



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

«Ο αντίκτυπος των επεμβατικών
ενδοσκοπικών πράξεων στη σύγχρονη
χειρουργική αντιμετώπιση»

Μουτζούκης Μιλτιάδης

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ

Καψωριτάκης Ανδρέας
Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Σχολή επιστημών υγείας
Τμήμα ιατρικής

Λάρισα, Αύγουστος, 2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

«Ο αντίκτυπος των επεμβατικών ενδοσκοπικών
πράξεων στη σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση»

Μουτζούκης Μιλτιάδης

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ

Καψωριτάκης Ανδρέας
Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Σχολή επιστημών υγείας
Τμήμα ιατρικής

Λάρισα, Αύγουστος, 2025



UNIVERSITY OF
THESSALY

SCHOOL OF MEDICINE

“The impact of Interventional Endoscopic Procedures on modern surgical management”

Moutzoukis Miltiadis

FINAL THESIS

ADVISOR

Kapsoritakis Andreas
Professor of Pathology - Gastroenterology
University of Thessaly
School of Medicine

Larisa, August, 2025

«Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις ⁽¹⁾, που προβλέπονται από της διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι:

1. Δεν παραθέτω κομμάτια βιβλίων ή άρθρων ή εργασιών άλλων αυτολεξεί **χωρίς να τα περικλείω σε εισαγωγικά** και χωρίς να αναφέρω το συγγραφέα, τη χρονολογία, τη σελίδα. Η αυτολεξεί παράθεση χωρίς εισαγωγικά χωρίς αναφορά στην πηγή, είναι λογοκλοπή. Πέραν της αυτολεξεί παράθεσης, λογοκλοπή θεωρείται και η παράφραση εδαφίων από έργα άλλων, συμπεριλαμβανομένων και έργων συμφοιτητών μου, καθώς και η παράθεση στοιχείων που άλλοι συνέλεξαν ή επεξεργάστηκαν, χωρίς αναφορά στην πηγή. Αναφέρω πάντοτε με πληρότητα την πηγή κάτω από τον πίνακα ή σχέδιο, όπως στα παραθέματα.
2. Δέχομαι ότι η αυτολεξεί **παράθεση χωρίς εισαγωγικά**, ακόμα κι αν συνοδεύεται από αναφορά στην πηγή σε κάποιο άλλο σημείο του κειμένου ή στο τέλος του, είναι αντιγραφή. Η αναφορά στην πηγή στο τέλος π.χ. μιας παραγράφου ή μιας σελίδας, δεν δικαιολογεί συρραφή εδαφίων έργου άλλου συγγραφέα, έστω και παραφρασμένων, και παρουσίασή τους ως δική μου εργασία.
3. Δέχομαι ότι υπάρχει επίσης περιορισμός στο μέγεθος και στη συχνότητα των παραθεμάτων που μπορώ να εντάξω στην εργασία μου εντός εισαγωγικών. Κάθε μεγάλο παράθεμα (π.χ. σε πίνακα ή πλαίσιο, κλπ), προϋποθέτει ειδικές ρυθμίσεις, και όταν δημοσιεύεται προϋποθέτει την άδεια του συγγραφέα ή του εκδότη. Το ίδιο και οι πίνακες και τα σχέδια
4. Δέχομαι όλες τις συνέπειες σε περίπτωση λογοκλοπής ή αντιγραφής.

Ημερομηνία 19/08/2025

Ο Δηλ.

(1) «Όποιος εν γνώσει του δηλώνει ψευδή γεγονότα ή αρνείται ή αποκρύπτει τα αληθινά με έγγραφη υπεύθυνη δήλωση του άρθρου 8 παρ. 4 Ν. 1599/1986 τιμωρείται με φυλάκιση τουλάχιστον τριών μηνών. Εάν ο υπαίτιος αυτών των πράξεων σκόπευε να προσπορίσει στον εαυτόν του ή σε άλλον περιουσιακό όφελος βλάπτοντας τρίτον ή σκόπευε να βλάψει άλλον, τιμωρείται με κάθειρξη μέχρι 10 ετών.»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του παγκρέατος συγκαταλέγεται στις πιο επιθετικές κακοήθειες, με χαμηλή επιβίωση ακόμη και μετά από ριζική χειρουργική εκτομή. Η σωστή προεγχειρητική στρατηγική είναι καθοριστική, με την ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS) και την ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) να αποτελούν βασικά εργαλεία.

Μάλιστα, η EUS παρέχει ακριβή απεικόνιση και δυνατότητα λήψης ιστολογικού υλικού μέσω FNA/FNB, διευκολύνοντας τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση, ενώ η ERCP, πέρα από τον διαγνωστικό της ρόλο, χρησιμοποιείται για την παροχέτευση της χοληφόρου οδού με stent σε αποφρακτικό ίκτερο, βελτιώνοντας τη γενική κατάσταση του ασθενούς πριν από την εκτομή. Ωστόσο, η προεγχειρητική εφαρμογή τους σε εξαιρεσίμους όγκους παραμένει αντικείμενο εκτεταμένης συζήτησης, καθώς μπορεί, ανάλογα με το εκάστοτε κλινικό περιστατικό, είτε να ωφελήσει είτε να επιβαρύνει τον ασθενή με επιπλοκές και καθυστερήσεις.

Η παρούσα εργασία εξετάζει βιβλιογραφικά κατά πόσο η EUS και η ERCP, με ή χωρίς βιοψία και τοποθέτηση stent, επηρεάζουν τα χειρουργικά αποτελέσματα σε σύγκριση με την άμεση χειρουργική εκτομή. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι η EUS είναι χρήσιμη επί ασαφών απεικονιστικών ευρημάτων, ενώ η ERCP ενδείκνυται κυρίως σε περιπτώσεις ίκτερου. Αν και τα υπάρχοντα δεδομένα προσφέρουν πολύτιμες ενδείξεις, η περιορισμένη βιβλιογραφία αναδεικνύει την ανάγκη για περισσότερες, καλά σχεδιασμένες, πολυκεντρικές μελέτες στο μέλλον, ώστε να τεκμηριωθεί με σαφήνεια η βέλτιστη στρατηγική.

Λέξεις-κλειδιά: Καρκίνος παγκρέατος; Ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS); Ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP); Βιοψία (FNA/FNB); Stent

ABSTRACT

Pancreatic cancer is among the most aggressive malignancies, with poor survival rates even after radical surgical resection. Proper preoperative strategy is crucial, with Endoscopic Ultrasound (EUS) and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) being fundamental tools.

EUS provides high-resolution imaging and enables the acquisition of histological material through FNA/FNB, thereby improving diagnosis and staging. ERCP, beyond its diagnostic role, is used for biliary drainage with stent placement in cases of obstructive jaundice, improving the patient's overall condition prior to surgery. However, their preoperative use in resectable tumors remains a subject of considerable debate, as it may either benefit patients or increase the risk of complications and delays, depending on the clinical case.

This thesis reviews the literature regarding the impact of EUS and ERCP, with or without biopsy and stent placement, on surgical outcomes compared to direct surgical resection. Current evidence indicates that EUS is particularly useful in cases of equivocal imaging findings, while ERCP is mainly indicated in the presence of jaundice. Although available data provide valuable insights, the limited body of literature highlights the need for further well-designed, multicenter prospective studies to clearly define the optimal preoperative strategy.

Keywords: Pancreatic cancer; Endoscopic Ultrasound (EUS); Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP); Biopsy (FNA/FNB); Stent

Table of Contents

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	I
ABSTRACT.....	II
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΑΣΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΟΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ: Η ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	3
1.1 Η ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΑΣΙΚΗ ΣΤΗ ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ- ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	3
1.2 Η ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΑΣΙΚΗ ΣΤΗ ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ- ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ.....	7
1.3 Η ΑΝΑΔΥΣΗ ΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΣΤΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	11
1.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	14
1.5 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΕ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ	21
2.1 ENDOSCOPIC ULTRASOUND (EUS): ΤΕΧΝΙΚΗ, ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΨΙΑΣ	21
2.2 ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY (ERCP): ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ – ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ STENT	25
2.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ EUS & ERCP ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ.....	29
2.4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΕΩΝ ΠΟΥ ΔΙΕΝΕΡΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	31
2.5 ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ ΓΙΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ.....	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΩΝ ΠΡΑΞΕΩΝ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	37
3.1 ERCP/EUS ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΕΚΤΟΜΗ.....	37
3.2 STENT ΠΡΙΝ ΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗ: ΕΠΙΒΑΡΥΝΕΙ Η ΒΟΗΘΑ;.....	39
3.3 ΒΙΟΨΙΑ ΠΡΙΝ ΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΟΦΑΣΗ: ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ Η ΚΑΘΥΣΤΕΡΕΙ ΤΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΛΑΝΟ;.....	41
3.3.1 ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ	41
3.3.2 ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΑ ΥΠΕΡ ΤΗΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ.....	43
3.4 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΙ ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ.....	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΦΑΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	48
4.1 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΛΗΨΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ EUS ΚΑΙ ERCP ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	48
4.2 ΠΟΤΕ ΠΡΟΤΙΜΑΤΑΙ ΑΜΕΣΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ, STAGING ΜΕ ΒΙΟΨΙΑ Η ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ STENT ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΑ ΠΙΟ ΠΡΟΣΦΑΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ & GUIDELINES;	52
4.3 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ (CT/MRI) ΓΙΑ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ	55
4.4 ΠΡΟΤΑΣΗ ΜΟΝΤΕΛΟΥ DECISION-MAKING ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ.....	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ & ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ	63
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ.....	69

Η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του παγκρέατος αποτελεί ένα από τα πιο απαιτητικά και σύνθετα πεδία της γαστρεντερολογίας. Μάλιστα, το ιατρικό έργο δυσχεραίνεται από την υψηλή θνησιμότητα και τα χαμηλά ποσοστά μακροπρόθεσμης επιβίωσης, ακόμη και μετά από ριζική χειρουργική εκτομή, κυρίως λόγω της επιθετικής της συμπεριφοράς και της καθυστέρησης στη διάγνωση (1-3). Παρά το γεγονός ότι έχει καταγραφεί σημαντική πρόοδος στις χειρουργικές τεχνικές και συνακόλουθη βελτίωση της περιεγχειρητικής υποστήριξης, η πρόγνωση παραμένει δυσμενής, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την ακριβή, ταχεία και εξατομικευμένη λήψη κλινικών αποφάσεων (2, 4). Σε αυτό το πλαίσιο, οι επεμβατικές ενδοσκοπικές μέθοδοι έχουν αποκτήσει καίριο ρόλο στην προεγχειρητική διαχείριση, παρέχοντας δυνατότητες τόσο για λεπτομερή διάγνωση όσο και για τη διενέργεια στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (Endoscopic Ultrasound ή EUS) και η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography ή ERCP) αποτελούν δύο από τα σημαντικότερα εργαλεία στο σύγχρονο γαστρεντερολογικό-ογκολογικό τομέα. Πιο συγκεκριμένα, η EUS χαρακτηρίζεται από υψηλής ευκρίνειας απεικόνιση και λήψη ιστολογικού υλικού μέσω FNA ή FNB, συμβάλλοντας έτσι ουσιαστικά στη σταδιοποίηση και στην ακριβή διάγνωση, ενώ η ERCP, πέραν της απεικονιστικής και διαγνωστικής της αξίας, δίνει τη δυνατότητα παροχέτευσης της χοληφόρου οδού μέσω τοποθέτησης ενδοπροθέσεων σε περιπτώσεις αποφρακτικού ικτέρου, εξασφαλίζοντας καλύτερες συνθήκες για την προετοιμασία του ασθενούς πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική εκτομή (5-7).

Ωστόσο, η εφαρμογή των δύο αυτών τεχνικών σε εξαιρεσίμους όγκους του παγκρέατος πριν από τη χειρουργική παρέμβαση παραμένει αντικείμενο εκτενούς συζήτησης. Το ερώτημα λοιπόν που τίθεται είναι κατά πόσο η προεγχειρητική χρήση EUS και ERCP, με ή χωρίς βιοψία ή τοποθέτηση stent, μπορεί να βελτιώσει τα χειρουργικά αποτελέσματα ή, αντίθετα, να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών και να καθυστερήσει την εκτομή του όγκου. Μάλιστα, όπως θα αναλυθεί στα επόμενα κεφάλαια σε κάποιες περιπτώσεις η άμεση χειρουργική εκτομή αποτελεί την προτιμότερη επιλογή, χωρίς ενδιάμεσες επεμβατικές παρεμβάσεις, ενώ σε άλλες η προεγχειρητική ενδοσκοπική αξιολόγηση ή αποκατάσταση της ροής στα χοληφόρα αγγεία είναι απαραίτητη για την ασφάλεια και την επιτυχία της επέμβασης (8, 9).

Στο σημείο αυτό, αξίζει να διευκρινιστεί ότι αν και η ερευνητική εστίαση της παρούσας εργασίας αφορά πρωτίστως τον καρκίνο του παγκρέατος, γίνεται αναφορά και στο ήπαρ, λόγω της στενής ανατομικής και λειτουργικής σχέσης των δύο οργάνων, αλλά και της συχνής συνύπαρξης ηπατικής παθολογίας, όπως μεταστάσεις ή αποφράξεις του ενδοηπατικού χοληφόρου δικτύου, που απαιτούν παρόμοιες διαγνωστικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις (10).

Η μελέτη βασίζεται στη βιβλιογραφική ανασκόπηση, με σκοπό την συγκέντρωση και ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων για τη χρήση ERCP και EUS πριν από τη χειρουργική εκτομή. Στο πλαίσιο αυτό, εξετάζονται οι ενδείξεις, οι τεχνικές παράμετροι, οι πιθανές επιπλοκές και η σχέση τους με τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα, καθώς και οι περιπτώσεις όπου η άμεση χειρουργική προσέγγιση μπορεί να υπερτερεί.

Έτσι, στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το ιστορικό και επιστημονικό υπόβαθρο της χειρουργικής και της ενδοσκοπικής διαχείρισης του καρκίνου του παγκρέατος και του ήπατος, μαζί με τα επιδημιολογικά δεδομένα που αναδεικνύουν τη βαρύτητα της νόσου. Το δεύτερο κεφάλαιο αναλύει διεξοδικά τις τεχνικές, τις ενδείξεις και τις εφαρμογές της EUS και της ERCP στον καρκίνο του παγκρέατος, ενώ το τρίτο κεφάλαιο εστιάζει στην εφαρμογή τους σε ηπατικές παθολογίες που σχετίζονται με αυτόν. Το τέταρτο κεφάλαιο πραγματεύεται την κλινική λήψη απόφασης και την εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση που πρέπει να ακολουθείται, λαμβάνοντας υπόψη τις κατευθυντήριες οδηγίες και τις σχετικές επιστημονικές μελέτες. Τέλος, στο πέμπτο κεφάλαιο συνοψίζονται τα βασικά συμπεράσματα και παρουσιάζονται οι μελλοντικές κατευθύνσεις στην ενδοσκοπική διαχείριση του ηπατο-παγκρεατικού συστήματος, στο πλαίσιο της αντιμετώπισης του καρκίνου του παγκρέατος, αναδεικνύοντας έτσι τον κεντρικό στόχο της παρούσας εργασίας: να προσφέρει μια ολοκληρωμένη και τεκμηριωμένη θεώρηση του ρόλου της ERCP και της EUS στην προεγχειρητική διαχείριση του καρκίνου του παγκρέατος, συμβάλλοντας στη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών επιλογών και στην υποστήριξη της λήψης των βέλτιστων κλινικών αποφάσεων.

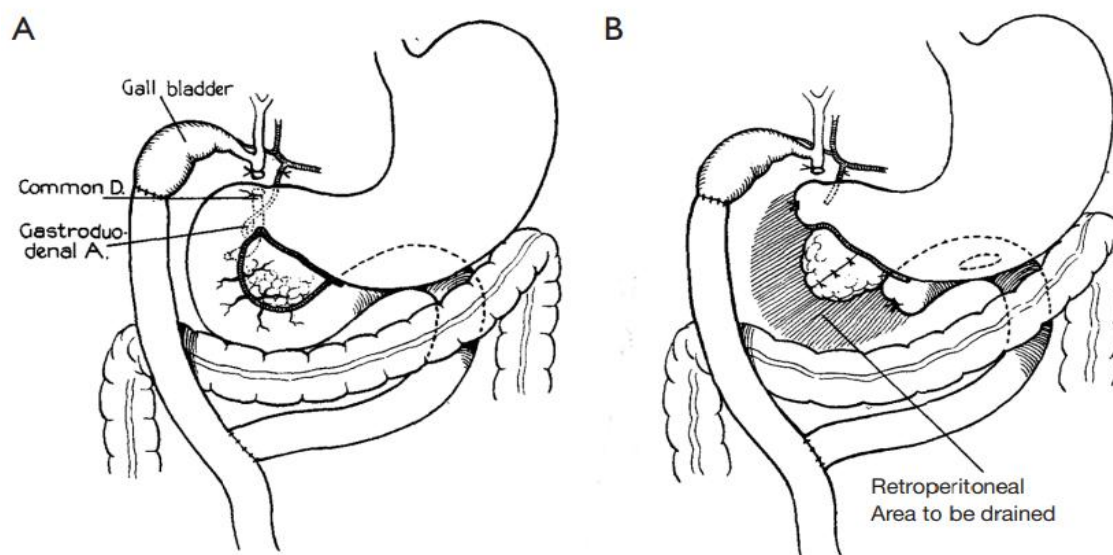
Κεφάλαιο 1: Από την κλασική χειρουργική στον ενδοσκοπικό σχεδιασμό: Η νέα εποχή στη διαχείριση του καρκίνου του παγκρέατος και του ήπατος

1.1 Η μετάβαση από την κλασική στη λιγότερο επεμβατική χειρουργική- Ιστορική αναδρομή στη διαχείριση του καρκίνου του παγκρέατος

Η πορεία της χειρουργικής αντιμετώπισης του παγκρεατικού καρκίνου αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα της εξέλιξης της ιατρικής τέχνης από την πραγματοποίηση των πρώτων διστακτικών και υψηλού κινδύνου επεμβάσεων, έως τις πιο σύγχρονες, εξατομικευμένες και ενδοσκοπικά υποβοηθούμενες θεραπευτικές στρατηγικές. Έτσι, αξίζει να αναφερθεί ότι στις αρχές του 19ου αιώνα, η έλλειψη αναισθησίας και αντισηψίας καθιστούσε τις κοιλιακές επεμβάσεις σχεδόν πάντα θανατηφόρες, ενώ όταν εισήχθη η αναισθησία κατά τη δεκαετία του 1840 καθώς και οι αρχές αντισηψίας από τον Lister στα τέλη του αιώνα, δημιουργήθηκαν οι προϋποθέσεις για τη θεμελίωση και περαιτέρω ανάπτυξη πιο πολύπλοκων ιατρικών επεμβάσεων (11).

Οι πρώτες χειρουργικές παρεμβάσεις για το πάγκρεας είχαν κυρίως παρηγορητικό χαρακτήρα, όπως η χολοκυστοστομία και η χολοκυστεντεροστομία, που είχαν απώτερο στόχο την ανακούφιση από τον αποφρακτικό ίκτερο (11). Το 1882, ο Trendelenburg πραγματοποίησε την πρώτη ανατομική περιφερική παγκρεατεκτομή, ενώ το 1898 ο Codivilla επιχείρησε την πρώτη μερική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (PD). Η πρώτη επιτυχής μερική PD πραγματοποιήθηκε από τον Kausch το 1909, ενώ ο Allen Oldfather Whipple, την περίοδο 1935–1940, καθιέρωσε την κλασική PD, αρχικά σε δύο στάδια (βλ. Εικόνα 1) και αργότερα ως μια ενιαία επέμβαση. Στην πραγματικότητα, η επιτυχία των παγκρεατικών εκτομών για τους νευροενδοκρινείς όγκους αποτέλεσε για τον Whipple (1881–1963) έναυσμα για να επανεξετάσει ριζικότερες τεχνικές για την αντιμετώπιση της κακοήθειας του παγκρέατος και της ανατομικής περιοχής γύρω από το φύμα του Vater. Μάλιστα, το 1935 δημοσίευσε την εμβληματική του εργασία *Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater*, περιγράφοντας μια πρωτοποριακή τότε, διφασική τεχνική ριζικής εκτομής: αρχικά αναστόμωση χοληδόχου κύστης και στομάχου (cholecystogastrostomy) και οπίσθια γαστρονηστιδική αναστόμωση, ακολουθούμενες από μερική δωδεκαδακτυλεκτομή, μερική εκτομή της κεφαλής του παγκρέατος και σύγκλειση του παγκρεατικού κολοβώματος. Λίγο αργότερα, η αρχική πρώτη φάση της επέμβασης τροποποιήθηκε ως προς το χοληφόρο σκέλος, καθώς η αναστόμωση χοληδόχου κύστης και στομάχου αντικαταστάθηκε αρχικά από χολοκυστονηστιδική αναστόμωση κατά Roux-en-Y και, στη συνέχεια, από χοληδοχονηστιδική αναστόμωση (βλ.

Εικόνα 1). Οι αλλαγές αυτές υπαγορεύτηκαν από την ανάγκη αποφυγής σοβαρών επιπλοκών, καθώς η παλινδρόμηση του όξινου γαστρικού περιεχομένου μέσω της αναστόμωσης χοληδόχου κύστης και στομάχου, οδηγούσε συχνά σε χολαγγειίτιδα και στένωση της αναστόμωσης (11).



Εικόνα 1: Τροποποιημένη παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή κατά Roux-en-Y, όπως περιγράφηκε από τον Allen O. Whipple το 1938. (Α) Στάδιο 1: απολίνωση του κοινού χοληδόχου πόρου, ακολουθούμενη από χολοκυστονησιτιδική αναστόμωση κατά Roux-en-Y (και αργότερα χοληδοχνησιτιδική αναστόμωση). (Β) Στάδιο 2: οπίσθια γαστρονησιτιδική αναστόμωση με μερική δωδεκαδακτυλεκτομή, μερική εκτομή της κεφαλής του παγκρέατος και απόφραξη του παγκρεατικού πόρου κατά τον ίδιο τρόπο όπως στην αρχική επέμβαση (11).

Το 1978, οι Traverso και Longmire εισήγαγαν μια διαφορετική βελτίωση, που αφορούσε το γαστρικό σκέλος της κλασικής Whipple: την παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του πυλωρού (Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy ή PPPD). Η παραλλαγή αυτή διατηρεί τον πυλωρό και ένα τμήμα του δωδεκαδακτύλου, με στόχο τη μείωση των μεταχειρητικών διαταραχών σίτισης, όπως η καθυστερημένη γαστρική κένωση, η δυσκολία διατήρησης επαρκούς θερμιδικής πρόσληψης και η συνακόλουθη απώλεια βάρους και υποθρεψία. Η διατήρηση του πυλωρού συμβάλλει σε μια πιο φυσιολογική μετάβαση της τροφής στο λεπτό έντερο, περιορίζοντας τις μεταβολές της φυσιολογίας της πέψης και βελτιώνοντας τη μακροπρόθεσμη διατροφική αποκατάσταση (11, 12).

Μέχρι τη δεκαετία του 1970, η θνητότητα της PD παρέμενε υψηλή (20–40%), κυρίως λόγω αιμορραγίας, λοιμώξεων και ανεπαρκούς περιεγχειρητικής υποστήριξης. Ωστόσο, από τη δεκαετία του 1980 και έπειτα, η συγκέντρωση των περιστατικών σε εξειδικευμένα κέντρα

διαχείρισης υψηλού όγκου κλινικών περιστατικών, όπως το Johns Hopkins, σε συνδυασμό με την πρόοδο της αναισθησιολογίας, της εντατικής θεραπείας και της τυποποίησης και βελτιστοποίησης των τεχνικών, μείωσε τη θνητότητα σε ποσοστά κάτω του 5%, ενώ σε ορισμένα κέντρα καταγράφηκαν και τιμές μικρότερες του 2% (11, 12).

Η επόμενη φάση ιατρικών εξελίξεων στον τομέα της χειρουργικής του παγκρεατικού καρκίνου σηματοδοτήθηκε από τη διεύρυνση των ενδείξεων για την πραγματοποίηση χειρουργικής παρέμβασης. Πιο συγκεκριμένα, οι αρχικά καθιερωμένες, «κλασικές» ενδείξεις αφορούσαν περιπτώσεις πλήρως εξαιρεσίμων όγκων, περιορισμένων στο πάγκρεας, χωρίς αγγειακή διήθηση ή απομακρυσμένες μεταστάσεις και σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση και λειτουργικότητα των λοιπών οργάνων του, συμπεριλαμβανομένου του νεφρικού και του σπληνικού παρεγχύματος προκειμένου να μπορεί να υποστηριχθεί η πραγματοποίηση μιας μείζονος χειρουργικής επέμβασης. Σε αυτό το πλαίσιο, οι τεχνικές στόχευαν κυρίως σε ανατομικά προσπελάσιμες βλάβες, με σκοπό την επίτευξη μιας ογκολογικά ασφαλούς εκτομής. Σταδιακά, στις κλασικές αυτές ενδείξεις προστέθηκαν οι οριακά εξαιρεσίμοι όγκοι (borderline resectable), καθώς και προκαρκινικές αλλοιώσεις, όπως τα ενδοπορικά θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα (IPMNs). Ακόμη, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η παράλληλη εισαγωγή της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας, με σχήματα όπως το FOLFIRINOX, συνέβαλε καθοριστικά στην αύξηση των ποσοστών επίτευξης R0 εκτομής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο, καθιστώντας πλέον εφικτές επεμβάσεις που στο παρελθόν θεωρούνταν ανέφικτες. Αυτό φυσικά, είναι ιδιαίτερα σημαντικό, διότι η εκτομή R0 αποτελεί τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα μακροχρόνιας επιβίωσης στον καρκίνο του παγκρέατος (11).

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές άρχισαν να διεκδικούν τη θέση τους και στη χειρουργική του παγκρέατος. Έτσι, η λαπαροσκοπική παγκρεατεκτομή εφαρμόστηκε με ασφάλεια κυρίως σε περιφερικές εκτομές, προσφέροντας μειωμένο μετεγχειρητικό πόνο και ταχύτερη ανάρρωση, ενώ η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή παρέμεινε τεχνικά απαιτητική και περιορισμένη σε εξειδικευμένα κέντρα. Στις αρχές του 21ου αιώνα, η ρομποτική χειρουργική εισήλθε σταδιακά στην κλινική πρακτική, παρέχοντας βελτιωμένη τρισδιάστατη απεικόνιση, αυξημένη εργονομία και μεγαλύτερη ακρίβεια κινήσεων, χωρίς ωστόσο να διαφοροποιεί ουσιαστικά τα ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας σε σχέση με την κλασική ανοικτή προσέγγιση (11).

Κρίσιμη ωστόσο στην είσοδο της «νέας εποχής» είναι η ενσωμάτωση των ενδοσκοπικών τεχνικών στον προεγχειρητικό σχεδιασμό. Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά στην ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS), διότι προσφέρει υψηλής ευκρίνειας απεικόνιση για την εκτίμηση της τοπικής επέκτασης του όγκου και επιτρέπει τη λήψη ιστολογικού υλικού μέσω διαβλεννογόνιας παρακέντησης, μειώνοντας την ανάγκη για διενέργεια διαγνωστικής λαπαροτομίας. Επιπλέον, θα πρέπει να υπογραμμιστεί και η ενδοσκοπική ανάστροφη/παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP), καθώς πέραν του διαγνωστικού της ρόλου, χρησιμοποιείται και θεραπευτικά για την τοποθέτηση ενδοπροθέσεων (stent) σε περιπτώσεις αποφρακτικού ικτέρου, είτε στο πλαίσιο μιας παρηγορητικής προσέγγισης είτε ακόμη ως μια προσωρινή γέφυρα προς την εκτομή. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ορθή επιλογή και κατάλληλη χρονική διενέργεια αυτών των παρεμβάσεων επηρεάζει την περιεγχειρητική νοσηρότητα και ως εκ τούτου παραμένει αντικείμενο εκτεταμένης ερευνητικής συζήτησης (12).

Συνολικά, διαφαίνεται ότι η ιστορική αναδρομή της χειρουργικής του παγκρεατικού καρκίνου καταδεικνύει μια συνεχή μετάβαση από την επεμβατική, ανοικτή προσέγγιση προς το ολοένα και πιο πολυεπιστημονικό, εξατομικευμένο και λιγότερο τραυματικό μοντέλο θεραπείας (βλ. Πίνακα 1) (11). Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι η ένταξη των ενδοσκοπικών τεχνικών στον σχεδιασμό της επέμβασης δεν αντικαθιστά τη χειρουργική δεξιότητα, αλλά την ενισχύει, παρέχοντας ακριβέστερη χαρτογράφηση της νόσου και αυξάνοντας τις πιθανότητες της πλήρους εκτομής του όγκου (11, 12).

Πίνακας 1: Ιατρικές επεμβάσεις-σταθμοί στην ιστορία της παγκρεατικής εκτομής (11).

Year	Surgeon	Place	Procedure	Notes
1882	Friedrich Trendelenburg	Bonn, Germany	DP and splenectomy	First anatomical solid tumor resection
1898	Alessandro Codivilla	Imola, Italy	One-stage partial PD	First attempted radical PD, unsuccessful
1898	William Halsted	Baltimore, USA	Transduodenal excision	First local periampullary tumor excision
1909	Walther Kausch	Berlin, Germany	Two-stage partial PD	First successful partial PD
1914	Georg Hirschel	Heidelberg, Germany	One-stage partial PD	First successful one-stage partial PD
1929	Roscoe Graham	Toronto, Canada	Enucleation	First neuroendocrine tumor resection
1934	Allen Whipple	New York, USA	Two-stage PD	First anatomical PD (ampullary carcinoma)
1937	Alexander Brunschwig	New York, USA	Two-stage PD	First anatomical PD for PDAC
1940	Allen Whipple	New York, USA	One-stage anatomic PD	First one-stage anatomical PD
1942	Kenneth Watson	Surrey, UK	Two-stage PPPD	First PPPD
1978	Traverso & Longmire	Los Angeles, USA	One-stage PPPD	Reintroduction and popularization of PPPD
1994	Gagner & Pomp	Montreal, Canada	Laparoscopic PD	First laparoscopic pancreatic resection
2003	Giulianotti <i>et al.</i>	Grosseto, Italy	Robot-assisted lap PD	First robotic pancreatic resection

DP, distal pancreatectomy; PD, pancreaticoduodenectomy; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; PPPD, pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy.

