, Badowska-Kozakiewicz A. Czynniki wpływające na rozwój nowotworów przewodu*

pokarmowego. W: *Wybrane choroby nowotworowe – diagnostyka i leczenie*. Redakcja: Kinga Kalbarczyk, Monika Maciąg. Wydawnictwo Naukowe Tygiel. Lublin 2021). Analizowane czynniki obejmowały m.in. otyłość, modyfikację szlaku sygnałowego insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) oraz przewlekły stan zapalny. Aktywacja receptorów dla insuliny i IGF-1 powoduje pobudzanie kaskad sygnałowych związanych ze stymulacją podziałów komórkowych i angiogenezy, a z drugiej strony hamowaniem apoptozy [14]. Otyłość związana jest ze stanem przewlekłego zapalenia z powodu infiltracji tkanki tłuszczowej przez komórki układu immunologicznego, prowadzącej w efekcie do zwiększonej sekrecji cytokin prozapalnych [15].

Kolejną publikację cyklu stanowi omówienie nowych metod leczenia rozsialego raka trzustki (**Publikacja 1** *Fudalej M, Kwaśniewska D, Nurzyński P, Badowska-Kozakiewicz A, Mękal D, Czerw A, Sygit K, Deptała A. New treatment options in metastatic pancreatic cancer. Cancers. 2023; 15(8):2327*) z uwzględnieniem czynników wpływających na rokowanie pacjentów oraz związanych z lekoopornością na konwencjonalne leczenie chemioterapeutyczne. Artykuł omawia również trudności związane z wprowadzeniem nowych metod leczenia, które są z powodzeniem stosowane w innych typach nowotworów.

W ostatnich latach zostały odkryte złożone mechanizmy oporności raka trzustki na immunoterapię, dlatego też nowe strategie leczenia powinny być równie złożone i wielokierunkowe, aby tę oporność przełamać. Wielopłaszczyznowy wpływ stanu zapalnego oraz odpowiedzi immunologicznej organizmu na rozwój nowotworu, jego progresję oraz powstanie przerzutów odległych, a tym samym rokowanie pacjentów jest niezaprzeczalny [16, 17]. Niemniej jednak, nadal nie został opracowany parametr zapalny, który umożliwiłby rzetelną ocenę rokowania pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki.

Poza niską wrażliwością komórek raka trzustki na immunoterapię, równie niska jest ich wrażliwość na leczenie anty-angiogenne. Może to mieć związek z opisywanymi w przypadku raku trzustki zjawiskami takimi jak kooptacja naczyń, mimikra naczyniowa oraz waskulogeneza. W związku z powyższym, zamiast na aspekcie anty-angiogennym, niektóre badania skupiają się na próbach normalizacji sieci naczyń w obrębie nowotworu, w celu lepszego dostarczenia chemioterapeutyków, a tym samym poprawy skuteczności konwencjonalnego leczenia [18]. Jednym z badanych leków jest antagonistą receptora angiotensyny II – losartan, stosowany powszechnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego (badania kliniczne: NCT05077800, NCT04106856). Nieznany jest jednak dokładny wpływ samego nadciśnienia tętniczego oraz leków stosowanych w jego terapii na odpowiedź na leczenie oraz rokowanie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki.

Szeroko zbadanym aspektem rozwoju raka trzustki są również mutacje genetyczne dotyczące komórek nowotworowych, jak również genetyczne predyspozycje do występowania kilku nowotworów np. w przypadku mutacji genów podatności na raka piersi (*BRCA*) [19]. Znacznie mniej zbadany jest aspekt kliniczny, w tym wpływ zachorowania na inny nowotwór przed rozpoznaniem lub w trakcie leczenia raka trzustki, na rokowanie pacjentów.

W związku z omawianymi wcześniej czynnikami, które mogą wpływać na rokowanie i leczenie pacjentów z diagnozą raka trzustki nasze badania skupiły się na chorobach i dolegliwościach towarzyszących, takich jak cukrzyca (**Publikacja 2** *Badowska-Kozakiewicz A, Fudalej M, Kwaśniewska D, Durlik M, Nasierowska-Guttmejer A, Mormul A, Włoszek E, Czerw A, Banaś T, Deptała A. Diabetes mellitus and pancreatic ductal adenocarcinoma – prevalence, clinicopathological variables, and clinical outcomes. Cancers. 2022; 14(12):2840*) nadwaga, otyłość, nadciśnienie tętnicze (**Publikacja 3** *Fudalej M, Cichowska I, Badowska-Kozakiewicz A, Deptała A. The prevalence and impact of overweight and hypertension among patients with pancreatic cancer. Oncology in Clinical Practice. Published online: 2024-03-05*), oraz inne nowotwory (**Publikacja 4** *Fudalej M, Badowska-Kozakiewicz A, Kwaśniewska D, Cichowska I, Deptała A. Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – single centre experience. NOWOTWORY J Oncol. 2024; 74(1):20-26*). Publikacje stanowiły cykl trzech prac oryginalnych omawiających częstość występowania powyższych chorób towarzyszących, dane demograficzne badanej populacji (wiek, płeć), dane kliniczne (wskaźnik masy ciała (BMI), palenie papierosów, wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych, choroby towarzyszące, ocenę sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)), dane patomorfologiczne (lokalizację nowotworu, wielkość guza pierwotnego, zajęcie węzłów chłonnych, stopień złośliwości histologicznej, marginesy resekcji, angioinwazję, neuroinwazję), dane laboratoryjne oceniane przed podaniem pierwszego kursu chemioterapii, dane dotyczące operacji wraz z powikłaniami, dane dotyczące chemioterapii wraz z jej skutkami ubocznymi oraz dane dotyczące przeżycia pacjentów. W publikacjach dotyczących nadciśnienia tętniczego, nadwagi/otyłości oraz cukrzycy pacjenci zostali podzieleni na grupy w zależności od współwystępowania lub nie danej choroby, a następnie stworzone grupy porównano pod kątem opisanych powyżej danych. W publikacji dotyczącej współwystępowania innych chorób nowotworowych zbadano ich wpływ na rokowanie pacjentów oraz omówiono możliwe przyczyny współwystępowania chorób nowotworowych. Na podstawie przeprowadzonych badań, poprzedzonych analizą literatury, wyodrębniono czynniki wpływające na rokowanie oraz leczenie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki.

Założenia i cel pracy

Założeniem pracy było zbadanie rozpowszechnienia i charakterystyki chorób towarzyszących w populacji pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki oraz analiza ich wpływu na przebieg leczenia i rokowanie. Szczególna uwaga została poświęcona składowym zespołom metabolicznym – otyłości, podwyższonemu ciśnieniu tętniczemu oraz nieprawidłowemu metabolizmowi glukozy. Ponadto, skupiono się na parametrach związanych ze stanem zapalnym, celem wyodrębnienia laboratoryjnego czynnika prognostycznego.

Główny cel naukowy przedstawionego cyklu publikacji:

Identyfikacja czynników związanych z chorobami towarzyszącymi, które wpływają na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki.

Cele szczegółowe przedstawionego cyklu publikacji:

1. Identyfikacja czynników prognostycznych w grupie pacjentów z rakiem trzustki i cukrzycą wraz z analizą wpływu cukrzycy na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów.
2. Identyfikacja czynników prognostycznych w grupie pacjentów z rakiem trzustki i nadciśnieniem tętniczym wraz z analizą wpływu nadciśnienia tętniczego na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów.
3. Identyfikacja czynników prognostycznych w grupie pacjentów z rakiem trzustki i wskaźnikiem masy ciała (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ wraz z analizą wpływu nadwagi/otyłości na przebieg leczenia oraz rokowanie pacjentów.
4. Charakterystyka pacjentów z rakiem trzustki i dodatnim wywiadem medycznym w kierunku występowania drugiego nowotworu wraz z analizą przeżycia grup z dodatnim i ujemnym wywiadem.
5. Wyodrębnienie wskaźnika laboratoryjnego, który umożliwi ocenę rokowania pacjentów z rakiem trzustki.

KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC

Wybrane choroby nowotworowe – diagnostyka i leczenie

Redakcja:
Kinga Kalbarczyk
Monika Maciąg

Lublin 2021

**Wydawnictwo Naukowe TYGIEL składa serdecznie podziękowania
dla zespołu Recenzentów za zaangażowanie w dokonane recenzje
oraz merytoryczne wskazówki dla Autorów.**

Recenzentami niniejszej monografii byli:

- prof. dr hab. Ewa Grzybowska
- prof. dr hab. Jolanta Rzymowska
- dr hab. n. med. Lubomir Bodnar, prof. UWM
- dr hab. Beata Urszula Kotowicz, prof. NIO
- dr hab. Monika Naumowicz, prof. UwB
- dr n. med. Agnieszka Bartoszek
- dr n. o zdr. Mariola Janiszewska
- dr n. med. Marta Łuczyk
- dr Magdalena Mizerska-Kowalska
- dr inż. Anna Platta
- dr n. med. Joanna Romejko-Jarosińska
- dr n. med. Marcin Rząca
- dr Dawid Stefaniuk
- dr Wioletta Izabela Wujcicka

Wszystkie opublikowane rozdziały otrzymały pozytywne recenzje.

Skład i łamanie:

Monika Maciąg

Projekt okładki:

Marcin Szklarczyk

Korekta:

Agnieszka Grubska

© Copyright by Wydawnictwo Naukowe TYGIEL Sp. z o.o.

ISBN 978-83-66489-90-5

Wydawca:

Wydawnictwo Naukowe TYGIEL Sp. z o.o.

ul. Głowackiego 35/341, 20-060 Lublin

www.wydawnictwo-tygiel.pl

Spis treści

Magdalena Chlabicz, Paweł Ławicki, Joanna Motyka, Paweł Sowa, Małgorzata Chlabicz, Sławomir Ławicki <i>Ocena przydatności MMP-9 oraz VEGF w diagnostyce raka piersi</i>	7
Paweł Ławicki, Magdalena Chlabicz, Joanna Motyka, Paweł Sowa, Małgorzata Chlabicz, Sławomir Ławicki <i>Ocena mocy diagnostycznej cytokiny VEGF oraz metaloproteiny MMP-9 w diagnostyce raka piersi</i>	16
Magdalena Szpunar, Marian Cholewa, Dorota Bartusik-Aebisher <i>Contrast Enhanced MRI w tkance nowotworowej piersi in vitro</i>	26
Joanna Motyka, Sylwia Sibicka, Aleksandra Kicman, Paweł Ławicki, Sławomir Ławicki <i>Znaczenie chemokiny CXCL12 w raku piersi</i>	43
Joanna Gustalik-Nowicka, David Aebisher, Dorota Bartusik-Aebisher <i>Histopatologiczna ocena raka piersi, wykorzystanie rezonansu magnetycznego w diagnostyce raków piersi oraz terapia fotodynamiczna jako obiecująca metoda leczenia</i>	64
Weronika Stańczyk, Oliwia Susło, Aleksandra Odjas <i>Rola układu odpornościowego w patogenezie nowotworów jajnika</i>	71
Katarzyna Grzywok, Anna Strzelec, Marta Smycz-Kubańska <i>Ocena stężenia interleukiny-21 i interleukiny-22 w surowicy kobiet z nowotworem macicy</i>	86
Sandra Chmielewska, Ewa Grabowska, Urszula Czyżewska, Adam Tylicki <i>Grzybice oportunistyczne w dobie nowotworów</i>	98
Marta M. Fudalej, Anna M. Badowska-Kozakiewicz <i>Czynniki wpływające na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego</i>	113
Dorota Nieciecka, Magdalena Osiał, Joanna Celej <i>Wpływ leku przeciwnowotworowego epirubicyny na sposób organizacji lipidów w membranach biomimetycznych</i>	120
Anita Stanjek-Cichoracka <i>Diagnostyka zakażeń wirusem Epstein-Barr i jego rola w rozwoju wybranych chorób nowotworowych</i>	130

Czynniki wpływające na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego

1. Wstęp

Nowotwory przewodu pokarmowego należą do najczęściej diagnozowanych nowotworów na świecie – w ciągu 1 roku stanowią one ponad 4 miliony nowych przypadków [1]. W zależności od zastosowanego podziału, pod pojęciem „nowotworów przewodu pokarmowego” możemy wyróżnić przynajmniej 10 różnych jednostek chorobowych, które do pewnego stopnia dzielą ze sobą wspólną charakterystykę [2]. Są one związane z wysoką śmiertelnością, co klasyfikuje je wśród wiodących problemów współczesnej ochrony zdrowia [3].

Kancerogeneza jest niezwykle złożonym zjawiskiem, wiążącym się z przebiegiem wielu zmian na poziomie komórkowym. Doniesienia w literaturze sugerują wpływ heterogennych czynników na jej inicjację i dalszy przebieg. Do tych czynników należą m.in. infekcje (zarówno wirusowe, jak i bakteryjne) i stymulowany przez nie proces zapalny, zaburzenia w homeostazie mikrobioty oraz nadmierny rozwój tkanki tłuszczowej i związane z tym zaburzenia metaboliczne i hormonalne [4-6]. Celem niniejszej pracy jest omówienie najnowszych doniesień opisujących molekularne mechanizmy związane z czynnikami wpływającymi na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego.

2. Infekcje

Nowotwory przewodu pokarmowego wykazują tendencję do rozwoju na podłożu trwającego procesu zapalnego związanego z infekcją bakteryjną lub wirusową [3]. Szacuje się, że około 13% wszystkich nowotworów na świecie ma związek z infekcjami, a głównymi patogenami związanymi z kancerogenezą są *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), onkogenne typy wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz wirusy zapalenia wątroby typu B i C (HBV, HCV). Odpowiadają one w sumie za ponad 90% wszystkich przypadków nowotworów związanych z infekcjami [4]. Aby zrozumieć mechanizm kancerogenezy związanej z infekcjami powinniśmy pochylić się nad biologią molekularną tego zagadnienia. Onkogenne wirusy RNA (m.in. HCV) inicjują rozwój nowotworu przez zjawisko przewlekłego zapalenia i produkcji reaktywnych form tlenu (ROS). DNA-wirusy, takie jak HPV, HBV czy wirus Epsteina-Barr (EBV), bezpośrednio oddziałują na proteiny związane m.in. z punktami kontrolnymi cyklu komórkowego, apoptozą, regulacją długości telomerów, czy mechanizmami naprawy DNA [7]. Patogeny, które mogą uczestniczyć w kancerogenezie nowotworów przewodu pokarmowego zostały zebrane w tabeli 1.

Infekcja bakterią *Helicobacter pylori*, a w jej konsekwencji przewlekle zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju raka żołądka typu jelitowego [8]. Za wirulencję *H. pylori* odpowiada około 30 genów, wśród

¹ marta.fudalej@wum.edu.pl Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szkoła Doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

² abadowska@wum.edu.pl Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

których najważniejszymi są cytotoksyna wakuolizująca, gen A związany z cytotoksyną oraz izomeraza fosforybozyloantraanilinowa. Indukują one zwiększone uwalnianie prozapalnych cytokin, apoptozę w komórkach nabłonkowych żołądka oraz prowadzą do zmian genetycznych i fenotypowych nabłonka [9]. Zakażenie *H. pylori* prowadzi tym samym do zapalenia zanikowego błony śluzowej, a następnie dalszej kaskady zmian obejmującej metaplazję i dysplazję zakończoną rakiem żołądka [10]. Badania wskazują, że populacyjne badania przesiewowe i leczenie *H. pylori* jest możliwe do wykonania i efektywne kosztowo w zapobieganiu raka żołądka, jednak może prowadzić do antybiotykooporności i negatywnego wpływu na fizjologiczną mikroflorę przewodu pokarmowego [4, 11].

Wirus brodawczaka ludzkiego związany jest głównie z nowotworami płaskonabłonkowymi (płaskonabłonkowy rak przełyku, płaskonabłonkowy rak odbytu) oraz w mniejszym stopniu z gruczolakorakami (gruczolakorak przełyku, gruczolakorak żołądka) [3] HPV promuje kancerogenezę przez bezpośrednie i pośrednie mechanizmy związane z onkoproteinami, redukcją odpowiedzi immunologicznej gospodarza i indukcją zapalenia [12]. Onkoproteiny E6/E7 związane z HPV inaktywują różnorodne antyonkogeny (np. RB1, p53) oraz oddziałują na wiele supresorowych oraz onkogennych ścieżek sygnałowych takich jak Notch czy TGFβ [13].

Główną rolę w onkogenezie raka wątrobowokomórkowego (HCC) odgrywa zapalenie wywoływane przez HBV lub HCV. Przewlekłe zapalenie wielokrotnie stymuluje odpowiedź immunologiczną uszkadzającą hepatocyty, które są następnie regenerowane. W efekcie prowadzi to do akumulacji onkogennych mutacji i zmian epigenetycznych promujących kancerogenezę [13]. Co więcej, udowodniono, że HBV może stymulować rozwój zmiany nowotworowej w trzech różnych mechanizmach: 1. integracji wirusowego DNA z genami gospodarza związanymi z kancerogenezą; 2. promocji niestabilności genetycznej; 3. oddziaływania wirusowych białek na funkcję komórki poprzez aktywację onkogennych ścieżek i uwrażliwienie hepatocytów na mutageny [14]. HCV z kolei nie jest określany jako bezpośrednio onkogeny. Podejrzewa się, że zakażenie HCV sprzyja wytworzeniu rakotwórczego środowiska promującego nowotworową przemianę niezakażonych hepatocytów – jest to tzw. efekt świadka (*bystander effect*) [15].

Tabela 1 Zestawienie patogenów, które mogą uczestniczyć w kancerogenezie wybranych nowotworów przewodu pokarmowego

Patogeny, które mogą uczestniczyć w kancerogenezie	Nowotwór przewodu pokarmowego
<i>Helicobacter pylori</i>	Rak żołądka (typ jelitowy)
Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV)	Rak przełyku, rak żołądka, rak odbytu
Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV)	Rak wątrobowokomórkowy
Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV)	Rak wątrobowokomórkowy
Wirus Epsteina-Barr (EBV)	Rak przełyku, rak żołądka, rak odbytu, enteropatyczny chłoniak T-komórkowy
Wirus Johna Cunninghama (JCV)	Rak jelita grubego
Cytomegalowirus (CMV)	Rak jelita grubego
Ludzki wirus niedoboru odporności (HIV)	Rak odbytu

Źródła: [3, 4, 16]

3. Mikrobiota

Mikrobiom (mikrobiota) jest zbiorem mikroorganizmów składającym się z wirusów, bakterii, grzybów i archeonów odpowiadającym za utrzymanie odpowiedniej homeostazy organizmu [17]. Najnowsze badania donoszą, że mikrobiota przewodu pokarmowego człowieka bierze udział w inicjacji i progresji kancerogenezy oraz moduluje odpowiedź na leczenie i wystąpienie skutków ubocznych terapii. W związku z powyższym stworzono termin „onkobiom” określający pole badań naukowych nad wpływem mikrobioty na mechanizm rozwoju nowotworów [18].

Obecnie badania skupiają się głównie nad powiązaniem mikrobiomu z rozwojem nowotworów trzustki, przełyku, żołądka, jelita grubego i wątroby [5, 18, 19]. Wątroba, poprzez żyłę wrotną, jest narażona na stałą ekspozycję mikroorganizmów przewodu pokarmowego. Wzorce molekularne związane z patogenami (ang. *pathogen associated molecular patterns*, PAMPs) poprzez receptory toll-podobne (ang. *toll-like receptors*, TLR) pobudzają hepatocyty do zapalenia, proliferacji i włóknienia. Co więcej, powodują one zwiększoną ekspresję czynnika wzrostu hepatocytów i hamują apoptozę, co może prowadzić do kancerogenezy [20, 21].

W przypadku raka jelita grubego mikroorganizmem, który jest najczęściej łączony z procesem kancerogenezy jest *Streptococcus gallolyticus* (*S. gallolyticus*). Podejrzewa się, że nie jest on bezpośrednim promotorem kancerogenezy, ale czynnikiem pomocniczym, który napędza rozwój nowotworu [22]. Jednym z postulowanych mechanizmów jest bakterio-zależna stymulacja zapalenia udowodniona przez zwiększoną ekspresję prozapalnych molekuł takich, jak interleukina 1 (IL-1), interleukina 8 (IL-8) i cyklo-oksigenaza (COX)-2 [23]. Co więcej, udowodniono, że *S. gallolyticus* czerpie korzyści z mikrośrodowiska nowotworu – zwiększone stężenie produktów glikolizy takich jak fruktozo-6-fosforan czy kwas 3-fosfoglicerynowy, stymuluje mnożenie się tej bakterii [24]. Innymi bakteriami powiązаныmi z kancerogenezą raka jelita grubego są m.in. *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* i *Enterococcus faecalis* [5]. Stymulują one rozwój nowotworu poprzez produkcję genotoksyn uszkadzających DNA lub wpływających na cykl komórkowy [25], produkcję ROS powodujących niestabilność chromosomalną [26] oraz zwiększenie ekspresji genów onkogenezy i zapalenia przez aktywację szlaku E-kadheryna/ β -katenina [27].

W przypadku raka trzustki obecność bakterii stwierdzono w 76% próbek pochodzących z tego nowotworu [28]. Różne badania sugerują, że bakteriami szczególnie związanymi z patogenezą raka trzustki są te pochodzące z jamy ustnej. Kolonizują one przewód pokarmowy oraz mogą przedostawać się do krwi podczas żucia, higieny jamy ustnej, czy też procedur dentystycznych [29]. Mikroorganizmami najczęściej łączonymi z patogenezą raka trzustki są *Fusobacterium spp.* Udowodniono, że biorą one udział w kancerogenezie poprzez sekrecję czynnika wirulencji FadA, który łączy się z receptorem znajdującym się na komórkach śródbłonna (CDH5) lub E-kadheryną i pobudza ścieżkę sygnałową β -kateniny, co w następstwie prowadzi do zwiększonej ekspresji onkogenów oraz genów związanych ze stanem zapalnym [30]. Zbadano również, że obecność bakterii *Fusobacterium* może być czynnikiem prognostycznym związanym z krótszym przeżyciem całkowitym pacjentów (ang. *overall survival*, OS) [31]. Z drugiej strony, protekcyjny efekt przed rozwojem raka trzustki może wykazywać *Neisseria mucosa*. W jamie ustnej spełnia ona ochronną rolę poprzez metabolizowanie związków

o niskim pH w słabe, lotne kwasy. Jej podobnie protekcyjna rola postulowana jest w raku trzustki, w którym kwaśne, hipoksemiczne mikrośrodowisko sprzyjałoby rozwojowi przerzutów odległych [29, 32].

4. Otyłość

W ciągu ostatnich lat zauważono wzrost częstości występowania otyłości, który jest szczególnie nasilony w krajach wysokorozwiniętych. W przeciągu ostatnich 3 dekad rozpowszechnienie otyłości oszacowano na 27,5% wśród dorosłych i 47,1% wśród dzieci [33]. Otyłość została sklasyfikowana jako czynnik ryzyka wielu chorób nowotworowych [34], zajmując drugie miejsce po paleniu papierosów wśród najczęstszych przyczyn rozwoju nowotworu [35].

Aby zbadać zależność pomiędzy otyłością a rozwojem nowotworów zazwyczaj używa się takich parametrów jak wskaźnik masy ciała (body mass index BMI) oraz stosunek obwodu talii do obwodu bioder (Waist–Hip Ratio WHR). Otyłość powiązano z wyższym ryzykiem rozwoju takich nowotworów przewodu pokarmowego jak rak jelita grubego, rak trzustki, rak wątrobowokomórkowy, rak pęcherzyka żółciowego, rak żołądka i gruczolakorak przełyku [36]. Z kolei, w przypadku raka płaskonabłonkowego przełyku wyższe BMI i WHR powiązano z mniejszym ryzykiem jego rozwoju [37].

Obecnie postulowane hipotezy wyjaśniające zależność pomiędzy otyłością i kancerogenezą obejmują m.in. modyfikację szlaku sygnałowego insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) oraz przewlekłe zapalenie związane z tkanką tłuszczową [6, 36]. Otyłość związana jest ze stanem przewlekłego zapalenia z powodu infiltracji tkanki tłuszczowej przez komórki układu immunologicznego (m.in. makrofagi), prowadzącej w efekcie do zwiększonej sekrecji cytokin prozapalnych [38]. Zjawiska hiperinsulinemii i insulinoporności są natomiast bardzo często stwierdzane u osób otyłych [39]. Aktywacja receptorów dla insuliny i IGF-1 powoduje pobudzenie kaskad sygnałowych związanych ze stymulacją podziałów komórkowych, angiogenezy i hamowaniem apoptozy [40]. Nowotworem, w którym udowodniono wyraźny związek pomiędzy hiperinsulinemią, zapaleniem i kancerogenezą jest rak jelita grubego. W przypadku innych nowotworów obecnie dostępne badania przedstawiają heterogenne wyniki [41].

5. Podsumowanie

Znajomość czynników ryzyka poszczególnych nowotworów przewodu pokarmowego umożliwi wdrożenie odpowiedniej profilaktyki oraz wczesnego leczenia zapobiegającego rozwojowi nowotworu. Ponadto, zbadanie mechanizmów molekularnych łączących infekcje i zjawiska zachodzące w tkance tłuszczowej z procesem kancerogenezy ułatwi zaprojektowanie spersonalizowanego leczenia hamującego przebieg przemian nowotworowych prawidłowych komórek. Pomimo licznych badań analizujących te zależności, często brakuje w nich konsensusu, co implikuje potrzebę dalszego zgłębiania tematu. Nowotworem o największej liczbie badań i wyciągniętych z nich wniosków jest rak jelita grubego, co ma najprawdopodobniej związek z dużą liczebnością grup badanych. Inne, rzadsze nowotwory wymagają obecnie zdecydowanie większej liczby analiz celem opracowania jednolitych wniosków.

Uwagi ogólne

Pracę wykonano w ramach projektu realizowanego w latach 2020-2021 finansowanego ze środków subwencji przeznaczonej na naukę uzyskanych przez Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Literatura

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*, Int J Cancer, 136(5), 2015, s. E359-86.
2. Meyerhardt J.A., Tepper J.E., Venook A.P., *Special Series: Advances in GI Cancer*, J Clin Oncol, 33(16), 2015, s. 1717-20.
3. Costa N.R., Gil da Costa R.M., Medeiros R., *A viral map of gastrointestinal cancers*. Life Sci, 199, 2018, s. 188-200.
4. de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M., *Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis*, Lancet Glob Health, 8(2) 2020, s. e180-e190.
5. Panebianco C., Potenza A., Andriulli A., Paziienza V., *Exploring the microbiota to better understand gastrointestinal cancers physiology*, Clin Chem Lab Med, 56(9) 2018, s. 1400-1412.
6. Karczewski J., Begier-Kraśńska B., Staszewski R., Popławska E., Gulczynska-Elhadi K., Dobrowolska A., *Obesity and the Risk of Gastrointestinal Cancers*, Dig Dis Sci, 64(10), 2019, s. 2740-2749.
7. Pandey N.V., *DNA viruses and cancer: insights from evolutionary biology*, Virusdisease, 31(1), 2020, s. 1-9.
8. Shichijo S., Hirata Y., *Characteristics and predictors of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication*, World J Gastroenterol, 24(20), 2018, s. 2163-2172.
9. Sukri A., Hanafiah A., Mohamad Zin N., Kosai N.R., *Epidemiology and role of Helicobacter pylori virulence factors in gastric cancer carcinogenesis*, Apmis, 128(2), 2020, s. 150-161.
10. Mentis A.A., Boziki M., Grigoriadis N., Papavassiliou A.G., *Helicobacter pylori infection and gastric cancer biology: tempering a double-edged sword*, Cell Mol Life Sci, 76(13), 2019, s. 2477-2486.
11. Song Z.Q., Zhou L.Y., *Helicobacter Pylori and Gastric Cancer: Clinical Aspects*, Chin Med J (Engl), 128(22), 2015, s. 3101-5.
12. Estêvão D., Costa N.R., Gil da Costa R.M., Medeiros R., *Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy*, Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 1862(2), 2019, s. 153-162.
13. Gaglia M.M., Munger K., *More than just oncogenes: mechanisms of tumorigenesis by human viruses*, Curr Opin Virol, 32, 2018, s. 48-59.
14. Levrero M., Zucman-Rossi J., *Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma*, J Hepatol, 64(1 Suppl), 2016, s. S84-s101.
15. Dash S., Aydin Y., Widmer K.E., Nayak L., *Hepatocellular Carcinoma Mechanisms Associated with Chronic HCV Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Treatment*, J Hepatocell Carcinoma, 7, 2020, s. 45-76.
16. Mirzaei H., Goudarzi H., Eslami G., Faghiehloo E., *Role of viruses in gastrointestinal cancer*, J Cell Physiol, 233(5), 2018, s. 4000-4014.
17. Belkaid Y., Harrison O.J., *Homeostatic Immunity and the Microbiota*, Immunity, 46(4), 2017, s. 562-576.

18. Yu Q., Jobin C., Thomas R.M., *Implications of the microbiome in the development and treatment of pancreatic cancer: Thinking outside of the box by looking inside the gut*, *Neoplasia*, 23(2), 2021, s. 246-256.
19. Weng M.T., Chiu Y.T., Wei P.Y., Chiang C.W., Fang H.L., Wei S.C., *Microbiota and gastrointestinal cancer*, *J Formos Med Assoc*, 118 Suppl 1, 2019, s. S32-s41.
20. Wiest R., Albillos A., Trauner M., Bajaj J.S., Jalan R., *Targeting the gut-liver axis in liver disease*, *J Hepatol*, 67(5), 2017, s. 1084-1103.
21. Dapito D.H., Mencin A., Gwak G.Y., Pradere J.P., Jang M.K., Mederacke I., Caviglia J.M., Khiabanian H., Adeyemi A., Bataller R., Lefkowitz J.H., Bower M., Friedman R., Sartor R.B., Rabadan R., Schwabe R.F., *Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4*, *Cancer Cell*, 21(4), 2012, s. 504-16.
22. Pasquereau-Kotula E., Martins M., Aymeric L., Dramsi S., *Significance of Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus Association With Colorectal Cancer*, *Front Microbiol*, 9, 2018, s. 614.
23. Abdulmir A.S., Hafidh R.R., Bakar F.A., *Molecular detection, quantification, and isolation of Streptococcus gallolyticus bacteria colonizing colorectal tumors: inflammation-driven potential of carcinogenesis via IL-1, COX-2, and IL-8*, *Mol Cancer*, 9, 2010, s. 249.
24. Boleij A., Dutilh B.E., Kortman G.A., Roelofs R., Laarakkers C.M., Engelke U.F., Tjalsma H., *Bacterial responses to a simulated colon tumor microenvironment*, *Mol Cell Proteomics*, 11(10), 2012, s. 851-62.
25. Buc E., Dubois D., Sauvanet P., Raisch J., Delmas J., Darfeuille-Michaud A., Pezet D., Bonnet R., *High prevalence of mucosa-associated E. coli producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer*, *PLoS One*, 8(2), 2013, s. e56964.
26. Balamurugan R., Rajendiran E., George S., Samuel G.V., Ramakrishna B.S., *Real-time polymerase chain reaction quantification of specific butyrate-producing bacteria, Desulfovibrio and Enterococcus faecalis in the feces of patients with colorectal cancer*, *J Gastroenterol Hepatol*, 23(8 Pt 1), 2008, s. 1298-303.
27. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W., Hao Y., Cai G., Han Y.W., *Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin*, *Cell Host Microbe*, 14(2), 2013, s. 195-206.
28. Geller L.T., Barzily-Rokni M., Danino T., Jonas O.H., Shental N., Nejman D., Gavert N., Zwang Y., Cooper Z.A., Shee K., Thaiss C.A., Reuben A., Livny J., Avraham R., Frederick D.T., Ligorio M., Chatman K., Johnston S.E., Mosher C.M., Brandis A., Fuks G., Gurbatri C., Gopalakrishnan V., Kim M., Hurd M.W., Katz M., Fleming J., Maitra A., Smith D.A., Skalak M., Bu J., Michaud M., Trauger S.A., Barshack I., Golan T., Sandbank J., Flaherty K.T., Mandinova A., Garrett W.S., Thayer S.P., Ferrone C.R., Huttenhower C., Bhatia S.N., Gevers D., Wargo J.A., Golub T.R., Straussman R., *Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine*, *Science*, 357(6356), 2017, s. 1156-1160.
29. Sun H., Zhao X., Zhou Y., Wang J., Ma R., Ren X., Wang H., Zou L., *Characterization of Oral Microbiome and Exploration of Potential Biomarkers in Patients with Pancreatic Cancer*, *Biomed Res Int*, 2020, 2020, s. 4712498.
30. Gholizadeh P., Eslami H., Kafil H.S., *Carcinogenesis mechanisms of Fusobacterium nucleatum*, *Biomed Pharmacother*, 89, 2017, s. 918-925.
31. Mitsuhashi K., Noshō K., Sukawa Y., Matsunaga Y., Ito M., Kurihara H., Kanno S., Igarashi H., Naito T., Adachi Y., Tachibana M., Tanuma T., Maguchi H., Shinohara T., Hasegawa T., Imamura M., Kimura Y., Hirata K., Maruyama R., Suzuki H., Imai K., Yamamoto H., Shinomura Y., *Association of Fusobacterium species in pancreatic cancer tissues with molecular features and prognosis*, *Oncotarget*, 6(9), 2015, s. 7209-20.

32. Liu G., Tang C.M., Exley R.M., *Non-pathogenic Neisseria: members of an abundant, multi-habitat, diverse genus*, Microbiology (Reading), 161(7), 2015, s. 1297-1312.
33. Apovian C.M., *Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden*, Am J Manag Care, 22(7 Suppl), 2016, s. s176-85.
34. De Pergola G., Silvestris F., *Obesity as a major risk factor for cancer*, J Obes, 2013, 2013, s. 291546.
35. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., Grosse Y., Bianchini F., Straif K., *Body Fatness and Cancer-Viewpoint of the LARC Working Group*, N Engl J Med, 375(8), 2016, s. 794-8.
36. Murphy N., Jenab M., Gunter M.J., *Adiposity and gastrointestinal cancers: epidemiology, mechanisms and future directions*, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 15(11), 2018, s. 659-670.
37. *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and oesophageal cancer*, 02.02.2021.
38. Cruz S.M., Balkwill F.R., *Inflammation and cancer: advances and new agents*, Nat Rev Clin Oncol, 12(10), 2015, s. 584-96.
39. Miao Z., Alvarez M., Ko A., Bhagat Y., Rahmani E., Jew B., Heimonen S., Muñoz-Hernandez L.L., Herrera-Hernandez M., Aguilar-Salinas C., Tusie-Luna T., Mohlke K.L., Laakso M., Pietiläinen K.H., Halperin E., Pajukanta P., *The causal effect of obesity on prediabetes and insulin resistance reveals the important role of adipose tissue in insulin resistance*, PLoS Genet, 16(9), 2020, s. e1009018.
40. Pollak M., *The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update*, Nat Rev Cancer, 12(3), 2012, s. 159-69.
41. Gunter M.J., Riboli E., *Obesity and gastrointestinal cancers - where do we go from here?* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 15(11), 2018 s. 651-652.

Czynniki wpływające na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego

Streszczenie

Nowotwory przewodu pokarmowego należą obecnie do najczęściej diagnozowanych nowotworów na świecie. Kancerogeneza jest niezwykle złożonym procesem, na który wpływ mają heterogenne czynniki endo- i egzogenne. Należą do nich m.in. infekcje i stymulowany przez nie proces zapalny, zaburzenia w homeostazie mikrobioty oraz nadmierny rozwój tkanki tłuszczowej i następne zaburzenia metaboliczne i hormonalne. Celem niniejszego artykułu jest omówienie molekularnych mechanizmów związanych z tymi czynnikami. Znajomość mechanizmów łączących czynniki ryzyka z procesem kancerogenezy umożliwi zaprojektowanie efektywnej profilaktyki i leczenia spersonalizowanego hamującego przebieg nowotworowych przemian prawidłowych komórek. Pomimo licznych badań analizujących te zależności, często brakuje w nich konsensusu, co implikuje potrzebę dalszego zgłębiania tematu.

Słowa kluczowe: kancerogeneza, onkologia, nowotwory przewodu pokarmowego, infekcje, rak jelita grubego

Factors influencing development of gastrointestinal carcinomas




Abstract

Gastrointestinal cancers are qualified as the most commonly diagnosed cancers worldwide. Carcinogenesis is a remarkably complex process, influenced by various endo- and exogenic factors, encompassing infections, alterations in microbiota homeostasis and obesity leading to the metabolic and hormonal disorders. The main aim of this article is to discuss the molecular mechanisms associated with the aforementioned factors. Extensive knowledge of mechanisms connecting risk factors with carcinogenesis will further allow to design effective prevention and personalized treatment. Despite various, numerous studies analyzing this association, no common consensus has been established. It implicates in further need to deepen this knowledge.

