



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



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

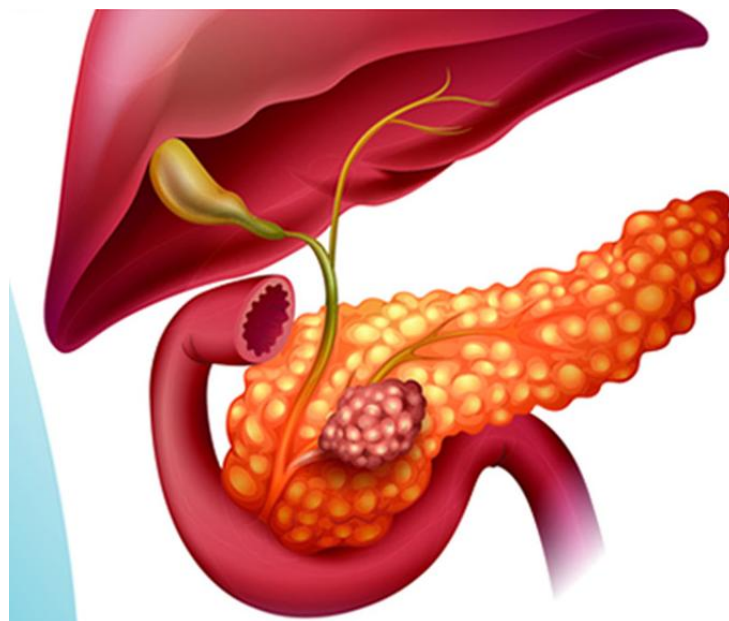
Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΤΡΕΧΟΥΣΑΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΣΤΟΝ ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ»**

της

ΜΠΕΗ ΜΑΘΑΙΑΣ

Ειδικευόμενης Γενικής Χειρουργικής



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

Επιβλέπουσα: **Τόλια Μαρία**, Καθηγήτρια Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Τόλια Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (επιβλέπουσα)
2. Δημήτριος Ζαχαρούλης, Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Αλέξανδρος Διαμαντής, Εντεταλμένος Διδάσκων, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Review of the current literature on the use of intraoperative radiotherapy in
locally advanced pancreatic cancer.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, στο τμήμα Ιατρικής και συγκεκριμένα στη Σχολή Επιστημών Υγείας, κατά το έτος 2025.

Η ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας δε θα ήταν δυνατή χωρίς την πολύτιμη βοήθεια της επιβλέπουσας καθηγήτριάς μου, Καθηγήτριας ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κας Μαρίας Τόλια, στην οποία θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ για τη συνεχή υποστήριξή της και τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσε τόσο για εμένα όσο και για την εργασία μου.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στον Καθηγητή Χειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Δημήτριο Ζαχαρούλη για την άριστη συνεργασία που είχαμε στα πλαίσια εκπόνησης της εργασίας αυτής καθώς και την πολύτιμη καθοδήγηση και διδασκαλία καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Ευχαριστώ πολύ τον κ. Αλέξανδρο Διαμαντή, Εντεταλμένο Διδάσκοντα του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για τη συμπαράσταση και την επικοινωνία που είχαμε κατά το διάστημα των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου την οικογένειά μου: την αδελφή μου Ευαγγελία για τη συμπαράστασή της και ιδιαίτερα τους γονείς μου, Γιοβάννη-Μπέη Αγγελική και Μπέη Κωνσταντίνο, δύο ήρωες της καθημερινότητάς μου, οι οποίοι υπήρξαν πάντα ένα ανεκτίμητο στήριγμα για μένα και στους οποίους οφείλω όλη τη διαδρομή των σπουδών μου, αλλά και της ζωής μου γενικότερα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί την 6^η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Παρά τις σημαντικές εξελίξεις στην ιατρική έρευνα, ο καρκίνος του παγκρέατος εξακολουθεί να συγκαταλέγεται μεταξύ των πλέον επιθετικών κακοηθειών με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Η πρόγνωση της νόσου έχει σημειώσει ελάχιστη βελτίωση τις τελευταίες δύο δεκαετίες και παραμένει εξαιρετικά δυσμενής, με την πενταετή επιβίωση να κυμαίνεται σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα, που σπάνια υπερβαίνουν το 8%.

Η παρούσα διπλωματική εργασία στοχεύει στην αναλυτική διερεύνηση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος (LAPC), με έμφαση στη θεραπευτική αξία της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (IORT). Η χρήση της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας επιτρέπει τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων ακτινοβολίας σε ενδοκοιλιακά σημεία από τις συμβατικές τεχνικές κλασματοποίησης, με μειωμένη τοξικότητα που σχετίζεται με την ακτινοβολία στους περισσότερους φυσιολογικούς ιστούς. Η συνολική δόση που χορηγείται φαίνεται να ενισχύει τον τοπικό έλεγχο, σε σύγκριση με τη συμβατική ακτινοβολία.

Για τη σύνταξη της παρούσας ανασκόπησης της εργασίας, ακολουθήθηκε συστηματική προσέγγιση στην αναζήτηση της βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση των σχετικών μελετών πραγματοποιήθηκε σε αξιόπιστες και αναγνωρισμένες επιστημονικές βάσεις δεδομένων, προκειμένου να εντοπιστούν πρόσφατες και έγκυρες πηγές που αφορούν τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος, τις θεραπευτικές επιλογές και συγκεκριμένα τη χρήση της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας.

Λέξεις-κλειδιά: Διεγχειρητική ακτινοθεραπεία, καρκίνος παγκρέατος, παγκρεατική εκτομή

ABSTRACT

Pancreatic cancer is the 6th leading cause of cancer death worldwide, with high mortality rates. Pancreatic cancer remains one of the deadliest malignancies, despite advances in medical research. Its prognosis has seen minimal improvement over the past two decades, and the overall five-year survival rate remains alarmingly low, rarely exceeding 8%.

This thesis aims to comprehensively investigate locally advanced pancreatic cancer (LAPC), with emphasis on the therapeutic value of intraoperative radiotherapy (IORT). The use of intraoperative radiation allows for the delivery of higher doses of radiation to intra-abdominal sites than conventional fractionation techniques, with reduced radiation-related toxicity to most normal tissues. The total dose delivered appears to enhance local control compared to conventional radiation.

For the preparation of this review, a systematic approach was followed in the search for the literature. The search for relevant studies was carried out in reliable and recognized scientific databases in order to identify recent and authoritative sources concerning locally advanced pancreatic cancer, treatment options, and specifically the use of intraoperative radiation.

Keywords: Intraoperative radiotherapy, pancreatic cancer, pancreatic resection

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
Κεφάλαιο 1: Καρκίνος του παγκρέατος	9
1. Εισαγωγή	9
1.1 Σύντομη περιγραφή του καρκίνου του παγκρέατος και της επιδημιολογίας του	10
1.2 Κλινική εικόνα ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος	14
1.3 Διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος	15
Κεφάλαιο 2: Θεραπευτικές επιλογές για τον Τοπικά Προχωρημένο Καρκίνο ΤΟΥ Παγκρέατος	19
2. Εισαγωγή	19
2.1 Εμβόλια για τη θεραπεία του καρκίνου	19
2.2. Στοχευμένη θεραπεία και Ανοσοθεραπεία	19
2.3 Χημειοθεραπεία	21
2.4 Ακτινοθεραπεία	23
2.5 Χειρουργική αντιμετώπιση	23
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	26
Κεφάλαιο 3: μεθοδολογία	27
3. Εισαγωγή	27
3.1 Ορισμός και Χαρακτηριστικά του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος	27
3.2 Σκοπός της εργασίας	27
3.3 Μεθοδολογία ανασκόπησης της βιβλιογραφίας και επιλογή πηγών	28
Κεφάλαιο 4: Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία (IORT): Τεχνική και Μηχανισμός δράσης	28
4. Εισαγωγή	29
4.1 Ο ρόλος της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στο θεραπευτικό πλάνο	29
4.2 Ιστορική αναδρομή και εξέλιξη της χρήσης της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας	31
4.3 Η εφαρμογή της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης	32
4.4 Διαφορετικοί τύποι Διεγχειρητικής Ακτινοθεραπείας	35
4.4.1 Διεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε ανεγχειρητο καρκίωμα του παγκρέατος	35
4.4.2 Διεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΕΚΤΟΜΗ	37

Κεφάλαιο 5: Ανασκόπηση Κλινικών Δεδομένων και Αποτελεσματικότητας της Διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στον Τοπικά Προχωρημένο Καρκίνο παγκρέατος.....	39
5. ανασκοπηση σημαντικων μελετων και κλινικων δοκιμων	39
5.1 Διεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε σύγκριση με την εξωτερική ακτινοθεραπεία	40
5.2 Συνδυασμός Διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία	42
5.3 Παρενέργειες και πιθανές επιπλοκές	42
5.4 Περιορισμοί στην εφαρμογή της	43
Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές	45
6.1 ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ	45
6.2 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ και επισημάνσεις	46
7. Βιβλιογραφία	48

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Ανατομία του παγκρέατος

Εικόνα 2: Καρκίνος του παγκρέατος

Εικόνα 3: Συνήθη συμπτώματα καρκίνου του παγκρέατος

Εικόνα 4: Εφαρμογή της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας

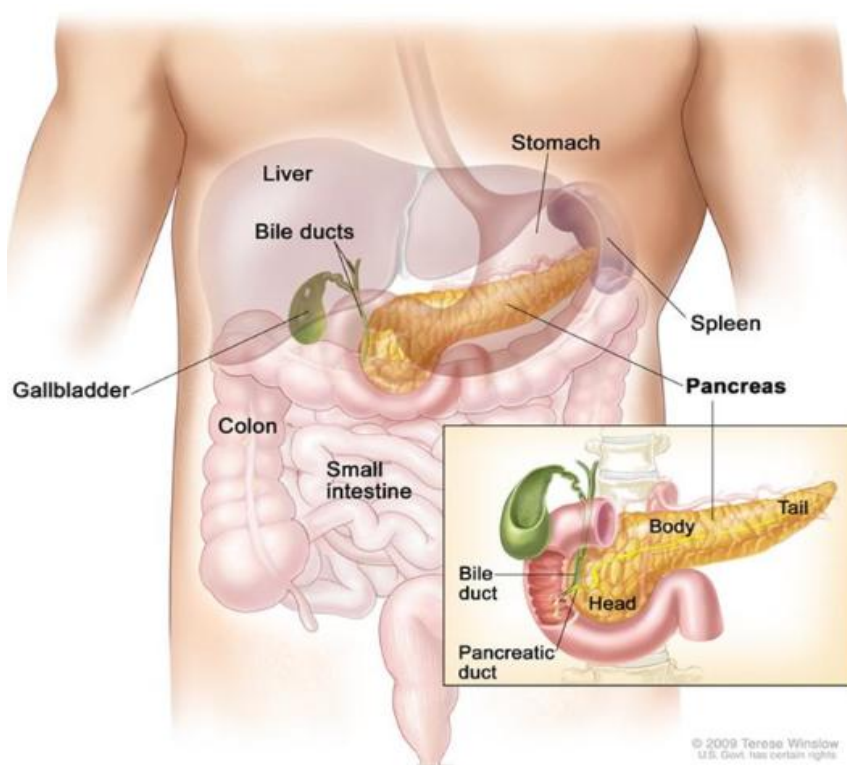
Εικόνα 5: Εφαρμογή της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σχηματικά

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πάγκρεας θεωρείται ένα από τα σημαντικά όργανα του σώματος που εντοπίζεται στην κοιλιακή χώρα, στο πίσω μέρος του στομάχου, του εντέρου και άλλων οργάνων και συμβάλλει στην πέψη με παραγωγή: α) ενζύμων που διασπούν την τροφή και β) ορμονών που δρουν επικουρικά στη διαχείριση του σακχάρου στο αίμα, επιτρέποντας στον οργανισμό την αποθήκευση και την αξιοποίηση της ενέργειας από την πέψη. Το πάγκρεας αποτελείται από τέσσερα μέρη: κεφαλή, αυχένα, σώμα και ουρά.



Εικόνα 1: Ανατομία του παγκρέατος(Πηγή: TereseWinslow, 2009)

Οι πιο γνωστές ασθένειες του παγκρέατος είναι:

- Το «επιθηλιακό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα» του παγκρέατος, (Intraductal papillary mucinous neoplasm - IPMN), όπου παρουσιάζονται πολλές μικρές κύστες στο πάγκρεας, οι οποίες εκκρίνουν μεγάλη ποσότητα βλέννης, που εμποδίζει την ομαλή ροή του

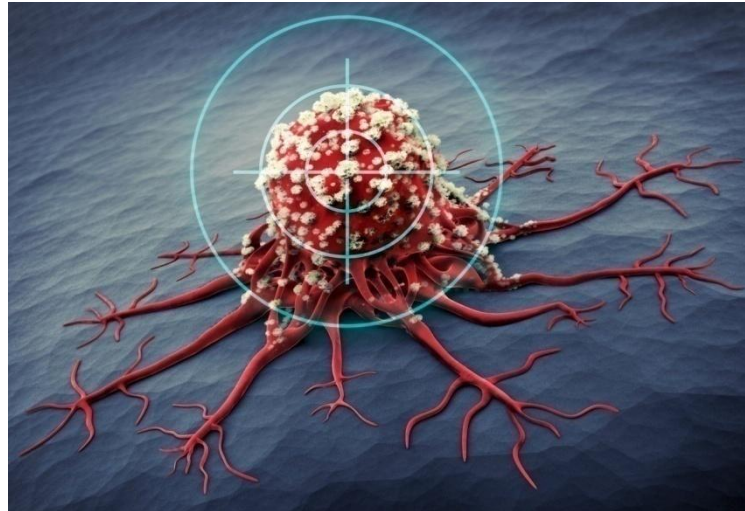
παγκρεατικού υγρού, δημιουργώντας συχνά «ανεξήγητα» επεισόδια παγκρεατίτιδας σε ασθενείς χωρίς χολολιθίαση, και/ή μπορεί να μετατραπεί σε καρκίνο του παγκρέατος. Στους μισούς περίπου ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος και συνοδό IPMN, ο διηθητικός όγκος δεν προέρχεται από IPMN¹. Στο γενικό πληθυσμό, οι παγκρεατικές κύστες εκτιμάται ότι εμφανίζονται στο 16% (95% CI 13–18) των ατόμων και το IPMN είναι το πιο κοινό, έχοντας τον υψηλότερο κίνδυνο κακοήθους μετασχηματισμού². Τα IPMN με χαρακτηριστικά χαμηλού κινδύνου έχουν σωρευτική συχνότητα κακοήθους μετασχηματισμού 8% (4-12) στα 10 χρόνια, αν και ο κίνδυνος μπορεί να είναι έως και 25% (15-36) για ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου³.

- Οι νευροενδοκρινείς όγκοι παγκρέατος (Neuroendocrine Tumors – NET) είναι σπάνια νεοπλάσματα (περίπου 1% όλων των νεοπλασμάτων του παγκρέατος) με πιο καλοήγη συμπεριφορά από τον συνηθισμένο καρκίνο του παγκρέατος, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις, καθώς εξαρτάται από τον βαθμό (grade) κακοήθειας (Grade 1, 2, 3).
- Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι η μη χρόνια φλεγμονή του παγκρέατος που εμφανίζεται ξαφνικά και αιτίες της είναι τις περισσότερες φορές η χολολιθίαση ή ακόμα και η πρώτη εκδήλωση ενός όγκου στο πάγκρεας (δύσκολη η συσχέτιση).
- Η χρόνια παγκρεατίτιδα είναι μια χαμηλού βαθμού, αλλά συνεχής φλεγμονή του παγκρέατος με αιτία τη χρόνια κατάχρηση αλκοόλ.
- Η ιδιοπαθής παγκρεατίτιδα είναι μια πολύ σπάνια μορφή χρόνιας παγκρεατίτιδας άγνωστης εμφανούς αιτίας μέχρι σήμερα.
- Οι ψευδοκύστες παγκρέατος δημιουργούνται μετά από ένα επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας, ιδιαίτερα σε βαρύτερες μορφές στο 5% των ασθενών, με εντοπισμένη συλλογή παγκρεατικού υγρού.
- Ο καρκίνος του παγκρέατος, όπως περιγράφεται ευθύς αμέσως

1.1 ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ

Ο καρκίνος στο πάγκρεας δημιουργείται όταν μη φυσιολογικά κύτταρα αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα σχηματίζοντας όγκους, οι οποίοι άλλοτε είναι καλοήθεις και άλλοτε κακοήθεις. Οι καλοήθεις όγκοι δεν εισβάλλουν σε άλλους ιστούς και δεν εξαπλώνονται πέρα από το πάγκρεας, ενώ μετά την αφαίρεσή του σπάνια αναπτύσσονται εκ νέου. Κάποιες φορές, μπορεί να αναπτυχθεί μια παγκρεατική κύστη ή μια καλοήθους συσσώρευση υγρού, η οποία τελικά να καταστεί καρκινική. Οι κακοήθεις όγκοι εξαπλώνονται πέρα από το

πάγκρεας, βλάπτοντας άλλους ιστούς και όργανα σε όλον τον οργανισμό, όπως το ήπαρ, τους λεμφαδένες, τους πνεύμονες και το περιτόναιο. Η πιθανότητα για εκ νέου ανάπτυξη ενός κακοήθους όγκου μετά από την αφαίρεσή του είναι μεγαλύτερη⁴.



