



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΩΝ KRAS ΚΑΙ GNAS ΣΕ ΒΛΕΝΝΟΠΑΡΑΓΩΓΑ
ΚΥΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ"**

υπό

ΙΟΡΔΑΝΗ ΜΥΛΩΝΑ

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, 2025

Επιβλέπουσα:

Ασπασία Τσέζου, Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ασπασία Τσέζου, Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - *(Επιβλέπουσα)*,
2. Αναστάσιος Μανωλάκης, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Αντιγόνη Πουλτσίδη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

«KRAS and GNAS mutations in Mucinous Pancreatic Cystic Neoplasms»

EΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου σε όλους όσους με στήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Πρώτα απ' όλα, ευχαριστώ από καρδιάς την οικογένειά μου για την αδιάκοπη ηθική και πρακτική στήριξη, την αγάπη και την υπομονή τους σε κάθε μου βήμα. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Διευθυντή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, Καθηγητή κ. Δημήτριο Ζαχαρούλη, καθώς και σε όλους τους διακεκριμένους διδάσκοντες του προγράμματος, που με την επιστημονική τους κατάρτιση και το πάθος για τη διδασκαλία μας κατέστησαν σοφότερους σε ένα τόσο σημαντικό και πολυδιάστατο αντικείμενο. Θερμά ευχαριστώ απευθύνω επίσης στον κ. Ιωάννη Χλόπτσιο, του οποίου η τεχνογνωσία και η πολύτιμη συμβολή κατέστησαν εφικτή την απρόσκοπτη παρακολούθηση του προγράμματος για εμάς που φοιτήσαμε εξ αποστάσεως. Ιδιαίτερη μνεία οφείλω στη Γραμματέα του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, κ. Ευδοκία Κοκότη, για την αμεσότητα, τη διαθεσιμότητα και την ανεκτίμητη υποστήριξή της σε κάθε μας βήμα, από την έναρξη έως την ολοκλήρωση των σπουδών. Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη στην επιβλέπουσα της παρούσας διπλωματικής εργασίας, κ. Ασπασία Τσέζου, για τη σταθερή καθοδήγηση, την προθυμία και τη διαρκή υποστήριξή της καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής, συμβάλλοντας καθοριστικά στην επιτυχή ολοκλήρωση της.

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 2. Επιδημιολογία Παγκρεατικών Κύστεων.....	4
Κεφάλαιο 3. Ταξινόμηση Παγκρεατικών Κύστεων	6
3.1. Ψευδοκύστη	8
3.2. Ορώδες κυστικό νεόπλασμα (SCN)	8
3.3. Συμπαγές ψευδοθηλώδες νεόπλασμα (SPN).....	9
3.4. Κυστικό παγκρεατικό νευροενδοκρινικό νεόπλασμα (cNET).....	9
3.5. Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα (MCN)	9
3.6. Ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα (IPMN).....	11
3.6.1. Μακροσκοπική ταξινόμηση.....	11
3.6.2. Μικροσκοπική ταξινόμηση.....	12
3.6.3. Μοντέλο καρκινογένεσης-Μοριακές σηματοδοτήσεις	13
Κεφάλαιο 4. Κατευθυντήριες οδηγίες και διαχείριση	17
4.1. IPMN.....	17
4.2. MCN.....	24
Κεφάλαιο 5. Μέθοδοι διάγνωσης	27
5.1. Απεικονιστικές μέθοδοι	27
5.2. Ενδοσκοπικές μέθοδοι	28
5.2.1. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS)	28
5.2.2. Ενδοσκοπικό υπεροχογράφημα με χρήση σκιαγραφικού μέσου (CH-EUS).....	28
5.2.3. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα με ελαστογραφία (EUS elastography)	29
5.2.4. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα με χρήση βελόνας μικροσκοπικής με λέιζερ (EUS-nCLE).....	30
5.2.5. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα με λήψη βιοψίας μέσω μικρολαβίδας (EUS-TTNB)	31
5.2.6. Ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP).....	32
5.2.7. EUS καθοδηγούμενη πανκρεατογραφία με θείο-εξαφθοριούχο	33
5.2.8. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα με λήψη υγρού δια βελόνης (EUS-FNA)	33
Κεφάλαιο 6. Μεθοδολογία	39
6.1 Στόχος ανασκόπησης	39
6.3. Στρατηγική αναζήτησης.....	40

6.4. Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας	40
6.5. Ορισμοί.... ..	40
6.5.1. KRAS.....	40
6.5.2. GNAS.....	41
6.5.3. Μοριακές μεταλλάξεις στα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα	42
Κεφάλαιο 7. Αποτελέσματα	44
7.1. Επιλογή Μελετών	44
7.2. Σύνθεση Αποτελεσμάτων.....	44
Κεφάλαιο 8. Συζήτηση.....	49
Κεφάλαιο 9. Συμπεράσματα	51
Κεφάλαιο 10. Βιβλιογραφία.....	52

Περίληψη

Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου από κακοήθεια, με εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό πενταετούς επιβίωσης, κυρίως λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης, η οποία περιορίζει σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που οδηγούνται στο χειρουργείο, τη μοναδική μέχρι στιγμής δυνατότητα ίασης. Η πρόωπη ανίχνευσή του, ιδιαίτερα σε στάδιο προκαρκινικών αλλοιώσεων, όπως είναι τα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα του παγκρέατος, μπορεί να βελτιώσει ουσιαστικά την πρόγνωση. Στην παρούσα εργασία μελετώνται η επιδημιολογία, η ταξινόμηση και η διαχείριση των κυστικών νεοπλασμάτων βάσει των σύγχρονων διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στα ενδοπορικά θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα (IPMN) και στα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα (MCN), τα οποία συνιστούν τις βλεννοπαραγωγές κύστες με δυναμικό εξέλιξης σε παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα. Αναλύονται οι σύγχρονες διαγνωστικές τους μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένων των απεικονιστικών και ενδοσκοπικών τεχνικών, καθώς και βιοδεικτών στο κυστικό υγρό. Το κύριο μέρος της εργασίας εστιάζει στη διαγνωστική αξία της μοριακής ανίχνευσης μεταλλάξεων των γονιδίων KRAS και GNAS στο κυστικό υγρό που συλλέγεται μέσω EUS-FNA, όπως αναδεικνύεται σε 7 πρωτογενείς μελέτες και 3 μετα-αναλύσεις. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι αυτοί οι μοριακοί βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν κυρίως στη διαφορική διάγνωση των βλεννώδων κύστεων από τις μη βλεννώδεις, οι οποίες δεν απαιτούν παρακολούθηση, και λιγότερο στην εκτίμηση του κακοήθους δυναμικού τους, ενισχύοντας έτσι τη λήψη εξατομικευμένων κλινικών αποφάσεων. Συμπερασματικά, η ενσωμάτωση μοριακών βιοδεικτών στην καθημερινή κλινική πράξη μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική ακρίβεια και να συμβάλει καθοριστικά στην πρόωπη παρέμβαση και πρόληψη του παγκρεατικού καρκίνου.

Λέξεις-Κλειδιά: Μετάλλαξη, KRAS, GNAS, IPMN, MCN, Ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα, Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα, Βιοδείκτης, Κυστικό υγρό, Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, EUS, NGS, Καρκίνος του παγκρέατος, Δυσπλασία, Διάγνωση

Abstract

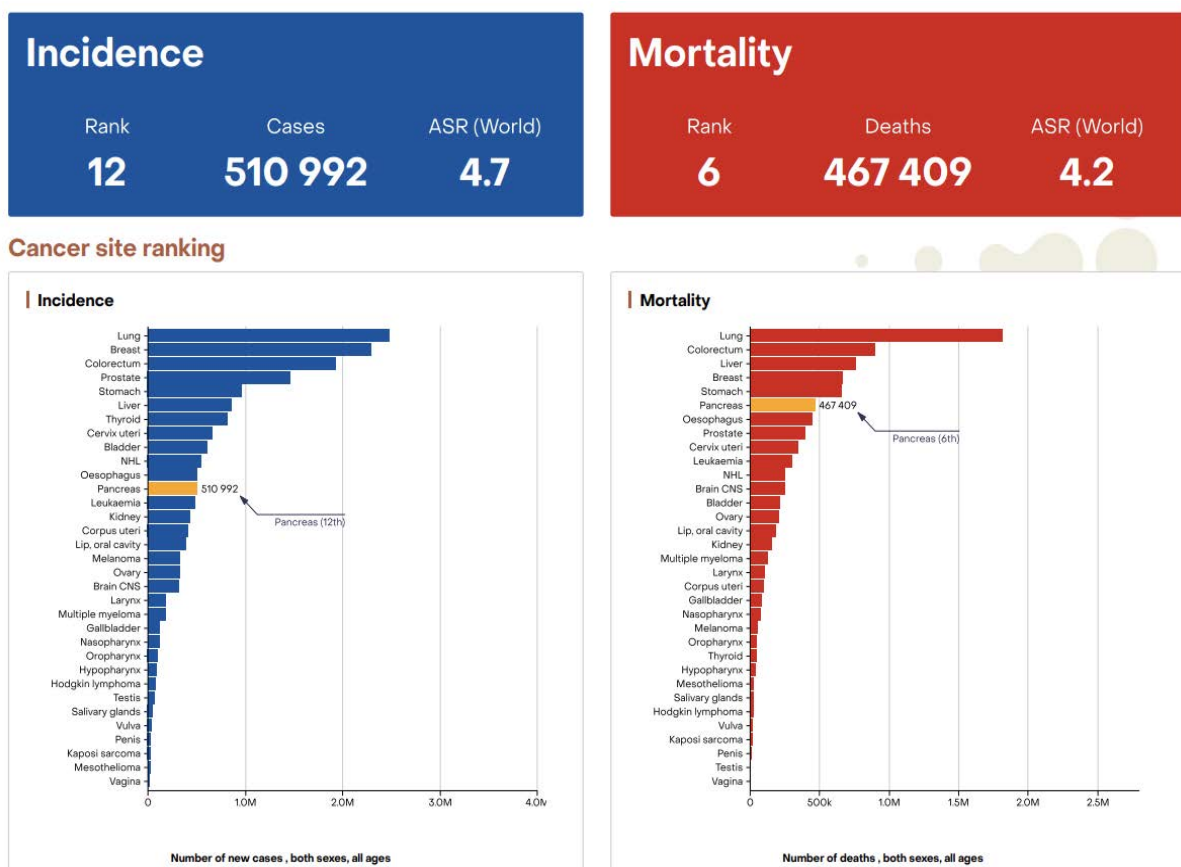
Pancreatic cancer is one of the most common causes of cancer-related death, with a markedly poor five-year survival rate, primarily due to late diagnosis that limits the proportion of patients eligible for surgery, which is currently the only curative treatment. Early detection, especially at the stage of precancerous lesions such as mucinous pancreatic cystic neoplasms, can significantly improve patient outcomes. This thesis explores the epidemiology, classification, and management of these lesions according to recent guidelines. Emphasis is placed on intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) and mucinous cystic neoplasms (MCNs), which represent the mucin-producing cysts with potential for progression to pancreatic adenocarcinoma. Modern diagnostic approaches are reviewed, including imaging and endoscopic techniques, as well as molecular markers in cyst fluid. The core of the study focuses on the diagnostic value of detecting KRAS and GNAS mutations in cyst fluid obtained through EUS-FNA from mucinous cystic lesions, as presented in seven primary studies and three meta-analyses. Findings support that these mutations serve as reliable biomarkers mainly for distinguishing mucinous from non-mucinous cysts, which do not require follow-up, and for assessing the malignant potential, thereby supporting personalized clinical decision-making. In conclusion, the integration of molecular biomarkers into routine clinical practice may enhance the diagnostic precision and contribute to timely intervention and prevention of pancreatic cancer.

Key words: Mucinous pancreatic cyst, Intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN, Mucinous cystic neoplasm, MCN, KRAS, GNAS, Mutations, Biomarker, Cyst fluid, EUS, NGS, Next-generation sequencing, PDAC, Dysplasia, Diagnostic process, Pancreatic cancer

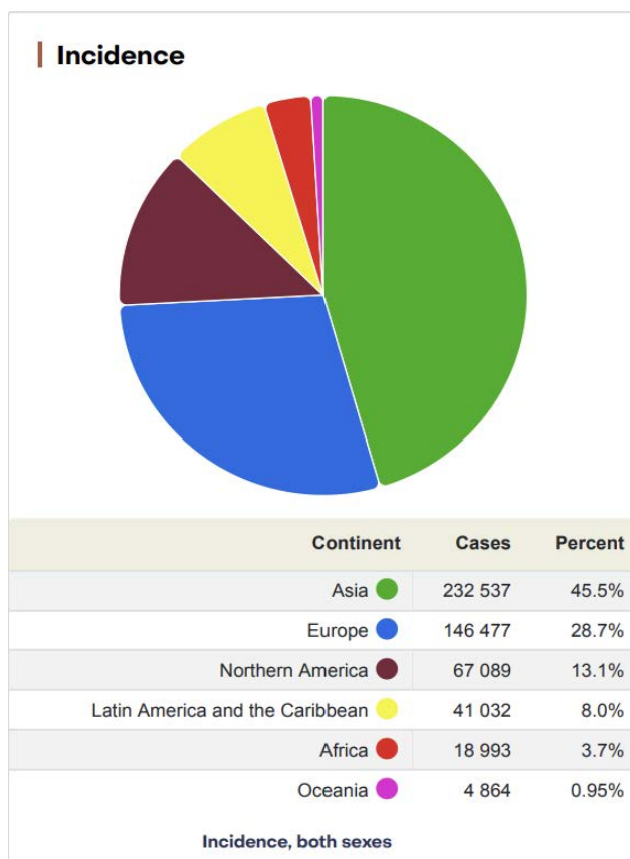
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί σήμερα την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), με περίπου 62.200 νέες διαγνώσεις και 48.800 θανάτους ετησίως. Σε παγκόσμιο επίπεδο, με βάση τα τελευταία δεδομένα του 2024 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, καταγράφηκαν 510.992 νέες διαγνώσεις με 467.409 θανάτους, κατέχοντας αυτή τη στιγμή την έκτη θέση ως αιτία θανάτου από καρκίνο (Εικόνα 1). Τα ποσοστά της επίπτωσης παρουσιάζουν εκτεταμένη γεωγραφική διακύμανση, με αυτό της Ευρώπης να είναι στο 28.7% (Εικόνα 2). Ωστόσο υπάρχει σταθερή αύξηση της επίπτωσης, με προβλέψεις που υποδεικνύουν ότι έως το 2030 θα αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις δυτικές χώρες. Περίπου το 90% των περιπτώσεων αφορά το παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma – PDAC).^{1,2}



Εικόνα 1: Κατάταξη επίπτωσης και θνητότητας παγκρεατικού καρκίνου²



Εικόνα 2: Ποσοστά επίπτωσης παγκρεατικού καρκίνου²

Σε αντίθεση με άλλες μορφές καρκίνου, όπου η έγκαιρη διάγνωση και οι σύγχρονες αντινεοπλασματικές θεραπείες έχουν βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών, στην περίπτωση του PDAC η πλειονότητα (>80%) διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο. Ως αποτέλεσμα, η πενταετής επιβίωση περιορίζεται μόλις στο 11%. Μόνο 15%–20% των ασθενών παρουσιάζει χειρουργικά εξαιρέσιμη νόσο κατά τη διάγνωση, και σε αυτούς η πρόγνωση είναι σαφώς καλύτερη. Ιδιαίτερα, σε περιπτώσεις νόσου σταδίου I, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης μπορεί να φτάσει έως και το 80%, γεγονός που καταδεικνύει τη σημασία της πρώιμης διάγνωσης, ακόμη και σε προκαρκινικό στάδιο.³

Οι κυριότερες προκαρκινικές αλλοιώσεις του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος περιλαμβάνουν την παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia – PanIN), η οποία δεν είναι ανιχνεύσιμη με κάποια απεικονιστική διαγνωστική μέθοδο, και τα βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα, συγκεκριμένα τα ενδοπορικά θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα (Intraductal papillary mucinous neoplasm-IPMN) και τα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα (Mucinous cystic neoplasm-MCN).

Δεδομένου ότι ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί σχετικά σπάνιο νεόπλασμα, ακόμη και μία ιδανική εξέταση προσυμπτωματικού ελέγχου με ευαισθησία και ειδικότητα της τάξης του

99% θα οδηγούσε σε μη αποδεκτό υψηλό αριθμό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, εάν εφαρμοζόταν στον γενικό πληθυσμό. Μία από τις πιο υποσχόμενες στρατηγικές συνεπώς για την πρόωπη ανίχνευση υψηλόβαθμων προκαρκινικών αλλοιώσεων είναι η ενσωμάτωση βιοδεικτών στις απεικονιστικές μεθόδους. Παρά το γεγονός ότι ένας αυξανόμενος αριθμός ορολογικών και ιστολογικών βιοδεικτών διερευνάται για την πρόωπη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος, η κλινική τους χρησιμότητα δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως, και απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στους μοριακούς βιοδείκτες, όπως οι μεταλλάξεις των γονιδίων KRAS και GNAS, οι οποίοι έχουν αναδειχθεί ισχυρό εργαλείο προγνωστικής διαστρωμάτωσης του κινδύνου κακοήθειας. Η χρήση τους διευκολύνει την ταξινόμηση των παγκρεατικών κύστεων, επιτρέποντας τον διαχωρισμό μεταξύ κύστεων με χαμηλό ή μηδενικό κακοήθες δυναμικό και κύστεων που απαιτούν συστηματική παρακολούθηση ή χειρουργική εξαίρεση. Πιθανές εφαρμογές των βιοδεικτών περιλαμβάνουν τη μείωση της χρήσης επαναλαμβανόμενων απεικονιστικών εξετάσεων, καθώς και την αποφυγή περιττών επεμβάσεων, οι οποίες ενέχουν κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητα, βελτιστοποιώντας έτσι τη χρήση των διαθέσιμων πόρων υγειονομικής περίθαλψης.⁴

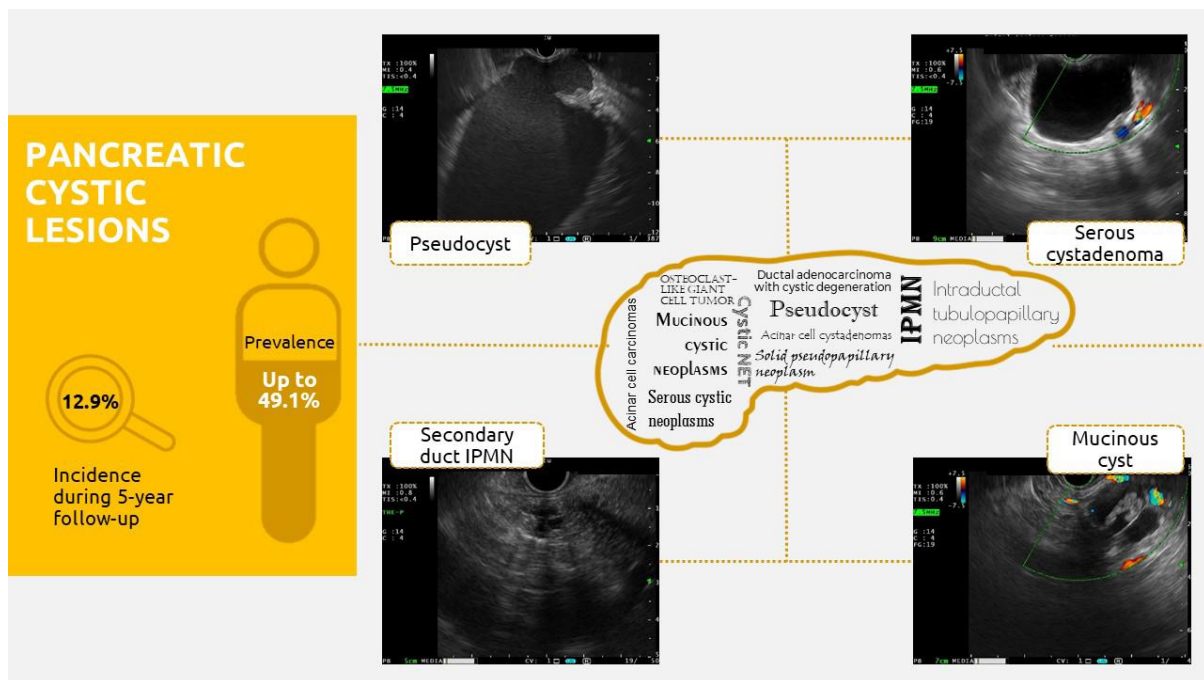
Κεφάλαιο 2. Επιδημιολογία Παγκρεατικών Κύστεων

Από την πρώτη αναφορά τους ως "βλεννοπαραγωγός καρκίνος" στο πάγκρεας από τον Ohhashi το 1982, οι παγκρεατικές κύστες αναγνωρίζονται ολοένα και περισσότερο για δύο βασικούς λόγους. Ο πρώτος είναι η αύξηση του μέσου όρου ηλικίας με τον πληθυσμό πλέον να γηράσκει, ενώ ο δεύτερος λόγος είναι η ευρεία χρήση των εγκάρσιων απεικονιστικών εξετάσεων, όπως η μαγνητική (Magnetic Resonance Imaging-MRI) και η αξονική τομογραφία (Computer Tomography-CT), που οδηγούν στη τυχαία ανίχνευση αυτών των βλαβών. Αν και η πραγματική επίπτωση τους παραμένει ασαφής, φαίνεται πως τα ποσοστά ανεύρεσής τους είναι υψηλότερα σε άτομα προχωρημένης ηλικίας, αλλά διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με τη χρονική περίοδο και τη σύνθεση του πληθυσμού που εξετάζεται σε κάθε μελέτη. Για παράδειγμα, σε μια παλαιότερη μελέτη που αφορούσε νεότερο πληθυσμό, ο επιπολασμός των παγκρεατικών κυστών ήταν μόλις 2,4%. Αντιθέτως, σε πιο πρόσφατες μελέτες που περιλάμβαναν κατά βάση ηλικιωμένους ασθενείς, ο επιπολασμός άγγιζε το 50%.^{5,6}

Σε μια προοπτική μελέτη κοορτής των Kromrey και συνεργατών στη Βόρεια Γερμανία ανασκοπήθηκαν μαγνητικές τομογραφίες (MRI) και μαγνητικές χολαγγειοπαγκρεατογραφίες (Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography-MRCP) από 1077 συμμετέχοντες, με σκοπό τον προσδιορισμό της επίπτωσης και του επιπολασμού διαφόρων παθήσεων. Βρέθηκε πως ο επιπολασμός παγκρεατικών κύστεων ήταν στο 49,1% με επίπτωση στο 12,9% (Εικόνα 3). Οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας παρουσίαζαν υψηλότερο επιπολασμό, μεγαλύτερο αριθμό και μέγεθος παγκρεατικών κύστεων.⁷

Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρει και η μελέτη των Moris και συνεργατών στη Mayo Clinic, όπου αναλύθηκαν 500 MRI που είχαν πραγματοποιηθεί για άλλο λόγο σε μια δεκαετία. Ο επιπολασμός των τυχαίων παγκρεατικών κυστών ανήλθε στο 41,6%, με σαφώς αυξημένη ανίχνευση όταν χρησιμοποιήθηκαν πιο σύγχρονα απεικονιστικά συστήματα σε σύγκριση με παλαιότερα.⁸

Παρά τον υψηλό συνολικά επιπολασμό τους, η πλειονότητα αφορά κύστεις μικρού μεγέθους. Ανασκόπηση πέντε μελετών με συνολικό αριθμό 25.195 ασθενών έδειξε ότι μόνο το 0,8% αυτών είχαν διάμετρο μεγαλύτερη των δύο εκατοστών.⁹



Εικόνα 3: Επιδημιολογία παγκρεατικών κύστεων¹⁰

Κεφάλαιο 3. Ταξινόμηση Παγκρεατικών Κύστεων

Η κατανόηση των διαφορετικών τύπων παγκρεατικών κύστεων είναι απαραίτητη για τον καθορισμό του πλάνου παρακολούθησης και θεραπείας. Ταξινομούνται βάσει των κριτηρίων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), ανάλογα με τη φύση τους (νεοπλασματική ή μη), την παρουσία επιθηλιακής επένδυσης και το δυναμικό κακοήθειας, και παραθέτονται στον παρακάτω πίνακα.¹¹