Keywords: carcinogenesis, oncology, gastrointestinal neoplasms, infections, colorectal cancer

Review

New Treatment Options in Metastatic Pancreatic Cancer

Marta Fudalej^{1,2}, Daria Kwaśniewska², Paweł Nurzyński², Anna Bądowska-Kozakiewicz¹, Dominika Mękal¹, Aleksandra Czerw^{3,4} , Katarzyna Sygit⁵  and Andrzej Deptała^{1,2,*} 

¹ Department of Oncology Propaedeutics, Medical University of Warsaw, 01-445 Warsaw, Poland; marta.fudalej@wum.edu.pl (M.F.)

² Department of Oncology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, 02-507 Warsaw, Poland

³ Department of Health Economics and Medical Law, Medical University of Warsaw, 01-445 Warsaw, Poland

⁴ Department of Economic and System Analyses, National Institute of Public Health NIH-National Research Institute, 00-791 Warsaw, Poland

⁵ Faculty of Health Sciences, Calisia University, 62-800 Kalisz, Poland

* Correspondence: andrzej.deptala@wum.edu.pl; Tel.: +48-22-572-07-02

Simple Summary: The poor prognosis of pancreatic cancer (PC) is associated with several factors, such as diagnosis at an advanced stage, early distant metastases, and remarkable resistance to most conventional treatment options. The pathogenesis of PC seems to be significantly more complicated than originally assumed. To develop effective treatment schemes prolonging patient survival, a multidirectional approach encompassing different aspects of the cancer is needed. Particular directions have been established; however, further studies bringing them all together and connecting the strengths of each therapy are needed. This review aims to provide an overview of new or emerging therapeutic strategies for the more effective management of metastatic PC.

Abstract: Pancreatic cancer (PC) is the seventh leading cause of cancer death across the world. Poor prognosis of PC is associated with several factors, such as diagnosis at an advanced stage, early distant metastases, and remarkable resistance to most conventional treatment options. The pathogenesis of PC seems to be significantly more complicated than originally assumed, and findings in other solid tumours cannot be extrapolated to this malignancy. To develop effective treatment schemes prolonging patient survival, a multidirectional approach encompassing different aspects of the cancer is needed. Particular directions have been established; however, further studies bringing them all together and connecting the strengths of each therapy are needed. This review summarises the current literature and provides an overview of new or emerging therapeutic strategies for the more effective management of metastatic PC.

Keywords: pancreatic cancer; KRAS; oncology; targeted therapy; immunotherapy



Citation: Fudalej, M.; Kwaśniewska, D.; Nurzyński, P.; Bądowska-Kozakiewicz, A.; Mękal, D.; Czerw, A.; Sygit, K.; Deptała, A. New Treatment Options in Metastatic Pancreatic Cancer. *Cancers* **2023**, *15*, 2327. <https://doi.org/10.3390/cancers15082327>

Academic Editor: Cosimo Sperti

Received: 5 March 2023

Revised: 12 April 2023

Accepted: 15 April 2023

Published: 17 April 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Pancreatic cancer (PC) is the seventh leading cause of cancer death across the world, with an incidence of 2.5% and a mortality of 4.5% [1]. Its global burden has more than doubled over the past 25 years [2]. PC mainly affects older patients, with a median age of 70 at diagnosis. Only ~10% of patients are diagnosed before the age of 55 [3]. PC is asymptomatic until the disease reaches its advanced stage, which is directly associated with a low survival rate. Indeed, no screening program has been introduced to improve prognosis through early diagnosis [4]. Although the exact causes of PC development are still insufficiently explored, several risk factors have been established, such as cigarette smoking, positive family history and genetics, diabetes mellitus, obesity, dietary factors, alcohol use, and lack of physical activity [5]. PC types can be divided into two large cohorts—exocrine and neuroendocrine PC. Over 90% of PC cases develop in the exocrine tissue and, of these, pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most frequent histological subtype [6].

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) introduced tumour, lymph node, and metastasis classifications to stratify patients and assess prognosis [7]. Multidisciplinary treatment is the most common choice for patients with diagnosed PC and encompasses surgery, chemotherapy, chemoradiotherapy, and supportive care [8–10]. Unfortunately, in most cases, patients are diagnosed at an advanced or metastatic stage of the disease. The most common sites of distant metastases are the liver (90%), lymph nodes (25%), lung (25%), peritoneum (20%), and bones (10–15%). In these cases, palliative chemotherapy is the only treatment option, and nearly all patients eventually relapse and require second-line options with limited choice [11–15].

Translational discoveries have shown that PC is highly heterogeneous at the molecular and cellular levels, and this is partially responsible for the high levels of resistance to treatment [16]. In the last decade, we have witnessed an increased interest in PC biology that has produced a substantial increment in knowledge of pancreatic cancer progression. Now the major challenge is to translate this acquired knowledge into better patient outcomes [17]. One of the initiating events in 70–95% of PDAC is an activating point mutation in the Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue (KRAS) oncogene. [18,19]. Multiple studies suggest that multigene profiling, including the determination of the KRAS status should be considered as a routine diagnostic workup (Figure 1). Patients with PDAC with wild-type KRAS represent a distinct subgroup who may benefit from further comprehensive molecular profiling to improve their outcomes [20]. This review summarises the current literature and provides an overview of new or emerging therapeutic strategies for the more effective management of metastatic PC.

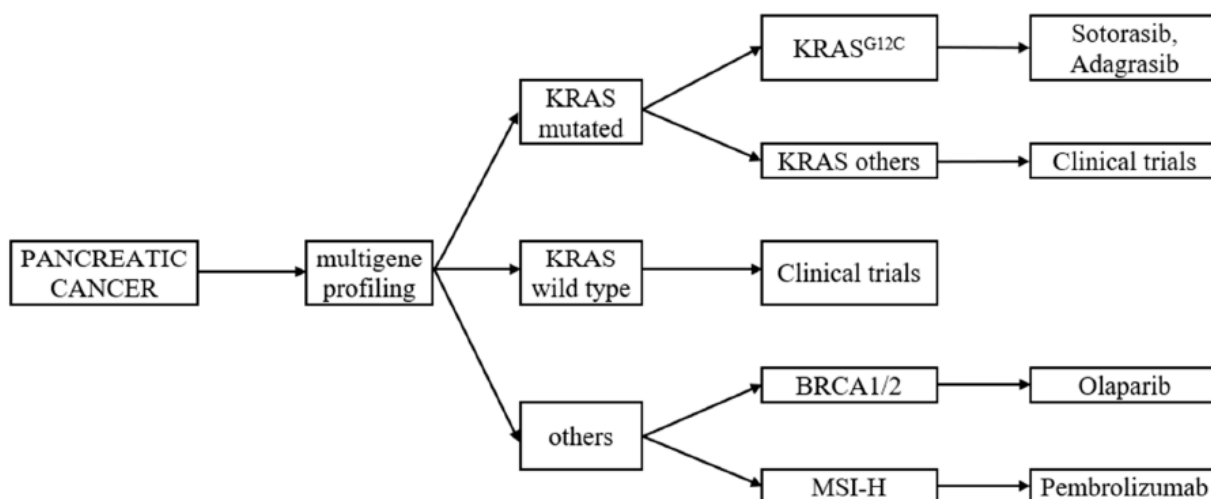


Figure 1. Multigene profiling of metastatic pancreatic cancer, with regard to KRAS mutation. Based on the literature review of [20–25].

2. KRAS

The Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue (KRAS) encodes the KRAS protein—a small guanosine triphosphatase (GTPase) acting as a molecular switch for different cellular processes and cycling between an active guanosine triphosphate (GTP)-bound and an inactive guanosine diphosphate (GDP)-bound state to regulate signal transduction [16,26]. The KRAS protein connects cell membrane growth factor receptors with transcription factors and intracellular signalling pathways, which results in cellular growth, proliferation, and survival [16]. KRAS mutation is an early event present in stage 1 pancreatic intraepithelial neoplasia [27]. An activating point mutation of the KRAS oncogene is the initiating event in most PDAC cases [18,19]; thus, the Ras signalling pathway might become a prime target for inhibitor development and present an effective treatment modality for PDAC [27]. Various research studies have been conducted so far; nevertheless, two issues have arisen: first, the long-standing reputation of KRAS as an undruggable molecule; the

second—the existence of escape mechanisms despite KRAS inactivation [16]. As various targeted therapies have failed to elicit sufficient clinical benefits, KRAS seems to be an elusive target in PDAC. The structure of the KRAS protein lacks deep hydrophobic pockets, and its high affinity to GTP prevents the development of effective KRAS inhibitors [28]. Various highly selective and potent inhibitors against kinases in the Ras signalling network have been developed.

In PDAC, the most mutations in the KRAS gene occur in codon 12. There are five common mutations at codon 12, and these mutations account for >90% of KRAS mutations; G12D is the most common mutation (51%), followed by G12V (30%), G12R (15%), and G12C/S (2% each). It is now clear that KRAS mutations differ in their sensitivity to targeted drugs; even those in codon 12 are not all equal. A MEK1/2 inhibitor—selumetinib—had some activity against heavily pretreated KRASG12R-mutant PDAC and offered a median PFS of 3 months and median OS of 9 months. However, the results of the study suggest that alternative strategies beyond MEK inhibition with a single agent are required [21,27]. Perhaps a combination of a MEK 1/2 inhibitor plus chemotherapy could be more effective. Cobimetinib plus gemcitabine were applied to patients suffering from the metastatic KRASG12R-mutant PDAC that progressed after FOLFIRINOX and gemcitabine/nab-paclitaxel chemotherapy. In a small group of six patients who were treated with such a combination, one partial response and five stable disease responses were achieved with a median progression-free survival of 6 months and overall survival of 8 months [29].

The other G12D and G12V mutations have poor prognoses. Nevertheless, in the case of KRAS Gly12Cys (KRASG12C) mutations, there are early indications that inhibitors (e.g., sotorasib and adagrasib) might be effective in solid tumours with a KRASG12C mutation, especially among patients with non-small-cell lung cancer [30]. Sotorasib specifically and irreversibly inhibits KRASG12C by trapping it in the inactive GDP-bound state via interaction with the P2 pocket of the switch II region, which is present only in the inactive GDP-bound conformation of KRAS [26]. The data from the newest phase I/II CodeBreak100 trial confirmed that sotorasib demonstrated clinically meaningful anticancer activity with a 21.1% objective response rate and an 84.2% disease control rate among patients with pretreated KRASG12C-mutated advanced pancreatic cancer [22,23]. KRASG12C is an uncommon mutation found in approximately 2% of pancreatic tumours [27]; however, if this approach proves effective, further efforts should be put to inhibit more common mutations. On the basis of sotorasib anticancer activity, another clinical study is planned to determine the safety, tolerability, and efficacy of sotorasib in combination with chemotherapy (liposomal irinotecan + 5 fluorouracil + leucovorin or gemcitabine + nab-paclitaxel) for patients with advanced KRASp.G12C-mutant pancreatic cancer with the progression of the disease after first-line treatment (NCT05251038).

Due to difficulties in targeting the KRAS mutation itself directly or through downstream effector pathways, other approaches have been proposed and encompass cancer vaccines [31,32].

Up to 12% of PC do not harbour the KRAS mutation [33,34]. Distinctly different molecular compositions of KRAS wild type (KRAS WT) tumours suggest potentially different molecular pathogenesis mechanisms of this type of PC [20]. Whole-genome sequencing improved the definition of the genetic landscape of KRAS WT PC and presented the occurrence of several genetic alterations, which can become potential targets for therapies [35]. Multiple studies conducted on KRAS WT tumours identified targetable oncogene fusions such as ALK, BRAF, FGFR2, MET, NRG1, NTRK1, NTRK3, RAF1, ROS1, EGFR, ERBB4, FGFR3, and RET. To provide new and meaningful treatment advances, prospective studies are needed to identify the optimal method of targeted treatment for each oncogene fusion [36]. For example, NRG1 rearrangement confers susceptibility to ERBB inhibitors and anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibodies. So far, single trials have demonstrated the effectiveness of an HER-family kinase inhibitor—afatinib—in patients with an oncogenic NRG1 fusion [24,37]. As another example, scientists reported a case

series of four patients diagnosed with PC presenting ALK-fusions who were treated with an ALK-inhibitor with promising results [38]. In terms of BRAF-driven PC cases, they are supposed to be sensitive either to BRAF inhibitors, MEK inhibitors, or combined therapeutic strategies [39]. One of the ongoing clinical trials is analysing the combination of a BRAF inhibitor—encorafenib—and a MEK inhibitor—binimetinib—for the treatment of PC in patients with the BRAF V600E mutation (NCT04390243). Recently, nimotuzumab—a humanised monoclonal antibody against EGFR—combined with gemcitabine improved median overall survival by 2.5 months over the gemcitabine plus placebo (11.9 vs. 8.5, respectively; $p = 0.025$) in a prospective randomised-controlled, double-blinded multicentre phase III pivotal trial for locally advanced or metastatic pancreatic cancer, with a decrease of 50% in mortality risk (HR = 0.50). Subgroup analyses revealed even more survival benefits in a group of patients without biliary obstruction (11.9 vs. 8.5 months; HR = 0.54; $p = 0.037$) and without surgical procedures (15.8 vs. 6.0 months; HR = 0.40) [40].

Further clinical studies might provide an accurate method for targeting KRAS WT fusions and other molecular changes and, as a result, offer more effective therapeutic strategies [36].

3. Others

3.1. Germline Mutations—BRCA

Regular DNA damage occurs due to both endo- and exogenous stressors; thus, cells have evolved a complex DNA damage response (DDR). A key hallmark of carcinogenesis—genomic instability—arises owing to defects in the DDR with or without increased replication stress. Defects in the DDR provide targetable vulnerabilities relatively specific to cancer cells that can be exploited for clinical benefit with the use of DDR inhibitors [41]. The most accurately studied class of DDR inhibitors are the inhibitors of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP-inhibitors) [42]. PARP inhibitors (PARPis), for example, olaparib, target cancer cells with a homologous recombination repair (HRR) deficiency. The most prominent target gene is the breast cancer gene (BRCA). PARPis trap DNA–PARP-1 complexes and disrupt the PARP-1 catalytic cycle, leading to replication fork destabilisation and consequent double-strand breaks. For tumour cells with BRCA mutations, HRR loss results in cell death [43,44]. PDAC was reported to present a close relationship with BRCA gene mutations, thus patients might benefit from treatment with PARPis [45]. In the Pancreas Cancer Olaparib Ongoing (POLO) trial, olaparib, as a maintenance treatment, improved progression-free survival (PFS) compared with the placebo after platinum-based induction chemotherapy in patients with PDAC and germline BRCA1/2 mutations (7.4 months and 3.8 months, respectively; HR 0.53; $p = 0.004$); nevertheless, no significant difference in overall survival (OS) between the trial groups was observed [46]. Significantly prolonged PFS should translate to a better health-related quality of life; thus, olaparib was approved in 2019 as a maintenance therapy for germline BRCA-mutated metastatic PDAC patients, despite the lack of statistically significant OS improvement [47]. At the annual Gastrointestinal Cancers Symposium in January 2021, the investigators reported an update on the study outcomes and presented facts potentially influencing survival. They stated that the study was inadequately powered to detect a difference in OS between the two groups. Moreover, OS might have been biased since patients in the placebo group received multiple subsequent lines of therapies upon disease progression and after stopping the study medication. Additionally, 26% of patients in the placebo arm received olaparib after disease progression [48]. On the other hand, the randomised phase II study SWOG S1513 evaluated the safety and efficacy of second-line treatment with other PARPis—veliparib and mFOLFIRI versus FOLFIRI alone (control)—for PDAC patients; however, the authors concluded that neither PFS nor OS was improved with the addition of veliparib [49].

Some preclinical studies proved that PARPis modulate the immune microenvironment by, among others, increasing programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression [50]. Going further, several clinical studies conducted on solid tumours demonstrated the

preliminary efficacy of the PARP and immune checkpoint inhibitor combination. Based upon these data, the randomised phase II SWOG S2001 trial aims to evaluate the PFS of metastatic pancreatic cancer patients with germline BRCA1 or BRCA2 mutations treated with olaparib + pembrolizumab (anti-PD-L1 antibody) compared with olaparib alone as maintenance therapy [51]. Furthermore, Lundy et al. [52] (2022) have recently described a case of metastatic pancreatic adenocarcinoma harbouring a germline BRCA1 mutation and a high tumour mutation burden that demonstrated an excellent response to initial platinum-based chemotherapy followed by a complete radiologic response to maintenance immunotherapy with pembrolizumab and PARP inhibition. Based on the fact that the addition of PARPis to the immune checkpoint blockade could complement the clinical benefit of immune checkpoint inhibition, another precision medicine phase II study is being conducted. The trial assesses the efficacy and safety of the combination of olaparib, durvalumab (anti-PDL1 antibody) and tremelimumab (anti-CTLA4 antibody) in patients with several types of solid cancers, including pancreatic cancer, with at least one mutation in homologous repair genes [53]. Some of the ongoing clinical trials on PARP inhibitors in PC treatment are presented in Table 1.

Table 1. Ongoing clinical trials on PARP inhibitors in pancreatic cancer treatment (data derived from <https://clinicaltrials.gov/> (accessed on 12 November 2022)).

Identifier	Phase	Mutations	Drug (or Combination)	Neoplasm
NCT04753879	Phase II	No specific genetic targets	Olaparib + pembrolizumab following multi-agent, low-dose chemotherapy with gemcitabine, nab-paclitaxel, capecitabine, cisplatin, and irinotecan (GAX-CI)	Untreated metastatic PC
NCT02498613	Phase II	No specific genetic targets	Olaparib + cediranib maleate	Metastatic/unresectable PC (among others)
NCT05411094	Phase I	No specific genetic targets	Olaparib + durvalumab + radiation therapy	Locally advanced, unresectable PC
NCT04858334	Phase II	BRCA1/2 or PALB2	Olaparib following the completion of surgery and chemotherapy	Resectable PC
NCT04409002	Phase II	No specific genetic targets	Niraparib + dostarlimab + radiation therapy	Metastatic PDAC
NCT03553004	Phase II	Genes involved in DNA repair	Niraparib	Metastatic PC
NCT04493060	Phase II	BRCA1/2 and PALB2	Niraparib + dostarlimab	Metastatic PDAC
NCT03140670	Phase II	BRCA1/2 or PALB2	Rucaparib	Locally advanced/metastatic PDAC (that has not progressed on platinum-based therapy)
NCT03337087	Phase II	BRCA1/2 or PALB2	Rucaparib + liposomal irinotecan + fluorouracil + leucovorin calcium	Metastatic PC (among others)
NCT04550494	Phase II	Genes involved in DNA damage response	Talazoparib	Locally advanced/metastatic PC (among others)

3.2. Tumour Stroma

The PDAC tumour microenvironment (TME) consists of carcinoma-associated fibroblasts (CAFs), pancreatic stellate cells (PSCs), pericytes, neurons, endothelial cells, infiltrating immune cells, and extracellular matrix (ECM) proteins [54,55]. A desmoplastic reaction to the tumour is a histopathological hallmark of PDAC, both in primary tumours and metastases [56]. Desmoplasia is known to be responsible for creating a mechanical barrier around the PDAC tumour cells. As a result, it prevents appropriate vascularisation, limits

exposure to chemotherapy, and causes poor immune cell infiltration [54]. Several attempts were made to disrupt TME as a potential therapeutic target for PC. One of them focused on hyaluronan, a major constituent of the stromal ECM. Researchers used human recombinant PH20 hyaluronidase (PEGPH20) for hyaluronan depletion. Despite the first promising results in which the addition of PEGPH20 enhanced the effects of gemcitabine plus nab-paclitaxel as shown by improved PFS [57], further results in PC treatment were rather disappointing [58,59]. Another approach aimed to target specific signalling pathways responsible for the development of the tumour stroma. Hedgehog (HH) signalling plays a major role in TME development with its involvement in myofibroblast differentiation and the induction of stroma-derived growth-promoting molecules. The expression of its primary ligand, Sonic Hedgehog (SHH), is an early event in pancreatic carcinogenesis and correlates with KRAS mutation [60]. Pre-clinical studies proved that HH pathway inhibition altered the fibroblast composition and immune infiltration in the PC microenvironment and thus might become a meaningful therapeutic target [61]; nevertheless, clinical trials with HH inhibitors turned out to have unsuccessful results. In the phase II study, the addition of the HH inhibitor vismodegib to chemotherapy did not improve efficacy in patients with newly diagnosed metastatic PC [62]. These results were in line with previous ones, in which the addition of vismodegib to gemcitabine in an unselected cohort also did not improve PFS and OS in patients with metastatic PC [63]. A dense fibroblast-rich stromal matrix covering the tumour nest in the PC limits the access of therapeutic agents to the tumour cells [64]. To overcome this issue, cyclic RGD (Arginine-Glycine-Aspartic acid) peptide ligand-decorated nanocarriers were devised to target abundantly expressed $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ integrin receptors of tumour vascular endothelial cells in the pancreatic tumour to deliver the therapeutic plasmid DNA [65].

Several contradictions were observed between preclinical and clinical responses and across several clinical trials focused on stromal desmoplasia. The tumour-promoting role of desmoplasia is well established; however, accumulating evidence demonstrates that desmoplasia is not entirely tumour-promoting. It is a physical barrier limiting drug exposure, but it also exhibits protective effects in restraining tumour growth and further progression [54,59]. The aforementioned failures imply also that targeting desmoplasia alone is not sufficient.

3.3. Angiogenesis

Different anti-angiogenic drugs have been approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of various malignancies, including colorectal cancer [66], renal cell carcinoma [67], and ovarian cancer [68]. Yet, in terms of PC cancer treatments, multiple clinical trials of anti-angiogenic agents have been carried out with disappointing results. PC is characterised by an excessive deposition of the stromal matrix, which affects angiogenesis; thus, further exploration of stromal depletion should be conducted. Other possible mechanisms for the poor efficacy of anti-angiogenic therapies in PC encompass vessel co-option, vasculogenic mimicry, and vasculogenesis. They represent alternative and compensatory mechanisms of tumour growth and progression and thus may play a key role in resistance [69]. Anti-angiogenic therapies are based on the theory that tumours are unable to grow without the proper formation of new blood vessels [70]; nevertheless, while this treatment hinders the blood supply to the tumour, it also diminishes drug delivery at the same time [71,72]. Some studies have focused on vascular normalisation to enable proper drug delivery. Jacobetz et al. (2013), in the genetically engineered mouse model of PDAC, demonstrated that the enzymatic depletion of hyaluronan induced re-expansion of tumour blood vessels, which results in an increased intratumoural delivery of chemotherapeutics and, as a result, prolonged the survival of the mouse model [73]. Chauhan et al. (2013) proved that the angiotensin inhibitor losartan reduces stromal collagen and hyaluronan production, which results in increased vascular perfusion and drug delivery and potentiates chemotherapy in PC models [74]. Losartan, along with other agents, is now under investigation in clinical trials concerning both its role in blood flow

improvement and transforming growth factor beta (TGF- β) function suppression in PC. The suppression of the TGF- β function is believed to stop cancer cells from becoming resistant to chemotherapy [25] (clinical trials: NCT05077800, NCT04106856, NCT03563248).

The vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), and platelet-derived growth factor (PDGF), together with their receptors, are highly expressed in PC; however, single-target anti-angiogenic agents have been studied for combined therapy in PC with limited success [75]. Resistance to VEGF-directed therapy may derive from signalling from other angiokinasases. To overcome this therapeutic failure, a triple angiokinase inhibitor targeting VEGFR1/2/3, FGFR1/2/3 and PDGFR α/β signalling—nintedanib—was explored in the preclinical models of pancreatic cancer [76]. Although, *in vitro*, nintedanib neither presented anti-proliferative effects nor sensitised tumours cells to chemotherapy, *in vivo*, it blunted primary tumour growth and metastasis, reduced microvessel density and fibroblast activation, induced hypoxia, but did not promote an epithelial–mesenchymal transition in multiple preclinical models of PC. In the subsequent study, conducted on experimental PDAC, nintedanib presented strong antitumor activity both as a single agent and in the combination with gemcitabine [77]. Based on the above findings, nintedanib is currently in a clinical trial as a combined therapy with gemcitabine plus nab-paclitaxel for advanced PC (NCT02902484).

Another direction is associated with gene delivery strategies, which have successfully delayed PC progression via an anti-angiogenesis approach. Generally, strategies for anti-angiogenesis gene therapy might be divided into two categories: (1) the delivery of genes encoding endogenous angiogenesis inhibitors or their receptors; or (2) blockage of excessive genes encoding growth factors or their receptors. As an example, in xenografted pancreatic tumours, the exogenous delivery of a nanocarrier loaded with a plasmid DNA encoding soluble VEGF-1 (or soluble fms-like tyrosine kinase-1), a potent antiangiogenic protein, captured VEGF, exerting an antiangiogenic effect [78,79]. In another study, conditionally replicative adenovirus expressing human endostatin presented a special ability to duplicate and kill PC cells both in *in vitro* and *in vivo* models [80].

3.4. Immunotherapy

So far, immunotherapy has proven effective in many malignancies, including lung cancer [81], renal cell carcinoma [82], and melanoma [83]; however, the incorporation of this therapy to the standard treatment method of PC has met with numerous obstacles [84,85]. The key contributors to these failures are a low tumour mutational burden and immunosuppressive TME—PC is described as an immunologically “cold” tumour [54,86]. Extensive analyses of PC genomic datasets showed that only a small subset of PC is immunologically active [54]. The TME of PC is primarily characterised by the poor infiltration of effector T cells and prominent myeloid inflammation [84]. Nevertheless, recent studies proved that theories about the poor immunogenicity of PC might be slightly oversimplified. The low immunogenicity and antigenicity of PDAC are regulated by complex mechanisms influencing the interplay of myeloid, lymphoid, and stromal cellular compartments; thus, to overcome resistance, equally sophisticated treatment strategies should be developed [87].

Monotherapy with immune checkpoint inhibitors targeting CTLA-4 and the programmed cell death protein-1 (PD-1)/programmed cell death ligand-1 (PD-L1)) has mostly failed to elicit efficacy in patients with PC [88,89]. The reasons for this failure are multifactorial—first of all, only a very small subset (~1%) of PC patients present a high burden of microsatellite instability (MSI-high). Moreover, PC has low baseline PD-1+ T-cell infiltration into the tumour [84]. Nonetheless, for patients with mismatch repair deficient or MSI-high PC, the FDA has approved the anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor—pembrolizumab [90]. Other approaches were proposed to combine immune checkpoint inhibition with different therapies. Some trials combined an immune checkpoint blockade with chemotherapy based on an immunogenic aspect of chemotherapy; however, most of them are phase I studies, with no conclusive beneficial evidence reported [14,91–93]. Radiotherapy was also proved to be immunogenic [94]; thus, new strategies aim at the re-

introduction of radiotherapy in the treatment of PC. Mouse tumour models demonstrated improved survival and tumour volume reduction under a combination of radiotherapy and PD-L1 blockade compared with a single modality. Moreover, after radiotherapy, the expression of PD-L1 in tumour cells was elevated [95]. McCarthy et al. (2021) described a case report of near complete pathologic response to pembrolizumab and radiotherapy in a patient with locally advanced PDAC [96]. The recent phase II study revealed that the combination of stereotactic body radiotherapy plus pembrolizumab and trametinib (mitogen-activated protein kinase (MEK) inhibitor) could be a novel treatment option for patients with locally recurrent pancreatic cancer after surgery [97].

Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy represents an emerging therapeutic option for PC. This therapy utilises genetically engineered T cells redirected to specific cancer-associated antigens to elicit potent cytotoxic activity [98]. Current CAR-T cell therapies fail to improve survival in PC patients. The main barriers are created by the distinct TME; thus, recent efforts have focused on targeting TME along with CAR T cell therapy [99]. Solid tumours have additional challenges compared with haematological diseases, and the success of CAR T-cell therapy in PC requires a more sophisticated approach. For example, the co-administration of checkpoint-blocking antibodies or cell-intrinsic PD-1 resistance mechanisms might further improve CAR T-cell efficacy [100].

Efforts to broaden the impact of immunotherapy in PDAC are focusing on two major approaches. The first approach is to stimulate the anti-tumour T cell responses by multi-targeted strategies. A second approach examines immune-based strategies to condition tumours for enhanced responsiveness to chemotherapy [92]. All the examples described above prove that immunotherapy might become effective in PC treatment, but definitely as a part of a multi-agent strategy rather than monotherapy. Different therapeutic strategies, encompassing immunotherapy, are presented in Figure 2.

3.5. Cancer Vaccines

Various vaccine-based studies have been conducted in PC. Therapeutic cancer vaccines encompass whole-cell, dendritic cell, DNA, and peptide vaccines. They provoke the presentation of immunogenic cancer antigens (tumour cells, tumour-related proteins, genes expressing tumour antigens) to the immune system and result in cancer antigen-specific cytotoxic T lymphocyte activation and a subsequent anti-cancer immune response [101]. One of the well-known vaccines is GVAX, an allogenic whole-cell cancer vaccine generated from a PDAC cell line genetically modified to express the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [102]. A phase II study from 2015 showed that PC patients with previously treated disease achieved better OS with the combination of GVAX with cyclophosphamide (Cy) and CRS-207 (live, attenuated *Listeria monocytogenes* expressing mesothelin) compared with historical OS achieved with chemotherapy alone. However, a subsequent three-arm study from 2019 analysing GVAX/Cy + CRS-207 (arm 1), CRS-207 alone (arm 2), and standard chemotherapy (arm 3) did not meet its primary efficacy endpoints and demonstrated that the combination of Cy/GVAX + CRS-207 did not improve survival over chemotherapy [103].

PD-1/PD-L1 blockade with vaccine therapy was proved to facilitate the infiltration of effector T cells in PC [104]. Vaccination is suspected to improve tumour immune recognition in metastatic PC and increase the response to PD-1/PD-L1. A combination of vaccines with immune checkpoint blockades may improve the outcomes of PC patients [105]. The latest reports from ongoing clinical trials confirmed that combining GVAX with the dual immune-targeting of PD-1 blockade and CD137 agonism may enhance disease-free survival (DFS) in resectable PDAC patients treated in peri-operative and post-adjuvant settings (NCT02451982) [106]. Currently, researchers are also conducting a phase II trial of GVAX/Cy combined with nivolumab (anti-PD-1) and stereotactic body radiation therapy followed by definitive resection for patients with borderline resectable PDAC (NCT03161379).

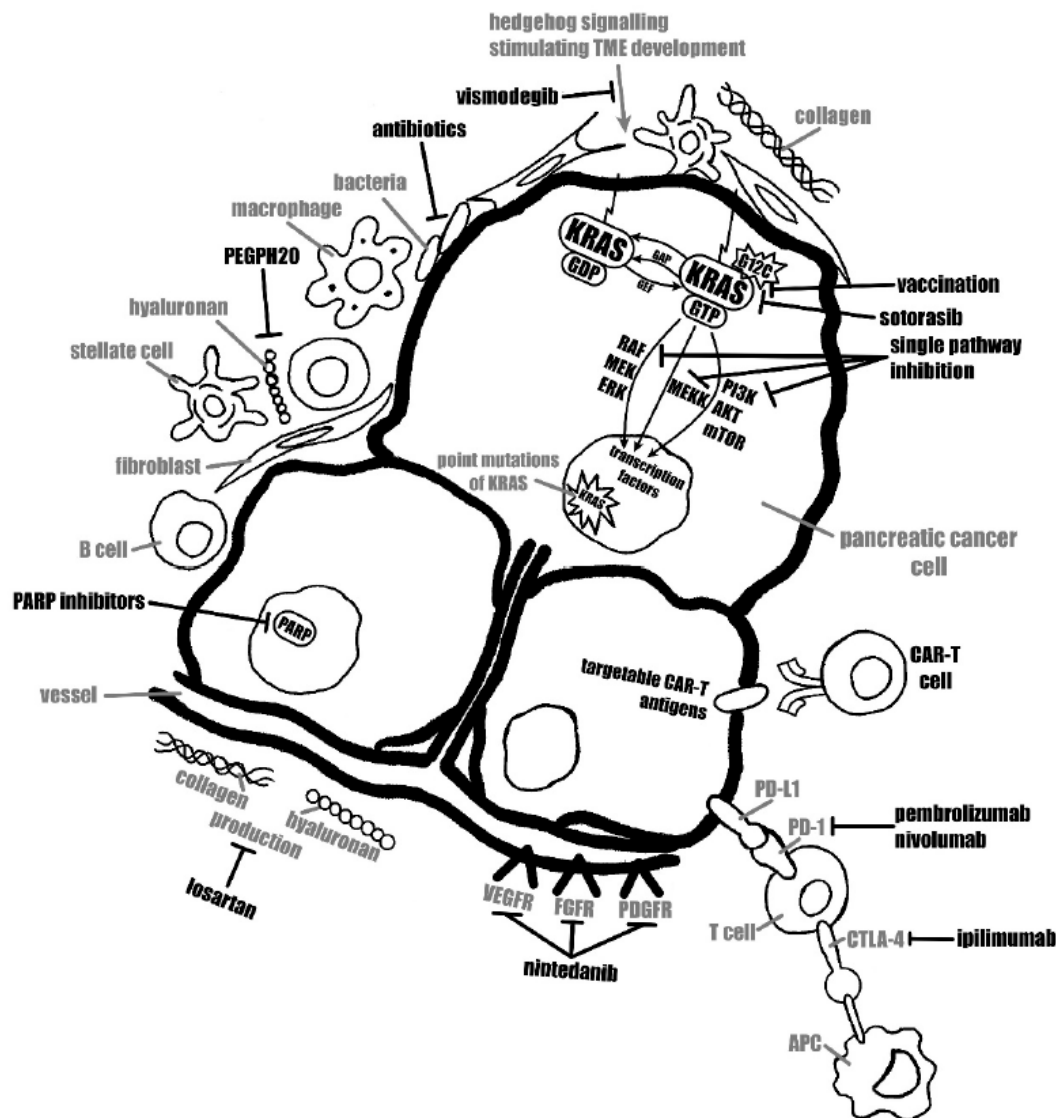


Figure 2. Scheme representing different therapeutic strategies.

Considering other vaccines, in the phase II study, the peptide cocktail vaccine OCV-C01 combined with gemcitabine showed a median DFS of 15.8 months, which was an improvement compared with gemcitabine alone (a DFS of 12.0 months) [73]. IMM-101 is a systemic immune modulator comprising heat-killed whole-cell *Mycobacterium obuense* [107]. Neves et al. (2015) [108] first published a case report describing a patient with metastatic PC who underwent a synchronous resection of the primary tumour and metastatic site after multimodality neoadjuvant therapy with gemcitabine, nab-paclitaxel and immunotherapy backbone with IMM-101, as well as consolidation chemoradiotherapy. As a result, the pathological examination of specimens showed a complete response at both sites, and the patient remained alive for four years from initial diagnosis, with continued maintenance immunotherapy. Afterwards, in a randomised, open-label, phase II study, IMM-101 combined with gemcitabine among 101 untreated patients with advanced PC improved OS (7.2 months vs. 5.6 months with gemcitabine alone) and PFS (4.4 vs. 2.3 months). These results should warrant further evaluation in an adequately powered confirmatory study [109]. Currently, the exact benefit of introducing cancer vaccines to PC treatment is still under investigation. For example, neoantigen vaccines are studied both as neoadjuvant (NCT05111353) and adjuvant therapeutic strategies (NCT03956056, NCT04810910).

3.6. Nanocarriers

As previously described, pancreatic tumours are characterised by immunosuppressive and desmoplastic TME, which creates major challenges in developing effective treatment. Nanocarriers present the potential to revolutionise cancer therapy. Advances in protein engineering have contributed to novel nanoscale targeting approaches that may improve the prognosis of oncological patients [110]. Latest advances in nanotechnology have enabled the development of multiple nanocarrier-based formulations. These improve both drug delivery and immunotherapy-based approaches for PC [111]. Nanoparticle-based strategies for delivering anticancer drugs and biologics substantially minimise undesirable systemic spread. Effective nanomedicines should circulate in the blood while avoiding unspecific interactions with blood components and reticuloendothelial systems (RES) [112]. The non-specific capture of nanocarriers by RES organs, particularly the liver, causes a substantial decrease in the delivery efficiency of nanomedicines to target tissues and impairs their pharmacokinetic properties [113,114]. To avoid the adsorption of opsonin proteins, which facilitate nanomedicine recognition and elimination by RES, nanomedicines are modified with biocompatible materials, such as polyethylene glycol (PEG) [115–117]. Another concern is associated with factors affecting drug delivery and penetration in the stroma of pancreatic cancer. 30 nm sized nanocarriers were proved to effectively penetrate the poorly permeable pancreatic tumours to achieve antitumor activity compared to 70 nm sized nanocarriers [118].

