



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ - ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ"

υπό

ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΜΑΡΓΑΡΙΤΗ

Ειδικευόμενου Γαστρεντερολογίας

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

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Πουλτσίδη Αντιγόνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια - Μόνιμη Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Πουλτσίδη Αντιγόνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια - Μόνιμη Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (*Επιβλέπων*),
2. XX
3. XX

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The relationship of acute, chronic and hereditary pancreatitis with pancreatic cancer.

Πίνακας περιεχομένων

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες

Περίληψη

Abstract

Εισαγωγή

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 – Το Πάγκρεας

1.1 - Ανατομία παγκρέατος

1.2 - Ιστολογία παγκρέατος

1.3 - Φυσιολογία παγκρέατος

Κεφάλαιο 2 – Παγκρεατίτιδα

2.1 - Οξεία παγκρεατίτιδα

2.2 – Χρόνια παγκρεατίτιδα

2.3 – Κληρονομική παγκρεατίτιδα

Κεφάλαιο 3 – Καρκίνος παγκρέατος

3.1 - Παθοφυσιολογία

3.2 - Κλινική εικόνα – Διάγνωση – σταδιοποίηση

3.3 – Θεραπευτική αντιμετώπιση

3.4 – Ανακουφιστική – παρηγορητική αντιμετώπιση

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4 Μεθοδολογία

4.1 Στόχος μελέτης

4.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

4.3 Στρατηγική αναζήτησης

4.4 Αποτελέσματα

Κεφάλαιο 5 - Συζήτηση

Κεφάλαιο 6 - Συμπεράσματα

Βιβλιογραφία

Διάγραμμα ροής

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του ΠΜΣ για την συνεργασία μας αυτό το 1,5 έτος.

Ευχαριστώ την οικογένεια και τους φίλους μου για τη στήριξη στη διάρκεια των σπουδών, τους Καθηγητές μου, την Γραμματεία και το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας για αυτό το εκπαιδευτικό ταξίδι.

Οι γνώσεις που μου προσφέρατε θα αποτελέσουν εφόδιο για την επαγγελματική μου πορεία στο μέλλον.

Περίληψη

Εισαγωγή:

Ο καρκίνος του παγκρέατος, η χρόνια και η οξεία παγκρεατίτιδα είναι σημαντικές διαταραχές του παγκρέατος με ξεχωριστές αιτιολογίες και κλινικές εκδηλώσεις. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις που υποδηλώνουν μια πιθανή συσχέτιση τους, αν και οι μηχανισμοί αυτής της συσχέτισης παραμένουν ελάχιστα κατανοητοί. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση στοχεύει στο να διερευνήσει διεξοδικά τη συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου του παγκρέατος και της χρόνιας/οξείας παγκρεατίτιδας χρησιμοποιώντας την υπάρχουσα βιβλιογραφία για την επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία, τις διαγνωστικές προκλήσεις και τις κλινικές επιπτώσεις. Μέσω μιας κριτικής ανάλυσης των διαθέσιμων στοιχείων, αυτή η ανασκόπηση επιδιώκει να εντοπίσει τους μηχανισμούς, τους παράγοντες κινδύνου και τις προγνωστικές επιπτώσεις αυτής της συσχέτισης, υπογραμμίζοντας τη σημασία της περαιτέρω έρευνας σε αυτόν τον τομέα.

Σκοπός:

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει ως σκοπό να αξιολογήσει με κριτική σκέψη τα πλέον πρόσφατα διαθέσιμα ερευνητικά στοιχεία που αφορούν τη σύνδεση του καρκίνου του παγκρέατος με την οξεία και τη χρόνια παγκρεατίτιδα.

Μεθοδολογία:

Η μεθοδολογία της παρούσας εργασίας είναι συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων MEDLINE (PubMed).

Αποτελέσματα:

13 επιστημονικά άρθρα προέκυψαν από την αναζήτηση και εντάχθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Συμπεράσματα:

Προέκυψαν ενδείξεις για πιθανή συσχέτιση του καρκίνου του παγκρέατος με την προϋπάρχουσα εμφάνιση οξείας ή/και χρόνιας παγκρεατίτιδας.

Λέξεις κλειδιά:

Παγκρεατίτιδα, Οξεία, χρόνια, καρκίνος παγκρέατος

Abstract

Background

Pancreatic cancer, chronic and acute pancreatitis are three significant pancreatic disorders with distinct etiologies and clinical presentations. However, evidence suggests a potential correlation between these conditions, although the mechanisms of this association remain poorly understood. This systematic review aims to comprehensively explore the correlation between pancreatic cancer and chronic/acute pancreatitis by synthesizing existing literature on epidemiology, pathophysiology, diagnostic challenges, and clinical implications. Through a critical analysis of available evidence, this review seeks to elucidate the underlying mechanisms, risk factors, and prognostic implications of this correlation, highlighting the importance of further research in this area.

Aim

This systematic review aimed to critically evaluate the most recently available research evidence regarding the association of pancreatic cancer with acute and chronic pancreatitis.

Methodology

The methodology of this study is a systematic literature search of electronic databases such as MEDLINE (PubMed) and Google Scholar, as well as a careful literature search of relevant articles and reviews.

Results

13 scientific articles emerged from the search and were included in the present systematic review.

Conclusion

Evidence has emerged for a possible association of pancreatic cancers with pre-existing acute and/or chronic pancreatitis.

Keywords

Pancreatitis, acute, chronic, pancreatic cancer

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι μια πολύπλοκη νοσολογική οντότητα. Η διαχείριση και η θεραπεία του είναι εξαιρετικά δύσκολες και πολύπλοκες, ενώ το προσδόκιμο επιβίωσης είναι σχετικά μικρό. Η χειρουργική επέμβαση, όταν ο καρκίνος δεν έχει προχωρήσει σε σημαντικό βαθμό και είναι εφικτή, χαρακτηρίζεται από σημαντικές μετεγχειρητικές επιπλοκές, ακόμη και θάνατο.

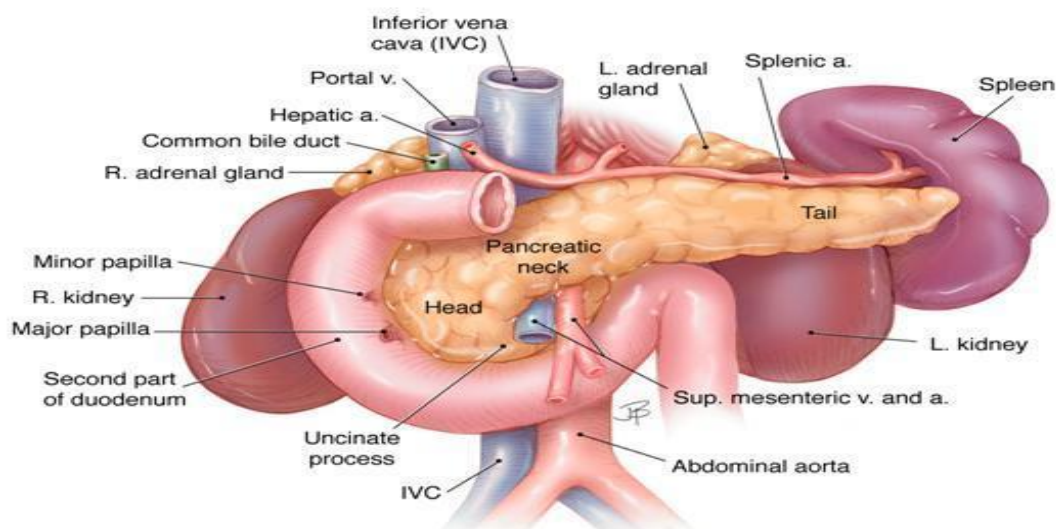
Η οξεία παγκρεατίτιδα καθώς και η χρόνια παγκρεατίτιδα είναι σχετικά συχνές και αντιμετωπίζονται είτε συντηρητικά είτε χειρουργικά. Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι μια κατάσταση δυνητικά υψηλού κινδύνου ενώ η χρόνια χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα χαρακτήρα ανάλογα με την αιτιολογία και τον τρόπο ζωής του ασθενούς. Στην παρούσα Διπλωματική Εργασία, που εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών “Καρκίνος του Παγκρέατος από το Α ως το Ω” κατεβλήθη προσπάθεια να καταγραφεί η έως τώρα επιστημονική γνώση στη συσχέτιση του παγκρεατικού καρκίνου με τα δύο είδη παγκρεατίτιδας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΠΑΓΚΡΕΑΣ

1.1 ANATOMIA ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Το πάγκρεας είναι οπισθοπεριτοναϊκός, μικτός (έξω/ενδοκρινής) αδένας ενδοδερμικής προέλευσης σε σχήμα σφύρας ή κώνου, μήκους 12-15cm με υπόλευκο χρώμα, μαλθακή σύσταση και πολυλοβωτή εμφάνιση. Ο όγκος του στον ενήλικο κυμαίνεται από 70-170 cm³. Εκτείνεται εγκάρσιως από την αγκύλη του δωδεκαδακτύλου προς τα αριστερά και πίσω, ραχιαία του στομάχου έως τη πύλη του σπληνός. Περιγραφικά διαιρείται σε κεφαλή, αυχένα, σώμα, ουρά και αγκιστροειδή απόφυση. Διαθέτει δύο πόρους, τον μείζονα και ελάσσονα εκφορητικό (παγκρεατικό)



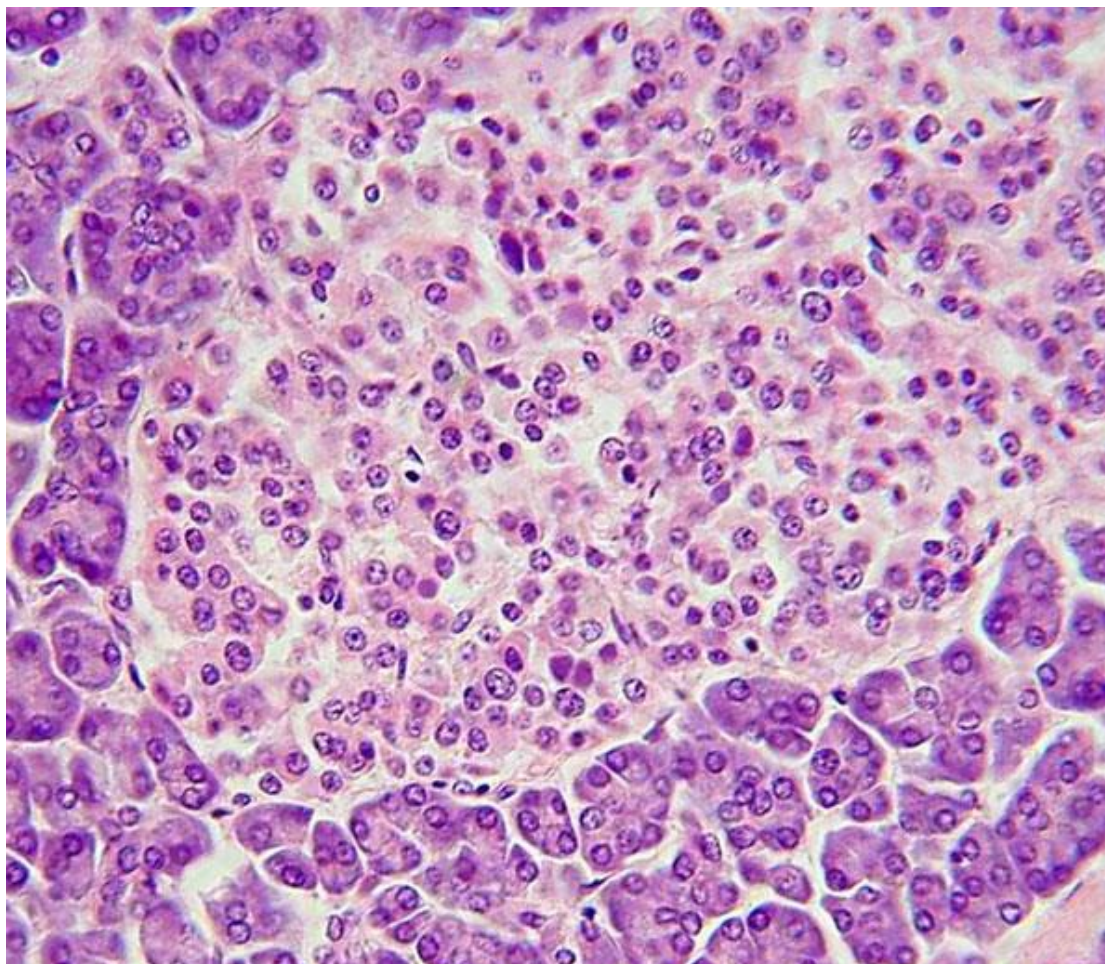
πόρο. Η κεφαλή βρίσκεται επί τα δεξιά των άνω μεσεντερίων αγγείων και καθηλώνεται με ινώδη συνδετικό ιστό εντός της αγκύλης του δωδεκαδακτύλου, ισχυρότερα δε με τη δεύτερη μοίρα του. Ο αυχένας είναι μια ζώνη 2cm μεταξύ κεφαλής και σώματος. Το σώμα έχει τριγωνικό σε διατομή σχήμα. Η ουρά μαζί με τα σπληνικά αγγεία καλύπτεται από τα δύο πέταλα του παγκρεατοσπληνικού συνδέσμου. Κάτωθεν της κεφαλής του παγκρέατος βρίσκεται η αγκιστροειδής απόφυση ως προσεκβολή παγκρεατικού παρεγχύματος. Οι εκφορητικοί πόροι, μείζων του Wirsung και ελάσσων του Santorini, σχηματίζονται από τη συμβολή μικρότερων εκφορητικών πόρων που παροχετεύουν τα λοβιακά κύτταρα. Η παροχή αρτηριακού αίματος στο πάγκρεας γίνεται από ένα πλούσιο αναστομοωτικό δίκτυο. Η κεφαλή και ο αυχένας του παγκρέατος αιματώνονται κατά κύριο λόγο από τους παγκρεατικούς κλάδους της άνω και κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας, (κλάδους της γαστροδωδεκαδακτυλικής και άνω μεσεντέριας αρτηρίας αντίστοιχα). Το σώμα και η ουρά αιματώνονται από κλάδους της σπληνικής αρτηρίας, οι οποίοι αναστομούμενοι σχηματίζουν τη ραχιαία αρτηρία του παγκρέατος και κατανέμονται κύρια στον αυχένα και το σώμα, και τη μείζονα παγκρεατική αρτηρία, για το σώμα και την ουρά (1,2,3,4,5,6).