Εικόνα 2: Καρκίνος του παγκρέατος (Πηγή: Ελληνικό Ινστιτούτο Παγκρέατος)

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι η 6^η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο διεθνώς, ενώ αποτελεί τη 12^η συχνότερη μορφή καρκίνου, με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας και σταθερά αυξανόμενη επίπτωση. Το 2022 ο αριθμός των νέων περιστατικών έφτασε τις 510.992, με θανάτους που ανήλθαν σε 467.409, ενώ εκτιμάται ότι έως το 2030 θα αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ^{5,6}. Παρά τις προόδους στην ιατρική έρευνα, έχει σημειωθεί ελάχιστη βελτίωση στην πρόγνωση τις τελευταίες δύο δεκαετίες και εξακολουθεί να είναι ιδιαίτερα δυσμενής, από τη στιγμή που μετά τη διάγνωση το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης είναι σχετικά χαμηλό και ανέρχεται περίπου στο 8% ^{7,8}. Η μέση συνολική επιβίωση όλων των σταδίων παραμένει εξαιρετικά χαμηλή, αγγίζοντας τους 4 μήνες σε ορισμένες περιπτώσεις⁹. Τα καρκινικά κύτταρα του παγκρέατος εκτείνονται κατά μήκος των αγγείων, των νεύρων και των δομών κολλαγόνου. Αυτή η επέκταση των καρκινικών κυττάρων εξηγεί τα υψηλά ποσοστά περινευρικής (~62%) και λεμφαγγειακής εισβολής (~54%), τα οποία σχετίζονται με χειρότερη συνολική επιβίωση¹⁰.

Η νόσος παρουσιάζει γεωγραφικές διαφοροποιήσεις αναδεικνύοντας τις χώρες με υψηλό δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (HDI) πιο ευάλωτες, όπως η Δυτική Ευρώπη (8.3/100.000), η Βόρεια Αμερική (ASR: 7.6/100.000) και η Κεντρική/ Ανατολική Ευρώπη (ASR: 7.5/100.000), δείκτες έως και τέσσερις φορές υψηλότεροι από τις χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος¹¹. Στην Κίνα η επίπτωση του καρκίνου του παγκρέατος έχει αυξηθεί σημαντικά από

3.17/100.000 το 1990 σε 5.78/100.00 το 2019, υποδεικνύοντας άνοδο στις νέες περιπτώσεις έως το 2030¹². Σύμφωνα με τα στοιχεία του Ελληνικού Ινστιτούτου Παγκρέατος, στην Ελλάδα η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος είναι 9.2 για τον ανδρικό και 5.6 για τον γυναικείο πληθυσμό, δηλαδή 7.4 νέα περιστατικά κάθε χρόνο σε 100.000 πληθυσμό. Τα μισά περίπου από αυτά παρουσιάζουν ήδη μεταστάσεις κατά τη διάγνωση, στα υπόλοιπα παρουσιάζεται πολύ εκτεταμένος όγκος στη διάγνωση, με αποτέλεσμα να θεωρείται ανεγχείρητος και μόνο 15% των περιστατικών περίπου θεωρούνται εγχειρήσιμα⁴.

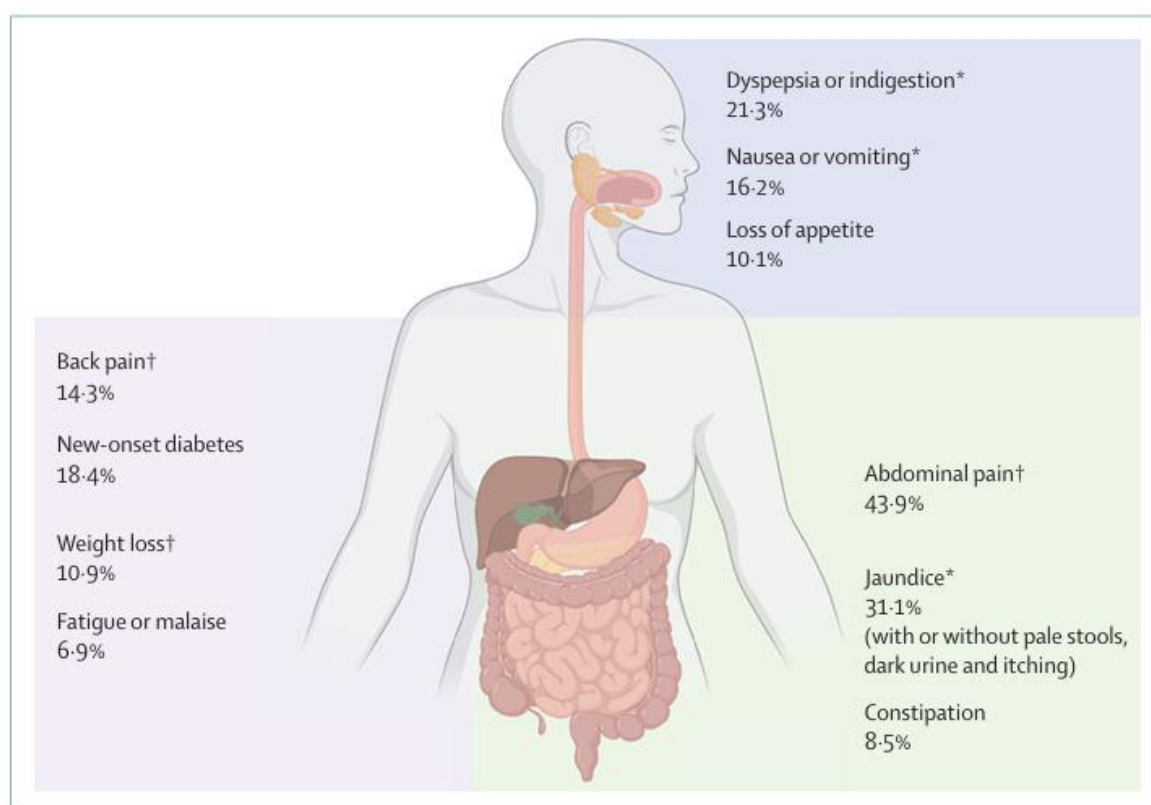
Τα ακριβή αίτια του καρκίνου του παγκρέατος παραμένουν άγνωστα επί του παρόντος. Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι ο πιο κοινός συμπαγής όγκος του παγκρέατος, που περιλαμβάνει περισσότερο από το 95% του συνόλου του παγκρέατος. Αυτός ο τύπος καρκίνου προέρχεται από φυσιολογικό αδενικό επιθήλιο που μεταβάλλεται σε πρόδρομες βλάβες και τελικά σε διηθητικό καρκίνο. Περίπου το 95% αυτών των όγκων προέρχονται από προκαρκινικές αλλοιώσεις που ονομάζονται παγκρεατικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες¹. Οι πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου στο πάγκρεας αυξάνονται (χωρίς να σημαίνει ότι είναι αναγκαίοι ή ικανοί να τον προκαλέσουν) όταν υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου όπως, το κάπνισμα (λόγω των νιτροζαμινών, όπου μελέτες δείχνουν αύξηση του κινδύνου κατά 2.5-3.6 φορές σε άτομα που καπνίζουν)¹³, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ¹¹, η διατροφή (παχυσαρκία) και αυξημένος Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) έχουν σημαντική συσχέτιση με την ανάπτυξη του καρκίνου του παγκρέατος, καθώς άτομα με BMI πάνω από 30 έχουν 19% αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου, έλλειψη σωματικής άσκησης, κατανάλωση λιπαρών, κ.ά), ο χρόνιος σακχαρώδης διαβήτης¹², η χρόνια παγκρεατίτιδα και ορισμένες σπάνιες κληρονομικές ασθένειες και γενετικοί παράγοντες (π.χ. μεταλλάξεις στα γονίδια KRAS2 και CDKN2, το σύνδρομο της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας MEN (multiple endocrine neoplasia) καθώς το 5-10% των περιστατικών συνδέεται με κληρονομικούς παράγοντες, το σύνδρομο της οικογενούς αδενωματοδούς πολυποδίασης FAP (familial adenomatous polyposis) και το σύνδρομο Gardner. Το φύλλο και η ηλικία αποτελούν επίσης σημαντικό παράγοντα για την επιδημιολογία της νόσου με αναλογία αντρών: γυναικών περίπου 1.3:1 αντίστοιχα, καθώς και υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας των αντρών. Η ηλικία που εμφανίζεται συχνότερα η νόσος είναι μετά τα 65 έτη με την υψηλότερη συχνότητα στην ηλικιακή ομάδα 75-79 ετών¹³.

Στον καρκίνο του παγκρέατος παρατηρούνται πολλαπλές μοριακές αλλοιώσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν ενεργοποίηση ογκογονιδίων, αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων και

μεταβολές στα γονίδια αποκατάστασης βλάβης του DNA και γονίδια ανεπάρκειας ομόλογης επιδιόρθωσης¹⁴. Η ογκογένεση είναι εξ ολοκλήρου σωματική στο 91% των ασθενών, ενώ οι μεταλλάξεις βλαστικής σειράς βρίσκονται στο 9% των ατόμων¹⁵. Οι συχνές σωματικές μεταλλάξεις είναι οι KRAS (~88%), TP53 (61-74%), CDKN2A (16-44%) και SMAD4 (20-22%) και σχετίζονται με αυξημένη καρκινική ανάπτυξη. Η πιο συχνή είναι η σωματική μετάλλαξη του ογκογονιδίου KRAS, που παρατηρείται σε μεγαλύτερο ποσοστό του 90% των ασθενών που παρουσιάζουν χαμηλής βαθμίδας παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία¹⁶. Η μετάλλαξη KRAS παραμένει ενεργή κατά τη διάρκεια της εξέλιξης από επιθηλιακά κύτταρα σε διηθητικό καρκίνο, συμβάλλοντας στις διαδικασίες πολλαπλασιασμού, επιβίωσης, μετάστασης. Με την επίδρασή της στο στρώμα και στο μικροπεριβάλλον του όγκου, η πρωτεΐνη KRAS διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της μεταστατικής εξάπλωσης και της αντίστασης στη χημειοθεραπεία¹⁷. Οι μεταγραφικές αναλύσεις έχουν αναδείξει αρκετούς μοναδικούς υποτύπους καρκίνου του παγκρέατος, για τους οποίους η κατηγοριοποίηση σε βασικούς και κλασικούς υποτύπους φαίνεται να είναι η πιο σημαντική, καθώς καθορίζει την επιθετικότητα και την έκβαση της νόσου¹⁸. Μηχανισμοί όπως η επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση, η εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και η σηματοδότηση TGF-β, σχετίζονται με χειρότερη έκβαση¹⁹. Η επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση έχει εμπλακεί στον επαναπρογραμματισμό των καρκινικών κυττάρων. Η μετάβαση επιτρέπει σε αυτά τα κύτταρα να διαφύγουν στην κυκλοφορία και διευκολύνει την ανοσολογική διαφυγή και τη μετάσταση²⁰. Ο καρκίνος του παγκρέατος χαρακτηρίζεται από δεσμοπλαστικό στρώμα, που αποτελείται κυρίως από μια εξωκυτταρική μήτρα, αγγειακό σύστημα και ινοβλάστες που σχετίζονται με τον καρκίνο. Το δεσμοπλαστικό στρώμα προκαλεί αυξημένη ενδοκαρκινική διάμεση πίεση, παρεμποδίζοντας την αποτελεσματική δράση της χημειοθεραπείας²¹. Την τελευταία δεκαετία καταγράφεται στατιστικά σημαντική αύξηση του καρκίνου σε νεότερες ηλικίες. Παράλληλα, η πρόιμη έναρξη του καρκίνου του παγκρέατος (earlyonsetpancreaticcancer – EOPC), προκαλεί ανησυχία καθώς εμφανίζεται με πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά²². Αν και η συνολική έκβαση παραμένει φτωχή, η συνολική επιβίωση σε βάθος πενταετίας έχει αυξηθεί τα τελευταία 30 χρόνια από 4% σε 13%⁹. Αυτή η αλλαγή οφείλεται κυρίως σε βελτιωμένες ογκολογικές θεραπείες, χειρουργικές τεχνικές και βελτίωση στη φροντίδα²³.

1.2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Η ανατομική θέση του παγκρέατος είναι σε τέτοιο σημείο, ώστε να περιβάλλεται από άλλα ζωτικά όργανα του σώματος και να εφάπτεται με τις φλέβες της κοιλίας και τις αρτηρίες. Ο παγκρεατικός καρκίνος είναι σιωπηλός, καθώς η εξέλιξή του γίνεται πολύ γρήγορα χωρίς να εκδηλώνει έντονα συμπτώματα. Τα πρώιμα στάδια και οι προκαρκινικές αλλοιώσεις του καρκίνου του παγκρέατος δεν εμφανίζουν συμπτώματα, δυσχεραίνοντας με τον τρόπο αυτό την πρόωρη διάγνωση του. Τις περισσότερες φορές είναι δύσκολος και ο εντοπισμός των όγκων του παγκρέατος, καθώς γίνονται αντιληπτοί καθυστερημένα, όπως επίσης τα συνακόλουθα συμπτώματα ομοιάζουν με συμπτώματα που προκαλούνται από άλλες καταστάσεις και αποδίδονται σε γαστρίτιδα, δυσπεψία, οσφυαλγία, ή/ και χολολιθίαση. Το σύνηθες φαινόμενο στη διάγνωση είναι στις περισσότερες περιπτώσεις (80% περίπου των νοσούντων) ο εντοπισμός του καρκίνου να λαμβάνει χώρα σε αρκετά προχωρημένο στάδιο.



Εικόνα 3: Συνήθη συμπτώματα καρκίνου του παγκρέατος (Πηγή: <https://acrobat.adobe.com/id/urn:aaid:sc:EU:2363c711-b62a-4770-9398-f323fddd6020>)

Τα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι σε συνάρτηση με το μέγεθος, τη θέση του όγκου, αλλά και το στάδιο της νόσου, όπως φαίνονται στην εικόνα 3 και περιγράφονται ως εξής:

A) Τα πρώιμα συμπτώματα της νόσου είναι:

- Επίμονο κοιλιακό άλγος, όπου στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζεται αμβλύς πόνος στο επιγάστριο, με αντανάκλαση στην οσφύ και ακαθόριστη πεπτική όχληση (αποστροφή στα λιπαρά και το κρέας).
- Ανορεξία και αίσθημα εύκολης κόπωσης. Παρατηρείται ανορεξία χωρίς ή με απώλεια σωματικού βάρους, καθώς και ένα αίσθημα αδυναμίας και κόπωσης χωρίς σαφή αιτία, που συνήθως ταλαιπωρούν για μεγάλο διάστημα τον ασθενή.
- Σακχαρώδης διαβήτης. Η αιφνίδια εμφάνιση διαβήτη, ιδιαίτερα σε ηλικίες άνω των 60 ετών, πρέπει πάντα να δημιουργεί αυξημένη υποψία για την εμφάνιση της ασθένειας.
- Κατάθλιψη. Συνήθως η κατάθλιψη προηγείται από τις λοιπές ενοχλήσεις σε αρκετούς ασθενείς, αν και παρουσιάζεται συχνότερα σε περιπτώσεις με παγκρεατικά νεοπλάσματα.

B) Τα αργότερα συμπτώματα της ασθένειας είναι:

- Ανώδυνος αποφρακτικός ίκτερος, που συνοδεύεται από υπέρχρωση ούρων και αποχρωματισμό κοπράνων, που εμφανίζεται συνήθως πριν να μεγαλώσει πολύ ο όγκος και διηθήσει και άλλα όργανα.
- Μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα, η οποία μπορεί να αποτελέσει την αρχική εκδήλωση της ασθένειας, ενώ σαν σύμπτωμα παρουσιάζεται σε ποσοστό 10% των ασθενών.

Γ) Τα συμπτώματα της νόσου σε προχωρημένο στάδιο:

- Εμφανής απώλεια βάρους που αγγίζει τα όρια της καχεξίας, η οποία συνοδεύεται από αδυναμία, ανορεξία, εύκολη κόπωση, με πιθανές ναυτίες και εμέτους.
- Μάζα στο επιγάστριο, της οποίας η ανακάλυψη γίνεται τυχαία συνήθως από τον ίδιο τον ασθενή.
- Συμπτώματα μεταστάσεων σε άλλα όργανα, όπως το στομάχι, το δωδεκαδάκτυλο και το ήπαρ.

1.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Η διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος (ύπουλη και άκρως επιθετική νόσος), μην εμφανίζοντας σαφή κλινικά συμπτώματα, είναι δύσκολη στα αρχικά στάδια, γεγονός που καθυστερεί την πρώιμη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η σημαντική καθυστέρηση στη διάγνωση εκτός του γεγονότος ότι σε αρχικό στάδιο δεν προκαλεί συμπτώματα (τα οποία θα

ανησυχήσουν τον ασθενή τόσο ώστε να τον οδηγήσουν να ζητήσει ιατρική βοήθεια), οφείλεται και στην έλλειψη αποτελεσματικών μεθόδων προληπτικού ελέγχου ή τεστ προσυμπτωματικού ελέγχου που να μπορούν να διαγνώσουν έγκαιρα τον καρκίνο του παγκρέατος, πριν εμφανιστούν τα συμπτώματα, όπως υπάρχουν για άλλες μορφές καρκίνου (π.χ. μαστογραφία για τον καρκίνο του μαστού ή κολονοσκόπηση για τον καρκίνο του εντέρου). Επίσης, η ανατομική θέση του παγκρέατος είναι αποτρεπτική για μια άριστη απεικόνιση του οργάνου. Η διάγνωση του παγκρεατικού καρκίνου περιλαμβάνει μια σειρά εξετάσεων, όπως:

A. Η κλινική εξέταση από ειδικό ιατρό (παθολόγο, γενικής ιατρικής, χειρουργό)

Για τους ανωτέρω λόγους, κρίνεται ζωτικής σημασίας και θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά η υποψία για καρκίνο του παγκρέατος ιδιαίτερα σε ασθενείς που η ηλικία τους είναι πάνω από 55-60 ετών και που εμφανίζουν τα συμπτώματα που προαναφέρθηκαν, και ιδιαίτερα όταν υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες (αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης), ώστε να γίνεται εμπεριστατωμένος έλεγχος για την επιβεβαίωση και πρόγνωση της νόσου ή τον αποκλεισμό της.