In 2015, the FDA approved liposomal irinotecan in combination with 5-FU and leucovorin for clinical use to treat patients with metastatic PDAC who had previously been treated with gemcitabine-based chemotherapy. Patients treated with all three drugs gained, on average, 2 months of survival and had a 3.1-month delay in tumour growth [119]. Nevertheless, due to exposure to blood proteins, liposomal formulations lose selectivity, which increases their toxic effect [120]. Recent studies in PDAC animal models demonstrated that the mesoporous silica nanoparticle platform might improve irinotecan loading, efficacy, and safety [121]. Another example of a widely used clinical-stage nanomedicine for PC therapy is the nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel). The nanoparticle albumin-bound platform allows for formulating hydrophobic drugs while largely mitigating the need to use toxic excipients. As a result, the drug is better tolerated and can be used at higher doses with faster administration [122]. Recent studies suggest that the use of chitosan-based nanoformulation as a carrier of gemcitabine and 5-FU improves the therapeutic effect and decreases toxicity in PC. Chitosan is a linear polysaccharide which is able to affect some characteristics of drugs, such as half-life, toxicity, time of circulation, and release profile [123].

3.7. Microbiome

The human microbiome is defined as the microorganisms that reside in the human body, such as bacteria, viruses, fungi, protozoa, and their genomes. Numerous studies proved that gut microbiota influences the host immune response to a tumour and affect the response to cancer treatment. Currently, the association between locally resident or intratumour microbiota and carcinogenesis and outcomes of cancer therapies is the focus of microbiome research [124]. In terms of PC, Geller et al. (2017, 2018) demonstrated that analysed PDAC tumour samples harboured Gammaproteobacteria, which are capable of metabolising gemcitabine to the inactive form of 2',2'-difluorodeoxyuridine using cytidine deaminase [125,126]. In another study, analysing PDAC patients receiving adjuvant gemcitabine, authors proved that patients without *Klebsiella pneumoniae* (belonging to Gammaproteobacteria) in bile culture had better progression-free survival (PFS) than those with *K. pneumoniae*. Additionally, treatment with quinolones improved median overall survival [127]. The aforementioned studies suggest that microbial dysbiosis might induce gemcitabine resistance, and appropriate antibiotic therapy may reverse this resistance and improve patient outcomes.

As previously discussed, immunotherapy in PC was found to be of limited effectiveness. The microbiota may alter the tumour microenvironment and immune cell infiltration in PC and potentially impact the efficacy of immunotherapy [128]. In the PDAC orthotopic mouse model, antibiotic-mediated microbial ablation enhanced antitumour immunity and increased susceptibility to checkpoint-targeted immunotherapy by upregulating PD-1 expression on effector T cells [129]. Thus, the combination of checkpoint-directed immunotherapy with specific microbiota ablation might emerge as a potential treatment strategy for PC [130]. Microbiome-based immunotherapy for PC should be tailored to specific bacterial taxa and immune cells. Microbial ablation studies demonstrated that the immunosuppressive microenvironment in PDAC is mediated by microbial Toll-like receptor (TLR) ligation; nevertheless, the exact functions and immunogenic properties of specific microbiota are still under investigation [131].

A microbiota-derived approach should be taken into account, and numerous clinical trials evaluating the effect of the microbiome on PC are currently ongoing. A prospective translational tissue collection trial aims, among others, to establish molecular reasons for drug resistance and to investigate particular microorganisms colonising PC individuals and detect their impact on patient outcomes (NCT03840460). Another study is attempting to provide a new theoretical basis in which the gut microbiota regulates the subtype and anti-tumour effect of anti-mesothelin CAR-T therapy in PC (NCT04203459). The trial is based on the hypothesis established in other malignancies that gut microbiome modulation carries the potential for enhancing CAR-T cell responses [132]. The newest pilot study is designed to modulate the microbiome with ciprofloxacin and metronidazole to further enable the efficacy of neoadjuvant checkpoint-based immunotherapy with pembrolizumab following mFOLFIRINOX chemotherapy in surgically resectable PDAC (NCT05462496). Preclinical studies proved that the alteration of the microbiome modulates TME and the immune system, which affects the efficacy of chemotherapy and immune-targeted therapies in PC [133]. Drugs for PC with different mechanisms of action are summarised in Table 2.

Table 2. Drugs approved by FDA for pancreatic cancer.

Drug	Mechanism of Action
Capecitabine	converts to its only active metabolite, fluorouracil, by thymidine phosphorylase [134]
Erlotinib	inhibits the intracellular phosphorylation of tyrosine kinase associated with the epidermal growth factor receptor [135]
Everolimus	inhibits the mTOR (mammalian target of rapamycin) serine/threonine kinase signal transduction pathway [136]
5-fluorouracil	inhibits thymidylate synthase and incorporation of its metabolites into RNA and DNA [137]
Gemcitabine	converts into active triphosphorylated nucleotides interfering with DNA synthesis and targeting ribonucleotide reductase [138]
Liposomal irinotecan	binds reversibly to the topoisomerase I–DNA complex and prevents repair of single-strand breaks [139]
Nab-paclitaxel	targets microtubules and causes mitotic arrest at G2/M phase [140]
Olaparib	inhibits the poly (ADP-ribose) polymerase [46]
Sunitinib	inhibits cellular signalling by targeting multiple receptor tyrosine kinases [141]

4. Conclusions

Developing effective treatment regimens to prolong the survival of patients with metastatic pancreatic cancer requires a multi-pronged approach to different aspects of cancer. The individual lineages described in this review have been established, and patients with metastatic PC now have more therapeutic strategies to choose from. However, the

final results of many studies have yet to be published, so further clinical trials are needed to bring them all together and combine the strengths of each therapy.

Author Contributions: Conceptualisation, M.F. and A.D.; data curation, M.F., A.D. and D.K.; methodology, M.F., A.D. and D.K.; supervision, A.D. and A.B.-K.; validation, A.D., A.B.-K., P.N., K.S. and A.C.; writing—original draft, M.F., D.K., A.B.-K. and A.D.; writing—review and editing, all authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available in this article.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

PC	Pancreatic cancer
PDAC	Pancreatic ductal adenocarcinoma
AJCC	American Joint Committee on Cancer
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue
GTPase	Guanosine triphosphatase
GTP	Guanosine triphosphate
GDP	Guanosine diphosphate
KRASG12C	KRAS Gly12Cys
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
BRAF	V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
FGFR2	Fibroblast growth factor receptor 2
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor
NRG1	Neuregulin 1
NTRK1	Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1
RAF1	RAF proto-oncogene serine / threonine-protein kinase
ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS is
EGFR	Epidermal growth factor
ERBB4	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4
RET	Rearranged during transfection
DDR	DNA damage response
PAPR	Poly(ADP-ribose) polymerase
PARPis	Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors
HRR	Homologous recombination repair
BRCA	Breast cancer gene
POLO	Pancreas Cancer Olaparib Ongoing
PFS	Progression-free survival
OS	Overall survival
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
TME	Tumour microenvironment
CAFs	Carcinoma-associated fibroblasts
PSCs	Pancreatic stellate cells
ECM	Extracellular matrix
PEGPH20	PH20 hyaluronidase
HH	Hedgehog
SHH	Sonic Hedgehog
FDA	Food and Drug Administration
TGF- β	Transforming growth factor beta
VEGF	Vascular endothelial growth factor
FGF	Fibroblast growth factor
PDGF	Platelet derived growth factor

PD-1	Programmed cell death protein-1
MSI	Microsatellite instability
MEK	Mitogen-activated protein kinase
CAR	Chimeric antigen receptor
Cy	Cyclophosphamide
DFS	Disease-free survival
TLR	Toll-like receptors

References

- Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; 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. [\[CrossRef\]](#)
- Klein, A.P. Pancreatic cancer epidemiology: Understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *18*, 493–502. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Cai, J.; Chen, H.; Lu, M.; Zhang, Y.; Lu, B.; You, L.; Zhang, T.; Dai, M.; Zhao, Y. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Lett.* **2021**, *520*, 1–11. [\[CrossRef\]](#)
- Zhao, Z.; Liu, W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol. Cancer Res. Treat.* **2020**, *19*, 1533033820962117. [\[CrossRef\]](#)
- Ilic, M.; Ilic, I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* **2016**, *22*, 9694–9705. [\[CrossRef\]](#)
- Ducreux, M.; Cuhna, A.S.; Caramella, C.; Hollebécque, A.; Burtin, P.; Goéré, D.; Seufferlein, T.; Haustermans, K.; Van Laethem, J.L.; Conroy, T.; et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2015**, *26* (Suppl. S5), v56–v68. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Allen, P.J.; Kuk, D.; Castillo, C.F.-D.; Basturk, O.; Wolfgang, C.L.; Cameron, J.L.; Lillemoe, K.D.; Ferrone, C.R.; Morales-Oyarvide, V.; He, J.; et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann. Surg.* **2017**, *265*, 185–191. [\[CrossRef\]](#)
- Park, W.; Chawla, A.; O'Reilly, E.M. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA* **2021**, *326*, 851–862. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Di Carlo, A.; Gunder, M.; Doria, C. Surgical Management of Pancreatic Adenocarcinoma. In *Hepato-Pancreato-Biliary Malignancies: Diagnosis and Treatment in the 21st Century*; Doria, C., Rogart, J.N., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2021; pp. 1–12.
- Sinha, V.; Shinde, S.; Saxena, S.; Thakur, S.; Walia, T.; Dixit, V.; Tiwari, A.K.; Vishvakarma, N.K.; Dwivedi, M.; Shukla, D. A Comprehensive Review of Diagnostic and Therapeutic Strategies for the Management of Pancreatic Cancer. *Crit. Rev. Oncog.* **2020**, *25*, 381–404. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Jiang, Y.; Sohal, D.P. Pancreatic Adenocarcinoma Management. *JCO Oncol. Pract.* **2023**, *19*, 19–32. [\[CrossRef\]](#)
- Schorn, S.; Demir, I.E.; Samm, N.; Scheufele, F.; Calavrezos, L.; Sargut, M.; Schirren, R.M.; Friess, H.; Ceyhan, G.O. Meta-analysis of the impact of neoadjuvant therapy on patterns of recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma. *BJS Open* **2018**, *2*, 52–61. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Conroy, T.; Desseigne, F.; Ychou, M.; Bouché, O.; Guimbaud, R.; Bécouarn, Y.; Adenis, A.; Raoul, J.-L.; Gourgou-Bourgade, S.; De La Fouchardière, C.; et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 1817–1825. [\[CrossRef\]](#)
- Von Hoff, D.D.; Ervin, T.; Arena, F.P.; Chiorean, E.G.; Infante, J.; Moore, M.; Seay, T.; Tjuland, S.A.; Ma, W.W.; Saleh, M.N.; et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 1691–1703. [\[CrossRef\]](#)
- Badowska-Kozakiewicz, A.; Fudalej, M.; Kwaśniewska, D.; Durlik, M.; Nasierowska-Guttmejer, A.; Mormul, A.; Włoszek, E.; Czerw, A.; Banaś, T.; Deptała, A. Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma-Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes. *Cancers* **2022**, *14*, 2840. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Buscail, L.; Bournet, B.; Cordelier, P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *17*, 153–168. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Falasca, M.; Kim, M.; Casari, I. Pancreatic cancer: Current research and future directions. *Biochim. Biophys. Acta* **2016**, *1865*, 123–132. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bournet, B.; Buscail, C.; Muscari, F.; Cordelier, P.; Buscail, L. Targeting KRAS for diagnosis, prognosis, and treatment of pancreatic cancer: Hopes and realities. *Eur. J. Cancer* **2016**, *54*, 75–83. [\[CrossRef\]](#)
- di Magliano, M.P.; Logsdon, C.D. Roles for KRAS in pancreatic tumor development and progression. *Gastroenterology* **2013**, *144*, 1220–1229. [\[CrossRef\]](#)
- Philip, P.A.; Azar, I.; Xiu, J.; Hall, M.J.; Hendifar, A.E.; Lou, E.; Hwang, J.J.; Gong, J.; Feldman, R.; Ellis, M.; et al. Molecular Characterization of KRAS Wild-type Tumors in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* **2022**, *28*, 2704–2714. [\[CrossRef\]](#)
- Kenney, C.; Kunst, T.; Webb, S.; Christina, D., Jr.; Arrowood, C.; Steinberg, S.M.; Mettu, N.B.; Kim, E.J.; Rudloff, U. Phase II study of selumetinib, an orally active inhibitor of MEK1 and MEK2 kinases, in KRAS(G12R)-mutant pancreatic ductal adenocarcinoma. *Investig. New Drugs* **2021**, *39*, 821–828. [\[CrossRef\]](#)
- Osterweil, N. Sotorasib Tackles KRASG12C-Mutated Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* **2022**, *12*, 878–879.

23. Strickler, J.H.; Satake, H.; Hollebecque, A.; Sunakawa, Y.; Tomasini, P.; Bajor, D.L.; Schuler, M.H.; Yaeger, R.; George, T.J.; Garrido-Laguna, I.; et al. First data for sotorasib in patients with pancreatic cancer with KRAS p.G12C mutation: A phase I/II study evaluating efficacy and safety. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40* (Suppl. S36), 360490. [[CrossRef](#)]
24. Jones, M.R.; Williamson, L.M.; Topham, J.T.; Lee, M.K.C.; Goytain, A.; Ho, J.; Denroche, R.E.; Jang, G.; Pleasance, E.; Shen, Y.; et al. NRG1 Gene Fusions Are Recurrent, Clinically Actionable Gene Rearrangements in KRAS Wild-Type Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* **2019**, *25*, 4674–4681. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Zhang, M.; Zhang, Y.Y.; Chen, Y.; Wang, J.; Wang, Q.; Lu, H. TGF- β Signaling and Resistance to Cancer Therapy. *Front. Cell Dev. Biol.* **2021**, *9*, 786728. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Hong, D.S.; Fakih, M.G.; Strickler, J.H.; Desai, J.; Durm, G.A.; Shapiro, G.I.; Falchook, G.S.; Price, T.J.; Sacher, A.; Denlinger, C.S.; et al. KRAS(G12C) Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 1207–1217. [[CrossRef](#)]
27. Luo, J. KRAS mutation in pancreatic cancer. *Semin. Oncol.* **2021**, *48*, 10–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Bannoura, S.F.; Uddin, H.; Nagasaka, M.; Fazili, F.; Al-Hallak, M.N.; Philip, P.A.; El-Rayes, B.; Azmi, A.S. Targeting KRAS in pancreatic cancer: New drugs on the horizon. *Cancer Metast. Rev.* **2021**, *40*, 819–835. [[CrossRef](#)]
29. Ardalan, B.; Azqueta, J.; Sleeman, D. Cobimetinib Plus Gemcitabine: An Active Combination in KRAS G12R-Mutated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients in Previously Treated and Failed Multiple Chemotherapies. *J. Pancreat. Cancer* **2021**, *7*, 65–70. [[CrossRef](#)]
30. Christenson, E.S.; Jaffee, E.; Azad, N.S. Current and emerging therapies for patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: A bright future. *Lancet Oncol.* **2020**, *21*, e135–e145. [[CrossRef](#)]
31. Zhang, Y.; Ma, J.-A.; Zhang, H.-X.; Jiang, Y.-N.; Luo, W.-H. Cancer vaccines: Targeting KRAS-driven cancers. *Expert Rev. Vaccines* **2020**, *19*, 163–173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Nagasaka, M.; Potugari, B.; Nguyen, A.; Sukari, A.; Azmi, A.S.; Ou, S.I. KRAS Inhibitors—Yes but what next? Direct targeting of KRAS-vaccines, adoptive T cell therapy and beyond. *Cancer Treat. Rev.* **2021**, *101*, 102309. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Kamisawa, T.; Wood, L.D.; Itoi, T.; Takaori, K. Pancreatic cancer. *Lancet* **2016**, *388*, 73–85. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Singhi, A.D.; Koay, E.J.; Chari, S.T.; Maitra, A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology* **2019**, *156*, 2024–2040. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Luchini, C.; Paolino, G.; Mattiolo, P.; Piredda, M.L.; Cavaliere, A.; Gaule, M.; Melisi, D.; Salvia, R.; Malleo, G.; Shin, J.I.; et al. KRAS wild-type pancreatic ductal adenocarcinoma: Molecular pathology and therapeutic opportunities. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2020**, *39*, 227. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Fusco, M.J.; Saeed-Vafa, D.; Carballido, E.M.; Boyle, T.A.; Malafa, M.; Blue, K.L.; Teer, J.K.; Walko, C.M.; McLeod, H.L.; Hicks, J.K.; et al. Identification of Targetable Gene Fusions and Structural Rearrangements to Foster Precision Medicine in KRAS Wild-Type Pancreatic Cancer. *JCO Precis. Oncol.* **2021**, *5*, 65–74. [[CrossRef](#)]
37. Heining, C.; Horak, P.; Uhrig, S.; Codo, P.L.; Klink, B.; Hutter, B.; Fröhlich, M.; Bonekamp, D.; Richter, D.; Steiger, K.; et al. NRG1 Fusions in KRAS Wild-Type Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* **2018**, *8*, 1087–1095. [[CrossRef](#)]
38. Singhi, A.D.; Ali, S.M.; Lacy, J.; Hendifar, A.; Nguyen, K.; Koo, J.; Chung, J.H.; Greenbowe, J.; Ross, J.S.; Nikiforova, M.N.; et al. Identification of Targetable *ALK* Rearrangements in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **2017**, *15*, 555–562. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Ciner, A.T.; Jiang, Y.; Hausner, P. BRAF-driven pancreatic cancer: Prevalence, molecular features and therapeutic opportunities. *Mol. Cancer Res.* **2022**, *21*, 293–300. [[CrossRef](#)]
40. Qin, S.; Bai, Y.; Wang, Z.; Chen, Z.; Xu, R.; Xu, J.; Zhang, H.; Chen, J.; Yuan, Y.; Liu, T.; et al. Nimotuzumab combined with gemcitabine versus gemcitabine in K-RAS wild-type locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A prospective, randomized-controlled, double-blinded, multicenter, and phase III clinical trial. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40*, LBA4011. [[CrossRef](#)]
41. Pilié, P.G.; Tang, C.; Mills, G.B.; Yap, T.A. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2019**, *16*, 81–104. [[CrossRef](#)]
42. Lord, C.J.; Ashworth, A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science* **2017**, *355*, 1152–1158. [[CrossRef](#)]
43. Zhu, H.; Wei, M.; Xu, J.; Hua, J.; Liang, C.; Meng, Q.; Zhang, Y.; Liu, J.; Zhang, B.; Yu, X.; et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: Molecular mechanisms and clinical applications. *Mol. Cancer* **2020**, *19*, 49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Slade, D. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment. *Genes Dev.* **2020**, *34*, 360–394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Alkassis, S.; Yazdanpanah, O.; Philip, P.A. BRCA mutations in pancreatic cancer and progress in their targeting. *Expert Opin. Ther. Targets* **2021**, *25*, 547–557. [[CrossRef](#)]
46. Golan, T.; Hammel, P.; Reni, M.; Van Cutsem, E.; Macarulla, T.; Hall, M.J.; Park, J.-O.; Hochhauser, D.; Arnold, D.; Oh, D.-Y.; et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 317–327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Chi, J.; Chung, S.Y.; Prasad, S.; Saif, M.W. The Role of Olaparib in Metastatic Pancreatic Cancer. *Cancer Med.* **2021**, *4*, 89–91.
48. Golan, T.; Hammel, P.; Reni, M.; Van Cutsem, E.; Macarulla, T.; Hall, M.J.; Park, J.O.; Hochhauser, D.; Arnold, D.; Oh, D.-Y.; et al. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39*, 378. [[CrossRef](#)]
49. Chiorean, E.G.; Guthrie, K.A.; Philip, P.A.; Swisher, E.M.; Jalikis, F.; Pishvaian, M.J.; Berlin, J.; Noel, M.S.; Suga, J.M.; Garrido-Laguna, I.; et al. Randomized Phase II Study of PARP Inhibitor ABT-888 (Veliparib) with Modified FOLFIRI ver-

- sus FOLFIRI as Second-line Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer: SWOG S1513. *Clin. Cancer Res.* **2021**, *27*, 6314–6322. [[CrossRef](#)]
50. Jiao, S.; Xia, W.; Yamaguchi, H.; Wei, Y.; Chen, M.K.; Hsu, J.M.; Hsu, J.L.; Yu, W.H.; Du, Y.; Lee, H.H.; et al. PARP Inhibitor Upregulates PD-L1 Expression and Enhances Cancer-Associated Immunosuppression. *Clin. Cancer Res.* **2017**, *23*, 3711–3720. [[CrossRef](#)]
51. Chung, V.; Guthrie, K.A.; Pishvaian, M.J.; Lowy, A.M.; Chiorean, E.G.; Duong, M.T.; O'Reilly, E.M.; Philip, P.A. Randomized phase II trial of olaparib + pembrolizumab versus olaparib alone as maintenance therapy in metastatic pancreatic cancer patients with germline BRCA1 or BRCA2 (gBRCA1/2+) mutations: SWOG S2001. *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39* (Suppl. S3), TPS447. [[CrossRef](#)]
52. Lundy, J.; McKay, O.; Croagh, D.; Ganju, V. Exceptional Response to Olaparib and Pembrolizumab for Pancreatic Adenocarcinoma with Germline BRCA1 Mutation and High Tumor Mutation Burden: Case Report and Literature Review. *JCO Precis. Oncol.* **2022**, *6*, e2100437. [[CrossRef](#)]
53. Fumet, J.D.; Limagne, E.; Thibaudin, M.; Truntzer, C.; Bertaut, A.; Rederstorff, E.; Ghiringhelli, F. Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by durvalumab and tremelimumab combined with olaparib in patients with solid cancers and carriers of homologous recombination repair genes mutation in response or stable after olaparib treatment. *BMC Cancer* **2020**, *20*, 748.
54. Ho, W.J.; Jaffee, E.M.; Zheng, L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer—Clinical challenges and opportunities. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2020**, *17*, 527–540. [[CrossRef](#)]
55. Bahrami, A.; Khazaei, M.; Bagherieh, F.; Ghayour-Mobarhan, M.; Maftouh, M.; Hassanian, S.M.; Avan, A. Targeting stroma in pancreatic cancer: Promises and failures of targeted therapies. *J. Cell. Physiol.* **2017**, *232*, 2931–2937. [[CrossRef](#)]
56. Whatcott, C.J.; Diep, C.H.; Jiang, P.; Watanabe, A.; LoBello, J.; Sima, C.; Hostetter, G.; Shepard, H.M.; Von Hoff, D.D.; Han, H. Desmoplasia in Primary Tumors and Metastatic Lesions of Pancreatic Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2015**, *21*, 3561–3568. [[CrossRef](#)]
57. Hingorani, S.R.; Zheng, L.; Bullock, A.J.; Seery, T.E.; Harris, W.P.; Sigal, D.S.; Braitheh, F.; Ritch, P.S.; Zalupski, M.M.; Bahary, N.; et al. HALO 202: Randomized Phase II Study of PEGPH20 Plus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Versus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine in Patients with Untreated, Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 359–366. [[CrossRef](#)]
58. Ramanathan, R.K.; McDonough, S.L.; Philip, P.A.; Hingorani, S.R.; Lacy, J.; Kortmansky, J.S.; Thumar, J.; Chiorean, E.G.; Shields, A.F.; Behl, D.; et al. Phase IB/II Randomized Study of FOLFIRINOX Plus Pegylated Recombinant Human Hyaluronidase Versus FOLFIRINOX Alone in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: SWOG S1313. *J. Clin. Oncol.* **2019**, *37*, 1062–1069. [[CrossRef](#)]
59. Hakim, N.; Patel, R.; DeVoe, C.; Saif, M.W. Why HALO 301 Failed and Implications for Treatment of Pancreatic Cancer. *Pancreas* **2019**, *3*, e1–e4. [[CrossRef](#)]
60. Lauth, M.; Toftgård, R. Hedgehog Signaling and Pancreatic Tumor Development. *Adv. Cancer Res.* **2011**, *110*, 1–17. [[CrossRef](#)]
61. Steele, N.G.; Biffi, G.; Kemp, S.B.; Zhang, Y.; Drouillard, D.; Syu, L.; Hao, Y.; Oni, T.E.; Brosnan, E.; Elyada, E.; et al. Inhibition of Hedgehog Signaling Alters Fibroblast Composition in Pancreatic Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2021**, *27*, 2023–2037. [[CrossRef](#)]
62. De Jesus-Acosta, A.; Sugar, E.A.; O'dwyer, P.J.; Ramanathan, R.K.; Von Hoff, D.D.; Rasheed, Z.; Zheng, L.; Begum, A.; Anders, R.; Maitra, A.; et al. Phase 2 study of vismodegib, a hedgehog inhibitor, combined with gemcitabine and nabpaclitaxel in patients with untreated metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Br. J. Cancer* **2020**, *122*, 498–505. [[CrossRef](#)]
63. Catenacci, D.V.T.; Junttila, M.R.; Karrison, T.; Bahary, N.; Horiba, M.N.; Nattam, S.R.; Marsh, R.; Wallace, J.; Kozloff, M.; Rajdev, L.; et al. Randomized Phase Ib/II Study of Gemcitabine Plus Placebo or Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 4284–4292. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Kano, M.R.; Komuta, Y.; Iwata, C.; Oka, M.; Shirai, Y.T.; Morishita, Y.; Ouchi, Y.; Kataoka, K.; Miyazono, K. Comparison of the effects of the kinase inhibitors imatinib, sorafenib, and transforming growth factor-beta receptor inhibitor on extravasation of nanoparticles from neovasculature. *Cancer Sci.* **2009**, *100*, 173–180. [[CrossRef](#)]
65. Dirisala, A.; Osada, K.; Chen, Q.; Tockary, T.A.; Machitani, K.; Osawa, S.; Liu, X.; Ishii, T.; Miyata, K.; Oba, M.; et al. Optimized rod length of polyplex micelles for maximizing transfection efficiency and their performance in systemic gene therapy against stroma-rich pancreatic tumors. *Biomaterials* **2014**, *35*, 5359–5368. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Rosen, L.S.; Jacobs, I.A.; Burkes, R.L. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. *Target. Oncol.* **2017**, *12*, 599–610. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Méjean, A.; Ravaud, A.; Thezenas, S.; Chevreau, C.; Bensalah, K.; Geoffrois, L.; Thierry-Vuillemin, A.; Cormier, L.; Lang, H.; Guy, L.; et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Is There Still a Role for Cytoreductive Nephrectomy? *Eur. Urol.* **2021**, *80*, 417–424. [[CrossRef](#)]
68. Arora, S.; Balasubramaniam, S.; Zhang, H.; Berman, T.; Narayan, P.; Suzman, D.; Bloomquist, E.; Tang, S.; Gong, Y.; Sridhara, R.; et al. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy or in Combination with Bevacizumab for the Maintenance Treatment of Patients with Advanced Ovarian Cancer. *Oncologist* **2021**, *26*, e164–e172. [[CrossRef](#)]
69. Li, S.; Xu, H.-X.; Wu, C.-T.; Wang, W.-Q.; Jin, W.; Gao, H.-L.; Li, H.; Zhang, S.-R.; Xu, J.-Z.; Qi, Z.-H.; et al. Angiogenesis in pancreatic cancer: Current research status and clinical implications. *Angiogenesis* **2019**, *22*, 15–36. [[CrossRef](#)]
70. Folkman, J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* **1971**, *285*, 1182–1186. [[CrossRef](#)]
71. Lai, V.; Neshat, S.Y.; Rakoski, A.; Pitingolo, J.; Doloff, J.C. Drug delivery strategies in maximizing anti-angiogenesis and anti-tumor immunity. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2021**, *179*, 113920. [[CrossRef](#)]

72. Carmeliet, P.; Jain, R.K. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 417–427. [[CrossRef](#)]
73. Jacobetz, M.A.; Chan, D.S.; Neesse, A.; Bapiro, T.E.; Cook, N.; Frese, K.K.; Feig, C.; Nakagawa, T.; Caldwell, M.E.; Zecchini, H.I.; et al. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer. *Gut* **2013**, *62*, 112–120. [[CrossRef](#)]
74. Chauhan, V.P.; Martin, J.D.; Liu, H.; Lacorre, D.A.; Jain, S.R.; Kozin, S.V.; Stylianopoulos, T.; Mousa, A.S.; Han, X.; Adstamongkonkul, P.; et al. Angiotensin inhibition enhances drug delivery and potentiates chemotherapy by decompressing tumour blood vessels. *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 2516. [[CrossRef](#)]
75. Annese, T.; Tamma, R.; Ruggieri, S.; Ribatti, D. Angiogenesis in Pancreatic Cancer: Pre-Clinical and Clinical Studies. *Cancers* **2019**, *11*, 381. [[CrossRef](#)]
76. Cenik, B.K.; Ostapoff, K.T.; Gerber, D.E.; Brekken, R.A. BIBF 1120 (Nintedanib), a Triple Angiokinase Inhibitor, Induces Hypoxia but not EMT and Blocks Progression of Preclinical Models of Lung and Pancreatic Cancer. *Mol. Cancer Ther.* **2013**, *12*, 992–1001. [[CrossRef](#)]
77. Awasthi, N.; Hinz, S.; Brekken, R.A.; Schwarz, M.A.; Schwarz, R.E. Nintedanib, a triple angiokinase inhibitor, enhances cytotoxic therapy response in pancreatic cancer. *Cancer Lett.* **2015**, *358*, 59–66. [[CrossRef](#)]
78. Liu, S.-X.; Xia, Z.-S.; Zhong, Y.-Q. Gene therapy in pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 13343–13368. [[CrossRef](#)]
79. Li, J.; Chen, Q.; Zha, Z.; Li, H.; Toh, K.; Dirisala, A.; Matsumoto, Y.; Osada, K.; Kataoka, K.; Ge, Z. Ternary polyplex micelles with PEG shells and intermediate barrier to complexed DNA cores for efficient systemic gene delivery. *J. Control. Release* **2015**, *209*, 77–87. [[CrossRef](#)]
80. Shan, Y.F.; Fang, Y.F.; Wang, X.Q.; Jin, R.; Zhang, Q.Y.; Andersson, R. Experimental studies on treatment of pancreatic cancer with double-regulated duplicative adenovirus AdTPHre-hEndo carrying human endostatin gene. *Pancreatology* **2013**, *13*, 393–400. [[CrossRef](#)]
81. Ruiz-Cordero, R.; Devine, W.P. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer. *Surg. Pathol. Clin.* **2020**, *13*, 17–33. [[CrossRef](#)]
82. Martini, A.; Fallara, G.; Pellegrino, F.; Cirulli, G.O.; Larcher, A.; Necchi, A.; Montorsi, F.; Capitanio, U. Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma. *World J. Urol.* **2021**, *39*, 1369–1376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Cuevas, L.M.; Daud, A.I. Immunotherapy for melanoma. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **2018**, *37*, 127–131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Morrison, A.H.; Byrne, K.T.; Vonderheide, R.H. Immunotherapy and Prevention of Pancreatic Cancer. *Trends Cancer* **2018**, *4*, 418–428. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Bear, A.S.; Vonderheide, R.H.; O’Hara, M.H. Challenges and Opportunities for Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell* **2020**, *38*, 788–802. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Binnewies, M.; Roberts, E.W.; Kersten, K.; Chan, V.; Fearon, D.F.; Merad, M.; Coussens, L.M.; Gaborilovich, D.I.; Ostrand-Rosenberg, S.; Hedrick, C.C.; et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat. Med.* **2018**, *24*, 541–550. [[CrossRef](#)]
87. Huber, M.; Brehm, C.U.; Gress, T.M.; Buchholz, M.; Alhamwe, B.A.; von Strandmann, E.P.; Slater, E.P.; Bartsch, J.W.; Bauer, C.; Lauth, M. The Immune Microenvironment in Pancreatic Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 7307. [[CrossRef](#)]
88. Henriksen, A.; Dyhl-Polk, A.; Chen, I.; Nielsen, D. Checkpoint inhibitors in pancreatic cancer. *Cancer Treat. Rev.* **2019**, *78*, 17–30. [[CrossRef](#)]
89. Bian, J.; Almhanna, K. Pancreatic cancer and immune checkpoint inhibitors—Still a long way to go. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *6*, 6. [[CrossRef](#)]
90. Marcus, L.; Lemery, S.J.; Keegan, P.; Pazdur, R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin. Cancer Res.* **2019**, *25*, 3753–3758. [[CrossRef](#)]
91. Aglietta, M.; Barone, C.; Sawyer, M.B.; Moore, M.J.; Miller, W.H., Jr.; Bagalà, C.; Colombi, F.; Cagnazzo, C.; Gioeni, L.; Wang, E.; et al. A phase I dose escalation trial of tremelimumab (CP-675,206) in combination with gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann. Oncol.* **2014**, *25*, 1750–1755. [[CrossRef](#)]
92. Balachandran, V.P.; Beatty, G.L.; Dougan, S.K. Broadening the Impact of Immunotherapy to Pancreatic Cancer: Challenges and Opportunities. *Gastroenterology* **2019**, *156*, 2056–2072. [[CrossRef](#)]
93. Kamath, S.D.; Kalyan, A.; Kircher, S.; Nimeiri, H.; Fought, A.J.; Benson, A., 3rd; Mulcahy, M. Ipilimumab and Gemcitabine for Advanced Pancreatic Cancer: A Phase Ib Study. *Oncologist* **2020**, *25*, e808–e815. [[CrossRef](#)]
94. Formenti, S.C.; Demaria, S. Combining Radiotherapy and Cancer Immunotherapy: A Paradigm Shift. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **2013**, *105*, 256–265. [[CrossRef](#)]
95. Azad, A.; Yin Lim, S.; D’Costa, Z.; Jones, K.; Diana, A.; Sansom, O.J.; Kruger, P.; Liu, S.; McKenna, W.G.; Dushek, O.; et al. PD-L1 blockade enhances response of pancreatic ductal adenocarcinoma to radiotherapy. *EMBO Mol. Med.* **2017**, *9*, 167–180. [[CrossRef](#)]
96. McCarthy, P.M.; Rendo, M.J.; Uy, M.D.; Adams, A.M.; O’Shea, A.; Nelson, D.W.; Fenderson, J.L.; Cebe, K.M.; Krell, R.W.; Clifton, G.T.; et al. Near Complete Pathologic Response to PD-1 Inhibitor and Radiotherapy in a Patient with Locally Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *OncoTargets Ther.* **2021**, *14*, 3537–3544. [[CrossRef](#)]
97. Zhu, X.; Cao, Y.; Liu, W.; Ju, X.; Zhao, X.; Jiang, L.; Ye, Y.; Jin, G.; Zhang, H. Stereotactic body radiotherapy plus pembrolizumab and trametinib versus stereotactic body radiotherapy plus gemcitabine for locally recurrent pancreatic cancer after surgical resection: An open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **2022**, *23*, e105–e115. [[CrossRef](#)]

