



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε παγκρεατεκτομές

Κόπανου Αναστασία

Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημήτριος Ζαχαρούλης, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής
Σπυρίδων Ποταμιάνος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος επιτροπής
Ευτυχία Καψαλάκη, Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας... Μέλος επιτροπής

Λάρισα, 2019



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ

**Evaluation of Nutritional Status and Quality of Life in cancer patients
after pancreatectomy.**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω εγκάρδια τον Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Δημήτριο Ζαχαρούλη για την πολύτιμη βοήθειά του στην έρευνα αυτή. .

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Φαίη Μπόμπου , Ειδικευόμενη Χειρουργό στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας για την συνεργασία και τις εύστοχες συμβουλές της που οδήγησαν στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας,

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την μητέρα μου, που με υπομονή και κουράγιο προσέφερε την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας

Σας ευχαριστώ όλους θερμά

Με εκτίμηση,

Αναστασία

Περίληψη

Σκοπός: Η αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με καρκίνο στο πάγκρεας που έχουν υποβληθεί σε παγκρεατεκτομές.

Δείγμα/Μεθοδολογία: Σε αυτή την αναδρομική μελέτη συμμετείχαν 23 ασθενείς (14 άνδρες και 9 γυναίκες) με καρκίνο στο πάγκρεας, ηλικίας 43 έως 80 ετών. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν όλες στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας. Σε αυτούς τους ασθενείς αξιολογήθηκε η κατάσταση θρέψης με τα διατροφικά εργαλεία διαλογής MNA, βιοχημικές μετρήσεις και πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου του European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC (QLQ-C30).

Αποτελέσματα: Μετά από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων βρέθηκε ότι οι ασθενείς είχαν μέσο παρόν σωματικό βάρος 65,16 kg, Δείκτη Μάζας Σώματος 23,98 kg/m² . Βρέθηκε βάση των βιοχημικών εξετάσεων μετ-εγχειρητικά μείωση του Σιδήρου 84,4 μg/dl , στατιστικά σημαντική μείωση της LDL 90,95 mg/dl, μειώθηκε η βιταμίνη B12 399,180 ng/ml. Σύμφωνα με την στατιστική ανάλυση παραπάνω από το μισό του δείγματος βρίσκεται σε κίνδυνο υποσιτισμού. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του συνολικού σκορ του MNA και της Σωματικής λειτουργίας του EORTC QLQ-C30 ($p < 0,05$) και του συνολικού σκορ του MNA και της Γενικής Κατάστασης Υγείας του EORTC QLQ-C30 ($p < 0,05$).

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν ότι οι ασθενείς βρίσκονται σε κίνδυνο υποσιτισμού με ελλείψεις σε διάφορους βιοχημικούς δείκτες. Η ποιότητα ζωής τους και η γενική κατάσταση υγείας τους είναι σε μέτρια επίπεδα λίγο πιο πάνω από το μέσο όρο.

Abstract

Aim: The evaluation of nutritional status and the quality of life in patients with pancreatic cancer undergoing pancreatectomy.

Subjects/Methods: In this retrospective study included 23 patients (14 men and 9 women) with pancreatic cancer, aged 43-80 years. The measurements were all made at the University Hospital of Larissa. In these patients, nutrition status was assessed by nutritional tools for screening MNA, biochemical measurements, and anthropometric measurements were performed. The quality of life assessment was conducted using the European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC (QLQ-C30) questionnaire.

Results: After the statistical analysis of the data, the patients had an average body weight of 65,15 kg, Body Mass Index 23,98 kg / m². Based on the biochemical examinations, a 84,4 µg / dL iron reduction, significant reduction of LDL cholesterol 90,95 mg / dl, vitamin B12 decreased to 399,180 ng / ml. According to the statistical analysis, more than half of the sample is at risk of malnutrition. There was a statistically significant positive correlation between the overall score of the MTA and the EORTC QLQ-C30 Body Function ($p < 0.05$) and the overall score of the EORTC QLQ-C30 General Health Status ($p < 0.05$).

Conclusions: The results of this study confirm that patients are at risk of malnutrition with deficiencies in various biochemical markers. Their quality of life and general health status are moderate just above the average.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

MNA: Mini Nutritional Assessment

PPPD: Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy,

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος

WHO: World Health Organization

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	4
Abstract	5
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ.....	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	9
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	13
ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ	13
2.1 Οργανογένεση	14
2.2 Εξωκρινής μοίρα παγκρέατος	16
2.3 Ενδοκρινής μοίρα παγκρέατος	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	18
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	18
3.1 Παγκρεατικοί πόροι.....	21
3.2 Σφιγκτήρας του Oddi.....	23
3.3 Νεύρωση παγκρέατος.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ.....	25
4.1 Ενδοκρινής μοίρα.....	26
4.2 Εξωκρινής μοίρα	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	30
ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	30
5.1 Επιδημιολογικά στοιχεία του καρκίνου του παγκρέατος	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....	37
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ Ca ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.....	43
ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8.....	47

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ	47
8.1 Ορισμός.....	48
8.2 Ποιότητα ζωής και η διατροφική κατάσταση των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος.....	48
9. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	49
9.1 Αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης.....	50
9.2 Ανθρωπομετρικές μεταβλητές	50
9.3 Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις	50
9.4 Έλεγχος στεαττόροιας.....	52
9.5 Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής.....	53
9.6 Στατιστική Ανάλυση	55
10. Αποτελέσματα	55
10.1.1 Γενικά χαρακτηριστικά δείγματος.....	55
10.1.2 Δείκτης μάζας σώματος.....	57
10.1.3 Στοιχεία	58
10.1.4 Λιπίδια.....	61
10.1.5 Ολικά Λευκώματα – Λευκωματίνη	62
10.1.6 Ερυθροκυτταρική σειρά.....	62
10.1.7 Βιταμίνη B12 (Κοβαλαμίνη)	65
10.1.8 Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης MNA.....	66
10.1.9 Συσχετίσεις του MNA και του EORTC QLQ-C30	67
10.2 Αξιολόγηση Ποιότητας Ζωής.....	69
10.2.1 Έλεγχος Στεαττόροιας.....	71
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	72
Συμπεράσματα.....	73
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	74

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά στο πάγκρεας με το όνομά του αποδίδεται στο Ρούφο τον Εφέσιο.



Το πάγκρεας επί αιώνες περιβάλλονταν από πέπλο ασάφειας ως προς τη σύνθεσή και τον μηχανισμό του. Η οπισθοπεριτοναϊκή του εντόπιση καθιστούσε ανέκαθεν δύσκολη την προσπέλασή του. Στις αρχές του 20ού αιώνα συχνά αναφερόταν από τους χειρουργούς ως «όργανο ερημίτης»¹ και ήταν σπάνιες οι παρεμβάσεις που έθιγαν τη δομή του.^{1,2} Ο φόβος πρόκλησης οξείας παγκρεατίτιδας ήταν η αιτία της απροθυμίας των χειρουργών να ασχοληθούν συστηματικά με το «όργανο ερημίτη».

Ιστορικά η πρώτη περιγραφή του παγκρέατος αποδίδεται στον Ηρόφιλο της Χαλκηδόνας περίπου στο 300 π.Χ.. Ο Ηρόφιλος ήταν ο πρώτος που ασχολήθηκε με την περιγραφή των ανατομικών δομών σε ζώα και ανθρώπους και για αυτό θεωρείται «πατέρας της Ανατομίας».³ Η ονομασία όμως του ενδοκοιλιακού οργάνου ως πάγκρεας έγινε για πρώτη φορά από το Ρούφο τον Εφέσιο περί το 100 μ.Χ.⁴ Είναι λέξη που αποτελείται από δύο σύνθετα, με πρώτο συνθετικό τη λέξη «παν» και δεύτερο συνθετικό τη λέξη «κρέας», σχετίζεται δε πιθανώς με την ανατομική κατασκευή του οργάνου ή με το γεγονός ότι «λιώνει όλα τα κρέατα».

Η μελέτη του παγκρέατος αρχίζει αρκετούς αιώνες αργότερα. Υπάρχουν πολύ λίγες εικονογραφήσεις του στα πρώτα βιβλία της Ανατομικής.⁵ Ο κύριος παγκρεατικός πόρος σε ανθρώπους περιγράφεται για πρώτη φορά από τον Johann Georg Wirsung στην Πάδοβα το έτος 1642.^{6,7} Το έτος 1720 ο Abraham Vater εισήγαγε το φύμα του Vater στο δωδεκαδάκτυλο,⁸ ενώ το 1742 ο Giovanni

Santorini απεικόνισε τον επικουρικό παγκρεατικό πόρο^{7,9} Οι Skandalakis και συν.¹⁰ κάνουν ειδική μνεία στον Bidloo που το 1685 πρώτος παρατήρησε τη συνένωση του κοινού χοληδόχου πόρου με τον παγκρεατικό πόρο, πριν από την είσοδο του ενιαίου πλέον πόρου στο δωδεκαδάκτυλο.¹¹

Η μελέτη του παγκρέατος δεν αφορούσε μόνο την ανατομία του, αλλά επεκτεινόταν και στην προσπάθεια κατανόησης της λειτουργίας του. Η λειτουργία του παγκρέατος (ιδίως της εξωκρινούς μοίρας), όπως την ξέρουμε σήμερα, παρέμενε άγνωστη. Το 17ο αιώνα ο Francisco de Le Boe (γνωστός και ως Sylvius) είχε προτείνει διάφορες θεωρίες για την πέψη και ένας από τους μαθητές του, ο Regnie de Graaf, μελετούσε τις εκκρίσεις των σιελογόνων αδένων και του παγκρέατος στα σκυλιά.¹² Οι De Graaf και Sylvius υπέθεσαν ότι το παγκρεατικό υγρό είχε διπλή δράση: (1) περιόριζε την ποσότητα της βλέννης που κάλυπτε τον αυλό του εντέρου και (2) διαχώριζε τα χρήσιμα συστατικά των τροφών.¹³ Οι θεωρίες για την πέψη τροποποιήθηκαν με την ανακάλυψη των πλακών του Peyer το 1677 και των αδένων του δωδεκαδακτύλου από τον Brunner το 1687¹⁴

Ο Brunner θεωρούσε ότι από τους δωδεκαδακτυλικούς αδένες εκκρινόταν το υγρό που έπαιζε καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία της πέψης, ενώ ο Peyer υποστήριζε την άποψη ότι οι αδένες του Brunner και οι πλάκες του Peyer διέγειραν την έκκριση από το πάγκρεας, καθώς το παγκρεατικό υγρό βαθμιαία αραιωνόταν με τη διέλευσή του μέσα από το έντερο. Ο Brunner δεν αντιλήφθηκε ότι το πάγκρεας ήταν βασικό όργανο στη διαδικασία της πέψης, επειδή στα πειράματά του είχε κατορθώσει να κρατήσει ζωντανούς τους σκύλους μετά την αφαίρεση του παγκρέατος. Η ανατομία του παγκρέατος στους σκύλους και ο καθετηριασμός του παγκρεατικού πόρου για τη συλλογή του υγρού φαίνονται σε εικονογραφήσεις της εποχής.

Το 18ο αιώνα ο Albrecht von Haller ασχολήθηκε συστηματικά με την πέψη και οι μελέτες του στη φυσιολογία θεωρήθηκαν οι σημαντικότερες της εποχής του.⁸ Έχοντας παρατηρήσει ότι ο παγκρεατικός πόρος εισέρχεται στο έντερο αφού προηγουμένως ενωθεί με το χοληδόχο πόρο, ο von Haller υπέθεσε ότι μια από τις λειτουργίες του παγκρεατικού υγρού ήταν να αραιώνει και να μειώνει την οξύτητα της χολής.¹³ Η πρώτη όμως πραγματικά ουσιαστική ανακάλυψη σχετικά με τη συμμετοχή του παγκρέατος στη διαδικασία της πέψης έγινε το 19ο αιώνα από το Γάλλο φυσιολόγο Claude Bernard. Ο συγκεκριμένος ερευνητής, μέσα από μια σειρά πειραμάτων, έδειξε ότι η γαστρική πέψη είναι μόνο μια προπαρασκευαστική πράξη και ότι το παγκρεατικό υγρό βοηθά στη γαλακτοματοποίηση των λιπαρών τροφών που διέρχονται από το έντερο, όπως και στο διαχωρισμό λιπαρών οξέων και γλυκερίνης.¹⁵

Η εξέλιξη της επιστήμης της Ιατρικής έδωσε τα εφόδια για περισσότερη έρευνα και καλύτερη κατανόηση του παγκρέατος. Έτσι, το 1869 ο Paul Langerhans μελετώντας την ιστολογική δομή του παγκρέατος προσδιόρισε διάφορους τύπους κυττάρων στον παγκρεατικό ιστό: τα λοβιώδη κύτταρα

και τα κύτταρα των νησιδίων.^{2,16} Η ανακάλυψη όμως αυτή δεν έτυχε ιδιαίτερης προσοχής. Ήταν το 1896 όταν ο Γάλλος ιστολόγος Laguesse αναγνώρισε την ιστολογική σπουδαιότητά τους και τα ονόμασε «νησίδια του Langerhans» (les ilots de Langerhans).¹⁷ Η αναγνώριση αυτή σε συνδυασμό με πειραματικές εργασίες που ακολούθησαν έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στη μελέτη του σακχαρώδη διαβήτη.

Ο τελευταίος είναι ίσως η παλαιότερα γνωστή ενδοκρινολογική νόσος, για αιώνες όμως η συσχέτισή του με το πάγκρεας ήταν άγνωστη. Το 1901 ο Opie σε νεκροτομή που διενήργησε σε σακχαροδιαβητική γυναίκα διαπίστωσε αλλοιώσεις στα νησίδια του Langerhans.¹⁸ Το 1909 ο MacCallum απέδειξε πειραματικά τη συσχέτιση των νησιδίων με το διαβήτη.¹⁹ Αυτή η μελέτη μαζί με άλλες ανάλογες που ακολούθησαν οδήγησαν το 1922 στην ανακάλυψη ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι νόσος του παγκρέατος.

Τα παραπάνω αποτελούν μικρή μόνο αναφορά στη μακροχρόνια επιμονή και προσπάθεια των μελετητών και των επιστημόνων να κατανοήσουν την ενδοκρινή και εξωκρινή λειτουργία του παγκρέατος. Ο 20ός αιώνας έφερε μεγάλη εξέλιξη στην Ιατρική, στους τομείς της διάγνωσης και της θεραπείας. Διάφορες νοσολογικές οντότητες του παγκρέατος ανακαλύφθηκαν και μπόρεσαν να παρακολουθηθούν με τη βοήθεια απεικονιστικών εξετάσεων. Σημαντικές προσπάθειες έγιναν και στον τομέα της θεραπείας τους. Για πολλές όμως νόσους η αιτία πρόκλησής τους αλλά και η θεραπευτική αντιμετώπισή τους εξακολουθούν να αποτελούν πεδίο έρευνας και αντιπαραθέσεων στην παγκόσμια επιστημονική κοινότητα.¹⁹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

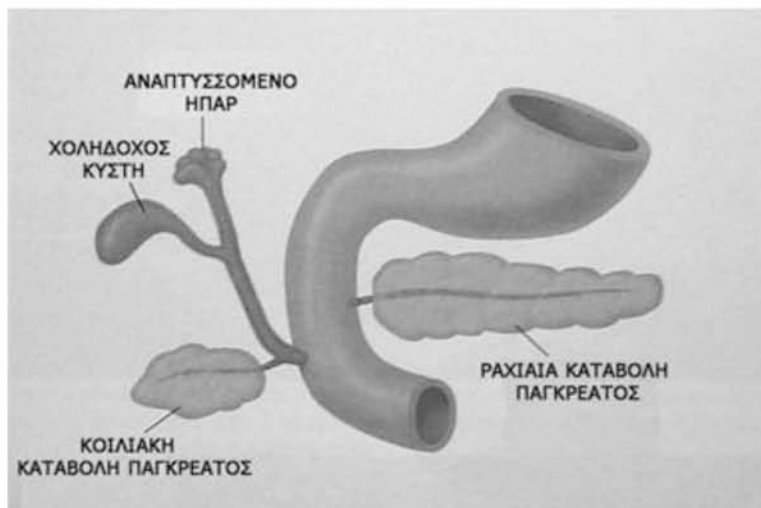
ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

2.1 Οργανογένεση

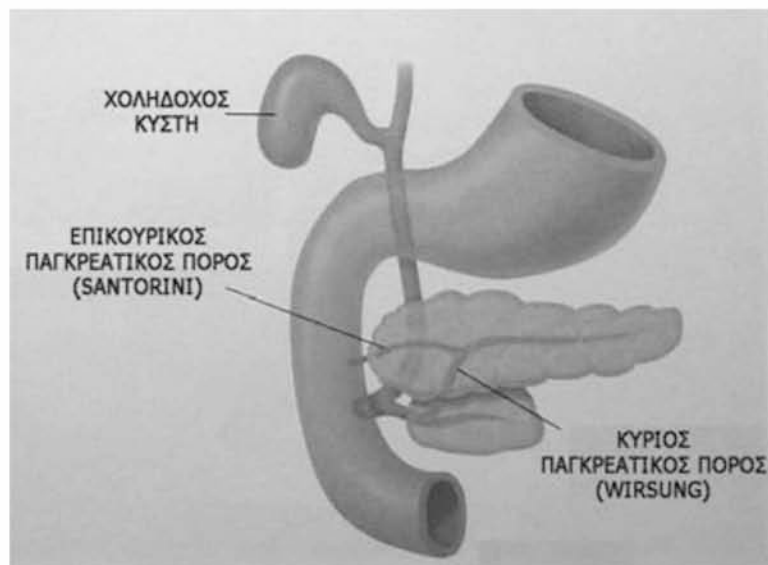
Η οργανογένεση περιλαμβάνει τη μορφογένεση (δηλαδή τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και την εξειδίκευση των κυτταρικών πληθυσμών στα αδρά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά των διαφόρων ιστών ή οργάνων) και την κυτταρική διαφοροποίηση, με την οποία τα κύτταρα αποκτούν συγκεκριμένες δομές και λειτουργίες.²¹

Το πάγκρεας όταν αναπτυχθεί πλήρως έχει ουσιαστικά διπλή λειτουργία: ως εξωκρινής αδένας εκκρίνει πεπτικά ένζυμα στο έντερο και ως ενδοκρινής αδένας απελευθερώνει ορμόνες στην κυκλοφορία του αίματος. Σχηματίζεται μεταξύ της 4ης και 7ης εβδομάδας της ενδομήτριας ζωής από δύο καταβολές, την κοιλιακή και τη ραχιαία καταβολή, οι οποίες προέρχονται από το ενδόδερμα του δωδεκαδακτύλου.

Η κοιλιακή καταβολή είναι τμήμα του ηπατοκυστικού κολώματος, ενώ η ραχιαία βρίσκεται απέναντι από το ηπατικό εκκόλπωμα και λίγο ψηλότερα από αυτό (Εικ.1). Ο σχηματισμός της αγκιστροειδούς απόφυσης και τμήματος της κεφαλής του παγκρέατος γίνεται από την κοιλιακή καταβολή, ενώ το υπόλοιπο πάγκρεας προέρχεται από τη ραχιαία καταβολή (Εικ.2).



Εικόνα 1: Οι δύο καταβολές του παγκρέατος, με την κοιλιακή καταβολή να βρίσκεται στη βάση του ηπατικού εκκόλπωματος και χαμηλότερα από τη ραχιαία καταβολή

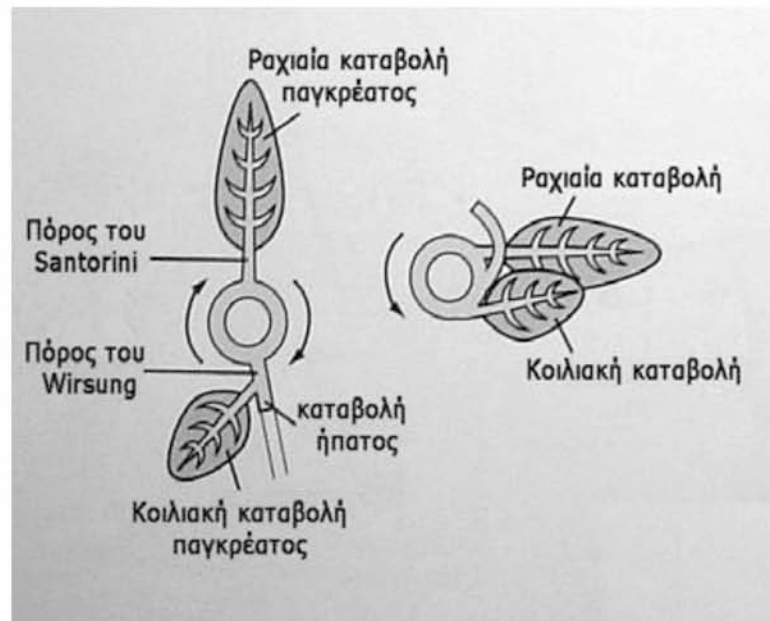


***Εικόνα 2:** Η κοιλιακή καταβολή του παγκρέατος θα σχηματίσει την αγκιστροειδή απόφυση και το κατώτερο – οπίσθιο τμήμα της κεφαλής του παγκρέατος.*

Η κοιλιακή καταβολή του παγκρέατος αναπτύσσεται στην κυρτή επιφάνεια του αρχέγονου εντέρου κατά την 4η εβδομάδα. Η ραχιαία καταβολή εμφανίζεται την 4η με 5η εβδομάδα, αναπτύσσεται από το δωδεκαδάκτυλο, μεγαλώνει γρηγορότερα από την κοιλιακή καταβολή και εκτείνεται στο ραχιαίο μεσεντέριο.

Στην αρχή της 5ης εβδομάδας το ραχιαίο και το παραμένον κοιλιακό πάγκρεας έχουν ήδη αναπτύξει σύστημα πόρων που απολήγει στον αυλό του σχηματιζόμενου εντέρου. Το κοιλιακόδωδεκαδάκτυλο με την επιμήκυνση του κεντρικού τμήματος του ηπατικού εκκολώματος από το οποίο προέρχεται.

Το δωδεκαδάκτυλο ακολουθώντας τη δεξιόστροφη πορεία του στομάχου στρέφεται προς τα δεξιά και τοποθετείται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα: (ι) η κοιλιακή καταβολή και το ηπατοπαγκρεατικό στόμιο να περιστραφούν και (ιι) να έρθουν σε επαφή οι δύο καταβολές του παγκρέατος (Εικ. 3).



Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση της περιστροφής των καταβολών του παγκρέατος στο στάδιο της οργανογένεσης.