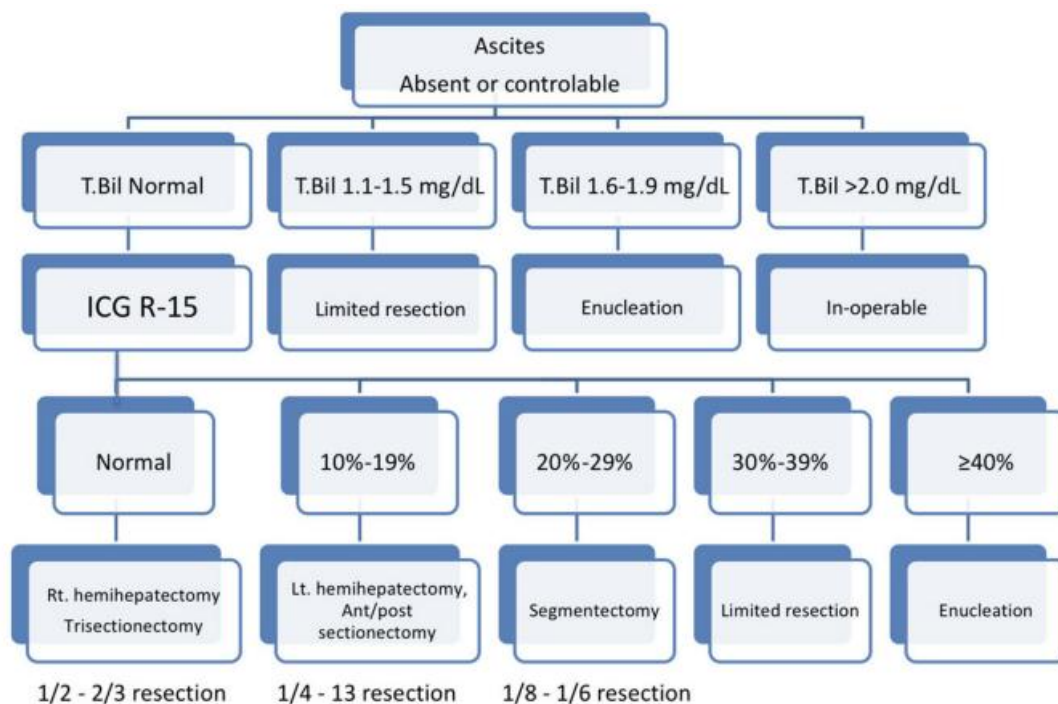
1.2 Η μετάβαση από την κλασική στη λιγότερο επεμβατική χειρουργική- Ιστορική αναδρομή στη διαχείριση του καρκίνου του ήπατος

Η ιστορία της χειρουργικής του ήπατος συνιστά μια αφήγηση συνεχούς καινοτομίας, την οποία θα ανατρέξουμε συνοπτικά στο πλαίσιο της παρούσας υποενότητας. Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι στα τέλη του 19ου και στις αρχές του 20ού αιώνα, η ηπατεκτομή αποτελούσε μια επέμβαση υψηλού κινδύνου, με τη θνητότητα να προσεγγίζει το 100% σε ορισμένες πρώιμες αναφορές, κυρίως λόγω της ανεξέλεγκτης αιμορραγίας και της έλλειψης επαρκούς γνώσης της ηπατικής ανατομίας και φυσιολογίας. Παράλληλα, η απουσία αξιόπιστων μεθόδων αιμόστασης και ο περιορισμένος έλεγχος της αναισθησίας καθιστούσαν τις πρώτες προσπάθειες ηπατικής εκτομής σπάνιες και σχεδόν πάντα μοιραίες (13).

Η θεμελίωση της σύγχρονης ηπατοχειρουργικής ξεκίνησε τη δεκαετία του 1950, με την εισαγωγή του Pringle maneuver, δηλαδή της προσωρινής απολίνωσης της ηπατικής πύλης, από τον James Hogarth Pringle το 1908, το οποίο όμως καθιερώθηκε κλινικά αργότερα, ως μια τεχνική περιορισμού της ενδοεγχειρητικής αιμορραγίας. Την ίδια περίπου χρονική περίοδο, η προοδευτική κατανόηση της ανατομίας του ήπατος, χάρη στις μελέτες των Couinaud και Healey & Schroy, κατέστησε δυνατή την ανάπτυξη ανατομικών ηπατεκτομών με στόχο την αφαίρεση ολόκληρων αγγειακών τμημάτων με μεγαλύτερη ασφάλεια για τους ογκολογικούς ασθενείς (10, 13).

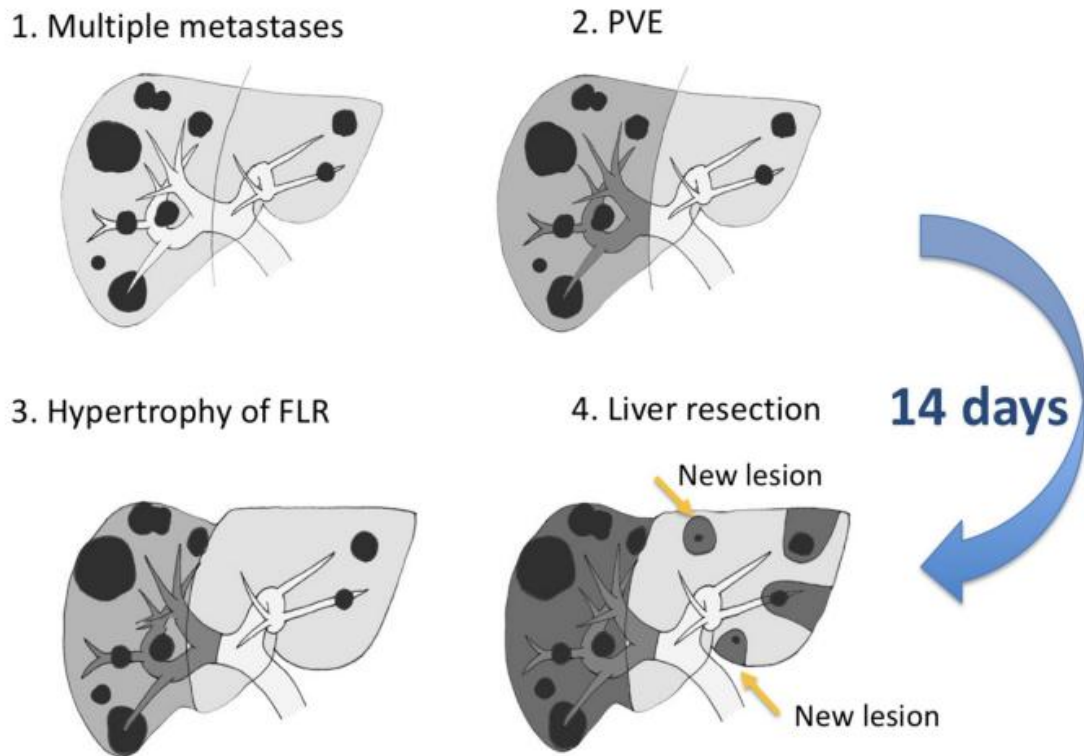
Στη δεκαετία του 1960–1970, οι εξελίξεις στην αναισθησιολογία, στη διαχείριση των υγρών και στην αιμόσταση οδήγησαν σε σημαντική μείωση της περιεγχειρητικής θνητότητας, η οποία όμως παρέμενε άνω του 10–15%. Η εισαγωγή της υπερηχογραφίας, αρχικά διεγχειρητικά και αργότερα προεγχειρητικά, επέτρεψε την ακριβέστερη εντόπιση των βλαβών και αξιολόγηση της ηπατικής φλεβικής και πυλαίας ανατομίας, γεγονός που μείωσε δραστικά τις ανεπιθύμητες βλάβες στο υγιές ηπατικό παρέγχυμα (13).

Σημαντικό ορόσημο αποτέλεσε και η ανάπτυξη των προεγχειρητικών στρατηγικών για την εκτίμηση του υπολειπόμενου ηπατικού όγκου (future liver remnant ή FLR), ενώ η εφαρμογή τεχνικών όπως ο εμβολισμός της πυλαίας φλέβας (portal vein embolization ή PVE), που περιγράφηκε κατά τη δεκαετία του 1980, κατέστησε δυνατή την ασφαλή εκτομή μεγαλύτερων τμημάτων του ήπατος σε ασθενείς με ανεπαρκές FLR, προκαλώντας αντιρροπιστικά υπερτροφία του εναπομείναντος παρεγχύματος (10). Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί ότι η συνεχής πρόοδος στην εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας και τη διεύρυνση των δυνατοτήτων της χειρουργικής αποτέλεσε καθοριστικό παράγοντα για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ηπατεκτομών. Ένα σημαντικό ορόσημο στην ιατρική χειρουργική ήταν η εφαρμογή των κριτηρίων Makuuchi για την εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με ηπατικές βλάβες (14). Αυτά τα κριτήρια, που περιλαμβάνουν την εκτίμηση μέσω της χρήσης του πρασίνου της ινδοκυανίνης (ICG), με ευρεία εφαρμογή κυρίως στην Ιαπωνία και άλλες ασιατικές χώρες, χρησιμοποιήθηκαν ευρέως για να προσδιορίσουν την ανατομική δυνατότητα για ηπατική εκτομή και να υπογραμμίσουν την αναγκαιότητα για τη διενέργεια ελάχιστα επεμβατικών προσεγγίσεων (βλ. Εικόνα 2) (13, 14).



Εικόνα 2: Τα Κριτήρια Makuuchi για τα ασφαλή όρια εκτομής του ήπατος (13).

Επιπλέον, αξίζει να υπογραμμιστεί ότι η ανάπτυξη της μεθόδου του εμβολισμού της πυλαίας φλέβας (PVE) για την πρόληψη της ηπατικής ανεπάρκειας μετά από εκτεταμένες ηπατεκτομές, η οποία αναπτύχθηκε κατά τη δεκαετία του 1980, αποτέλεσε ιδιαίτερα καθοριστική καινοτομία στη χειρουργική του ήπατος. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε από τους Makuuchi et al. (1993), ότι στην περίπτωση ενός ασθενούς με χολαγγειοκαρκίνωμα του χοληδόχου πόρου που εμπόδιζε τον δεξιό κλάδο της πυλαίας φλέβας, ο αριστερός λοβός του ήπατος μεγάλωνε για να αντισταθμίσει τη λειτουργία του. Έτσι, ανέπτυξαν μια μέθοδο εμβολισμού του δεξιού κλάδου της πυλαίας φλέβας με στόχο να προκαλέσουν ατροφία του τμήματος που υπέστη εκτομή και υπερτροφία του εναπομείναντος ήπατος, επιτυγχάνοντας με τον τρόπο αυτό ασφαλέστερες επεμβάσεις και μειώνοντας τον κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας μετά από εκτεταμένες ηπατεκτομές (14). Μάλιστα, διαπιστώθηκε ότι η εισαγωγή αυτής της μεθόδου αύξησε σημαντικά την ασφάλεια στην αφαίρεση μεγαλύτερων τμημάτων του ήπατος, ειδικά στη θεραπεία του χολαγγειοκαρκινώματος, ενώ εφαρμόστηκε επίσης στην χειρουργική αντιμετώπιση πολλαπλών ηπατικών μεταστάσεων και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) (βλ. Εικόνα 3) (13).



Εικόνα 3: Ασφαλής ηπατική λοβεκτομή μέσω εμβολισμού της πυλαίας φλέβας για τη θεραπεία πολλαπλών ηπατικών μεταστάσεων (13).

Η πρόοδος στη χειρουργική τεχνική και στην περιεγχειρητική φροντίδα είχε ως αποτέλεσμα, μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1990, η θνητότητα στις ηπατεκτομές σε εξειδικευμένα κέντρα να υποχωρήσει κάτω από το ποσοστό της τάξης του 5%, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι λόγω της ανάπτυξης εξειδικευμένων ηπατοπαγκρεατοχολικών κέντρων και της συγκέντρωσης των περιστατικών σε χειρουργούς με υψηλό όγκο επεμβάσεων, όπως συνέβη και στην περίπτωση του παγκρεατικού καρκίνου, αναδείχθηκαν σε καθοριστικούς παράγοντες για την περαιτέρω μείωση της νοσηρότητας (10, 13).

Ωστόσο, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η ουσιαστική είσοδος στον 21ο αιώνα σηματοδοτήθηκε από την υιοθέτηση των ελάχιστα επεμβατικών προσεγγίσεων. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη λαπαροσκοπική ηπατεκτομή περιγράφηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1990, ενώ με την πρόοδο της τεχνολογίας και την εισαγωγή προηγμένων συστημάτων απεικόνισης, η λαπαροσκοπική και αργότερα η ρομποτική ηπατεκτομή κέρδισαν έδαφος, προσφέροντας μειωμένο μετεγχειρητικό πόνο, ταχύτερη ανάρρωση και μικρότερες τομές (13).

Παράλληλα, η εφαρμογή υβριδικών και συνδυαστικών τεχνικών, όπως η συνδυαστική χρήση λαπαροσκοπικής προσπέλασης με διεγχειρητική υπερηχογραφία, ή η staged ηπατεκτομή σε δύο χρόνους (two-stage hepatectomy), επέκτεινε τα όρια της χειρουργικής σε

ασθενείς με πολλαπλές ή αμφοτερόπλευρες ηπατικές βλάβες. Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει για την τεχνική ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy), που εισήχθη περί το 2010, καθώς προσέφερε χειρουργικές λύσεις σε ασθενείς που προηγουμένως θεωρούνταν ότι διέθεταν μη εξαιρέσιμους όγκους, αν και με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών (10, 13).

Η σύγχρονη διαχείριση του καρκίνου του ήπατος εντάσσεται πλέον σε ένα πολυεπιστημονικό πλαίσιο που συνδυάζει τη χειρουργική με τη διαγνωστική και θεραπευτική επεμβατική ακτινολογία (π.χ. TACE, TARE), τις τοπικές καταστροφές των καρκινικών κυττάρων, πχ. μέσω ablation, και τη συστηματική φαρμακευτική αγωγή. Μάλιστα, η ιστορική εξέλιξη καταδεικνύει ότι η μετάβαση από την κλασική, ανοικτή ηπατεκτομή προς τις ελάχιστα επεμβατικές και εξατομικευμένες στρατηγικές δεν υπήρξε απότομη, αλλά προϊόν δεκαετιών σταδιακής βελτίωσης της τεχνικής, της κατανόησης της ηπατικής φυσιολογίας και της ενσωμάτωσης νέων τεχνολογιών (10, 13).

Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να αναφερθούν και οι ενδοσκοπικές μέθοδοι όπως η ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) και η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS), διότι έχουν αναδειχθεί σε θεμελιώδη εργαλεία για τη διάγνωση και τη θεραπευτική υποστήριξη ασθενών με κακοήθειες του ηπατοπαγκρεατοχολικού συστήματος, ενισχύοντας, έτσι την ακρίβεια της σταδιοποίησης και την προεγχειρητική προετοιμασία (10, 15).

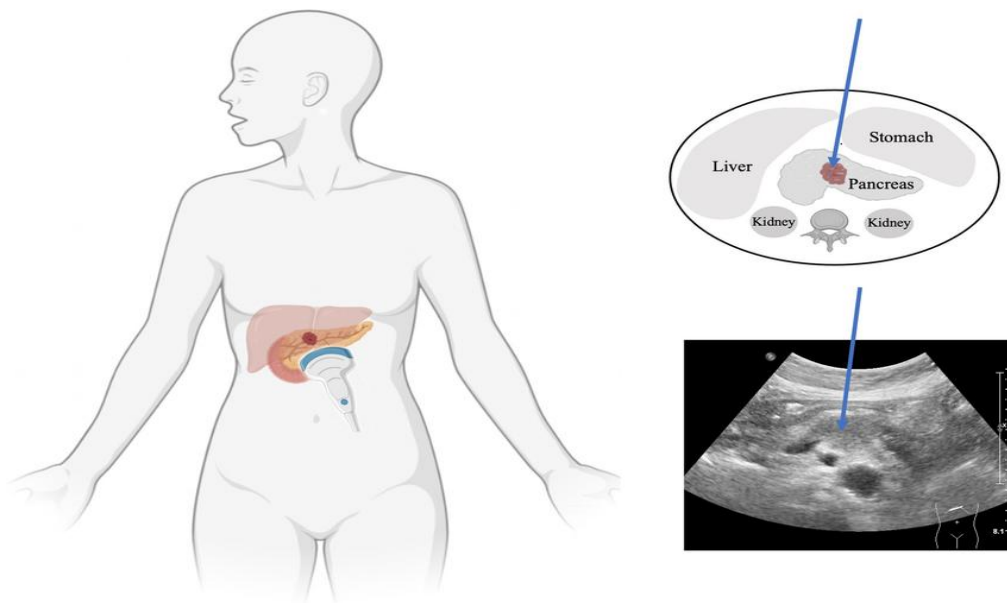
Συμπερασματικά, η εμπειρία των τελευταίων 50 ετών αποδεικνύει ότι η επιτυχία στη χειρουργική του ήπατος δεν εξαρτάται αποκλειστικά από την εκτομή του όγκου, αλλά και από την ικανότητα πρόβλεψης και ελαχιστοποίησης των κινδύνων, τη βελτιστοποίηση της λειτουργίας του εναπομείναντος ήπατος και την επιλογή του κατάλληλου ασθενούς για την κατάλληλη τεχνική. Σήμερα λοιπόν, η πρόκληση εστιάζει όχι μόνο στην πλήρη εξαίρεση του όγκου με ελεύθερα όρια (R0), αλλά και στη διατήρηση της ποιότητας ζωής και της ηπατικής λειτουργίας μακροπρόθεσμα (10, 13).

1.3 Η ανάπτυξη της επεμβατικής ενδοσκόπησης ως θεραπευτικό εργαλείο στις νεοπλασίες του παγκρέατος και του ήπατος

Η επεμβατική ενδοσκόπηση έχει καθιερωθεί τα τελευταία χρόνια ως ένα αναπόσπαστο τμήμα της θεραπευτικής διαχείρισης των νεοπλασιών του παγκρέατος και του ήπατος, συνδυάζοντας διαγνωστικές και θεραπευτικές δυνατότητες σε ένα ελάχιστα επεμβατικό πλαίσιο. Μάλιστα, στο πεδίο του παγκρέατος, η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS)

κατέχει πρωτεύοντα ρόλο στη διάγνωση, παρέχοντας υψηλής ανάλυσης απεικόνιση για την εκτίμηση τόσο της τοπικής επέκτασης όσο και της αγγειακής διήθησης, καθώς και δυνατότητα λήψης ιστολογικού υλικού μέσω FNA ή FNB (5).

Ειδικότερα, όσον αφορά την EUS-FNA (fine-needle aspiration), αξίζει να διευκρινιστεί ότι βασίζεται στη λήψη κυτταρολογικού υλικού μέσω λεπτών βελονών, επιτρέποντας τη μικροσκοπική ανάλυση κυττάρων, χωρίς ωστόσο την πλήρη διατήρηση της ιστολογικής αρχιτεκτονικής (βλ. Εικόνα 4) (16).



Εικόνα 4: EUS-FNA όγκου που εντοπίζεται στο σώμα του παγκρέατος (16).

Αντίθετα, η EUS-FNB (fine-needle biopsy) χρησιμοποιεί ειδικά σχεδιασμένες βελόνες εκτομής, ικανές να αποσπούν μεγαλύτερα τμήματα ιστού, διατηρώντας άθικτη την ιστολογική δομή, ενώ παράλληλα διευκολύνουν την ανοσοϊστοχημική ανάλυση και συνακόλουθα την παθολογοανατομική διάγνωση. Ως εκ τούτου, η μετάβαση από την αποκλειστική χρήση FNA στην ευρύτερη υιοθέτηση FNB έχει βελτιώσει τη διαγνωστική ακρίβεια, ενώ σε ορισμένα κλινικά σενάρια η συνδυαστική χρήση των δύο τεχνικών αποδίδει ακόμα υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας (5).

Στην πράξη, τόσο οι βελόνες FNA όσο και οι βελόνες FNB διατίθενται σε ποικίλους τύπους και διαμέτρους (19G, 22G, 25G), με διαφορές ως προς την ευκαμψία, το μήκος και τον σχεδιασμό του άκρου, γι' αυτό και η τελική επιλογή εξαρτάται από την ανατομική θέση της βλάβης, την απαιτούμενη ποσότητα ιστού και τις τεχνικές προτιμήσεις του εκάστοτε ιατρού. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται συνοπτικά οι βασικοί τύποι βελονών που χρησιμοποιούνται στις EUS-FNA και EUS-FNB, με τα κύρια χαρακτηριστικά τους (6).

Πίνακας 2: Συνοπτική παρουσίαση των διαφορετικών τύπων βελονών (6).

Type	FNA	FNB					
Needle generation		First	Second	Third			
Needle Tip							
Commercial name	Many different available	Quick-Core	ProCore (reverse bevel)	SharkCore	Acquire	ProCore (forward-facing bevel)	TopGain
Available sizes	19 – 25G	19G	19, 22, 25G	19, 22, 25G	22, 25G	20G	19, 22, 25G

Στο θεραπευτικό επίπεδο, η ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) αποτελεί τον «χρυσό κανόνα» για την αποκατάσταση της χολικής απόφραξης σε αποφρακτικό ίκτερο από νεοπλάσματα της κεφαλής του παγκρέατος ή του φύματος του Vater, επιτρέποντας ταυτόχρονα τη λήψη κυτταρολογικού υλικού και την τοποθέτηση ενδοπροθέσεων, με τα καλυμμένα αυτό-διατεινόμενα μεταλλικά stent να υπερτερούν σε διάρκεια διαβατότητας. Ωστόσο, επί αποτυχίας της ERCP, η EUS-καθοδηγούμενη χολική παροχέτευση (EUS-BD) συνιστά μια αποτελεσματική εναλλακτική με υψηλά ποσοστά τεχνικής και κλινικής επιτυχίας. Παράλληλα, αξίζει να αναφερθεί ότι εφαρμογές όπως η τοποθέτηση μεταλλικών δεικτών για καθοδήγηση της ακτινοθεραπείας, η νευρόλυση του κοιλιακού πλέγματος (EUS-CPN) για ανακούφιση του άλγους και η θερμοκαυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες υπό την καθοδήγηση ενδοσκοπικής υπερηχοτομογραφίας (EUS-RFA) διευρύνουν τις δυνατότητες παρηγορητικής αλλά και εντοπισμένης (τοπικής) θεραπείας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η EUS-καθοδηγούμενη έγχυση θεραπευτικών παραγόντων (EUS-FNI), που επιτρέπει την τοπική χορήγηση χημειοθεραπευτικών, ανοσοθεραπευτικών ή αντιϊκών ουσιών στον όγκο, με εφαρμογές όπως η έγχυση δενδριτικών κυττάρων και η χρήση ογκολυτικών ιών (5, 17).

Στις ηπατικές νεοπλασίες, η επεμβατική ενδοσκόπηση χρησιμοποιείται κυρίως για την αποκατάσταση της χοληφόρου ροής σε αποφράξεις από χολαγγειοκαρκίνωμα ή μεταστατική νόσο, μέσω ERCP ή EUS-BD, ενώ η εφαρμογή τεχνικών όπως η EUS-FNI και η EUS-RFA στο ήπαρ βρίσκεται ακόμη υπό εξέλιξη. Παράλληλα, η σύγχρονη ηπατοχειρουργική έχει ενσωματώσει προηγμένες στρατηγικές που συνδυάζουν επεμβατικές, ελάχιστα επεμβατικές

και τοπικές θεραπείες, αυξάνοντας τη δυνατότητα εκτομής και βελτιώνοντας την επιβίωση (18). Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να αναφερθεί ότι τεχνικές όπως ο εμβολισμός της πυλαίας φλέβας (PVE) και η μέθοδος ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) επιτρέπουν την αύξηση του λειτουργικού υπολειπόμενου ήπατος (FLR) και καθιστούν εξαιρεσίμους όγκους που στο παρελθόν θεωρούνταν μη εξαιρεσίμοι. Επιπλέον, η ηπατεκτομή με διατήρηση του υγιούς ηπατικού παρεγχύματος (parenchyma-sparing surgery), καθώς και οι λαπαροσκοπικές και ρομποτικές ηπατεκτομές, προσφέρουν ογκολογικά ισοδύναμα αποτελέσματα με μειωμένο τραύμα και ταχύτερη ανάρρωση (18).

Οι θεραπείες κατάλυσης, τόσο οι θερμικές (RFA, MWA) όσο και οι μη θερμικές (IRE, ηλεκτροχημειοθεραπεία), προσφέρουν δυνατότητες τοπικού ελέγχου της νόσου, ιδίως σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου ή ως «γέφυρες» για μεταμόσχευση ήπατος, οι οποίες μάλιστα συχνά δύναται να χρησιμοποιούνται συνδυαστικά με στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος (SBRT) ή εκλεκτική εσωτερική ακτινοθεραπεία (SIRT). Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί ότι οι τελευταίες αποτελούν προηγμένες ακτινοθεραπευτικές επιλογές για περιπτώσεις τεχνικά δύσκολης εκτομής ή ως συμπληρωματικές θεραπείες. Η μεταμόσχευση ήπατος παραμένει ριζική λύση για συγκεκριμένους ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ενώ επεκτείνεται και σε άλλες ενδείξεις, όπως περιηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα και μεταστάσεις νευροενδοκρινών όγκων. Έτσι, καθίσταται σαφές ότι η επιτυχία στη θεραπεία των νεοπλασιών αυτών βασίζεται στην αυστηρή επιλογή ασθενών, στον συνδυασμό τοπικών και συστηματικών θεραπειών και στη λήψη αποφάσεων από εξειδικευμένα, πολυεπιστημονικά συμβούλια (18).

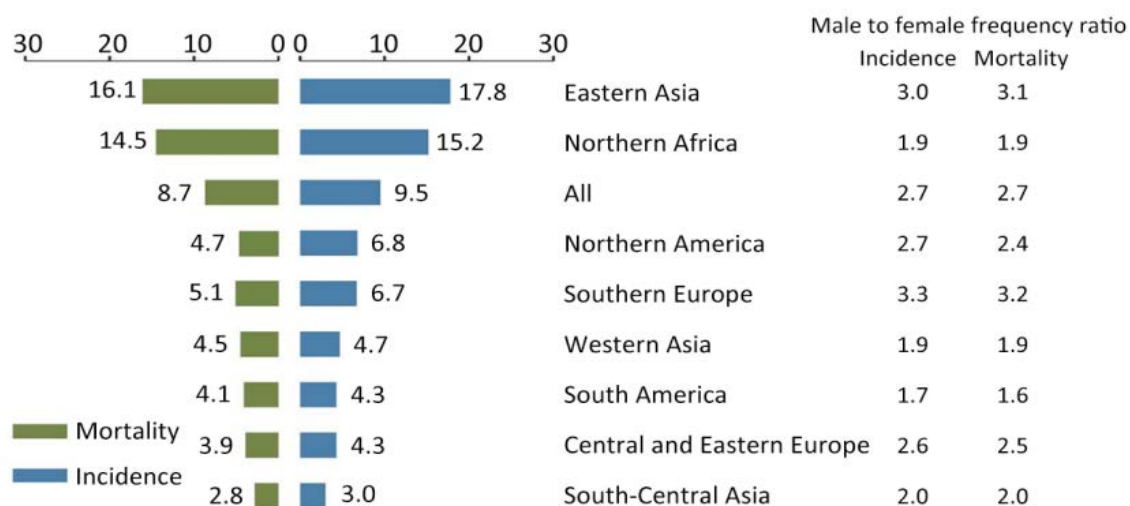
Σε αδρές γραμμές, διαφαίνεται ότι η ενσωμάτωση της επεμβατικής ενδοσκοπικής και των σύγχρονων χειρουργικών και τοπικών/εντοπισμένων τεχνικών στη διαχείριση των νεοπλασιών του παγκρέατος και του ήπατος σηματοδοτεί μια ουσιαστική μετατόπιση από την αποκλειστικά χειρουργική προσέγγιση προς τις ελάχιστα επεμβατικές, στοχευμένες και εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές, που βελτιώνουν την ακρίβεια της διάγνωσης, την παρηγορητική φροντίδα και, δυνητικά, την επιβίωση των ασθενών (5, 17, 18).

1.4 Επιδημιολογικά δεδομένα για τον καρκίνο του ήπατος

Ο καρκίνος του ήπατος αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα νεοπλάσματα διεθνώς, τόσο ως προς τη συχνότητα εμφάνισης, όσο και ως προς τη συμβολή του στη θνησιμότητα από

κακοήγη νοσήματα. Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει αρχικά να αναφερθεί ότι η παθολογοανατομική του κατανομή περιλαμβάνει κυρίως το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC), το οποίο αντιπροσωπεύει περίπου το 75–85% των περιπτώσεων, καθώς και το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα και άλλους μικτούς τύπους (19).

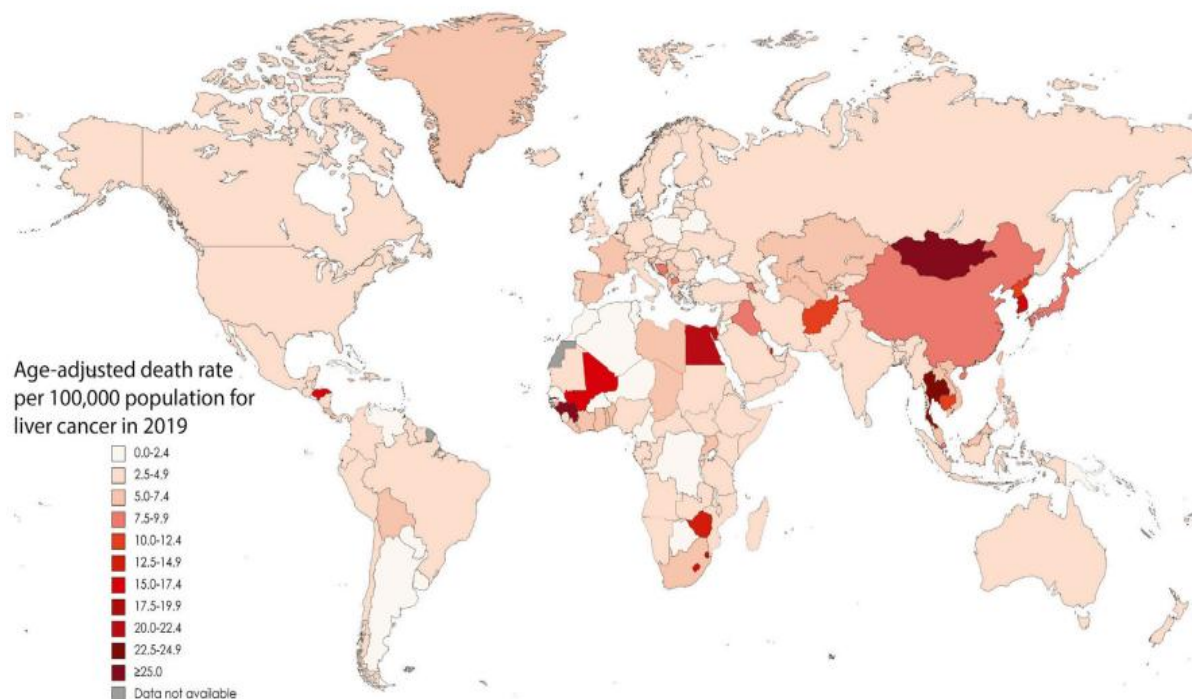
Σύμφωνα με τα στοιχεία του GLOBOCAN 2020, ο καρκίνος του ήπατος κατέλαβε την έκτη θέση παγκοσμίως ως προς την επίπτωση και την τρίτη ως αιτία θανάτου από καρκίνο. Μάλιστα, το 2020 εκτιμήθηκε ότι 905.677 άτομα διαγνώστηκαν με τη νόσο, ενώ οι άνδρες εμφάνισαν τριπλάσιο κίνδυνο σε σχέση με τις γυναίκες (14,1 έναντι 5,2/100.000). Αναφορικά με την γεωγραφική κατανομή, θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρουσιάζει μεγάλες διαφοροποιήσεις, με τις υψηλότερες τιμές να καταγράφονται στην Ανατολική Ασία (17,8/100.000) και στη Βόρεια Αφρική (15,2/100.000), ενώ οι χαμηλότερες στη Νότια-Κεντρική Ασία (3,0/100.000), στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη (4,3/100.000) και στη Νότια Αμερική (4,3/100.000) (βλ. Εικόνα 5) (19).



Εικόνα 5: Ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας από καρκίνο του ήπατος σε παγκόσμια κλίμακα (ανά 100.000 πληθυσμού) (19).

