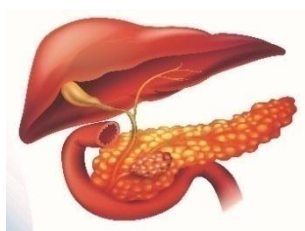




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ ΣΤΗ
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ.
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ"**

υπό

ΒΑΣΣΙΟΥ ΕΙΡΗΝΗΣ

Ειδικευόμενης Γενικής Χειρουργικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ-από το Α ως το Ω»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπουσα:

Χρύσα Πουρζιτάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Φαρμακολογίας,
Αναισθησιολόγος – Εντατικολόγος – Κλινικός Φαρμακολόγος, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, ΑΠΘ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Χρύσα Πουρζιτάκη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Φαρμακολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΑΠΘ
2. Δημήτριος Ζαχαρούλης, Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, ΠΘ
3. Δημήτριος Συμεωνίδης, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, ΠΘ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρώτα από όλα θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς την κ. Χρύσα Πουρζιτάκη, μέλος ΔΕΠ και επιβλέπουσα καθηγήτρια της διπλωματική εργασίας, για τις πολύτιμες συμβουλές, τις συστάσεις και τις κατευθυντήριες γραμμές που μου έδινε.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Δημήτριο Ζαχαρούλη, Καθηγητή Χειρουργικής και Διευθυντή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών << ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ- από το Α ως το Ω>> και τον κ. Δημήτριο Συμεωνίδη, οι οποίοι συνέβαλαν με τον τρόπο τους να ολοκληρωθεί η διπλωματική μου εργασία και στήριξαν αυτή μου την προσπάθεια.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την στήριξη τους τόσο στην παρούσα εργασία, όσο και στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Βάσσιου Ειρήνη

Περίληψη

Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί μια συχνή μορφή καρκίνου με κακή πρόγνωση, διάγνωση και θεραπεία. Στους περισσότερους ασθενείς η νόσος γίνεται αντιληπτή όταν έχει εξελιχθεί με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η θεραπεία. Για αυτό είναι επιτακτική η ανάγκη εύρεσης διαγνωστικών τεχνικών που με ευαισθησία μπορούν να εντοπίσουν ακόμη και απομακρυσμένες σχετικά και μικρές σε μέγεθος μεταστάσεις. Μια εκ των τεχνικών είναι και η λαπαροσκοπική βιοψία. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αξιολογήσει αν η λαπαροσκοπική βιοψία μπορεί να αποτελέσει ένα ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο στη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος. Από τη συστηματική ανασκόπηση προέκυψαν 7 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, οι 2 αφορούσαν μόνο τη λαπαροσκοπική βιοψία και οι 5 αφορούσαν λαπαροσκοπική βιοψία με σταδιοποίηση. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 1482 ασθενείς οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με καρκίνο παγκρέατος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λαπαροσκοπική βιοψία μπορεί να αποτελέσει διαγνωστικό εργαλείο ειδικότερα για ασθενείς που έχουν μεταστατική νόσο. Ωστόσο, απαιτούνται αποτελέσματα και άλλων μελετών ώστε να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα και να αντικαταστήσει η λαπαροσκοπική βιοψία άλλες τεχνικές.

Λέξεις- Κλειδιά: καρκίνος του παγκρέατος, λαπαροσκόπηση, λαπαροσκόπηση σταδιοποίησης, βιοψία, διάγνωση

THE ROLE OF LAPAROSCOPIC BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF PANCREATIC CANCER. SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Abstract

Pancreatic cancer is a common form of cancer with poor prognosis, diagnosis and treatment. In most patients, the disease is noticed when it has progressed, making treatment difficult. For this reason, the need to find diagnostic techniques that can sensitively detect even relatively distant and small-sized metastases is imperative. One of the techniques is the laparoscopic biopsy. The purpose of this work is to evaluate whether laparoscopic biopsy can be a powerful diagnostic tool in the diagnosis of pancreatic cancer. The systematic review identified 7 studies that met the inclusion and exclusion criteria, 2 involved laparoscopic biopsy only and 5 involved laparoscopic biopsy with staging. A total of 1482 patients diagnosed with pancreatic cancer were included. The results showed that laparoscopic biopsy can be a diagnostic tool especially for patients who have metastatic disease. However, the results of other studies are needed to draw clear conclusions and for laparoscopic biopsy to replace other techniques.

Key words: pancreatic cancer, laparoscopy, staging laparoscopy, biopsy, diagnosis

Πίνακας περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	8
1.1. Καρκίνος του παγκρέατος	8
1.1.1. Τύποι καρκίνου του παγκρέατος.....	9
1.1.2. Παθογένεση της νόσου.....	10
1.1.3. Διάγνωση της νόσου.....	11
1.1.3.1 Λαπαροσκοπική διάγνωση	12
1.2. Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα	14
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)	19
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/Methods.....	19
2.1 Στόχος ανασκόπησης	19
2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO).....	19
2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)	21
2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας.....	21
2.5 Ορισμοί	22
2.6 Στατιστική ανάλυση	Error! Bookmark not defined.
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	24
3.1. Επιλογή μελετών	24
3.2. Επιλογή ασθενών.....	27
3.3. Σύνθεση αποτελεσμάτων	27
3.3.1. Διαγνωστική λαπαροσκοπική βιοψία.....	27
3.3.2. Διαγνωστική λαπαροσκοπική βιοψία με ταυτόχρονη σταδιοποίηση	29
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	35
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	38
Βιβλιογραφία	39

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Το πάγκρεας είναι ένα επίμηκες, κωνικό όργανο που βρίσκεται πίσω από το στόμαχο. Η δεξιά πλευρά του οργάνου ονομάζεται κεφαλή και εντοπίζεται στην καμπύλη του δωδεκαδακτύλου, ενώ η κωνική αριστερή πλευρά εκτείνεται ελαφρώς προς τα άνω και ονομάζεται σώμα του παγκρέατος. Το ακραίο τμήμα ονομάζεται ουρά και καταλήγει στο σπλήνα¹.

Το πάγκρεας έχει δύο σημαντικές λειτουργίες²:

- i. Την ενδοκρινή η οποία εκτελείται από τα νησίδια του Langerhans και περιλαμβάνει την παραγωγή ορμονών όπως η ινσουλίνη, η προϊνσουλίνη, η αμυλίνη, το C-πεπτίδιο, η σωματοστατίνη, το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο και η γλυκαγόνη
- ii. Την εξωκρινή, η οποία αφορά την παραγωγή ενζύμων που αποτελούν μέρος του ισο-ωσμωτικού, αλκαλικού παγκρεατικού χυμού και υποστηρίζουν την πέψη της τροφής στο λεπτό έντερο

1.1. Καρκίνος του παγκρέατος

Ο καρκίνος του παγκρέατος (PC, Pancreatic Cancer) αναφέρεται στο καρκίνωμα που προκύπτει από τα κύτταρα του παγκρεατικού πόρου. Αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες ενώ το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης κυμαίνεται από 5% έως 15%. Το συνολικό ποσοστό επιβίωσης είναι μόνο 6%³.

Η συνολική επίπτωση του PC (ανά 100.000 πληθυσμού) για όλες τις ηλικίες κατά την περίοδο 2009-2018 που διεξήχθη μια παγκόσμια μελέτη από τους Moshayedi και συν. (2022) ήταν 13,0. Τα ποσοστά ήταν υψηλότερα μεταξύ των Μαύρων (15,4%), ακολουθούμενα από μη Ισπανόφωνους λευκούς (13,2%) και Ισπανόφωνους (11,6%) και ο επιπολασμός ήταν τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα και άλλων μελετών οι άνδρες είχαν υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης (14,8%) από τις γυναίκες (11,6%) στον καρκίνο του παγκρέατος, αν και τα δύο φύλα παρουσίασαν 0,6% αύξηση της συχνότητας ετησίως⁴. Η συχνότητα του καρκίνου του παγκρέατος αυξήθηκε με την ηλικία σε όλες τις εθνότητες σε άνδρες και γυναίκες. Το υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης βρέθηκε στις ηλικίες 80 και άνω (99,5%) και το χαμηλότερο στην ηλικιακή ομάδα 30-39⁵.

Επίσης, τα δεδομένα άλλων μελετών δείχνουν ότι οι αστικοί πληθυσμοί τείνουν να έχουν υψηλότερα ποσοστά από τους αγροτικούς πληθυσμούς, αντανακλώντας την ποιότητα της διάγνωσης, αν και οι ποικίλοι παράγοντες κινδύνου μπορεί επίσης να εμπλέκονται. Οι μελέτες προτείνουν ότι μετανάστες πρώτης γενιάς από περιοχές χαμηλού κινδύνου που μετακινήθηκαν σε περιοχές υψηλού κινδύνου έχουν ποσοστά παρόμοια με της χώρας μετανάστευσης μετά από 15–20 χρόνια, υποδεικνύοντας τη σημασία των περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεση της νόσου⁶.

1.1.1. Τύποι καρκίνου του παγκρέατος

Τα νεοπλάσματα του παγκρέατος περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα και ταξινομούνται, ανάλογα με την ιστολογική διαφοροποίησή τους, σε επιθηλιακά ή μη επιθηλιακά και σύμφωνα με τη βιολογική τους συμπεριφορά σε καλοήγη, προκακοήγη ή κακοήγη νεοπλάσματα. Τα επιθηλιακά νεοπλάσματα μπορεί να είναι είτε εξωκρινή είτε ενδοκρινικά, ενώ η ομάδα των εξωκρινών νεοπλασμάτων ταξινομείται περαιτέρω σε νεοπλάσματα του πόρου και της κυψελίδας.⁷

Οι PCs προκύπτουν κυρίως από το εξωκρινές παρέγχυμα, με ποσοστό ~95% να προκύπτουν εντός του εξωκρινούς τμήματος του επιθηλίου του πόρου, τα κυψελοειδή κύτταρα ή τον συνδετικό ιστό και μόνο το 2% αυτών να είναι καλοήθεις. Ο πιο κοινός τύπος είναι το αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου (PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma), το οποίο αντιπροσωπεύει περίπου το 80% όλων των PCs.⁸

Μικροσκοπικά, αυτά τα νεοπλάσματα ποικίλλουν από καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα που σχηματίζουν πόρους έως κακώς διαφοροποιημένα καρκινώματα, με επιθηλιακή διαφοροποίηση που αποδεικνύεται μόνο στις ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις. Οι PDAC είναι χαρακτηριστικά συμπαγείς, κακώς καθορισμένες λευκοκίτρινες μάζες. Το παγκρεατικό παρέγχυμα ανάντη από τον όγκο είναι συνήθως ατροφικό και ο κύριος παγκρεατικός πόρος μπορεί να διαταθεί. Μικροσκοπικά, ο PDAC αποτελείται από τυχαία διατεταγμένες διεισδυτικές αδενικές και πόρων δομές που τυπικά περιβάλλονται από άφθονο δεσμοπλαστικό στρώμα^{7,8}.

Άλλες παραλλαγές του PC, όπως το αδενοσφαιρικό καρκίνωμα και τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα με γιγαντιαία κύτταρα που μοιάζουν με οστεοκλάστες, σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Αντιθέτως, τα καρκινώματα του παγκρεατικού βλεννογόνου έχουν ελαφρώς καλύτερη πρόγνωση από το PDAC⁹.