Πίνακας 1: Ταξινόμηση Παγκρεατικών Κυστικών Βλαβών σύμφωνα με τον ΠΟΥ¹²

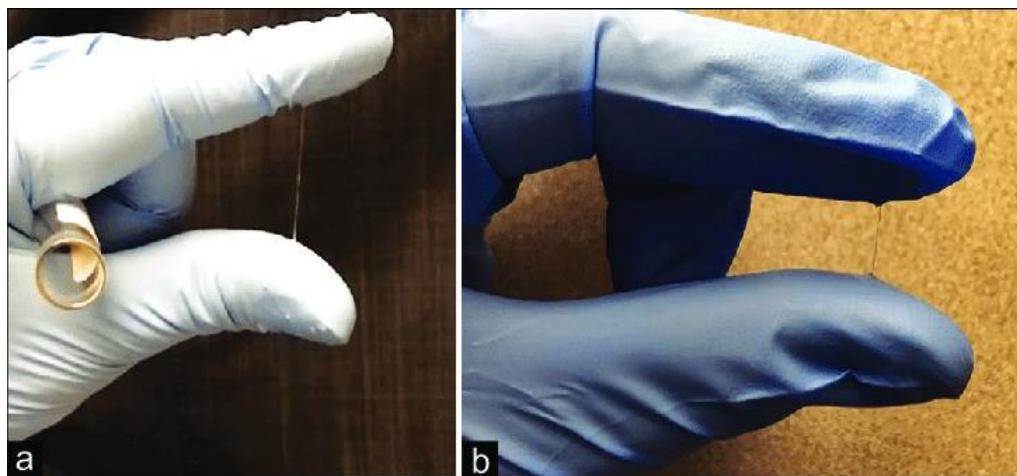
Κατηγορία	Τύποι
Νεοπλασματικές κύστεις με επιθηλιακή επένδυση	Ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα Ορώδες κυστικό νεόπλασμα Ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα Κυσταδένωμα/Κυσταδενοκαρκίνωμα εξ αδενοκυψελών Συμπαγές ψευδοθηλώδες νεόπλασμα Επιδερμοειδής κύστη σε ενδοπαγκρεατικό έκτοπο σπλήνα Κυστικό αμάρτωμα Κυστικό τεράτωμα Κυστικό πορώδες αδενοκαρκίνωμα Κυστικό παγκρεατοβλάστωμα Κυστικό μεταστατικό επιθηλιακό νεόπλασμα Άλλο
Μη νεοπλασματικές κύστεις με επιθηλιακή επένδυση	Λεμφοεπιθηλιακή κύστη Βλεννώδης με νεοπλασματική κύστη Εντερογενής κύστη Κύστη εκ κατακράτησης Περιφυματική κύστη τοιχώματος δωδεκαδακτύλου Ενδομητρική κύστη Συγγενείς κύστεις
Νεοπλασματικές κύστεις με μη επιθηλιακή επένδυση	Καλόηθες μη επιθηλιακό νεόπλασμα (π.χ. λεμφαγγείωμα) Κακόηθες μη επιθηλιακό νεόπλασμα (π.χ. σάρκωμα)
Μη νεοπλασματικές κύστεις με μη επιθηλιακή επένδυση	Ψευδοκύστη Παρασιτική κύστη

Οι παγκρεατικές κύστεις παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια ως προς τη βιολογική τους συμπεριφορά και το κακόηθες δυναμικό, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την ακριβή ταξινόμησή τους για την ορθή διαχείριση, επιτήρηση και την έγκαιρη χειρουργική παρέμβαση, όταν αυτή απαιτείται. Διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες: βλεννώδεις και μη βλεννώδεις. Οι πρώτες έχουν επένδυση από κυλινδρικό επιθήλιο που παράγει βλέννη και σχετίζονται με κακοήγη εξαλλαγή. Το κυστικό υγρό που αναρροφάται υπό την καθοδήγηση του ενδοσκοπικού υπερήχου μέσω EUS-FNA (Endoscopic ultrasound-guided fine-needle

aspiration-ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα με παρακέντηση δια λεπτής βελόνης) έχει τυπικά υψηλό ιξώδες και παρουσιάζει θετικό «σημείο χορδής» (string sign). Αυτό ελέγχεται τοποθετώντας μία σταγόνα κυστικού υγρού μεταξύ δύο δακτύλων ή αντικειμενοφόρων πλακών και απομακρύνοντας τα μεταξύ τους. Εάν δημιουργεί μια χορδή μεγαλύτερη από 3,5 χιλιοστά (mm), τότε αυτό είναι ενδεικτικό βλεννώδους κύστης (Εικόνες 4 και 5). Αν και είναι κάπως υποκειμενική διαδικασία, έχει ευαισθησία στο 58%, ειδικότητα 95% με θετική προγνωστική αξία στο 94%. Στον αντίποδα, οι μη βλεννώδεις κύστεις έχουν ένα πιο ορώδες υγρό, χαμηλού ιξώδους και έχουν ελάχιστο ή μηδενικό κακοήθες δυναμικό.



Εικόνα 4: Θετικό string sign¹³



Εικόνα 5: Θετικό string sign¹⁴

Η κυτταρολογική εξέταση του κυστικού υγρού έχει χαμηλή ευαισθησία στον διαχωρισμό τους. Έτσι, αυτός βασίζεται κυρίως στον προσδιορισμό των επιπέδων του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (carcinoembryonic antigen-CEA). Το CEA εκκρίνεται από τα κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα ενδοδερμικής προέλευσης, τα οποία επενδύουν τις βλεννώδεις κυστικές βλάβες, οπότε και είναι υψηλό σε αυτές. Αντίθετα, στις μη βλεννώδεις, οι οποίες επενδύονται από μη ενδοδερμικής προέλευσης απλό κυβοειδές επιθήλιο, δεν παράγεται CEA. Η

πλειονότητα των μελετών και κατευθυντήριων οδηγιών χρησιμοποιεί την τιμή-κατώφλι (cut-off) των 192 ng/ml, πάνω από την οποία θεωρείται ενδεικτικό βλεννώδους κύστης με ακρίβεια που κυμαίνεται στο 72–79%, αν και χαμηλότερα επίπεδα δεν μπορούν να την αποκλείσουν. Όσον αφορά την πρόβλεψη υποκείμενης κακοήθειας φαίνεται πως ο προσδιορισμός της τιμής του δεν έχει θέση. Ένα βασικό μειονέκτημα είναι πως απαιτείται εργαστηριακή ανάλυση για τον προσδιορισμό της τιμής του, άρα τουλάχιστον 200μL αναρρόφησης κυστικού υγρού, ώστε να καθίσταται εφικτός.^{15–19}

Η γλυκόζη είναι ένας ευρέως διαθέσιμος και φθηνός βιοδείκτης, με αρκετές μελέτες ήδη να έχουν δείξει υπεροχή έναντι του CEA στον προσδιορισμό των βλεννώδων κύστεων. Η μελέτη των Ribeiro και συνεργατών έδειξε πως η μέτρηση της τιμής της γλυκόζης στο κυστικό υγρό με cut-off <50 mg/dL για τις βλεννώδεις, είχε ευαισθησία 93.2% και ειδικότητα 76.5%. Αξίζει να σημειωθεί η εξαιρετική συσχέτιση μεταξύ εργαστηριακής τιμής με αυτήν που μετρήθηκε ταχέως την ώρα της παρακέντησης με κοινή συσκευή μέτρησης γλυκόζης τριχοειδικού αίματος, κάτι που κάνει τη χρήση της ακόμη πιο εύκολη και ευρέως διαθέσιμη.²⁰ Τέλος, η αμυλάση στο κυστικό υγρό είναι τυπικά υψηλή σε IPMN και ψευδοκύστες, υποδεικνύοντας έτσι την επικοινωνία με το σύστημα των παγκρεατικών πόρων. Σε μία μελέτη, επίπεδα >479 U/L είχαν ευαισθησία 73% και ειδικότητα 90% για τη διαφορική διάγνωση ψευδοκύστης από άλλες παγκρεατικές κύστες.^{15–19}

Παρακάτω αναφέρονται επιγραμματικά τα χαρακτηριστικά των συχνότερων παγκρεατικών κύστεων, ενώ συγκεντρωτικά παραθέτονται στον Πίνακα 2 και στην Εικόνα 11.

3.1. Ψευδοκύστη

Αναπτύσσεται είτε εντός είτε εκτός του παγκρεατικού παρεγχύματος και αποτελεί επιπλοκή οξείας ή χρόνιας παγκρεατίτιδας. Πρόκειται για συλλογή με παχύ ινώδες τοίχωμα, χωρίς ωστόσο επιθηλιακή επένδυση, που περιέχει φλεγμονώδη κύτταρα και νεκρωτικό υλικό. Χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα αμυλάσης και χαμηλό CEA. Δεν έχει δυναμικό κακοήθειας, συνεπώς δεν απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση.^{8,9,21,22}

3.2. Ορώδες κυστικό νεόπλασμα (Serous Cystic Neoplasm-SCN)

Γνωστό και ως ορώδες κυσταδένωμα, αποτελείται συνήθως από πολλαπλές μικροκύστες καλυμμένες από μονοστρωματικό κυβοειδές επιθήλιο. Απεικονιστικά εμφανίζει χαρακτηριστικά εικόνα μελισσοκυρήθρας (honeycomb) και σε ποσοστό 30% φέρει μια κεντρική ουλή. Είναι συχνότερο σε γυναίκες στην πέμπτη έως την έβδομη δεκαετία της ζωής. Παρουσιάζει χαμηλά επίπεδα CEA και αμυλάσης, υψηλή γλυκόζη, ενώ ο κίνδυνος εξαλλαγής

είναι αμελητέος, για αυτό και δεν απαιτείται παρακολούθηση. Χειρουργική εκτομή συνιστάται μόνο όταν λόγω μεγέθους μπορεί να προκαλεί συμπτώματα από πίεση γειτονικών οργάνων, όπως παγκρεατίτιδα, κοιλιακό άλγος, απόφραξη των χοληφόρων ή της γαστρικής εξόδου.^{8,9,21,22}

3.3. Συμπαγές ψευδοθηλώδες νεόπλασμα (Solid Pseudopapillary Neoplasm-SPN)

Έχει μικτή συμπαγή και κυστική δομή, επενδυμένη από κυβοειδή κύτταρα και φέρει ινώδη ψευδοκάψα. Οι μικρότερες βλάβες τείνουν να είναι ως επί το πλείστον συμπαγείς, ενώ οι μεγαλύτερες περιέχουν περισσότερα κυστικά στοιχεία. Συνήθως αφορά νεαρές γυναίκες (~20 ετών), αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, σε οποιαδήποτε περιοχή του παγκρέατος και χαρακτηρίζεται από χαμηλό έως ενδιάμεσο κακοήθες δυναμικό. Συνεπώς συστήνεται η χειρουργική εκτομή με εξαιρετική πρόγνωση.^{8,9,21,22}

3.4. Κυστικό παγκρεατικό νευροενδοκρινικό νεόπλασμα (cystic Pancreatic Neuroendocrine Tumor-cNET)

Αντιπροσωπεύουν περίπου το 15% όλων των παγκρεατικών νευροενδοκρινών όγκων. Εντοπίζονται συνήθως στην κεφαλή του παγκρέατος και τυπικά εμφανίζονται στην τέταρτη έως έκτη δεκαετία της ζωής. Είναι αγγειοβριθείς όγκοι και απεικονιστικά αποτελούν σαφώς περιγεγραμμένες βλάβες με περιφερική ενίσχυση. Έχουν συνήθως χαμηλά επίπεδα CEA και αμυλάσης, αλλά εδώ η κυτταρολογική εξέταση του κυστικού υγρού μέσω FNA προσφέρει υψηλή ευαισθησία που κυμαίνεται στο 70–88.5%. Έως και το ένα τέταρτο σχετίζονται με το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας 1 (MEN1), αλλά η πλειονότητα τους είναι μη λειτουργικά. Σε μικρούς ασυμπτωματικούς όγκους κάτω των δύο εκατοστών συστήνεται παρακολούθηση, ενώ σε μεγαλύτερους ή συμπτωματικούς η χειρουργική εκτομή.^{8,9,21,22}

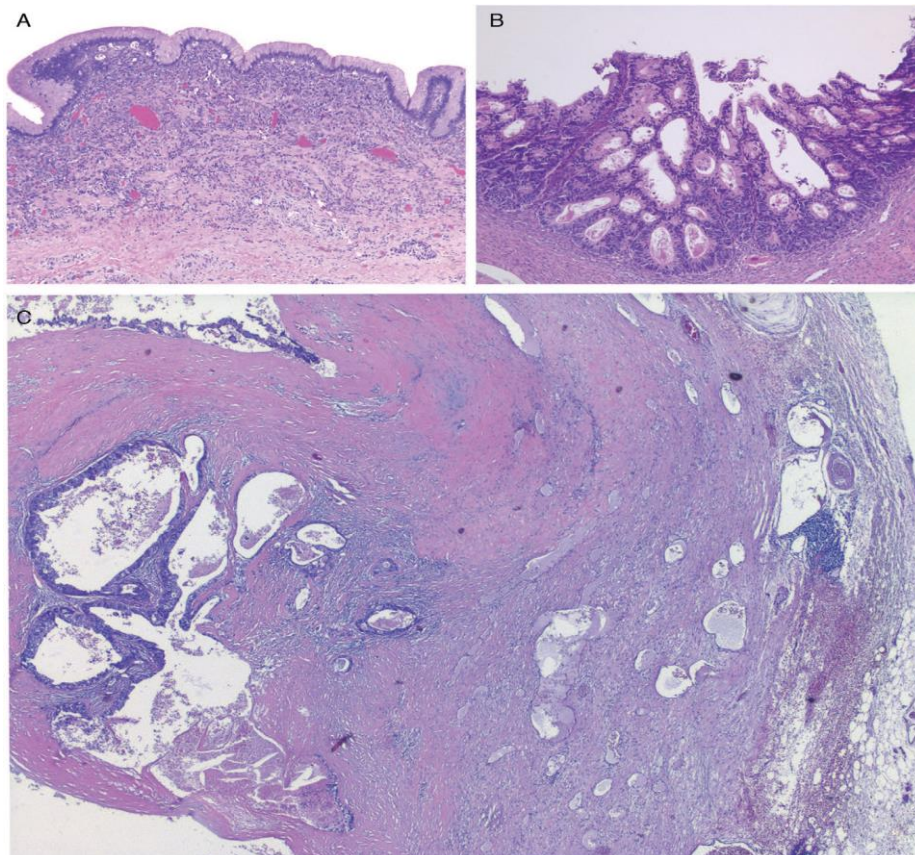
3.5. Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα (Mucinous Cystic Neoplasm-MCN)

Οι Compagno και Oertel το ξεχώρισαν για πρώτη φορά από το SCN το 1978 λόγω της χαρακτηριστικής του επένδυσης από υψηλά κυλινδρικά βλεννοπαραγωγά επιθηλιακά κύτταρα με ωθητικού τύπου στρώμα. Τα MCN απαντώνται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες (μέση ηλικία 50 ετών) και εντοπίζονται κυρίως στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος στο 90-95% των περιπτώσεων. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς είναι συμπτωματικοί κατά τη διάγνωση, με τα κύρια συμπτώματα να είναι η παρουσία ψηλαφητής επιγαστρικής μάζας, το μη ειδικό κοιλιακό άλγος και η κοιλιακή διάταση. Απεικονιστικά αποτελούν συνήθως μονόχωρες μακροκυστικές βλάβες, με πεπαχυσμένο τοίχωμα, εσωτερικά διαφραγμάτια ή τοιχωματικές επασβεστώσεις.

Χαρακτηρίζονται από υψηλό CEA, χαμηλή γλυκόζη και χαμηλή τιμή αμυλάσης, μιας και δεν υπάρχει επικοινωνία με τον κύριο παγκρεατικό πόρο. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου είναι υπαρκτός, ιδίως σε βλάβες διαμέτρου μεγαλύτερες των τριών εκατοστών ή με άλλα ύποπτα χαρακτηριστικά που θα αναφερθούν παρακάτω, για αυτό και συστήνεται η χειρουργική εκτομή (Εικόνες 6 και 7).^{8,9,21-24}



Εικόνα 6: Παρασκεύασμα MCN παγκρέατος: ευμέγεθες, σαφώς περιγεγραμμένο μονόχωρο κυστικό νεόπλασμα ουρά, με πεπαχυσμένο ινώδες τοίχωμα.²⁵

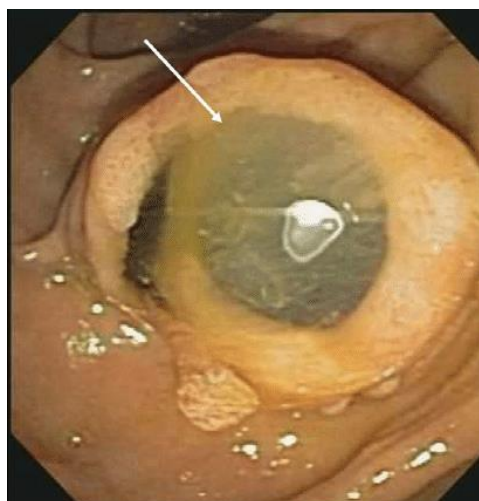


Εικόνα 7: Μικροσκοπική εικόνα διαφόρων τύπων MCN με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης Α) MCN με χαμηλόβαθμη δυσπλασία: το επιθήλιο αποτελείται από κυβοειδή κύτταρα που περιέχουν βλεννίνη με

υποεπιθηλιακό στρώμα ωοθηκικού τύπου. Β) MCN με υψηλόβαθμη δυσπλασία: επιθηλιακά κύτταρα με διευρυμένους, διαταραγμένους πυρήνες. Γ) MCN με διηθητικό καρκίνο: επιθηλιακά κύτταρα με σοβαρή δυσπλασία στην κορυφή και τμήμα που διηθεί πέρα από τη βασική μεμβράνη και εισβάλλει στο στρώμα της κάψουλας²⁵

3.6. Ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-IPMN)

Αποτελεί το συχνότερό τύπο παγκρεατικών κύστεων. Επενδύεται από κυλινδρικό επιθήλιο, που παράγει παχύρρευστη βλέννη υψηλού ιξώδους, η οποία πληροί τους πόρους του παγκρέατος και μπορεί να εξέρχεται από το φύμα του Vater, δίνοντας του την παθολογική ενδοσκοπική εικόνα «στόματος ψαριού-fish mouth» (Εικόνα 7). Συχνότερη εντόπιση είναι στην κεφαλή του παγκρέατος, αλλά μπορεί να βρίσκεται σε οποιοδήποτε τμήμα, να είναι μονήρης ή πολυεστιακό (σε ποσοστό έως και 20-40%). Συνηθέστερα διαγιγνώσκεται στην πέμπτη έως έβδομη δεκαετία της ζωής.^{8,9,21,22}

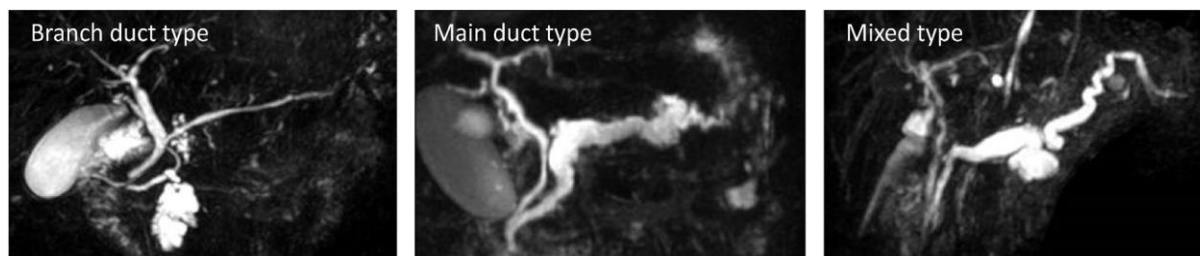


Εικόνα 7: Ενδοσκοπική εικόνα φύματος Vater με το σημείο «fish mouth»²⁶

3.6.1. Μακροσκοπική ταξινόμηση

Μορφολογικά τα IPMN διακρίνονται σε τρεις κύριες κατηγορίες: (1) του κύριου παγκρεατικού πόρου (Main Duct IPMN - MD-IPMN), που χαρακτηρίζονται από τμηματική ή διάχυτη διάταση του κύριου παγκρεατικού πόρου πάνω από 5 χιλιοστά χωρίς άλλες αιτίες απόφραξης, (2) των παράπλευρων κλάδων (Branch Duct IPMN - BD-IPMN), που αφορούν κύστεις διαμέτρου >5 χιλιοστά σε επικοινωνία με τον κύριο παγκρεατικό πόρο, αν και η ψευδοκύστη θα πρέπει να αποκλειστεί στους ασθενείς με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας ή τραύματος, και (3) στα μικτού τύπου (Mixed IPMN), που αφορούν το συνδυασμό τους (Εικόνα 8). Ο κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος είναι υψηλότερος στα MD-IPMN και mixed-IPMN. Τα BD-IPMN είναι ο πιο κοινός υπότυπος (80% όλων των παγκρεατικών κύστεων) και ενέχουν

επίσης κίνδυνο κακοήθειας. Αν και είναι μικρότερος σε σχέση με τα MD-IPMN, ποικίλλει ανάλογα το μέγεθος, τον ρυθμό ανάπτυξης, την παρουσία τοιχωματικού όζου και άλλα ύποπτα χαρακτηριστικά που περιγράφονται παρακάτω.^{8,9,21,22}



Εικόνα 8: Τύποι IPMN σε MRCP²⁷

3.6.2. Μικροσκοπική ταξινόμηση

Μικροσκοπικά, τα IPMN παρουσιάζουν θηλώδη ανάπτυξη κυλινδρικών νεοπλασματικών κυττάρων με υπερέκκριση βλέννης και με βάση τη βαρύτητα ταξινομούνται σε: χαμηλόβαθμης δυσπλασίας (Low Grade Dysplasia-LGD), υψηλόβαθμης δυσπλασίας (High Grade Dysplasia-HGD), η οποία ισοδυναμεί με τον όρο "καρκίνωμα in situ", και τέλος με παρουσία διηθητικού καρκινώματος (Invasive Carcinoma-IC). Η μικροσκοπική τους μορφολογική ταξινόμηση διακρίνεται σε τρεις υποτύπους: τον γαστρικό, τον εντερικό και τον παγκρετατοχολικό (Εικόνα 9). Οι υπότυποι αυτοί φαίνεται πως σχετίζονται με την μετεγχειρητική πρόγνωση. Τα IPMN γαστρικού τύπου είναι συνήθως BD-IPMN χαμηλόβαθμης δυσπλασίας και έχουν την καλύτερη πρόγνωση. Ακολουθούν τα IPMN εντερικού τύπου, ενώ τα IPMN παγκρετατοχολικού τύπου φέρουν τον υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της νεοπλασίας.^{28,29} Ο υπότυπος σχετίζεται και με τον ιστολογικό τύπο του διηθητικού καρκινώματος που αναπτύσσεται σε έδαφος ενός IPMN: τα εντερικού τύπου σχετίζονται κυρίως με κολλοειδές καρκίνωμα, ενώ τα γαστρικού και παγκρετατοχολικού τύπου με το σωληνώδες πορογενές αδενοκαρκίνωμα. Το κολλοειδές καρκίνωμα έχει γενικά καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με το κλασικό PDAC. Επιπρόσθετα, ο υπότυπος επηρεάζει και τον κίνδυνο ανάπτυξης HGD ή IC στο εναπομείναν πάγκρεας μετά από τμηματική παγκρεατεκτομή ενός IPMN με την ίδια σειρά βαρύτητας, όπως περιεγράφηκε ανωτέρω. Συμπερασματικά, παρέχονται αρκετές πληροφορίες διαχείρισης πέραν του βαθμού δυσπλασίας.³⁰



