

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

---

**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ  
ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗ ΧΟΛΗ ΚΑΙ  
ΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΥΓΡΟ ΣΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ  
ΤΩΝ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ  
ΚΑΙ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**του Γαστρεντερολόγου**

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Κ. ΝΑΤΣΙΟΥ**

**ΑΘΗΝΑ 2015**



ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:  
31-07-2006

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:  
6-10-2006

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΘΕΜΑΤΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:  
22/12/2006

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΘΕΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:  
12-01-2007

Τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

**Αλέξιος Φωτόπουλος** Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών (*επιβλέπων*)

**Δημήτριος Κάννας** Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

**Ανδρέας Πολυδώρου** Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Χειρουργική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών

Ημερομηνία έγκρισης θέματος: 12/01/2007

Ημερομηνία κατάθεσης Α' έκθεσης προόδου: 28/12/2007

Ημερομηνία κατάθεσης Β' έκθεσης προόδου: 19/12/2008

Ημερομηνία κατάθεσης Γ' έκθεσης προόδου: 27/01/2010

Ημερομηνία αίτησης για την επταμελή Εξεταστική Επιτροπή : 04/05/2015

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής : 03/06/2015

Ημερομηνία υποστήριξης της Διδακτορικής Διατριβής: 05/11/2015

Μέλη επταμελούς επιτροπής:

1. **Αλέξιος Φωτόπουλος** Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών (*επιβλέπων*)
2. **Δημήτριος Κάννας** Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
3. **Ανδρέας Πολυδώρου** Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Χειρουργική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών
4. **Αντώνιος Βεζάκης**, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Χειρουργική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών
5. **Γεώργιος Φραγκουλίδης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Χειρουργική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών
6. **Ευαγγελία Κουσκούνη**, Καθηγήτρια Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθύντρια Εργαστηρίου Βιοπαθολογίας «Αρεταίειο» Νοσοκομείο,
7. **Βασίλειος Σμυρνιώτης**, Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Δ' Χειρουργική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο Αθηνών

### ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ.

ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΤΓΡΑΦΗΣ.

ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΙΑ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.

ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΖΟΜΑΙ ΕΠ'ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ.

ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝ ΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.

ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.

ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.

ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

Α Δ'ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ  
ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗΠΟΤΕ ΕΓΚΑΛΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ  
ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ.

ΟΡΚΟΝ ΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ  
ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ  
ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

---

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

---

**ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ** .....11

**ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ** .....27

## **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ** .....29

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ** .....29

**1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ** .....29

**1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ** .....30

**1.3 ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ** .....31

**1.4 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ** .....33

**1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ** .....36

**1.6 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ** .....41

**1.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ** .....44

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ** .....53

**2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ** .....53

<u>2.2 ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ</u> .....	54
<u>2.3 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ</u> .....	54
<u>2.4 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</u> .....	56
<u>2.5 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ</u> .....	59
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΕΙΚΤΕΣ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ</u></b> .....	65
<u>3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u> .....	65
<u>3.2 CA125</u> .....	65
<u>3.3 CA19-9</u> .....	66
<u>3.4 ΚΑΡΚΙΝΟΕΜΒΡΥΙΚΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ</u> .....	67
<u>3.5 CA72-4</u> .....	67
<u>3.6 ΧΡΩΜΟΓΡΑΝΙΝΗ Α</u> .....	68
<u>3.7 ΒΛΕΝΝΙΝΗ-1 ΚΑΙ ΒΛΕΝΝΙΝΗ-5ΑC</u> .....	68
<u>3.8 PROMYELOCYTIC LEUKEMIA, p53 ΚΑΙ DPC4</u> .....	69
<u>3.9 Ki67</u> .....	70
<u>3.10 ΙΣΟΕΝΖΥΜΟ ΙΧ ΤΗΣ ΔΙΑΜΕΜΒΡΑΝΙΚΗΣ ΚΑΡΒΟΝΙΚΗΣ ΑΝΥΔΡΑΣΗΣ</u> .....	70
<u>3.11 ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ ΤΗΣ ΘΕΜΕΛΙΑΣ ΟΥΣΙΑΣ</u> .....	70
<u>3.12 Erb-B</u> .....	71
<u>3.13 α-ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ</u> .....	71
<u>3.14 N-CADHERIN</u> .....	72



<u>3.15 ΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ-C</u> .....	72
<u>3.16 CLAUDINS</u> .....	73
<u>3.17 THROMBOSPONDIN-1</u> .....	73
<u>3.18 ΚΥΤΤΑΡΟΚΕΡΑΤΙΝΕΣ</u> .....	74
<u>3.19 SERUM CYTOKERATIN 19 FRAGMENT</u> .....	74
<b><u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ</u></b> .....	75
<u>4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u> .....	75
<u>4.2 CA19-9</u> .....	75
<u>4.3 CA 50</u> .....	77
<u>4.4 CA242</u> .....	77
<u>4.5 CA125</u> .....	77
<u>4.6 CEA</u> .....	77
<u>4.7 CA72-4</u> .....	77
<u>4.8 ΠΟΛΥΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ</u> .....	78
<u>4.9 ΚΥΤΤΑΡΟΚΕΡΑΤΙΝΕΣ</u> .....	78
<u>4.10 ΒΛΕΝΝΙΝΕΣ</u> .....	79
<u>4.11 ΕΝΖΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ</u> .....	80
<u>4.12 AFP</u> .....	81

**II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΣΚΟΠΟΣ</b> .....	85
<b>ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b> .....	89
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	91
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	100
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	107
<b>ABSTRACT</b> .....	109
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	111
<b>ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ</b> (JBUON 2015; 20(4): 1030-1036) .....	151

**ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ****ΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Ημερομηνία γέννησης : 8 Ιουλίου 1966  
 Τόπος γέννησης : Αθήνα , Ελλάδα  
 Εθνικότητα : Ελληνική  
 Οικογενειακή κατάσταση: Παντρεμένος  
 Παιδιά: Μία κόρη  
 Διεύθυνση κατοικίας : 28<sup>ης</sup> Οκτωβρίου 14, 15341, Αγία Παρασκευή  
 Τηλέφωνα επικοινωνίας: Τηλ/Φαξ 2106930439 Κινητό: 6944955865  
 E-mail: [athanasios.natsios@yahoo.gr](mailto:athanasios.natsios@yahoo.gr)

- Μεγάλωσα στην Αθήνα και ολοκλήρωσα την δευτεροβάθμια εκπαίδευση (Λύκειο) στην ίδια πόλη, το 1984, με «Άριστα»

**ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:**

**Σεπτ. 1985 - Σεπτ. 1991** : Πτυχίο Ιατρικής Σχολής “Universitatea de medicina si farmacie “VICTOR BABES” din Timisoara, Romania “ με βαθμό «Λίαν καλώς».

**Μαρτ. 1992 – Φεβ. 1994** : Στρατιωτική θητεία στο Υγειονομικό του Πεζικού.

**Μάιος 1993 - Φεβ.1994** : Ειδίκευση στη Χειρουργική-Νευροχειρουργική στο “401” Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

**Απρ. 1994 - Σεπτ. 1995** : Ερευνητική δραστηριότητα ως Research Fellow κυρίως στον τομέα της Αλλεργιολογίας-Ανοσολογίας, Boston, Massachusetts, USA.

**Οκτ. 1995 – Ιαν. 1996** : Επιστημονικός Συνεργάτης του Ιατρικού Κέντρου Αθηνών.

**Ιαν. 1996 - Μαρ. 1997** : Υποχρεωτική Υπηρεσία υπαίθρου στο Περιφερικό Ιατρείο Τερψιθέας Ναυπακτίας.

**Απρ. 1997 - Απρ. 1999** : Ειδίκευση στην Παθολογία Α΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΕΛΠΙΣ» ΑΘΗΝΑ .

**Μάιος 1999 - Φεβ.2000** : Επιστημονικός Συνεργάτης Γαστρεντερολογικού Τμήματος Νοσοκομείου «ΕΛΠΙΣ», Ενδοσκοπική μονάδα Νοσοκομείου «ΕΛΠΙΣ» ΑΘΗΝΑ

**Φεβ. 2000 - Φεβ. 2004** : Ειδίκευση στην Γαστρεντερολογία στο Γαστρεντερολογικό τμήμα του νοσοκομείου «Αλεξάνδρα».

**Ιούνιος 2004** : Λήψη τίτλου ειδικότητας Γαστρεντερολογίας.

**Νοε.2002- Νοε. 2004** : Αντιπρόεδρος του Τμήματος Δοκίμων μελών της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας

**Δεκέμβριος 2001** : Expert level στο MS Office (Word, Excel, PowerPoint, Access) και στα πολυμέσα (multimedia) Expert level στη συλλογή ιατρικών δεδομένων και την αξιοποίηση αυτών με την χρήση στατιστικών προγραμμάτων.

**Νοέμβριος 2002** : Expert level στη συλλογή ιατρικών δεδομένων και στη στατιστική ανάλυση αυτών με την χρήση στατιστικών πακέτων.

**Μάιος 2004 - Δεκ 2006** : Επιστημονικός Σύμβουλος (Medical Advisor) της Φαρμακευτικής Εταιρείας SCHERING HELLAS SA.

- Υπεύθυνος εκπαίδευσης και επιστημονικής ενημέρωσης για το τμήμα των Διαγνωστικής Απεικόνισης και το τμήμα της Αιματολογίας-Ογκολογίας.
- Υπεύθυνος κλινικών μελετών της εταιρείας , σε Διεθνές και Εθνικό επίπεδο κυρίως στο ΚΝΣ

**Ιαν 2007 - Σεπτ. 2007** : Ειδικός Επιστημονικός Σύμβουλος (Medical Manager / Expert) της Φαρμακευτικής Εταιρείας BAYER HELLAS S.A.

- Υπεύθυνος εκπαίδευσης και επιστημονικής ενημέρωσης για το τμήμα Εξειδικευμένων Θεραπειών και το τμήμα Ογκολογίας.
- Υπεύθυνος κλινικών μελετών της εταιρείας , σε Διεθνές και Εθνικό επίπεδο.

**Σεπτ. 2007 - Νοε. 2008** : Επιστημονικός Ιατρικός Σύμβουλος (Medical Affairs Physician)) της Φαρμακευτικής Εταιρείας WYETH HELLAS S.A.

- Υπεύθυνος εκπαίδευσης και επιστημονικής ενημέρωσης για το τμήμα ΚΝΣ, Παιδιατρικής διατροφής, Νοσοκομειακής γραμμής(Αντιβιοτικές Θεραπείες) και το τμήμα Ογκολογίας.
- Υπεύθυνος κλινικών μελετών της εταιρείας , σε Διεθνές και Εθνικό επίπεδο.

**Ιουν. 2006 - Σήμερα** : Επιστημονικός Συνεργάτης (Αμισθος) στη Β΄

Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών στα πλαίσια εκπόνησης της Διδακτορικής μου Διατριβής με Θέμα :

«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗ ΧΟΛΗ ΚΑΙ ΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΥΓΡΟ ΣΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ ΚΑΙ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ»

**Φεβρ. 2009 - Σήμερα** : Διατηρώ Γαστρεντερολογικό Ιατρείο στην οδό Λαρίσης 18, Αμπελόκηποι, 11523, Αθήνα Τηλ: 210-6930439 Κιν: 6944955865,

e-mail: [athanasios.natsios@yahoo.gr](mailto:athanasios.natsios@yahoo.gr)

- Μάιος. 2009 - Σήμερα** : Ιατρός Ενδοσκοπικού τμήματος EUROMEDICA  
Περιστερίου, Αρκαδίας 33.
- Ιουλ. 2009 - Ιουλ. 2010** : Εξειδίκευση στην Επεμβατική Ενδοσκόπηση στη Β΄  
Πανεπιστημιακή Χειρουργική κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών
- Δεκ. 2009 - Σήμερα** : Συνεργάτης Ιατρός Νοσοκομείων “ΜΗΤΕΡΑ-ΟΜΙΛΟΣ  
ΥΓΕΙΑ”, ΕΥΡΩΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΝΩΝ, CITY CLINIC
- Δεκ. 2011 - Σήμερα** : Επιστημονικά Υπεύθυνος Γαστρεντερολογικού –  
Ενδοσκοπικού τμήματος Διαγνωστικού κέντρου “ΠΠΙΟΚΡΑΤΗΣ” Γρ.Λαμπράκη 69, Νίκαια.
- Δεκ. 2011 - Σήμερα** : Fellow of the European Board of Gastroenterology  
and Hepatology (FEBGH) Reg No 1136/Dec 2011

### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- **ΕΛΛΗΝΙΚΑ**
- **ΑΓΓΛΙΚΑ** (Proficiency of Michigan),
- **ΓΑΛΛΙΚΑ** (Certificat de Langue Francaise)
- **ΡΟΥΜΑΝΙΚΑ** (Superior Degree)

### ΑΔΕΙΕΣ-ΤΙΤΛΟΙ

- **ΑΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΗΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ**  
ΝΟΜΑΡΧΙΑ ΑΘΗΝΩΝ Αρ: 19496-05/08/1992
- **ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ** (Ελλάδα)  
Αρ: 2099- 03/06/2004
- **FELLOW OF THE EUROPEAN BOARD OF GASTROENTEROLOGY AND  
HEPATOLOGY** (FEBGH) Reg. No 1136/Dec 2011

- **ΜΕΛΟΣ ΤΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΣΥΛΛΟΓΟΥ ΠΕΙΡΑΙΑ**

Αρ: 10269

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ**

- 13 ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια και 12 σε Ελληνικά.
- Παρακολούθησα 43 Ελληνικά και 15 διεθνή συνέδρια.
- Παρακολούθησα 13 διεθνή Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια και 20 Ελληνικά
- 3 Βραβευμένες Παρουσιάσεις (Προφορική, Video, paper)
- Μέλος 4 Ιατρικών Εταιρειών.
- Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Γαστρεντερολογικού Τμήματος και της Θεραπευτικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Π.Γ.Ν.Α «Αλεξάνδρα»
- Συμμετοχή στα Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια Γαστρεντερολογίας του ΓΝΑ <Γ.Γεννηματάς>
- Υπεύθυνος εκπαίδευσης και επιστημονικής ενημέρωσης για το τμήμα της Διαγνωστικής Απεικόνισης και το τμήμα της Αιματολογίας-Ογκολογίας της Φαρμακευτικής Εταιρείας SCHERING HELLAS S.A.
- Υπεύθυνος Κλινικών Μελετών (Φάση III και IV) σε Διεθνές και Εθνικό επίπεδο των εταιρειών SCHERING AG και SCHERING HELLAS S.A. αντίστοιχα στο πεδίο του ΚΝΣ και της Ογκολογίας.
- Επιστημονικός Συνεργάτης στη Β΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών από Ιούνιο 2006.
- Εξειδίκευση στην **Επεμβατική Ενδοσκόπηση** στη Β΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών από Ιούλιο 2009 έως Ιούλιο 2010.

**ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. The form of the hydrophilic guide wire's tip does not influence the success of selective catheterization of the common bile duct. S. Michopoulos, G. Stamatis, G. Manthos, S. Karagiannis, F. Dimopoulos, N. Katsakos, H. Chrysanthopoulou, E. Archavlis, A. Natsios, A.J. Archimandritis.  
Endoscopy 2005; 37 (Suppl I) A281
2. “Aspirin influences matrilysin (MMP-7) expression in gastric epithelial cells”  
S. Michopoulos, K. Petraki, M. Sotiropoulou, C. Petraki, A. Natsios, G. Stamatis, D. Sgouras and A. Mentis Helicobacter 2004, 9(5), 537. XVII European Helicobacter Study Group Workshop in Gastric Pathology, Vienna, September 2004. Also Gut 2004, 53(Suppl VI) A38 for the 12th UEGW meeting Prague 2004.
3. Evolution of endoscopic incidence of gastroduodenal ulcer and esophagitis after the wide application of Helicobacter pylori eradication regimens. S.Michopoulos, M.Sotiropoulou, K.Petraki, A.Natsios, N.Katsakos, G.Manthos, G.Stamatis, M.Zissis, N.Kralios. Gut 2002, Vol51, Suppl. II, Abstr. 10. 13
4. “ Helicobacter pylori genotypes in the Greek population” D. Sgouras, M. Giannaki, A Georgopoulou, A. Kalliaropoulos, A. Natsios, I. Panagiotou, E. Roma, S. Michopoulos, K Kallergi, A Pangali, A. Mentis GUT 2002 Sept., 51(Supl.II), A18 XV European Helicobacter Study Group Workshop in Gastric Pathology, Athens, September 2002.



5. Long term follow-up of Barrett's esophagus after ablation with heater probe.  
S.Mihopoulos, M.Sotiropoulou, K.Petraki, A.Natsios, G.Galanopoulos, G.Manthos,  
N.Katsakos, M.Zissis, N.Kralios. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002, Vol 55, N° 5  
W1414
6. Inflammation and intestinal metaplasia of cardiac mucosa in patients with duodenal  
ulcer disease and reflux esophagitis. S.Mihopoulos, K.Petraki, M.Sotiropoulou,  
A.Natsios, N.Katsakos, G.Manthos, G. Stamatis, D.Sgouras, N.Kralios, A. Mentis.  
*Gut* 2002; 51 (suppl. II):A60, 10.05
7. Aspirin (Asp) influences Epithelial Cell Apoptosis (A) and proliferation (P) in  
Helicobacter Pylori (Hp) positive and negative Healthy volunteers. S.Michopoulos,  
K.Petraki, C.Petraki, A.Natsios, S.Papadopoulos, G.Manthos, G.Galanopoulos,  
D.Sgouras, N.Kralios, A.Mentis. *Gut* 2001, Suppl. 11, Vol. 49, A41, 7/08.
8. Helicobacter pylori seropositivity influences the frequency and duration of vomiting  
in pregnancy. S.Michopoulos, A.Natsios, G.Manthos, A.Mentis, D.Sgouras,  
G.Galanopoulos, N.Katsakos, M.Zissis, S. Michalas, N.Kralios. *Gut* 2001, Suppl. II,  
Vol. 49, A89; 15/25.
9. The prevalence of symptomatic coeliac disease in urban Greek population seems to be  
low. S.Michopoulos, G.Galanopoulos, M. Sotiropoulou, K.Petraki, D.Karabelas, A.  
Natsios, M.Zissis, N.Broutet, N.Kralios. *Gut* 2000; Vol 32, Suppl., P742

10. Various plasma proteins level in the assessment of liver synthetic function.S. Karatapanis, S. Georgopoulos, I. Ketikoglou, A. Natsios, D. Papamarkos, L. Papakonstantinou, D. Damala, I. Petsa, V. Artikis. 35<sup>th</sup> Annual meeting of the European Association for the study of the liver.Rotterdam, The Netherlands 2000, J. Hepatol.2000; 32(s2):c 02/55, p.159.
  