Τέλος, οι νευροενδοκρινικοί όγκοι του παγκρέατος και τα νευροενδοκρινικά καρκινώματα είναι ο δεύτερος πιο κοινός τύπος PC. Τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα θεωρούνται ασθένειες ετερογενείς ως προς τα κλινικά και παθολογικά

χαρακτηριστικά, οι οποίες έχουν σχετικά αργή κλινική πορεία σε σύγκριση με τα μη ενδοκρινικά νεοπλάσματα. Οι λειτουργικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι είναι ευρέως γνωστοί για τα κλασικά κλινικά συμπτώματα τους, συμπεριλαμβανομένης της τριάδας του Whipple (ινσουλίνωμα) και του συνδρόμου Zollinger-Ellison (γαστρίνωμα), στο οποίο η υπερέκκριση παγκρεατικών ή μη παγκρεατικών ορμονών έχει συστηματικές επιδράσεις. Όταν δεν παρατηρούνται συστηματικές επιδράσεις της παραγωγής ορμονών, τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα εξ ορισμού ταξινομούνται ως μη λειτουργικά. Μορφολογικά, τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα είναι συνήθως μαλακές, μερικές φορές κόκκινες ή λευκές, καλά οριοθετημένες βλάβες. Μικροσκοπικά τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν ένα φωλιασμένο ή δοκιδωτό μοτίβο ανάπτυξης και μια ξεχωριστή νευροενδοκρινική μορφολογία, με ένα κοκκώδες αμφοφιλικό έως ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και την τυπική χονδροειδή χρωματίνη¹⁰.

1.1.2. Παθογένεση της νόσου

Παρά την πολυπλοκότητα της νόσου έχουν αναφερθεί παράγοντες κινδύνου με θετική συσχέτιση. Οι παράγοντες κινδύνου χωρίζονται σε δύο κύριες ομάδες, τους μη τροποποιήσιμους παράγοντες και τους τροποποιήσιμους παράγοντες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι κληρονομικοί παράγοντες και η ηλικία που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Μάλιστα οι κληρονομικοί παράγοντες αντιπροσωπεύουν το 10% των περιπτώσεων PC καθώς τα άτομα των οποίων οι συγγενείς έχουν αναπτύξει PC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης έως και 9 φορές. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν παράγοντες όπως ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η χαμηλή σωματική δραστηριότητα. Άλλοι μη τροποποιήσιμοι, μη γενετικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ηλικία και το φύλο¹¹.

Σχετικά με την παθογένεση της νόσου, ο καρκίνος του παγκρέατος συχνότερα προκύπτει από παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (PanIN, pancreatic intraepithelial neoplasia), δηλαδή προνεοπλασματικές αλλοιώσεις, αλλά μπορεί επίσης να προκύψουν από μεγαλύτερες πρόδρομες βλάβες, όπως για παράδειγμα νεοπλάσματα από τον θηλώδη βλεννογόνο (IPMNs, intraductal papillary mucinous neoplasms). Ο PC παρουσιάζει ανώμαλους αυτοκρινείς και παρακρινικούς καταρράκτες σηματοδότησης που προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κυτταρική μετανάστευση, την εισβολή και τελικά τη μετάσταση. Ειδικότερα ενεργοποιούνται πολλά μόρια σηματοδότησης που ενισχύουν τις παραπάνω δράσεις και ταυτόχρονα ενεργοποιούνται και μονοπάτια που προωθούν την επιβίωση και αναστέλλουν την απόπτωση^{12,13}.

Η αυξανόμενη γνώση σχετικά με τη μοριακή παθογένεση της νόσου έχει δείξει ότι γενετικές αλλοιώσεις, όπως μεταλλάξεις του K-ras, και ιδιαίτερα επιγενετική απορρύθμιση γονιδίων που σχετίζονται με όγκους, όπως η σίγαση του ογκοκατασταλτικού p16ink4a, είναι χαρακτηριστικά του καρκίνου του PC¹⁴. Μάλιστα η ενεργοποίηση μεταλλάξεων στο KRAS, εντοπίζεται σε >90% των όγκων. Η απενεργοποίηση μεταλλάξεων του TP53, του CDKN2A και του SMAD4 εμφανίζονται στο 50-80% ενώ άλλα γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των ARID1A, MLL3 και TGFBR2, μεταλλάσσονται στο ~ 10% των όγκων. Αν και σημειακές μεταλλάξεις μεμονωμένων γονιδίων αποκαλύπτουν ορισμένες πτυχές της παθοφυσιολογίας της νόσου, άλλα γονιδιωματικά γεγονότα συμβάλλουν στην καρκινογένεση και μπορούν να παρέχουν γνώση των μοριακών μηχανισμών. Σε αυτά περιλαμβάνονται επιγενετικές τροποποιήσεις, όπως η μεθυλίωση αλλά και τροποποιήσεις στο δυναμικό μικροπεριβάλλον του όγκου¹⁵.

1.1.3. Διάγνωση της νόσου

Ο καρκίνος του παγκρέατος συνδέεται με μια εξαιρετικά κακή πρόγνωση για ποικίλους λόγους. Συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένα στάδια, γεγονός που συχνά οφείλεται σε μη ειδικά συμπτώματα ή ακόμη και σε απουσία συμπτωμάτων, καθώς και σε έλλειψη ειδικών καρκινικών δεικτών και σε απουσία ειδικών και ευαίσθητων καρκινικών δεικτών. Επίσης αντιμετωπίζονται δυσκολίες κατά την απεικόνιση όγκων πρώιμου σταδίου.

Ο καρκίνος του παγκρέατος ως επί το πλείστον είναι επιθετικός και χαρακτηρίζεται από περινευρική και αγγειακή τοπική ανάπτυξη, καθώς και πρώιμες απομακρυσμένες μεταστάσεις, που αποκλείουν τη θεραπευτική χειρουργική εκτομή στους περισσότερους ασθενείς. Επιπλέον, η αξιοσημείωτη αντοχή στις περισσότερες συμβατικές επιλογές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας, της ακτινοθεραπείας αλλά και της στοχευμένης θεραπείας καθιστούν δύσκολη τη θεραπεία του. Επί του παρόντος, η χειρουργική εκτομή είναι η μόνη πιθανή θεραπεία για τον καρκίνο του παγκρέατος, αν και τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλά με τα αναπόφευκτα θλιβερά ποσοστά μακροπρόθεσμης επιβίωσης που αναφέρθηκαν και παραπάνω^{11,16}.

Η διάγνωση του αποτελεί πρόκληση, καθώς η πλειονότητα των περιπτώσεων εμφανίζεται καθυστερημένα, είτε με τοπικά προχωρημένα είτε με μεταστατική νόσο. Κατά τη διάγνωση, περίπου 10-20% των ασθενών παρουσιάζουν εξαιρεσίμους όγκους, ενώ ένα ποσοστό 30-40% παρουσιάζουν οριακά εξαιρεσίμους όγκους (BRPC, borderlineresectablepancreaticcancer) ή τοπικά προχωρημένους/μη

εξαιρέσιμους όγκους (LAPC, locally advanced/unresectable pancreatic cancer)¹⁷. Οι κλινικές εκδηλώσεις του PC είναι μη ειδικές και περιλαμβάνουν ίκτερο, ανεξήγητη απώλεια βάρους, επιγαστρικό πόνο με αντανάκλαση στην πλάτη, ναυτία, νέα εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη και, σπάνια, μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα¹⁸.

Η ικανότητα διάγνωσης του PC βελτιώνεται ραγδαία με τις πρόσφατες προόδους στις διαγνωστικές τεχνικές, όπως το υπερηχογράφημα Doppler με σκιαγραφικό (ultrasound), η υπολογιστική τομογραφία (CT, computed tomography), η ενισχυμένη μαγνητική τομογραφία (MRI, magnetic resonance imaging) και η ενδοσκοπική US (EUS, endoscopic ultrasound). Κάθε τεχνική έχει πλεονεκτήματα και περιορισμούς, καθιστώντας ιδιαίτερα σημαντική την επιλογή της κατάλληλης διαγνωστικής τεχνικής, ως προς τον σκοπό και τα χαρακτηριστικά. Οι υπέρηχοι και η υπολογιστική τομογραφία είναι οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται συχνά πρώτα για τον εντοπισμό μιας αιτίας κοιλιακού άλγους ή ίκτερου, ενώ η ακρίβεια των άλλων συμβατικών μεθόδων για τη διάγνωση όγκων του παγκρέατος είναι μόνο 50-70%. Σε αυτό το σημείο να αναφερθεί ότι η αξονική τομογραφία είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη απεικονιστική εξέταση για την ανίχνευση και τη σταδιοποίηση του PC^{18,19}.

Η ιστοπαθολογική ανάλυση και/ή η κυτταρολογία είναι το «χρυσό πρότυπο» για τη διάγνωση του PC. Εκτός από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή, στους υπόλοιποι ασθενείς απαιτείται μια σαφής παθολογική διάγνωση πριν διαμορφωθεί ένα σχέδιο θεραπείας. Οι τρέχουσες μέθοδοι για τη λήψη ιστοπαθολογικών ή κυτταρολογικών δειγμάτων περιλαμβάνουν: (1) Κατευθυνόμενη βιοψία με ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) ή αξονική τομογραφία (CT): (2) κυτταρολογία ή (3) διερευνητική βιοψία υπό λαπαροσκόπηση ή ανοικτή χειρουργική διάγνωση²⁰.

1.1.3.1 Λαπαροσκοπική διάγνωση

Η πιο βασική λαπαροσκοπική επέμβαση είναι η διαγνωστική λαπαροσκόπηση. Ένα λαπαροσκόπιο τοποθετείται συνήθως στον ομφαλό, για να απεικονίσει την κοιλιακή κοιλότητα. Ανάλογα με τους στόχους της διαδικασίας, μόνο το εύρος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την οπτικοποίηση της επιφάνειας του λεπτού εντέρου, μέρους του παχέος εντέρου και του στομάχου, του ήπατος, του σπλήνα και της μήτρας, ενός μέρους του διαφράγματος και της περιτοναϊκής επιφάνειας. Ενδοκοιλιακές συμφύσεις, ενδείξεις κακοήθειας ή καρκινωμάτωσης, ισχαιμία, κήλες, κίρρωση, ξένα σώματα ή αιμορραγία μπορούν να ανακαλυφθούν μόνο με την τοποθέτηση του λαπαροσκοπίου. Μια βελόνα βιοψίας διακοιλιακού πυρήνα χρησιμοποιείται για τη

βιοψία του ήπατος ή άλλων βλαβών και μια συσκευή αναρρόφησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη συλλογή ασκίτη για ανάλυση δείγματος²¹.

Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση συνεχίζει να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ακριβή αξιολόγηση των ασθενών με κοιλιακές διαταραχές. Σε συνδυασμό με το λαπαροσκοπικό υπερηχογράφημα, έχει υψηλή ακρίβεια στη σταδιοποίηση των ενδοκοιλιακών κακοηθειών και υπερτερεί του διαδερμικού υπερηχογραφήματος και της αξονικής τομογραφίας. Άλλες σημαντικές εφαρμογές περιλαμβάνουν την αξιολόγηση ασθενών με οξύ και χρόνια κοιλιακό άλγος, οξεία κοιλία, περιτονίτιδα και αμβλύ και διεισδυτικό κοιλιακό τραύμα²².

Ο πρωταρχικός ρόλος της λαπαροσκόπησης στον PC είναι ο εντοπισμός της ενδοκοιλιακής μεταστατικής νόσου, που δεν παρατηρείται στην προεγχειρητική απεικόνιση πριν προχωρήσει σε λαπαροτομία. Με την τρέχουσα τεχνολογία απεικόνισης, η ευαισθησία της απεικόνισης με CT για ηπατικές μεταστάσεις στον καρκίνο του παγκρέατος είναι περίπου 75% και ακόμη χαμηλότερη στο 7% έως 50% για περιτοναϊκή νόσο <1 cm. Για τον λόγο αυτόν, παρά τις βελτιώσεις στην ποιότητα της απεικόνισης, το 8-15% των ασθενών που διαπιστώθηκε ότι είχαν αδιάγνωστη μεταστατική νόσο τη στιγμή της προγραμματισμένης εκτομής τους έχει παραμείνει σε τόσο υψηλές τιμές. Ενώ η αξονική τομογραφία έχει εξαιρετική ακρίβεια (90-100%) στην πρόβλεψη της μη εξαιρέσιμης ικανότητας, εξακολουθεί να είναι περιορισμένη στην ικανότητά της να προβλέπει την εξαιρεσιμότητα.²³

Με μόνο έναν στους πέντε ασθενείς να πληροί τα κριτήρια για χειρουργική εκτομή, η σημασία της σταδιοποίησης αυτών των ασθενών με τη βοήθεια της λαπαροσκόπησης είναι επιτακτική για την ακριβή αξιολόγηση της έκτασης της νόσου, την άμεση κατάλληλη θεραπεία και την αποφυγή περιττής παρέμβασης με ασφαλή και οικονομικά αποδοτικό τρόπο. Σε αυτό το πλαίσιο ο ρόλος της λαπαροσκόπησης ως εργαλείου σταδιοποίησης απευθύνεται τόσο στους ασθενείς όσο και στους χειρουργούς. Τα πλεονεκτήματα της είναι η μειωμένη χειρουργική νοσηρότητα, η μειωμένη νοσηλεία, ο μικρότερος χρόνος αποκατάστασης και χορήγησης επικουρικής θεραπείας. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι εντοπίζει ενδοκοιλιακή νόσο που δεν εκτιμάται από άλλες μεθόδους σταδιοποίησης²⁴.