Εικόνα 9: Μικροσκοπική μορφολογική ταξινόμηση IPMN²⁷

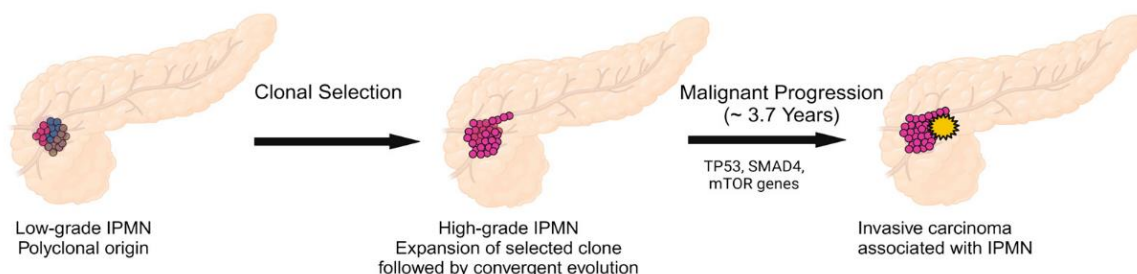
Ο ογκοκυτταρικός υπότυπος έχει πρόσφατα διαχωριστεί από τα IPMN και πλέον ταξινομείται ως ενδοπορικό ογκοκυτταρικό θηλώδες νεόπλασμα (Intraductal oncocytic papillary neoplasm-IOPN), διότι έχουν βρεθεί σε αυτόν συγκεκριμένες επαναλαμβανόμενες γονιδιακές μεταλλάξεις των PRKACA και PRKACB.^{31,32} Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο μορφολογικός υπότυπος των IPMN, συμπεριλαμβανομένου και του IOPN, μπορεί να καθοριστεί μέσω βιοψιών ή κυτταρολογικής εξέτασης του κυστικού υγρού, με σκοπό την προεγχειρητική αξιολόγηση του κινδύνου. Αναφέρθηκε ήδη πως ο γαστρικός υπότυπος είναι ο συχνότερος και χαρακτηρίζεται τυπικά από χαμηλόβαθμη δυσπλασία, με την πλειοψηφία των BD-IPMN να αφορούν αυτόν τον τύπο. Εντούτοις, πρόσφατες μοριακές μελέτες έδειξαν ότι οι αλλοιώσεις γαστρικού τύπου είναι πρόδρομες πιο προχωρημένων βλαβών, συμπεριλαμβανομένου του παγκρεατοχολικού και του εντερικού τύπου με HGD ή IC. Συνεπώς δεν θα πρέπει να θεωρούνται εντελώς ακίνδυνες ώστε να τεθούν εκτός πλάνου παρακολούθησης.³³

3.6.3. Μοντέλο καρκινογένεσης-Μοριακές σηματοδοτήσεις

Είναι σημαντικό ότι τα IPMN αντιπροσωπεύουν ανιχνεύσιμες και θεραπεύσιμες πρόδρομες βλάβες του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος, για αυτό έχουν μελετηθεί εκτενώς ως βασικό μοντέλο για την κατανόηση της παγκρεατικής καρκινογένεσης. Η κατανόηση των μοριακών τους αλλοιώσεων μπορεί να προσφέρει χρήσιμη καθοδήγηση στη στόχευση των όγκων σε πρώιμο στάδιο, καθώς και πληροφορίες σχετικά με τις στρατηγικές βελτίωσης της διάγνωσης, της θεραπείας και της κατάλληλης παρακολούθησης των παγκρεατικών βλαβών.^{27,34}

Σε δύο μελέτες γενετικής χαρτογράφησης παγκρεατεκτομών, οι Felsenstein και Omori με τους συνεργάτες τους αξιολόγησαν την κλωνική συγγένεια μεταξύ παγκρεατικών αδενοκαρκινωμάτων με συνυπάρχοντα IPMN, συγκρίνοντας την παρουσία κοινών μεταλλάξεων. Διαπίστωσαν ότι υπάρχουν τρία διαφορετικά σενάρια στα οποία συνυπάρχουν αυτές οι δύο οντότητες στο ίδιο πάγκρεας: (1) Διαδοχικά - ο καρκίνος του παγκρέατος

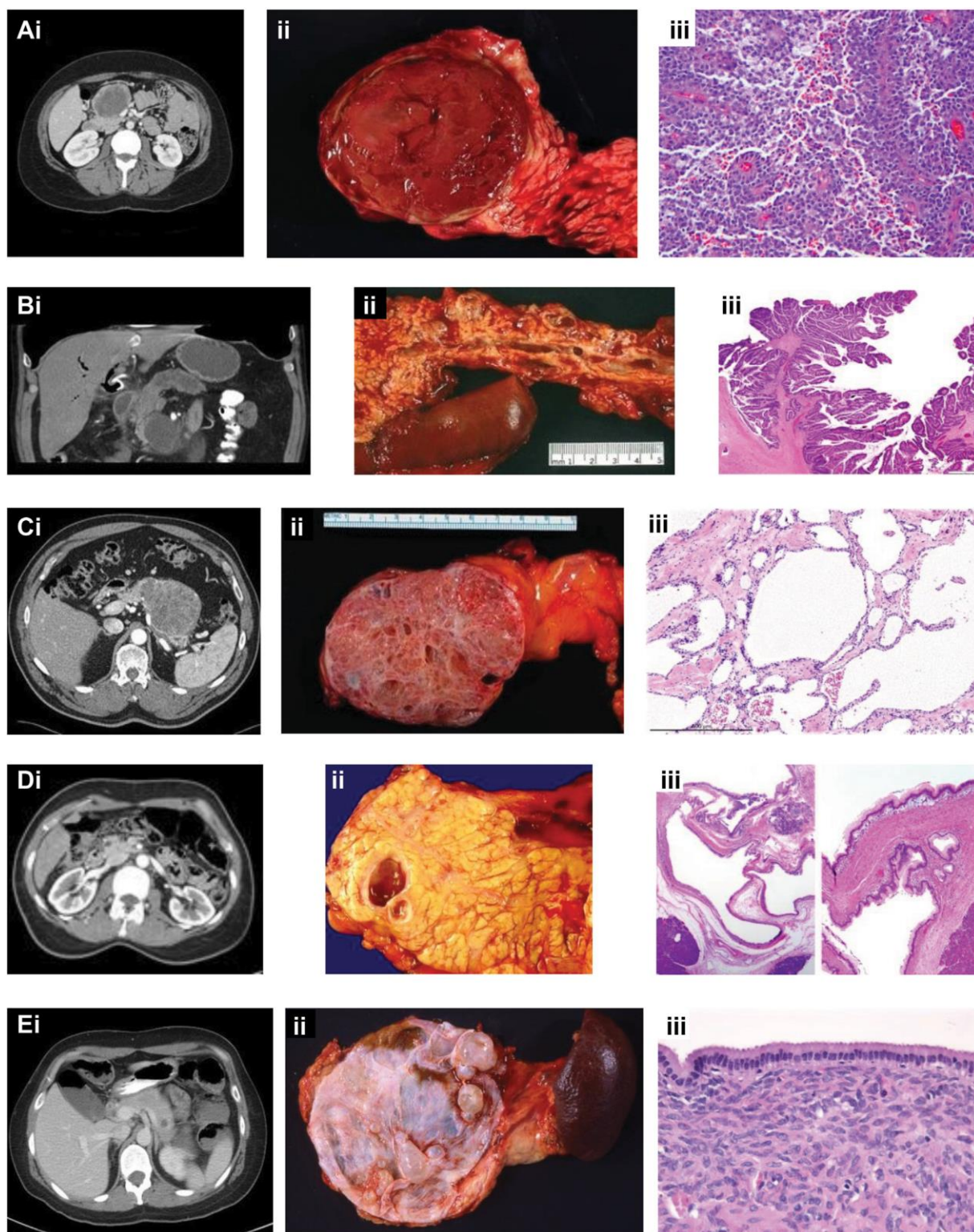
αναπτύσσεται άμεσα από το IPMN και μοιράζονται κοινές οδηγές μεταλλάξεις, (2) ανεξάρτητα/de novo - ο καρκίνος του παγκρέατος αναπτύσσεται ανεξάρτητα από το συνυπάρχον IPMN και οι δύο βλάβες δεν σχετίζονται, ούτε μοιράζονται κοινές οδηγές μεταλλάξεις, και (3) το μονοπάτι διακλάδωσης – ο διηθητικός καρκίνος και το παρακείμενο IPMN προέρχονται από έναν κοινό προγονικό κλώνο με μετέπειτα απόκλιση στην ανάπτυξή τους.^{35,36} Σε μια άλλη πάλι μελέτη που περιλάμβανε 148 νεοπλασματικές βλάβες (IPMN, MCN και μικρά συνοδά διηθητικά καρκινώματα), χρησιμοποιώντας τη μέθοδο στοχευμένης αλληλούχισης (targeted sequencing), ο Noe με τους συνεργάτες του έδειξαν ότι τα μη διηθητικά IPMN και MCN αποτελούν πρόδρομες βλάβες του διηθητικού καρκίνου του παγκρέατος. Το παραπάνω τεκμηριώθηκε μέσω της παρουσίας πολλαπλών κοινών οδηγιών μεταλλάξεων μεταξύ των μη διηθητικών και των διηθητικών τμημάτων τους. Επιπλέον, εξελικτικές αναλύσεις με ιεραρχικά Βαϋσιανά (Bayesian) μοντέλα πρότειναν ένα μέσο χρονικό "παράθυρο" 3,7 ετών για την εξέλιξη της υψηλόβαθμης δυσπλασίας σε διηθητικό καρκίνο του παγκρέατος (Εικόνα 10), αναδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο μια σημαντική ευκαιρία για έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπεία, πριν την κακοήγη εξαλλαγή τους.³⁷



Εικόνα 10: Μοντέλο εξέλιξης διηθητικού καρκίνου του παγκρέατος σε έδαφος IPMN³⁷

Πίνακας 2: Συχνότεροι τύποι ΠΚΝ και χαρακτηριστικά τους³⁸

Τύπος Κυστικής Βλάβης	Ηλικία	Φύλο	Εντόπιση στο Πάγκρεας	Δυναμικό Κακοήθειας	Επικοινωνία με τον κύριο παγκρεατικό πόρο	Απεικονιστικά Χαρακτηριστικά
Ψευδοκύστη	Οποιαδήποτε	A=Γ	Οπουδήποτε	Καμία	Πιθανή	Σαφώς περιγεγραμμένη, ανηχοϊκή στο EUS
SCN	50–70	75% Γ	Σώμα ή ουρά	Αμελητέο	Όχι	'Μελισσοκηρήθρα' κεντρική ουλή
SPN	20–30	90% Γ	Οπουδήποτε	Μέτριο έως υψηλό	Όχι	Σαφώς περιγεγραμμένος, μικτός συμπαγής–κυστικός όγκος
MCN	40–60	Γ	Σώμα ή ουρά	Υψηλό	Όχι	Μονόχωρη, διαφράγματα, περιφερικές αποτιτανώσεις
IPMN	60–70	A=Γ	Κυρίως κεφαλή	Μέτριο έως υψηλό	Ναι	Διάταση του παγκρεατικού πόρου



Εικόνα 11: Απεικονίσεις αξονικής τομογραφίας (i), χειρουργικά παρασκευάσματα (ii) και ιστολογικά δείγματα (iii) των συχνότερων ΠΚΝ. Α) SPN Β) MD-IPMN. Γ) SCA. Δ) BD-IPMN. Ε) MCN.³⁹

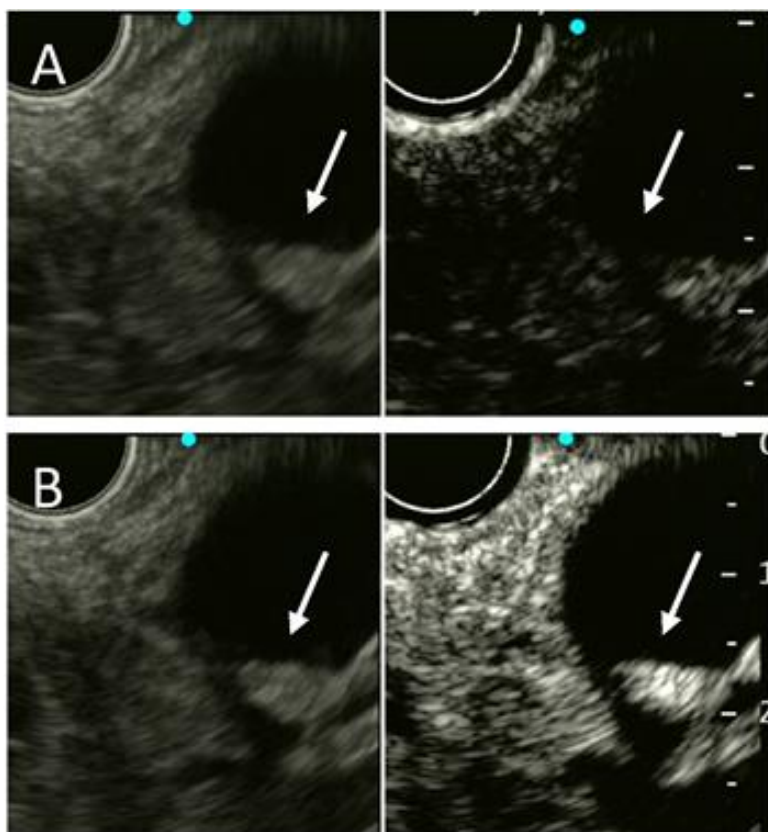
Κεφάλαιο 4. Κατευθυντήριες οδηγίες και διαχείριση

Για τη διαχείριση των παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων υπάρχουν πέντε κύριες κατευθυντήριες οδηγίες: της Αμερικανικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας (American Gastroenterological Association-AGA), του Αμερικάνικου Κολλεγίου Γαστρεντερολογίας (American College of Gastroenterology-ACG), του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ακτινολογίας (American College of Radiology-ACR), της Ευρωπαϊκής ομάδας μελέτης των κυστικών όγκων του παγκρέατος, και της Διεθνούς Ένωσης Παγκρεατολογίας (International Association of Pancreatology-IAP) / Fukuoka), οι οποίες στο σύνολο τους βασίζονται κατά βάση σε αναδρομικές μελέτες. Αξίζει να επισημανθεί πως ανεξάρτητα από ποια κατευθυντήρια γραμμή ακολουθείται για τη διαχείριση των παγκρεατικών κύστεων, πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η επιθυμία του ασθενούς και η καταλληλότητά του για χειρουργείο. Εάν ο ασθενής δεν είναι χειρουργικός υποψήφιος ή δεν επιθυμεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή έχει χαμηλό προσδόκιμο ζωής λόγω πολλαπλών συννοσηροτήτων, η παρακολούθηση δεν ενδείκνυται. Η πλειοψηφία των ανωτέρω κατευθυντήριων γραμμών αφορά αποκλειστικά τη διαχείριση των βλεννοπαραγωγών κυστικών νεοπλασμάτων, δηλαδή των MCN και IPMN, που αποτελούν και το επίκεντρο της εργασίας. Άλλωστε τα SCN δεν απαιτούν επιτήρηση, καθώς ο κίνδυνος κακοήθειας θεωρείται ουσιαστικά μηδενικός, ενώ η χειρουργική εκτομή συνιστάται κλασικά για όλα τα SPN και cNET >2 εκατοστά.

4.1. IPMN

Σχετικά με τα IPMN, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά το 2006 στην πόλη Σεντάι της Ιαπωνίας και πρότειναν τη χειρουργική αφαίρεση όλων των MD-IPMN στους ασθενείς που είναι κατάλληλοι για χειρουργείο. Η διαχείριση των BD-IPMN ήταν δύσκολη λόγω του ότι υψηλό ποσοστό αφορούσε καλοήθεις βλάβες. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες 'Fukuoka 2012' αναθεώρησαν τις ενδείξεις χειρουργείου και την παρακολούθηση των BD-IPMN, ενώ εισήχθησαν για πρώτη φορά οι μοριακοί βιοδείκτες για την ορθότερη διαφοροποίηση τους. Περιλάμβαναν επιπρόσθετα τις έννοιες "ανησυχητικά σημεία" (Worrisome Features-WF) και "σημεία υψηλού κινδύνου" (High Risk Stigmata-HRS), οι οποίες αντιστοιχούν στις "σχετικές" και "απόλυτες" ενδείξεις για χειρουργείο, στις οποίες γίνεται λόγος στις Ευρωπαϊκές οδηγίες.^{40,41} Οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες Fukuoka 2016 καθόρισαν τον όρο "κακοήγη IPMN" σε αυτά με υψηλόβαθμη δυσπλασία ή παρουσία διηθητικού καρκινώματος, ενώ τόνισαν την παρουσία τοιχωματικού όζου ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη κακοήθειας, με όριο τα 5 χιλιοστά. Προστέθηκαν επιπλέον

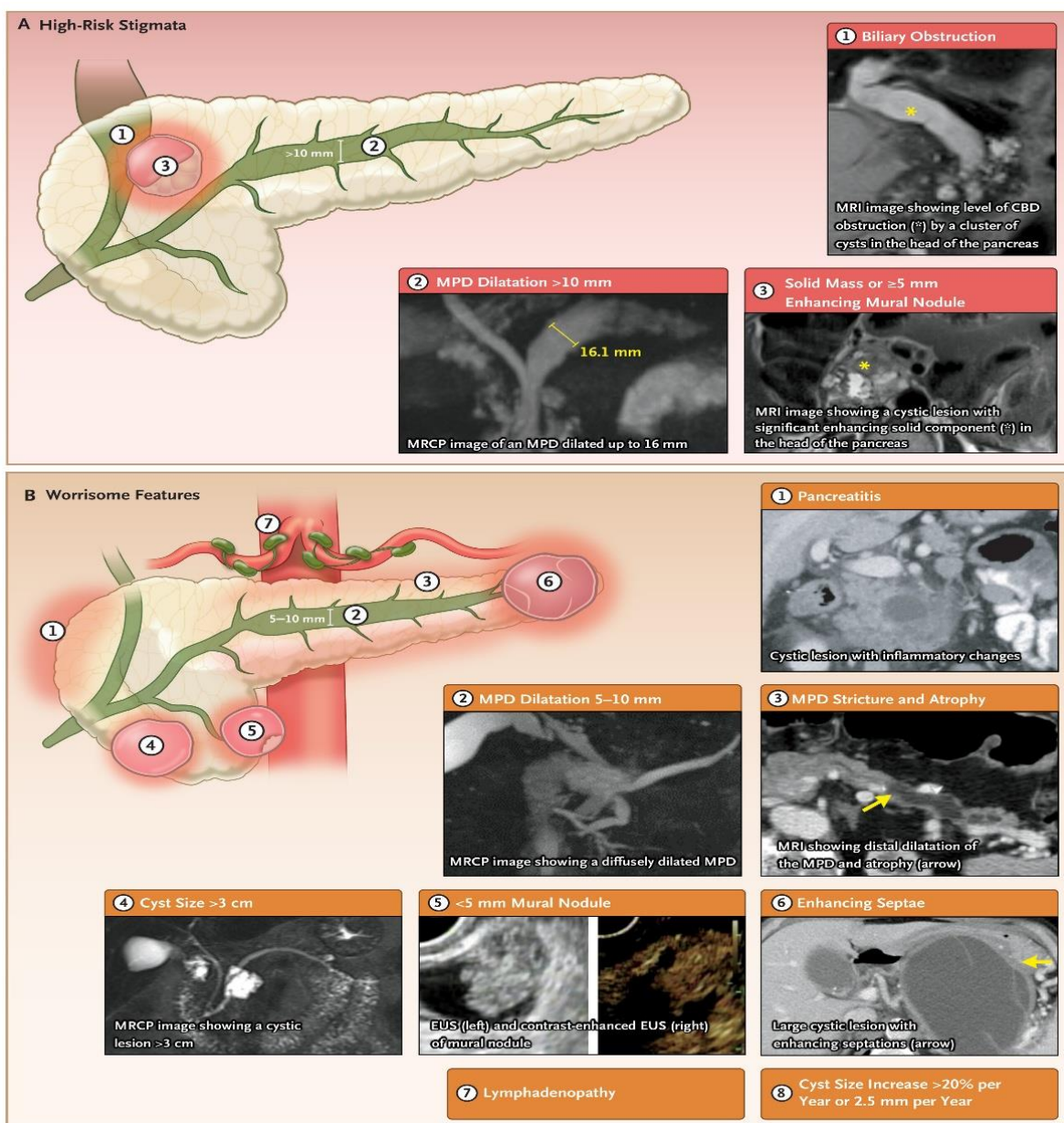
παράγοντες, όπως τα αυξημένα επίπεδα καρκινικού αντιγόνου 19-9 (CA 19-9) και ο ταχύς ρυθμός αύξησης της κύστης ως WF, ενώ η παρουσία αποφρακτικού ικτέρου και η διάταση του κύριου παγκρεατικού πόρου πάνω από τα 10 χιλιοστά ως HRS. Σχετικά με τα BD-IPMN, πρότειναν μια πιο συντηρητική προσέγγιση με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση, λόγω της υψηλής συχνότητας ταυτόχρονης εμφάνισης PDAC. Οι τελευταίες διεθνείς οδηγίες δημοσιεύθηκαν το 2024 μετά από συνάντηση ειδικών στο Κιότο της Ιαπωνίας και περιλαμβάνουν αναθεωρημένα HRS/WF και πρωτόκολλα παρακολούθησης, ενώ εντάσσουν την αξιολόγηση μοριακών βιοδεικτών στο κυστικό υγρό. Νέες προσθήκες αποτελούν η πρωτοδιάγνωση σακχαρώδους διαβήτη ή επιδείνωση προϋπάρχοντος και ο ρυθμός αύξησης της κύστης ≥ 2.5 χιλιοστά ανά έτος ως WF. Συνοπτικά, σύμφωνα με αυτές, η χειρουργική αφαίρεση ενός IPMN πρέπει να εξετάζεται εάν υπάρχει κάποιο από τα HRS: (1) διάταση του κύριου παγκρεατικού πόρου ≥ 10 χιλιοστά, (2) παρουσία τοιχωματικού όζου που ενισχύεται με το σκιαγραφικό ≥ 5 χιλιοστά (Εικόνα 12) ή συμπαγούς στοιχείου εντός της κύστης, (3) ύποπτη ή θετική κυτταρολογική εξέταση, εάν αυτή έχει ληφθεί, ή (4) αποφρακτικός ίκτερος που οφείλεται σε κύστη που εντοπίζεται στην κεφαλή του παγκρέατος. Το χειρουργείο πρέπει επίσης να εξετάζεται σε ασθενείς με πολλαπλά WF, τα οποία είναι τα εξής: (1) εμφάνιση επεισοδίου οξείας παγκρεατίτιδας, (2) αυξημένα επίπεδα CA19-9 στον ορό, (3) πρωτοδιάγνωση σακχαρώδους διαβήτη ή επιδείνωση προϋπάρχοντος εντός του τελευταίου έτους, (4) μέγεθος κύστης ≥ 30 χιλιοστά, (5) τοιχωματικός όζος που ενισχύεται με το σκιαγραφικό < 5 χιλιοστά, (6) πεπαχυσμένο τοίχωμα της κύστης, (7) διάταση του κύριου παγκρεατικού πόρου ≥ 5 και < 10 χιλιοστά, (8) απότομη αλλαγή της διαμέτρου του παγκρεατικού πόρου με περιφερική ατροφία του παγκρεατικού παρεγχύματος, (9) παρουσία λεμφαδενοπάθειας και (10) ρυθμός αύξησης της κύστης ≥ 2.5 χιλιοστά ανά έτος (Εικόνα 13). Φάνηκε μάλιστα πως η παρουσία πολλαπλών WF έχει αθροιστική επίδραση στον κίνδυνο για HGD/ IC.^{27,42} Στη μελέτη των Zelga και συνεργατών αναφέρεται ότι ο κίνδυνος για HGD/IC αυξάνεται παράλληλα με τον αριθμό των WF, σε 22%, 34% και 59% με την παρουσία ενός, δύο και τριών WF, αντίστοιχα, και φτάνει στο 100% σε ασθενείς με τέσσερα ή περισσότερα WF.⁴³ Επιπρόσθετα, το ενδεχόμενο της χειρουργικής εκτομής θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με τουλάχιστον ένα WF που είναι νέοι και κατάλληλοι για χειρουργείο, καθώς και σε ασθενείς με επανειλημμένα επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας, τα οποία επηρεάζουν την ποιότητα ζωής (Πίνακας 3).²⁷



Εικόνα 12: Τοιχωματικός όζος σε EUS που σταδιακά προσλαμβάνει σκιαγραφικό²⁷

Πίνακας 3: Ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση IPMN (διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες του 2024)²⁷