B. Οι απεικονιστικές εξετάσεις, οι οποίες βρίσκονται στη διάθεση των ιατρών για την ανίχνευση του καρκίνου του παγκρέατος και είναι:

- **Διαδερμική διαηπατική χολαγγειογραφία (PTC),** κατά την οποία βελόνα εγχέει στο ήπαρ χρωστική ουσία (σκιαγραφικό) για να καθιστά τις δομές του χοληδόχου πόρου ορατές με ακτινογραφία
- **Διακοιλιακοί υπέρηχοι,** με τους οποίους γίνεται η διερεύνηση των εσωτερικών οργάνων (ήπαρ, πάγκρεας, σπλήνας και νεφροί), ανιχνεύοντας την παρουσία ακόμα και πολύ μικρών όγκων και η αξιολόγηση της ροής του αίματος μέσω των αγγείων. Οι υπέρηχοι διακρίνονται σε: α) το υπερηχογράφημα κοιλίας που γίνεται αρχικά με την υποψία καρκίνου, όπου είναι δυνατή η ανεύρεση των αρχικών μορφών του παγκρεατικού καρκίνου και ιδιαίτερα στην κεφαλή του παγκρέατος, που είναι η κύρια θέση εντοπισμού του και β) το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) που γίνεται για περαιτέρω εκτίμηση, επιτρέποντας την καθοδηγούμενη λήψη δείγματος παγκρεατικού ιστού προς εργαστηριακή εξέταση (βιοψία), δηλαδή μια ενδοσκόπηση που συνδυάζεται με υπερηχογράφημα. Επιπλέον, όμως, ο ενδοσκοπικός υπέρηχος έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύσει με μεγάλη ακρίβεια την ύπαρξη τοπικών λεμφαδένων (nodaldisease).

Με τους υπέρηχους εξασφαλίζεται η ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου, γνωρίζοντας τον τύπο του καρκίνου, τη συμπεριφορά του, όπως και τη σταδιοποίηση του καρκίνου του παγκρέατος. Ο ενδοσκοπικός υπέρηχος συγκρινόμενος με την αξονική και τη μαγνητική τομογραφία εντοπίζει καλύτερα τόσο τα αρχικά στάδια του παγκρεατικού καρκίνου, όσο και τα στάδια στον τοπικό καρκίνο σύμφωνα με την ταξινόμηση T (tumor) και N (nodes). Ταυτόχρονα λαμβάνει χώρα και η διάγνωση των κυστικών βλαβών στο συγκεκριμένο όργανο, με ασφαλή λήψη υγρού.

- **Αξονική τομογραφία κοιλίας** ή πολυτομική αξονική τομογραφία με χρήση σκιαγραφικού (**MD-CT**). Εκτιμάται η διήθηση των αγγείων και η μετάσταση (π.χ. στους λεμφαδένες, περιτοναϊκή κοιλότητα, ήπαρ) και γίνεται πιο λεπτομερής απεικόνιση των εσωτερικών οργάνων. Η αξονική απεικονίζει τον όγκο, προσδιορίζοντας την ακριβή θέση και τις διαστάσεις του, την ύπαρξη ή όχι μεταστάσεων με πιθανές επεκτάσεις του σε γειτονικούς ιστούς. Επίσης, φαίνεται η σταδιοποίηση της νόσου οπότε και κρίνεται αν η πάθηση είναι χειρουργήσιμη ή όχι.
- **Μαγνητική τομογραφία (MRI)**. Η εξέταση είναι για περαιτέρω εκτίμηση της νόσου. Εκτιμάται η διήθηση των αγγείων και των μεταστάσεων (π.χ. στους λεμφαδένες, περιτοναϊκή κοιλότητα, ήπαρ). Έχει υψηλότερη ευαισθησία στην ανεύρεση του καρκίνου του παγκρέατος, αλλά παρέχει περισσότερες πληροφορίες για τους παγκρεατικούς και τους χοληφόρους πόρους.
- **Μαγνητική χολάγγειο-παγκρεατογραφία (MRCP)**. Έχει την υψηλότερη ευαισθησία στην πληροφόρηση και ανίχνευση του παγκρεατικού καρκίνου στον παγκρεατικό και τον χοληδόχο πόρο και την τρισδιάστατη απεικόνιση των χοληφόρων αγγείων χωρίς παρεμβατικό τρόπο. Εκτιμάται η διήθηση των αγγείων και των μεταστάσεων (π.χ. στους λεμφαδένες, περιτοναϊκή κοιλότητα, ήπαρ). Αποτελεί κύρια εξέταση διαφορικής διάγνωσης του αποφρακτικού ίκτερου. Μειονεκτεί ως προς την αδυναμία πρόωμης διάγνωσης και λήψης βιοψιών από ύποπτες θέσεις. Γι' αυτό όταν υπάρχει υποψία ακολουθείται απαραίτητα από ERCP.
- **Ενδοσκοπική Παλίνδρομη Χολάγγειο – Παγκρεατογραφία (ERCP)**. Αποτελεί μια σημαντική εξέταση όπου γίνεται χρήση ενός ενδοσκοπίου, ώστε να πλησιάσει στο ανώτερο μέρος του πεπτικού συστήματος, έως το πρώτο τμήμα του λεπτού εντέρου, με σκοπό να άρει την απόφραξη του χοληδόχου πόρου από τον παγκρεατικό όγκο, για την

εξέταση του ήπατος, της χοληδόχου κύστης, των χοληφόρων πόρων και του παγκρέατος. Η εξέταση αυτή βοηθά: α) στην ανίχνευση πρώιμων μορφών του εν λόγω καρκίνου, β) στη διερεύνηση, τεκμηριώνοντας τα ύποπτα ευρήματα της αξονικής και της MRCP, γ) στην ακριβή σταδιοποίηση του καρκίνου του παγκρέατος και δ) στη λήψη βιοψιών και κυτταρολογικού υλικού από τον παγκρεατικό και τον χοληδόχο πόρο για την ιστολογική επιβεβαίωση της ασθένειας. Προεγχειρητικά, η ERCP και η τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης (stent) στα χοληφόρα γίνεται εφόσον δεν έχει κανονιστεί άμεσα το χειρουργείο.

C. Εργαστηριακές εξετάσεις αίματος

Εξετάζονται οι καρκινικοί δείκτες όπως ο CA 19-9, ο CEA και ο CA-125. Συνήθως γίνονται εξετάσεις για τον CA 19.9, που είναι ένας υδατάνθρακας ο οποίος παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα του παγκρέατος, παρουσιάζεται στο αίμα κι εμφανίζεται αυξημένος στο 80-90% των ασθενών με το συγκεκριμένο είδος καρκίνου. Παρά το γεγονός ότι δεν αποτελεί δείκτη που αυξάνεται μόνο όταν υπάρχει καρκίνος στο πάγκρεας, η παρουσία του δημιουργεί σοβαρές υποψίες για την συγκεκριμένη ασθένεια και επιπλέον είναι εξαιρετικά χρήσιμος στην περαιτέρω παρακολούθηση της πορείας της ασθένειας (είναι σημείο αναφοράς ελέγχου της ανταπόκρισης στη θεραπεία και τη μετέπειτα παρακολούθησή της). Στις εξετάσεις αίματος ελέγχονται επίσης: ο αιματοκρίτης (πτώση μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία), το σάκχαρο του αίματος (μικρή ή και μεγαλύτερη αύξηση των τιμών μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία ή σε διαβήτη), τα ηπατικά ένζυμα (αύξηση των τρανσαμινασών (SGOT, SGPT), των αποφρακτικών ενζύμων ALP (αλκαλική φωσφατάση) και γ-GT), η ολική χολερυθρίνη (αύξηση των τιμών της χολερυθρίνης και ειδικά της άμεσης χολερυθρίνης, είναι ενδεικτική αποφρακτικού ίκτερου).

D. Ιστοπαθολογική εξέταση

Η ιστοπαθολογική εξέταση (έχει ήδη αναφερθεί) είναι μια εργαστηριακή εξέταση (βιοψία) των κυττάρων που λαμβάνονται από ένα δείγμα του όγκου, με τη βοήθεια της οποίας γίνεται διάγνωση του παγκρεατικού καρκίνου των χαρακτηριστικών του όγκου. Για τη λήψη του δείγματος γίνεται η βιοψία με λεπτή βελόνα, η οποία εισάγεται είτε απευθείας στο πάγκρεας μέσω του ενδοσκοπίου (ενδοσκοπικός υπέρηχος), είτε διαμέσου του δέρματος στο πάγκρεας με την καθοδήγηση αξονικής τομογραφίας. Συνηθίζεται σε περιπτώσεις που ο όγκος δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά ή όταν προγραμματίζεται άλλη θεραπεία πριν το χειρουργείο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι δυσκολίες στην άμεση χειρουργική αντιμετώπιση του παγκρεατικού καρκίνου είναι η θέση του οργάνου και η εξάπλωση της ασθένειας στο υπόλοιπο σώμα, μέχρι να γίνει η διάγνωση. Η τυπική θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος, ο οποίος περιλαμβάνει τους παγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους (PNET) και το αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου (PDAC), είναι συνήθως η ακτινοβολία, η χημειοθεραπεία, η χειρουργική επέμβαση, ή ένας συνδυασμός των ανωτέρω, ανάλογα με το στάδιο του καρκίνου²⁴. Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιούνται συνδυαστικά: α) προεγχειρητικά (εφόσον απαιτείται η συρρίκνωση του όγκου), β) μετεγχειρητικά για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου, ή γ) όταν είναι αδύνατη η χειρουργική αφαίρεση του όγκου, για να αυξηθεί το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς.

2.1 ΕΜΒΟΛΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Τα εμβόλια για τη θεραπεία του καρκίνου ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος και το καθιστά δυνατό στο να αναγνωρίζει αρχικά και κατόπιν να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα. Μέσα στα καρκινικά κύτταρα εμπεριέχονται τα αντιγόνα (ουσίες σχετικές με τον όγκο), που δεν απαντώνται στα φυσιολογικά κύτταρα ή απαντώνται σε χαμηλότερα επίπεδα. Έχουν δοκιμαστεί και δοκιμάζονται σε πρώιμη φάση συχνά και με την πρόοδο της επιστήμης πολλά εμβόλια θεραπείας για τους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος. Υπάρχουν ήδη πειραματικά εξατομικευμένα εμβόλια για τη θεραπεία όγκων του παγκρέατος με τη χρήση του DNA και του RNA από τον ίδιο όγκο του ασθενή. Επιπλέον, ενισχύοντας έναν ειδικό τύπο ανοσοκυττάρων (τα δενδριτικά) στον όγκο του παγκρέατος, αυξάνεται η ανοσολογική απόκριση με τη διέγερση των Τ κυττάρων, που θανατώνουν τον καρκίνο.

2.2. ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι νέες κλινικές δοκιμές προσανατολίζονται σε θεραπείες για τον μεταστατικό καρκίνο που εμπεριέχουν τη στοχευμένη θεραπεία και την ανοσοθεραπεία, χρησιμοποιώντας φάρμακα ή άλλες ουσίες με διαφορετικό όμως τρόπο δράσης, όπου και έγκειται η διαφορά μεταξύ τους. Δηλαδή, η χρήση τους στην στοχευμένη θεραπεία έγκειται στη στόχευση συγκεκριμένων μορίων, απαραίτητων στα καρκινικά κύτταρα για την επιβίωση και την εξάπλωσή τους, ενώ η

χρήση τους στην ανοσοθεραπεία έγκειται στην καταπολέμηση του καρκίνου μέσω της τόνωσης του ανοσοποιητικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα:

Στοχευμένη Θεραπεία. Η θεραπεία αυτή είναι υπό ανάπτυξη και δοκιμή. Η λογική έγκειται στο γεγονός ότι η πλειοψηφία (> 90%) των καρκίνων του παγκρέατος παρουσιάζουν μεταλλάξεις στα γονίδια KRAS, οπότε η στοχευμένη θεραπεία πρέπει να προσανατολίζεται στην εύρεση φαρμάκων, τα οποία να μπλοκάρουν την εμφάνιση των αλλοιωμένων πρωτεϊνών KRAS. Πολλές φορές, συνδυάζεται η χρήση χημειοθεραπείας με αναστολείς KRAS, με καλά αποτελέσματα, μειώνοντας την ανάπτυξη και την εξάπλωση του όγκου, επηρεάζοντας διαφορετικές κυτταρικές οδούς. Μια άλλη στοχευμένη θεραπεία είναι η PT886, η οποία εντοπίζει τα κύτταρα προς καταστροφή μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος με μια πρωτεΐνη, την claudin 18.2.²⁵ μελετά τον προχωρημένο και μεταστατικό καρκίνο και τον καρκίνο του παγκρέατος, που εκφράζει υψηλά επίπεδα claudin 18.2.

Ανοσοθεραπεία. Η ανοσοθεραπεία μπορεί να αντιμετωπίσει ως επί τω πλείστον τα άτομα με καρκίνο του παγκρέατος των οποίων οι όγκοι έχουν μικροδορυφορική αστάθεια (MSI), και αποτελούν περίπου το 1% έως 3% των καρκίνων του παγκρέατος. Επιπλέον έρευνες γίνονται για την εύρεση πιθανών τρόπων βελτίωσης των αποτελεσμάτων της ανοσοθεραπείας, κυρίως για τα άτομα με καρκίνο του παγκρέατος που δεν έχουν MSI, προσεγγίζοντας: α) Νέους αναστολείς και συνδυασμούς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (η ανοσοθεραπεία με τη χρήση ενός μόνο φαρμάκου ανοσοθεραπείας από μόνη της δεν απέφερε τα επιθυμητά αποτελέσματα στους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, ενώ ο συνδυασμός πολλών ανοσοθεραπειών, που δρουν σε διαφορετικά μέρη του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να φέρει πιο καλά αποτελέσματα), β) Συνδυασμός ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων με άλλες θεραπείες, όπως η ακτινοθεραπεία, γ) Κυτταρικές θεραπείες (χρήση T κυττάρων του ανοσοποιητικού και φυσικά κύτταρα, που με εργαστηριακές μεταβολές θανατώνουν τα καρκινικά κύτταρα), δ) Φάρμακα που τροποποιούν το στρώμα (Stroma-Modifying Drugs). Το στρώμα πρόκειται για έναν ινώδη ιστό απαλλαγμένο καρκινικών κυττάρων, που βρίσκεται γύρω από τον όγκο, αποτελούμενο από αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία, συνδετικό ιστό και νεύρα. Συνήθως το στρώμα των καρκίνων του παγκρέατος είναι πιο πυκνό απ' ότι σε άλλους καρκίνους. Μερικά από αυτά τα συστατικά μπορούν να βοηθήσουν στην υποστήριξη των καρκινικών κυττάρων ή στην πρόληψη του ανοσοποιητικού συστήματος από το να αναγνωρίσει τα καρκινικά κύτταρα. Οι παράγοντες που βοηθούν στη διάσπαση ή την αναδιαμόρφωση αυτού του στρώματος μπορεί να βοηθήσουν περισσότερα φάρμακα χημειοθεραπείας να φτάσουν στα καρκινικά κύτταρα. Ή μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση

της αντίστασης των καρκινικών κυττάρων στη θανάτωση από άλλους παράγοντες. Ο ογκολυτικός ιός είναι ένας τύπος ιού που μολύνει και διασπά τα καρκινικά κύτταρα αλλά όχι τα φυσιολογικά κύτταρα. Η δοκιμή VIRAGE μελετά εάν ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με τον ογκολυτικό ιό VCN-01 είναι αποτελεσματικός σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος. Ο ιός VCN-01 αντιγράφεται στα καρκινικά κύτταρα και βοηθά στη διάσπαση του στρώματος του όγκου, επιτρέποντας τη θεραπεία να είναι πιο αποτελεσματική²⁶.

2.3 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Λόγω της αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος, σε συνδυασμό με την αδυναμία πλήρους ογκολογικής εκτομής που οδηγεί σε δυσμενή πρόγνωση, οι περισσότεροι ασθενείς δεν κρίνονται κατάλληλοι για χειρουργική αντιμετώπιση. Εξάλλου μια τέτοια επέμβαση δε θα είχε ουσιαστικό κλινικό όφελος^{27,28}.

Ωστόσο η χρήση χημειοθεραπευτικών σχημάτων έχει αυξήσει τον αριθμό των υποψηφίων ασθενών με προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος, που θα υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή καθώς επίσης και το προσδόκιμο επιβίωσης αυτών²⁹. Οι ασθενείς που εμφανίζουν μεγαλύτερους όγκους με επέκταση στους γειτονικούς ιστούς (οριακά εξαιρεσιμοι και τοπικά προχωρημένος καρκίνος παγκρέατος), επιβάλλεται προεγχειρητικά η χημειοθεραπεία, καθώς είναι ο μοναδικός τρόπος να μετατραπούν σε εγχειρήσιμους (downstaging), αλλά και να γίνει μεγαλύτερο το προσδόκιμο επιβίωσης μετά την εγχείρηση. Στα άτομα λοιπόν που έχουν καρκίνο του παγκρέατος και μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά, πριν από τη χειρουργική επέμβαση χορηγείται συχνά η χημειοθεραπεία μαζί με ακτινοβολία (μερικές φορές) (η διαδικασία ονομάζεται νεοεπικουρική χημειοθεραπεία) ή μετά την επέμβαση (η διαδικασία ονομάζεται επικουρική χημειοθεραπεία). Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία έχει σα στόχο την αποδυνάμωση και τη συρρίκνωση του όγκου πριν την αφαίρεσή του και η επικουρική χημειοθεραπεία στοχεύει στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, τα οποία ενδεχομένως μπορεί να παραμείνουν στο σώμα μετά την επέμβαση. Η εγχειρητική θεραπεία οδηγεί στην αναβολή της εγχείρησης και στη μετάσταση του καρκίνου. Όμως, με τη χημειοθεραπεία, η αφαίρεση του όγκου εγχειρητικά καθίσταται πολύ πιο πιθανή και πολύ πιο αποτελεσματική μακροπρόθεσμα. Η βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών που λαμβάνουν νεοεπικουρική και επικουρική θεραπεία, οδήγησε τους εξειδικευμένους χειρουργούς παγκρέατος ανά τον κόσμο στη γνώση ότι η βέλτιστη θεραπεία του παγκρεατικού καρκίνου βασίζεται σε μια πολυδιάστατη προσέγγιση^{30,31}. Η επιτυχής τοπική αντιμετώπιση του καρκίνου του

παγκρέατος δεν αρκούσε για την επίτευξη ελεύθερης νόσου του ασθενούς μετά τη χειρουργική επέμβαση, καθώς οι περισσότεροι εξ αυτών παρουσίαζαν απομακρυσμένες μεταστάσεις³². Σύγχρονες μελέτες δείχνουν ότι η νεοεπικουρική θεραπεία (NAT), σε συνδυασμό με τη χειρουργική επέμβαση, αποτελεί τον καθοριστικό προγνωστικό παράγοντα για ενίσχυση της επιβίωσης σε ασθενείς με οριακά εξαιρέσιμο ή μη εξαιρέσιμο καρκίνο του παγκρέατος^{33,34}

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, η διάγνωση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος πρέπει να επιβεβαιώνεται με ιστοπαθολογική εξέταση, η οποία μπορεί να διεξαχθεί μέσω ενδοσκοπικού υπερήχου (EUS) ή διαδερμικά με καθοδήγηση υπό αξονική τομογραφία (CT)^{35,36}. Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία είναι η βασική θεραπεία για τον μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος.