Σε μια μελέτη επίσης προηγούμενων ετών, οι Bemelman, και συν. μελέτησαν 70 ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος με λαπαροσκόπηση και λαπαροσκόπηση με χρήση υπερήχων. Σε αυτή τη μελέτη σταδιοποίησης, 21 ασθενείς είχαν μεταστατική νόσο. Επιπλέον, από τους 49 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία, οι 21 από τους 22 θεωρήθηκαν εξαιρέσιμοι μετά την εξέταση, υποβλήθηκαν σε εκτομή. 6 από

τους 13 ασθενείς που θεωρήθηκαν «πιθανώς εξαιρέσιμοι» καθώς και 2 από τους 14 που θεωρήθηκαν αρχικά μη εξαιρέσιμοι, στην πραγματικότητα υποβλήθηκαν σε εκτομή. Η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα για τον προσδιορισμό της εξαιρεσιμότητας ήταν 67% και 96%, αντίστοιχα. Σε αυτή τη μελέτη αποφεύχθηκε η περιττή λαπαροτομία σε 14 ασθενείς (19%) και η χειρουργική απόφαση άλλαξε σε 18 ασθενείς (25%) χρησιμοποιώντας λαπαροσκόπηση και λαπαροσκόπηση με χρήση υπερήχων⁴².

Μια άλλη μελέτη με βάση τον πληθυσμό έδειξε ότι οι χειρουργοί φαίνεται να χρησιμοποιούν λαπαροσκόπηση σε μια υποομάδα ασθενών με υψηλό κίνδυνο για μεταστατική νόσο. Έδειξαν επίσης ότι στις τρέχουσες απεικονιστικές μεθόδους, η επιλεκτική εφαρμογή της λαπαροσκόπησης με αξονική τομογραφία διπλής φάσης ως ακρογωνιαίος λίθος της σταδιοποίησης είναι μια υγιής κλινική προσέγγιση για την αξιολόγηση ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος για πιθανή εξαιρεσιμη ικανότητα⁴³.

Επιπλέον, σε μια μελέτη κοορτής 59% των ασθενών υποβλήθηκαν σε λαπαροσκόπηση σταδιοποίησης και 41% υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία. Στους 89 ασθενείς που αξιολογήθηκαν αρχικά για κρυφή μεταστατική νόσο λαπαροσκοπικά, η λαπαροσκόπηση σταδιοποίησης διέγνωσε μεταστατική νόσο σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, με μόνο 1 ασθενή να διαγνώστηκε μετά τη μετατροπή σε λαπαροτομία²⁵.

Γενικά δεν εντοπίστηκαν επιπλοκές που να σχετίζονται με τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση ωστόσο η βιβλιογραφία αναφέρει ποσοστό τραυματισμού 0,23% που αφορά μεγάλα αιμοφόρα αγγεία ή το έντερο. Αυτό υποδεικνύει ότι η διαγνωστική λαπαροσκόπηση πρέπει να εκτελείται μόνο από κατάλληλα εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας με εξειδίκευση στη διεξαγωγή διαγνωστικής λαπαροσκόπησης και βιοψίας κατά τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση.

1.2. Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται το θέμα

Η λαπαροσκοπική βιοψία έχει χρησιμοποιηθεί σε διαφορετικά είδη καρκίνου. Μια πρόσφατη μελέτη διερεύνησε το πλεονέκτημα της λαπαροσκοπικής βιοψίας για προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών. Περιελάμβανε 23 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκόπηση και 27 που υποβλήθηκαν σε διερευνητική λαπαροτομία πριν από τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία μεταξύ Ιανουαρίου 2012 και Αυγούστου 2020. Οι ερευνητές εξέτασαν τα ιατρικά τους αρχεία και αξιολόγησαν τα χειρουργικά τους αποτελέσματα τα οποία έδειξαν ότι η απώλεια αίματος ήταν σημαντικά χαμηλότερη

στην ομάδα ασθενών που είχαν υποβληθεί σε λαπαροσκόπηση. Η περίοδος μέχρι την έναρξη της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της λαπαροσκόπησης, ενώ η συνολική επιβίωση δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, αποδεικνύοντας ότι η λαπαροσκοπική βιοψία όγκου είναι χρήσιμη και ασφαλής για ιστολογική διάγνωση και επιτρέποντας την έγκαιρη εισαγωγή στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία²⁸.

Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση βοηθά στη διάγνωση και σταδιοποίηση των καρκίνων του γαστρεντερικού. Μέχρι στιγμής, καμία άλλη απεικονιστική μέθοδος δεν είναι διαθέσιμη για την ανίχνευση των περιτοναϊκών μεταστάσεων του γαστρικού καρκίνου. Έχει αναφερθεί ότι το θετικό ποσοστό της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης στην ανίχνευση της μετάστασης είναι περίπου 20%, ενώ μπορεί να είναι και υψηλότερο όταν χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του γαστρικού καρκίνου cT4 ή Borrmann τύπου IV. Δεδομένου ότι η θεραπεία του γαστρικού καρκίνου εξακολουθεί να βασίζεται στη σταδιοποίηση, η ακατάλληλη διάγνωση θα επηρεάσει άμεσα την επιλογή θεραπείας και την πρόγνωση. Ωστόσο, αν και η διαγνωστική αξία της λαπαροσκόπησης έχει συμπεριληφθεί στις σχετικές οδηγίες, οι συγκεκριμένες εφαρμογές και ενδείξεις της παραμένουν αμφιλεγόμενες σε αυτό τον τύπο καρκίνου^{27,29}.

Μια μελέτη αξιολόγησε τη χρησιμότητα της λαπαροσκόπησης στη διάγνωση και σταδιοποίηση καρκίνων του γαστρεντερικού σωλήνα. Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση έγινε σε 41 ασθενείς με καρκίνους του γαστρεντερικού (GI) που θεωρήθηκε ότι είχαν διφορούμενη λειτουργικότητα. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ύποπτους ή γνωστούς μη μεταστατικούς καρκίνους του γαστρεντερικού σωλήνα, στους οποίους η εξαιρετική ικανότητα βρέθηκε αμφίβολη από την κλινική εκτίμηση και την προεγχειρητική απεικόνιση, ενώ ασθενείς με μη γαστρεντερικούς καρκίνους και μεταστατικούς καρκίνους που ήταν πέρα από το πεδίο της θεραπευτικής χειρουργικής αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Μετά τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση, πέντε ασθενείς είχαν καλοήγη διάγνωση. Από τους 36 ασθενείς με κακοήγη διάγνωση, μετά από τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση, 22 ασθενείς ήταν ανεγχείρητοι, 11 ασθενείς ήταν χειρουργήσιμοι και τρεις ασθενείς ήταν διφορούμενης χειρουργικότητας. Στην περίπτωση αυτή φάνηκε πως η λαπαροσκόπηση βοήθησε σε σημαντικό αριθμό ασθενών, με προχωρημένο καρκίνο του γαστρεντερικού σωλήνα, να αποφευχθεί η λαπαροτομία³⁰.

Επίσης, η χρησιμότητα της ως διαγνωστικό εργαλείο έχει μελετηθεί και σε ενδοκοιλιακούς όγκους, οι οποίοι παρουσιάζουν ιδιαίτερη δυσκολία στην απεικόνιση

λόγω της θέσης τους και του μεγέθους τους. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η λαπαροσκοπική βιοψία είναι χρήσιμη επειδή είναι λιγότερο επεμβατική από τη λαπαροτομία, αλλά πιο αξιόπιστη από τη βιοψία με καθοδήγηση απεικόνισης, για τη λήψη επαρκούς δείγματος, ανεξάρτητα από τη θέση και το μέγεθος του όγκου. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε επτά ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική βιοψία ενδοκοιλιακών όγκων άγνωστης προέλευσης, αναφέρθηκε ότι δεν υπήρξαν περιπτώσεις μετατροπής σε λαπαροτομή και όλοι οι ασθενείς μπόρεσαν να επαναλάβουν τη λήψη από το στόμα την 1η μετεγχειρητική ημέρα, ενώ δεν υπήρξαν διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές επιπλοκές^{31,32}.

Γενικά από τους πιο καλά μελετημένους όγκους του παγκρέατος είναι ο PDAC εφόσον έχει υψηλό επιπολασμό. Ο πρωταρχικός ρόλος της λαπαροσκόπησης στον PDAC είναι ο εντοπισμός της ενδοκοιλιακής μεταστατικής νόσου, που δεν παρατηρείται στην προεγχειρητική απεικόνιση πριν προχωρήσει σε λαπαροτομία. Μια πρόσφατη αναδρομική μονοκεντρική μελέτη σε 1001 ασθενείς με εξαιρεσίμη PDAC βασισμένη σε προεγχειρητική απεικόνιση βρήκε ότι 151 ασθενείς (15%) είχαν προηγουμένως αδιάγνωστη μεταστατική νόσο κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης. Εντός αυτής της κοόρτης, 89/151 ασθενείς (59%) υποβλήθηκαν σε λαπαροσκόπηση σταδιοποίησης και 62/151 ασθενείς (41%) υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία. Στους 89 ασθενείς που αξιολογήθηκαν αρχικά για κρυφή μεταστατική νόσο λαπαροσκοπικά, η λαπαροσκόπηση σταδιοποίησης διέγινωσε μεταστατική νόσο σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, με μόνο 1 ασθενή να έχει διαγνωστεί μετά τη μετατροπή σε λαπαροτομία²⁸.

Επιπρόσθετα, μια άλλη μελέτη από τους Gemenetzi και συν. διαπίστωσε ότι το 8,2% των ασθενών που παρουσιάστηκαν για χειρουργική εκτομή του PDAC είχαν κρυφή μεταστατική νόσο κατά την εξερεύνηση. Από αυτούς τους ασθενείς, μόνο το 24% υποβλήθηκε σε ελάχιστα επεμβατική αρχική αξιολόγηση με λαπαροσκοπική βιοψία³². Ομοίως, μια άλλη σειρά που εξέτασε 77 ασθενείς με δυνητικά εξαιρεσίμη PDAC διαπίστωσε ότι 7/25 ασθενείς, που εξετάστηκαν με λαπαροσκόπηση, βρέθηκαν να έχουν μεταστατική νόσο, σε σύγκριση με 5/52 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία χωρίς προηγούμενη λαπαροσκόπηση³².