11. Serum lipid profiles During Interferon treatment in patients with chronic viral hepatitis. S. Karatapanis, I. Ketikoglou, S. Georgopoulos, A. Natsios, L. Papakonstantinou, M. Christoforidou, D. Papamarkos, L. Skorda, V. Artikis. 35<sup>th</sup> Annual meeting of the European Association for the study of the liver. Rotterdam, The Netherlands 2000, J. Hepatol.2000; 32(s2) :c 06/098, p.201.
  
12. The role of Lp(a) levels on thyroid hormones. S.N Pagoni, S.A. Paximadas, J.Veletza, E.N. Liatzoura, N.F. Skliros, A.K. Natsios. 71<sup>st</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society. May 26-29, 1999, Athens, Greece. Atherosclerosis, vol.144, suppl.1, May 1999, pg. 107
  
13. The lipids are safe index to determine between exudate and transudate in fluid centeses. S.A. Paximadas, S.N. Pagoni, C.E. Pitsavos, J.N. Skoumas, A.K. Natsios, A.P.Scleros, P.K. Toutouzas. 70<sup>st</sup> Congress of the European Atherosclerosis Society. September 6-9, 1998, Geneva, Switzerland. Abstract page 132, board No 37.

**ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. Φλεγμονή και εντερική μεταπλασία (EM) του βλεννογόνου της καρδιάς σε ασθενείς με 12δακτυλικό έλκος (ΔΕ) και οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση. Σ.Μιχόπουλος, Κ.Πετράκη, Μ.Σωτηροπούλου, Α.Νάτσιος, Ν.Κατσάκος, Γ.Μάνθος, Γ.Σταμάτης, Δ.Σγούρας, Ν.Κράλιος, Α.Μεντής. Annals of Gastroenterology 2002;15(suppl.):27
  
2. Εξέλιξη της συχνότητας του γαστρο12δακτυλικού έλκους (ΓΔΕ) και της οισοφαγίτιδας (Ο) μετά από την ευρεία εφαρμογή της αντιελικοβακτηριδιακής θεραπείας. Σ.Μιχόπουλος, Μ.Σωτηροπούλου, Κ.Πετράκη, Α.Νάτσιος, Ν.Κατσάκος, Γ.Μάνθος, Γ.Σταμάτης, Ν.Κράλιος. Annals of Gastroenterology 2002; 15 (suppl.):69
  
3. Η παρουσία Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού τροποποιεί τη διάρκεια και τη συχνότητα των εμέτων κατά τη διάρκεια της κύησης. Σ.Μιχόπουλος, Α.Νάτσιος, Γ.Μάνθος, Α.Μεντής, Δ.Σγούρας, Γ.Γαλανόπουλος, Ν.Κατσάκος, Γ.Γκάγκαρης, Δ.Καράμπελας, Ν.Μοναστηριώτης, Μ.Ζήσης, Σ.Μιχαλάς, Ν.Κράλιος. Annals of Gastroenterology 2001; 14 (suppl. I):45.
  
4. Ο ρόλος της ασπιρίνης (Ασπ) στην επιθηλιακή απόπτωση (ΕΑ) και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (ΚΠ) υγιών εθελοντών, θετικών και αρνητικών στο Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού(Hp). Σ.Μιχόπουλος, Καλ.Πετράκη, Α.Νάτσιος, Γ.Γαλανόπουλος, Κων.Πετράκη, Σ.Παπαδόπουλος, Γ. Μάνθος, Δ.Σγούρας, Ν.Κράλιος, Α.Μεντής. Annals of gastroenterology 2001; 14(suppl. I ):14.

5. Επίδραση της χρήσης ΜΣΑΦ στο ποσοστό εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού(ΕΠ) σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος(ΔΕ) ή διαβρωτική 12δακτυλίτιδα(ΔΔ) όταν χορηγείται τριπλό σχήμα εκρίζωσης. Σ.Μιχόπουλος, Π.Τσιμπούρης,Α.Μπαλτά, Γ.Γαλανόπουλος, Α.Νάτσιος, Μ.Ζήσης,Ν.Κράλιος. Annals of Gastroenterology 2000, Vol.13, Suppl.II, pg 19
6. Ο επιπολασμός της συμπτωματικής κοιλιοκάκης στον ενήλικο πληθυσμό της πρωτεύουσας είναι χαμηλός. Σ.Μιχόπουλος, Γ.Γαλανόπουλος, Μ.Σωτηροπούλου, Κ.Πετράκη, Δ.Καράμπελας, Α.Νάτσιος, Μ.Ζήσης, Ν.Κράλιος. Annals of Gastroenterology 2000; Vol.13, Suppl II, pg 21.
7. Η αξία της ενδοσκόπησης στους ασθενείς με λειτουργικές διαταραχές (ΛΔ). Σ.Μιχόπουλος, Π.Τσιμπούρης, Γ.Γαλανόπουλος, Α.Νάτσιος, Μ.Ζήσης, Ν.Κράλιος, Χ.Παπαγεωργίου. Annals of Gastroenterology 2000, Vol 13, Suppl.II, pg47.
8. Τριπλή αγωγή με Ιντερφερόνη, Ριμπαβιρίνη και Αμανταδίνη σε ασθενείς με χρόνια Ηπατίτιδα C που δεν απάντησαν σε συνδυασμένη αγωγή με Ιντερφερόνη και Ριμπαβιρίνη. Πρόδρομη ανακοίνωση. Σ.Καραταπάνης, Α.Νάτσιος , Δ.Παπαμάρκος, Β.Αρτίκης. Πρακτικά 26<sup>ου</sup> ΕΤΗΣΙΟΥ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ, σελ.106, Νο. 413, 16-20 Μαΐου 2000, ΑΘΗΝΑ
9. Μέτρηση της Ψευδαργυρούχου Πρωτοπορφυρίνης των ερυθροκυττάρων (ZZP) σε άτομα με στίγμα Θαλασσαιμίας. Ξ.Χορδοβατζή, Θ.Τσέλιος, Π.Τσώνου, Β.Ντούσκα, Α.Νάτσιος, Α.Λιάντζουρα, Ε.Νικολάου. Πρακτικά 26<sup>ου</sup> ΕΤΗΣΙΟΥ

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ, σελ.134, Νο. 525, 16-20 Μαΐου 2000,  
ΑΘΗΝΑ

10. Εκτίμηση της Ψευδαργυρούχου Πρωτοπορφυρίνης (ZPP) των ερυθροκυττάρων σε αναιμικούς ασθενείς. Ε.Καΐλη-Παπαδοπούλου, Ξ.Χορδοβατζί, Β.Ντούσκα, Α.Νάτσιος, Π.Τσώνου, Θ. Τσέλιος. Πρακτικά 25<sup>ου</sup> ΕΤΗΣΙΟΥ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ, σελ.3, Νο. 2, 4-8 Μαΐου 1999, ΑΘΗΝΑ
11. Τα λιπίδια ως ασφαλής τρόπος προσδιορισμού Διδρώματος – Εξιδρώματος. Σ.Παξιμαδάς, Στ.Παγώνη, Α.Νάτσιος, Στ.Κουντούρης, Στ. Γιαννακίδης. Πρακτικά 24<sup>ου</sup> ΕΤΗΣΙΟΥ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ, σελ.39, Νο. 147, 5-9 Μαΐου 1998, ΑΘΗΝΑ
12. Διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για οξεία ΑΕΕ. Σ.Παξιμαδάς, Στ.Παγώνη, Χρ.Πίτσαβος, Ι.Σκούμας, Στ.κουντούρης, Α.Νάτσιος. Πρακτικά 24<sup>ου</sup> ΕΤΗΣΙΟΥ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ, σελ.47, Νο. 179, 5-9 Μαΐου 1998, ΑΘΗΝΑ

**ΒΡΑΒΕΥΜΕΝΕΣ ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ**

- 1<sup>ο</sup> βραβείο προφορικής ανακοίνωσης στο 21<sup>ο</sup> Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 27 Σεπτεμβρίου-1 Οκτωβρίου 2001, ΙΩΑΝΝΙΝΑ, με τίτλο:  
«Ο ρόλος της Ασπιρίνης (Ασπ) στην επιθηλιακή απόπτωση (ΕΑ) και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (ΚΠ) υγιών εθελοντών θετικών και αρνητικών στο Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού(Hp).»

Σ.Μιχόπουλος, Καλ.Πετράκη, Α.Νάτσιος, Γ.Γαλανόπουλος, Κων.Πετράκη,  
Σ.Παπαδόπουλος, Γ. Μάνθος, Δ.Σγούρας, Ν.Κράλιος, Α.Μεντής.

### **BINTEO-ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ**

«Προσπέλαση στένωσης του ανώτερου οισοφάγου με βρογχοσκόπιο»

Σ.Μιχόπουλος, Κ.Πετράκη, Μ.Σωτηροπούλου, Μ.Ζήσης, Γ.Γαλανόπουλος, Α.Νάτσιος,  
Ν.Κατσάκος, Μ. Δημόπουλος, Ν.Κράλιος. Annals of Gastroenterology 2000, Vol 13, Suppl.2,  
pg 30

### **ΒΡΑΒΕΥΜΕΝΕΣ BINTEO-ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ**

MALT λέμφωμα παχέος εντέρου στα πλαίσια διερεύνησης αναιμίας.

Σ.Μιχόπουλος, Κ.Πετράκη, Μ.Σωτηροπούλου, Μ.Ζήσης, Γ.Γαλανόπουλος, Α.Νάτσιος,  
Ν.Κατσάκος, Μ.Δημόπουλος, Ν.Κράλιος.  
Annals of Gastroenterology 2000, Vol 13, Suppl.2 pg 31.

### **ΔΙΕΘΝΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ - ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΕΙΣ**

1. 3<sup>rd</sup> International Live Endoscopy Course.  
May 14-15 2010, Athens, Greece
2. Workshop "Advances in the treatment of renal cell Cancer"  
February, 28-29, 2008, Berlin, Germany
3. Haematology/Cardiology Training, course *within the European Training Program for Medical Staff*, BayerSchering Pharma Medical & Regulatory Affairs Europe, June 12-16, 2007, Berlin, Germany

4. Oncology Pipeline Schering AG. *within the European Training Program for Medical Staff*, Schering Medical & Regulatory Affairs Europe, November 15-16, 2006, Berlin, Germany
5. IMPACT Training for Study Team Leads  
October 24-25, 2006, Berlin Germany
6. Educational Workshop: Euro CLL  
October 28, 2006, Vienna Austria
7. “Drug Safety” course *within the European Training Program for Medical Staff*, Schering Medical & Regulatory Affairs Europe,  
May 2006, Berlin, Germany
8. Vasovist – MR Angiography, course *within the European Training Program for Medical Staff*, Schering Medical & Regulatory Affairs Europe,  
January 24 -25, 2006, Berlin, Germany
9. Educational Workshop: «The role of Radioimmunotherapy in the treatment of NHL»  
September 17, 2005, Munich, Germany
10. European Training Programme for medical staff. New Opportunities in MRI and CT,  
October 25-27, 2005, Schering AG, Berlin, Germany
11. European Training Programme for medical staff. New Opportunities in MRI and CT,  
October 18-20, 2004, Schering AG, Berlin, Germany
12. 2<sup>nd</sup> International Update and Postgraduate Seminar in Gastroenterology  
November 30, 2002, Athens.
13. Postgraduate course “Gastroenterology and Hepatology update” Beth Israel Deaconess Medical Center, May 2001, BOSTON, MASSACHUSETTS, USA

**ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ - ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΕΙΣ**

1. Σεμινάριο Καταστολής και Αναλγησίας στην ενδοσκόπηση,  
28-29 Σεπτεμβρίου, 2012, Αθήνα
2. 12<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Γαστρεντερική Κινητικότητα & Αισθητικότητα  
4<sup>ο</sup>ς Κύκλος, 3<sup>η</sup> Ενότητα. Παχύ έντερο 13-16 Ιανουαρίου 2011, Βόλος
3. Σεμινάριο Αναισθησίας σε Ενδοσκοπικές Πράξεις  
1-2 Οκτωβρίου, 2010, Αθήνα
4. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ενδοσκόπησης .  
25 Σεπτεμβρίου, 2010, Αθήνα
5. 11<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Γαστρεντερική Κινητικότητα & Αισθητικότητα  
4<sup>ο</sup>ς Κύκλος, 2<sup>η</sup> Ενότητα. Στόμαχος & Λεπτό έντερο 28-31 Ιανουαρίου 2010,  
Λουτράκι
6. 10<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Γαστρεντερική Κινητικότητα & Αισθητικότητα  
4<sup>ο</sup>ς Κύκλος, 1<sup>η</sup> Ενότητα. Οισοφάγος. 21-24 Ιανουαρίου 2009, Δελφοί.
7. Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια Γαστρεντερολογίας .  
Αμφιθέατρο ΓΝΑ Γ.Γεννηματάς, ΑΘΗΝΑ, Περίοδος 2000- σήμερα
8. Public speaking, April and July 2005  
Compact Consulting Ltd, Athens, Greece
9. Προσυνεδριακό Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο κατά την διάρκεια του 24<sup>ο</sup>  
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ,  
6-9 Νοεμβρίου 2004, ΑΘΗΝΑ.
10. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο. Εφαρμογές στον Αξονικό Τομογράφο  
26 Ιουνίου 2004, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, ΙΩΑΝΝΙΝΑ
11. Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας



- «Λεπτό-παχύ έντερο» Περίοδος 2003-2004. Αμφιθέατρο Ε.Γ.Ε. ΑΘΗΝΑ.
12. 10<sup>η</sup> Ετήσια Δημερίδα Θεραπευτικής Ενδοσκόπησης.  
24-25 Ιανουαρίου 2003, ΠΓΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ
13. Σεμινάριο Θεραπευτικής Ενδοσκόπησης «Η Ελληνική εμπειρία»  
11-12 Απριλίου, 2003 ΑΘΗΝΑ
14. Προσυνεδριακό Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο κατά την διάρκεια του 23<sup>ου</sup>  
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ,  
1-5 Οκτωβρίου 2003, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
15. 5<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Γαστρεντερική Κινητικότητα & Αισθητικότητα  
2<sup>η</sup> ενότητα, Στόμαχος – Λεπτό έντερο. 12-15 Νοεμβρίου 2003. ΧΑΝΙΑ
16. Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας  
«οισοφάγος – στόμαχος» Περίοδος 2002-2003 Αμφιθέατρο Ε.Γ.Ε. ΑΘΗΝΑ.
17. 4<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Γαστρεντερική Κινητικότητα & Αισθητικότητα  
1<sup>η</sup> ενότητα, Οισοφάγος. 4-7 Δεκεμβρίου 2002, ΝΑΥΠΛΙΟ.
18. 1ο Ενδοσκοπικό Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
18 Μαρτίου 2000, ΑΘΗΝΑ
19. Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα στην Ενδοκρινολογία και στον Μεταβολισμό.  
19-23 Ιανουαρίου 1998. Ενδοκρινολογικό τμήμα .Ευαγγελισμός. ΑΘΗΝΑ
20. 6<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ηπατολογίας. "Εξωηπατικές εκδηλώσεις  
σε ηπατικά νοσήματα" 28-29 Νοεμβρίου 1997, Γ.Π.Ν.Α. Σισμανόγλειο, ΑΘΗΝΑ

### **ΟΜΙΛΙΕΣ**

- Ομιλητής, στα πλαίσια της επιστημονικής ενημέρωσης και προληπτικής ιατρικής σχετικά με θέματα πεπτικού σε συλλόγους ασθενών αλλά και σε εκπαιδευτικά ιδρύματα 2005-σήμερα.

- Ομιλητής, στα πλαίσια της επιστημονικής ενημέρωσης σε Διεθνή και Τοπικά συνέδρια των Φαρμακευτικών Εταιρειών SCHERING HELLAS S.A. , BAYER HELLAS & WYETH HELLAS από το 2004- 2009.
- Ομιλητής σε στρογγυλό τραπέζι με θέμα: «Από τον πολύποδα στον καρκίνο του παχέος εντέρου» στα πλαίσια των Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Γαστρεντερολογίας ΠΓΝΑ Γ.Γεννηματάς . Αθήνα. Περίοδος Οκτώβριος 2001-Ιούνιος 2002.
- Ομιλητής σε στρογγυλό τραπέζι με θέμα: «Οξεία παγκρεατίτις-επιπλοκές» στα πλαίσια των Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Γαστρεντερολογίας ΠΓΝΑ Γ.Γεννηματάς . Αθήνα . Περίοδος Οκτώβριος 2000-Ιούνιος 2001.
- Παρουσίαση πρόδρομης ανακοίνωσης της μελέτης «Τριπλή αγωγή με Ιντερφερόνη, Ριμπαβιρίνη και Αμανταδίνη σε ασθενείς με χρόνια Ηπατίτιδα C που δεν απάντησαν σε συνδυασμένη αγωγή με Ιντερφερόνη και Ριμπαβιρίνη. 26<sup>ο</sup> ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ, 16-20 Μαΐου 2000, Αθήνα.
- Παρουσίαση της μελέτης «Διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για οξεία ΑΕΕ. 24<sup>ο</sup> ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ, 5-9 Μαΐου 1998, Αθήνα.