Έπειτα, διάφοροι συνδυασμοί χημειοθεραπείας, είτε σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία (χημειοακτινοθεραπεία), χρησιμοποιούνται ως προεγχειρητική θεραπεία για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος. Το συνηθέστερο θεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιούταν ήταν η γεμισιταβίνη. Ωστόσο, από το 2011, τα δεδομένα της μελέτης των Conroy et al. έδειξαν ότι το folfirinox προσφέρει καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με γεμισιταβίνη σε ασθενείς με μεταστατική νόσο³⁷. Βασιζόμενοι πάνω σε αυτή τη μελέτη, ξεκίνησε η χρήση συνδυαστικών θεραπευτικών σχημάτων, όπως ο συνδυασμός γεμισιταβίνης με πακλιταξέλη δεσμευμένη με αλβουμίνη καθώς και το Folfirinox (οξαλιπλατίνη, λευκοβορίνη, ιρινοτεκτάνη, 5-φθοριουρακίλη)³⁸. Το εν λόγω χημειοθεραπευτικό σχήμα προορίζεται για ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση κατά WHO 0-1.

Η χορήγηση γίνεται σε 8-12 κύκλους (4-6 μήνες), κάθε δύο εβδομάδες³⁷. Συχνά απαιτείται τροποποίηση της δόσης του σχήματος λόγω τοξικότητας βαθμού 3-4 που περιλαμβάνει ουδετεροπενία, εμετικά και διαρροϊκά επεισόδια, θρομβοπενία και ναυτία³⁹. Γι' αυτό το λόγο σε ασθενείς με κακή φυσική κατάσταση, προτιμάται σαν εισαγωγικό χημειοθεραπευτικό σχήμα η γεμισιταβίνη και η πακλιταξέλη δεσμευμένη με αλβουμίνη⁴⁰. Προσφάτως, το NALIRIFOX, αποτελεί έναν εγκεκριμένο συνδυασμό φαρμάκων χημειοθεραπείας (παρόμοιο με το FOLFIRINOX), το οποίο θεωρείται αποτελεσματικότερο του συνδυασμού χημειοθεραπείας με τη γεμισιταβίνη (Gemzar) και το nab-paclitaxel (Abraxane).

Η μελέτη NEOLAP έδειξε ότι όσοι ασθενείς έλαβαν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, χωρίς ακτινολογικά ευρήματα εξέλιξης νόσου, αποφασίστηκε να υποβληθούν σε χειρουργική

διερεύνηση με αποτέλεσμα να επιτευχθεί υψηλό ποσοστό μετατροπής της νόσου, επισημαίνοντας φυσικά πως ο καθοριστικός προγνωστικός παράγοντας με ισχυρή επίδραση στην έκβαση είναι η R0 εκτομή⁴¹.

Από μελέτες, επειδή η πρακτική της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας έχει αποδειχθεί αρκετά αποτελεσματική στους πιο προχωρημένους όγκους, προχωρά τώρα και στη αντιμετώπιση των μικρότερων όγκων, όταν υπάρχει όμως ταυτόχρονα και υψηλός καρκινικός δείκτης CA 19-9. Σε ασθενείς με επιτυχή αφαίρεση όγκου και υψηλό καρκινικό δείκτη δεν υπάρχει τόσο μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης, όσο σε ασθενείς με επιτυχή αφαίρεση όγκου και χαμηλό καρκινικό δείκτη⁴.

2.4 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ακτινοθεραπεία συνίσταται μετά τη χημειοθεραπεία και είναι πλέον συνηθισμένη μέθοδος στα πιο αναγνωρισμένα κέντρα των ΗΠΑ. Με το πέρας της ακτινοθεραπείας, υπάρχει μια αναμονή γύρω στον ένα μήνα και κατόπιν γίνεται η εγχείρηση για την αφαίρεση του όγκου μαζί με την εμπλεκόμενη αρτηρία ή φλέβα. Πολλές φορές, όταν έχει προηγηθεί χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, η τελική αφαίρεση του όγκου μπορεί να είναι και θεραπευτική, καθώς δεν υπάρχουν πλέον και μπορεί να μην εμφανιστούν ξανά καρκινικά κύτταρα⁴.

2.5 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση του καρκίνου είναι μια διαδικασία με πολλαπλά βήματα, περιλαμβάνοντας διάφορες θεραπευτικές επιλογές, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αλλά καίριο βήμα είναι η χειρουργική επέμβαση με απώτερο σκοπό την αφαίρεση του κακοήθους όγκου. Χειρουργικά οι επιλογές είναι: η επέμβαση Whipple's (παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή), μια πολύπλοκη διαδικασία, όταν οι όγκοι βρίσκονται στην κεφαλή του παγκρέατος, και η περιφερική παγκρεατεκτομή, όταν οι όγκοι βρίσκονται στο σώμα ή την ουρά του παγκρέατος, που τις περισσότερες φορές συνδυάζεται με την αφαίρεση του σπλήνα. Οι περιπτώσεις παγκρεατικού καρκίνου που εμφανίζεται στην κεφαλή του παγκρέατος αγγίζουν το 75%, ενώ ένα ποσοστό 17%-26% εντοπίζεται στο σώμα και την ουρά. Το υπόλοιπο 5%-8% αφορά όγκους που καταλαμβάνουν πολλαπλές περιοχές του παγκρέατος. Οι ασθενείς διαχωρίζονται σε δύο ομάδες, ώστε να εφαρμοστεί η ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση με στόχο τα μέγιστα οφέλη και τη μείωση των επιπλοκών. Οι δύο ομάδες είναι οι εξής:

α) Οι ασθενείς με χειρουργικά εξαιρεσιμό καρκίνο του παγκρέατος, οι οποίοι έχουν ολοκληρώσει τον ενδεδειγμένο προεγχειρητικό έλεγχο (με όγκους μεγέθους $\leq 2\text{cm}$, που δεν επεκτείνονται έξω από τα όρια του παγκρέατος και που δεν διηθούν γειτονικούς λεμφαδένες, όργανα, αγγεία και δεν εμφανίζουν μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα). Οι ασθενείς αυτοί έχουν και τα υψηλότερα ποσοστά θεραπείας. Η επιλογή του είδους της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται αποκλειστικά από τη θέση του όγκου. Η επέμβαση Whipple είναι για τους όγκους που βρίσκονται στην κεφαλή του παγκρέατος ενώ η περιφερική παγκρεατεκτομή μαζί με την αφαίρεση του σπλήνα ενδείκνυται για τους όγκους που βρίσκονται στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος. Η χειρουργική επέμβαση συμπληρώνεται απαραίτητα με χημειοθεραπεία ή/ και ακτινοθεραπεία.

Ο καρκίνος του παγκρέατος μπορεί τις περισσότερες φορές να θεραπευτεί ή να δώσει το μέγιστο προσδόκιμο ποιοτικής επιβίωσης με τη χειρουργική αντιμετώπισή του. Κατά την αρχική διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη α) ο ιστολογικός τύπος (επιθετικό αδενοκαρκίνωμα που έχει δύσκολη αντιμετώπιση ή νευροενδοκρινή καρκίνο και κυσταδενοκαρκίνωμα που έχουν μεγαλύτερα ποσοστά θεραπείας), β) το στάδιο του καρκίνου (η σωστή σταδιοποίηση είναι σημαντική για την επιλογή της ενδεδειγμένης θεραπείας, π.χ. αν ο όγκος είναι περιορισμένος εντός του παρεγχύματος του παγκρέατος, αν υπάρχει επέκταση αυτού πέρα από τα όρια του οργάνου είτε χωρίς να διηθεί την κοιλιακή αρτηρία ή την άνω μεσεντέρια αρτηρία, είτε να διηθεί την κοιλιακή αρτηρία ή την άνω μεσεντέρια αρτηρία ή φλέβα, αν υφίστανται ή όχι τοπικά στην περιοχή αυτή διηθημένοι λεμφαδένες, αν δημιουργήθηκαν ή όχι μεταστάσεις σε γειτονικά ή πιο απομακρυσμένα όργανα, γ) τη βιολογική κατάσταση του ασθενούς (ηλικία, φυσική κατάσταση και πιθανές συνυπάρχουσες παθήσεις) γιατί η χειρουργική επέμβαση στο πάγκρεας έχει μεγάλη βαρύτητα και καταπόνηση.

β) Οι ασθενείς με χειρουργικά μη εξαιρεσιμό καρκίνο του παγκρέατος (όγκοι μεγέθους $> 2\text{cm}$, χωρίς να επεκτείνονται εκτός των ορίων του οργάνου αυτού και να διηθούν διπλανούς λεμφαδένες ή γειτονικά όργανα ιδιαίτερα την άνω μεσεντέριο αρτηρία και φλέβα ή την πυλαίο φλέβα, αλλά και οι περιπτώσεις αυτές μεταστάσεων σε άλλα όργανα πιο απομακρυσμένα πχ. ήπαρ). Η χειρουργική στην περίπτωση αυτή είναι παρηγορητικού τύπου και στοχεύει στη διαχείριση του αποφρακτικού ίκτερου, της απόφραξης του δωδεκαδακτύλου και στην αντιμετώπιση του πόνου. Η πλειοψηφία των ασθενών με ανεγχείρητο καρκίνο στο πάγκρεας και μεταστατική νόσο θα πρέπει να υποβληθούν σε κατάλληλα προγράμματα

χημειοθεραπείας ή/και ακτινοθεραπείας με στόχο την υποσταδιοποίηση του όγκου και παράταση της επιβίωσης τους⁴².

Η θεραπευτική προσέγγιση καθορίζεται μετά την ολοκλήρωση της σταδιοποίησης και τη συνεδρίαση της πολυεπιστημονικής ομάδας (MDTB). Οι όγκοι ταξινομούνται σε εξαιρέσιμους, οριακά εξαιρέσιμους, τοπικά προχωρημένους ή μεταστατικούς, και η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας βασίζεται σε αυτή την κατηγοριοποίηση. Επιπλέον, λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως η διατροφική κατάσταση του ασθενούς, η γενική του φυσική κατάσταση (PS) και τυχόν συνοδά νοσήματα⁴³.

Στον τοπικά προχωρημένο παγκρεατικό καρκίνο (LAPC), η θεραπεία μετατροπής (induction therapy) στοχεύει στη μείωση του όγκου, με απώτερο σκοπό τη δυνατότητα της χειρουργικής του αφαίρεσης σε περιπτώσεις που αρχικά θεωρούνταν ανεγχείρητες. Σύμφωνα με μελέτες, αυτή η προσέγγιση αυξάνει τις πιθανότητες πλήρους εκτομής (R0) και συμβάλλει στη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών^{44,45}. Μετά τη διενέργεια νεοεπικουρικής θεραπείας του αδενοκαρκινώματος παγκρέατος, καθίσταται πλέον εξαιρέσιμο με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις εξέλιξης του όγκου, παρατηρείται μείωση των επιπέδων του καρκινικού δείκτη Ca 19-9, και ικανοποιητική κλινική εικόνα των ασθενών⁴⁶.

Στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος, μπορεί να είναι εφικτή η εκτομή της κοιλιακής αρτηρίας και της άνω μεσεντέριας αρτηρίας ωστόσο πρόκειται για μία εξαιρετικά απαιτητική χειρουργική πράξη η οποία ενέχει υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας, ενώ η έκβαση παραμένει εξαιρετικά δυσμενής λόγω του ότι παρατηρείται τοπική και συστηματική υποτροπή. Κατά τη διάρκεια μίας χειρουργικής επέμβασης δίνεται προτεραιότητα στη σχέση μεταξύ του όγκου και της άνω μεσεντέριας αρτηρίας καθώς και τα κοιλιακής αρτηρίας διότι επιτρέπει την εκτίμηση της τοπικής εξαιρεσιμότητας, περιορίζοντας έτσι την πιθανότητα R2 εκτομών και αυξάνοντας την πιθανότητα R0 εκτομής⁴⁶.

Μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία η εξαιρεσιμότητα του όγκου μπορεί να εκτιμηθεί μόνο διεγχειρητικά και με ταχεία βιοψία των αρτηριών και όχι από ακτινοδιαγνωστικά κριτήρια. Η ταχεία βιοψία δύναται να δώσει πληροφορίες σχετικά με το αν υπάρχει ακόμα και μετά τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία εμμένουσα διήθηση μίας μείζονος αρτηρίας. Εν συνεχεία η χειρουργική ομάδα αποφασίζει αν μπορεί να προβεί σε αρτηριακή εκτομή. Αν ο όγκος μετά τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, είναι εξαιρέσιμος, συχνά πραγματοποιείται πλήρης κυκλοτερής καθαρισμός των αγγείων έτσι ώστε να αφαιρεθεί ο καρκινικός ιστός μαζί με τον ινώδη ιστό. Η εν λόγω τεχνική δημιουργεί ένα τρίγωνο το οποίο αποτελείται από την

ηπατική αρτηρία, την άνω μεσεντέρια αρτηρία και τον άξονα της άνω μεσεντερίου φλέβας και της πυλαίας φλέβας γνωστή ως ‘‘TRIANGLE’’ επέμβαση, χωρίς να απαιτείται αρτηριακή εκτομή, ενώ οι φλεβικές εκτομές είναι συνήθως απαραίτητες⁴⁶.

Στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο που αφορά το σώμα και την ουρά του παγκρέατος, μπορεί να διενεργηθεί περιφερική παγκρεατεκτομή με εκτομή του κοιλιακού άξονα χωρίς αρτηριακή αποκατάσταση. Αυτή η επέμβαση έχει υψηλά ποσοστά θνητότητας και σοβαρών επιπλοκών, με μικρή βελτίωση στον χρόνο επιβίωσης και γι’ αυτό το λόγο η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία θα μπορούσε να δώσει καλύτερα αποτελέσματα, σε συνδυασμό με τον εμβολισμό της κοινής ηπατικής αρτηρίας προκειμένου να σχηματιστούν παράπλευρα αγγειακά δίκτυα μετά την εκτομή του κοιλιακού άξονα. Ενώ οι φλεβικές εκτομές εξακολουθούν να είναι απαραίτητες για την επίτευξη τοπικής ριζικότητας, οι αρτηριακές εκτομές μπορεί να αποφευχθούν⁴⁶.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Ο καρκίνος του παγκρέατος εμφανίζεται συχνότερα σε προχωρημένα στάδια. Διάφοροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και σχήματα έχουν δείξει κάποια δράση κατά του καρκίνου του παγκρέατος. Ωστόσο, κλινικά, σημαντικές αποκρίσεις που οδηγούν σε εμφανή υποχώρηση της νόσου ή σημαντική παράταση της επιβίωσης δεν έχουν παρατηρηθεί συχνά. Ένα σύνηθες χαρακτηριστικό του καρκίνου του παγκρέατος στο τελικό στάδιο είναι η αδυσώπητη εξέλιξη της νόσου τοπικά, η οποία προκαλεί ανορεξία, δυσκινησία γαστρικής εξόδου και αδιάκοπο σπλαχνικό πόνο ⁴⁷.

Εξαιτίας της μη ειδικής και ήπιας συμπτωματολογίας στα αρχικά στάδια, η πλειονότητα των ασθενών διαγιγνώσκεται είτε με προχωρημένη νόσο που έχει επεκταθεί σε απομακρυσμένες περιοχές (40–50%) είτε με τοπικά προχωρημένο, μη εξαιρεσιμο καρκίνο του παγκρέατος (LAPC), λόγω εκτεταμένης εμπλοκής μεγάλων αγγειακών δομών (30–40%)⁴⁸. Το τοπικά προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος αφορά ασθενείς για τους οποίους κατά την αρχική διάγνωση καθίσταται ανέφικτη η χειρουργική επέμβαση, χωρίς όμως να υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Σύμφωνα με τα κριτήρια του NCCN, ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος του παγκρέατος χαρακτηρίζεται από σχέση του με τις αγγειακές δομές όπως να καταλαμβάνει σε ποσοστό μεγαλύτερο του 180° της ηπατικής αρτηρίας, της άνω μεσεντέριας αρτηρίας, της κοιλιακής αρτηρίας ή τη διμερή στένωση ή απόφραξη, εκτεινόμενη πέρα από το κατώτερο όριο του δωδεκαδακτύλου της πυλαίας και της άνω μεσεντέριας φλέβας σε βαθμό που καθιστά αδύνατη τη χειρουργική ανακατασκευή^{35,49}.

Η πολλαπλασιαστική 5ετής επιβίωση των ασθενών κυμαίνεται από 7 έως 13,6 % ⁵⁰, με άλλα λόγια, περίπου μόνο ένας στους οκτώ ασθενείς θα επιβιώσουν περισσότερο από 5 χρόνια. Δυστυχώς όμως ενώ η χειρουργική προσφέρει τη μόνη πιθανότητα θεραπείας, μόνο το 15 με 20% των περιπτώσεων είναι δυνητικά χειρουργήσιμη κατά την παρουσίαση του καρκίνου.