Η φλεβική απορροή του παγκρέατος προέρχεται από φλέβες αντίστοιχες των αρτηριών που εκβάλλουν στην πυλαία κυκλοφορία μέσω της σπληνικής και άνω μεσεντερίου φλέβας. Η λεμφική απορροή του παγκρέατος ακολουθεί αυτήν των αρτηριακών κλάδων. Έτσι, η απορροή της κεφαλής γίνεται κύρια προς λεμφαδένες της άνω μεσεντέριας και της γαστροδωδεκαδακτυλικής (και κεντρικότερα προς την ηπατική αρτηρία) (1,7,8).

Το πάγκρεας νευρώνεται από τελικές απολήξεις του κοιλιακού πλέγματος που περιλαμβάνει τόσο συμπαθητικό όσο και παρασυμπαθητικό σκέλος. Οι συμπαθητικές ίνες άγονται από τα νευροτόμια Θ7-Θ10 και περιλαμβάνουν φυγόκεντρες αγγειοκινητικές ίνες, και κεντρομόλες που διαβιβάζουν τον πόνο (1,3,5).

1.2 ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Ιστολογικά, το πάγκρεας οργανώνεται σε λόβια που αφορίζονται από διαφράγματα συνδετικού ιστού. Λειτουργικά είναι ένας μικτός αδένας με εξωκρινή και ενδοκρινή μοίρα. Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελείται από τις αδενοκυψέλες και το σύστημα των εκφορητικών πόρων και η ενδοκρινής από τα νησίδια του Langerhans και το διάχυτο ενδοκρινές σύστημα. Οι αδενοκυψέλες καταλαμβάνουν περί το 85% της συνολικής μάζας του παγκρέατος και συνιστούν τη βασική λειτουργική μονάδα της εξωκρινούς μοίρας (2,3,8,9).



(Εικόνα 2: Παγκρεατική νησίδα)

Τα αδενοκυψελιδικά κύτταρα αναδεικνύονται με την ιστοχημική χρώση PAS που βάφει τα ζυμογόνα κοκκία ενώ ανοσοϊστοχημικά εκφράζουν BCL10 ,κερατίνες 8 και 18 και τα αντισώματα έναντι διαφόρων παγκρεατικών ενζύμων. Το σύστημα των εκφορητικών πόρων μεταφέρει τις εκκρίσεις των αδενοκυψελών στο δωδεκαδάκτυλο και εμφανίζει πέντε διαδοχικές μοίρες: τη μοίρα των κεντροκυψελιδικών κυττάρων , τους εμβόλιμους πόρους , τους ενδολόβιους, τους μεσολόβιους και τον κύριο παγκρεατικό πόρο. Ανοσοϊστοχημικά τα κύτταρα των πόρων εκφράζουν κερατίνες 7,8,19 καθώς και CA-19.9. Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελεί μόλις το 1-2% του συνολικού όγκου του οργάνου στους ενήλικες. Η συντηρηπτική πλειοψηφία των ενδοκρινών κυττάρων εντοπίζονται στα νησίδια του Langerhans, που αποτελούν περίπου το 90% της ενδοκρινούς μοίρας και εντοπίζονται κυρίως στο σώμα και την ουρά με τυχαία κατανομή μεταξύ των παγκρετικών λοβίων (2,3,9,10).

Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος περιλαμβάνει 4 βασικούς τύπους κυττάρων, ο καθένας από τους οποίους παράγει μια συγκεκριμένη ορμόνη. Τα β-κύτταρα παράγουν ινσουλίνη, τα α γλυκαγόνη, τα δ σωματοστατίνη και το PP παγκρεατικό πολυπεπτίδιο. Στα συμπαγή νησίδια, τα β-κύτταρα εντοπίζονται στην κεντρική μοίρα και καταλαμβάνουν περί το 60-70% της έκτασής τους, ενώ τα α-κύτταρα εντοπίζονται στο περιφερικό κυρίως τμήμα αποτελώντας το 15-20%. Τα δ και τα PP κύτταρα είναι πολύ μικρότερα σε αριθμό και δεν εμφανίζουν κάποιο συγκεκριμένο πρότυπο κατανομής. Ανοσοϊστοχημικά όλα τα κύτταρα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος εκφράζουν δείκτες νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης όπως συναπτοφυσίνη , χρωμογρανίνη και CD56, ενώ είναι θετικά στις χρώσεις CD99,Pdx1 και Islet1.Το πάγκρεας είναι ένα ιδιαίτερα κυτταροβριθές όργανο και περιέχει ελάχιστο συνδετικό ιστό, περιοριζόμενο στα διαφράγματα μεταξύ των λοβίων (1,2,3,9,11) .

1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Λειτουργικά το πάγκρεας χωρίζεται σε εξωκρινή μοίρα επιφορτισμένη με την έκκριση του παγκρεατικού υγρού και σε ενδοκρινή που χαρακτηρίζεται από αμιγή ορμονική έκκριση. Η βασική εξωκρινής δομή του παγκρέατος είναι η κυψελίδα που αποτελείται από κυψελιδικά κύτταρα εξειδικευμένα στην παραγωγή, αποθήκευση και έκκριση μεγάλης ποσότητας υγρού πλούσιου σε πρωτεολυτικά ένζυμα. Το επιθήλιο του πόρου αποτελείται από κυβοειδή κύτταρα που παράγουν ικανή ποσότητα διττανθρακικών και επεκτείνεται μέχρι τον αυλό της κυψελίδας, όπου βρίσκονται τα κυψελόκεντρα κύτταρα που παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία των πρόδρομων κυττάρων για όλες τις σειρές των παγκρεατικών κυττάρων (1,4,6,7,10).

Τα βασικά ανόργανα συστατικά του παγκρεατικού υγρού είναι το νερό, το νάτριο, το κάλιο και τα διττανθρακικά, με βασικό τους ρόλο την απενεργοποίηση των όξινων γαστρικών εκκρίσεων που φτάνουν στο δωδεκαδάκτυλο μαζί με την τροφή. Το παγκρεατικό υγρό είναι ισο-ωσμωτικό με το εξωκυττάριο υγρό, με το νερό να εισέρχεται παθητικά λόγω ωσμώσεως. Τα βασικά του κατιόντα Na^+ και K^+ εκκρίνονται σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές του πλάσματος. Από την άλλη τα μείζονα ανιόντα HCO_3^- και CL^- αν και υπόκεινται σε ένα βασικό ρυθμό έκκρισης, αυτός διαφοροποιείται όταν το πάγκρεας διεγερθεί από τη σεκρετίνη-εκκριματίνη, με συνέπεια την αυξημένη έκκριση διττανθρακικών και τη μειωμένη του χλωρίου. Η αύξηση αυτή συντελείται στα εγγύτερα κύτταρα του αυλού που συνδέονται με τις κυψελίδες. Το βασικό μόριο που την ελέγχει είναι ο ρυθμιστής της έκκρισης του χλωρίου που συνδέεται με το cAMP, γνωστός ως CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) (1,4,5,6).

Τα οργανικά συστατικά του παγκρεατικού υγρού περιλαμβάνουν πρωτεάσες, αμυλάση, λιπάση και νουκλεάσες ένζυμα που επάγουν τη λύση-πέψη των τροφών. Με την είσοδό τους στον εντερικό αυλό το θρυψινογόνο μετατρέπεται σε θρυψίνη από την εντεροκινάση. Η θρυψίνη με τη σειρά της μετατρέπει τα υπόλοιπα προ-ένζυμα στις ενεργείς τους μορφές. Μαζί με τα πεπτικά ένζυμα τα κυψελιδικά κύτταρα εκκρίνουν έναν αναστολέα της θρυψίνης ο οποίος αδρανοποιεί τη θρυψίνη για να αποφευχθεί η αυτοπεψία του παγκρέατος (1,2).

Η επαγόμενη από γεύμα παγκρεατική έκκριση διακρίνεται σε 3 φάσεις: κεφαλική, γαστρική και εντερική. Η κεφαλική φάση που ξεκινά με την εικόνα, γεύση ή σκέψη του φαγητού, ελέγχεται από βαγοτονική νευρώση και φτάνει στο 25% του μέγιστου όγκου. Η γαστρική φάση οφείλεται στο βαγοτονικό αντανακλαστικό που διεγείρεται από τη γαστρική διάταση με περίπου 10% επιπλέον παγκρεατική έκκριση. Η μέγιστη δυνατή παγκρεατική έκκριση καταγράφεται στην εντερική φάση. Με την είσοδο της τροφής και των γαστρικών οξέων, τα S κύτταρα του δωδεκαδακτύλου παράγουν σεκρετίνη-εκκριματίνη, καθώς τα λιπαρά οξέα, τα ολιγοπεπτίδια, τα αμινοξέα και το ασβέστιο στο εγγύς παχύ έντερο οδηγούν σε παραγωγή χολοκυστοκινίνης από τα εντερικά κύτταρα η οποία προωθεί την παγκρεατική έκκριση. Η βασική ανατομική δομή της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος είναι τα νησίδια του Langerhans τα οποία περιλαμβάνουν διαφορετικά είδη κυττάρων, το καθένα εκ των οποίων εκκρίνει συγκεκριμένες ορμόνες. Τα α-κύτταρα που βρίσκονται στη περιφέρεια του νησιδίου

και αποτελούν το 25% του παρεγχύματος αυτού παράγουν γλυκαγόνη και προ-γλυκαγόνη. Τα β-κύτταρα στο κέντρο του νησιδίου (55%) εκκρίνουν ινσουλίνη, προ-ινσουλίνη C-πεπτίδιο, αμυλίνη και γ-αμινοβουτυρικό οξύ. Τα δ κύτταρα (10%) παράγουν σωματοστατίνη, τα ε κύτταρα γκρελίνη ενώ τα PP κύτταρα (5%) παράγουν το ομώνυμο πολυπεπτίδιο (1,3,4,10,11).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

2.1 ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι μια οξεία φλεγμονώδης διαταραχή του παγκρέατος. Η φλεγμονώδης αυτή αντίδραση είτε αυτοπεριορίζεται είτε μπορεί να οδηγήσει σε παγκρεατική ή περιπαγκρεατική νέκρωση, με συστηματική φλεγμονή και συνεπαγόμενη δυσλειτουργία άλλων οργάνων. Η ΟΠ είναι η πιο συχνή αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο από τις παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος ενώ η προσβολή του ανδρικού φύλου υπερτερεί έναντι του γυναικείου σε αναλογία περίπου 2:1. Η επίπτωση της ΟΠ αυξάνεται παγκοσμίως, κυρίως εξαιτίας της αύξησης της χολολιθίασης που οφείλεται στη γήρανση του πληθυσμού και στον αυξανόμενο ρυθμό εμφάνισης παχυσαρκίας. Τα αίτια που μπορούν να οδηγήσουν σε οξεία παγκρεατίτιδα είναι η χολολιθίαση/χοληδοχολιθίαση, απόφραξη πέριξ του φύματος Vater (κύστη, πολύποδα, εκκόλπωμα, όγκους, δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi, στένωση και νόσος Crohn), απόφραξη του παγκρεατικού πόρου(όγκοι, IPMN, μη νεοπλασματική στένωση), συγγενείς ανωμαλίες (χοληδοχοκήλη, διφυές πάγκρεας, δακτυλιοειδές πάγκρεας), τραυματικά αίτια (ιατρογενείς χειρουργικές επιπλοκές, μετά από ERCP, EUS με FNA), τοξίνες και μεταβολικοί παράγοντες (αλκοόλ, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερασβεστιαμία, φάρμακα και τοξίνες), αγγειακά αίτια (υποάρδρευση, θρόμβωση/εμβολή, αγγειίτιδα), άλλα αυτοάνοσα αίτια (αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Sjogren, ρευματοειδής αρθρίτιδα, πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα, νεφρική σωληναριακή οξέωση), λοιμώδη αίτια όπως ιογενή (ιός παρωτίτιδας, ιός coxsackie τύπος B, HBV, CMV, HSV, VZV, HIV, ιός ερυθράς, βακτηριδιακά αίτια όπως Legionella, Leptospira, Salmonella, Mycoplasma, Brucella, Salmonella typhi), μύκητες (aspergillus), παράσιτα (Toxoplasma, Cryptosporidium, Ascaris lumbricoides), γενικά αίτια (μεταλλάξεις CFTR, SPINK1, PRSS1, CASR, CTRC) και ιδιοπαθή αίτια. Στην ΟΠ, η ιστολογική βλάβη στην εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος αναγνωρίζεται ως ιστική νέκρωση και διακρίνεται σε τρεις τύπους (1,14,15,16).

Τύπος 1 νέκρωσης. Στη διάμεση, οίδηματώδη ΟΠ το πάγκρεας ιστολογικά εμφανίζει οίδημα στο παρέγχυμα και μικροσκοπικές λευκωπές κηλίδες νέκρωσης στον λιπώδη ιστό μεταξύ των παγκρεατικών λοβίων. Στη νεκρωτική ΟΠ αναγνωρίζονται πολλαπλές μεγάλες λευκωπές περιοχές νέκρωσης λίπους στους περιπαγκρεατικούς ιστούς και μικρής έκτασης παρεγχυματική νέκρωση. Μπορεί να συνυπάρχει θρόμβωση ή ρήξη αγγείων με πανλοβιδιακή ισχαιμική νέκρωση. Στην πορεία της νόσου οι νεκρωτικές περιοχές περιβάλλονται από αφρώδη μακροφάγα και ουδετερόφιλα και σε μεταγενέστερα στάδια αναπτύσσεται κοκκιώδης ιστός ο οποίος διαχωρίζει την νέκρωση από τον υγιή ιστό. Αυτός ο ιστολογικός τύπος συναντάται συνήθως σε λιθιασικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδα και σε ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ.