98. Akce, M.; Zaidi, M.Y.; Waller, E.K.; El-Rayes, B.F.; Lesinski, G.B. The Potential of CAR T Cell Therapy in Pancreatic Cancer. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 2166. [\[CrossRef\]](#)
99. Henze, J.; Tacke, F.; Hardt, O.; Alves, F.; Al Rawashdeh, W. Enhancing the Efficacy of CAR T Cells in the Tumor Microenvironment of Pancreatic Cancer. *Cancers* **2020**, *12*, 1389. [\[CrossRef\]](#)
100. DeSelm, C.J.; Tano, Z.E.; Varghese, A.M.; Adusumilli, P.S. CAR T-cell therapy for pancreatic cancer. *J. Surg. Oncol.* **2017**, *116*, 63–74. [\[CrossRef\]](#)
101. Schizas, D.; Charalampakis, N.; Kole, C.; Economopoulou, P.; Koustas, E.; Gkotsis, E.; Ziogas, D.; Psyrris, A.; Karamouzis, M.V. Immunotherapy for pancreatic cancer: A 2020 update. *Cancer Treat. Rev.* **2020**, *86*, 102016. [\[CrossRef\]](#)
102. Nevala-Plagemann, C.; Hidalgo, M.; Garrido-Laguna, I. From state-of-the-art treatments to novel therapies for advanced-stage pancreatic cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2020**, *17*, 108–123. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
103. Le, D.T.; Picozzi, V.J.; Ko, A.H.; Wainberg, Z.A.; Kindler, H.; Wang-Gillam, A.; Oberstein, P.; Morse, M.A.; Zeh, H.J., 3rd; Weekes, C.; et al. Results from a Phase IIb, Randomized, Multicenter Study of GVAX Pancreas and CRS-207 Compared with Chemotherapy in Adults with Previously Treated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (ECLIPSE Study). *Clin. Cancer Res.* **2019**, *25*, 5493–5502. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
104. Soares, K.C.; Rucki, A.A.; Wu, A.A.; Olino, K.; Xiao, Q.; Chai, Y.; Wamwea, A.; Bigelow, E.; Lutz, E.; Liu, L.; et al. PD-1/PD-L1 blockade together with vaccine therapy facilitates effector T-cell infiltration into pancreatic tumors. *J. Immunother.* **2015**, *38*, 1–11. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
105. Luo, W.; Yang, G.; Luo, W.; Cao, Z.; Liu, Y.; Qiu, J.; Chen, G.; You, L.; Zhao, F.; Zheng, L.; et al. Novel therapeutic strategies and perspectives for metastatic pancreatic cancer: Vaccine therapy is more than just a theory. *Cancer Cell Int.* **2020**, *20*, 66. [\[CrossRef\]](#)
106. Heumann, T.R.; Judkins, C.; Lim, S.J.; Wang, H.; Parkinson, R.; Gai, J.; Celiker, B.; Durham, J.N.; Laheru, D.A.; De Jesus-Acosta, A.; et al. Neoadjuvant and adjuvant antitumor vaccination alone or combination with PD1 blockade and CD137 agonism in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40* (Suppl. S4), 558. [\[CrossRef\]](#)
107. Bilyard, H.; Mines, C.; Brunet, L.R.; Dalgleish, A.; Macintosh, F. IMM-101, an immunotherapeutic agent in clinical development as an adjunctive treatment for pancreatic cancer. *J. Immunother. Cancer* **2014**, *2*, P83. [\[CrossRef\]](#)
108. Neves, M.C.; Giakoustidis, A.; Stamp, G.; Gaya, A.; Mudan, S. Extended Survival after Complete Pathological Response in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Following Induction Chemotherapy, Chemoradiotherapy, and a Novel Immunotherapy Agent, IMM-101. *Cureus* **2015**, *7*, e435. [\[CrossRef\]](#)
109. Dalgleish, A.G.; Stebbing, J.; Adamson, D.J.; Arif, S.S.; Bidoli, P.; Chang, D.; Cheeseman, S.; Diaz-Beveridge, R.; Fernandez-Martos, C.; Glynne-Jones, R.; et al. Randomised, open-label, phase II study of gemcitabine with and without IMM-101 for advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* **2016**, *115*, 789–796. [\[CrossRef\]](#)
110. Peer, D.; Karp, J.M.; Hong, S.; Farokhzad, O.C.; Margalit, R.; Langer, R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat. Nanotechnol.* **2007**, *2*, 751–760. [\[CrossRef\]](#)
111. Liu, L.; Kshirsagar, P.G.; Gautam, S.K.; Gulati, M.; Wafa, E.I.; Christiansen, J.C.; White, B.M.; Mallapragada, S.K.; Wannemuehler, M.J.; Kumar, S.; et al. Nanocarriers for pancreatic cancer imaging, treatments, and immunotherapies. *Theranostics* **2022**, *12*, 1030–1060. [\[CrossRef\]](#)
112. Cabral, H.; Miyata, K.; Osada, K.; Kataoka, K. Block Copolymer Micelles in Nanomedicine Applications. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6844–6892. [\[CrossRef\]](#)
113. Tsoi, K.M.; MacParland, S.; Ma, X.-Z.; Spetzler, V.N.; Echeverri, J.; Ouyang, B.; Fadel, S.M.; Sykes, E.A.; Goldaracena, N.; Kathis, J.M.; et al. Mechanism of hard-nanomaterial clearance by the liver. *Nat. Mater.* **2016**, *15*, 1212–1221. [\[CrossRef\]](#)
114. Dirisala, A.; Uchida, S.; Toh, K.; Li, J.; Osawa, S.; Tockary, T.A.; Liu, X.; Abbasi, S.; Hayashi, K.; Mochida, Y.; et al. Transient stealth coating of liver sinusoidal wall by anchoring two-armed PEG for retargeting nanomedicines. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eabb8133. [\[CrossRef\]](#)
115. Petros, R.A.; DeSimone, J.M. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 615–627. [\[CrossRef\]](#)
116. Storm, G.; Belliot, S.O.; Daemen, T.; Lasic, D.D. Surface modification of nanoparticles to oppose uptake by the mononuclear phagocyte system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1995**, *17*, 31–48. [\[CrossRef\]](#)
117. Owens, D.E., 3rd; Peppas, N.A. Oponization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *Int. J. Pharm.* **2006**, *307*, 93–102. [\[CrossRef\]](#)
118. Cabral, H.; Matsumoto, Y.; Mizuno, K.; Chen, Q.; Murakami, M.; Kimura, M.; Terada, Y.; Kano, M.R.; Miyazono, K.; Uesaka, M.; et al. Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size. *Nat. Nanotechnol.* **2011**, *6*, 815–823. [\[CrossRef\]](#)
119. DiGiulio, S.; DiGiulio, S. FDA approves onivyde combo regimen for advanced pancreatic cancer. *Oncol. Times* **2015**, *37*, 8. [\[CrossRef\]](#)
120. Mirshafiee, V.; Mahmoudi, M.; Lou, K.; Cheng, J.; Kraft, M.L. Protein corona significantly reduces active targeting yield. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2557–2559. [\[CrossRef\]](#)
121. Liu, X.; Situ, A.; Kang, Y.; Villabroza, K.R.; Liao, Y.; Chang, C.H.; Donahue, T.; Nel, A.E.; Meng, H. Irinotecan Delivery by Lipid-Coated Mesoporous Silica Nanoparticles Shows Improved Efficacy and Safety over Liposomes for Pancreatic Cancer. *ACS Nano* **2016**, *10*, 2702–2715. [\[CrossRef\]](#)

122. Shi, J.; Kantoff, P.W.; Wooster, R.; Farokhzad, O.C. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities. *Nat. Rev. Cancer* **2017**, *17*, 20–37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
123. Sadoughi, F.; Mansournia, M.A.; Mirhashemi, S.M. The potential role of chitosan-based nanoparticles as drug delivery systems in pancreatic cancer. *IUBMB Life* **2020**, *72*, 872–883. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
124. Yu, Z.-K.; Xie, R.-L.; You, R.; Liu, Y.-P.; Chen, X.-Y.; Chen, M.-Y.; Huang, P.-Y. The role of the bacterial microbiome in the treatment of cancer. *BMC Cancer* **2021**, *21*, 934. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Geller, L.T.; Barzily-Rokni, M.; Danino, T.; Jonas, O.H.; Shental, N.; Nejman, D.; Gavert, N.; Zwang, Y.; Cooper, Z.A.; Shee, K.; et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science* **2017**, *357*, 1156–1160. [[CrossRef](#)]
126. Geller, L.T.; Straussman, R. Intratumoral bacteria may elicit chemoresistance by metabolizing anticancer agents. *Mol. Cell. Oncol.* **2018**, *5*, e1405139. [[CrossRef](#)]
127. Weniger, M.; Hank, T.; Qadan, M.; Ciprani, D.; Michelakos, T.; Niess, H.; Heiliger, C.; Ilmer, M.; D’Haese, J.G.; Ferrone, C.R.; et al. Influence of Klebsiella pneumoniae and quinolone treatment on prognosis in patients with pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* **2020**, *108*, 709–716. [[CrossRef](#)]
128. Li, J.J.; Zhu, M.; Kashyap, P.C.; Chia, N.; Tran, N.H.; McWilliams, R.R.; Bekaii-Saab, T.S.; Ma, W.W. The role of microbiome in pancreatic cancer. *Cancer Metast. Rev.* **2021**, *40*, 777–789. [[CrossRef](#)]
129. Pushalkar, S.; Hundeyin, M.; Daley, D.; Zambirinis, C.P.; Kurz, E.; Mishra, A.; Mohan, N.; Aykut, B.; Usyk, M.; Torres, L.E.; et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov.* **2018**, *8*, 403–416. [[CrossRef](#)]
130. Ciernikova, S.; Novisedlakova, M.; Cholujoval, D.; Stevurkova, V.; Mego, M. The Emerging Role of Microbiota and Microbiome in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Biomedicines* **2020**, *8*, 565. [[CrossRef](#)]
131. Vitiello, G.A.; Cohen, D.J.; Miller, G. Harnessing the Microbiome for Pancreatic Cancer Immunotherapy. *Trends Cancer* **2019**, *5*, 670–676. [[CrossRef](#)]
132. Abid, M.B.; Shah, N.N.; Maatman, T.C.; Hari, P.N. Gut microbiome and CAR-T therapy. *Exp. Hematol. Oncol.* **2019**, *8*, 31. [[CrossRef](#)]
133. Miyabayashi, K.; Ijichi, H.; Fujishiro, M. The Role of the Microbiome in Pancreatic Cancer. *Cancers* **2022**, *14*, 4479. [[CrossRef](#)]
134. Walko, C.M.; Lindley, C. Capecitabine: A review. *Clin. Ther.* **2005**, *27*, 23–44. [[CrossRef](#)]
135. Abdelgalil, A.A.; Al-Kahtani, H.M.; Al-Jenoobi, F.I. Erlotinib. *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* **2020**, *45*, 93–117.
136. Hasskarl, J. Everolimus. *Recent Results Cancer Res.* **2018**, *211*, 101–123.
137. Longley, D.B.; Harkin, D.P.; Johnston, P.G. 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 330–338. [[CrossRef](#)]
138. Ciccolini, J.; Serdjebi, C.; Peters, G.J.; Giovannetti, E. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Gemcitabine as a mainstay in adult and pediatric oncology: An EORTC-PAMM perspective. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2016**, *78*, 1–12. [[CrossRef](#)]
139. Baker, D.E.; Levien, T.L. Irinotecan Liposome Injection. *Hosp. Pharm.* **2017**, *52*, 144–150. [[CrossRef](#)]
140. Lim, P.T.; Goh, B.H.; Lee, W.-L. 3—Taxol: Mechanisms of action against cancer, an update with current research. In *Paclitaxel*; Swamy, M.K., Pullaiah, T., Chen, Z.-S., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2022; pp. 47–71.
141. Mena, A.C.; Pulido, E.G.; Ponce, C.G. Understanding the molecular-based mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitor: Sunitinib. *Anti-Cancer Drugs* **2010**, *21* (Suppl. S1), S3–S11. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Article

Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma—Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes

Anna Badowska-Kozakiewicz¹, Marta Fudalej^{1,2}, Daria Kwaśniewska², Marek Durlik³, Anna Nasierowska-Guttmejer⁴, Agata Mormul⁵, Emilia Włoszek⁵, Aleksandra Czerw^{6,7}, Tomasz Banaś^{8,9} and Andrzej Deptała^{1,2,*}

- ¹ Department of Cancer Prevention, Medical University of Warsaw, 01-445 Warsaw, Poland; abadowska@wum.edu.pl (A.B.-K.); marta.fudalej@wum.edu.pl (M.F.)
- ² Department of Oncology and Haematology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, 02-507 Warsaw, Poland; daria.kwasniewska@cskmswia.gov.pl
- ³ Department of Gastroenterological Surgery and Transplantation, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, 02-507 Warsaw, Poland; marek.durlik@cskmswia.gov.pl
- ⁴ Department of Pathology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, 02-507 Warsaw, Poland; anna.nasierowska@cskmswia.gov.pl
- ⁵ Students' Scientific Organization of Cancer Cell Biology, Department of Cancer Prevention, Medical University of Warsaw, 01-445 Warsaw, Poland; s074556@student.wum.edu.pl (A.M.); s081087@student.wum.edu.pl (E.W.)
- ⁶ Department of Health Economics and Medical Law, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; aleksandra.czerw@wum.edu.pl
- ⁷ Department of Economic and System Analyses, National Institute of Public Health NIH-National Research Institute, 00-791 Warsaw, Poland
- ⁸ Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University Medical College, 31-501 Cracow, Poland; tomasz.1.banas@uj.edu.pl
- ⁹ Department of Radiotherapy, Maria Skłodowska-Curie Institute–Oncology Centre, 31-115 Cracow, Poland
- * Correspondence: andrzej.deptala@wum.edu.pl; Tel.: +48-22-5720702



Citation: Badowska-Kozakiewicz, A.; Fudalej, M.; Kwaśniewska, D.; Durlik, M.; Nasierowska-Guttmejer, A.; Mormul, A.; Włoszek, E.; Czerw, A.; Banaś, T.; Deptała, A. Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma—Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes. *Cancers* **2022**, *14*, 2840. <https://doi.org/10.3390/cancers14122840>

Academic Editor: Louis Buscail

Received: 25 April 2022

Accepted: 5 June 2022

Published: 8 June 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: The aim of this study is to describe the prevalence of diabetes mellitus (DM) among patients with the diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), analyse the association between the occurrence of DM and clinicopathological factors, and detect variables influencing overall survival. Diabetes mellitus is prevalent among patients with pancreatic cancer. In our study, patients with diabetes mellitus receiving palliative chemotherapy had significantly higher median OS than those without. Among variables influencing survival, TNM stage, nodal involvement, tumour site, levels of CEA and CRP were confirmed.

Abstract: Background: pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the seventh leading cause of cancer-related deaths with increasing incidence and link to the onset of diabetes mellitus (DM). The aim of this study is to describe the prevalence of DM among patients with the diagnosis of PDAC, analyse the association between the occurrence of DM and clinicopathological factors, and detect variables influencing overall survival. Methods: a retrospective analysis of medical records was performed. The patients were divided into non-DM ($n = 101$) and DM ($n = 74$) groups. Statistical analysis with the usage of appropriate tests was conducted. Results: Patients in the groups of DM and NODM had significantly longer median OS than the non-DM group. Nodal involvement, tumour location, level of CEA, CRP and CRP/lymphocytes ratio were significantly associated with OS among patients with any type of DM. Neutropenia was less frequently observed in the DM group. Conclusions: DM is prevalent among patients with pancreatic cancer. In our study, patients with DM receiving palliative chemotherapy had significantly higher median OS than those without DM. The increased comprehension of the mechanisms of the relationship between DM and pancreatic cancer needs further research, which might provide avenues for the development of novel preventive and therapeutic strategies.

Keywords: pancreatic cancer; diabetes mellitus; oncology

1. Introduction

Pancreatic cancer (PC) is the seventh leading cause of cancer-related deaths worldwide. Unlike other malignancies, incidence continues to increase, with a slight improvement in survival rates [1,2]. Specifically, pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most common pancreatic malignancy, representing over 90% of the pancreatic lesions [3]. Complete surgical resection provides the only chance for a cure; however, only 20% of patients are diagnosed with resectable disease. Additionally, 80% of surgically resected PDACs experience recurrence within five years of the resection [4]. PC patients' overall 5-year survival rate is <5% [5]. Poor prognosis is associated with several factors, encompassing diagnosis at an advanced stage, early distant metastases, remarkable resistance to most conventional treatment options and a dense tumour microenvironment [3]. Identifying risk factors might lead to the earlier detection of pancreatic cancer and a more favourable prognosis. One potentially significant risk factor for this malignancy is diabetes mellitus (DM) [6]. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most prevalent form of diabetes, estimated for approximately 90% of diabetic patients. Hyperglycaemia results from resistance to insulin action combined with inadequate insulin secretion [7]. Clinical and experimental analysis revealed that pancreatic cancer is frequently linked to the onset of DM [8]. Studies confirm that the highest risk for PDAC is observed within the first two years after diabetes diagnosis [9]. Moreover, surgical procedures, both Whipple and distal resection, might lead to new-onset diabetes mellitus (NODM); however, the exact risk of this complication is unknown [10]. NODM is defined as a disease caused by the loss or destruction of the pancreatic endocrine parenchyma [7].

Despite the close relationship between DM and PDAC, little is known about the exact prevalence and impact of T2DM and NODM on clinical outcomes in PDAC [11]. Available information concerning this subject is limited and inconsistent. Various studies suggested that DM did not significantly affect overall survival (OS), whereas others found that DM significantly reduced survival [12].

Our study aims to describe the prevalence of diabetes mellitus among patients diagnosed with PDAC, analyse the association between the occurrence of DM and clinicopathological factors and detect variables influencing overall survival (OS).

2. Materials and Methods

2.1. Patients and Data Collection

We retrospectively analysed the medical history of 285 patients with the diagnosis of pancreatic cancer [C25 according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)], who were treated in the Department of Oncology and Haematology and Department of Gastroenterological Surgery and Transplantation at the Central Clinical Hospital (CSK) of the Ministry of Interior and Administration (MSWiA) in Warsaw, Poland between February 2012 and March 2021. After excluding 52 patients with neuroendocrine tumours and 58 patients who received only one course of chemotherapy, 175 patients were included in the study for the analysis (Figure 1). The analysed medical data encompassed sex, age, ECOG, other diseases (diabetes, hypertension, immunological and malignancies), pathological variables (tumour site, tumour size, histological grading, nodal involvement, tumour stage, neuro- and angioinvasion and resection margin), treatment data (type of the operation, vascular reconstruction, postoperative complications, adjuvant and palliative chemotherapy with side effects), laboratory findings, survival and progression time.

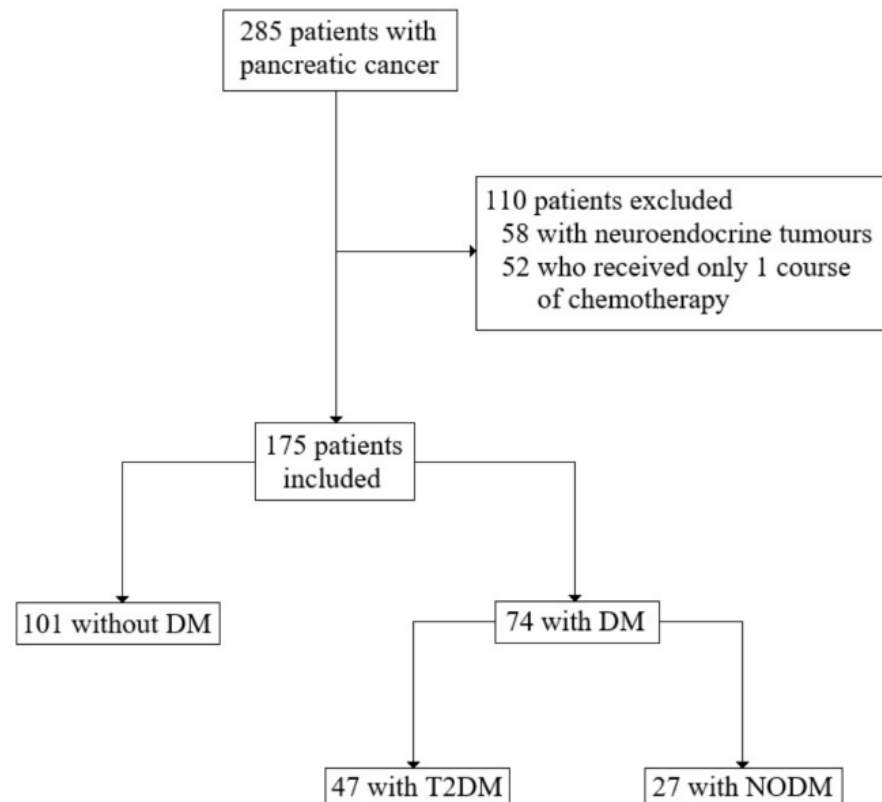


Figure 1. Summary of study design with inclusion and exclusion criteria.

2.2. Study Design

The patients were divided into two following groups: patients without diabetes mellitus (non-DM) ($n = 101$) and patients with DM ($n = 74$). The DM group was further sub-divided into T2DM and NODM. Diabetes mellitus was diagnosed according to the below criteria:

- (i) Two consecutive fasting glucose levels ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L);
- (ii) Random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) in patients with classic symptoms of hyperglycaemia or hyperglycaemic crisis; or
- (iii) 2-h plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an oral glucose tolerance test (OGTT).

Tumour staging was performed according to the American Joint Cancer Committee (AJCC) Staging Manual, 8th edition. Deaths were identified by reviewing the medical records. Recurrence was detected by abdominal and chest computed tomography (CT) during the follow-up period. The study focused on the DM group—the non-DM group was enrolled for the comparison concerning clinicopathological variables.

2.3. Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted with the usage of IBM SPSS Statistics 27. All analysed variables are presented as mean and standard deviation or frequency with percentages. Differences in categorical variables were assessed as appropriate by either Chi-square or Fisher-exact test. The Student's test and one-way analysis of variance were used to compare continuous variables. Survival (presented as median value) was calculated from the time of diagnosis of pancreatic cancer to the time of death from any cause. Alive patients were censored at their last follow-up. Survival was estimated using the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test. The Cox proportional hazards model was used to determine the prognostic factors in the univariate analysis of survival rates. The prognostic factors detected in univariate analyses as statistically significant were analysed further

with multivariate Cox regression. The analysis was performed using the backward method based on the Wald statistic. In each step of this method, one prognostic factor with the weakest association with survival was excluded. The multivariate analyses allowed for indicating the strongest prognostic factor. A p -value of ≤ 0.05 (two-sided) was regarded as statistically significant in all analyses.

2.4. Ethics Approval and Consent to Participate

The work described in this article has been carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) on medical research involving human subjects, which is the ethical principles defined in the Farmington Consensus of 1997. The study was acknowledged by the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (AKBE/144/2022).

3. Results

Seventy-four patients with both DM and PDAC were enrolled in the analysis. Forty-seven of them were diagnosed with type 2 diabetes, while 27 developed NODM after the surgery (which accounted for 21.2% of all operated patients in the study). The majority of patients with DM were men (54.1%) with ECOG 1 status (71.6%). The mean age of the patients was 64.3 [standard deviation (SD) 8.2, range: 40–87]. Most of the patients were diagnosed with PDAC in the head of the pancreas (77.0%), in the IIB stage (29.7%), and with grading 2 (57.2%). Nodal involvement was confirmed in 33.9% of cases. Neuroinvasion was confirmed in 87.5% of the analysed samples, while angioinvasion in 69%.

Concerning other diseases, 9 patients were diagnosed with autoimmune disease (8—hypothyroidism, 1—rheumatoid arthritis), 45 with hypertension, and 8 with other cancers, encompassing prostate, breast, ovarian and colorectal malignancies. Forty-eight patients received adjuvant chemotherapy, and 74.5% of them developed adverse effects, among which neutropenia was the most common one. Thirty-one patients (64.6%) in the adjuvant group experienced disease progression and further received palliative therapy. Twenty-six patients received palliative chemotherapy from the beginning. In total, 57 patients eventually received palliative treatment, and 71.9% of them developed adverse effects, among which neutropenia was the most common one. Concerning T2DM treatment, 22 patients received metformin, 23 insulin, 1 empagliflozin, and 1 sulphonylurea.

Statistical analysis comparing the non-DM group with other studied groups is presented in Table 1. Hypertension was more often diagnosed among the DM group ($p < 0.024$) and T2DM group ($p < 0.011$) than in the non-DM group. In the laboratory findings, patients with DM had a lower CRP/lymphocytes (CLR) ratio before the first course of the chemotherapy ($p < 0.050$). Neutropenia as the side effect of adjuvant chemotherapy was more frequently observed in the non-DM group than in the DM group ($p < 0.034$) and NODM group ($p < 0.013$). On the other hand, neutropenia as the side effect of palliative chemotherapy was more frequently observed in the non-DM group than in the DM 2 group ($p < 0.020$). There were no significant differences in the pathological variables.

Median OS was 18, 22, 20, and 23 months in the non-DM, DM, T2DM and NODM groups, respectively. Patients in the groups of DM and NODM had significantly higher median OS than the non-DM group ($p < 0.050$ and 0.017 , respectively). Analysed groups were further sub-divided into a group receiving adjuvant chemotherapy and a group receiving palliative chemotherapy (presented with advanced disease at the time of diagnosis). Regarding adjuvant chemotherapy, no difference in survival between non-DM and DM groups was detected; nevertheless, the NODM group had a significantly higher median OS than the non-DM group (26.5 months vs. 20.5 months, $p < 0.028$). In terms of palliative chemotherapy, patients with DM had significantly higher median OS than those without DM (18 months vs. 13 months, $p < 0.034$) (Figures 2 and 3).

Table 1. Characteristics of the three study groups and comparison to the non-DM group.

Variable	Non-DM (<i>n</i> = 101)	DM (<i>n</i> = 74)	<i>p</i> *	T2DM (<i>n</i> = 47)	<i>p</i> **	NODM (<i>n</i> = 27)	<i>p</i> ***
	M ± SD/ <i>n</i> (%) / MD (95% CI)	M ± SD/ <i>n</i> (%) / MD (95% CI)		M ± SD/ <i>n</i> (%) / MD (95% CI)		M ± SD/ <i>n</i> (%) / MD (95% CI)	
Gender (male)	47 (46.5%)	40 (54.1%)	0.326	27 (57.4%)	0.216	13 (48.1%)	0.881
Age (years)	63.41 ± 10.68	64.30 ± 8.23	0.550	65.66 ± 7.99	0.200	61.93 ± 8.26	0.506
ECOG (0/1/2)	6/75/17	6/54/14	0.927	5/35/7	0.893	1/20/6	0.441
History of other cancers	9 (8.9%)	8 (11.1%)	0.632	7 (15.2%)	0.255	1 (3.8%)	0.686
Autoimmune disease	11 (10.9%)	9	0.936	7	0.717	2	1.000
Hypertension	44 (43.6%)	45 (60.8%)	0.024	31 (66.0%)	0.011	14 (51.9%)	0.442
Adverse effects—adjuvant chemotherapy	44 (83.0%)	35 (74.5%)	0.295	24 (82.8%)	1.000	11 (61.1%)	0.099
Neurological	4 (7.5%)	2 (4.3%)	0.681	2 (6.9%)	1.000	0	0.566
Neutropenia	38 (71.7%)	24 (51.1%)	0.034	17 (58.6%)	0.228	7 (38.9%)	0.013
Hepatological	2 (3.8%)	4 (8.5%)	0.416	2 (6.9%)	0.612	2 (11.1%)	0.265
Adverse effects—palliative chemotherapy	67 (83.8%)	41 (71.9%)	0.095	24 (68.6%)	0.065	17 (77.3%)	0.531
Neurological	14(17.5%)	7 (12.3%)	0.403	4 (11.4%)	0.410	3 (13.6%)	1.000
Neutropenia	44 (55.0%)	22 (38.6%)	0.058	11 (31.4%)	0.020	11 (50%)	0.677
Hepatological	5 (6.3%)	6 (10.5%)	0.525	5 (14.3%)	0.170	1 (4.5%)	1.000
Operative complications	5 (7.0%)	3 (5.6%)	1.000	2 (6.3%)	1.000	1 (4.5%)	1.000
Neuroinvasion	43 (79.6%)	35 (87.5%)	0.315	24 (88.9%)	0.365	11 (84.6%)	1.000
Angioinvasion	46 (85.2%)	29 (69.0%)	0.058	21 (72.4%)	0.160	8 (61.5%)	0.110
Grading (1/2/3)	11/51/14	9/39/12	0.964	5/27/7	0.965	4/12/5	0.632
T (1/2/3/4)	2/15/51/5	1/15/34/2	0.689	1/11/19/2	0.519	0/4/15/0	0.825
N (0/1/2)	13/43/16	17/25/11	0.181	9/17/6	0.508	8/8/5	0.121
M (0/1)	56/45	52/22	0.046	32/15	0.145	20/7	0.080
TNM Stage (IA/IB/IIA/IIIB/III/IV)	1/3/5/31/12/45	1/6/6/22/10/21	0.268	1/5/2/15/5/15	0.354	0/1/4/7/5/6	0.156
Localisation	77/9/7/3/2/3	57/4/5/0/4/4	0.475	33/3/5/0/3/3	0.414	24/1/0/0/1/1	0.579
Metastases	29/4/30/3/9	25/6/11/3/3	0.131	16/4/7/2/2	0.219	9/2/4/1/1	0.440
CEA > 5 ng/mL	22 (32.8%)	19 (36.5%)	0.673	15 (40.5%)	0.432	4 (26.7%)	0.765
CA19-9 > 37 IU/mL	51 (56.7%)	38 (58.6%)	0.824	26 (57.8%)	0.902	12 (60.0%)	0.785
CRP/lymphocytes ratio > 1.8	37 (66.1%)	21 (46.7%)	0.050	17 (50.0%)	0.131	4 (36.4%)	0.092
Lymphocytes > 1 × 10 ³ /μL	93 (92.1%)	66 (91.7%)	0.922	42 (89.4%)	0.552	24 (96.0%)	0.687
Haemoglobin > 12 g/dL	63 (63.6%)	51 (70.8%)	0.324	33 (70.2%)	0.434	18 (72.0%)	0.432
Platelets > 400 × 10 ³ /μL	18 (17.8%)	11 (15.3%)	0.659	6 (12.8%)	0.437	5 (20.0%)	0.777
CRP > 5 mg/L	28 (59.0%)	18 (40.0%)	0.316	15 (44.1%)	0.588	3 (27.3%)	0.167
OS	18 (15.7–20.3)	22 (18.4–26.6)	0.050	20 (15.9–24.1)	0.462	23 (16.0–30.0)	0.017
DFS	12 (9.0–15.0)	9 (7.7–10.3)	0.533	9 (4.9–13.1)	0.706	7 (4.9–9.1)	0.580
PFS	5 (3.9–6.1)	6 (4.34–7.6)	0.206	6 (4.6–7.4)	0.389	7 (4.7–9.3)	0.230

Abbreviations: Non-DM—group without diabetes mellitus, DM—diabetes mellitus, T2DM—type 2 diabetes mellitus, NODM—new-onset diabetes mellitus, M—mean, SD—standard deviation, *n*—number, MD—median, 95% CI—95% Confidence Interval, OS—overall survival, DFS—disease-free survival and PFS—progression-free survival. *p* * non-DM vs. DM, *p* ** non-DM vs. T2DM and *p* *** non-DM vs. NODM. Bolded value – value statistically significant.

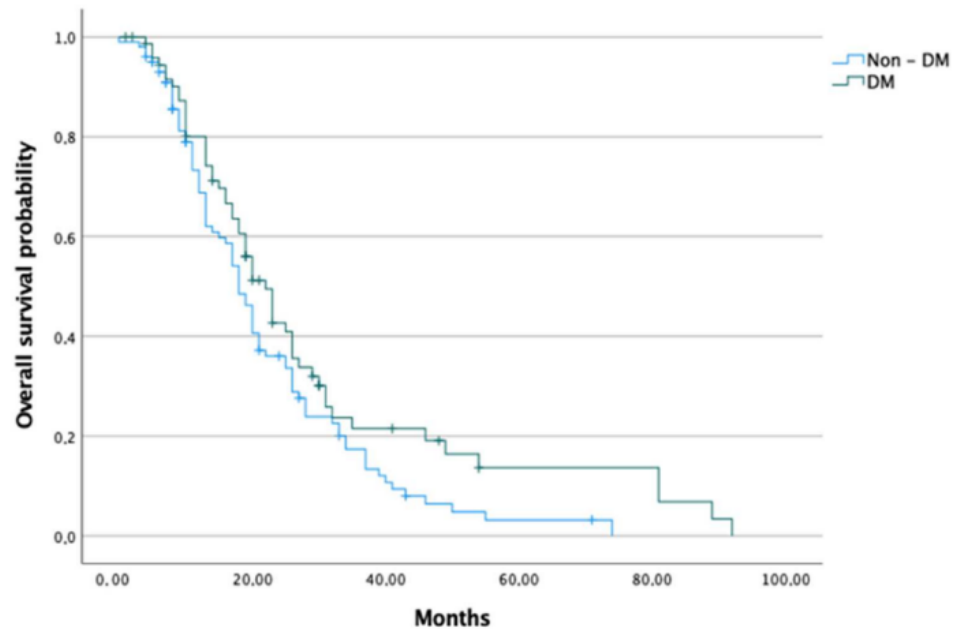


Figure 2. Overall survival of pancreatic cancer patients in DM and non-DM groups.

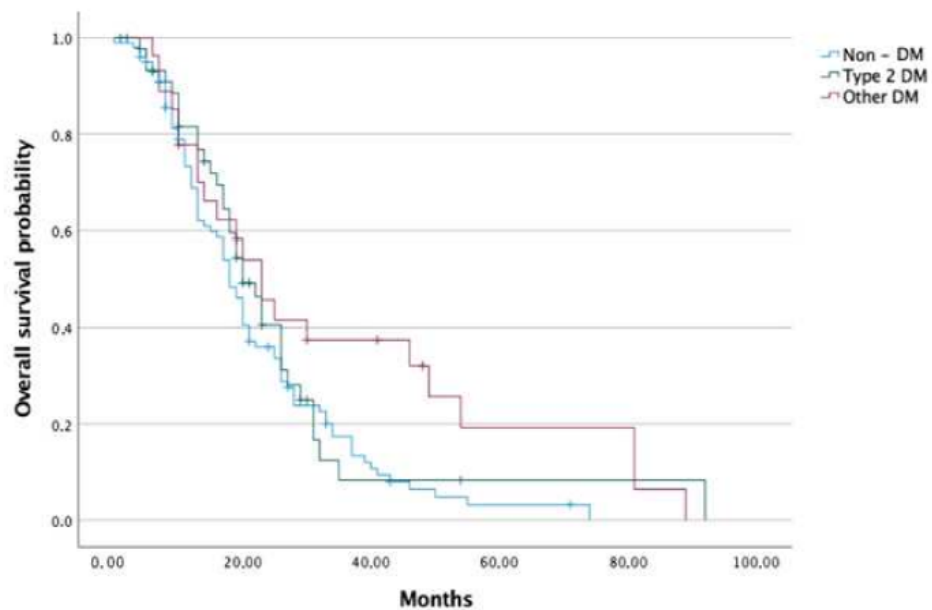


Figure 3. Overall survival of pancreatic cancer patients in the non-DM, T2DM and NODM groups.

No significant differences concerning DFS and PFS were confirmed (Table 1).

In the univariate analysis for survival in all DM patients, nodal involvement (N2 stage) ($p = 0.020$), tumour location ($p = 0.050$), level of CEA ($p = 0.019$), CRP ($p < 0.001$) and CLR ($p = 0.001$) were significantly associated with OS (Table 2). These prognostic factors were analysed further in multivariate Cox regression using the backward method based on Wald statistics. The results are depicted in Table 3. Out of five prognostic factors analysed, the CRP level was the last excluded, meaning it was the strongest predictor of survival in the DM group.

Table 2. Univariate analyses of prognostic factors for overall survival—DM group.

Variable	HR (95% CI)	<i>p</i> -Value
Age (years)	0.986 (0.952–1.021)	0.424
Gender	-	-
Female	Ref	-
Male	1.194 (0.690–2.063)	0.526
Autoimmune disease	0.660 (0.260–1.676)	0.382
Hypertension	0.643 (0.372–1.112)	0.114
T	-	-
T1	Ref	-
T2	0.336 (0.041–2.729)	0.308
T3	0.254 (0.032–1.996)	0.192
T4	0.456 (0.040–5.222)	0.528
N	-	-
N0	Ref	-
N1	1.692 (0.768–3.730)	0.192
N2	3.163 (1.200–8.338)	0.020
M	-	-
M0	Ref	-
M1	1.524 (0.852–2.725)	0.156
TNM stage	-	-
IA	Ref	-
IB	0.310 (0.033–2.862)	0.301
IIA	0.149 (0.015–1.465)	0.103
IIB	0.302 (0.039–2.359)	0.254
III	0.551 (0.067–4.513)	0.579
IV	0.450 (0.058–3.450)	0.449
Angioinvasion	1.193 (0.525–2.712)	0.674
Neuroinvasion	0.563 (0.192–1.653)	0.296
R	-	-
R0	Ref	0.081
R1	1.789 (0.930–3.442)	
Grading	-	-
G1	Ref	-
G2	1.691 (0.659–4.339)	0.275
G3	2.155 (0.711–6.531)	0.175
Tumour site	-	-
Head	Ref	-
Other	1.809 (0.999–3.277)	0.050
Operation type	-	-
Whipple	Ref	-
Other	1.367 (0.688–2.717)	0.372
Vascular reconstruction	1.242 (0.543–2.842)	0.608
Adverse effects—adjuvant chemotherapy	1.521 (0.650–3.557)	0.333
Neutropenia	1.673 (0.792–3.535)	0.178
Hepatological	1.113 (0.263–4.722)	0.883
Adverse effects—palliative chemotherapy	1.025 (0.544–1.931)	0.939
Neutropenia	0.651 (0.356–1.191)	0.163
Hepatological	1.182 (0.418–3.345)	0.751
Neurological	0.490 (0.173–1.386)	0.179
History of other cancers	1.907 (0.838–4.337)	0.124
CEA	1.004 (1.001–1.007)	0.019

Table 2. Cont.

Variable	HR (95% CI)	<i>p</i> -Value
CA 19-9	1.000 (0.999–1.002)	0.059
Lymphocytes	0.956 (0.844–1.082)	0.475
CRP/lymphocytes ratio	1.032 (1.013–1.053)	0.001
Haemoglobin	0.954 (0.720–1.263)	0.741
Platelets	1.001 (0.999–1.003)	0.249
Calcium	0.446 (0.051–3.899)	0.465
CRP	1.017 (1.008–1.025)	<0.001

Abbreviations: Ref–reference. Bolded value–value statistically significant.

Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors for overall survival—DM group.