Μάλιστα, τα προαναφερθέντα επιδημιολογικά ευρήματα ευθυγραμμίζονται πλήρως με εκείνα άλλης σχετικής μελέτης, όπως απεικονίζεται και στην Εικόνα 6 (20). Οι Huang et al. (2022), χρησιμοποιώντας δεδομένα του 2019, ανέδειξαν τις κυρίαρχες γεωγραφικές τάσεις, με το μεγαλύτερο ποσοστό να εντοπίζεται στην περιοχή του Δυτικού Ειρηνικού (πάνω από το ήμισυ των παγκόσμιων θανάτων), σε αντίθεση με τις χώρες της Αμερικής, όπου η θνησιμότητα αυξήθηκε σημαντικά (ετήσια ποσοστιαία μεταβολή ASDR +1,09%). Έτσι, διαφαίνεται ότι η συνδυαστική αξιοποίηση των δεδομένων των μελετών των Li et al. (2022) για το 2020 και των

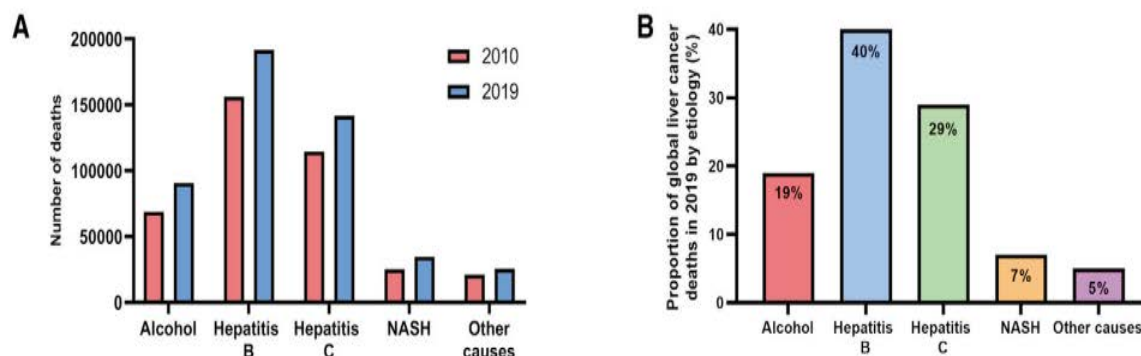
Huang et al. (2022) για το 2019 προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της παγκόσμιας επιδημιολογίας του καρκίνου του ήπατος. Παρά τη διαφορά στη χρονιά αναφοράς, οι δύο μελέτες συγκλίνουν στα βασικά γεωγραφικά μοτίβα, καταγράφοντας υψηλότερα ποσοστά στην Ανατολική Ασία και σημαντικό φορτίο στη Βόρεια Αφρική, καθώς και αυξητική τάση στις χώρες της Αμερικής. Ωστόσο, αξίζει να υπογραμμιστεί ότι παρά τις μεταβολές αυτές στο γεωγραφικό μοτίβο, οι δείκτες επίπτωσης και θνησιμότητας (ASIR και ASDR) σε παγκόσμιο επίπεδο παραμένουν σχετικά σταθεροί. Η σταθερότητα αυτή, σε συνδυασμό με την αύξηση του απόλυτου αριθμού των περιστατικών και των θανάτων, υποδηλώνει ότι οι παρατηρούμενες αυξήσεις οφείλονται κυρίως στη γήρανση και την αύξηση του πληθυσμού, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη διενέργεια στοχευμένων στρατηγικών πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης (19, 20).



Εικόνα 6: Εκτιμώμενα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του ήπατος το 2019, ανά χώρα (20).

Σε επίπεδο αιτιολογίας, η λοίμωξη από HBV παραμένει η κυριότερη αιτία θανάτων από καρκίνο του ήπατος (40% των θανάτων), ακολουθούμενη από HCV (29%), κατανάλωση αλκοόλ (19%) και μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ή NASH (7%) (βλ. Γράφημα 1B). Ωστόσο, η NASH αναδείχθηκε ως η ταχύτερα αυξανόμενη αιτία θανάτων παγκοσμίως (+38% την περίοδο 2010–2019), κυρίως στις χώρες της Αμερικής, ακολουθούμενη από το αλκοόλ (+0,23% ετήσια αύξηση ASDR) (βλ. Γράφημα 1A). Αντίθετα, οι δείκτες θνησιμότητας από

HBV και HCV μειώθηκαν σε παγκόσμιο επίπεδο, γεγονός που αποδίδεται σε εμβολιαστικά προγράμματα και την αποτελεσματικότητα των νεότερων αντιικών θεραπειών (20).



Γράφημα 1: (Α) Συχνότητα θανάτων από καρκίνο του ήπατος το 2010 σε σύγκριση με το 2019, ανά αιτιολογία & (Β) Συμβολή της κάθε αιτιολογίας στη συχνότητα θανάτων από καρκίνο του ήπατος για το 2019(20).

Το 2020, οι παγκόσμιοι θάνατοι από καρκίνο του ήπατος ανήλθαν σε 830.180, αντιστοιχώντας στο 8,3% όλων των θανάτων από καρκίνο, με τις υψηλότερες τιμές να καταγράφονται στην Ανατολική Ασία (ιδίως στη Μογγολία) και τις χαμηλότερες στη Νότια-Κεντρική Ασία. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι η πενταετής επιβίωση παραμένει χαμηλή (5–30% διεθνώς), με την Ιαπωνία, την Ταϊβάν, τη Νότια Κορέα και τη Σιγκαπούρη, να εμφανίζουν τα καλύτερα αποτελέσματα (20).

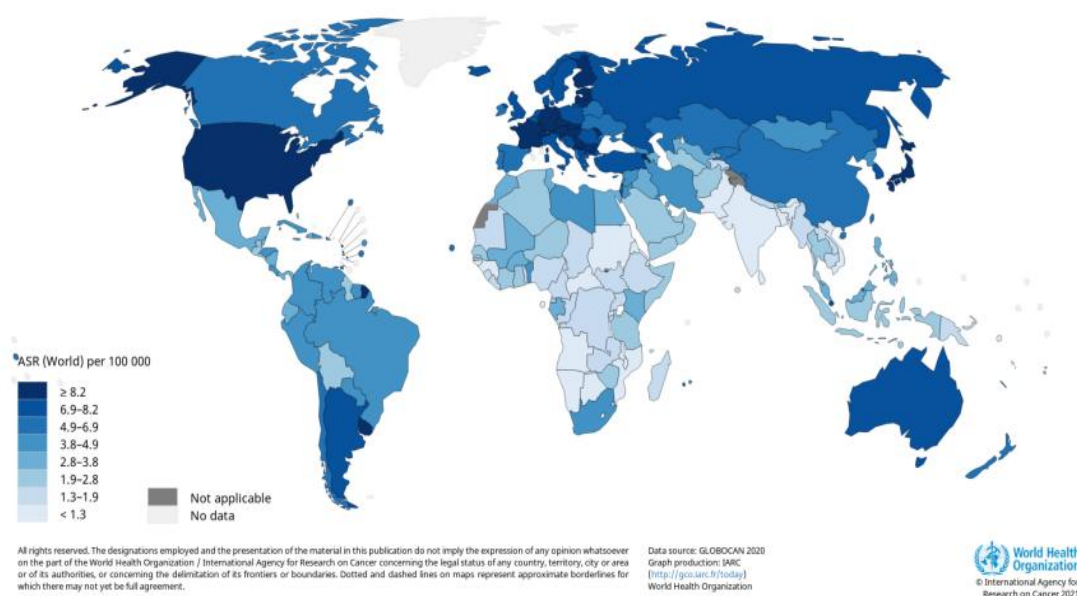
1.5 Επιδημιολογικά δεδομένα για τον καρκίνο του παγκρέατος

Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί μία από τις πλέον θανατηφόρες κακοήθειες του πεπτικού συστήματος, με εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση και πολύ χαμηλή βελτίωση στα ποσοστά επιβίωσης κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Παρά τις προόδους της ιατρικής τεχνολογίας και της θεραπευτικής στον ογκολογικό-γαστρεντερολογικό τομέα, η 5ετής επιβίωση παραμένει ιδιαιτέρως χαμηλή, γεγονός που αποδίδεται κυρίως στη διάγνωση σε προχωρημένα στάδια, εξαιτίας της απουσίας ειδικών συμπτωμάτων κατά τα αρχικά στάδια της νόσου (21).

Το 2020, σύμφωνα με τα στοιχεία της Global Cancer Statistics, καταγράφηκαν παγκοσμίως 495.773 νέα περιστατικά και 466.003 θάνατοι από καρκίνο του παγκρέατος, γεγονός που αποτυπώνει τη σχεδόν ισοδύναμη αναλογία επίπτωσης και θνησιμότητας. Μάλιστα, αξίζει να

αναφερθεί ότι αν και η νόσος κατατάσσεται στη 10η θέση ως προς τη συχνότητα εμφάνισης, αποτελεί την 7η αιτία θανάτου από καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο, υπογραμμίζοντας έτσι την επιθετικότητά της (21).

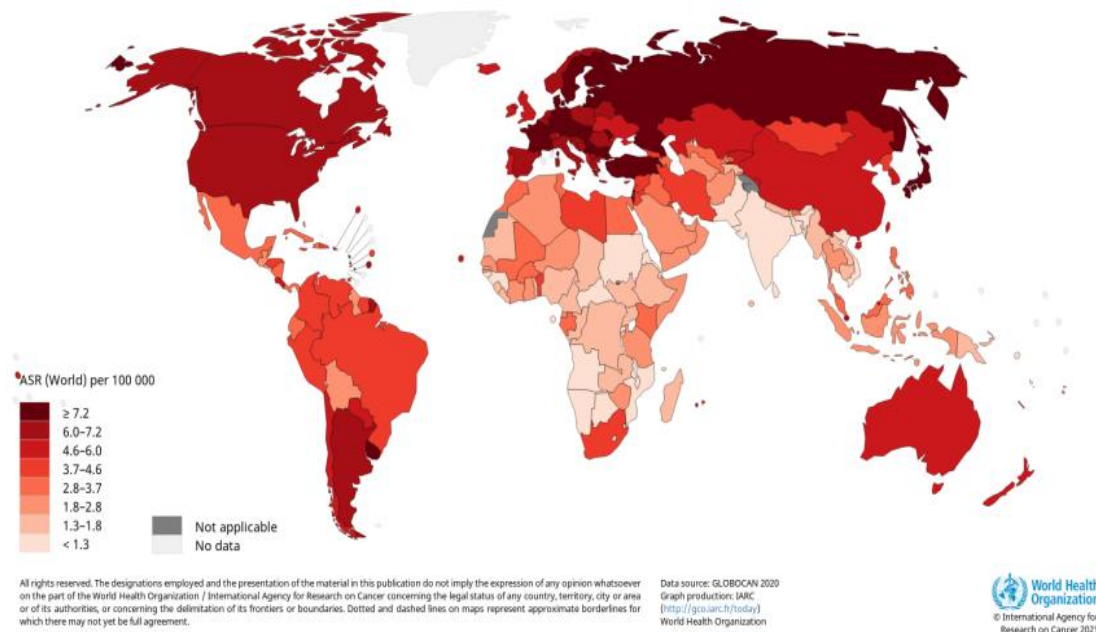
Αναφορικά με την αναλογία των δεικτών επίπτωσης και θανάτου, θα πρέπει να τονιστεί ότι παρουσιάζει αξιοσημείωτες γεωγραφικές διαφοροποιήσεις. Πιο συγκεκριμένα, οι υψηλότεροι δείκτες επίπτωσης καταγράφονται στην Ανατολική Ευρώπη (9,9/100.000), ακολουθούμενη από τη Δυτική Ευρώπη (9,8), τη Βόρεια Αμερική (9,3) και την Ιαπωνία (9,9) (βλ. Εικόνα 7) (21).



Εικόνα 7: Χάρτης που απεικονίζει τους δείκτες επίπτωσης για τον καρκίνο του παγκρέατος παγκοσμίως για το 2020 (21).

Αντίστοιχα, οι υψηλότεροι δείκτες θνησιμότητας εμφανίζονται στη Δυτική Ευρώπη (7,4/100.000) και τη Βόρεια Αμερική (6,9/100.000), ενώ οι χαμηλότεροι σημειώνονται σε περιοχές με χαμηλό ή μέσο Δείκτη Ανθρώπινης Ανάπτυξης (HDI), όπως η Νότια-Κεντρική Ασία και η Υποσαχάρια Αφρική (βλ. Εικόνα 8) (21). Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να αναφερθεί ότι ο HDI αποτελεί έναν σύνθετο δείκτη που χρησιμοποιείται από το Πρόγραμμα Ανάπτυξης των Ηνωμένων Εθνών (UNDP) για την αποτύπωση του επιπέδου ανάπτυξης μιας χώρας και ο οποίος υπολογίζεται με βάση τρεις παραμέτρους: το προσδόκιμο ζωής, το επίπεδο εκπαίδευσης (μέσος όρος και αναμενόμενα έτη φοίτησης) και το κατά κεφαλήν εισόδημα προσαρμοσμένο στην αγοραστική δύναμη. Αυτός λοιπόν ο δείκτης μας ενδιαφέρει ιδιαίτερα, διότι έχει βρεθεί ότι χώρες με υψηλό HDI εμφανίζουν επίπτωση και θνησιμότητα 3 έως 4

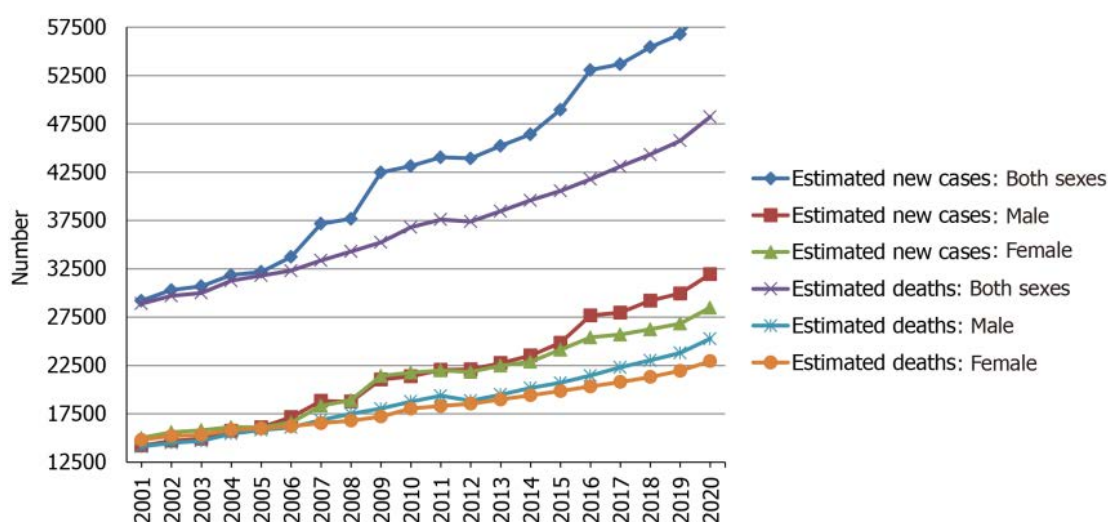
φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με χώρες χαμηλού HDI, γεγονός που αποδίδεται σε έναν συνδυασμό παραγόντων, όπως η αυξημένη έκθεση σε περιβαλλοντικούς, διατροφικούς και συμπεριφορικούς κινδύνους που σχετίζονται με τον δυτικό τρόπο ζωής, αλλά και στη διαθεσιμότητα των προηγμένων διαγνωστικών μέσων που επιτρέπουν την ακριβέστερη καταγραφή των περιστατικών (21).



Εικόνα 8: Χάρτης που απεικονίζει τους δείκτες θνησιμότητας για τον καρκίνο του παγκρέατος παγκοσμίως για το 2020 (21).

Τα τελευταία χρόνια, η επίπτωση και η θνησιμότητα του καρκίνου του παγκρέατος εμφανίζουν σταθερή ανοδική τάση. Μάλιστα, αξίζει να αναφερθεί ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα προσαρμοσμένα κατά ηλικία ποσοστά θανάτου αυξάνονται κατά 0,3% ετησίως από το 2009 έως το 2018 (βλ. Γράφημα 2), ενώ προβλέπεται ότι μέχρι το 2050 η παγκόσμια επίπτωση θα φθάσει τα 18,6 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού, με μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης 1,1%. Ιδιαίτερα ανησυχητική είναι και η προβλεπόμενη αύξηση σε πληθυσμιακά μεγάλες χώρες, όπως η Κίνα και η Ινδία, όπου η συνδυαστική επίδραση της δημογραφικής γήρανσης και των αλλαγών στους παράγοντες κινδύνου αναμένεται να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του φορτίου της νόσου. Πιο αναλυτικά, η δημογραφική γήρανση, δηλαδή η αύξηση του ποσοστού των ηλικιωμένων στον συνολικό πληθυσμό, οδηγεί σε μεγαλύτερη συγκέντρωση ατόμων στις ηλικιακές ομάδες όπου ο καρκίνος του παγκρέατος είναι συχνότερος (65–74 έτη). Παράλληλα, η οικονομική ανάπτυξη και η αστικοποίηση σε αυτές τις χώρες έχουν επιφέρει αλλαγές στον τρόπο ζωής, με αυξημένη υιοθέτηση της διατροφής του

δυτικού προτύπου (δηλαδή μιας διατροφής πλούσιας σε επεξεργασμένα τρόφιμα και κορεσμένα λιπαρά), άνοδο στα ποσοστά παχυσαρκίας και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς και μεγαλύτερη διάδοση του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ. Όταν αυτοί οι δύο παράγοντες, δηλαδή η αυξημένη αναλογία ηλικιωμένων και η αυξημένη έκθεση σε συμπεριφορικούς και περιβαλλοντικούς κινδύνους, συνδυάζονται σε χώρες με τεράστιο πληθυσμό, το αποτέλεσμα είναι η εκρηκτική αύξηση του συνολικού αριθμού των νέων περιστατικών και των θανάτων, με συνακόλουθη μεγάλη επιβάρυνση στα συστήματα υγείας και στην κοινωνικοοικονομική τους δομή (21).



Γράφημα 2: Εκτιμώμενα νέα περιστατικά και θάνατοι από τον καρκίνο του παγκρέατος από το 2001 έως το 2020 στις Ηνωμένες Πολιτείες (21).

Η πραγματική 5ετής επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος σε παγκόσμιο επίπεδο παραμένει κάτω από 10%, με μικρές διαφοροποιήσεις μεταξύ χωρών υψηλού και χαμηλού εισοδήματος. Για παράδειγμα, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, η 5ετής επιβίωση για την περίοδο 2010–2016 ανέρχεται σε περίπου 10%, ενώ στην Κίνα εκτιμάται σε 7,2%. Συνεπώς, διαπιστώνεται έτσι ότι η πρόγνωση διαφοροποιείται σημαντικά ανάλογα με τη δυνατότητα ριζικής χειρουργικής εκτομής, καθώς στους ασθενείς που υποβάλλονται σε τέτοια παρέμβαση η επιβίωση φτάνει το 17,4%, ενώ στους μη χειρουργημένους παραμένει κάτω από 1% (21).

Δημογραφικά, η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε άτομα άνω των 55 ετών, με μέγιστο “peak” μεταξύ της ηλικίας των 65 και 74 ετών, ενώ η επίπτωση και η θνησιμότητα είναι σταθερά υψηλότερες στους άνδρες. Η αναλογία ανδρών προς γυναίκες ως προς τα νέα περιστατικά και τους θανάτους παραμένει υπέρ των ανδρών, πιθανώς λόγω διαφορών σε συμπεριφορικούς

παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, αλλά και λόγω βιολογικών μηχανισμών που σχετίζονται με ορμονικούς και μεταβολικούς παράγοντες (21).

Συνολικά, τα επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί μια αυξανόμενη απειλή για τη δημόσια υγεία, με υψηλή θνησιμότητα, μικρή βελτίωση στην πρόγνωση και δυσμενείς προβλέψεις για τις επόμενες δεκαετίες. Ακόμη, η παρατηρούμενη αυξητική τάση φαίνεται ότι είναι εντονότερη σε ανεπτυγμένες χώρες, όπου η νόσος τείνει να καταστεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου από καρκίνο. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την κατεπείγουσα ανάγκη για διενέργεια στοχευμένων στρατηγικών πρόληψης και πρώιμης διάγνωσης, με έμφαση στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, καθώς και την ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων δημόσιας υγείας που θα συμβάλουν στη μείωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας της νόσου (21).

Κεφάλαιο 2: Διαγνωστικές και επεμβατικές ενδοσκοπικές τεχνικές σε παγκρεατικούς όγκους

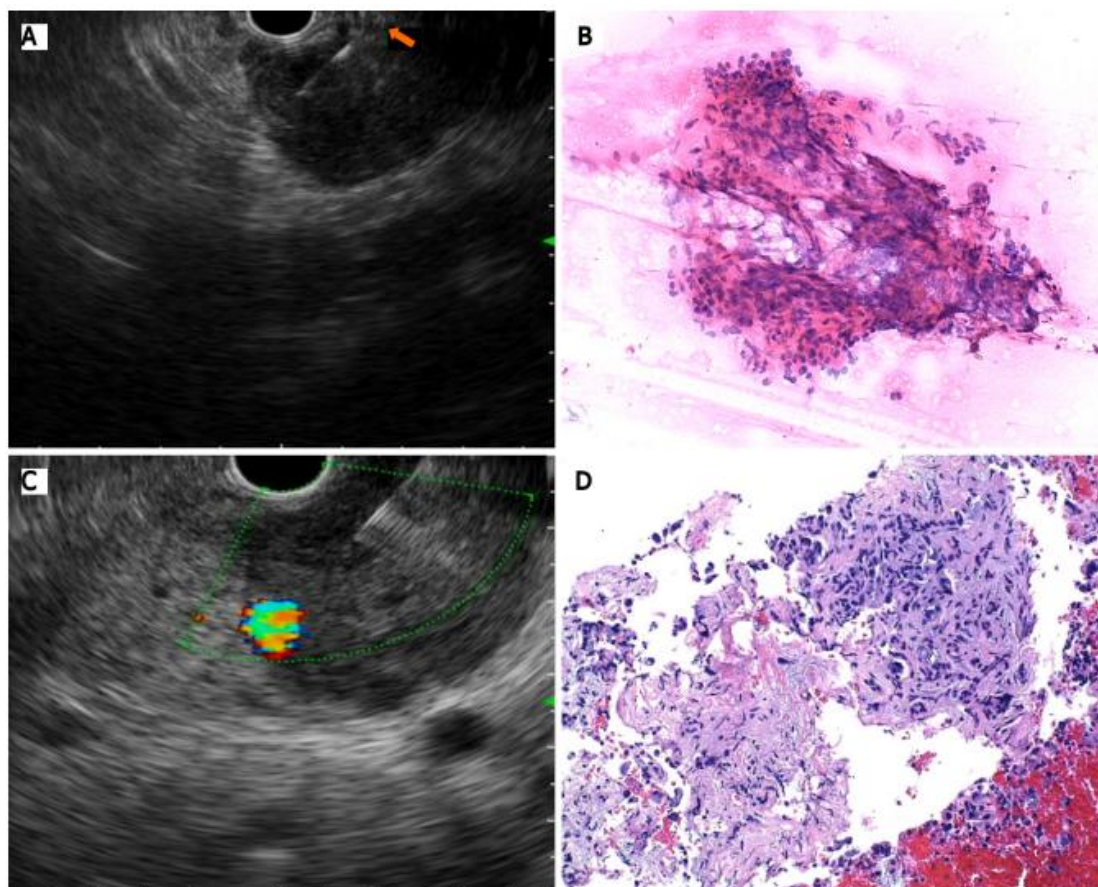
2.1 Endoscopic Ultrasound (EUS): τεχνική, ενδείξεις και χρήση βιοψίας

Η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (Endoscopic Ultrasound ή EUS) συνιστά μία προηγμένη απεικονιστική μέθοδο που συνδυάζει την ενδοσκόπηση με την υπερηχογραφία υψηλής ανάλυσης, παρέχοντας τη δυνατότητα άμεσης και λεπτομερούς απεικόνισης του γαστρεντερικού τοιχώματος και των παρακείμενων δομών, όπως το πάγκρεας, το ήπαρ, τα χοληφόρα και τα μεγάλα αγγεία. Αν και εισήχθη στη δεκαετία του 1980 ως ένα εργαλείο ακριβείας για τη διάγνωση και σταδιοποίηση του παγκρεατικού καρκίνου, εξελίχθηκε περαιτέρω με την πρόοδο της τεχνολογίας και απέκτησε και θεραπευτικό ρόλο, ιδιαίτερα στο πλαίσιο των ελάχιστα επεμβατικών επεμβάσεων. Η EUS πραγματοποιείται με τη χρήση ειδικών ενδοσκοπίων στα οποία έχει ενσωματωθεί υπερηχογραφικός ηχοβολέας υψηλής συχνότητας, τοποθετημένος στην άκρη του ενδοσκοπίου. Η προσέγγιση του παγκρέατος γίνεται κυρίως μέσω του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, επιτρέποντας στον ηχοβολέα να τοποθετηθεί σε άμεση γειτνίαση με το παρέγχυμα του οργάνου, ενώ η μικρή απόσταση μεταξύ του ηχοβολέα και του οργάνου-στόχου εξασφαλίζει υψηλή διακριτική ικανότητα, ιδίως για μικρές βλάβες μικρότερες των 2 cm, υπερτερώντας της αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας. Στο πλαίσιο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν δύο κύριοι τύποι ενδοσκοπίων: το radial EUS, που παρέχει σφαιρική απεικόνιση 360° και χρησιμοποιείται κυρίως για διαγνωστικούς

σκοπούς, και το linear EUS, το οποίο παρέχει γραμμική απεικόνιση και επιτρέπει την καθοδήγηση βελόνας για επεμβατικές πράξεις, όπως η λήψη ιστού ή άλλες παρεμβάσεις (22).

Η διαδικασία ξεκινά με την ήπια καταστολή του ασθενούς, όπως σε μία τυπική ενδοσκόπηση. Το ενδοσκόπιο προωθείται στον γαστρεντερικό σωλήνα μέχρι το επιθυμητό σημείο προσέγγισης, συνήθως στον στόμαχο ή το δωδεκαδάκτυλο, και ο υπερηχογραφικός ηχοβολέας εκπέμπει κύματα υψηλής συχνότητας που ανακλώνται από τους παρακείμενους ιστούς, δημιουργώντας εικόνες υψηλής ανάλυσης. Κατά την εξέταση είναι δυνατή η λήψη κυτταρολογικού ή ιστολογικού υλικού μέσω βελόνας, με απόλυτη ακρίβεια ως προς τον εντοπισμό της βλάβης. Ωστόσο, η τεχνολογική πρόοδος έχει εμπλουτίσει τη μέθοδο με εξειδικευμένες τεχνικές που αυξάνουν τη διαγνωστική ακρίβεια περαιτέρω. Έτσι, έχουμε στη φάρετρα μας την ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία με ενίσχυση αντίθεσης (Contrast-Enhanced Harmonic EUS ή CE-EUS), που χρησιμοποιεί μικροφυσαλίδες σκιαγραφικού για την αξιολόγηση της αγγείωσης και της αιμάτωσης των βλαβών. Μάλιστα, με την προαναφερθείσα τεχνική στο παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα παρατηρείται συνήθως μία υποηχοϊκή βλάβη, ενώ σε νευροενδοκρινείς ή φλεγμονώδεις εξεργασίες, υπερηχοϊκές ή ισοηχοϊκές βλάβες. Μία άλλη τεχνική, η ελαστογραφία EUS, εκτιμά τη σκληρότητα των ιστών μέσω χρωματικής κωδικοποίησης ή ποσοτικών δεικτών, συμβάλλοντας έτσι στη διάκριση των καλοήθων από τις κακοήθεις αλλοιώσεις, αν και η ειδικότητά της είναι περιορισμένη. Επιπλέον, αξίζει να τονιστεί ότι η ενσωμάτωση αλγορίθμων τεχνητής νοημοσύνης στις τεχνικές αυτές ενισχύει την αναγνώριση των απεικονιστικών προτύπων και μειώνει την εξάρτηση από την εμπειρία του εξεταστή (22).

Η EUS καθοδηγεί με ακρίβεια τη λήψη ιστού, η οποία αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση του παγκρεατικού καρκίνου (βλ. Εικόνα 9). Μάλιστα, αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση βελονών αναρρόφησης (FNA) ή βιοψίας (FNB), όπου ο ενδοσκόπος μπορεί να στοχεύσει τη βλάβη, εξασφαλίζοντας υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας. Στο πλαίσιο αυτό, θα πρέπει να αναφερθεί η τεχνική “fanning”, που περιλαμβάνει δειγματοληψία από διαφορετικά σημεία της βλάβης σε μία μόνο διέλευση, καθώς και η επιλογή των κατάλληλων βελόνων, όπως οι Franseen ή fork-tip “cutting” needles, που βελτιώνουν την ποιότητα και την ποσότητα του ιστού, επιτρέποντας ακόμη και μοριακές αναλύσεις που είναι απαραίτητες για μια εξατομικευμένη ογκολογική θεραπεία (22).



Εικόνα 9: EUS-καθοδηγούμενη λήψη ιστού (EUS-guided tissue acquisition), όπου απεικονίζεται (A) Διάτρηση με συμβατική λεπτή βελόνα αναρρόφησης (fine needle aspiration ή FNA), (B) Παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα μετά από κυτταρολογική αξιολόγηση, (C) Λήψη ιστού με βελόνα Franseen & (D) Παγκρεατικός ιστός με διατήρηση της κυτταρικής αρχιτεκτονικής (22).

Οι κύριες ενδείξεις για τη διενέργεια EUS σε περιπτώσεις καρκίνου του παγκρέατος (παγκρεατικές κακοήθειες) εστιάζουν στην ακριβή διάγνωση, στη σταδιοποίηση και στην ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου, ιδίως όταν αυτά επηρεάζουν άμεσα τον θεραπευτικό σχεδιασμό. Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί ότι η EUS, χάρη στη δυνατότητα τοποθέτησης του ηχοβολέα σε άμεση γειτνίαση με τη βλάβη, επιτυγχάνει ευαισθησία που αγγίζει έως και το 99% για κακοήθεις όγκους μεγέθους 2–3 cm, υπερτερώντας όλων των άλλων απεικονιστικών μεθόδων, όπως η αξονική και η μαγνητική τομογραφία. Θεωρείται μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση και σταδιοποίηση του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος, ενώ μπορεί να αποκλείσει με υψηλή αξιοπιστία την ύπαρξη κακοήθειας, με αρνητική προγνωστική αξία έως 100% σε μακροχρόνια παρακολούθηση (23, 24).

Η EUS-καθοδηγούμενη λήψη ιστού (EUS-guided tissue acquisition) συνιστάται ισχυρά σε ασθενείς με μη εξαιρεσίμους όγκους, συμπεριλαμβανομένων των μεταστατικών και των τοπικά προχωρημένων νεοπλασιών, που πρόκειται να υποβληθούν σε αντικαρκινική θεραπεία, όπως χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία (υψηλό επίπεδο επιβεβαίωσης, ισχυρή σύσταση).

Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί ότι σε αυτές τις περιπτώσεις, η ιστολογική επιβεβαίωση συμβάλλει στον ακριβή σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής (24).