Τύπος 2 νέκρωσης. Χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη νέκρωση των μικρών-μεσαίου μεγέθους διαλοβιακών πόρων με ουδετερόφιλα και ίζημα από ηωσινοφιλικές

εκκρίσεις και οδηγεί σε ρήξη των πόρων και επέκταση της νέκρωσης και πέριξ από αυτών.

Τυπος 3 νέκρωσης. Διάσπαρτες ενδολοβιακές εστίες με νέκρωση των αδενικών κυττάρων του παγκρέατος.

Σε κυτταρικό επίπεδο, κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ΟΠ διαδραματίζουν η παθολογική σηματοδότηση Ca^{+2} , η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, η πρόωρη ενεργοποίηση του θρυψινογόνου εντός των αδενικών κυττάρων του παγκρέατος και από τα μακροφάγα, το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και η διαταραχή στην απάντησή του στην ύπαρξη μη αναδιπλωμένων πρωτεϊνών στον αυλό του (UPR, unfolded protein response), καθώς και η διαταραχή του μηχανισμού αυτοφαγίας. Οι μηχανισμοί αυτοί πυροδοτούνται είτε από τη δράση τοξινών στα αδενικά κύτταρα του παγκρέατος όπως αλκοόλ, νικοτίνη και χολικά οξέα είτε από ενδοαυλικά φαινόμενα εντός του παγκρεατικού πόρου, όπως αυξημένη πίεση λόγω απόφραξης ή οιδήματος στον παγκρεατικό πόρο, ενδοαυλικής οξινποίησης και έκθεση των κυττάρων του παγκρεατικού πόρου σε χολικά οξέα (1,14,15,17).

Ένα άλλο σημαντικό φαινόμενο το οποίο παρατηρείται στην ΟΠ είναι οι αλλαγές στη διαπερατότητα του εντερικού τοιχώματος (λόγω ισχαιμίας, παραλυτικού ειλεού), επιτρέποντας τη βακτηριδιακή αλλόθεση εντός της συστηματικής κυκλοφορίας και την έκθεση των αδενικών κυττάρων σε μικρόβια του εντέρου. Η βαριά μορφή ΟΠ μπορεί να οδηγήσει τόσο σε τοπικές όσο και συστηματικές επιπλοκές λόγω της προσβολής του παγκρεατικού ιστού από μικροοργανισμούς του εντέρου και από περαιτέρω επινέμηση σε απομακρυσμένα όργανα, μέσω των μεσεντέριων λεμφαδένων. Το φάσμα της νόσου είναι ευρύ και κυμαίνεται από ήπια (80% των περιπτώσεων) με ταχεία ανάρρωση των ασθενών εντός ολίγων ημερών, έως σοβαρή (20%) με παρατεταμένη νοσηλεία, ανάγκη υποστήριξης του ασθενούς σε μονάδα εντατικής θεραπείας και θάνατο. Σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια της Atlanta, η διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας απαιτεί να πληρούνται τουλάχιστον 2 από τα 3 κριτήρια:

-Το επίπεδο λιπάσης ή αμυλάσης να είναι τριπλάσιο του ανώτατου ορίου του φυσιολογικού

-Επιγάστριο άλγος

-Η απεικόνιση της κοιλιάς να έχει στοιχεία που συνηγορούν υπέρ οξείας παγκρεατίτιδας.

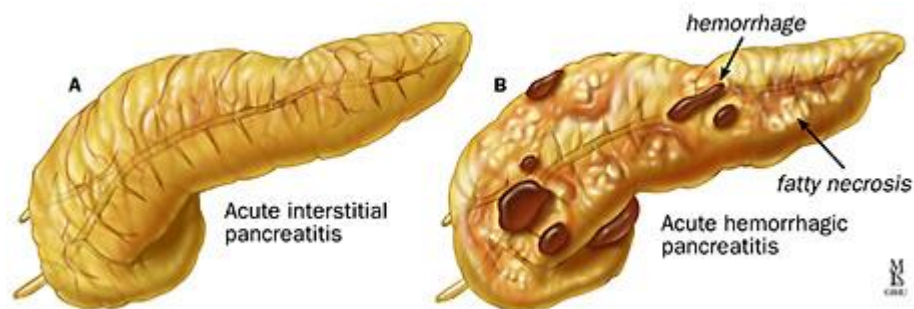
Ο προσδιορισμός της υποκείμενης αιτιολογίας της οξείας παγκρεατίτιδας περιλαμβάνει κλινική εξέταση που ακολουθείται από εργαστηριακή αξιολόγηση. Ένα λεπτομερές ιστορικό που περιλαμβάνει συμπτώματα νόσου της χοληδόχου κύστης ή ενδείξεις χολόλιθου στην απεικόνιση, ανεξήγητη απώλεια βάρους ή νέα εμφάνιση διαβήτη, κατάχρηση αλκοόλ, χρήση φαρμάκων, προηγούμενη χειρουργική επέμβαση ή τραύμα, ιστορικό υπερτρυγλυκεριδαιμίας ή υπερασβεστιαϊμίας, ιστορικό αυτοάνοσης νόσου ή οικογενειακό ιστορικό υποτροπιάζουσας οξείας παγκρεατίτιδας.

Η εργαστηριακή αξιολόγηση ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα θα πρέπει να περιλαμβάνει εξετάσεις όπως: τριγλυκερίδια ορού, ασβέστιο ορού, βιοχημικές εξετάσεις ήπατος, πρόσθετες γενετικές εξετάσεις σε ασθενείς με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό και απεικονιστικές μελέτες όπως ο υπέρηχος κοιλίας για την αξιολόγηση της χολολιθίας και της διάτασης του χοληδόχου πόρου. Μια ακτινογραφία θώρακος γίνεται συνήθως σε μέτριες έως σοβαρές περιπτώσεις για να αξιολογηθούν οι υπεζωκοτικές συλλογές υποδεικνύοντας τη σοβαρότητα της νόσου. Σε ορισμένες περιπτώσεις όπου η διάγνωση είναι διφορούμενη και εξακολουθεί να υπάρχει η υποψία παγκρεατίτιδας, συνιστάται η διενέργεια αξονικής τομογραφίας (CT) με ενδοφλέβια σκιαγραφική ουσία για να τεθεί η να αποκλειστεί η διάγνωση. Η αξονική τομογραφία πραγματοποιείται επίσης σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής δεν έχει βελτιωθεί ή έχει επιδεινωθεί παρά την επαρκή χορήγηση υγρών σε διάστημα 48 ωρών για τον προσδιορισμό της παρουσίας της νέκρωσης (1,14,15,16,17,18,19).

Η αρχική αντιμετώπιση της οξείας παγκρεατίτιδας περιλαμβάνει επιθετική ενυδάτωση που ορίζεται ως 250-500ml την ώρα ισότονου κρυσταλλοειδούς διαλύματος το οποίο παρέχεται σε όλους τους ασθενείς εκτός εάν έχουν καρδιαγγειακούς, νεφρικούς παράγοντες που δεν επιτρέπουν την επιθετική χορήγηση υγρών ή άλλες συννοσηρότητες. Η επιθετική ενδοφλέβια ενυδάτωση είναι πιο ευεργετική κατά τη διάρκεια του πρώτου 12-24ωρου. Σε ασθενή με σοβαρή απώλεια ενδοαγγειακού όγκου με υπόταση και ταχυκαρδία θα χρειαστεί πιο γρήγορη αναπλήρωση του όγκου. Το Ringers Lactated solution είναι το διάλυμα εκλογής στην αναπλήρωση ενδοαγγειακού όγκου. Οι ανάγκες των υγρών που χορηγούνται ενδοφλέβια θα πρέπει να επανεκτιμώνται σε συχνά διαστήματα(6ωρών) από την εισαγωγή του ασθενή για το επόμενο 48ωρο. Ο στόχος της επιθετικής ενυδάτωσης είναι να μειωθεί το BUN(blood urea nitrogen). Ο λόγος για επιθετική ενυδάτωση στην οξεία παγκρεατίτιδα είναι λόγω της υποογκαιμίας που εμφανίζεται στους ασθενείς αυτούς λόγω πολλών παραγόντων: εμέτους, μειωμένη πρόσληψη υγρών, τρίτος χώρος υγρών ή απώλεια υγρών(διάρροιες,εφίδρωση). Η γρήγορη αναζωογόνηση με ενδοφλέβια υγρά παρέχει κυκλοφοριακή υποστήριξη ώστε να εμποδίσει τις επιπλοκές όπως παγκρεατική νέκρωση. Στους ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα και ταυτόχρονη οξεία χολαγγειίτιδα θα πρέπει να διενεργείται ERCP(ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία) το πρώτο 24ωρο της εισαγωγής τους. Στην απουσία χολαγγειίτιδας ή υπερχολερυθριναιμίας θα πρέπει να διενεργείται MRCP(μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία) ή EUS(ενδοσκοπική υπερηχογραφία). Stents παγκρεατικού πόρου και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη υπόθετα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ώστε να μειωθεί το ρίσκο της post-ERCP παγκρεατίτιδας σε ασθενής υψηλού κινδύνου (1,14,16,18,19).

Τα αντιβιοτικά θα πρέπει να χορηγούνται σε εξωπαγκρεατικές λοιμώξεις όπως χολαγγειίτιδα, βακτηριαιμία, ουρολοίμωξη και πνευμονία. Η χορήγηση προφυλακτικών αντιβιοτικών σε ασθενείς με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα δεν ενδείκνυται. Η χρήση αντιβιοτικών σε ασθενής με άσηπτη νέκρωση ώστε να αποτρέψουν τη λοίμωξη της δε συστήνεται. Λοίμωξη της νέκρωσης θα πρέπει να εξετάζεται στους ασθενείς οι οποίοι αποτυγχάνουν να σημειώσουν κλινική βελτίωση μετά από 7-10 ημέρες νοσηλείας. Στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να παίρνονται

καλλιέργειες αίματος καθώς και υλικό της νέκρωσης να αποστέλλεται για καλλιέργεια με Gram stain χρώση μετά από καθοδηγούμενη παρακέντηση με λεπτή βελόνα υπό αζονικό. Σε ασθενείς με λοίμωξη της νέκρωσης αντιβιοτικά όπως καρμπαπενέμες, κινολόνες και μετρονιδαζόλη χρησιμοποιούνται μειώνοντας το ποσοστό θνησιμότητας. Στη μέτρια οξεία παγκρεατίτιδα η σίτιση μπορεί να αρχίσει αμέσως εάν δεν υπάρχει ναυτία και εμέτοι και έχει υφεθεί το κοιλιακό άλγος. Η έναρξη σίτισης με χαμηλή σε λιπαρά δίαιτα φαίνεται να είναι η πιο ασφαλής. Στη σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα ενδείκνυται το EN(enteral nutrition) ώστε να αποφευχθούν επιπλοκές της λοίμωξης. Η παρεντερική διατροφή θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το EN δεν είναι εφικτό οι δεν καλύπτονται οι θερμιδικές ανάγκες (1,14,16,17,18).



(Εικόνα 3: Οξεία παγκρεατίτιδα)

2.2 ΧΡΟΝΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Η χρόνια παγκρεατίτιδα είναι παγκρεατική νόσος κατά την οποία επαναλαμβανόμενα επεισόδια φλεγμονής οδηγούν σε εκτεταμένη αντικατάσταση του φυσιολογικού παγκρεατικού παρεγχύματος από ινώδη ιστό. Είναι ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο το οποίο σχετίζεται με γενετικούς, περιβαλλοντικούς και άλλους παράγοντες. Μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια πόνο, ανεπάρκεια της εξωκρινούς και ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος και τελικά σε επιδείνωση της ποιότητας ζωής και μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης (1,20).

Τα αίτια της χρόνιας παγκρεατίτιδας ποικίλλουν και συνήθως πρόκειται για περισσότερες από μία αιτίες. Τοξικά-μεταβολικά αίτια: Το αλκοόλ είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας ανάπτυξης χρόνιας παγκρεατίτιδας στις Δυτικές χώρες. Μετά την αρχική διάγνωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας, η συνέχιση της κατανάλωσης αλκοόλης αυξάνει τη πιθανότητα υποτροπών και παγκρεατικής ανεπάρκειας. Το κάπνισμα λειτουργεί συνεργικά με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με το αλκοόλ και σχετίζεται με την εμφάνιση επασβεστώσεων στο πάγκρεας και κίνδυνο ανεπάρκειας της εξωκρινούς και ενδοκρινούς μοίρας του αδένος. Η υπερτριγλυκεριδαιμία αποτελεί αίτιο τόσο οξείας όσο και χρόνιας παγκρεατίτιδας. Απαιτείται συνήθως τιμή τριγλυκεριδίων (νηστείας) >1000mg/dL για το αρχικό επεισόδιο παγκρεατίτιδας (1,20,21,22).

Πολλοί ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα που ταξινομούνται ως ιδιοπαθούς η αλκοολικής αιτιολογίας έχουν υποκείμενες γενετικές μεταλλάξεις και πολυμορφισμούς. Τα γενετικά αίτια χωρίζονται σε αυτά με αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα, όπως η κληρονομούμενη χρόνια παγκρεατίτιδα (PRSS1 μετάλλαξη) και με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα ή με τροποποιητικά γονίδια (CFTR, SPINK1, CTRC, CASR μεταλλάξεις). Η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα αποτελεί ένα ακόμη αίτιο ο τύπος 1 της οποίας είναι μια κλινική εκδήλωση σχετιζόμενη με την ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4). Μετά από ένα επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας περίπου στο 10% των ασθενών αναπτύσσεται χρόνια παγκρεατίτιδα. Η χρόνια απόφραξη του κύριου παγκρεατικού πόρου μπορεί να προκαλέσει χρόνια παγκρεατίτιδα. Απόφραξη καλοήθους αιτιολογίας: μετατραυματική στένωση, στένωση μετά από επεισόδιο σοβαρής οξείας παγκρεατίτιδας, απόφραξη στο φύμα του Vater, διφυές πάγκρεας. Απόφραξη κακοήθους αιτιολογίας: καρκίνωμα στο φύμα του Vater, καρκίνωμα δωδεκαδακτύλου και αδenoκαρκίνωμα παγκρέατος (1,20,22).