Στο τέλος της 6ης και κατά τη διάρκεια της 7ης εβδομάδας σχηματίζονται η κεφαλή, η αγκιστροειδής απόφυση, το σώμα και η ουρά του παγκρέατος. Την ίδια χρονική περίοδο οι εκφορητικοί πόροι της κοιλιακής και της ραχιαίας καταβολής ενώνονται και σχηματίζουν τον κοινό παγκρεατικό πόρο (του Wirsung). Η κεντρική μοίρα του εκφορητικού πόρου της ραχιαίας καταβολής συνήθως αποφράσσεται και εξαφανίζεται. Όταν παραμένει, έχει τη μορφή ενός επικουρικού πόρου (του πόρου του Santorini). Η περιφερική μοίρα του πόρου του Santorini ενώνεται με τον πόρο της κοιλιακής μοίρας (του Wirsung). Ο πόρος του Wirsung εκβάλλει στο δωδεκαδάκτυλο μαζί με το χοληδόχο πόρο. Ο πόρος του Santorini, όταν υπάρχει, εκβάλλει λίγο ψηλότερα. Στο τέλος της 7ης εβδομάδας της ενδομήτριας ζωής δεν υπάρχουν μακροσκοπικά ευρήματα που να υποδηλώνουν τη διπλή προέλευση του παγκρέατος.

2.2 Εξωκρινής μοίρα παγκρέατος

Οι καταβολές του παγκρέατος, προερχόμενες από το ενδόδερμα του δωδεκαδακτύλου, αποτελούνται από κυβοειδές επιθήλιο που καθορίζει τη δομή του κύριου πόρου σε κάθε καταβολή.^{22,23} Σύμφωνα με τους Like και Orci, οι αρχέγονοι ανατομικοί πόροι δεν είναι παρά μόνο απλοί επιθηλιακοί σχηματισμοί κατά την 8η εβδομάδα της κύησης.²⁴ Το πάγκρεας αναπτύσσεται γρήγορα,

με επιμήκυνση των πόρων και με τους δευτερεύοντες κλάδους να ομαδοποιούνται κάνοντας την αρχή στο σχηματισμό των λοβίων.

Στη διάρκεια του 4ου μήνα της ενδομήτριας ζωής η λοβιώδης αρχιτεκτονική του παγκρέατος γίνεται πιο εμφανής. Καθώς προχωρά η ανάπτυξη, τα λόβια γίνονται συμπαγή, βαθμιαία συγχωνεύονται και περίπου στον 8ο μήνα το πάγκρεας αποκτά ενιαία δομή. Τα κυψελοειδή κύτταρα είναι η θεμελιώδης εκκριτική μονάδα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Εμφανίζονται τον 3ο μήνα της κύησης σαν μικρές κυπελλοειδείς ομάδες κυττάρων κατά μήκος των τοιχωμάτων των πόρων. Οι μικροί πόροι, όπου απορρέουν οι εκκρίσεις των κυψελοειδών κυττάρων, ενώνονται βαθμιαία σε μεγαλύτερους πόρους, που τελικά απολήγουν στον κύριο πόρο του Wirsung.

Η διαφοροποίηση των κυττάρων της ενδοκρινούς μοίρας, σε κύτταρα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος γίνεται περίπου τη 12η -14η εβδομάδα της κύησης.

2.3 Ενδοκρινής μοίρα παγκρέατος

Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος είναι ένας συνδυασμός δομικής και λειτουργικής μονάδας που περιλαμβάνει τα νησίδια του Langerhans και πολλά ενδοπαγκρεατικά ενδοκρινικά κύτταρα. Μερικοί ερευνητές, όπως ο Pearse, υποστηρίζουν ότι μια μεγάλη ποικιλία ενδοκρινικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και αυτών του παγκρέατος, προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία.^{25,26} Το ακρωνύμιο APUD (Amine and Precursor Uptake and Dexardoxylation) χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει ένα ευρύ φάσμα ενδοκρινικών κυττάρων που βρίσκονται διάσπαρτα σε διάφορες ανατομικές θέσεις.²⁵ Πρόσφατα ο όρος «dispersed neuroendocrine cell system» έγινε αποδεκτός εξαιτίας των ομοιοτήτων που παρουσιάζουν τα ενδοκρινικά κύτταρα και οι νευρώνες.²⁷

Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την άποψη ότι τα νησίδια του Langerhans αναπτύσσονται σε δύο γενεές. Τα πρωτογενή νησίδια, σύμφωνα με τους Liu & Potter, αναπτύσσονται στην εξωτερική επιφάνεια των μεγάλων πόρων (πιθανολογείται ότι ο σχηματισμός τους ξεκινά την 8η εβδομάδα της κύησης) και βαθμιαία αυξάνονται σε αριθμό και απομακρύνονται από τους πόρους.²⁸ Τα περισσότερα πρωτογενή νησίδια εξαφανίζονται με τη γέννηση.

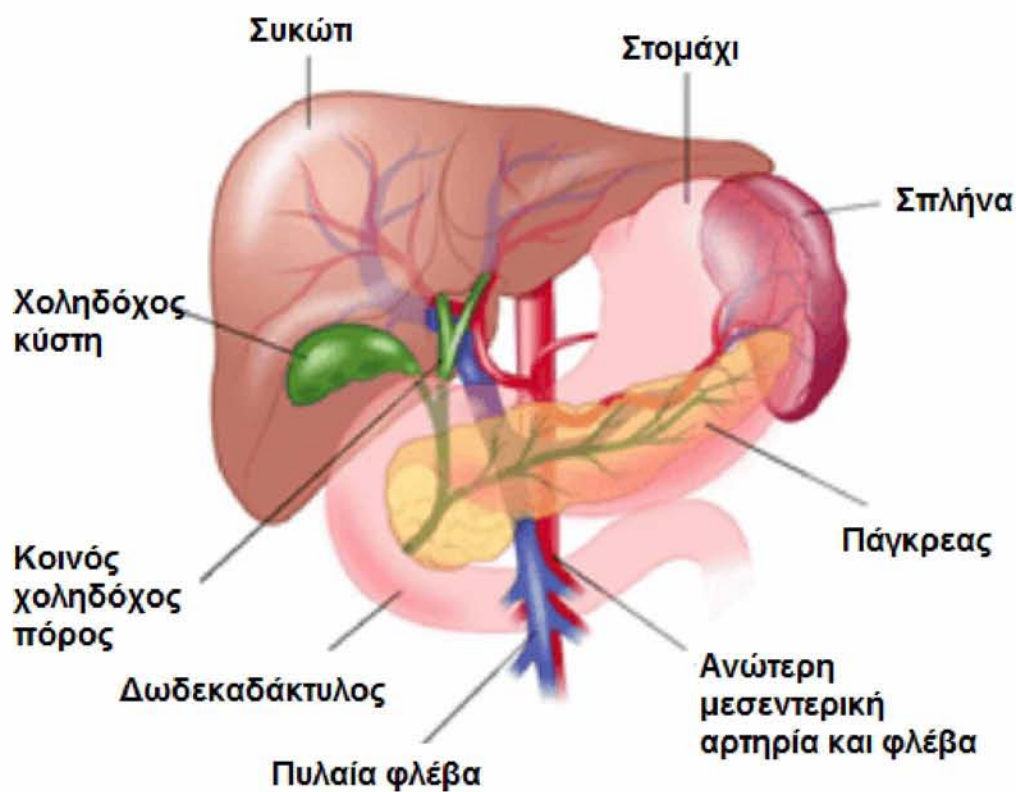
Τα δευτερογενή ή μόνιμα νησίδια εμφανίζονται αργότερα, περίπου στον 4ο μήνα, ως μονά κύτταρα ή μικρές ομάδες κυττάρων μεταξύ των πυραμοειδών κυττάρων (acinar cells) των βοτρυών. Τα αναπτυσσόμενα νησίδια μπορεί να είναι ανεξάρτητα ή να βρίσκονται σε επαφή με το σύστημα των εκφορητικών πόρων. Τα ενδοκρινή κύτταρα που αποτελούν τα νησίδια του παγκρέατος κατατάσσονται σε τρεις τύπους κυττάρων: α, β και δ κύτταρα. Τα α και β κύτταρα είναι τα

περισσότερο πολυάριθμα κύτταρα των νησιδίων. Τα α εκκρίνουν γλυκογόνο ενώ η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β-κύτταρα. Τα δ-κύτταρα είναι τοποθετημένα στην περιφέρεια των νησιδίων και θεωρείται ότι εκκρίνουν γαστρίνη και σωματοστατίνη. Υπάρχουν ακόμη τα PP-κύτταρα και δ1-κύτταρα. Τα PP-κύτταρα περιέχουν την ορμόνη παγκρεατικό πολυπεπίδιο και τα δ1-κύτταρα παράγουν το VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide).²⁹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Πάγκρεας και περιβάλλοντα όργανα



Το πάγκρεας μετά το ήπαρ είναι ο δεύτερος μεγαλύτερος αδένας στο ανθρώπινο σώμα. Διαθέτει ενδοκρινή και εξωκρινή μοίρα και βρίσκεται στην άνω κοιλία οπισθοπεριτοναϊκά. Κανένα άλλο όργανο στο ανθρώπινο σώμα δε βρίσκεται σε τόσο στενή σχέση με τόσο πολλές ανατομικές δομές όπως το πάγκρεας, γεγονός που καθιστά δύσκολη τόσο την προσέγγιση όσο και τη μελέτη του οργάνου²⁹. Κατά Stamm το μήκος του παγκρέατος ποικίλει από 16 ως 21 εκ. και το βάρος του από 41 ως 246 γρ., με μεγαλύτερο κατά μέσο όρο το βάρος του αδένα στους άνδρες (100,5 γρ.) σε σχέση με τις γυναίκες (84,4 γρ.).³⁰ Εκτείνεται λοξά, από τα δεξιά και κάτω προς τα αριστερά και άνω,

παρεμβλλόμενο μεταξύ της αγκύλης του δωδεκαδακτύλου και των πυλών του σπλήνα, αντίστοιχα προς το ύψος του O_3 σπονδύλου (κάτω όρια της κεφαλής) και Θ_{12} σπονδύλου (τέλος της ουράς του).

Το πάγκρεας υποδιαιρείται αυθαίρετα σε πέντε μοίρες: την κεφαλή, την αγκιστροειδή απόφυση, τον αυχένα, το σώμα και την ουρά. Το στενό τμήμα του παγκρέατος, μεταξύ της κεφαλής και του σώματος, λέγεται ισθμός ή αυχένas. Η προσεκβολή της κεφαλής στα κάτω και αριστερά όριά της, με φορά προς τα αριστερά και πίσω, ονομάζεται αγκιστροειδής απόφυση.

Η κεφαλή του παγκρέατος εντοπίζεται με βάση την ανατομία του μέσα στην αγκύλη του δωδεκαδακτύλου και βρίσλεται μπροστά από την κάτω κοίλη φλέβα, τη δεξιά νεφρική αρτηρία και τις δύο νεφρικές φλέβες. Διακρίνουμε δύο επιφάνειες: την πρόσθια και την οπίσθια. Η πρόσθια καλύπτεται από το περιτόναιο. Η οπίσθια επιφάνεια φέρει δύο αύλακες, από τις οποίες η προς τα αριστερά κείμενη φέρει την πυλαία φλέβα, ενώ η προς τα δεξιά αύλακα φέρει την παγκρεατική μοίρα του χοληδόχου πόρου.

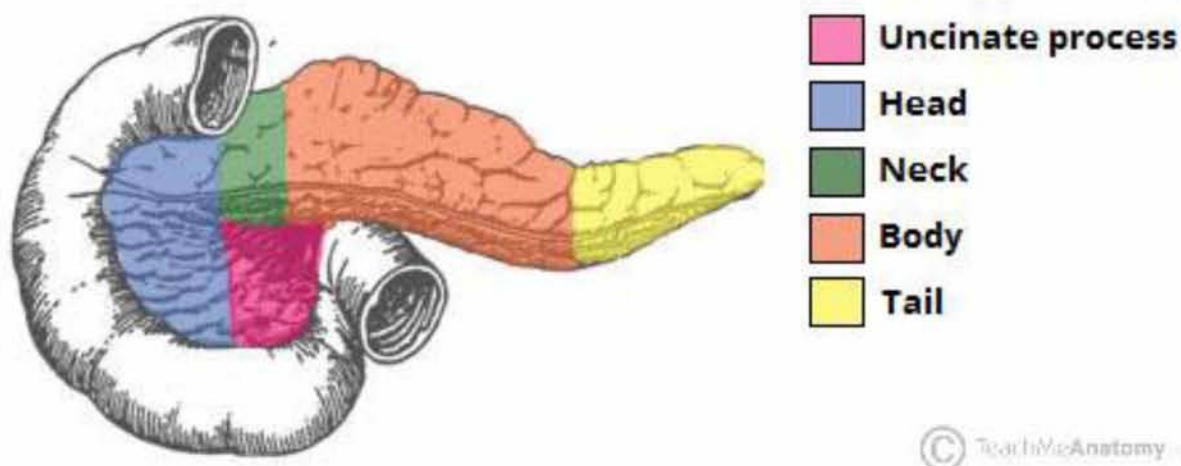
Η περιφέρεια της κεφαλής του παγκρέατος κατά το δεξιά της μέρος περιβάλλεται από την αγκύλη του δωδεκαδακτύλου και συμφύεται στέρα με αυτήν. Η άμεση σχέση της κεφαλής του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου αρχίζει περίπου 3 εκ. από τον πυλωρό, στο σημείο όπου η αριστερή γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία διασταυρώνεται με την οπίσθια επιφάνεια της πρώτης μοίρας του δωδεκαδακτύλου. Η δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου συμφύεται απόλυτα με την κεφαλή του παγκρέατος καθώς εκβάλλουν σε αυτήν ο πόρος του Santorini και ο ηπατοπαγκρεατικός πόρος.

Η αγκιστροειδής απόφυση αποτελεί την προέκταση του κατώτερου άκρου του αριστερού τμήματος της οπίσθιας επιφάνειας του παγκρέατος, η οποία συνήθως βρίσκεται πίσω από την πυλαία φλέβα και τα άνω μεσεντέρια αγγεία και μπροστά από την αορτή και την κάτω κοίλη φλέβα. Η αγκιστροειδή απόφυση έρχεται σε επαφή με την τρίτη και τέταρτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου και σε άμεση σχέση με τα άνω μεσεντέρια αγγεία.

Ο αυχένas του παγκρέατος είναι ένα τμήμα ιστού μήκους 1,5 ως 2 εκ. η οποία συνδέει την κεφαλή με το σώμα του οργάνου. Επιπλέον, η σχέση του είναι άμεση με τους κλάδους της ηπατικής αρτηρίας, την άνω μεσεντέρια αρτηρία και φλέβα και τη συμβολή της σπληνικής φλέβας με την άνω μεσεντέρια φλέβα η οποία οδηγεί στο σχηματισμό της πυλαίας φλέβας.

Το σώμα του παγκρέατος εντοπίζεται μπροστά από την αορτή στο ύψος των O_2-O_3 σπονδύλων και πίσω από το άντρο του στομάχου. Μεταξύ στομάχου και παγκρέατος βρίσκεται ο επιπλοϊκός θύλακος. Επίσης, το σώμα του παγκρέατος επικοινωνεί με το αριστερό σκέλος του διαφράγματος, το αριστερό επινεφρίδιο και τον αριστερό νεφρό.

Η ουρά του παγκρέατος είναι ευκίνητη, μπορεί να επικοινωνεί με την πύλη του σπλήνα ή να απέχει από αυτήν περίπου 1-4 εκ. Συνδέεται με την πύλη μέσω του παγκρεατο-σπληνικού συνδέσμου.



Thomson L, 2017

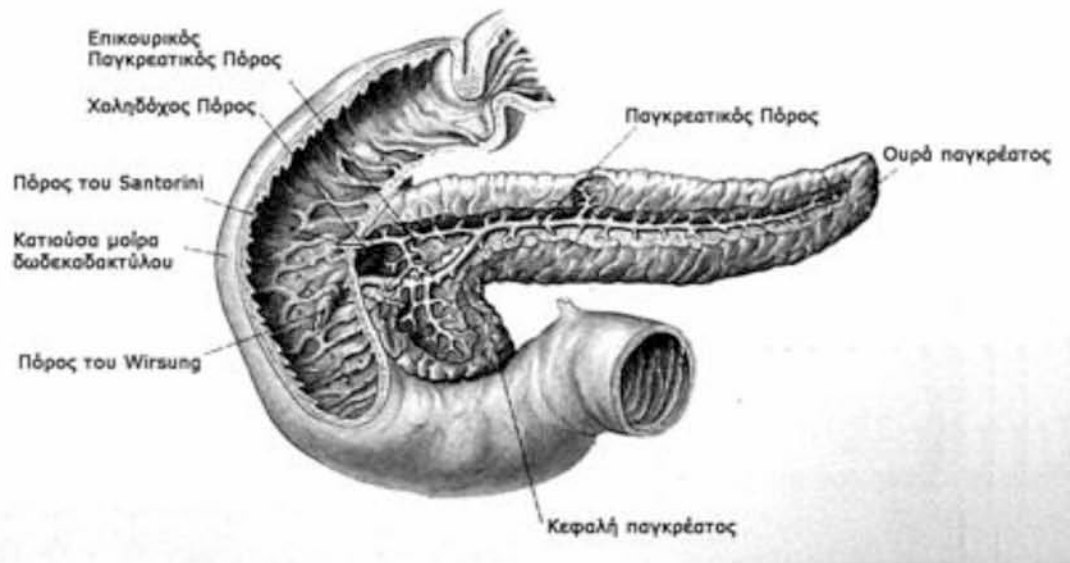
3.1 Παγκρεατικοί πόροι

Βασικά στοιχεία στην ανατομική δομή του παγκρέατος είναι οι εκφορητικοί του πόροι. Διακρίνουμε δύο παγκρεατικούς πόρους: τον κύριο παγκρεατικό πόρο ή πόρο του Wirsung και τον επικουρικό ή πόρο του Santorini (εικ.4).

Ο πόρος του Wirsung διέρχεται όλο το μήκος του παγκρέατος. Υποδέχεται συνήθως 18-20 κλάδους υπό γωνία 90 μοιρών και μερικές φορές ένα μεγαλύτερο κλάδο από την αγκιστροειδή απόφυση. Η πορεία του κύριου παγκρεατικού πόρου είναι ενδοπαρεγχυματική. Στην ουρά του παγκρέατος έχει θέση κεντρική, ενώ στη μεσότητα του σώματος η θέση του γίνεται επιφανειακή και προς την πρόσθια επιφάνεια. Στο ύψος του ισθμού η πορεία γίνεται λοξή προς τα κάτω και στη συνέχεια ευθειάζεται στην κεφαλή και καταλήγει στη μείζονα θηλή του δωδεκαδακτύλου, μεταξύ της δεύτερης και τρίτης μοίρας του δωδεκαδακτύλου.

Η διάμετρος του πόρου αυξάνεται σταδιακά από την ουρά προς την κεφαλή του οργάνου, όπου τελικά ο αυλός του αποκτά διάμετρο 2,8-3,3 χιλ. περίπου.³¹ Στη συνέχεια ο αυλός πάλι στενεύει για να καταλήξει προ της εισαγωγής του στο δωδεκαδάκτυλο να έχει τελικά διάμετρο περίπου 1-1,5 χιλ. Ο πόρος του Santorini δεν είναι σταθερό ανατομικό εύρημα. Όταν υπάρχει, απαντάται πιο επιφανειακά από τον κύριο παγκρεατικό πόρο και εκβάλλει είτε στο μείζονα παγκρεατικό πόρο είτε στην ελάχισσωνα δωδεκαδακτυλική θηλή, που εντοπίζεται 2 εκ. προς τα πάνω και μπροστά από τη μείζονα θηλή.

Ο πόρος του Santorini παροχετεύει συνήθως το άνω και πρόσθιο τμήμα της κεφαλής του παγκρέατος και επικοινωνεί με τον πόρο του Wirsung σε ποσοστό 75%. Ο πόρος του Santorini με ποσοστό 5% αποτελεί τον πρώτο πόρο παροχετεύσεως του παγκρέατος. Αυτό συμβαίνει όταν οι δύο πόροι δε συνδέονται και εκβάλλουν ανεξάρτητα (pancreas divisum). Το μήκος του παγκρεατικού πόρου φθάνει περίπου τα 30 εκ. Κατά τη διάρκεια της παγκρεατογραφίας μπορεί να δεχθεί 2-3 ml σκιαστικού.³²



Εικόνα 4 :Οι εκφορητικοί πόροι του παγκρέατος και η εκβολή τους στο δωδεκαδάκτυλο (μετά από αφαίρεση του πρόσθιου τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου και της πρόσθιας επιφάνειας του παγκρέατος).

3.2 Σφιγκτήρας του Oddi

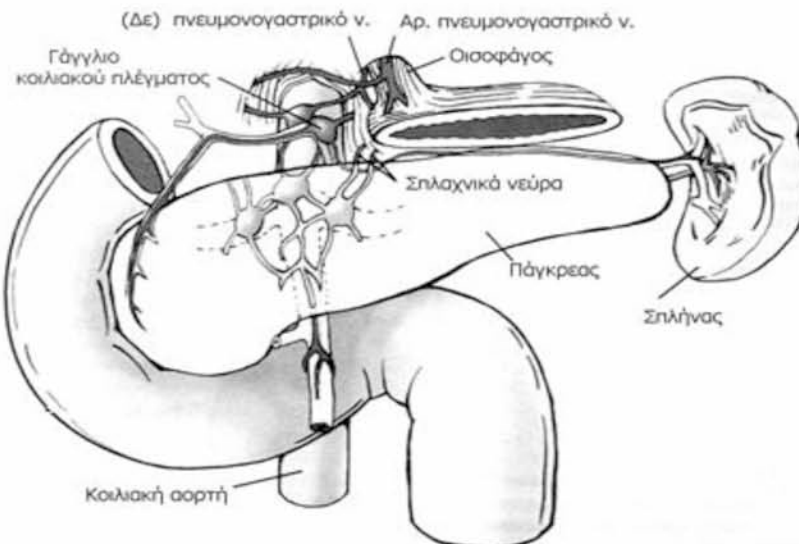
Σύμφωνα με τον Boyden, ο σφιγκτήρας του Oddi παρουσιάζει τέσσερις μοίρες. Οι δύο βρίσκονται στο χοληδόχο πόρο, η τρίτη στον παγκρεατικό πόρο και η τέταρτη στην ηπατοπαγκρεατική λήκυθο (Vater's).³³ Ο ρόλος του σφιγκτήρα του Oddi είναι να ρυθμίζει τη ροή της χολής και του παγκρεατικού υγρού κατά το δωδεκαδάκτυλο και να αποτρέπει την παλινδρόμηση του δωδεκαδακτυλικού υγρού. Σύμφωνα με το White, η πίεση διάνοιξης του σφιγκτήρα του Oddi για την εκροή χολής και παγκρεατικού υγρού στο δωδεκαδάκτυλο κυμαίνεται από 8 ως 30 εκ. στήλης νερού.³⁴ Το κοινό τοίχωμα μεταξύ τελικού χοληδόχου πόρου και παγκρεατικού πόρου παίζει ρόλο βαλβίδας, εμποδίζοντας την παλινδρόμηση χολής προς τον παγκρεατικό πόρο.

3.3 Νεύρωση παγκρέατος

Το πάγκρεας νευρώνεται από το κοιλιακό πλέγμα που σχηματίζεται από ίνες του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και από αισθητικές ίνες. Οι νευρικές ίνες του συμπαθητικού εκφύονται από το έβδομο ως και το ένατο θωρακικό γάγγλιο και φέρονται με το δεξιό και το αριστερό σπλαχνικό νεύρο στο δεξιό και αριστερό γάγγλιο του κοιλιακού πλέγματος.