Η λήψη ιστού συνιστάται επίσης σε εξαιρεσίμους όγκους, με σκοπό τον αποκλεισμό καλοήθων παθήσεων πριν από τη χειρουργική εκτομή, ελαχιστοποιώντας έτσι τον κίνδυνο διενέργειας περιττών επεμβάσεων, ενώ ειδικά στους οριακά εξαιρεσίμους όγκους, η ιστολογική τεκμηρίωση καθίσταται κρίσιμη για τον καθορισμό της καταλληλότερης νεοεπικουρικής θεραπείας (24).

Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις, η EUS-καθοδηγούμενη βιοψία είναι απαραίτητη για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος και σπανιότερων όγκων, όπως λέμφωμα, μεταστατικοί όγκοι ή αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (μέτριο επίπεδο επιβεβαίωσης, ασθενέστερη σύσταση), ενώ αξίζει να αναφερθεί ότι οι νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος και άλλες λιγότερο συνήθεις νεοπλασίες περιλαμβάνονται επίσης στις ενδείξεις (24).

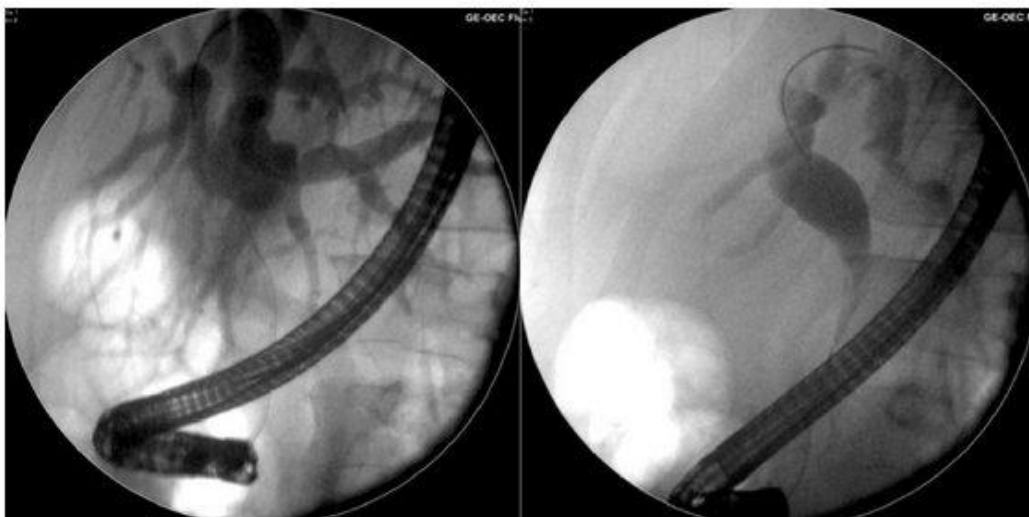
Η μέθοδος παρουσιάζει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια, με ευαισθησία της τάξης του 85–89% και ειδικότητα 96–99%. Επιπλέον, έχει εξαιρετικά χαμηλή επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, ακόμη και μακροπρόθεσμα, όπως η διασπορά του όγκου. Επιπρόσθετα, η ιστολογική επιβεβαίωση πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι ουσιώδης για την αποφυγή λανθασμένων ή αχρείαστων παρεμβάσεων, καθώς το φάσμα των συμπαγών παγκρεατικών όγκων περιλαμβάνει όχι μόνο το συχνότερο αδενοκαρκίνωμα που προκαλεί στένωση του παγκρεατικού πόρου αλλά και άλλες κακοήθειες, προ-καρκινικές ή καλοήθειες βλάβες (24).

Ωστόσο, πέραν των παγκρεατικών κακοηθειών, η EUS εφαρμόζεται σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών σεναρίων που αφορούν το ανώτερο πεπτικό, τα χοληφόρα και το μεσοθωράκιο, συνδυάζοντας την υψηλής ευκρίνειας απεικόνιση με τη δυνατότητα άμεσης λήψης ιστολογικού ή κυτταρολογικού υλικού. Σύμφωνα μάλιστα με τους Prager et al. (2022), οι κύριες διαγνωστικές ενδείξεις περιλαμβάνουν: (α) τη διερεύνηση συμπαγών όγκων του παγκρέατος, (β) την εκτίμηση και ταξινόμηση κυστικών παγκρεατικών νεοπλασιών, με στόχο τη διάκρισή τους από ψευδοκύστες και τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής, (γ) την αξιολόγηση των υποβλεννογόνιων όγκων του οισοφάγου, του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, (δ) τη διερεύνηση διάχυτης πάχυνσης του τοιχώματος του οισοφάγου ή του στομάχου για εντοπισμό νεοπλασματικής ή φλεγμονώδους αιτιολογίας, (ε) τη σταδιοποίηση κακοηθειών του οισοφάγου και του στομάχου, (στ) την εκτίμηση μαζών ή βλαβών του μεσοθωρακίου, (ζ) την αξιολόγηση και EUS-καθοδηγούμενη βιοψία λεμφαδένων με εξωαυλική επέκταση, καθώς και (η) την εκτίμηση επιλεγμένων ηπατικών βλαβών, ιδίως όταν αυτές είναι μικρές ή τεχνικά δυσπρόσιτες για διαδερμική προσπέλαση. Η ευρεία αυτή γκάμα

ενδείξεων καταδεικνύει τον σπουδαίο ρόλο της EUS όχι μόνο ως διαγνωστικού αλλά και ως στρατηγικού εργαλείου που καθοδηγεί τη διαμόρφωση και λήψη εξατομικευμένων θεραπευτικών αποφάσεων (23).

2.2 Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP): διαγνωστικός και θεραπευτικός ρόλος – τοποθέτηση stent

Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography ή ERCP) αποτελεί μια επεμβατική ενδοσκοπική μέθοδο, η οποία συνδυάζει την άμεση οπτική ενδοσκόπηση του δωδεκαδακτύλου με τη σκιαγραφική απεικόνιση των χοληφόρων και του παγκρεατικού πόρου. Η διαδικασία περιλαμβάνει την προώθηση του ενδοσκοπίου έως το φύμα του Vater, τον εκλεκτικό καθετηριασμό του κοινού χοληδόχου πόρου (common bile duct ή CBD) ή/και του παγκρεατικού πόρου και την έγχυση σκιαγραφικής ουσίας, με την ταυτόχρονη λήψη ακτινοσκοπικών εικόνων. Μάλιστα, στο πλαίσιο του καρκίνου του παγκρέατος, η τεχνική αυτή μπορεί να αξιοποιηθεί όχι μόνο για θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η παροχέτευση της χοληφόρου οδού, αλλά και για διαγνωστικούς σκοπούς, μέσω δειγματοληψίας (π.χ. κυτταρολογική εξέταση ή συλλογή παγκρεατικού υγρού) και λεπτομερούς απεικόνισης του παγκρεατικού πόρου για την ανίχνευση στενώσεων που ενδέχεται να υποδηλώνουν πρώιμη νεοπλασία. Ενδεικτικά, στην Εικόνα 10 παρουσιάζεται απεικόνιση ERCP με διατεταμένο το χοληφόρο δένδρο έως το επίπεδο της στένωσης, εύρημα που μπορεί να υποδηλώνει νεοπλασματική διήθηση και να καθοδηγήσει περαιτέρω τη διαγνωστική διερεύνηση του εκάστοτε κλινικού περιστατικού (7, 25).



Εικόνα 10: Εικόνες ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP) που δείχνουν ένα διατεταμένο χοληφόρο δένδρο μέχρι το επίπεδο της στένωσης (7).

Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι παρά την εξέλιξη των απεικονιστικών τεχνικών, όπως η αξονική και η μαγνητική τομογραφία, καθώς και την ευρεία χρήση της EUS-FNA ως μεθόδου ιστολογικής επιβεβαίωσης, η ERCP έχει περιοριστεί ως μια καθαρά διαγνωστική πράξη για τον καρκίνο του παγκρέατος, με την κύρια εφαρμογή της να αφορά πλέον θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η παροχέτευση της χοληφόρου οδού σε αποφράξεις από όγκους της κεφαλής του παγκρέατος. Ωστόσο, εξακολουθεί να κατέχει κρίσιμη θέση σε ειδικές περιπτώσεις, ιδίως όταν απαιτείται λεπτομερής εκτίμηση των στενώσεων του παγκρεατικού πόρου ή όταν είναι αναγκαία η διαφορική διάγνωση από εστιακή αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (25).

Ειδικά όσον αφορά την κυτταρολογική εξέταση του παγκρεατικού υγρού, συμπεριλαμβανομένης της τεχνικής brushing, θα πρέπει να τονιστεί ότι εμφανίζει διαγνωστική ευαισθησία που κυμαίνεται μεταξύ 21,3% και 63,6%, η οποία είναι σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη της EUS-FNA. Παρά ταύτα, δεδομένου ότι οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν το διηθητικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (pancreatic ductal adenocarcinoma ή PDAC), παρατηρούνται χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στην απεικόνιση του παγκρεατικού πόρου σχεδόν σε όλους τους ασθενείς, γι' αυτό και προτιμάται συχνά στην κλινική πράξη. Επιπλέον, αναφορικά με την εκτίμηση της διαγνωστικής αξίας της ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας, η συνολική ευαισθησία εκτιμάται σε 57,9%, ενώ η ειδικότητα σε 90,6% (25).

Η σημασία της ERCP είναι ιδιαίτερα μεγάλη ιδίως στα αρχικά στάδια (Stage 0 και I), όπου ο όγκος ενδέχεται να μην είναι ορατός σε CT, MRI ή EUS, και η λήψη υλικού μέσω EUS-FNA ενδεχομένως να είναι δυσχερής. Μάλιστα, στα καρκινώματα *in situ*, η εντοπισμένη στένωση του κυρίως παγκρεατικού πόρου αποτελεί συχνά το μοναδικό απεικονιστικό εύρημα, καθιστώντας την ERCP και την επακόλουθη κυτταρολογική εξέταση παγκρεατικού υγρού ιδιαίτερα πολύτιμες. Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί ότι εξειδικευμένες τεχνικές, όπως η spot παγκρεατογραφία με καθετήρα μπαλονιού, έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμες για τη διάγνωση μικρών καρκινωμάτων, ενώ η διαδοχική κυτταρολογική ανάλυση παγκρεατικού υγρού μέσω ενδοσκοπικού ρινοπαγκρεατικού καθετήρα έχει βρεθεί ότι αποτελεί μια εξαιρετικά ευαίσθητη μέθοδο (72,2–100%) για τη διάγνωση του παγκρεατικού καρκινώματος *in situ* (25). Ωστόσο, σε αντίθεση με άλλες λιγότερο επεμβατικές διαγνωστικές τεχνικές, όπως η CT, η MRI ή η EUS-FNA, η διαγνωστική ERCP συνοδεύεται από υψηλότερη επεμβατικότητα και αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και κυρίως οξείας παγκρεατίτιδας, με τη συχνότητα εμφάνισης αυτής να κυμαίνεται από 0,7% έως 11,8% στον γενικό πληθυσμό και από 3,6% έως 11,5% σε ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος (25).

Η θεραπευτική εφαρμογή της ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP) στον καρκίνο του παγκρέατος εστιάζει πρωτίστως στην αποκατάσταση της βατότητας της χοληφόρου οδού μέσω της τοποθέτησης ενδοπροθέσεων (stents), με στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων, την πρόληψη των επιπλοκών και, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη βελτίωση της προεγχειρητικής κατάστασης. Η κακοήθης χολική απόφραξη αποτελεί συχνή εκδήλωση σε όγκους της κεφαλής του παγκρέατος, προκαλώντας ίκτερο, κνησμό, χολαγγειίτιδα και διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Συνεπώς, η έγκαιρη παροχέτευση μειώνει τον κίνδυνο λοιμωδών και μεταβολικών επιπλοκών, συμβάλλοντας τόσο στη βελτίωση της ποιότητας ζωής σε περιπτώσεις μη εξαιρέσιμων όγκων όσο και στην ασφαλέστερη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς με χειρουργικά εξαιρέσιμους όγκους (26).

Η ERCP-καθοδηγούμενη χολική παροχέτευση μέσω τοποθέτησης stent μέσα από το φύμα του Vater παρουσιάζει τεχνική επιτυχία άνω του 90%, με ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων στο >80% των ασθενών. Η διαδικασία περιλαμβάνει τη χρήση οδηγού σύρματος που διαπερνά τη στένωση και την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης είτε από πλαστικό είτε από μέταλλο, ανάλογα με την πρόγνωση, τις ανάγκες επανεπέμβασης και το προσδόκιμο επιβίωσης. Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι τα πλαστικά stents, τα οποία είναι συνήθως κατασκευασμένα

από πολυαιθυλένιο, πολυουρεθάνη ή τεφλόν, έχουν μικρότερο κόστος και ευκολότερη τοποθέτηση, αλλά περιορισμένη βατότητα 3–4 μηνών και συχνά απαιτούν αντικατάσταση ανά 10–12 εβδομάδες λόγω απόφραξης. Κατά συνέπεια, συνιστώνται κυρίως σε ασθενείς με προσδόκιμο ζωής μικρότερο των τριών μηνών ή στο πλαίσιο προεγχειρητικών παροχετεύσεων μικρής διάρκειας (26).

Αντιθέτως, τα αυτοδιατεινόμενα μεταλλικά stents (self-expandable metal stents, SEMS) διαθέτουν μεγαλύτερη διάμετρο (8–10 mm), εξασφαλίζοντας μεγαλύτερης διάρκειας βατότητα (6–9 μήνες), χαμηλότερα ποσοστά απόφραξης και λιγότερες ανάγκες για επανεπεμβάσεις. Μάλιστα, οι χωρίς κάλυμμα μορφές μειώνουν τον κίνδυνο μετατόπισης, αλλά εμφανίζουν συχνότερα ανάπτυξη όγκου εντός του αυλού (tumor ingrowth), ενώ αυτές που διαθέτουν κάλυμμα μειώνουν τη διήθηση από τον όγκο και την απόφραξη από χολικό ίζημα, με τίμημα όμως αυξημένο κίνδυνο μετακίνησης, παγκρεατίτιδας ή χολοκυστίτιδας. Οι μερικώς καλυμμένες SEMS συνδυάζουν ιδιότητες και των δύο, επιτρέποντας παράλληλα τη διατήρηση της παροχέτευσης των ενδοηπατικών κλάδων σε στενώσεις του ηπατικού διχασμού. Έτσι, διαφαίνεται ότι η επιλογή του κατάλληλου stent πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη την ανατομία της στένωσης, την προσδοκώμενη διάρκεια επιβίωσης και την πιθανότητα επανεπέμβασης (26).

Όσον αφορά την προεγχειρητική χολική παροχέτευση (preoperative biliary drainage, PBD), θα πρέπει αν σημειωθεί ότι παραμένει αντικείμενο εκτεταμένης συζήτησης, καθώς αν και δεν συνιστάται συστηματικά πριν από την παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, μπορεί να είναι απαραίτητη σε ασθενείς με σοβαρό κνησμό, χολαγγειίτιδα, υπερχολερυθριναιμία που επηρεάζει τη νεφρική ή καρδιαγγειακή λειτουργία ή σε όσους αναμένεται καθυστέρηση >2 εβδομάδων πριν από το χειρουργείο, π.χ. για τη χορήγηση νεοεπικουρικής θεραπείας. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι –παρά τα πλεονεκτήματα– η PBD μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και επιπλοκών χωρίς να βελτιώνει την επιβίωση, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την προσεκτική επιλογή των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτήν (26).

Στην παρηγορητική αντιμετώπιση μη εξαιρέσιμων όγκων του παγκρέατος, η ERCP-καθοδηγούμενη τοποθέτηση SEMS αποτελεί την προτιμώμενη μέθοδο για τη διαχείριση της αποφρακτικής χολόστασης, προσφέροντας ανακούφιση των συμπτωμάτων, μείωση της χολερυθρίνης και βελτίωση της ανοχής στη χημειοθεραπεία. Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί ότι σε σύγκριση με τις χειρουργικές παρακάμψεις, η ενδοσκοπική προσέγγιση είναι λιγότερο επεμβατική, συνδέεται με μικρότερο χρόνο νοσηλείας, χαμηλότερο κόστος και ταχύτερη

ανάρρωση, ενώ επί αποτυχίας της ERCP ως προς την τοποθέτηση stent, συνήθως σε περιπτώσεις ανατομικών παραλλαγών ή εκτεταμένης διήθησης, δύναται να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές τεχνικές, όπως η EUS-καθοδηγούμενη χολική παροχέτευση (EUS-guided biliary drainage), που παρουσιάζει παρόμοια τεχνικά και ποσοστά επιτυχίας (26).

Τέλος, σε ασθενείς με συνύπαρξη κακοήθους απόφραξης της γαστρικής εξόδου (gastric outlet obstruction, GOO), που παρατηρείται σε ποσοστό έως 15% των περιπτώσεων, η τοποθέτηση ενδοαυλικών μεταλλικών ενδοπροθέσεων (enteral SEMS) μπορεί να συνδυαστεί με χολική παροχέτευση, ακολουθώντας συγκεκριμένες στρατηγικές ανάλογα με το επίπεδο της στένωσης στον δωδεκαδάκτυλο, ενώ σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο ζωής, η ενδοσκοπική παρηγορητική αποκατάσταση προτιμάται έναντι των χειρουργικών επεμβάσεων λόγω της χαμηλότερης νοσηρότητας και της ταχύτερης επανέναρξης της σίτισης (26).

Συνολικά, διαφαίνεται ότι η ERCP διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του παγκρέατος όταν συνυπάρχει χολική ή/και δωδεκαδακτυλική απόφραξη. Ωστόσο, η ορθή επιλογή του τύπου του stent, ο χρονισμός της παρέμβασης και η ενσωμάτωσή της στο συνολικό θεραπευτικό πλάνο, απαιτούν διεπιστημονική συνεργασία και εξατομικευμένη κλινική κρίση, με γνώμονα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και τη μείωση των επιπλοκών (26).

2.3 Σύγκριση EUS & ERCP στη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος

Η σύγκριση της ενδοσκοπικής υπερηχοτομογραφίας (EUS) και της ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP) για τη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος είναι κρίσιμη για την αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών, ιδιαίτερα όταν η ασθένεια προκαλεί αποφρακτικό ίκτερο. Η ERCP, παραδοσιακά, είναι η κύρια μέθοδος για τη διάγνωση και την αποσυμφόρηση του χοληφόρου συστήματος. Η διαδικασία, η οποία περιγράφηκε αναλυτικά στην προηγούμενη ενότητα, περιλαμβάνει την εισαγωγή ενδοσκοπίου για τον καθετηριασμό του κοινού χοληδόχου πόρου και την τοποθέτηση stent, προσφέροντας έτσι τη δυνατότητα να ανακουφιστούν οι ασθενείς με χολική απόφραξη. Ωστόσο, παρά την αποτελεσματικότητά της, η ERCP ενδέχεται να αποτύχει σε περιπτώσεις που το χοληφόρο σύστημα είναι δύσκολο να προσεγγιστεί ή όταν απαιτούνται

προηγμένες τεχνικές. Η αποτυχία αυτών των τεχνικών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως είναι η παγκρεατίτιδα και η χολαγγειίτιδα (27).

Αντίθετα, η EUS, μια λιγότερο επεμβατική μέθοδος, έχει αναδειχθεί ως μια εξαιρετική εναλλακτική για την πρωτογενή διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος. Η EUS άλλωστε χρησιμοποιεί και αυτή ένα ειδικό ενδοσκόπιο (ηχοενδοσκόπιο) που τοποθετείται μέσω του δωδεκαδακτύλου και παρέχει υψηλής ανάλυσης εικόνα των παγκρεατικών ιστών και των παρακείμενων οργάνων. Έτσι, η EUS επιτρέπει τη διάγνωση μικρών κακοήθων όγκων, ιδίως μικρότερων των 2 εκατοστών, με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με άλλες διαγνωστικές μεθόδους, ενώ παράλληλα καθιστά δυνατή τη λήψη βιοψιών μέσω της EUS-καθοδηγούμενης παρακέντησης (EUS-FNA ή EUS-FNB), η οποία χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τη σταδιοποίηση της νόσου. Η τεχνική αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν οι βιοψίες μέσω άλλων μεθόδων, όπως η ERCP, αποτυγχάνουν να προσφέρουν επαρκές δείγμα ιστού (26).

Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί ότι η μελέτη των Bang et al. (2018) παρέχει κρίσιμα δεδομένα σχετικά με τη σύγκριση της EUS-BD (EUS-guided biliary drainage) με την ERCP για την πρωτογενή χολική αποσυμφόρηση σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης δείχνουν ότι η EUS-BD και η ERCP παρουσιάζουν παρόμοια ποσοστά τεχνικής επιτυχίας (90.9% για την EUS-BD και 94.1% για την ERCP), ενώ τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν επίσης συγκρίσιμα, με την EUS-BD να έχει ποσοστό 21.2% και την ERCP 14.7%. Παρά τα συγκρίσιμα ποσοστά, η EUS-BD παρουσίασε πλεονεκτήματα, όπως το χαμηλότερο ποσοστό σοβαρών επιπλοκών και τη μικρότερη ανάγκη για επανατοποθέτηση stent (26).

Επιπλέον, η EUS-BD φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία σε περιπτώσεις όπου η ERCP αποτυγχάνει, είτε λόγω τεχνικών δυσκολιών είτε λόγω ανατομικών ή άλλων παραμέτρων που καθιστούν δύσκολη την πρόσβαση στο χοληφόρο σύστημα. Η δυνατότητα της EUS να προσφέρει διάγνωση και θεραπεία σε μία διαδικασία αυξάνει την αποδοτικότητα και μειώνει τις ανάγκες για περαιτέρω επεμβάσεις. Αυτό την καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, για τους οποίους η παραδοσιακή ERCP μπορεί να μην είναι εφικτή ή να ενέχει αυξημένους κινδύνους (26).

Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μελέτη των Yousaf et al. (2020) επισημαίνει ότι η EUS όχι μόνο εξασφαλίζει υψηλή ευαισθησία και ακρίβεια στη διάγνωση του καρκίνου του

παγκρέατος, αλλά και διευκολύνει τη σταδιοποίηση της νόσου, με τη δυνατότητα ανίχνευσης μικρών μεταστάσεων και λεμφαδενικών διογκώσεων. Η τεχνική αυτή έχει αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμη για την αξιολόγηση της έκτασης της νόσου και τη λήψη κλινικών αποφάσεων για την καταλληλότητα των ασθενών ως προς τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης ή άλλων θεραπειών. Συγκεκριμένα, η EUS παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία για τη διάγνωση μικρών βλαβών του παγκρέατος σε σύγκριση με την CT, με ευαισθησία που κυμαίνεται από 92% έως 100% και ειδικότητα από 89% έως 100%, ενώ η CT έχει χαμηλότερη ακρίβεια για μικρές αλλοιώσεις (26).

Αναφορικά με τη θεραπεία, η EUS μπορεί να αποτελέσει ένα εξαιρετικό εργαλείο για την καθοδήγηση της θεραπείας με stent ή για θεραπείες που διενεργούνται στο πλαίσιο μιας παρηγορητικής προσέγγισης. Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να αναφερθεί ότι στη μελέτη των Bang et al. (2018), διαπιστώθηκε ότι η EUS-BD είχε παρόμοια ποσοστά θεραπευτικής επιτυχίας με την ERCP για την αποσυμπίεση της χολής, με υψηλή αποτελεσματικότητα στη μείωση των επιπέδων χολερυθρίνης μετά την πραγματοποίηση της διαδικασίας. Αυτό υποδεικνύει ότι η EUS-BD μπορεί να είναι μια εξαιρετικά αποτελεσματική εναλλακτική λύση για τη διαχείριση του αποφρακτικού ικτέρου σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, προσφέροντας ένα πιο ασφαλές και λιγότερο επεμβατικό μέσο αποσυμφόρησης της χολής (27).

Συμπερασματικά, η σύγκριση των δύο τεχνικών καταδεικνύει ότι, ενώ η ERCP παραμένει η πρώτη επιλογή για την αποσυμφόρηση της χολής, η EUS προσφέρει εξαιρετικά αποτελέσματα, ιδίως σε περιπτώσεις όπου η ERCP αποτυγχάνει ή δεν είναι εφικτή. Έτσι, λοιπόν διαφαίνεται ότι η EUS συνδυάζει την υψηλή διαγνωστική ακρίβεια και τις δυνατότητες θεραπείας σε μία και μόνο διαδικασία, καθιστώντας την μια αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή στη διαχείριση του καρκίνου του παγκρέατος (26, 27).

2.4 Ανάλυση των επιπλοκών των προεγχειρητικών ενδοσκοπήσεων που διενεργούνται στο πλαίσιο του καρκίνου του παγκρέατος

Οι προεγχειρητικές ενδοσκοπήσεις, όπως η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) και η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS), χρησιμοποιούνται ευρέως για την εκτίμηση και τη διαχείριση ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος, αποφρακτικό ίκτερο και άλλες παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος πριν από την πραγματοποίηση της επέμβασης. Παρά τα πλεονεκτήματά τους, αυτές οι διαδικασίες

ενδέχεται να προκαλέσουν επιπλοκές που μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της χειρουργικής παρέμβασης και να αλλάξουν τον χειρουργικό σχεδιασμό. Μάλιστα, οι επιπλοκές από τις προεγχειρητικές ενδοσκοπήσεις μπορούν να καταταχθούν σε ήπιες, μέτριες και σοβαρές, ανάλογα με την τεχνική που χρησιμοποιείται και τα υποκείμενα ιατρικά προβλήματα του ασθενούς (26, 27).

Οι ήπιες επιπλοκές είναι οι πιο συχνές και συνήθως αφορούν συμπτώματα που υποχωρούν με ελάχιστη θεραπεία. Η πιο συχνή ήπια επιπλοκή είναι το κοιλιακό άλγος, που παρατηρείται στο 5% έως 15% των ασθενών μετά από ενδοσκοπικές διαδικασίες. Ο πόνος ωστόσο είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενος και αντιμετωπίζεται με συντηρητική θεραπεία. Άλλες ήπιες επιπλοκές περιλαμβάνουν τη ναυτία, τον έμετο και τον μετεωρισμό, τα οποία συνήθως οφείλονται στην είσοδο του ενδοσκοπίου ή στη χρήση παραγόντων που ενισχύουν την αντίθεση στην απεικόνιση (26).

Αν και οι μετρίου βαθμού επιπλοκές εμφανίζονται λιγότερο συχνά, μπορεί να απαιτούν πιο εντατική διαχείριση. Αυτές περιλαμβάνουν την παγκρεατίτιδα μετά από ERCP, η οποία μπορεί να συμβεί στο 3% έως 5% των περιπτώσεων. Η κατάσταση αυτή εκδηλώνεται συνήθως με κοιλιακό άλγος, συνοδό πυρετική κίνηση και αυξημένα επίπεδα παγκρεατικών ενζύμων και ενδέχεται να απαιτηθεί νοσηλεία για τη θεραπεία της. Η χολαγγειίτιδα, μια λοίμωξη των χοληφόρων, μπορεί επίσης να αναπτυχθεί σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδίως όταν τα χοληφόρα αγγεία υφίστανται χειρισμούς (πχ χειρουργικούς) ή όταν υπάρχει υποκείμενη απόφραξη. Η θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει αντιβιοτικά και, ενίοτε, περαιτέρω διαδικασίες παροχέτευσης. Άλλη μια μέτριοι, συνήθως, βαθμού επιπλοκή είναι η αιμορραγία, η οποία μπορεί να προκληθεί από σφιγκτηροτομή ή βιοψία κατά την EUS (27).

Οι σοβαρές επιπλοκές είναι σπάνιες, αλλά μπορούν να έχουν σημαντικές συνέπειες για τον ασθενή. Αυτές περιλαμβάνουν την διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, η οποία μπορεί να συμβεί σε λιγότερο από το 1% των περιπτώσεων, αλλά απαιτεί άμεση χειρουργική παρέμβαση. Η σοβαρή αιμορραγία που δεν μπορεί να ελεγχθεί ενδοσκοπικά μπορεί επίσης να εμφανιστεί και συχνά απαιτεί μετάγγιση αίματος ή επιπλέον χειρουργικές διαδικασίες. Η λοίμωξη, ιδιαίτερα μετά από διαδερμικές ή EUS-καθοδηγούμενες βιοψίες, μπορεί να οδηγήσει σε σήψη εάν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα. Επιπλέον, ο κίνδυνος περιτονίτιδας μετά από διαδικασίες παροχέτευσης της χολής, όπως είναι η EUS-guided biliary drainage (EUS-BD), συνιστά μια ακόμη σοβαρή επιπλοκή που χρήζει άμεσης ιατρικής φροντίδας (26).

Αναμφίβολα, η εμφάνιση επιπλοκών από τις προεγχειρητικές ενδοσκοπήσεις μπορεί να επηρεάσει τον σχεδιασμό της χειρουργικής παρέμβασης ή να καθυστερήσει την προγραμματισμένη διαδικασία. Για παράδειγμα, σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή παγκρεατίτιδα μετά από ERCP ενδέχεται να πρέπει να αναβληθεί η προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, καθώς είναι επικίνδυνο να προχωρήσει η επέμβαση κατά την διάρκεια της ενεργούς φάσης της παγκρεατίτιδας. Ομοίως, εάν αναπτυχθεί λοίμωξη ή προκληθεί διαρροή χολής μετά από ενδοσκοπική διαδικασία, ενδέχεται να απαιτηθούν περαιτέρω διαδικασίες παροχέτευσης ή θεραπεία με αντιβιοτικά πριν μπορέσει να προχωρήσει η χειρουργική επέμβαση (27).

Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι ορισμένοι παράγοντες κινδύνου που αφορούν τον ίδιο τον ασθενή μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών από τις προεγχειρητικές ενδοσκοπήσεις. Αυτοί περιλαμβάνουν τη μεγάλη ηλικία, τη συνύπαρξη παθήσεων όπως ο διαβήτης ή οι καρδιαγγειακές παθήσεις και άλλες καταστάσεις όπως η κίρρωση, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την πήξη του αίματος και να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Φυσικά, η ίδια η πολυπλοκότητα της διαδικασίας, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης της EUS για βιοψία, φαίνεται ότι επηρεάζει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών (26).

Επιπρόσθετα, αξίζει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά για τη διενέργεια καταστολής για την πραγματοποίηση των ενδοσκοπικών διαδικασιών, όπως η ERCP και η EUS, καθώς συνιστά κοινή πρακτική για την αύξηση της άνεσης του ασθενούς, η οποία ωστόσο ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές, όπως αναπνευστική καταπληξία, υποξία ή καρδιοαναπνευστική καταστολή, οι οποίες είναι σπάνιες αλλά ενδέχεται να επηρεάσουν τη διαδικασία και την ανάρρωση του ασθενούς (28). Σύμφωνα μάλιστα με τη μελέτη των Behrens et al. (2019), οι κύριες επιπλοκές από τη χορήγηση καταστολής καταγράφηκαν σε ποσοστό 0,3%, με ποσοστό θνησιμότητας 0,004%. Διαπιστώθηκε λοιπόν, ότι οι ασθενείς με υψηλότερο ASA score (>2) και μεγαλύτερη διάρκεια ενδοσκοπήσεων είναι πιο επιρρεπείς σε αυτές τις καταστάσεις (28). Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να τονιστεί ότι οι γενικές επιπλοκές που ανακύπτουν από την καταστολή απαιτούν αυξημένη προσοχή, ιδίως όταν η ενδοσκόπηση είναι επείγουσα ή απαιτεί θεραπευτική παρέμβαση (28).