3.2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία στοχεύει στην αναλυτική διερεύνηση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος (LAPC), με έμφαση στη θεραπευτική αξία της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (IORT) ως μέρος της πολυτροπικής και εξατομικευμένης αντιμετώπισης της νόσου για κάθε ασθενή. Η μελέτη αποσκοπεί στην αξιολόγηση των κριτηρίων εξαιρεσιμότητας, των θεραπευτικών στρατηγικών και της πρόγνωσης των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος, με σκοπό την ανάδειξη της σημασίας της στοχευμένης ακτινοθεραπείας στη βελτίωση των ογκολογικών αποτελεσμάτων.

3.3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΠΗΓΩΝ

Για τη σύνταξη της παρούσας ανασκόπησης, ακολουθήθηκε συστηματική προσέγγιση στην αναζήτηση της βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση των σχετικών μελετών πραγματοποιήθηκε σε αξιόπιστες και αναγνωρισμένες επιστημονικές βάσεις δεδομένων, όπως το PubMed, το Cochrane Library και το Google Scholar, προκειμένου να εντοπιστούν πρόσφατες και έγκυρες πηγές που αφορούν τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος, τις θεραπευτικές επιλογές και συγκεκριμένα τη χρήση της IORT. Προτιμήθηκαν μελέτες δημοσιευμένες περίπου την τελευταία δεκαετία (2013-σήμερα), εκτός από θεμελιώδεις μελέτες που εξακολουθούν να θεωρούνται σημαντικές καθώς και πηγές με πλήρη πρόσβαση στα δεδομένα και όχι μόνο στις περιλήψεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΉ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (IORT): ΤΕΧΝΙΚΉ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (IORT) είναι μια μέθοδος που επιτρέπει την ακτινοβολήση όγκων ή ιστών που δυνητικά φιλοξενούν κακοήγη κύτταρα τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης. Θεωρητικά επιτρέπει τη χορήγηση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας σε περιοχές κακοήθειας που εκτίθενται τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης. Ταυτόχρονα, η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία επιτρέπει τη μείωση της έκθεσης σε ακτινοβολία των ραδιοευαίσθητων φυσιολογικών ιστών στην περιοχή του όγκου. Οι φυσιολογικοί ιστοί μπορεί να κινητοποιηθούν χειρουργικά έξω από τον όγκο ακτινοβολίας ή μπορεί να λειτουργήσουν άμεσα θωρακισμένοι. Ως εκ τούτου, η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία επιτρέπει τη χορήγηση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας, ενώ μειώνει τον κίνδυνο τοξικότητας που σχετίζεται με την ακτινοβολία.

Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία πολλών τύπων καρκίνου. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για καρκίνους που είναι δύσκολο να αφαιρεθούν εντελώς κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, για καρκίνους που βρίσκονται κοντά σε ευαίσθητες δομές και όργανα (όπως για παράδειγμα στην πύελο και την κοιλιά) και σε περιοχές όπου ο καρκίνος έχει επανέλθει μετά από άλλη θεραπεία. Έχει δημιουργηθεί σημαντικό ενδιαφέρον ως πιθανή θεραπευτική μέθοδος στη θεραπεία του παγκρεατικού καρκίνου, εξαιτίας της γενικά χαμηλής ανοχής της συμβατικής ακτινοθεραπείας από ασθενείς με καρκίνωμα του παγκρέατος.

4.10 ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΛΑΝΟ

Όπως είναι πλέον γνωστό, η χειρουργική επέμβαση για τον παγκρεατικό καρκίνο αποτελεί τη μόνη διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή για τον ασθενή, οδηγώντας σε πλήρη εξάλειψη της νόσου. Όμως, παρά τη χειρουργική αντιμετώπιση, οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν τοπική υποτροπή ή εμφανίζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις, περιορίζοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της επέμβασης - ως μόνου θεραπευτικού μέσου - αφού χωρίς επικουρική θεραπεία οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος έχουν μέσο όρο επιβίωσης 5-10 μηνών, ενώ η πενταετής επιβίωση είναι κοντά στο μηδέν^{51,52}. Αυτή η δυσμενής πρόγνωση παρά τη χειρουργική εκτομή του όγκου, απαντάται στη μικροσκοπική διασπορά του όγκου, δηλαδή στη διασπορά καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένους λεμφαδένες, στην περινευρική διήθηση καθώς και στη διήθηση των αγγειακών δομών που περιορίζουν την επίτευξη ριζικής εκτομής^{53,54}.



Εικόνα 4: Εφαρμογή της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (Πηγή: Krempien&Roeder, 2017)

Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία επιτρέπει τη χορήγηση μιας μοναδικής κλασματικής ακτινοβολίας σε υψηλές δόσεις κατά τη διάρκεια μίας χειρουργικής επέμβασης. Εφαρμόζεται διεγχειρητικά, μετά από πλήρη μακροσκοπική εκτομή του όγκου ή σε περίπτωση υπολειμματικής νόσου που η εξαίρεση δεν ήταν δυνατή στο σύνολό της. Δύο είναι οι βασικές μέθοδοι που εφαρμόζονται για τον καρκίνο του παγκρέατος: η χρήση ηλεκτρονίων και η βραχυθεραπεία υψηλής δόσης (HDR-brachytherapy). Οι εν λόγω τεχνικές χρησιμοποιούνται ως ενισχυτική θεραπεία είτε μετά από προεγχειρητική εξωτερική ακτινοθεραπεία, είτε πριν από τη μετεγχειρητική εξωτερική ακτινοθεραπεία. Η μόνη περίπτωση στην οποία χρησιμοποιείται αποκλειστικά η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία, είναι σε περιπτώσεις υποτροπής έπειτα από προηγούμενη ακτινοβολήση, όπου η εξωτερική ακτινοθεραπεία δεν είναι εφικτή⁵⁵. Τα περισσότερα ιδρύματα που παρέχουν τη διεγχειρητική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιούν ακτινοβολία δέσμης ηλεκτρονίων για να περιορίσουν τη δόση ακτινοβολίας σε ραδιοευαίσθητες φυσιολογικές δομές, οι οποίες μπορεί να βρίσκονται κάτω από περιοχές του όγκου που ακτινοβολούνται. Η ακτινοβολία ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας από έναν γραμμικό επιταχυντή έχει μια απότομη πτώση δόσης στα βάθη των ιστών, που καθορίζεται με ακρίβεια από την ενέργεια των ηλεκτρονίων. Η ακτινοβολία ακτίνων X και φωτονίων, λόγω της βαθιάς διείσδυσης στον ιστό και της επακόλουθης πιθανότητας χορήγησης απαράδεκτα

υψηλής δόσης σε ιστούς βαθιά στον όγκο, δεν ταιριάζουν καλά σε εγχειρητικές εφαρμογές, αλλά χρησιμοποιούνται στη διαδικασία της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας.

Οι τεχνικές της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας επιτρέπουν τη χορήγηση υψηλών δόσεων ακτινοθεραπείας, ενώ αποκλείουν μέρος ή το σύνολο των κοντινών δοσο-περιοριστικών ευαίσθητων δομών. Επομένως, η αποτελεσματική δόση ακτινοβολίας αυξάνεται και ο τοπικός έλεγχος του όγκου δυνητικά βελτιώνεται. Αυτό ισχύει στην περίπτωση του καρκίνου του παγκρέατος επειδή τα ποσοστά της τοπικής αποτυχίας είναι τόσο υψηλά όσο 50-80% σε ασθενείς με εκτομή και τοπικά προχωρημένη νόσο⁵⁴. Στον καρκίνο του παγκρέατος, η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία έχει προσφερθεί για μη εξαιρεσίμους όγκους, παρέχοντας τοπικό έλεγχο του όγκου και ανακούφιση του πόνου και για εξαιρεσίμους όγκους σε μια προσπάθεια βελτίωσης του τοπικού ελέγχου και της επιβίωσης⁴⁷.

4.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η σκοπιμότητα της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στη θεραπεία του καρκίνου αναφέρθηκε ήδη από το 1905 από τους Comas και Prio⁵⁶. Αναπτύχθηκε και εξερευνήθηκε το χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970-1980 στην Ιαπωνία σε ασθενείς με διάφορες προχωρημένες κακοήθειες. Οι πρώτες αναφορές πρότειναν ότι η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία θα μπορούσε να προσφέρει κλινικό όφελος τόσο στον έλεγχο της νόσου, όσο και στην επιβίωση επιλεγμένων ασθενών⁵⁷. Οι αρχικές μελέτες διεξήχθησαν στο Πανεπιστήμιο του Κιότο. Σε αυτές τις πρώιμες μελέτες η εκτομή ακολουθήθηκε από δόσεις διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας 25–30 Gy⁵⁸. Η χρήση της εγχειρητικής ακτινοθεραπείας εξαπλώθηκε ως μέθοδος διερεύνησης σε όλη την Ιαπωνία και σε πολλά ιδρύματα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής στις αρχές του 1980. Ορισμένα ευρωπαϊκά κέντρα ξεκίνησαν ανάλογες μελέτες στα τέλη της δεκαετίας του 1980. Οι Nishimura et al. 1997 ανέφεραν βελτίωση στην επιβίωση και την ανακούφιση από τον πόνο σε μια σειρά ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος που έλαβαν θεραπεία με δόσεις διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας 20-40 Gy σε σύγκριση με το δείγμα ελέγχου⁵⁹. Αυτές οι μελέτες προκάλεσαν περαιτέρω έρευνες, όπου οι Shipley WU, Wood WC, Tepper JE, et al. 1980, χορήγησαν 20 Gy διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο σε συνδυασμό με EBRT, όπου η μέση επιβίωση ήταν 16,5 μήνες με περίπου το 50% των ασθενών να επιτυγχάνουν ανακούφιση από τον πόνο⁶⁰. Οι Roldan et al. 1988 αξιολόγησαν αναδρομικά 159 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μεταξύ 1974 και 1985 με διεγχειρητική

ακτινοθεραπεία επιπλέον της μετεγχειρητικής EBRT⁶¹. Ο τοπικός έλεγχος βελτιώθηκε αυξάνοντας το χρονικό διάστημα από 1 έως και 2 έτη, αλλά δεν βελτιώθηκε η συνολική επιβίωση.

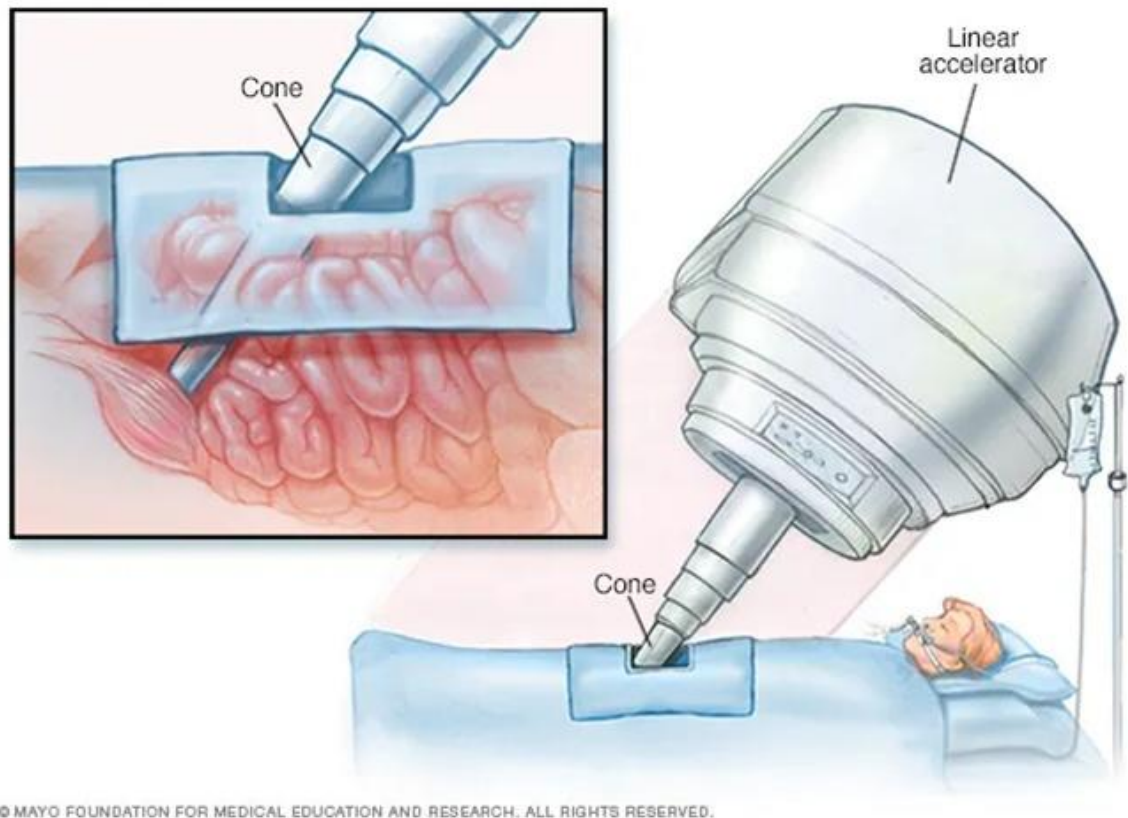
Αν και πρέπει να θεωρηθεί μια πειραματική θεραπευτική προσέγγιση, η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται σήμερα παγκοσμίως σε περισσότερα από 250 ιδρύματα και η συσσωρευμένη κλινική εμπειρία με τη χρήση της υπερβαίνει τους 5000 ασθενείς με κακοήθειες σε διάφορα σημεία⁴⁷.

4.3 Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ

Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει την παροχή ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια των χειρουργικών διαδικασιών απευθείας σε εκτεθειμένους ιστούς, προσφέροντας την ευκαιρία να χορηγηθούν υψηλές δόσεις ακτινοβολίας σε περιοχές νεοπλασματικής προσβολής, ενισχύοντας έτσι την ευκαιρία για τοπικό έλεγχο του όγκου, ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με την ακτινοβολία με τον περιορισμό της δόσης στους ακτινοευαίσθητους φυσιολογικούς ιστούς, που τον περιβάλλουν, οι οποίοι μπορεί να θωρακιστούν φυσικά ή να εκτοπιστούν χειρουργικά από τον όγκο της θεραπείας με ακτινοβολία⁴⁷.

Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει μεθόδους για την παροχή μέγιστων δόσεων ακτινοβολίας σε περιοχές που κινδυνεύουν να ευδοκιμήσουν νεοπλασματικά κύτταρα, ενώ ταυτόχρονα επιχειρείται να προφυλαχθούν οι φυσιολογικοί ιστοί στην περιοχή από δυνητικά επιβλαβή έκθεση σε ακτινοβολία. Χορηγείται ως ενιαίο κλάσμα ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, με χειρουργική έκθεση του όγκου και με προσπάθειες φυσικής μετατόπισης ή προστασίας των φυσιολογικών ιστών από τον χορηγούμενο όγκο ακτινοβολίας. Τα νοσηλευτικά ιδρύματα που διενεργούν διεγχειρητική ακτινοθεραπεία έχουν ξεχωριστές αίθουσες χειρουργείου και ακτινοθεραπείας, που απαιτούν τη μεταφορά των ασθενών ώστε να γίνουν όλες οι φάσεις της θεραπείας. Δηλαδή, ο ασθενής που υποβάλλεται σε διεγχειρητική ακτινοθεραπεία αρχικά διερευνάται στο χειρουργείο, με κατάλληλη εκτομή όγκου και έκθεση ιστών που πιθανά κινδυνεύουν να περιέχουν υπολειπόμενο όγκο. Μετά την εκτομή του όγκου και την οριοθέτηση των περιοχών που πρόκειται να ακτινοβοληθούν, η χειρουργική τομή κλείνει προσωρινά για να προστατευθεί από πιθανή μόλυνση. Ενώ διατηρείται η αναισθησία, ο ασθενής μεταφέρεται στην αίθουσα ακτινοθεραπείας, όπου η τομή ανοίγει ξανά και ορίζεται το πεδίο ακτινοβολίας. Ο όγκος ακτινοβολείται με μια

διαδικασία που συνήθως απαιτεί λιγότερο από πέντε λεπτά, ενώ ο ασθενής παρακολουθείται εξ αποστάσεως ηλεκτρονικά. Κατά τη διάρκεια της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, η ακτινοβολία καθοδηγείται ακριβώς στο επιθυμητό σημείο (βλέπε εικόνα 5). Η δόση της μπορεί να είναι υψηλότερη απ' ό,τι αυτή της απλής θεραπείας με ακτινοβολία.



Εικόνα 5: Εφαρμογή της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σχηματικά (Φωτογραφία MayoFoundation, Πηγή: CraneCH, BeddarAS, EvansDB., 2003)

Στη συνέχεια, μετά την ακτινοβολία, το υπόλοιπο χειρουργείο διεξάγεται στην αίθουσα ακτινοθεραπείας για το κλείσιμο της τομής. Σε περίπτωση που απαιτείται εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση (π.χ. ανακατασκευή του γαστρεντερικού σωλήνα), ο ασθενής μεταφέρεται πίσω στο χειρουργείο για την ολοκλήρωση της εγχειρητικής διαδικασίας. Ορισμένα ιδρύματα διαθέτουν ειδική αίθουσα διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, όπου γίνεται συνδυασμός χειρουργείου και ακτινοθεραπείας, η οποία απλοποιεί την διαδικασία.