Variable	HR (95% CI)	<i>p</i> -Value
Step 1		
N	-	-
N0	Ref	-
N1	1.180 (0.182–7.667)	0.862
N2	1.239 (0.126–12.214)	0.854
Tumour site		
Head	Ref	-
Other	1.149 (0.226–5.833)	0.867
CEA	1.006 (0.983–1.030)	0.620
CRP/lymphocytes ratio	0.984 (0.900–1.075)	0.718
CRP	1.027 (0.965–1.092)	0.401
Step 2		
Tumour site		
Head	Ref	-
Other	1.030 (0.352–3.011)	0.957
CEA	1.006 (0.984–1.028)	0.621
CRP/lymphocytes ratio	0.988 (0.917–1.065)	0.756
CRP	1.024 (0.971–1.079)	0.381
Step 3		
CEA	1.005 (0.984–1.028)	0.623
CRP/lymphocytes ratio	0.988 (0.917–1.065)	0.988
CRP	1.024 (0.972–1.079)	0.369
Step 4		
CEA	1.005 (0.984–1.027)	0.633
CRP	1.016 (0.997–1.035)	0.095
Step 5		
CRP	1.017 (1.008–1.025)	<0.001

Abbreviations: Ref–reference. Bolded value–value statistically significant.

In NODM group, only the TNM stage was independent prognostic factor for survival ($p < 0.015$, HR 1.774 95% CI 1.116–2.822) (Table 4). The multivariate analysis was not performed in this case because there was only one statistically significant prognostic factor.

Table 4. Univariate analyses of prognostic factors for overall survival—NODM group.

Variable	HR (95% CI)	<i>p</i> -Value
Age	0.563 (0.229–1.383)	0.210
Gender	-	-
Female	Ref	0.187
Male	0.517 (0.194–1.377)	
Hypertension	0.418 (0.164–1.069)	0.069
Nodal involvement	3.142 (0.808–12.216)	0.098
TNM stage (IA/IB/IIA/IIB/III/IV)	1.774 (1.116–2.822)	0.015
R	-	-
R0	Ref	0.081
R1	1.287 (0.443–3.737)	

Abbreviations: Ref—reference. Bolded value—value statistically significant.

In T2DM group, nodal involvement (N2 stage) ($p = 0.023$), CRP level ($p < 0.001$) and CLR ($p = 0.004$) were significantly associated with OS (Table 5). The results of subsequent multivariate analysis are depicted in Table 6. Out of three prognostic factors analysed, the CRP level again was the last one excluded, meaning it was the strongest predictor of survival in the T2DM group.

Table 5. Univariate analyses of prognostic factors for overall survival—T2DM group.

Variable	HR (95% CI)	<i>p</i> -Value
Age (years)	0.978 (0.926–1.033)	0.426
Gender	-	-
Female	Ref	-
Male	0.898 (0.639–1.263)	0.536
Autoimmune disease	0.962 (0.334–2.771)	0.942
Hypertension	0.732 (0.358–1.500)	0.393
T	-	-
T1	Ref	-
T2	0.268 (0.030–2.383)	0.238
T3	0.196 (0.025–1.702)	0.139
T4	0.358 (0.030–4.325)	0.419
N	-	-
N0	Ref	-
N1	1.383 (0.465–4.111)	0.560
N2	5.342 (1.264–22.564)	0.023
M	-	-
M0	Ref	-
M1	1.524 (0.852–2.725)	0.156
TNM stage	-	-
IA	Ref	-
IB	0.179 (0.017–1.900)	0.154
IIB	0.215 (0.025–1.827)	0.159
III	0.734 (0.079–6.829)	0.786
IV	0.255 (0.029–2.172)	0.211
Angioinvasion	2.023 (0.670–6.109)	0.212
Neuroinvasion	0.865 (0.194–3.863)	0.849
R	-	-
R0	Ref	0.064
R1	2.185 (0.956–4.996)	

Table 5. Cont.

Variable	HR (95% CI)	p-Value
Grading	-	-
G1	Ref	-
G2	2.111 (0.494–9.014)	0.313
G3	1.433 (0.259–7.920)	0.680
Tumour site	-	-
Head	Ref	-
Other	1.705 (0.841–3.454)	0.139
Operation type	-	-
Whipple	Ref	-
Other	1.307 (0.567–3.184)	0.555
Vascular reconstruction	0.877 (0.295–2.606)	0.814
DM treatment	-	-
Insulin	Ref	-
Metformin	0.726 (0.363–1.451)	0.364
Adverse effects—adjuvant chemotherapy	0.833 (0.237–2.934)	0.776
Neutropenia	1.055 (0.376–2.957)	0.919
Adverse effects—palliative chemotherapy	0.745 (0.336–1.650)	0.468
Neutropenia	0.541 (0.215–1.259)	0.191
Hepatological	0.763 (0.228–2.556)	0.662
Neurological	0.224 (0.030–1.669)	0.144
History of other cancers	1.748 (0.695–4.396)	0.235
CEA	1.012 (0.978–1.048)	0.493
Lymphocytes	0.964 (0.840–1.107)	0.607
CRP/lymphocytes ratio	1.013 (1.004–1.022)	0.004
Haemoglobin	0.900 (0.639–1.263)	0.536
Calcium	0.738 (0.050–10.854)	0.825
CRP	1.018 (1.007–1.028)	<0.001

Abbreviations: Ref—reference. Bolded value—value statistically significant.

Table 6. Multivariate analyses of prognostic factors for overall survival—T2DM group.

Variable	HR (95% CI)	p-Value
Step 1		
N	-	-
N0	Ref	-
N1	0.620 (0.169–2.280)	0.472
N2	2.116 (0.390–11.471)	0.385
CRP/lymphocytes ratio	0.998 (0.904–1.102)	0.971
CRP	1.017 (0.950–1.089)	0.629
Step 2		
N	-	-
N0	Ref	-
N1	0.616 (0.177–2.139)	0.445
N2	2.097 (0.416–10.562)	0.370
CRP	1.016 (0.995–1.037)	0.134
Step 3		
CRP	1.018 (1.007–1.028)	<0.001

Abbreviations: Ref—reference. Bolded value—value statistically significant.

4. Discussion

Our study focused on various aspects to characterize patients with both DM and PC. We investigated not only oncological variables but also pathological and surgical ones. In the analysis, we incorporated data about chemotherapy schemes with side effects and also DM medicaments. Pancreatic cancer and DM are bidirectionally associated—DM is proved to be both the cause and consequence of PDAC [13]. In the analysed sample, 42.3% of patients developed DM—type 2 before the PDAC diagnosis or new-onset DM after the surgery. These results are in line with previous ones, in which the prevalence of DM among PDAC patients is estimated to reach 40–65% [11]. Except for PDAC, the prevalence of diabetes in other malignancies is similar to that of healthy controls [14]. Various mechanisms are responsible for the strong correlation between DM and PDAC. Clinical studies proved that the β cell response (measured by response to an oral glucose load, hyperglycaemic clamp or glucagon stimulation) is impaired in patients with PDAC [14]. Insulin released by β cells might indirectly promote carcinogenesis via acting on the growth hormone/insulin-like growth factor (GH/IGF) axis and increasing levels of free and bioactive insulin-like growth factor-1 (IGF-1) [15]. Both insulin and redundant IGF-1 reveal trophic effects on insulin receptors on acinar cells and IGF-I receptors present in any nearby cells, including transformed ones. As a result, insulin and IGF-1 promote their survival and proliferation, thus possibly contributing to the observed increased risk of developing PDAC [16]. Moreover, inadequate glycaemic control leads to producing increased levels of advanced glycation end products (AGE). AGE activate their receptors, which bind certain other ligands (inflammatory cytokines and S100 family) that are implicated in inflammation and PDAC progression [17].

Our study revealed no significant differences in the pathological variables between DM and non-DM groups. In the study by Hank et al. [18] (2019) conducted on patients undergoing pancreatic resection, diabetic patients had significantly larger tumours, increased lymph-node involvement and higher rates of perineural and lympho-vascular invasion. Chu et al. [19] (2010) proved tumour size as the only pathological variable differentiating DM and non-DM groups. Ben et al. [20] (2012) detected that the percentage of cases with neural invasion in those with DM was significantly higher than those without DM.

Oncological patients with pre-existing diabetes have 50% higher post-operative mortality rates, probably due to greater inflammation risk [19,21]. On the other hand, consistently with previous findings, in this study, DM was not associated with a higher rate of post-surgical complications [18,22,23]. However, Chu et al. [22] (2010) suggested that the role of PDAC-associated DM as a risk factor for postresection pancreatic fistula should be further explored, as in their study DM patients had a significantly higher likelihood of developing fistulas. Pancreatic cancer related-DM improves after the resection of tumour mass despite surgical removal of a variable amount of pancreatic tissue, which supports the hypothesis that pancreatic carcinoma cells induce DM themselves [6].

Reports concerning the exact impact of DM on the overall survival of patients with PC are ambiguous. Our study revealed that patients with DM had significantly higher median OS than those without DM. After subdividing patients into those receiving adjuvant or palliative chemotherapy, DM positively impacted survival only among patients with advanced disease. However, DM treatment with neither insulin nor metformin served as a prognostic factor for OS. Numerous studies suggested that DM is associated with reduced OS [6,18,20,24–26]. On the contrary, other studies proved that DM does not affect pancreatic cancer OS or even improve survival [27–31]. The meta-analysis conducted by Mao et al. [12] (2015) suggested the negative effect of DM on survival primarily among patients with resectable tumours but not in those with late-stage disease. Chu et al. [19] proved that compared with non-DM, NODM was independently associated with survival reduction after PDAC resection; nevertheless, a reduction in patients with longstanding DM versus those without DM turned out to be no longer statistically significant. Choi et al. [32] (2016) revealed that individuals with advanced PC and DM tend to survive longer than those without DM. They linked this phenomenon to metformin usage, which conferred a prognostic benefit. Moreover, in the paper introduced during the 2013 ASCO Annual Meeting I, it was suggested that in

patients with advanced tumours, recent-onset DM and metformin treatment are positive prognostic indicators associated with longer OS [33]. Various preclinical studies demonstrated a positive impact of metformin on PC through increasing the chemosensitivity of PC cells to gemcitabine [34], presenting an anti-tumour effect in combination with liraglutide [35] synergistically with pitavastatin activating apoptosis and autophagy in PC cells [36], or finally inhibiting tumour growth, and prolonging the overall survival in mice model [37]. Concerning insulin, the recent study by Pretta et al. [38] (2021) revealed that insulin-treated patients compared with non-DM had a significantly increased survival in the multivariate analysis. The role of insulin in carcinogenesis is disputed. According to preclinical and clinical trials, it is generally considered to promote tumour growth; however, there is no unanimity, as Pircher et al. [39] (2018) proved that insulin might suppress the activation of mTOR and inhibit tumour growth.

Several studies reported that tumour sites influenced survival. Our study aligns with these findings and confirms that patients with PDAC located in the head have a worse prognosis. The various analysis also suggested that pancreatic body and tail locations were independent indicators for better survival [40,41]. It might be linked to the pancreatic head's more complex lymphatic drainage system and is more frequently associated with higher nodal involvement [42,43]. Moreover, it could be correlated with intervention differences. The resection of distal pancreatic tumours is safer and more feasible [44]. Body or tail location does not lead to malignant biliary obstruction and thus is not associated with potential biliary drainage and further complications delaying appropriate surgery [45]. Contrastingly, a few studies suggested better outcomes among patients with head tumours. The authors explained it with an additional period resulting from an earlier diagnosis rather than tumour biology or differences in interventions [41].

Neuropathy is a common adverse effect associated with gemcitabine-nab-paclitaxel and mFOLFIRINOX chemotherapy schemes [46,47]. On the other hand, DM is the most common cause of autonomic neuropathy; nevertheless, the pathophysiology of diabetic neuropathy is not fully understood, and its aetiology seems to be multifactorial [48]. Interestingly, our study revealed that patients with DM are not more likely to develop neuropathy as a side effect of palliative chemotherapy. To our best knowledge, this is the first analysis comparing the prevalence of neuropathy as a chemotherapy's side effect between patients with and without DM. Some studies confirmed only a significantly higher prevalence of perineural invasion among patients with DM [19,49]. Jian et al. [50] (2020) analysed genes associated with PDAC and involved in diabetic neuropathy progression. They selected matrix metalloproteinase-9 (MMP9) as a prognostic marker for pancreatic cancer and possible adjustment to the treatment of diabetes, pancreatic cancer and associated neuropathy.

The risk of PDAC declines with the increasing duration of DM [15]. This phenomenon might be linked to possible lifestyle changes and selected glucose-lowering medication usage. Various epidemiologic studies confirmed the association of metformin use with a reduced incidence of PDAC among patients with DM; however, the published reports seem to not be universally consistent [51]. Its anticancer effect might be associated with direct actions on transformed pancreatic cells and systemic actions. Metformin inhibits synthesis of mitochondrial adenosine triphosphate (ATP), leading to insufficient energy production. As a result, it increases cellular adenosine monophosphate/adenosine triphosphate (AMP/ATP) and adenosine diphosphate/adenosine triphosphate (ADP/ATP) ratios and activates AMP-activated protein kinase (AMPK). Stimulated AMPK inhibits the synthesis of macromolecules essential for further cell growth and inhibits the mechanistic target-of-rapamycin complex (mTORc), responsible for activating various cellular pathways [52,53]. Lower blood glucose leads to decreased mitogenic insulin secretion and further attenuates cell division [54]. In the studies conducted on genetic mice models, metformin inhibited cancer initiation, suppressed chronic pancreatitis-induced tumorigenesis and presented promising therapeutic effect in PDAC [37,55,56].

Various studies confirm that cancer progression is stimulated by systemic and local inflammatory reactions [57]. The immune system might suppress tumour development

or progression by destroying cells with mutations; however, it can also promote pancreatic cancer progression by establishing favourable conditions for immunosuppression and further metastasis [58]. In terms of pancreatic cancer, one of the widely described inflammation-based parameters is CRP/albumin ratio (CAR). CAR was established as a strong prognostic and predictive factor in resectable and advanced tumours [59–61]. Lately, Fan et al. [62] (2020) have suggested elevated CLR as an independent risk factor for poor OS among PDAC patients. Another study by Strijker et al. [63] (2021) detected that CRP combined with CA19-9, albumin and LDH had a prognostic value, which was at least similar to that of ECOG performance status. The level of CLR is suspected to reflect the state of equilibrium between the systemic inflammatory and immunologic response. In our study, both higher CLR and higher CRP levels alone were significantly associated with worse OS among all patients with DM. Our multivariate analysis suggested CRP level as the strongest predictor of survival. CRP was previously claimed to associate with survival and cachexia among patients with PDAC [64,65]. Although some analyses also suggest that a reduced number of circulating white blood cells might present prognostic implications in PDAC patients, in our study, leukopenia alone revealed no correlation with survival [66].

Our analysis revealed that among patients with PDAC, those with DM are significantly more likely to develop hypertension, which is consistent with known risk factors for type II DM. Epidemiological studies have proven that metabolic syndrome and its components (hypertension, insulin resistance, central obesity, decreased levels of high-density lipoproteins (HDL) cholesterol and elevated triglyceride levels) may independently or in combination increase the risk of many types of cancer, including PDAC [67,68]. Moreover, some studies suggest that obesity significantly reduces OS among PDAC patients [23]. Our study did not include BMI in the analysis to compare. Xia et al. [69] (2020) suggested a potential joint effect of CRP and metabolic syndrome in pancreas tumorigenesis. The disruption of the inflammatory system is involved in the development of pancreatic cancer, and metabolic syndrome is related to pancreatic cancer risk, with diabetes being the critical component [70]. Elevated CRP was proven to be positively associated with the presence of the metabolic syndrome.

This study meets with some limitations. Firstly, it was a single-centre study. The juxtaposition of results obtained in the different clinical centres would present a broader view of the discussed subject. Secondly, it is a retrospective study and thus may present some potential selection bias. The duration of DM was not directly reported due to the encountered lack in the past medical history. Nonetheless, we firmly believe that outcomes acquired in our centre are a meaningful puzzle piece in the knowledge concerning the relationship between diabetes mellitus and pancreatic cancer.

5. Conclusions

Diabetes mellitus is prevalent among patients with pancreatic cancer. The results concerning DM impact on PDAC patients' survival are contradictory; however, in our study, patients with DM receiving palliative chemotherapy had significantly higher median OS than those without DM. Regarding adjuvant chemotherapy, no difference in survival between non-DM and DM groups was detected; nevertheless, we have observed that the NODM patients had a significantly longer median OS than the non-DM patients. Among variables influencing survival, TNM stage, nodal involvement, tumour site, levels of CEA and CRP were confirmed, with CRP level being the strongest one. As an adverse effect of chemotherapy, neutropenia affects patients with DM less often. The increased comprehension of the mechanisms of the relationship between DM and pancreatic cancer needs further research, which might provide avenues for developing novel preventive and therapeutic strategies.

Author Contributions: Conceptualization, A.B.-K., M.F., D.K. and A.D.; Data curation, M.F., D.K. and A.D.; Formal analysis, A.M., E.W., A.C. and A.D.; Funding acquisition, A.B.-K., A.D., A.C. and T.B.; Investigation, A.B.-K., M.F., D.K. and A.D.; Methodology, M.F., A.M., E.W., A.C. and T.B.; Supervision, A.B.-K. and A.D.; Validation, A.B.-K., M.D., A.N.-G. and A.D.; Writing—original draft, A.B.-K., M.F., D.K., A.M., E.W. and A.D.; Writing—review and editing, A.B.-K., M.F., M.D., A.N.-G., A.C., T.B. and A.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Medical University of Warsaw, grant number PW/Z/1/1/20(1).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and acknowledged by the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (AKBE/144/2022).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

PDAC	Pancreatic ductal adenocarcinoma
PC	Pancreatic cancer
DM	Diabetes mellitus
NODM	New-onset diabetes mellitus
T2DM	Type 2 DM
OS	Overall survival
ICD-10	The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
CSK	Central Clinical Hospital
MSWiA	Ministry of Interior and Administration
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
non-DM	Group without diabetes mellitus
OGTT	Oral glucose tolerance test
AJCC	American Joint Cancer Committee
CT	Computed tomography
SD	Standard deviation
HR	Hazard ratio
CRP	C reactive protein
CLR	CRP/lymphocytes ratio
M	Mean
<i>n</i>	Number
MD	Median
95% CI	95% Confidence Interval
DFS	Disease-free survival
PFS	Progression-free survival
CEA	Carcino-embryonic antigen
CA19-9	Carbohydrate antigen 19-9
TNM	TNM Classification of Malignant Tumors
T	Tumour size
N	Lymph nodal involvement
M	Distant metastasis
R	Resection margin
GH/IGF	Growth hormone/insulin-like growth factor
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
AGE	Advanced glycation end products
ASCO	American Society of Clinical Oncology
mTOR	The mammalian target of rapamycin
mFOLFIRINOX	A chemotherapy regimen: FOL—folinic acid
F	Fluorouracil (5-FU)
IRIN	Irinotecan
OX	Oxaliplatin
MMP9	Matrix metalloproteinase-9
AMP/ATP	Adenosine monophosphate/adenosine triphosphate
ADP/ATP	Adenosine diphosphate/adenosine triphosphate
AMPK	AMP-activated protein kinase
CAR	CRP/albumin ratio
HDL	High-density lipoproteins

References

- Khalaf, N.; El-Serag, H.B.; Abrams, H.R.; Thrift, A.P. Burden of Pancreatic Cancer: From Epidemiology to Practice. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *19*, 876–884. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Fuchs, H.E.; Jemal, A. Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin.* **2021**, *71*, 7–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kleeff, J.; Korc, M.; Apte, M.; La Vecchia, C.; Johnson, C.D.; Biankin, A.V.; Neale, R.E.; Tempero, M.; Tuveson, D.A.; Hruban, R.H.; et al. Pancreatic cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2016**, *2*, 16022. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wangjam, T.; Zhang, Z.; Zhou, X.C.; Lyer, L.; Faisal, F.; Soares, K.C.; Fishman, E.; Hruban, R.H.; Herman, J.M.; Laheru, D.; et al. Resected pancreatic ductal adenocarcinomas with recurrence limited in lung have a significantly better prognosis than those with other recurrence patterns. *Oncotarget* **2015**, *6*, 36903–36910. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hidalgo, M. Pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 1605–1617. [[CrossRef](#)]
- Khadka, R.; Tian, W.; Hao, X.; Koirala, R. Risk factor, early diagnosis and overall survival on outcome of association between pancreatic cancer and diabetes mellitus: Changes and advances, a review. *Int. J. Surg.* **2018**, *52*, 342–346. [[CrossRef](#)]
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **2014**, *37* (Suppl. S1), S81–S90. [[CrossRef](#)]
- Gallo, M.; Adinolfi, V.; Morviducci, L.; Acquati, S.; Tuveri, E.; Ferrari, P.; Zatelli, M.C.; Faggiano, A.; Argentiero, A.; Natalicchio, A.; et al. Early prediction of pancreatic cancer from new-onset diabetes: An Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *ESMO Open* **2021**, *6*, 100155. [[CrossRef](#)]
- Menini, S.; Iacobini, C.; Vitale, M.; Pesce, C.; Pugliese, G. Diabetes and Pancreatic Cancer—A Dangerous Liaison Relying on Carbonyl Stress. *Cancers* **2021**, *13*, 313. [[CrossRef](#)]
- Scholten, L.; Mungroop, T.H.; Haijink, S.A.L.; Issa, Y.; van Rijssen, L.B.; Koerkamp, B.G.; van Eijck, C.H.; Busch, O.R.; DeVries, J.H.; Besselink, M.G. New-onset diabetes after pancreatoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Surgery* **2018**, *164*, 6–16. [[CrossRef](#)]
- Lee, W.; Yoon, Y.S.; Han, H.S.; Cho, J.Y.; Choi, Y.; Jang, J.Y.; Choi, H. Prognostic relevance of preoperative diabetes mellitus and the degree of hyperglycemia on the outcomes of resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* **2016**, *113*, 203–208. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mao, Y.; Tao, M.; Jia, X.; Xu, H.; Chen, K.; Tang, H.; Li, D. Effect of Diabetes Mellitus on Survival in Patients with Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 17102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Li, J.; Cao, G.; Ma, Q.; Liu, H.; Li, W.; Han, L. The bidirectional interaction between pancreatic cancer and diabetes. *World J. Surg. Oncol.* **2012**, *10*, 171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Perera, C.J.; Falasca, M.; Chari, S.T.; Greenfield, J.R.; Xu, Z.; Pirola, R.C.; Wilson, J.S.; Apte, M.V. Role of Pancreatic Stellate Cell-Derived Exosomes in Pancreatic Cancer-Related Diabetes: A Novel Hypothesis. *Cancers* **2021**, *13*, 5224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pizzato, M.; Turati, F.; Rosato, V.; La Vecchia, C. Exploring the link between diabetes and pancreatic cancer. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* **2019**, *19*, 681–687. [[CrossRef](#)]
- Andersen, D.K.; Korc, M.; Petersen, G.M.; Eibl, G.; Li, D.; Rickels, M.R.; Chari, S.T.; Abbruzzese, J.L. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes* **2017**, *66*, 1103–1110. [[CrossRef](#)]
- Leclerc, E.; Vetter, S.W. The role of S100 proteins and their receptor RAGE in pancreatic cancer. *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1852*, 2706–2711. [[CrossRef](#)]
- Hank, T.; Sandini, M.; Qadan, M.; Weniger, M.; Ciprani, D.; Li, A.; Ferrone, C.R.; Warshaw, A.L.; Lillemoe, K.D.; Fernández-Del Castillo, C. Diabetes mellitus is associated with unfavorable pathologic features, increased postoperative mortality, and worse long-term survival in resected pancreatic cancer. *Pancreatology* **2020**, *20*, 125–131. [[CrossRef](#)]
- Chu, C.K.; Mazo, A.E.; Goodman, M.; Egnatashvili, V.; Sarmiento, J.M.; Staley, C.A.; Galloway, J.R.; Adsay, N.V.; Jacobs, S.; Kooby, D.A. Preoperative diabetes mellitus and long-term survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* **2010**, *17*, 502–513. [[CrossRef](#)]
- Ben, Q.; Xu, M.; Jiang, Y.; Yuan, Y.; Wang, K.; Fang, J.; Li, Z. Clinical profiles and long-term outcomes of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2012**, *28*, 169–176. [[CrossRef](#)]
- Barone, B.B.; Yeh, H.C.; Snyder, C.F.; Peairs, K.S.; Stein, K.B.; Derr, R.L.; Wolff, A.C.; Brancati, F.L. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 931–939. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chu, C.K.; Mazo, A.E.; Sarmiento, J.M.; Staley, C.A.; Adsay, N.V.; Umpierrez, G.E.; Kooby, D.A. Impact of diabetes mellitus on perioperative outcomes after resection for pancreatic adenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* **2010**, *210*, 463–473. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Li, D.; Mao, Y.; Chang, P.; Liu, C.; Hassan, M.M.; Yeung, S.J.; Abbruzzese, J.L. Impacts of new-onset and long-term diabetes on clinical outcome of pancreatic cancer. *Am. J. Cancer Res.* **2015**, *5*, 3260–3269. [[PubMed](#)]
- Yuan, C.; Rubinson, D.A.; Qian, Z.R.; Wu, C.; Kraft, P.; Bao, Y.; Ogino, S.; Ng, K.; Clancy, T.E.; Swanson, R.S.; et al. Survival among patients with pancreatic cancer and long-standing or recent-onset diabetes mellitus. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 29–35. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Shen, H.; Zhan, M.; Wang, W.; Yang, D.; Wang, J. Impact of diabetes mellitus on the survival of pancreatic cancer: A meta-analysis. *Onco. Targets Ther.* **2016**, *9*, 1679–1688. [[CrossRef](#)]

26. Goldstein, M.R.; Mascitelli, L.; Pezzetta, F. Obesity and survival among patients with pancreatic cancer. *JAMA* **2009**, *302*, 1752, author reply 1752–1753. [\[CrossRef\]](#)
27. Karlin, N.J.; Amin, S.B.; Kosiorek, H.E.; Buras, M.R.; Verona, P.M.; Cook, C.B. Survival and glycemic control outcomes among patients with coexisting pancreatic cancer and diabetes mellitus. *Future Sci. OA* **2018**, *4*, Fso291. [\[CrossRef\]](#)
28. Tseng, C.M.; Wang, H.H.; Wang, W.L.; Lee, C.T.; Tai, C.M.; Tseng, C.H.; Chen, C.C.; Tsai, Y.N.; Sun, M.S.; Hsu, Y.C. Prognostic Impact of Diabetes Mellitus on Overall Survival in A Nationwide Population-Based Cohort of Patients with Pancreatic Cancer. *Endocr. Pract.* **2020**, *26*, 707–713. [\[CrossRef\]](#)
29. Olson, S.H.; Chou, J.F.; Ludwig, E.; O'Reilly, E.; Allen, P.J.; Jarnagin, W.R.; Bayuga, S.; Simon, J.; Gonen, M.; Reisacher, W.R.; et al. Allergies, obesity, other risk factors and survival from pancreatic cancer. *Int. J. Cancer* **2010**, *127*, 2412–2419. [\[CrossRef\]](#)
30. Mizuno, S.; Nakai, Y.; Isayama, H.; Takahara, N.; Miyabayashi, K.; Yamamoto, K.; Kawakubo, K.; Mohri, D.; Kogure, H.; Sasaki, T.; et al. Diabetes is a useful diagnostic clue to improve the prognosis of pancreatic cancer. *Pancreatolgy* **2013**, *13*, 285–289. [\[CrossRef\]](#)
31. Barone, B.B.; Yeh, H.C.; Snyder, C.F.; Peairs, K.S.; Stein, K.B.; Derr, R.L.; Wolff, A.C.; Brancati, F.L. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* **2008**, *300*, 2754–2764. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Choi, Y.; Kim, T.Y.; Oh, D.Y.; Lee, K.H.; Han, S.W.; Im, S.A.; Kim, T.Y.; Bang, Y.J. The Impact of Diabetes Mellitus and Metformin Treatment on Survival of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy. *Cancer Res. Treat* **2016**, *48*, 171–179. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Oh, D.-Y.; Choi, Y.; Kim, T.-Y.; Lee, K.-H.; Han, S.-W.; Im, S.-A.; Kim, T.-Y.; Bang, Y.-J. The impact of diabetes mellitus and metformin on survival of patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31*, 4044. [\[CrossRef\]](#)
34. Gu, Y.; Zhang, B.; Gu, G.; Yang, X.; Qian, Z. Metformin Increases the Chemosensitivity of Pancreatic Cancer Cells to Gemcitabine by Reversing EMT Through Regulation DNA Methylation of miR-663. *Onco. Targets Ther.* **2020**, *13*, 10417–10429. [\[CrossRef\]](#)
35. Lu, R.; Yang, J.; Wei, R.; Ke, J.; Tian, Q.; Yu, F.; Liu, J.; Zhang, J.; Hong, T. Synergistic anti-tumor effects of liraglutide with metformin on pancreatic cancer cells. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0198938. [\[CrossRef\]](#)
36. Chen, Y.H.; Huang, Y.C.; Yang, S.F.; Yen, H.H.; Tsai, H.D.; Hsieh, M.C.; Hsiao, Y.H. Pitavastatin and metformin synergistically activate apoptosis and autophagy in pancreatic cancer cells. *Environ. Toxicol.* **2021**, *36*, 1491–1503. [\[CrossRef\]](#)
37. Chen, K.; Qian, W.; Jiang, Z.; Cheng, L.; Li, J.; Sun, L.; Zhou, C.; Gao, L.; Lei, M.; Yan, B.; et al. Metformin suppresses cancer initiation and progression in genetic mouse models of pancreatic cancer. *Mol. Cancer* **2017**, *16*, 131. [\[CrossRef\]](#)
38. Pretta, A.; Ziranu, P.; Puzzone, M.; Lai, E.; Orsi, G.; Liscia, N.; Molinaro, E.; Mariani, S.; Riggi, L.; Rovesti, G.; et al. Retrospective survival analysis in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma with insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Tumori* **2021**, *107*, 550–555. [\[CrossRef\]](#)
39. Pircher, A.; Zieher, M.; Eigentler, A.; Pichler, R.; Schäfer, G.; Fritz, J.; Puhr, M.; Steiner, E.; Horninger, W.; Klocker, H.; et al. Antidiabetic drugs influence molecular mechanisms in prostate cancer. *Cancer Biol. Ther.* **2018**, *19*, 1153–1161. [\[CrossRef\]](#)
40. Winer, L.K.; Dhar, V.K.; Wima, K.; Morris, M.C.; Lee, T.C.; Shah, S.A.; Ahmad, S.A.; Patel, S.H. The Impact of Tumor Location on Resection and Survival for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J. Surg. Res.* **2019**, *239*, 60–66. [\[CrossRef\]](#)
41. Meng, Z.; Cao, M.; Zhang, Y.; Liu, Z.; Wu, S.; Wu, H. Tumor location as an indicator of survival in T1 resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *BMC Gastroenterol.* **2019**, *19*, 59. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Sohn, T.A.; Yeo, C.J.; Cameron, J.L.; Koniaris, L.; Kaushal, S.; Abrams, R.A.; Sauter, P.K.; Coleman, J.; Hruban, R.H.; Lillemoe, K.D. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: Results, outcomes, and prognostic indicators. *J. Gastrointest. Surg.* **2000**, *4*, 567–579. [\[CrossRef\]](#)
43. Tol, J.A.; Gouma, D.J.; Bassi, C.; Dervenis, C.; Montorsi, M.; Adham, M.; Andrén-Sandberg, A.; Asbun, H.J.; Bockhorn, M.; Büchler, M.W.; et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* **2014**, *156*, 591–600. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Roch, A.M.; Singh, H.; Turner, A.P.; Ceppa, E.P.; House, M.G.; Zyromski, N.J.; Nakeeb, A.; Schmidt, C.M. Extended distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma with splenic vein thrombosis and/or adjacent organ invasion. *Am. J. Surg.* **2015**, *209*, 564–569. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. van der Gaag, N.A.; Rauws, E.A.; van Eijck, C.H.; Bruno, M.J.; van der Harst, E.; Kubben, F.J.; Gerritsen, J.J.; Greve, J.W.; Gerhards, M.F.; de Hingh, I.H.; et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 129–137. [\[CrossRef\]](#)
46. Von Hoff, D.D.; Ervin, T.; Arena, F.P.; Chiorean, E.G.; Infante, J.; Moore, M.; Seay, T.; Tjulandin, S.A.; Ma, W.W.; Saleh, M.N.; et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 1691–1703. [\[CrossRef\]](#)
47. Zhang, B.; Zhou, F.; Hong, J.; Ng, D.M.; Yang, T.; Zhou, X.; Jin, J.; Zhou, E.; Chen, P.; Xu, Y. The role of FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* **2021**, *19*, 182. [\[CrossRef\]](#)
48. Freeman, R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb. Clin. Neurol.* **2014**, *126*, 63–79. [\[CrossRef\]](#)
49. Sahin, I.H.; Shama, M.A.; Tanaka, M.; Abbruzzese, J.L.; Curley, S.A.; Hassan, M.; Li, D. Association of diabetes and perineural invasion in pancreatic cancer. *Cancer Med.* **2012**, *1*, 357–362. [\[CrossRef\]](#)
50. Jian, L.; Yang, G. Identification of Key Genes Involved in Diabetic Peripheral Neuropathy Progression and Associated with Pancreatic Cancer. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* **2020**, *13*, 463–476. [\[CrossRef\]](#)

51. Eibl, G.; Rozengurt, E. Metformin: Review of epidemiology and mechanisms of action in pancreatic cancer. *Cancer Metastasis Rev.* **2021**, *40*, 865–878. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Hardie, D.G.; Ross, F.A.; Hawley, S.A. AMPK: A nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2012**, *13*, 251–262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Broadhurst, P.J.; Hart, A.R. Metformin as an Adjunctive Therapy for Pancreatic Cancer: A Review of the Literature on Its Potential Therapeutic Use. *Dig. Dis. Sci.* **2018**, *63*, 2840–2852. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. De Souza, A.; Khawaja, K.I.; Masud, F.; Saif, M.W. Metformin and pancreatic cancer: Is there a role? *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2016**, *77*, 235–242. [[CrossRef](#)]
55. Duan, W.; Chen, K.; Jiang, Z.; Chen, X.; Sun, L.; Li, J.; Lei, J.; Xu, Q.; Ma, J.; Li, X.; et al. Desmoplasia suppression by metformin-mediated AMPK activation inhibits pancreatic cancer progression. *Cancer Lett.* **2017**, *385*, 225–233. [[CrossRef](#)]
56. Ren, D.; Qin, G.; Zhao, J.; Sun, Y.; Zhang, B.; Li, D.; Wang, B.; Jin, X.; Wu, H. Metformin activates the STING/IRF3/IFN- β pathway by inhibiting AKT phosphorylation in pancreatic cancer. *Am. J. Cancer Res.* **2020**, *10*, 2851–2864.
57. Elinav, E.; Nowarski, R.; Thaiss, C.A.; Hu, B.; Jin, C.; Flavell, R.A. Inflammation-induced cancer: Crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat. Rev. Cancer* **2013**, *13*, 759–771. [[CrossRef](#)]
58. Ren, B.; Cui, M.; Yang, G.; Wang, H.; Feng, M.; You, L.; Zhao, Y. Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer. *Mol. Cancer* **2018**, *17*, 108. [[CrossRef](#)]
59. Arakawa, Y.; Miyazaki, K.; Yoshikawa, M.; Yamada, S.; Saito, Y.; Ikemoto, T.; Imura, S.; Morine, Y.; Shimada, M. Value of the CRP-albumin ratio in patients with resectable pancreatic cancer. *J. Med. Investig.* **2021**, *68*, 244–255. [[CrossRef](#)]
60. Fan, Z.; Fan, K.; Gong, Y.; Huang, Q.; Yang, C.; Cheng, H.; Jin, K.; Ni, Q.; Yu, X.; Luo, G.; et al. The CRP/Albumin Ratio Predicts Survival And Monitors Chemotherapeutic Effectiveness In Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *Cancer Manag. Res.* **2019**, *11*, 8781–8788. [[CrossRef](#)]
61. Liu, Z.; Jin, K.; Guo, M.; Long, J.; Liu, L.; Liu, C.; Xu, J.; Ni, Q.; Luo, G.; Yu, X. Prognostic Value of the CRP/Alb Ratio, a Novel Inflammation-Based Score in Pancreatic Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **2017**, *24*, 561–568. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Fan, Z.; Luo, G.; Gong, Y.; Xu, H.; Qian, Y.; Deng, S.; Huang, Q.; Yang, C.; Cheng, H.; Jin, K.; et al. Prognostic Value of the C-Reactive Protein/Lymphocyte Ratio in Pancreatic Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **2020**, *27*, 4017–4025. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Strijker, M.; van Veldhuisen, E.; van der Geest, L.G.; Busch, O.R.; Bijlsma, M.F.; Haj Mohammad, N.; Homs, M.Y.; van Hooft, J.E.; Verheij, J.; de Vos-Geelen, J.; et al. Readily available biomarkers predict poor survival in metastatic pancreatic cancer. *Biomarkers* **2021**, *26*, 325–334. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Moses, A.G.; Maingay, J.; Sangster, K.; Fearon, K.C.; Ross, J.A. Pro-inflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with advanced pancreatic cancer: Relationship to acute phase response and survival. *Oncol. Rep.* **2009**, *21*, 1091–1095. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Haas, M.; Heinemann, V.; Kullmann, F.; Laubender, R.P.; Klose, C.; Bruns, C.J.; Holdenrieder, S.; Modest, D.P.; Schulz, C.; Boeck, S. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: Results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2013**, *139*, 681–689. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Padoan, A.; Plebani, M.; Basso, D. Inflammation and Pancreatic Cancer: Focus on Metabolism, Cytokines, and Immunity. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 676. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Alberti, K.G.; Zimmet, P.; Shaw, J. Metabolic syndrome—A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* **2006**, *23*, 469–480. [[CrossRef](#)]
68. You, L.; Ning, L.; Xie, W.; Lang, J.; Huang, Y. Metabolic syndrome and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* **2018**, *5*. [[CrossRef](#)]
69. Xia, B.; He, Q.; Pan, Y.; Gao, F.; Liu, A.; Tang, Y.; Chong, C.; Teoh, A.Y.B.; Li, F.; He, Y.; et al. Metabolic syndrome and risk of pancreatic cancer: A population-based prospective cohort study. *Int. J. Cancer* **2020**, *147*, 3384–3393. [[CrossRef](#)]
70. Rosato, V.; Tavani, A.; Bosetti, C.; Pelucchi, C.; Talamini, R.; Polesel, J.; Serraino, D.; Negri, E.; La Vecchia, C. Metabolic syndrome and pancreatic cancer risk: A case-control study in Italy and meta-analysis. *Metabolism* **2011**, *60*, 1372–1378. [[CrossRef](#)]

The prevalence and impact of overweight and hypertension among patients with pancreatic cancer

Marta Fudalej^{1,2,*}, Izabella Cichowska³, Anna Badowska-Kozakiewicz¹, Andrzej Deptała^{1,2}

¹Department of Oncology Propaedeutics, Medical University of Warsaw, Poland

²Department of Oncology, National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration, Warsaw, Poland

³Department of Pathology, Military Institute of Medicine — National Research Institute, Warsaw, Poland

Abstract

Introduction. Pancreatic cancer (PC) remains one of the most deadly malignancies with rising incidence. As therapeutical options seem unsatisfactory, great effort should be put into identifying and reducing risk factors as well as distinguishing possible factors influencing patient outcomes. The study aimed to describe the prevalence of overweight and hypertension among PC patients, analyse the possible association between overweight, hypertension and clinicopathological factors and distinguish variables influencing survival.