Οι ίνες του συμπαθητικού που αρχίζουν από τα γάγγλια αυτά εισέρχονται στο πάγκρεας και σχηματίζουν τα περιαγγειακά νευρικά πλέγματα του αδένα. Οι νευρικές ίνες του παρασυμπαθητικού προέρχονται από τα στελέχη του δεξιού και του αριστερού πνευμονογαστρικού νεύρου και φθάνουν ως το διάφραγμα. Οι παρασυμπαθητικές ίνες απολήγουν στο πάγκρεας μέσω μόνο του δεξιού πνευμονογαστρικού νεύρου και φθάνουν είτε άμεσα είτε ακολουθώντας την πορεία των αγγείων²⁹

Οι απαγωγές αισθητικές ίνες των συμπαθητικών νεύρων μεταβιβάζουν το αίσθημα του σπλαχνικού πόνου. Για το λόγο αυτό σε περιπτώσεις χρόνιας παγκρεατίτιδας ή σε κακοήθεις νεοπλασίες του παγκρέατος η διατομή των σπλαχνικών νεύρων βοηθά στην αντιμετώπιση του πόνου. Αντιθέτως, η διατομή των αισθητικών ινών των πνευμονογαστρικών νεύρων δε μειώνει τον πόνο, επειδή αυτές οι αισθητικές ίνες δε μεταφέρουν αίσθημα πόνου αλλά αισθητικότητα η οποία σχετίζεται με τις παρασυμπαθητικές λειτουργίες που ρυθμίζουν τα πνευμονογαστρικά νεύρα (εικ.5)



Εικόνα 5 Νεύρωση του παγκρέατος. Οι απαγωγές ίνες των συμπαθητικών νεύρων του παγκρέατος μεταβιβάζουν τον πόνο. Η διακοπή της συμπαθητικής οδού στη χρόνια παγκρεατίτιδα και στον καρκίνο του παγκρέατος προσφέρει σημαντική ανακούφιση στους ασθενείς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Το πάγκρεας αποτελείται από δύο μοίρες, την ενδοκρινή και την εξωκρινή. Κάθε μοίρα επιτελεί ξεχωριστή αποστολή, δέχεται διαφορετικά ερεθίσματα και εκκρίνει ουσίες που επιδρούν με ιδιαίτερο τρόπο στη λειτουργία του οργανισμού.

4.1 Ενδοκρινής μοίρα

Από την ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος εκκρίνονται ορμόνες που εισέρχονται στην κυκλοφορία και έχουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των μεταβολικών διεργασιών του οργανισμού.

Το επίκεντρο της ενδοκρινικής λειτουργίας του παγκρέατος είναι τα νησίδια του Langerhans. Αριθμούν περίπου 1-2 εκατομμύρια και αποτελούν το 2% της μάζας του ιστού. Το μέγεθός τους κυμαίνεται από 40 ως 900 μm . Τα μεγαλύτερα εντοπίζονται συνήθως κοντά σε αρτηριόλια, ενώ τα μικρότερα βρίσκονται βαθιά μέσα στο παρέγχυμα. Τα περισσότερα νησίδια περιέχουν 3.000 με 4.000 κύτταρα που δεν είναι όμοια μεταξύ τους, αλλά χωρίζονται σε διάφορες ομάδες ανάλογα με τις ορμόνες που παράγουν. Έτσι υπάρχουν τα κύτταρα α που παράγουν γλουκαγόνο, τα κύτταρα β που παράγουν ινσουλίνη, τα κύτταρα δ που παράγουν σωματοστατίνη, τα κύτταρα PP που παράγουν παγκρεατικό πολυπεπτίδιο και τα κύτταρα $\delta 1$ που παράγουν εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP). Η ενδοκρινική λειτουργία του παγκρέατος συνίσταται: (i) στην ενδοκυττάρια αποθήκευση της γλυκόζης μετά τα γεύματα, που γίνεται με τη βοήθεια της ινσουλίνης και (ii) στην κινητοποίηση της γλυκόζης κατά την ώρα της νηστείας και επιτυγχάνεται χάρη στην βοήθεια του γλουκαγόνου.

Η ινσουλίνη είναι η καλύτερα μελετημένη ορμόνη του παγκρέατος. Πρόκειται για ένα πολυπεπτίδιο που αποτελείται από 56 αμινοξέα. Σχηματίζεται στα β -κύτταρα του παγκρέατος από την προϊνσουλίνη. Η προϊνσουλίνη σχηματίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και μεταφέρεται στο σύμπλεγμα του Golgi, όπου και αποθηκεύεται με τη μορφή εκκριτικών κοκκίων. Η έκκριση της ινσουλίνης από τα β -κύτταρα ρυθμίζεται από τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα, από νευρικά ερεθίσματα και από την παρακρινική δράση των άλλων κυττάρων των νησιδίων.

Σημαντικοί παράγοντες για την έκκριση ινσουλίνης από τα β -κύτταρα παίζουν τα επίπεδα των αμινοξέων και των λιπαρών οξέων στο αίμα. Την έκκριση της ινσουλίνης ενισχύουν το γλουκαγόνο, η χολοκυστοκινίνη, η γαστρίνη, το GIP (Gastric Inhibitory Peptide) και το GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1). Ανασταλτικά στην έκκριση της ινσουλίνης δρουν η σωματοστατίνη, η αμυλίνη, η παγκρεατοστατίνη,³⁶ αλλά και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Το τελευταίο δρα ανασταλτικά στους α -αδρενεργικούς υποδοχείς και διεγερτικά στους β -αδρενεργικούς υποδοχείς.

Η ινσουλίνη ανακόπτει την παραγωγή ενδογενούς γλυκόζης και ευκολύνει τη μεταφορά της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα, μειώνοντας έτσι τα επίπεδά της στο πλάσμα. Η ινσουλίνη επίσης

ανακόπτει τη γλυκογονόλυση, τη διάσπαση των λιπαρών οξέων, την κετογένεση και διεγείρει την πρωτεϊνοσύνθεση.

Το γλουκαγόνο είναι ένα πολυπεπτίδιο από 29 αμινοξέα, που σχηματίζεται από τα α-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans. Η γλυκόζη αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή στην έκκριση του γλουκαγόνου, όπως και στην ινσουλίνη, μόνο που εδώ έχει μάλλον ανασταλτική παρά διεγερτική δράση. Η έκκριση του γλουκαγόνου διεγείρεται από τα αμινοξέα αργινίνη και αλανίνη και από τα χαμηλά επίπεδα κατεχολαμινών και χολοκυστοκινίνης, ενώ καταστέλλεται από την υπεργλυκαιμία, την ινσουλίνη και τη σωματοστατίνη. Ρόλο ρυθμιστικό στην έκκριση γλουκαγόνου έχει και το νευρικό 32

σύστημα. Οι χολινεργικές και οι β-συμπαθητικές ίνες διεγείρουν την απελευθέρωση του γλουκαγόνου, ενώ το αντίθετο συμβαίνει με τις α-συμπαθητικές ίνες.³⁷ Το γλουκαγόνο διεγείρει τη διάσπαση του γλυκογόνου από το ήπαρ, την πρωτεόλυση και την διάσπαση του λίπους στο λιπώδη ιστό και το ήπαρ. Η μικρής διάρκειας ρύθμιση της γλυκονογένεσης εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ ινσουλίνης και γλουκαγόνου.

Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) ανακαλύφθηκε από τον Kimmel το 1968 και αποτελείται από 36 αμινοξέα.

Στην έκκριση του PP ισχυρή επίδραση έχει η παρουσία πρωτεϊνών και λίπους στον εντερικό σωλήνα, ενώ μικρότερη είναι η επίδραση που προκαλεί η ινσουλίνη.^{38,39} Συμμετοχή στη διέγερση για την έκκριση του PP πεπτιδίου έχουν ακόμη η φαινυλαλανίνη, η τρυπτοφάνη και η παρουσία λιπαρών οξέων στο δωδεκαδάκτυλο, ενώ η ινσουλίνη και η σωματοστατίνη φαίνεται ότι δρουν ανασταλτικά. Ισχυρή επίδραση στην έκκριση του PP πεπτιδίου επίσης έχει η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου. Στις δράσεις του PP πεπτιδίου αναφέρονται η αναστολή της έκκρισης χολής, η μείωση της συσταλτότητας του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης και η αναστολή της έκκρισης από την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος.

Η σωματοστατίνη είναι ένα άλλο επίσης σημαντικό πολυπεπτίδιο που ανακαλύφθηκε ότι παράγεται και στο πάγκρεας. Το πολυπεπτίδιο αυτό αρχικά είχε απομονωθεί στον υποθάλαμο. Σήμερα όμως είναι γνωστό ότι μπορεί και συντίθεται και σε άλλους ιστούς, όπως στο πάγκρεας και το έντερο. Υπάρχει σε δύο μορφές: στη σωματοστατίνη-14 και στη σωματοστατίνη-28. Τα πεπτίδια αυτά αναστέλλουν τόσο την ενδοκρινή αλλά και την εξωκρινή έκκριση του παγκρέατος, δρουν στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και της χοληδόχου κύστης και επηρεάζουν τον αγγειακό τόνο και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η έκκριση της σωματοστατίνης από τα κύτταρα δ των νησιδίων του παγκρέατος γίνεται κατά τη διάρκεια του γεύματος. Το κύριο ερέθισμα για τη διέγερση είναι η παρουσία λίπους μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα, όπως και η μείωση της τιμής του pH στο στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο. Ανασταλτικά στην έκκριση της σωματοστατίνης δρά η ακετυλοχολίνη.

Εκτός από τα τέσσερα παραπάνω βασικά πεπτίδια, από το πάγκρεας εκκρίνεται και ένας αριθμός από άλλα πεπτίδια που παράγονται από τα κύτταρα των νησιδίων, όπως η αμυλίνη και η παγκρεατοστατίνη, καθώς και νευροπεπίδια όπως το VIP και η σεροτονίνη^{38,39}.

4.2 Εξωκρινής μοίρα

Από την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος παράγεται και εκκρίνεται προς τον αυλό του δωδεκαδακτύλου το παγκρεατικό υγρό. Το παγκρεατικό υγρό είναι πλούσιο σε διττανθρακικά ιόντα και περιέχει, ανάλογα με τις υποκείμενες συνθήκες, διαφορετικές κάθε φορά ποσότητες και αναλογίες από πεπτικά ένζυμα. Τα ένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πέψη πρωτεϊνών, υδατανθράκων και λιπών.

Το πάγκρεας κατά τη διάρκεια μιας ημέρας παράγει κατά μέσο όρο 500 με 800 ml παγκρεατικού υγρού. Στα παιδιά η μέση κατά 24ωρο παραγωγή παγκρεατικού υγρού είναι 15-25ml/kg βάρους σώματος. Η σύστασή του είναι νερό, ηλεκτρολύτες, διττανθρακικά ιόντα και πρωτεΐνες (ένζυμα). Ο ρυθμός της παγκρεατικής έκκρισης κυμαίνεται από 0,2 ως 5,0 ml/min.⁴¹ Η πίεση με την οποία το παγκρεατικό υγρό εκκρίνεται από τον παγκρεατικό πόρο σε φυσιολογικές πάντα συνθήκες είναι περίπου 14 cm στήλης ύδατος και φτάνει ως την τιμή των 22 cm στήλης ύδατος σε περιπτώσεις μέγιστης έκκρισης.⁴²

ειδικό βάρος μεταξύ 1.007-1.042. Σ' όλη την διάρκεια της παγκρεατικής έκκρισης το pH του παγκρεατικού υγρού κυμαίνεται μεταξύ 7,5 και 8,5. Τα βασικά συστατικά της εξωκρινούς παγκρεατικής έκκρισης είναι: (α) τα πεπτικά ένζυμα, που εκκρίνονται από τα πυραμοειδή κύτταρα των αδενοκυψελών και (β) το νερό με τους ηλεκτρολύτες που εκκρίνονται από κυψελόκεντρα κύτταρα των μικρών εκφορητικών πόρων των αδενοκυψελών.

Η πυκνότητα και η σύσταση του παγκρεατικού υγρού δεν είναι σταθερές, αλλά μεταβάλλονται υπό την επίδραση ορμονικών και νευρικών ερεθισμάτων. Τα κατιόντα Na⁺ και K⁺ διατηρούνται σε σταθερή αναλογία και σε τιμές ίδιες μ' αυτές του πλάσματος σε όλες τις φάσεις της παγκρεατικής έκκρισης. Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις των ανιόντων Cl⁻ και HCO⁻ μεταβάλλονται ανάλογα με το ρυθμό παγκρεατικής έκκρισης. Σε αυξημένη παγκρεατική έκκριση παράγεται υγρό πλούσιο σε διττανθρακικά με μειωμένη όμως συγκέντρωση σε Cl⁻. Όταν ο ρυθμός της έκκρισης είναι μειωμένος, αντιστρέφεται η παραγωγή των συγκεκριμένων ανιόντων, χωρίς όμως να μεταβάλλεται το συνολικό τους άθροισμα, το οποίο κυμαίνεται από 150 ως 175 mEq/l.

Το πάγκρεας παράγει και εκκρίνει 20 περίπου πεπτικά ένζυμα και συνένζυμα, άλλα σε ενεργή και άλλα σε ανενεργή μορφή. Ανάλογα με τη δράση τους αυτά διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: τα αμυλολυτικά, τα λιπολυτικά και τα πρωτεολυτικά. Στον άνθρωπο σε μεγαλύτερη αναλογία βρίσκονται τα πρωτεολυτικά ένζυμα

Τα ένζυμα παράγονται από τα κύτταρα των λοβίων και συλλέγονται μέσα στο πρωτόπλασμα ως ζυμογόνα κοκκία. Εκκρίνονται μετά από γεύμα με εξωκύττωση κάτω από την επίδραση της χολοκυστοκινίνης και της ακετυλοχολίνης. Τα ενεργοποιημένα ένζυμα αμέσως μετά την εξωκύττωσή τους επιδρούν στην ουσία-στόχο και την υδρολύουν. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα αμυλολυτικά και κάποια από τα λιπολυτικά ένζυμα.

Τα πρωτεολυτικά ένζυμα εκκρίνονται σε ανενεργή μορφή και ενεργοποιούνται στο δωδεκαδάκτυλο. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν: το θρυψινογόνο I και II, το χυμοθρυψινογόνο I και II, οι προκαρβοξυπεπτιδάσες A και B και η προελαστάση. Η ενεργοποίηση των προενζύμων αυτών γίνεται από την εντεροκινάση. Με την ενεργοποίηση αυτή τα προένζυμα μετατρέπονται στα ενεργά ένζυμα: θρυψίνη I και II, χυμοθρυψίνη I και II, καρβοξυπεπτιδάση A και B και ελαστάση.

Η θρυψίνη, μετά την ενεργοποίησή της, μπορεί να ενεργοποιήσει τα υπόλοιπα πρωτεολυτικά προένζυμα και να δράσει καταλυτικά στην μετατροπή της προφωσφολιπάσης A σε φωσφολιπάση A. Η ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A μέσα στους παγκρεατικούς πόρους προκαλεί οξεία παγκρεατίτιδα.

Η προστασία του παγκρεατικού ιστού από την αυτοπεψία, που μπορεί να προκαλέσει η επίδραση των πρωτεολυτικών ενζύμων, επιτυγχάνεται με τους ακόλουθους μηχανισμούς: (i) τα ένζυμα αποθηκεύονται μέσα στα κυψελωτά κύτταρα ως ζυμογόνα κοκκία και διαχωρίζονται από τα άλλα πρωτεϊνικά κύτταρα, (ii) τα πρωτεολυτικά ένζυμα εκκρίνονται σε ανενεργή μορφή και (iii) υπάρχουν αναστολείς των πρωτεολυτικών ενζύμων τόσο στο παγκρεατικό υγρό όσο και στον παγκρεατικό ιστό⁴².

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Με τον όρο ‘καρκίνος’ αναφερόμαστε σε μια μεγάλη κατηγορία ασθενειών που μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ονομασίες όπως μάζα, κακοήθης όγκος και νεόπλασμα. Ένα κύριο γνώρισμα του καρκίνου είναι η ταχεία ανάπτυξη μη ομαλών κυττάρων που εξελίσσονται πέρα από τα συνήθη όρια τους, και τα οποία έπειτα μπορούν να εισέλθουν σε γειτονικά μέρη του σώματος και να εξαπλωθούν σε άλλα όργανα. Έτσι, η πορεία της εξάπλωσης αναφέρεται ως μετάσταση, η οποία αναφέρεται ως η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο. (WHO, 2017)

Ο καρκίνος προκαλεί σημαντικές ανθρώπινες απώλειες. Με πρώτες τις καρδιαγγειακές παθήσεις, ο καρκίνος παραμένει η κυριότερη αιτία θανάτου. Εκτιμάται ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ένας στους δύο άνδρες και μία στις τρεις γυναίκες περίπου, θα προσβληθούν από καρκίνο στη διάρκεια της ζωής τους⁴¹. Κατά τη διάρκεια του 2012 σημειώθηκαν παγκοσμίως 56 εκατομμύρια θάνατοι. Από αυτούς τα 38 εκατομμύρια οφείλονται σε μη μεταδοτικές νόσους. Οι τέσσερις μεγάλες κατηγορίες μη μεταδοτικών ασθενειών που αποτελούν αιτία για τους θανάτους αυτούς είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις με 17,5 εκατομμύρια θανάτους (46,2%), ο καρκίνος με 8,2 εκατομμύρια (21,7%), οι χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας με 4,0 εκατομμύρια (10,7%) και ο διαβήτης 1,5 εκατομμύρια (4%) των θανάτων αντίστοιχα.

Ο αριθμός των θανάτων που οφείλονται σε μη μεταδοτικές ασθένειες αυξήθηκε παγκοσμίως, από το 2000, όπου υπήρχαν 32 εκατομμύρια θάνατοι από μη μεταδοτικές νόσους. Αυτοί οι θάνατοι σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), έχουν αυξηθεί στην Νοτιοανατολική Ασία από 6,7 εκατομμύρια το 2000 σε 8,5 εκατομμύρια το 2012 και στον Δυτικό Ειρηνικό από 8,6 εκατομμύρια σε 10,9 εκατομμύρια αντίστοιχα⁴².

Παρατηρήθηκε αύξηση 16 εκατομμυρίων θανάτων, όταν το 2000 σημειώθηκαν 14,6 εκατομμύρια πριν τα 70 έτη. Η πλειονότητα των πρόωρων θανάτων (82%), εντοπίζεται σε χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες. Μεγαλύτερο ποσοστό (48%) του συνόλου των θανάτων υπολογίζεται ότι εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας κάτω των 70 χρόνων σε σύγκριση με χώρες υψηλού εισοδήματος (28%). Ο ετήσιος αριθμός θανάτων που οφείλονται σε λοιμώδη νοσήματα αναμένεται να μειωθεί συγκριτικά με τον ετήσιο αριθμό των θανάτων που οφείλονται σε μη μεταδοτικά νοσήματα ο οποίος αναμένεται να αυξηθεί σε 52 εκατομμύρια μέχρι το 2030. Η πλειονοψηφία της παγκόσμιας επιβάρυνσης του καρκίνου εντοπίζεται από τις ανεπτυγμένες χώρες στις ασθενέστερες χώρες⁴².

Οι πιο κοινοί τύποι καρκίνου το 2016 είναι ο καρκίνος του μαστού, του πνεύμονα, ο καρκίνος των βρόγχων, ο καρκίνος του προστάτη, του παχέος εντέρου και ο καρκίνος του ορθού, επίσης ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης, το μελάνωμα του δέρματος, το μη-Hodgkin λέμφωμα, ο καρκίνος του

θυρεοειδούς, των νεφρών και ο καρκίνος της νεφρικής πυέλου, η λευχαιμία, ο καρκίνος του ενδομητρίου, και ο καρκίνος του παγκρέατος⁴³.

Η θνησιμότητα του καρκίνου είναι υψηλότερη στους άνδρες σε 207,9 ανά 100.000 άνδρες, από ότι στις γυναίκες έναντι 145,4 ανά 100.000 γυναίκες. Το ποσοστό είναι υψηλότερο σε Αφροαμερικανούς άνδρες σε 261,5 ανά 100.000 και χαμηλότερο σε γυναίκες της Ασίας και νησιώτισσες του Ειρηνικού 91,2 ανά 100.000 (βάση των θανάτων 2008-2012). Το ποσοστό των ατόμων που επιζούν μετά τη διάγνωση του καρκίνου έφτασε σχεδόν 14,5 εκατομμύρια το 2014 και αναμένεται να αυξηθεί σε σχεδόν 19 εκατομμύρια από το 2024⁴³. Οι αιτίες θανάτου στην Ευρώπη δίνονται από τον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με την Eurostat.

	Total										Females		
	Circulatory disease	Heart disease (*)	Cancer (*)	Lung cancer (*)	Colorectal cancer	Respiratory diseases	Diseases of the nervous system	Transport accidents	Suicide		Breast cancer	Cancer of the cervix	Cancer of the uterus
EU-28 (*)	383.4	131.9	265.1	55.2	31.3	82.5	36.1	5.9	11.7		33.2	4.0	6.6
Belgium	301.2	78.4	259.5	61.9	27.7	109.2	51.3	7.2	17.3		38.7	3.1	6.2
Bulgaria	1 085.8	199.5	245.9	47.6	35.5	53.8	14.7	8.3	9.8		30.6	8.7	10.1
Czech Republic	670.3	364.4	289.7	55.5	39.3	82.0	30.4	7.7	15.2		31.8	6.8	8.4
Denmark	267.7	86.8	301.6	72.0	36.6	127.5	42.0	4.1	11.3		38.5	4.0	5.7
Germany	433.1	155.0	256.2	51.1	29.6	76.8	29.9	4.7	11.8		36.3	3.3	5.1
Estonia	718.2	311.1	291.1	51.5	36.5	42.6	22.6	7.3	17.0		27.1	8.1	7.4
Ireland	343.9	166.5	286.2	60.0	34.4	131.3	48.6	4.0	11.1		40.3	4.0	6.7
Greece	404.7	97.9	250.2	61.5	21.8	95.7	15.6	9.5	4.8		32.1	2.3	5.5
Spain	253.1	72.1	238.9	49.5	34.5	91.7	45.7	4.4	8.1		25.3	2.6	6.6
France	212.9	51.8	245.0	49.1	26.8	56.5	52.8	5.1	15.5		32.9	2.3	7.1
Croatia	694.6	310.3	333.8	65.4	50.2	57.8	21.4	10.1	16.2		41.3	5.3	9.5
Italy	322.8	104.2	250.6	50.5	27.8	60.3	34.6	5.8	6.6		31.6	1.2	6.7
Cyprus	341.6	104.2	202.3	36.2	19.6	84.3	30.9	6.2	5.2		30.5	2.5	5.3
Latvia	914.6	462.2	300.6	49.3	34.5	43.1	15.9	9.8	19.1		34.8	11.1	10.0
Lithuania	894.1	589.3	272.6	45.4	32.4	52.0	20.9	11.0	36.1		31.3	10.2	8.5
Luxembourg	310.8	89.7	243.6	47.1	32.0	72.8	44.8	7.8	9.3		39.0	2.4	6.4
Hungary	778.2	396.6	352.1	89.0	56.4	81.3	19.7	7.7	21.2		38.1	7.4	7.4
Malta	405.8	214.2	230.4	40.3	30.2	113.7	23.5	5.1	5.1		40.5	2.0	5.1
Netherlands	282.8	66.5	284.4	67.6	33.9	90.1	54.5	4.2	11.3		37.6	2.7	5.6
Austria	443.8	191.7	249.7	45.9	27.2	50.5	36.9	5.9	15.4		33.5	3.2	5.4
Poland	635.3	140.1	292.4	68.4	36.1	79.8	18.7	10.7	16.4		30.4	8.6	7.9
Portugal	304.8	65.6	243.0	37.6	36.1	123.7	33.4	7.3	9.8		26.8	3.4	6.6
Romania	968.6	323.9	269.7	53.2	32.5	75.7	19.1	12.1	12.2		31.3	16.2	6.1
Slovenia	451.5	111.2	314.7	54.7	41.3	80.4	20.6	8.1	21.7		36.1	3.7	9.5
Slovakia	711.6	433.3	327.1	52.1	53.6	86.1	23.5	7.4	12.1		40.2	9.2	9.8
Finland	388.2	208.5	223.0	41.0	22.7	36.5	141.1	6.1	16.4		28.8	1.8	6.0
Sweden	354.1	139.2	236.8	38.8	29.5	64.2	42.1	3.3	13.0		28.9	3.3	6.5
United Kingdom	276.4	126.1	279.6	61.6	28.1	144.2	44.2	2.7	7.4		35.2	2.8	6.4
Liechtenstein	230.5	87.4	248.3	51.0	11.2	97.6	55.6	2.3	7.5		40.9	11.2	12.7
Norway	288.5	104.9	252.9	52.5	37.0	97.1	41.5	4.8	11.3		26.5	3.2	6.8
Switzerland	294.7	105.7	223.5	42.6	22.4	56.3	45.4	4.3	13.3		31.4	1.7	5.3
Serbia	954.1	158.9	297.9	70.0	39.1	77.4	28.4	8.2	16.8		42.4	11.7	8.7
Turkey (*)	340.4	104.9	175.5	53.0	15.3	89.1	36.2	6.7	2.1		12.1	1.7	3.5

(*) Ischaemic heart diseases.