Από τους Lin και συν. διεξήχθη μια αναδρομική ανασκόπηση για να συγκριθούν 76 ασθενείς με λαπαροσκοπική βιοψία και σταδιοποίηση και 11 ασθενείς με CT-καθοδηγούμενη βιοψία παγκρέατος για LAPC από το 2017 έως το 2020. Πραγματοποιήθηκε λογιστική παλινδρόμηση με μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις για τον εντοπισμό προεγχειρητικών προγνωστικών

παραγόντων εμβολιασμού και τα αποτελέσματα της μελέτης τους έδειξαν ότι η διαγνωστική ακρίβεια της λαπαροσκοπικής βιοψίας και σταδιοποίησης για τον καρκίνο του παγκρέατος ήταν 100%. Η λαπαροσκοπική βιοψία και η σταδιοποίηση είχαν υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια και μικρότερη διάρκεια χημειοθεραπείας από την καθοδηγούμενη με CT βιοψία. Συγκεκριμένα, εξήντα δύο ασθενείς επιβεβαιώθηκε ότι είχαν LAPC, 59 ασθενείς με βιοψία παγκρέατος και τρεις ασθενείς με βιοψία περιφερειακού λεμφαδένα. Δεκατέσσερις ασθενείς διαγνώστηκαν με μακρινή κρυφή μετάσταση, τρεις ασθενείς με βιοψία ήπατος και 11 ασθενείς με βιοψία περιτοναίου. Σε εννέα ασθενείς με σοβαρές αποφρακτικές εκδηλώσεις που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη διαδικασία bypass δεν παρατηρήθηκε μετεγχειρητική αιμορραγία, παγκρεατικό συρίγγιο, ενδοκοιλιακή λοίμωξη ή μετάσταση στη θέση³⁰.

Μια μελέτη από τους Allen και συν. μελέτησε τη διαγνωστική ακρίβεια της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης που εκτελείται ως πρόσθετο τεστ στην αξονική τομογραφία στην αξιολόγηση της θεραπευτικής εξαιρέσεως στον καρκίνο του παγκρέατος. Συμπεριέλαβε 16 μελέτες με συνολικά 1146 συμμετέχοντες στη μετα-ανάλυση. Μόνο μία μελέτη που περιλάμβανε 52 συμμετέχοντες είχε χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας και χαμηλή ανησυχία σχετικά με την εφαρμογή στον τομέα επιλογής ασθενών. Η διάμεση προ-δοκιμαστική πιθανότητα μη εξαιρέσιμης νόσου μετά από αξονική τομογραφία σε όλες τις μελέτες ήταν 41,4% (δηλαδή 41 στους 100 συμμετέχοντες που είχαν εξαιρέσιμο καρκίνο μετά από αξονική τομογραφία βρέθηκε ότι είχαν μη εξαιρέσιμη νόσο στη λαπαροτομία). Η συνοπτική ευαισθησία της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης ήταν 64,4%. Επίσης, τα αποτελέσματα τους έδειξαν ότι εάν ένα άτομο είχε εξαιρέσιμη νόσο μετά από διαγνωστική λαπαροσκόπηση και αξονική τομογραφία, υπήρχε 20% πιθανότητα ο καρκίνος του να είναι μη εξαιρέσιμος, σε σύγκριση με πιθανότητα 41% για όσους υποβλήθηκαν μόνο σε αξονική τομογραφία. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η διαγνωστική λαπαροσκόπηση μπορεί να μειώσει το ποσοστό της περιττής λαπαροτομίας σε άτομα με καρκίνο του παγκρέατος που διαγνώστηκαν με εξαιρέσιμη νόσο στην αξονική τομογραφία. Κατά μέσο όρο, η χρήση διαγνωστικής λαπαροσκόπησης με βιοψία και ιστοπαθολογική επιβεβαίωση ύποπτων βλαβών πριν από τη λαπαροτομή έδειξε ότι μπορούν να αποφευχθούν 21 περιττές λαπαροτομές σε 100 άτομα στα οποία έχει προγραμματιστεί εκτομή του καρκίνου με θεραπευτικό σκοπό³⁴.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει αν η λαπαροσκοπική βιοψία μπορεί να αποτελέσει ένα ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο στη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος. Επιπλέον, στόχος είναι η παρουσίαση των δεδομένων που αφορούν τη συγκεκριμένη τεχνική.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2

Μεθοδολογία

2.1 Στόχος ανασκόπησης

Βασικός στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τα έως τώρα δεδομένα που αφορούν τη χρήση της λαπαροσκοπικής βιοψίας ως διαγνωστικού εργαλείου σε ασθενείς με PC, τόσο κατά τη προεγχειρητική διάγνωση όσο και για τη σταδιοποίηση του PC.

2.2 Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)

Το βασικό ερώτημα της εργασίας είναι η αποτελεσματικότητα της χρήσης λαπαροσκοπικής βιοψίας στη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος'. Προκειμένου να γίνει συστηματική ανασκόπηση το ερώτημα θα προσεγγιστεί με βάση τα κριτήρια PICO³⁵.

- P (population): Ενήλικες με καρκίνο του παγκρέατος
- I (intervention): Η χρήση λαπαροσκοπικής βιοψίας για διάγνωση του όγκου
- C (comparison): Ανοιχτή επέμβαση ή άλλες απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση
- O (outcome): Ευαισθησία και ακρίβεια της λαπαροσκοπικής τεχνικής έναντι των συμβατικών διαγνωστικών μεθόδων

Προκειμένου να επιτευχθούν οι απαιτήσεις της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκαν ως βασικές μηχανές αναζήτησης το PubMed, το Embase, το Clinical trials.gov και το Scopus χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες λέξεις-κλειδιά κατά την αναζήτηση μελετών. Όσον αφορά την αναζήτηση στο PubMed δεν βασίστηκε μόνο σε ελεύθερο κείμενο αλλά και στη χρήση της επικεφαλίδας όρων ιατρικών θεμάτων (MeSH). Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε τον μήνα Απρίλιο του 2024 και οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι λαπαροσκόπηση, λαπαροσκοπική βιοψία, καρκίνος του παγκρέατος, διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος, λαπαροσκοπική βιοψία για σταδιοποίηση.

Λόγω του όγκου των δεδομένων που προέκυψαν κατά την αναζήτηση, χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα αναζήτησης, ώστε στην παρούσα εργασία να χρησιμοποιηθούν μόνο σχετικές μελέτες της τελευταίας εικοσαετίας και να αναλυθούν αυτές που αναφέρονται σε ενήλικες. Επίσης, στα φίλτρα επιλέχθηκε να συμπεριληφθούν μόνο κλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές, διπλά ελεγχόμενες και τυχαιοποιημένες καθώς και αναδρομικές μελέτες. Τέλος, επιλέχθηκαν μελέτες που ήταν μόνο στην αγγλική.

Κριτήρια ένταξης

Τα κριτήρια ένταξης των μελετών που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα εργασία δίνονται παρακάτω.

P (population): ενήλικες

- στο εύρος των ενηλίκων δεν υπήρχε συγκεκριμένο όριο σχετικά με το φύλο, την ηλικιακή ομάδα και την εθνότητα
- με διαγνωσμένη νόσο με κάποια άλλη μέθοδο ή που θα υποβαλλόταν σε έλεγχο για μεταστατική νόσο
- στους οποίους έχει χρησιμοποιηθεί η λαπαροσκοπική βιοψία ως διαγνωστικό εργαλείο για τη σταδιοποίηση του PC

I (intervention): μελέτες που χρησιμοποιούν σαν διαγνωστική παρέμβαση

- τη λαπαροσκοπική βιοψία και κάποια άλλη διαγνωστική μέθοδο
- με λαπαροσκοπική βιοψία σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα - οδηγίες

C (comparison/controlgroup): μελέτες που χρησιμοποιούν μόνο άλλες απεικονιστικές ή κυτταρολογικές ή ιστολογικές τεχνικές για τη διάγνωση του PC

O (outcome): τα αποτελέσματα αφορούν

- ευαισθησία και ακρίβεια της λαπαροσκοπικής βιοψίας στη διάγνωση τόσο πρωτοπαθούς καρκίνου όσο και μεταστάσεων
- αποφυγή λαπαροτομής
- αξιολόγηση του σταδίου της νόσου ώστε να επιλεγεί και η κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση

Κριτήρια αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού των μελετών δίνονται παρακάτω:

- μελέτες που δεν πληρούσαν τις ηθικές πτυχές
- μελέτες που δεν αξιολογούσαν την αποτελεσματικότητα, ευαισθησία, ακρίβεια της λαπαροσκοπικής βιοψίας αλλά στη διάγνωση του PC, αλλά έδιναν βαρύτητα σε άλλες διαγνωστικές τεχνικές
- συστηματικές ανασκοπήσεις και μελέτες περίπτωσης

2.3 Στρατηγική αναζήτησης (Τεχνική PRISMA)

Χρησιμοποιήθηκε το διάγραμμα ροής PRISMA το οποίο συνοψίζει οπτικά τη διαδικασία διαλογής. Αρχικά καταγράφει τον αριθμό των άρθρων που βρέθηκαν και στη συνέχεια καθιστά τη διαδικασία επιλογής διαφανή αναφέροντας τις αποφάσεις που ελήφθησαν σε διάφορα στάδια της συστηματικής αναθεώρησης. Ο αριθμός των άρθρων καταγράφεται στα διάφορα στάδια και όταν εξαιρούνται άρθρα στο στάδιο πλήρους κειμένου, συμπεριλαμβάνονται δίπλα και οι λόγοι εξαίρεσης³⁶.

Στη μελέτη, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο είναι η συνολική επιβίωση των ασθενών μετά τη διάγνωση και την εκτέλεση της λαπαροσκοπικής βιοψίας, η οποία θα αξιολογηθεί σε διάστημα 1, 3 και 5 ετών. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν τον χρόνο μέχρι την υποτροπή του καρκίνου, μετρώντας από την ημερομηνία της βιοψίας έως την επιβεβαίωση της υποτροπής, και τις επιπλοκές της διαδικασίας, όπως λοιμώξεις και αιμορραγία.

Η ποιοτική αξιολόγηση των μελετών πραγματοποιήθηκε με της κλίμακας Jadad για την αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας. Η κλίμακα αυτή εξετάζει την τυχαιοποίηση, τη διπλή-τυφλή μέθοδο και την περιγραφή των αποχωρήσεων και αποκλίσεων. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε και το εργαλείο αξιολόγησης CONSORT checklist για τη διασφάλιση της πληρότητας των αναφορών. Για τη διασφάλιση της αξιοπιστίας και της αμεροληψίας στη διαδικασία αξιολόγησης, η επιλογή και αξιολόγηση των μελετών πραγματοποιήθηκε από δύο ανεξάρτητους συγγραφείς. Οι διαφωνίες που προέκυψαν επιλύθηκαν μέσω συζήτησης και, εάν ήταν απαραίτητο, με την παρέμβαση ενός τρίτου συγγραφέα.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Τα δεδομένα που εξήχθησαν από τις επιλέξιμες μελέτες περιλάμβαναν πληροφορίες για τα βασικά χαρακτηριστικά της μελέτης, όπως αριθμός συμμετεχόντων, έτος διεξαγωγής της μελέτης, είδος της μελέτης. Επίσης, καταγράφηκαν τα βασικά στοιχεία των συμμετεχόντων, όπως ηλικία και σοβαρότητα και στάδιο της νόσου

καθώς και οι εκβάσεις ενδιαφέροντος, δηλαδή θεραπεία, μετάσταση ή λοίμωξη. Στην περίπτωση που υπήρχαν πολλαπλές αναφορές από την ίδια μελέτη συνενώθηκαν. Στις μελέτες τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν αξιολόγηση της διαγνωστική αξίας της λαπαροσκοπικής βιοψίας έναντι άλλων διαγνωστικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται για τον PC. Δευτερεύοντα ήταν η αποφυγή λαπαροτομής και η σταδιοποίηση της νόσου.

Το πρώτο εργαλείο αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος και το δεύτερο για την εκτίμηση της εμπιστοσύνης.

Το ποσοστό ανιχνευθέντος PC, PC που είχε αφαιρεθεί, διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές και η μετάπτωση σε λαπαροτομία συγκρίθηκαν μεταξύ λαπαροσκοπικής βιοψίας και άλλων διαγνωστικών τεχνικών για βιοψία PC σε ασθενείς.