≥ 1 HRS	≥ 2 WF ή ≥ 1 WF σε νέους ή επανειλημμένα επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας
• Διάταση MPD ≥ 10 mm • Ενισχυόμενος τοιχωματικός όζος ≥ 5 mm ή συμπαγές στοιχείο • Ύποπτη ή θετική κυτταρολογική • Αποφρακτικός ίκτερος	• Οξεία παγκρεατίτιδα • Αυξημένο CA 19-9 • Νεοεμφανιζόμενος ή επιδεινούμενος σακχαρώδης διαβήτης • Μέγεθος ≥ 30 mm • Ενισχυόμενος τοιχωματικός όζος < 5 mm • Πεπαχυσμένο τοίχωμα • Διάταση MPD ≥ 5 και < 10 mm • Απότομη αλλαγή διαμέτρου MPD με ατροφία του περιφερικού παγκρέατος • Λεμφαδενοπάθεια • Ρυθμός αύξησης κύστης ≥ 2.5 mm/έτος



Εικόνα 13: HRS και WF⁴⁴

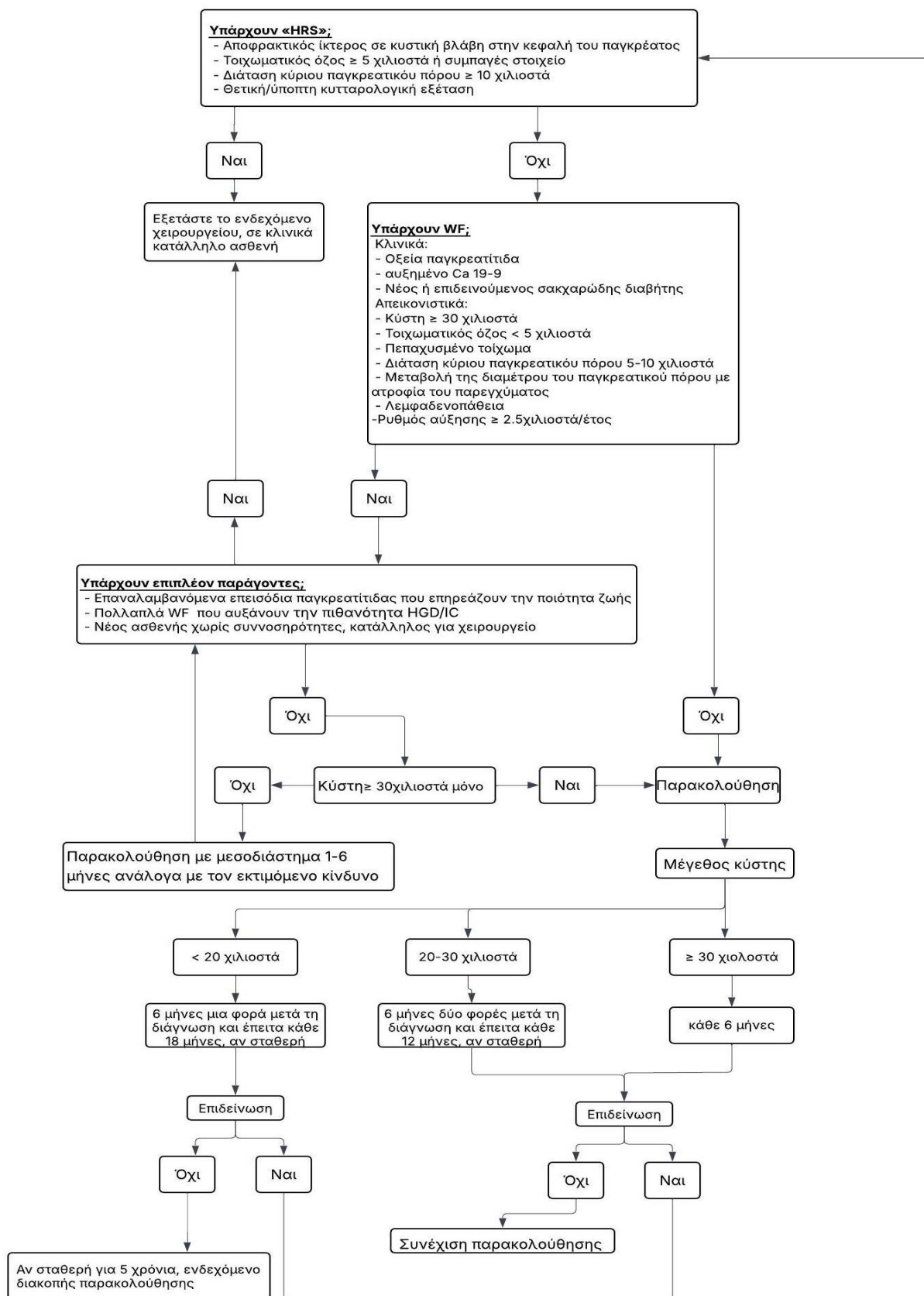
Για την παρακολούθηση των BD-IPMN που δεν πληρούν τα κριτήρια για χειρουργική εκτομή, η σύσταση ποικίλλει ανάλογα με το μέγεθος της κύστης. Προτείνεται αρχικά μια επαναληπτική απεικόνιση στους 6 μήνες από την αρχική διάγνωση όλων των IPMN και έπειτα κάθε 18 μήνες για όσα έχουν μέγεθος < 20 χιλιοστά, κάθε 12 μήνες για αυτά με μέγεθος 20-30 χιλιοστά, και κάθε 6 μήνες για τα IPMN ≥ 30 χιλιοστά. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι η εξέταση εκλογής, μιας και είναι μη επεμβατική και δεν ενέχει τον κίνδυνο της ακτινοβολίας, ωστόσο λόγω του υψηλού κόστους και της διαθεσιμότητας μπορεί να αντικατασταθεί από το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) ή την αξονική τομογραφία (Multi-Detector Computer Tomography-MDCT) ανάλογα με τη διαθεσιμότητα και την εμπειρία του κάθε κέντρου. Η

απεικόνιση θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φυσική εξέταση και τον έλεγχο καρκινικών δεικτών CA 19-9 και CEA στον ορό, καθώς και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης A1c (HbA1c). Γενικά η παρακολούθηση είναι ισόβια, λαμβάνοντας σαφώς υπόψη την κατάσταση της υγείας και το προσδόκιμο του κάθε ασθενούς. Σε μικρά BD-IPMN < 20 χιλιοστά που παραμένουν σταθερά σε μέγεθος και δεν εμφανίζουν WF μετά από τουλάχιστον 5 χρόνια επιτήρησης και εξατομικευμένη συζήτηση με τον ασθενή, θα μπορούσε να εξεταστεί η διακοπή της. Τα παραπάνω συνοψίζονται σχηματικώς σε μορφή αλγορίθμου στην Εικόνα 14. Όσον αφορά τα χειρουργηθέντα IPMN συστήνεται επίσης επιτήρηση, τόσο για τον κίνδυνο υποτροπής, όσο και για τον κίνδυνο ανάπτυξης σύγχρονου καρκίνου στο εναπομένον πάγκρεας και η μέθοδος παρακολούθησης είναι ίδια όπως παραπάνω. Το μεσοδιάστημα της μετεγχειρητικής παρακολούθησης εξαρτάται από την ιστολογική εξέταση της παγκρεατεκτομής. Για τους ασθενείς με διηθητικό καρκίνωμα, η παρακολούθηση είναι η ίδια με αυτήν του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος. Για αυτούς με υψηλόβαθμη δυσπλασία (HGD) ή θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παγκρέατος προτείνεται παρακολούθηση κάθε 6 μήνες, ενώ για όλους τους υπόλοιπους ετησίως.²⁷

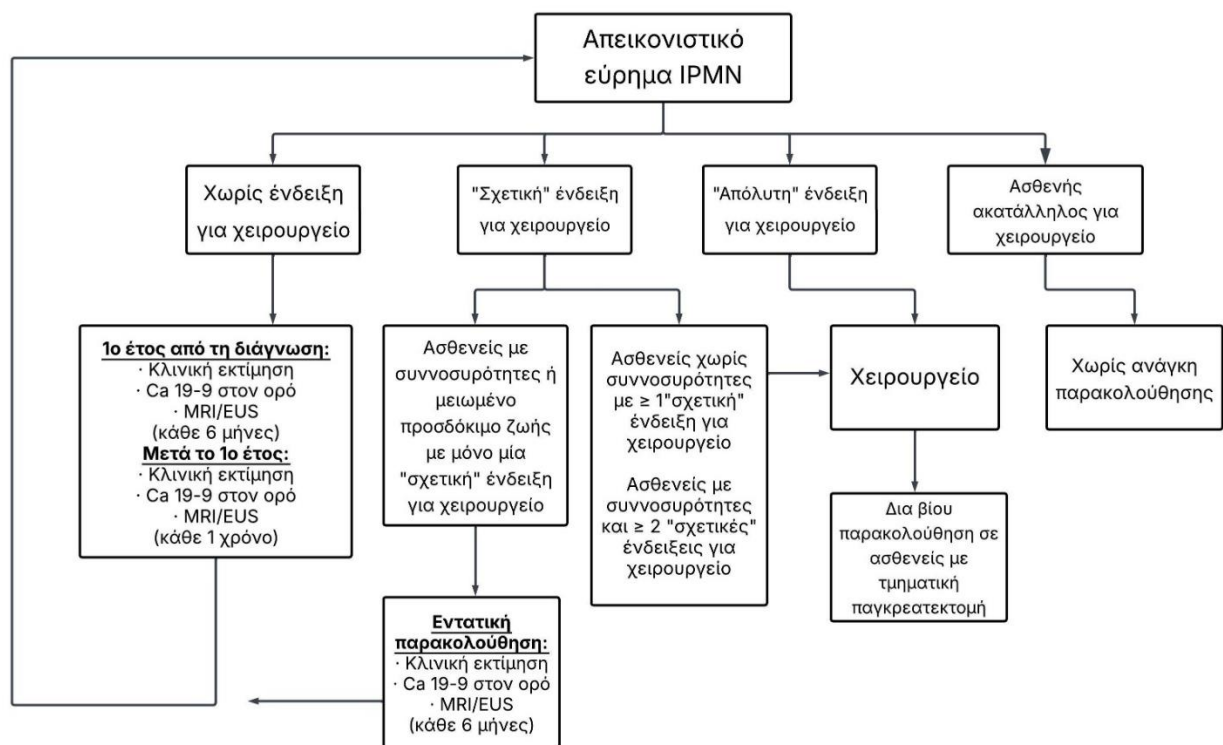
Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν χειρουργική εκτομή των IPMN σε όλους τους ασθενείς που είναι κατάλληλοι για χειρουργείο και παρουσιάζουν τουλάχιστον μία "απόλυτη ένδειξη". "Απόλυτες" ενδείξεις αποτελούν η θετική κυτταρολογική εξέταση για καρκίνωμα ή υψηλόβαθμη δυσπλασία (HGD), η παρουσία προσλαμβανόμενου τοιχωματικού όζου με μέγεθος ≥ 5 χιλιοστά, η διάταση του κύριου παγκρεατικού πόρου ≥ 10 χιλιοστά και η εμφάνιση αποφρακτικού ίκτερου λόγω της κύστης. Χειρουργική αντιμετώπιση προτείνεται επιπρόσθετα σε ασθενείς που παρουσιάζουν τουλάχιστον δύο "σχετικές ενδείξεις" για χειρουργείο, καθώς και σε ασθενείς χωρίς σημαντικές συννοσηρότητες με τουλάχιστον μία "σχετική ένδειξη". Αυτές είναι η διάταση του MPD μεταξύ 5 και 9,9 χιλιοστών, διάμετρος κύστης ≥ 40 χιλιοστά, ρυθμός αύξησης ≥ 5 χιλιοστά ανά έτος, επίπεδα CA 19.9 > 37 U/mL, νέα εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη, παρουσία τοιχωματικού όζου < 5 χιλιοστά, καθώς και επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας που αποδίδεται στην κύστη. Σχετικά με την παρακολούθηση, μετά από τμηματική παγκρεατεκτομή προτείνεται να διαρκεί δια βίου, όσο οι ασθενείς παραμένουν κατάλληλοι για νέο χειρουργείο. Θα πρέπει να περιλαμβάνει κλινική εκτίμηση, μέτρηση των επιπέδων του CA 19.9 στον ορό και απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (MRI) ή/και ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS). Το διάστημα που θα πρέπει να πραγματοποιείται είναι κάθε έξι μήνες για τα πρώτα δύο έτη και έπειτα σε ετήσια βάση, όταν το χειρουργικό παρασκεύασμα παρουσιάζει υψηλόβαθμη δυσπλασία ή πρόκειται για MD-IPMN. Σε κάθε άλλη περίπτωση, όταν δηλαδή πρόκειται BD-IPMN ή χαμηλόβαθμη δυσπλασία, καθώς και σε

ανεγχείρητα IPMN που δεν πληρούν καμία "απόλυτη" ή "σχετική" ένδειξη χειρουργείου, συστήνεται να γίνεται επιτήρηση κάθε έξι μήνες για τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια μία φορά ετησίως. Σαφώς, στους ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργείο, δεν απαιτείται παρακολούθηση (Εικόνα 15).¹²

Η απόφαση για το είδος της χειρουργικής επέμβασης βασίζεται τόσο στα ευρήματα της προεγχειρητικής απεικόνισης (συμπεριλαμβανομένων των HRS), όσο και στα διεγχειρητικά κατά τη διάρκεια ταχείας βιοψίας (frozen section). Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία για διηθητικό καρκίνωμα, συνιστάται η διενέργεια ογκολογικού χειρουργείου με λεμφαδενικό καθαρισμό. Αντίθετα, όταν η βλάβη θεωρείται μη διηθητική, μπορεί να εφαρμοστούν πιο περιορισμένες επεμβάσεις με διατήρηση γειτονικών οργάνων. Η επιλογή της προσέγγισης της παγκρεατεκτομής, ανοιχτά, λαπαροσκοπικά ή με ρομποτική βασίζεται στην εμπειρία του κάθε κέντρου. Οι ενδείξεις για ριζική ή συντηρητική χειρουργική επέμβαση είναι κοινές για όλα τα είδη των IPMN.²⁷



Εικόνα 14: Προτεινόμενος αλγόριθμος διαχείρισης IPMN με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες του 2024²⁷



Εικόνα 15: Προτεινόμενος αλγόριθμος διαχείρισης IPMN με βάση τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2018¹²

4.2. MCN

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της AGA του 2015 σχετικά με τη διάγνωση και διαχείριση ασυμπτωματικών παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων, μπορεί να μην εστιάζουν ειδικά στα MCN, αλλά παρέχουν συστάσεις γενικά για όλες τις ασυμπτωματικές κύστες. Προτείνουν παρακολούθηση με MRI για κύστες μικρότερες από 30 χιλιοστά, χωρίς συμπαγές στοιχείο ή διατεταμένο παγκρεατικό πόρο. Αν παραμένουν αμετάβλητες, η παρακολούθηση συστήνεται να γίνεται μία φορά τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια κάθε δύο, για συνολικά πεντε χρόνια. Για τις κύστες που έχουν τουλάχιστον δύο χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, όπως συμπαγές στοιχείο, διάταση του παγκρεατικού πόρου ή μεγαλύτερο μέγεθος από 30 χιλιοστά, πρέπει να γίνεται περαιτέρω διερεύνηση με EUS-FNA. Αν από αυτό δεν προκύπτουν ανησυχητικά ευρήματα, τότε η παρακολούθηση συνεχίζεται μετά τον πρώτο χρόνο και έπειτα κάθε διετία. Για τους ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργείο ή με κύστες που παραμένουν αμετάβλητες μετά από πέντε έτη, η παρακολούθηση μπορεί να διακοπεί. Αν σε μία κύστη συνυπάρχει το συμπαγές στοιχείο με τη διάταση του παγκρεατικού πόρου ή προκύπτουν ευρήματα υψηλού ρίσκου από το EUS-FNA, προτείνουν τη χειρουργική εκτομή. Μετεγχειρητικά γίνεται σύσταση για MRI ανά δύο χρόνια εφόσον ιστολογικά υπάρχει

υψηλόβαθμη δυσπλασία ή διηθητικό καρκίνωμα, ειδάλλως αποκλείουν την περαιτέρω παρακολούθηση.⁴⁵

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ACG του 2018, για τα ασυμπτωματικά MCN συστήνεται παρακολούθηση ιδανικά με MRCP. Αν ο ασθενής αδυνατεί ή δεν επιθυμεί τη μαγνητική, μπορεί εναλλακτικά να χρησιμοποιηθεί το EUS. Η διάρκεια και η συχνότητα παρακολούθησης δεν προσδιορίζονται σαφώς. Αν κατά τη διάρκεια της επιτήρησης εμφανιστεί νέος ή επιδεινούμενος σακχαρώδης διαβήτης ή αυξηθεί το μέγεθος >3 χιλιοστά ανά έτος, τότε απαιτείται άμεση επαναξιολόγηση με MRI ή EUS ± FNA. Το ίδιο ισχύει σε περιπτώσεις εμφάνισης συμπτωμάτων από την κύστη, όπως αποφρακτικός ίκτερος ή οξεία παγκρεατίτιδα, αύξησης του Ca 19-9, εμφάνισης ύποπτων απεικονιστικών ευρημάτων, όπως τοιχωματικού όζου ή συμπαγούς στοιχείου, διάτασης του κύριου παγκρεατικού πόρου >5 χιλιοστά ή αύξησης μεγέθους ≥ 30 χιλιοστά. Δεν κάνουν λόγο για ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης, αλλά συστήνουν την παραπομπή των ασθενών σε εξειδικευμένα κέντρα για διεπιστημονική προσέγγιση.⁹

Τέλος, οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν παρακολούθηση για τα ασυμπτωματικά MCN, που είναι μικρότερα από 40 χιλιοστά και δεν εμφανίζουν τοιχωματικό όζο. Η παρακολούθηση προτείνεται να γίνεται με MRI και/ή EUS κάθε 6 μήνες για τον πρώτο χρόνο και έπειτα ετησίως, για όσο ο ασθενής είναι κατάλληλος για χειρουργείο. Για τα MCN που είναι πάνω 40 χιλιοστά, προκαλούν συμπτώματα ή έχουν τοιχωματικό όζο, συστήνουν χειρουργική εκτομή.¹²

Εν κατακλείδι, η επιλογή χειρουργικής ή συντηρητικής διαχείρισης των MCN όσο και των IPMN απαιτεί εξατομικευμένη εκτίμηση, ιδανικά στα πλαίσια διεπιστημονικού συμβουλίου, ενσωματώνοντας κλινικά, απεικονιστικά και ιστολογικά δεδομένα. Η σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών κατευθυντήριων γραμμών για τα MCN σχετικά με την επιτήρηση και τις ενδείξεις χειρουργείου συνοψίζεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Σύγκριση κατευθυντήριων γραμμών για διαχείριση των MCN³⁸

	Ευρωπαϊκές Οδηγίες (2018)	Οδηγίες ACG (2018)	Οδηγίες AGA (2015)
Παρακολούθηση	MCN < 40 χιλιοστά, χωρίς παράγοντες κινδύνου και συμπτώματα: MRI ή EUS κάθε 6 μήνες για τον πρώτο χρόνο και μετά ετησίως, όσο είναι κατάλληλοι για χειρουργείο.	Παρακολούθηση ασυμπτωματικών κύστεων. Αν εμφανιστεί νέος/επιδεινούμενος ΣΔ ή αύξηση >3 χιλιοστά/έτος → MRI ή EUS ± FNA.	MRI κατά το πρώτο έτος και στη συνέχεια κάθε 2 έτη για 5 χρόνια σε κύστεις <30 χιλιοστά, χωρίς συμπαγές στοιχείο ή διατεταμένο παγκρεατικό πόρο, και υψηλού ρίσκου ευρήματα από EUS-FNA.
Ένδειξη για εκτομή ή παραπομπή σε διεπιστημονική ομάδα	MCN ≥ 40 χιλιοστά, παρουσία συμπτωμάτων ή τοιχωματικού όζου ανεξαρτήτως μεγέθους.	MCN > 30 χιλιοστά, MCN με τοιχωματικό όζο ή συμπαγές στοιχείο, παγκρεατικός πόρος > 5 mm, ίκτερος/παγκρεατίτιδα, αυξημένο CA 19-9, HGD ή IC στην κυτταρολογική	MCN με συμπαγές στοιχείο και διατεταμένο παγκρεατικό πόρο ή υψηλού ρίσκου σημεία από EUS/FNA.
Παρακολούθηση μετά από χειρουργείο	Δεν παρέχονται δεδομένα.	Δεν απαιτείται παρακολούθηση για MCN χωρίς κακοήθεια.	Δεν απαιτείται παρακολούθηση σε MCN χωρίς HGD ή κακοήθεια.

Κεφάλαιο 5. Μέθοδοι διάγνωσης

Η διάγνωση των παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων αποτελεί μία πολυδιάστατη και πολύπλοκη διαδικασία, για την οποία συνεκτιμώνται κλινικά, απεικονιστικά, ενδοσκοπικά, κυτταρολογικά και μοριακά δεδομένα. Η σωστή ταξινόμηση, η αναγνώριση του κακοήθους δυναμικού και η κατάλληλη στρατηγική διαχείρισης τους προϋποθέτουν πλήρη και τεκμηριωμένη διαγνωστική προσέγγιση και ευτυχώς διαθέτουμε μια πληθώρα τεχνικών στη φάρέτρα μας.

5.1. Απεικονιστικές μέθοδοι

Σήμερα, οι παγκρεατικές κύστες μπορούν να ανιχνευθούν με τις περισσότερες τεχνικές απεικόνισης (διακοιλιακό υπερηχογράφημα - US, αξονική τομογραφία - MDCT, μαγνητική τομογραφία με μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία - MRI/MRCP), αλλά για τον λεπτομερέστερο χαρακτηρισμό τους απαιτούνται η CT ή/και η MRI. Η MRI/MRCP, χάρη στην εξαιρετική της ανάλυση αντίθεσης των μαλακών ιστών και την υψηλή ευαισθησία στα στατικά υγρά σε T2w ακολουθία, είναι η καλύτερη τεχνική απεικόνισης για την αξιολόγηση της επικοινωνίας με τον κύριο παγκρεατικό πόρο, που αποτελεί βασικό στοιχείο για τον χαρακτηρισμό μιας κύστης. Η CT υπερτερεί στην ανάδειξη επασβεστώσεων, όταν υπάρχει υποψία κακοήθους εξαλλαγής της κυστικής βλάβης ή σύγχρονος καρκίνος του παγκρέατος, οπότε και απαιτείται σταδιοποίηση με αξιολόγηση της συμμετοχής των γειτονικών αγγειακών δομών, περιτοναϊκών εμφυτεύσεων ή απομακρυσμένων μεταστάσεων, καθώς και σε υποψία μετεγχειρητικής υποτροπής καρκίνου του παγκρέατος. Επιπλέον, σε αυτούς που αδυνατούν να υποβληθούν σε MRI μιας και απαιτείται κάποιος βαθμός ακινησίας κατά τη διάρκεια της, όπως παραδείγματος χάριν ηλικιωμένοι ή μη συνεργάσιμοι ασθενείς, η πολυτομική CT με δυνατότητα πολυεπίπεδης ανασύνθεσης αποτελεί αξιόπιστη εναλλακτική επιλογή. Η διαγνωστική τους ακρίβεια κυμαίνεται από 73 έως 81% για την MRI και 75% έως 78% για την CT, αντίστοιχα.^{46,47}

Εκτός από τις κλασικές απεικονιστικές μεθόδους, σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί στον τομέα της ραδιομικής (radiomics), η οποία αφορά την ανάλυση μεγάλου αριθμού χαρακτηριστικών από ακτινολογικές εικόνες, μη αντιληπτών από το ανθρώπινο μάτι, χρησιμοποιώντας αλγόριθμους. Επιτρέπει την εξαγωγή ποσοτικών χαρακτηριστικών από μεμονωμένα εικονοστοιχεία (pixels) των CT ή MRI σε χωρικό και χρονικό επίπεδο, δημιουργώντας ένα λεπτομερές ψηφιακό αποτύπωμα μιας κύστης. Σε συνδυασμό με την τεχνητή νοημοσύνη, η ραδιομική μπορεί να συμβάλει τόσο στη διαφοροδιάγνωση των

παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων, όσο και στη διαστρωμάτωση του κινδύνου εξαλλαγής, ιδιαίτερα για τα IPMN, και σε αυτούς του δύο στόχους επικεντρώνονται οι περισσότερες μελέτες. Όπως σε αυτή των Dmitriev και συνεργατών του, όπου αναφέρεται ακρίβεια 83,6% στη διάκριση μεταξύ IPMN, MCN, SCA και συμπαγών νεοπλασμάτων, ενώ η ακρίβεια για τον εντοπισμό IPMN έφτασε το 93,2–95,9%.⁴⁸ Επιπροσθέτως, ο συνδυασμός της ραδιομικής με κλινικές παραμέτρους φαίνεται να βελτιώνει περαιτέρω την ακρίβεια, όπως φάνηκε στη μελέτη των Cui και συνεργατών, που χρησιμοποιήθηκε ένα προγνωστικό μοντέλο που συνδυάζει εννέα ραδιομικά χαρακτηριστικά με κλινικά δεδομένα με ευαισθησία στο 95% και ειδικότητα στο 73%.⁴⁹ Η ραδιομική, επομένως, αποτελεί μια ελπιδοφόρα, μη επεμβατική μέθοδο στη διαχείριση των παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων. Παρόλα αυτά, εφαρμόζεται σε περιορισμένα εξειδικευμένα κέντρα και κατά βάση στο πλαίσιο κλινικών μελετών, καθώς απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση για την τυποποίηση συγκεκριμένων πρωτοκόλλων.