Συμπερασματικά, αν και οι προεγχειρητικές ενδοσκοπήσεις στο πλαίσιο του καρκίνου του παγκρέατος είναι απαραίτητες για την εκτίμηση και διαχείριση των ασθενών, είναι σημαντικό να αναγνωρίζουμε ότι οι γενικές επιπλοκές από ενδοσκοπικές διαδικασίες, όπως η διάτρηση,

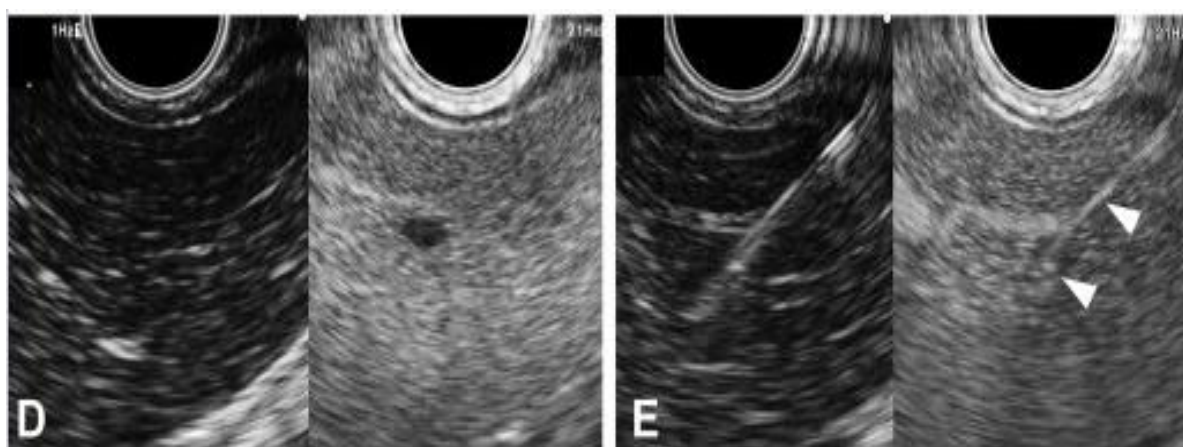
η αιμορραγία και οι πνευμονικές επιπλοκές, μπορούν να προσθέσουν επιπλέον κινδύνους και να απαιτήσουν τη διενέργεια περαιτέρω τροποποιήσεων στο σχέδιο της χειρουργικής επέμβασης (29). Συνεπώς, οι ιατροί πρέπει να παρακολουθούν στενά την κατάσταση του ασθενούς μετά από αυτές τις διαδικασίες και να προσαρμόζουν τα χειρουργικά τους σχέδια ανάλογα με την εμφάνιση ή μη αυτών των επιπλοκών. Έτσι, διαφαίνεται ότι οι γενικές επιπλοκές που σχετίζονται με ενδοσκοπικές διαδικασίες ενδέχεται να επηρεάσουν τη χειρουργική απόφαση και την πορεία της θεραπείας για τον καρκίνο του παγκρέατος, καθώς και ότι η έγκαιρη ανίχνευσή τους είναι ζωτικής σημασίας για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων και τη βελτίωση της έκβασης για τους ασθενείς (26-29).

2.5 Ενδοσκόπηση για ανίχνευση μεταστατικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος

Η έγκαιρη και ακριβής ανίχνευση μεταστατικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος είναι καθοριστική για τη σχεδίαση της καταλληλότερης θεραπευτικής στρατηγικής και την πρόγνωση. Μάλιστα, αξίζει να αναφερθεί ότι το ήπαρ αποτελεί τη συνηθέστερη εντόπιση απομακρυσμένων μεταστάσεων, με την παρουσία τους να σηματοδοτεί προχωρημένο στάδιο της νόσου (M1) και να αποκλείει κατά κανόνα τη χειρουργική εκτομή. Ωστόσο, η διάγνωση της ηπατικής μεταστατικής νόσου δεν αφορά μόνο περιπτώσεις δευτεροπαθών εστιών από τον παγκρεατικό πρωτοπαθή όγκο, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και το αντίστροφο κλινικό σενάριο, όπου πρωτοπαθής ηπατικός καρκίνος ή μεταστατική διήθηση του ήπατος συνυπάρχει με δευτεροπαθές νεόπλασμα στο πάγκρεας, δημιουργώντας διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις (30).

Η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (Endoscopic Ultrasound ή EUS) αποτελεί την πλέον ευαίσθητη ενδοσκοπική τεχνική για τον εντοπισμό μικρών εστιών στο ήπαρ, ιδίως στον αριστερό λοβό, που μπορεί να διαφύγουν από την ανίχνευση με υπολογιστική (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI). Εκτός από την υψηλής ανάλυσης απεικόνιση, η EUS παρέχει τη δυνατότητα λήψης κυτταρολογικού ή ιστολογικού υλικού με καθοδηγούμενη βιοψία λεπτής βελόνης (EUS-FNA/FNB), επιτρέποντας παράλληλα την παθολογοανατομική επιβεβαίωση της μεταστατικής φύσης της βλάβης. Μάλιστα, η μέθοδος αυτή έχει αποδειχθεί εξαιρετικά ειδική (έως και 100%), με την ευαισθησία να εξαρτάται από το μέγεθος και τη θέση της εστίας (30).

Σχετικά πρόσφατα δεδομένα αναδεικνύουν την αξία της χρήσης σκιαγραφικών μέσων στην ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (contrast-enhanced harmonic EUS, CH-EUS) για την ανίχνευση μικρών ηπατικών μεταστάσεων που συχνά διαφεύγουν από την κλασική προεγχειρητική απεικόνιση. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση του σκιαγραφικού παράγοντα Sonazoid, ο οποίος φαγοκυτταρώνεται από τα κύτταρα Kupffer του ήπατος, επιτρέποντας τη δημιουργία της Kupffer phase. Στη φάση αυτή, οι μεταστατικές εστίες, λόγω της μειωμένης παρουσία ή της πλήρους απουσίας των κυττάρων Kupffer, εμφανίζονται ως ευκρινείς εστίες έλλειψης της αιμάτωσης, διευκολύνοντας την αναγνώριση ακόμη και βλαβών μικρότερων των 10 mm (βλ. Εικόνα 11)(31, 32).



Εικόνα 11: Απεικόνιση ηπατικής μετάστασης από παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα. (D) Kupffer-phase contrast-enhanced harmonic EUS (CH-EUS) μετά από χορήγηση Sonazoid, όπου η μετάσταση εμφανίζεται ως μια σαφώς περιγεγραμμένη περιοχή με έλλειψη σήματος σε σχέση με το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα. (E) EUS-καθοδηγούμενη βιοψία (FNA) της βλάβης κατά τη φάση Kupffer (32).

Ενδεικτικά λοιπόν, αξίζει να σημειωθεί ότι σε συγκριτική μελέτη, η ευαισθησία της CH-EUS για την ανίχνευση μεταστάσεων του αριστερού λοβού του ήπατος ανήλθε στο 96,6%, υπερτερώντας της αξονικής τομογραφίας με σκιαγραφικό (69,8%) και της συμβατικής B-mode EUS (76,7%), με συνολική διαγνωστική ακρίβεια 98,4% (32). Συνεπώς, η δυνατότητα συνδυασμού της τεχνικής με EUS-καθοδηγούμενη βιοψία στην ίδια συνεδρία προσφέρει μια ολοκληρωμένη και ελάχιστα επεμβατική προσέγγιση για τη σταδιοποίηση και την τεκμηρίωση της νόσου, αποφεύγοντας περιττές χειρουργικές επεμβάσεις και επιταχύνοντας την έναρξη της κατάλληλης συστηματικής θεραπείας (31).

Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ ηπατικών μεταστάσεων και καλοηθών αλλοιώσεων (π.χ. ηπατικές κύστεις, αδενώματα) είναι κρίσιμη, καθώς οι θεραπευτικές συνέπειες είναι

σημαντικές. Η EUS, σε συνδυασμό με την άμεση κυτταρολογική αξιολόγηση επί τόπου (ROSE ή rapid on-site evaluation), αυξάνει το διαγνωστικό ποσοστό επιτυχίας κατά 10–15%, ενώ ιδιαίτερη σημασία έχει η διερεύνηση των περιπτώσεων όπου η απεικόνιση αναδεικνύει βλάβες τόσο στο πάγκρεας όσο και στο ήπαρ, καθώς απαιτείται η ακριβής ταυτοποίηση της πρωτοπαθούς εστίας και του δευτεροπαθούς εντοπισμού, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ακολουθούμενη στρατηγική (30).

Αν και η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) δεν αποτελεί μέθοδο πρώτης γραμμής για την απευθείας ανίχνευση μεταστάσεων, θα πρέπει να σημειωθεί ότι μπορεί να συμβάλει έμμεσα όταν η ηπατική μεταστατική νόσος προκαλεί χολική απόφραξη. Πιο συγκεκριμένα, σε τέτοιες περιπτώσεις, η ERCP χρησιμοποιείται με σκοπό τη θεραπευτική παροχέτευση με την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (self-expandable metal stent ή πλαστικής), εξασφαλίζοντας την αποκατάσταση της χολικής ροής και την ανακούφιση των συναφών συμπτωμάτων, όπως είναι ο ίκτερος και ο κνησμός. Φυσικά, εξίσου σημαντική είναι και η επιλογή του τύπου της ενδοπρόθεσης, η οποία οφείλει να εξατομικεύεται ανάλογα με το προσδόκιμο επιβίωσης και την πιθανότητα διενέργειας χειρουργικής παρέμβασης στο άμεσο μέλλον (30).

Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι η συνεργιστική χρήση EUS και MRI/MRCP ενισχύει την πιθανότητα έγκαιρης διάγνωσης μικρών ηπατικών μεταστάσεων. Η MRI έχει πλεονέκτημα στην ανάδειξη πολλαπλών ή μικρών εστιών, ενώ η EUS προσφέρει τη δυνατότητα άμεσης δειγματοληψίας. Ακόμη και σε περιπτώσεις όπου οι αλλοιώσεις είναι οριακά ορατές ή απεικονιστικά ασαφείς, η EUS-FNA παραμένει η τεχνική εκλογής για την τελική διάγνωση (30).

Η επιβεβαίωση μεταστατικής νόσου με ενδοσκοπικές τεχνικές έχει σημαντικές θεραπευτικές και οικονομικές επιπτώσεις, καθώς αποτρέπει τη διενέργεια μη ωφέλιμων επεμβάσεων και επιταχύνει την έναρξη συστηματικών θεραπειών ή παρηγορητικής φροντίδας, ανάλογα με την περίπτωση. Επιπλέον, η δυνατότητα μοριακής και γενετικής ανάλυσης του δείγματος μπορεί να καθοδηγήσει την επιλογή στοχευμένων θεραπειών (30).

Συνολικά, διαφαίνεται ότι η ενδοσκόπηση και κυρίως η EUS σε συνδυασμό με FNA/FNB, αποτελεί θεμελιώδες εργαλείο για την ανίχνευση και επιβεβαίωση μεταστατικής νόσου στο ήπαρ σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος. Ωστόσο, η ακριβής χαρτογράφηση της νόσου

και η διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς εντόπισης καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την πρόγνωση και τη βέλτιστη θεραπευτική στρατηγική (30-32).

Κεφάλαιο 3: Η επίδραση των προεγχειρητικών ενδοσκοπικών πράξεων στη χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του παγκρέατος

3.1 ERCP/EUS πριν από την παγκρεατεκτομή

Η προεγχειρητική ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία με τοποθέτηση stent (ERCP/stenting) αποτελεί μια διαδεδομένη πρακτική σε ασθενείς με παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα (PDAC) και αποφρακτικό ίκτερο, με στόχο την αποσυμφόρηση των χοληφόρων και τη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας πριν από την πραγματοποίηση παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής (PD). Πρόσφατες μάλιστα κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν η παρέμβαση αυτή να εφαρμόζεται μόνο σε περιπτώσεις σοβαρού ή συμπτωματικού ικτέρου (χολερυθρίνη >250 $\mu\text{mol/L}$, κνησμός, χολαγγειίτιδα), χολόστασης με ηπατική/νεφρική δυσλειτουργία, σοβαρής υποθρεψίας ή ανάγκης για αναβολή της χειρουργικής επέμβασης λόγω νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας (33, 34). Ωστόσο, σύμφωνα με τις νεότερες οδηγίες της ESGE για τη θεραπευτική EUS (2022), αξίζει να επισημανθεί ότι δεν τροποποιούνται τα κριτήρια ένδειξης, αλλά διευρύνεται το φάσμα των διαθέσιμων τεχνικών επιλογών, προτείνοντας στο πλαίσιο αυτό την EUS-καθοδηγούμενη παροχέτευση (EUS-BD) ως μια εναλλακτική επί αποτυχίας της ERCP, αλλά και ως πρωτογενή μέθοδο, αντί της διαδερμικής προσπέλασης. Εντούτοις, αξίζει να σημειωθεί ότι συχνά στην κλινική πράξη η χρήση της εξακολουθεί να εφαρμόζεται ως μια διαδικασία ρουτίνας, ανεξάρτητα από την παρουσία αυτών των ενδείξεων (33, 35).

Στο σημείο αυτό, κρίνεται σκόπιμο να υπενθυμίσουμε ότι έχει καταδειχθεί ότι η EUS υπερτερεί σαφώς των λοιπών απεικονιστικών τεχνικών (CT, MRI) στην ανίχνευση μικρών παγκρεατικών όγκων (<2 cm), ειδικά στις βλάβες αρχικού σταδίου (36). Μάλιστα, η δυνατότητα ταυτόχρονης διενέργειας FNA ή FNB με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για PDAC καθιστά την EUS ένα πολύτιμο εργαλείο στην προεγχειρητική διάγνωση και σταδιοποίηση, ιδιαίτερα σε βλάβες που μπορεί να διαφύγουν από την αξονική ή τη μαγνητική τομογραφία (36).

Σε πρόσφατη πολυκεντρική αναδρομική μελέτη από δύο ιατρικά κέντρα στη Γερμανία και την Ελβετία, αξιολογήθηκαν 192 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PD για PDAC κατά την περίοδο 2012–2019. Από αυτούς, οι 105 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε προεγχειρητική ERCP/stenting, ενώ οι 87 οδηγήθηκαν απευθείας στη χειρουργική εκτομή (37). Η ανάλυση έδειξε ότι η συνολική 90ήμερη μετεγχειρητική νοσηρότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα της ERCP (71% έναντι 56%), εύρημα που αποδόθηκε κυρίως στην αυξημένη συχνότητα των επιπολής λοιμώξεων χειρουργικού τραύματος (39% έναντι 17%). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά μείζονος νοσηρότητας, θνητότητας, λοιμώξεων εν τω βάθει, μετεγχειρητικού παγκρεατικού συριγγίου ή αιμορραγίας (37).

Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί ότι η μικρότερης κλίμακας μελέτη που διενεργήθηκε από τους ίδιους ερευνητές στο πλαίσιο της μελέτης αυτής και η οποία αφορούσε μόνο ασθενείς με ένδειξη προεγχειρητικής παροχέτευσης σύμφωνα με τα guidelines (σοβαρός ίκτερος ή ανάγκη για νεοεπικουρική θεραπεία), επιβεβαίωσε ότι η ERCP/stenting συνδέεται αφενός με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπολής λοιμώξεων (36% έναντι 17%), αλλά και αφετέρου με μικρότερη διάρκεια νοσηλείας (12 έναντι 16 ημερών). Αν και το εύρημα αυτό μπορεί αρχικά να φαίνεται αντιφατικό, είναι πιθανό να εξηγείται από το γεγονός ότι η αποσυμφόρηση της χοληφόρου οδού πριν από το χειρουργείο, βελτιώνει τη γενική κατάσταση και την ανάρρωση των ασθενών, μειώνοντας τον χρόνο νοσηλείας, παρά την αυξημένη συχνότητα ήπιων επιπολής λοιμώξεων που όμως σπάνια απαιτούν παράταση της παραμονής τους στο νοσοκομείο. Ακόμη, όσον αφορά τα ογκολογικά αποτελέσματα, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι τόσο η διάμεση συνολική επιβίωση (18 έναντι 23 μήνες) όσο και το ελεύθερο νόσου διάστημα (14 έναντι 18 μήνες), δεν επηρεάστηκαν από την προεγχειρητική ERCP (37).

Επιπλέον, οι ίδιοι ερευνητές υπογραμμίζουν ότι η επιμόλυνση του χοληφόρου συστήματος μετά από ERCP και η μεταφορά βακτηρίων στο χειρουργικό πεδίο αποτελούν πιθανούς μηχανισμούς αύξησης των επιπολής λοιμώξεων. Προτείνουν, συνεπώς, την προσεκτική επιλογή των ασθενών για προεγχειρητική παροχέτευση, στοχευμένη αντιμικροβιακή προφύλαξη και στενή μετεγχειρητική παρακολούθηση. Συνολικά, η ERCP/stenting, όταν εφαρμόζεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες ενδείξεις, δεν φαίνεται να επιβαρύνει τα μείζονα μετεγχειρητικά ή ογκολογικά αποτελέσματα, ενώ μπορεί να συμβάλει σε ταχύτερη ανάρρωση, αν και παραμένει συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο επιπολής λοιμώξεων, ο οποίος απαιτεί τη λήψη προληπτικών μέτρων για την αποφυγή τους (37).

Πέραν της κλασικής ERCP, εναλλακτικές τεχνικές όπως η EUS-CDS, έχουν προταθεί για την προεγχειρητική παροχέτευση, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου η ERCP αποτυγχάνει ή δεν είναι τεχνικά εφικτή. Μάλιστα, αξίζει να αναφερθεί πρόσφατη μελέτη όπου πραγματοποιήθηκε ανάλυση των propensity score, στην οποία συγκρίθηκαν 42 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε EUS-CDS με 126 ασθενείς που έλαβαν ERCP πριν από PD για την αντιμετώπιση καρκίνου του παγκρέατος (38). Από τα αποτελέσματα της μελέτης, δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά συνολικής νοσηρότητας, μείζονος νοσηρότητας ή θνητότητας. Επιπλέον, το 72% των χειρουργών που συμμετείχαν στην έρευνα δήλωσαν ότι η EUS-CDS δεν επηρέασε καθόλου ή επηρέασε ελάχιστα την τεχνική δυσκολία της επέμβασης. Ως εκ τούτου, τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η EUS-CDS αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική της ERCP, με ιδιαίτερη χρησιμότητα σε τεχνικά απαιτητικές ή αποτυχημένες ERCP (38).

Ωστόσο, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι σύγχρονες δυναμικές τεχνικές EUS, όπως η χορήγηση ενδοφλέβιας σεκρετίνης με ταυτόχρονη εκτίμηση του παγκρεατικού πόρου και των παρακείμενων μορφολογικών αλλοιώσεων (sEUS), σε συνδυασμό με ενδοσκοπικές δοκιμασίες της εξωκρινούς λειτουργίας (ePFTs). Η προσθήκη αυτών των εξετάσεων έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την κλινική εκτίμηση σε περιπτώσεις όπου οι συμβατικές ενδοσκοπικές απεικονιστικές ενδείξεις είναι οριακές, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις όπου PDAC συνυπάρχει με χρόνια παγκρεατίτιδα (39).

3.2 Stent πριν τη χειρουργική αφαίρεση: επιβαρύνει ή βοηθά;

Για τους ασθενείς με εξαιρετικό όγκο της κεφαλής του παγκρέατος και αποφρακτικό ίκτερο, η μετα-ανάλυση των Scheufele et al. (2017) έδειξε ότι η προεγχειρητική χολική παροχέτευση με stent (PBD) συνδέεται με αυξημένες συνολικές μετεγχειρητικές επιπλοκές και λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος, χωρίς ωστόσο διαφορά στην 30ήμερη θνησιμότητα, στη συχνότητα ανάπτυξης παγκρεατικού συριγγίου ή ενδοκοιλιακού αποστήματος. Συνεπώς, τα δεδομένα από την εν λόγω μελέτη συνηγορούν κατά της πραγματοποίησης PBD σε ένα πλαίσιο ρουτίνας όταν επίκειται άμεση εκτομή του όγκου (8).

Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνονται και από την πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη των van der Gaag et al. (2010), η οποία έδειξε ότι η PBD μέσω ERCP με πλαστικά stents για 4–6 εβδομάδες αύξησε σημαντικά τη συχνότητα σοβαρών επιπλοκών (74% έναντι 39% στην άμεση χειρουργική, $p<0,001$), κυρίως λόγω χολαγγειίτιδας και προκαλούμενης

απόφραξης του stent, χωρίς διαφορά στη θνητότητα ή στη διάρκεια της νοσηλείας. Έτσι, η μελέτη αυτή καταλήγει στο ότι η προεγχειρητική παροχέτευση δεν πρέπει να εφαρμόζεται ως μια διαδικασία ρουτίνας, αλλά να περιορίζεται σε ειδικές περιπτώσεις όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις ύπαρξης καθυστέρησης πριν την εκτομή, χολαγγειίτιδας ή έντονης συμπτωματολογίας (40).

Σε άμεση συμφωνία με τα προαναφερθέντα ευρήματα είναι και μια ακόμη σχετική μελέτη, η οποία έδειξε ότι η προεγχειρητική ERCP/stenting συσχετίζεται κυρίως με αυξημένη συχνότητα επιπολής λοιμώξεων χειρουργικού τραύματος, χωρίς να επηρεάζει τα ογκολογικά αποτελέσματα, ιδίως όταν εφαρμόζεται σε ασθενείς με σαφείς ενδείξεις (37).

Πρακτικά, οι ερευνητές προτείνουν την επιλεκτική χρήση PBD μόνο όταν υπάρχει χολαγγειίτιδα, έντονη συμπτωματολογία (π.χ. κνησμός) ή αναμενόμενη καθυστέρηση πριν την επέμβαση (π.χ. νεοεπικουρική θεραπεία ή διακομιδή). Ωστόσο, όταν η παροχέτευση είναι πρακτικά αδύνατο να αποφευχθεί, προτιμώνται τα μεταλλικά stents για μεγαλύτερη βατότητα και λιγότερες λοιμώξεις, με στοχευμένη αντιμικροβιακή κάλυψη βάσει των ευρημάτων που προκύπτουν από την καλλιέργεια της χολής. Σημειώνεται μάλιστα ότι η PBD αυξάνει την εμφάνιση των σχετιζόμενων με την παροχέτευση συμβαμάτων (π.χ. χολαγγειίτιδα, παγκρεατίτιδα, ανάγκη αλλαγής stent), ενώ η ιδανική διάρκεια παραμένει αντικείμενο συζητήσεων (8, 37, 40).

Σε αυτό το πλαίσιο, αξίζει να αναφερθεί ότι νεότερες, ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, όπως η EUS-καθοδηγούμενη χοληδοχο-δωδεκαδακτυλική αναστόμωση (EUS-CDS) με LAMS (Lumen-Apposing Metal Stent), εμφανίζουν συγκρίσιμα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών με την κλασική ERCP, μικρότερο διάστημα μέχρι τη χειρουργική επέμβαση και δεν δυσχεραίνουν την εκτομή, γεγονός που τις καθιστά μια ασφαλή εναλλακτική σε επιλεγμένους ασθενείς (38).

Συνολικά λοιπόν, η διαθέσιμη βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι η προεγχειρητική παροχέτευση με stent δεν αποτελεί καθολικά ωφέλιμη πρακτική, αλλά ένα εργαλείο που πρέπει να χρησιμοποιείται με φειδώ και σαφή κριτήρια (8, 37, 38, 40). Η επιλογή της τεχνικής, του είδους του stent και του χρόνου παρέμβασης οφείλει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας όσο και τις προγραμματισμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να επιτευχθεί η μέγιστη κλινική ωφέλεια, ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τους κινδύνους που συνδέονται με την ίδια τη διαδικασία.

3.3 Βιοψία πριν τη χειρουργική απόφαση: είναι απαραίτητη ή καθυστερεί το θεραπευτικό πλάνο;

Η διαγνωστική στρατηγική στον καρκίνο του παγκρέατος (PC) παραμένει μια πρόκληση, ιδίως όταν πρόκειται για ασθενείς με πλήρως εξαιρέσιμους όγκους κατά την αρχική αξιολόγηση. Σύμφωνα μάλιστα με τις σχετικά πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των National Comprehensive Cancer Network (NCCN) και European Society for Medical Oncology (ESMO), η ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης θεωρείται υποχρεωτική μόνο σε περιπτώσεις οριακά εξαιρέσιμων όγκων (borderline resectable), τοπικά προχωρημένης (locally advanced) ή μεταστατικής νόσου, πριν από την έναρξη οποιασδήποτε γαστρεντερολογικής-ογκολογικής θεραπείας. Αντιθέτως, για τους ασθενείς με άμεσα εξαιρέσιμους όγκους, η βιοψία δεν αποτελεί προαπαιτούμενο για τη χειρουργική εκτομή, αν και η χρησιμότητά της παραμένει αντικείμενο επιστημονικής συζήτησης για το σύνολο της ιατρικής κοινότητας (9).

Η αμφιλεγόμενη φύση του ζητήματος πηγάζει από την ύπαρξη επιχειρημάτων τόσο κατά όσο και υπέρ της διενέργειας προεγχειρητικής βιοψίας, τα οποία συνοψίζονται παρακάτω (βλ. Πίνακα 3) (9).

Πίνακας 3: Κυριότερα επιχειρήματα υπέρ και κατά της διενέργειας προεγχειρητικής βιοψίας στον πλήρως εξαιρέσιμο καρκίνο του παγκρέατος (9).

Arguments against a preoperative biopsy

- Available imaging techniques have high diagnostic sensitivity.
- A negative result may not exclude malignancy.
- Potential seeding can hamper curative surgery.
- Can delay patient's treatment.

Arguments favoring a preoperative biopsy

- Has very good accuracy.
 - Is a safe procedure.
 - Increases surgeon's confidence.
 - Increases patient's conviction.
 - Avoids unnecessary surgery (in "mimickers").
 - Allows the creation of a biobank for research purposes.
-

3.3.1 Επιχειρήματα κατά της προεγχειρητικής βιοψίας

Ένα από τα κύρια επιχειρήματα κατά της προεγχειρητικής ιστολογικής επιβεβαίωσης είναι η υψηλή διαγνωστική ακρίβεια των σύγχρονων απεικονιστικών τεχνικών. Στο πλαίσιο αυτό,

αξίζει να σημειωθεί ότι η πολυτομική υπολογιστική τομογραφία (MSCT) και η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS) παρουσιάζουν ευαισθησία που μπορεί να φθάσει το 90–100% για τη διάγνωση των παγκρεατικών μαζών, ενώ η ειδικότητα αγγίζει το 99% (9). Σε τέτοιες περιπτώσεις, η βιοψία μπορεί να θεωρηθεί περιττή, ιδιαίτερα όταν η απεικόνιση αποκαλύπτει τυπικά χαρακτηριστικά διηθητικού παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος (9).

Ωστόσο, η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) της EUS-καθοδηγούμενης λήψης ιστού παραμένει περιορισμένη (περίπου 60%), γεγονός που σημαίνει ότι ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη νόσο. Ειδικά, στην περίπτωση της EUS-FNA, αξίζει να σημειωθεί ότι η διαγνωστική ακρίβεια είναι ιδιαίτερα χαμηλή σε πολύ μικρές βλάβες (<10 mm), ιδίως <5 mm (41). Επιπλέον, η ύπαρξη χρόνιας παγκρεατίτιδας μπορεί να μειώσει περαιτέρω την ακρίβεια λόγω της δυσκολίας κυτταρολογικής ερμηνείας και της πιθανότητας ψευδώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων (9). Σε τέτοιες περιπτώσεις, μπορεί να απαιτηθούν εναλλακτικές τεχνικές, όπως για παράδειγμα η κυτταρολογική εξέταση παγκρεατικού υγρού υπό την ERCP καθοδήγηση (41).

Ένα άλλο επιχείρημα είναι ο κίνδυνος διασποράς καρκινικών κυττάρων κατά μήκος της διαδρομής της βελόνας (needle tract seeding ή NTS). Αν και τέτοια περιστατικά είναι σπάνια και παρατηρούνται κυρίως σε βλάβες του σώματος ή της ουράς του παγκρέατος, εξακολουθεί να εγείρεται προβληματισμός, ειδικά αν ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι έχουν αναφερθεί περιστατικά NTS ακόμη και 5 έτη μετά την βιοψία (41, 42). Εντούτοις, πρέπει να τονιστεί ότι η EUS-FNA δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ή μειωμένη συνολική επιβίωση, ενισχύοντας έτσι την ασφάλεια της μεθόδου (9, 42).

Περαιτέρω ανησυχία προκαλεί η πιθανότητα επιπλοκών, όπως η αιμορραγία, η λοίμωξη ή η ήπια παγκρεατίτιδα, οι οποίες αν και σπάνιες, μπορούν να επηρεάσουν τη δυνατότητα άμεσης χειρουργικής παρέμβασης. Επιπλέον, η λήψη μη επαρκούς δείγματος ενδέχεται να οδηγήσει σε μη διαγνωστικό αποτέλεσμα, απαιτώντας επανάληψη της διαδικασίας, κάτι που με τη σειρά του αυξάνει το κόστος, τον χρόνο και την ταλαιπωρία για τον ασθενή (26).

Ακόμη, η ανησυχία εντείνεται λόγω του ότι η προεγχειρητική βιοψία μπορεί δυνητικά να καθυστερήσει την έναρξη της θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, όταν η διαδικασία πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα κέντρα με μικρές λίστες αναμονής, η καθυστέρηση αυτή είναι αμελητέα και δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση (9).

Φυσικά, αξίζει να αναφερθούν και τεχνικοί παράγοντες, όπως η χρήση βελονών με πλάγια οπή και ο μεγάλος αριθμός των φορών εισόδου της βελόνας στο πάγκρεας για τη λήψη βιοπτικού υλικού, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο NTS, ενώ η EUS-FNB φαίνεται να επιτρέπει λιγότερα «περάσματα» για να ληφθεί ένα επαρκές δείγμα, πιθανόν μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο (41). Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι σε περιπτώσεις όπου το σημείο παρακέντησης δεν αφαιρείται χειρουργικά, προτείνεται τακτική ενδοσκοπική και απεικονιστική παρακολούθηση ή ακόμη και μαρκάρισμα (tattooing) κατά τη διενέργεια της EUS-FNA, προκειμένου να είναι δυνατή η έγκαιρη ανίχνευση και αφαίρεση τυχόν NTS (41).

3.3.2 Επιχειρήματα υπέρ της προεγχειρητικής βιοψίας

Από την άλλη πλευρά, η προεγχειρητική βιοψία μέσω EUS-FNA ή EUS-FNB διαθέτει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (ευαισθησία έως 91%, ειδικότητα έως 98%) και αποτελεί μια ελάχιστα επεμβατική και γενικά ασφαλή μέθοδο. Μία από τις συχνότερες επιπλοκές είναι η ήπια έως μέτρια παγκρεατίτιδα (0–3,4%), ενώ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξαιρετικά σπάνιες (9).

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό πλεονέκτημα είναι η δυνατότητα αποφυγής άσκοπων χειρουργικών επεμβάσεων σε περιπτώσεις που οι απεικονιστικές ενδείξεις μιμούνται το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα, αλλά η βλάβη τελικά αποδεικνύεται καλοήθης ή διαφορετικής κακοήθους ιστολογίας (π.χ. αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, λέμφωμα, μεταστάσεις). Δεδομένου μάλιστα ότι η χειρουργική εκτομή του παγκρέατος φέρει σημαντική νοσηρότητα (10–60%) και όχι αμελητέα θνητότητα (0–10%), η αποτροπή μιας περιττής επέμβασης αποτελεί ουσιαστικό όφελος (9).