2.5 Ορισμοί

Αξίζει να σημειωθεί ότι για να γίνουν κατανοητές οι βασικές έννοιες που σχετίζονται με το θέμα της παρούσας εργασίας και αναφέρονται ευρέως, πρέπει πρώτα να δοθούν οι βασικοί ορισμοί τους, όπως αναλύονται παρακάτω.

Βιοψία: ιατρική διαδικασία κατά την οποία λαμβάνεται ένα μικρό δείγμα ιστού ή κυττάρων από το σώμα ενός ασθενούς για να διερευνηθεί διαγνωστικά ή θεραπευτικά. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι βιοψίας, συμπεριλαμβανομένης της βελονικής βιοψίας, της ενδοσκοπικής βιοψίας και της χειρουργικής βιοψίας.

Λαπαροσκοπική βιοψία: ιατρική διαδικασία κατά την οποία λαμβάνεται ένα μικρό δείγμα ιστού ή κυττάρων από το εσωτερικό του σώματος μέσω λαπαροσκοπίας, δηλαδή χειρουργικής διαδικασία κατά την οποία χρησιμοποιείται ένα λαπαροσκόπιο το οποίο εισάγεται στο σώμα μέσω μιας μικρής τομής³².

Λαπαροσκοπία σταδιοποίησης: χειρουργική διαδικασία που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της έκτασης ή του σταδίου ορισμένων τύπων καρκίνου, ιδιαίτερα των καρκίνων που εξαπλώνονται συνήθως στην κοιλιακή κοιλότητα, όπως ο καρκίνος των ωοθηκών, ο καρκίνος του παγκρέατος και ορισμένοι καρκίνοι του γαστρεντερικού.

Λαπαροτομή: χειρουργική διαδικασία που περιλαμβάνει την πραγματοποίηση μιας τομής μέσω του κοιλιακού τοιχώματος ώστε να αποκτηθεί πρόσβαση στην κοιλιακή κοιλότητα. Μπορεί να πραγματοποιηθεί ως ανοιχτή χειρουργική επέμβαση, όπου η

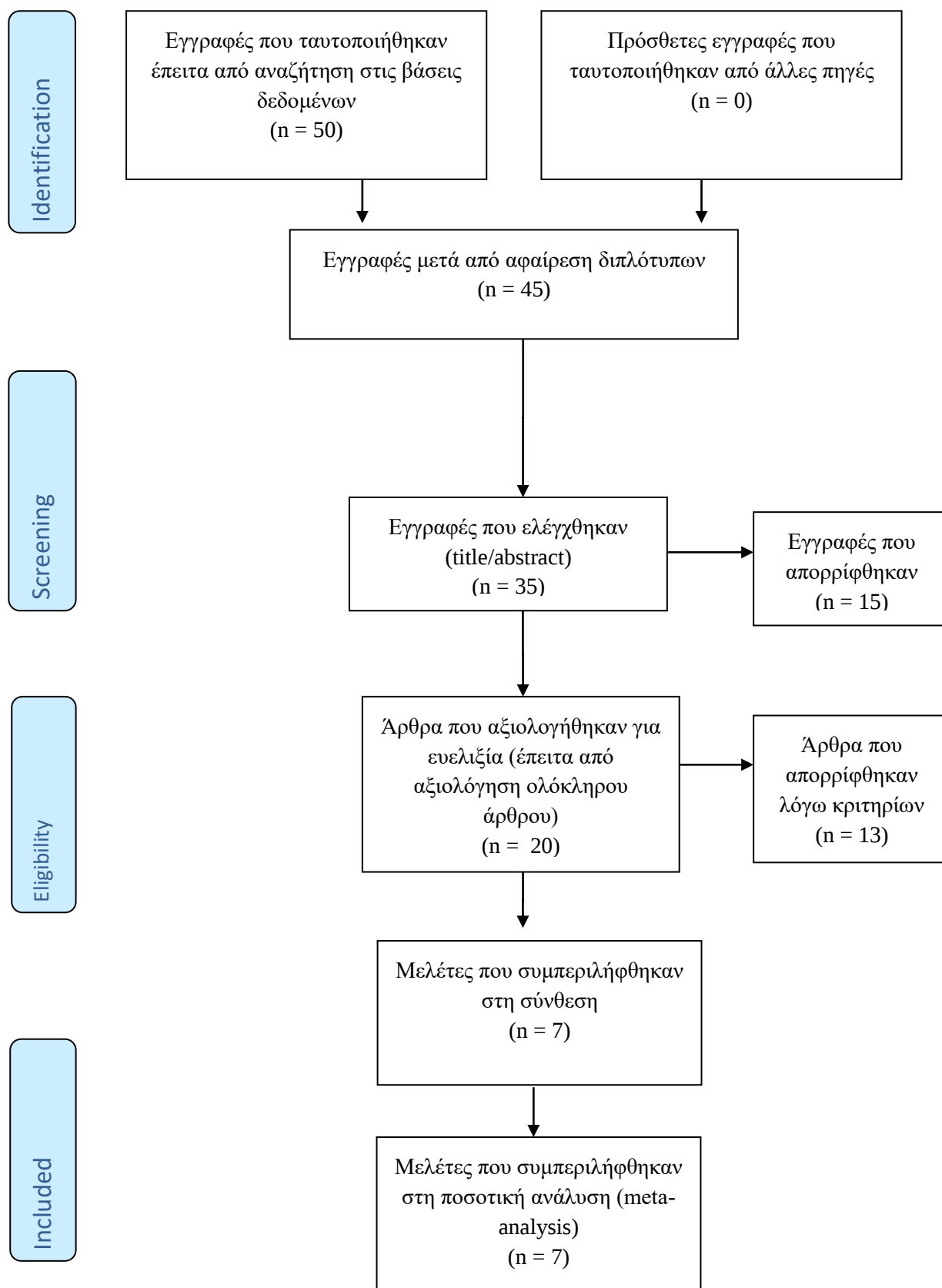
τομή γίνεται με νυστέρι, ή ως ελάχιστα επεμβατική διαδικασία γνωστή ως λαπαροσκοπική χειρουργική, όπου γίνονται μικρές τομές και χρησιμοποιούνται εξειδικευμένα όργανα και μια κάμερα (λαπαροσκόπιο) για την απεικόνιση και τον χειρισμό της κοιλιακής χώρας³⁷⁻³⁹.

Καθοδηγούμενη από υπερήχους FNA: διαδικασία όπου μια λεπτή βελόνα χρησιμοποιείται για τη λήψη δείγματος κυττάρων ή ιστού από μια βλάβη ή μάζα εντός του σώματος, όπως όγκος στο πάγκρεας. Αυτή η διαδικασία γίνεται υπό την καθοδήγηση ενός υπερήχου για να βοηθήσει στην ακριβή τοποθέτηση της βελόνας στην περιοχή του ενδιαφέροντος.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1. Επιλογή μελετών

Από το σύνολο των μελετών που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της ανασκόπησης επιλέχθηκαν συνολικά 7 μελέτες καθώς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Συγκεκριμένα, ταυτοποιήθηκαν 50 πρωτογενείς μελέτες στις βάσεις δεδομένων και έπειτα από την αφαίρεση διπλότυπων έμειναν 45. Μετά από έλεγχο του τίτλου και της σύνοψης απορρίφθηκαν οι 15 εγγραφές και στη συνέχεια απορρίφθηκαν ακόμη 13 εγγραφές επειδή δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και τελικά στη σύνθεση συμπεριλήφθηκαν οι 7 μελέτες. Όπως αναφέρθηκε και στη Μεθοδολογία συμπεριλήφθηκαν μελέτες που αναφέρονται αποκλειστικά στη διάγνωση του PC αλλά και μελέτες που αναφέρονται και στη ταυτόχρονη σταδιοποίηση του και την ανίχνευση μεταστάσεων. Παρακάτω δίνεται το διάγραμμα ροής σύμφωνα με το Prisma Flow Diagram



Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση των δεδομένων και των αποτελεσμάτων αναζήτησης και ανάλυσης της αποτελεσματικότητας της λαπαροσκοπικής βιοψίας στην διάγνωση του PC.

Συγγραφείς/ Είδος μελέτης	Αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκ αν	Διαγνωσ μένος καρκίνος	Άλλη διαγνωστική τεχνική	Επιπλοκές	Θεραπεία
Μελέτες που αφορούν διάγνωση					
Klösger και συν.(2023) Αναδρομική μελέτη	66	Ναι	CT	Ναι σε 12 ασθενείς	Μείωση του χρόνου θεραπείας
Butturini, και συν.(2007) Αναδρομική μελέτη	19	Ναι	FNA	Ναι σε 1 ασθενή	Δεν αναφέρθη κε
Μελέτες που αφορούν διάγνωση και σταδιοποίηση					
Gudmundsdottir, και συν. (2023) Αναδρομική μελέτη	1004	Ναι Οι 180 είχαν θετική βιοψία	Απεικονιστική	Δεν αναφέρθηκ αν	Χρήσιμη σε προεγχειρ ητική θεραπεία
Yamamura και συν. (2020) Αναδρομική μελέτη	6	Ναι	Απεικονιστική	Δεν αναφέρθηκ αν	150–375 mg
Lin και συν, (2021) Αναδρομική	76	Ναι	Απεικονιστική	Δεν αναφέρθηκ αν	Ασφαλής για τη λήψη ταχείας

μελέτη					παθολογί ας
Peng και συν. (2017) Αναδρομική μελέτη	116	Ναι	Απεικονιστική	Δεν αναφέρθηκ αν	Η λαπαροσκ οπική βιοψία είχα χαμηλότε ρο κόστος
Faisal και συν. (2018) Αναδρομική μελέτη	195	Ναι	Απεικονιστική	Δεν αναφέρθηκ αν	Ευαίσθητ η στη διάγνωση μεταστάσ εων

3.2. Επιλογή ασθενών

Στα πλαίσια της μελέτης επιλέχθηκαν συνολικά 7 μελέτες, οι 2 αφορούσαν μόνο τη λαπαροσκοπική βιοψία και οι 5 αφορούσαν λαπαροσκοπική βιοψία με σταδιοποίηση. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 1482 ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από PC.

3.3. Σύνθεση αποτελεσμάτων

Τα αποτελέσματα που εξήχθηκαν κατά τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δίνονται ακολούθως. Οι μελέτες χωρίστηκαν για την παρουσίαση σε δύο κατηγορίες σε αυτές που αφορούσαν τη διάγνωση του PC και σε αυτές που αφορούσαν τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση του PC.

3.3.1. Διαγνωστική λαπαροσκοπική βιοψία

Οι Klösges και συν.(2023) στα πλαίσια της μελέτης τους θέλησαν να διαπιστώσουν αν η λαπαροσκοπική βιοψία μπορεί να παρέχει επαρκείς διαγνωστικές πληροφορίες όταν οι άλλες διαγνωστικές μέθοδοι έχουν αποτύχει. Πραγματοποίησαν 66 διαδοχικές χειρουργικές βιοψίες του παγκρέατος κατά το χρονικό διάστημα 2010-2020 και τα δείγματα αναλύθηκαν ιστοπαθολογικά και καταγράφηκαν και τα ποσοστά επιπλοκών. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι από τους 46 ασθενείς που χρειάστηκαν μόνο βιοψία παγκρέατος (17,4 %) οι 8 εμφάνισαν επιπλοκές. Οι μείζονες επιπλοκές $CD \geq III$ παρατηρήθηκαν στην ομάδα «βιοψία» σε 4 από τους 46 ασθενείς και στην ομάδα που εκτός από τη βιοψία είχε υποβληθεί σε μια πρόσθετη διαδικασία σε 9 από

τους 20 ασθενείς. Παρά την τάση για μειωμένες περιεγχειρητικές επιπλοκές στις λαπαροσκοπικές βιοψίες, η μείωση δεν έφτασε σε στατιστική σημασία σε σύγκριση με τις ανοιχτές εκτομές ωστόσο οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι λαπαροσκοπικές και ανοιχτές βιοψίες μπορούν να πραγματοποιηθούν σε αποδεκτά ποσοστά επιπλοκών $CD \geq III$ 8,7% και αποτελούν πολύτιμη επιλογή μετά την αποτυχία των τεχνικών καθοδήγησης με εικόνα για βιοψία⁴⁰.