Στην ιστολογική εξέταση παρατηρούνται στοιχεία χρόνιας φλεγμονής του παγκρεατικού παρεγχύματος, καθώς τα 3 κύρια σημεία είναι η ίνωση, η απώλεια των αδενίων και οι στενώσεις-διατάσεις του παγκρεατικού πόρου. Πολλοί ασθενείς έχουν υποκείμενες γενετικές μεταλλάξεις και πολυμορφισμούς που αυξάνουν τον κίνδυνο της νόσου. Ο μηχανισμός του παγκρεατικού τραυματισμού ποικίλλει ανάλογα με τη μετάλλαξη αλλά μπορεί να ομαδοποιηθεί σε αυτούς που προκαλούν τραυματισμό μέσω ενεργοποίησης της θρυψίνης, εκείνους που προκαλούν τραυματισμό λόγω μη αναδιπλωμένων πρωτεϊνών στον αυλό και στρες ενδοπλασματικού δικτύου και λόγω αλλαγής σηματοδότησης του ασβεστίου.

Παρότι ορισμένοι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, το κοιλιακό άλγος και η στεατόρροια είναι συχνές εκδηλώσεις της νόσου. Το κοιλιακό άλγος είναι το πιο συχνό σύμπτωμα σχεδόν στο 80% των ασθενών. Εντοπίζεται κυρίως στο επιγάστριο, συχνά αντανακλά στη ράχη και επιδεινώνεται στη κατάκλιση και μεταγευματικά. Συνυπάρχουν συχνά ναυτία, έμετος και ανορεξία καθώς τα χαρακτηριστικά του άλγους ποικίλουν από μεταβλητή σοβαρότητα με περιοδικές εξάρσεις, συνεχής σοβαρός πόνος έως αιφνίδια επιδείνωση λόγω επιπλοκών(πχ συρίγγιο). Τα αίτια του κοιλιακού άλγους είναι η αυξημένη πίεση στον παγκρεατικό πόρο λόγω αποφρακτικών φαινομένων, ισχαιμία και φλεγμονή του παγκρέατος και αλλοιώσεις στη σηματοδότηση νευρώνων (1).

Η στεατόρροια εμφανίζεται στο 30-40% των ασθενών και έχει καταστραφεί τουλάχιστον το 90% του παγκρεατικού παρεγχύματος ως συνέπεια μακροχρόνιας παγκρεατίτιδας που συχνά συνοδεύεται από απώλεια βάρους και σαρκοπενία. Τα εργαστηριακά ευρήματα στη χρόνια παγκρεατίτιδα είναι χαμηλή αμυλάση και λιπάση ορού σε προχωρημένη νόσο, αυξημένη αμυλάση και λιπάση ορού σε επεισόδια οξείας επί χρόνιας παγκρεατίτιδας και χολόσταση (αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, χολερυθρίνης) λόγω αποφρακτικών φαινομένων(ψευδοκύστη, ίνωση στη κεφαλή του παγκρέατος ή καρκίνος παγκρέατος) (1,20,21).

Ασθενείς με χρόνια κοιλιακό άλγος, ιστορικό υποτροπιάζουσας οξείας παγκρεατίτιδας, παρουσία συμπτωμάτων ανεπάρκειας εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (διάρροια, στεατόρροια, απώλεια βάρους) ή διαβήτη θα πρέπει να διερευνώνται προς την κατεύθυνση της χρόνιας παγκρεατίτιδας. Η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας είναι η αξονική τομογραφία(CT) με παγκρεατικό πρωτόκολλο και η μαγνητική τομογραφία(MRI) καθώς είναι ευρέως διαθέσιμες μέθοδοι, απεικονίζουν ολόκληρο το πάγκρεας και το παγκρεατικό πόρο και όλα τα χαρακτηριστικά της χρόνιας παγκρεατίτιδας(ατροφία, διάταση παγκρεατικού πόρου, ασβεστώσεις του παρεγχύματος) και έχουν ευαισθησία 68%-85% και ειδικότητα 91% η CT και 96% η MRI. Εάν η αρχική απεικόνιση είναι αμφίβολη θα πρέπει να διενεργείται ενδοσκοπικό υπηχογράφημα (EUS) και να υπάρχει σύγκριση των αποτελεσμάτων με τις πρώτες απεικονίσεις. Το EUS ενώ έχει μεγάλη ακρίβεια είναι περισσότερο επεμβατική τεχνική σε σχέση με τη CT και την MRI και η υπάρχουσα εμπειρία είναι απαραίτητη (1,22).

Το πρώτο βήμα για την ανακούφιση του πόνου είναι η αναγνώριση της αιτίας και ο χαρακτήρας του πόνου(συνεχής, διακοπτόμενος). Ο πόνος χειροτερεύει τα πρώτα 5-10 λεπτά μετά το γεύμα ως αποτέλεσμα της διέγερσης του παγκρεατικού αδένος. Συνστήνεται η διακοπή του αλκοόλ και του καπνίσματος. Επιπλέον, η λήψη μικρών γευμάτων με χαμηλά λιπαρά μπορεί να βοηθήσει. Η πλειοψηφία των ασθενών χρειάζονται αναλγητικά για τη ρύθμιση του κοιλιακού άλγους. Η πρώτη γραμμή θεραπείας είναι με τη χρήση ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) και παρακεταμόλης και προτείνεται η χρήση οπιοειδών μόνο εάν αποτύχει η ρύθμιση του άλγους με την αγωγή αυτή. Στους ασθενείς που χρειάζονται αναλγησία με οπιοειδή χρησιμοποιούμε παράγοντες όπως η τραμαδόλη. Εκλεκτικά ψυχοτρόπα φάρμακα όπως η αμινοτρυπτίνη και η νορτρυπτίνη έχουν θέση στη βελτίωση του νευροπαθητικού πόνου (1).

Ο έλεγχος του πόνου στους ασθενείς στους οποίους η ίνωση του παγκρέατος έχει επεκταθεί στο οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και στους οποίους υπάρχουν σοβαρές βλάβες στα σπλαχνικά νεύρα συνιστά δυσεπίλυτο θεραπευτικό πρόβλημα. Στις περιπτώσεις αυτές, η εκτομή του παγκρεατικού παρεγχύματος και η παροχέτευση του παγκρεατικού πόρου δεν επαρκούν για την ανακούφιση του ασθενούς. Θα μπορούσε τότε να επιχειρηθεί ο νευρικός αποκλεισμός του κοιλιακού πλέγματος, ο οποίος υλοποιείται είτε με τη διοσφυϊκή ή διγαστρική ενδοσκοπική διήθηση με νευρολυτικούς παράγοντες είτε με τη σπλαχνικεκτομή. Η χειρουργική διατομή των σπλαχνικών νεύρων γίνεται διαθωρακικά ή διακοιλιακά (1,22).

Επειδή σε ποσοστό 40-60% οι ασθενείς με επώδυνη χρόνια παγκρεατίτιδα παρουσιάζουν εκτασία του πόρου, η αποσυμπίεσή του θεωρείται ως ένα βασικό βήμα για την αντιμετώπιση του πόνου. Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση στηρίζεται στην αντίληψη ότι η διάταση του πόρου προκαλείται από την ενδοπορική και την ενδοπαρεγχυματική υπέρταση. Η διάταση αυτή του πόρου αποδίδεται σε απόφραξη, η οποία μπορεί να οφείλεται σε μονήρη ή σε πολλαπλές στενώσεις, σε λίθους ή και στα δυο. Η χειρουργική επέμβαση έχει θέση σε ασθενείς που αποτυγχάνουν στη συντηρητική θεραπεία ή ως θεραπεία πρώτης γραμμής εάν υπάρχει υποψία για καρκίνο του παγκρέατος. Έως και το 15% των ασθενών σε χειρουργικές σειρές είχαν μη διαγνωσμένο καρκίνο του παγκρέατος τη στιγμή του χειρουργείου (1,21,22).

Σε ασθενείς με στεατόρροια χορηγείται αναπλήρωση με παγκρεατικά ένζυμα, τα οποία δίδονται συνδυαστικά με τα γεύματα. Η δόση θα πρέπει να καθορίζεται με βάση τα κλινικά συμπτώματα, τη βαρύτητα της στεατόρροιας και την περιεκτικότητα του γεύματος σε λίπος. Η αρχική δόση της χορηγούμενης λιπάσης μπορεί να είναι μεταξύ 40.000 και 50.000 IU ανά γεύμα και να τροποποιείται με βάση την ανταπόκριση. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται, εκτός της κακής συμμόρφωσης που πρέπει να αποκλείεται, μπορεί να προστεθεί αναστολέας της αντλίας πρωτονίων, ο οποίος μειώνει τη παραγωγή οξέος, οδηγώντας σε αύξηση του δωδεκαδακτυλικού PH και συνακόλουθη μειωμένη απενεργοποίηση της υπολειπόμενης έκκρισης ενζύμων (1,22).

2.3 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Η κληρονομική παγκρεατίτιδα είναι μια αυτοσωματική επικρατούσα νόσος που οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί πρωτεάσες σερίνης 1 (PRSS1) και προκαλεί οξεία υποτροπιάζουσα και χρόνια παγκρεατίτιδα σε παιδιά και ενήλικες.

Η θρυψίνη παράγεται σε μεγάλο ποσοστό στο πάγκρεας και αποτελεί το βασικό καταλύτη για τη μετατροπή ζυμογόνων σε πεπτικά ένζυμα, αφού εκκριθούν στο δωδεκαδάκτυλο. Η πρόωρη ενεργοποίηση των ενζύμων αυτών στο πάγκρεας προκαλεί διάβρωση του παρεγχύματος και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγώντας σε οξεία και στη συνέχεια σε χρόνια παγκρεατίτιδα. Η άμυνα ενάντια στη παγκρεατίτιδα είναι ο έλεγχος της θρυψίνης, είτε μέσω της αναστολής της πρόωρης μετατροπής του θρυψινογόνου σε θρυψίνη είτε μέσω εξουδετέρωσης της θρυψίνης από το πάγκρεας. Οι μεταλλάξεις αυτές μειώνουν τη δυνατότητα αυτοπροστασίας του παγκρέατος από τη θρυψίνη (1,20).

Οι ασθενείς με κληρονομική παγκρεατίτιδα εκδηλώνουν υποτροπιάζοντα επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας σε παιδική ή εφηβική ηλικία, χρόνια παγκρεατίτιδα σε εφηβική ηλικία και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος στην πέμπτη δεκαετία της ζωής. Τα σύνηθες συμπτώματα είναι επιγαστρικό άλγος, στεατόρροια, δυσπεψία και αίσθημα πληρότητας. Ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται σε 50% των ασθενών με μέση ηλικία τα 40 έτη.

Η διάγνωση της κληρονομικής παγκρεατίτιδας τίθεται από το ιστορικό και το γενετικό έλεγχο σε ασθενείς με οξεία, υποτροπιάζουσα και χρόνια παγκρεατίτιδα, εφόσον η λιθίαση, η κατάχρηση αλκοόλ, η απόφραξη του πόρου και η λήψη φαρμακευτικής αγωγής έχουν αποκλειστεί. Ο γενετικός έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κάθε ασθενή που πληροί ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

- Ένα ανεξήγητο επεισόδιο παγκρεατίτιδας σε παιδική ηλικία
- Ιδιοπαθής χρόνια παγκρεατίτιδα, όταν εμφανίζεται πριν τα 25 έτη
- Οικογενειακό ιστορικό υποτροπιάζουσας οξείας παγκρεατίτιδας, ιδιοπαθούς χρόνιας παγκρεατίτιδας ή παγκρεατίτιδας σε παιδική ηλικία χωρίς υποκείμενο αίτιο
- -Συγγενείς που φέρουν σχετικές μεταλλάξεις (PRSS1)
- Υποτροπιάζουσες οξείες παγκρεατίτιδες χωρίς υποκείμενο αίτιο

Η θεραπεία ακολουθεί τις γενικές αρχές της χρόνιας παγκρεατίτιδας. Παράγοντες όπως κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, συναισθηματικό στρες και πλούσια σε λιπαρά δίαιτα πυροδοτούν εξάρσεις της κληρονομικής παγκρεατίτιδας και θα πρέπει να αποφεύγονται (1,22).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

3.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος αποτελεί την πιο συχνή μορφή παγκρεατικού παγκρεατικού καρκίνου και προέρχεται από τα κύτταρα της εξωκρινούς μοίρας του αδένου και συγκεκριμένα από τα πορικά και τα κυψελιδικά κύτταρα. Τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα του παγκρέατος και τα εξαλλαχθέντα κυστικά νεοπλάσματα (βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα, ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα και συμπαγές ψευδοθηλώδες νεόπλασμα) αποτελούν τα υπόλοιπα νεοπλάσματα του παγκρέατος (1,24,25,26).

Το 95% των νεοπλασμάτων του παγκρέατος προέρχεται από την εξωκρινή μοίρα του οργάνου, με τη πλειοψηφία των αδενοκαρκινωμάτων του παγκρέατος (>90%) να προέρχεται από τα πορικά κύτταρα, ακολουθούμενα από κυσταδενοκαρκινώματα και καρκινώματα εκ κυψελιδικών κυττάρων. Η πλειοψηφία τους (2/3) εντοπίζονται στη κεφαλή, 5-10% στο σώμα και 10-15% στην ουρά του παγκρέατος αντίστοιχα. Μακροσκοπικά πρόκειται για όγκους με μη σαφώς αφοριζόμενα όρια που επεκτείνονται στο παγκρεατικό παρέγχυμα ή/και στο παγκρεατικό λίπος. Έχουν σκληρή σύσταση εξαιτίας της προκαλούμενης δεσμοπλαστικής αντίδρασης αλλά σε αντίθεση με τη χρόνια παγκρεατίτιδα δεν υπάρχουν επασβεστώσεις ούτε στο παρέγχυμα ούτε ενδοπορικά. Οι όγκοι της κεφαλής του παγκρέατος διαγιγνώσκονται πιο νωρίς συγκριτικά με τους όγκους του σώματος και της ουράς και σε αυτό οφείλεται το ότι οι όγκοι της κεφαλής του παγκρέατος οδηγούν συχνά σε απόφραξη του χοληδόχου ή/και του παγκρεατικού πόρου με αποτέλεσμα την εμφάνιση ίκτερου και ανάλογης συμπτωματολογίας (1,24).