### **ΜΕΛΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ**

1. Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία
2. Ελληνική Εταιρεία Μελέτης του Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού
3. European Radiology Association
4. European Hematology Association

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση της παρούσας διατριβής διενεργήθηκε στη Β΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική κλινική, στο Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών.

Αρχικά θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέβαλαν και συνετέλεσαν στην υλοποίησή της παρούσας διατριβής.

Είμαι βαθύτατα υποχρεωμένος σε αρκετούς ανθρώπους για τη συμβολή και τη βοήθειά τους αλλά περισσότερο απ' όλους θα ήθελα να τιμήσω και να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή Χειρουργικής κ. Ανδρέα Πολυδώρου χάρη στον οποίο πραγματοποιήθηκε και ολοκληρώθηκε η εκπόνηση της παρούσας διατριβής .

Βαθύτατη ευγνωμοσύνη οφείλω ειλικρινά στον Επίκουρο καθηγητή Χειρουργικής κ.

Αντώνη Βεζάκη που χάρη στην εμπειρία του και τις πολύτιμες συμβουλές του αποτέλεσε το στήριγμα και την δύναμη για να αντιμετωπισθούν αλλά και να διευθετηθούν άμεσα προβλήματα και ιδιαίτερες καταστάσεις στο κλινικό και ερευνητικό πεδίο.

Ευχαριστώ την Διευθύντρια του Εργαστηρίου Βιοπαθολογίας Καθηγήτρια κα Ευαγγελία Κουσκούνη καθώς επίσης και τον Επίκουρο Καθηγητή Μικροβιολογίας κ. Γιώργο Καπαρό και την επιστημονική τους ομάδα. Είμαι ειλικρινά ευγνώμων για την ευγενική παραχώρηση του απαραίτητου χώρου, υλικού και οργάνων για την εκτέλεση του πειραματικού μέρους της εργασίας καθώς και για τις εργαστηριακές συμβουλές τους.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής κ Αλέξιο Φωτόπουλο, επιβλέποντα της διατριβής αυτής, για την υποστήριξη και τις εύστοχες παρατηρήσεις του.

Στον Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής, κ. Δημήτριο Κάννα εκφράζω τις θερμότερες ευχαριστίες μου, που μου συμπαραστάθηκε και με ενθάρρυνε σε όλη την διάρκεια εκπόνησης της εργασίας αυτής.

Επίσης πραγματικά αξίζουν πολλά ευχαριστώ στην ψυχή του Εργαστηρίου Επεμβατικής Ενδοσκόπησης, νοσηλεύτη κ. Νίκο Καρακώστα, για την άμεση και ουσιαστική βοήθειά του σε όλες τις φάσεις της μελέτης και όχι μόνο.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τους φίλους και συναδέλφους μου κ. Αθανάσιο Λύκα Βιοπαθολόγο και Φωτεινή Πετροπούλου Βιοπαθολόγο , για τη βοήθεια, τις χρήσιμες συμβουλές, αλλά και τη πραγματική υποστήριξη που μου προσέφεραν στο εργαστηριακό τομέα καθ' όλη τη διάρκεια της διδακτορικής διατριβής. Ιδιαίτερα θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον φίλο και συνάδελφο γαστρεντερολόγο κ. Κώστα Εκμετζόγλου καθώς και στον ακούραστο φίλο και συνεργάτη κ. Πέτρο Γαλάνη, για τη πολύτιμη βοήθειά του στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της διατριβής.

Κλείνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια μου για την υποστήριξη τους όλον αυτόν τον καιρό, αλλά και όλους όσους στήριξαν την προσπάθεια αυτή.

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Κ. ΝΑΤΣΙΟΣ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1**

#### **ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ**

##### **1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Το χολαγγειοκαρκίνωμα (cholangiocarcinoma, CC) αποτελεί τον 2<sup>ο</sup> πιο συνήθη πρωτοπαθή όγκο του ήπατος παγκοσμίως μετά το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ).<sup>1-4</sup> Η επίπτωση και τα ποσοστά θνησιμότητας για το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα (intrahepatic CC, ICC) έχουν αυξηθεί με σταθερό ρυθμό σε παγκόσμια κλίμακα τις προηγούμενες δεκαετίες, με παράλληλη μείωση στα ποσοστά του εξωηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος (extrahepatic CC, ECC).<sup>3-13</sup> Το CC ευθύνεται για περίπου 1500 θανάτους ανά έτος στο Ηνωμένο Βασίλειο, με αναφερόμενο ίσο αριθμό ανδρών και γυναικών.<sup>11</sup> Η αιτία της αύξησης της επίπτωσης του CC δεν είναι γνωστή και δεν μπορεί να εξηγηθεί από τις βελτιώσεις στη διάγνωση της νόσου.<sup>5,11-14</sup> Υπάρχει διαφωνία σχετικά με το εάν η αύξηση στα περιστατικά ICC αντιπροσωπεύει πραγματική αύξηση σε αληθινά παρεγχυματικό πρωτοπαθές CC. Πρόσφατες ενδείξεις από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) και το Ηνωμένο Βασίλειο δείχνουν ότι η αύξηση στα ποσοστά εμφάνισης του ICC αντικατοπτρίζουν τη λανθασμένη κατάταξη των περιπυλαίων (perihilar) Klatskin όγκων που κωδικοποιούνται λανθασμένα ως ICC αντί για ECC.<sup>11</sup> Παρ' όλα αυτά, η συνολική επίπτωση και θνησιμότητα από το CC, φαίνεται να αυξάνεται.<sup>11</sup>

## 1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

### Επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου

Υπάρχουν αρκετοί επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του CC που είναι, όμως, υπεύθυνοι μόνο για <30% όλων των περιπτώσεων.<sup>14-18</sup> Οι περισσότερες περιπτώσεις CC είναι σποραδικές. Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (primary sclerosing cholangitis, PSC), με ή χωρίς την ελκώδη κολίτιδα, αποτελεί τον συνηθέστερο γνωστό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη CC στον Δυτικό κόσμο (δια βίου κίνδυνος 5-35%).<sup>17</sup> Σε μία μελέτη 211 ασθενών με PSC, από τους οποίους οι 60% είχαν ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ), η κακοήθεια αποτέλεσε την πιο συχνή αιτία θανάτου (44%), με το 41% των ασθενών να αναπτύσσουν κολοορθικό καρκίνο (colorectal cancer, CRC) και το 39% CC.<sup>17</sup> Το διάμεσο χρονικό διάστημα μεταξύ της διάγνωσης της PSC και του CC ήταν τα 2,5 έτη (εύρος 0-9,8 έτη). Ο εκτιμώμενος κίνδυνος εμφάνισης CC μετά τα 19 έτη ήταν 9% με μη σημαντικές διαφορές στους ασθενείς με ή χωρίς ΙΦΝΕ.<sup>17</sup> Στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, ο κίνδυνος εμφάνισης CC στα 10 και 20 έτη ήταν 14% και 31%, αντίστοιχα, σημαντικά υψηλότερος από ότι στους ασθενείς χωρίς ΙΦΝΕ (2% και 2%).<sup>17</sup> Άλλοι επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου συνοψίζονται στον Πίνακα 1.<sup>12-18</sup>

### Πιθανοί παράγοντες κινδύνου

Λιγότερο καθορισμένοι αλλά πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης CC αποτελούν η κίρρωση οποιασδήποτε αιτιολογίας και η χρόνια ηπατίτιδα Β και C.<sup>18</sup> Ένας συνδυασμός πρόσφατων μελετών σε παγκόσμιο επίπεδο φαίνεται να υποδεικνύει την παχυσαρκία, τον σακχαρώδη διαβήτη, τη λιπώδη διήθηση του ήπατος, το αλκοόλ, το κάπνισμα, την ΙΦΝΕ χωρίς PSC, τον πολυμορφισμό των γονιδίων που κωδικοποιούν το μεταβολισμό των καρκινογόνων, την επισκευή του δεσοξυριβοζονουκλεϊνικού οξέος (deoxyribonucleic acid, DNA) και τη φλεγμονή ως, επίσης, πιθανούς παράγοντες κινδύνου.<sup>14-18</sup> Άλλες τοξίνες εκτός

του Thorotrast έχουν συνδεθεί με το CC, συμπεριλαμβανομένων των διοξινών, των νιτροσαμινών και του βινυλοχλωριδίου.<sup>15</sup>

### Πίνακας 1. Επιβεβαιωμένοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης χολαγγειοκαρκινώματος.

Παράγοντας κινδύνου	Βιβλιογραφίες και λεπτομέρειες
Ηλικία	65% των ασθενών >65 έτη <sup>16,18</sup>
Χρόνιοι ενδοπορικοί χολόλιθοι Αδένωμα χοληφόρων και χολική θηλωμάτωση	Ιδιαίτερα στην Ασία όπου το 10% των ασθενών με ηπατολιθίαση εμφανίζουν ICC <sup>14,16,18</sup>
Κύστες χοληφόρων και νόσος Caroli (ενδοηπατικές κύστες χοληφόρων	Διά βίου κίνδυνος εμφάνισης 6-30%, ο κίνδυνος αυξάνει με την ηλικία και η διάμεση ηλικία διάγνωσης του CC είναι στην 4 <sup>η</sup> δεκαετία <sup>14,18</sup>
Thorotrast	Ραδιολογικός παράγοντας, που αν και δεν χρησιμοποιείται πια, ο κίνδυνος εμφάνισης CC παραμένει για πολλές δεκαετίες μετά τη χορήγησή του <sup>14,15</sup>
Τρηματώδεις σκώληκες ποταμιών ( <i>Opisthorcis viverrini</i> και <i>Clonorchis sinensis</i> )	Νοτιοανατολική Ασία (βορειοδυτική Ταϊλάνδη όπου το CC είναι σχετικά συχνό) <sup>12,18</sup>
Χρόνιος τυφοειδής φορέας	Νοτιοανατολική Ασία, 6 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ηπατοχολικής κακοήθειας <sup>12,18</sup>

ICC: ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα, CC: χολαγγειοκαρκίνωμα

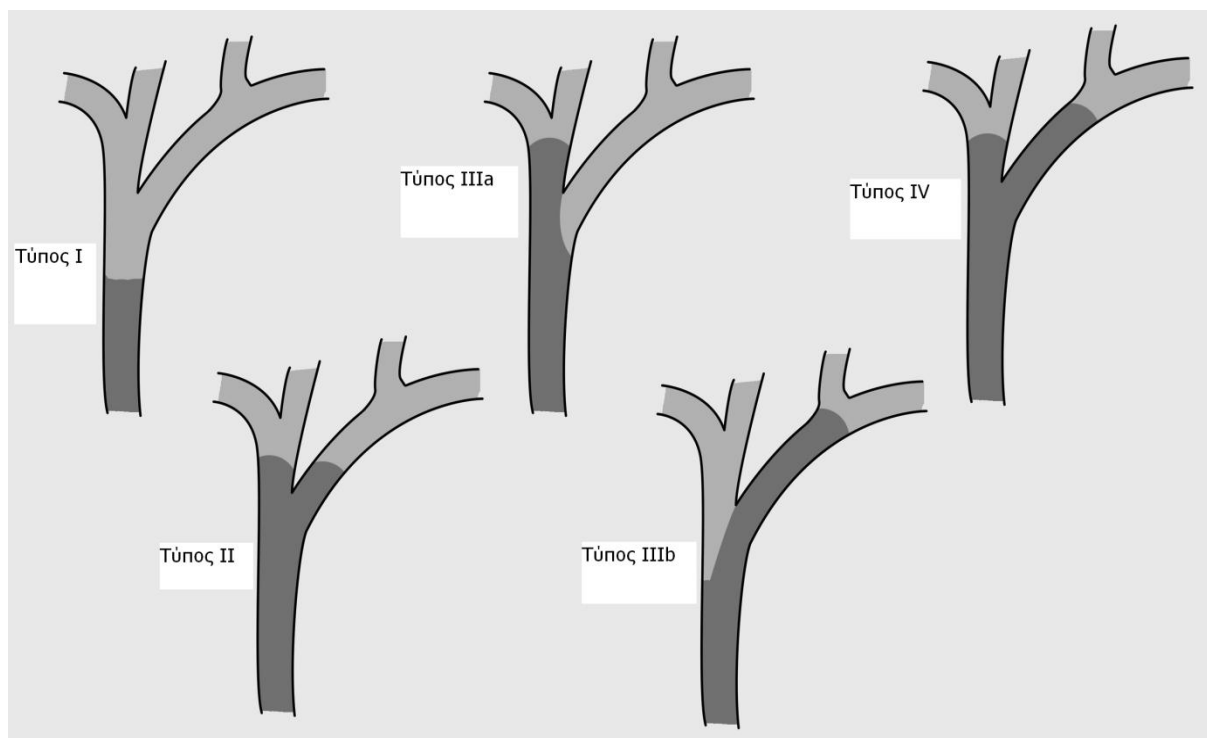
### 1.3 ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο όρος «χολαγγειοκαρκίνωμα» περιλαμβάνει όλους τους καρκίνους των χοληφόρων (ενδοηπατικούς, περιπυλαίους και περιφερικούς εξωηπατικούς).<sup>11,19,20</sup> Έως και το 20% όλων των CC είναι ICC, σύμφωνα με δημοσιευμένες μελέτες, ενώ το 50-60% είναι περιπυλαία, που περιλαμβάνουν το διχασμό των χοληφόρων. Τα περιπυλαία CC αποτελούν υποκατηγορία των ECC.<sup>11</sup> Έως και το 20% των CC είναι περιφερικοί εξωηπατικοί όγκοι, με το 5% να είναι πολυεστιακοί. Δεδομένου των διαφορών στη συχνότητα, την παθοβιολογία και τη θεραπεία, τα ICC, τα περιπυλαία και τα περιφερικά ECC θα πρέπει να θεωρούνται ξεχωριστές οντότητες.<sup>11,16</sup>

Το εύρος των περιτυλαίων CC περιγράφεται στην ταξινόμηση Bismuth-Corlette (Σχήμα 1):<sup>19</sup>

- **Τύπος I:** κάτωθεν της συμβολής του αριστερού και δεξιού ηπατικού πόρων.
- **Τύπος II:** έκταση μέχρι τη συμβολή αλλά χωρίς να διηθείται ο αριστερός ή ο δεξιός ηπατικός πόρος.
- **Τύπος Type III:** αποφράσσοντας τον κοινό ηπατικό πόρο και είτε το δεξιό (IIIa) είτε τον αριστερό (IIIb) ηπατικό πόρο.
- **Τύπος IV:** πολυκεντρική ή αμφοτερόπλευρη ενδοηπατική τμηματική διήθηση ή διήθηση της συμβολής τόσο του δεξιού όσο και του αριστερού ηπατικού πόρου.

**Σχήμα 1. Η ταξινόμηση κατά Bismuth-Corlette των περιτυλαίων χολαγγειοκαρκινωμάτων.**



Η ταξινόμηση αυτή, αν και χρησιμοποιείται συχνά, έχει περιορισμούς, καθώς δε λαμβάνει υπόψη της την αγγειακή διήθηση και τις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Ένα νέο σύστημα για την αναφορά του περιτυλαίου CC έχει πρόσφατα προταθεί, βασισμένο στο μέγεθος του



όγκου, την έκταση της νόσου στα κύρια χοληφόρα, τη διήθηση της ηπατικής αρτηρίας και/ή της πυλαίας φλέβας, τη λεμφαδενική συμμετοχή, τις απομακρυσμένες μεταστάσεις, τον όγκο του ήπατος μετά την ηπατεκτομή και την υποκείμενη ηπατική νόσο.<sup>20</sup> Αν και πιο πολύπλοκο από την ταξινόμηση κατά Bismuth-Corlette, στόχος του προαναφερθέντος συστήματος ταξινόμησης είναι η τυποποίηση των αναφορών των περιπυλαίων CC, καθώς και η αναγνώριση παραγόντων σχετικών με την έκβαση.

## 1.4 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ

### Ιστολογικές ταξινομήσεις

Υπάρχουν διαφορετικές ιστολογικές ταξινομήσεις των ICCs και των ECCs.<sup>21-25</sup> Οι ταξινομήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO) συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2. Η ταξινόμηση κατά WHO του χολαγγειοκαρκινώματος.**

Καλοήγη	Προκαρκινικά	Κακοήγη
Καρκίνοι των ενδοηπατικών χοληφόρων		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αδένωμα των χοληφόρων</li> <li>• Μικροκυστικό αδένωμα</li> <li>• Χολικό αδenoϊνωμα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία χοληφόρων</li> <li>• Ενδοπορικό θηλώδες νεόπλασμα</li> <li>• Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα</li> <li>• Ενδοπορικό θηλώδες νεόπλασμα με σχετιζόμενη διηθητική νεοπλασία</li> <li>• Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα με σχετιζόμενη διηθητική νεοπλασία</li> </ul>
Προκαρκινικά	Κακοήγη	
Καρκίνοι των εξωηπατικών χοληφόρων		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αδένωμα</li> <li>• Χολική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία</li> <li>• Ενδοκυστικό (χοληδόχος</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αδenoκαρκίνωμα</li> <li>• Αδenoπλακώδες καρκίνωμα</li> <li>• Ενδοκυστικό (χοληδόχος κύστη) ή ενδοπορικό (χοληφόρα) θηλώδες νεόπλασμα με σχετιζόμενη διηθητική νεοπλασία</li> </ul>	

κύστη) ή ενδοπορικό (χοληφόρα) θηλώδες νεόπλασμα	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα με σχετιζόμενη διηθητική νεοπλασία</li> <li>• Πλακώδες καρκίνωμα</li> <li>• Μη διαφοροποιημένο καρκίνωμα</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα</li> </ul>	

### Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά του ICC

Το ICC είναι πιο λευκό σε όψη και πιο συμπαγές από το ΗΚΚ καθώς αποτελείται από περισσότερο δεσμοπλαστικό στρώμα. Εμφανίζεται πιο συχνά στο μη κίρρωτικό ήπαρ σε σύγκριση με το ΗΚΚ και διακρίνεται σε 4 μακροσκοπικούς τύπους (Πίνακας 3). Ο ενδοπορικός τύπος χαρακτηρίζεται από την καλύτερη πρόγνωση, ενώ ο περιπορικός από τη χειρότερη.