5.2. Ενδοσκοπικές μέθοδοι

5.2.1. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS)

Αποτελεί συμπληρωματική μέθοδο απεικόνισης στις ανωτέρω, που κερδίζει συνεχώς έδαφος, παρουσιάζει ωστόσο και αυτή κάποιες αδυναμίες στον ακριβή χαρακτηρισμό. Συστήνεται να γίνεται όταν μια κυστική βλάβη εμφανίζει ύποπτα κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά κατά το αρχικό στάδιο διερεύνησης. Τα ποσοστά χαρακτηρισμού των παγκρεατικών κυστών σε σύγκριση με την CT ή την MRI είναι ποικίλα και υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση ανάλογα με τον χειριστή. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Hesse et al., η σύγκριση διαδοχικών EUS και MRI σε ασθενείς με IPMN ανέδειξε μια μέση διαφορά στο μέγεθος τους της τάξης των 0.55 χιλιοστών, η οποία μπορεί να επηρεάσει κρίσιμα τη λήψη αποφάσεων, ιδιαίτερα όταν το μέγεθος πλησιάζει τα όρια χειρουργικών ενδείξεων.⁵⁰

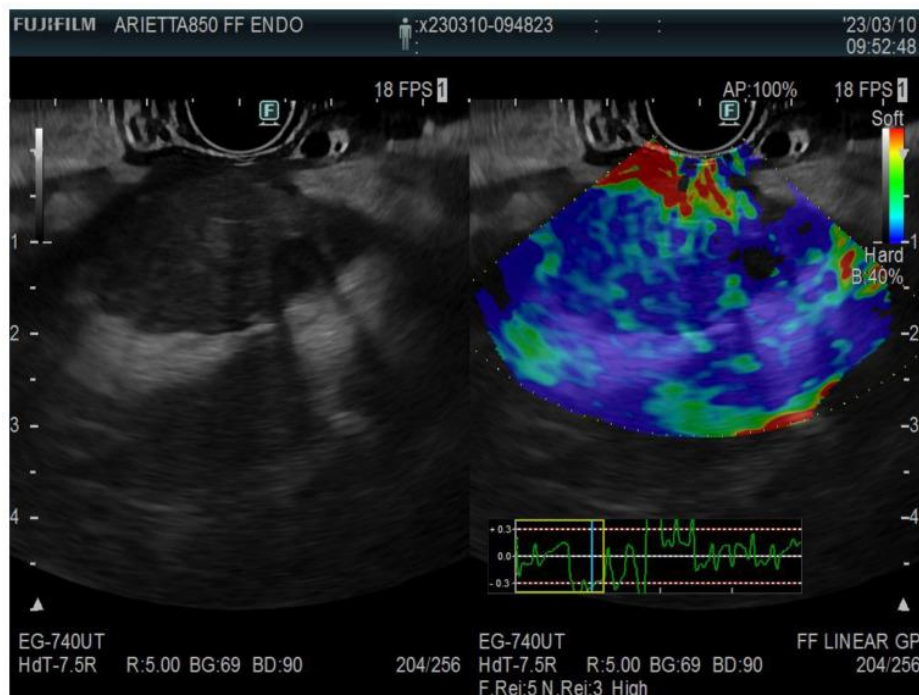
5.2.2. Ενδοσκοπικό υπεροχογράφημα με χρήση σκιαγραφικού μέσου (Contrast-enhanced Harmonic EUS- CH-EUS)

Πρόκειται πρακτικά για ενδοφλέβια χορήγηση μικροφουσαλίδων, που ενισχύει την οπισθοσκέδαση των σημάτων του υπερήχου από το αίμα παρέχοντας καλύτερη απεικόνιση του αγγειακού μοτίβου των εκάστοτε βλαβών και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να διακρίνει αποτελεσματικότερα τους διαφορετικούς τύπους των παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων με βάση τα πρότυπο αγγειώσής τους.⁵¹ Αναλυτικότερα, η μελέτη των Caglià και συνεργατών έδειξε ότι το CH-EUS παρουσιάζει ευαισθησία που κυμαίνεται από 60% έως

100% και ειδικότητα που κυμαίνεται από 75% έως 92,9% στη διάγνωση των κακοήθων κύστεων και συγκεκριμένα, στην ανάδειξη τοιχωματικού όζου που αποτελεί HRS. Υπερτερούσε σημαντικά έναντι του συμβατικού EUS, με ειδικότητα 75% έναντι 40% και ακρίβεια 84% έναντι 64%. Επιπλέον, κατά την αξιολόγηση της διαγνωστικής τους απόδοσης, το CH-EUS εμφάνισε υψηλότερη AUROC (0,93) σε σύγκριση με το συμβατικό EUS (0,84) γεγονός που δείχνει ότι παρέχει καλύτερη διαφοροποίηση μεταξύ κακοήθων και μη κύστεων. Συνεπώς, το CH-EUS ενισχύει την ανίχνευση παθολογικών αλλοιώσεων κυρίως σε μικροαγγειακό επίπεδο, ενισχύοντας την εντοπιστική ικανότητα ακόμη και για μικρές περιοχές νεοαγγείωσης, καθιστώντας το ανώτερο από το συμβατικό EUS στην ακριβή διάγνωση κακοήθων κύστεων.⁵² Ομοίως και στις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνεται να χρησιμοποιείται στην εκτίμηση τυχόν τοιχωματικού όζου, διαφραγμάτων και της αγγείωσης των κύστεων.¹²

5.2.3. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα με ελαστογραφία (EUS elastography)

Εύκολη στη χρήση της με το πάτημα ενός πλήκτρου στην κονσόλα του υπερήχου, φαίνεται να παρέχει επιπλέον πληροφορίες, τουλάχιστον στις συμπαγείς βλάβες μέχρι τώρα. Διακρίνεται στην ελαστογραφία τάσης (strain), στην οποία εκτιμάται η παραμόρφωση των ιστών υπό εφαρμοζόμενη πίεση και στην ελαστογραφία εγκάρσιου κύματος (shear wave), η οποία αξιολογεί την ταχύτητα των κυμάτων που διέρχονται από έναν ιστό (Εικόνα16). Μελέτες έχουν δείξει ότι η strain ελαστογραφία έχει ευαισθησία 91% και ειδικότητα 85% για την ανίχνευση κακοήθων παγκρεατικών βλαβών, ενώ η shear wave 92% και 89% αντίστοιχα. Τα υψηλά αυτά ποσοστά σε συνδυασμό με την ευκολία στη χρήση της, την καθιστούν χρήσιμο επιπρόσθετο εργαλείο και στον χαρακτηρισμό των κυστικών βλαβών.^{53,54}

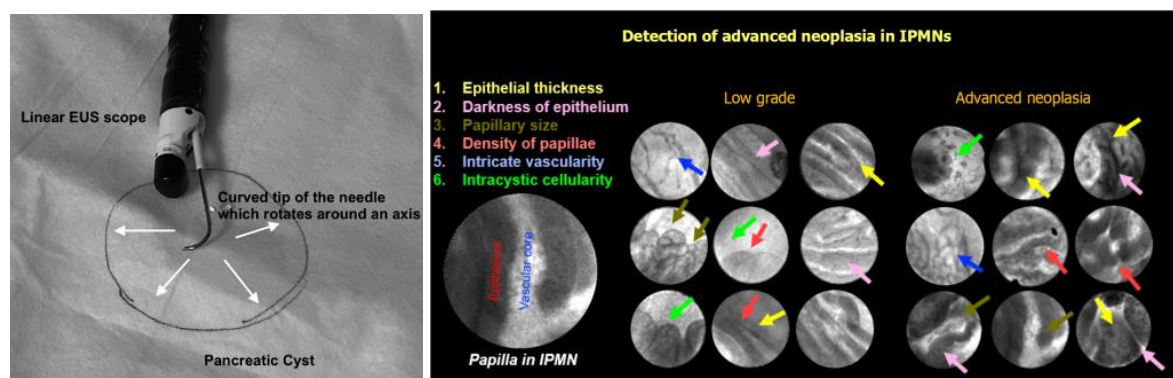


Εικόνα 16: EUS ελαστογραφική εικόνα αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος, που δείχνει ένα ετερογενές, κυρίως μπλε χρώμα, που αντιστοιχεί στις περιοχές με έντονη κυτταροβρίθεια και ορισμένες πράσινες περιοχές που αντιστοιχούν σε νεκρωτικό υλικό.⁵⁴

5.2.4. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα με χρήση βελόνας μικροσκοπησης με λέιζερ (EUS-Guided Needle-Based Confocal Laser Endomicroscopy EUS-nCLE)

Ανερχόμενη τεχνική που επιτρέπει την απεικόνιση του επιθηλίου της κύστης για την *in vivo* παθολογοανατομική του εξέταση με τη χρήση ενός καθετήρα μικροσκοπησης που εισάγεται με βελόνα εντός της κύστης κατά τη διάρκεια του EUS. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως η ακρίβεια στο χαρακτηρισμό των παγκρεατικών κυστών κυμαίνεται στο 70–90%.⁵⁵ Για τη διάκριση τους σε βλεννώδεις και μη βλεννώδεις, πρόσφατη μετα-ανάλυση 7 μελετών με 324 ασθενείς ανέφερε ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια στο 85% (95% CI: 71-93%), 99% (95% CI: 90-100%) και 99% (95% CI: 98-100%), αντίστοιχα. Φαίνεται πως είναι σχετικά ασφαλής μέθοδος, με χαμηλά ποσοστά επιπλοκών. Η κύρια επιπλοκή είναι η εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας, που στην ανωτέρω μελέτη το ποσοστό της ήταν στο 1% (95% CI: 0-3%).⁵⁶ Εκτός όμως από τον χαρακτηρισμό των κύστεων, έχει μελετηθεί και η δυνατότητα προσδιορισμού του κινδύνου κακοήθειας με πολύ καλά αποτελέσματα. Αναλύθηκαν διάφορες μεταβλητές, όπως ο υπολογισμός του πάχους και της σκοτεινότητας που εμφανίζει στην απεικόνιση του το επιθηλίου και βρέθηκε ευαισθησία στο 87,5% και ειδικότητα στο 100% (Εικόνα 17).⁵⁷ Το βασικότερο μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η μεγάλη καμπύλη

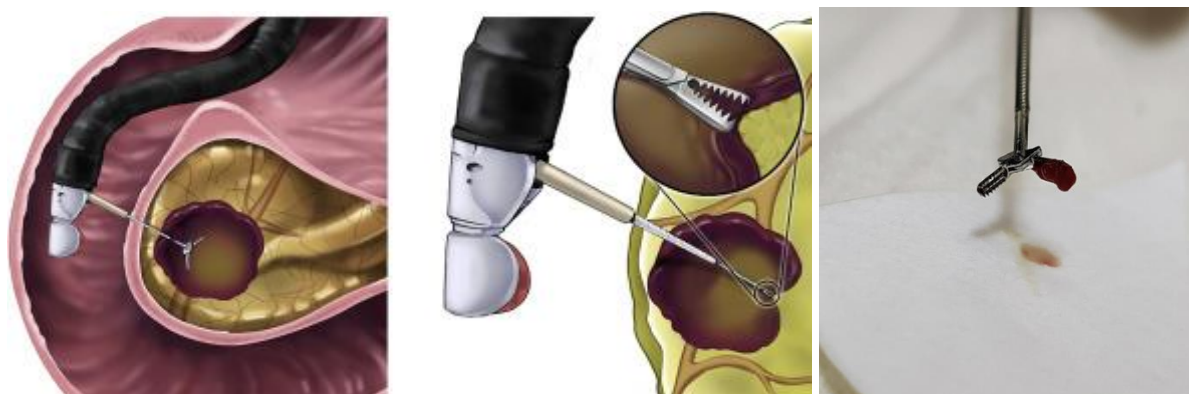
εκμάθησης, ωστόσο η εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης για την αυτόματη αναγνώριση των διάφορων επιθηλιακών προτύπων φαίνεται πως θα βοηθήσει αρκετά.⁵⁸



Εικόνα 17: Καθετήρας nCLE που εξέρχεται μέσω βελόνης από το κανάλι εργασίας του γραμμικού υπερηχοενδοσκοπίου και τα βασικά τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά της.⁵⁹

5.2.5. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα με λήψη βιοψίας μέσω μικρολαβίδας (EUS-guided Through The Needle Microbiopsy EUS-TTNB)

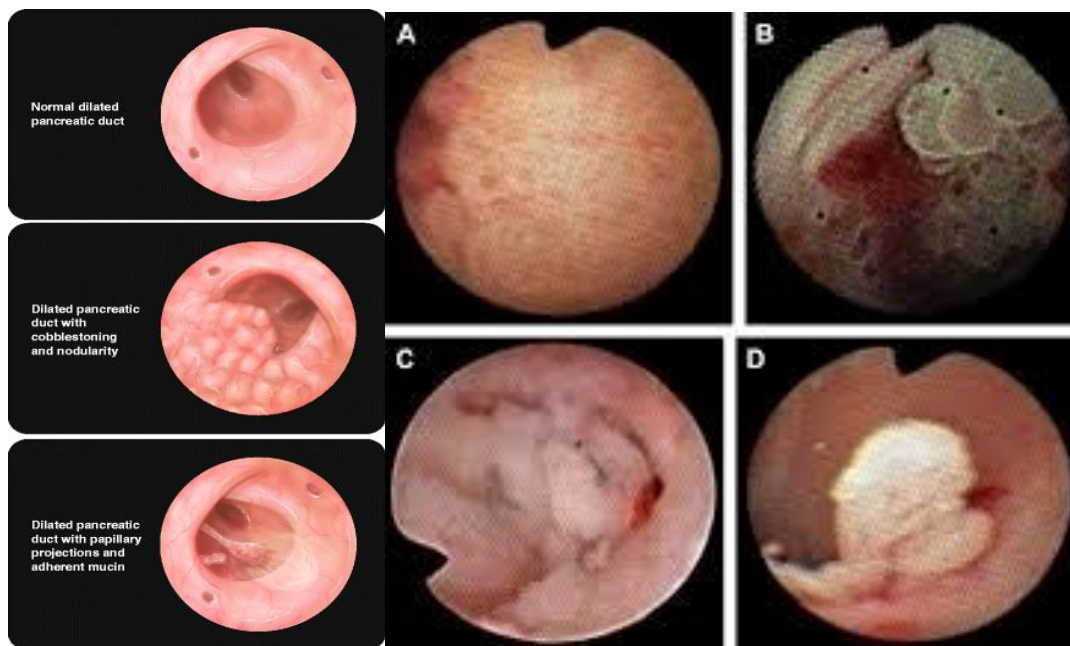
Μια άλλη εξέλιξη του ενδοσκοπικού υπερήχου που επιτρέπει τη λήψη βιοπτικού υλικού από το τοίχωμα των παγκρεατικών κύστεων κατάλληλο για ιστολογική εξέταση, πέραν της κλασικής μέχρι τώρα αναρρόφησης υγρού που επέτρεπε μόνο την κυτταρολογική ανάλυση. Πραγματοποιείται με τη χρήση μια μικρολαβίδας διαμέτρου 0,8 χιλιοστών, η οποία διέρχεται δια μέσω της βελόνης που διαπερνά το τοίχωμα της κύστης και δίνει τη δυνατότητα λήψης δείγματος που περιέχει επιθήλιο και στρώμα, κατάλληλο ακόμη και για ανοσοϊστοχημεία, αυξάνοντας σημαντικά τη διαγνωστική ακρίβεια (Εικόνα 18). Εντούτοις, εξαιτίας της σχετικά υψηλής συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, αυτή η τεχνική δεν χαίρει ευρείας αποδοχής.⁶⁰ Σε προοπτική μελέτη 40 ασθενών από τους Vilas-Boas και συνεργατών, αναφέρεται τεχνική επιτυχία στο 97,5%, με υψηλότερη διαγνωστική απόδοση και ευαισθησία σε σύγκριση με την FNA σε συνδυασμό με κυτταρολογική ανάλυση του υγρού: 72,5% έναντι 27,5% και 76% έναντι 35%, αντίστοιχα. Σε αυτή τη μελέτη περιγράφηκαν μόνο τρία περιστατικά ανεπιθύμητων ενεργειών, τα δύο ήταν επεισόδια αυτοπεριοριζόμενης αιμορραγίας και ένα κοιλιακού άλγους.⁶¹ Σε μια μετα-ανάλυση 11 μελετών με 575 ασθενείς, το EUS-TTNB για την ταξινόμηση των παγκρεατικών κύστεων ως νεοπλασματικών ή μη, είχε ευαισθησία 77% και ειδικότητα 99%, ενώ το 3% των ασθενών εμφάνισε παγκρεατίτιδα και το 4% ενδοκυστική αιμορραγία.⁶² Θα πρέπει λοιπόν να γίνεται πολύ σωστή επιλογή των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτήν την τεχνική και μόνο όταν το αναμενόμενο διαγνωστικό όφελος υπερτερεί του κινδύνου πιθανών επιπλοκών.



Εικόνα 18: EUS-TTNB: σχηματική απεικόνιση της τεχνικής και φωτογραφία της μικρολαβίδας με το βιοψτικό υλικό⁶³

5.2.6. Ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography ERCP)

Ο ρόλος της πλέον είναι σχεδόν αποκλειστικά θεραπευτικός, όπως για παράδειγμα η τοποθέτηση ενδοπροθέσεων ή διαστολών των πόρων, για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που μπορεί να προκύπτουν από τις διάφορες παγκρεατικές κύστεις. Όσον αφορά τη διάγνωση, έχει πλέον περιοριστεί αποκλειστικά στην ανάδειξη της επικοινωνίας μιας κυστικής βλάβης με τον κύριο παγκρεατικό πόρο, όταν όλες οι άλλες τεχνικές έχουν αποτύχει, λόγω του υψηλού ποσοστού επιπλοκών της. Η άμεση παγκρεατοσκόπηση με την είσοδο ενός μικροσκοπικού ενδοσκοπίου από το κανάλι εργασίας του δωδεκαδακτυλοσκοπίου εντός του κύριου παγκρεατικού πόρου μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις για τον προσδιορισμό της θέσης και της έκτασης των MD-IPMN, με σκοπό τον καθορισμό του χειρουργικού πλάνου και της έκτασης της παγκρεατεκτομής (Εικόνα 19). Ακόμη, μπορεί να φανεί βοηθητική στη διαφορική διάγνωση μεταξύ χρόνιας παγκρεατίτιδας και MD-IPMN.¹²



Εικόνα 19: Σχηματική απεικόνιση και ενδοσκοπική εικόνα παγκρεατοσκόπησης IPMN^{64,65}

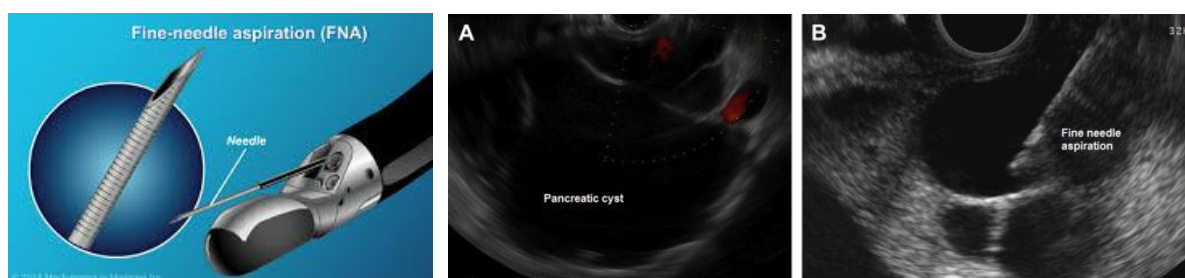
5.2.7. EUS καθοδηγούμενη παγκρεατογραφία με θείο-εξαφθοριούχο

Νεότερη, σε πειραματικό μέχρι στιγμής στάδιο τεχνική, αποτελεί η έγχυση θείου-εξαφθοριούχου (sulfur hexafluoride) εντός της κύστης με σκοπό την εκτίμηση της επικοινωνίας αυτής με τον κύριο παγκρεατικό πόρο. Η μελέτη των Li et al. έδειξε πολύ υψηλή ακρίβεια (96.6%), με ειδικότητα 100% και θετική προγνωστική αξία 100%. Μένει να μελετηθεί περισσότερο ώστε να εκτιμηθεί η ασφάλειά της και η θέση της στη διαγνωστική προσέγγιση των παγκρεατικών κύστεων.⁶⁶

5.2.8. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα με λήψη υγρού δια βελόνης (EUS-FNA)

Μολονότι οι τεχνικές που περιγράφηκαν παραπάνω φαίνονται ελκυστικές και εμφανίζουν εξαιρετικά ποσοστά επιτυχίας στον προσδιορισμό των παγκρεατικών κύστεων, η χρήση τους περιορίζεται σε εξειδικευμένα κέντρα λόγω υψηλού κόστους, καμπύλης εκμάθησης ή ποσοστού επιπλοκών. Η βασική και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος δειγματοληψίας μιας παγκρεατικής κυστικής βλάβης είναι η αναρρόφηση του υγρού διά βελόνης κατευθυνόμενης μέσω ενδοσκοπικού υπερήχου και η περαιτέρω ανάλυση του με σκοπό τον χαρακτηρισμό της (Εικόνα 20). Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες, συστήνεται να γίνεται όταν αναμένεται ότι τα αποτελέσματα θα επηρεάσουν τη θεραπευτική προσέγγιση και να αποφεύγεται όταν έχει ήδη τεκμηριωθεί η διάγνωση μέσω των απεικονιστικών εξετάσεων ή όταν υπάρχει σαφής ένδειξη για χειρουργείο. Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν η απόσταση πάνω από 10 χιλιοστά μεταξύ της κύστης και του ηχοβολέα, η παρουσία αυξημένου κινδύνου

αιμορραγίας λόγω διαταραχής της πηκτικότητας ή η λήψη διπλής αντισταμοπεταλιακής αγωγής.¹²