Το αποστειρωμένο πεδίο επιβάλλεται να είναι εγγυημένο σε όλα τα στάδια που διαρκεί η διαδικασία της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Πριν από την ακτινοβολήση, οι αποστειρωμένες κουρτίνες θα πρέπει να καλύπτουν το χειρουργικό κρεβάτι και το τμήμα του ρυθμιστή μέσα και κοντά στο χειρουργικό κρεβάτι. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια

παροχέτευση αναρρόφησης μπορεί να είναι χρήσιμη για την αποφυγή αιμορραγίας έξω από το χειρουργικό κρεβάτι. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά μέσω κάμερας κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης και οι ζωτικές παράμετροι θα πρέπει να παρακολουθούνται και να είναι ορατές έξω από το χειρουργείο. Σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, η ακτινοβολήση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και οι νοσηλευτές, οι αναισθησιολόγοι και οι χειρουργοί θα πρέπει να είναι έτοιμοι να εισέλθουν στο χειρουργείο οποιαδήποτε στιγμή αμέσως μετά τη διακοπή της ακτινοβολήσης⁶². Αφού ολοκληρωθεί η θεραπεία, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην αφαίρεση του απλικατέρ, προκειμένου να αποφευχθεί ο τραυματισμός των γύρω ιστών και η πιθανή αιμορραγία. Σε περίπτωση αιμορραγίας κατά την ακτινοβολήση, θα πρέπει πρώτα να αναρροφηθεί το αίμα, προκειμένου να απεικονιστεί καθαρά το άκρο του εργαλείου σε επαφή με τους ιστούς του ασθενούς και να επιτραπεί ένας ασφαλής ελιγμός. Η αφαίρεση του απλικατέρ μπορεί να γίνει από τον χειρουργό ή από τον ακτινολόγο ογκολόγο⁶². Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε διεγχειρητική ακτινοθεραπεία με ηλεκτρόνια (IOeRT) για όγκους του παγκρέατος απαιτούν ενδελεχή φροντίδα, όπως μετά από κάθε άλλη χειρουργική επέμβαση για όγκους του παγκρέατος. Όλες οι ζωτικές και κλινικές παράμετροι θα πρέπει να παρακολουθούνται τις ημέρες μετά τη διαδικασία και θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στις εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών και ηπατικών λειτουργιών, των κινήσεων του εντέρου και της εμφάνισης νέων συμπτωμάτων και σημείων.

Μετά τη διαδικασία η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία είτε μόνη της ή σε συνδυασμό με χειρουργική εκτομή, ο ασθενής μπορεί να λάβει περαιτέρω θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της μετεγχειρητικής ακτινοβολίας RT και επικουρικής συστηματικής θεραπείας (χημειοθεραπεία, κ.ά). Επομένως, το πρόγραμμα παρακολούθησης ξεκινά μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και συνήθως δεν διαφέρει ουσιαστικά από αυτό του καρκίνου του παγκρέατος που αντιμετωπίζεται χωρίς τη διεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια των απεικονιστικών εξετάσεων, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε οποιονδήποτε ιστό εμπλέκεται δυναμικά στον όγκο της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, όπως το δωδεκαδάκτυλο και τα κύρια αγγεία.

Η εγχειρητική ακτινοθεραπεία ορίζεται ως η εφαρμογή ενός μόνο κλάσματος υψηλής δόσης ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης. Ο όγκος στόχος είναι συνήθως το σώμα του όγκου μετά από την ολική εκτομή ή η εναπομένουσα μακροχρόνια υπολειπόμενη νόσος εάν η εκτομή δεν ήταν (πλήρως) δυνατή. Χρησιμοποιείται συνήθως ως ενίσχυση μετά την προεγχειρητική ή πριν από την μετεγχειρητική EBRT. Η χρήση μόνο της

διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας θα πρέπει να περιορίζεται σε καταστάσεις χωρίς δυνατότητα για EBRT (για παράδειγμα υποτροπή μετά από προηγούμενη ακτινοβολία⁶³). Μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, ο όγκος-στόχος ορίζεται από τον ογκολόγο σε συνεννόηση με τον θεράποντα χειρουργό.

Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε ως στρατηγική ενίσχυσης (ενσωματωμένη για μια προσέγγιση πολλαπλών τρόπων κλιμάκωσης δόσης) ή ως μοναδική μορφή ακτινοθεραπείας (RT) εντοπισμένου καρκίνου που δε μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά, οριακά εξαιρεσιμο ή μετά τη χειρουργική εκτομή του καρκίνου του παγκρέατος. Σε αυτήν την οδηγία, η ομάδα εργασίας ESTRO Task Force αναφέρει συστάσεις για τη διενέργεια διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η εκτομή καρκίνου του παγκρέατος, που στοχεύουν στον καθορισμό των κλινικών ενδείξεων, της επιλογής ασθενών και των τεχνικών πτυχών σε ένα διεπιστημονικό περιβάλλον, προκειμένου να τυποποιηθούν οι τρόποι θεραπείας σε κέντρα που χρησιμοποιούν ήδη τη διεγχειρητική ακτινοθεραπεία και να βοηθήσουν τα ιδρύματα που σκοπεύουν να ξεκινήσουν⁶².

4.4 ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Τεχνικά, δύο κύριες προσεγγίσεις χρησιμοποιούνται για θεραπείες IORT του καρκίνου του παγκρέατος: ηλεκτρόνια και HDR-βραχυθεραπεία⁶³. Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται είτε απευθείας σε ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος, είτε στο σώμα του όγκου μετά την αφαίρεση αυτού⁶⁴.

4.4.1 ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟ ΚΑΡΚΙΩΜΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία στο καρκίνωμα του παγκρέατος από τις αρχικές έρευνες της έχει θεωρηθεί ως μια πιθανή προσέγγιση για τη θεραπεία του καρκίνου. Δεδομένου ότι υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας μπορούν να χορηγηθούν στο πάγκρεας από αυτές που επιτυγχάνονται με τις συμβατικές τεχνικές, η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία θεωρητικά θα μπορούσε να ελέγχει τοπικά τις κακοήθειες της νόσου.

Ιστορικά, ξεκινώντας από τις πρώιμες εμπειρίες θα φανεί ότι περιελάμβαναν εξετάσεις της σκοπιμότητας της θεραπείας προχωρημένων κακοηθειών του παγκρέατος και της επακόλουθης επίδρασης στον έλεγχο της νόσου. Με βάση τις αρχικές εμπειρίες, πολλοί ερευνητές θεώρησαν ότι υπήρχαν καλές προοπτικές για ένα πιθανό όφελος της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του παγκρέατος. Διάφορα ιδρύματα συσώρευσαν

πληροφορίες προσπαθώντας να καθορίσουν τον θεραπευτικό ρόλο της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του παγκρέατος, τόσο σε τοπικά προχωρημένα όσο και σε τοπικά περιορισμένα στάδια. Αν και λίγες μελέτες αντιπροσώπευαν προοπτικά ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές οι οποίες, από τη φύση τους, καθορίζουν επακριβώς την αξία οποιασδήποτε νέας θεραπείας σε σύγκριση με το πρότυπο, διάφορες κλινικές σειρές ήταν επαρκείς για να εξαχθούν αρκετά προσωρινά συμπεράσματα σχετικά με την εφαρμογή και τη χρησιμότητα της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στο καρκίνωμα του παγκρέατος.

Μια πρώιμη πιλοτική σειρά αναφέρθηκε από τον Godson (1978) στην οποία 19 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος έλαβαν διεγχειρητική ακτινοθεραπεία, όπου δεν υπήρχαν εμφανείς τοξικότητες που να σχετίζονται με την τεχνική, αν και κανένας ασθενής δεν επέζησε αρκετά για να υποδηλώσει κάποιο θεραπευτικό όφελος. Μια έρευνα με μεγαλύτερο δείγμα (108 ασθενείς) με τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό παγκρεατικό καρκίνο δεν έδειξε επιπλοκές που να σχετίζονται με τη θεραπεία αυτή. Η μέση επιβίωση για τη συνολική ομάδα ήταν 6 μήνες⁶⁵. Ένα σημαντικό ποσοστό των πρώιμων κλινικών εμπειριών με διεγχειρητική ακτινοθεραπεία ως θεραπεία τοπικά προχωρημένου μη εξαιρέσιμου καρκίνου του παγκρέατος συσσωρεύτηκε στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης (MGH). Η αρχική σειρά που αναφέρθηκε από το MGH περιελάμβανε 15 ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος⁶⁶. Σε όλους τους ασθενείς αποδείχθηκε με λαπαροτομία ότι είχαν τοπικά μη εξαιρεσιμη νόσο και δεν είχαν σπλαχνικές ή περιτοναϊκές μεταστάσεις. Οι ασθενείς έλαβαν διεγχειρητική ακτινοθεραπεία στον πρωτοπαθή όγκο σε δόσεις 15-20 Gy και έλαβαν επίσης συμβατική εξωτερική ακτινοθεραπεία 45-50 Gy στην άνω κοιλιακή χώρα, συχνά με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία. Η παρατηρούμενη διάμεση επιβίωση των 17 μηνών ήταν περίπου διπλάσια από την αναμενόμενη επιβίωση για μια παρόμοια ομάδα ασθενών που υποβλήθηκε σε θεραπεία με συμβατική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με διεγχειρητική ακτινοθεραπεία φάνηκε να έχουν τοπικό έλεγχο της πρωτοπαθούς βλάβης, χωρίς αποδεδειγμένα στοιχεία τοπικής εξέλιξης κατά την περίοδο παρακολούθησης. Το MGH αντιμετώπισε επιπλέον ασθενείς και ανέφερε παρόμοια μέση επιβίωση 17 μηνών⁶⁷. Ωστόσο, παρατηρήθηκε πτώση στη μέση επιβίωση στους 12 μήνες, καθώς το MGH άρχισε να συσσωρεύει μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών με ανεγχείρητο καρκίνο του παγκρέατος, πιθανώς με αυτόν τον τρόπο θεραπείας της ομάδας ασθενών που ήταν λιγότερο επιλεγμένη, αλλά πιο αντιπροσωπευτική των ασθενών με τον εν λόγω καρκίνο στο σύνολό τους. Οι πρώιμες εμπειρίες με διεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε ανεγχείρητο καρκίνο του παγκρέατος συσσωρεύτηκαν στην κλινική Mayo⁶⁸. Σαράντα τέσσερις ασθενείς

με τοπικά ανεγχείρητο καρκίνο του παγκρέατος και χωρίς εμφανείς απομακρυσμένες μεταστάσεις έλαβαν 20 Gy διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στην πρωτοπαθή βλάβη και 45-50 Gy κλασματοποιημένη εξωτερική ακτινοθεραπεία. Η συνολική μέση επιβίωση ήταν 11 μήνες, σε σύγκριση με μια μέση επιβίωση 9 μηνών που αναμένεται για μια παρόμοια ομάδα που αντιμετωπίζεται συμβατικά.

Σε μια προσπάθεια να εξεταστεί κριτικά ο πιθανός ρόλος της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στη θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητο καρκίνο του παγκρέατος, διεξήχθη μια πολυϊδρυματική δοκιμή φάσης I-II από την Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Πενήντα ένας ασθενείς με τοπικά ανεγχείρητο αλλά μη μεταστατικό παγκρεατικό καρκίνο υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία με τη χορήγηση διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (17-22 Gy) στο πρωτοπαθές, όπου έγινε και μετεγχειρητική εξωτερική ακτινοθεραπεία (50 Gy) με ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας (5-φθοροουρακίλη). Η μέση επιβίωση ήταν 9 μήνες, με διετή επιβίωση 6%⁶⁹. Δεν προέκυψαν στοιχεία για οποιαδήποτε ουσιαστική παράταση της επιβίωσης που να σχετίζεται με τη χορήγηση διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, αλλά σημειώθηκε έλεγχος του σπλαχνικού πόνου.

4.4.2 ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΕΚΤΟΜΗ

Λόγω της χειρουργικής πολυπλοκότητας που σχετίζεται με τις εκτομές του παγκρέατος, ορισμένοι ερευνητές στα πρώιμα αναπτυξιακά στάδια της διεγχειρητικής ακτινοβολίας εξέφρασαν την ανησυχία ότι η προσθήκη της στην παγκρεατεκτομή θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη ή απροσδόκητη τοξικότητα. Ωστόσο, η τεχνική σκοπιμότητα της χρήσης της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με παγκρεατικές εκτομές για καρκίνο αποδείχθηκε το 1983 στο Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (NCI), όπου ένας ασθενής με προχωρημένο καρκίνο αναφέρθηκε ότι ήταν απαλλαγμένος από νόσο για περισσότερους από 19 μήνες⁷⁰. Για τους εξαιρετικούς καρκίνους του παγκρέατος, διαθέσιμες μελέτες δείχνουν ότι ο συνδυασμός διεγχειρητικής ακτινοβολίας με παγκρεατεκτομή είναι εφικτός και δεν οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα ή θνησιμότητα σε σύγκριση με τη χειρουργική εκτομή μόνο, ενισχύοντας σταθερά τον τοπικό έλεγχο του όγκου.

Η πρόσβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα γίνεται μέσω μιας διαμήκουσ μεσαίας τομής ή μιας αμφοτερόπλευρης υποπλεύριας τομής. Κατά την εισχώρηση στην κοιλιακή κοιλότητα, όλα τα ενδοκοιλιακά όργανα και οι περιτοναϊκές επιφάνειες επιθεωρούνται προσεκτικά και ψηλαφούνται για να αποκλειστεί η μετάσταση της νόσου σε άλλα σημεία. Οποιοσδήποτε ύποπτες βλάβες θα πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία και να αποστέλλονται για εξέταση, καθώς η παρουσία απομακρυσμένης μετάστασης αποτελεί περιορισμό για μια προσέγγιση με ριζική πρόθεση. Σε περίπτωση απομακρυσμένων μεταστάσεων, η χειρουργική επέμβαση είναι πολύτιμη για την απάλυνση και μετριασμό των συμπτωμάτων (ανακούφιση του κοιλιακού πόνου), την παράκαμψη του χολικού πεπτικού και τη σταθεροποίηση της τοπικής νόσου. Οι χειρουργικοί ελιγμοί στοχεύουν στη διασφάλιση άμεσης πρόσβασης της δέσμης ακτινοβολίας στην πρωτοπαθή βλάβη, με προσωρινή τοποθέτηση του στομάχου, του εγκάρσιου παχέος εντέρου και του δωδεκαδακτύλου εκτός του όγκου στόχου.

Λόγω της πολυπλοκότητας της χορήγησης διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση παγκρέατος, άργησε να συσσωρευτεί η γνώση και η εμπειρία. Το Πανεπιστήμιο του Κιότο διερεύνησε τη χρήση της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με παγκρεατική εκτομή⁷¹. Είκοσι τρεις ασθενείς υποβλήθηκαν σε παγκρεατεκτομή με εντοπισμένο καρκίνο και χορηγήθηκε διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (25-30 Gy) κατά την εκτομή. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν επιπλέον συμβατική εξωτερική ακτινοθεραπεία προ ή μετεγχειρητικά (συνολική δόση EBRT 60-70 Gy), όπου η πενταετής επιβίωση ανήλθε στο 19%. Δεκαοκτώ ασθενείς είχαν εκτομές οι οποίες θεωρήθηκαν μη θεραπευόμενες λόγω μετάστασης της νόσου. Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγήθηκε διεγχειρητική ακτινοθεραπεία και EBRT επιπλέον της εκτομής των πρωτοπαθών όγκων. Οι ασθενείς που έλαβαν διεγχειρητική ακτινοθεραπεία είχαν μέση επιβίωση 14 μήνες, σημαντικά μεγαλύτερο διάστημα από τη μέση επιβίωση των 4 μηνών συγκριτικά με άλλους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη θεραπευτική εκτομή και που δεν τους χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

5. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Ο στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να ενημερώσει και να σχολιάσει τη διεγχειρητική ακτινοθεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος στην επιστημονική κοινότητα. Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική διαδικασία που δύναται να χορηγηθεί χωρίς τον κίνδυνο πρόσθετης νοσηρότητας ή θνησιμότητας, και έχει οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση του τοπικού ελέγχου⁷². Ωστόσο, άλλες αναφορές πρότειναν ότι συσχετίστηκε με πιο σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές και δεν συσχετίστηκε με συνολικά αυξημένη επιβίωση^{73,74}. Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (IORT) είναι μια πολυεπιστημονική ογκολογική δραστηριότητα που απαιτεί στενή συνεργασία των μελών της ομάδας, χρησιμοποιώντας βέλτιστα εργαλεία και τεχνικές.

Τα αποτελέσματα σε επίπεδο επιβίωσης. Οι Jin et al. 2020 με αναλύσεις δύο υποομάδων δημοσιευμένων ερευνών σχετικά με τα αποτελέσματα της χρήσης ή μη διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας έδειξαν σταθερά αποτελέσματα που ευνόησαν την ομάδα με χρήση της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας έναντι της ομάδας μη χρήσης διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο και διεγχειρητική ακτινοθεραπεία είχαν μεγαλύτερο μέσο όρο επιβίωσης (MST) από εκείνους που είχαν μόνο χειρουργική επέμβαση και οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο, διεγχειρητική ακτινοθεραπεία, εξωτερική ακτινοβολία (EBRT) και χημειοθεραπεία (CHT) είχαν σημαντικά μεγαλύτερο μέσο όρο επιβίωσης από εκείνους που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο, εξωτερική ακτινοβολία (EBRT) και χημειοθεραπεία (CHT) χωρίς διεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Επιπλέον, επτά μελέτες εξ αυτών ανέφεραν περιπτώσεις συνολικής θνησιμότητας. Η μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν έδειξε σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ των ατόμων των ομάδων που υποβλήθηκαν σε διεγχειρητική ακτινοθεραπεία και αυτών που δεν υποβλήθηκαν σε διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (4,3% έναντι 4,0%) με μικρή ετερογένεια στις δυο υποομάδες.

Τα αποτελέσματα σε επίπεδο τοπικού ελέγχου της νόσου. Η μετεγχειρητική τοπική υποτροπή (LR) φαίνεται να είναι η πιο συχνή αποτυχία και σχετίζεται στενά με το ποσοστό

επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος⁷⁵. Σε οκτώ μελέτες διερευνήθηκε από τους Jin et al. 2020, όπου η μετα-ανάλυσή τους έδειξε ότι η εφαρμογή της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση θα μπορούσε να μειώσει το ποσοστό της μετεγχειρητικής τοπικής υποτροπής και να αυξήσει τον τοπικό έλεγχο της νόσου. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα έδειξαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο υποτροπής της νόσου, όταν σχετίζεται με τη διεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Τα αποτελέσματα στις δύο υποομάδες ήταν συνεπή, χωρίς ιδιαίτερη ετερογένεια στις δύο υποομάδες.