(*) Malignant neoplasms.

(*) Malignant neoplasm of trachea, bronchus and lung.

(*) For the age standardisation, among older people, the age group aged 85 and over was used rather than separate age groups for 85–89, 90–94 and 95 and over.

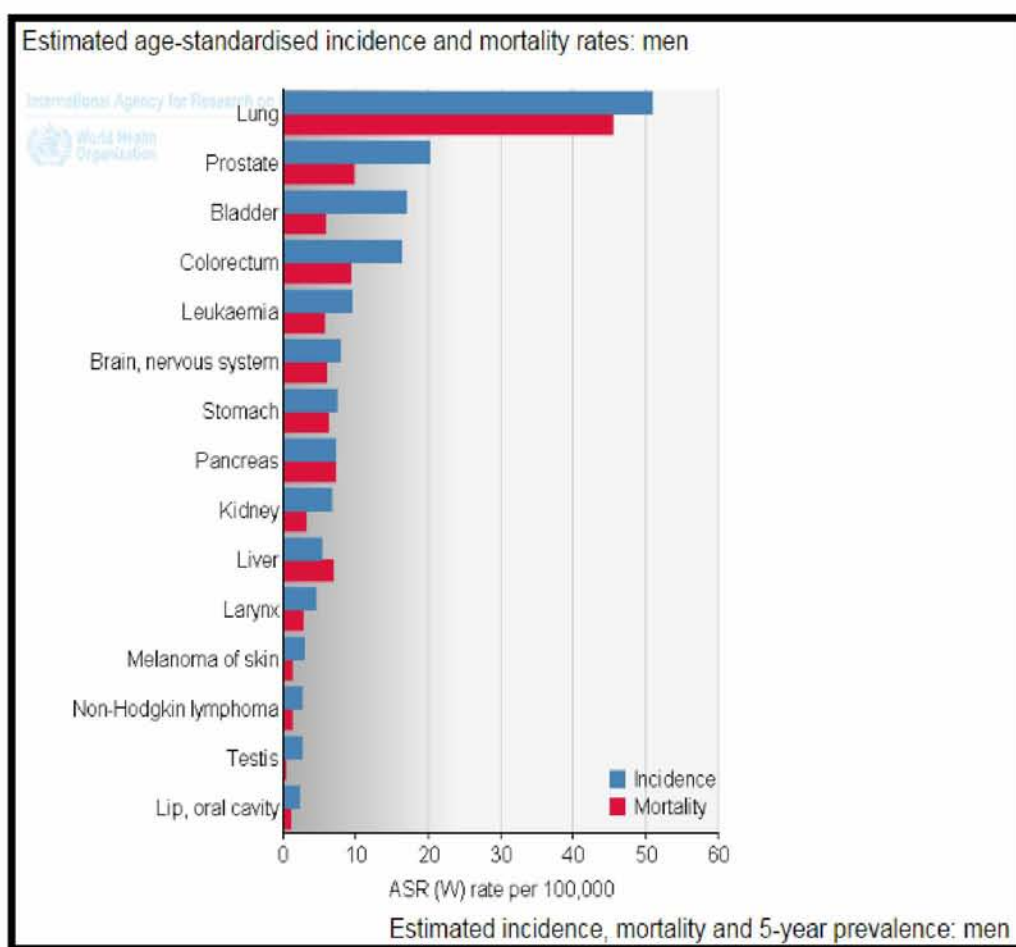
(*) 2012.

Source: Eurostat (online data code: hlth_cd_asdr2)

Πίνακας 1: Αιτίες θανάτου — τυποποιημένο ποσοστό θνησιμότητας, 2013
(ανά 100.000 κατοίκους) Πηγή: Eurostat

Στον πίνακα 1 φαίνεται ότι οι παθήσεις του κυκλοφορικού συστήματος και ο καρκίνος (τα κακοήγη νεοπλάσματα γενικά) ήταν, με μεγάλη διαφορά, οι πρώτες αιτίες θανάτου στην ΕΕ (Eurostat, 2013)

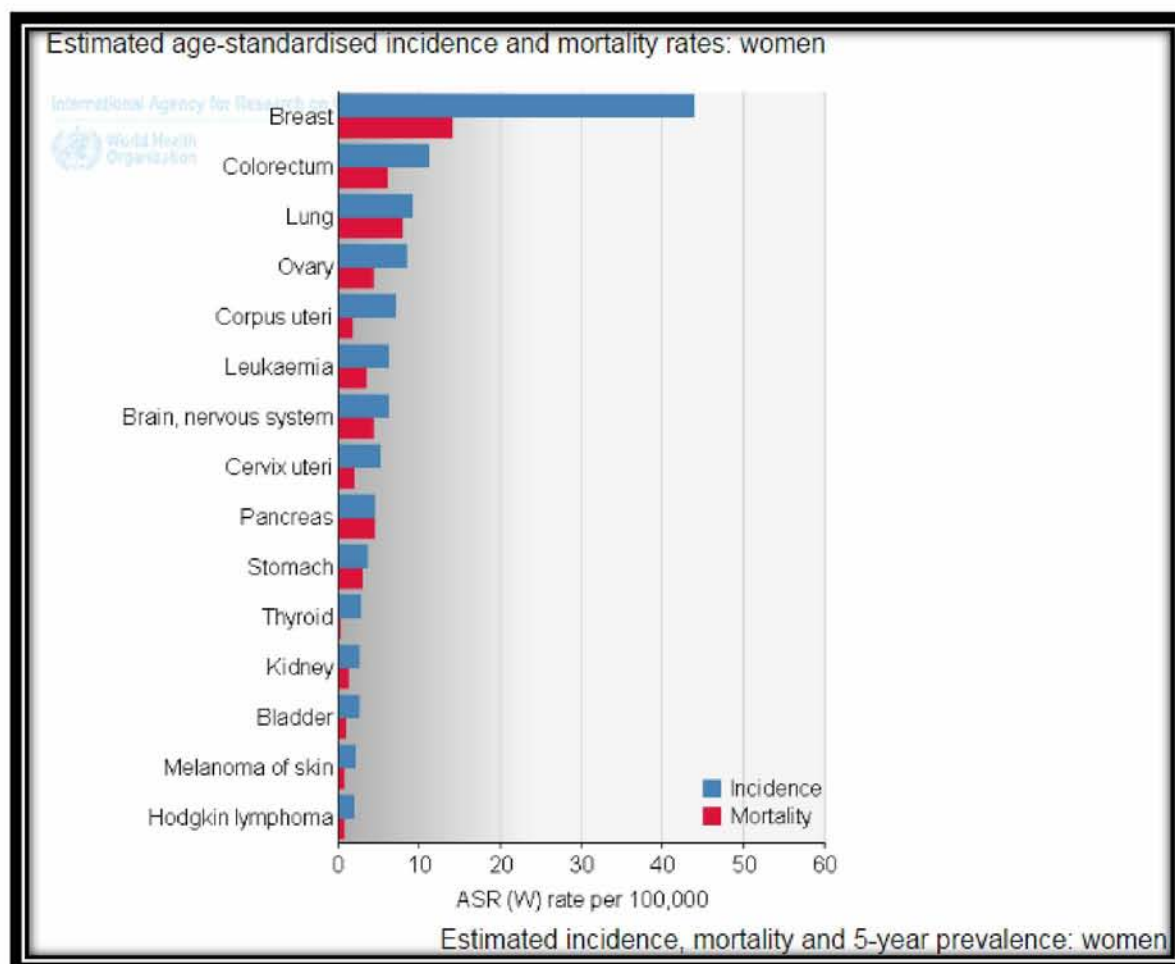
Στην Ελλάδα σύμφωνα με τα στοιχεία της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής (ΕΛΣΤΑΤ), που αφορούν τις αιτίες θανάτου, όπως γίνεται τα τελευταία χρόνια, οι κυριότερες αιτίες το 2014 ήταν τα νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος, με 45.859 θανάτους. Στη συνέχεια βρίσκονται οι θάνατοι από νεοπλάσματα που έφθασαν σε 29.155, ενώ σε 12.231 ανήλθαν οι θάνατοι που οφείλονται σε νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος^(ΕΛΣΤΑΤ, 2014). Ο πιο συχνός καρκίνος στην Ελλάδα σύμφωνα με τον International Agency for Research on Cancer είναι ο καρκίνος του πνεύμονα για τους άνδρες με μεγάλη θνησιμότητα και ακολουθεί ο καρκίνος του προστάτη με μεγαλύτερα επίπτωση στη νόσο παρά σε θνησιμότητα σύμφωνα με τον Πίνακα 2 .



Πίνακας 2.

Αντίστοιχα για τις γυναίκες ο πιο συχνός καρκίνος είναι αυτός του μαστού με μεγάλο ποσοστό επίπτωσης στη νόσο και μικρής θνησιμότητας και ακολουθεί με μεγάλη διαφορά ο

ορθοκολικός καρκίνος ή αλλιώς πιο γνωστός ως καρκίνος του εντέρου (Wikipedia) σύμφωνα με τον πίνακα 3.



Πίνακας 3

5.1 Επιδημιολογικά στοιχεία του καρκίνου του παγκρέατος

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι μια από τις πιο θανατηφόρες μορφές καρκίνου. Με βάση τις εκτιμήσεις της GLOBOCAN (2012), ο καρκίνος του παγκρέατος προκαλεί περισσότερους από 331.000 θανάτους ετησίως, με συνέπεια να κατατάσσεται ως η έβδομη κύρια αιτία θανάτου και στα δύο φύλλα από καρκίνο. Σε παγκόσμιο επίπεδο, κατατάσσεται στην 11^η πιο κοινή μορφή καρκίνου, καθώς το 2012 είχαν περίπου 338.000 άνθρωποι καρκίνο του παγκρέατος. Τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του παγκρέατος βρέθηκαν στις ανεπτυγμένες χώρες. Η τάση της επίπτωσης και της θνησιμότητας για τον καρκίνο του παγκρέατος διαφέρουν σημαντικά στον κόσμο.

Το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης 5 ετών για τον καρκίνο του παγκρέατος είναι μικρότερο από 5%. Η συχνότητα και η θνησιμότητα του καρκίνου του παγκρέατος σε όλους τους ανθρώπους, συσχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας και ήταν ελαφρώς πιο συχνή στους άνδρες παρά στις γυναίκες⁴⁴.

Τα διεθνής ποσοστά που αφορούν την επίπτωση της νόσου ποικίλουν στις διάφορες χώρες, πράγμα που σημαίνει ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι σημαντικοί. Ο πιο καλά τεκμηριωμένος από αυτούς τους παράγοντες είναι το κάπνισμα, εξηγώντας περίπου το 25% όλων των περιπτώσεων. Οι διατροφικοί παράγοντες μπορεί να είναι σημαντικοί αλλά είναι δύσκολο να καθοριστούν συγκεκριμένα στοιχεία τα οποία είτε αυξάνουν είτε μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του παγκρέατος είναι άμεσα εξαρτώμενη από την ηλικία, έτσι μπορούμε να προβλέψουμε έναν αυξανόμενο αριθμό ασθενών στις Δυτικές χώρες⁴⁵.

Μελέτες σε καρκίνο του παγκρέατος έχουν εμπλέξει την ανίχνευση της βλάβης του DNA που προέρχεται από καρκινογόνο έκθεση και ενδογενείς μεταβολικές διεργασίες. Αρκετά γενετικά σύνδρομα συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος στα οποία περιλαμβάνονται η αταξία-τελαγγειεκτασία, σύνδρομο Peutz-Jeghers, κληρονομική παγκρεατίτιδα, οικογενής καρκίνος του μαστού, οικογενή άτυπα πολλαπλά μελανώματα, κληρονομική μη-πολυποδίαση ορθοκολικού καρκίνου. Σε επιδημιολογικές μελέτες του καρκίνου του παγκρέατος, ένας προστατευτικός ρόλος έχει σημειωθεί για δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φρούτα και λαχανικά. Αυτή η επίδραση μπορεί να σχετίζεται με την διαιτητική πρόσληψη φυλλικού οξέος και άλλων ομάδων μεθυλίου-δότη⁴⁶.

Ο σακχαρώδης διαβήτης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο παγκρεατικών όγκων. Τόσο ο διαβήτης τύπου I και τύπου II έχει διπλασιάσει τον κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος. Μελέτη που έγινε στον ιταλικό πληθυσμό εκτιμά ότι 9,7% των καρκίνων του παγκρέατος μπορούν να αποδοθούν στο διαβήτη. Το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των Ηνωμένων Πολιτειών εκτιμά ότι ο διαβήτης

σχετίζεται με 1,8 φορές αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος, ιδιαίτερα στις Ισπανούς άνδρες και Ασιάτες σε σύγκριση με λευκούς και μαύρους. Με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος συνδέονται η από του στόματος χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων ή χρήση ινσουλίνης⁴⁴.

Greece Pancreas				
Year	Estimated number of cancer deaths (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		863	767	1630
	ages < 65	249	141	390
	ages ≥ 65	614	626	1240
2020		941	830	1771
	ages < 65	265	149	414
	ages ≥ 65	676	681	1357
	Demographic change	78	63	141
	ages < 65	16	8	24
	ages ≥ 65	62	55	117

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 23.2.2017

Έχουν καταγραφεί φυλετικές διαφορές στην επιβίωση μετά τη θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος. Ειδικότερα, Ασιάτες ασθενείς φαίνεται να έχουν καλύτερο ποσοστό επιβίωσης από τους μη-Ασιάτες. Οι κλινικοί γιατροί έχουν υποψιαστεί ότι οι διαφορές αυτές μπορεί να σχετίζονται με πρόωμη ή όψιμη διάγνωση ή, ίσως, την έκταση ή το είδος της δραστηριότητας που εκτελείται. Ο Longnecker και οι συνεργάτες του μελέτησαν πάνω από 10.000 ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος στις ΗΠΑ που έχουν αναφερθεί στον SEER κατά την περίοδο 1973 με 1995. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι Ασιάτες ασθενείς προκύπτει να έχουν λιγότερο επιθετικούς όγκους, είτε από λευκούς ή μαύρους ασθενείς. Η εξήγηση για αυτό το απροσδόκητο εύρημα είναι σαφής: όλοι οι ασθενείς της μελέτης κατοικούσαν στις ΗΠΑ, αλλά θα μπορούσε να σχετίζονται με γενετικούς παράγοντες ή διαφορές στην περιβαλλοντική έκθεση που καθορίζουν την επιβίωση⁴⁷ (Albert B et al., 2014).

Στην Ελλάδα σύμφωνα με την Globocan 2012 σημειώθηκαν 1630 θάνατοι από καρκίνο του παγκρέατος ενώ η πρόβλεψη για το 2020 είναι 1771 που αφορά και τα δύο φύλλα σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ Ca ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Η χειρουργική εκτομή της νόσου είναι η μόνη προσέγγιση που δίνει κάποιες πιθανότητες για θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος. Εξαιτίας της αργοπορημένης εμφάνισης της νόσου, μόνο το 15-20% περίπου των ασθενών είναι υποψήφιοι για παγκρεατεκτομή, αφού ο όγκος στην πλειονότητα των ασθενών (>50%) είναι ανεγχείρητος. Η διαδικασία της χειρουργικής επέμβασης έχει σημαντικά βελτιωθεί την τελευταία δεκαετία σε ποσοστό έως και 20 %.

Η ανεπαρκής ενδείξεις και προϋποθέσεις για την χειρουργική επέμβαση είναι αυτές που συνηγορούν τον λεγόμενο μη εξαιρεσιμο όγκο. Είναι δε οι παρακάτω:

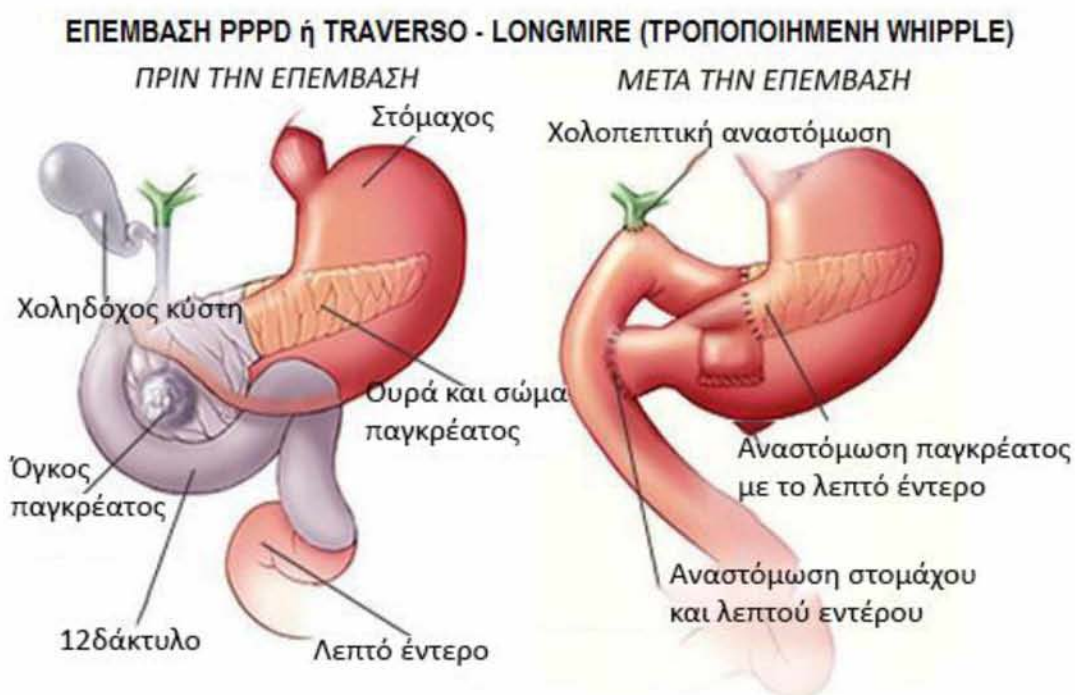
1. η ύπαρξη αιματογενών μεταστάσεων (αμφισβητείται πρόσφατα)
2. η ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων πέραν των περιπαγκρεατικών λεμφαδένων
3. η ύπαρξη περιτοναϊκών εμφυτεύσεων
4. η διείσδυση της ρίζας του μεσεντερίου,
5. η διείσδυση από τον όγκο των μεγάλων αγγείων της περιοχής (άνω μεσεντέρια αγγεία, πυλαία φλέβα, κάτω κοίλη φλέβα).

Στην περίπτωση που δεν ακολουθούνται οι παραπάνω ενδείξεις όποια προσπάθεια χειρουργικής εκτομής και να συμβεί δεν συμβάλλει στην επιβίωση ή στο διάστημα στο οποίο δεν νοσεί ο άρρωστος, απεναντίας συμβάλλει στην νοσηρότητα και τη θνησιμότητα μιας σημαντικά βαριάς επέμβασης.

Συνεπώς, η προεγχειρητική εκτίμηση της εξαιρεσιμότητας του καρκίνου του παγκρέατος είναι απαραίτητη. Στις μέρες μας, όπως προαναφέρθηκε είναι διαθέσιμη και η επιλογή της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης για την προεγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου. Υπάρχουν ευρείες αποκλίσεις στα ποσοστά εξαιρεσιμότητας και στα ποσοστά θνητότητας στη χειρουργική του παγκρεατικού καρκίνου. Όταν όμως οι επεμβάσεις του καρκίνου του παγκρέατος εκτελούνται σε κέντρα με εμπειρία, τα ποσοστά αυτά είναι πολύ καλύτερα (εξαιρεσιμότητα >20%) και θνητότητα <10%.

Η πιο ευρέως διαδεδομένη επέμβαση είναι η εγχείρηση Whipple, με πενταετή πραγματική επιβίωση περίπου 10% και αντίστοιχη αναμενόμενη (actuarial) γύρω στο 18-20%. Πλέον ριζικές επεμβάσεις όπως η ολική παγκρεατεκτομή ή η εκτομή τμήματος της πυλαίας φλέβας έχουν επινοηθεί σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η επιβίωση, αλλά και πιο συντηρητικές όπως η PPPD με σκοπό να βελτιωθεί η ποιότητα της ζωής των ασθενών. Υπάρχουν λοιπόν τέσσερις αποδεκτοί τύποι επεμβάσεων για το πορογενές αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος: η κεφαλική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του πυλωρού (PPPD, pylorus preserving pancreaticoduodenectomy), η κεφαλική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με αντρεκτομή (Kausch-

Whipple, όπως ονομάζεται η κλασική Whipple στη γερμανική βιβλιογραφία), η ολική παγκρεατεκτομή, και η αριστερή (περιφερική) παγκρεατεκτομή με σπληνεκτομή^{48,49}.