Επιπλέον, η ύπαρξη ιστολογικής επιβεβαίωσης πριν την πραγματοποίηση της επέμβασης ενισχύει την εμπιστοσύνη του χειρουργού στην ορθότητα της ένδειξης και αυξάνει την αποδοχή της θεραπείας από τον ασθενή, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για μια απαιτητική και υψηλού κινδύνου επέμβαση. Σημαντικό επίσης είναι ότι η EUS-FNB επιτρέπει τη λήψη επαρκούς ποσότητας ιστού για μοριακή και γενετική ανάλυση, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες για την επιλογή εξατομικευμένων θεραπειών, ιδιαίτερα σε ασθενείς που μπορεί να λάβουν στοχευμένες θεραπείες ή ανοσοθεραπείες (9, 26).

Μάλιστα, οι πρόσφατες εξελίξεις στην απεικόνιση, όπως η contrast-enhanced harmonic EUS (CH-EUS) και η EUS-elastography, έχουν αυξήσει περαιτέρω την ακρίβεια της EUS-FNA. Έτσι, αξίζει να σημειωθεί ότι η CH-EUS μπορεί να αναδείξει τις μικρές παγκρεατικές βλάβες που συνήθως διαφεύγουν στην αξονική ή στη συμβατική B-mode EUS, ενώ η συνδυαστική χρήση CH-EUS και EUS-FNA, μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία της FNA σε 100%. Έτσι, η CH-EUS λειτουργεί συμπληρωματικά, μειώνοντας τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (41).

Εναλλακτικές, αναδυόμενες τεχνικές, όπως οι υγρές βιοψίες (liquid biopsy) με ανίχνευση κυκλοφορούντος DNA του όγκου (ctDNA) ή microRNA από αίμα, σίελο ή ούρα, είναι υποσχόμενες αλλά προς το παρόν δεν αντικαθιστούν την EUS-FNA, ιδιαίτερα σε εξαιρεσίμους όγκους όπου τα επίπεδα ctDNA είναι χαμηλά (41).

Τέλος, η συστηματική εφαρμογή της EUS-καθοδηγούμενης βιοψίας μπορεί να συνεισφέρει στη δημιουργία βιο-τραπεζών, διευκολύνοντας την έρευνα για βιοδείκτες έγκαιρης διάγνωσης και την ανάπτυξη νέων στοχευμένων θεραπειών (9).

Σε κάθε περίπτωση, διαφαίνεται ότι η ιστολογική επιβεβαίωση είναι απαραίτητη για την εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας σε εξαιρεσίμους ή οριακά εξαιρεσίμους όγκους, διότι η λήψη δείγματος πριν από τη χημειοθεραπεία επιτρέπει όχι μόνο την επιβεβαίωση της διάγνωσης, αλλά και τον γενετικό χαρακτηρισμό του όγκου, ο οποίος μπορεί να καθοδηγήσει την ορθή επιλογή φαρμάκων και την ένταξη σε κλινικές μελέτες (41).

Στο σημείο αυτό, αξίζει να γίνει μια σημαντική παρατήρηση στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι η πραγματοποίηση βιοψίας σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος δεν περιορίζεται αποκλειστικά στην EUS-FNA/FNB. Μάλιστα, σε ορισμένες περιπτώσεις, η ιστολογική ή κυτταρολογική επιβεβαίωση μπορεί να επιτευχθεί και μέσω ERCP, με τεχνικές όπως η brush cytology ή η forceps biopsy από τον κοινό χοληδόχο πόρο ή τον παγκρεατικό πόρο. Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να τονιστεί ότι παρότι η ERCP μπορεί να έχει ένδειξη όταν η EUS δεν είναι εφικτή ή δεν απεικονίζει επαρκώς τη βλάβη, η διαγνωστική της απόδοση είναι γενικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την EUS-FNA, ειδικά για συμπαγείς παγκρεατικές μάζες, και ως εκ τούτου συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο χολαγγειίτιδας (9, 41).

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα ποικίλα επιχειρήματα τόσο υπέρ όσο και κατά της διενέργειας προεγχειρητικής βιοψίας στον πλήρως εξαιρέσιμο καρκίνο του παγκρέατος (βλ. Πίνακα 3), καθώς και τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, καθίσταται σαφές ότι η βιοψία προεγχειρητικά δεν αποτελεί μια καθολική απαίτηση (9, 26, 43). Ωστόσο, μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε επιλεγμένες περιπτώσεις, οι οποίες μάλιστα αναφέρθηκαν ανωτέρω και συνοψίζονται ως εξής:

- όταν υπάρχει κλινική ή απεικονιστική αμφιβολία ως προς τη φύση της βλάβης,
- όταν απαιτείται διαφοροδιάγνωση από καλοήθεις ή άλλες κακοήθεις οντότητες,
- όταν προγραμματίζεται νεοεπικουρική θεραπεία πριν από τη χειρουργική εκτομή (9),
- όταν είναι αναγκαία η λήψη επαρκούς ιστού για μοριακή και γενετική ανάλυση με σκοπό την εξατομίκευση της θεραπείας (26),
- όταν η ιστολογική επιβεβαίωση είναι απαραίτητη για την ένταξη του ασθενούς σε εξατομικευμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα ή κλινικές μελέτες (41).

Στα εξειδικευμένα κέντρα, η EUS-καθοδηγούμενη βιοψία μπορεί να ενταχθεί ομαλά στον προεγχειρητικό έλεγχο, χωρίς ουσιαστική καθυστέρηση του θεραπευτικού πλάνου και χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής ή θνητότητας. Ωστόσο, η λήψη της τελικής κλινικής απόφασης, αναφορικά με τη διενέργειά της ή μη, πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εικόνα και τα απεικονιστικά δεδομένα στην εκάστοτε περίπτωση (9, 26, 41).

3.4 Χειρουργικά αποτελέσματα και συσχετισμοί με προηγούμενη ενδοσκόπηση

Η προεγχειρητική ενδοσκοπική διαχείριση στον καρκίνο του παγκρέατος, κυρίως μέσω τεχνικών όπως η ενδοσκοπική υπερηχογραφία με λήψη ιστολογικού υλικού (EUS-FNA ή EUS-FNB) και η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία με τοποθέτηση stent (ERCP), έχει αποτελέσει αντικείμενο εντατικής έρευνας αναφορικά με την επίδρασή της στα χειρουργικά αποτελέσματα, τις επιπλοκές και την επιβίωση των ασθενών.

Έτσι, η EUS-FNA έχει τεκμηριωθεί ότι είναι κατά κανόνα ασφαλής, με χαμηλά ποσοστά επιπλοκών, με μελέτες που αναφέρονται ειδικά σε παγκρεατικές βλάβες να αναφέρουν συνολικό ποσοστό επιπλοκών ~0.5–2.5% και θανατηφόρα συμβάματα εξαιρετικά σπάνια (44, 45). Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι η διασπορά καρκινικών κυττάρων κατά

μήκος της διαδρομής της βελόνας (needle-tract seeding ή NTS) αν και είναι σπάνια, έχει αναφερθεί για όγκους του σώματος ή της ουράς του παγκρέατος (όπου το σημείο παρακέντησης δεν αφαιρείται με το χειρουργικό παρασκεύασμα) (46, 47). Ακόμη, μελέτες έδειξαν ότι η προεγχειρητική EUS-FNA δεν συσχετίζεται με επιδείνωση των μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων ούτε με μείωση της συνολικής επιβίωσης μετά την εκτομή του παγκρεατικού όγκου (48, 49). Μάλιστα, σχετική μετα-ανάλυση έδειξε καλύτερη συνολική επιβίωση στην ομάδα με την προεγχειρητική EUS-FNA (διαφορά ~4,4 μήνες), χωρίς ωστόσο διαφορά στο ελεύθερης νόσου διάστημα επιβίωσης, πιθανώς λόγω καλύτερης προεγχειρητικής ογκολογικής προετοιμασίας και ακριβέστερου θεραπευτικού σχεδιασμού (50).

Η EUS-FNB, ως νεότερη εξέλιξη της EUS-καθοδηγούμενης λήψης ιστού, χρησιμοποιεί ειδικές βελόνες εκτομής (core) που αποδίδουν μεγαλύτερο ιστολογικό υλικό με καλύτερη διατήρηση της κυτταρικής αρχιτεκτονικής, επιτρέποντας έτσι αξιόπιστη ανοσοϊστοχημεία και ευρύτερη μοριακή διερεύνηση, συχνά χωρίς ανάγκη δεύτερης παρέμβασης (51-53). Σε συμπαγείς μάλιστα παγκρεατικές βλάβες, η EUS-FNB εμφανίζει υψηλή διαγνωστική απόδοση και υψηλότερη ακρίβεια έναντι της EUS-FNA, ιδίως με end-cutting βελόνες (Franseen, fork-tip) και με μικρότερο αριθμό «προσπαθειών» (54-56). Όσον αφορά τα ποσοστά επιπλοκών, αξίζει να αναφερθεί ότι είναι παρόμοια μεταξύ FNB και FNA, χωρίς ένδειξη αυξημένου κινδύνου ως προς τη χρήση συγκεκριμένης βελόνας εκτομής (55, 56). Επιπλέον, για την προεγχειρητική EUS-καθοδηγούμενη δειγματοληψία στον εξαιρέσιμο PDAC, τα διαθέσιμα δεδομένα (κυρίως από FNA) δεν δείχνουν επιβάρυνση της επιβίωσης ή αυξημένη υποτροπή/διασπορά· αντιθέτως, έχει αναφερθεί και καλύτερη συνολική επιβίωση σε ορισμένες μελέτες (50, 57, 58).

Αντίθετα, η επίδραση της ERCP με προεγχειρητική τοποθέτηση stent στα χειρουργικά αποτελέσματα είναι περισσότερο αμφιλεγόμενη. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται κυρίως για την ανακούφιση από τον αποφρακτικό ίκτερο και την πρόληψη επιπλοκών όπως η χολαγγειίτιδα, ιδίως όταν προβλέπεται καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης λόγω ανάγκης πραγματοποίησης νεοεπικουρικής θεραπείας ή διακομιδής. Ωστόσο, πλήθος μελετών έχει δείξει ότι η προεγχειρητική χολική παροχέτευση μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών, κυρίως των λοιμώξεων του χειρουργικού τραύματος και των ενδοκοιλιακών αποστημάτων, γεγονός που αποδίδεται στην επιμόλυνση του χοληφόρου συστήματος και στη βακτηριακή μεταφορά στο χειρουργικό πεδίο (8, 37).

Παράλληλα, έχει αναφερθεί ότι οι επιπλοκές που σχετίζονται με την προεγχειρητική τοποθέτηση χολικού stent, όπως η χολαγγειίτιδα ή η απόφραξη του stent, ενδέχεται να καθυστερήσουν τη διενέργεια της προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε νεοεπικουρική θεραπεία (40). Ωστόσο, σύμφωνα με σχετική μελέτη, η προεγχειρητική ERCP δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με την απευθείας χειρουργική εκτομή (59). Επιπλέον, αξίζει να γίνει αναφορά σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο λόγω καρκίνου της κεφαλής του παγκρέατος, και στην οποία η προεγχειρητική χολική παροχέτευση (PBD) φάνηκε, αρχικά να σχετίζεται με μικρότερη διάμεση συνολική επιβίωση (16,6 μήνες έναντι 22,2 μηνών για όσους δεν υποβλήθηκαν σε PBD) (60). Ωστόσο, όταν οι ερευνητές έλαβαν υπόψη και άλλους παράγοντες, ιδίως τα προ της παρέμβασης επίπεδα χολερυθρίνης, η συσχέτιση αυτή έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική. Αυτό, πρακτικά σημαίνει ότι μετά την προσαρμογή ως προς τη βαρύτητα του ίκτερου, διαπιστώθηκε ότι η PBD δεν επηρέασε ούτε τη συνολική επιβίωση ούτε το διάστημα της επιβίωσης χωρίς υποτροπή., υποδηλώνοντας έτσι ότι η απόφαση για προεγχειρητική παροχέτευση με stent θα πρέπει να λαμβάνεται εξατομικευμένα, με βάση την κλινική εικόνα και λαμβάνοντας υπόψη παραμέτρους όπως τα επίπεδα χολερυθρίνης, και όχι να απορρίπτεται ή να εφαρμόζεται αδιάκριτα σε όλους τους ασθενείς (60).

Με βάση λοιπόν τα διαθέσιμα δεδομένα, καθίσταται σαφές ότι η προεγχειρητική ενδοσκόπηση στον καρκίνο του παγκρέατος αποτελεί ένα εργαλείο υψηλής διαγνωστικής και θεραπευτικής αξίας, αλλά η επίδρασή της στα χειρουργικά αποτελέσματα εξαρτάται από την τεχνική που χρησιμοποιείται και το κλινικό πλαίσιο εφαρμογής της. Η EUS-FNA και η EUS-FNB φαίνεται να προσφέρουν ακριβή ιστολογική τεκμηρίωση χωρίς να επηρεάζουν αρνητικά την επιβίωση ή την υποτροπή, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να συνεισφέρουν σε βελτιωμένα ογκολογικά αποτελέσματα μέσω καλύτερου προεγχειρητικού σχεδιασμού. Αντίθετα, η προεγχειρητική ERCP με τοποθέτηση stent, αν και απαραίτητη σε συγκεκριμένες ενδείξεις, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμωδών και άλλων μετεγχειρητικών επιπλοκών, χωρίς σαφές όφελος στην επιβίωση· επομένως, η εφαρμογή της πρέπει να παραμένει στοχευμένη και εξατομικευμένη, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η παρουσία χολαγγειίτιδας, η έντονη συμπτωματολογία ή η αναμενόμενη καθυστέρηση της επέμβασης. Συνολικά λοιπόν, καθίσταται σαφές ότι η ορθολογική επιλογή και ο συνδυασμός των ενδοσκοπικών παρεμβάσεων, με βάση τις ιδιαιτερότητες του εκάστοτε ασθενούς και την

προτιμώμενη γαστρεντερολογική-ογκολογική στρατηγική, μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τους κινδύνους και να μεγιστοποιήσουν τα θεραπευτικά οφέλη.

Κεφάλαιο 4: Κλινική απόφαση και προτάσεις για εξατομικευμένη προσέγγιση στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παγκρέατος σύμφωνα με νεότερα δεδομένα

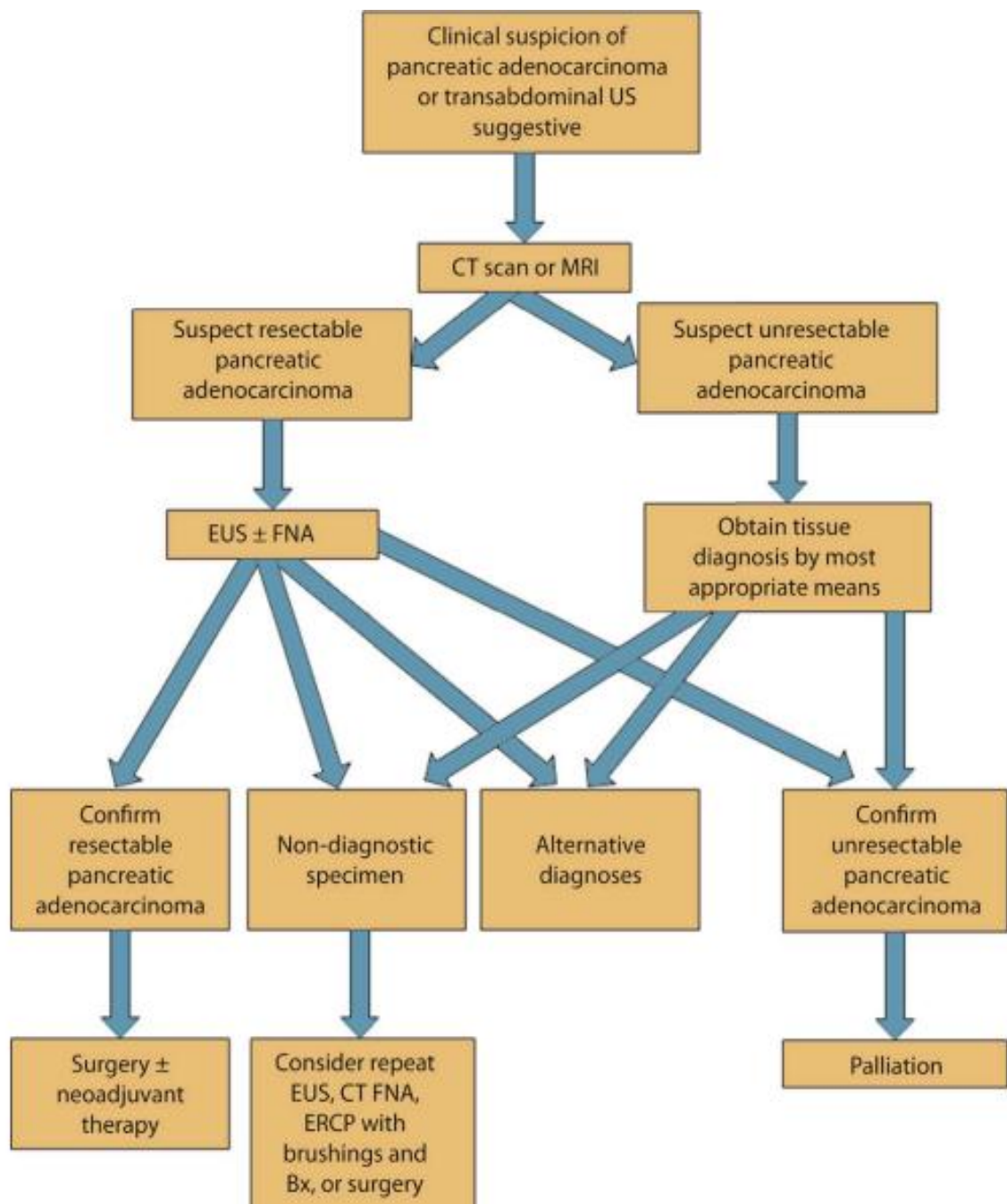
4.1 Κατευθυντήριοι αλγόριθμοι λήψης απόφασης για τη χρήση EUS και ERCP στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παγκρέατος

Η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS) αποτελεί ένα σημαντικότατο εργαλείο κατά την αρχική αξιολόγηση, τη σταδιοποίηση και την καθοδήγηση της θεραπευτικής στρατηγικής που ακολουθείται στον καρκίνο του παγκρέατος, λειτουργώντας συμπληρωματικά ή και εναλλακτικά προς άλλες ενδοσκοπικές τεχνικές, όπως η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP). Η λογική της ένταξής τους σε κατευθυντήριους αλγορίθμους βασίζεται τόσο στα διαγνωστικά όσο και στα θεραπευτικά τους πλεονεκτήματα, σε συνδυασμό με τα δεδομένα περί της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους, που έχουν προκύψει από σχετικές κλινικές μελέτες (61). Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί ότι στο παρόν κεφάλαιο, η ανάλυση επικεντρώνεται στο παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma ή PDAC), καθώς αποτελεί τον συχνότερο ιστολογικό τύπο καρκίνου του παγκρέατος (περίπου 85–95% των περιπτώσεων) και το κυριότερο αίτιο θνησιμότητας από παγκρεατικούς όγκους (62).

Στο διαγνωστικό σκέλος, η EUS υπερτερεί της αξονικής τομογραφίας (CT) όσον αφορά την ανίχνευση μικρών παγκρεατικών μαζών (<2 cm), με ευαισθησία που κυμαίνεται από 92% έως 100% και ειδικότητα 89%–100%. Μάλιστα, αξίζει να τονιστεί ότι η εγγύτητα του ηχοβολέα ως προς το πάγκρεας, η απουσία παρεμβολής από εντερικά αέρια και η δυνατότητα μεγέθυνσης της εικόνας καθιστούν την EUS ιδανική για τον εντοπισμό και την εκτίμηση της τοπικής επέκτασης των βλαβών. Επιπλέον, η δυνατότητα λήψης ιστολογικού ή κυτταρολογικού υλικού με βελόνα (EUS–FNA/FNB) επιτρέπει την επιβεβαίωση της διάγνωσης πριν από τη λήψη οριστικών θεραπευτικών αποφάσεων, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες που συστήνουν ιστολογική επιβεβαίωση σε μη εξαιρεσιμες, τοπικά προχωρημένες ή οριακά εξαιρεσιμες περιπτώσεις (26, 61, 63).

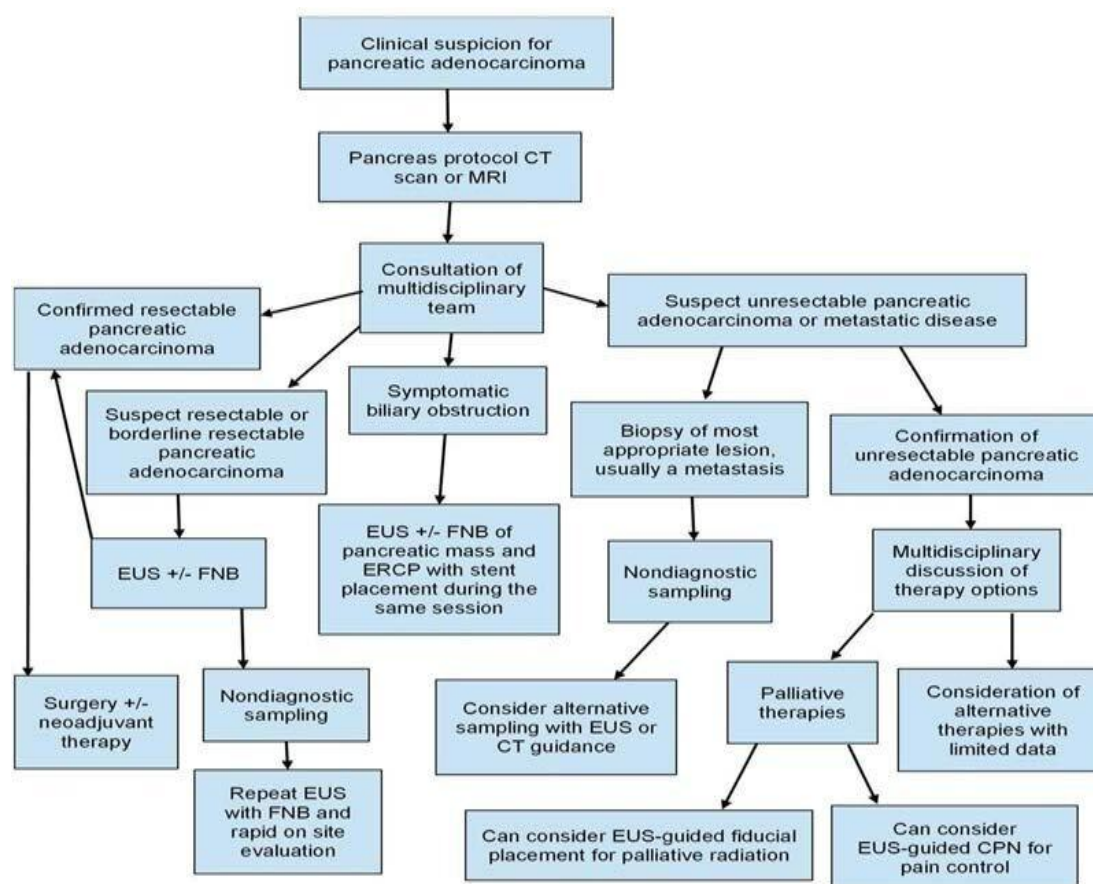
Η ERCP, από την άλλη πλευρά, αν και ιστορικά αποτέλεσε διαγνωστική μέθοδο, έχει πλέον καθιερωθεί σχεδόν αποκλειστικά στις θεραπευτικές παρεμβάσεις, κυρίως για την αποκατάσταση της χολικής παροχέτευσης σε ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο. Στο πλαίσιο αυτό, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η τεχνική της transpancreatic sphincterotomy (TPS), η οποία έχει μελετηθεί ως μια εναλλακτική προσέγγιση σε περιπτώσεις δύσκολου καθετηριασμού. Σε μια πρόσφατη ελληνική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, σε 1082 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ERCP, η TPS εφαρμόστηκε στο 6,7% των περιπτώσεων μετά από αποτυχία της συμβατικής τεχνικής και διασφάλισε ποσοστό επιτυχούς καθετηριασμού της τάξης του 95,9% (64). Επιπλέον, όταν συνδυάστηκε με την προφυλακτική τοποθέτηση παγκρεατικού stent, όχι μόνο δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης της post-ERCP παγκρεατίτιδας (PEP), αλλά φάνηκε να έχει και προστατευτικό ρόλο. Αντιθέτως, οι αιμορραγίες σχετίστηκαν κυρίως με προηγούμενες απόπειρες precut με needle-knife, και όχι με την ίδια την TPS. Τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν ότι η TPS, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις κακοήθους απόφραξης του κοινού χοληδόχου πόρου, μπορεί να αποτελέσει μια ασφαλή και αποδοτική εναλλακτική λύση που αξίζει να ενταχθεί νωρίτερα στους αλγόριθμους διαχείρισης των δύσκολων καθετηριασμών (64).

Αν και στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2020 (βλ. Εικόνα 12), η ERCP, είχε σαφέστερη θέση ως ένα ξεχωριστό βήμα στον αλγόριθμο, οι επικαιροποιημένες οδηγίες ASGE του 2024 την εντάσσουν πλέον σε ένα πιο εξειδικευμένο πλαίσιο (61, 63).



Εικόνα 12: Αλγόριθμος αξιολόγησης και διαχείρισης ασθενών με υποψία παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών του 2020 της American Society of Gastrointestinal Endoscopy ή ASGE (61).

Πιο συγκεκριμένα, συστήνουν τη διενέργειά της μόνο σε περιπτώσεις συμπτωματικής χολικής απόφραξης (βλ. Εικόνα 13), συχνά σε συνδυασμό με EUS στην ίδια συνεδρία, όταν υπάρχει ένδειξη για ιστολογική δειγματοληψία και τοποθέτηση stent (61, 63).



Εικόνα 13: Αλγόριθμος αξιολόγησης και διαχείρισης ασθενών με υποψία παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών του 2024 της American Society of Gastrointestinal Endoscopy ή ASGE (63).

Σύμφωνα λοιπόν με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ASGE του 2024, η αρχική διαγνωστική προσέγγιση ξεκινά με απεικόνιση CT ή MRI για σταδιοποίηση και εκτίμηση της δυνατότητας εξαίρεσης του όγκου. Έπειτα, ακολουθεί πολυεπιστημονική αξιολόγηση, η οποία οφείλει να διενεργείται πριν από οποιαδήποτε επεμβατική πράξη (63).

Στο πλαίσιο αυτό, σύμφωνα με τα τελευταία guidelines σημειώνεται ότι σε επιβεβαιωμένα εξαιρεσίμη ογκόμορφη εξεργασία, η EUS με FNB μπορεί να παραλειφθεί αν δεν απαιτείται νεοεπικουρική θεραπεία, αν και συχνά προτιμάται για αποκλεισμό καλοήθων μιμητικών βλαβών, ενώ σε οριακά εξαιρεσίμη ή μη εξαιρεσίμη βλάβη, η ιστολογική επιβεβαίωση μέσω EUS-FNB είναι απαραίτητη. Ακόμη, σε περιπτώσεις συμπτωματικής χολικής απόφραξης, συστήνεται η διενέργεια EUS ± FNB της παγκρεατικής βλάβης και ERCP με τοποθέτηση stent στην ίδια συνεδρία. Αυτό αντικαθιστά τη διαδοχική, ξεχωριστή χρήση των τεχνικών που εμφανιζόταν στους παλαιότερους αλγορίθμους (26, 61, 63). Ακόμη, επί αποτυχίας της ERCP, η εναλλακτική είναι η τοποθέτηση stent μέσω EUS-BD, η οποία παραμένει μια ασφαλής και

αποτελεσματική επιλογή, περιορίζοντας έτσι την ανάγκη για πραγματοποίηση διαδερμικής παροχέτευσης (63).

Συνεπώς, η σημαντικότερη διαφοροποίηση των guidelines της ASGE για το 2024 σε σχέση με τις οδηγίες του 2020 είναι ότι η ERCP δεν εμφανίζεται πλέον ως αυτόνομο στάδιο στον αλγόριθμο διαχείρισης, αλλά ως μια θεραπευτική επιλογή ενταγμένη σε ένα συγκεκριμένο κλινικό σενάριο, και πιο συγκεκριμένα σε εκείνο της συνύπαρξης χολικής απόφραξης με την ανάγκη ιστολογικής επιβεβαίωσης ή άμεσης ανακούφισης του ασθενούς. Αντίθετα, η EUS εξακολουθεί να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αρχικής επεμβατικής αξιολόγησης, με ρόλο τόσο διαγνωστικό όσο και κρίσιμο για τη σταδιοποίηση του όγκου (26, 61, 63).

Η ορθή εφαρμογή των δύο τεχνικών, ακόμη και στο πλαίσιο της ίδιας συνεδρίας, εξοικονομεί χρόνο, μειώνει την έκθεση του ασθενούς σε πολλαπλές αναισθητοποιήσεις και επιταχύνει την έναρξη της θεραπείας. Αναμφίβολα, η προσέγγιση αυτή ευθυγραμμίζεται με τη φιλοσοφία των επικαιροποιημένων αλγορίθμων, που στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση των καθυστερήσεων και στην εξατομίκευση της παρέμβασης βάσει του σταδίου της νόσου, των συνοδών επιπλοκών και των δυνατοτήτων υλοποίησης των επιμέρους τεχνικών στα εκάστοτε νοσοκομεία και τις κλινικές.

4.2 Πότε προτιμάται άμεσο χειρουργείο, staging με βιοψία ή τοποθέτηση stent σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα & guidelines;

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής σε ασθενείς με υποψία παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος (PDAC) ανάμεσα σε άμεση χειρουργική εκτομή, staging με βιοψία ή προεγχειρητική παροχέτευση μέσω stent εξαρτάται από το απεικονιστικό στάδιο, την κλινική κατάσταση του ασθενούς, τις πιθανές επιπλοκές (π.χ. ίκτερος) και τις θεραπευτικές προθέσεις (π.χ. νεοεπικουρική θεραπεία). Ωστόσο, οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες φωτίζουν αυτό το πεδίο προσφέροντας σαφή προσανατολισμό (63, 65).

Πιο συγκεκριμένα, άμεση χειρουργική εκτομή ενδείκνυται όταν πρόκειται για ακτινολογικά εξαιρεσιμη νόσο, σε ασθενείς καλής γενικής κατάστασης, χωρίς χολαγγειίτιδα ή σοβαρό αποφρακτικό ίκτερο και χωρίς προγραμματισμένη νεοεπικουρική θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η τεκμηρίωση με βιοψία μέσω EUS-FNA/FNB ή ERCP, μπορεί να παραλειφθεί, εφόσον οι απεικονιστικές και κλινικές ενδείξεις είναι σαφείς και η πιθανότητα

PDAC υψηλή. Στο πλαίσιο αυτό, η αποφυγή της βιοψίας βοηθά στην ελαχιστοποίηση των καθυστερήσεων και των πιθανών επιπλοκών όπως η διασπορά βλαβών κατά τη βιοψία (63, 65, 66). Μάλιστα, όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται στα NCCN guidelines του 2025 : «Δεν χρειάζονται όλοι οι ασθενείς βιοψία πριν από τη θεραπεία. Αν υποβληθείτε πρώτα σε χειρουργική επέμβαση, η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί την ημέρα του χειρουργείου, ώστε να αποφευχθεί η ανάγκη για μια επιπλέον βιοψία». Ωστόσο, το ενδεχόμενο διενέργειας διερευνητικής λαπαροσκόπησης μπορεί να εξεταστεί σε «υψηλού κινδύνου» περιπτώσεις (π.χ. πολύ υψηλό CA 19-9, όγκος > 3 cm, εντόπιση στο σώμα ή στην ουρά του παγκρέατος, ύποπτες μεταστάσεις), καθώς ενδέχεται να αποκαλύψει μεταστάσεις και να αποτρέψει περιττές εκτομές (65, 67).