Τα αποτελέσματα σε επίπεδο ποιότητας ζωής

Η μακροχρόνια επιβίωση και ο έλεγχος της νόσου μπορούν να επιτευχθούν σε ένα ικανοποιητικό ποσοστό σε καλά επιλεγμένους ασθενείς με τοπικά μη εκτομή καρκίνου του παγκρέατος. Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία, ως μέρος ενός σχεδίου θεραπείας πολλαπλών τρόπων για τον καρκίνο του παγκρέατος, είτε τοπικά προχωρημένου είτε χωρίς εκτομή, έχει αποδειχθεί ότι προάγει υψηλό τοπικό έλεγχο στη θέση του πρωτοπαθούς όγκου χωρίς σημαντική αύξηση της τοξικότητας της θεραπείας. Με την πρόοδο στην ικανότητα της συστημικής θεραπείας για τη θεραπεία κρυφών συστηματικών μεταστάσεων, η σημασία του διαρκούς μακροπρόθεσμου τοπικού και περιφερειακού ελέγχου παρουσιάζει αυξανόμενο ενδιαφέρον, συμπεριλαμβανομένης της επέκτασης των ενδείξεων για τη διεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

5.1 ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ακτινοθεραπεία είναι μια κύρια μέθοδος θεραπείας για τον καρκίνο του παγκρέατος. Ωστόσο, επειδή το πάγκρεας είναι ένα οπισθοπεριτοναϊκό όργανο και περιβάλλεται από φυσιολογικούς ιστούς όπως το ήπαρ και το έντερο, είναι δύσκολο να αυξηθεί η δόση μόνο με εξωτερική ακτινοβολία και να επιτευχθεί ικανοποιητική αποτελεσματικότητα⁷⁶. Η ακτινοθεραπεία μερικές φορές έχει ανακουφιστικό όφελος στη βελτίωση του σπλαχνικού πόνου και στη σταθεροποίηση του μεγέθους της μάζας του πρωτοπαθούς όγκου μέσα στο πάγκρεας. Κατά συνέπεια, η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται με μεγάλη τακτικότητα στη διαχείριση του προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος. Δυστυχώς, μπορεί να είναι δύσκολο να χορηγηθούν αποτελεσματικά υψηλές δόσεις ακτινοβολίας σε όγκους του παγκρέατος και η συμβατική ακτινοθεραπεία κοιλίας είναι συχνά ανεπαρκώς ανεκτή από εξασθενημένους ασθενείς με τη νόσο.

Η χειρουργική εκτομή είναι επί του παρόντος η μόνη θεραπευτική μέθοδος ικανή να θεραπεύσει τον καρκίνο του παγκρέατος, αν και η μακροχρόνια επιβίωση αναμένεται μόνο σε σχετικά μικρό αριθμό ασθενών. Σε μια ανασκόπηση 2.398 ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτομή, ο Gudjonsson (1987) βρήκε μόνο 3,8% ποσοστό πενταετούς επιβίωσης⁷⁷. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται ευρέως για την προώθηση του τοπικού ελέγχου μιας ποικιλίας κακοηθειών ως συμπλήρωμα στη χειρουργική εκτομή. Σε συνδυασμό με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία με 5-φθοριουρακίλη, η μετεγχειρητική ακτινοβολία μετά από παγκρεατεκτομή έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτομή συγκριτικά με τη χειρουργική επέμβαση μόνο σε πολυϊδρυματικές προοπτικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές⁷⁸. Η τοξικότητα της ακτινοθεραπείας στην άνω κοιλιακή χώρα είναι ωστόσο σημαντική και συχνά είναι ανεπαρκώς ανεκτή, επομένως περιορίζει κάπως τη δυνατότητα εφαρμογής της ακτινοβολίας ρουτίνας για ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή. Το Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης (MGH) συγκέντρωσε μια σειρά από 16 ασθενείς με μη εξαιρεσιμο καρκίνο του παγκρέατος που υποβλήθηκαν σε διεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με συμβατική εξωτερική ακτινοθεραπεία (EBRT). Αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν μια ενθαρρυντική μέση επιβίωση 18 μηνών⁶⁶. Τα πλεονεκτήματα της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας συγκριτικά με την εξωτερική ακτινοθεραπεία είναι σημαντικά, με το κυριότερο να είναι ότι τα γύρω όργανα προστατεύονται από την έκθεση σε υψηλή δόση ακτινοβολίας καθώς επίσης, και ο ακριβής καθορισμός του όγκου-στόχου, πραγματοποιείται υπό άμεση οπτική καθοδήγηση, ελαχιστοποιώντας έτσι τον κίνδυνο λανθασμένης στόχευσης. Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία φαίνεται να είναι μια ιδανική θεραπευτική στρατηγική για τον καρκίνο του παγκρέατος, έχοντας το πλεονέκτημα ότι επιτρέπει τη χορήγηση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας σε μικροσκοπικές περιοχές που διατρέχουν κίνδυνο υποτροπής, σώζοντας με τον τρόπο αυτό κρίσιμα όργανα και μειώνοντας την πιθανότητα πρόκλησης ραδιοτοξικότητας. Αυτή η τεχνική επιτρέπει μια θεωρητική αύξηση του ακτινοθεραπευτικού δείκτη στον όγκο σε σύγκριση με τα παρακείμενα όργανα σε κίνδυνο⁷⁹.

Εκτός από την έκθεση του όγκου σε υψηλή δόση ακτινοβολίας υπό άμεση οπτικοποίηση κατά τη διάρκεια της επέμβασης, η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς οι γειτονικές δομές φυσιολογικών ιστών μπορούν να μετατοπιστούν, βελτιώνοντας με τον τρόπο αυτόν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η τοπική υποτροπή είναι σημαντικά χαμηλότερη όταν η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κλίνης του όγκου μετά την αφαίρεση του όγκου. Έχει αναφερθεί ότι η

διεγχειρητική ακτινοθεραπεία μετά την εκτομή έχει ως αποτέλεσμα μέσο χρόνο επιβίωσης 19,1 μηνών, διετές ποσοστό επιβίωσης 42,1% και διετές τοπικό έλεγχο 83,7%, που είναι καλύτερο από τους προηγούμενους ελέγχους⁸⁰.

5.2 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Με τη χημειοθεραπεία επιτεύχθηκε κάποια σημαντική πρόοδος στη θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος^{81,82}. Λόγω της προόδου αυτής, στην πολυεπιστημονική θεραπεία, η ικανότητα του τοπικού ελέγχου με τη διεγχειρητική ακτινοθεραπεία πλέον της χημειοθεραπείας μπορεί να παίζει αν όχι πρωταγωνιστικό ρόλο, τον πιο σημαντικό στη βελτίωση της επιβίωσης για το συγκεκριμένο είδος καρκίνου. Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας για τον εντοπισμένο καρκίνο του παγκρέατος είναι η χειρουργική εκτομή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία⁸³. Ο χρόνος της χημειοθεραπείας και οι πιθανότητες για χειρουργική επέμβαση εξαρτώνται από την εκτομή του όγκου. Η χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με τη συστηματική χημειοθεραπεία παρέχει μακράν την καλύτερη ευκαιρία για την επίτευξη μακροπρόθεσμης συνολικής επιβίωσης. Ωστόσο, μετά από χειρουργική εκτομή, η πενταετής συνολική επιβίωση εξακολουθεί να είναι μόνο 17%⁸⁴.

5.3 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι γενικά μια αποτελεσματική διαδικασία που μπορεί να γίνει χωρίς τον κίνδυνο πρόσθετης νοσηρότητας ή θνησιμότητας και έχει οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση ιδιαίτερα στον έλεγχο τοπικά⁸⁵. Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες ιατρικές διαδικασίες, υπάρχουν κίνδυνοι και κατά τη διάρκεια της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, η οποία σε γενικές γραμμές είναι συνήθως ασφαλής. Οι πιο συχνές παρενέργειες που εμφανίζονται περιλαμβάνουν: α) προβλήματα με τη χειρουργική τομή, κατά την επούλωσή της, β) ίνωση (τραυματισμός και ουλή στον ιστό γύρω από την περιοχή θεραπείας), γ) νευροπάθεια (νευρική βλάβη), δ) στένωση διόδων στο σώμα κοντά στην περιοχή θεραπείας, ε) συρίγγιο

Σε οκτώ μελέτες διερευνήθηκε από τους Jin et al. 2020 η συσχέτιση μεταξύ διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας και περιστατικών μετεγχειρητικών επιπλοκών. Από την μετα-ανάλυση δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που υποβλήθηκαν σε IORT και μη IORT (41,4 έναντι 40,7%). Οι τύποι των μετεγχειρητικών επιπλοκών περιγράφηκαν λεπτομερώς σε τέσσερις μελέτες εξ' αυτών που περιλάμβανε συνολικά 336 ασθενείς. Η πιο συχνή επιπλοκή

ήταν το παγκρεατικό συρίγγιο, που εμφανίστηκε σε τριάντα τέσσερις (10,1%) από τους 336 ασθενείς, ενώ η δεύτερη και τρίτη συχνότερη επιπλοκή ήταν η καθυστερημένη γαστρική κένωση (7,4%) και οι κοιλιακές λοιμώξεις (6,5%).

Ωστόσο, άλλες αναφορές στη βιβλιογραφία υποστηρίζουν ότι η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία συσχετίστηκε με σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συνολική επιβίωση^{86,87}. Μέχρι σήμερα, η επίδραση της στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα του αφαιρέσιμου καρκίνου στο πάγκρεας δεν έχει πλήρως προσδιοριστεί.

Μετά τη διεγχειρητική ακτινοθεραπεία για όγκους της κεφαλής του παγκρέατος, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος βλάβης του δωδεκαδακτύλου από ακτινοβολία, ακόμη και με αιμορραγία. Σε περίπτωση επίμονου πόνου και αναιμίας με αίμα στα κόπρανα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ιατρικής θεραπείας και ενδοσκόπησης ή/και χειρουργικών επεμβάσεων. Σε περίπτωση μη εκτομής ή μερικής εκτομής βλαβών, θα πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη ο κίνδυνος αιμορραγίας που σχετίζεται με αιμορραγία από αρτηρίες και φλέβες που περικλείονται από τον ιστό όγκου που υφίσταται νέκρωση. Σε περίπτωση σημαντικής αιμορραγίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επανεγχείρησης με στόχο την αιμόσταση όπου είναι δυνατόν⁶². Η παραπομπή και η συμπερίληψη ασθενών με κακοήθειες του παγκρέατος θα είναι σημαντική στις τελικές εκτιμήσεις του συνολικού ρόλου της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στην ολοκληρωμένη θεραπεία του καρκίνου.

5.4 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ

Κάθε τεχνική στην εφαρμογή της συναντά και κάποιους περιορισμούς που άλλοτε είναι ανυπέρβλητοι, άλλοτε σημαντικοί και άλλοτε με το πέρασμα του χρόνου επιλύονται με τη βοήθεια και την εξέλιξη της επιστήμης και της τεχνολογίας. Έτσι λοιπόν, η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό ακτινοθεραπείας και ειδικές αίθουσες, στις οποίες θα τοποθετείται τόσο ο εξοπλισμός, όσο και οι χώροι προετοιμασίας των ασθενών. Επίσης πρόκειται για μια πιο ακριβή μέθοδο από τις άλλες αν συγκριθεί το κόστος με τα ποιοτικά οφέλη της με άλλες τεχνικές, γεγονός που περιορίζει τη γενικότερη χρήση από όλους τους ασθενείς που την έχουν ανάγκη. Οι ανωτέρω απαιτήσεις χρειάζονται μεγάλα ιατρικά κέντρα και νοσοκομεία, τα οποία να είναι σε θέση να την υποστηρίξουν και από την άποψη των εγκαταστάσεων αλλά και από την άποψη του εξειδικευμένου ιατρικού προσωπικού που θα τη χειρίζεται.

Όλοι οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με εντοπισμένο καρκίνο του παγκρέατος πρέπει να αξιολογούνται εκτενώς και να αποφασίζει μια πολυεπιστημονική ομάδα για τον καθορισμό της βέλτιστης στρατηγικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της διερευνητικής λαπαροτομίας και της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας⁸⁸. Οι στρατηγικές για την επιλογή κατάλληλων ασθενών για επιθετική τοπική θεραπεία στο περιβάλλον μη εκτομής θα προχωρήσουν μέσω βελτιώσεων στην απεικόνιση, στους βιοδείκτες και στη γενετική, καθώς και μέσω του χρόνου χορήγησης της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς που επιδέχονται καλύτερα τη διεπιστημονική προσέγγιση, συμπεριλαμβανομένης και της διεγχειρητικής ακτινοβολίας σε μη εκτομή καρκίνου του παγκρέατος, σύμφωνα με τις συστάσεις της ομάδας ESTRO/IORTT/TaskForce/ACROP, θα πρέπει να έχουν καλή κατάσταση απόδοσης (ECOG<2), χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις και μη εξαιρεσιμη επιβεβαίωση κατά τη λαπαροτομία. Η ισχυρότερη σύσταση υπάρχει για ασθενείς με κλινικό στάδιο IA-III βάσει της ταξινόμησης UICCTNM, 2016⁶². Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι υπολειπόμενοι όγκοι δεν μπορούσαν να καλυφθούν επαρκώς με τη διεγχειρητική ακτινοθεραπεία, λόγω της ταχείας μείωσης της δόσης ακτίνων X ή των ηλεκτρονίων. Επιπλέον, πολλές φορές η επιφάνεια του σώματος του όγκου είναι ακανόνιστη, γεγονός που οδηγεί στην πιθανότητα της μη κάλυψης από τον εφαρμοστή ολόκληρου του όγκου. Διαπιστώθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα CA19-9, η μετάσταση στους λεμφαδένες και η στενή εκτομή R0/R1 συσχετίστηκαν σημαντικά με τοπική υποτροπή ακόμη και μετά από διεγχειρητική ακτινοθεραπεία⁸⁹. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η προσθήκη EBRT και νεοεπικουρικής χημειοακτινοθεραπείας στη στρατηγική θεραπείας μπορεί να ξεπεράσει τους περιορισμούς αυτούς, βελτιώνοντας την ογκολογική έκβαση^{90,91}.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα εξακολουθεί να κατατάσσεται ψηλά μεταξύ των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο παγκοσμίως. Παρά τα σημαντικά βήματα προόδου στην προεγχειρητική σταδιοποίηση, στη χειρουργική επέμβαση, στην περιεγχειρητική φροντίδα και στην επικουρική θεραπεία, η επιβίωση εξακολουθεί να είναι δύσκολη. Πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, τη νόσο και τον χειρουργό παίζουν ρόλο στον καθορισμό της τελικής έκβασης του ασθενούς.

6.1 ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Επί του παρόντος, η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία πρέπει να θεωρείται πειραματική θεραπεία. Οι διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες υποδηλώνουν ότι η χρήση της επιτρέπει τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων ακτινοβολίας σε ενδοκοιλιακά σημεία από τις συμβατικές τεχνικές κλασματοποίησης, με μειωμένη τοξικότητα που σχετίζεται με την ακτινοβολία στους περισσότερους φυσιολογικούς ιστούς. Η συνολική δόση που χορηγείται φαίνεται να ενισχύει τον τοπικό έλεγχο, σε σύγκριση με τη συμβατική ακτινοβολία. Έτσι, η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί θεωρητικά να ενισχύσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα για τοπικά επιθετικούς όγκους, όπως το παγκρεατικό καρκίνωμα, που είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν και που είναι δύσκολο να ακτινοβοληθούν με συμβατικά μέσα λόγω της περιορισμένης ανοχής ακτινοβολίας των γύρω φυσιολογικών ιστών. Σε μη εξαιρεσιμους καρκίνους του παγκρέατος, η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τον τοπικό έλεγχο του όγκου χωρίς σημαντικές τοξικότητες, αν και δεν έχει προκύψει κανένα πλεονέκτημα επιβίωσης από τον ενισχυμένο τοπικό έλεγχο. Όμως, μπορεί να ανακουφίσει αποτελεσματικά και γρήγορα τον σπλαχνικό πόνο που συχνά συνοδεύει τοπικά προχωρημένους καρκίνους του παγκρέατος και κατά συνέπεια έχει όφελος σε ορισμένους ασθενείς.

Περαιτέρω έρευνες φαίνεται να δικαιολογούνται για τη διεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε μη χειρουργήσιμο καρκίνο του παγκρέατος, η οποία μπορεί να συνδυάζεται με άλλες περιφερειακές και συστηματικές μεθόδους. Για τους εξαιρεσιμους καρκίνους του παγκρέατος, διαθέσιμες μελέτες δείχνουν ότι ο συνδυασμός διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με παγκρεατεκτομή είναι εφικτός και δεν οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα ή θνησιμότητα σε σύγκριση με τη χειρουργική εκτομή μόνο. Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία ενισχύει σταθερά τον τοπικό έλεγχο του όγκου σε παγκρεατική εκτομή, όπου και έχουν παρατηρηθεί σημαντικές βελτιώσεις στην επιβίωση ακολουθώντας θεραπεία με συνδυασμό διεγχειρητικής

ακτινοθεραπείας με παγκρεατεκτομή. Ο ενισχυμένος τοπικός έλεγχος που παρέχεται από τη διεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να έχει σημαντικό όφελος επιβίωσης, αν ανακαλυφθούν πρόσθετες αποτελεσματικές συστηματικές θεραπευτικές μέθοδοι, που θα μειώνουν τη συχνότητα των εκτεταμένων μεταστάσεων, και την αργοπορία στο κλινικό εύρημα του καρκίνου του παγκρέατος.

Στην εποχή της εξατομικευμένης ογκολογίας, η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι μια τεχνική προσαρμοσμένη στην επικινδυνότητα του καρκίνου^{92,93}. Θα πρέπει να γίνει η αξιολόγηση νέων ευκαιριών για συστηματική ή περιφερειακή θεραπεία (ενδοηπατική και ενδοπεριτοναϊκή), άλλες στοχευμένες θεραπείες, εμβόλια και ανοσοθεραπεία (ιδιαίτερα στο μοντέλο χωρίς εκτομή), σε μια προσπάθεια βελτίωσης του ελέγχου της νόσου. Καθώς γίνονται βελτιώσεις στον απομακρυσμένο έλεγχο της νόσου, το όφελος του βελτιωμένου τοπικού ελέγχου με σχήματα που περιλαμβάνουν διεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να γίνει ακόμη πιο καθοριστικό⁹⁴.