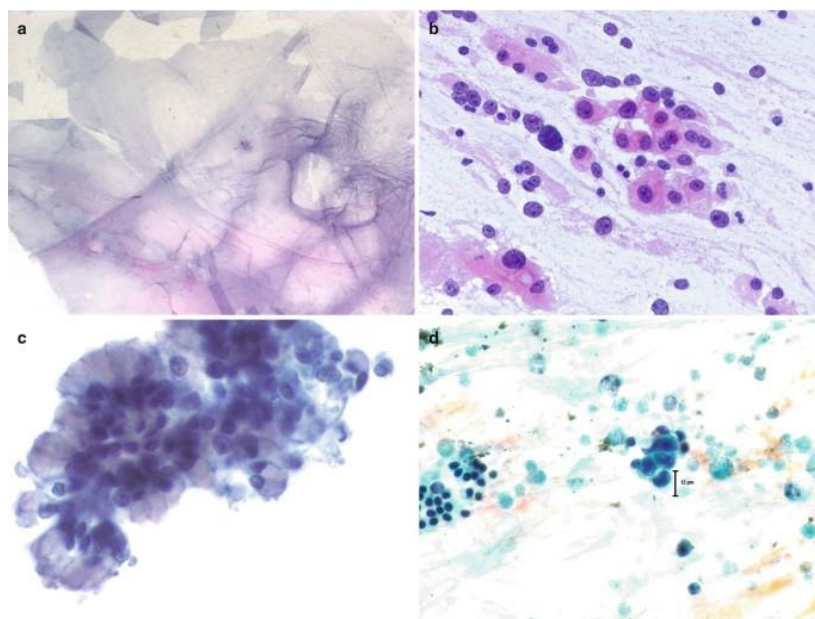


Εικόνα 20: Σχηματική απεικόνιση και υπερηχογραφική εικόνα EUS-FNA⁶⁷

Η ανάλυση του υγρού της κύστης περιλαμβάνει:

A. Κυτταρολογική εξέταση:

Ταξινομείται σύμφωνα με το σύστημα της Papanicolaou Society of Cytopathology για την παγκρεατοχολική κυτταρολογία, το οποίο περιλαμβάνει έξι κατηγορίες (Πίνακας 5). Στην περίπτωση των βλεννοπαραγωγών κυστικών νεοπλασμάτων, αξιολογούνται κυρίως η παρουσία ή μη βλέννης, τα κυτταρικά και αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά, δηλαδή ο καθορισμός της επιθηλιακής δυσπλασίας διακρινόμενος σε χαμηλού και υψηλού βαθμού ατυπία, καθώς και η πιθανή ύπαρξη νεκρωτικού υποστρώματος, που ενισχύει την υποψία κακοήθειας (Εικόνα 21). Εντούτοις, δεν αποτελεί σπάνιο φαινόμενο το υγρό της αναρρόφησης να είναι ακυτταρικό ή να υπάρχει διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα επιμόλυνσης από τον πεπτικό σωλήνα, όπου διέρχεται η βελόνη, περιορίζοντας έτσι τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου. Η ευαισθησία της κυμαίνεται από 54% έως 63% και η ειδικότητα από 88% έως 93% για τον προσδιορισμό των IPMN και MCN.⁶⁸



Εικόνα 21: a) IPMN Παχιά ακυτταρική βλέννη χαρακτηριστική στα IPMN, b) Oncocytic IPMN με μεγάλους στρογγυλούς πυρήνες και άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, c) Χαμηλού βαθμού ατυπία γαστρικού τύπου IPMN με βλεννώδες κυτταρόπλασμα, d) IPMN με υψηλού βαθμού ατυπία⁶⁹

B. Βιοχημική ανάλυση:

Η μελέτη των βιοδεικτών μέσω βιοχημικής ανάλυσης του κυστικού υγρού αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας για πάνω από δύο δεκαετίες, με κύριο στόχο τον ακριβή προσδιορισμό της υψηλόβαθμης δυσπλασίας ή πρώιμου καρκίνου. Η αμυλάση χρησιμοποιείται κατά βάση σαν δείκτης επικοινωνίας μιας κυστικής βλάβης με το σύστημα των παγκρεατικών πόρων. Όπως αναφέρθηκε, είναι υψηλή σε IPMN και ψευδοκύστεις, ενώ σε μία μελέτη, επίπεδα >479 U/L είχαν ευαισθησία 73% και ειδικότητα 90% για τη διαφοροδιάγνωση της ψευδοκύστης από άλλες παγκρεατικές κύστεις.¹⁵⁻¹⁹

Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) αποτελεί τον πιο εκτενώς μελετημένο βιοδείκτη. Πολλαπλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι το CEA μπορεί να διαφοροποιήσει τις προκαρκινικές βλεννώδεις κύστεις, με ευαισθησία 63% και ειδικότητα 93%.⁶⁸ Στη μελέτη των Brugge και συνεργατών του, σε 112 ασθενείς με κυστικές βλάβες του παγκρέατος, τιμές CEA στο υγρό >192 ng/mL αναδείχθηκαν ως ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης για τον χαρακτηρισμό μιας κύστης ως βλεννώδους, με διαγνωστική ακρίβεια στο 79%. Εντούτοις, ο βαθμός αύξησης των επιπέδων του CEA δεν συσχετίζεται με τον βαθμό δυσπλασίας στα IPMN, γεγονός που περιορίζει τη χρησιμότητά του στη λήψη κρίσιμων θεραπευτικών αποφάσεων.¹⁶

Πίνακας 5: Papanicolaou Society of Cytopathology System για την αναφορά των κυτταρολογικών ευρημάτων αλλοιώσεων παγκρέατος-χοληφόρων⁶⁹

I. Μη διαγνωστικό
II. Αρνητικό για κακοήθεια
Καλοήθης παγκρεατικός ιστός (στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο)
Οξεία παγκρεατίτιδα
Χρόνια παγκρεατίτιδα (αυτοάνοση παγκρεατίτιδα)
Ψευδοκύστη
Λεμφοεπιθηλιακή κύστη
Σπληνίδιο / επικουρικός σπλην
III. Ατυπία
IV. Νεοπλασματικό
Καλοήθες
Ορώδες κυσταδένωμα
Νευροενδοκρινές μικροαδένωμα
Λεμφαγγείωμα
Άλλο
Καλώς διαφοροποιημένο νευροενδοκρινές νεόπλασμα
IPMN
MCN
Συμπαγές ψευδοθηλώδες νεόπλασμα
V. Υποπτο για κακοήθεια
VI. Θετικό ή κακοήθες
Πορογενές αδενοκαρκίνωμα και οι ποικιλίες του
Χολαγγειοκαρκίνωμα
Αδενοκυελιδικό καρκίνωμα
Πτωχώς διαφοροποιημένο νευροενδοκρινές καρκίνωμα (εκ μικρών και μεγάλων κυττάρων)
Παγκρεατοβλάστωμα
Λέμφωμα
Μεταστατική κακοήθεια

Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη μέτρηση της τιμής της γλυκόζης στο υγρό της κύστης ως διαγνωστικό εργαλείο, με ένα cut-off <50mg για τις βλεννώδεις κύστεις, καθώς εμφανίζει ανώτερη ευαισθησία έναντι του CEA (91% έναντι 56%), με συγκρίσιμη ειδικότητα (86% έναντι 96%), προσφέροντας συνολικά υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια (94% έναντι 85%). Επιπλέον, πλεονεκτεί σε πρακτικό και οικονομικό επίπεδο, καθώς τα αποτελέσματα της είναι

άμεσα και εύκολα διαθέσιμα με μια απλή συσκευή μέτρησης γλυκόζης στο χώρο της ενδοσκοπικής αίθουσας χωρίς ανάγκη εργαστηριακής ανάλυσης, και το κόστος σημαντικά χαμηλότερο. Ως εκ τούτου, η χρήση κερδίζει συνεχώς έδαφος στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.^{20,70}

Τελευταία, βάσει της υπόθεσης ότι στα IPMN με υψηλόβαθμη δυσπλασία, αναπτύσσεται ένα προφλεγμονώδες μικροπεριβάλλον, υπάρχουν πρώιμες μελέτες με 40 ασθενείς, στους οποίους διερευνάται ως βιοδείκτης η ιντερλευκίνη-1β. Βρέθηκε ότι ήταν ανιχνεύσιμη αποκλειστικά σε κύστες με υψηλόβαθμη δυσπλασία, ενώ απουσίαζε πλήρως σε περιπτώσεις με χαμηλόβαθμες βλάβες. Παράλληλα, έχουν εντοπιστεί και άλλες πρωτεΐνες που παρουσιάζουν διαφορετική έκφραση μεταξύ των δύο αυτών κατηγοριών κυστικών βλαβών, οι οποίες βρίσκονται σε στάδιο κλινικών μελετών και μαίνεται να αποδειχθεί η αξία τους.⁷¹

Ο συνδυασμός των βιοδεικτών με τα απεικονιστικά και κλινικά χαρακτηριστικά δύναται να βελτιώσει σημαντικά τη διαγνωστική ακρίβεια στην αναγνώριση των βλεννωδών κύστεων, καθώς και τη διάκριση εκείνων με υψηλόβαθμη δυσπλασία, καθορίζοντας έτσι την περαιτέρω θεραπευτική στρατηγική.

Γ. Μοριακή Ανάλυση μέσω Next-Generation Sequencing (NGS)

Τα τελευταία έτη, η ανάλυση γενετικών μεταλλάξεων μέσω της τεχνολογίας NGS έχει αναδειχθεί σε μία από τις πλέον υποσχόμενες προσεγγίσεις στη διάγνωση και σταδιοποίηση των παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων. Οι σύγχρονες τεχνικές NGS επιτρέπουν την ανίχνευση μεταλλάξεων DNA στο υγρό της κύστης, διευκολύνοντας όχι μόνο τον ακριβή χαρακτηρισμό του είδους της κύστης, αλλά και την εκτίμηση του δυναμικού κακοήθους εξάλλαγής. Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι οι μεταλλάξεις των γονιδίων KRAS και GNAS, που αποτελούν το αντικείμενο αυτής της εργασίας και θα αναλυθούν περαιτέρω. Ο συνδυασμός τους με μεταλλάξεις στα γονίδια TP53, SMAD4, CDKN2A και MTOR, έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει ευαισθησία 88% και ειδικότητα 98% για τη διάγνωση κύστεων με υψηλόβαθμη δυσπλασία ή πρώιμο αδενοκαρκίνωμα. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις VHL και MEN1 έδειξαν ευαισθησία 71% και ειδικότητα 100% για τη διάγνωση SCA, καθώς και ευαισθησία 68% και ειδικότητα 98% για τη διάγνωση cNET, ενώ η παρουσία μετάλλαξης CTNNB1 χωρίς άλλες γενετικές μεταβολές συσχετίστηκε με τα SPN.⁷² Πέραν των γονιδιακών μεταλλάξεων, η μελέτη δεικτών μεθυλιωμένου DNA αποτελεί μία αναδυόμενη προσέγγιση για την ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων. Οι Hong και οι συνεργάτες παρατήρησαν αυξημένα επίπεδα WHO μεθυλίωσης στα γονίδια SPARC και TSLC1, τα οποία συσχετίστηκαν με την εξέλιξη νεοπλασματικών διεργασιών.⁷³ Σε πιο πρόσφατη μελέτη, οι Hata και οι

συνεργάτες έδειξαν ότι η υπερμεθυλίωση του γονιδίου SOX17 μπορούσε να ανιχνεύσει την ανάπτυξη κακοήθειας σε BD-IPMN, με ευαισθησία 83% και ειδικότητα 81,8%.⁷⁴ Σε μια άλλη μελέτη οι Majumder και συνεργάτες επιβεβαίωσαν την αξία ενός πάνελ μεθυλιωμένων δεικτών DNA (π.χ. TBX15, BMP3) για τη διάκριση μεταξύ χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης δυσπλασίας με εξαιρετική ακρίβεια.⁷⁵ Είναι γεγονός πως συνεχιζόμενη ανάπτυξη της τεχνολογίας NGS και η εμπορική της διαθεσιμότητα πλέον στην κλινική πράξη έχουν δώσει μια νέα διάσταση στη διαγνωστική προσέγγιση των παγκρεατικών κύστεων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 6. Μεθοδολογία

6.1. Στόχος ανασκόπησης

Όπως έχει αναφερθεί μέχρι στιγμής, η διαγνωστική προσέγγιση των παγκρεατικών κυστικών βλαβών αποτελεί μια αυξανόμενη πρόκληση της καθημερινής κλινικής πρακτικής, τόσο στην διάκριση τους σε βλεννώδεις, οι οποίες χρήζουν παρακολούθησης, από τις μη βλεννώδεις, που θεωρούνται καλοήθεις και δεν ενδείκνυται επιτήρηση, όσο και στην εκτίμηση του κινδύνου κακοήθους εξάλλαγής τους, για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής. Επιστημονικό ενδιαφέρον για τον προσδιορισμό αυτό έχει προσελκύσει η μοριακή ανάλυση του κυστικού υγρού, με ιδιαίτερη έμφαση στις μεταλλάξεις των γονιδίων KRAS και GNAS, όχι μόνο επειδή είναι οι συχνότερες, αλλά διότι φαίνεται να συσχετίζονται με την ύπαρξη και την εξέλιξη των βλεννοπαραγωγών αλλοιώσεων. Η εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πράξη παραμένει περιορισμένη, αρχικά λόγω κόστους, αλλά και επειδή η αποτελεσματικότητα της ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των μελετών, οπότε εκκρεμεί ακόμη να βρει τη θέση της. Ως εκ τούτου, ο κύριος στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η συγκέντρωση, ανάλυση και αξιολόγηση των μέχρι σήμερα διαθέσιμων δεδομένων αναφορικά με τη διαγνωστική απόδοση της μοριακής ανάλυσης των μεταλλάξεων KRAS και GNAS στο κυστικό υγρό που λαμβάνεται μέσω EUS-FNA στα βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα του παγκρέατος, με σκοπό την ταυτοποίηση τους και την εκτίμηση του κινδύνου παρουσίας υψηλόβαθμης δυσπλασίας ή πρώιμου καρκίνου.

6.2. Κριτήρια ένταξης (Πίνακας PICO)

Population	Ασθενείς με βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα του παγκρέατος (IPMN, MCN)
Intervention	Μοριακή ανάλυση κυστικού υγρού για μεταλλάξεις KRAS και GNAS
Comparison	Συμβατικοί βιοδείκτες (κυτταρολογική εξέταση, CEA, γλυκόζη)
Outcome	Διαγνωστική ακρίβεια διαχωρισμού του τύπου των κύστεων και πρόβλεψη κακοήθειας

Κριτήρια ένταξης:

- Πρωτότυπα ερευνητικά άρθρα, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις σε μορφή πλήρους κειμένου (Full-text)
- Άρθρα σχετικά με μοριακή ανάλυση (NGS) μεταλλάξεων KRAS και/ή GNAS σε υγρό αναρρόφησης βλεννωδών παγκρεατικών κυστών μέσω EUS-FNA

- Μελέτες που αξιολογούν τη διαγνωστική απόδοση, την αποτελεσματικότητα ή την ενσωμάτωση τους στην κλινική πράξη

Κριτήρια αποκλεισμού

- Case reports ή μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών
- Άρθρα επικεντρωμένα σε μη βλεννώδεις κύστεις
- Μελέτες διαγνωστικής απόδοσης χωρίς τη χρήση μοριακών τεχνικών ή επικεντρωμένες σε άλλου είδους μεταλλάξεις
- Μελέτες με εφαρμογή μοριακής ανάλυσης σε ιστολογικά δείγματα μέσω λήψης βιοψιών με μικρολαβίδα (EUS-TTNB) ή σε χειρουργικά παρασκευάσματα
- Μελέτες ζωικών μοντέλων

6.3. Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed και Embase για άρθρα δημοσιευμένα την τελευταία δεκαετία (2015–2025) στην αγγλική γλώσσα. Χρησιμοποιήθηκαν όροι όπως: "*KRAS mutations*", "*GNAS mutations*", "*mucinous cystic neoplasms*", "*IPMN*", "*MCN*", "*pancreatic cysts*", "*next-generation sequencing*". Επιλέχθηκαν κυρίως μελέτες κλινικής παρατήρησης, ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις.

6.4. Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας

Η επιλογή των άρθρων βασίστηκε στη συνάφεια με το ερευνητικό ερώτημα, την πληρότητα των στοιχείων και τη μεθοδολογική εγκυρότητα. Προτιμήθηκαν μελέτες με σαφή κριτήρια επιλογής ασθενών και επαρκές μέγεθος δείγματος.

6.5. Ορισμοί

6.5.1. KRAS

Το γονίδιο KRAS (Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog) είναι μέλος της οικογένειας των RAS ογκογονιδίων, που κωδικοποιούν μικρές GTP-δεσμευτικές πρωτεΐνες, οι οποίες συμμετέχουν σε πολύπλοκα μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης, ρυθμίζοντας κρίσιμες βιολογικές διεργασίες, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η επιβίωση και η απόπτωση, η διαφοροποίηση και η μετανάστευση των κυττάρων. Η πρωτεΐνη KRAS δρα ως μοριακός διακόπτης, μεταξύ ενεργής μορφής όταν είναι συνδεδεμένη με GTP και ανενεργής όταν συνδέεται με GDP. Η ενεργοποίηση της προκαλεί αλλαγή στη δομή των Switch I και II περιοχών της, που διευκολύνει την πρόσδεση σε ενδοκυττάριους σηματοδοτικούς διαβιβαστές

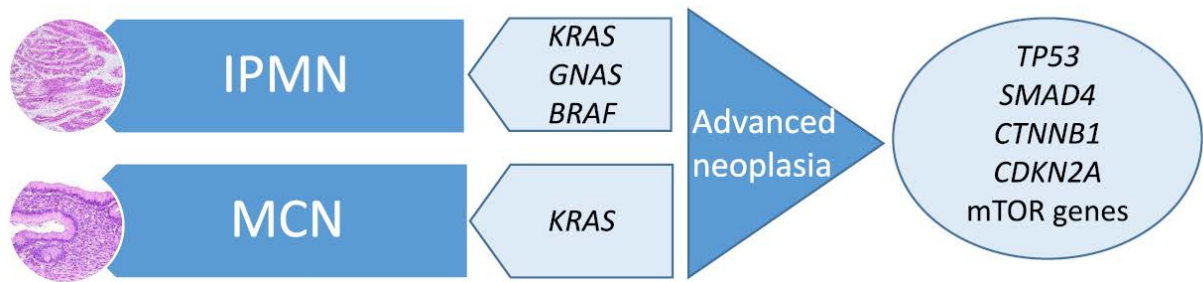
και την ενεργοποίηση καθοριστικών μονοπατιών όπως αυτό του MAPK/ERK και του PI3K/AKT. Το γονίδιο KRAS αποτελείται από τέσσερις περιοχές και δύο εναλλακτικά μεταγραφικά προϊόντα (KRAS4A και KRAS4B), με το δεύτερο να είναι η επικρατούσα μορφή στους ανθρώπινους ιστούς. Η C-τελική περιοχή του (hypervariable region) υφίσταται μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, απαραίτητες για την προσκόλληση της πρωτεΐνης στην κυτταρική μεμβράνη. Οι σωματικές μεταλλάξεις στο KRAS είναι από τις πιο συχνές σε διάφορα είδη καρκίνου, ιδίως στου πνεύμονα, του παχέος εντέρου και του παγκρέατος. Συμβαίνουν κυρίως στο κωδικόνιο 12 (π.χ. G12D, G12V), σπανιότερα στο κωδικόνιο 13 ή 61, και έχουν ως αποτέλεσμα την παθολογική ενεργοποίηση της KRAS πρωτεΐνης, λόγω αναστολής δράσης της GTPάσης. Αυτό έχει ως συνέπεια τη μόνιμη ενεργοποίηση ενδοκυττάρων σημάτων, ακόμα και χωρίς εξωκυττάρια ερεθίσματα. Αυτές οι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις καθιστούν λοιπόν την KRAS ως μία από τις πιο σημαντικές πρωτεΐνες που μελετώνται στην ογκολογία και αποτελούν στόχο ανάπτυξης αντινεοπλασματικών θεραπειών.⁷⁶⁻⁷⁹

6.5.2. GNAS

Το γονίδιο GNAS (Guanine Nucleotide Binding Protein, Alpha Stimulating Activity Polypeptide 1) κωδικοποιεί την Gsa υπομονάδα των G-πρωτεϊνών, η οποία ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση, με αποτέλεσμα την παραγωγή κυκλικής AMP (cAMP), ενός κρίσιμου δευτερογενούς αγγελιοφόρου που εμπλέκεται σε ορμονικά, μεταβολικά και αναπτυξιακά μονοπάτια. Η Gsa ενεργοποιείται όταν προσδένεται με το GTP, προκαλώντας την ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, ενώ η υδρόλυση του GTP σε GDP την απενεργοποιεί, αποκαθιστώντας την ισορροπία της σηματοδότησης. Έτσι, η GNAS λειτουργεί ως ρυθμιστής εξαρτώμενος από GTP, παρεμβαίνοντας σε διάφορες ενδοκυττάρια αποκρίσεις ως αποτέλεσμα εξωκυττάρων ερεθισμάτων. Οι μεταλλάξεις του GNAS έχουν ιδιαίτερη σημασία στη βιολογία του καρκίνου. Οι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις εντοπίζονται σχεδόν αποκλειστικά στο κωδικόνιο 201 (R201H ή R201C) και έχουν ως αποτέλεσμα τη μόνιμη ενεργοποίηση της Gsa υπομονάδας. Αυτή η συνεχής ενεργοποίηση οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα cAMP, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη εξωκυττάρου σήματος, προκαλώντας διαταραχή στους φυσιολογικούς μηχανισμούς ρύθμισης της κυτταρικής ανάπτυξης και διαφοροποίησης. Οι μεταλλάξεις αυτές παρατηρούνται σε διάφορους ενδοκρινείς κυρίως όγκους, όπως του θυρεοειδούς ή του υποθαλάμου, καθώς και σε γενετικά σύνδρομα, όπως η ινώδης δυσπλασία των οστών και το σύνδρομο McCune-Albright.⁸⁰⁻⁸³

6.5.3. Μοριακές μεταλλάξεις στα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα

Μοριακές μελέτες ανάλυσης των εξονικών περιοχών του γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing - WES) μας έχουν βοηθήσει να κατανοήσουμε καλύτερα το γενετικό μονοπάτι που οδηγεί στην εξέλιξη των προκαρκινικών βλαβών σε διηθητικά καρκινώματα, με τα περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα σήμερα να αφορούν τα IPMN. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες μεταλλάξεις είναι οι ενεργοποιητικές στα ογκογονίδια KRAS και GNAS, με το 81% των IPMN να παρουσιάζει μεταλλάξεις στο κωδικόνιο 12 του KRAS και το 96% αυτών να παρουσιάζει μεταλλάξεις σε ένα ή και στα δύο. Η συχνότητα εμφάνισης τους υποδηλώνει τον ρόλο τους στην έναρξη της καρκινογένεσης και μάλιστα από τα πρώιμα στάδια αυτής. Έχουν επίσης καταγραφεί μεταλλάξεις και σε άλλα γονίδια, όπως τα KLF4, PIK3CA, p16/CDKN2A, RNF43, SMAD4, TGFBR2, TP53, CTNNB1, ERBB2 και γονίδια της οδού mTOR. Αυτές στο KLF4 είναι συχνότερες σε IPMN με χαμηλόβαθμη δυσπλασία, ενώ των SMAD4 και TP53 με υψηλόβαθμη, και σε συνδυασμό με τις μεταλλάξεις των γονιδίων TGFBR2, CTNNB1 και της οδού mTOR, φαίνεται ότι αποτελούν όψιμα συμβάντα στην καρκινογένεση και υποδηλώνουν την ύπαρξη διηθητικού καρκινώματος. Σπανιότερα, βρίσκονται μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF, ειδικά στις περιπτώσεις των IPMN που δεν παρουσιάζουν μεταλλάξεις στο KRAS, λειτουργώντας πιθανώς ως υποκατάστατο αυτών.^{37,72,84} Ομοίως και στα MCN συχνότερη μετάλλαξη είναι αυτή του KRAS, ωστόσο σε αντίθεση με τα IPMN, δεν ανιχνεύονται μεταλλάξεις στο GNAS. Επιπλέον και στα MCN έχουν αναγνωριστεί μεταλλάξεις στα RNF43, CDKN2A, TP53, PIK3CA και PTEN, με αυτές στα CDKN2A και TP53 να εμφανίζονται σε πιο προχωρημένα στάδια και να συσχετίζονται με υψηλόβαθμη δυσπλασία. Παράλληλα, μεταλλάξεις στο SMAD4 είναι συχνότερες σε περιπτώσεις MCN με διηθητικό καρκίνωμα, ενισχύοντας τον ρόλο τους ως όψιμο συμβάν στην διαδικασία της καρκινογένεσης^{85,86} (Εικόνα 22). Εκτός από τις ανωτέρω σωματικές, έχουν βρεθεί και μεταλλάξεις της βλαστικής σειράς (germ-line) σε ασθενείς με IPMN. Σε μελέτη με πάνω από 300 χειρουργικά παρασκευάσματα με IPMN, το 7,3% των ασθενών έφερε germ-line μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου, ενώ το 2,9% είχε γνωστές μεταλλάξεις που αφορούν συγκεκριμένα το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, όπως των ATM, PTCH1 και SUFU. Οι ασθενείς με IPMN που έφεραν αυτές τις μεταλλάξεις είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν ταυτόχρονα διηθητικό καρκίνωμα.⁸⁷ Τέλος, έχει αναφερθεί διπλή απενεργοποίηση του γονιδίου STK11 σε IPMN ασθενών με σύνδρομο Peutz-Jeghers.⁸⁸



Εικόνα 22: Μοριακές μεταλλάξεις στα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα⁸⁹

Κεφάλαιο 7. Αποτελέσματα

7.1. Επιλογή Μελετών

Για τη σύνταξη της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων PubMed και Embase. Επιλέχθηκαν μελέτες δημοσιευμένες την τελευταία δεκαετία, στην αγγλική γλώσσα, που εξετάζουν τον ρόλο της μοριακής ανίχνευσης των μεταλλάξεων KRAS και GNAS σε υγρό αναρρόφησης βλεννωδών παγκρεατικών κύστεων (IPMN και MCN), το οποίο λαμβανόταν μέσω EUS-FNA προεγχειρητικά για τη διάγνωση και περαιτέρω διαχείριση τους και συμπεριλάμβαναν ικανό αριθμό ασθενών. Σε πολλές περιπτώσεις, υπήρχε επιβεβαίωση της τελικής διάγνωσης είτε με ιστολογική εξέταση παγκρεατεκτομής είτε με παρατεταμένη παρακολούθηση. Αποκλείστηκαν μελέτες που περιλάμβαναν μοριακή ανάλυση σε ιστολογικά χειρουργικά παρασκευάσματα ή με λήψη μέσω EUS-TTNB, μελέτες μοριακής ανάλυσης σε μη βλεννώδεις κύστεις, καθώς και μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών.