Κατά συνέπεια των παραπάνω, έπειτα από την διαπίστωση της εξαιρεσιμότητας του όγκου, ακολουθεί η επιλογή του είδους της χειρουργικής επέμβασης που θα λάβει χώρα. Η επιλογή του είδους της επέμβασης καθορίζεται από την εντόπιση της νόσου. Στην περίπτωση που αφορά την κεφαλή του παγκρέατος (η οποία αποτελεί και την πλειοψηφία), η επέμβαση επιλογής είναι η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (επέμβαση Whipple) και οι παραλλαγές της, ενώ στην περίπτωση που η νόσος εντοπισθεί στο σώμα ή την ουρά, η επέμβαση εκλογής είναι η περιφερική παγκρεατεκτομή με σπληνεκτομή και/ή σε ορισμένες περιπτώσεις χωρίς σπληνεκτομή αν πρόκειται για προκακοήθεια.

Η εγχείρηση Whipple είναι μια από τις πιο πολύπλοκες και δύσκολες επεμβάσεις της γενικής χειρουργικής. Ο Whipple ήταν αυτός που την εκτέλεσε για πρώτη φορά το 1935. Στη συνέχεια

αρκετοί ήταν οι χειρουργοί που την υιοθέτησαν, ενώ υποβλήθηκε σε αρκετές τροποποιήσεις. Αρχικά η θνητότητα της επέμβασης ξεπερνούσε το 30%, με αποτέλεσμα στη δεκαετία του 1960 να προταθεί από ορισμένους η οριστική εγκατάλειψή της. Η πιο επιλεκτική επιλογή των ασθενών, καθώς και ο συνδυασμός της βελτίωσης της εκπαίδευσης των χειρουργών και της εξέλιξης της αναισθησιολογίας, οδήγησαν σε σημαντική μείωση της θνητότητας της επέμβασης (είναι πλέον μικρότερη από 5%) και στην προτίμησή της σήμερα ως την καταλληλότερη επέμβαση για εξαιρεσίμους καρκίνους της κεφαλής του παγκρέατος.

Κατά την επέμβαση αυτή στην κλασική της μορφή αφαιρούνται:

1. το άντρο του στομάχου (40-50% του στομάχου περιφερικά)
2. το δωδεκαδάκτυλο
3. μέρος της νήστιδας (έως 10-12 cm από το σύνδεσμο Treitz)
4. η κεφαλή, ο αυχένας και η αγκιστροειδής απόφυση του παγκρέατος
5. η χοληδόχος κύστη και ο κοινός χοληδόχος πόρος, και
6. την επέμβαση συνοδεύει πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός της περιοχής των περιπαγκρεατικών λεμφαδένων

Σε άλλη τροποποίηση της επέμβασης όπου διατηρείται ο πυλωρός (pylorus preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD), διατηρείται ο στόμαχος και ο βολβός του δωδεκαδακτύλου (τα πρώτα 2 cm του). Οι δύο επεμβάσεις έχουν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης και παρόμοια νοσηρότητα και θνητότητα. Η θέση του όγκου κοντά στον πυλωρό ή στο τοίχωμα του δωδεκαδακτύλου αποτελούν ισχυρές αντενδείξεις. Πιθανώς να υπάρχουν πλεονεκτήματα της PPPD στην ελάττωση των επιπλοκών μετά τη γαστρεκτομή, όπως η γαστρική στάση και η παλινδρόμηση εντερικού περιεχομένου στο στόμαχο, λόγω της διατήρησης του πυλωρικού σφιγκτήρα και η καλύτερη θρέψη του ασθενούς συγκριτικά με την κλασική επέμβαση Whipple.

Η πρόσθεση της ολικής παγκρεατεκτομής για την επιτυχία καθαρών (αρνητικών) ορίων εκτομής και για την αποφυγή δημιουργίας της παγκρεατικής αναστόμωσης, δεν παρέχει ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα όσον αφορά την επιβίωση, απεναντίας προσθέτει νοσηρότητα και θνητότητα. Η επέμβαση αυτή μπορεί να δικαιολογηθεί όπου υπάρχει διάχυτη συμμετοχή ολόκληρου του παγκρέατος χωρίς στοιχεία εξωπαγκρεατικής επέκτασης.

Η πρώτη μελέτη του Fortner και συν. αλλά και στην συνέχεια άλλες νεότερες κυρίως από την Ιαπωνία, έχουν συστήσει την επέμβαση Whipple, για πορογενές καρκίνωμα του παγκρέατος, να

περιλαμβάνει μια πιο εκτεταμένη οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή και σε μερικές περιπτώσεις ολική παγκρεατεκτομή με ή χωρίς εκτομή μεγάλων φλεβικών στελεχών με σκοπό τη βελτίωση της επιβίωσης (regional ή extended ή radical pancreaticoduodenectomy). Ωστόσο τέτοιες επεμβάσεις είναι πολύωρες ακολουθούνται δε από σημαντικές επιπλοκές, όπως η αργή ανάκαμψη της λειτουργίας του πεπτικού συστήματος και πολλές φορές η διάρροια, που είναι αναπηρική μιας και έχει αφαιρεθεί σημαντικό τμήμα του νευρικού πλέγματος γύρω από την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Στις ΗΠΑ οι επεμβάσεις αυτές δεν έχουν προσδώσει τόσο καλά αποτελέσματα και δεν φαίνεται να ωφελούν την επιβίωση και έτσι σπάνια εκτελούνται, αλλά και στην Ιαπωνία δεν φαίνεται να κερδίζουν έδαφος, παρόλο που στηρίζονται σε μια πολύ καλή λογική που συντείνει να μην μπορεί να τις απορρίπτουμε εύκολα μιας και η θνητότητά τους έχει σήμερα ελαττωθεί σε επίπεδα μικρότερα του 5%. Παρά αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει γίνει επίσημη επιβεβαίωση ότι αυξάνεται το προσδόκιμο της επιβίωσης.

Είναι αναγκαίο να τονισθεί ότι η έκβαση της επέμβασης Whipple με ή χωρίς εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό, θα πρέπει να κριθεί μέσα στα πλαίσια της νόσου για την οποία εκτελείται, που εδώ έχει σχέση με το πορογενές καρκίνωμα του παγκρέατος και όχι γενικά ως επέμβαση. Η εγχείρηση αυτή συνιστάται και για διάφορες κακοήθεις νοσολογικές οντότητες όπως τα άλλα περιληκθυικά νεοπλάσματα, τότε δε τα αποτελέσματα της επέμβασης είναι πολύ καλύτερα, ιδιαίτερα όταν αυτή συνοδεύεται από περιοχικό ή και εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό.

Δεν είναι λίγη οι χειρουργοί που συμφωνούν, ότι η επέμβαση δεν πρέπει να επιχειρείται στις περιπτώσεις όπου εντοπίζεται σαφής προεγχειρητική ένδειξη εκτεταμένης διήθησης του φλεβικού άξονα του παγκρέατος, μιας και εγκυμονεί αρκετούς κίνδυνους για τον ασθενή και ίσως δεν βοηθά στην επιβίωση, σε σχέση με ασθενείς που υπεβλήθησαν σε παρηγορικές επεμβάσεις. Όμως η εκτομή ενός τμήματος της πυλαίας φλέβας ή της ΑΜΦ με σκοπό να εξασφαλισθούν καθαρά όρια εκτομής όταν η διήθηση των φλεβών αποκαλύπτεται κατά την επέμβαση, δεν αυξάνει την ενεργό νοσηρότητα ή τη θνησιμότητα και η μακροπρόθεσμη έκβαση δεν επηρεάζεται από την ανάγκη εκτομής και αντικατάστασης των φλεβών. Πρέπει να γίνει σαφές ότι αρκετές φορές όταν φαίνεται ακόμα και διεγχειρητικά ότι ο φλεβικός άξονας διηθείται, με προσεκτική παρασκευή διαπιστώνεται ότι η κεφαλή μπορεί να αποκολλάται και η φλέβα να μην διηθείται, μιας και αυτό που θεωρούσαμε όγκο δεν ήταν τίποτα άλλο παρά η γνωστή χρόνια παγκρεατίτιδα που τον περιβάλλει

Στις περιπτώσεις που ο καρκίνος εντοπίζεται στο σώμα ή στην ουρά του παγκρέατος οι προϋποθέσεις εξαιρεσιμότητας του όγκου είναι οι ίδιες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διήθηση της σπληνικής αρτηρίας ή της σπληνικής φλέβας μακριά από τη συμβολή της με την άνω μεσεντέριο, δεν αποτελούν αντένδειξη επέμβασης μιας και ο σπλήνας συμπεριλαμβάνεται στο παρασκεύασμα. Άλλες

επεμβάσεις όπως η περιφερική παγκρεατεκτομή είναι λιγότερο περίπλοκες και άλλες όπως η ολική παγκρεατεκτομή πιο περίπλοκες και βαριές για τον ασθενή ^{48,49}.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΚΑΧΕΞΙΑ



Figure 2. Pathophysiology and Impact of Cancer Cachexia.

IL = interleukin; TNF α = tumor necrosis factor α .

Ο καρκίνος είναι μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Στην Ευρώπη εντοπίζεται ως η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου και αποτελεί την πρώτη για τους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς που νοσούν από καρκίνο αναπτύσσουν ένα μεγάλο ποσοστό κλινικών συμπτωμάτων. Ένα από τα πιο απειλητικά συμπτώματα του καρκίνου είναι αυτό της Καχεξίας⁵⁰. Η ανορεξία, η χωρίς πρόθεση απώλεια βάρους, η απώλεια ιστών, η κακή ποιότητα ζωής, η έλλειψη δραστηριότητας και τελικά ο θάνατος χαρακτηρίζουν την καρκινική καχεξία, δηλαδή μια κατάσταση προχωρημένου πρωτεϊνο-θερμιδικού υποσιτισμού⁵¹.

Ένας στους δυο περίπου από το σύνολο των καρκινοπαθών πάσχουν από το σύνδρομο αυτό⁵². Ενώ οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και καρκίνο του μαστού σπάνια εμφανίζουν σημαντική απώλεια βάρους, οι περισσότεροι άλλοι τύποι συμπαγών όγκων σχετίζονται με υψηλά ποσοστά εμφάνισης καχεξίας. Τη ώρα της διάγνωσης το 80% των ασθενών με καρκίνο του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος και το 60% αυτών με καρκίνο του πνεύμονα εμφανίζουν ήδη σημαντική απώλεια βάρους³. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου εντοπίζεται στις περιπτώσεις καρκίνου του παγκρέατος⁵³.

Η καχεξία είναι πιο συχνή στα παιδιά και τους ηλικιωμένους ασθενείς και επιδεινώνεται με την πρόοδο της νόσου. Ο ρυθμός εμφάνισης της αυξάνεται από το 50% σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% πριν το θάνατο και ευθύνεται για αυτόν σε ποσοστό ανώτερο του 20% των ασθενών⁵². Υποπτευόμαστε την εμφάνιση της καχεξίας όταν παρατηρείται ακούσια απώλεια βάρους >5% μέσα σε μια περίοδο 6 μηνών, ιδιαίτερα όταν αυτή συνδυάζεται με απώλεια μυϊκής μάζας. Συχνά μια απώλεια βάρους⁵². Απώλεια >10% χρησιμοποιείται ως το πρώτο κριτήριο εμφάνισης του συνδρόμου σε παχύσαρκους ασθενείς. Οι ασθενείς με καχεξία χάνουν περίπου τις ίδιες ποσότητες σε λιπώδη και μη λιπώδη μάζα⁵⁴. Το αποτέλεσμα βέβαια της εμφάνισης αυτού του φαινομένου είναι η φτωχή ανταπόκριση στην θεραπεία και το αυξημένο ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ή τοξικότητας που σχετίζονται μ' αυτήν, η κακή πρόγνωση και ποιότητα ζωής.

Η καρκινική καχεξία συμβαίνει δευτερευόντως ως αποτέλεσμα μιας λειτουργικής ανικανότητας του οργανισμού να προσλάβει ή να χρησιμοποιήσει τα θρεπτικά συστατικά της τροφής. Αυτό μπορεί να συσχετίζεται με την ύπαρξη μηχανικής παρεμβολής στο γαστρεντερικό σύστημα, όπως ένα εμπόδιο, μια δυσασπορρόφηση, μια χειρουργική παρέμβαση ή μια τοξικότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία. Και στους ασθενείς που υπόκεινται σε χημειο- ή ακτινοθεραπεία η ναυτία, ο εμετός, η στοματίτιδα, η αλλαγή γεύσης και η διάρροια μπορούν να συνεισφέρουν στην απώλεια βάρους⁵⁵. Υπάρχει, όμως, και ένας σημαντικός αριθμός καρκινοπαθών στους οποίους η μειωμένη πρόσληψη τροφής δεν είναι η εμφανής αιτία της καχεξίας.

Ουσιαστικά, λοιπόν, η καρκινική καχεξία είναι μια σύνθετη μεταβολική κατάσταση που οδηγεί στην προοδευτική εξάντληση των αποθεμάτων λιπώδους ιστού και των σκελετικών μυών του ξενιστή, αντικατοπτρίζοντας το κλινικό αποτέλεσμα μιας χρόνιας συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης που χαρακτηρίζεται από αυξημένη ηπατική σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης και επακόλουθη εξάντληση των απαραίτητων αμινοξέων. Αντίθετα στον υποσιτισμό μόνο ο μεταβολισμός των λιπών αυξάνεται και ο οργανισμός αναπτύσσει μηχανισμούς για να διατηρήσει τη μυϊκή του μάζα.

Η έρευνα τώρα επικεντρώνεται στο να κατανοήσουμε το μηχανισμό ανάπτυξης της καχεξίας και διακρίνουμε μέχρι στιγμής δύο βασικές θεωρίες⁵³. Η μία έχει να κάνει με την εμφάνιση της καρκινικής καχεξίας ως αποτέλεσμα μιας σειράς διαταραχών στο σύνθετο σύστημα των ορμονών και νευροπεπτιδίων που ρυθμίζουν την ενεργειακή πρόσληψη, όπως η λεπτίνη, το νευροπεπτίδιο Υ, οι μελανοκορτίνες^{53,56,57}. Η άλλη βασίζεται στην ιδέα ότι μια σειρά από παράγοντες παραγόμενοι από τον όγκο διατηρούν το σύνδρομο της καχεξίας⁵⁹. Τέλος, πέρα από τις πιο πάνω θεωρίες, είναι εμφανές ότι και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1, IL-6, IFN-γ, TNF-α) σχετίζονται με όλα τα μονοπάτια που προάγουν την καχεξία⁵³.

Δεν υπάρχει καλύτερος τρόπος να αντιμετωπισθεί η καρκινική καχεξία εάν πρώτα δεν αντιμετωπισθεί το ίδιο το νόσημα, δηλαδή ο καρκίνος. Δυστυχώς, όμως, αυτό είναι ακόμη αδύνατο, κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους. Συνεπώς η επόμενη θεραπευτική επιλογή είναι η αύξηση της πρόσληψης τροφής και η αναστολή της διαδικασίας μυϊκής και λιπώδους εξάντλησης του οργανισμού, αντιμετωπίζοντας το μεταβολικό περιβάλλον που χαρακτηρίζει τη νόσο με μια πληθώρα φαρμακευτικών ουσιών⁵⁶. Είναι σημαντικό κατ' αρχήν, να καταδείξουμε τις αιτίες της μειωμένης πρόσληψης τροφής (π.χ. ναυτία, εμετό, βλενογονίτιδα, γαστρεντερικά εμπόδια) και να προχωρήσουμε στη συνέχεια ανακουφιστικές τεχνικές για να απαλλαγεί ο ασθενής από αυτές τις καταστάσεις.

Η αντιμετώπιση της καχεξίας σε καρκινοπαθείς με προχωρημένη νόσο θα πρέπει πρώτα να θέτει ως πρώτο στόχο τη αύξηση της πρόσληψης τροφής από το στόμα παρέχοντας ποικιλία στο είδος, την ποσότητα και την ώρα των γευμάτων ανάλογα με τις ιδιαίτερες ανάγκες, απόψεις και διαθέσεις του κάθε ατόμου⁵⁶. Η εντερική ή παρεντερική υπερθερμιδική σίτιση φαίνεται να μην βοηθά στην προσπάθεια για αύξηση της ισχνης μάζας σώματος (και ιδιαίτερα της σκελετικής μυϊκής μάζας). Παρ' όλα αυτά η παρεντερική σίτιση μπορεί να βοηθήσει την εφαρμογή των χημειο-αντινεοπλασματικών δόσεων σε ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου και παρουσιάζει θετικές επιδράσεις σε ορισμένους ασθενείς που η μειωμένη πρόσληψη τροφής οφείλεται στην ύπαρξη μηχανικού εμποδίου στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η κατ' οίκον παρεντερική διατροφή μπορεί επίσης να είναι ικανοποιητική για αυτούς τους ασθενείς. Αν το έντερο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διατροφική υποστήριξη, η εντερική

σίτιση έχει το πλεονέκτημα ότι διατηρεί τον εντεροβλενογόνο φραγμό και την ανοσολογική λειτουργία, καθώς και τα πλεονεκτήματα των μειωμένων παρενεργειών και του χαμηλού κόστους⁵⁸.

Οι επιδράσεις της θερμιδικής πρόσληψης στην ανάπτυξη του όγκου είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Γενικά, παρατηρούμε ότι μια σαφής θετική επίδραση της διατροφικής υποστήριξης φαίνεται να περιορίζεται σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με καρκινική καχεξία. Ένα νέο διατροφικό σχέδιο, αφορά τη συμπλήρωση της διατροφής με συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά, όπως είναι τα ω-3 λιπαρά οξέα που μειώνουν την παραγωγή IL-1 και TNF-α και μπορούν να βελτιστοποιήσουν το αποτέλεσμα της διατροφικής υποστήριξης⁵⁹. Ενώ και τα συμπληρώματα αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσού φαίνεται να μειώνουν τη σοβαρότητα της ανορεξίας σε καρκινοπαθείς⁶⁰.

Οι προσπάθειες για αντιμετώπιση του προβλήματος φαρμακευτικά, με μια μεγάλη ποικιλία ουσιών, παρουσιάζουν περιορισμένη επιτυχία. Μια από αυτές που είναι και από τις πιο διαδεδομένες είναι η οξεϊκή μεγεστρόλη που φαίνεται να σταμάτα σε κάποιο ποσοστό στην απώλεια βάρους. Συνήθως συστήνεται η οξεϊκή μεγεστρόλη όταν θα χρειαστεί μακροχρόνια χορήγηση και τα γλυκοκορτικοειδή για βραχυχρόνια χρήση, για διέγερση της όρεξης. Άλλες ουσίες είναι τα αντισεροτονεργικά φάρμακα, τα κανναβινοειδή, η μελατονίνη, οι γαστροπροκινητικές ουσίες και η θαλιδομίδη. Παράλληλα διερευνάται και ένας μεγάλος αριθμός νέων ουσιών⁵⁶.

Αναγκαίο είναι για την καλύτερη έκβαση μιας θεραπείας, να υπάρχει ουσιαστική και παραγωγική επικοινωνία τόσο με τον ίδιο τον ασθενή όσο και με την οικογένειά του. Σημαντικό είναι η καλή συνεργασία μεταξύ των επαγγελματιών που εμπλέκονται (ογκολόγων, νοσηλευτών, ψυχολόγων και διαιτολόγων) για να εντοπιστούν οι ιδιαίτερες ανάγκες του κάθε ασθενή και να σχεδιαστεί μια εξειδικευμένη θεραπεία που θα βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς για το χρονικό διάστημα που θα ζήσει. Η διαρκής ενημέρωση και επικοινωνία, η ψυχολογική υποστήριξη και η ενθάρρυνση ασθενών και συγγενών είναι εργαλεία σημαντικά στην όσο το δυνατόν καλύτερη αντιμετώπιση του ουσιαστικά «ανίκητου» ακόμη συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ



Quality of Life

8.1 Ορισμός

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η ποιότητα ζωής αναφέρεται ως η ατομικευμένη αντίληψη για την ζωή, στο πλαίσιο του πολιτισμού και των μετρικών συστημάτων στα οποία ζει το άτομο και σε σχέση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες του⁶¹. Η ποιότητα ζωής είναι μια υποκειμενική πολυδιάστατη δομή που αντανακλά τη λειτουργική κατάσταση, την ψυχολογική ισορροπία, την αντίληψη για την υγεία και τα σχετιζόμενα με την ασθένεια ή και θεραπεία συμπτώματα⁶².

8.2 Ποιότητα ζωής και η διατροφική κατάσταση των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος

Συνεπώς, η ποιότητα ζωής αντικατοπτρίζει το επίπεδο της υγείας σε ασθενείς με καρκίνο, η οποία, με τη σειρά της, στην πλειοψηφία επηρεάζεται από διατροφικούς παράγοντες. Ο καρκίνος και η θεραπεία αυτού, προκαλούν μεταβολές στο μεταβολισμό των ασθενών, μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολές στις φυσιολογικές τους λειτουργίες, οι οποίες με τη σειρά τους, μπορεί να μειώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών επηρεάζοντας αρνητικά τη διατροφική τους κατάσταση⁶³. Ο καρκίνος του παγκρέατος και η διατροφή διαπλέκονται στενά μεταξύ τους καθώς το πάγκρεας είναι ένα όργανο που έχει πεπτικές λειτουργίες⁶⁴.

Ένα από τα πιο θλιβερά χαρακτηριστικά του καρκίνου του παγκρέατος είναι η προοδευτική απώλεια βάρους. Περισσότερο από το 1/3 των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος αντιμετωπίζουν μια σημαντική απώλεια βάρους >10% του αρχικού σωματικού βάρους τους πριν την διάγνωση⁶⁵. Οι ασθενείς σημειώνουν μειωμένη διαιτητική πρόσληψη, η οποία μπορεί να προκληθεί από συνδυασμό παραγόντων, όπως ανορεξία, πρώιμο κορεσμό, άγχος, κατάθλιψη, πόνο και ναυτία. Ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν απόφραξη της γαστρικής εξόδου, υποφέρουν από σοβαρούς εμέτους κατάσταση η οποία κάποιες φορές απαιτεί χειρουργική επέμβαση, η οποία συνοδεύεται από επιπλέον απώλεια βάρους.

Μερικοί ασθενείς επίσης εμφανίζουν σημαντική δυσανοχή τροφής και απαιτείται θεραπεία αναπλήρωσης με παγκρεατικά ένζυμα, άλλοι αναπτύσσουν διαβήτη ο οποίος μπορεί να είναι δύσκολο να ελεγχθεί⁶⁶. Επίσης ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζουν αυξημένη ενεργειακή δαπάνη σε κατάσταση ηρεμίας⁶⁷. Η εξάντληση των διατροφικών αποθεμάτων σχετίζεται με μειωμένη αντίσταση στην μόλυνση, μυϊκή αδυναμία και έκπτωση στην επούλωση⁶⁶.

Η απώλεια του μυϊκού και του λιπώδους ιστού προκαλείται από διαφορετικές μεταβολές στον οργανισμό. Ένας σημαντικός μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση της αλυσιδωτής αντίδρασης της οξείας απόκρισης φάσης, με αποτέλεσμα την απώλεια του λιπώδους και μυϊκού ιστού. Στους ασθενείς αυτούς λοιπόν, επιταχύνεται η απώλεια βάρους με την ενεργοποίηση της αλυσιδωτής αυτής αντίδρασης, οδηγώντας σε σημαντικά μικρότερη επιβίωση. Ο συνδυασμός αυξημένης αποδόμησης των μυών και η μειωμένη πρωτεϊνοσύνθεση έχουν ως συνέπεια την απώλεια καθαρού μυϊκού ιστού⁶⁷.

9. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία, αποτελεί αναδρομική μελέτη παρακολούθησης (observational study). Το δείγμα καθώς και τα δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε παγκρεατεκτομή. Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε 6 μήνες μετά την επέμβαση.

Στάδια μελέτης

Στους ασθενείς που συμμετείχαν δόθηκε το Πληροφορικό Δελτίο της μελέτης καθώς και το Δελτίο Εθελοντικής Συγκατάθεσης το οποίο και υπέγραψαν για την συμμετοχή τους.

Τα κριτήρια εκλογής των ασθενών είναι τα ακόλουθα:

1. Ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος
2. Ηλικία από 18 και άνω

Οι ασθενείς που αποκλείονται από το δείγμα μας είναι:

1. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σχετικό χειρουργείο τους τελευταίους έξι μήνες και
2. Όσοι ασθενείς πάσχουν από κάποιο επιπλέον χρόνιο νόσημα από το οποίο επηρεάζεται η διατροφική τους κατάσταση και προϋπήρχε πριν τη διάγνωση του καρκίνου (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια).

9.1 Αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης

Η κλινική κατάσταση καθορίστηκε χρησιμοποιώντας το έντυπο Mini Nutritional Assessment. Το MNA είναι ένα επικυρωμένο εργαλείο για τον έλεγχο και την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης, το οποίο μπορεί να εντοπίσει ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, οι οποίοι υποσιτίζονται ή υπάρχει κίνδυνος υποσιτισμού. Το MNA δημιουργήθηκε σχεδόν 20 χρόνια πριν και είναι το πιο καλά επικυρωμένο εργαλείο εξέτασης της διατροφής για τους ηλικιωμένους. Αρχικά αποτελείται από 18 ερωτήσεις (Nestle Nutrition Institute). Το πρώτο σετ δίνει το σκορ εκτίμησης και το δεύτερο της αξιολόγησης της κατάστασης του ασθενούς⁶⁸.



9.2 Ανθρωπομετρικές μεταβλητές

Οι μετρήσεις που έλαβαν χώρα ήταν το σωματικό βάρος (kg), το ύψος (cm) και περίμετρο μέσης (cm).

Για την μέτρηση του βάρους χρησιμοποιήθηκε TANITA. Οι ασθενείς ζυγίστηκαν με ελαφρύ ρουχισμό και παπούτσια, ενώ το ύψος τους μετρήθηκε σε όρθια στάση. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) προέκυψε από το σωματικό βάρος διαιρεμένο με το ύψος στο τετράγωνο (kg/m^2).

9.3 Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις

Οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις συγκεντρώθηκαν από το αρχείο των ασθενών έπειτα από αιματοληψία που πραγματοποιήθηκε κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο έπειτα από οχτάωρη νηστεία, και περιελάμβαναν τα εξής:

- Σάκχαρο (mg/dl)

- Ουρία (mg/dl)
- Κρεατινίνη (mg/dl)
- Πρωτεΐνες ολικές (Λευκώματα) (g/dl)
- Λευκωματίνη (Αλβουμίνη) (g/dl)
- Αμυλάση ορού (U/l)
- Χοληστερίνη ολική (mg/dl)
- Τριγλυκερίδια (mg/dl)
- Χοληστερόλη HDL (mg/dl)
- Χοληστερόλη LDL (mg/dl)
- Σίδηρος (μg/dl)
- Κάλιο (mmol/l)
- Νάτριο (mmol/l)
- Φερριτίνη (ng/ml)
- Κυανοκοβαλαμίνη (Βιταμίνη B12) (pg/ml)
- HbA1C Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
- Ερυθρά αιμοσφαίρια ($10^6/\mu\text{L}$)
- Αιμοσφαιρίνη (g/dL)
- Αιματοκρίτης (%)
- Μέσος όγκος ερυθρών (fl)
- Μέση περιεκτικότητα hgb (pg)
- Μέση πυκνότητα hbg (g/dL)
- Εύρος κατανομής ερυθρών (%)
- Αιμοπετάλια ($10^3/\mu\text{L}$)
- Μέσος όγκος plt (fl)
- Εύρος κατανομής plt (%)
- Αιμοπεταλιοκρίτης (pct) (%)
- Αριθμός λευκοκυττάρων ($10^3/\mu\text{L}$)
- Ουδετερόφιλα ($10^3/\mu\text{L}$)
- Λεμφοκύτταρα ($10^3/\mu\text{L}$)
- Μονοκύτταρα ($10^3/\mu\text{L}$)
- Ηωσινόφιλα ($10^3/\mu\text{L}$)
- Βασεόφιλα ($10^3/\mu\text{L}$)

Τα φυσιολογικά όρια των αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών σύμφωνα με τα όρια του μικροβιολογικού και βιοχημικού εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

9.4 Έλεγχος στεαττόροιας

Ο έλεγχος στεαττόροιας δηλαδή η έξοδος λίπους μέσω των κοπράνων πραγματοποιήθηκε σε ιδιωτικό βιοχημικό εργαστήριο με την χρησιμοποίηση της χρώσης Sudan III. Η χρώση αυτή χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του λίπους σε κόπρανα 72 ωρών. Δόθηκε στους ασθενείς πλαστικό συσκευασμένο δοχείο συλλογής όπου εκεί τοποθετήθηκε το δείγμα και σε συνθήκες φυσιολογικής θερμοκρασίας παραδόθηκε στο εργαστήριο. Η χρώση Sudan III χρησιμοποιείται για την ανίχνευση λίπους σε κόπρανα 72 ωρών. Παρόλο που η χρώση αυτή θεωρείται προτιμότερη για την ευαισθησία της στον έλεγχο, ο ποσοτικός συσχετισμός μεταξύ της του λίπους σε κόπρανα 72 ωρών και της ποσοτικοποίησης των κοπράνων είναι ανεπαρκής. Ο προσδιορισμός λίπους σε κόπρανα 72 ωρών είναι η μέτρηση της συνολικής περιεκτικότητας λιπαρού οξέος σε ένα δείγμα ύστερα από σαπωνοποίηση του. Τα προκύπτοντα λιπαρά οξέα προέρχονται από μια ποικιλία από ενδογενείς και εξωγενείς πηγές, συμπεριλαμβανομένων των ελεύθερων λιπαρών οξέων, σάπωνες λιπαρών οξέων, τριγλυκερίδια, εστέρες χοληστερόλης, και φωσφολιπίδια⁶⁹.

Τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά των κοπράνων (σχήμα, σύσταση, ποσότητα, χρώμα, οσμή, κ.ά.) καθώς και η περιεκτικότητα σε άπεπτα υπολείμματα τροφών και διαλυμένων ουσιών στα κόπρανα υγιών ατόμων δεν είναι σταθερά χαρακτηριστικά, γιατί επηρεάζονται από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες όπως οι διατροφικές συνήθειες, η αυξημένη ή υπολειπόμενη κινητικότητα του εντέρου, ο αριθμός των κενώσεων κλπ. Μεταβολές στα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά των κοπράνων, στη χημική τους σύσταση, στη φυσιολογική χλωρίδα αλλά και εμφάνιση μη φυσιολογικών ουσιών ή χαρακτηριστικών, παρατηρούνται σε νοσήματα του πεπτικού σωλήνα, του ήπατος, του παγκρέατος, σε νοσήματα του μεταβολισμού καθώς και υπό την επίδραση εξωγενών παραγόντων όπως είναι η λήψη φαρμάκων ή ειδικών τροφών. Οι μεταβολές αυτές συχνά έχουν διαγνωστική αξία και η εργαστηριακή προσέγγιση συμβάλλει στην κλινική διάγνωση⁷⁰.

Από το προσλαμβανόμενο λίπος των τροφών πέπτεται και απορροφάται το 95%. Έτσι στα φυσιολογικά άτομα το λίπος στα κόπρανα δεν πρέπει να ξεπερνά τα 5gr/24ωρο. Η αύξηση του ποσού του λίπους στα κόπρανα >5gr/24ωρο λέγεται στεατόρροια. Ακόμη και ποσότητες 6-8 gr χαρακτηρίζονται ως στεατόρροια αλλά το ποσό του λίπους μπορεί να φτάσει και τα 50 gr⁷⁰. Τα αίτια της στεατόρροιας είναι πολλά:

Νόσοι Παγκρέατος

- Ινοκυστική παγκρέατος
- Συγγενής έλλειψη λιπάσης
- Καρκίνος κεφαλής παγκρέατος
- Χρόνια παγκρεατίτις.

Ευρήματα στα κόπρανα

- Ουδέτερο λίπος(άφθονο)

9.5 Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για την Έρευνα και Θεραπεία του καρκίνου (EORTC) έχει αναπτύξει και επικυρώσει το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των καρκινοπαθών ασθενών. Συγκεκριμένες πτυχές του ερωτηματολογίου παρέχουν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την αντίληψη των ασθενών για την υγεία τους⁷¹.

Το QLQ-C30 (έκδοση 3.0) σχεδιάστηκε και επικυρώθηκε για να αξιολογήσει την υγεία που σχετίζεται με την ποιότητα ζωής λαμβάνοντας υπόψη την προηγούμενη εβδομάδα (Aaronsen et al., 1993). Κάθε στοιχείο έχει τέσσερις εναλλακτικές απαντήσεις: (1) «Καθόλου», (2) «Λίγο», (3) "Αρκετά", και (4) «Πάρα πολύ» - εκτός από τις δύο ερωτήσεις της παγκόσμιας κατάστασης υγείας / ποιότητας ζωής που έχουν ως απάντηση μια κλίμακα που κυμαίνεται από το (1) που αντιστοιχεί στο «πολύ κακή» έως το (7) που αντιστοιχεί στο "άριστα".

Το ερωτηματολόγιο QLQ-C30 συμπληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή και αποτελείται από 30 ερωτήσεις που χωρίζονται σε:

Πέντε λειτουργικές κλίμακες:

- I. Σωματική
- II. Λειτουργικότητα Ρόλου
- III. Γνωστική
- IV. Συναισθηματική και
- V. Κοινωνική

Τρεις κλίμακες συμπτωμάτων:

- I. Κόπωσης
- II. Πόνος
- III. Ναυτίας και εμετού

Έξι ξεχωριστά στοιχεία, σχετικά με συγκεκριμένα συμπτώματα και ειδικότερα αυτά της :

- I. Δύσπνοιας
- II. Απώλειας όρεξης
- III. Διαταραχές ύπνου
- IV. Δυσκοιλιότητας
- V. Διάρροιας
- VI. Οικονομικές δυσκολίες.

Και τέλος, μια κλίμακα συνολικής εκτίμησης της κατάστασης της υγείας τους (Global Health Status) και της ποιότητας ζωής τους. Το σκορ σε αυτή την κατηγορία αποτελεί σκορ αυτοξιολόγησης⁷¹.

Για την στατιστική ανάλυση αυτού του ερωτηματολογίου και την εξαγωγή αποτελεσμάτων, χρησιμοποιήθηκαν οι αλγόριθμοι βαθμολόγησης που έχουν παραχθεί από το EORTC. Πρώτα, το άθροισμα των στοιχείων σε κάθε κατηγορία προστίθεται και το σύνολο διαιρείται με τον αριθμό των ερωτήσεων της κατηγορίας, ως εξής: **RawScore=RS=(I₁+I₂+...I_n) / n**

Έπειτα, ένας γραμμικός μετασχηματισμός μετατρέπει αυτό σε ποσοστό κλίμακας με σκορ 0-100 με το μεγαλύτερο σκορ να αντιπροσωπεύει ένα υψηλότερο επίπεδο απόκρισης. Στις λειτουργικές κλίμακες, ο τύπος που χρησιμοποιήθηκε ήταν: $S = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{Range} \right\} \times 100$

Στις κλίμακες συμπτωμάτων, μεμονωμένων στοιχείων, καθώς και για την συνολική αξιολόγηση ποιότητας ζωής ο τύπος ήταν: $S = \left\{ \frac{(RS-1)}{Range} \right\} \times 100$

Έτσι, μια μεγάλη βαθμολογία για τη λειτουργική κλίμακα αντιπροσωπεύει ένα υψηλό/υγιές επίπεδο λειτουργίας. Μια υψηλή βαθμολογία για την παγκόσμια κατάσταση της υγείας/ποιότητα ζωής αποτελεί μια υψηλή ποιότητα ζωής. Αντίθετα, μια υψηλή βαθμολογία για την κλίμακα συμπτωμάτων αντιπροσωπεύει ένα υψηλότερο επίπεδο συμπτωμάτων/προβλημάτων⁷¹.

9.6 Στατιστική Ανάλυση

Για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των δεδομένων του δείγματός μας, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 20.0. Όλος ο στατιστικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05$. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με την τιμή του μέσου όρου και της τυπικής απόκλισης (Standard Deviation)

10. Αποτελέσματα

10.1.1 Γενικά χαρακτηριστικά δείγματος

Οι ασθενείς του δείγματος ανακλήθηκαν 6 μήνες μετά την επέμβαση τους. Συμμετείχαν 14 άνδρες και 9 γυναίκες με μέση ηλικία 66,64 έτη, βάρος 65,16kg και δείκτη μάζα σώματος 23,98.

	Μέση Τιμή	Ελάχιστη Τιμή	Μέγιστη Τιμή	Τυπική Απόκλιση
ΗΛΙΚΙΑ (Ετη)	66,64	43,00	80,00	10,27
ΒΑΡΟΣ (Kg)	65,16	42,00	100,00	12,70
ΥΨΟΣ (M)	1,65	1,50	1,80	0,08
ΛΙΠΟΣ (%)	21,8%	6,7%	47,0%	10,8%
ΔΜΣ	23,98	16,30	36,70	4,64

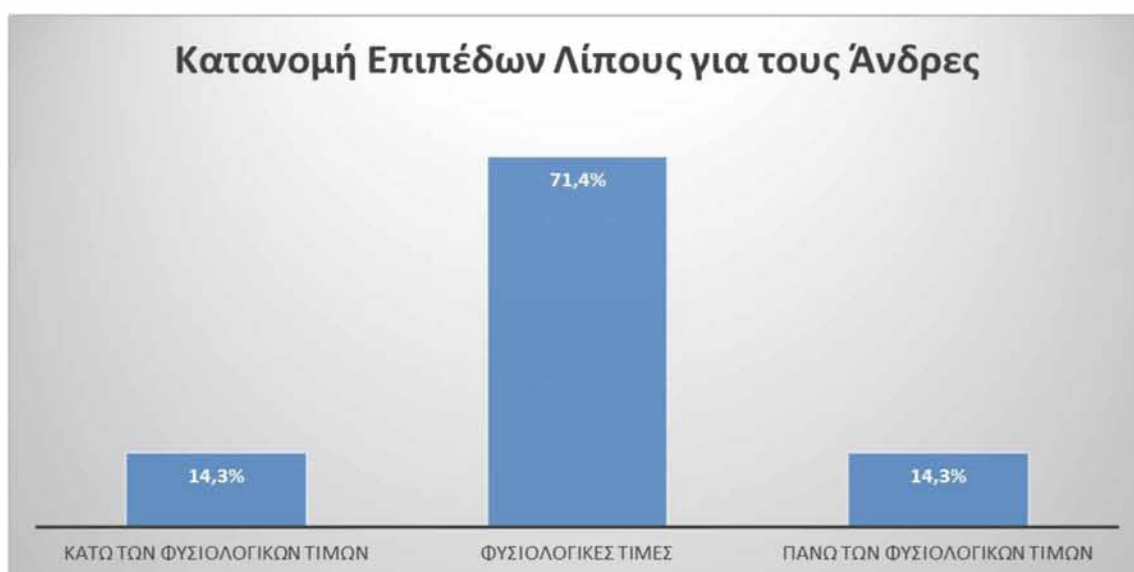
Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά δείγματος.

Λίπος

Το λίπος για τους άνδρες σύμφωνα με τον πίνακα 2. φαίνεται να κυμαίνεται στα φυσιολογικά επίπεδα τα οποία είναι 8-20%. Είναι θετικό ότι οι τιμές κυμαίνονται στα φυσιολογικά επίπεδα και δεν προκύπτει μετ-εγχειρητικά σοβαρή απώλεια βάρους.

Πίνακας 2. Επίπεδα λίπους για άνδρες.

Το λίπος για τις γυναίκες σύμφωνα με τον πίνακα 3. φαίνεται να κυμαίνεται πάνω από τα φυσιολογικές. Τα φυσιολογικά επίπεδα λίπους για τις γυναίκες είναι 20-33%. Παρατηρούμε ότι ένα μεγάλο ποσοστό κυμαίνεται από τις φυσιολογικές τιμές και πάνω και δηλώνει ότι μετά την επέμβαση δεν παρατηρήθηκε σοβαρή μείωση του βάρους τιμές .





Πίνακας 3. Επίπεδα λίπους για γυναίκες.

10.1.2 Δείκτης μάζας σώματος

Ο Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι ένα μέτρο του σωματικού λίπους με βάση το ύψος και το βάρος που ισχύει και ενήλικες άνδρες και γυναίκες. Η εξίσωση που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του είναι η εξής: $\Delta\text{Μ}\Sigma = \frac{\text{Βάρος σε kg}}{\text{Υψος}^2 \text{ σε m}}$. Ο ΔΜΣ χωρίζεται σε τέσσερις κατηγορίες οι οποίες είναι:

1. Λιποβαρή = <18,5
2. Κανονικό βάρος = 18,5 έως 24,9
3. Υπέρβαρος = 25-29,9
4. Παχυσαρκία = ΔΜΣ 30 ή μεγαλύτερο

Σύμφωνα λοιπόν με τον πίνακα 4. Κατά τη στατιστική ανάλυση των ασθενών, το 59,1% έχει κανονικό βάρος και το 22,7% είναι υπέρβαρο με βάση το ύψος του και το βάρος τους.



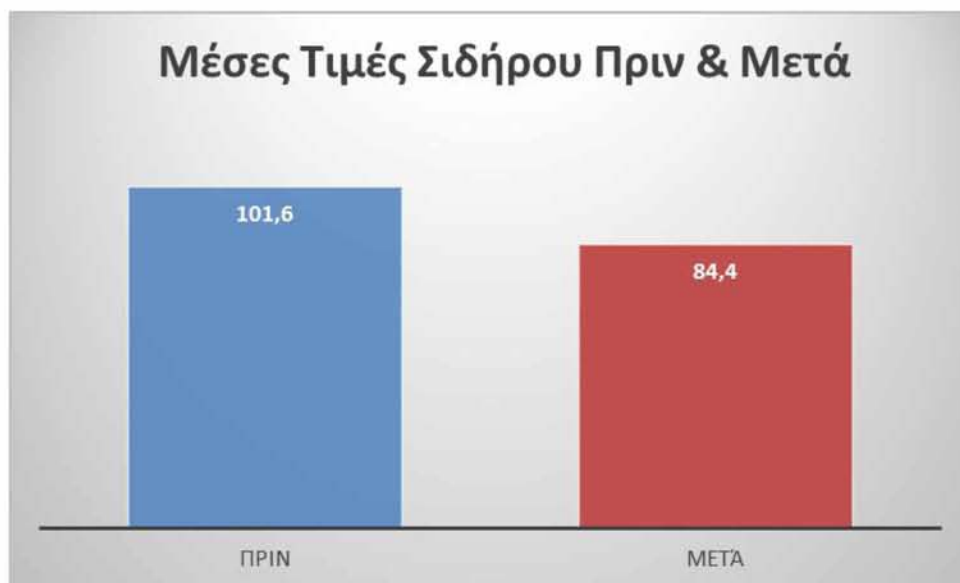
Πίνακας 4. Δείκτης Μάζας Σώματος του δείγματος.

10.1.3 Στοιχεία

Σίδηρος

Παρατηρούμε ότι υπάρχει μια μείωση στις τιμές του Σιδήρου μετά την εγχείρηση. Θα ελέγξουμε αν αυτές οι διαφορές Πριν & Μετά είναι στατιστικά σημαντικές μέσω Paired-2-Test. Διαπιστώνουμε ότι υπάρχει οριακά στατιστική σημαντική διαφορά ($p \text{ value} = 0.051 \approx 0,05$).

Σε ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση πάγκρεας υπάρχει μια σημαντική μείωση της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων. Αυτό οδηγεί στη πτωχή και κακή πέψη των πρωτεϊνών. Επειδή η απορρόφηση του σιδήρου γίνεται στον δωδεκαδάκτυλο μετά τις επεμβάσεις αυτές αφαιρείται μέρος του, έτσι διαταράσσεται η απορρόφηση του.



Πίνακας 5.

Επίπεδα Σιδήρου προ-εγχειρητικά και μετ-εγχειρητικά.

Σάκχαρο

Παρατηρούμε ότι το σάκχαρο μετεγχειρητικά μειώνεται σε 99,48 mg/dl από 123,25 mg/dl. Το πάγκρεας είναι ένα όργανο το οποίο παράγει ενδοκρινής και εξωκρινείς ορμόνες και παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Εκκρίνει την ινσουλίνη που είναι αρμόδια για τη ρύθμιση του επιπέδου σακχάρου στο αίμα. Τα κύτταρα που παράγουν την ινσουλίνη στο πάγκρεας καλούνται νησιδιακά κύτταρα. Η απώλεια τέτοιων κυττάρων οδηγεί στην ανάπτυξη του σακχαρώδους διαβήτη με συνέπεια να αυξάνονται τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα του ασθενή, το οποίο μπορεί να γίνει αφορμή για πολλά ιατρικά προβλήματα.

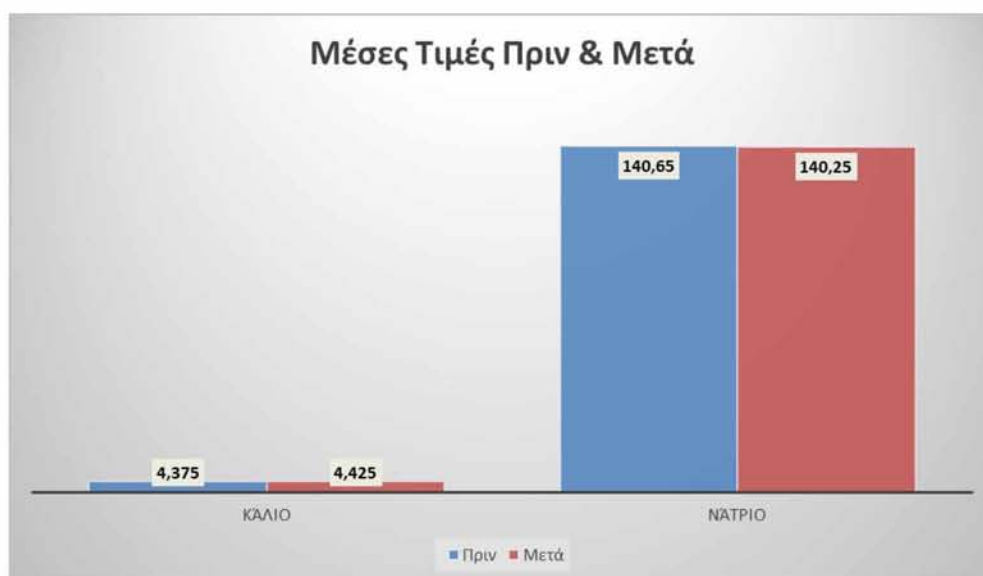


Πίνακας 6.