Ιστολογικά παρατηρείται διάταση του παγκρεατικού πόρου και των πλάγιων κλάδων του, με συνοδό ατροφία του παγκρεατικού παρεγχύματος. Συχνά κατά τη διάγνωση παρατηρείται διήθηση του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου και των περίξ αγγειακών δομών (πυλαία φλέβα, άνω μεσεντέριος φλέβα, ηπατική αρτηρία, αλλήρειος τρίποδας), ενώ οι όγκοι του σώματος και της ουράς μπορούν να διηθούν τον σπλήνα, το στόμαχο, το παχύ έντερο και το αριστερό επινεφρίδιο. Τα νεοπλάσματα της κεφαλής του παγκρέατος μεθίστανται κυρίως στο παγκρεατοδωδεκαδακτυλικό χώρο στο ήπαρ και στο περιτόναιο.

Μικροσκοπικά τα αδενοκαρκινώματα του παγκρέατος μπορεί να είναι καλώς, μετρίως ή φτωχά διαφοροποιημένα. Οι καλώς διαφοροποιημένες βλάβες εμφανίζουν ακανόνιστα σωληνοειδή αδένια με κυτταρική ατυπία, χαμηλή μιτωτική δραστηριότητα και σημαντική παραγωγή βλέννης. Η απώλεια διαφοροποίησης χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής εντός των αδενίων, αύξηση της κυτταρικής ατυπίας, της μιτωτικής δραστηριότητας και διακοπή της έκκρισης βλέννης. Ο βαθμός διαφοροποίησης σχετίζεται με την επιβίωση μετά τη χειρουργική θεραπεία, με τους καλώς διαφοροποιημένους όγκους να εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση. Οι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες που είναι θετικοί σε περιπτώσεις

παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος είναι οι κυτταροκερατίνες 7,8,18 και 19 (1,24,25,26,27).

3.2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική εικόνα των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος εξαρτάται από την εντόπιση και το μέγεθος του όγκου. Στο αρχικό στάδιο της νόσου δεν υπάρχουν συμπτώματα και εάν υπάρξουν είναι μη ειδικά. Όσο αυξάνει το μέγεθος του όγκου μπορεί να εμφανισθούν συμπτώματα όπως ο ανώδυνος αποφρακτικός ίκτερος με αποχρωματισμό των κοπράνων και υπέρχρωση των ούρων, πόνος στο επιγάστριο(συνήθως ζωστηροειδές άλγος), απώλεια βάρους, ανορεξία και κόπωση. Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος αναφέρει πρόσφατη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη (55-85% διαγιγνώσκονται σε χρονικό διάστημα δύο ετών πριν τη διάγνωση). Οι βλάβες της κεφαλής του παγκρέατος προκαλούν συμπτώματα νωρίτερα, ενώ όγκοι του σώματος και της ουράς παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα χωρίς συμπτώματα και εκδηλώνονται, αφού η νόσος έχει επεκταθεί. Οι ασθενείς με απόφραξη του χοληδόχου και του παγκρεατικού πόρου εμφανίζουν ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος με στεατόρροια, δυσαπορρόφηση και παράταση του INR. Στους ασθενείς αυτούς ο πόνος οφείλεται στη διήθηση του κοιλιακού ή άνω μεσεντερίου πλέγματος είναι συνήθως χαμηλής έντασης και εντοπίζεται στο επιγάστριο.

Σταδιοποίηση καρκίνου παγκρέατος με βάση το σύστημα TNM.

Πρωτοπαθής βλάβη T

- Tx Δεν είναι δυνατή η εκτίμηση της παρουσίας ή όχι πρωτοπαθούς βλάβης
- T0 Απουσία πρωτοπαθούς βλάβης
- Tis Καρκίνωμα in situ: υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή παγκρεατική δυσπλασία
- T1 Πρωτοπαθής βλάβη περιοριζόμενη στο πάγκρεας και <2cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του
 - T1a:όγκος <0,5cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του
 - T1b:όγκος >0,5cm και <1cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του
 - T1c: όγκος 1-2cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του
- T2 Πρωτοπαθής βλάβη περιοριζόμενη στο πάγκρεας και >2cm και <4cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του
- T3 Όγκος >4cm στη μεγαλύτερη διάμετρό του
- T4 Όγκος που διηθεί τον αλλήρειο τρίποδα, την άνω μεσεντέριο αρτηρία ή/και την κοινή ηπατική αρτηρία, ανεξαρτήτως μεγέθους

Παρουσία τοπικών λεμφαδένων (N)

- Nx Δεν είναι δυνατή η εκτίμηση της παρουσίας ή όχι τοπικών λεμφαδένων
- N0 Απουσία τοπικών λεμφαδένων
- N1 Παρουσία μεταστάσεων σε 1-3 τοπικούς λεμφαδένες
- N2 Παρουσία μεταστάσεων σε >4 τοπικούς λεμφαδένες

Απομακρυσμένες μεταστάσεις(M)

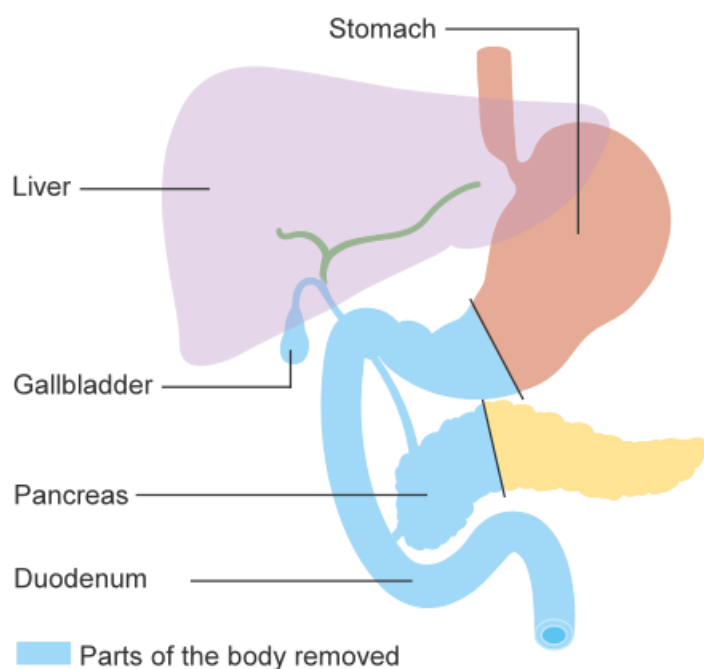
- M0 Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
- M1 Με απομακρυσμένες μεταστάσεις

Η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος είναι η αξονική τομογραφία με πρωτόκολλο παγκρέατος. Η πρόωμη φάση της αξονικής τομογραφίας επιτρέπει τον χαρακτηρισμό του όγκου ενώ οι καθυστερημένες λήψεις επιτρέπουν τη λεπτομερή εξέταση των αγγείων και ηπατικών μεταστάσεων εάν υπάρχουν. Η ευαισθησία της κυμαίνεται από 85%-97% αλλά πέφτει στο 75% για βλάβες <2cm. Η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, η διήθηση του αλλήρειου τρίποδα, της άνω μεσεντερίου αρτηρίας και η απόφραξη της πυλαίας φλέβας ή της άνω μεσεντερίου φλέβας αποτελούν ακτινολογικά κριτήρια μη εξαιρεσιμότητας του όγκου. Η MRI υπερτερεί της CT σε περίπτωση μικρών βλαβών. Έμμεσα στοιχεία κακοήθους βλάβης αποτελούν η ατροφία του παρεγχύματος και η διάταση του παγκρεατικού πόρου περιφερικότερα της βλάβης. Το PET/CT scan είναι χρήσιμο για την αξιολόγηση πιθανής υποτροπής μετά από χειρουργική εκτομή, στη διάγνωση απομακρυσμένων μεταστάσεων και στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης μετά από χημειοθεραπεία. Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα αποτελεί μια από τις καλύτερες μεθόδους διάγνωσης του καρκίνου του παγκρέατος και επίσης επιτρέπει τη διενέργεια βιοψίας με λεπτή βελόνη(FNA). Το μειονέκτημά του είναι η αδυναμία διάγνωσης απομακρυσμένων μεταστάσεων γιατί χρειάζεται συμπληρωματικά CT ή MRI. Η ERCP επιτρέπει την ανάδειξη κακοήθων στενώσεων του χοληδόχου πόρου και το double duct sign, όπου παρατηρείται διάταση τόσο του χοληδόχου όσο και του παγκρεατικού πόρου είναι παθολογικό κακοήθειας της κεφαλής του παγκρέατος ή του φύματος του Vater (1,24,25,27,28,29,30,31).

3.3 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η χειρουργική αντιμετώπιση, εφόσον ενδείκνυται, αποτελεί τη θεραπεία εκλογής διότι μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια επιβίωση. Καλό είναι να διενεργείται σε εξειδικευμένα κέντρα αναφοράς που διενεργούν σημαντικό αριθμό επεμβάσεων παγκρέατος ανά έτος με στόχο την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών και της περιεγχειρητικής θνησιμότητας, ενώ η χορήγηση χημειοθεραπείας μετεγχειρητικά δύναται να αυξήσει τη συνολική επιβίωση.

Δυστυχώς μόνο ένα ποσοστό περίπου στο 20% των ασθενών με παγκρεατικό καρκίνο είναι υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή μιας και οι υπόλοιποι διαγιγνώσκονται με προχωρημένη νόσο. Στους θετικούς προγνωστικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται οι R0 εκτομή, η απουσία λεμφαδενικής διήθησης και το μικρό μέγεθος του όγκου. Μια βλάβη μπορεί να θεωρηθεί χειρουργήσιμη όταν δεν διηθεί τα αγγεία της περιοχής (κοινή ηπατική αρτηρία, άνω μεσεντέριος αρτηρία και αλλήρειος τρίποδα) και όταν υπάρχει επαφή <180 με την πυλαία ή την άνω μεσεντέριο φλέβα. Η παρουσία απομακρυσμένης νόσου αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για χειρουργική επέμβαση.



(Εικόνα 4: παγκρεατεκτομή κατά Whipple)

Η συνηθέστερη χειρουργική τεχνική είναι η παγκρεατικο-δωδεκαδακτυλεκτομή (επέμβαση Whipple) με διατήρηση του πυλωρού κατά την οποία αφαιρούνται το άπω τμήμα του χοληδόχου πόρου, η κεφαλή του παγκρέατος και η εγγύς νήστιδα με διενέργεια παγκρεατο-νηστιδικής αναστόμωσης. Η επικουρική θεραπεία έχει ως στόχο να αποτρέψει την υποτροπή του παγκρεατικού καρκίνου και χορηγείται μετά το χειρουργείο. Η νεοεπικουρική (neoadjuvant) θεραπεία προεγχειρητικά ενδείκνυται σε περιπτώσεις οριακά(borderline) εξαιρέσιμων όγκων με στόχο να μειωθεί ο κίνδυνος διήθησης των όριων εκτομής. Για την αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο παγκρέατος και μεταστατική νόσο προτείνεται η θεραπεία με FOLFIRINOX(folinic acid,fluorouracil,irinotecan,oxaliplatin) ή NALIRIFOX(folinic acid,fluorouracil,onivyde,oxaliplatin) ή gemcitabine/ nab-paclitaxel για όσους ασθενείς βρίσκονται σε καλή γενική κατάσταση.

Για τους ασθενείς με οριακά εξαιρέσιμη νόσο προτείνεται η αντιμετώπισή τους με νεοεπικουρική θεραπεία (1,24,26,27,28,30,32).

3.4 ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ – ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ο όρος παρηγορητική και υποστηρικτική θεραπεία αναφέρεται στη θεραπευτική αντιμετώπιση κάποιων από τα συμπτώματα που προκαλεί ο καρκίνος, με σκοπό να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος.

Ο ίκτερος ως συνέπεια της απόφραξης των χοληφόρων είναι συχνός σε ασθενείς με καρκίνο που εντοπίζεται στη κεφαλή του παγκρέατος. Για την αντιμετώπιση του ίκτερου πρέπει να εισαχθεί ενδοσκοπικά ένας τεχνητός σωλήνας(stent) εντός του συστήματος των χοληφόρων. Σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο των τριών μηνών, μεταλλικά stent θα πρέπει να προτιμώνται έναντι των πλαστικών διότι προκαλούν λιγότερες επιπλοκές(όπως για παράδειγμα απόφραξη). Τα πλαστικά stent θα πρέπει να αντικαθίστανται κάθε 6 μήνες για να αποφεύγεται η απόφραξή τους. Όταν η τοποθέτηση του stent δεν είναι δυνατή, συστήνεται διαδερμική παροχέτευση της χολής. Το γεγονός ότι ο ίκτερος προκαλείται από την απόφραξη ενός χοληφόρου πόρου λόγω του όγκου διαπιστώνεται εύκολα με κοιλιακό υπέρηχο.

Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει απόφραξη της δωδεκαδακτυλικής ή της γαστρικής εξόδου, η εισαγωγή ενός stent μπορεί να ανακουφίσει από αυτήν την επιπλοκή. Λιγότερο από το 5% των ασθενών με καρκίνο παγκρέατος εμφανίζονται με απόφραξη του δωδεκαδακτύλου, η οποία μπορεί να ανακουφιστεί με ένα μεταλλικό stent. Η απόφραξη της γαστρικής εξόδου μπορεί να είναι πιο συχνή κατά τη πορεία της νόσου και φάρμακα που αυξάνουν τη γαστρεντερική κινητικότητα όπως η μετοκλοπραμίδα (Primperan) μπορεί να είναι χρήσιμα στο να επιταχύνουν τη γαστρική κένωση. Για ορισμένους ασθενείς, η απόφραξη μπορεί να παρακαμφθεί με σύνδεση του στομάχου στο μέρος του εντέρου μετά το ύψος της απόφραξης (γαστρεντερική αναστόμωση), παρόλο που αυτή δε θεωρείται μια καθιερωμένη θεραπεία (1,24,25,26,32).