7.2. Σύνθεση Αποτελεσμάτων

Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζεται η σύνθεση των αποτελεσμάτων από επτά πρωτογενείς μελέτες και τρεις μετα-αναλύσεις, που αξιολογούν τη διαγνωστική αξία των μεταλλάξεων KRAS και GNAS στο υγρό παγκρεατικών κύστεων. Η ανάλυση επικεντρώνεται στον τύπο της μελέτης, τη διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα, καθώς και στα κύρια ευρήματα και τα συμπεράσματα των συγγραφέων.

Στην πολυκεντρική μελέτη των Springer και συνεργατών, με 875 ασθενείς, βρέθηκαν μεταλλάξεις του KRAS ή του GNAS στο 73% των βλεννωδών κύστεων, με υψηλότερα ποσοστά στα IPMN (76%) έναντι των MCN (43%). Η μετάλλαξη του GNAS ανιχνεύθηκε στο 56% των IPMN, αλλά μόλις στο 2% των MCN, αναδεικνύοντας την υψηλή ειδικότητα του GNAS για τα IPMN. Αντιθέτως, το KRAS βρέθηκε και στο 3% μη νεοπλασματικών κύστεων, καθώς και στο 85% παγκρεατικών αδενοκαρκινωμάτων.⁹⁰

Στη μελέτη του ο Kadayifci με τους συνεργάτες του συγκέντρωσαν 943 ασθενείς με σκοπό την αξιολόγηση της προσθετικής αξίας την μοριακής ανίχνευσης μεταλλάξεων του KRAS στο CEA, για το προσδιορισμό των βλεννωδών κύστεων. Βρέθηκε πως τόσο KRAS, όσο και το CEA είχαν το καθένα μεμονωμένα υψηλή ειδικότητα (100% και 93,2%), αλλά χαμηλή ευαισθησία (48,3% και 56,3%) για τη διάγνωση βλεννώδους κύστης. Η μετάλλαξη KRAS ήταν θετική στο 73,2% των κακοήθων κύστεων, αλλά μόλις στο 37,3% των καλοηθών. Υπήρξε δηλαδή στατιστική σημαντικότητα σχετικά με την εμφάνιση κακοήθειας (73,2% έναντι 37,3

%, $P=0,001$) στις κύστες εκείνες που έφεραν τη μετάλλαξη. Συγκεκριμένα, εκτιμήθηκε πως η παρουσία του KRAS σε μια βλεννώδη κύστη αυξάνει το relative risk κακοήθειας στο 1.96 ($1.42 < RR < 2.70$) και το odds ratio στο 5,58 ($2,06 < OR < 10,32$). Η αρνητική του προγνωστική αξία για τον αποκλεισμό κακοήθειας ήταν 77,6%.⁹¹

Στη μελέτη του ο Ren επισημαίνει πως το απαραίτητο νουκλεϊκό οξύ που χρειάστηκε για τη μοριακή ανάλυση λαμβανόταν από μόλις 1ml υγρού αναρρόφησης της κύστης και ήταν εφικτό και στους 108 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν, σε αντίθεση με τα γνωστά αίτια αποτυχίας υπολογισμού του CEA, που είναι είτε η ανεπαρκής ποσότητα ή το υψηλό ιξώδες του υγρού της κύστης, που δεν επιτρέπει την ακριβή εργαστηριακή του ανάλυση. Ομοίως και η διενέργεια κυτταρολογικής εξέτασης παρουσιάζει προβλήματα λόγω ανεπαρκούς υλικού. Αναφορικά με τα αποτελέσματα της μελέτης, μεταλλάξεις KRAS και/ή GNAS ανιχνεύθηκαν σε 59 από τις 68 (86,8%) κύστες, οι οποίες ταυτοποιήθηκαν ως βλεννώδεις μέσω EUS-nCLE. Αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός ότι από τα 37 δείγματα υγρού με μεταλλάξεις GNAS, τα 27 (73%) έφεραν ταυτόχρονα και μεταλλάξεις KRAS, ενώ από τα υπόλοιπα 10 στα οποία απουσίαζε, τα 6 (60%) παρουσίαζαν σπάνιες ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο BRAF. Πιθανόν λοιπόν σε IPMN χωρίς μεταλλάξεις KRAS, η συνύπαρξη μεταλλάξεων BRAF και GNAS να αποτελεί ένα εναλλακτικό μονοπάτι ενεργοποίησης της οδού Ras. Επιπλέον, η συνύπαρξη πολλαπλών μεταλλάξεων του KRAS συσχετίστηκε με πολυεστιακή εντόπιση. Συνολικά η ανίχνευση των μεταλλάξεων KRAS/GNAS είχε ευαισθησία 88,5%, ειδικότητα 100% και ακρίβεια 90,3%.⁹²

Η μελέτη του ο Singhi και συνεργατών ήταν προοπτική, περιλάμβανε 626 δείγματα κυστικού υγρού, στα οποίες διενεργήθηκε μοριακή ανάλυση NGS και κάνει λόγο για το κόστος της, το οποίο είναι περίπου \$750 ανά δείγμα. Μεταλλάξεις KRAS ή/και GNAS βρέθηκαν στα 308 (49%), ενώ τα 119 (19%) έφεραν και τις δύο ταυτόχρονα. Η ευαισθησία τους εκτιμήθηκε στο 89% και η ειδικότητα στο 100% για την ανάδειξη βλεννώδους κύστης. Μάλιστα, η εύρεση KRAS ή/και GNAS μετάλλαξης είχε 100% ευαισθησία και η εύρεση της GNAS 100% ειδικότητα για τη διάγνωση IPMN. Αντιθέτως, μετάλλαξη KRAS βρέθηκε μόνο στο 30% των MCN: στο 100% αυτών με υψηλόβαθμη, αλλά μόλις στο 13% των MCN με χαμηλόβαθμη δυσπλασία. Συσχετίστηκε λοιπόν η εμφάνιση της στα MCN με την πρόοδο της δυσπλασίας. Τέλος, ο συνδυασμός μεταλλάξεων στα KRAS ή/και GNAS με τα γονίδια TP53, PIK3CA ή/και PTEN βρέθηκε να έχει 79% ευαισθησία και 96% ειδικότητα για την ανάδειξη κακοήθειας σε μια βλεννώδη κύστη.⁴

Στη μελέτη του ο Sakhdari με σύνολο 318 ασθενείς συνέκρινε τη μοριακή ανάλυση με την κυτταρολογική εξέταση. Η ανίχνευση της μετάλλαξης στο KRAS είχε σημαντικά υψηλότερη

ευαισθησία για τη διάγνωση βλεννώδους κύστης σε σχέση με την κυτταρολογική εξέταση (82,4% έναντι 43,5%) χωρίς να επηρεαστεί αρνητικά η ειδικότητα (93,4%). Η προσθήκη του GNAS αύξησε την ευαισθησία στο 93,3 %. Μάλιστα, στους ασθενείς εκείνους που η κυτταρολογική εξέταση ήταν μη διαγνωστική λόγω μη παρουσίας κυττάρων εντός του αναρροφηθέντος υγρού, η ανίχνευση μετάλλαξης στο KRAS ή/και στο GNAS είχε ευαισθησία 88.9% στη διάγνωση βλεννώδους κύστης. Αυτό υποδεικνύει τη σημαντικότητα της προσθήκης της μοριακής ανάλυσης στη διαφορική διάγνωση των παγκρεατικών κύστεων, ιδίως στις περιπτώσεις εκείνες μη διαγνωστικού αποτελέσματος από τις συμβατικές μεθόδους λόγω μικρής ποσότητας ή ακυτταρικού υγρού, μιας και βασίζεται αποκλειστικά στην ανίχνευση cell-free DNA.⁹³

Στη μελέτη των Belfrage και συνεργατών από την Φινλανδία με 97 ασθενείς συνέκριναν την ανίχνευση μοριακών μεταλλάξεων με το CEA. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των μεταλλάξεων KRAS και/ή GNAS ήταν συγκρίσιμες με εκείνες του CEA για την ανίχνευση βλεννώδων κύστεων. Μεταξύ των 40 βλεννώδων κύστεων που συμπεριλήφθηκαν, το 53 % έφερε μεταλλάξεις KRAS και/ή GNAS, δηλαδή μια ευαισθησία στο 53 % και ειδικότητα στο 92 %, σε σύγκριση με 53 % και 89 % αντίστοιχα για το CEA. Ο συνδυασμός μοριακής ανίχνευσης με το CEA αύξησε την ευαισθησία από 53 % σε 78 % και ανέδειξε τη μεγαλύτερη συνολική διαγνωστική ακρίβεια. Αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός ότι το CEA δεν ήταν διαγνωστικό σε 6 από τις 40 βλεννώδεις κύστες, στις τρεις λόγω υψηλού ιξώδους του υγρού και σε άλλες τρεις λόγω μικρής ποσότητας δείγματος, ενώ και οι έξι αυτές περιπτώσεις έφεραν μεταλλάξεις στο KRAS. Άρα, επισημαίνεται πάλι ο ρόλος της μοριακής ανάλυσης στις περιπτώσεις εκείνες που συμβατικές μέθοδοι αποτυγχάνουν να μας αποσαφηνίσουν τη διάγνωση.⁹⁴

Στην προοπτική πολυκεντρική μελέτη των Paniceia και συνεργατών, σε μία από τις μεγαλύτερες και σημαντικότερες μελέτες των τελευταίων ετών για την προεγχειρητική μοριακή ανάλυση παγκρεατικών κυστών, αναλύθηκαν με NGS 1933 δείγματα μέσω EUS-FNA. Μεταλλάξεις στο KRAS βρέθηκαν στα 917 (49%) και στο GNAS στα 569 (30%), και η ανίχνευση τους είχε ευαισθησία στο 90%, ειδικότητα στο 100%, θετική προγνωστική αξία στο 100% και αρνητική 77% για την ανάδειξη των βλεννώδων κύστεων. Υπερτερούσε της ευαισθησίας και ειδικότητας του CEA με όριο το 192ng/ml που ήταν στο 73% και 94% αντίστοιχα. Ακόμη, ο συνδυασμός αυτών των μεταλλάξεων με γενετικές αλλοιώσεις στα γονίδια TP53/SMAD4/CTNNB1 είχε 88% ευαισθησία και 98% ειδικότητα για την ανάδειξη κακοήθειας σε μια παγκρεατική κύστη.⁷²

Συμπεριελήφθησαν και τρεις μεταanalύσεις μελετών. Στην πρώτη του McCarty και συνεργατών για την αξιολόγηση της διαγνωστικής ικανότητας των KRAS και GNAS για τα IPMN και MCN μεταξύ 785 κύστεων, φάνηκε πως αν και η ειδικότητα της μεμονωμένης ανίχνευσης του KRAS ήταν ισοδύναμη με εκείνη του GNAS για τη διάγνωση των IPMN: 89 % [95 % CI, 66-97] έναντι 98 % [95 % CI, 80-100], παρουσίαζε υψηλότερη ευαισθησία: 71 % [95 % CI, 58-81] έναντι 46 % [95 % CI, 36-56] και διαγνωστική ακρίβεια 80 % [95 % CI, 76-83] έναντι 59 % [95 % CI, 54-63]. Ο συνδυασμός μεταλλάξεων KRAS και GNAS για τη διάγνωση IPMN είχε συνολική ευαισθησία 94 %, ειδικότητα 91 % και διαγνωστική ακρίβεια 97 % και ήταν υψηλότερα του CEA: ευαισθησία (94 % έναντι 58 %, $P < .001$), ειδικότητα (91 % έναντι 77 %, $P < .001$), και ακρίβεια (97 % έναντι 90 %, $P < .001$). Για τη διάγνωση των MCN η ευαισθησία της μεμονωμένης ανίχνευσης του KRAS ήταν ομοίως καλύτερη από του GNAS: 62 % [95 % CI, 51-72] έναντι 31 % [95 % CI, 22-41], $P < .001$), ενώ η ειδικότητα ήταν συγκρίσιμη: 97 % [95 % CI, 85-100] έναντι 100 % [95 % CI, 90-100]). Όσον αφορά τον συνδυασμό τους, δεν παρουσίαζε στατιστική σημαντικότητα στην ευαισθησία και στην ειδικότητα σε σχέση με το CEA: 75 % [95 % CI, 58-87] έναντι 72 % [95 % CI, 52-86] και 99 % [95 % CI, 67-100] έναντι 88 % [95 % CI, 73-95], αντίστοιχα, είχε ωστόσο στη διαγνωστική ακρίβεια των MCN: 97 % [95 % CI, 95-98] έναντι 89 % [95 % CI, 86-91], ($P < .001$).⁹⁵

Στην μετα-ανάλυση των Lee και συνεργατών που συμπεριέλαβε 1253 ασθενείς με IPMN και KRAS μεταλλάξεις και 835 με GNAS μεταλλάξεις, κατά τη συγκεντρωτική ανάλυση, βρέθηκαν μεταλλάξεις στο KRAS στο 60,9% (95 % CI 54,3–67,1) των ασθενών, στο GNAS στο 55,8% (95 % CI 48,5–62,8), και 33,5% (95 % CI 26,2–41,6) έφεραν και τις δύο. Στους 67 ασθενείς με MCN που συμπεριελήφθησαν, μετάλλαξη στο KRAS βρέθηκε στο 21% αυτών, ενώ στο GNAS σε κανέναν. Επίσης αυτή η μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι συχνότητες των μεταλλάξεων KRAS και GNAS στα IPMN διέφεραν σημαντικά μεταξύ των μικροσκοπικών υποτύπων. Συγκεκριμένα, η μετάλλαξη KRAS υπερτερούσε σημαντικά στον γαστρικό τύπο, ενώ η GNAS ήταν σημαντικά συχνότερη στον εντερικό.⁹⁶

Στην μετα-ανάλυση των Pflüger και συνεργατών χρησιμοποιήθηκε η παθολογοανατομική εξέταση χειρουργικών παγκρεατεκτομών για την τελική διάγνωση των κύστεων που συμπεριλήφθηκαν. Οι μεταλλάξεις KRAS αναλύθηκαν σε έξι μελέτες, που αξιολόγησαν συνολικά 1360 κυστικές αλλοιώσεις. Η συνολική ευαισθησία ήταν στο 61% [95%CI: 53-69%] και η ειδικότητα στο 99% [95%CI:98-100%] για την ταυτοποίηση των βλεννωδών κύστεων. Οι μεταλλάξεις GNAS, οι οποίες διερευνήθηκαν σε τέσσερις μελέτες με 1071 κυστικές, παρουσίασαν συνολική ευαισθησία 44% [95%CI:34-54%] και ειδικότητα 100% [95%CI: 99-100%]. Τέσσερις μελέτες με 1185 κυστικές αλλοιώσεις είχαν επαρκή δεδομένα για την

αξιολόγηση της συνδυαστικής τους διαγνωστικής αξίας: παρουσία μετάλλαξης KRAS ή GNAS στο υγρό μιας κύστης είχε συνολική ευαισθησία 79% [95%CI: 70-88%] και ειδικότητα 98% [95%CI: 96-100%] για την ταυτοποίηση της ως βλεννώδους. Υπερτερούσαν του κλασικού βιοδείκτη CEA, που δεν είχε το ίδιο καλά αποτελέσματα, με ευαισθησία μικρότερη από 60% και ειδικότητα 87% για αναγνώριση των βλεννώδων κύστεων. Σε αντίθεση με την ικανότητά τους στη διαφοροδιάγνωση των βλεννώδων κύστεων, η παρουσία μεταλλάξεων KRAS και GNAS είχε πτωχή απόδοση στη διάκριση μεταξύ χαμηλόβαθμης ή υψηλόβαθμης δυσπλασίας σε αυτές. Συγκεκριμένα, μετάλλαξη στο KRAS είχε συγκεντρωτική ευαισθησία 73% [95%CI: 56-91%] και ειδικότητα 35% [95%CI: 31-40%] και στο GNAS 49% [95%CI: 42-55%] και 51% [95%CI: 28-75%] αντίστοιχα. Και οι δύο αναλύσεις βασίστηκαν σε δύο μελέτες που διερευνήθηκαν συνολικά 666 κύστεις.⁹⁷

Πίνακας 6: Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν

A/A	Πρώτος Συγγραφέας	Έτος	Τύπος Μελέτης	Αριθμός Ασθενών	Βασικά Ευρήματα	Διαγνωστικές Παράμετροι
1	Springer <i>et al.</i> ⁹⁰	2019	Αναδρομική	875	GNAS πιο ειδικό από KRAS για βλεννώδη κύστη	Παρουσία KRAS/GNAS 76% IPMN 43% MCN
2	Kadayifci <i>et al.</i> ⁹¹	2016	Αναδρομική	943	KRAS σε μια βλεννώδη κύστη αυξάνει τον κίνδυνο κακοήθειας	Ευαισθησία: 48,3% Ειδικότητα: 100%
3	Ren <i>et al.</i> ⁹²	2021	Προοπτική	108	-BRAF μεταλλάξεις σε απουσία KRAS και/ή GNAS στο 86,8% -Πολλαπλές μεταλλάξεις του βλεννώδων κύστεων KRAS και πολυεστιακότητα	
4	Singhi <i>et al.</i> ⁴	2018	Προοπτική	626	KRAS συχνότερα στα MCN με HGD	Ευαισθησία: 89%, Ειδικότητα: 100%
5	Sakhdari <i>et al.</i> ⁹³	2019	Προοπτική	318	Βελτίωση διαγνωστικής ακρίβειας όταν ανεπαρκεί η κυτταρολογική	Ευαισθησία: 53% Ειδικότητα: 92 %
6	Belfrage H. <i>et al.</i> ⁹⁴	2024	Προοπτική	97	Ο συνδυασμός με το CEA αυξάνει την ευαισθησία	Ευαισθησία: 82,4% Ειδικότητα: 93,4 %
7	Paniccia A. <i>et al.</i> ⁷²	2022	Προοπτική, πολυκεντρική	1933	Συνδυασμός TP53/SMAD4/CTNNB1 αυξάνει την κακοήθεια	Ευαισθησία: 90%, Ειδικότητα: 100%
8	McCarty <i>et al.</i> ⁹⁵	2021	Μετα-ανάλυση	6 μελέτες, 785 ασθενείς	KRAS πιο ευαίσθητο από GNAS	Ευαισθησία: 94%, Ειδικότητα: 91%
9	Lee J.H. <i>et al.</i> ⁹⁶	2016	Μετα-ανάλυση	33 μελέτες με 1253 ασθενείς με KRAS, 11 μελέτες με 835 ασθενείς GNAS	KRAS στον γαστρικό τύπο GNAS στον εντερικό τύπο	KRAS: 61%, GNAS: 56%,
10	Pflüger M.J. <i>et al.</i> ⁹⁷	2023	Μετα-ανάλυση	42 μελέτες	Χαμηλή συσχέτιση κακοήθειας	Ευαισθησία: 79%, Ειδικότητα: 98%

Κεφάλαιο 8. Συζήτηση

Αν και πολλοί παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση ενός ασθενούς με διάγνωση μιας κύστης στο πάγκρεας, ο κλινικός ιατρός καλείται να απαντήσει σε τρία κρίσιμα ερωτήματα πριν τη λήψη αποφάσεων για παρακολούθηση ή θεραπεία, λαμβάνοντας πάντα υπόψιν τον ασθενή που έχει απέναντί του. Αρχικά, τι είδους κύστη έχει ο ασθενής ή πιο συγκεκριμένα, είναι η κύστη βλεννώδης ή μη βλεννώδης, δεδομένου του κακοήθους δυναμικού των βλεννώδων κύστεων; Αν είναι βλεννώδης, φέρει ήδη κακοήθεια; Κι αν όχι, ποια είναι η πιθανότητα να εξελιχθεί σε κακοήθεια κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς; Στο πλαίσιο αυτό η μοριακή ανάλυση του κυστικού υγρού μέσω EUS-FNA καλείται να δώσει απάντηση στα ανωτέρω ερωτήματα, σε συνδυασμό πάντα με όλα τα διαγνωστικά εργαλεία που έχουμε ως τώρα στη φαρέτρα μας.

Το σημαντικότερο εύρημα της παρούσας διπλωματικής εργασίας σε ότι αφορά τη μοριακή μελέτη του κυστικού υγρού και συγκεκριμένα τις μεταλλάξεις των γονιδίων του KRAS και GNAS είναι ότι η ανίχνευσή τους, και ειδικά του συνδυασμού τους, προσφέρει εξαιρετικά υψηλή ειδικότητα και πολύ ικανοποιητική ευαισθησία για τον χαρακτηρισμό μιας κύστης ως βλεννώδους. Ποσοστά αρκετά υψηλότερα από αυτά των μεθόδων που χρησιμοποιούνται ευρέως έως τώρα, όπως ο ποσοτικός προσδιορισμός του CEA ή η κυτταρολογική εξέταση. Η παρουσία μεταλλάξεων του GNAS ειδικότερα, αποδείχθηκε εξαιρετικά ειδική για τα IPMN, δεδομένου ότι απουσίαζε σχεδόν πλήρως από τα MCN και τις μη νεοπλασματικές κύστεις. Φαίνεται λοιπόν πως έχουν θέση σε ότι αφορά τον χαρακτηρισμό μιας κύστης, ειδικά στις περιπτώσεις εκείνες που οι συμβατικές μέθοδοι αποτυγχάνουν να μας κατευθύνουν, είτε λόγω χαμηλού όγκου δείγματος, είτε υψηλού ιξώδους ή απουσίας κυττάρων εντός του υγρού. Η μοριακή ανίχνευση είναι σε θέση να μας παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες ακόμα και με ελάχιστη ποσότητα υγρού (~1 ml). Ακόμη και σε περίπτωση που είναι ακυτταρικό, μιας και βασίζονται σε cell-free DNA, το οποίο απελευθερώνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος της κύστης εντός του υγρού της και μπορεί να απομονωθεί ώστε να γίνει η μοριακή ανάλυση του. Είναι δεδομένο πως τα αποτελέσματα της θα πρέπει πάντα να συνεκτιμώνται με τα κλινικά δεδομένα, τα απεικονιστικά ευρήματα και τις λοιπές εργαστηριακές παραμέτρους, καθώς έτσι αυξάνεται ακόμη περισσότερο η διαγνωστική τους ακρίβεια. Το κόστος όμως αυτών των τεχνικών σε συνδυασμό με την περιορισμένη διαθεσιμότητα περιορίζουν την ευρεία εφαρμογή τους στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Ένα ακόμα ενδιαφέρον στοιχείο που προκύπτει από την παρούσα ανασκόπηση είναι η προγνωστική αξία της ποσοτικής και ποιοτικής εκτίμησης των μεταλλάξεων, όπως για

παράδειγμα η παρουσία πολλαπλών KRAS μεταλλάξεων, όπως αναφέρθηκε στη μελέτη των Ren και συνεργατών του, που σχετίζεται με την πολυεστιακή εντόπιση των βλαβών, κάτι που ενδέχεται να σχετίζεται με πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά ή και μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης. Επιπλέον, η αναφορά σε εναλλακτικές μεταλλάξεις όπως του γονιδίου BRAF, σε δείγματα που απουσίαζαν μεταλλάξεις του KRAS αλλά υπήρχαν του GNAS, υποδεικνύει πιθανή ετερογένεια στα μοριακά μονοπάτια καρκινογένεσης των IPMN, ανοίγοντας έτσι νέους ερευνητικούς ορίζοντες. Σίγουρα στην εκτίμηση του δυναμικού κακοήθειας, η ανίχνευση των μεταλλάξεων του KRAS και GNAS φαίνεται να μην επαρκεί μεμονωμένα. Εντούτοις, η παρουσία τους παίζει ρόλο στην καρκινογένεση, και όταν αυτή συνδυάζεται και με άλλες μεταλλάξεις σε γονίδια υψηλού κινδύνου όπως τα TP53, PIK3CA, PTEN ή SMAD4, η διαγνωστική ακρίβεια αυξάνεται σημαντικά, προσφέροντας πληροφορίες για την πιθανή εξέλιξη της κύστης και τη διαστρωμάτωση του κινδύνου, ώστε να ληφθούν οι κατάλληλες θεραπευτικές αποφάσεις.