Επίπεδα Σακχάρου προ-εγχειρητικά και μετ-εγχειρητικά.

Κάλιο - Νάτριο

Μικρές διακυμάνσεις όχι στατιστικά σημαντικές παρατηρούνται στο κάλιο το οποίο αυξάνεται σε 4,425 mmol/l από 4,3751 mmol/l και το νάτριο 140,25 mmol/l από 140,65 mmol/l.



Πίνακας 6. Επίπεδα Καλίου-Νατρίου προ-εγχειρητικά και μετ-εγχειρητικά.

10.1.4 Λιπίδια

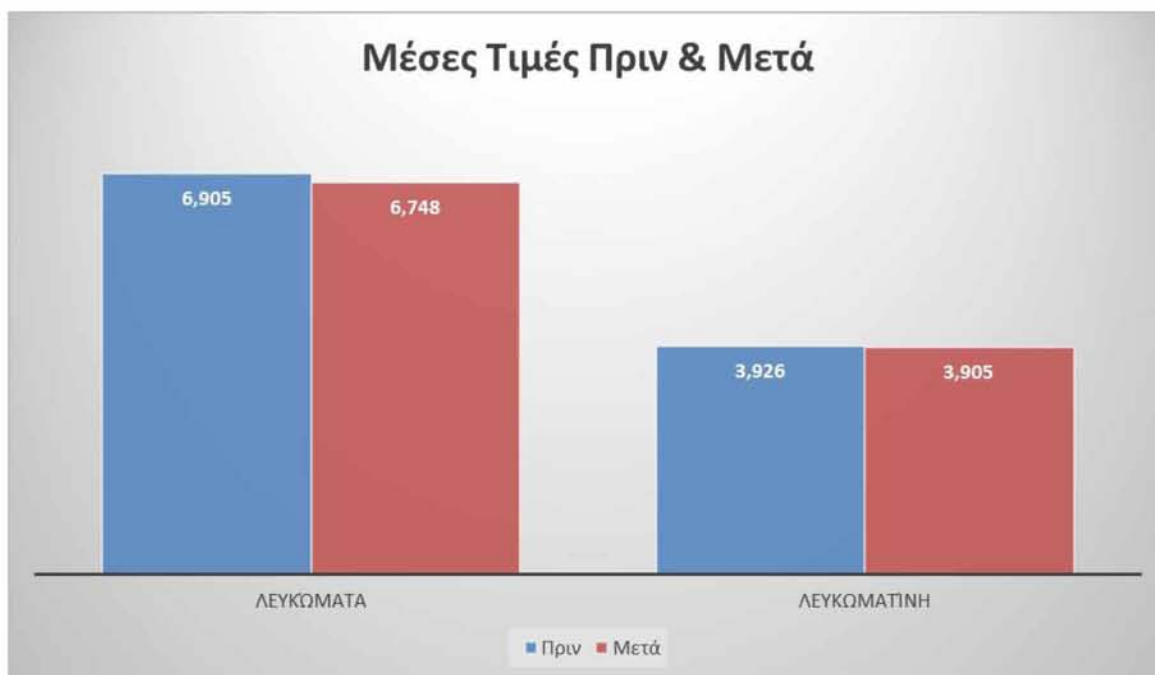
Στην Εικόνα 1. Παρατηρούμε ότι υπάρχει μια μείωση στις τιμές της Χοληστερόλης και της LDL καθώς και μία αύξηση στις τιμές των Τριγλυκεριδίων και της HDL. Θα ελέξουμε αν αυτές οι διαφορές Πριν & Μετά είναι στατιστικά σημαντικές μέσω Paired-2-Test.

Χοληστερόλη	P value = 0,464 >0,05	Μη-στατιστικά σημαντική διαφορά
Τριγλυκερίδια	P value = 0,109 >0,05	Μη-στατιστικά σημαντική διαφορά
HDL	P value = 0,748 >0,05	Μη-στατιστικά σημαντική διαφορά
LDL	P value = 0,006 <0,05	Υπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς



10.1.5 Ολικά Λευκώματα – Λευκοματίνη

Στην Εικόνα 2. Παρατηρούμε ότι στα ολικά λευκώματα και στην λευκοματίνη δεν υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική διακύμανση στις τιμές τους.



10.1.6 Ερυθροκυτταρική σειρά

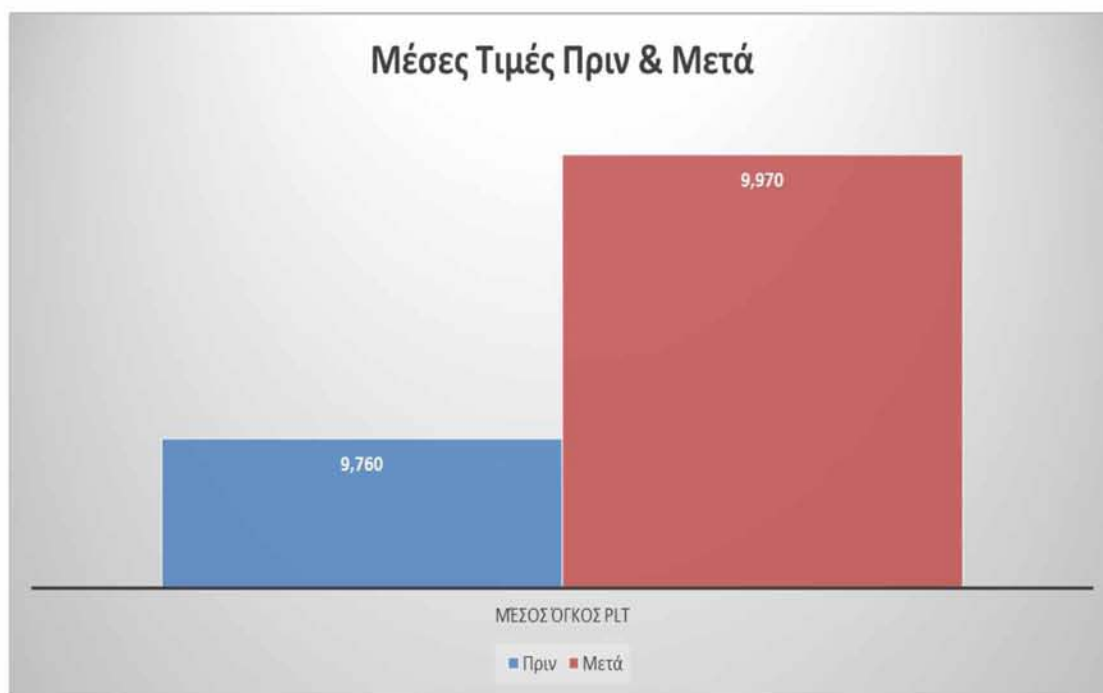
Στον πίνακα 7. παρατηρούμε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές στην ερυθροκυτταρική σειρά προ-εγχειρητικά και μετ-εγχειρητικά. Μικρές διακυμάνσεις υπάρχουν στον μέσο όγκο των ερυθρών και στον αιματοκρίτη.

	Προ-εγχειρητικά	Μετ-εγχειρητικά
Ερυθρά	$4,28 \pm 0,3 \cdot 10^6/\mu\text{l}$	$4,09 \pm 0,3 \cdot 10^6/\mu\text{l}$
Αιμοσφαιρίνη	$13,14 \pm 1,04 \text{ g/dl}$	$12,66 \pm 0,84 \text{ g/dl}$
Αιματοκρίτης	$39,1 \pm 2,9 \%$	$36,7 \pm 2,6 \%$
Μέσος όγκος ερυθρών	$89,72 \pm 1,59 \text{ fl}$	$91,9 \pm 2,6 \text{ fl}$
Μέση περιεκτικότητα HBG	$30,2 \pm 0,62 \text{ pg}$	$29,8 \pm 0,84 \text{ pg}$
Εύρος κατανομής ερυθρών	$15,0 \pm 0,6 \%$	$14,9 \pm 1,0 \%$

Πίνακας 7. Τιμές Ερυθροκυτταρικής σειράς προ-εγχειρητικά και μετ-εγχειρητικά.

Μέσος όγκος Αιμοπεταλίων PLT

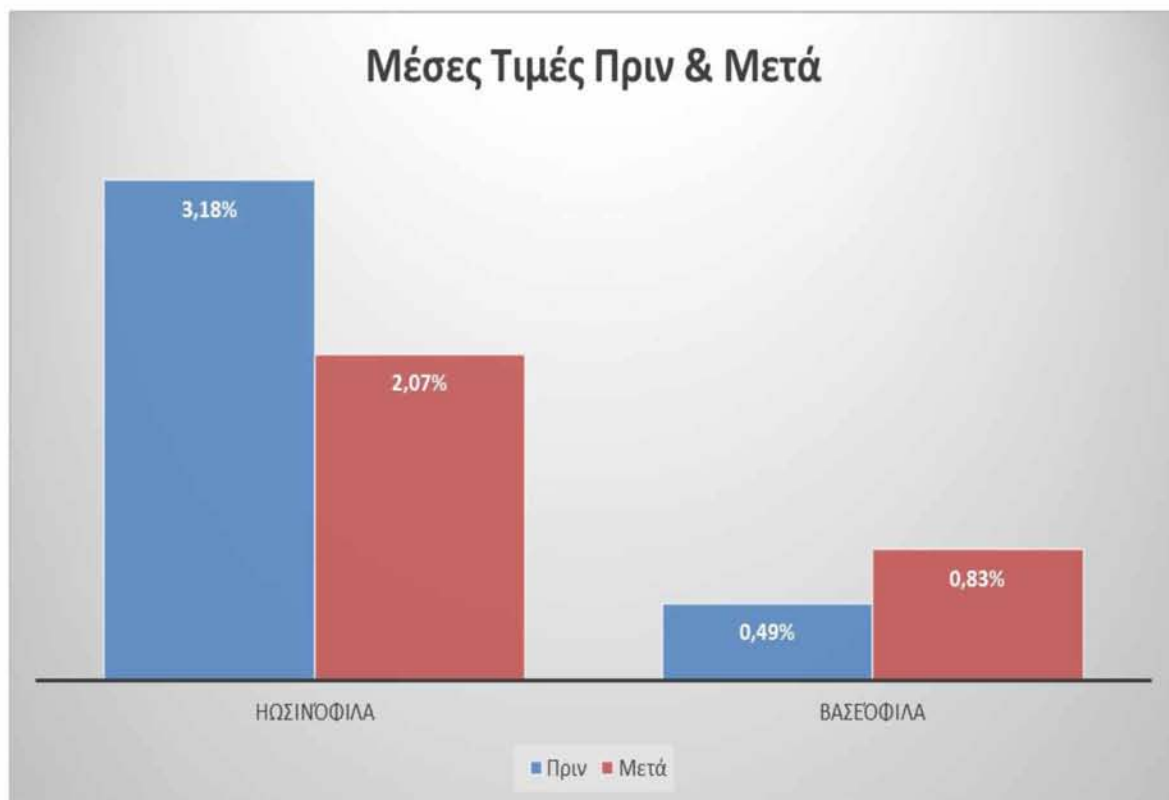
Ο μέσος όγκος PLT αυξάνεται μη στατιστικά σημαντικά μετεγχειρητικά σε 9,970 fL , από 9,760 fL. Η αύξηση αυτή οφείλεται στην αντιμετώπισης κάποιας φλεγμονής μετά την επέμβαση από το ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς και στην δράση για την επούλωση των εκτομών.



Πίνακας 8. Μέσος όγκος PLT προ-εγχειρητικά και μετ-εγχειρητικά.

Ηωσινόφιλα – Βασεόφιλα

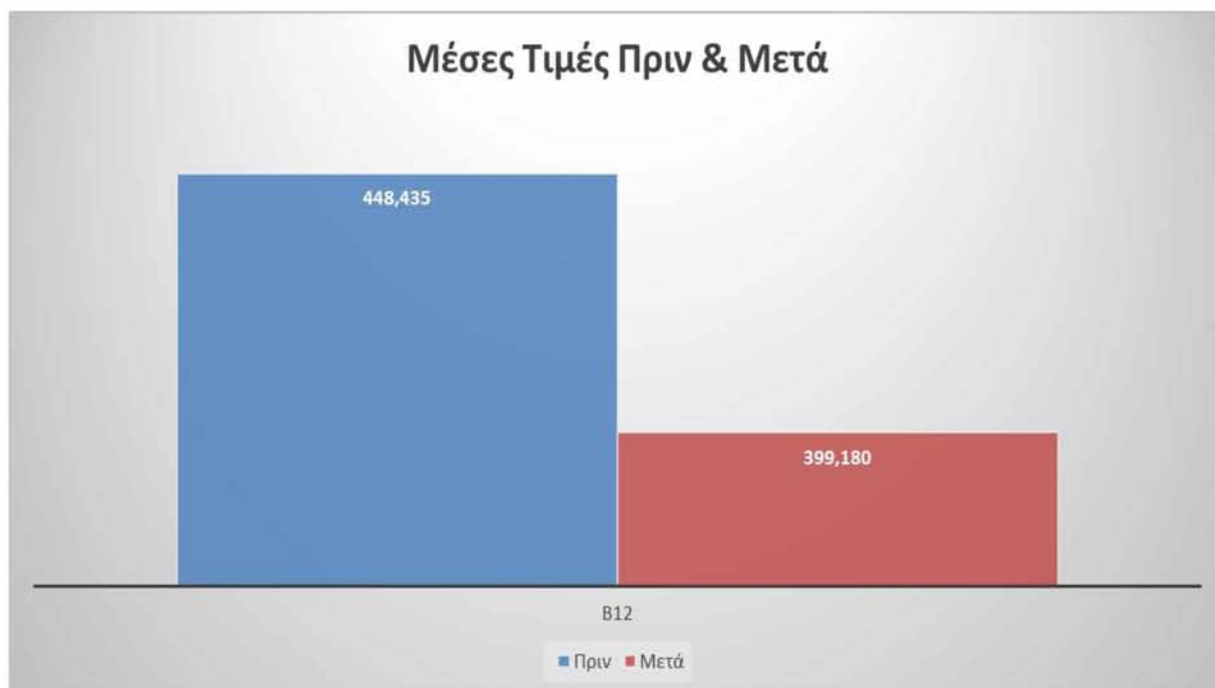
Τα ποσοστά των ηωσινόφιλων στον πίνακα 9. Ελαττώνεται μη στατιστικά σημαντικά σε 2,07 % ενώ παρατηρούμαι μια μικρή αύξηση στις τιμές των βασεόφιλων σε 0,83% . Τα Ηωσινόφιλα είναι λευκά αιμοσφαίρια (λευκοκύτταρα), που εμπλέκονται στις αλλεργικές αντιδράσεις και στην άμυνα εναντίον παρασιτικών μολύνσεων. Τα βασεόφιλα είναι λευκά αιμοσφαίρια και είναι σημαντικά για την ομαλή λειτουργία τα του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού.



Πίνακας 9. Τιμές Ηωσινόφιλων - Βασεόφιλων προ-εγχειρητικά και μετ-εγχειρητικά.

10.1.7 Βιταμίνη B12 (Κοβαλαμίνη)

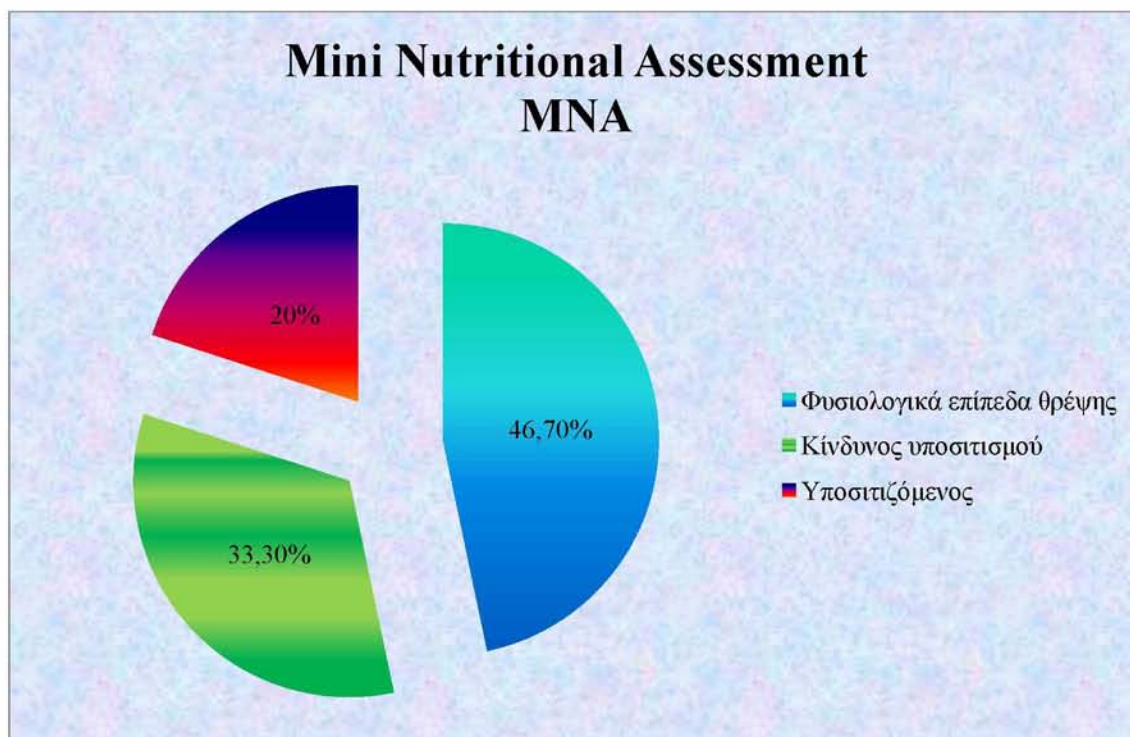
Η B12 απαιτείται για τον μεταβολισμό των κυττάρων και επίσης την καλή λειτουργία του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος. Ο σχηματισμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων εξαρτάται από βιταμίνη B12. Η B12 είναι απαραίτητη για την διάσπαση πρωτεϊνών ώστε να γίνονται διαθέσιμες σε διάφορα μέρη του σώματος. Η βιταμίνη B6 είναι απαραίτητη για την απορρόφηση της κοβαλαμίνης (βιταμίνη B12). Η ανεπάρκεια της B12 μπορεί να οδηγήσει και σε μεγαλοβλαστική μορφή αναιμίας. Παρατηρούμε ότι υπάρχει μείωση των επιπέδων της B12 σε 399,180 ng/ml μετεγχειρητικά.



Πίνακας 10. Τιμές της Βιταμίνης B12 προ-εγχειρητικά και μετ-εγχειρητικά.

10.1.8 Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης MNA

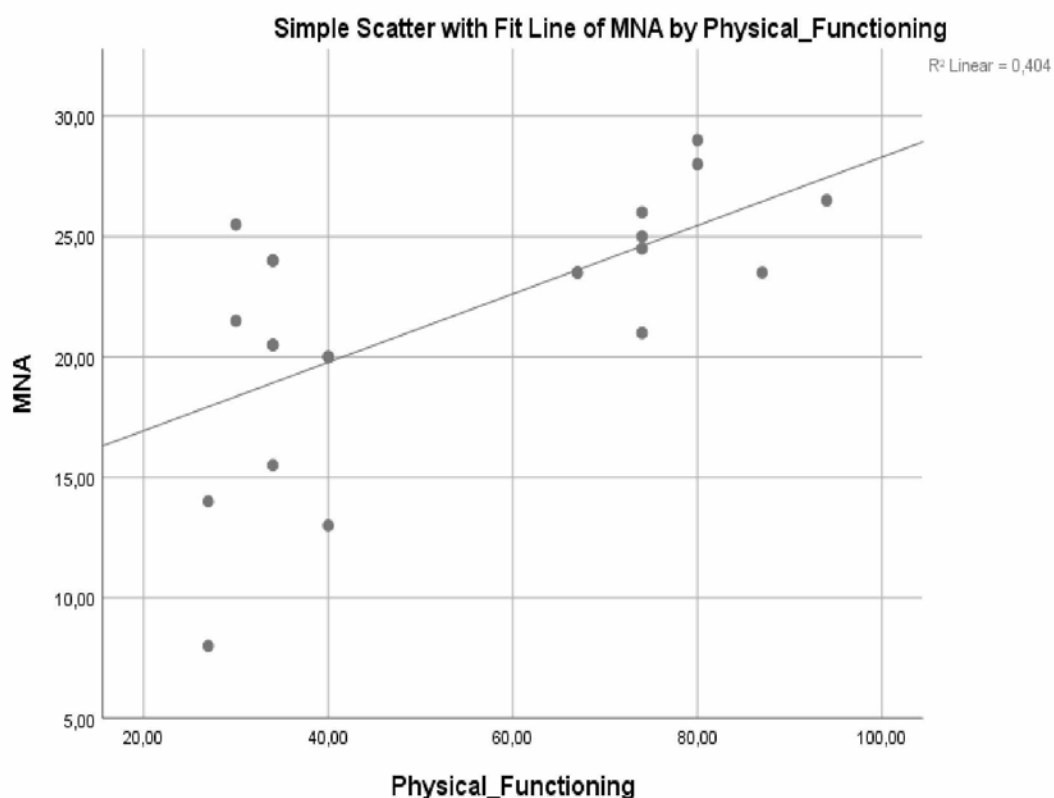
Σύμφωνα με τον πίνακα 11, διαπιστώνουμε ότι παραπάνω από το 50% των ασθενών βρίσκονται σε κίνδυνο υποσιτισμού ή είναι υποσιτιζόμενοι ενώ το 46,7% από αυτούς βρίσκονται φυσιολογικά επίπεδα θρέψης.



Πίνακας 11. Αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης MNA.