Οι ασθενείς που έχουν έντονο πόνο πρέπει να λάβουν οπιοειδή. Η μορφίνη ή παράγωγα της μορφίνης είναι το φάρμακο εκλογής. Οι άνθρωποι συχνά προτιμούν να τη λαμβάνουν από το στόμα, αλλά μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια ή ως αυτοκόλλητα έμπλαστρα που τοποθετούνται στο δέρμα εάν ο ασθενής έχει μειωμένη ικανότητα κατάποσης ή γαστρεντερική απόφραξη. Σημαντικό βαθμό στον έλεγχο του πόνου έχει η ουσία πρεγκαμπαλίνη η οποία αυξάνεται σταδιακά ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή. Η ντουλοξετίνη μπορεί να συμβάλει στον έλεγχο της διαχείρισης του πόνου. Είναι ένα φάρμακο το οποίο βελτιώνει τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη νευροτοξικότητα και τη κατάθλιψη (1,24,28,32).

Το κοιλιακό πλέγμα, ένα δίκτυο νευρών που βρίσκονται στο πίσω μέρος του παγκρέατος και στο οποίο οφείλεται συχνότερα ο πόνος των ασθενών με καρκίνο παγκρέατος, μπορεί να αποκλειστεί με αναλγητικό το οποίο χορηγείται μέσω μιας βελόνας και με τη βοήθεια του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος γύρω από την περιοχή του κοιλιακού πλέγματος. Έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης της αναλγησίας και η δράση της διαρκεί μεταξύ 1 μηνός και 1 έτους.

Εάν είναι δυνατόν, η σίτιση του ασθενούς από το στόμα είναι η προτιμότερη οδός. Ωστόσο μικρής διάρκειας παρεντερική διατροφή(ενδοφλέβια σίτιση με ειδικά σκευάσματα) είναι συχνά επιθυμητή σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, λόγω προχωρημένης νόσου και επιδεινούμενης καχεξίας με σκοπό να σταθεροποιηθεί το διατροφικό τους επίπεδο.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4 - Μεθοδολογία

4.1 Στόχος μελέτης

Στόχοι της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης υπό τη μορφή Διπλωματικής Εργασίας, στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. αποτελούν:

- Η διερεύνηση της συσχέτισης της εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιας ή/και οξείας παγκρεατίτιδας

4.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Στην παρούσα μελέτη ετέθησαν κάποιοι όροι ένταξης και αποκλεισμού στις υπό αναζήτηση και ανάλυση μελέτες.

Αναλυτικά τα κριτήρια **ένταξης**:

- Άρθρα που απαντούν στο κύριο ερευνητικό ερώτημα της εργασίας.
- Άρθρα με ασθενείς υπό μελέτη άνω των 18 ετών.
- Άρθρα γραμμένα εις την Αγγλική και την Ελληνική γλώσσα μόνο.
- Άρθρα με πλήρη δωρεάν πρόσβαση στο περιεχόμενό τους ή άρθρα που η πρόσβαση σε αυτά ήτο εφικτή με τη χρήση των ακαδημαϊκών κωδικών πρόσβασης του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- Να αποτελεί πρωτότυπο άρθρο (έρευνα) ή μεταανάλυση και όχι απλή ανασκόπηση.
- Προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες σε κλινικό περιβάλλον

Κριτήρια **αποκλεισμού**:

- Η μη ελεύθερη πρόσβαση στο πλήρες άρθρο.
- Η συγγραφή σε γλώσσα πλην της Αγγλικής και της Ελληνικής.
- Η μη πρωτογενής έρευνα ή η μη μεταανάλυση.
- Η μη σχετική θεματολογία με την παρούσα έρευνα.
- Η χρήση πειραματοζώων.
- Η χρήση ανηλίκων ασθενών.

4.3 Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στη διεθνή βάση δεδομένων, MEDLINE (PubMed), για την πληρέστερη ανεύρεση των εργασιών που πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας που έχουν τεθεί ως απαραίτητα στο ερευνητικό πρωτόκολλο.

Η έκβαση της στρατηγικής αναζήτησης όπως πραγματοποιήθηκε στο εργαλείο αναζήτησης PubMed παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής της εργασίας. Η στρατηγική αναζήτησης τροποποιήθηκε κατάλληλα για την αναζήτηση χρησιμοποιώντας κατάλληλους όρους στην αγγλική γλώσσα, όπως “pancreatic cancer”, “acute pancreatitis”, “chronic pancreatitis”, “risk factors”, και συνδέτες Boolean, όπως το “AND” και το “OR” μεταξύ αυτών των όρων για την δημιουργία των κατάλληλων φράσεων αναζήτησης όπως “pancreatic cancer AND acute pancreatitis” κ.α..

4.4 Αποτελέσματα

Από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων προέκυψαν 13 κατάλληλες μελέτες για ένταξη στην παρούσα μελέτη. Η πορεία για την επιλογή των μελετών παρουσιάζεται στο διάγραμμα (flowchart) PRISMA 2020 για νέες συστηματικές μελέτες με αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων και βιβλιογραφία που βρίσκεται στην τελευταία σελίδα της παρούσας Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας.

Από τις μελέτες που εντάχθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, προκύπτουν διάφορα ερευνητικά αποτελέσματα και συμπεράσματα.

Αναλυτικά, αρχικά, ξεκινώντας με την μελέτη των **Le etc**, οι ερευνητές ασχολήθηκαν με το εάν εντοπίζεται αύξηση των ποσοστών εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική παγκρεατίτιδα. Από τα δεδομένα που ανέλυσαν, εντόπισαν αυξημένες πιθανότητες συσχέτισης των 2 παθολογικών καταστάσεων. Αν και σπάνια, η ανάπτυξη καρκίνου σε συνδυασμό με τη χρόνια παγκρεατίτιδα, χρειάζεται παρακολούθηση σε σημεία ασθενών που χρήζουν συνεχή παρακολούθηση, τονίζουν οι ερευνητές και συμπληρώνουν πως πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τον κλινικό ιατρό, επαναλαμβανόμενα συμπτώματα όπως: πόνο στην πλάτη, απώλεια βάρους, μη ισορροπημένος διαβήτης και ίκτερος. Η απεικόνιση, σύμφωνα με τους ερευνητές, δεν είναι πάντα εύκολο να ερμηνευθεί σωστά και πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά από έμπειρο ιατρό. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών είναι απαραίτητη για να είναι εφικτή η διάγνωση του καρκίνου σε χειρουργικά ιάσιμο στάδιο (33).

Στη συνέχεια οι **Kirkegård και συνεργάτες**, προχώρησαν σε μια έρευνα στο Βασίλειο της Δανίας για να διερευνήσουν τη συσχέτιση της οξείας παγκρεατίτιδας με τον καρκίνο του παγκρέατος. Πραγματοποίησαν μια πανεθνική, με βάση τον πληθυσμό, μελέτη κοόρτης όλων των ασθενών που εισήχθησαν σε νοσοκομεία της Δανίας με διάγνωση οξείας παγκρεατίτιδας από την 01/01/1980 έως τις 31/10/2012. Το δείγμα ήταν άνω των 40,000 ασθενών. Ο κίνδυνος καρκίνου του παγκρέατος, καταλήγουν οι ερευνητές ήταν αυξημένος και μάλιστα σε κάποιες ομάδες ασθενών (λ.χ. καπνιστές) ακόμη μεγαλύτερος, οδηγώντας στο συμπέρασμα πως υπάρχει συσχέτιση του παγκρεατικού καρκίνου με την οξεία παγκρεατίτιδα μακροπρόθεσμα (34).

Παράλληλα, άλλη μια παρόμοια μελέτη, επίσης στη Δανία, με επικεφαλής τον **Kirkegård** αλλά με διαφορετική ερευνητική ομάδα, κατέληξε και πάλι στο ίδιο ερευνητικό αποτέλεσμα. Στην εν λόγω μελέτη, που συμπεριέλαβε ασθενείς με νοσηλεία για οξεία παγκρεατίτιδα στη Δανία, από το 1999 έως το 2015, βλέπουμε και πάλι αυξημένα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου στο πάγκρεας, μακροπρόθεσμα, μετά την αρχική διάγνωση και νοσηλεία με οξεία παγκρεατίτιδα. Το ηλικιακό γκρουπ στην εν λόγω μελέτη με τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος, με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας ήταν στις ηλικίες 56-70 έτη. Και πάλι, όπως και στην αμέσως προηγούμενη μελέτη που αναλύθηκε εδώ, ο αλκοολισμός ή η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ αλλά και το κάπνισμα, προκύπτει πως είναι επιβαρυντικοί παράγοντες για διάγνωση καρκίνου στο πάγκρεας, λόγω του γεγονότος πως αυξάνουν και τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας σε αρχικό επίπεδο (35).

Συνεχίζοντας, στη μελέτη με επικεφαλής τον **Park** στη Δημοκρατία της Κορέας (Νότια Κορέα), έγινε προσπάθεια να εντοπιστεί πιθανή συσχέτιση της οξείας παγκρεατίτιδας με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στο πάγκρεας. Οι ερευνητές συνέκριναν 2 ομάδες ασθενών η μια εκ των οποίων περιελάμβανε ασθενείς με ιστορικό διάγνωσης οξείας παγκρεατίτιδας και το άλλο όχι. Από τα στοιχεία που συνέλεξαν οι ερευνητές, τα οποία προέκυψαν από τη βάση δεδομένων του Κορεάτικου φορέα ασφάλισης, εξάγεται το συμπέρασμα πως σαφώς υπάρχει συσχέτιση και αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο στο πάγκρεας μετά την οξεία παγκρεατίτιδα. Μάλιστα, οι ερευνητές, ανακάλυψαν πως στα πρώτα 2 χρόνια μετά την διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας, τα περιστατικά που εξελίχθηκαν σε καρκίνο στο πάγκρεας ήταν πολύ περισσότερα σε σχέση με την ομάδα ασθενών που δεν είχε ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας. Επιπροσθέτως, τονίζουν οι ερευνητές, πως όσο περνάει ο χρόνος από το επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας, τόσο μειώνεται η αυξημένη πιθανότητα καρκίνου στο πάγκρεας, αν και σημειώνουν πως χρειάζεται περαιτέρω μελέτη και παρακολούθηση των ασθενών αυτών, συγκριτικά με άλλους, για να εξαχθεί πιο ασφαλές συμπέρασμα (36).

Ακόμη, οι **Sadr-Azodi etc all**, προχώρησαν σε συλλογή δεδομένων για το ίδιο επιστημονικό ερώτημα, στη Σουηδία. Οι ερευνητές συνέλεξαν δεδομένα από το 1997 έως και το 2017 που αφορούσαν πολίτες της Σουηδίας, που είχαν διάγνωση οξείας παγκρεατίτιδας. Και σε τούτη τη μελέτη, προκύπτει σαφέστατα, συσχέτιση των παθολογικών καταστάσεων που ερευνώνται (καρκίνος του παγκρέατος και οξεία παγκρεατίτιδα) και μάλιστα γίνεται (και εδώ) χρονικός διαχωρισμός. Συγκεκριμένα

οι διαγνώσεις παγκρεατικού καρκίνου σε ασθενείς με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας τα πρώτα χρόνια είναι πολύ περισσότερες, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συσχέτιση, ενώ από τα 10 χρόνια και έπειτα, η αυξημένη διάγνωση καρκίνου στο πάγκρεας είναι αμελητέα. (37).

Εν συνεχεία, ο **Raimondi** και οι συνεργάτες του συνέλεξαν και ανέλυσαν στοιχεία από 22 μελέτες με την μέθοδο της συστηματικής ανασκόπησης και μεταάνυλσης για να εντοπίσουν πιθανή συσχέτιση της χρόνιας παγκρεατίτιδας με τον καρκίνο του παγκρέατος. Από τα αποτελέσματα που εξήγαγαν και μετά από ανάλυση των μελετών αυτών, έφτασαν στο συμπέρασμα πως οι ασθενείς που είχαν διαγνωστεί στο παρελθόν με χρόνια παγκρεατίτιδα, έχουν μελλοντικά αυξημένο κίνδυνο για παγκρεατικό καρκίνο. Μάλιστα σε κάποιες από τις μελέτες που ανέλυσαν οι ερευνητές, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε καρκίνο στο πάγκρεας, μετά τη διάγνωση με χρόνια παγκρεατίτιδα, ήταν το διπλάσιο συγκριτικά με τις ομάδες ασθενών που δεν είχαν στο ιστορικό τους διάγνωση χρόνιας παγκρεατίτιδας. Τέλος, οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα πως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, πιθανόν αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου. Τονίζουν την συσχέτισή τους με την χρόνια παγκρεατίτιδα και φυσικά τη σχέση αυτής με τον καρκίνο στο πάγκρεας, οδηγούμενοι στο συμπέρασμα πως τελικώς αυτές οι 2 καταχρήσεις αυξάνουν τον κίνδυνο, εν τέλει και για παγκρεατικό καρκίνο απευθείας και δευτερευόντως (38).