Σε ιδρύματα με ικανότητα χορήγησης διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται τακτικά οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος που δεν θα οδηγηθούν σε εκτομή. Εναλλακτικά σε κέντρα χωρίς δυνατότητα παροχής διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής ασθενών σε εγκαταστάσεις που να μπορούν να την παρέχουν. Η εφαρμογή διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιείται στο πλαίσιο εγκεκριμένων δοκιμών που έχουν σχεδιαστεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας της σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις. Η παραπομπή και η συμπερίληψη ασθενών με κακοήθειες του παγκρέατος θα είναι σημαντική στις τελικές εκτιμήσεις του συνολικού ρόλου της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στην ολοκληρωμένη θεραπεία του καρκίνου.

6.2 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ

Παρά τα τεράστια βήματα στη χειρουργική και ογκολογική διαχείριση παρατηρήθηκε η έλλειψη βελτίωσης στη μακροπρόθεσμη επιβίωση σε ασθενείς με εκτομή καρκίνου του παγκρέατος, γεγονός που οδηγεί στη διαπίστωση ότι η ασθένεια μπορεί να είναι πιο περίπλοκη και ετερογενής από αυτό που πιστεύεται ότι είναι. Αυτό υπογραμμίζει επίσης την ανάγκη για δυνατότητα πιο έγκαιρης ανίχνευσης της επιθετικής αυτής ασθένειας και νέες

στρατηγικές πολυτροπικής θεραπείας της. Πιθανώς, απαιτείται μια ακόμη περισσότερο σε βάθος και εμπειριστατωμένη γνώση της βιολογίας και της φύσης του καρκίνου του παγκρέατος για τη θεραπεία των ασθενών. Μια πραγματικά θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να περιλαμβάνει επικουρική θεραπεία, μοριακή βιολογία και γενετικούς χειρισμούς⁹⁵. Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία έχει εφαρμοστεί σε αρκετά νοσοκομεία στον κόσμο, αλλά υπάρχει μικρή συμφωνία σχετικά με τις τεχνικές λεπτομέρειες και τα πρότυπα. Επομένως, οι κατευθυντήριες γραμμές της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του παγκρέατος είναι αναγκαίες. Για την ανάπτυξη τυποποιημένων κριτηρίων στην εφαρμογή της, οι ειδικοί σε μελλοντική έρευνα θα πρέπει να δουν τις μεθόδους θεραπείας και θα καταλήξουν σε συναίνεση σχετικά με τις ενδείξεις, τις αντενδείξεις και τις προτιμώμενες τεχνικές της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του παγκρέατος, ώστε να υπάρχει λεπτομερής και συμφωνημένη τεχνική περιγραφή της. Δεδομένου ότι ο καρκίνος του παγκρέατος προβλέπεται να αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο έως το 2030⁹⁶, χρειάζονται επείγοντως να δοκιμαστούν νέες θεραπείες.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Muraki T, Jang KT, Reid MD, et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas associated with intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) versus pseudo-IPMNs: relative frequency, clinicopathologic characteristics and differential diagnosis. *Mod Pathol* 2022; 35: 96–105.
2. Vilela A, Quingalahua E, Vargas A, et al. Global prevalence of pancreatic cystic lesions in the general population on magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22: 1798–1809.e6.
3. Choi SH, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS. Progression of unresected intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas to cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1509–1520.e4.
4. Ελληνικό Ινστιτούτο Παγκρέατος), <https://www.hpi.gr/karkinos-tou-pagkreatos/proegxeiritiki-ximeiotherapeia-aktinotherapeia>
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024.
6. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-2920. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30. doi:10.3322/caac.21387.
8. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2016;388(10039):73-85. doi:10.1016/S0140-6736(16)00141-0
9. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 12–49.
10. Javed AA, Mahmud O, Fatimi AS, et al, and the PANC-PALS Consortium. Predictors for long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and metaanalysis. *Ann Surg Oncol* 2024; 31: 4673–87.
11. HuangJ, LokV, NgaiCH, ZhangL, YuanJ, LaoXQ, etal. Worldwide burden of, risk factors for, and trends in pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2021;160(3):744-754.e11. doi:10.1053/j.gastro.2020.10.007
12. Chen J, Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, Yang X, et al. Burden of pancreatic cancer along with attributable risk factors in China from 1990 to 2019, and projections until 2030. *PANCREATOLOGY.* 2022;22(5):608-618. doi:10.1016/j.pan.2022.04.011.
13. Zhao H, Zhang Y, Liu H, Wang Y, Song Z. Age-period-cohort analysis of global, regional, and national pancreatic cancer incidence, mortality, and disability-adjusted life years, 1990–2019. *BMC CANCER.* 2024;24(1):1063. doi:10.1186/s12885-024-12835-0.
14. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2017; 32: 185–203.e13.
15. Astiazaran-Symonds E, Goldstein AM. A systematic review of the prevalence of germline pathogenic variants in patients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2021; 56: 713–21.
16. Kanda M, Matthaei H, Wu J, et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2012; 142: 730–733.e9.
17. Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 153–68.
18. Latenstein AEJ, van der Geest LGM, Bonsing BA, et al, and the Dutch Pancreatic Cancer Group. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2020; 125: 83–93

19. Aung KL, Fischer SE, Denroche RE, Jang GH, Dodd A, Creighton S, et al. Genomics-driven precision medicine for advanced pancreatic cancer: early results from the COMPASS trial. *Clin Cancer Res*. 2018 Mar 15;24(6):1344–54. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2994.
20. Manoukian P, Kuhnen LC, van Laarhoven HWM, Bijlsma MF. Association of epigenetic landscapes with heterogeneity and plasticity in pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2025; 206: 104573.
21. Hosein AN, Brekken RA, Maitra A. Pancreatic cancer stroma: an update on therapeutic targeting strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 487–505.
22. Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, Abdel-Rahman O. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades: A SEER-based study. *BMC CANCER*. 2018;18(1):688. doi:10.1186/s12885-018-4610-4.
23. Kotecha K, Tree K, Ziaziaris WA, et al. Centralization of pancreaticoduodenectomy: a systematic review and spline regression analysis to recommend minimum volume for a specialist pancreas service. *Ann Surg* 2024; 279: 953–60.
24. PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Pancreatic Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 2023 Jun 21.
25. Phanes Therapeutics. PT886 granted Fast Track designation for the treatment of patients with metastatic claudin 18.2-positive pancreatic adenocarcinoma by the FDA [Internet]. PR Newswire; 2024 Mar 20 [cited 2025 Apr 23]
26. Theriva Biologics. Theriva™ Biologics Announces Positive Outcomes from the Second Meeting of the Independent Data Monitoring Committee for VIRAGE, the Company's Phase 2b Clinical Trial of VCN-01 in Combination with Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) [Internet]. Stock Titan; 2025 Apr 9 [cited 2025 Apr 23].
27. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2011;254:882–893.
28. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery*. 2009;146:869–881.
29. Oba A, Croce C, Hosokawa P, et al. Prognosis-based definition of resectability in pancreatic cancer: a road map to new guidelines. *Ann Surg*. 2022;275(1):175–181
30. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1200–1210.
31. Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer*. 2012;118(22):5749–5756.
32. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery*. 2009;146(6):869–881
33. Rangelova E, Wefer A, Persson S, et al. Surgery improves survival after neoadjuvant therapy for borderline and locally advanced pancreatic cancer: a single institution experience. *Ann Surg*. 2019; doi:10.1097/SLA.0000000000003301.
34. Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, et al. Predictors of resectability and survival in patients with borderline and locally advanced pancreatic cancer who underwent neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX. *Ann Surg*. 2019;269(4):733–740.
35. Alizadeh AHM, Shahrokh S, Hadizadeh M, Padashi M, Zali MR. Diagnostic potency of EUS-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. *ENDOSC ULTRASOUND*. 2016;5(1):30-34. doi:10.4103/2303-9027.174715.
36. Tyng CJ, Almeida MF, Barbosa PN, Bitencourt AG, Berg JA, Maciel MS, Coimbra FJ, Schiavon LH, Begnami MD, Guimaraes MD, et al. Computed tomography-guided percutaneous core needle biopsy in pancreatic tumor diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3579–358.

37. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817–25.
38. Zhang Y, Xu J, Hua J, Liu J, Liang C, Meng Q, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine as first-line treatment for advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2019;10(18):4420–9.
39. Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, Ohkawa S, Isayama H, Boku N, et al. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve Japanese patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Sci*. 2014;105(10):1321–6.
40. Von Hoff, D.D.; Ervin, T.; Arena, F.P.; Chiorean, E.G.; Infante, J.; Moore, M.; Seay, T.; Tjulandin, S.A.; Ma, W.W.; Saleh, M.N.; et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med*. 2013;369, 1691–1703
41. Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, Goekkurt E, Sieglar G, Martens UM, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(2):128–138.
42. Saritzoglou I. Καρκίνος Παγκρέατος – Διάγνωση και Θεραπεία [Internet]. Athens: saritzoglou.com; [cited 2025 Apr 23].
43. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(11):987–1000. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.009.
44. Seufferlein T, Hammel P, Delpero JR, et al. Optimizing the management of locally advanced pancreatic cancer with a focus on induction chemotherapy: expert opinion based on a review of current evidence. *Cancer Treat Rev*. 2019;77:1–10.
45. Van Laethem J-L. Induction chemotherapy in borderline (non-)resectable pancreatic cancer: a unique window of opportunity for understanding pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2019;106:34–36.
46. Hank T, Strobel O. Conversion surgery for advanced pancreatic cancer. *J Clin Med*. 2019;8(11):1945. doi:10.3390/jcm8111945.
47. Kinsella TJ, Sindelar WF. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma: Experimental and clinical studies. *Cancer*. 1996;78(3 Suppl):598–604. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960801)78:3<598::AID-CNCR40>3.0.CO;2-R.
48. Tucker ON, Rela M. Controversies in the management of borderline resectable proximal pancreatic adenocarcinoma with vascular involvement. *HPB Surg*. 2008;2008:839503. doi:10.1155/2008/839503.
49. Tyng CJ, Almeida MF, Barbosa PN, Bitencourt AG, Berg JA, Maciel MS, et al. Computed tomography-guided percutaneous core needle biopsy in pancreatic tumor diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(11):3579–86. doi:10.3748/wjg.v21.i11.3579.
50. Perysinakis I, Avlonitis S, Georgiadou D (2015) Five-year actual survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic head cancer. *ANZ J Surg* 85(3):183–186
51. Agnèr M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2004;91(5):586–94.
52. Tsai JY, Iannitti DA, Safran H. Combined modality therapy for pancreatic cancer. *Semin Oncol*. 2003;30 Suppl 9:71–9.
53. Eger HG, Poch B, Schwarz M, Ganzauge F. Pancreatic cancer: the relative importance of neoadjuvant therapy. *Chirurg*. 2003;74:202–7.
54. Smeenk HG, Tran TC, Erdmann J, van Eijck CH, Jeekel J. Survival after surgical management of pancreatic adenocarcinoma: does curative and radical surgery truly exist? *Langenbecks Arch Surg*. 2005;390:94–103.

55. Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy. Part 1: Rationale and techniques. Crit Rev Oncol Hematol. 2006;59(2):106-15. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.11.004.
56. C. Comas, P. A. Irradiation roentgen itraabdominale, après intervention chirurgicale dans un cas de cancer de l'utérus," in *Congres International d'Electrologie Barcelona*: Imprinta Francesca Badia. 1907; 5–14.
57. Abe M, Yabumoto E, Takahashi M et al. Intraoperative radiotherapy of gastric cancer. 1974;34:2034-41.
58. Abe M, Yabumoto E, Takahashi M et al. Clinical experiences with intraoperative radiotherapy of locally advanced cancer. *Cancer* 1980; 45:40-8
59. NishimuraY, HosotaniR, ShibamotoY, KokuboM, KanamoriS, SasaiK, etal. External and intraoperative radiotherapy for resectable and unresectable pancreatic cancer: analysis of survival rates and complications. *IntJRadiatOncolBiolPhys*. 1997;39:39–49
60. ShipleyWU, WoodWC, TepperJE, et al. Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *AnnSurg*. 1984;200:289
61. RoldanGE, GundersonLL, NagorneyDM, MartinJK, IlstrupDM, HolbrookMA, KvolsLK, McIlrathDC. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer*. 1988;61(6):1110–6
62. Calvo, F.A., Krengli, M., Asencio, J.M., Serrano, J., Poortmans, P., Roeder, F., Krempien, R., Hensley, F.W. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy in unresected pancreatic cancer, *Radiotherapy and Oncology* (2020)
63. CalvoFA, MeirinoRM, OrecchiaR. Intraoperativeradiationtherapyfirstpart: rationaleandtechniques. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59:106–15
64. G. Barth, F. Meinel, Intraoperativecontacttherapyinthelargebodycavities, *Strahlentherapie* 109 (1959 Jun-Jul) 386–395.;
65. Abe M, Takahashi M, Yabumoto E et al. Techniques, indications and resultsof intraoperative radiotherapy of advanced cancers. *Radiology* 1975; 116:693-702.
66. Wood W, Shipley WU, Gunderson LL et al. Intraoperative irradiation forunresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1982; 49:1272-5.
67. Shipley WU, Wood WC, Tepper JC et al. Intraoperative electron beamirradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg*1984; 200:289-96.
68. Gunderson LL, Martin JK, Kvols LK et al. Intraoperative and external beam irradiation ± 5-FU for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol BiolPhys* 1987; 13: 319-29.
69. Tepper JE, Noyes D, Krall JM, Sause WT, Wolkov HB, Dobelbower RR, et al. Intraoperative radiation therapy of pancreatic carcinoma: a report of RTOG-8505. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 May 15;21(5):1145–9.
70. Sindelar WF, Kinsella T, Tepper J et al. Experimental and clinical studies with intraoperative radiotherapy. *Surg. Gynecol. Obstet* 1983; 157:205-19
71. Manabe T, Baba N, Ono K et al. Radical pancreatectomy with intraoperative radiation therapy for pancreatic head cancer. In Abe M, Takahashi M, eds. *Intraoperative Radiation Therapy. Proceedings of the Third International Symposium on Intraoperative Radiation Therapy*. New York: Pergamon Press, 1991:249-50.
72. Palta M, Willett C, Czito B. The role of intraoperative radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *SeminRadiatOncol*. 2014;24:126–131.].
73. Kokubo M, Nishimura Y, Shibamoto Y, et al. Analysis of the clinical benefit of intraoperative radiotherapy in patients undergoing macroscopically curative resection for pancreatic cancer. *IntJRadiatOncolBiolPhys*. 2000;48:1081–1087.].
74. DobelbowerRR, MerrickHW, KhuderS, etal. Adjuvant radiation therapy for pancreatic cancer: a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:31–37.;

75. Valentini V, Morganti AG, Macchia G, et al. Intraoperative radiation therapy in resected pancreatic carcinoma: long-term analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:1094–9.
76. Li Y, Feng Q, Jin J, Shi S, Zhang Z, Che X, Zhang J, Chen Y, Wu X, Chen R, Li S, Wang J, Li G, Li F, Dai M, Zheng L, Wang C. Experts' consensus on intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer. *CANCER LETT.* 2019;449:1–7. doi:10.1016/j.canlet.2019.01.038.
77. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60:2284–303.
78. Kaiser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899–903.
79. Krempien R, Roeder F. Intraoperative radiation therapy (IORT) in pancreatic cancer. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):8. doi:10.1186/s13014-016-0753-0.
80. Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, et al. Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):734–742.
81. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2017;15:1028–61.
82. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1691–703.
83. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network metaanalysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1095–103.
84. Bengtsson A, Andersson R, Ansari D. The actual 5-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real-world data. *Sci Rep* 2020; 10: 16425.
85. Palta M, Willett C, Czito B. The role of intraoperative radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2014;24:126–31.
86. Dobelbower RR, Merrick HW, Khuder S, et al. Adjuvant radiation therapy for pancreatic cancer: a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 39:31–7
87. Kokubo M, Nishimura Y, Shibamoto Y, et al. Analysis of the clinical benefit of intraoperative radiotherapy in patients undergoing macroscopically curative resection for pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1081–7.
88. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997;15:928–37
89. Cho Y, Kim JW, Kim HS, Park JS, Lee IJ. Intraoperative Radiotherapy for Resectable Pancreatic Cancer Using a Low-Energy X-Ray Source: Postoperative Complications and Early Outcomes. *Yonsei Med J.* 2022 May;63(5):405–412. doi: 10.3349/ymj.2022.63.5.405.
90. Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, Murakami Y, Yamaue H, Satoi S, et al. Clinical impact of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in borderline resectable pancreatic cancer: analysis of 884 patients at facilities specializing in pancreatic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26:1629–1636.
91. Vidri RJ, Vogt AO, Macgillivray DC, Bristol IJ, Fitzgerald TL. Better defining the role of total neoadjuvant radiation: changing paradigms in locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019 ;26:3701–3708.
92. Calvo FA. Intraoperative irradiation: precision medicine for quality cancer control promotion. *Radiat Oncol* 2017;12:36–7
93. Keane FK, Wo JY, Ferrone CR, Clark JW, Blaszkowsky LS, Allen JN, Kwak EL, Ryan DP, Lillemoe KD, Fernandez-Del Castillo C, Hong TS. Intraoperative Radiotherapy in the Era of Intensive Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2018 Jun;41(6):607–612. PMID: 27740973.

94. Calvo FA, Valentini V. Radiotherapy for pancreatic cancer: systematic nihilism or intraoperative realism. *Radiother Oncol* 2008;87:314-7
95. Singh T, Chaudhary A. Improving survival of pancreatic cancer: what have we learnt? *Indian J Surg.* 2015 Oct;77(5):436–445. doi:10.1007/s12262-015-1368-7.
96. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA NETW OPEN.* 2021;4(4):e214708. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.4708.