Material and methods. A retrospective analysis of medical records was performed. The study was designed in two branches: (1) the comparison of patients with hypertension (HTN group) and without; (2) the comparison of patients with BMI ≥ 25 and patients with BMI < 25 . Statistical analysis with the usage of appropriate tests was conducted.

Results. No differences in survival between studied groups in the two branches were determined, even after subdividing into adjuvant and palliative types of treatment. Patients with HTN were more likely to be older, have diabetes and be diagnosed without distant metastases. BMI, ACEIs/ARBs use, diabetes, CRP/lymphocyte ratio (CLR) and AJCC IIb stage influenced survival. Patients with overweight/obesity were more likely to have an autoimmune disease, metastases in ≥ 4 lymph nodes (N2), tumour size between 2 and 4 cm (T2) and experience neutropenia as side effect of palliative chemotherapy. Higher BMI and CRP level influenced survival.

Conclusions. The exact effect of ACEIs/ARBs on cancerogenesis should be further studied. CLR appears to be a feasible marker for prognosis in PC.

Keywords: oncology, pancreatic cancer, hypertension, obesity

Introduction

Pancreatic cancer (PC) remains one of the most deadly malignancies with a rising incidence. According to the 2020 Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) report, PC accounts for almost as many deaths as cases and is currently the seventh leading cause of cancer death [1]. The incidence is projected to increase,

reflecting the increasing prevalence of PC key risk factors [2]. Non-hereditary risk factors for PC could be divided into modifiable and non-modifiable. Modifiable encompass tobacco smoking, excessive alcohol consumption, pancreatitis, obesity, type 2 diabetes mellitus (DM), and metabolic syndrome, while non-modifiable factors include male sex, older age, and ethnicity [3]. PC survival rates remain unsatisfactory, after having slightly improved over the past 30 years from $< 5\%$ to 9% for overall survival (OS). Low survival rates are primarily associated with advanced, surgically unresectable stages of disease at the time

*Correspondence: Marta Fudalej, MD, Department of Oncology Propaedeutics, Medical University of Warsaw, ul. Erazma Ciolka 27, 01-445 Warsaw, Poland (marta.fudalej@wum.edu.pl)
Received: 20 December 2023; Accepted: 23 January 2024; Early publication: 5 March 2024

of diagnosis [4]. Other factors influencing survival include early distant metastases, resistance to conventional treatment schemes, and a highly desmoplastic tumor microenvironment. Pancreatic cancer treatment options remain limited, as no immunotherapeutic or anti-angiogenic regimens have been approved [5]. If possible, the current approach encompasses multidisciplinary treatment with surgery, chemotherapy, and chemoradiotherapy [6]. The two approved, most commonly used chemotherapy regimens are mFOLFIRINOX and gemcitabine with nab-paclitaxel. Despite aggressive chemotherapy, most patients eventually require palliative care and symptom management [7].

As therapeutical options seem unsatisfactory, great effort should be put into identifying and reducing risk factors and distinguishing possible factors influencing patient outcomes. The growing incidence points out metabolic syndrome and its components (insulin resistance, central obesity, hypertension, and features of atherogenic dyslipidemia) as some of the most significant risk factors [8, 9]. Due to population aging, it is estimated that the number of elderly PC patients will continue to rise [10]. The aging population is also associated with a higher prevalence of metabolic syndrome [11]. It seems crucial to focus on characterizing patients with PC concomitant with particular components of metabolic syndrome. More specific

characterization might provide better patient care and impact further outcomes.

Our study aimed to describe the prevalence of overweight and hypertension among PC patients, analyze possible associations between overweight, hypertension, and clinicopathological factors, and distinguish variables influencing survival.

Material and methods

Patients, data collection, and study design

We retrospectively analyzed patients diagnosed with PC between 2012 and 2021 at the Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw, Poland. Clinical data from patients were extracted from the hospital patient records. A total number of 175 patients was included in the study for analysis after excluding 52 patients with neuroendocrine tumors and 58 patients who received only one course of chemotherapy to reduce data variability and include information about adverse effects of chemotherapy. The study was designed in two branches:

- 1) comparison between patients with hypertension (HTN group) and patients without hypertension (non-HTN group);
- 2) comparison of patients with BMI ≥ 25 and patients with BMI < 25 (Fig. 1).

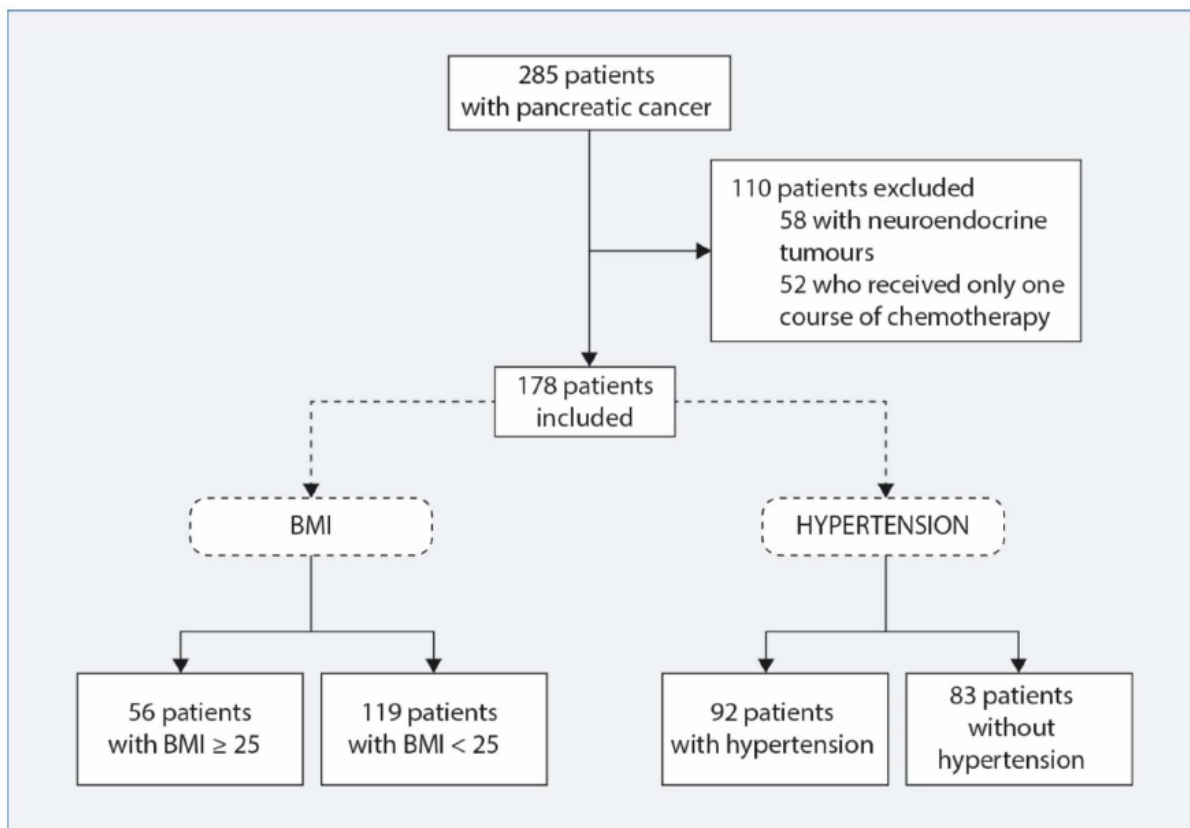


Figure 1. Summary of study design with exclusion criteria; BMI — body mass index

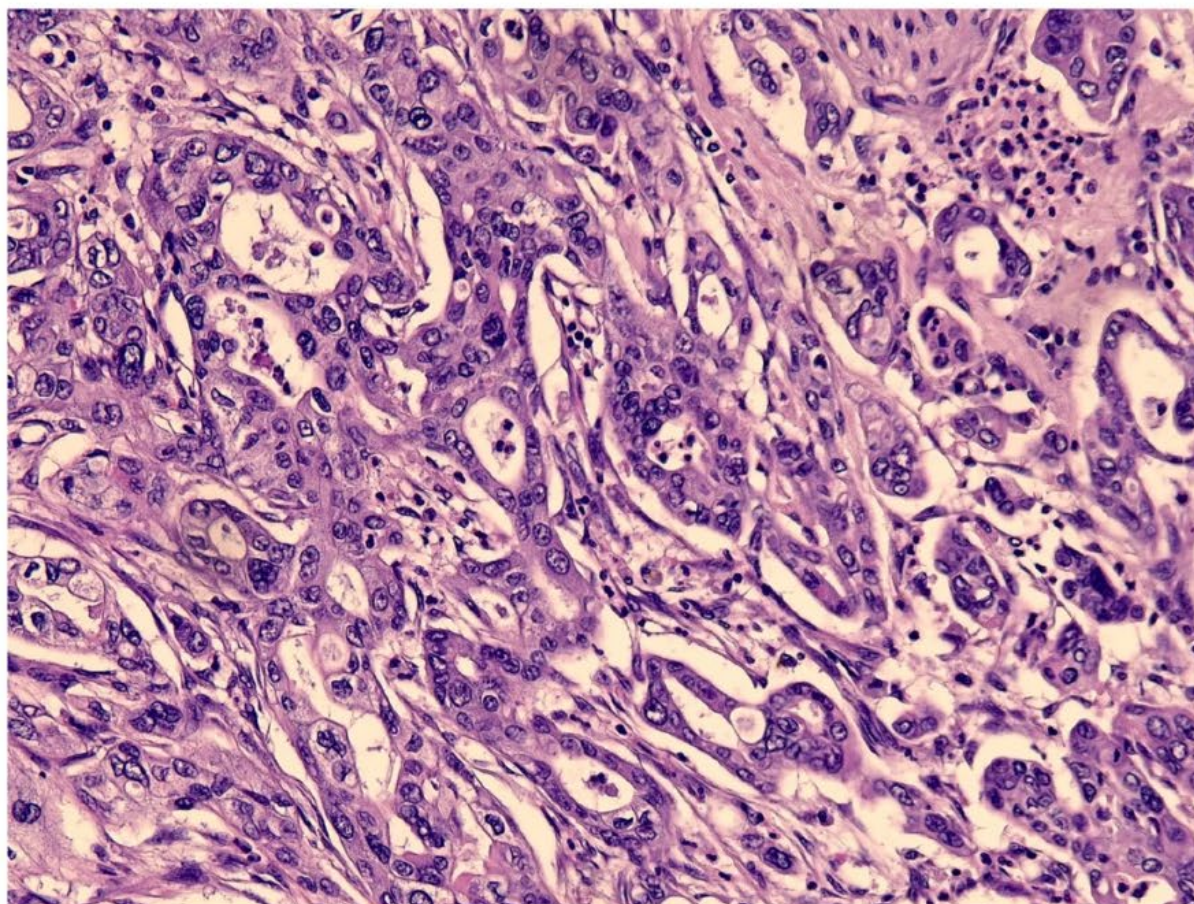


Figure 2. Histopathological image of pancreatic ductal adenocarcinoma (H&E, original magnification, 200×)

Analyzed data encompassed sex, age, weight, height, cigarette smoking, family history of cancers, history of other primary tumors, other diseases with described treatment methods, World Health Organization (WHO) performance status, pathological variables (tumor site, tumor size, histological grading, nodal involvement, tumor stage, resection margin) (Fig. 2), treatment data (type of the operation, vascular reconstruction, postoperative complications, adjuvant and palliative chemotherapy, ad side effects), laboratory findings before the first course of chemotherapy, survival, and progression time.

Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight in kilograms (kg) by height in square meters (m). Data about weight and height were collected before the first course of chemotherapy.

Hypertension was defined based on one or more of the following criteria:

- 1) listed hypertension in patient history;
- 2) taking anti-hypertensive medication or
- 3) systolic blood pressure (SBP) in the clinic ≥ 140 mm Hg and/or diastolic blood pressure

(DBP) ≥ 90 mm Hg following repeated examination.

In the analyses considering smoking, we took into account only active smoking. Laboratory findings were analyzed before chemotherapy. The C-reactive protein (CRP)/lymphocyte ratio (CLR) biomarker was additionally established. For statistical analysis, the cutoff value of 1.8 was confirmed based on the study by Fan et al. [12].

Diabetes mellitus was defined based on one or more of the following criteria:

- 1) diabetes listed in medical history;
- 2) two consecutive fasting glucose levels ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L);
- 3) random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) in patients with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycaemic crisis or
- 4) 2-hour plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an oral glucose tolerance test.

The study did not include abnormal cholesterol and triglyceride levels, as they were not routinely analyzed before the first course of chemotherapy.

Tumor staging was performed according to the American Joint Cancer Committee (AJCC) Staging Manual, 8th edition. Recurrence was detected with abdominal and chest computed tomography (CT) during the follow-up period. The study's primary endpoint was defined as OS. OS was calculated from the date of the histologically verified diagnosis (biopsies or material from surgeries) to the date of the last follow-up or death. Deaths were identified by reviewing the medical records.

Statistical analysis

IBM SPSS 26 Statistics was used for statistical analysis. All analyzed variables were presented as means and standard deviations or frequencies with percentages. Estimation of mean differences between two independent groups was performed using the Mann-Whitney U test. Relationships between the two nominal variables were estimated using Pearson chi-squared or Fisher's exact test. Median OS was calculated using the Kaplan-Meier method, and differences were measured using the log-rank test, defined as the time from diagnosis until death (living patients were censored at the time of their last follow-up). Kaplan-Meier curves presented a summary of the data on survival probability. Univariate and multivariate analyses were conducted to examine the effect of single or multiple potential prognostic parameters on median OS. Cox regression models were presented as hazard ratios (HR) and were associated with a 95% confidence interval (CI). An alpha level of 0.05 was selected as statistically significant.

Ethical approval

The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (AKBE/144/2022). The work was carried out following the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) on medical research involving human subjects and the ethical principle defined in the Farmington Consensus 1997.

Results

Group with hypertension

Of 175 PC patients, 92 (52.6%) were also diagnosed with HTN. From medical data, 53 schemes of hypertensive treatment were retrieved. Most of the patients were treated with two anti-hypertensive drugs (37.5%), predominantly with the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers (ACEIs/ARBs) and β -blockers.

The majority of HTN patients were men (56.5%) with WHO performance status 1 (72.5%). The mean age was 66.3, with a range from 44 to 87. At the beginning of chemotherapy, the median BMI was

23.7 kg/m², while 39.8% of patients were overweight or obese. Regarding medical history, 50.0% had DM, 12.0% autoimmune disease, 9.8% other primary tumors, and 21.0% family history of cancers. History of active smoking concerned 33.8% of patients.

Most patients in the studied group were diagnosed with PC in the head of the pancreas (77.2%) with 52.2% having grade 2 while the most prevalent AJCC cancer stage was IIB (36.1%). Neuroinvasion was confirmed in 80.0% of the analyzed samples, while angioinvasion in 74.5%. Regarding treatment, 72.8% of patients underwent surgery (74.6% — the Whipple procedure), predominantly without further complications. Eleven of the operated patients (16.4%) required vascular reconstruction. Sixty-one patients (91.1%) received adjuvant chemotherapy, primarily based on gemcitabine (73.8%), with neutropenia as the most common side effect (65.6%). Eight-seven percent of patients eventually received palliative treatment with gemcitabine and nab-paclitaxel as the most common scheme (40.0%). Adverse effects were developed by 63.75% of palliatively treated patients, among which neutropenia was the most common.

Statistical analysis comparing the HTN group with the non-HTN group is presented in Table 1. Hypertension patients were more likely to be older ($p < 0.001$), have DM ($p = 0.033$), and have no distant metastases at the time of diagnosis ($p = 0.005$).

In Kaplan-Meier analysis, no significant differences concerning OS, disease-free survival (DFS), and progression-free survival (PFS) were confirmed (Tab. 1, Fig. 3–5).

The analyzed group was further subdivided into a group receiving adjuvant chemotherapy and a group receiving palliative chemotherapy (patients who presented with advanced disease at the time of diagnosis). In general, patients treated with adjuvant chemotherapy turned out to have significantly higher median OS than patients with advanced disease (20 months vs. 14, $p < 0.00012$). Nevertheless, no difference in survival between non-HTN and HTN groups was detected.

In the univariate analysis for survival in the HTN group, higher BMI ($p = 0.002$), using ACEIs/ARBs ($p = 0.003$), DM diagnosis ($p = 0.003$), and $CLR \leq 1.8$ ($p = 0.013$) were associated with longer survival. On the other hand, AJCC stage IIB ($p = 0.037$) was associated with shorter survival (Tab. 2).

Statistically significant prognostic factors were further analyzed in multivariate Cox regression using the backward method based on Wald statistics. ACEIs/ARBs use was the last excluded out of five studied prognostic factors, which means it was the strongest predictor of survival in the HTN group.

Table 1. Baseline characteristics of participants according to hypertension occurrence with statistical analysis

Variable	Non-HTN group	HTN group	p-value
	Mean ± SD/n (%) / MD (95% CI)	Mean ± SD/n (%) / MD (95% CI)	
Demography			
Gender (male)	35 (42.2%)	52 (56.5%)	0.070
Age [years]	60.95 ± 10.37	66.34 ± 8.33	< 0.001
Medical history			
WHO status (0/1/2/0–1/1–2/2–3)	3.7%/75.3%/16.0%/0.0%/3.7%/1.2%	7.7%/72.5%/14.3%/2.2%/3.3%/0.0%	0.517
BMI (≥ 25)	23 (32.4%)	33 (39.8%)	0.402
History of smoking	25 (39.1%)	27 (33.8%)	0.601
Autoimmune disease	9 (10.8%)	11 (12.0%)	1.000
Diabetes mellitus	28 (33.7%)	46 (50.0%)	0.033
History of other CA	7 (8.4%)	9 (9.8%)	0.799
Family history of CA	22 (34.3%)	17 (21.0%)	0.090
Number of relatives with CA	1.41 ± 0.67	1.35 ± 0.49	0.986
Histopathology			
Localisation of PC			0.220
Head	75.9%	77.2%	
Body	7.2%	7.6%	
Tail	8.4%	5.4%	
Head and body	3.6%	3.3%	
Body and tail	1.2%	6.5%	
Undetermined	3.6%	0.0%	
Grading (G1/G2/G3/Gx)	12.0%/50.6%/13.3%/24.1%	10.9%/52.2%/16.3%/20.7%	0.901
T (T1/T2/T3/T4/Tx)	2.4%/14.5%/50.6%/4.8%/27.7%	1.1%/19.6%/46.7%/3.3%/29.3%	0.818
N (N0/N1/N2/Nx)	13.3%/39.8%/18.1%/28.9%	20.7%/38.0%/13.0%/28.3%	0.542
M (M0/M1)	50.6%/49.4%	71.7%/28.3%	0.005
AJCC cancer stage (IA/IB/IIA/IIB/IIIV)	1.3%/1.3%/5.0%/28.7%/13.8%/50.0%	1.2%/9.6%/8.4%/36.1%/13.3%/31.3%	0.072
R (R0/R1/R2/None)	32.5%/32.5%/2.4%/32.5%	44.6%/28.3%/0.0%/27.2%	0.210
Neuroinvasion	38 (86.4%)	40 (80.0%)	0.583
Angioinvasion	37 (82.2%)	38 (74.5%)	0.460
Treatment			
Adverse effects — adjuvant chemotherapy	28 (71.8%)	51 (83.6%)	0.209
Neuropathy	2 (5.1%)	4 (6.6%)	1.000
Neutropenia	22 (56.4%)	40 (65.6%)	0.402
Hepatological	3 (7.7%)	3 (4.9%)	0.676
Adverse effects — palliative chemotherapy	57 (80.3%)	51 (77.3%)	0.682
Neutropenia	33 (46.5%)	33 (50.0%)	0.734
Hepatological	7 (9.9%)	4 (6.1%)	0.535
Neuropathy	12 (16.9%)	9 (13.6%)	0.642
Operative complications	3 (5.3%)	5 (7.4%)	0.726
Laboratory findings			
CEA ≥ 5 ng/mL	20 (37.7%)	21 (31.8%)	0.562
CA19-9 ≥ 37 IU/mL	44 (62.0%)	45 (53.6%)	0.330
CLR > 1.8	26 (57.8%)	32 (57.1%)	1.000
LYM 1 × 10 ³ /μL	2.13 ± 2.28	2.88 ± 6.00	0.289
HGB [g/dL]	12.34 ± 1.45	12.54 ± 1.58	0.407
Plt 1 × 10 ³ /μL	297.71 ± 158.85	290.12 ± 114.80	0.717
CRP [mg/L]	30.38 ± 61.82	14.57 ± 22.98	0.110
Survival			
OS	19.00 (15.89–22.11)	20.00 (15.42–24.58)	0.255
DFS	13.00 (6.22–19.78)	12.00 (9.42–14.58)	0.809
PFS	5.00 (4.13–5.87)	7.00 (5.15–8.86)	0.951

Bolded p-value — value statistically significant; AJCC — The American Joint Committee on Cancer; BMI — body mass index; CA — cancer; CA19-9 — carbohydrate antigen 19-9; CEA — carcinoembryonic antigen; CI — confidence interval; CLR — C-reactive protein/lymphocytes ratio; CRP — C-reactive protein; DFS — disease-free survival; HGB — haemoglobin; HTN — hypertension; LYM — lymphocytes; M — distant metastases; MD — median; N — nodal involvement; n — number; OS — overall survival; PC — pancreatic cancer; PFS — progression-free survival; PLT — platelets; R — resection margin; SD — standard deviation; T — tumour size; WHO status — World Health Organization performance status

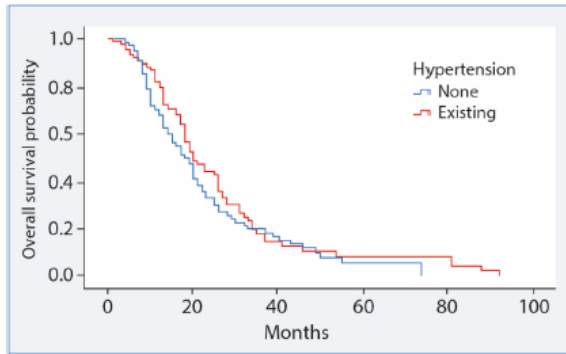


Figure 3. Overall survival of pancreatic cancer patients in the hypertension (HTN) and non-HTN groups

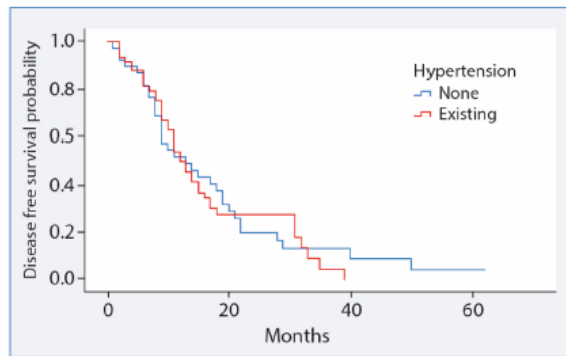


Figure 4. Disease-free survival of pancreatic cancer patients in the hypertension (HTN) and non-HTN groups

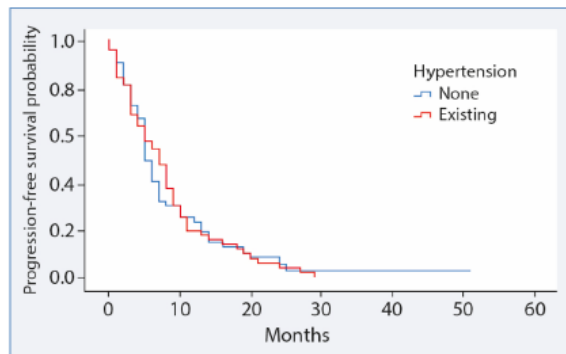


Figure 5. Progression-free survival of pancreatic cancer patients in the hypertension (HTN) and non-HTN groups

Group with BMI ≥ 25

Of 175 PC patients, 56 (32.0%) were overweight or obese. Most were men (51.8%) with WHO performance status 1 (78.6%). The mean age was 62.7, with a range from 40 to 82. At the beginning of chemotherapy, the median BMI was 27.8 kg/m², with a mean of 28.5 kg/m² [standard deviation (SD) = 3.0, range 25.0–36.2].

Table 2. Univariate analysis of survival in the hypertension (HTN) group

Variable	HR (95% CI)	p-value
Age	1.014 (0.984–1.045)	0.358
WHO performance status		
0	Ref	–
1	0.192 (0.035–1.057)	0.058
2	0.399 (0.093–1.707)	0.215
0/1	0.264 (0.054–1.294)	0.100
1/2	0.516 (0.046–5.841)	0.593
BMI ≥ 25		
No	Ref	–
Yes	0.384 (0.211–0.670)	0.002
History of smoking		
No	Ref	–
Yes	1.294 (0.742–2.258)	0.364
Diabetes mellitus		
No	Ref	–
Yes	0.399 (0.219–0.727)	0.003
Family history of CA		
No	Ref	–
Yes	0.674 (0.355–1.278)	0.227
History of other CA		
No	Ref	–
Yes	0.565 (0.265–1.205)	0.139
Number of anti-hypertensive drugs		
1	Ref	–
2	0.582 (0.075–4.541)	0.606
3	0.521 (0.066–4.118)	0.536
4	0.579 (0.072–4.628)	0.606
5	0.150 (0.013–1.767)	0.132
ACEIs/ARBs usage		
No	Ref	–
Yes	0.170 (0.054–0.538)	0.003
B-blockers usage		
No	Ref	–
Yes	0.848 (0.414–1.738)	0.653
CCBs usage		
No	Ref	–
Yes	1.137 (0.573–2.257)	0.713
Diuretics usage		
No	Ref	–
Yes	0.744 (0.379–1.46)	0.390
α-blockers usage		
No	Ref	–
Yes	1.806 (0.636–5.131)	0.267
AJCC cancer stage		
IB	Ref	–
IIA	0.656 (0.247–1.741)	0.398
IIB	2.035 (1.045–3.961)	0.037
III	0.562 (0.312–1.0132)	0.055
IV	0.792 (0.337–1.865)	0.594

Table 2 cont. Univariate analysis of survival in the hypertension (HTN) group

Variable	HR (95% CI)	p-value
Adverse effects — adjuvant chth		
No	Ref	–
Yes	1.003 (0.552–1.823)	0.993
Neutropenia		
No	Ref	–
Yes	0.763 (0.438–1.328)	0.339
Adverse effects — palliative chth		
No	Ref	–
Yes	0.968 (0.541–1.732)	0.913
Neutropenia		
No	Ref	–
Yes	1.625 (0.966–2.734)	0.067
CLR > 1.8		
No	Ref	–
Yes	1.886 (1.143–3.111)	0.013
LYM $1 \times 10^3 / \mu\text{L}$		
≤ 1	Ref	–
> 1	0.839 (0.356–1.977)	0.688
CRP [mg/L]		
≤ 5	Ref	–
> 5	1.361 (0.807–2.297)	0.247

Bolded p-value — value statistically significant; ACEIs — angiotensin-converting enzyme inhibitors; AJCC — The American Joint Committee on Cancer; ARBs — angiotensin II receptor blockers; BMI — body mass index; CA — cancer; CCBs — calcium channel blockers; chth — chemotherapy; CI — confidence interval; CLR — C-reactive protein/lymphocytes ratio; CRP — C-reactive protein; HR — hazard ratio; LYM — lymphocytes; Ref — reference

Regarding medical history, 58.9% of patients had HTN, 50.0% DM, 21.4% autoimmune disease, 7.14% other primary tumors, and 18.5% family history of cancers. History of active smoking concerned 30.2%.

Most patients in the studied group were diagnosed with PC in the head of the pancreas (78.6%) with 51.8% having grade 2 while the most prevalent AJCC cancer stage was IIB (21.6%). Neuroinvasion was confirmed in 93.5% of the analyzed samples while angioinvasion in 87.9%. Regarding treatment, 66.1% of patients underwent surgery (83.8% — the Whipple procedure), predominantly without further complications. Four of the operated patients (10.8%) required vascular reconstruction. Thirty-two (86.5%) received adjuvant chemotherapy, primarily based on gemcitabine (68.8%). Twenty-five suffered from adverse effects, predominantly neutropenia (76.0%). In total, 78.6% of patients eventually received palliative treatment, primarily based on gemcitabine with nab-paclitaxel (65.9%). Adverse effects were developed by 86.4% of palliatively treated patients, among which neutropenia was the most common.

Statistical analysis comparing groups with BMI < 25 and BMI ≥ 25 is presented in Table 3. Patients with overweight or obesity were more likely to have an autoimmune disease ($p = 0.020$), metastases in 4 or more lymph nodes (N2) ($p = 0.041$), tumor size between 2 and 4 cm (T2) ($p = 0.022$); they were more likely to experience neutropenia as a side effect of palliative chemotherapy ($p = 0.014$).

In Kaplan-Meier analysis, no significant differences concerning OS, DFS, and PFS were confirmed, even after subdividing into adjuvant and palliative types of treatment (Tab. 3, Fig. 6–8).

In the univariate analysis for survival in the studied group, higher BMI ($p = 0.021$) was associated with longer survival, whilst a CRP level higher than 5 mg/L ($p = 0.025$) with shorter survival (Tab. 4). In the further multivariate analysis, BMI was confirmed as the strongest predictor of survival.

Discussion

Worldwide, HTN is the leading modifiable risk factor for premature deaths. The prevalence and absolute burden of HTN have increased over the past few years [13]. Approximately 60% of the population is diagnosed with HTN by the age of 60 years, and about 65% of men and 75% of women develop high blood pressure by 70. As the incidence of PC is also rising with age — 80% of the cases are diagnosed in people between 60 and 80 years of age, HTN is prevalent in this group [14]. In our study, over half of the analyzed group was diagnosed with HTN (52.6%), and the group with HTN was significantly older than the group without HTN ($p < 0.001$). In our previous analysis, DM was confirmed to be prevalent in PC patients [15]. Our results were in agreement with earlier studies, in which the prevalence of DM in PC patients was estimated to reach 40–65% [16]. In the current analysis, HTN patients were more likely to be diagnosed with DM ($p = 0.033$). Moreover, DM diagnosis was confirmed to be a prognostic factor for longer survival ($p = 0.003$). Reports regarding the impact of co-occurrence of DM and PC on survival are ambiguous. Studies suggesting improved survival in DM patients discuss the positive effect of metformin on survival through various anti-cancer mechanisms [17, 18].