#### Πίνακας 3. Οι κύριοι μακροσκοπικοί χαρακτήρες του χολαγγειοκαρκινώματος.

<b>Συμπαγής μάζα</b>	Πιο συχνό. Συνήθως προέρχεται από τα μικρά ενδοηπατικά χοληφόρα. Το CC που προέρχεται από τα μεγάλα ενδοηπατικά χοληφόρα μπορεί να είναι οποιοδήποτε τύπου
<b>Περιπορική διήθηση</b>	Χειρότερη πρόγνωση
<b>Ενδοπορική ανάπτυξη</b>	Λιγότερο συχνό. Αντιπροσωπεύει την κακοήθη εξαλλαγή του ενδοπορικού θηλώδους νεοπλασματος. Καλύτερη πρόγνωση
<b>Μικτού τύπου</b>	

CC: χολαγγειοκαρκίνωμα

### Ιστολογική βαθμονόμηση

Πάνω από το 90% των CCs είναι αδενοκαρκινώματα και βαθμονομούνται (από το 1 έως το 4) ανάλογα με το ποσοστό που ο όγκος αποτελείται από αδενώδη ιστό. Κάποιοι τύποι CCs δεν βαθμονομούνται (π.χ. το καρκίνωμα in situ και το θηλώδες αδενοκαρκίνωμα). Αν και η ιστολογική βαθμονόμηση σχετίζεται με την έκβαση μετά το χειρουργείο, το στάδιο της νόσου είναι το πλέον σημαντικό.<sup>22-25</sup>

### Μοριακή διάγνωση

Το CC σχετίζεται συχνά με την απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων (tumor suppressor genes), όπως τα *p53*, *Smad-4*, *bcl-2* και *p16*.<sup>14,26-32</sup> Μεταλλάξεις σε ογκογονίδια έχουν, επίσης, περιγραφεί συμπεριλαμβανομένων των *K-ras*, *p53*, *c-erbB-2* και *c-neu*. Χρωμοσωμική ανευπλοειδία έχει αναφερθεί σε περισσότερο από 80% των ασθενών με PSC που σχετίζονται με το CC. Αν και οι μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν σε ανιχνεύσιμες φαινοτυπικές αλλαγές, το μοριακό προφίλ στην κυτταρολογία των χοληφόρων δεν έχει επιβεβαιώσει, προς το παρόν, το διαγνωστικό ή προγνωστικό του ρόλο.<sup>14,26-32</sup>

### Συνδυασμός ΗΚΚ και CC

Η οντότητα αυτή θα πρέπει να διαχωρίζεται από όγκους όπου τόσο το ΗΚΚ όσο και το CC συνυπάρχουν στο ίδιο ήπαρ. Τα συνδυασμένα ηπατοκυτταρικά CCs αποτελούν μόλις το 1-15% όλων των CCs. Διακρίνονται στον κλασικό τύπο και τον τύπο του αρχέγονου κυττάρου. Ο τελευταίος αποτελείται από 1) τον τυπικό υπότυπο, στον οποίο παρατηρούνται φωλιές ώριμων ηπατοκυττάρων με περιφερικές ομάδες μικρών κυττάρων με το ανοσοϊστοχημικό προφίλ των αρχέγονων κυττάρων, 2) τον υπότυπο του ενδιάμεσου κυττάρου, με καρκινικά κύτταρα ανάμεσα στα ηπατοκύτταρα και τα χολαγγειοκύτταρα και 3) τον χολαγγειοκυτταρικό υπότυπο που χαρακτηρίζεται από καρκινικά κύτταρα που αναπτύσσονται με αναστομωτικό σχέδιο. Μελέτες έχουν δείξει ότι το 28% των ΗΚΚ περιέχουν κύτταρα που εκφράζουν τους κυτταρικούς δείκτες cytokeratin (CK) 7 και/ή CK19.<sup>33</sup> Τα μη κλασικά ICCs είναι συνήθως μικρότερα και συχνά εμφανίζονται σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, κυρίως ηπατίτιδα C, και/ή σε ασθενείς με σημαντική ίνωση.<sup>34</sup>

### Διάκριση από άλλους όγκους

Η διάκριση του ICC από το μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα καθώς και από άλλους πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς μερικές φορές δε μπορεί να γίνει ούτε ιστολογική διάκριση. Το πάνελ της ανοσοϊστοχημείας περιλαμβάνει τα CK7,

CK19, CK20, CDX-2, TTF-1, υποδοχείς οιστρογόνων/προγεστερόνης και το PSA.<sup>34</sup> Τα CCs είναι συνήθως CK7 θετικά και CK20 αρνητικά. Για τη διάκριση του HKK από το CC, η έλλειψη της παραγωγής βλεννίνης και η έκφραση των HepPar-1, CD10 και glypican-3 από το HKK μπορεί να είναι χρήσιμη.<sup>34</sup>

## 1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

### Κλινικά σημεία

Ασθενείς με περιπυλαία ή ECCs τυπικά εμφανίζουν κλινικά σημεία απόφραξης των χοληφόρων (ίκτηρος, αποχρωματισμός κοπράνων, υπέρχρωση ούρων και κνησμός).<sup>1</sup> Το CC είναι, συνήθως, προχωρημένο όταν διαγιγνώσκεται, ιδίως στις περιπτώσεις των πιο εγγύς ενδοηπατικών και περιπυλαίων όγκων που αποφράζουν ένα χοληφόρο αγγείο. Στις περιπτώσεις αυτές, συνήθως, εμφανίζονται και συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου (αδυναμία, ανορεξία και απώλεια βάρους).<sup>14,35</sup> Σε κάποιους ασθενείς, η διάγνωση είναι συνεπεία ενός τυχαίου ευρήματος σε απεικονιστικό έλεγχο που πραγματοποιείται για άλλους λόγους.

### Αιματολογικές εξετάσεις

Καμία εξέταση αίματος δεν είναι διαγνωστική για το CC. Η ηπατική βιοχημεία μπορεί να αποκαλύψει αποφρακτικό ίκτερο.<sup>1</sup> Οι αμινοτρανσφεράσες είναι συχνά φυσιολογικές αλλά μπορεί να είναι υψηλές σε περιπτώσεις οξέος απόφραξης ή χολαγγειίτιδας. Η παρατεταμένη απόφραξη των χοληφόρων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των λιποδιαλυτών βιταμινών και την αύξηση του χρόνου προθρομβίνης. Σε προχωρημένη νόσο, μη ειδικοί δείκτες κακοήθειας όπως η αλβουμίνη, η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η αιμοσφαιρίνη μπορεί να έχουν επηρεαστεί.<sup>14,35</sup>

### Καρκινικοί δείκτες στον ορό

Οι δείκτες carbohydrate antigen (CA) 19-9 and 125 είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι καρκινικοί δείκτες στον ορό.<sup>14,35-39</sup> Συνολικά, η ευαισθησία και η ειδικότητά τους είναι

χαμηλή ενώ δεν μπορούν να χρησιμεύσουν στην παρακολούθηση της προόδου της νόσου.<sup>36-</sup>

<sup>39</sup> Μπορεί όμως να είναι χρήσιμοι σε συνδυασμό με άλλα διαγνωστικές τεχνικές. Το CA19-9 είναι αυξημένο στο 85% των ασθενών με CC με ευαισθησία της τάξης του 40-70%, ειδικότητα 50-80% και θετική προγνωστική αξία (positive predictive value, PPV) 16-40%.<sup>35-</sup>

<sup>37</sup> Αύξηση του CA19-9 παρατηρείται συχνά στους ασθενείς με PSC αλλά και σε άλλες αιτίες μη κακοήθους αποφρακτικού ίκτερου. Παρ' όλα αυτά συνεχιζόμενες αυξημένες τιμές CA19-9 μετά την αποσυμπύεση του χοληφόρου δέντρου υποδηλώνουν κακοήθεια.<sup>36-39</sup> Το CA19-9 δεν διακρίνει ασθενείς με CC, παγκρεατικό καρκίνο ή γαστρικό καρκίνο, ενώ μπορεί να είναι αυξημένο σε σοβαρή ηπατική βλάβη οποιασδήποτε αιτιολογίας. Επιπλέον, το 10% των ασθενών δεν έχουν τον αντιγόνο Lewis και δεν παράγουν το CA19-9.<sup>35-37,39</sup> Το CA125 ανιχνεύεται στο 65% των ασθενών με CC,<sup>37,39</sup> ενώ σε μία μελέτη αναδείχθηκε ότι η αύξηση της CA125 είχε προγνωστική αξία για την επιβίωση.<sup>36</sup> Το CA125 αυξάνεται, επίσης, σε παρεγχυματική νόσο του ήπατος. Νέοι πιθανοί καρκινικοί δείκτες που σχετίζονται με το χολαγγειοκαρκίνωμα είναι οι Mac-2BP, η μεταλλοπρωτεΐνάση της εξωκυττάριας ουσίας-7, ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας -1, η ιντερλευκίνη -6, το τρυψινογόνο και η MUCIN-5AC. Η αξία τους δεν έχει ακόμη πιστοποιηθεί από μεγάλες κλινικές μελέτες (θα αναλυθούν αναλυτικότερα παρακάτω).

#### *Χολαγγειοπάθεια και ανοσοσφαιρίνη G4*

Η χολαγγειοπάθεια που σχετίζεται με την ανοσοσφαιρίνη G4 αποτελεί την εκδήλωση από τα χοληφόρα μίας πολυσυστηματικής φλεγμονώδους νόσου κατά την οποία τα εμπλεκόμενα όργανα χαρακτηρίζονται από λεμφοπλασμακυτταρικό διήθημα πλούσιο σε κύτταρα θετικά στην ανοσοσφαιρίνη G4, και η οποία μπορεί να μιμηθεί το CC.<sup>40</sup> Μία ανασκόπηση 53 κλινικών περιπτώσεων ανέφερε ότι οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άντρες (85%), που εκδήλωσαν κλινικά αποφρακτικό ίκτερο (77%), είχαν συσχέτιση με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα (92%), αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης G4 (74%) και άφθονα κύτταρα

θετικά στην ανοσοσφαιρίνη G4 στο βιοπτικό υλικό από τα χοληφόρα (88%).<sup>40</sup> Οι στενώσεις ήταν περιορισμένες στα ενδοηπατικά χοληφόρα στο 51% των περιπτώσεων ενώ τα εγγύς εξωηπατικά/ενδοηπατικά χοληφόρα εμπλέκονταν στο 49%. Μετά την επιτυχημένη θεραπεία με στεροειδή, υποτροπή παρατηρήθηκε στο 53% των περιπτώσεων όπου τα πρώτα είχαν διακοπεί. Η παρουσία εγγύς έξω/ενδοηπατικών στενώσεων αποτέλεσε προβλεπτικό παράγοντα υποτροπής. Η θεραπεία με στεροειδή ομαλοποίησε την ηπατική βιοχημεία στο 61% των περιπτώσεων, ενώ η αφαίρεση των ενδοπροσθέσεων στα χοληφόρα πραγματοποιήθηκε με ασφάλεια στους 17 από τους 18 ασθενείς.<sup>40</sup>

### **Απεικόνιση**

Η απεικόνιση αποτελεί την κύρια διαγνωστική τεχνική για το CC,<sup>41-54</sup> και μπορεί να περιλαμβάνει μία ενδοηπατική βλάβη με χαρακτηριστικά μεταστατικής νόσου, μία πυλαία στένωση ή μία απόφραξη ενός περιφερικού χοληφόρου (με ή χωρίς την παρουσία μάζας). Η διάκριση μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας είναι δύσκολη.

### *Υπερηχογράφημα*

Η υποψία του CC θα πρέπει τίθεται όταν υπάρχει διάταση των χοληφόρων, ιδίως συνοδευόμενη με σχετιζόμενη μάζα αλλά και σχετικό κλινικό ιστορικό. Στην υποψία απόφραξης των χοληφόρων, το υπερηχογράφημα (ultrasonography, US) μπορεί αξιόπιστα να αποκλείσει τους χολόλιθους. Η διαγνωστική της αξία, όμως, εξαρτάται από τον χειριστή, ενώ, από μόνο του, το US είναι ανεπαρκές για τη διερεύνηση του CC. Για την ανίχνευση του προχωρημένου CC σε ασθενείς με PSC, το US έχει ειδικότητα και αρνητική προγνωστική αξία (negative predictive value, NPV) της τάξης του 90%, αλλά μόνο 50% ευαισθησία και PPV.<sup>41-43</sup> Το US μπορεί να μην ανιχνεύσει μικρούς όγκους ενώ δεν μπορεί να υπολογίσει με ακρίβεια την έκταση της νόσου.<sup>41-44</sup> Το έγχρωμο-Doppler US μπορεί, επίσης, να ανιχνεύσει τη συμπίεση του αγγείου από τον όγκο ή την αγγειακή θρόμβωση.

### *Υψηλής ευκρίνειας/ελικοειδής αξονική τομογραφία*

Η αξονική τομογραφία (computed tomography, CT) με τη χορήγηση σκιαγραφικού έχει υψηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση του CC από το US (έως και 80%), αναδεικνύοντας άριστα τις ενδοηπατικές βλάβες, τη διάταση των χοληφόρων, την περιοχική λεμφαδενοπάθεια και τις εξωηπατικές μεταστάσεις. Παρ' όλα αυτά, η έκταση του CC δεν μπορεί πάντα να εκτιμηθεί με ασφάλεια.<sup>41-44</sup> Η κοιλιακή λεμφαδενοπάθεια είναι συνήθης στους ασθενείς με PSC και δεν υποδηλώνει πάντα μεταστατική νόσο.

### *Μαγνητική τομογραφία*

Η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) με τη χορήγηση σκιαγραφικού αποτελεί την καλύτερη απεικονιστική τεχνική για τη διάγνωση του CC.<sup>44-47</sup> Επιπρόσθετα της μη έκθεσης του ασθενούς στην ακτινοβολία, η MRI αναδεικνύει την ανατομία των χοληφόρων, την τοπική έκταση της νόσου στα χοληφόρα μέσω της μαγνητικής χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (MRCP), βλάβες στο παρέγχυμα συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας ηπατικών μεταστάσεων και της αγγειακής διήθησης στην πύλη του ήπατος (μαγνητική αγγειογραφία). Παρ' όλα αυτά, η MRI έχει κατώτερη διαγνωστική αξία για την ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων, ιδιαίτερα στους πνεύμονες και τα οστά.<sup>45,46</sup>

### *Χολαγγειογραφία (MRCP, ERCP, PTC)*

Η χολαγγειογραφία θεωρείται απαραίτητη για τον προσδιορισμό της έκτασης της διήθησης των χοληφόρων και για τον προσδιορισμό της εξαιρεσιμότητας του όγκου.<sup>1,46,48</sup> Η MRCP είναι μη επεμβατική, αποφεύγοντας με τον τρόπο αυτό τους κινδύνους της ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειο-παγκρεατογραφίας (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) ή της διαδερμικής διηπατικής χολαγγειογραφίας (percutaneous transhepatic cholangiography, PTC) αλλά και τους κινδύνους της ακτινοβολίας.<sup>45-47</sup> Σε μία αναδρομική μελέτη, η MRCP είχε υψηλότερη ευαισθησία (96%), ειδικότητα (85%) και ακρίβεια (91%) συγκρινόμενη με την ERCP (80%, 75% και 78%,

αντίστοιχα) στη διάκριση μεταξύ CC και καλοήθων στενώσεων.<sup>46</sup> Σε μία μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο που συνέκρινε την MRCP με την ERCP στην λιθιασικής αιτιολογίας απόφραξη των χοληφόρων, αναδείχθηκε η υπεροχή της MRCP σε ό,τι αφορά στην ποιότητα της ζωής και στο κόστος.<sup>47</sup> Η ERCP και η PTC επιτρέπουν τη λήψη υλικού για κυτταρολογική μελέτη από τα χοληφόρα αλλά και την τοποθέτηση ενδοπροσθέσεων σε αυτά.