Η λαπαροσκοπική βιοψία έχει μελετηθεί και για την ιστολογική διάγνωση μεταξύ καρκινώματος πόρων και ενδοκρινικού καρκινώματος που είναι επιτακτική σε ασθενείς με προχωρημένες και ανεγχείρητες κακοήθειες του παγκρέατος λόγω των διαφορετικών τρόπων θεραπείας και προγνώσεων. Σε αυτή την περίπτωση όταν η διαδερμική και ενδοσκοπική αναρρόφηση με λεπτή βελόνα του παγκρέατος καθοδηγούμενη με υπερήχους (FNA) αποτυγχάνει να λάβει διαγνωστικό δείγμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η λαπαροσκοπική προσέγγιση.

Στη μελέτη από τους Butturini και συν. που διεξήχθη μεταξύ Οκτωβρίου 2002 και Ιουλίου 2004, 19 ασθενείς με αποδεδειγμένο ανεγχείρητο PCυποβλήθηκαν σε λαπαροσκόπηση για να λάβουν κυτταροϊστολογική διάγνωση. Ο μέσος χρόνος επέμβασης ήταν 83 λεπτά. Η λαπαροσκόπηση έδειξε την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων σε 15 ασθενείς που διαγνώστηκαν σωστά με προεγχειρητική απεικόνιση μόνο σε 8 περιπτώσεις (53%). Συνολικά ελήφθησαν 5 παγκρεατικά FNA και 16 βιοψίες ήπατος και περιτοναίου. Σε 1 ασθενή η διαδικασία εγκαταλείφθηκε λόγω υπερκαπνίας ενώ δεν σημειώθηκαν θάνατοι. Σε 16 ασθενείς (84%) ελήφθη κυτταροϊστολογική διάγνωση και φάνηκε πως ηλαπαροσκοπική βιοψία προχωρημένου μη εξαιρεσίμου καρκίνου του παγκρέατος είναι μια εφικτή, ασφαλής και αξιόπιστη διαδικασία για τη λήψη κυτταροϊστολογικής διάγνωσης όποτε αποτυγχάνει η καθοδηγούμενη από υπερήχους FNA⁴¹.

Τα αποτελέσματα των μελετών δίνονται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα μελετών που ανέφεραν τη λαπαροσκοπική τεχνική ως διαγνωστική μέθοδο χωρίς όμως να αναφέρουν και χρήση της στη σταδιοποίηση.

Συγγραφέι ς	Είδος μελέτης	Διάρκεια	Αποδεδειγμένος PC	Εμφάνιση επιπλοκών	Άλλη διαγνωστικ ή τεχνική	Αποτελέσμ α
Klösges και συν.(2023)	Αναδρομική μελέτη	2010- 2020	Ναι	Σε 12 ασθενείς Δεν αναφέρθηκαν	Αποτυχία άλλων διαγνωστικ ών	Οι λαπαροσκοπ ικές και ανοιχτές

				θάνατοι	τεχνικών	βιοψίες μπορούν να πραγματοπο ιηθούν σε αποδεκτά ποσοστά επιπλοκών όταν έχουν αποτύχει οι άλλες τεχνικές
Butturini και συν.(2007)	Αναδρομική μελέτη	2002- 2004	Ανεγχείρητος	1 ασθενής εμφάνισε υπερκαπνία	FNA	Εφικτή και αξιόπιστη διαδικασία όταν αποτυγ χάνει η καθοδηγούμ ενη από υπερήχους FNA

3.3.2. Διαγνωστική λαπαροσκοπική βιοψία με ταυτόχρονη σταδιοποίηση

Στην λαπαροσκοπική βιοψία πολλές φορές είναι πιο χρήσιμη και η σταδιοποίηση καθώς έχει αποδειχθεί χρήσιμη και απαραίτητη σε ασθενείς με ύποπτη απόκρυφη μετάσταση απομακρυσμένων οργάνων. Η ακριβής σταδιοποίηση πριν από την εκτομή του αδενοκαρκινώματος του παγκρεατικού πόρου (PDAC) είναι επιτακτική για την αποφυγή περιττής εγχειρητικής νοσηρότητας και ογκολογικής ματαιότητας σε ασθενείς με κρυφές απομακρυσμένες ενδοκοιλιακές μεταστάσεις. Στα πλαίσια αυτά μια μελέτη από τους Gudmundsdottir και συν. είχε ως στόχο να προσδιορίσει τη διαγνωστική απόδοση της λαπαροσκόπησης σταδιοποίησης και να εντοπίσει παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θετικής λαπαροσκόπησης (PL) στη σύγχρονη εποχή.

Στα πλαίσια αυτής της μελέτης συμμετείχαν με ασθενείς με ακτινογραφικά εντοπισμένο PDAC που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική βιοψία σταδιοποίησης από το 2017 έως το 2021 και τα δείγματα εξετάστηκαν αναδρομικά. Ως εργαλείο για την αξιολόγηση της απόδοσης της λαπαροσκοπικής βιοψίας ορίστηκε ως η αναλογία των ασθενών με PL, συμπεριλαμβανομένων των ακαθάριστων μεταστάσεων και/ή της

θετικής περιτοναϊκής κυτταρολογίας. Συνολικά στη μελέτη συμμετείχαν 1004 ασθενείς, οι 180 (18%) είχαν θετική λαπαροσκοπία λόγω χονδροειδών μεταστάσεων και/ή θετική κυτταρολογική εξέταση. Οι ασθενείς που έκαναν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία πριν από τη λαπαροσκόπηση είχαν χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης θετικών αποτελεσμάτων στη λαπαροσκοπία.

Η ανάλυση περιορίστηκε και σε ασθενείς χωρίς χημειοθεραπεία που έκαναν ταυτόχρονη περιτοναϊκή πλύση, και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι 95 από τους 419 ασθενείς (23%) είχαν θετική λαπαροσκοπία. Στην πολυμεταβλητή ανάλυση που διεξήγαν αναφέρθηκε πως τα θετικά αποτελέσματα στη λαπαροσκοπία συσχετίστηκαν με νεότερη (<60) ηλικία, απροσδιόριστες εξωπαγκρεατικές αλλοιώσεις στην προεγχειρητική απεικόνιση, θέση όγκου σώματος/ουράς, μεγαλύτερο μέγεθος όγκου και αυξημένο CA 19-9 ορού. Μεταξύ των ασθενών χωρίς απροσδιόριστες εξωπαγκρεατικές αλλοιώσεις στην προεγχειρητική απεικόνιση, το ποσοστό θετικών αποτελεσμάτων στη βιοψία κυμαινόταν από 1,6% σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου έως 42% σε νεαρούς ασθενείς με μεγάλους όγκους σώματος/ουράς και αυξημένο CA 19-9 ορού. Φάνηκε πως η λαπαροσκοπία σταδιοποίηση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την πλειονότητα των ασθενών πριν από την εκτομή, ειδικά σε αυτούς με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, και ιδανικά πριν από τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία⁴².

Σε μια μελέτη από τους Lin και συν. ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα και η ευαισθησία της λαπαροσκοπικής βιοψίας με ταυτόχρονη σταδιοποίησης. Και οι 76 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν προεγχειρητική διάγνωση LAPC (locally advanced pancreatic cancer) και υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική βιοψία και σταδιοποίηση διαγνώστηκαν με PDAC μέσω διεγχειρητικής παθολογικής παγωμένης τομής με ποσοστό 100%. Για τους 62 ασθενείς επιβεβαιώθηκε ότι είχαν LAPC, 59 ασθενείς με βιοψία παγκρέατος και τρεις ασθενείς με βιοψία περιφερειακού λεμφαδένα. Δεκατέσσερις ασθενείς διαγνώστηκαν με μακρινή κρυφή μετάσταση, τρεις ασθενείς με βιοψία ήπατος και 11 ασθενείς με βιοψία περιτοναίου. Οι εννέα ασθενείς με σοβαρές αποφρακτικές εκδηλώσεις υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη διαδικασία bypass ωστόσο δεν παρατηρήθηκε μετεγχειρητική αιμορραγία, παγκρεατικό συρίγγιο, ενδοκοιλιακή λοίμωξη ή μετάσταση. Η λαπαροσκοπική βιοψία και η σταδιοποίηση είχαν υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια και μικρότερη διάρκεια χημειοθεραπείας από την καθοδηγούμενη με CT βιοψία⁴³.

Μια άλλη αναδρομική μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με PC που εισήχθησαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Kumamoto, μεταξύ 2005 και 2016. Συνολικά 195

ασθενείς διαγνώστηκαν με PC χωρίς εμφανής ανεγχείρητους τοπικά προχωρημένους ή/και μεταστατικούς όγκους. Η διάγνωση έγινε με συμβατική αξιολόγηση και ειδικότερα χρησιμοποιήθηκαν τριφασική CT, MRI, PET-CT, ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (με βιοψία αναρρόφησης με λεπτή βελόνα. EUS-FNA), και ενδοσκοπική ανάδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους έδειξαν ότι το 35% των ασθενών είχε μη εξαιρέσιμους παράγοντες στην ομάδα που υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπική σταδιοποίηση. Αντίθετα, η λαπαροτομία έδειξε μη εξαιρέσιμους παράγοντες σε 8 ασθενείς που δεν έλαβαν προεγχειρητική λαπαροσκοπική σταδιοποίηση. Ο χρόνος μεταξύ της χειρουργικής επέμβασης έως τη έναρξη της χημειοθεραπείας ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα που υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπική σταδιοποίηση με το μέσο όρο να είναι 6 ημέρες ενώ στην ομάδα που δεν υποβλήθηκε ήταν σχεδόν διπλάσιος και έφτανε τις 10 ημέρες. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων, ωστόσο, η ομάδα που δεν υποβλήθηκε σε λαπαροσκοπική σταδιοποίηση συσχετίστηκε με μικρότερη επιβίωση στην αρχική μετεγχειρητική περίοδο⁴⁴.

Μια μελέτη από τους Peng και συν. εξέτασε τη διαγνωστική απόδοση και το κόστος της διενέργειας σταδιοποίησης διαγνωστικής λαπαροσκόπησης πριν από τη νεοεπιχειρητική θεραπεία σε BRPC. Συμπεριλήφθηκαν διαδοχικοί ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για BRPC μεταξύ Ιανουαρίου 2010 και Οκτωβρίου 2013. Η λαπαροσκοπική βιοψία υιοθετήθηκε με σταδιακό τρόπο λόγω της προτίμησης του χειρουργού και περιελάμβανε βιοψία ορατών βλαβών και πλύσεις για κυτταρολογία. Οι λόγοι κόστους υπολογίστηκαν για να συγκριθεί το άμεσο κόστος των ομάδων λαπαροσκοπικής βιοψίας με σταδιοποίηση έναντι μη. Από τους 116 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για BRPC, 75 ασθενείς υποβλήθηκαν σε SDL και 19 (25%) αποκάλυψαν κρυφή μεταστατική νόσο. Δεκαέξι ασθενείς είχαν θετική βιοψία και τρεις είχαν θετική κυτταρολογία μόνο. Δεν υπήρχε διαφορά στο συνολικό κόστος θεραπείας, την ογκολογική θεραπεία ή την υπολειπόμενη χειρουργική θεραπεία ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική βιοψία σταδιοποίησης σε σύγκριση με εκείνους που δεν υποβλήθηκαν. Οι ασθενείς με θετική λαπαροσκοπική βιοψία επιβαρύνθηκαν με χαμηλότερο συνολικό κόστος σε σύγκριση με εκείνους με αρνητική λαπαροσκοπική βιοψία, λόγω έλλειψης περαιτέρω χειρουργικής επέμβασης ή ακτινοβολίας και λιγότερο εντατικών σχημάτων χημειοθεραπείας⁴⁵.