Στις περιπτώσεις των οριακά εξαιρέσιμων όγκων (borderline resectable) ή της τοπικά προχωρημένης/μεταστατικής νόσου, απαιτείται υποχρεωτικά ιστολογική επιβεβαίωση πριν από οποιαδήποτε θεραπεία, ειδικά όταν σχεδιάζεται νεοεπικουρική ή συστηματική αγωγή. Επιπλέον, η βιοψία είναι απαραίτητη όταν τα απεικονιστικά ευρήματα είναι αμφίβολα/ασαφή, ή υπάρχουν ενδείξεις άλλων παθολογιών (π.χ. αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, λεμφώματα) (65, 68).

Η παροχέτευση μέσω stent έχει ένδειξη μόνο υπό την παρουσία συγκεκριμένων ιατρικών ενδείξεων:

1. παρουσία χολαγγειίτιδας ή επιβαρυντικού αποφρακτικού ικτέρου με ηπατική δυσλειτουργία ή έντονα συμπτώματα όπου η αποσυμφόρηση είναι απαραίτητη (π.χ. ιδιαίτερος κνησμός) (69),
2. όταν υπάρχει αναμενόμενη καθυστέρηση προς το χειρουργείο, όπως λόγω πραγματοποίησης νεοεπικουρικής θεραπείας, αν και ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις, η παροχέτευση μπορεί να είναι ωφέλιμη, ιδίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (70).

Η πρώτη επιλογή σε αυτά τα κλινικά σενάρια είναι η ERCP με τοποθέτηση stent. Εφόσον η ERCP αποτύχει (λόγω ανατομικών δυσκολιών όπως είναι η πλήρης απόφραξη του φύματος του Vater), η EUS-BD αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική με υψηλά ποσοστά επιτυχίας και χαμηλότερο κίνδυνο επιπλοκών σε σύγκριση με τη διαδερμική προσπέλαση (71-73).

Στο πλαίσιο των εναλλακτικών προσεγγίσεων, αξίζει να αναφερθεί και η τεχνική του Laparoendoscopic Rendezvous (LERV), η οποία συνδυάζει τη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή με την ενδοσκοπική κάθαρση του κοινού χοληδόχου πόρου στην ίδια συνεδρία. Ειδικότερα, σε μια μεγάλη μελέτη του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, συγκρίθηκαν 90 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε LERV με 796 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τον κλασικό διπλό χειρισμό (προεγχειρητική ERCP και στη συνέχεια χολοκυστεκτομή). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επιτυχία στην καθετηριασμό του κοινού χοληδόχου πόρου ήταν υψηλότερη με την κλασική ERCP (89,8% έναντι 75,5%), ωστόσο η συνολική κάθαρση του πόρου δεν διέφερε σημαντικά (85,5% έναντι 82,8%). Το πιο εντυπωσιακό εύρημα ωστόσο ήταν ότι κανένας ασθενής στην ομάδα LERV δεν εμφάνισε παγκρεατίτιδα μετά την επέμβαση, ενώ στην ομάδα της κλασικής ERCP καταγράφηκαν 23 επεισόδια, συμπεριλαμβανομένου και ενός θανατηφόρου (74).

Συνεπώς, διαφαίνεται ότι, η τεχνική αυτή, αν και είναι πιο απαιτητική σε επίπεδο συντονισμού και εξοπλισμού, αναδεικνύει πώς η συνεργασία χειρουργών και ενδοσκόπων μπορεί να μειώσει τις επιπλοκές και να προσφέρει στον ασθενή μια ολοκληρωμένη λύση σε μία συνεδρία. Παρότι λοιπόν δεν έχει ακόμη ενταχθεί ευρέως στους διεθνείς αλγορίθμους, το LERV αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα υβριδικής προσέγγισης που μπορεί να ενταχθεί στην κλινική απόφαση σε ειδικές περιπτώσεις, όπως όταν η ERCP έχει αποτύχει ή όταν αναμένεται αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση παγκρεατίτιδας μετά τη διενέργεια ERCP (74).

Ιδιαίτερη σημασία έχει η επιλογή του καταλληλότερου τύπου stent, η οποία θα πρέπει να γίνεται με βάση τον συνολικό θεραπευτικό προγραμματισμό του ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη ποικίλους παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, τα SEMS (self-expanding metal stents) προτιμώνται όταν απαιτείται παρατεταμένη βατότητα (π.χ. κατά τη διάρκεια νεοεπικουρικής θεραπείας ή όταν υπάρχει καθυστέρηση στην εκτομή), καθώς εμφανίζουν μεγαλύτερη αντοχή στην απόφραξη και μειώνουν την ανάγκη για επαναληπτικές επεμβάσεις (63, 65). Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί ότι όταν η διάγνωση είναι επιβεβαιωμένη, προτιμώνται τα covered SEMS (cSEMS) έναντι των uncovered (uSEMS), ενώ στην αντίθετη περίπτωση (μη επιβεβαιωμένη κακοήθεια), η χρήση των uSEMS αποθαρρύνεται έντονα (63). Η χρήση πλαστικού stent, συστήνεται (χωρίς ωστόσο να υφίσταται τεκμηριωμένη ένδειξη) στην περίπτωση όπου η εκτομή προβλέπεται να πραγματοποιηθεί άμεσα, καθώς είναι φθηνότερο και πιο εύκολο στην αφαίρεση κατά το χειρουργείο. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι οι πιο πρόσφατες οδηγίες ASGE του 2024 καθώς και νεότερες μελέτες τείνουν να προτείνουν τη χρήση των SEMS

γενικότερα, ιδίως όταν αναμένεται νεοεπικουρική θεραπεία ή καθυστέρηση προς το χειρουργείο, όπως προαναφέρθηκε (63, 75, 76).

Τέλος, όσον αφορά την νεοεπικουρική θεραπεία, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν:

1. άμεση εκτομή για *σίγουρα εξαιρέσιμες* βλάβες χωρίς παράγοντες υψηλού κινδύνου,
2. τεκμηριωμένη επιλογή νεοεπικουρικής αγωγής για *borderline resectable* προσβολές, με στόχο την αύξηση του ποσοστού R0 («καθαρά» όρια) και μείωση της χειρουργικής νοσηρότητας (68).

4.3 Συνδυασμός ενδοσκόπησης και απεικόνισης (CT/MRI) για βελτιστοποίηση της λήψης της κλινικής απόφασης

Βάσει των τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών, ο συνδυασμός ενδοσκοπικών και απεικονιστικών τεχνικών, κυρίως της EUS (Endoscopic Ultrasound ή Ενδοσκοπική Υπερηχοτομογραφία), της ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography ή Ενδοσκοπική Παλίνδρομη Χολαγγειοπαγκρεατογραφία), της αξονικής τομογραφίας (CT ή Computed Tomography) και της μαγνητικής χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (MRI/MRCP ή Magnetic Resonance Imaging / Magnetic Resonance Cholangiopancreatography), θεωρείται ιδιαίτερα κρίσιμος για τη βελτιστοποίηση της λήψης της κλινικής απόφασης στη διαχείριση του καρκίνου του παγκρέατος. Μάλιστα, δεν θα ήταν υπερβολή να ειπωθεί ότι ο συνδυασμός αυτός δεν αποτελεί μια απλή αλληλουχία εξετάσεων, αλλά ένα δυναμικό διαγνωστικό πλέγμα, το οποίο επιτρέπει τόσο την ακριβέστερη σταδιοποίηση όσο και την εξατομίκευση της θεραπευτικής στρατηγικής (63, 65).

Η CT παραμένει η εξέταση εκλογής για την αρχική σταδιοποίηση, ενώ σε περιπτώσεις όπου η απεικόνιση είναι διαγνωστικά ασαφής, η MRI/MRCP υπερέχει, προσφέροντας ανώτερη απεικόνιση των χοληφόρων και του παγκρεατικού πόρου, καθώς και των ηπατικών μεταστάσεων. Παράλληλα, η EUS συμβάλλει στη μικροσκοπική «χαρτογράφηση» του όγκου, με υψηλή ανάλυση και δυνατότητα καθοδηγούμενης λήψης ιστολογικού υλικού (FNA/FNB ή Fine Needle Aspiration / Fine Needle Biopsy), εξασφαλίζοντας έτσι την οριστική διάγνωση, όταν αυτή απαιτείται (63, 65).

Μάλιστα, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) έχουν προστεθεί εξειδικευμένες συστάσεις για τη

βελτιστοποίηση της EUS. Πιο συγκεκριμένα, προτιμάται η χρήση FNB έναντι της FNA, με βελόνες διαμέτρου 22G και σχεδίαση fork-tip ή Franseen, για υψηλότερα ποσοστά διαγνωστικής ακρίβειας, ενώ πλέον δεν συστήνεται συστηματικά στην πρώτη συνεδρία η χρήση της ROSE (Rapid On-Site Evaluation), εκτός και αν υπάρχουν ιδιαίτερες ενδείξεις, όπως προηγούμενη μη διαγνωστική λήψη ή ανάγκη άμεσης διάγνωσης (63).

Η ERCP, αν και δεν χρησιμοποιείται πλέον ως το κύριο διαγνωστικό εργαλείο, διατηρεί σαφή ρόλο σε ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο, παρέχοντας θεραπευτική αποσυμφόρηση μέσω τοποθέτησης SEMS (Self-Expandable Metal Stents). Μάλιστα, αξίζει να σημειωθεί ότι στο πλαίσιο συνδυασμού με CT/MRI, η ERCP μπορεί να παρέχει και έμμεσες διαγνωστικές πληροφορίες (π.χ. μήκος και εντόπιση της στένωσης), οι οποίες, σε συνδυασμό με την ανατομική χαρτογράφηση από την τομογραφία, ενισχύουν την ακρίβεια της σταδιοποίησης (63).

Ο συνδυασμός απεικονιστικών και ενδοσκοπικών τεχνικών έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο λανθασμένης σταδιοποίησης και αποτρέπει τη διενέργεια των μη απαραίτητων χειρουργικών επεμβάσεων σε μη εξαιρεσιμη νεοπλασία. Η στρατηγική αυτή επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση μεταστατικής ή τοπικά προχωρημένης νόσου που δεν είναι ορατή με μία μόνο μέθοδο, αλλά ανιχνεύεται μέσω της συμπληρωματικής πληροφορίας που παρέχεται μέσω της χρήσης πολλαπλών ιατρικών μέσων και εργαλείων. Σύμφωνα μάλιστα με τα διαθέσιμα δεδομένα, αυτή η πολυπαραγοντική προσέγγιση βελτιώνει την επιλογή ασθενών για νεοεπιχειρητική θεραπεία, μειώνει τις καθυστερήσεις στην έναρξη της κατάλληλης αγωγής και αυξάνει την πιθανότητα επίτευξης εκτομής με μηδενικά χειρουργικά όρια όγκου (63).

Συνολικά, η σύγχρονη κατευθυντήρια πρακτική προτείνει έναν αλγόριθμο (βλ. Εικόνα 13) όπου η CT αποτελεί το βασικό σημείο εκκίνησης, η MRI/MRCP χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις αμφιβολίας ή ανάγκης λεπτομερούς απεικόνισης και η EUS/ERCP εφαρμόζεται στοχευμένα για ιστολογική επιβεβαίωση ή θεραπευτική παρέμβαση. Σε μη εξαιρεσιμο καρκίνο με έντονο άλγος, οι οδηγίες ASGE προτείνουν τη χρήση CPN (Celiac Plexus Neurolysis ή Νευρόλυση Κοιλιακού Πλέγματος) εφόσον αποτύχει η αναλγητική αγωγή. Ωστόσο, ανεξάρτητα από τις ακολουθούμενες στρατηγικές, διαφαίνεται η υψίστης σημασίας ανάγκη για διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ ακτινολόγων, γαστρεντερολόγων και χειρουργών, έτσι ώστε η κάθε τεχνική να αξιοποιείται στον κατάλληλο χρόνο και για τον κατάλληλο σκοπό, με στόχο την εξατομικευμένη και αποτελεσματική φροντίδα του ασθενούς με καρκίνο στο πάγκρεας (63, 65).

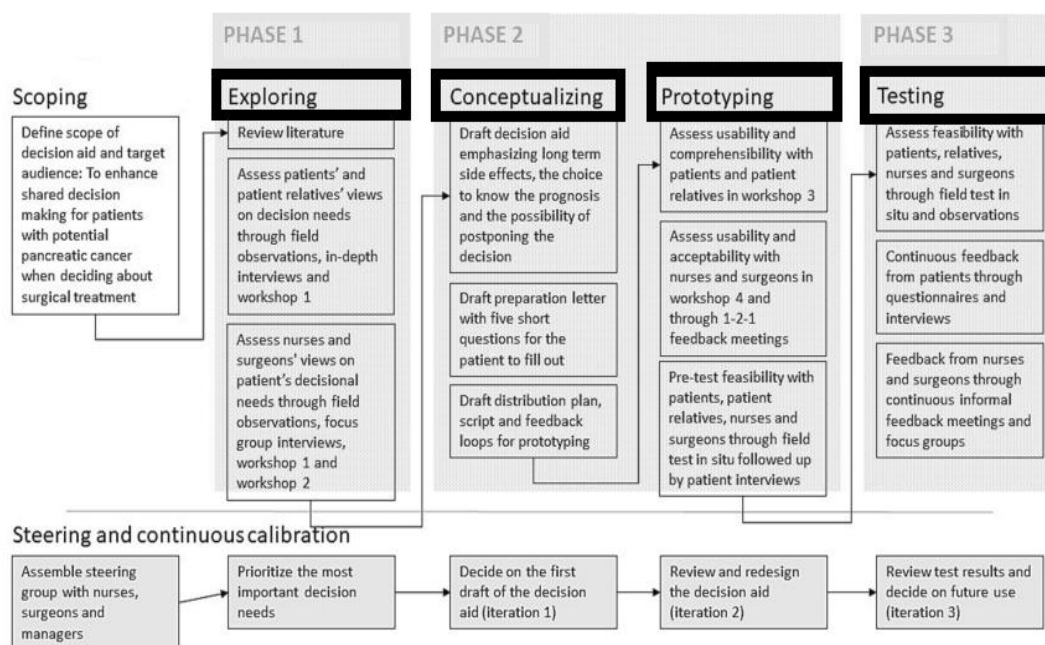
4.4 Πρόταση μοντέλου decision-making για την κλινική πρακτική

Η λήψη κλινικών αποφάσεων για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παγκρέατος αποτελεί μια από τις πιο σύνθετες και απαιτητικές διαδικασίες της γαστρεντερολογίας, καθώς ο γαστρεντερολόγος οφείλει να λάβει υπόψη του την επιτακτική ανάγκη της κατά το δυνατόν πιο άμεσης έναρξης της θεραπευτικής παρέμβασης, καθώς και την εξατομικευμένη στάθμιση των ενδεχόμενων κινδύνων και οφελών. Ωστόσο, η τελική απόφαση για το αν ο ασθενής θα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση (κλασσική ή λαπαροσκοπική), παρηγορική αγωγή ή αποκλειστικά υποστηρικτική φροντίδα δεν πρέπει να είναι μόνο συνάρτηση των κριτηρίων που αφορούν τη δυνατότητα εξαίρεσης του εκάστοτε όγκου και των τεχνικών/τεχνολογικών δυνατοτήτων που προσφέρει η εκάστοτε κλινική, αλλά οφείλει να ενσωματώνει και την εκτίμηση της μετεγχειρητικής ποιότητας της ζωής του ασθενούς, την πρόγνωση, τις προσωπικές αξίες και προτιμήσεις του ασθενούς, καθώς και τη ρεαλιστική και πλήρη ενημέρωσή του για τις πιθανές επιπλοκές και την αναμενόμενη πορεία της ανάρρωσής του (77).

Με βάση λοιπόν τα ευρήματα της μελέτης των Dengsø et al. (2024), προτείνεται ένα προσαρμοσμένο μοντέλο *shared decision-making* (SDM), που έχει διαμορφωθεί ειδικά για τον καρκίνο του παγκρέατος, το οποίο διατηρεί τη βασική αρχιτεκτονική του λεγόμενου «Three-Talk Model», αλλά αναδιαμορφώθηκε προκειμένου να είναι λειτουργικό στο ιδιαίτερα απαιτητικό κλινικό περιβάλλον της νοσολογικής αυτής οντότητας της γαστρεντερολογίας (78).

Έτσι, το μοντέλο ξεκινά με το στάδιο «Team Talk», όπου ο γαστρεντερολόγος, ο ασθενής και οι συγγενείς συγκροτούν μια «συμμαχία» με στόχο την από κοινού λήψη της κλινικής απόφασης. Σε αυτό το πλαίσιο, ο ασθενής ενημερώνεται ότι (συνήθως) υπάρχουν περισσότερες από μία θεραπευτικές επιλογές και ότι η τελική απόφαση θα προκύψει μέσα από την αμφίδρομη ανταλλαγή πληροφοριών και αξιών. Ακολουθεί το στάδιο «Choice Talk», στο οποίο παρουσιάζονται όλες οι διαθέσιμες επιλογές με σαφήνεια και ειλικρίνεια, χρησιμοποιώντας απλή γλώσσα, οπτικοποιημένο υλικό και ρεαλιστικά δεδομένα, αναφορικά με την πρόγνωση και τις επιπλοκές της νόσου. Εδώ μάλιστα εντάσσονται και υποστηρικτικά εργαλεία, όπως είναι για παράδειγμα τα διαγράμματα της αναμενόμενης θεραπευτικής πορείας ή οι εικόνες «πριν και μετά» την επέμβαση, που διευκολύνουν την κατανόηση από τον ασθενή, ενώ το τρίτο στάδιο, το λεγόμενο «Decision Talk», επικεντρώνεται στην ανάδειξη των προσωπικών αξιών και προτεραιοτήτων του ασθενούς, με στόχο τη σύνδεσή του με την πλέον κατάλληλη θεραπευτική επιλογή (77).

Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά στον ρόλο που κατέχουν τα υποστηρικτικά εργαλεία λήψης κλινικών αποφάσεων (patient decision aids ή PtDA) στην όλη διαδικασία, διότι τα μέσα αυτά, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 14, παρέχουν στον ασθενή μια ισορροπημένη και κατανοητή πληροφόρηση για όλες τις διαθέσιμες θεραπευτικές του επιλογές, τα αναμενόμενα οφέλη, τους πιθανούς κινδύνους και τις επιπτώσεις που αναμένεται να έχουν στην ποιότητα της ζωής του. Μάλιστα, θα πρέπει να τονιστεί ότι τα εργαλεία αυτά ενθαρρύνουν τον ασθενή να αναστοχαστεί τις προσωπικές του αξίες και προτιμήσεις, συμβάλλοντας έτσι σε μια περισσότερο συμμετοχική διαδικασία λήψης της κλινικής απόφασης, ενώ η εμπειρία από την κλινική τους εφαρμογή έχει αναδείξει ορισμένα καίρια σημεία που αξίζουν την προσοχή μας (77).



Εικόνα 14: Σχεδιασμός του εργαλείου υποβοήθησης στη λήψη της κλινικής απόφασης για τους ασθενείς με πιθανό καρκίνο του παγκρέατος ως προς την επιλογή της θεραπείας (77).

Πιο συγκεκριμένα, κατέδειξε ότι αν και οι ασθενείς συχνά εκτιμούν την οργάνωση και την πληρότητα της ενημέρωσης που προσφέρουν, η άκαμπτη και τυποποιημένη χρήση τους μπορεί να περιορίσει τη φυσική ροή της συζήτησης και να μην ανταποκρίνεται στις πρακτικές ανάγκες ούτε των γαστρεντερολόγων ούτε των ίδιων των ασθενών. Για τον λόγο αυτό, το προτεινόμενο μοντέλο δίνει έμφαση στην ευελιξία, καθώς προϋποθέτει ότι τα υποστηρικτικά μέσα δεν εφαρμόζονται στο πλαίσιο ενός αυστηρά προκαθορισμένου κλινικού σεναρίου, αλλά αξιοποιούνται σύμφωνα με το προφίλ και τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς. Παράλληλα, το ενημερωτικό υλικό αποστέλλεται προεγχειρητικά στον ασθενή, συνοδευόμενο από ερωτήσεις

που τον καλούν να σκεφθεί κριτικά και να αποσαφηνίσει τις αξίες, τις ανησυχίες και τις προσδοκίες του, έτσι ώστε η συζήτηση αυτών των στοιχείων κατά την κλινική συνάντηση να αποτελεί αναπόσπαστο και ουσιαστικό τμήμα της διαδικασίας λήψης της κλινικής απόφασης (77).

Επιπλέον, προτείνουμε το μοντέλο SDM, διότι ενθαρρύνει, όπου είναι αυτό εφικτό, τη λήψη της απόφασης σε περισσότερες από μία συνεδρίες, προσφέροντας στον ασθενή επαρκή χρόνο για επεξεργασία της πληροφορίας και ωρίμανση της επιλογής του, χωρίς ωστόσο να υπονομεύεται η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας. Σε αυτό φυσικά βοηθά και η συμμετοχή ολόκληρης της πολυεπιστημονικής ομάδας που συμμετέχει στη διαδικασία λήψης της κλινικής απόφασης, συμπεριλαμβανομένων των νοσηλευτών, των ογκολόγων, των γαστρεντερολόγων και των ψυχιάτρων, κάτι που με τη σειρά του ενισχύει την πολυδιάστατη ενημέρωση και υποστήριξη, διασφαλίζοντας ότι ο ασθενής θα λάβει την κατά το δυνατόν πληρέστερη εικόνα των επιλογών του (77).

Ωστόσο, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η επιτυχής εφαρμογή του μοντέλου προϋποθέτει πέρα από τη χρήση των κατάλληλων εργαλείων, αφενός την υπερκέραση των ήδη υπαρχόντων εμποδίων (βλ. Πίνακα 4) και αφετέρου την εφαρμογή των κατάλληλων παρεμβάσεων (βλ. Πίνακα 5), συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης της ιατρικής ομάδας στις επικοινωνιακές δεξιότητες για σοβαρές ασθένειες, του καθορισμού των ρόλων τους στην παρουσίαση των εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, της αξιολόγησης της διαδικασίας με εργαλεία όπως η *Decisional Conflict Scale* και της δυνατότητας παροχής χρόνου αναστοχασμού σε περιπτώσεις αμφιβολίας (77, 79).

Πίνακας 4: Συνοπτική παρουσία εμποδίων στην εφαρμογή της διαδικασίας λήψης της κλινικής απόφασης με κοινή συμμετοχή (SDM) των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος (79).

Barriers

Lack of practical examples of SDM

Lack of complete transfer of patient information and social contexts

Lack of care chain financing for oncological care

Lack of attention to SDM in guidelines or education

Insufficient involvement of general practitioners

Insufficient dedicated time or other priorities of involved healthcare professionals

Rigid to change and implement enhanced SDM

Πίνακας 5: Εργαλεία & παρεμβάσεις για την ενίσχυση της διαδικασίας λήψης της κλινικής απόφασης με κοινή συμμετοχή (SDM) για ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, καταναεμημένα ανά επίπεδο επιρροής: ασθενείς, επαγγελματίες υγείας και οργανισμοί (79).

Level of influence	Interventions	Involves
Patients	Online patient information	Online website with interactive information on pancreatic cancer, diagnosis, prognosis and treatment options
	“Patient voice” video’s	Patients elaborating on their journey and choice
	Promotion to participate in SDM	Video’s and campaign information on SDM utilized by whole region
	Audio-recording of consultation	The service provided by the consulting surgeon to save consultation records in the patient portal
Healthcare professionals	Learning community sessions	Six learning community sessions facilitating peer learning in small groups, discussing best practices
	E-learning	E-learning as preparation of learning community session which involves practice of SDM
	Online information on treatment options	Accessible for all healthcare professionals, an online overview of staging criteria, treatment options, process information for referring to multidisciplinary meetings, and literature
Organizations	Promoting use of app based telecommunications	Use of Sillo app enabling timely and easy contact between healthcare professionals of all organizations
	Metromap	Visualization of the patient journey from the general practitioner to diagnostics at the gastroenterologist, specifying therapy routes by surgeons, oncologists, and radiation therapy. This involves consensus on available options at each stage, with designated healthcare professionals responsible for each part of the trajectory
	Fast correspondence	Shortly after consultations and multidisciplinary meetings, updating referring physicians and general practitioners, including clear contact information of casemanagers and involved physicians

Μάλιστα, όπως έδειξε και σχετική μελέτη, η απόφαση του ασθενούς στη διαδικασία αυτή, επηρεάζεται από ένα σύνολο παραγόντων που αφορούν τόσο την προσωπική του συμπεριφορά και την ψυχολογική του κατάσταση όσο και το ευρύτερο φυσικό, κοινωνικό και πολιτισμικό περιβάλλον του. Οι καθοριστικοί αυτοί παράγοντες, ταξινομούνται σύμφωνα με τις τρεις κύριες κατηγορίες της γνωστικο-κοινωνικής Θεωρίας του Bandura και συνοψίζονται παρακάτω στον Πίνακα 6 (80).

Πίνακας 6: Παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση του ασθενούς για τη θεραπεία, όπως προέκυψαν από τις συνεντεύξεις των συμμετεχόντων στη μελέτη των Daanen et al., ταξινομημένοι στις τρεις κατηγορίες της γνωστικο-κοινωνικής Θεωρίας του Bandura (80).

Category	Subcategory	Determinants
Person’s behaviors	Emotions due to diagnosis	Poor information recall caused by: Loss of concentration, feeling completely shaken, Fear,
		Hope
		Urge to survive
	Patient’s participation role	Patient’s preference of participation

		Impact of the disease itself
		Impact of treatment on the patient
		Need for time out
Physical/socio-cultural environment	Relationship between healthcare professional and patient	Trustworthiness and mutual respect
		Open and honest communication
		Values, standards and communication skills of the physician
	Information provided by healthcare professional	Repeat and spread information across multiple talks
		Audio recording of information
		Impact on patient's daily life
		Tailored made information
		Discuss multiple options
		Role of case manager
	Social support	Support
Person	Patient's characteristics	Demographic characteristics
		Patient's skills for shared decision-making

Η υιοθέτηση αυτής της προσέγγισης αναμένεται να ενισχύσει την αυτονομία του ασθενούς, να μειώσει την πιθανότητα μετέπειτα αλλαγής της γνώμης του ως προς την επιλογή της θεραπείας, να βελτιώσει την επικοινωνία μεταξύ των μελών της ομάδας φροντίδας και να προάγει μια ολιστική θεώρηση που τοποθετεί την ποιότητα ζωής του ασθενούς στο επίκεντρο, παράλληλα με την παράταση της επιβίωσής του (77).

Τέλος, είναι κρίσιμο να αναγνωριστεί ότι ανεξάρτητα από την επιλεγόμενη θεραπευτική στρατηγική, αυτή δεν θα πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στα ανατομικά κριτήρια της

δυνατότητας εξαίρεσης του παγκρεατικού όγκου ή στις τεχνικές δυνατότητες των ενδοσκοπικών παρεμβάσεων. Παράγοντες όπως η καχεξία, η οποία εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος, επηρεάζουν ουσιαστικά τόσο την ποιότητα ζωής όσο και τη συνολική τους πρόγνωση. Σε πρόσφατη μάλιστα μελέτη που διενεργήθηκε από τους Kapsoritakis et al. (2024), η καχεξία αναδείχθηκε ως ένας καθοριστικός παράγοντας προσδιορισμού τόσο της επιβίωσης, όσο και της ψυχοσωματικής ευεξίας των ασθενών. Γεγονός που με τη σειρά του υπογραμμίζει την ανάγκη ένταξης της εκτίμησης της καχεξίας στους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος στο πλαίσιο της διαδικασίας λήψης της κλινικής απόφασης (81).

Συνολικά λοιπόν, διαφαίνεται ότι το προτεινόμενο μοντέλο συνιστά ένα ευέλικτο, προσαρμοσμένο στις σύγχρονες απαιτήσεις της γαστρεντερολογίας, πλαίσιο λήψης της κλινικής απόφασης, που ενσωματώνει τις αρχές του *decision-making* και ανταποκρίνεται πλήρως στις πραγματικές ανάγκες και τους περιορισμούς της κλινικής πρακτικής, ωφελώντας ισότιμα τόσο τον ασθενή όσο και τον κλινικό (77).

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα & μελλοντικές τάσεις

Η παρούσα εργασία ανέδειξε ότι η σύγχρονη διαχείριση του καρκίνου του παγκρέατος και των συναφών ηπατικών παθήσεων βρίσκεται σε μια κρίσιμη, μεταβατική φάση ωρίμανσης, όπου η χειρουργική τέχνη και η επεμβατική ενδοσκόπηση συνυφαίνονται σε ένα πολυεπιστημονικό και συνάμα εξατομικευμένο πλαίσιο. Έτσι, η ιστορική αναδρομή κατέδειξε πως η πρόοδος από τις κλασικές, υψηλού κινδύνου επεμβάσεις προς τις ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές προέκυψε ως προϊόν των τεχνολογικών εξελίξεων πολλών δεκαετιών, βελτίωσης της κατανόησης της ανατομίας και της παγκρεατικής παθοφυσιολογίας και της ενσωμάτωσης νέων στρατηγικών αποτελεσματικής υποστήριξης των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος. Σε αυτό το πλαίσιο, αναδείχθηκε και η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS), καθώς και η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP), ως βασικές τεχνικές οι οποίες δεν αποτελούν πλέον απλώς διαγνωστικά εργαλεία, αλλά θεμελιώδεις πυλώνες στη λήψη προεγχειρητικών αποφάσεων και στην παρηγορητική διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος.

Η ανάλυση των βιβλιογραφικών δεδομένων έδειξε επίσης ότι η επιλογή του κατάλληλου χρόνου και τρόπου εφαρμογής των EUS και ERCP αποτελούν εξίσου σημαντικές παραμέτρους. Αυτό καθίσταται εμφανές αν αναλογιστεί κανείς ότι η αδιάκριτη ή μη στοχευμένη χρήση τους ενδέχεται να επιφέρει καθυστερήσεις, να αυξήσει τον κίνδυνο επιπλοκών ή να επιβαρύνει την περιεγχειρητική πορεία, ιδίως όταν πρόκειται για πλήρως εξαιρέσιμους παγκρεατικούς όγκους. Αντίθετα, όταν εφαρμόζονται με σαφείς ενδείξεις, όπως η ανάγκη για ιστολογική επιβεβαίωση πριν από νεοεπικουρική θεραπεία ή η αντιμετώπιση της χολικής απόφραξης σε συμπτωματικό αποφρακτικό ίκτερο, συνεισφέρουν ουσιαστικά στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του εκάστοτε θεραπευτικού σχεδίου.