#### *Ιστολογία και κυτταρολογία*

Η ιστολογική και κυτταρολογική εξέταση είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του CC. Οι όγκοι είναι, συνήθως, αδenoκαρκινώματα και χαρακτηρίζονται από άφθονο δεσμοπλαστικό στρώμα. Παρ' όλα αυτά, εκτός από τις περιπτώσεις όπου συνυπάρχει δυσπλασία των χοληφόρων, μπορεί να μην καταστεί δυνατή, ακόμα και με την ανοσοϊστοχημεία, η διάκριση μεταξύ CC και μεταστατικού όγκου (π.χ. ενδοπορικό θηλώδες νεόπλασμα που σχετίζεται με διηθητική νεοπλασία και βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα που σχετίζεται με διηθητική νεοπλασία).<sup>49,50</sup>

Η τυπική κυτταρολογική εξέταση με brushing κατά τη διάρκεια της ERCP/PTC είναι θετική σε <50% των περιπτώσεων CC (η αρνητική κυτταρολογική εξέταση δεν αποκλείει την κακοήθεια).<sup>1,14</sup> Ο συνδυασμός της κυτταρολογικής εξέτασης με τη βιοψία αυξάνει το ποσοστό αυτό στο 40-70%. Η χρησιμοποίηση του φθορίζοντος in situ υβριδισμού (fluorescence in situ hybridization, FISH), έχει επιβεβαιώσει τον καρκίνο στο 60% των ασθενών με αρνητική κυτταρολογική εξέταση.<sup>49</sup> Μία μελέτη επιβεβαίωσε την ικανότητα της εξέτασης FISH να βελτιώσει τη διαγνωστική ακρίβεια σε αδιευκρίνιστες στενώσεις χοληφόρων, αυξάνοντας την ευαισθησία της brush κυτταρολογικής εξέτασης από το 21% στο 58%.<sup>55</sup> Εάν στα παραπάνω προστεθεί η παρουσία της διαγραφής του *9p21*, η ευαισθησία αυξάνεται στο 89%. Η ειδικότητα της εξέτασης FISH ήταν 97% έναντι του 100% της κυτταρολογίας.<sup>55</sup>



### *Ενδοσκοπικός υπέρηχος*

Ο ενδοσκοπικός υπέρηχος (endoscopic ultrasound, EUS) επιτρέπει τη μελέτη του περιφερικού δέντρου των χοληφόρων, βλαβών στην πύλη του ήπατος, της χοληδόχου κύστης, των περιοχικών λεμφαδένων και των αγγείων. Με τον EUS μπορεί να πραγματοποιηθεί η βιοψία διά λεπτής βελόνης περιφερικών βλαβών και λεμφαδένων με αποτέλεσμα την αύξηση της ευαισθησίας και της PPV για την ανίχνευση του CC σχεδόν στο 100%. Παρ' όλα αυτά, η NPV είναι χαμηλή, γεγονός που δεν επιτρέπει τον αποκλεισμό της κακοήθειας μετά από αρνητική βιοψία.<sup>51,52</sup> Η πιθανότητα της διασποράς του όγκου έχει οδηγήσει κάποια κέντρα ανά τον κόσμο να τάσσονται κατά της βιοψίας διά λεπτής βελόνης μέσω EUS σε πιθανώς εξαιρεσίμους όγκους. Τα ποσοστά διασποράς υπολογίζονται από 1:10000 έως 1:40000.

### *Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET) και PET-CT*

Σε μελέτη σύγκρισης της CT με MRI έναντι της PET-CT, η τελευταία δεν ανέδειξε όφελος στη διάγνωση, αλλά υψηλότερη ακρίβεια στην ανίχνευση περιοχικών λεμφαδένων και απομακρυσμένων μεταστάσεων.<sup>53</sup> Η PET-CT μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην προεγχειρητική σταδιοποίηση.<sup>53,54</sup>

### *Χολαγγειοσκόπηση*

Δεδομένου της χαμηλής ακρίβειας των διαγνωστικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται σήμερα, το ενδιαφέρον στη χολαγγειοσκόπηση έχει ανανεωθεί.<sup>56</sup> Σε μία πολυκεντρική μελέτη, η χολαγγειοσκόπηση αύξησε την ικανότητα διάκρισης μεταξύ καλοήθων και κακοήθων στενώσεων συγκρινόμενη με την ERCP, ενώ έκανε πιο εύκολη τη στοχευμένη βιοψία.<sup>57</sup>

## **1.6 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ**

Η σταδιοποίηση του CC βασίζεται στο σύστημα tumour-node-metastasis (TNM). Η 7<sup>η</sup> έκδοση του εισήγαγε ένα ειδικό σύστημα σταδιοποίησης για τα ICC, ξεχωριστά από τα

ΗΚΚ, βελτιώνοντας τις προγνωστικές πληροφορίες για τη νόσο.<sup>21,22</sup> Η κατηγορία T βασίζεται στον αριθμό των καρκινικών οζιδίων, την αγγειακή διήθηση, καθώς και την άμεση επέκταση της νόσου στους εξωηπατικούς ιστούς. Αντίθετα με τα ΗΚΚ, το μέγεθος του όγκου δεν θεωρείται σημαντικό. Μία εκτομή με θετικά όρια (όχι R0 εκτομή) αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα.

Αν και η απομακρυσμένη μετάσταση δεν είναι συνήθης στο CC, η σταδιοποίηση πρέπει να γίνεται ώστε να αποκλεισθεί η μεταστατική νόσος. Η CT παρέχει πιο ακριβείς πληροφορίες στην παραπάνω περίπτωση από την MRI. Όταν γίνεται η διάγνωση, έως το 50% των ασθενών έχουν θετικούς λεμφαδένες και 10-20% περιτοναϊκή διήθηση. Τα περισσότερα κέντρα υιοθετούν τη λαπαροσκοπική σταδιοποίηση για τον αποκλεισμό της μεταστατικής νόσου στους ασθενείς εκείνους που θεωρούνται ότι ο όγκος μπορεί να εξαιρεθεί μέσω των απεικονιστικών τεχνικών. Μόνο το 50% των ασθενών με περιπυλαία CC, στους οποίους πραγματοποιείται λαπαροτομή, έχουν ένδειξη για θεραπευτική εκτομή. Σε μία μελέτη 175 ασθενών με πιθανό περιπυλαίο CC οι οποίοι υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική σταδιοποίηση, η συνολική ακρίβειά της τελευταίας μειώθηκε συγκρινόμενη με παλαιότερα δεδομένα, πιθανώς λόγω της βελτίωσης των απεικονιστικών τεχνικών.<sup>58</sup>

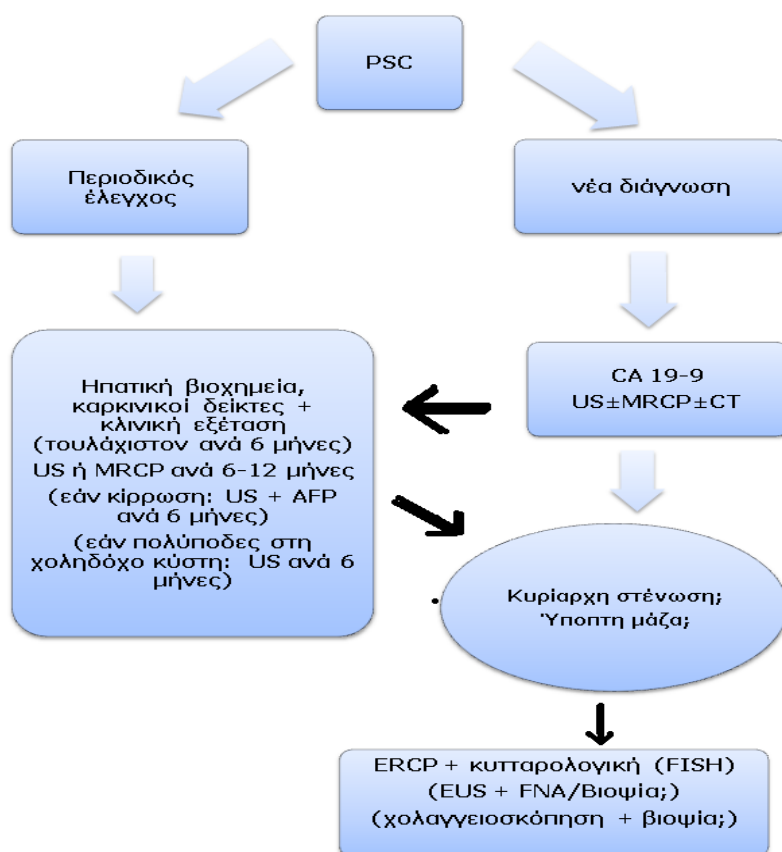
Το μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα διαφόρων οργάνων (παγκρέατος, στομάχου, μαστού, πνεύμονα, παχέος εντέρου) μπορεί να μιμηθεί το CC. Είναι δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ CC και μεταστατικού αδενοκαρκινώματος.<sup>1,59</sup>

### **Προληπτικός έλεγχος για CC σε ασθενείς με PSC**

Καμία μελέτη δεν έχει αναδείξει όφελος από τον προληπτικό έλεγχο για CC σε ασθενείς με PSC. Παρ' όλα αυτά, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι η πρόωμη ανίχνευση του CC στους ασθενείς αυτούς είναι σημαντική ώστε να εντοπιστούν οι ασθενείς που θα μπορούσαν να θεραπευτούν χειρουργικά και να αποφύγουν τη μεταμόσχευση ήπατος.<sup>60-65</sup> Ασθενείς με PSC, εκτός από τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CC, χαρακτηρίζονται από αυξημένο

κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ, CRC, γαστρικού καρκίνου, παγκρεατικού καρκίνου και κακοήθων πολυπόδων της χοληδόχου κύστης.<sup>61,63,65</sup> Έως και 50% των ασθενών με CCs διαγιγνώσκονται μέσα στα επόμενα 2 έτη από τη διάγνωση της PSC με τον κίνδυνο εμφάνισης CC να ανέρχεται στο 1% ανά έτος.<sup>63-65</sup> Η σοβαρότητα της ηπατικής νόσου (Child-Pugh ή Mayo score) δε φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η διάρκεια της ΙΦΝΕ (εάν συνυπάρχει), προηγούμενος CRC ή δυσπλασία και ο HLA-DR4, DQ8 απλότυπος έχουν αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου για κοκοήθεια στην PSC. Ένας προτεινόμενος αλγόριθμος για τον προληπτικό έλεγχο του CC σε ασθενείς με PSC παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.

**Σχήμα 2. Προτεινόμενος αλγόριθμος για τον προληπτικό έλεγχο του CC σε ασθενείς με PSC.**



**PSC:** πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, **US:** υπερηχογράφημα, **MRCP:** μαγνητική χολαγγειο-παγκρεατογραφία, **AFP:** *α*-fetoprotein, **CA19-9:** carbohydrate antigen 19-9, **CT:** αξονική τομογραφία, **ERCP:** ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειο-παγκρεατογραφία, **FISH:** φθορίζον in situ υβριδισμός, **FNA:** βιοψία διά λεπτής βελόνης

## 1.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### Χειρουργείο

Το χειρουργείο αποτελεί τη μοναδική θεραπεία για τους ασθενείς με CC. Παρ' όλα αυτά, λιγότερο από το 1/3 των ασθενών έχουν εξαιρεσίμη νόσο κατά τη διάγνωσή της.<sup>66-72</sup> Τα ποσοστά της 5ετούς επιβίωσης μετά τη χειρουργική εκτομή ICC, περιφερικού ECC και περιπυλαίου όγκου είναι 22-44%, 27-37% και 11-41%, αντίστοιχα.<sup>66,69,70-72</sup> Η επιβίωση εξαρτάται από τον τοπικό χειρουργικό καθαρισμό (R0 ή R1 εκτομή), την αγγειακή διήθηση και τις λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η R0 εκτομή και ο καλά διαφοροποιημένος όγκος αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες αυξημένης επιβίωσης, ενώ η λεμφαδενική συμμετοχή συσχετίζεται με μειωμένη επιβίωση.<sup>66,67,71,72</sup> Οι περιτοναϊκές και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις αποτελούν αντενδείξεις χειρουργικής εκτομής. Σε μία πολυπαραγοντική ανάλυση, η πρόγνωση μετά το χειρουργείο συσχετίστηκε με το κλινικό στάδιο της νόσου.<sup>72</sup>

### *Εξαιρεσίμοι όγκοι*

Η χειρουργική εκτομή εξαρτάται από την τοποθεσία και την έκταση των διηθημένων από τον καρκίνο χοληφόρων. Στα ICCs, η χειρουργική θεραπεία έγκειται στην εκτομή των διηθημένων τμημάτων ή λοβών του ήπατος. Στα περιφερικά CCs, προτιμάται η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (όπως και με τον καρκίνο της κεφαλής του παγκρέατος ή τον καρκίνο πέριξ του φύματος του Vater). Η μείζονα ηπατεκτομή για τα πυλαία CCs ενέχει τον κίνδυνο ηπατικής ανεπάρκειας εάν είναι μικρό το μελλοντικό ηπατικό υπόλειμμα (future liver remnant, FLR). Ο εμβολισμός της πυλαίας φλέβας του λοβού του ήπατος που θα εξαιρεθεί αποτελεί ασφαλή μέθοδο για την αύξηση του FLR επιτρέποντας, έτσι, τη θεραπευτική χειρουργική εκτομή.<sup>73-75</sup>

### *Μεταμόσχευση ήπατος για τους ασθενείς με CC*

Ιστορικά, η μεταμόσχευση του ήπατος συνοδευόταν από γρήγορη υποτροπή της νόσου και χαμηλά ποσοστά επιβίωσης (περίπου 10% για τα ICCs και 25% για τα ECCs).<sup>76,77</sup>

Πρόσφατες όμως μελέτες, έχουν αναφέρει ποσοστά 5ετούς επιβίωσης >70% σε προσεχτικά επιλεγμένους ασθενείς με καλή ανταπόκριση στην νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (ΧΜΘ).<sup>78,79</sup> Σε μία πρόσφατη, όμως, μελέτη από 12 μεταμοσχευτικά κέντρα στις ΗΠΑ, το συνολικό ποσοστό 5ετούς επιβίωσης ήταν 53% και το ποσοστό της χωρίς υποτροπής νόσου επιβίωσης ήταν 65% μετά τη μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς με όγκο διαστάσεων >3 εκ, με διαπεριτοναϊκή βιοψία του όγκου, μεταστατική νόσο ή προηγούμενη κακοήθεια είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης.<sup>80</sup>

#### *Επικουρική θεραπεία για εξαιρεσίμους όγκους*

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση επικουρικής ΧΜΘ ή ακτινοθεραπείας (ΑΚΘ) σε ασθενείς με εξαιρεσίμους όγκους.

#### *Παρηγορητικές θεραπείες*

Τα συμπτώματα της απόφραξης των χοληφόρων σε ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρεσίμη νόσο μπορούν να αντιμετωπιστούν με την τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης στα χοληφόρα, με στόχο την αύξηση της επιβίωσης. Η χειρουργική παράκαμψη δεν έχει αναδείξει μεγαλύτερο όφελος στην επιβίωση από την τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης.

#### *Η αναφορά του εξαιρεθέντος χειρουργικού υλικού*

Η τελική αναφορά θα πρέπει να περιλαμβάνει στοιχεία για α) τον ιστολογικό τύπο, β) την ιστολογική διαφοροποίηση, γ) την έκταση της διήθησης (σύμφωνα με την σταδιοποίηση κατά TNM), δ) την αγγειακή/λεμφαδενική διήθηση και ε) την περινευρική διήθηση (έχει προγνωστική αξία).<sup>25</sup>

#### *Χειρουργικά όρια*

Πρέπει να είναι επαρκή μια και η τοπική υποτροπή σχετίζεται με τη διήθηση των ορίων. Τα παραπάνω είναι ιδιαίτερος σημαντικά καθώς τα ECCs μπορεί να έχουν πολλές εστίες στο 5% των ασθενών.

### *Περιοχικοί λεμφαδένες*

Για τη ακριβή λεμφαδενική σταδιοποίηση, οι λεμφαδενικές ομάδες θα πρέπει να αναγνωρίζονται ειδικά. Οι περιπαγκρεατικοί λεμφαδένες στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος θεωρούνται τοποθεσίες απομακρυσμένων μεταστάσεων.

### *Επιπλέον παθολογικά ευρήματα*

Επιπλέον παθολογικά ευρήματα (π.χ. καρκίνωμα in situ, σκληρυντική χολαγγειίτιδα) θα πρέπει να επισημαίνονται.

### *Μεταστάσεις*

Οι μεταστάσεις σε άλλα όργανα ή ανατομικές δομές θα πρέπει να αναφέρονται.