Κατά την αναζήτηση προέκυψε μια μελέτη που ανέφερε ότι η λαπαροσκοπική σταδιοποίηση είναι απαραίτητη για ασθενείς με ύποπτη απόκρυφη μετάσταση απομακρυσμένων οργάνων. αλλά δεν μπορεί να υποκαταστήσει της υψηλής ποιότητας απεικόνισης. Αυτή η μελέτη ήταν μια προοπτική συγχρονική μελέτη, στην

οποία 26 ασθενείς με καρκίνους του παγκρέατος από τον Μάιο του 2014 έως τον Μάιο του 2017 συμπεριλήφθησαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Διώρυγας του Σουέζ. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα κοιλίας και αξονική τομογραφία κοιλίας με πρωτόκολλο παγκρέατος και είχαν υποβληθεί σε λαπαροσκοπία σταδιοποίησης με τυπική τεχνική.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ένας ασθενής στην εξαιρεσιμη ομάδα ήταν μεταστατικός (1/16), ενώ τρεις ασθενείς στην οριακή ομάδα ήταν μεταστατικοί (3/10), με συνολικά τέσσερις ασθενείς (4/26) να είχαν μετάσταση που να είναι ανιχνεύσιμη στη λαπαροσκοπία σταδιοποίησης. Το πρότυπο της μετάστασης ήταν οι ηπατικές μεταστάσεις στο 4% και οι περιτοναϊκές μεταστάσεις στο 11%. Επίσης, στη μελέτη συσχετίστηκαν με τα θετικά αποτελέσματα και άλλοι παράγοντες όπως το φύλο και η ηλικία καθώς άνδρες ασθενείς, ηλικίας άνω των 63 ετών, διαβητικοί με ανιχνεύσιμες μεταστάσεις. Επίσης, επίπεδα καρκινικού αντιγόνου (CA) 19-9 μεγαλύτερο ή ίσο με 352 U/ml, όγκοι που βρίσκονται στο κεφάλι, μεγαλύτεροι από 3 cm και οριακά εξαιρεσιμοι με αξονική τομογραφία, μπορούν να αποτελέσουν παράγοντες που μπορούν να προβλέψουν τη θετική συσχέτιση με τη λαπαροσκοπία σταδιοποίησης⁴⁶. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3) συνοψίζονται οι μελέτες που αφορούσαν τον πληθυσμό ενηλίκων που χρησιμοποιήθηκε η λαπαροσκοπική βιοψία σταδιοποίησης.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα μελέτων που ανέφεραν τη λαπαροσκοπική τεχνική ως διαγνωστική μέθοδο με τη χρήση σταδιοποίησης.

Συγγραφείς	Είδος μελέτης	Διάρκεια	Αποδεδειγμένος PC	Εμφάνιση επιπλοκών	Άλλη διαγνωστική ή τεχνική	Αποτέλεσμα
Gudmunds dottir, και συν. (2023)	Αναδρομική μελέτη	2017-2021	Ναι	Δεν αναφέρθηκαν	Αποτυχία άλλων διαγνωστικών τεχνικών	Θετική έμβαση πριν από την εκτομή, ειδικά σε ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, και ιδανικά πριν από τη

						νεοεπικουρική χημειοθεραπεία
Yamamura και συν. (2020)	Αναδρομική μελέτη	2005-2016	Ναι	Δεν εμφανίστηκαν επιπλοκές	Κοινές απεικονιστικές τεχνικές	Μικρότερος χρόνος θεραπείας στην ομάδα που είχε θετική λαπαροσκοπική βιοψία Πρόληψη άσκοπης λαπαροτομίας
Lin και συν. (2021)	Αναδρομική μελέτη	2010-2020	Ναι	Δεν εμφανίστηκαν επιπλοκές	CT	Ασφαλής για τη λήψη ταχείας παθολογίας και ακριβούς σταδιοποίησης για ασθενείς με LAPC, ειδικά για ασθενείς με αυξημένα επίπεδα CA125
Peng και συν. (2017)	Αναδρομική μελέτη	2010-2013	Ναι	Δεν μελετήθηκαν οι επιπλοκές	Συμβατικές απεικονιστικές τεχνικές	Η λαπαροσκοπική βιοψία είχε χαμηλότερο κόστος

Faisal και συν. (2018)	Αναδρομική μελέτη	2004-2017	Ναι	Δεν μελετήθηκαν οι επιπλοκές	Συμβατικές απεικονιστικές τεχνικές	Ευαίσθητη στη διάγνωση μεταστάσεων αλλά δεν μπορεί να αντικαταστήσει τις συμβατικές διαγνωστικές τεχνικές
------------------------	-------------------	-----------	-----	------------------------------	------------------------------------	---

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζεται η αξιολόγηση κινδύνου συστηματικού σφάλματος για τις μελέτες που προαναφέρθηκαν, όσον αφορά τη διαδικασία αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της διαγνωστικής λαπαροσκοπίας.

Πίνακας 4. Σύνοψη της αξιολόγησης κινδύνου συστηματικού σφάλματος για τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Μελέτη	Διαδικασία τυχαιοποίησης	Αποκλίσεις από τις προβλεπόμενες παρεμβάσεις	Ελλιπή δεδομένα αποτελέσματος	Εκτίμηση του αποτελέσματος	Επιλογή του αναφερόμενου αποτελέσματος	Συνολικός κίνδυνος συστηματικού σφάλματος
	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός
Klösges και συν.(2023)	Χαμηλός	Χαμηλός	Με αμφιβολίες	Χαμηλός	Χαμηλός	Με αμφιβολίες
Butturini και συν. (2007)	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός
Gudmundsdottir, και συν. (2023)	Χαμηλός	Με αμφιβολίες	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Με αμφιβολίες

Yamam ura και συν. (2020)	Χαμηλός	Με αμφιβολίες	Χαμηλός	Χαμηλός	Με αμφιβολίες	Με αμφιβολίες
Lin και συν, (2021)	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός
Peng και συν. (2017)	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός
Faisal και συν. (2018)	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός	Χαμηλός

Συνοψίζοντας, συνολικά στις μελέτες συμπεριλήφθηκαν 1482 ασθενείς, εκ των οποίων οι 65 υποβλήθηκαν σε απλή λαπαροσκοπική βιοψία και οι 1417 σε λαπαροσκοπική βιοψία με ταυτόχρονη σταδιοποίηση. Επιπλοκές εμφανίστηκαν σε 13 ασθενείς ενώ σε 2 μελέτες δεν μελετήθηκαν καθόλου. Στις μελέτες και των δυο κατηγοριών αναφέρθηκε θετική έκβαση και ότι η λαπαροσκοπική βιοψία μπορεί να χρησιμοποιηθεί διαγνωστικά δίνοντας αποτελέσματα ευαίσθητα και αξιόπιστα σύμφωνα με τις άλλες απεικονιστικές τεχνικές. Εξαίρεση αποτελεί μια μελέτη που ανέφερε ότι δεν μπορεί να αντικαταστήσει τις συμβατικές διαγνωστικές τεχνικές.

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Από την ανασκόπηση και ανάλυση της βιβλιογραφίας φάνηκε πως η λαπαροσκοπική βιοψία του PC αποτελεί μια χρήσιμη και ευαίσθητη διαγνωστική τεχνική ειδικότερα και σε περιπτώσεις που παρατηρούνται μεταστάσεις οι οποίες δεν μπορούν λόγω μεγέθους ή θέσης να διακριθούν με τις κοινές απεικονιστικές τεχνικές. Ωστόσο υπάρχουν και μελέτες που αναφέρουν ότι θα έπρεπε να χρησιμοποιείται όταν αποτυγχάνουν οι συμβατικές διαγνωστικές τεχνικές όπως η τομογραφία.

Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε ως ξεχωριστή διαδικασία είτε αμέσως πριν από τη μείζονα λαπαροτομή ως μέρος μιας ευρύτερης διαδικασίας. Αυτές οι δύο διαφορετικές προσεγγίσεις έχουν ξεχωριστά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Τα πλεονεκτήματα της διενέργειας διαγνωστικής λαπαροσκόπησης ως μέρος μιας ευρύτερης διαδικασίας είναι ότι ο ασθενής χρειάζεται μόνο μία εισαγωγή στο νοσοκομείο και μία γενική αναισθησία. Ωστόσο, εάν ο ασθενής διαγνωστεί ότι έχει ανεγχείρητη νόσο στη λαπαροσκόπηση και η επακόλουθη λαπαροτομία ακυρωθεί, σημαίνει ότι χάνεται ο χρόνος της χειρουργικής αίθουσας. Δεν είναι επίσης δυνατό να χρησιμοποιηθεί το τμήμα παραφίνης, για την επιβεβαίωση της ιστολογικής διάγνωσης του καρκίνου εάν η διαγνωστική λαπαροσκόπηση πραγματοποιηθεί ως μέρος μιας ευρύτερης διαδικασίας.

Επιπρόσθετα, εάν η λαπαροσκόπηση εκτελείται ως ξεχωριστή διαγνωστική διαδικασία, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε δύο ξεχωριστές εισαγωγές στο νοσοκομείο και αναισθητικά, αλλά δεν θα χαθεί χρόνος χειρουργείου εάν διαπιστωθεί ότι έχει ανεγχείρητη νόσο. Επιπλέον, η χρονική καθυστέρηση μεταξύ των δύο ξεχωριστών διαδικασιών επιτρέπει τη χρήση τμημάτων παραφίνης και την ιστολογική εξέταση των δειγμάτων. Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση πριν από τη λαπαροτομία σε ασθενείς με εξαιρετικό με αξονική τομογραφία καρκίνο φαίνεται να είναι οικονομικά αποδοτική στον καρκίνο του παγκρέατος, όταν η λαπαροτομία μετά από διαγνωστική λαπαροσκόπηση λαμβάνει χώρα σε μεταγενέστερη εισαγωγή. Με αυτό συμφωνούν και τα αποτελέσματα της μελέτης που αναφέρουν ότι η λαπαροσκοπική βιοψία έχει χαμηλότερο κόστος.

Τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής διάγνωσης έχουν αναφερθεί και σε άλλες μελέτες προηγούμενων ετών. Σε μια μελέτη από το κύριο διαγνωστικό δίλημμα ήταν η διαφοροποίηση του PC από παγκρεατίτιδα ή λέμφωμα. Δεκατέσσερις ασθενείς (9 άνδρες και 5 γυναίκες, ηλικίας 44 έως 81 ετών) είχαν παραπεμφθεί για

υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη λαπαροσκοπική βιοψία τους τελευταίους 18 μήνες και οι 10 από αυτούς είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε βιοψία καθοδηγούμενη από διαδερμική υπερηχογραφία ή αξονική τομογραφία (CT), η οποία απέτυχε να αποκτήσει διαγνωστικό ιστό ή η οποία άφησε τη διάγνωση ακόμη αμφίβολη. Σε τέσσερις ασθενείς δεν πραγματοποιήθηκε βιοψία καθοδηγούμενη με αξονική τομογραφία είτε λόγω του μικρού μεγέθους της βλάβης είτε επειδή η βλάβη ήταν σε απρόσιτη θέση. Τα αποτελέσματα από δείγματα ιστού ωστόσο δεν έδειξαν επιπλοκές⁴¹.

Γενικά υπάρχουν περιορισμοί στην παρούσα μελέτη ωστόσο οι περισσότεροι αφορούν στην αδυναμία διενέργειας μετα-ανάλυσης. Η ετερογένεια είναι μία από τις κύριες προκλήσεις στη μετα-ανάλυση. Αυτό συμβαίνει λόγω των διαφορών στον σχεδιασμό των μελετών, τους διαφορετικούς πληθυσμούς, τις παρεμβάσεις, τα μέτρα έκβασης. Τέλος, για το συγκεκριμένο θέμα είναι αρκετά περιορισμένος ο αριθμός των μελετών ώστε να καταστεί δυνατό να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα.