Drug therapy for HTN is recommended to come from one of four drug classes — calcium channel blockers (CCBs), thiazide diuretics, and ACEIs/ARBs. Two-drug treatment should be initiated in patients with blood pressure over 20/10 mmHg above the target [19]. In the studied group, most patients were treated with a two-drug combination, most with a combination of ACEIs/ARBs and β -blockers. In the univariate analysis, using ACEIs/ARBs was associated with longer survival ($p = 0.003$). In the

Table 3. Baseline characteristics of participants according to body mass index (BMI) with statistical analysis

Variable	BMI < 25	BMI ≥ 25	p-value
	Mean ± SD/n (%) / MD (95% CI)	Mean ± SD/n (%) / MD (95% CI)	
Demography			
Sex (male)	47 (48.0%)	29 (51.8%)	0.738
Age [years]	64.88 ± 9.82	62.68 ± 8.48	0.069
Medical history			
WHO status (0/1/2/01/1–2)	4.2%/75.8%/15.8%/0.0%/4.2%	5.4%/78.6%/14.3%/1.8%/0.0%	0.374
History of smoking	35 (40.2%)	16 (30.2%)	0.279
Hypertension	50 (51.0%)	33 (58.9%)	0.402
Autoimmune disease	7 (7.1%)	12 (21.4%)	0.020
Diabetes mellitus	35 (35.7%)	28 (50.0%)	0.091
History of other CA	11 (11.2%)	4 (7.1%)	0.574
Family history of CA	28 (32.2%)	10 (18.5%)	0.083
Number of relatives with CA	1.46 ± 0.64	1.10 ± 0.31	0.087
Histopathology			
Localisation of PC			0.896
Head	79.6%	78.6%	
Body	7.1%	8.9%	
Tail	5.1%	5.4%	
Head and body	5.1%	1.8%	
Body and tail	2.0%	3.6%	
Undetermined	1.0%	1.8%	
Grading (G1/G2/G3/Gx)	13.3%/49.0%/14.3%/23.5%	12.5%/51.8%/14.3%/21.4%	0.987
T (T1/T2/T3/T4/Tx)	2.0%/13.3%/57.1%/5.1%/22.4%	0.0%/28.6%/33.9%/3.6%/33.9%	0.022
N (N0/N1/N2/Nx)	18.4%/45.9%/13.3%/22.4%	14.3%/26.8%/25.0%/33.9%	0.041
M (M0/M1)	64.3%/35.7%	58.9%/41.1%	0.604
AJCC cancer stage (IA/IB/IIA/IIB/III/IV)	1.1%/4.3%/7.7%/37.6%/12.9%/36.6%	0.0%/7.8%/5.9%/21.6%/19.6%/45.1%	0.341
R (R0/R1/R2/None)	45.9%/29.6%/0.0%/24.5%	30.4%/35.7%/0.0%/33.9%	0.157
Neuroinvasion	44 (78.6%)	29 (93.5%)	0.125
Angioinvasion	44 (75.9%)	29 (87.9%)	0.273
Treatment			
Adverse effects — adjuvant chemotherapy	49 (84.5%)	25 (78.1%)	0.566
Neuropathy	3 (5.2%)	2 (6.3%)	1.000
Neutropenia	40 (69.0%)	19 (59.4%)	0.366
Hepatological	5 (8.6%)	1 (3.1%)	0.416
Adverse effects — palliative chemotherapy	56 (73.7%)	38 (86.4%)	0.115
Neutropenia	30 (39.5%)	28 (63.6%)	0.014
Hepatological	7 (9.2%)	4 (9.1%)	1.000
Neuropathy	14 (18.4%)	6 (13.6%)	0.615
Operative complications	5 (6.6%)	3 (8.1%)	0.715
Laboratory findings			
CEA ≥ 5 ng/mL	22 (34.9%)	13 (32.5%)	0.834
CA19-9 ≥ 37 IU/mL	50 (55.6%)	30 (60.0%)	0.722
CLR > 1.8	34 (54.0%)	18 (60.0%)	0.658
LYM 1 × 10 ³ /μL	3.09 ± 6.14	1.83 ± 0.69	0.707
HGB g/dL	12.29 ± 1.71	12.69 ± 1.22	0.161
PLT 1 × 10 ³ /μL	312.27 ± 150.45	267.64 ± 106.16	0.142
CRP [mg/L]	18.16 ± 41.80	23.26 ± 51.16	0.308
Survival			
OS	18.00 (15.27–20.73)	22.00 (17.28–26.72)	0.352
DFS	13.00 (9.17–16.83)	14.00 (5.83–22.17)	0.757
PFS	6.00 (4.62–7.38)	7.00 (4.94–9.08)	0.523

Bolded p-value — value statistically significant; AJCC — The American Joint Committee on Cancer; CA — cancer; CA19-9 — carbohydrate antigen 19-9; CEA — carcinoembryonic antigen; CI — confidence interval; CLR — C-reactive protein/lymphocytes ratio; CRP — C-reactive protein; DFS — disease-free survival; HGB — haemoglobin; LYM — lymphocytes; M — distant metastases; MD — median; N — nodal involvement; n — number; OS — overall survival; PC — pancreatic cancer; PFS — progression-free survival; PLT — platelets; R — resection margin; SD — standard deviation; T — tumour size; WHO status — World Health Organization performance status

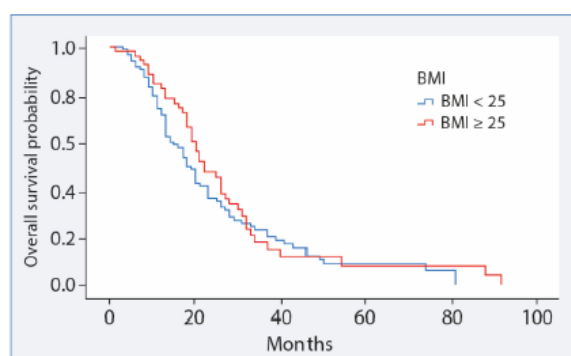


Figure 6. Overall survival of pancreatic cancer patients with body mass index (BMI) < 25 and BMI ≥ 25

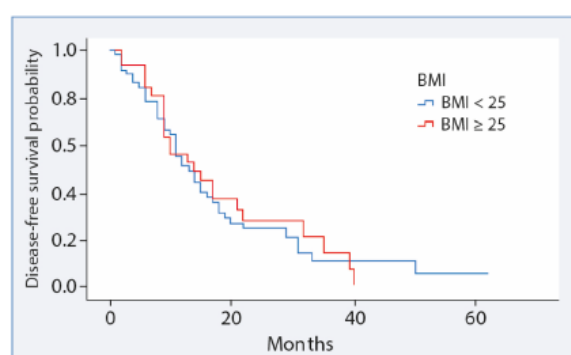


Figure 7. Disease-free survival of pancreatic cancer patients with body mass index (BMI) < 25 and BMI ≥ 25

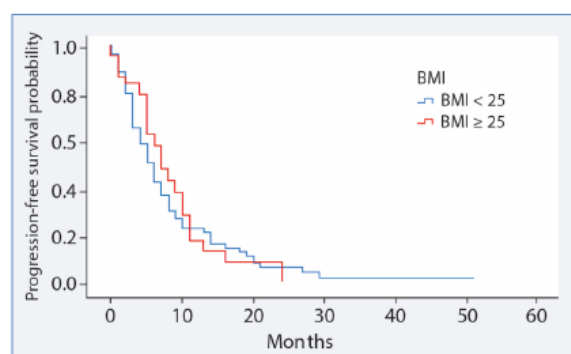


Figure 8. Progression-free survival of pancreatic cancer patients with body mass index (BMI) < 25 and BMI ≥ 25

subsequent multivariate Cox regression analysis using the backward method, it was the strongest predictor of survival in the HTN group. Similar to our analysis, in the study by Nakai et al. (2010) [20], the use of ACEIs/ARBs was associated with longer PFS and OS in patients with advanced PC receiving gemcitabine in monotherapy. Results from large population studies also imply that exposure to either ARBs or ACEI after PC diagnosis is significantly associated with improved survival [21]. Up-to-date

Table 4. Univariate analysis of survival in group with body mass index (BMI) ≥ 25

Variable	HR (95% CI)	p-value
Age	0.981 (0.943–1.020)	0.330
WHO performance status		
0	Ref	–
1	0.086 (0.005–1.531)	0.095
2	0.674 (0.091–5.017)	0.700
0/1	0.556 (0.064–4.815)	0.594
BMI	0.853 (0.745–0.976)	0.021
History of smoking		
No	Ref	–
Yes	0.696 (0.348–1.390)	0.304
Hypertension		
No	Ref	–
Yes	1.383 (0.740–2.584)	0.310
Diabetes Mellitus		
No	Ref	–
Yes	1.202 (0.643–2.248)	0.564
Autoimmune disease		
No	Ref	–
Yes	0.964 (0.228–4.093)	0.961
Family history of CA		
No	Ref	–
Yes	0.751 (0.331–1.704)	0.494
AJCC cancer stage		
IB	Ref	–
IIA	0.528 (0.121–2.306)	0.396
IIB	0.479 (0.130–1.757)	0.267
III	0.591 (0.238–1.464)	0.255
IV	1.005 (0.430–2.349)	0.991
Tumour localisation		
Head	Ref	–
Body	0.919 (0.214–3.945)	0.909
Tail	0.753 (0.144–3.931)	0.737
Head and body	7.137 (0.563–90.463)	0.129
Body and tail	7.137 (0.563–90.463)	0.129
Adverse effects — adjuvant chth		
No	Ref	–
Yes	0.890 (0.440–1.837)	0.771
Neutropenia		
No	Ref	–
Yes	1.060 (0.557–2.018)	0.860
Adverse effects — palliative chth		
No	Ref	–
Yes	1.250 (0.646–2.419)	0.507
Neutropenia		
No	Ref	–
Yes	1.426 (0.770–2.644)	0.259
CLR > 1.8		
No	Ref	–
Yes	0.546 (0.275–1.087)	0.085
LYM 1 × 10³ / μL		
≤ 1	Ref	–
> 1	0.58 (0.174–1.934)	0.375
CRP [mg/L]		
≤ 5	Ref	–
> 5	1.447 (1.221–1.903)	0.025

Bolded p-value – value statistically significant; AJCC — The American Joint Committee on Cancer; CA — cancer; chth — chemotherapy; CI — confidence interval; CLR — C-reactive protein/lymphocytes ratio; CRP — C-reactive protein; HR — hazard ratio; LYM — lymphocytes; Ref — reference

preclinical and clinical studies support the role of the renin-angiotensin system (RAS) in regulating tumor growth and metastasis in different neoplasms, encompassing PC [22]. In the pancreas, RAS components are considered to mediate growth and further lead to carcinogenesis [23]. Angiotensin II has two receptors prevalent in human tissue — the angiotensin II type 1 (AT1) and the angiotensin II type 2 (AT2). Stimulation of the AT1 receptor is associated with increased cell proliferation, growth, and reduced apoptosis. ACEIs inhibit angiotensin II systemic formation and its downstream effects through receptors. ARBs were designed to displace angiotensin II from the AT1 receptor [24]. Initial studies identified angiotensin II as a potent mediator of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in PC cells through an AT1-dependent pathway. The inhibition of its receptor by ARBs may inhibit tumor growth via suppression of VEGF-mediated angiogenesis [21]. One of ARBs, telmisartan, turned out to inhibit PC cell proliferation by inducing cell cycle arrest [25]. On the other hand, another ARB, losartan, reduced stromal collagen and hyaluronan production in PC models and, as a result, increased vascular perfusion and drug delivery [5]. Currently, losartan is under investigation in several PC clinical trials, including the combination of losartan with mFOLFIRINOX and beam proton radiation or the combination of losartan with gemcitabine (NCT01821729, NCT01276613). Moreover, a phase II clinical study on the efficacy of irbesartan with gemcitabine/nab-paclitaxel treatment for patients with advanced PC is designed, as in preclinical studies, irbesartan was proved to inhibit chemotherapy resistance and consequently improve the therapeutic efficacy in PC patients [26].

Our analysis did not present associations between CCBs, diuretics, or β -blocker use, and patient survival. Various studies analyzing the effect of anti-hypertensive treatment on PC patient survival demonstrate contradictory results. A meta-analysis by Jiang et al. (2022) [27] confirmed that the use of anti-hypertensive medication (ACEIs/ARBs, CCBs, diuretics, β -blockers) does not have a negative effect on overall survival of PC patients; thus, they should continue to use these drugs to prevent cardiovascular events. Yang et al. (2021) [28] suggested that β -blockers usage before PC diagnosis is not correlated with survival advantage; nevertheless, continuous use before and after diagnosis presented survival benefits. The mechanism remains unclear, and the authors noted the need for further prospective studies [28]. Previous analysis conducted by Udumyan et al. (2017) [29] revealed that patients using β -blockers had lower cancer-specific mortality rates, especially users with higher daily doses and localized disease at diagnosis.

In a retrospective cohort study, the authors concluded that CCBs may prolong survival in PC patients [30]. Principe et al. (2022) [31] used CCBs, such as amlodipine, which inhibited pro-survival extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling *in vitro* and remarkably enhanced therapeutic responses to gemcitabine in both orthotopic xenografts and transgenic PC models. Further prospective studies are required to establish the exact impact of anti-hypertensive treatment on PC patient survival.

Although in our analysis, patients in the HTN group were significantly more likely to be diagnosed without distant metastases ($p = 0.005$), no impact of HTN on progression or survival was observed, even after further subdividing patients into receiving adjuvant or palliative therapy. Patients with comorbidities, such as hypertension, might be suspected to experience shorter survival or time to progression; nevertheless, in our study, this observation failed to achieve statistical significance. This phenomenon might be associated with receiving holistic care from doctors with both internal medicine and oncology specialties. Moreover, being hospitalized in a multi-specialist center provides patients with integrated care by multidisciplinary teams. Multidisciplinary teams might become an effective tool to facilitate collaboration between different professionals and further improve outcomes of patients with comorbidities. Similar to our study, in a single-center analysis of 2323 PC patients, HTN did not correlate with OS and showed no statistical significance in univariate analyses [32]. The study by Iede et al. (2022) [33] showed that median OS in the HTN group was significantly longer than in the non-HTN group; nevertheless, the multivariate analysis failed to identify the usage of anti-hypertensive drugs as an independent prognostic factor for OS in PC patients.

The CLR level reflects the equilibrium state between the systemic inflammatory and immunological response. An elevated CLR indicates a decrease in immune response and an increase in systemic inflammation [34]. It seems unclear if the CLR could serve as a prognostic marker in PC. In our previous analysis, higher CLR and CRP levels were significantly associated with poorer OS in PC and DM patients. In the current study, a higher CLR was also associated with shorter survival in the HTN group ($p = 0.013$). Similar results were obtained in the study by Fan et al. (2020) [12] in which a CLR > 1.8 was correlated with poorer survival of PC patients, both in univariate and multivariate analysis. On the other hand, in the group with BMI ≥ 25 analyzed in our study, the CLR failed to reach statistical significance as a prognostic marker; nevertheless, a higher CRP level was associated with shorter survival in this group. In the study by Yuan et al. (2021) [35], pre-diagnostic lev-

els of CRP were associated with reduced survival in PC patients, demonstrating that chronic inflammation is a significant risk factor for PC and influences further survival. A Mendelian randomization analysis confirmed the causal mechanism in which obesity induces chronic inflammation and contributes to PC development [36]. Moreover, an increase in CRP levels during chemotherapy with the mFOLFIRINOX regimen positively correlated with disease progression [37].

On the one hand, obesity is a well-known modifiable risk factor for PC; on the other hand, several studies confirmed that a higher BMI was correlated with longer survival in PC patients [32, 38–40]. These findings concur with our results, in which a higher BMI was also associated with longer survival in the group with HTN and the group with overweight/obesity. In the further multivariate analysis of the group with BMI ≥ 25 , a higher BMI was the strongest predictor of survival. Interestingly, many previous studies have reported that a BMI higher than 25 kg/m² is associated with improved survival in other malignancies. This phenomenon was described as the “obesity paradox” [41]. Scientists trying to explain the obesity paradox underlie that measurement of obesity with BMI presents some limitations and cannot reflect metabolic and endocrine disruption [42]. Also, in some cancers, unintentional weight loss may occur before diagnosis; thus, weight at the time of diagnosis may be misleading [43]. On the other hand, it has been suggested that lack of cachexia in obese patients with advanced cancers may underlie this paradox [44]. Cachexia is a multifactorial syndrome defined by non-volitional weight loss, sarcopenia, anorexia, fatigue, weakness, loss of appetite, taste alterations, and early satiety [45]. It has been shown to affect approximately 50% of oncological patients and be driven by reduced food intake and specific alterations in metabolism caused by host-tumor interactions [46]. Insufficient food intake is a significant driver of weight loss, while metabolic changes and reduced activity contribute to the loss of muscle mass, called sarcopenia [47]. PC is associated with the highest frequency of developing cancer cachexia-sarcopenia syndrome, negatively influencing tolerance and response to treatment and survival [40]. In this context, obesity might correlate with better survival; however, rigorous and prospective studies are necessary to define the impact of obesity in the oncology setting.

This study had several limitations. It was a single-center study, and the juxtaposition of results collected in other clinical centers would have ensured a more reliable analysis. Moreover, we could not eliminate potential selection bias due to the retrospective character of the research. The outpatient medical records

did not indicate the change in patients’ weight both before diagnosis and during treatment. No data about exact blood pressure measurements was collected. Nonetheless, we firmly believe that our outcomes provide new insight into the relationship between being overweight, hypertension, and PC.

Conclusions

Although hypertension and overweight are prevalent in PC patients, they seem to have no impact on outcomes. In the studied groups, we managed to distinguish some variables influencing survival. The exact effect of ACEIs/ARBs on cancerogenesis should be further investigated. The CLR seems to be a feasible marker of prognosis in PC.

Article Information and Declarations

Data availability statement

Correspondence and material requests should be addressed to M.F., A.B.K. or A.D.

Ethics statement

The study was acknowledged by the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (AKBE/144/2022). The work was carried out following the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) on medical research involving human subjects, the ethical principle defined in the Farmington Consensus 1997.

Author contributions

M.F.: conceptualization, data curation, investigation, writing — original draft, writing — review and editing; I.C.: writing — original draft; A.B.-K.: conceptualization, investigation, supervision, validation, writing — original draft, writing — review and editing; A.D.: conceptualization, data curation, investigation, supervision, validation, writing — original draft, writing — review and editing.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

None.

Acknowledgements

None.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Supplementary material

None.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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(3): 209–249, doi: 10.3322/caac.21660, indexed in Pubmed: 33538338.
2. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 335–349.e15, doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.068, indexed in Pubmed: 32247694.

3. Olakowski M, Buldak Ł. Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors for the Development of Non-Hereditary Pancreatic Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(8), doi: 10.3390/medicina58080978, indexed in Pubmed: 35893093.
4. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(7): 493–502, doi: 10.1038/s41575-021-00457-x, indexed in Pubmed: 34002083.
5. Fudalej M, Kwaśniewska D, Nurzyński P, et al. New Treatment Options in Metastatic Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(8), doi: 10.3390/cancers15082327, indexed in Pubmed: 37190255.
6. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(43): 4846–4861, doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846, indexed in Pubmed: 30487695.
7. Chung V, Sun V, Ruel N, et al. Improving Palliative Care and Quality of Life in Pancreatic Cancer Patients. *J Palliat Med*. 2022; 25(5): 720–727, doi: 10.1089/jpm.2021.0187, indexed in Pubmed: 34704841.
8. Park SK, Oh CM, Kim MH, et al. Metabolic syndrome, metabolic components, and their relation to the risk of pancreatic cancer. *Cancer*. 2020; 126(9): 1979–1986, doi: 10.1002/cncr.32737, indexed in Pubmed: 32012239.
9. Xia B, He Q, Pan Y, et al. Metabolic syndrome and risk of pancreatic cancer: A population-based prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2020; 147(12): 3384–3393, doi: 10.1002/ijc.33172, indexed in Pubmed: 32580250.
10. Higuera O, Ghanem I, Nasimi R, et al. Management of pancreatic cancer in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(2): 764–775, doi: 10.3748/wjg.v22.i2.764, indexed in Pubmed: 26811623.
11. Saad MA, Cardoso GP, Martins Wd, et al. Prevalence of metabolic syndrome in elderly and agreement among four diagnostic criteria. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 102(3): 263–269, doi: 10.5935/abc.20140013, indexed in Pubmed: 24676226.
12. Fan Z, Luo G, Gong Y, et al. Prognostic Value of the C-Reactive Protein/Lymphocyte Ratio in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(10): 4017–4025, doi: 10.1245/s10434-020-08301-3, indexed in Pubmed: 32144621.
13. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16(4): 223–237, doi: 10.1038/s41581-019-0244-2, indexed in Pubmed: 32024986.
14. Zanini S, Renzi S, Limongi AR, et al. A review of lifestyle and environment risk factors for pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2021; 145: 53–70, doi: 10.1016/j.ejca.2020.11.040, indexed in Pubmed: 33423007.
15. Badowska-Kozakiewicz A, Fudalej M, Kwaśniewska D, et al. Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma-Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(12), doi: 10.3390/cancers14122840, indexed in Pubmed: 35740504.
16. Lee W, Yoon YS, Han HS, et al. Prognostic relevance of preoperative diabetes mellitus and the degree of hyperglycemia on the outcomes of resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2016; 113(2): 203–208, doi: 10.1002/jso.24133, indexed in Pubmed: 26799261.
17. Chen Ke, Qian W, Jiang Z, et al. Metformin suppresses cancer initiation and progression in genetic mouse models of pancreatic cancer. *Mol Cancer*. 2017; 16(1): 131, doi: 10.1186/s12943-017-0701-0, indexed in Pubmed: 28738823.
18. Gu Y, Zhang B, Gu G, et al. Metformin Increases the Chemosensitivity of Pancreatic Cancer Cells to Gemcitabine by Reversing EMT Through Regulation DNA Methylation of miR-663. *Onco Targets Ther*. 2020; 13: 10417–10429, doi: 10.2147/OTT.S261570, indexed in Pubmed: 33116621.
19. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med*. 2020; 30(3): 160–164, doi: 10.1016/j.tcm.2019.05.003, indexed in Pubmed: 31521481.
20. Nakai Y, Isayama H, Ijichi H, et al. Inhibition of renin-angiotensin system affects prognosis of advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine. *Br J Cancer*. 2010; 103(11): 1644–1648, doi: 10.1038/sj.bjc.6605955, indexed in Pubmed: 20978506.
21. Keith SW, Maio V, Arafat HA, et al. Angiotensin blockade therapy and survival in pancreatic cancer: a population study. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 150, doi: 10.1186/s12885-022-09200-4, indexed in Pubmed: 35130875.
22. Khoshghamat N, Jafari N, Toloue-Pouya V, et al. The therapeutic potential of renin-angiotensin system inhibitors in the treatment of pancreatic cancer. *Life Sci*. 2021; 270: 119118, doi: 10.1016/j.lfs.2021.119118, indexed in Pubmed: 33548284.
23. Mandilaras V, Bouganim N, Yin H, et al. The use of drugs acting on the renin-angiotensin system and the incidence of pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017; 116(1): 103–108, doi: 10.1038/bjc.2016.375, indexed in Pubmed: 27846200.
24. Messerli F, Bangalore S, Bavishi C, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 71(13): 1474–1482, doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
25. Yamana Y, Fujihara S, Kobara H, et al. MicroRNA profiles following telmisartan treatment in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *J Cancer Res Ther*. 2022; 18(Supplement): S305–S312, doi: 10.4103/jrcr.JCRT_104_20, indexed in Pubmed: 36510981.
26. Zhou T, Xie Y, Hou X, et al. Irbesartan overcomes gemcitabine resistance in pancreatic cancer by suppressing stemness and iron metabolism via inhibition of the Hippo/YAP1/c-Jun axis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2023; 42(1): 111, doi: 10.1186/s13046-023-02671-8, indexed in Pubmed: 37143164.
27. Jiang W, He Ru, Lu Y, et al. The relationships between antihypertensive medications and the overall survival of patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 16(6): 547–553, doi: 10.1080/17474124.2022.2088506, indexed in Pubmed: 35686669.
28. Yang A, Zylberberg HM, Rustgi SD, et al. Beta-blockers have no impact on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma prior to cancer diagnosis. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 1038, doi: 10.1038/s41598-020-79999-0, indexed in Pubmed: 33441781.
29. Udumyan R, Montgomery S, Fang F, et al. Beta-Blocker Drug Use and Survival among Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2017; 77(13): 3700–3707, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0108, indexed in Pubmed: 28473530.
30. Tingle SJ, Severs GR, Moir JAG, et al. Calcium channel blockers in pancreatic cancer: increased overall survival in a retrospective cohort study. *Anticancer Drugs*. 2020; 31(7): 737–741, doi: 10.1097/CAD.0000000000000947, indexed in Pubmed: 32639282.
31. Principe DR, Aissa AF, Kumar S, et al. Calcium channel blockers potentiate gemcitabine chemotherapy in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(18): e2200143119, doi: 10.1073/pnas.2200143119, indexed in Pubmed: 35476525.
32. Neumann CCM, Schneider F, Hilfenhaus G, et al. Impact of Smoking, Body Weight, Diabetes, Hypertension and Kidney Dysfunction on Survival in Pancreatic Cancer Patients-A Single Center Analysis of 2323 Patients within the Last Decade. *J Clin Med*. 2023; 12(11), doi: 10.3390/jcm12113656, indexed in Pubmed: 37297851.
33. Iede K, Yamada T, Ueda M, et al. Do antihypertensive drugs really have antitumor effects? Baseline differences in hypertensive and non-hypertensive patients with advanced pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(29): e29532, doi: 10.1097/MD.00000000000029532, indexed in Pubmed: 35866833.
34. Cillóniz C, Torres A, Garcia-Vidal C, et al. COVID-19-Researchers. The Value of C-Reactive Protein-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Severity of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57: 79–82, doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.038, indexed in Pubmed: 34629674.
35. Yuan C, Morales-Oyarvide V, Khalaf N, et al. Prediagnostic Inflammation and Pancreatic Cancer Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113(9): 1186–1193, doi: 10.1093/jnci/djab040.
36. Li Z, Jin L, Xia Lu, et al. Body mass index, C-reactive protein, and pancreatic cancer: A Mendelian randomization analysis to investigate causal pathways. *Front Oncol*. 2023; 13: 1042567, doi: 10.3389/fonc.2023.1042567, indexed in Pubmed: 36816931.

37. Shen F, Liu C, Zhang W, et al. Serum levels of IL-6 and CRP can predict the efficacy of mFOLFIRINOX in patients with advanced pancreatic cancer. *Front Oncol.* 2022; 12: 964115, doi: 10.3389/fonc.2022.964115, indexed in Pubmed: 35965580.
38. Eibl G, Cruz-Monserrate Z, Korc M, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Pancreatic Cancer. *J Acad Nutr Diet.* 2018; 118(4): 555–567, doi: 10.1016/j.jand.2017.07.005, indexed in Pubmed: 28919082.
39. Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, et al. The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(9), doi: 10.1093/jnci/djx012, indexed in Pubmed: 28954281.
40. Hou YC, Chen CY, Huang CJ, et al. The Differential Clinical Impacts of Cachexia and Sarcopenia on the Prognosis of Advanced Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel).* 2022; 14(13), doi: 10.3390/cancers14133137, indexed in Pubmed: 35804906.
41. Lee DH, Giovannucci EL. The Obesity Paradox in Cancer: Epidemiologic Insights and Perspectives. *Curr Nutr Rep.* 2019; 8(3): 175–181, doi: 10.1007/s13668-019-00280-6, indexed in Pubmed: 31129887.
42. Trestini I, Carbognin L, Bonaluto C, et al. The obesity paradox in cancer: clinical insights and perspectives. *Eat Weight Disord.* 2018; 23(2): 185–193, doi: 10.1007/s40519-018-0489-y, indexed in Pubmed: 29492860.
43. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, et al. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18(9): 56, doi: 10.1007/s11912-016-0539-4, indexed in Pubmed: 27475805.
44. Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Caan BJ. The Obesity Paradox in Cancer: How Important Is Muscle? *Annu Rev Nutr.* 2018; 38: 357–379, doi: 10.1146/annurev-nutr-082117-051723, indexed in Pubmed: 29727593.
45. Arends J, Strasser F, Gonella S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open.* 2021; 6(3): 100092, doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092, indexed in Pubmed: 34144781.
46. Poulia KA, Sarantis P, Antoniadou D, et al. Pancreatic Cancer and Cachexia-Metabolic Mechanisms and Novel Insights. *Nutrients.* 2020; 12(6), doi: 10.3390/nu12061543, indexed in Pubmed: 32466362.
47. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab.* 2012; 16(2): 153–166, doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.011, indexed in Pubmed: 22795476.

Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – a single centre experience

Marta Fudalej^{1, 2} , Anna Badowska-Kozakiewicz¹ , Daria Kwaśniewska², Izabella Cichowska³,
 Andrzej Deptała¹ 

¹Department of Oncology Propaedeutics, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

²Department of Oncology, National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration, Warsaw, Poland

³Department of Pathology, Military Institute of Medicine – National Research Institute, Warsaw, Poland

Introduction. Pancreatic cancer (PC) remains one of the most deadly tumours. The study aimed to describe a single-centre experience of PC concomitant with other malignancies.

Material and methods. Fifteen cases of PC associated with other primary malignancies were selected from the studied cohort. Statistical analysis with the usage of appropriate tests was conducted.

Results. Patients were presented with PC and other malignancies, encompassing breast, ovarian, colorectal, prostate, hepatocellular carcinomas, and thymoma. The median survival time was 75.0 months from the diagnosis of the first primary cancer and 14.0 months from the second primary cancer diagnosis. There was no significant difference in progression-free survival ($p = 0.44$) and overall survival ($p = 0.28$) between patients with and without a history of other malignancies.

Conclusions. The long-term follow-up examinations for oncological patients may allow the early diagnosis of concomitant malignancies. Nevertheless, results suggest that second primary tumours do not affect patients overall survival.

Key words: pancreatic cancer, oncology, survival

Introduction

Pancreatic cancer (PC) remains one of the most deadly tumours [1]. It accounts for approximately 2% of all malignancies and is associated with 5% of cancer-related deaths [2]. Incidence increases with age: it is rarely observed in the population under 25 years of age and is still relatively uncommon for those under 40, while 80% of the cases are diagnosed in people between 60 and 80 [3]. Effective screening is unavailable; thus, most patients present with a locally advanced (30–35%) or metastatic (50–55%) stage of the disease at diagnosis. Tumour cells are

highly invasive, leading to further disease development and progression [4–6].

Metachronous cancers are defined as multiple primary tumours developing at intervals. Patients with various previous cancers have been shown to have a higher risk of developing a subsequent second primary malignancy [7]. According to recent statistics, metachronous malignancies will occur more frequently due to higher survival rates and demographic changes observed in developed countries [8]. It seems unclear whether metachronous malignancies present a specific correlation to

Jak cytować / How to cite:

Fudalej M, Badowska-Kozakiewicz A, Kwaśniewska D, Cichowska I, Deptała A. *Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – a single centre experience.* NOWOTWORY J Oncol 2024; 74: 286–293.

previous tumours or if we can distinguish any particular pattern of metachronous spread [9]. Analyses of second malignant neoplasms might provide clues about the aetiological factors of both primary and second cancer and contribute to identifying groups of patients who would require enhanced surveillance. Multiple primary cancers may be associated with a genetic predisposition, environmental risk factors, iatrogenic effects of prior oncological treatment, or a combination of all the above factors [10]. On the other hand, an excess of a second primary neoplasm compared with an expected occurrence may arise from intensive medical surveillance after the first oncological diagnosis [11]. Pancreatic cancers with metachronous neoplasms are rare, their incidence was reported to vary from 0.75% to 20% [12]. According to the best of our knowledge, little is known about the significance of pancreatic cancer as second malignancy.

The aim of the study was to describe a single-centre experience of pancreatic cancer concomitant with other malignancies.

Materials and methods

Patients and data collection

We conducted a single-centre retrospective analysis of the medical histories of 285 patients with a diagnosis of pancreatic cancer (C25 according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD-10]) who were treated in the Clinic of Oncology and Haematology at the Central Clinical Hospital (CSK) of the Ministry of Interior (MSW) in Warsaw between February 2012 and March 2021. From this cohort, we selected 15 cases of PC associated with primary malignancies in other organs. Out of the 15 patients, 12 had a history of non-pancreatic primary tumours diagnosed between 1994 and 2020, while three patients were diagnosed with a second primary tumour during PC treatment. Analysed data encompassed sex, age, ECOG status, other diseases, pathological variables (tumour site, tumour size, histological grading, nodal involvement, tumour stage, resection margin), treatment data (type of the operation, vascular reconstruction, postoperative complications, adjuvant and palliative chemotherapy, with side effects), survival and progression time. The period between both carcinomas measured by the first clinical diagnosis was established by analysing medical records. Exclusion criteria encompassed less than two courses of chemotherapy for PC and previous non-malignant tumours or carcinoma *in situ*.

Histopathology

The material came from the patients who underwent surgery (Whipple's procedure or distal pancreatectomy with or without splenectomy) and biopsies/excisional biopsies. Both macroscopic and microscopic evaluations of the tumours were performed. After routine initial processing with 10% formaldehyde and embedding in paraffin, 5- μ m-thin tissue sections were obtained.

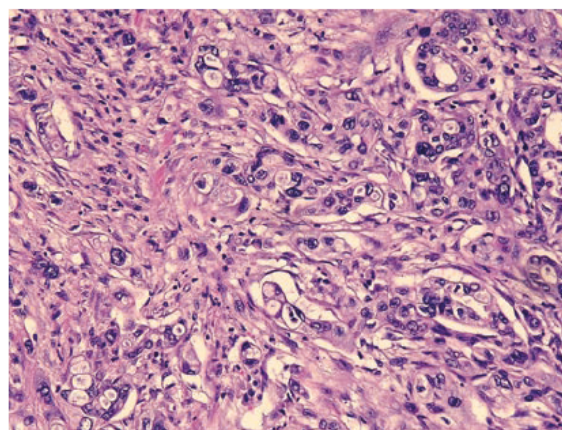


Figure 1. Histopathological image of pancreatic ductal adenocarcinoma (H&E, original magnification, 200 \times)

Subsequently, the samples were stained with haematoxylin and eosin following the commonly used protocol (fig. 1). Two independent pathologists evaluated tumour slides and prepared pathomorphological reports. To exclude metastatic cancers between the pancreas and other organs, histopathologic features of the cases were precisely examined. Available immunohistochemical staining slides were reviewed for cases with similar histopathologic features, and additional immunohistochemical labelling was performed to define the diagnosis conclusively.

Statistical analysis

Survival (presented as median value) was calculated from the time of primary cancer diagnosis to the time of death. Patients who were alive were censored at their last follow-up. Survival was estimated using the Kaplan–Meier method and compared using the Cox's F test. Results were regarded as significant with a p-value of ≤ 0.05 . All statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics 27.

Ethics approval and consent to participate

The study followed the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) on medical research involving human subjects, the ethical principles defined in the Farmington Consensus 1997. The study was acknowledged by the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (AKBE/144/2022).

Results

The fifteen patients enrolled in this work accounted for 5.3% of all analysed cases. In this group, there were 11 females (73.3%) and 4 males (26.7%) aged between 54 and 86, with a mean age of 68 ± 9.6 years at the time of PC diagnosis. All were presented with PC and other primary malignancy, encompassing breast – 5, ovarian – 3, colorectal – 3, prostate – 2, hepatocellular (HCC) – 1, carcinomas and thymoma – 1 (fig. 2).

Concerning non-oncological diseases, 5 patients had an autoimmune disease (hypothyroidism – 4, rheumatoid ar-

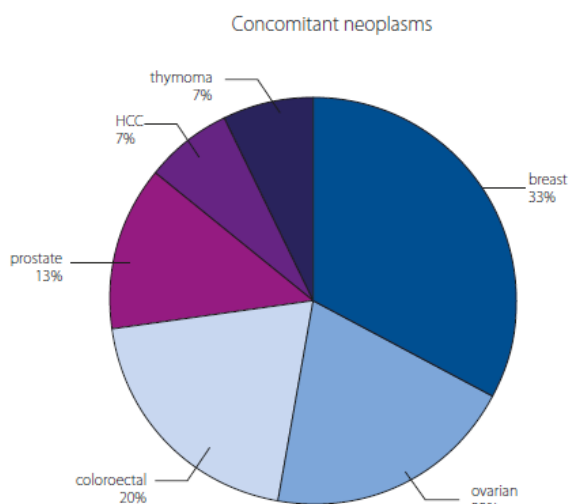


Figure 2. Distribution of neoplasms concomitant with pancreatic cancer

thritis – 1), 8 diabetes mellitus – either type 2 or new-onset diabetes after the surgery, and 8 had hypertension. Most of the patients were diagnosed with PC in the head of the pancreas (80.0%), grading 2 (60.0%), TNM stage IIB (50.0%), and without distant metastases (62.5%). Nodal involvement was confirmed in all analysed samples. Histologically, 13 cases (86.7%) were confirmed as pancreatic ductal adenocarcinoma, one as mixed adenocarcinoma and pleomorphic sarcomatoid carcinoma of

the pancreas, and one as pancreatic ductal adenocarcinoma, partially mucinous.

Most patients (60.0%) underwent Whipple's procedure without any further postoperative complications; however, 55.6% required vascular reconstruction during the surgery. 72.7% of operated patients received adjuvant chemotherapy and developed neutropenia as the most prevalent adverse effect. Thirteen out of fifteen (86.7%) eventually received palliative chemotherapy. Most of them (61.5%) were treated with gemcitabine and nab-paclitaxel. The most common adverse effect was neutropenia (46.7%); however, they also developed thrombocytopenia, anaemia, and fatigue. Concerning progression, it was observed in the liver – 5, lungs – 3, peritoneum – 1, and subcutaneous tissue – 1. Non-pancreatic primary tumours were mainly treated with surgery and adjuvant chemotherapy. The patients detailed clinical and pathological characteristics are presented in tables I and II.

The median survival time was 75.0 months (range: 10–326 months) from the first primary cancer diagnosis and 14.0 months (range: 2–26 months) from the second primary cancer diagnosis. The median survival time from the PC diagnosis (irrespective – as a first or second tumour) was 19 months (range 3–26 months). The median interval between diagnosing the first and second primary tumours was 56 months (range: 7–305 months) (tab. III). There was no significant difference in progression-free survival ($p = 0.44$) and overall survival ($p = 0.28$) between patients with and without a history of other malignancies (fig. 3, 4).