## **Άρση της απόφραξης των χοληφόρων και ενδοπρόσθεσις**

### *Τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης πριν το χειρουργείο*

Η προεγχειρητική απόφραξη των χοληφόρων είναι αμφισβητήσιμη, αφού έχει συσχετιστεί με βακτήρια στη χολή και αποικισμό με μύκητες, υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικής σήψης, επιμόλυνση του τραύματος, νοσηλεία μεγαλύτερης διάρκειας και αυξημένο κόστος.<sup>81-88</sup> Σε μία μετα-ανάλυση προεγχειρητικής τοποθέτησης ενδοπρόσθεσης για αποφρακτικό ίκτερο που περιελάμβανε 4 μελέτες που συνέκριναν την τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης μέσω PTC έναντι του χειρουργείου και 1 μελέτη που συνέκρινε την τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης μέσω ERCP έναντι του χειρουργείου, δεν αναδείχθηκαν σημαντικές διαφορές στη θνησιμότητα, τη θνητότητα ή τις επιπλοκές ανάμεσα στις 2 μεθόδους (τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης και χειρουργείο).<sup>89</sup> Σε μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την προεγχειρητική απόφραξη των χοληφόρων με το χειρουργείο σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος και αποφρακτικό ίκτερο, τα ποσοστά σοβαρών επιπλοκών ήταν 39% στους χειρουργημένους ασθενείς και 74% στους ασθενείς στους οποίους τοποθετήθηκε ενδοπρόσθεση ( $p < 0,001$ ). Η θνησιμότητα και η διάρκεια παραμονής στο ξενοδοχείο ήταν η ίδια και στις 2 ομάδες των ασθενών.<sup>90</sup> Καθώς σχεδόν όλα τα δεδομένα αφορούν ασθενείς με

αποφρακτικό ίκτερο όχι σε έδαφος CC, η προεγχειρητική απόφραξη των χοληφόρων δεν μπορεί να συστηθεί ως εξέταση ρουτίνας, εκτός από τους ασθενείς οι οποίοι είναι βαρέως υποσιτισμένοι ή έχουν οξεία πυώδη χολαγγειίτιδα και στους οποίους προβλέπεται να γίνει στο μέλλον ηπατεκτομή.<sup>91</sup>

#### *Ενδοπροσθέσεις για την αντιμετώπιση του ίκτερου*

Οι περισσότεροι ασθενείς με CC έχουν μη εξαιρέσιμη νόσο. Στους ασθενείς αυτούς, μία μελέτη από τις ΗΠΑ ανέδειξε ότι η τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης είχε μικρότερο κόστος και αυξημένη επιβίωση συγκρινόμενη με τη χειρουργική θεραπεία (19 έναντι 16,5 μηνών).<sup>92</sup> Οι περισσότερες ενδοπροσθέσεις είναι πλαστικές ενώ διάμετροι 10Fr παραμένουν συνήθως ανοιχτές για περίπου 3 μήνες. Πιο στενές ενδοπροσθέσεις δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως συνήθης τακτική. Επικαλυμμένες αυτοδιατεινούμενες μεταλλικές ενδοπροσθέσεις μπορούν, επίσης, να χρησιμοποιηθούν (ιδίως σε ασθενείς υπό νεοεπικουρική θεραπεία).<sup>93</sup>

Η απόφραξη των χοληφόρων μέσω της διαδερμικής οδού είναι αποτελεσματική, ιδίως σε υψηλές στενώσεις τμηματικών χοληφόρων. Μία πολυκεντρική αναδρομική μελέτη 85 ασθενών με νεοδιαγνωσθέν προχωρημένο πυλαίο CC, στους οποίους δεν έγινε χειρουργείο, ΧΜΘ ή ΑΚΘ, συνέκρινε την τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης διαδερμικά ή ενδοσκοπικά.<sup>94</sup> Τα ποσοστά επιτυχούς άρσης της απόφραξης ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκε σε PTC σε σχέση με την ομάδα που υποβλήθηκε σε ERCP (93% έναντι 77%,  $p=0,049$ ). Οι επιπλοκές, διάμεση επιβίωση και χρονική διάρκεια που η ενδοπρόσθεση παράμεινε βατή ήταν παρόμοιες και στις 2 ομάδες.<sup>94</sup>

#### *Αμφοτερόπλευρη έναντι ετερόπλευρης τοποθέτησης ενδοπροσθέσεων σε πυλαία CC/προχωρημένες κακοήθεις στενώσεις χοληφόρων*

Οι μελέτες δεν έχουν αναδείξει σαφή υπεροχή της αμφοτερόπλευρης έναντι της ετερόπλευρης τοποθέτησης ενδοπροσθέσεων. Μικρές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η θνησιμότητα στις 30 ημέρες και τα ποσοστά χολαγγειίτιδας ήταν μικρότερα σε ασθενείς

στους οποίους τοποθετήθηκαν ενδοπροσθέσεις άμφω έναντι της ετερόπλευρης τοποθέτησης για πυλαίες στενώσεις.<sup>86,87,91,95</sup>

#### *Μεταλλικές έναντι πλαστικών ενδοπροσθέσεων*

Οι περισσότεροι ασθενείς με κακοήθη απόφραξη των χοληφόρων στους οποίους τοποθετείται πλαστική ενδοπρόσθεση θα χρειαστεί να την αντικαταστήσουν, τουλάχιστον, μία φορά. Οι μεταλλικές ενδοπροσθέσεις έχουν πολλά πλεονεκτήματα έναντι των πλαστικών (μεγαλύτερη διάρκεια βατότητας έως και 12 μήνες, μικρότερος αριθμός ERCP, λιγότερες ημέρες νοσηλείας, λιγότερες επιπλοκές από τις πλαστικές σε ασθενείς που θα επιβιώσουν για περισσότερο από 6 μήνες και με καλύτερο όφελος κόστους).<sup>96-100</sup> Οι πλαστικές ενδοπροσθέσεις μπορεί να τοποθετηθούν σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης (<4 μήνες). Μειονεκτήματα των μεταλλικών ενδοπροσθέσεων αποτελούν η δυσκολία στην ενδοσκοπική τους αφαίρεση αλλά και, πιθανώς, η αύξηση του βαθμού της τεχνικής δυσκολίας του χειρουργείου. Εξάλλου, η ανάπτυξη του όγκου μέσα από το πλέγμα της μεταλλικής ενδοπρόσθεσης μπορεί να προκαλέσει προβλήματα απόφραξης και σήψης. Αυτά μπορούν να αντιμετωπιστούν με την είσοδο μίας πλαστικής ενδοπρόσθεσης μέσα από τον αυλό της μεταλλικής ή με την τοποθέτηση μίας ακόμα μεταλλικής ενδοπρόσθεσης.

#### *Επικαλυμμένες έναντι μη επικαλυμμένων ενδοπροσθέσεων*

Οι επικαλυμμένες μεταλλικές ενδοπροσθέσεις έχουν ως στόχο την αποτροπή της ανάπτυξης του όγκου μέσα στον αυλό της ενδοπρόσθεσης.<sup>101-104</sup> Μία πρόδρομη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη συνέκρινε τους 2 αυτούς τύπους μεταλλικών ενδοπροσθέσεων σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμη κακοήθη περιφερική στένωση των χοληφόρων και δεν ανέδειξε διαφορά στην επιβίωση. Αναδείχθηκε, όμως, αυξημένο χρονικό διάστημα μέχρι την απόφραξη στους ασθενείς με τις επικαλυμμένες ενδοπροσθέσεις, καθώς και μικρότερος αριθμός επεμβατικών τεχνικών αλλά και μειωμένο κόστος.<sup>101</sup> Μία άλλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ανέδειξε αύξηση της επιβίωσης στους ασθενείς με ECC στους οποίους τοποθετήθηκε διαδερμικά



επικαλυμμένη ενδοπρόσθεση (243 ημέρες) έναντι των ασθενών με μη επικαλυμμένη ενδοπρόσθεση (180 ημέρες), ενώ το κόστος αλλά και τα ποσοστά επιπλοκών ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες.<sup>103</sup> Η επίπτωση της δυσλειτουργίας της ενδοπρόσθεσης ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα των ασθενών με τις επικαλυμμένες ενδοπροσθέσεις.<sup>103</sup> Στη μεγαλύτερη, ως σήμερα, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που περιλάμβανε 400 ασθενείς με μη εξαιρέσιμη περιφερική κακοήγη απόφραξη των χοληφόρων, στους οποίους τοποθετήθηκαν (μέσω ERCP) επικαλυμμένες ή μη ενδοπροσθέσεις, δεν ανευρέθηκαν σημαντικές διαφορές στο χρόνο που η ενδοπρόσθεση παρέμεινε βατή, την επιβίωση ή τα ποσοστά επιπλοκών ανάμεσα στις 2 ομάδες.<sup>104</sup>

#### *Επιπλοκές των ενδοπροσθέσεων*

Οι επιπλοκές από την τοποθέτηση των ενδοπροσθέσεων αποτελούν επιπλοκές από την ίδια τη διαδικασία της ενδοσκόπησης και της νάρκωσης του ασθενούς. Ο ασθενής μπορεί να καταλήξει από υποτροπιάζοντα σηπτικά επεισόδια, απόφραξη των χοληφόρων αλλά και πρόοδο της νόσου. Η οξεία χολοκυστίτιδα από τις επικαλυμμένες ενδοπροσθέσεις αποτελεί ξεχωριστή επιπλοκή.

#### **Ογκολογική προσέγγιση**

Δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται με μη χειρουργικά εξαιρέσιμη νόσο ενώ οι μισοί από αυτούς έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, η ογκολογική προσέγγιση πιθανώς θα μπορούσε να ωφελήσει αρκετούς ασθενείς.<sup>105-112</sup> Οι κλινικές μελέτες έχουν επισημάνει ότι οι ασθενείς με καλό performance status (PS) και με τη νόσο να μην εξελίσσεται γρήγορα θα πρέπει να λαμβάνουν ΧΜΘ σε πρώιμο στάδιο αντί να περιμένουν την κλινική πρόοδο της νόσου. Το PS αποτελεί μείζονα προγνωστικό παράγοντα. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν PS 0 ή 1 μετά την απόφραξη των χοληφόρων. Ακόμα και η επίτευξη σταθερότητας της νόσου σε ασθενείς υπό ΧΜΘ σχετίζεται με την επιβίωση και την ποιότητα της ζωής. Τα παραπάνω καθίστανται ιδιαίτερος σημαντικά λόγω της συχνής

δυσκολίας να παρατηρηθεί απεικονιστική ανταπόκριση της νόσου, ιδιαίτερα στην περιπυλαία περιοχή. Ο καλός έλεγχος των συμπτωμάτων θεωρείται απαραίτητος, ενώ για πολλούς ασθενείς θα πρέπει να επιλέγεται άμεσα η έναρξη παρηγορητικής θεραπείας.

### Χημειοθεραπεία

#### *Τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική μη εξαιρεσίμη νόσος*

Μέχρι πρόσφατα, η ΧΜΘ για το CC είχε φτωχά αποτελέσματα. Το 2010, τα αποτελέσματα των μελετών UK NCRI ABC-01 and ABC-02 καθιέρωσαν νέα θεραπευτικά σχήματα για τους ασθενείς με μη εξαιρεσίμη νόσο.<sup>38,113,114</sup> Η μελέτη ABC-02 είναι η μεγαλύτερη, μέχρι στιγμής, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III. Τετρακόσιοι δέκα ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό CC, ή καρκίνο της χοληδόχου κύστης ή καρκίνο πέριξ του φύματος τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε cisplatin + gemcitabine (CisGem) είτε μόνο gemcitabine (Gem).<sup>38</sup> Μετά μία διάμεση παρακολούθηση (follow-up) 8,2 μηνών, η διάμεση συνολική επιβίωση (overall survival, OS) ήταν 11,7 μήνες για την ομάδα του CisGem (n=204) και 8,1 μήνες για την ομάδα του Gem (n=206), HR 0.64 (95% CI 0,52 έως 0.80, p<0,001). Η διάμεση επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου (progression-free survival, PFS) ήταν 8,0 μήνες για την ομάδα του CisGem έναντι 5,0 μηνών για την ομάδα του Gem group (p<0,001). Οι ασθενείς στην ομάδα CisGem είχαν σημαντικά βελτιωμένο ποσοστό ελέγχου της νόσου (81,4% έναντι 71,8%, p=0,049). Η συνολική τοξικότητα ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες, με μία ελαφριά υπεροχή σε κλινικές μη σημαντικές αιματολογικές τοξικότητες για την ομάδα του CisGem group.<sup>38</sup> Δεν αναδείχθηκε όφελος στην επιβίωση στο μικρό ποσοστό των ασθενών με PS 2 στη μελέτη. Επίσης, δεν αναδείχθηκε όφελος στην επιβίωση στην υποομάδα των ασθενών με καρκίνο πέριξ του φύματος. Η αποτελεσματικότητα του σχήματος CisGem επιβεβαιώθηκε από μία μελέτη από την Ιαπωνία που ανέδειξε παρόμοια αποτελέσματα.<sup>114</sup> Υπάρχουν ενθαρρυντικά δεδομένα από αρκετούς ασθενείς με υποσταδιοποίηση της νόσου με νεοεπικουρική ΧΜΘ και χειρουργική εξαίρεση (μελέτες

φάσης II). Οι τωρινές μελέτες προσπαθούν να δείξουν όφελος στην επιβίωση από το συνδυασμό ΧΜΘ με νεότερους στοχευμένους βιολογικούς παράγοντες.

#### *Επικουρική θεραπεία*

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση μετεγχειρητικής επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς με CC εκτός κλινικής μελέτης. Μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης συνέκρινε τη μετεγχειρητική επικουρική ΧΜΘ με mitomycin C και 5-fluorouracil (5-FU) έναντι μόνο του χειρουργείου σε ασθενείς με εξαιρεσίμο παγκρεατοχολικό καρκίνωμα, αναδεικνύοντας σημαντικό όφελος στην επιβίωση στους ασθενείς με καρκίνο της χοληδόχου κύστης.<sup>112</sup> Παρ' όλα αυτά, η μελέτη ήταν μικρή ώστε να αναδείξει όφελος στη επιβίωση σε ασθενείς με CC. Η μελέτη UK NCRI BILCAP θα μας δώσει στο μέλλον πληροφορίες για τη μετεγχειρητική μονοθεραπεία με capecitabine ή την παρακολούθηση των ασθενών χωρίς θεραπεία.

#### *Ακτινοθεραπεία*

##### *Ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης και χημειοακτινοβολία*

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση ΑΚΘ μετεγχειρητικά ή σε μη εξαιρεσίμη νόσο. Η ΑΚΘ, όμως, μπορεί να έχει παρηγορητικό ρόλο σε ασθενείς με τοπικές μεταστάσεις ή μη ελεγχόμενη ακτινοβολία.<sup>105-108</sup> Ο ρόλος της χημειοακτινοβολίας μένει να εξακριβωθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

##### *Τοπικές τεχνικές ακτινοβολίες: ενδοχειρουργική ή ενδοπορική βραχυθεραπεία*

Μία μικρή μη τυχαιοποιημένη αναδρομική μελέτη που συνέκρινε την εισαγωγή μεταλλικής ενδοπρόσθεσης σε συνδυασμό με ΑΚΘ εξωτερικής δέσμης έναντι μόνο της εισαγωγής μεταλλικής ενδοπρόσθεσης ανέδειξε μεγαλύτερη επιβίωση στην 1<sup>η</sup> ομάδα (10,6 έναντι 6,4 μήνες), καθώς και μεγαλύτερη διάρκεια βατότητας της ενδοπρόσθεσης (9,8 έναντι 3,7 μήνες).<sup>105</sup> Μία μεγάλη επιδημιολογική αναδρομική μελέτη στο 17% 3839 ασθενών με ICC ανέδειξε μικρό όφελος στην επιβίωση με την ΑΚΘ σε συνδυασμό με το χειρουργείο έναντι

μόνο της ΑΚΘ (11 έναντι 7 μηνών).<sup>106</sup> Μία παρόμοια μελέτη σε 4758 ασθενείς με ECC έδειξε αρχικά ότι η παρηγορητική ΑΚΘ θα μπορούσε να αυξήσει την επιβίωση, αν και στην πολυπαραγοντική ανάλυση δεν αναδείχτηκε όφελος στην επιβίωση από το συνδυασμό χειρουργείου και/ή ΑΚΘ.<sup>107</sup> Σε μία μικρή πρόδρομη τυχαιοποιημένη μελέτη, 21 ασθενείς με περιτυλαίο CC, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PTC μαζί με βραχυθεραπεία με Ir-192 και εξωτερική ΑΚΘ, συγκρίθηκαν ως προς την επιβίωση με 21 ασθενείς με περιτυλαίο CC, οι οποίοι υποβλήθηκαν μόνο σε PTC. Ο συνδυασμός των 2 θεραπειών ανέδειξε σημαντική αύξηση στη μέση επιβίωση έναντι της μονοθεραπείας με PTC (388 έναντι 298 ημερών).<sup>108</sup> Η θεραπεία της διεγχειρητικής ΑΚΘ ή βραχυθεραπείας δεν έχει αποδειχθεί ανώτερη της ΧΜΘ, της χημειοακτινοβολίας ή της τοποθέτησης ενδοπρόσθεσης.

### **Τοποπεριοχικές θεραπείες**

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία φαίνεται να δείχνει ενθαρρυντικά αποτελέσματα αναφορικά με τις τοποπεριοχικές θεραπείες στην αντιμετώπιση ασθενών με ICC, όπως ο αρτηριακός χημειοεμβολισμός μέσω καθετήρα (transcatheter arterial chemoembolisation, TACE), η θερμοκαυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (radiofrequency ablation, RF) και ο διααρτηριακός ηπατικός ραδιοεμβολισμός με yttrium-90.<sup>115-124</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

---

### ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

#### 2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στην Ευρώπη, ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί τον 7<sup>ο</sup> σε συχνότητα καρκίνο (2,8% όλων των καρκίνων στους άνδρες και 3,2% στις γυναίκες). Είναι η 5<sup>η</sup> αιτία θανάτου σχετιζομένου με καρκίνο με περίπου 70000 θανάτους σε ετήσια βάση, ενώ προβλέπεται να αποτελέσει την 4<sup>η</sup> αιτία θανάτου σχετιζομένου με καρκίνο και στα 2 φύλα στο μέλλον στην Ευρώπη.<sup>125,126</sup> Στους άνδρες, η εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση ανέρχεται σε 11,6 ασθενείς στους 100000, με περίπου 35000 άνδρες να καταλήγουν κάθε χρόνο από τη νόσο. Για τις γυναίκες, η εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση ανέρχεται στο 8,1 ανά 100000, με τα αντίστοιχα ποσοστά θνητότητας, επίσης, στις 35000.<sup>127</sup> Η επίπτωση της νόσου αυξάνει με την ηλικία με την πλειοψηφία των περιπτώσεων να διαγιγνώσκονται μετά την ηλικία των 65 ετών. Το κάπνισμα, η παχυσαρκία και διαιτητικοί παράγοντες όπως η υψηλή κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος.<sup>128,129</sup>

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι νόσος με πολύ κακή πρόγνωση. Σύμφωνα με τη μελέτη EUROCORE 4, η OS στο 1 έτος στην Ευρώπη ανέρχεται από το 11% έως το 28,3%, με το >95% των ασθενών να καταλήγουν εξαιτίας της νόσου. Τα υψηλά αυτά ποσοστά θνητότητας οφείλονται στην καθυστερημένη διάγνωση, τις πρώιμες μεταστάσεις, καθώς και στην φτωχή ανταπόκριση στην ΧΜΘ και την ΑΚΘ. Η μικρή βελτίωση στην επιβίωση σε ασθενείς με χειρουργικά εξαιρέσιμη νόσο οφείλεται στην επικουρική ΧΜΘ, ενώ, όπως θα δούμε και αναλυτικότερα παρακάτω, η πρόσφατη μικρή βελτίωση στην επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατική νόσο οφείλεται σε νέα συνδυαστικά ΧΜΘ σχήματα.