Από τη σύγκριση μεταξύ EUS και ERCP, προέκυψε ότι η EUS προσφέρει ανώτερη απεικονιστική ευκρίνεια για μικρές βλάβες και δυνατότητα λήψης υψηλής ποιότητας ιστολογικού υλικού, στοιχείο καθοριστικό για την ακριβή διάγνωση και τη σταδιοποίηση του όγκου. Παράλληλα, οι εξελιγμένες εφαρμογές της, όπως η ελαστογραφία, η απεικόνιση με σκιαγραφικό και η θερμοκαυτηρίαση υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, ανοίγουν νέους ορίζοντες στην τοπική θεραπεία. Η ERCP διατηρεί πρωταγωνιστικό ρόλο στην αποκατάσταση της χολικής απόφραξης, αλλά η προεγχειρητική χολική παροχέτευση (PBD) πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε σαφείς ενδείξεις (χολαγγειίτιδα, ηπατική δυσλειτουργία, καθυστέρηση εκτομής). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η επιλογή μεταλλικού stent και η κατάλληλη αντιμικροβιακή κάλυψη φαίνεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο των επιπλοκών.

Σε αυτό το σημείο, αξίζει να αναφερθεί και η ανάπτυξη υβριδικών τεχνικών, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το Laparoendoscopic Rendezvous (LERV). Η μέθοδος αυτή συνδυάζει τη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή με την ενδοσκοπική κάθαρση του κοινού χοληδόχου πόρου στην ίδια συνεδρία, μειώνοντας έτσι τις επιπλοκές που σχετίζονται με τη διαδοχική χρήση ERCP και LC. Σύμφωνα μάλιστα με τα ευρήματα μεγάλης ελληνικής μελέτης, η LERV παρουσίασε παρόμοια ποσοστά πλήρους κάθαρσης του κοινού χοληδόχου πόρου με την κλασική ERCP, αλλά κανένα επεισόδιο παγκρεατίτιδας μετά την επέμβαση, έναντι 23 επεισοδίων στην ομάδα της κλασικής μεθόδου (74). Αν και παραμένει τεχνικά πιο απαιτητική και οργανωτικά δύσκολη, η LERV, αποτυπώνει με σαφήνεια την κατεύθυνση προς τις συνδυαστικές παρεμβάσεις που μειώνουν τα στάδια της θεραπείας, περιορίζουν τις επιπλοκές και προάγουν μια πιο ολοκληρωμένη φροντίδα του ασθενούς στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παγκρέατος (74).

Σε αυτό το πλαίσιο των νεότερων προσεγγίσεων, αξίζει να αναφερθεί και η transpancreatic sphincterotomy (TPS), η οποία έχει αναδειχθεί ως μια αποτελεσματική και ασφαλής λύση σε περιπτώσεις δύσκολου καθετηριασμού. Σύμφωνα μάλιστα με σχετική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μεγάλο δείγμα ασθενών, η TPS πέτυχε ποσοστά επιτυχούς καθετηριασμού άνω του 95%, ενώ η συνδυαστική χρήση παγκρεατικού stent φάνηκε να προστατεύει από την εμφάνιση της post-ERCP παγκρεατίτιδας, χωρίς αύξηση των σοβαρών επιπλοκών (64). Αναμφίβολα, τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η TPS μπορεί να αποτελέσει όχι απλώς μια «έσχατη λύση» μετά από ενδεχόμενη αποτυχία του συμβατικού καθετηριασμού, αλλά και μια πιθανή επιλογή που θα μπορούσε να ενταχθεί σε μελλοντικούς αλγορίθμους, ιδίως σε περιπτώσεις κακοήθους απόφραξης του κοινού χοληδόχου πόρου (64).

Η ανάλυση έδειξε επίσης ότι η επιλογή ανάμεσα στην προεγχειρητική παρέμβαση και την άμεση χειρουργική εκτομή πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα, λαμβάνοντας υπόψη τη σταδιοποίηση, τη γενική κατάσταση, την παρουσία συννοσηροτήτων και τον προγραμματισμό τυχόν νεοεπικουρικής θεραπείας. Ακόμη, η παρούσα εργασία ανέδειξε τη στενή διασύνδεση μεταξύ παγκρεατικών και ηπατικών νεοπλασιών, τόσο σε ανατομικό όσο και σε κλινικό επίπεδο, κάτι το οποίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς η κοινή τους αγγειακή αρχιτεκτονική δημιουργεί διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις που συχνά απαιτούν συνδυαστική προσέγγιση. Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι ποικίλες επεμβατικές τεχνικές, συμπεριλαμβανομένων των EUS-BD, EUS-FNI και EUS-RFA, διευρύνουν τη θεραπευτική μας φαρέτρα, ενώ οι ηπατο-χειρουργικές στρατηγικές, όπως ο εμβολισμός της πυλαίας φλέβας και η τεχνική ALPPS, αυξάνουν τις δυνατότητες εκτομής του όγκου και βελτιώνουν την πρόγνωση.

Σε επίπεδο λήψης κλινικών αποφάσεων, η ενσωμάτωση των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών (NCCN, ESMO, ASGE) σε ένα μοντέλο εξατομικευμένης φροντίδας αποδεικνύεται κρίσιμη. Ωστόσο, η ορθή εφαρμογή τους προϋποθέτει την αξιολόγηση όχι μόνο των απεικονιστικών και ιστολογικών δεδομένων, αλλά και του γενικότερου κλινικού, κοινωνικού και ψυχολογικού προφίλ του εκάστοτε ασθενούς. Γι' αυτό και κρίνεται βαρύνουσας σημασίας η πολυεπιστημονική συνεργασία, η ανταλλαγή των κλινικών εμπειριών μεταξύ των επιμέρους ιατρικών ειδικοτήτων και η χρήση των εργαλείων υποβοήθησης στη λήψη της κλινικής απόφασης (PtDAs), καθώς διευκολύνουν την ευθυγράμμιση των θεραπευτικών στόχων με τις προσωπικές αξίες και προσδοκίες του ασθενούς.

Η ανασκόπηση των επιδημιολογικών δεδομένων τόνισε τη συνεχιζόμενη αύξηση της επίπτωσης και της θνησιμότητας, ιδιαίτερα για τον καρκίνο του παγκρέατος, γεγονός που αναμένεται να επιβαρύνει σημαντικά τα συστήματα υγείας τις επόμενες δεκαετίες. Οι γεωγραφικές διαφοροποιήσεις, η σύνδεση με τους κοινωνικοοικονομικούς δείκτες και η μετατόπιση των αιτιολογικών προτύπων με τη συνοδό αύξηση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και μείωση των ιογενών ηπατιτιδών, αναδεικνύουν την ανάγκη για τον σχεδιασμό στοχευμένων πολιτικών πρόληψης, έγκαιρης διάγνωσης και πρόσβασης σε εξειδικευμένα ιατρικά κέντρα.

Συνοψίζοντας, η εργασία καταλήγει σε τρία κεντρικά σημεία:

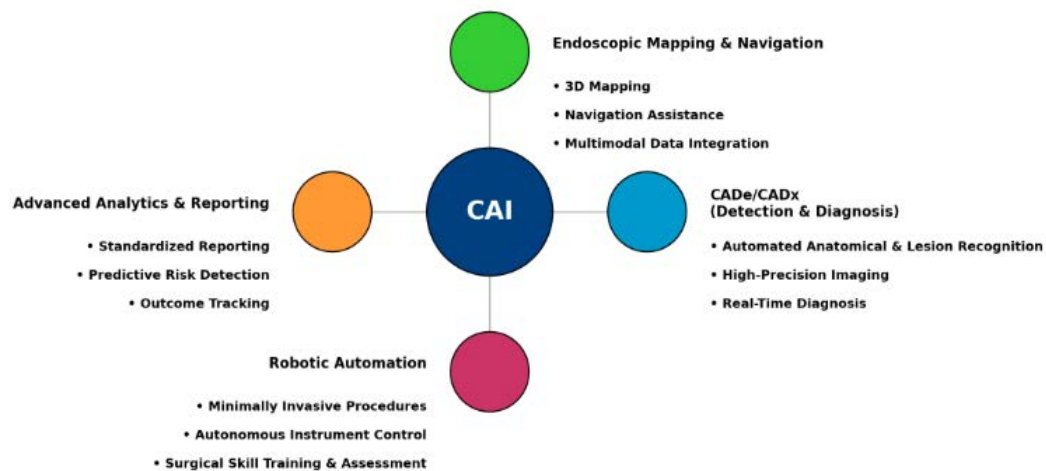
α) Η χρήση της EUS και της ERCP πριν τη χειρουργική εκτομή, με ή χωρίς βιοψία ή τοποθέτηση stent, μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια της διάγνωσης και την ασφάλεια της προεγχειρητικής προετοιμασίας, όταν εφαρμόζεται σε σαφώς καθορισμένες ενδείξεις. Αντιθέτως, η αδιάκριτη χρήση τους ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο επιπλοκών ή να καθυστερήσει την οριστική θεραπεία.

(β) Η επιλογή μεταξύ της προεγχειρητικής ενδοσκοπικής παρέμβασης και της άμεσης χειρουργικής εκτομής πρέπει να βασίζεται στην εξατομικευμένη αξιολόγηση, η οποία να είναι μάλιστα ενταγμένη σε ένα ευρύτερο πολυεπιστημονικό πλαίσιο και να είναι σύμφωνη με τις επικαιροποιημένες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, έτσι ώστε να μεγιστοποιείται το όφελος και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος.

(γ) Η αυξανόμενη επιδημιολογική επιβάρυνση του καρκίνου του παγκρέατος, και η συχνή συνύπαρξη ηπατικών παθολογιών, καθιστούν αναγκαία την ενίσχυση των στρατηγικών έγκαιρης διάγνωσης και την ισότιμη πρόσβαση των ασθενών σε εξειδικευμένες ενδοσκοπικές και χειρουργικές τεχνικές υψηλής ποιότητας.

Η προοπτική για το μέλλον έγκειται όχι μόνο στην περαιτέρω ενσωμάτωση των τεχνολογικών καινοτομιών, όπως η τεχνητή νοημοσύνη (Artificial Intelligence ή AI) στην απεικόνιση και η στοχευμένη ενδοσκοπική θεραπεία, αλλά και στην ανάπτυξη πλήρως ολοκληρωμένων πλατφορμών υπολογιστικά υποβοηθούμενης παρέμβασης (Computer-Assisted Intervention ή CAI), που θα συνδυάζουν τα τέσσερα βασικά πεδία καινοτομίας που αναδεικνύει η πρόσφατη βιβλιογραφία (βλ. Εικόνα 15) και τα οποία είναι τα εξής: υπολογιστικά υποβοηθούμενη ανίχνευση και διάγνωση (Computer-Assisted Detection & Diagnosis ή CADe/CADx), πλοήγηση και χαρτογράφηση του ενδοσκοπικού περιβάλλοντος (Endoscopic Mapping & Navigation), προηγμένη αναλυτική καταγραφή και τυποποίηση των

ιατρικών αναφορών (Advanced Analytics & Reporting) και ρομποτική αυτοματοποίηση των επεμβάσεων (Robotic Automation) (82).



Εικόνα 15: Οι βασικοί πυλώνες της τεχνολογικής καινοτομίας στην υπολογιστικά υποβοηθούμενη παρέμβαση (CAI) και ενδεικτικές μελλοντικές εφαρμογές τους (82).

Η εξέλιξη αυτών των πυλώνων αναμένεται να επιτρέψει την αυτοματοποιημένη αναγνώριση των ανατομικών δομών και βλαβών (Automated Anatomical & Lesion Recognition), την τρισδιάστατη χαρτογράφηση με ακρίβεια μικρότερη του χιλιοστού (High-Precision 3D Mapping), την υποστήριξη της λήψης κλινικών αποφάσεων σε πραγματικό χρόνο (Real-Time Decision Support) και, σε βάθος χρόνου, την υλοποίηση ρομποτικά υποβοηθούμενων ελάχιστα επεμβατικών πράξεων, όπου η ανθρώπινη παρέμβαση θα είναι η μικρότερη δυνατή (Minimally Invasive Robot-Assisted Procedures with Minimal Human Intervention). Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να αναφερθεί ότι η ενοποίηση πολυτροπικών δεδομένων (Multimodal Data Integration), από ενδοσκοπικές εικόνες, προεγχειρητική απεικόνιση και αισθητήρες ρομποτικών συστημάτων, θα καταστήσει εφικτή την πραγματική εξατομίκευση της θεραπευτικής προσέγγισης στον καρκίνο του παγκρέατος (Personalized Therapeutic Approach), η αναμένεται ότι θα είναι απόλυτα προσαρμοσμένη στις ανατομικές και παθολογικές ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς. Επιπλέον, η τεχνητή νοημοσύνη δύναται να μετασχηματίσει την εκπαίδευση και την αξιολόγηση των υπαρχόντων χειρουργικών δεξιοτήτων (Surgical Skills Training & Assessment) και να υποστηρίξει την προληπτική αναγνώριση των εκάστοτε κινδύνων που ελλοχεύουν κατά την διενέργεια της οποιασδήποτε ιατρικής επέμβασης (Predictive Risk Detection). Ωστόσο, η πλήρης αξιοποίηση αυτών των δυνατοτήτων προϋποθέτει την ύπαρξη της αντίστοιχης προόδου σε ρυθμιστικό, ηθικό και

νομικό επίπεδο, με σαφές πλαίσιο ευθυνών, ασφαλείς διεπαφές ανθρώπου και μηχανής και τεκμηριωμένη σχέση κόστους–οφέλους, προκειμένου οι σύγχρονες ιατρικές πρακτικές να στοχεύσουν όχι απλώς στην παράταση της επιβίωσης, αλλά και στη διατήρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με απόλυτο σεβασμό στην ατομικότητά τους (82).

Τέλος, οι μελλοντικές στρατηγικές δεν θα πρέπει να εστιάζουν αποκλειστικά στις τεχνολογικές καινοτομίες, αλλά και στη βελτίωση της συνολικής κλινικής εικόνας των ασθενών. Στο πλαίσιο αυτό, θεωρούμε ότι πρέπει να εκτιμάται η καρκινική καχεξία, η οποία αποτελεί μια πολυπαραγοντική κατάσταση που επηρεάζει καθοριστικά την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος, καθώς πρόσφατη μελέτη που διενεργήθηκε στην Ελλάδα από τους Kapsoritakis et al. (2024) ανέδειξε ότι η σταδιακή μείωση του σωματικού βάρους, του λιπώδους ιστού και της μυϊκής μάζας ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ η ποιότητα ζωής παρουσίασε μόνο μέτριες διαφοροποιήσεις, στοιχείο που υπογραμμίζει την πολυπλοκότητα της κατάστασης και την ανάγκη για έγκαιρη ανίχνευση και διεπιστημονική διαχείριση των εν λόγω ασθενών. Έτσι, θεωρούμε ότι η ενσωμάτωση τέτοιων παραμέτρων στο μελλοντικό θεραπευτικό σχεδιασμό της πολυπαραγοντικής διαχείρισης του καρκίνου του παγκρέατος είναι απαραίτητη, ώστε οι εξελίξεις στην ενδοσκόπηση και τη ρομποτική να συνδυάζονται με πρακτικές που μειώνουν την επίπτωση της καχεξίας, ενισχύουν την αντοχή του ασθενούς στις θεραπευτικές παρεμβάσεις και τελικά διασφαλίζουν μια πιο ολοκληρωμένη και ανθρωποκεντρική προσέγγιση.

1. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World journal of oncology*. 2019;10(1):10.
2. Ilic I, Ilic M. International patterns in incidence and mortality trends of pancreatic cancer in the last three decades: A joinpoint regression analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28(32):4698.
3. Zottl J, Sebesta CG, Tomosel E, Sebesta M-C, Sebesta C. Unraveling the Burden of Pancreatic Cancer in the 21st Century: Trends in Incidence, Mortality, Survival, and Key Contributing Factors. *Cancers*. 2025;17(10):1607.
4. An H, Dai H, Liu X. Changing trends in the global disease burden of pancreatic cancer from 1990 to 2030. *Digestive Diseases and Sciences*. 2024;69(7):2450-61.
5. Wadhwa V, Patel N, Grover D, Ali FS, Thosani N. Interventional gastroenterology in oncology. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2023;73(3):286-319.
6. Kovacevic B, Vilmann P. EUS tissue acquisition: From A to B. *Endoscopic Ultrasound*. 2020;9(4):225-31.
7. Chandrasegaram M, Chiam S, Nguyen N, Ruszkiewicz A, Chung A, Neo E, et al. A Case of Pancreatic Cancer in the Setting of Autoimmune Pancreatitis with Nondiagnostic Serum Markers. *Case reports in surgery*. 2013;2013:809023.
8. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, Sargut M, Tieftrunk E, Calavrezos L, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery*. 2017;161(4):939-50.
9. Moutinho-Ribeiro P, Iglesias-Garcia J, Gaspar R, Macedo G. Early pancreatic cancer—The role of endoscopic ultrasound with or without tissue acquisition in diagnosis and staging. *Digestive and Liver Disease*. 2019;51(1):4-9.
10. Bruix J. A history of the treatment of primary liver cancer. *Clinical Liver Disease*. 2024;23(1):e0147.
11. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2015;27(4):332.
12. Navarro S. The art of pancreatic surgery. Past, present and future. The history of pancreatic surgery. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2017;40(9):648. e1-e11.
13. Kokudo N, Takemura N, Ito K, Mihara F. The history of liver surgery: achievements over the past 50 years. *Annals of gastroenterological surgery*. 2020;4(2):109-17.
14. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al., editors. *Surgery for small liver cancers. Seminars in surgical oncology*; 1993: Wiley Online Library.
15. Keswani RN, Duloy A, Nieto JM, Panganamamula K, Murad MH, Bazerbachi F, et al. Interventions to improve the performance of ERCP and EUS quality indicators. *Gastrointestinal endoscopy*. 2023;97(5):825-38.
16. Yan X, Zhou G, Ji J, Gui Y, Chang X, Zhang J, et al. Evaluation of the diagnostic efficacy of liquid-based cytology obtained via percutaneous ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic masses: a large tertiary center's 8-year experience. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2023;149:1-9.
17. Kaur J, Jaruvongvanich V, Chandrasekhara V. Endoscopic ultrasound-guided injectable therapy for pancreatic cancer: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28(21):2383.

18. Petrowsky H, Fritsch R, Guckenberger M, De Oliveira ML, Dutkowski P, Clavien P-A. Modern therapeutic approaches for the treatment of malignant liver tumours. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2020;17(12):755-72.
19. Li Q, Cao M, Lei L, Yang F, Li H, Yan X, et al. Burden of liver cancer: From epidemiology to prevention. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2022;34(6):554.
20. Huang DQ, Singal AG, Kono Y, Tan DJ, El-Serag HB, Loomba R. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. *Cell metabolism*. 2022;34(7):969-77. e2.
21. Hu J-X, Zhao C-F, Chen W-B, Liu Q-C, Li Q-W, Lin Y-Y, et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World journal of gastroenterology*. 2021;27(27):4298.
22. Salom F, Prat F. Current role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2022;14(1):35.
23. Prager M, Prager E, Sebesta Jr C, Sebesta C. Diagnostic and therapeutic indications for endoscopic ultrasound (EUS) in patients with pancreatic and biliary disease—novel interventional procedures. *Current Oncology*. 2022;29(9):6211-25.
24. Chung MJ, Park SW, Kim S-H, Cho CM, Choi J-H, Choi EK, et al. Clinical and technical guideline for endoscopic ultrasound (EUS)-guided tissue acquisition of pancreatic solid tumor: Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy (KSGE). *Clinical endoscopy*. 2021;54(2):161-81.
25. Ishii Y, Serikawa M, Tsuboi T, Kawamura R, Tsushima K, Nakamura S, et al. Role of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatic cancer. *Diagnostics*. 2021;11(2):238.
26. Yousaf MN, Ehsan H, Wahab A, Muneeb A, Chaudhary FS, Williams R, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography guided interventions in the management of pancreatic cancer. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;12(10):323.
27. Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, Hawes R, Varadarajulu S. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;88(1):9-17.
28. Behrens A, Kreuzmayr A, Manner H, Koop H, Lorenz A, Schaefer C, et al. Acute sedation-associated complications in GI endoscopy (ProSed 2 Study): results from the prospective multicentre electronic registry of sedation-associated complications. *Gut*. 2019;68(3):445-52.
29. Levy I, Gralnek IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2016;30(5):705-18.
30. Eloubeidi MA, Decker GA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, Evans JA, et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;83(1):17-28.
31. Carrara S, Repici A. Kupffer-phase EUS: the contrast agent that magnifies liver metastasis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2021;93(2):442-3.
32. Minaga K, Kitano M, Nakai A, Omoto S, Kamata K, Yamao K, et al. Improved detection of liver metastasis using Kupffer-phase imaging in contrast-enhanced harmonic EUS in patients with pancreatic cancer (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2021;93(2):433-41.

33. Vanbiervliet G, Strijker M, Arvanitakis M, Aelvoet A, Arnelo U, Beyna T, et al. Endoscopic management of ampullary tumors: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2021;53(04):429-48.
34. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World Journal of Surgery*. 2020;44(7):1.
35. Van Der Merwe SW, Van Wanrooij RL, Bronswijk M, Everett S, Lakhtakia S, Rimbas M, et al. Therapeutic endoscopic ultrasound: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2022;54(02):185-205.
36. Pawelec N, Durko Ł, Małeczka-Wojcieszko E. Changes Connected to Early Chronic Pancreatitis and Early Pancreatic Cancer in Endoscopic Ultrasonography (EUS): Clinical Implications. *Cancers*. 2025;17(11):1891.
37. Aeschbacher P, Wenning AS, Katou S, Morgul H, Juratli M, Becker F, et al. Impact of Routine and Selective Preoperative Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography with Stent Placement on Postoperative and Oncologic Outcomes Following Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Biomedicines*. 2025;13(2):333.
38. Fritzsche JA, de Jong MJ, Bonsing BA, Busch OR, Daams F, Derksen WJ, et al. Biliary drainage prior to pancreatoduodenectomy with endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy versus conventional ERCP: propensity score-matched study and surgeon survey. *Endoscopy*. 2025;57(07):719-29.
39. DeWitt JM, Al-Haddad MA, Easler JJ, Sherman S, Slaven J, Gardner TB. EUS pancreatic function testing and dynamic pancreatic duct evaluation for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2021;93(2):444-53.
40. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(2):129-37.
41. Kitano M, Minaga K, Hatamaru K, Ashida R. Clinical dilemma of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for resectable pancreatic body and tail cancer. *Digestive Endoscopy*. 2022;34(2):307-16.
42. Ngamruengphong S, Xu C, Woodward T, Raimondo M, Stauffer J, Asbun H, et al. Risk of gastric or peritoneal recurrence, and long-term outcomes, following pancreatic cancer resection with preoperative endosonographically guided fine needle aspiration. *Endoscopy*. 2013;45(08):619-26.
43. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly E, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of oncology*. 2023;34(11):987-1002.
44. Mizuide M, Ryozaawa S, Fujita A, Ogawa T, Katsuda H, Suzuki M, et al. Complications of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration: A Narrative Review. *Diagnostics*. 2020;10(11):964.
45. Yang Y, Li L, Qu C, Liang S, Zeng B, Luo Z. Endoscopic ultrasound-guided fine needle core biopsy for the diagnosis of pancreatic malignant lesions: a systematic review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*. 2016;6(1):22978.
46. Facciorusso A, Crinò SF, Gkolfakis P, Ramai D, Mangiavillano B, Londoño Castillo J, et al. Needle Tract Seeding after Endoscopic Ultrasound Tissue Acquisition of Pancreatic Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2022;12(9):2113.

47. Archibugi L, Ponz de Leon Pisani R, Petrone MC, Balzano G, Falconi M, Doglioni C, et al. Needle-Tract Seeding of Pancreatic Cancer after EUS-FNA: A Systematic Review of Case Reports and Discussion of Management. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24).
48. Ngamruengphong S, Swanson KM, Shah ND, Wallace MB. Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. *Gut*. 2015;64(7):1105-10.
49. El Hajj II, Al-Haddad M. Impact of preoperative EUS-guided FNA for pancreatic cancer on overall and cancer-free survival: Is the jury still out? *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;88(6):935-8.
50. Alghamdi A, Palmieri V, Alotaibi N, Barkun A, Zogopoulos G, Chaudhury P, et al. Preoperative Endoscopic Ultrasound Fine Needle Aspiration Versus Upfront Surgery in Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Outcomes Including Survival and Risk of Tumor Recurrence. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2022;5(3):121-8.
51. Okuno N, Hara K, Mizuno N, Haba S, Kuwahara T, Kuraishi Y, et al. Clinical utility of endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition for comprehensive genomic profiling of pancreatic cancer. *Clin Endosc*. 2023;56(2):221-8.
52. Mukai S, Itoi T, Yamaguchi H, Sofuni A, Tsuchiya T, Tanaka R, et al. A retrospective histological comparison of EUS-guided fine-needle biopsy using a novel franseen needle and a conventional end-cut type needle. *Endoscopic Ultrasound*. 2019;8(1).
53. Ishigaki K, Nakai Y, Oyama H, Kanai S, Suzuki T, Nakamura T, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Tissue Acquisition by 22-Gauge Franseen and Standard Needles for Solid Pancreatic Lesions. *Gut Liver*. 2020;14(6):817-25.
54. Conti Bellocchi MC, Bernuzzi M, Brillo A, Bernardoni L, Amodio A, De Pretis N, et al. EUS-FNA versus EUS-FNB in Pancreatic Solid Lesions ≤ 15 mm. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(4).
55. Levine I, Trindade AJ. Endoscopic ultrasound fine needle aspiration vs fine needle biopsy for pancreatic masses, subepithelial lesions, and lymph nodes. *World J Gastroenterol*. 2021;27(26):4194-207.
56. Yao DW, Qin MZ, Jiang HX, Qin SY. Comparison of EUS-FNA and EUS-FNB for diagnosis of solid pancreatic mass lesions: a meta-analysis of prospective studies. *Scand J Gastroenterol*. 2024;59(8):972-9.
57. Maruta A, Iwashita T, Yoshida K, Uemura S, Yasuda I, Shimizu M. Evaluation of preoperative diagnostic methods for resectable pancreatic cancer: a diagnostic capability and impact on the prognosis of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *BMC Gastroenterology*. 2021;21(1):382.
58. Tsutsumi H, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Imaoka H, Tajika M, et al. Clinical impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Endosc Ultrasound*. 2016;5(2):94-100.
59. Rustgi SD, Amin S, Yang A, Kim MK, Nagula S, Kumta NA, et al. Preoperative Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Is Not Associated With Increased Pancreatic Cancer Mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1580-6.e4.
60. Shen Z, Zhang J, Chen H, Wang W, Xu W, Lu X, et al. Does pre-operative biliary drainage influence long-term survival in patients with obstructive jaundice with resectable pancreatic head cancer? *Frontiers in Oncology*. 2020;10:575316.

61. Yousaf MN, Chaudhary FS, Ehsan A, Suarez AL, Muniraj T, Jamidar P, et al. Endoscopic ultrasound (EUS) and the management of pancreatic cancer. *BMJ open gastroenterology*. 2020;7(1):e000408.
62. Schawkat K, Manning MA, Glickman JN, Morteale KJ. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants: Pearls and Perils. *Radiographics*. 2020;40(5):1219-39.
63. Machicado JD, Sheth SG, Chalhoub JM, Forbes N, Desai M, Ngamruengphong S, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in the diagnosis and management of solid pancreatic masses: summary and recommendations. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2024;100(5):786-96.
64. Papaefthymiou A, Florou T, Koffas A, Kateri C, Pateras K, Fytilis F, et al. Efficacy and safety of transpancreatic sphincterotomy in endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a retrospective cohort study. *Annals of Gastroenterology*. 2022;35(6):648.
65. NCCN. NCCN guidelines for patients: Pancreatic cancer (Version 2.2024). 2025.
66. Martin-Perez E, Domínguez-Muñoz JE, Botella-Romero F, Cerezo L, Matute Teresa F, Serrano T, et al. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(11):1963-75.
67. Mauro A, Faverio C, Brizzi L, Mazza S, Scalvini D, Alfieri D, et al. Multidisciplinary Therapeutic Approaches to Pancreatic Cancer According to the Resectability Status. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(4):1167.
68. Lai ECH, Ung AKY. Update on management of pancreatic cancer: a literature review. *Chinese Clinical Oncology*. 2024;13(3):41.
69. Wu P, Chen K, He J. Palliative management for malignant biliary obstruction and gastric outlet obstruction from pancreatic cancer. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2025;9(2):218-25.
70. Imamura N, Nanashima A, Tsuchimochi Y, Hamada T, Kawakami H, Hiyoshi M. Recent changes in surgical outcomes and preoperative biliary drainage with the increased use of neoadjuvant chemotherapy in pancreatic cancer patients undergoing pancreatoduodenectomy: a single-center retrospective study. *Gland Surg*. 2025;14(4):714-25.
71. Singh S, Facciorusso A, Vinayek R, Dutta S, Dahiya DS, Aswath G, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Treatments for Pancreatic Cancer: Understanding How Endoscopic Ultrasound Has Revolutionized Management of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;17(1).
72. Peppas S, Suvarnakar A, Abujaber BA, Altork N, Arman A, Alzraikat S, et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography biliary drainage in the palliative management of malignant distal biliary obstruction: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endosc*. 2025;58(3):386-97.
73. Leung Ki EL, Napoleon B. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: A change in paradigm? *World J Gastrointest Endosc*. 2019;11(5):345-53.
74. Tsiopoulos F, Kapsoritakis A, Psychos A, Manolakis A, Oikonomou K, Tzovaras G, et al. Laparoendoscopic rendezvous may be an effective alternative to a failed preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with cholecystocholedocholithiasis. *Annals of gastroenterology*. 2017;31(1):102.

75. Lyu Y, Ye S, Wang B. Comparison of metal versus plastic stent for preoperative biliary drainage in patients with pancreatic cancer undergoing neoadjuvant therapy: a meta-analysis and systematic review. *BMC Gastroenterology*. 2023;23(1):235.
 76. Du J, Gao X, Zhang H, Wan Z, Yu H, Wang D. Stent Selection in Preoperative Biliary Drainage for Patients With Operable Pancreatic Cancer Receiving Neoadjuvant Therapy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Surg*. 2022;9:875504.
 77. Dengsø KE, Berg A, Hansen CP, Burgdorf SK, Krohn PS, Sillesen M, et al. Have a vital end-user been overlooked? Developing a shared decision intervention for patients with potential pancreatic cancer regarding the choice of surgery. *PEC innovation*. 2024;4:100269.
 78. Elwyn G, Tsulukidze M, Edwards A, Légaré F, Newcombe R. Using a 'talk' model of shared decision making to propose an observation-based measure: Observer OPTION5 Item. *Patient education and counseling*. 2013;93(2):265-71.
 79. van Broekhoven JFAG, van Heesch FAS, Mulder S, Hermens R, van der Wees P, van der Kolk M. Barriers and facilitators of healthcare professionals in integrating shared decision-making in pancreatic cancer treatment: A network approach. *Cancer Medicine*. 2024;13(19):e70218.
 80. Daanen L, Hanskamp-Sebregts M, Abma I, Jong A. Determinants of treatment decisions of patients with pancreatic cancer in shared decision-making: A qualitative study. 2024.
 81. Kofidou O, Kapsoritakis A, Potamianos S, Alexandra B, Makraki E, Papageorgiou D. «The effect of cachexia on quality of life of patients with pancreatic cancer». *Nosileftiki*. 2024;63(2).
 82. Chadebecq F, Lovat LB, Stoyanov D. Artificial intelligence and automation in endoscopy and surgery. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2023;20(3):171-82.
-