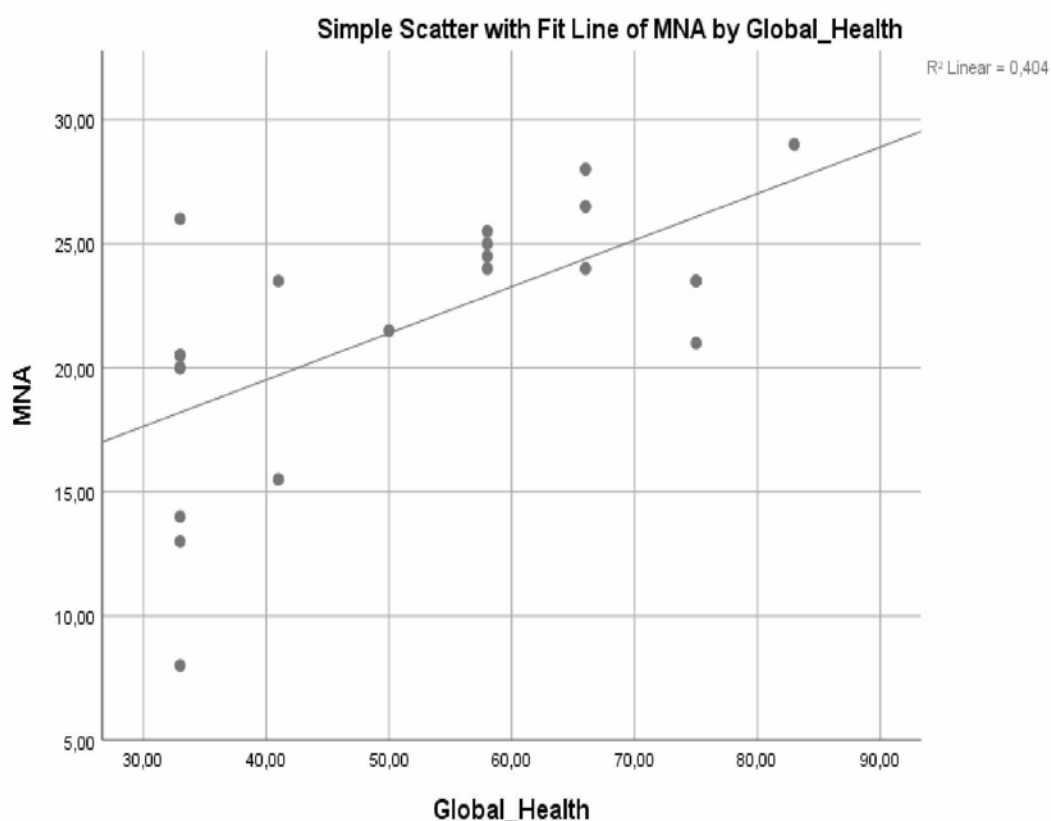
10.1.9 Συσχετίσεις του MNA και του EORTC QLQ-C30

Σύμφωνα με το γράφημα 1. φαίνεται να υπάρχει ισχυρά στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση (p , range $<0,05$, pearson correlation), με το συνολικό σκορ του MNA και της σωματικής λειτουργίας του EORTC QLQ-C30. Όσο πιο υψηλό σκορ σημειώνει το MNA τόσο βελτιώνεται η σωματική λειτουργία των ασθενών.



Γράφημα 1. Συσχέτιση συνολικού σκορ του MNA και της Σωματικής λειτουργίας του EORTC QLQ-C30 ($p < 0,05$).

Εξίσου στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση (p , range $<0,05$, pearson correlation), στο γράφημα 2. διαπιστώνουμε μεταξύ του συνολικού σκορ του MNA με την γενική κατάσταση υγείας του EORTC QLQ-C30. Όσο αυξάνεται το συνολικό σκορ του MNA, τόσο βελτιώνεται η γενική κατάσταση της υγείας των ασθενών.



Γράφημα 2. Συσχέτιση συνολικού σκορ του MNA και της Γενικής Κατάστασης Υγείας του EORTC QLQ-C30 ($p < 0,05$).

10.2 Αξιολόγηση Ποιότητας Ζωής

Χαρακτηριστικά του QLQ – C30 (version 3.0)

Με τη χρήση του QLQ-C30 (version 3.0) ένα εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με καρκίνο στο πάγκρεας που έχουν υποβληθεί σε παγκρεατεκτομές φαίνεται ότι αντιμετωπίζουν κάποιες δυσκολίες που να σχετίζονται με τη γενικότερη λειτουργικότητά τους. Το σχετικό ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε επαρκώς από 22 ασθενείς ($n = 22$).

Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται να έχουν κάποιες δυσκολίες στην σωματική τους λειτουργία όπως κάνοντας μια έντονη δραστηριότητα (κουβάλημα μιας βαριάς τσάντας), κάνοντας έναν σύντομο περίπατο ή μια μεγάλη βόλτα, αν χρειάζονται βοήθεια στις βασικές τους ανάγκες ($57,9$ (SD,24)),

μικρό περιορισμό έχουν στο να κάνουν την εργασία τους και τις καθημερινές τους δραστηριότητες (60,4 (SD,34,8)), παρατηρήθηκαν κοινωνικές δυσκολίες (46 (SD, 23,8)). Τη μεγαλύτερη βαθμολογία σημείωσε ο γνωστικός (93,4 (SD, 12)) και συναισθηματικός τομέας (81,4 (SD, 24,3)) χωρίς προβλήματα στη συγκέντρωση σε πράγματα ή στην ανάγνωση καθώς και δεν ένιωθαν ανησυχία, ένταση , κατάθλιψη.

Όσον αφορά τώρα τη κλίμακα της συμπτωματολογίας και των μεμονωμένων στοιχείων ειδικότερα, οι ασθενείς είχαν μικρή συχνότητα των εξής συμπτωμάτων κατά αύξουσα σειρά: δυσκοιλιότητα (8,9 (SD, 19,5)), ναυτία – έμετος (13,6 (SD, 32,1)) , αϋπνία (15,4 (SD, 32,8)), διάρροια (17,5 (SD, 27,5)), δύσπνοια (17,8 (SD, 24,5)), απώλεια όρεξης (27,1 (SD, 38,1)), πόνος (36,6 (SD, 33,3)), κόπωση (45 (SD, 28)) και τέλος οικονομικές δυσκολίες (57,4 (SD, 32)).

Τέλος τη γενικότερη συνολική εικόνα της ποιότητας ζωής των ασθενών που αξιολόγησαν μόνοι τους την ποιότητα της ζωής τους και την κατάσταση της υγείας τους, με βάση τον στατιστικό έλεγχο έδειξε πως βρίσκονται λίγο πιο πάνω από τον μέσο όρο (53,5 (SD, 17,2)).

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ QLQ-C30 (n=22)

Συμπτώματα – Κλίμακες	M.O. (SD)
Κλίμακα Συμπτωμάτων/ Μεμονωμένων στοιχείων	
Κόπωση	45 (28)
Ναυτία, Έμετος	13,6 (32,1)
Πόνος	36,6 (33,5)
Δυσκοιλιότητα	8,9 (19,5)
Απώλεια Όρεξης	27,1 (38,1)
Διάρροια	17,5 (27,5)
Δύσπνοια	17,8 (24,4)
Αϋπνία	14,5 (32,8)

Οικονομικές Δυσκολίες	57,4 (32)
Κλίμακες Λειτουργικότητας	
Σωματική Λειτουργικότητα	57,9 (24)
Λειτουργικότητα Ρόλου	60,4 (34,8)
Κοινωνική Λειτουργικότητα	46 (23,8)
Γνωστική Λειτουργικότητα	93,4 (12)
Συναισθηματική Λειτουργικότητα	81,4 (24,3)
Global Health Status/ Ποιότητα Ζωής	
Ποιότητα Ζωής	53,5 (17,2)

10.2.1 Έλεγχος Στεαττόροιας

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της λειτουργικής εξέτασης όλες οι χρώσεις Sudan II ήταν αρνητικές. Πιο συγκεκριμένα μυϊκές ίνες, κοκκία αμύλου (υπολείμματα τροφών) δεν βρέθηκαν, και σε λίγες εξετάσεις βρέθηκαν λίγα σταγονίδια λίπους (<10 κ.ο.π) και από τα λοιπά στοιχεία σπάνια πυοσφαίρια, σπάνια ερυθρά, λίγοι κρύσταλλοι λιπαρών οξέων (υπολείμματα τροφών). Σε νόσους του παγκρέατος και κυρίως στον καρκίνο εμφανίζονται πολλές μυϊκές ίνες με σπασμένα άκρα, διαθλαστική περιφέρεια και έντονη γράμωση. Σε ανεπάρκεια της παγκρεατικής αμυλάσης από ελλιπή παραγωγή λόγω νόσου του παγκρέατος ή από απόφραξη ροής παγκρεατικού υγρού.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο πρωταρχικός στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης σε ογκολογικούς ασθενείς του παγκρέατος με το διατροφικό εργαλείο διαλογής MNA, καθώς και η στατιστική ανάλυση παραγόντων που σχετίζονται με τη διατροφική κατάσταση τους όπως, με βιοχημικούς δείκτες φλεγμονής, στοιχεία που σχετίζονται με την διατροφή όπως σίδηρος, σάκχαρο. Επιπλέον, στόχος της έρευνά μας, αποτέλεσε η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής με το ερωτηματολόγιο του EORTC QLQ-C30 και η σύγκριση αυτών των ευρημάτων με την κατάσταση θρέψης.

Τα κυριότερα ευρήματα της παρούσας έρευνας είναι ότι:

1. Η πλειοψηφία των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε παγκρεατεκτομή βρίσκονται σε κίνδυνο υποσιτισμού καθώς και ποσοστό αυτού είναι υποσιτιζόμενοι.
2. Δεν φαίνεται να υπάρχει σοβαρή μείωση του βάρους τους μετ-εγχειρητικά τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες όπως υποδηλώνεται από τον ΔΜΣ.
3. Ο σίδηρος μειώθηκε μετ-εγχειρητικά.
4. Υπάρχει στατιστικά σημαντικά θετική συσχέτιση του συνολικού σκορ του MNA και της Σωματικής λειτουργίας του EORTC QLQ-C30.
5. Υπάρχει στατιστικά σημαντικά θετική συσχέτιση του συνολικού σκορ του MNA και της Γενικής Κατάστασης Υγείας του EORTC QLQ-C30.
6. Τα ευρήματα της χρώσης Sudan II ήταν αρνητικά για την ύπαρξη στεαττόροιας.

Στην παρούσα μελέτη ο μέσος όρος του βάρους ήταν 65,16kg και του ΔΜΣ 23,98. Φαίνεται ότι στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς σύμφωνα με τον ΔΜΣ είναι στα όρια του κανονικού βάρους. Το ποσοστό λίπους στους άνδρες κυμαίνεται στην πλειοψηφία τους δείγματος στα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ οι γυναίκες βρίσκονται πάνω από τις φυσιολογικές τιμές.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε παγκρεατεκτομές, συχνά εμφανίζουν διαταραχές στην φυσιολογία του πεπτικού συστήματος που οδηγούν σε κακή ποιότητα ζωής⁷². Συγκεκριμένα εμφανίζουν διατροφικές διαταραχές που περιλαμβάνουν γαστροπάρεση, απώλεια βάρους και διαταραχές των ηλεκτρολυτών⁷³, αλλά και προβλήματα που σχετίζονται με την λειτουργία του δωδεκαδακτύλου, όπως ανεπαρκής πέψη και διατροφικές ελλείψεις⁷⁴. Επιπλέον, παρατηρούνται και μειωμένη απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, βιταμινών και στοιχείων⁷⁵.

Στην μελέτη αυτή παρατηρούμε ότι ο σίδηρος μειώνεται μετ-εγχειρητικά λόγω της εκτομής του δωδεκαδακτύλου επηρεάζεται η απορρόφηση του καθώς αυξάνεται το σάκχαρο λόγω διαταραχής

της φυσιολογίας του παγκρέατος. Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν διαβήτη μετ-εγχειρητικά ο ρυθμός όμως εμφάνισης δεν είναι ακόμα ακριβής⁷⁶.

Στο γενικό προφίλ των λιπιδίων δεν παρατηρούμε στατιστικά σημαντικές διακυμάνσεις εκτός από της LDL τα επίπεδα της οποίας μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά μετεγχειρητικά. Η λευκωματίνη μειώνεται μη στατιστικά σημαντικά πιθανόν από τον ελαφρύ υποσιτισμό των ασθενών και κάποιας συστηματικής φλεγμονής που μπορεί να υπάρχει.

Όσο αφορά την διατροφική αξιολόγηση των ασθενών προκύπτει ότι η πλειοψηφία του δείγματος βρίσκεται σε κίνδυνο υποσιτισμού ή είναι υποσιτισμένοι. Οι στατιστικά σημαντικές θετικές συσχετίσεις που προέκυψαν αφορούν το συνολικό σκορ του MNA με τη Σωματική Λειτουργία και την Γενική Κατάσταση της Υγείας του EORTC QLQ-C30 όπου διαπιστώνουμε ότι όσο πιο υψηλό σκορ σημειώνουν οι ασθενείς στην αξιολόγηση της θρέψης τους τόσο βελτιώνεται η σωματική τους λειτουργία αλλά και η γενική τους υγεία.

Συμπεράσματα

Καταλήγοντας διαπιστώνουμε πως οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε παγκρεατεκτομές εμφανίζουν κίνδυνο υποσιτισμού και κάποιο από αυτούς είναι υποσιτισμένοι. Η ποιότητα ζωής τους σύμφωνα με την δικιά τους εκτίμηση σημειώνεται λίγο πιο πάνω από τον μέσο όρο αντιμετωπίζοντας έτσι αρκετές δυσκολίες όπως στη φυσική τους λειτουργία και στις κοινωνικές τους δραστηριότητες. Επιπλέον παρουσιάζουν ελλείψεις σε κάποια στοιχεία λόγω της διαταραχής της φυσιολογίας του παγκρέατος. Τέλος, δεν εμφανίζουν σημάδια σημαντικής στεαττόροιας με σπάνια ευρήματα λίπους στα δείγματα τους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brunschwig A: The surgery of Pancreatic Tumor. CV Mosby Co., St. Louis, 1942
2. Whipple AO: Present-day surgery of the pancreas. N. Engl J Med 226: 515-526, 1942
3. Major, RH: History of Medicine. Charles C. Thomas, Springfield, 1954
4. Fitzgerald, PJ: Medical anecdotes concerning some diseases of the pancreas. In: The Pancreas. Fitzgerald, PJ, Morrison, AB (eds). Williams & Wilkins, Baltimore, 1980, pp1-29
5. Vesalius: Compendium Totius Anatomie Delineatro. A facsimile of the first English edition in 1553 in the version of Nicolas Udall, with an introduction by O.D. O'Malley. London, Davison's of Pall Mall, 1959.
6. Wirsung, G: Figura ductus cujusdam cum multiplicibus suis ramulus noviter in pancreatae inventis in diversis corporibus humanis. Padua, 1642.
7. Opie, EL: Disease of the Pancreas; It's a Cause and Nature, 2nd ed. JB Lippincott, Philadelphia, 1910
8. Garrison, FH: An Introduction to the History of Medicine, 4th ed. WB Saunders Co., Philadelphia, 1929.
9. Santorini, JD: Anatomici summi, septemdecen tabulae quas nunc primum edit atque explicat. Parmae ex Regia Typographia, 1775.
10. Skandalakis, LJ, Rowe, JS, Jr, Gray, SW, Skandalakis, JE: Surgical Embryology and Anatomy of the Pancreas. Surg Clin North Am 73:661-697, 1993.
11. Bidloo, G: Anatomia humani corporis. Amstelodami, 1685.
12. DeGraaf, R: Disp med de natura et usu succi pancreatici. Leiden, 1664.

13. Mettler, CC: History of Medicine, Blackiston, Philadelphia, 1947.
14. Brunner,JC: Experimenta nova circa pancreas. Accret dissertatio de lymphæ et pancreatis usu. Amsterdam,1682.
15. Bernard, C: Memoire sur le pancreas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs. CR Acad Sci (Suppl) 1:379-563,1856 .
16. Langerhans, P: Beitrage zur mikroskopischen anatomie der bauchspeicheldruse. Berlin: Lange,1869, pp 32.
17. Laguesse, E: Recherches sur l'histogenie du pancreas chez le mouton. J Anat Physiol 32:171-198,1896.
18. Opie, EL: The relation of diabetes mellitus to lesion of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of Langerhans. J. Exp Med 5:527-540, 1901.
19. MacCallum, WG: On the relationship of the islands of Langerhans to glycosuria. Bull Johns Hopkins Hosp 20:265-268, 1909.
20. Rufus of Ephesus: Oeuvres, Texte Collationné sur les Manuscrits Traduits pour la Première Fois en Français. Publication commencée par Ch Daremberg, continuée et terminée par Emile Ruelle. p.157.Paris,L' Imprimerie Nationale,1879
21. Mc Lean JM: Embryology of the pancreas. In: The Exocrine Pancreas. Howat, HT, Sarles, H. (eds).WB Saunders Co., Philadelphia, 1979, pp3-14. 199
22. Harmon, CM, Coran AG: Embryology and congenital anomalies of the pancreas. In: Surgical diseases of the Pancreas, 3rd ed. Howard, JM, Idezuki, Y, Ihse, I, Prinz, RA (eds). Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998, pp1-9.
23. Odgers, PNB: Some observations on the development of the ventral pancreas in man. J. Anat 65:1-7, 1930.

24. Like, A., Orci, L: Embryogenesis of the human pancreatic islets: a light and electron microscopic study. *Diabetes* 21:511-534, 1972.
25. Pearce, AGE: The APUD cell concept and its implications in pathology. In: *Pathology Annual*, Sommers, SC (eds), Appleton-Century-Crofts, New York, 1974, pp.27-41.
26. Pearce, AGE: Cell migration and the alimentary system: endocrine contribution of the neural crest to the gut and its derivatives. *Digestion* 8:372-385, 1973.
27. DeLellis, RA, Tischler, AS: The dispersed neuroendocrine cell system. In: *Functional Endocrine Pathology*, 2nd e. Kovacs, K, Asa, SL (eds)Blackwell Science, Inc, England, 1998, pp.529-549 .
28. Liu, HM, Potter, EL: Development of the human pancreas. *Arch Pathol.* 74:439-452, 1962.
29. Braash, JW: The surgical anatomy of the liver and pancreas. *Surg. Clin North Am* 38:747-757, 1958.
30. Stamm, BH: Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Hum Pathol* 15: 677-683, 1984.
31. Hadidi, A: Pancreatic duct diameter: sonographic measurement in normal subjects. *J Clin Ultrasound* 11:17-22, 1983.
32. Dawson W, Langman J.: An anatomical radiological study on the pancreatic duct pattern in humans. *Digestion* 23:217, 1982.
33. Boyden EA.: The anatomy of the choledochoduodenal junction in man. *Surg Gynecol Obstet* 104:641, 1957.
34. White TT, Elmslie RG, Magee DF: Observations on the human intraductal

pancreatic pressure. Surg Gynecol. Obstet 188:1043, 1964.

35. Cubilla, AL, Fortner, J, Fitzgerald, PJ: Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. Cancer 41:880, 1978.

the neural crest to the gut and its derivatives. Digestion 8:372-385, 1973.

36. Ebert R., Creutzfeldt W.: Gastrointestinal peptides and insulin secretion. Diabetes Metab Rev 1987 Jan; 3(1):1-26.

37. Brunicaudi FC, Sun YS, Druck P, et al: Splachnic neural regulation of insulin and glucagons secretion in the isolated perfused human pancreas. Am J Surg 153:34, 1987.

38. Feldman M., Richardson CT, Taylor IL, et al: Effect of atropine on vagal release of gastrin and pancreatic polypeptide. J Clin Invest 63: 294, 1979.

39. Floyd JC, Fajans SS, Pec S: Regulation in healthy subjects of the secretion of human pancreatic polypeptide, a newly recognized pancreatic islet polypeptide. Trans Assoc Am Physicians 89:146, 1979.

40. Gorelick FS, Jamieson JD: Structure-fuction relationship of the pancreas, in Johnson LR (ed): Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York: Raven Press, 1981, p 773.

41.ΠΑΠΑΔΑΚΟΥ Μ. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

42.global status report on Noncummicable Diseases ,2014

43.National Cancer Institute, 2016

44. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(44):9694-9705. doi:10.3748/wjg.v22.i44.9694.

45. Lowenfels AB1, Maisonneuve P. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006 Apr;20(2):197-209.

46. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. Lancet. 2004 Mar 27;363(9414):1049-57.

47. Albert B. Lowenfels, Patrick Maisonneuve; Epidemiology and Prevention of Pancreatic Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34 (5): 238-244. doi: 10.1093/jjco/hyh045
48. John L. Cameron. *Current Surgical Therapy* Twelfth edition.
49. Hans G. Beger MD, Seiki Matsuno MD, John L. Cameron MD, PhD, Bettina M. Rau MD, Makoto Sunamura MD, PhD, Richard D. Schulick MD. *Diseases of the Pancreas*
50. Von Meyenfeldt M. Cancer-associated malnutrition: An introduction. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9S2: S35-S38.
51. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1763-1773.
52. Bruera E. Anorexia, cachexia and nutrition. *Br Med J* 1997;315:1219-1222.
53. Martignoni ME, Kunze P, Helmut F. Cancer cachexia. *Mol Cancer* 2003; 2:36.
54. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000;133:622-634.
55. Billingsley KG, Alexander HR. The pathophysiology of cachexia in advanced cancer and AIDS. In: Bruera E, Higginson I, eds. *Cachexia-anorexia in cancer patients*. Oxford, England: Oxford University Press; 1996: 1-22.
56. Akio Inui, Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: current issues in research and management. *Ca Cancer J Clin* 2002;52:72-91.
57. Marks DL, Ling N, Cone RD. Role of the central melanocortin system in cachexia. *Cancer Res* 2001; 61: 1432-1438.
58. Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol* 1994; 12: 213-225.
59. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: Issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34; 137-168.
60. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, et al. Effects of administration of oral BCAA on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:550-552.

61. Skevington SM, M Lotfy, and KA O'Connell. «The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial A Report from the WHOQOL Group.» *Quality of Life Research*, 2004; 13(2): 299-310.
62. Ferrell BR, Dow KH and Grant M. «Measurement of quality of life in cancer survivors.» *Qual Life Res*, 1996; 4(6): 523-531.
63. Marin Caro MM, A Laviano, and C Pichard. «Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients.» *Clinical Nutrition*, 2007; 26(3): 289-301.
64. Ferrucci, Leah M. et al. "Nutritional Status of Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer." *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 19.11 (2011): 1729–1734. PMC. Web. 10 Mar. 2017.
65. Gärtner, Simone et al. "Nutrition in Pancreatic Cancer: A Review." *Gastrointestinal Tumors* 2.4 (2016): 195–202. PMC. Web. 10 Mar. 2017.
66. Wigmore, SJ et al. «Οι αλλαγές στην διατροφική κατάσταση συνδεδεμένη με ανεγχείρητο καρκίνο του παγκρέατος» *British Journal of Cancer* 75.1 (1997): 106-109.
67. Bachmann, Jeannine et al. "Pancreatic Cancerrelated Cachexia: Influence on Metabolism and Correlation to Weight Loss and Pulmonary Function." *BMC Cancer* 9 (2009): 255. PMC. Web. 9 Apr. 2017
68. Nestle Nutritional Institute. MNA Mini Nutritional Assessment. Available from: http://www.mna-elderly.com/mna_forms.html
69. Khouri M1, Huang G, Shiau YF. *Gastroenterology*. 1989 Feb;96(2 Pt 1):421-7.
70. Εξετάσεις Κοπράνων. Θεοδώρα Μπινιάρη Επιμ. Β' Μικροβιολογικού ΓΟΝΚ "ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΓΥΠΟΙ". Available from: http://www.icutopics.com/17th_conference/speech/17o%20OMILIES/friday/APOGEUMATINO%20STROGULO%20TRAPEZI/Mpiniari_Eksetaseis%20Kopranwn.pdf

71. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, A Cull, N. J. Duez et al. «The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.» J Natl Cancer Inst, 1993; 85 (5): 365-376
72. Timofte D, et al. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2014, 118:392-8
73. Park JW et al. Br J Surg. 2013, 100:1064-70
74. Muniz CK et al. Pancreas. 2014, 43:445-50
75. Armstrong T, et al. Pancreatology 200, 7:37-44
76. De Bruijn KM, van Eijck CH. Ann Surg. 2015 May;261(5):854-61. doi: 10.1097/SLA.0000000000000819.