## 2.2 ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Ο κύριος ιστολογικός τύπος παγκρεατικού καρκίνου είναι το πορώδες παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα (>80% όλων των παγκρεατικών νεοπλασμάτων). Άλλοι τύποι είναι το καρκίνωμα από κυψελιδικά κύτταρα (acinar cell carcinoma) ή οι νευροενδοκρινείς όγκοι. Οι περισσότεροι πορώδεις παγκρεατικοί καρκίνου (90%) θεωρούνται σποραδικοί. Υπάρχουν κάποιες γενετικές παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος (π.χ. η κληρονομική παγκρεατίτιδα, το σύνδρομο Peutz–Jeghers, το οικογενές κακοήθες μελάνωμα, το σύνδρομο του κληρονομικού καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών, και το σύνδρομο Lynch). Οι κληρονομικές παθήσεις είναι υπεύθυνες για το 5%–10% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του παγκρέατος.

Περίπου το 75% όλων των πορωδών παγκρεατικών καρκινωμάτων ανευρίσκονται στην κεφαλή ή τον αυχένα, το 15%–20% στο σώμα και το 5%–10% στην ουρά του παγκρέατος.

Σε περισσότερους από το 80% των πορωδών καρκίνων του παγκρέατος ανευρίσκονται μεταλλάξεις στο γονίδιο *KRAS*, κυρίως μετάλλαξη στο *G12V* ή στο *G12D*. Επιπλέον, σε >90% των καρκινωμάτων ανευρίσκονται μεταλλάξεις ή επιγενετικές τροποποιήσεις στο γονίδιο *CDKN2*. Περίπου το 50% των περιπτώσεων χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο *p53*, ενώ, επίσης, στο 50% ανευρίσκονται μεταλλάξεις στο γονίδιο *DPC4/Smad4*.

## 2.3 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η καθυστερημένη διάγνωση του παγκρεατικού καρκίνου οφείλεται στην έλλειψη πρώιμων συμπτωμάτων καθώς και στο γεγονός ότι ακόμα και συμπτώματα που εκδηλώνονται σε προχωρημένη νόσο είναι μη ειδικά (κοιλιακό άλγος ή άλγος στη οσφύ). Επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκείς εξετάσεις προληπτικού ελέγχου που θα μπορούσαν να συστηθούν σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (π.χ. σε ασθενείς με κληρονομικές παθήσεις) Για τις ειδικές

κατηγορίες αυτών των ασθενών, συστήνεται η τακτική διενέργεια EUS για την ανίχνευση μικρών βλαβών, όπως και η διενέργεια MRI.<sup>130,131</sup>

Στην περίπτωση ενός ασθενούς με καρκίνο της κεφαλής του παγκρέατος που συμπιέζει τον κοινό χοληδόχο πόρο (ΚΧΠ), η κλινική συμπτωματολογία είναι αυτή του ανώδυνου ίκτερου. Το κοιλιακό άλγος, η οσφυαλγία ή η απώλεια βάρους είναι, συνήθως, σημεία προχωρημένης νόσου. Μερικές φορές, οι ασθενείς εκδηλώνουν επεισόδια παγκρεατίτιδας ή νεοδιαγνωσθέντος σακχαρώδη διαβήτη.

Για τη διάγνωση, η αρχική εξέταση περιλαμβάνει το US κοιλίας. Περαιτέρω διερεύνηση απαιτεί τη διενέργεια EUS, CT και MRI σε συνδυασμό με MRCP. Ο EUS, η CT και η MRI σε συνδυασμό με την MRCP έχουν τη μεγαλύτερη ευαισθησία για την ανίχνευση του καρκίνου του παγκρέατος, ενώ παρέχουν και επιπλέον πληροφορίες για τον παγκρεατικό και τον ΚΧΠ. Επιπλέον, ο EUS επιτρέπει τη λήψη βιοψιών και την κυτταρολογική εξέταση. Με την CT και την MRI μπορεί να αξιολογηθεί η διήθηση αγγείων και οι μεταστατικές εστίες (π.χ. λεμφαδένες, ήπαρ, περιτοναϊκή κοιλότητα). Η ERCP χρησιμεύει μόνο στην άρση της απόφραξης του ΚΧΠ. Παρ' όλα αυτά, η ERCP και η τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης θα πρέπει να διενεργούνται μόνο σε ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο, οι οποίοι δεν μπορούν να χειρουργηθούν άμεσα. Μία πρόσφατη μελέτη ανέδειξε σημαντική αύξηση σοβαρών επιπλοκών σε ασθενείς με καρκίνο της κεφαλής του παγκρέατος στους οποίους τοποθετήθηκε ενδοπρόσθεση στον ΚΧΠ πριν οδηγηθούν στο χειρουργείο.<sup>132</sup> Η PET δεν έχει θέση στη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος καθώς δεν μπορεί να διακρίνει με ασφάλεια τη χρόνια παγκρεατίτιδα από τον καρκίνο του παγκρέατος.<sup>133</sup>

Οι καρκινικοί δείκτες, όπως ο CA19-9, έχουν περιορισμένη διαγνωστική αξία καθώς δεν είναι ειδικοί για τον καρκίνο του παγκρέατος, με τους ασθενείς που δεν έχουν το αντιγόνο Lewis να μη μπορούν να συνθέσουν το CA19-9. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα CA19-9 ανευρίσκονται σε ασθενείς με χολόσταση και ίκτερο. Παρ' όλα αυτά, η αρχική τιμή του

CA19-9 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθοδηγήσει τη θεραπεία και τον επανέλεγχο (follow-up) ενώ μπορεί και να έχει προγνωστική αξία σε ασθενείς χωρίς χολόσταση.

Η ιστολογική διάγνωση της κακοήθειας είναι υποχρεωτική μόνο σε ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρέσιμη νόσο ή όταν θα ακολουθήσει νεοεπικουρική ΧΜΘ. Για τους ασθενείς εκείνους που θα υποβληθούν σε θεραπευτικό χειρουργείο, δεν είναι απαραίτητη η λήψη προεγχειρητικής βιοψίας. Η βιοψία θα πρέπει να γίνεται μόνο σε ασθενείς με παγκρεατική βλάβη και μη διαγνωστικό απεικονιστικό έλεγχο. Προτιμάται η βιοψία να γίνεται μέσω της χρήσης EUS, ενώ η διαδερμική προσέγγιση θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω αυξημένου κινδύνου καρκινικής διασποράς.<sup>134</sup> Διαδερμική βιοψία μπορεί να γίνει στις μεταστατικές βλάβες με την καθοδήγηση US ή CT ή κατά τη διάρκεια του EUS.

## **2.4 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Η TNM σταδιοποίηση του καρκίνου του παγκρέατος απεικονίζεται στον Πίνακα 4, ενώ η ομαδοποίηση ανά στάδιο στον Πίνακα 5. Η CT ή η MRI σε συνδυασμό με την MRCP θα πρέπει να διενεργούνται για τη σταδιοποίηση της νόσου παρέχοντας πληροφορίες για τυχόν διήθηση των αγγείων και των λεμφαδένων.



**Πίνακας 4. Η TNM σταδιοποίηση του καρκίνου του παγκρέατος.**

<b>Πρωτεύον όγκος</b>	
TX	Ο πρωτεύον όγκος δεν μπορεί να αξιολογηθεί
T0	Καμία ένδειξη πρωτεύοντος όγκου
Tis	Καρκίνωμα in situ
T1	Όγκος που περιορίζεται στο πάγκρεας, $\leq 2$ εκ στη μεγαλύτερη διάμετρο
	Όγκος που περιορίζεται στο πάγκρεας, $> 2$ εκ στη μεγαλύτερη διάμετρο
T2	Όγκος που εκτείνεται πέρα από το πάγκρεας χωρίς διήθηση του κοιλιακού άξονα ή της άνω μεσεντερίου αρτηρίας
T3	Όγκος που διηθεί τον κοιλιακό άξονα ή την άνω μεσεντέριο αρτηρία (μη χειρουργικά εξαίρεσιμος)
T4	
<b>Περιοχικοί λεμφαδένες</b>	
NX	Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν
N0	Μη διηθημένοι περιοχικοί λεμφαδένες
N1	Διηθημένοι περιοχικοί λεμφαδένες
<b>Απομακρυσμένες μεταστάσεις</b>	
M0	Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1	Με απομακρυσμένες μεταστάσεις

**Πίνακας 5. Η ομαδοποίηση ανά στάδιο στον καρκίνο του παγκρέατος.**

<b>Στάδιο</b>	<b>Ta</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>III</b>	T4	Οποιοδήποτε N	M0
<b>IV</b>	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1

Η CT θώρακος προτείνεται ως εξέταση εκλογής για την αξιολόγηση τυχόν πνευμονικών μεταστάσεων. Όταν τα τυπικά συμπτώματα απουσιάζουν, το σπινθηρογράφημα οστών δεν έχει ένδειξη, καθώς ένα μικρό ποσοστό ασθενών με καρκίνο παγκρέατος έχει οστικές μεταστάσεις όταν διαγιγνώσκεται η νόσος. Η εξέταση PET δεν προτείνεται ως εξέταση ρουτίνας για τη σταδιοποίηση του ενδοπορικού καρκίνου του παγκρέατος.

Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες από το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) παρέχουν πληροφορίες αναφορικά με απεικονιστικά κριτήρια σε οριακά εξαιρεσίμους και οριστικά μη εξαιρεσίμους παγκρεατικούς καρκίνους (ανάλογα με το βαθμό της φλεβικής και αρτηριακής διήθησης της νόσου).<sup>135</sup>

Η λαπαροσκόπηση μπορεί να ανιχνεύσει μικρές περιτοναϊκές και ηπατικές μεταστάσεις τροποποιώντας τη θεραπευτική στρατηγική σε ποσοστό <15% των ασθενών. Έχει θέση πριν τη χειρουργική εκτομή σε μεγάλους όγκους στην αριστερή κοιλία και/ή σε περιπτώσεις αυξημένων συγκεντρώσεων του CA19-9 ή όταν υπάρχει η ένδειξη έναρξης νεοεπικουρικής ΧΜΘ. Παρ' όλα αυτά, η έκταση της νόσου μπορεί, συχνά, να οριστεί με ακρίβεια μόνο κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.

Πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει ότι, σε πολλές περιπτώσεις, η επαναξιολόγηση ενός χειρουργικά εξαιρεθέντος R0 δείγματος αποκαλύπτει ότι η εκτομή ήταν R1.<sup>136</sup> Η θεωρία του περιφερικού ορίου εκτομής (circumferential resection margin, CRM) που έχει υιοθετεί στους ασθενείς με καρκίνο του πρωκτού μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τον καρκίνο του παγκρέατος. Το CRM απαιτεί ειδική παθολογοανατομική διαδικασία ώστε να αξιολογηθεί με ακρίβεια.<sup>137</sup> Το CRM (όπως και τα μετεγχειρητικά επίπεδα του CA19-9) αποτελούν προγνωστικό παράγοντα στους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος.

## 2.5 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Η μοναδική αντιμετώπιση του καρκίνου του παγκρέατος με θεραπευτικό στόχο είναι η ριζική χειρουργική εκτομή. Η προσέγγιση αυτή αφορά σε ασθενείς με νόσο σταδίου I καθώς και κάποιους με νόσο σταδίου II.

Η ηλικία δεν αποτελεί κριτήριο επιλογής ασθενών για χειρουργική εξαίρεση του όγκου, αφού και οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν όφελος από τη χειρουργική προσέγγιση. Παρ' όλα αυτά, η συννοσηρότητα μπορεί να αποτρέψει το χειρουργό από το να προβεί σε εξαίρεση του όγκου, ιδιαίτερα σε ασθενείς >75–80 ετών. Ο μείζων στόχος του χειρουργού είναι η R0 εκτομή. Στις περιπτώσεις καρκίνου της κεφαλής του παγκρέατος, θεραπευτική επιλογή αποτελεί η μερική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Η διατήρηση του πυλωρού δε φαίνεται να προσφέρει επιπλέον όφελος στην επιβίωση.<sup>138</sup> Ο καρκίνος στο σώμα ή την ουρά του παγκρέατος αντιμετωπίζεται, συνήθως, με την περιφερική εκτομή του οργάνου, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις απαιτείται ολική παγκρεατεκτομή.

Εάν ο όγκος δεν είναι χειρουργικά εξαιρέσιμος, ο στόχος του κλινικού ιατρού πρέπει να είναι η αύξηση της επιβίωσης, η ανακούφιση των συμπτωμάτων και ο έλεγχος της μεταστατικής νόσου.<sup>135</sup> Η R0 εκτομή μπορεί να είναι εφικτή παρά τη διήθηση γειτονικών οργάνων (π.χ. δωδεκαδάκτυλος) από τη νόσο. Η διήθηση της πυλαίας ή της άνω μεσεντερίου φλέβας επιτρέπει την R0 εκτομή, αλλά αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα. Η διήθηση της κοιλιακής αρτηρίας ή της άνω μεσεντερίου αρτηρίας από τον όγκο, σπανίως, επιτρέπει μία R0 εκτομή. Η εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή δεν φαίνεται να προσφέρει όφελος στους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος. Η τυπική λεμφαδενεκτομή αποτελείται από την εκτομή των λεμφαδένων του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου, της κοινής ηπατικής αρτηρίας, της πυλαίας φλέβας, της δεξιάς κοιλιακής αρτηρίας και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας. Η λεμφαδενική αναλογία (lymph node ratio, LNR), δηλαδή ο αριθμός των διηθημένων

λεμφαδένων προς τον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων όταν είναι  $\geq 0,2$  αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα.<sup>139</sup>

### **Επικουρική θεραπεία**

Μετεγχειρητικά, συστήνεται ΧΜΘ με GEM ή 5-FU για 6 μήνες.<sup>140-142</sup> Δεν έχει αναδειχθεί σημαντική διαφορά σε ό,τι αφορά στην ελεύθερης νόσου επιβίωση ή την OS όταν η επικουρική ΧΜΘ με 5-FU συγκρίθηκε με την GEM. Η επικουρική ΧΜΘ είτε με GEM είτε με 5-FU αυξάνει την 5ετή επιβίωση από το 9% στο 20% σε ασθενείς με R0/R1 εκτομή. Παρ' όλα αυτά, η ΧΜΘ με GEM σχετίζεται με λιγότερο τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες συγκρινόμενη με την 5-FU.<sup>141</sup> Οι ασθενείς έχουν όφελος και από την επικουρική ΧΜΘ μετά από R1 εκτομή.<sup>142</sup>

Ο ρόλος της επικουρικής χημειοακτινοβολίας δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί.<sup>140</sup> Καθώς δεν έχει αναφερθεί ξεκάθαρο όφελος από τη χορήγηση επικουρικής χημειοακτινοβολίας έναντι της επικουρικής ΧΜΘ, η χημειοακτινοβολία θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

### **Νεοεπικουρική ΧΜΘ ή χημειοακτινοβολία**

Στις περιπτώσεις ασθενών με χειρουργικά εξαιρεσίμο καρκίνο του παγκρέατος, η νεοεπικουρική ΧΜΘ, ΑΚΘ ή χημειοακτινοβολία θα πρέπει να χορηγείται μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών. Παρ' όλα αυτά, η πλειοψηφία των ασθενών θα υποτροπιάσουν μετά το χειρουργείο παρουσιάζοντας μεταστάσεις, γεγονός που φαίνεται να υποστηρίζει την άποψη ότι ο καρκίνος του παγκρέατος μεθίσταται σχετικά πρώιμα κατά τη διάρκεια της καρκινογένεσης. Έτσι, η νεοεπικουρική θεραπεία θα μπορούσε δυνητικά να ωφελήσει ασθενείς με χειρουργικά εξαιρεσίμους όγκους.

Στις περιπτώσεις μεγάλων όγκων και/ή όγκων που διηθούν αγγεία και οι οποίοι είναι οριακά εξαιρεσίμοι ή τεχνικά μη εξαιρεσίμοι, οι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την νεοεπικουρική ΧΜΘ ή χημειοακτινοβολία, με στόχο την υποσταδιοποίηση της νόσου και τη

χειρουργική εκτομή. Παρ' όλα αυτά, η βέλτιστη νεοεπικουρική στρατηγική δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμα (δεν έχει καθιερωθεί καθορισμένο πρωτόκολλο για την νεοεπικουρική χημειοακτινοβολία). Στις περιπτώσεις οριακά εξαιρέσιμων όγκων, η νεοεπικουρική ΧΜΘ θα μπορούσε να αναγνωρίσει την υποομάδα εκείνη των ασθενών που θα ήταν απίθανο να ωφεληθούν από τη χειρουργική εκτομή. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν μεταστατική νόσο κατά τη διάρκεια της νεοεπικουρικής ΧΜΘ ή που εκδηλώνουν πρόοδο της νόσου δεν είναι υποψήφιοι για δευτερεύων χειρουργείο.<sup>143</sup>

Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (intraoperative radiotherapy, IORT) είναι σε πειραματικό στάδιο με τη χρήση της να μην μπορεί να προταθεί στην καθημερινή κλινική πράξη.