Table I. The summary of clinicodemographic variables

Age	Sex	Other malignancy	Diabetes mellitus	Autoimmune	Hypertension	ECOG
67	F	ovarian cancer	t.2	hypothyroidism	yes	1
67	F	breast cancer	t.2	no	no	1
68	F	breast cancer	t.2	no	yes	1
54	F	thymoma	no	no	no	1
57	F	breast cancer	no	hypothyroidism	no	1
54	F	breast cancer	no	hypothyroidism	no	1
67	M	colorectal cancer	t.2	no	no	1
82	F	ovarian cancer	no	no	yes	1
71	F	ovarian cancer	NODM	no	yes	1
58	F	breast cancer	no	no	no	1
86	M	prostate cancer	no	no	yes	1
70	F	hepatocellular carcinoma	no	hypothyroidism	no	1
82	M	colorectal cancer	t.2	no	yes	1
70	F	colorectal cancer	t.2	rheumatoid arthritis	yes	1
72	M	prostate cancer	t.2	no	yes	1

F – female; M – male; t.2 – type 2 diabetes mellitus; NODM – new-onset diabetes mellitus; ECOG – The Eastern Cooperative Oncology Group performance score

Table II. The summary of the clinicopathological variables

Tumor site	Histopathologic	TNM	R	G	Anglo-Invasion	Neuro-Invasion	Type of the operation	Vascular reconstruction	Adjuvant chemotherapy	Palliative chemotherapy	Progression
head	mixed adenocarcinoma and pleomorphic sarcomatoid carcinoma of the pancreas	T2N1M0	0	3	no	yes	Whipple procedure	yes	GemCap	–	–
head	PDAC, partially mucinous	T2N1M0	0	2	no	yes	Whipple procedure	yes	GemCap	gemcitabine, nab-paclitaxel	peritoneum
head	PDAC	T2N2M0	1	2	yes	–	Whipple procedure	no	FOLFIRINOX	gemcitabine, nab-paclitaxel	liver, lung, subcutaneous tissue
head	PDAC	TxNxM1	–	x	–	–	–	–	–	gemcitabine, nab-paclitaxel	–
head	PDAC	T3N2M0	0	2	yes	no	Whipple procedure	yes	–	gemcitabine, nab-paclitaxel	liver
head	PDAC	TxNxM1	–	x	–	–	–	–	–	gemcitabine, nab-paclitaxel	–
head	PDAC	T3N1M0	1	3	yes	–	Whipple procedure	no	gemcitabine	FOLFIRINOX	liver and lung
head	PDAC	T3N1M0	1	2	yes	yes	Whipple procedure	no	gemcitabine	FOLFIRINOX	lung
head	PDAC	T3N1M0	1	2	–	–	Whipple procedure	no	gemcitabine	–	–
undetermined	PDAC	TxNxM1	–	x	–	–	–	–	–	gemcitabine, nab-paclitaxel	–
head	PDAC	TxNxM1	–	x	–	–	–	–	–	gemcitabine, nab-paclitaxel	–
head and body	PDAC	T2N2M0	0	2	yes	yes	distal resection with splenectomy	no	gemcitabine	gemcitabine, nab-paclitaxel	liver
head and body	PDAC	T3N1M1	0	2	yes	no	distal resection with splenectomy	no	gemcitabine	FOLFOX6	liver
head	PDAC	T3N1M0	0	2	yes	yes	Whipple procedure	yes	–	FOLIRINOX	–
head	PDAC	T3N1M0	1	2	yes	yes	Whipple procedure	yes	–	gemcitabine	–

PDAC – pancreatic ductal adenocarcinoma; T – tumor size; N – nodal status; M – metastasis; R – residual tumour classification; G – grading; GemCap – gemcitabine + capecitabine

Table III. The summary of overall survival time and interval time between the diagnoses of the first and second malignancies

First primary tumour	Interval (months)	OS* (months)	Second primary tumour	OS** (months)
pancreatic cancer	19	21 censored	ovarian cancer	2 censored
breast cancer	56	79	pancreatic cancer	22
breast cancer	305	326	pancreatic cancer	20
pancreatic cancer	13	18	thymoma	18
breast cancer	103	118	pancreatic cancer	15
breast cancer	38	52 censored	pancreatic cancer	14 censored
colorectal cancer	206	217	pancreatic cancer	10

Table III cont. The summary of overall survival time and interval time between the diagnoses of the first and second malignancies

First primary tumour	Interval (months)	OS* (months)	Second primary tumour	OS** (months)
ovarian cancer	48	75	pancreatic cancer	26
pancreatic cancer	7	10	ovarian cancer	3
breast cancer	49	56	pancreatic cancer	7
prostate cancer	99	103	pancreatic cancer	3
hepatocellular carcinoma	84	104	pancreatic cancer	20
colorectal cancer	60	73	pancreatic cancer	13
colorectal cancer	32	45	pancreatic cancer	13
prostate cancer	82	108	pancreatic cancer	26
	median: 56	median: 75		median: 14

OS – overall survival; * OS from the time of first primary tumour diagnosis; ** OS from the time of the second primary tumour diagnosis

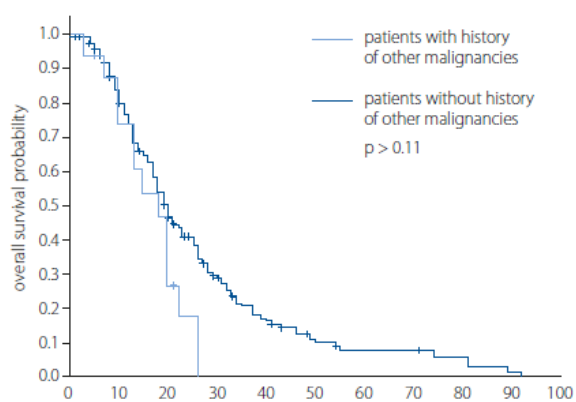


Figure 3. The Kaplan–Meier curve for overall survival in the two studied groups

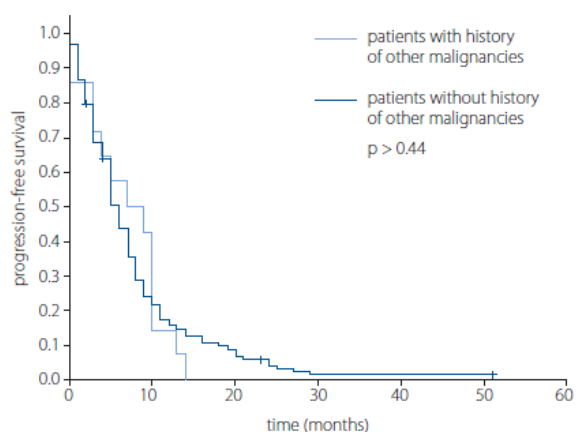


Figure 4. The Kaplan–Meier curve for progression-free survival in the two studied groups

Discussion

So far, single studies have tried to establish the incidence of PC as a second primary malignancy and risk factors for its occurrence. For example, in research from 1995, an elevated incidence of PC was observed after tobacco-related malignan-

cies, most notably after lung cancer, especially in females [13]. The subsequent analysis also suggested a higher prevalence of concomitant PC and lung cancer among the female population [11]. Furthermore, the association between pancreatic adenocarcinoma and other tobacco-related malignancies was also confirmed in other studies [14]. The analysis of The National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) data revealed that patients diagnosed with a primary malignancy had an increased risk of subsequent pancreatic adenocarcinoma after several malignancies: colorectal cancer (ascending colon, hepatic flexure), stomach, hepatobiliary, pharynx, lung, breast, uterine, cervix, bladder, and hematopoietic malignancies [14]. Shen et al. (2005), who also analysed SEER data, suggested that the elevated risk of PC after stomach, gallbladder, lung, female and male breast, cervical, ovarian, kidney, and eye cancers, as well as Hodgkin’s disease, was more evident among young individuals [11].

Some studies suggest that cancer survivors for certain gastrointestinal malignancies with long overall survival time, such as colorectal cancer (CRC), are especially at a higher risk of a second primary cancer; nevertheless, results are inconsistent [15]. In a study by Chung et al. (2017), among almost 5,000 CRC patients, 13 cases of PC were observed; however, no risk factors for developing PC were established [16]. The authors suggested that they presented with resectable or locally advanced PC due to regular follow-ups and a higher awareness of cancer risk among oncological survivors. The most pronounced risk associated with a subsequent PC among individuals with CRC diagnosis is suggested to be in the case of neoplasms located at the ascending colon and hepatic flexure [14]. This phenomenon cannot be fully explained; nevertheless, various studies confirm that CRC is a molecularly heterogeneous disease with significantly different molecular and clinical characteristics between right- and left-sided localisation [17, 18].

It is well-established that germline mutations in breast cancer susceptibility proteins (BRCA) genes are correlated with

an enhanced risk of PC and can be found in approximately 8% of individuals with sporadic PC [19]. In the study evaluating *BRCA* mutation status among PC patients, a history of other malignancies approached statistical significance as a predictor of the presence of a *BRCA* mutation – 3 patients were diagnosed with a neoplasm not specific to hereditary breast or ovarian cancers: Hodgkin lymphoma, thymoma, and transitional cell carcinoma of the bladder. Moreover, family history for one or more first-degree relatives with breast/ovarian carcinoma was also trending toward significance [20]. The study by Mocci et al. (2013) revealed that members of families with a history of breast cancer but without *BRCA* mutations might also be at increased risk of developing PC; nevertheless, the number of relatives with breast cancer did not affect this risk [21]. It is consistent with previous reports suggesting that clustering early PC in families with two cases of breast cancer under 50 might be associated with effects unrelated to *BRCA* mutations [22].

Considering lymphomas, up-to-date analyses provided modest evidence for familial aggregation of non-Hodgkin lymphomas with PC [23]. After ten or more years of follow-up, the standardised incidence ratio of PC was proven to be elevated significantly after both Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas [11]. Subsequently, several studies reported significantly increased risks of PC among long-term Hodgkin lymphoma (HL) survivors; however, no direct relation to specific radiation dose or chemotherapeutic agents was established [24, 25]. The cumulative incidence of PC as a second malignancy among HL survivors seems not to change over time [26].

Some reports suggest that a family history of selected cancers, observed in our study as concomitant malignancies (ovarian, breast, colorectal, prostate), is associated with an increased risk of PC [27–29]. A family history of cancer was generally proven to correlate with PC, both for first- and second-degree relatives [29]. That said, further studies are required to detect this phenomenon's biological or genetic origin. On the other hand, analysis of Wang et al. (2009) highlighted that relatives of PC patients – both sporadic and familial – are at higher risk of developing cancers at other sites [30]. They proved that individuals with a family history of PC not only have an increased risk of dying from PC but also from breast, ovarian, colon, prostate, liver and bile duct cancers. Moreover, PC patients with a family history of breast, ovarian and colon cancers were, on average, younger than patients without a family history of these cancers [31].

Our study indicated no significant difference in PFS or OS between those patients with second primary carcinoma and those without, which is consistent with some previous case series [32]. Also, the analysis by Shin et al. (2018) conducted on 1,352 primary PCs suggested that pancreatic cancer patients diagnosed with metachronous primary tumours had survival times similar to those diagnosed with pancreatic cancer only [12].

This study has limitations due to its small sample size and retrospective design. Moreover, there may be some ambiguity concerning the review of medical history.

Conclusions

The results from the current study suggest that pancreatic cancer might be associated with certain primary neoplasms. Long-term follow-up examinations for oncological patients may allow for the early diagnosis of concomitant malignancies. Further studies are required to identify the risk factors for developing second neoplasms and generate proper screening strategies for cancer survivors. Nevertheless, results suggest that second primary tumours do not affect patients' overall survival.

Article information and declarations

Data availability statement

Correspondence and material requests should be addressed to Marta Fudalej, Anna Badowska-Kozakiewicz or Daria Kwaśniewska.

Ethics statement

The study followed the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) on medical research involving human subjects, the ethical principles defined in the Farmington Consensus 1997. The study was acknowledged by the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (AKBE/144/2022).

Authors contribution

Marta Fudalej – conception and study design, literature search and study selection, collection and assembly of data, interpretation of results (all authors), writing the first draft of the manuscript.

Anna Badowska-Kozakiewicz – conception and study design, quality assessment, interpretation of results (all authors), writing the first draft of the manuscript.

Daria Kwaśniewska – conception and study design, literature search and study selection, collection and assembly of data.

Izabella Cichowska – quality assessment.

Andrzej Deptała – quality assessment.

All authors – interpretation of results, revising draft manuscript, approval of the final version to be published and agreement to be accountable for the integrity and accuracy of all aspects of the work.

Funding

None declared

Conflict of interest

None declared

Marta Fudalej

Medical University of Warsaw

Department of Oncology Propaedeutics

ul. Erazma Ciołka 27

01-445 Warszawa, Poland

e-mail: marta.fudalej@wum.edu.pl

Received: 23 Oct 2023

Accepted: 12 Dec 2023

References

1. Illic M, Illic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(44): 9694–9705, doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694, indexed in Pubmed: 27956793.
2. Zhao Z, Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat.* 2020; 19: 1533033820962117, doi: 10.1177/1533033820962117, indexed in Pubmed: 33357065.
3. Zanini S, Renzi S, Limongi AR, et al. A review of lifestyle and environment risk factors for pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2021; 145: 53–70, doi: 10.1016/j.ejca.2020.11.040, indexed in Pubmed: 33423007.
4. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010; 7(4): e1000267, doi: 10.1371/journal.pmed.1000267, indexed in Pubmed: 20422030.
5. Piątek M, Nawrocki S. Locally advanced pancreatic cancer — new therapeutic challenges. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2016; 66(4): 312–316, doi: 10.5603/njo.2016.0059.
6. Majos A, Durczyński A, Strzelczyk J. Very high and very low levels of preoperative absolute monocyte count indicate poor long-term survival outcomes in patients with pancreatic adenocarcinoma. A preliminary study. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2022; 72(5): 282–287, doi: 10.5603/njo.a2022.0042.
7. Youlden DR, Baade PD. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2011; 11: 83, doi: 10.1186/1471-2407-11-83, indexed in Pubmed: 21342533.
8. Glicksman AS, Fulton JP. Metachronous cancer. *R I Med J (2013).* 2013; 96(4): 41–44, indexed in Pubmed: 23641452.
9. Jung JO, Nienhüser H, Schleussner N, et al. Oligometastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma: Molecular Pathophysiology and Current Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(3), doi: 10.3390/ijms21030951, indexed in Pubmed: 32023907.
10. Neugut A, Robinson E. Multiple primary neoplasms. *The Cancer journal (Print).* 1992; 5(5): 245–248.
11. Shen M, Boffetta P, Olsen JH, et al. A pooled analysis of second primary pancreatic cancer. *Am J Epidemiol.* 2006; 163(6): 502–511, doi: 10.1093/aje/kwj073, indexed in Pubmed: 16421239.
12. Shin SJ, Park H, Sung YN, et al. Prognosis of Pancreatic Cancer Patients with Synchronous or Metachronous Malignancies from Other Organs Is Better than Those with Pancreatic Cancer Only. *Cancer Res Treat.* 2018; 50(4): 1175–1185, doi: 10.4143/crt.2017.494, indexed in Pubmed: 29268568.
13. Neugut A, Ahsan H, Robinson E. Pancreas cancer as a second primary malignancy. A population-based study. *Cancer.* 1995; 76(4): 589–592, doi: 10.1002/1097-0142(19950815)76:4<589::aid-cnrcr2820760408>3.0.co;2-9.
14. Amin S, McBride RB, Kline JK, et al. Incidence of subsequent pancreatic adenocarcinoma in patients with a history of nonpancreatic primary cancers. *Cancer.* 2012; 118(5): 1244–1251, doi: 10.1002/cncr.26414, indexed in Pubmed: 21887676.
15. Rahimi E, Batra S, Thosani N, et al. Increased Incidence of Second Primary Pancreatic Cancer in Patients with Prior Colorectal Cancer: A Population-Based US Study. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(6): 1652–1660, doi: 10.1007/s10620-016-4170-x, indexed in Pubmed: 27107866.
16. Chung JW, Chung MJ, Bang S, et al. Assessment of the Risk of Colorectal Cancer Survivors Developing a Second Primary Pancreatic Cancer. *Gut Liver.* 2017; 11(5): 728–732, doi: 10.5009/gnl16526, indexed in Pubmed: 28750486.
17. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol.* 2014; 25(10): 1995–2001, doi: 10.1093/annonc/mdu275, indexed in Pubmed: 25057166.
18. Newcomb PA, Zheng Y, Chia VM, et al. Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Res.* 2007; 67(15): 7534–7539, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4275, indexed in Pubmed: 17671225.
19. Rosen MN, Goodwin RA, Vickers MM. mutated pancreatic cancer: A change is coming. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(17): 1943–1958, doi: 10.3748/wjg.v27.i17.1943, indexed in Pubmed: 34007132.
20. Holter S, Borgida A, Dodd A, et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33(28): 3124–3129, doi: 10.1200/JCO.2014.59.7401, indexed in Pubmed: 25940717.
21. Mucci E, Milne RL, Méndez-Villamil EY, et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(5): 803–811, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0195, indexed in Pubmed: 23456555.
22. Lorenzo Bermejo J, Hemminki K. Risk of cancer at sites other than the breast in Swedish families eligible for BRCA1 or BRCA2 mutation testing. *Ann Oncol.* 2004; 15(12): 1834–1841, doi: 10.1093/annonc/mdh474, indexed in Pubmed: 15550590.
23. Chatterjee N, Hartge P, Cerhan JR, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and family history of lymphatic, hematologic, and other cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(9): 1415–1421, indexed in Pubmed: 15342441.
24. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(12): 1489–1497, doi: 10.1200/JCO.2006.09.0936, indexed in Pubmed: 17372278.
25. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol.* 2002; 20(16): 3484–3494, doi: 10.1200/JCO.2002.09.038, indexed in Pubmed: 12177110.
26. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(26): 2499–2511, doi: 10.1056/NEJMoa1505949, indexed in Pubmed: 26699166.
27. Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer.* 2010; 127(6): 1421–1428, doi: 10.1002/ijc.25148, indexed in Pubmed: 20049842.
28. Jacobs EJ, Rodriguez C, Newton CC, et al. Family history of various cancers and pancreatic cancer mortality in a large cohort. *Cancer Causes Control.* 2009; 20(8): 1261–1269, doi: 10.1007/s10552-009-9339-6, indexed in Pubmed: 19396555.
29. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(12): 2696–2707, doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01510.x, indexed in Pubmed: 17764494.
30. Wang Li, Brune KA, Visvanathan K, et al. Elevated cancer mortality in the relatives of patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(11): 2829–2834, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0557, indexed in Pubmed: 19843679.
31. McWilliams RR, Bamlet WR, Rabe KG, et al. Association of family history of specific cancers with a younger age of onset of pancreatic adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4(9): 1143–1147, doi: 10.1016/j.cgh.2006.05.029, indexed in Pubmed: 16861052.
32. Gerdes B, Ziegler A, Ramaswamy A, et al. Multiple primaries in pancreatic cancer patients: indicator of a genetic predisposition? *Int J Epidemiol.* 2000; 29(6): 999–1003, doi: 10.1093/ije/29.6.999, indexed in Pubmed: 11101540.

Podsumowanie i wnioski

W wyniku przeprowadzonych badań wykazaliśmy, że cukrzyca jest często diagnozowana wśród pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki – w grupie badanej pacjenci z cukrzycą stanowili 42,3% (**Publikacja 2** *Badowska-Kozakiewicz A, Fudalej M, Kwaśniewska D, Durlik M, Nasierowska-Guttmejer A, Mormul A, Włoszek E, Czerw A, Banaś T, Deptała A. Diabetes mellitus and pancreatic ductal adenocarcinoma – prevalence, clinicopathological variables, and clinical outcomes. Cancers. 2022; 14(12):2840*). Co więcej, pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą cechował istotnie dłuższy czas przeżycia całkowitego w porównaniu do pacjentów z prawidłowymi wartościami glikemii. W dalszej analizie pacjenci zostali podzieleni na leczonych chemioterapią o założeniu adjuwantowym i paliatywnym. Dłuższy czas przeżycia całkowitego pacjentów z cukrzycą został potwierdzony jedynie w grupie leczonej paliatywnie. Dotychczasowe badania udowodniły, że rak trzustki i cukrzyca są powiązane dwukierunkowo – cukrzyca może być jedną z przyczyn, jak i jednym ze skutków raka trzustki [20]. Przeprowadzone analizy przedstawiają niejednoznaczne wyniki dotyczące wpływu cukrzycy na prognozę pacjentów z rakiem trzustki. Część autorów wskazuje, iż wpływ metforminy, stosowanej w leczeniu cukrzycy, może poprawiać rokowanie pacjentów onkologicznych, niemniej jednak dokładny mechanizm działania nie został poznany [21]. W grupie badanej 29,7% pacjentów z cukrzycą przyjmowało metforminę, jednakże w analizie statystycznej nie wykazano, aby była ona czynnikiem prognostycznym związanym z dłuższym przeżyciem całkowitym. Statystycznie istotnymi czynnikami prognostycznymi dłuższego przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z cukrzycą były: lokalizacja nowotworu w głowie trzustki, stężenie antygenu karcynoembrionalnego (CEA) $\leq 5\text{ng/mL}$, stężenie białka C-reaktywnego (CRP) $\leq 5\text{mg/L}$ oraz wartość wytypowanego przez nas wskaźnika CLR $\leq 1,8$. Wskaźnik CLR odzwierciedla balans pomiędzy stanem zapalnym, a odpowiedzią immunologiczną organizmu [22]. Jego podwyższony poziom, świadczący o rozleglejszym stanie zapalnym i słabszej odpowiedzi immunologicznej związany był z gorszym rokowaniem pacjentów. Również samo podwyższone stężenie CRP wiązało się z krótszym czasem przeżycia całkowitego i było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym wyłonionym w analizie statystycznej.

Zbliżone wyniki uzyskaliśmy badając grupę pacjentów z rakiem trzustki i nadciśnieniem tętniczym (**Publikacja 3** *Fudalej M, Cichowska I, Badowska-Kozakiewicz A, Deptała A. The prevalence and impact of overweight and hypertension among patients with pancreatic cancer. Oncology in Clinical Practice. Published online: 2024-03-05*). Czynnikiem prognostycznym związanym z lepszym rokowaniem pacjentów w tej grupie badanej były: wyższe BMI,

współwystępowanie cukrzycy, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny/antagonistów receptora angiotensyny II (ACE-i/ARB) oraz wartość $CLR \leq 1,8$. Stosowanie ACE-i/ARB było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w tej grupie badanej. Aktualne badania przedkliniczne potwierdzają rolę układu renina-angiotensyna-aldosteron w regulacji wzrostu guza oraz kancerogenezy w przypadku wielu nowotworów, w tym raka trzustki [23]. W całej badanej grupie pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki, osoby z $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ stanowiły 32,0%. Analizując wyłącznie grupę pacjentów z $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, wyższe BMI było najsilniejszym czynnikiem prognostycznym dłuższego czasu przeżycia pacjentów. Otyłość jest znanym czynnikiem ryzyka rozwoju raka trzustki, jednakże może również wiązać się z lepszą odpowiedzią na zastosowane leczenie [24]. Rak trzustki związany jest z najwyższym odsetkiem występowania kacheksji, która negatywnie wpływa na tolerancję i odpowiedź na leczenie, a tym samym rokowanie pacjentów [25]. Pacjenci z wyższym BMI mogą wolniej rozwijać objawy kacheksji nowotworowej i w efekcie mieć lepszą odpowiedź na zastosowaną chemioterapię.

W Publikacji 4 (*Fudalej M, Badowska-Kozakiewicz A, Kwaśniewska D, Cichowska I, Deptała A. Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – single centre experience. NOWOTWORY J Oncol. 2024; 74(1):20-26*) przeanalizowaliśmy zjawisko występowania dwóch niezależnych nowotworów pierwotnych (w tym raka trzustki) u tego samego pacjenta. Wśród 175 pacjentów z rakiem trzustki, 15 zostało zdiagnozowanych z innym nowotworem pierwotnym. Nie wykazaliśmy istotnej różnicy w czasie przeżycia całkowitego pomiędzy dwoma badanymi grupami. Czynnikiem predysponującym do występowania dwóch nowotworów są: palenie papierosów, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych oraz niektóre mutacje np. mutacje genów *BRCA* [26, 27]. W całej badanej grupie pacjentów z rakiem trzustki, 29,7% z nich paliło papierosy, a 22,3% miało dodatni wywiad rodzinny, głównie w kierunku raka płuca.

Wnioski:

1. Cukrzyca jest częstym schorzeniem pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki i wiąże się z lepszą prognozą, szczególnie w przypadku pacjentów z chorobą w stadium rozsiewu. Dalsze badania są konieczne, aby ustalić dokładny mechanizm związany z tym zjawiskiem. Czynnikiem prognostycznym dłuższego przeżycia całkowitego w tej grupie pacjentów są: lokalizacja nowotworu w głowie trzustki, stężenie $CEA \leq 5 \text{ ng/mL}$, stężenie $CRP \leq 5 \text{ mg/L}$ oraz wskaźnik $CLR \leq 1,8$.

2. Stosowanie ACE-i/ARB istotnie wpływa na lepsze rokowanie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i rakiem trzustki. Innymi czynnikami prognostycznymi dłuższego przeżycia całkowitego w tej grupie pacjentów jest wyższe BMI, współwystępowanie cukrzycy oraz wskaźnik $CLR \leq 1.8$. Samo współwystępowanie nadciśnienia tętniczego nie jest istotne rokowniczo.
3. Wyższe BMI jest najsilniejszym korzystnym rokowniczo czynnikiem prognostycznym w grupie pacjentów z rakiem trzustki i $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$.
4. Dodatni wywiad medyczny w kierunku występowania drugiego nowotworu nie wpływa na czas przeżycia całkowitego pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki.
5. Stosunek CRP do bezwzględnej liczby całkowitej limfocytów może być dobrym, tanim i łatwo dostępnym czynnikiem prognostycznym.

Przeprowadzone badania udowodniły, że nie tylko same choroby towarzyszące mogą wpływać na przebieg choroby nowotworowej, ale również ważnym czynnikiem jest leczenie, które jest w związku z nimi stosowane. Istotnym wydaje się przeprowadzenie dalszych badań celem oceny wpływu chorób przewlekłych i ich leczenia na rokowanie pacjentów z rakiem trzustki, co być może umożliwi zaprojektowanie nowych strategii stratyfikacji i leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki, które mogą poprawić niekorzystne obecnie rokowanie.

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 16 maja 2022r.

AKBE/144 / 2022

Dr hab. Anna M. Badowska-Kozakiewicz
Zakład Profilaktyki Onkologicznej,
ul. Żwirki i Wigury 81a,
02-091 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 16 maja 2022r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. " Wybrane aspekty kliniczno-histopatologiczne raka trzustki."

Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U.z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

**OŚWIADCZENIA WSZYSTKICH WSPÓLAUTORÓW
PUBLIKACJI OKREŚLAJĄCE INDYWIDUALNY WKŁAD
KAŻDEGO Z NICH W ICH POWSTANIE**

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Anna Badowska-Kozakiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Czynniki wpływające na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koncepcja, rewizja rozdziału.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 85%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, analizę literatury i napisanie rozdziału.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Zakład Propedeutyki Onkologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Anna Badowska-Kozakiewicz
dr hab. Anna M. Badowska-Kozakiewicz
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Daria Kwaśniewska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **New Treatment Options in Metastatic Pancreatic Cancer** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza literatury i przygotowanie tabel.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 65%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, analizę literatury oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Daria Kwaśniewska
specjalista endokrynologii i onkologii
1851309

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Paweł Nurzyński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **New Treatment Options in Metastatic Pancreatic Cancer** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opieka merytoryczna.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 65%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, analizę literatury oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr n. med.
Paweł Nurzyński
lekarz onk. w. wewnątrznych
specjalista onkologii klinicznej

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Anna Badowska-Kozakiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **New Treatment Options in Metastatic Pancreatic Cancer** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koncepcja, opieka merytoryczna i rewizja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 8%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 65%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, analizę literatury oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Zakład Propedeutyki Onkologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Anna Badowska-Kozakiewicz
dr hab. Anna M. Badowska-Kozakiewicz

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 22.02.2024
(miejsowość, data)

Dominika Mękal
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **New Treatment Options in Metastatic Pancreatic Cancer** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opieka merytoryczna.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 65%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, analizę literatury oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 19.02.2024
(miejsowość, data)

Aleksandra Czerw
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **New Treatment Options in Metastatic Pancreatic Cancer** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opieka merytoryczna.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 65%,

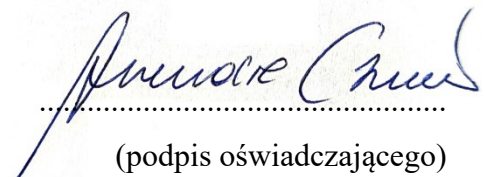
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, analizę literatury oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Katarzyna Sygit
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **New Treatment Options in Metastatic Pancreatic Cancer** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opieka merytoryczna.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 65%,

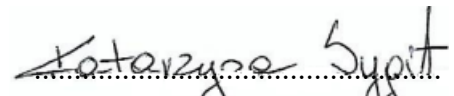
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, analizę literatury oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Andrzej Deptala
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **New Treatment Options in Metastatic Pancreatic Cancer** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koncepcja, opieka merytoryczna i rewizja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 65%,

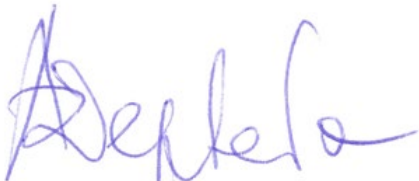
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, analizę literatury oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Anna Badowska-Kozakiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma - Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koncepcja, interpretacja wyników, zapewnienie finansowania i napisanie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 20%,

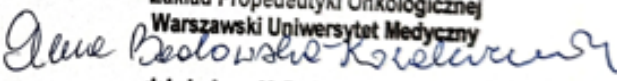
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Zakład Propeudeutyki Onkologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

..... dr hab. Anna M. Badowska-Kozakiewicz
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejscowość, data)

Daria Kwaśniewska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma - Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie i analiza danych, interpretacja wyników.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 20%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....
Daria Kwaśniewska
specjalista chorób wewnętrznych
i onkologii
18613-100
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 21.02.2024
(miejsowość, data)

Marek Durlik
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma - Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 20%,

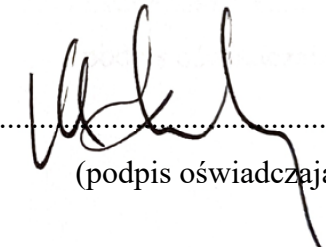
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Anna Nasierowska-Guttmejer
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma - Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: wykonanie obrazowania mikroskopowego, gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 20%,

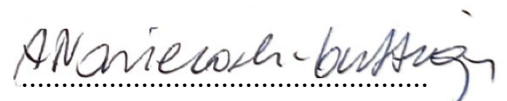
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 02.02.2024
(miejsowość, data)

Agata Mormul
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma - Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie i analiza danych, interpretacja wyników.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 20%,

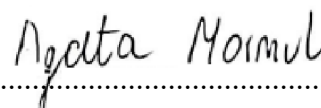
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 02.02.2024
(miejsowość, data)

Emilia Włoszek
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma - Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie i analiza danych, interpretacja wyników.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 20%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 19.02.2024
(miejsowość, data)

Aleksandra Czerw
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma - Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opieka merytoryczna, analiza statystyczna. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 20%,

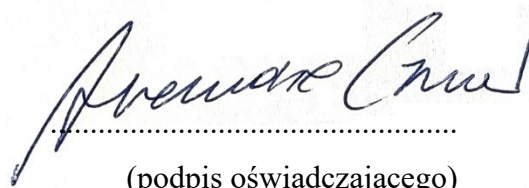
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Kraków, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Tomasz Banaś
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma - Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opieka merytoryczna, zapewnienie finansowania.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 20%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Andrzej Deptala
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma - Prevalence, Clinicopathological Variables, and Clinical Outcomes** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koncepcja, opieka merytoryczna, zapewnienie finansowania i rewizja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 20%,

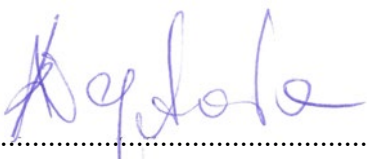
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 02.02.2024
(miejsowość, data)

Izabella Cichowska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **The prevalence and impact of overweight and hypertension among patients with pancreatic cancer** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: wykonanie obrazowania mikroskopowego.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 70%,


(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Anna Badowska-Kozakiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **The prevalence and impact of overweight and hypertension among patients with pancreatic cancer** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opieka merytoryczna, zapewnienie finansowania i rewizja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 15%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 70%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Zakład Propedeutyki Onkologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Anna Badowska-Kozakiewicz
dr hab. Anna M. Badowska-Kozakiewicz
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Andrzej Deptala
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **The prevalence and impact of overweight and hypertension among patients with pancreatic cancer** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opieka merytoryczna, zapewnienie finansowania i rewizja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 13%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 70%,

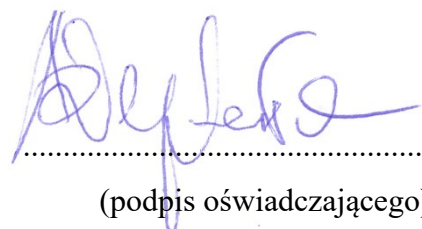
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Anna Badowska-Kozakiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – single centre experience** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opiekę merytoryczną, zapewnienie finansowania i rewizja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 70%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Zakład Propedeutyki Onkologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
.....
dr hab. Anna M. Badowska-Kozakiewicz
(podpis: Anna M. Badowska-Kozakiewicz)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejscowość, data)

Daria Kwaśniewska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – single centre experience** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie i analiza danych, interpretacja wyników.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 8%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 70%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Daria Kwaśniewska
specjalista chorób nowotworowych
i onkologii klinicznej
186 1309

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 02.02.2024
(miejsowość, data)

Izabella Cichowska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – single centre experience** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: wykonanie obrazowania mikroskopowego.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 70%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 29.01.2024
(miejsowość, data)

Andrzej Deptala
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Pancreatic cancer concomitant with other malignancies – single centre experience** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opiekę merytoryczną, zapewnienie finansowania i rewizja manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład Marty Fudalej w powstawanie publikacji określam jako 70%,

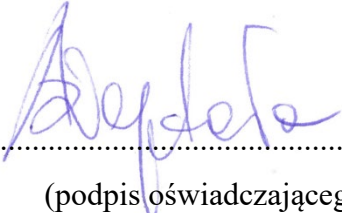
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: koncepcję, metodykę, wykonanie badań, zbieranie i analizę danych, analizę statystyczną, interpretację wyników oraz napisanie manuskryptu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Marty Fudalej.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Piśmiennictwo

- 1 Didkowska J, Wojciechowska U, Barańska K et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. *Cancer in Poland in 2021*, Warszawa 2023.
- 2 Olakowski M, Bułdak Ł. Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors for the Development of Non-Hereditary Pancreatic Cancer. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58 (8), doi:10.3390/medicina58080978
- 3 Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2023; 34 (11): 987-1002, doi:10.1016/j.annonc.2023.08.009
- 4 Hu JX, Zhao CF, Chen WB et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (27): 4298-4321, doi:10.3748/wjg.v27.i27.4298
- 5 Kolbeinsson HM, Chandana S, Wright GP et al. Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. *J Invest Surg* 2023; 36 (1): 2129884, doi:10.1080/08941939.2022.2129884
- 6 Wood LD, Canto MI, Jaffee EM et al. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology* 2022; 163 (2): 386-402.e381, doi:10.1053/j.gastro.2022.03.056
- 7 Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (3): 153-168, doi:10.1038/s41575-019-0245-4
- 8 Falasca M, Kim M, Casari I. Pancreatic cancer: Current research and future directions. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865 (2): 123-132, doi:10.1016/j.bbcan.2016.01.001
- 9 Quoc Lam B, Shrivastava SK, Shrivastava A et al. The Impact of obesity and diabetes mellitus on pancreatic cancer: Molecular mechanisms and clinical perspectives. *J Cell Mol Med* 2020; 24 (14): 7706-7716, doi:10.1111/jcmm.15413
- 10 Zhong L, Liu J, Liu S et al. Correlation between pancreatic cancer and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1116582, doi:10.3389/fendo.2023.1116582
- 11 Park SK, Oh CM, Kim MH et al. Metabolic syndrome, metabolic components, and their relation to the risk of pancreatic cancer. *Cancer* 2020; 126 (9): 1979-1986, doi:10.1002/cncr.32737

- 12 Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes* 2018; 42 Suppl 1: S10-s15, doi:10.1016/j.jejd.2017.10.003
- 13 Dobrowolski P, Prejbisz A, Kurylowicz A et al. Zespół metaboliczny -nowa definicja i postępowanie w praktyce. Stanowisko PTNT, PTLO, PTL, PTH, PTMR, PTMSŻ, sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK, „Klubu 30” PTK oraz sekcji Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej TChP. 2022; 8: 1-26,
- 14 Cao J, Yee D. Disrupting Insulin and IGF Receptor Function in Cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (2), doi:10.3390/ijms22020555
- 15 Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021; 320 (3): C375-c391, doi:10.1152/ajpcell.00379.2020
- 16 Huber M, Brehm CU, Gress TM et al. The Immune Microenvironment in Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (19), doi:10.3390/ijms21197307
- 17 Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity* 2019; 51 (1): 27-41, doi:10.1016/j.immuni.2019.06.025
- 18 Li S, Xu HX, Wu CT et al. Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications. *Angiogenesis* 2019; 22 (1): 15-36, doi:10.1007/s10456-018-9645-2
- 19 Alkassis S, Yazdanpanah O, Philip PA. BRCA mutations in pancreatic cancer and progress in their targeting. *Expert Opin Ther Targets* 2021; 25 (7): 547-557, doi:10.1080/14728222.2021.1957462
- 20 Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S et al. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (30): 4939-4962, doi:10.3748/wjg.v27.i30.4939
- 21 Skuli SJ, Alomari S, Gaitsch H et al. Metformin and Cancer, an Ambiguous Relationship. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15 (5), doi:10.3390/ph15050626
- 22 Cillóniz C, Torres A, Garcia-Vidal C et al. The Value of C-Reactive Protein-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Severity of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2021; 57: 79-82, doi:10.1016/j.arbres.2020.07.038
- 23 Khoshghamat N, Jafari N, Toloue-Pouya V et al. The therapeutic potential of renin-angiotensin system inhibitors in the treatment of pancreatic cancer. *Life Sci* 2021; 270: 119118, doi:10.1016/j.lfs.2021.119118

- 24 Eibl G, Rozengurt E. Obesity and Pancreatic Cancer: Insight into Mechanisms. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (20), doi:10.3390/cancers13205067
- 25 Hou YC, Chen CY, Huang CJ et al. The Differential Clinical Impacts of Cachexia and Sarcopenia on the Prognosis of Advanced Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (13), doi:10.3390/cancers14133137
- 26 Hampel H, Bennett RL, Buchanan A et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2015; 17 (1): 70-87, doi:10.1038/gim.2014.147
- 27 Eng L, Brual J, Nagee A et al. Reporting of tobacco use and tobacco-related analyses in cancer cooperative group clinical trials: a systematic scoping review. *ESMO Open* 2022; 7 (6): 100605, doi:10.1016/j.esmoop.2022.100605