Επίσης στη συγκεκριμένη μελέτη λήφθηκαν μόνο μελέτες ανασκόπησης που σημαίνει ότι χρειάστηκε καιρό να αναλυθούν τα δείγματα και είχαν μεγάλη ετερογένεια. Η μεροληψία δημοσίευσης είναι ένα άλλο ζήτημα που πρέπει να ληφθεί υπόψη. Οι μετα-αναλύσεις μπορεί να είναι επιρρεπείς σε μεροληψία δημοσίευσης, με μελέτες που έχουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα να είναι πιο πιθανό να δημοσιευτούν από αυτές με μη σημαντικά ευρήματα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση των αποτελεσμάτων της διάγνωσης στη μετα-ανάλυση. Τέλος, για το συγκεκριμένο θέμα είναι αρκετά περιορισμένος ο αριθμός των μελετών ώστε να καταστεί δυνατό να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας αναδεικνύουν την ανάγκη χρήσης διαγνωστικών τεχνικών για την διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος. Σε αυτό το πλαίσιο φαίνεται ότι η λαπαροσκοπική βιοψία έχει αποδειχθεί αρκετά αξιόπιστη και ευαίσθητη τεχνική ξεπερνώντας τις τιμές των συμβατικών χρυσών τεχνικών διάγνωσης. Για να βελτιωθεί η πρόβλεψη της εξαιρεσιμότητας, τα περισσότερα κέντρα χρησιμοποιούν επιπλέον τεχνικές απεικόνισης, όπως υπερηχογράφημα (ΗΠΑ), μαγνητική τομογραφία (MRI), ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS), αγγειογραφία ενδοσκοπικής ανάδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP) ή τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Αν και αυτός ο συνδυασμός απεικονιστικών μεθόδων μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική ακρίβεια της προεγχειρητικής σταδιοποίησης, εξακολουθεί να υπάρχει ένα καλό ποσοστό ασθενών με μεταστατική νόσο μικρού μεγέθους (<1 cm) ή αγγειακή διήθηση που βρέθηκε κατά την εξερεύνηση, που αποκλείει τη θεραπευτική εκτομή.

Η λαπαροσκόπηση ρουτίνας πριν από τη λαπαροτομία, ειδικά σε καρκίνους που έχουν διφορούμενη λειτουργικότητα, βοηθά στην αποφυγή περιττών λαπαροτομών και μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση μεταστάσεων.

Βιβλιογραφία

- [1] **Johns Hopkins**, <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/the-pancreas>.
- [2] **Karpińska, M., and Marian C.** “Pancreas-Its Functions, Disorders, and Physiological Impact on the Mammals' Organism.” *Frontiers in physiology*, 2022:13 807632., doi:10.3389/fphys.2022.807632.
- [3] **National Cancer Institute**, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
- [4] **Moshayedi, Natalie, et al.** "Race, sex, age, and geographic disparities in pancreatic cancer incidence." 2022: 520-520.
- [5] **Rawla, P., et al.**, “Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors’. *World J Oncol*. 2019;10(1):10-27. doi:10.14740/wjon1166.
- [6] **Kleeff, J. et al.** “Pancreatic cancer.” *Nature reviews. Disease primers*, 2016: 2 16022, doi:10.1038/nrdp.2016.22.
- [7] **Park, W., et al.** “Pancreatic Cancer: A Review.” *JAMA* 2021. 326,9: 851-862. doi:10.1001/jama.2021.13027.
- [8] **Mostafa, M. E et al.** “Pathologic classification of "pancreatic cancers": current concepts and challenges.” *Chineseclinicaloncology*, 2017:6, 59. doi:10.21037/cco.2017.12.01.
- [9] **McGuigan, A. et al.** “Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes.” *World journal of gastroenterology*, 2018: 24: 4846-4861. doi:10.3748/wjg.v24.i43.4846.
- [10] **Rinzivillo, M., et al.** "Occurrence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with advanced neuroendocrine tumors treated with somatostatin analogs." *Pancreatology* 20.5 (2020): 875-879.

- [11] **Partyka, O. et al.** “Overview of Pancreatic Cancer Epidemiology in Europe and Recommendations for Screening in High-Risk Populations.” *Cancers*, 2023;15,14 3634, doi:10.3390/cancers15143634.
- [12] **Ying, H. et al.** “Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma.” *Genes&development*, 2016;30,4: 355-85. doi:10.1101/gad.275776.115.
- [13] **Jones, S. et al.** “Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses.” *Science (NewYork, N.Y.)*, 2008;321:1801-6. doi:10.1126/science.1164368.
- [14] **Azzopardi, S. et al.** “p53 and p16^{Ink4a}/p19^{Arf} Loss Promotes Different Pancreatic Tumor Types from PyMT-Expressing Progenitor Cells.” *Neoplasia (NewYork, N.Y.)*, 2016;18,10: 610-617. doi:10.1016/j.neo.2016.08.003.
- [15] **Chang, D. K. et al.** “Pancreatic cancer genomics.”, *Current opinion in genetics & development*, 2014;24: 74-81. doi:10.1016/j.gde.2013.12.001.
- [16] **Li, Q. et al.** “Prognosis and survival analysis of patients with pancreatic cancer: retrospective experience of a single institution.” *World journal of surgical oncology*, 2022: 20,1 11. 2022, doi:10.1186/s12957-021-02478-x.
- [17] **Kanji, Z.S, and Steven G..** “Diagnosis and management of pancreatic cancer.” *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* vol. 185,14 (2013): 1219-26. doi:10.1503/cmaj.121368.
- [18] **Miura, F., Takada, T., Amano, H., Yoshida, M., Furui, S., & Takeshita, K.** .“Diagnosis of pancreatic cancer”, *HPB : the official journal of the International HepatoPancreato Biliary Association*, 2006;8(5), 337–342. <https://doi.org/10.1080/13651820500540949>.

- [19] **Wolfgang, C. L. et al.** “Recent progress in pancreatic cancer.” *CA: a cancer journal for clinicians*, 2013 63,5: 318-48. doi:10.3322/caac.21190.
- [20] **Clarke, D L et al.** “The role of preoperative biopsy in pancreatic cancer.” *HPB : the official journal of the International HepatoPancreato Biliary Association*, 2004: 6,3: 144-53. doi:10.1080/13651820410030862.
- [21] **Alkanhal, A.** “Fundamentals of Laparoscopic Surgery: Principles, Implementation, and Comparison to Other Modalities’. *Journal of Nature and Science of Medicine*, 2019:2(1):p 5-9, | DOI: 10.4103/JNSM.JNSM_14_18.
- [22] **Alkatout, I. et al.** “The Development of Laparoscopy-A Historical Overview.” *Frontiers in surgery*, 2021: 8 799442.
- [23] **Allen, V. B et al.** “Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer.” *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016:7, doi:10.1002/14651858.CD009323.pub3.
- [24] **De Rosa, A. et al.** “Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer.” *HPB : the official journal of the International HepatoPancreato Biliary Association*, 2016. 18,1: 13-20. doi:10.1016/j.hpb.2015.10.004.
- [25] **Faisal et al.**, “Diagnostic accuracy of laparoscopy in staging of pancreatic cancer patients’. *The Egyptian Journal of Surgery*, 2018, 37(4):537-542, | DOI: 10.4103/ejs.ejs_79_18.
- [26] **Friess, H et al.** “The role of diagnostic laparoscopy in pancreatic and periampullary malignancies.” *Journal of the American College of Surgeons* vol. 186,6 (1998): 675-82. doi:10.1016/s1072-7515(98)00100-8.
- [27] **Li, Z., and Jiafu J.** “Application of laparoscopy in the diagnosis and treatment of gastric cancer.” *Annals of translational medicine*, 2015 3,9: 126. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.29.

- [28] **Odajima, S. et al.** "Clinical Availability of Tumour Biopsy Using Diagnostic Laparoscopy for Advanced Ovarian Cancer." *In vivo (Athens, Greece)* vol. 35,6 (2021): 3325-3331. doi:10.21873/invivo.12629.
- [29] **Sakamoto, Y. et al.** "Diagnostic laparoscopic biopsy for intraabdominal tumors." *Surgerytoday*, 2015: 45,3: 394-6. doi:10.1007/s00595-014-1027-9.
- [30] **Nair, C. K, and Kiran C Kothari.** "Role of diagnostic laparoscopy in assessing operability in borderline resectable gastrointestinal cancers." *Journal of minimalaccesssurgery*, 2012: 8,2: 45-9. doi:10.4103/0972-9941.95533
- [31] **Sell, N. M., et al.** "Staging laparoscopy not only saves patients an incision, but may also help them live longer." *Annals of SurgicalOncology*, 2018:25: 1009-1016.
- [32] **Gemenetzis, G., et al.** "Incidence and risk factors for abdominal occult metastatic disease in patients with pancreatic adenocarcinoma." *Journal of surgicaloncology*, 2018:118.8: 1277-1284.
- [33] **Lin, X., Lin, R., Lu, F., et al.** Laparoscopic biopsy and staging for locally advanced pancreatic cancer: experiences of 76 consecutive patients in a single institution. *Langenbeck'sArchives of Surgery*. 2021:406(7):2315-2323. DOI: 10.1007/s00423-021-02199-5. PMID: 34021414.
- [34] **Allen, A., et al.**, "Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer". *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016. 7(7), CD009323.
- [35] **Cochrane Library**, <https://www.cochranelibrary.com/about-pico>
- [36] **Prisma**, <http://prisma-statement.org>.
- [37] **National Cancer Institute**, <https://www.cancer.gov/publications>.

- [38] **Csiszár, P, and E Bráth.** “Minimally invasive laparoscopic surgery on experimental animal models.” *Acta chirurgica Hungarica*, 1997. 36,1-4: 63-4.
- [39] **Rajaretnam N, et al.**, “Laparotomy”. [Updated 2023 May 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525961/>
- [40] **Klösge, Laura et al.** “Surgical pancreatic biopsies for cases with locally advanced pancreatic cancer with inconclusive histology after interventional biopsy.” *Surgery open science*, 2023;15: 61-66. doi:10.1016/j.sopen.2023.07.003.
- [41] **Butturini, G. et al.** “The role of laparoscopy in advanced pancreatic cancer diagnosis.” *Digestive surgery* vol. 24,1 (2007): 33-7. doi:10.1159/000100916.
- [42] **Gudmundsdottir, H. et al.** “Yield of Staging Laparoscopy for Pancreatic Cancer in the Modern Era: Analysis of More than 1,000 Consecutive Patients.” *Journal of the American College of Surgeons* vol. 237,1 (2023): 49-57. doi:10.1097/XCS.000000000000070.
- [43] **Lin, X. et al.** “Laparoscopic biopsy and staging for locally advanced pancreatic cancer: experiences of 76 consecutive patients in a single institution.” *Langenbeck's archives of surgery*, 2021, 406,7 (2021): 2315-2323. doi:10.1007/s00423-021-02199-5.
- [44] **Yamamura, K. et al.** “Efficacy of Staging Laparoscopy for Pancreatic Cancer.” *Anticancer research*, 2020, 40,2: 1023-1027. doi:10.21873/anticancer.14037.
- [45] **Peng, JS et al.** “Diagnostic Laparoscopy Prior to Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer Is High Yield: an Analysis of Outcomes and Costs.” *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* vol. 21,9 (2017): 1420-1427. doi:10.1007/s11605-017-3470-6.

- [46] **Bemelman, W. A., et al.** "Diagnostic laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in staging of cancer of the pancreatic head region." *British Journal of Surgery* , 1995,82.6: 820-824.
- [47] **Mayo, S. C et al.** "Evolving preoperative evaluation of patients with pancreatic cancer: does laparoscopy have a role in the current era?." *Journal of the American College of Surgeons*, 2009, 208,1: 87-95.
doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.014.