Παράλληλα οι **Vujasinovic etc**, σε μια παρόμοια έρευνα, επιχείρησαν να εντοπίσουν πιθανή συσχέτιση της χρόνιας παγκρεατίτιδας με την εμφάνιση αδενοκαρκινώματος στο πάγκρεας. Στην “εξίσωση” της μελέτης τους έβαλαν και την σύνδεση της εξέλιξης της υγείας των ασθενών με βάση το ιστορικό καπνίσματος, το BMI και την κατανάλωση αλκοόλ. Τα αποτελέσματα δείχνουν αυξημένα ποσοστά καρκίνου στο πάγκρεας που στο γκρουπ των ασθενών που δεν είναι καπνιστές ή χρήστες αλκοόλ είναι ναί μεν υπαρκτά, αλλά σε μικρότερη κλίμακα από την ομάδα των ασθενών που καπνίζουν και καταναλώνουν αλκοόλ. Έτσι και αυτή η ερευνα συσχετίζει τον παγκρεατικό καρκίνο με την χρόνια παγκρεατίτιδα και φυσικά την κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα. Τέλος, γίνεται αναφορά πως οι ασθενείς με χαμηλότερο BMI έχουν περισσότερες πιθανότητες, κατά την συγκεκριμένη στατιστική ανάλυση, να εμφανίσουν αδενοκαρκίνωμα στο πάγκρεας (39).

Εν συνεχεία η μελέτη με τίτλο “Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk” των **Ma και συνεργάτες**, εξέτασε συνολικά 1538 ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος. Στη

μελέτη αυτή, οι ασθενείς με παγκρεατίτιδα είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είχαν παγκρεατίτιδα στο παρελθόν. Ο κίνδυνος παγκρεατίτιδας και καρκίνου του παγκρέατος έδειξε ότι αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία και το χρόνο εμφάνισης της παγκρεατίτιδας και ο κίνδυνος καρκίνου του παγκρέατος ήταν υψηλότερος στην ηλικιακή ομάδα 61 έως 70 ετών. Επιπλέον, τα πρώτα 3 χρόνια από την εμφάνιση της οξείας παγκρεατίτιδας, ο κίνδυνος καρκίνου του παγκρέατος αυξήθηκε σημαντικά ενώ 3 χρόνια μετά τη διάγνωση η τάση αύξησης μειώθηκε, γεγονός που συμπίπτει με τις προηγούμενες μελέτες που αναλύθηκαν στην παρούσα ΜΔΕ και δείχνουν πως ο κίνδυνος εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου μειώνεται όσο απομακρυνόμαστε από την διάγνωση της παγκρεατίτιδας. Μάλιστα, μετά από 10 χρόνια, δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου οξείας παγκρεατίτιδας και του καρκίνου του παγκρέατος. Έτσι, οι ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος μόνο τα πρώτα 3 χρόνια από τη διάγνωση (40).

Μια ακόμη μελέτη με τίτλο: “Acute pancreatitis as an early marker of pancreatic cancer and cancer stage, treatment, and prognosis” του **Kirkegård και συνεργάτες**, εξέτασε το ζήτημα από μια διαφορετική οπτική. Συγκεκριμένα, επιχείρησαν να εξετάσουν την έκβαση των ασθενών που είχαν διαγνωστεί με παγκρεατικό καρκίνο έως και 90 ημέρες μετά την διάγνωση με οξεία παγκρεατίτιδα. Στο σημείο αυτό να τονιστεί πως οι ομάδες ασθενών που εξετάστηκαν ήταν στη Δανία και στις ΗΠΑ. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα πως οι ασθενείς που είχαν την ευκαιρία να αναγνωρισθεί πως πάσχουν από παγκρεατικό καρκίνο έως και 90 ημέρες από την διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας, είχαν έως και 23% περισσότερες πιθανότητες 5ετούς επιβίωσης. Το αποτέλεσμα αυτό, αν και ομολογουμένως, περίεργο, εξηγείται από το γεγονός πως η οξεία παγκρεατίτιδα προκαλεί συμπτώματα όπως είναι το κοιλιακό άλγος, συμπτώματα δηλαδή που εντοπίζονται και στον καρκίνο του παγκρέατος και άρα οι ασθενείς είχαν περισσότερες πιθανότητες να μεταβούν σε κάποιο Νοσοκομείο ή κέντρο Υγείας προς αναζήτηση Ιατρικής βοήθειας, γεγονός που βοήθησε στο να διαγνωστεί ο καρκίνος τους νωρίτερα αυξάνοντας τις πιθανότητες για επιτυχή εκτομή αυτού με λιγότερες επιπλοκές ή/και πιθανότητες μετάστασης ή ακόμη και αδυναμίας πλήρους εκτομής. Στην εν λόγω έρευνα, βεβαίως, τα στοιχεία μεταξύ Δανίας και ΗΠΑ διαφέρουν ως προς τα ηλικιακά όρια και αυτό γιατί, όπως τονίζουν οι ερευνητές, στις ΗΠΑ οι ασθενείς 65+ έχουν περισσότερες δυνατότητες πρόσβασης στο σύστημα Υγείας σε σχέση με τους μικρότερους ηλικιακά

ασθενείς, οι οποίοι, προσπαθώντας να αποφύγουν το κόστος, ίσως καθυστέρησαν την εξέτασή τους από Ιατρό, σε αντίθεση με τη Δανία που διαθέτει Δημόσιο, καθολικό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Είναι, λοιπόν, φανερό πως η έγκαιρη διάγνωση του παγκρεατικού καρκίνου που διαγιγνώσκεται νωρίς, λόγω οξείας παγκρεατίτιδας, σύμφωνα με την εν λόγω έρευνα, μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στην 5ετή επιβίωση, αν και είναι σαφές πως και το ιατρικό προσωπικό θα πρέπει να θέσει σωστή διάγνωση εξ αρχής, εφόσον φυσικά, αυτό είναι διαγνωστικά εφικτό τη δεδομένη στιγμή (41).

Ολοκληρώνοντας, η μελέτη των **Park et al**, συλλέγει δεδομένα από τον κύριο ασφαλιστικό φορέα της Νότιας Κορέας και τα αναλύει για να εντοπίσει συσχέτιση της χρόνιας και της οξείας παγκρεατίτιδας με τον παγκρεατικό καρκίνο. Στα αποτελέσματα και αυτή η έρευνα, όπως όλες οι προηγούμενες, συμφωνεί πως υπάρχει συσχέτιση. Οι ερευνητές εντοπίζουν μεγαλύτερη συσχέτισης της οξείας παγκρεατίτιδας με τον καρκίνο στο πάγκρεας και έπειτα ακολουθεί η χρόνια παγκρεατίτιδα. Παράλληλα, σημειώνουν πως το δείγμα των γυναικών είναι μικρότερο αλλά στο δείγμα καθεαυτό (των γυναικών) η συσχέτιση είναι μεγαλύτερη από αυτή των αντρών. (42).

Ο καρκίνος του παγκρέατος, κυρίως το αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου, αντιπροσωπεύει μια από τις πιο δύσκολες κακοήθειες λόγω της επιθετικής φύσης και της αντοχής του στις υπάρχουσες θεραπείες. Είναι η τρίτη κύρια αιτία θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Η πολυπλοκότητα της παθογένειάς του οφείλεται σε πολλές και διαφορετικές γενετικές μεταλλάξεις, ανωμαλίες σε κυτταρικούς μηχανισμούς.

Η εις βάθος κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών, αν και τα ερευνητικά δεδομένα δεν είναι πολλά και οι πειραματικές μελέτες συνεχίζονται, κυρίως στο Ηνωμένο Βασίλειο, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, στο Βασίλειο της Δανίας και αλλού.

Οι μεταλλάξεις KRAS είναι οι πιο διαδεδομένες γενετικές αλλοιώσεις στον καρκίνο του παγκρέατος, που εμφανίζονται σε πάνω από το 90% των περιπτώσεων.

Το KRAS είναι ένα ογκογονίδιο που κωδικοποιεί την GTPase.

Όταν μεταλλάσσεται, αυτό συνήθως συμβαίνει στο κωδικόνιο 12.

Αυτό οδηγεί στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων τροφοδοτώντας την ογκογένεση.

Αρκετά κρίσιμα ογκοκατασταλτικά γονίδια συχνά μεταλλάσσονται στον καρκίνο του παγκρέατος, συμβάλλοντας στην παθογένειά του:

- TP53: Το γονίδιο TP53, που συχνά αναφέρεται ως «φύλακας του γονιδιώματος», κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p53, η οποία παίζει σημαντικό και καθοριστικό ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA και η ύπαρξη ανωμαλίας οδηγεί σταδιακά σε ογκογένεση.

Οι μεταλλάξεις στο TP53 εμφανίζονται στο 50-75% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του παγκρέατος και έχουν ως αποτέλεσμα την παύση της λειτουργίας του p53, δίνοντας την ευκαιρία στα κύτταρα με βλάβη στο DNA να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα.

- CDKN2A: Τούτο το γονίδιο κωδικοποιεί δύο βασικές ογκοκατασταλτικές πρωτεΐνες, την “p16INK4A” καθώς και την “p14ARF”, οι οποίες με τη σειρά τους εμπλέκονται και οι δύο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου από την αρχή έως το τέλος της ζωής του.

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CDKN2A διαταράσσουν τη λειτουργία του p16INK4A, οδηγώντας και εδώ σε ανεξέλεγκτη ολοκλήρωση του κυτταρικού κύκλου και αυξημένο πολλαπλασιασμό του κυττάρου με παρόμοια αποτελέσματα (ογκογένεση).

BRCA1/2 και γονίδια επιδιόρθωσης του DNA

Μεταλλάξεις στα BRCA1 και BRCA2 γονίδια, τα οποία είναι αυτά που συμβάλουν στην επιδιόρθωση του διπλού κλώνου του DNA, βρίσκονται σε μια υποομάδα ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος στις μελέτες. Αυτές οι μεταλλάξεις προκαλούν ανωμαλίες στον μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA, οδηγώντας σε γονιδιωματική βλάβη και εξέλιξη του καρκίνου. Είναι σημαντικό ότι οι όγκοι με μεταλλάξεις BRCA1/2 μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι σε παράγοντες που βλάπτουν το DNA, όπως η χημειοθεραπεία, σύμφωνα με τις έρευνες.

Κύτταρα του ανοσοποιητικού

Πολλοί ασθενείς με καρκίνο στο πάγκρεας είναι υπό φαρμακευτική ανοσοκαταστολή γεγονός που δεν επιτρέπει στο ανοσοποιητικό μας σύστημα να καταπολεμήσει την ύπαρξη ανωμαλίας στα κύτταρα, όπως θα έπραττε.

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού που εμπλέκονται με τα καρκινικά είναι:

- **T κύτταρα:** Τα T κύτταρα καταστέλλουν τις αντικαρκινικές ανοσοαποκρίσεις αναστέλλοντας τη δραστηριότητα των κυτταροτοξικών T - κυττάρων και των φυσικών φονέων (NK) κυττάρων μέσω της έκκρισης ανοσοκατασταλτικών κυτοκινών όπως η IL-10 και ο TGF-β.
- **Μακροφάγα που σχετίζονται με όγκους (TAMs):** Τα TAM παράγουν αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες και αγγειογόνους παράγοντες. Καταστέλλουν επίσης τις προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις με την παραγωγή μορίων του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου όπως το PD-L1.
- **Μυελοειδή Κατασταλτικά Κύτταρα (MDSCs):** Τα MDSC συμβάλλουν στην αναστολή, την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T - κυττάρων.

Κυτταροκίνες, παγκρεατίτιδα και παγκρεατικός καρκίνος

Οι κυττοκίνες είναι μια μεγάλη κατηγορία διαφόρων πρωτεϊνών μικρού μεγέθους που είναι σημαντικές στη λειτουργία των κυττάρων.

Απελευθερώνονται από αυτά, ιδιαίτερα από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, και έχουν επίδραση στις επαφές και επικοινωνίες των κυττάρων μεταξύ τους.

Οι βασικοί τύποι κυττοκινών είναι:

- **Ιντερλευκίνες (IL):** Αυτές οι κυττοκίνες παράγονται κυρίως από λευκοκύτταρα και παίζουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική ενεργοποίηση και διαφοροποίηση στο ανοσοποιητικό σύστημα.
- **Παράγοντες Νέκρωσης Όγκων (TNFs):** Αυτές οι κυτοκίνες εμπλέκονται στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και αποτελούν μέρος της αντίδρασης κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης.
- **Ιντερφερόνες (IFNs):** Πρόκειται για μια ομάδα πρωτεϊνών που παράγονται και απελευθερώνονται από τα κύτταρα ξενιστές ως απόκριση στην παρουσία παθογόνων.

-Χημειοκίνες: Αυτές οι κυτοκίνες προκαλούν χημειοταξία σε κοντινά κύτταρα, οδηγώντας τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος σε σημεία μόλυνσης ή φλεγμονής.

Έχοντας πει αυτά, οι κυτοκίνες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας παγκρεατίτιδας και στην πιθανότητα για ανάπτυξη καρκίνου στο πάγκρεας κάποια στιγμή στο μέλλον, μετά την διάγνωση με οξεία ή/και χρόνια παγκρεατίτιδα.

Συμμετέχουν στην έναρξη και τη διατήρηση της φλεγμονώδους απόκρισης στο πάγκρεας.

Κατά τη διάρκεια της **οξείας παγκρεατίτιδας**, κυτοκίνες όπως η IL-1β, η TNF-α και η IL-6 παράγονται γρήγορα από τα κυψελωτά κύτταρα του παγκρέατος ως απόκριση στην φλεγμονή ή την μόλυνση.

Αυτές οι κυτοκίνες ενεργοποιούν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος όπως τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα, τα οποία πάνε στο πάγκρεας και ενισχύουν τη φλεγμονώδη απόκριση λόγω της δράσης τους.

Εν συνεχεία η πρώτη απελευθέρωση κυτοκίνης προκαλεί πρόσθετη παραγωγή κυτοκινών, (λ.χ. IL-8 και MCP-1), που “καλούν” περισσότερα ανοσοκύτταρα στο σημείο της φλεγμονής (πάγκρεας).

Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ή και μόνιμη βλάβη του παγκρέατος, κατά την οξεία φάση της παγκρεατίτιδας.

Στις σοβαρές περιπτώσεις της οξείας παγκρεατίτιδας, η παραγωγή κυτοκίνης μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS).