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτος και σημαντικότερος είναι η φύση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, η οποία δεν επιτρέπει την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, κάτι που περιορίζει τη δυνατότητα εξαγωγής συμπερασμάτων γενικευμένης εφαρμογής. Δεύτερον, υπάρχει κίνδυνος μεροληψίας (selection bias) στην επιλογή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν, καθώς αποκλείστηκαν μελέτες παλιότερων ετών ή με μικρότερο αριθμό ασθενών. Τρίτον, υφίσταται ετερογένεια ως προς τον σχεδιασμό των μελετών που συμπεριελήφθησαν (αναδρομικές, προοπτικές, μεταanalύσεις), καθώς και του βασικού αντικειμένου της εκάστοτε μελέτης, που μειώνει τη συγκρισιμότητα των ευρημάτων. Τέλος, η ετερογένεια στην επιλογή των ασθενών της κάθε μελέτης και στα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων ενδέχεται να επηρεάζει τη γενίκευση των συμπερασμάτων.

Συνοψίζοντας, η παρούσα εργασία επιβεβαιώνει τη σημαντική διαγνωστική και προγνωστική αξία της μοριακής ανίχνευσης των μεταλλάξεων του KRAS και GNAS στο υγρό παγκρεατικών κύστεων. Η ενσωμάτωσή τους στην κλινική πρακτική, σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα διαγνωστικά εργαλεία μπορεί να βελτιώσει τη διαγνωστική ακρίβεια και να ενισχύσει την ασφάλεια στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων σε ένα συνεχώς αναδυόμενο πρόβλημα. Μελλοντικές προοπτικές μελέτες σύγκρισης και σαφή διαγνωστικά πρωτόκολλα είναι απαραίτητα για τη βελτιστοποίηση της εφαρμογής αυτών των τεχνικών στην καθημερινή κλινική πράξη.

Κεφάλαιο 9. Συμπεράσματα

Η ολοένα αυξανόμενη ανίχνευση παγκρεατικών κύστεων στις εγκάρσιες απεικονίσεις έχει δημιουργήσει ένα τεράστιο διαγνωστικό και θεραπευτικό δίλημμα, λόγω της ετερογένειας αυτών των βλαβών σε ό,τι αφορά το δυναμικό κακοήθειας. Είναι γεγονός πως το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα μαζί με όλες τις δυνατότητες λήψης υλικού που μπορεί να προσφέρει, κερδίζει συνεχώς έδαφος στη διαχείριση τους. Η σύγχρονη ερευνητική κατεύθυνση πλέον επικεντρώνεται στην ανάπτυξη στρατηγικών διαστρωμάτωσης του κινδύνου εξέλιξης αυτών των βλαβών ώστε να ληφθούν οι κατάλληλες αποφάσεις παρακολούθησης ή θεραπευτικής παρέμβασης. Στο πλαίσιο αυτό, η παρούσα εργασία επικεντρώθηκε στη μελέτη του ρόλου της ανίχνευσης των μεταλλάξεων των γονιδίων KRAS και GNAS στη διαγνωστική προσέγγιση των παγκρεατικών κύστεων. Από την ανάλυση των διαθέσιμων μελετών προκύπτει ότι η μοριακή ανίχνευση των μεταλλάξεων στα εν λόγω γονίδια στο κυστικό υγρό που λαμβάνεται μέσω EUS-FNA μπορεί να προσφέρει σημαντική διαγνωστική αξία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου οι διαθέσιμες μέθοδοι αποτυγχάνουν. Ο συνδυασμός των μεταλλάξεων των KRAS και GNAS επιτυγχάνει υψηλή ειδικότητα και ικανοποιητική ευαισθησία για τη διάγνωση βλεννωδών κύστεων, ενώ η παρουσία μετάλλαξης του GNAS φαίνεται να αποτελεί εξαιρετικά ειδικό δείκτη για τα IPMN. Επιπλέον, η ποιοτική και ποσοτική αξιολόγηση τους μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση και το κακοήθες δυναμικό, ιδιαίτερα όταν συνεκτιμώνται με έτερες μεταλλάξεις υψηλού κινδύνου. Η ενσωμάτωση της μοριακής ανάλυσης στη διαγνωστική στρατηγική των παγκρεατικών κύστεων ενισχύει την ακρίβεια στη λήψη κλινικών αποφάσεων και συμβάλλει στη βελτιστοποίηση της παρακολούθησης και της θεραπευτικής προσέγγισης. Ωστόσο, η ευρεία εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πρακτική απαιτεί περαιτέρω τεκμηρίωση μέσω μεγάλων, προοπτικών μελετών, ώστε να ενσωματωθεί επίσημα στις κατευθυντήριες οδηγίες. Παράλληλα, είναι αναγκαία η υπέρβαση πρακτικών περιορισμών, όπως το κόστος και το εύρος της διαθεσιμότητας της μοριακής τεχνολογίας. Παρ' όλα αυτά, στο πλαίσιο της εξατομικευμένης ιατρικής, οι μεταλλάξεις των γονιδίων KRAS και GNAS αναδεικνύονται ως αξιόπιστοι μοριακοί βιοδείκτες, με ιδιαίτερη χρησιμότητα τόσο στη διάγνωση όσο και στην εκτίμηση του κακοήθους δυναμικού των παγκρεατικών κυστικών βλαβών.

Κεφάλαιο 10. Βιβλιογραφία

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *National Cancer Institute* www.seer.cancer.gov.
2. Ferlay, J. *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* (2021) doi:10.1002/ijc.33588.
3. Blackford, A. L., Canto, M. I., Klein, A. P., Hruban, R. H. & Goggins, M. Recent Trends in the Incidence and Survival of Stage 1A Pancreatic Cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **112**, 1162–1169 (2020).
4. Singhi, A. D. *et al.* Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut* **67**, 2131–2141 (2018).
5. Lennon, A. M. & Canto, M. I. Pancreatic Cysts - Part 2. *Pancreas* **46**, 745–750 (2017).
6. de Jong, K. *et al.* High Prevalence of Pancreatic Cysts Detected by Screening Magnetic Resonance Imaging Examinations. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **8**, 806–811 (2010).
7. Kromrey, M.-L. *et al.* Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut* **67**, 138–145 (2018).
8. Scheiman, J. M., Hwang, J. H. & Moayyedi, P. American Gastroenterological Association Technical Review on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology* **148**, 824-848.e22 (2015).
9. Elta, G. H., Enestvedt, B. K., Sauer, B. G. & Lennon, A. M. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *American Journal of Gastroenterology* **113**, 464–479 (2018).
10. Vlăduț, C., Bilous, D. & Ciocîrlan, M. Real-Life Management of Pancreatic Cysts: Simplified Review of Current Guidelines. *J Clin Med* **12**, 4020 (2023).
11. F. T. Bosman, F. C. R. H. H. N. D. T. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010, No. Ed. 4, 417 Pp. Ref. 3728.*
12. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* **67**, 789–804 (2018).
13. Vanessa M. Shami, A. R. Pancreatic Cystic Lesions: A Case-Based Approach. *Gastroenterology & Endoscopy News* 21–28 (2021).

14. Hakim, S. *et al.* An international study of interobserver variability of “string sign” of pancreatic cysts among experienced endosonographers. *Endosc Ultrasound* **10**, 39 (2021).
15. Park, W. G.-U. *et al.* Diagnostic Performance of Cyst Fluid Carcinoembryonic Antigen and Amylase in Histologically Confirmed Pancreatic Cysts. *Pancreas* **40**, 42–45 (2011).
16. Brugge, W. R. *et al.* Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* **126**, 1330–1336 (2004).
17. Cizginer, S. *et al.* Cyst Fluid Carcinoembryonic Antigen Is an Accurate Diagnostic Marker of Pancreatic Mucinous Cysts. *Pancreas* **40**, 1024–1028 (2011).
18. Snozek, C. L. H., Mascarenhas, R. C. & O’Kane, D. J. Use of cyst fluid CEA, CA19-9, and amylase for evaluation of pancreatic lesions. *Clin Biochem* **42**, 1585–1588 (2009).
19. van der Waaij, L. A., van Dullemen, H. M. & Porte, R. J. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* **62**, 383–389 (2005).
20. Ribeiro, T., Lopes, S., Moutinho-Ribeiro, P., Macedo, G. & Vilas-Boas, F. Performance of Intracystic Glucose Measurement for the Characterization of Pancreatic Cystic Lesions. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* **33**, 74–78 (2024).
21. Scheiman, J. M. Pancreatic Cysts - Part 1. *Pancreas* **46**, 742–744 (2017).
22. Abdelkader, A., Hunt, B., Hartley, C. P., Panarelli, N. C. & Giorgadze, T. Cystic Lesions of the Pancreas: Differential Diagnosis and Cytologic-Histologic Correlation. *Arch Pathol Lab Med* **144**, 47–61 (2020).
23. Morales-Oyarvide, V. *et al.* Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: The value of cytology in preoperative diagnosis. *Cancer Cytopathol* **122**, 435–444 (2014).
24. Mitra, V. *et al.* Diagnostic Performance of Endoscopic Ultrasound (EUS)/ Endoscopic Ultrasound – Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) Cytology in Solid and Cystic Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* **24**, 69–75 (2015).
25. Xie, W., Liang, H., Guo, Y. & Xiao, S.-Y. Update on mucinous cystic neoplasm of the pancreas: a narrative review. *J Pancreatol* **4**, 115–121 (2021).
26. Lee, L. S., Szafranska-Schwarzbach, A. E., Andruss, B. F. & Conwell, D. L. Can miRNA Biomarkers Be Utilized to Improve the Evaluation and Management of Pancreatic Cystic Lesions? *Microna Diagn Ther* **1**, (2014).

27. Ohtsuka, T. *et al.* International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology* **24**, 255–270 (2024).
28. Rodriguez, J. R. *et al.* Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Observations in 145 Patients Who Underwent Resection. *Gastroenterology* **133**, 72–79 (2007).
29. Hruban, R. H. *et al.* An Illustrated Consensus on the Classification of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *American Journal of Surgical Pathology* **28**, 977–987 (2004).
30. Furukawa, T. *et al.* A Consensus Study of the Grading and Typing of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Pancreas* **48**, 480–487 (2019).
31. Singhi, A. D. *et al.* Recurrent Rearrangements in PRKACA and PRKACB in Intraductal Oncocytic Papillary Neoplasms of the Pancreas and Bile Duct. *Gastroenterology* **158**, 573-582.e2 (2020).
32. Basturk, O. *et al.* The oncocytic subtype is genetically distinct from other pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm subtypes. *Modern Pathology* **29**, 1058–1069 (2016).
33. Kobayashi, T. *et al.* Pathways for the development of multiple epithelial types of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastroenterol* **56**, 581–592 (2021).
34. Assarzadegan, N., Babaniamansour, S. & Shi, J. Updates in the Diagnosis of Intraductal Neoplasms of the Pancreas. *Front Physiol* **13**, (2022).
35. Felsenstein, M. *et al.* IPMNs with co-occurring invasive cancers: neighbours but not always relatives. *Gut* **67**, 1652–1662 (2018).
36. Omori, Y., Furukawa, T., Scarpa, A. & Luchini, C. Co-occurring IPMN and pancreatic cancer: the same or different? An overview from histology to molecular pathology. *J Clin Pathol* **76**, 734–739 (2023).
37. Noë, M. *et al.* Genomic characterization of malignant progression in neoplastic pancreatic cysts. *Nat Commun* **11**, 4085 (2020).
38. Rogowska, J., Semeradt, J., Durko, Ł. & Małecka-Wojcieszko, E. Diagnostics and Management of Pancreatic Cystic Lesions—New Techniques and Guidelines. *J Clin Med* **13**, 4644 (2024).
39. Gardner, T. B., Park, W. G. & Allen, P. J. Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Gastroenterology* **167**, 454–468 (2024).

40. Tanaka, M. *et al.* International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* **12**, 183–197 (2012).
41. Hara, T. *et al.* Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* **122**, 34–43 (2002).
42. Ohtsuka, T. *et al.* An increase in the number of predictive factors augments the likelihood of malignancy in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Surgery* **151**, 76–83 (2012).
43. Zelga, P. *et al.* Number of Worrisome Features and Risk of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *J Am Coll Surg* **234**, 1021–1030 (2022).
44. Gonda, T. A., Cahen, D. L. & Farrell, J. J. Pancreatic Cysts. *New England Journal of Medicine* **391**, 832–843 (2024).
45. Vege, S. S. *et al.* American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology* **148**, 819–822 (2015).
46. Sainani, N. I. *et al.* Comparative Performance of MDCT and MRI With MR Cholangiopancreatography in Characterizing Small Pancreatic Cysts. *American Journal of Roentgenology* **193**, 722–731 (2009).
47. Lee, H.-J., Kim, M.-J., Choi, J.-Y., Hong, H.-S. & Kim, K. A. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. *Clin Radiol* **66**, 315–321 (2011).
48. Dmitriev, K. *et al.* Classification of Pancreatic Cysts in Computed Tomography Images Using a Random Forest and Convolutional Neural Network Ensemble. in 150–158 (2017). doi:10.1007/978-3-319-66179-7_18.
49. Cui, S. *et al.* Radiomic nomogram based on MRI to predict grade of branching type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study. *Cancer Imaging* **21**, 26 (2021).
50. Hesse, F., Ritter, J., Hapfelmeier, A., Braren, R. & Phillip, V. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Endoscopic Ultrasound in the Sizing of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas. *Pancreas* **52**, e315–e320 (2023).
51. Alvarez-Sánchez, M.-V. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound imaging: Basic principles, present situation and future perspectives. *World J Gastroenterol* **20**, 15549 (2014).

52. Caglià, P. *et al.* Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: To date a diagnostic challenge. *International Journal of Surgery* **21**, S44–S49 (2015).
53. Iglesias-Garcia, J., de la Iglesia-Garcia, D., Lariño-Noia, J. & Dominguez-Muñoz, J. E. Endoscopic Ultrasound (EUS) Guided Elastography. *Diagnostics* **13**, 1686 (2023).
54. Iglesias-Garcia, J., Lindkvist, B., Lariño-Noia, J., Abdulkader-Nallib, I. & Dominguez-Muñoz, J. E. Differential diagnosis of solid pancreatic masses: contrast-enhanced harmonic (CEH-EUS), quantitative-elastography (QE-EUS), or both? *United European Gastroenterol J* **5**, 236–246 (2017).
55. Wu, C. C. H., Lim, S. J. M. & Tan, D. M. Y. Endoscopic ultrasound-guided needle-based confocal laser endomicroscopy for pancreatic cystic lesions: current status and future prospects. *Clin Endosc* **57**, 434–445 (2024).
56. Konjeti, V. R., McCarty, T. R. & Rustagi, T. Needle-based Confocal Laser Endomicroscopy (nCLE) for Evaluation of Pancreatic Cystic Lesions. *J Clin Gastroenterol* **56**, 72–80 (2022).
57. Krishna, S. G. *et al.* EUS-guided confocal laser endomicroscopy: prediction of dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms (with video). *Gastrointest Endosc* **91**, 551-563.e5 (2020).
58. Zhang, D. *et al.* The application of artificial intelligence in EUS. *Endosc Ultrasound* **13**, 65–75 (2024).
59. Ardeshtna, D. R. *et al.* Recent advances in the diagnostic evaluation of pancreatic cystic lesions. *World J Gastroenterol* **28**, 624–634 (2022).
60. Rift, C. V. *et al.* Diagnostic accuracy of EUS-guided through-the-needle-biopsies and simultaneously obtained fine needle aspiration for cytology from pancreatic cysts: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract* **220**, 153368 (2021).
61. Vilas-Boas, F. *et al.* Endoscopic Ultrasound Through-The-Needle Biopsy of Pancreatic Cysts: Toward Procedure Standardization. *Digestive Diseases* **41**, 154–163 (2023).
62. Gopakumar, H. & Puli, S. R. Value of Endoscopic Ultrasound-Guided Through-the-Needle Biopsy in Pancreatic Cystic Lesions. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Cancer* **55**, 15–25 (2024).
63. Cho, S. H. *et al.* Efficacy and safety of EUS-guided through-the-needle microforceps biopsy sampling in categorizing the type of pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* **95**, 299–309 (2022).
64. Pucci, M. J. *et al.* Intraoperative Pancreatotomy: A Valuable Tool for Pancreatic Surgeons? *Journal of Gastrointestinal Surgery* **18**, 1100–1107 (2014).

65. Ringold, D. A. & Shah, R. J. Peroral Pancreatoscopy in the Diagnosis and Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia and Indeterminate Pancreatic Duct Pathology. *Gastrointest Endosc Clin N Am* **19**, 601–613 (2009).
66. Li, H., Feng, X., Gao, F., Chen, Q. & Linghu, E. Diagnostic value of EUS-guided SF6 pancreatography for pancreatic cystic lesions on cyst communication with the pancreatic duct. *Endosc Ultrasound* **12**, 245–250 (2023).
67. Ngamruengphong, S. & Lennon, A. M. Analysis of Pancreatic Cyst Fluid. *Surg Pathol Clin* **9**, 677–684 (2016).
68. Thornton, G. D. *et al.* Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A meta-analysis. *Pancreatology* **13**, 48–57 (2013).
69. Pitman, M. B. & Layfield, L. J. *The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology*. (Springer International Publishing, Cham, 2015). doi:10.1007/978-3-319-16589-9.
70. McCarty, T. R., Garg, R. & Rustagi, T. Pancreatic cyst fluid glucose in differentiating mucinous from nonmucinous pancreatic cysts: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* **94**, 698-712.e6 (2021).
71. Al Efishat, M. A. *et al.* Multi-institutional Validation Study of Pancreatic Cyst Fluid Protein Analysis for Prediction of High-risk Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg* **268**, 340–347 (2018).
72. Paniccia, A. *et al.* Prospective, Multi-Institutional, Real-Time Next-Generation Sequencing of Pancreatic Cyst Fluid Reveals Diverse Genomic Alterations That Improve the Clinical Management of Pancreatic Cysts. *Gastroenterology* **164**, 117-133.e7 (2023).
73. Hong, S.-M. *et al.* Multiple genes are hypermethylated in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Modern Pathology* **21**, 1499–1507 (2008).
74. Hata, T. *et al.* Predicting the Grade of Dysplasia of Pancreatic Cystic Neoplasms Using Cyst Fluid DNA Methylation Markers. *Clinical Cancer Research* **23**, 3935–3944 (2017).
75. Majumder, S. *et al.* Novel Methylated DNA Markers Discriminate Advanced Neoplasia in Pancreatic Cysts: Marker Discovery, Tissue Validation, and Cyst Fluid Testing. *American Journal of Gastroenterology* **114**, 1539–1549 (2019).
76. Pylayeva-Gupta, Y., Grabocka, E. & Bar-Sagi, D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer* **11**, 761–774 (2011).

77. Stephen, A. G., Esposito, D., Bagni, R. K. & McCormick, F. Dragging Ras Back in the Ring. *Cancer Cell* **25**, 272–281 (2014).
78. Cox, A. D. & Der, C. J. Ras Family Signaling: Therapeutic Targeting. *Cancer Biol Ther* **1**, 599–606 (2002).
79. Moore, A. R., Rosenberg, S. C., McCormick, F. & Malek, S. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? *Nat Rev Drug Discov* **19**, 533–552 (2020).
80. Weinstein, L. S., Yu, S., Warner, D. R. & Liu, J. Endocrine Manifestations of Stimulatory G Protein α -Subunit Mutations and the Role of Genomic Imprinting. *Endocr Rev* **22**, 675–705 (2001).
81. Chad R Haldeman-Englert, M. F. A. C. H. M. M. and M. A. L. M. F. F. MACE. *GeneReviews*.
82. Wilson, C. H., McIntyre, R. E., Arends, M. J. & Adams, D. J. The activating mutation R201C in GNAS promotes intestinal tumourigenesis in ApcMin/+ mice through activation of Wnt and ERK1/2 MAPK pathways. *Oncogene* **29**, 4567–4575 (2010).
83. Mantovani, G. & Spada, A. Mutations in the Gs alpha gene causing hormone resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **20**, 501–513 (2006).
84. Wu, J. *et al.* Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **108**, 21188–21193 (2011).
85. Conner, J. R. *et al.* Genomic Characterization of Low- and High-Grade Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms Reveals Recurrent KRAS Alterations in “High-Risk” Lesions. *Pancreas* **46**, 665–671 (2017).
86. Iacobuzio-Donahue, C. A. *et al.* Dpc4 Protein in Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Am J Surg Pathol* **24**, 1544–1548 (2000).
87. Skaro, M. *et al.* Prevalence of Germline Mutations Associated With Cancer Risk in Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology* **156**, 1905–1913 (2019).
88. Sato, N. *et al.* STK11/LKB1 Peutz-Jeghers Gene Inactivation in Intraductal Papillary-Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Am J Pathol* **159**, 2017–2022 (2001).
89. Thompson, E. D. Neoplastic Progression in Macroscopic Precursor Lesions of the Pancreas. *Arch Pathol Lab Med* **148**, 980–988 (2024).
90. Springer, S. *et al.* A multimodality test to guide the management of patients with a pancreatic cyst. *Sci Transl Med* **11**, (2019).

91. Kadayifci, A. *et al.* The value of KRAS mutation testing with CEA for the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Endosc Int Open* **4**, E391-6 (2016).
92. Ren, R. *et al.* Activation of the RAS pathway through uncommon BRAF mutations in mucinous pancreatic cysts without KRAS mutation. *Modern Pathology* **34**, 438–444 (2021).
93. Sakhdari, A. *et al.* Somatic molecular analysis augments cytologic evaluation of pancreatic cyst fluids as a diagnostic tool. *Oncotarget* **10**, 4026–4037 (2019).
94. Belfrage, H. *et al.* Next-generation sequencing improves diagnostic accuracy of imaging and carcinoembryonic antigen alone for pancreatic cystic neoplasms. *Pancreatology* **24**, 1322–1331 (2024).
95. McCarty, T. R., Paleti, S. & Rustagi, T. Molecular analysis of EUS-acquired pancreatic cyst fluid for KRAS and GNAS mutations for diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasia and mucinous cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* **93**, 1019-1033.e5 (2021).
96. Lee, J.-H., Kim, Y., Choi, J.-W. & Kim, Y.-S. KRAS, GNAS, and RNF43 mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a meta-analysis. *Springerplus* **5**, 1172 (2016).
97. Pflüger, M. J. *et al.* Predictive ability of pancreatic cyst fluid biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* **23**, 868–877 (2023).