Το SIRS με τη σειρά του είναι δυνατό να προκαλέσει εκτεταμένη φλεγμονή στο πάγκρεας και τον παγκρεατικό ιστό, επηρεάζοντας και άλλα “γειτονικά” όργανα και δυνητικά να οδηγήσει σε ανεπάρκεια αυτών.

Στη **χρόνια παγκρεατίτιδα**, κυτοκίνες όπως οι TGF-β και IL-10 εμπλέκονται στην ίνωση και τη δημιουργία ουλών στον παγκρεατικό ιστό.

Η επίμονη παρουσία τους μπορεί να οδηγεί σε συνεχή φλεγμονή, πόνο και σταδιακή απώλεια της παγκρεατικής λειτουργίας και φυσικά παγκρεατικό καρκίνο εν καιρώ.

Από την βιβλιογραφία είναι σαφές πως η δράση των κυττοκίνων κατά την χρόνια ή/και την οξεία φάση της παγκρεατίτιδας έχει σημαντικό ρόλο στην μετέπειτα διάγνωση με παγκρεατικό καρκίνο.

Κατά τη θεραπευτική αγωγή είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η χορήγηση φαρμάκων που μειώνουν την φλεγμονώδη αντίδραση, όπως είναι τα κορτικοειδή, με σκοπό την συνολική μείωση της δράσης τους και την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος εναντίον του παγκρέατος.

Τέλος, μερικές μελέτες υποστηρίζουν την χορήγηση σκευασμάτων που στοχεύουν τις κυττοκίνες αποκλειστικά, αλλά τα συγκεκριμένα φάρμακα και η θετική (ή όχι) επίδρασή τους είναι ακόμη σε πειραματικό στάδιο (43, 44, 45).

Κεφάλαιο 5 - Συζήτηση

Από τα ανωτέρω ευρήματα μπορούμε να συμπεράνουμε πως η συνύπαρξη του καρκίνου του παγκρέατος και της χρόνιας ή και της οξείας παγκρεατίτιδας παρουσιάζει σημαντικές διαγνωστικές προκλήσεις, που συχνά οδηγούν σε καθυστερήσεις στη διάγνωση και σε μη βέλτιστα αποτελέσματα στην κλινική πορεία των ασθενών.

Κλινικές εκδηλώσεις όπως κοιλιακό άλγος, ίκτερος και απώλεια βάρους μπορεί να αλληλοκαλύπτονται μεταξύ των δύο καταστάσεων, περιπλέκοντας τη διαφορική διάγνωση και τον σχεδιασμό της θεραπείας που είναι αναγκαία και διαφορετική ανά διάγνωση.

Έτσι, μπορεί να καθυστερήσει, λ.χ. η παγκρεατεκτομή, εάν δεν εντοπιστεί άμεσα ο καρκίνος, λόγω συμπτωμάτων οξείας ή και χρόνιας παγκρεατίτιδας, κάτι που μπορεί να οδηγήσει, ανάλογα με την περίπτωση, σε μειωμένες πιθανότητες θετικής έκβασης.

Έτσι, η παρουσία οξείας παγκρεατίτιδας σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος μπορεί να επηρεάσει τη διαχείριση της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία και τη συνολική πρόγνωση, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της έγκαιρης αναγνώρισης του σωστού προβλήματος και της διεπιστημονικής φροντίδας του κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Από την άλλη πλευρά, η οξεία παγκρεατίτιδα μπορεί να οδηγήσει έναν ασθενή να αναζητήσει ιατρική βοήθεια και να εντοπιστεί ο παγκρεατικός καρκίνος σε αρχικό στάδιο, βελτιώνοντας τις πιθανότητες θετικής έκβασης.

Η υπάρξη κατάλληλων πρωτοκόλλων, η συνεχιζόμενη εκπαίδευση του ιατρικού προσωπικού στις παθήσεις αυτές, η συνεχιζόμενη χρηματοδότηση ερευνών από τις κυβερνήσεις/πανεπιστήμια/φαρμακευτικές εταιρείες, μπορεί να συνβάλλει θετικά στην μείωση των πιθανοτήτων μιας λανθασμένης διάγνωσης, λόγω άγνοιας ή λάθους.

Κεφάλαιο 6 - Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου του παγκρέατος και της χρόνιας/οξείας παγκρεατίτιδας αντιπροσωπεύει ένα κλινικά σχετικό φαινόμενο με επιπτώσεις στη διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόγνωση.

Ενώ έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της επιδημιολογίας και της παθοφυσιολογίας αυτών των παθήσεων, πολλά απομένουν να διευκρινιστούν σχετικά με την αλληλεπίδρασή τους και τις κλινικές επιπτώσεις τους.

Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διερεύνηση των υποκείμενων μηχανισμών, τον εντοπισμό πιθανών βιοδεικτών και την ανάπτυξη εξατομικευμένων στρατηγικών διαχείρισης για άτομα που επηρεάζονται από παγκρεατικές παθήσεις ή και καρκίνο.

Αντιμετωπίζοντας αυτά τα προβλήματα, μπορούμε να βελτιώσουμε τα αποτελέσματα των ασθενών και την γνώση μας για τη σχέση μεταξύ του καρκίνου του παγκρέατος και της χρόνιας/οξείας παγκρεατίτιδας.

Βιβλιογραφία

1. «Σύγχρονη Γαστρεντερολογία», Επιμελητής: Παπαθεοδωρίδης Β. Γεώργιος, Ιατρικές εκδόσεις Νέον, 2022, Γουδί
2. Longnecker DS. Anatomy and Histology of the Pancreas. Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base 2021;
3. Lewis B, Mao J. Section 1 Anatomy of the Pancreas Development of the Pancreas and Related Structures Organogenesis in the Region of the Pancreas. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery [Internet] 2018 [cited 2023 Jul 17];8.
4. Calderon B, Carrero JA, Ferris ST, Sojka DK, Moore L, Epelman S, Murphy KM, Yokoyama WM, Randolph GJ, Unanue ER. The pancreas anatomy conditions the origin and properties of resident macrophages. J Exp Med. 2015 Sep 21;212(10):1497-512. doi: 10.1084/jem.20150496. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26347472; PMCID: PMC4577842.
5. Fagerberg L, Hallstrom BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. Molecular and Cellular Proteomics 2014;13(2):397–406.
6. Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan J. Ganong's Review of Medical Physiology. 26th ed. Lange; 2019.
7. Pansky B. Anatomy of the pancreas. Emphasis on blood supply and lymphatic drainage. Int J Pancreatol. 1990 Aug-Nov;7(1-3):101-8. PMID: 2081913.
8. Beger HG (Hans G). The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery. [cited 2023 Jul 25];
9. Leung PS. Overview of the pancreas. Adv Exp Med Biol. 2010;690:3-12. doi: 10.1007/978-90-481-9060-7_1. PMID: 20700834.
10. Henderson JR, Daniel PM, Fraser PA. The pancreas as a single organ: the influence of the endocrine upon the exocrine part of the gland. Gut [Internet] 1981 [cited 2023 Jul 17];22(2):158–67.
11. Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K, Pękala PA, Walocha JA, Tomaszewski KA. Development of the human pancreas and its vasculature - An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. Ann Anat. 2019 Jan;221:115-124. doi: 10.1016/j.aanat.2018.09.008. Epub 2018 Oct 6. PMID: 30300687.
12. Danielsson A, Pontén F, Fagerberg L, et al. The human pancreas proteome defined by transcriptomics and antibody-based profiling. PLoS One 2014;9(12)

13. Goldberg BB. The pancreas. *Clin Diagn Ultrasound*. 1988;23:165-93. PMID: 3078688.
14. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 26;325(4):382-390. doi: 10.1001/jama.2020.20317. Erratum in: *JAMA*. 2021 Jun 15;325(23):2405. PMID: 33496779.
15. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):85-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8. Epub 2015 Jan 21. Erratum in: *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2058. PMID: 25616312.
16. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016 Apr;59(2):128-40. doi: 10.1503/cjs.015015. PMID: 27007094; PMCID: PMC4814287.
17. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009 Mar 28;15(12):1427-30. doi: 10.3748/wjg.15.1427. PMID: 19322914; PMCID: PMC2665136.
18. James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):330-335. doi: 10.1097/MOG.0000000000000456. PMID: 29957661; PMCID: PMC6245573.
19. Ivan Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017 Nov;66(11):2024-2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28838972.
20. Benjamin O, Lappin SL. Chronic Pancreatitis. 2022 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29493950.
21. Mohy-ud-din N, Morrissey S. Pancreatitis. 2023 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30855921.
22. Klochkov A, Kudaravalli P, Lim Y, Sun Y. Alcoholic Pancreatitis. 2023 May 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30725876.
23. Basyal B, KC P. Autoimmune Pancreatitis. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32809604.
24. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Advances in Nutrition* [Internet] 2016 [cited 2024 May 5];7(2):418. Available from: /pmc/articles/PMC4785485/
25. National Health Institute. What Is Cancer? [Internet]. 2021 [cited 2024];Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

26. Cleveland Clinic. Pancreatic Cancer: Symptoms, Causes & Treatment [Internet]. Cleveland Clinic. [cited 2024];Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15806-pancreatic-cancer>
27. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The Lancet* [Internet] 2011 [cited 2023 May 5];378:607–20.
28. Pishvaian MJ, Brody JR. Therapeutic Implications of Molecular Subtyping for Pancreatic Cancer . *Oncology (Williston Park)* [Internet] 2017 [cited 2023 May 5];31(3):159–66.
29. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Pancreatic Cancer Treatment (Adult) (PDQ®): Patient Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet] 2002
30. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med* [Internet] 2014 [cited 2023 May 5];371(11):1039–49.
31. Bond-Smith G, Banga N, Hammond TM, Imber CJ. Pancreatic adenocarcinoma. *BMJ* [Internet] 2012 [cited 2023 May 5];344(7857).
32. CL W, JM H, DA L, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin* [Internet] 2013 [cited 2023 May 5];63(5):228–30.
33. Le Cosquer G, Maulat C, Bournet B, Cordelier P, Buscail E, Buscail L. Pancreatic Cancer in Chronic Pancreatitis: Pathogenesis and Diagnostic Approach. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 26;15(3):761. doi: 10.3390/cancers15030761. PMID: 36765725; PMCID: PMC9913572.
34. Kirkegård J, Cronin-Fenton D, Heide-Jørgensen U, Mortensen FV. Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. *Gastroenterology*. 2018 May;154(6):1729-1736. doi: 10.1053/j.gastro.2018.02.011. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29432727.
- b 9. PMID: 29432727.
35. Kirkegård J, Mortensen FV, Heide-Jørgensen U, Cronin-Fenton D. Predictors of underlying pancreatic cancer in patients with acute pancreatitis: a Danish nationwide cohort study. *HPB (Oxford)*. 2020 Apr;22(4):553-562. doi: 10.1016/j.hpb.2019.08.013. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31521499.
36. Park BK, Seo JH, Son KJ, Choi JK. Risk of pancreatic cancer after acute pancreatitis: A population-based matched cohort study. *Pancreatology*. 2023 Aug;23(5):449-455. doi: 10.1016/j.pan.2023.05.001. Epub 2023 May 5. PMID: 37230893.
- 230893.
37. Sadr-Azodi O, Oskarsson V, Discacciati A, Videhult P, Askling J, Ekbom A. Pancreatic Cancer Following Acute Pancreatitis: A Population-based Matched Cohort

Study. *Am J Gastroenterol*. 2018 Nov;113(11):1711-1719. doi: 10.1038/s41395-018-0255-9. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30315287.

38. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Jun;24(3):349-58. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007. PMID: 20510834.

39. Vujasinovic M, Dugic A, Maisonneuve P, Aljic A, Berggren R, Panic N, Valente R, Pozzi Mucelli R, Waldthaler A, Ghorbani P, Kordes M, Hagström H, Löhr JM. Risk of Developing Pancreatic Cancer in Patients with Chronic Pancreatitis. *J Clin Med*. 2020 Nov 19;9(11):3720. doi: 10.3390/jcm9113720. PMID: 33228173; PMCID: PMC7699479.

40. Ma DM, Dong XW, Han X, Ling Z, Lu GT, Sun YY, Yin XD. Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk. *Technol Cancer Res Treat*. 2023 Jan-Dec;22:15330338231164875. doi: 10.1177/15330338231164875. PMID: 36972517; PMCID: PMC10052482.

31164875. PMID: 36972517; PMCID: PMC10052482.

41. Kirkegård J, Gaber C, Lund JL, Hinton SP, Ladekarl M, Heide-Jørgensen U, Cronin-Fenton D, Mortensen FV. Acute pancreatitis as an early marker of pancreatic cancer and cancer stage, treatment, and prognosis. *Cancer Epidemiol*. 2020 Feb;64:101647. doi: 10.1016/j.canep.2019.101647. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31811984; PMCID: PMC8112897.

42. Park SM, Kim KB, Han JH, Kim N, Kang TU, Swan H, Kim HJ. Incidence and risk of pancreatic cancer in patients with acute or chronic pancreatitis: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 2023 Nov 2;13(1):18930. doi: 10.1038/s41598-023-45382-y. PMID: 37919344; PMCID: PMC10622573.

udy. *Sci Rep*. 2023 Nov 2;13(1):18930. doi: 10.1038/s41598-023-45382-y. PMID: 37919344; PMCID: PMC10622573.

43. Kandikattu HK, Venkateshaiah SU, Mishra A. Chronic Pancreatitis and the Development of Pancreatic Cancer. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(8):1182-1210. doi: 10.2174/1871530320666200423095700. PMID: 32324526; PMCID: PMC7577953.

44. Madro A, Celiński K, Słomka M. The role of pancreatic stellate cells and cytokines in the development of chronic pancreatitis. *Med Sci Monit*. 2004 Jul;10(7):RA166-70. Epub 2004 Jun 29. PMID: 15232519.

45. Habtezion A, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):1941-1950. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.082. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30660726; PMCID: PMC6613790.

Εικόνες - διαγράμματα

Longnecker DS. Anatomy and Histology of the Pancreas. Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base 2021;

Cancer Research UK

<https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/acute-pancreatitis>

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΠΟΗΣ – PRISMA