Στους ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρέσιμους όγκους, προτείνεται η θεραπεία με GEM στη συνηθισμένη δόση των 1000 mg/m<sup>2</sup> σε 30 λεπτά.<sup>144,145</sup> Οι μελέτες που συνέκριναν τη χημειοακτινοβολία με τη ΧΜΘ ανέφεραν αντικρουόμενα αποτελέσματα, ενώ μία μελέτη φάσης III ανέδειξε όφελος από τη χορήγηση ΧΜΘ ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής.<sup>146,147</sup> Η αναδρομική ανάλυση των ασθενών της μελέτης GERCOR ανέδειξε ότι στις περιπτώσεις τοπικά προχωρημένης νόσου, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν GEM και δεν είχαν εκδηλώσει πρόοδο νόσου στους 3 μήνες (με καλό PS) είχαν όφελος στην επιβίωση όταν προστέθηκε η χημειοακτινοβολία.<sup>148</sup>

#### **Θεραπεία στους ασθενείς σταδίου IV**

Για τους ασθενείς με μεταστατική νόσο, η χορήγηση GEM αποτελεί λογική επιλογή, αποτελώντας το πρότυπο σχήμα ΧΜΘ μέχρι πρόσφατα. Οι ασθενείς υπό GEM έχουν διάμεση επιβίωση 6,2 μηνών και ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος της τάξης του 20%.<sup>149</sup> Οι συνδυασμοί της GEM με άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, όπως η 5-FU ή η capecitabine, η irinotecan, η cis- ή oxaliplatin, δεν ανέδειξαν όφελος στην επιβίωση ακόμα και σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες φάσεις III και δεν θα πρέπει να χορηγούνται ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο ή μεταστατικό καρκίνο του

παγκρέατος. Η μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων μελετών ασθενών υπό συνδυασμό GEM και αναλόγων πλατίνας ανέδειξε όφελος στην επιβίωση για τους ασθενείς με καλό PS.<sup>149-151</sup>

Αντίθετα, μία Ιταλική μελέτη φάσης III δεν ανέδειξε όφελος στην επιβίωση στους ασθενείς υπό συγχορήγηση GEM/cisplatin.<sup>152</sup>

Μία πρόσφατη μελέτη φάσης III ασθενών υπό 5-FU, irinotecan και oxaliplatin (FOLFIRINOX) ανέδειξε ποσοστό ανταπόκρισης (response rate) 31,6%, διάμεση επιβίωση στους 11,1 μήνες, καθώς και μονοετή επιβίωση στο 48,4%.<sup>153</sup> Η χορήγηση FOLFIRINOX φαίνεται να καθυστερεί, επίσης, την επιδείνωση της ποιότητας της ζωής. Στην παραπάνω μελέτη, οι ασθενείς >75 ετών αποκλείστηκαν, ενώ ως κριτήριο εισόδου θα έπρεπε να έχουν PS 0 (με μόλις το 1,60% να έχουν καρκίνο εντοπισμένο στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος). Μόνο στο 15,8% των ασθενών στην ομάδα υπό FOLFIRINOX και στο 12,9% υπό GEM, αντίστοιχα, είχαν τοποθετηθεί ενδοπροσθέσεις στα χοληφόρα. Το πρωτόκολλο χορήγησης FOLFIRINOX φαίνεται να είναι πιο τοξικό από τη χορήγηση μόνο GEM: οι ανεπιθύμητες ενέργειες grade 3/4 ήταν ουδετεροπενία στο 45,7%, εμπύρετος ουδετεροπενία στο 4%, διάρροια στο 12,7% και αισθητική νευροπάθεια στο 9% των ασθενών. Στο 42% των ασθενών ήταν απαραίτητη η χορήγηση του παράγοντα διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF). Παρ' όλα αυτά, το πρωτόκολλο FOLFIRINOX φαίνεται να προσδίδει σημαντικό όφελος στην OS των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος σταδίου IV και μπορεί να θεωρηθεί μία νέα θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς ≤75 ετών με καλό PS (0 ή 1) και συγκέντρωση χολερυθρίνης ≤1,5 του ανώτερου ορίου.

Οι συνδυασμοί με στοχευμένες θεραπείες είναι απογοητευτικοί. Παρ' όλα αυτά, ο συνδυασμός της GEM και του αναστολέα της τυροσινικής κινάσης erlotinib έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ από τον Εθνικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) και στην Ευρώπη από τον αντίστοιχο οργανισμό (European Medicines

Agency, EMA).<sup>154</sup> Ο παραπάνω συνδυασμός, αν και ανέδειξε αύξηση στη διάμεση επιβίωση μόνο κατά 2 εβδομάδες, ανέδειξε σημαντικό όφελος στην επιβίωση στην υποομάδα των ασθενών που ανέπτυξαν δερματικό εξάνθημα όταν ελάμβαναν erlotinib. Καθώς, λοιπόν, μόνο οι ασθενείς με σημαντική δερματική τοξικότητα στις επόμενες 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας φαίνεται να ωφελούνται από τον παραπάνω συνδυασμό,<sup>154,155</sup> οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος μπορεί να λάβουν το συνδυασμό GEM και erlotinib, με τη χορήγηση της erlotinib να συνεχίζεται μόνο για εκείνους που θα εμφανίσουν δερματικές βλάβες στις πρώτες 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Προς το παρόν, κανείς άλλος βιολογικός παράγοντας (cetuximab, bevacizumab) ή αναστολέας της αγγειογένεσης δε φαίνεται να έχει θέση στη θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παγκρέτος.<sup>156,157</sup>

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει καθιερωμένο ΧΜΘ σχήμα για τους ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά τη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής. Ο συνδυασμός 5-FU και oxaliplatin φαίνεται να προσδίνει όφελος ως θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής μετά από τη χορήγηση GEM ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής.<sup>158</sup> Στους ασθενείς υπό FOLFIRINOX ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής που θα πρέπει να λάβουν ΧΜΘ μετά την πρόοδο της νόσου, η GEM μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική θεραπεία. Προβλεπτικοί βιοδείκτες της αποτελεσματικότητας της ΧΜΘ είναι υπό συνεχή μελέτη, με την έκφραση των *hENT1* και *dCK* να αναγνωρίζουν τους ασθενείς που θα ωφεληθούν από επικουρική ΧΜΘ με GEM.<sup>159,160</sup>

### **Παρηγορητική θεραπεία**

Ο ίκτερος είναι συχνός (70%–80%) στους ασθενείς με καρκίνο της κεφαλής του παγκρέατος. Μία ανάλυση Cochrane ανέδειξε ότι η ενδοσκοπική τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο καρκίνο αποτελεί την προτιμότερη διαδικασία αφού σχετίζεται με λιγότερα ποσοστά επιπλοκών από τη διαδερμική τοποθέτησή τους και είναι τόσο αποτελεσματική όσο και η χολοπεπτική αναστόμωση (με λιγότερες ημέρες νοσηλείας).<sup>161</sup> Οι μεταλλικές

ενδοπροσθέσεις θα πρέπει να προτιμούνται σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης >3 μηνών καθώς χαρακτηρίζονται από λιγότερες επιπλοκές (απόφραξη) από τις πλαστικές. Στην περίπτωση που θα χρησιμοποιηθούν πλαστικές ενδοπροσθέσεις θα πρέπει να αντικαθίστανται κάθε 6 μήνες για την αποφυγή της απόφραξης αλλά και της ανιούσης χολαγγειίτιδας. Η διαδερμική προσέγγιση συστήνεται σε περιπτώσεις που δεν είναι εφικτή η ενδοσκοπική θεραπεία.

Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) δεν συνιστούν την παρεντερική σίτιση σε μη χειρουργημένους ογκολογικούς ασθενείς χωρίς προβλήματα σίτισης καθώς δεν φαίνεται να προσφέρει όφελος ενώ σχετίζεται και με αυξημένη θνητότητα.<sup>162</sup> Παρ' όλα αυτά, η βραχεία παρεντερική διατροφή είναι αποδεκτή σε ασθενείς με γαστρεντερολογικές επιπλοκές από τη ΧΜΘ και την ΑΚΘ.

Λιγότερο από το 5% των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος εμφανίζουν απόφραξη του δωδεκαδακτύλου, με τη ΧΜΘ και την ΑΚΘ να μην έχουν ένδειξη στους ασθενείς αυτούς. Προκινητικοί παράγοντες (μετοκλοπραμίδη) μπορεί να είναι χρήσιμοι, ενώ για τη δωδεκαδακτυλική απόφραξη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μεταλλική ενδοπρόσθεση. Ο ρόλος της προφυλακτικής γαστροεντεροστομίας αποτελεί θέμα έρευνας.

Τα από του στόματος οπιοειδή έχουν θέση στην ανακούφιση του πόνου, με την παρεντερική ή τη διαδερμική χορήγηση να ενδείκνυται σε ασθενείς με απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα. Σε κάποιες περιπτώσεις, η ΑΚΘ έχει θέση για τη βελτίωση του ελέγχου του πόνου. Ο διαδερμικός ή μέσω EUS αποκλεισμός του κοιλιακού πλέγματος μπορεί να έχει θέση στους ασθενείς που εμφανίζουν αντοχή στα οπιοειδή αναλγητικά.

---



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

---

### ΔΕΙΚΤΕΣ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

#### 3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το CC, αν και χαρακτηρίζεται από αργή ανάπτυξη, συνήθως, διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο λόγω της καθυστερημένης εμφάνισης συμπτωμάτων, όταν και οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η ενσωμάτωση στην κλινική πρακτική δεικτών που μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση της νόσου αλλά και στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης.

Γενικότερα, η πρώτη προσέγγιση αφορά στη ριζική χειρουργική εκτομή με αποδεκτά ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας, γεγονός που σχετίζεται με τις διαστάσεις του όγκου. Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και των επιπέδων των καρκινικών δεικτών, ενώ άλλοι ερευνητές έχουν αναδείξει ότι οι συγκεντρώσεις τους μπορεί να έχουν προγνωστική αξία.

Η ΧΜΘ αποτελεί μία πιθανή θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με προχωρημένο CC. Πολλές κλινικές έρευνες χρησιμοποιούν βιοδείκτες με σκοπό την αναγνώριση των ασθενών που θα ωφεληθούν από τη στοχευμένη θεραπεία.

#### 3.2 CA125

Το CA125 είναι υψηλότερο στο 58% των ασθενών με καρκίνο της χοληδόχου κύστης και στο 40%-50% των ασθενών με CC αλλά έχει χαμηλή ειδικότητα.<sup>163</sup> Στην πραγματικότητα, υψηλές συγκεντρώσεις του CA125 ανευρίσκονται και σε άλλες γαστρεντερολογικές ή γυναικολογικές κακοήθειες καθώς και σε πολλές χολαγγειοπάθειες.<sup>164</sup> Επίσης, τείνει να

αυξάνεται σε ασθενείς με ασκίτη και θεωρείται πιθανός προβλεπτικός παράγοντας περιτοναϊκής συμμετοχής.

Το CA125 είναι πιο ειδικό από το CA19-9 στην ανίχνευση του CC καθώς και στο διαχωρισμό μεταξύ καλοηθών και κακοηθών αιτιών απόφραξης των χοληφόρων. Δεν επηρεάζεται εύκολα από τη φλεγμονή στα χοληφόρα ή την παρουσία λίθων, ενώ το CA19-9 αυξάνεται σε περιπτώσεις χολαγγειίτιδας και ηπατολιθίασης.

### 3.3 CA19-9

Το CA19-9 είναι ένα γλυκοπεπτίδιο που συνθέτεται στο πάγκρεας, τα χοληφόρα, το στόμαχο, το παχύ έντερο, το ενδομήτριο και τους σιελογόνους αδένες. Χρησιμοποιείται στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου για την ανίχνευση του CC σε ασθενείς με PSC. Οι συγκεντρώσεις του στον ορό αυξάνονται συχνά σε ασθενείς με CC σε ποσοστό από 68% έως και 97%.<sup>165-167</sup> Οι Nichols και συν. ανέδειξαν ότι συγκεντρώσεις του CA19-9 στον ορό πάνω από 100 U/mL προέβλεψαν την παρουσία CC με 89% ειδικότητα και 86% ευαισθησία.<sup>168</sup> Το CA19-9 κατέχει όλο και πιο σημαντικό ρόλο στη διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοηθών και κακοηθών παθήσεων του ήπατος, των χοληφόρων και του παγκρέατος. Καλοήθεις παθήσεις (σύνδρομο Mirizzi, αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, καλοήθης στένωσης των χοληφόρων σε έδαφος PSC και δυσλειτουργίας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος) έχουν συσχετιστεί με αυξημένες τιμές του CA19-9.<sup>169-172</sup> Στις περιπτώσεις καλοήθους απόφραξης των χοληφόρων (π.χ. χοληδοχολιθίαση) παρατηρούνται, επίσης, αυξημένες τιμές CA19-9 στον ορό.<sup>173</sup> Στις παραπάνω περιπτώσεις, η αύξηση της συγκέντρωσης του CA19-9 έχει να κάνει με την υπερχολερυθριναιμία, με τις τιμές του να γίνονται φυσιολογικές μετά την άρση του αιτίου της απόφραξης των χοληφόρων.<sup>171,172</sup> Η προεγχειρητική αύξηση του CA19-9 φαίνεται να σχετίζεται και με τη χειρουργική εξαιρεσιμότητα του CC καθώς σημαντικά αυξημένες τιμές υποδηλώνουν προχωρημένη νόσο και πτωχή πρόγνωση και επιβίωση.<sup>174,175</sup>

### 3.4 ΚΑΡΚΙΝΟΕΜΒΡΥΙΚΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ (CEA)

Το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (carcinoembryonic antigen, CEA) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης που θεωρείται ογκοεμβρυική πρωτεΐνη ειδική για το παχύ έντερο.<sup>176</sup> Το CEA ανιχνεύεται συχνά σε ασθενείς με κακοήθεις όγκους του στομάχου, του παχέος εντέρου, των χοληφόρων και του παγκρέατος. Οι Qin και συν. ανέφεραν σημαντική αύξηση των επιπέδων του CEA στο ορό σε ασθενείς με CC (68,57% ευαισθησία και 81,52% ειδικότητα), ενώ παρόμοια αποτελέσματα αναδείχθηκαν από τους Ramage και συν. (63,3% και 78,4%, αντίστοιχα).<sup>177,178</sup> Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει υψηλότερη ευαισθησία του CA19-9 έναντι του CEA στη διάγνωση του CC, με το συνδυασμό, όμως, των 2 προαναφερθέντων δεικτών να αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα. Η παρακάτω φόρμουλα συστήνεται ως screening test για το CC σε ασθενείς με PSC: CA19-9 + (CEA × 40), με τιμές > 400 U/mL να έχουν 100% PPV, 100% ειδικότητα και 67% ευαισθησία.<sup>179</sup>

### 3.5 CA72-4

Η σχετιζόμενη με τον όγκο γλυκοπρωτεΐνη (tumor-associated glycoprotein 72, TAG-72) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που ανιχνεύεται στην επιφάνεια πολλών καρκινικών κυττάρων στις ωοθήκες, το μαστό, το παχύ έντερο και το πάγκρεας. Η TAG-72 αποτελεί καρκινικό δείκτη που μπορεί να μετρηθεί μέσω εξετάσεων ραδιοανοσοπροσδιορισμού όπως το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο 72-4 (CA72-4). Το CA72-4 αυξάνεται στους ασθενείς με γαστρικό καρκίνο καθώς και σε άλλες κακοήθειες του πεπτικού, όπως το CC και ο καρκίνος του παγκρέατος. Η συγκέντρωση του CA72-4 στη χολή έχει αναδείξει μόλις 41,3% ευαισθησία και 86,7% ειδικότητα στους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος και CC. Η συνολική ακρίβεια του CA72-4 ανέρχεται στο 66% για τη διάγνωση ασθενών με καρκίνο του πεπτικού.

### 3.6 ΧΡΩΜΟΓΡΑΝΙΝΗ Α

Η χρωμογρανίνη Α (chromogranin A, CgA) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που ανευρίσκεται στα εκκριτικά κοκκία των νευροενδοκρινικών κυττάρων που χρησιμοποιείται ως πολύ ειδικός και ευαίσθητος ανοσοϊστοχημικός δείκτης των νευροενδοκρινών όγκων.<sup>180</sup> Οι νευροενδοκρινείς όγκοι εντοπίζονται πιο συχνά στο γαστρεντερικό σύστημα. Εκτός από αυτούς που πηγάζουν από την ampulla του Vater, τα ενδοηπατικά χοληφόρα, τη χοληδόχο κύστη και τον κυστικό πόρο, οι καρκινοειδείς όγκοι των εξωηπατικών χοληφόρων είναι σπάνιοι. Αυξημένα επίπεδα της CgA στον ορό ανευρίσκονται, επίσης, σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, του πνεύμονα, του ήπατος και του προστάτη και συσχετίζονται με τη νευροενδοκρινική διαφοροποίηση του όγκου (γεγονός με σημαντική προγνωστική αξία σε αρκετές κακοήθειες).<sup>181-186</sup> Η CgA θεωρείται ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με CC.<sup>187</sup>

### 3.7 ΒΛΕΝΝΙΝΗ-1 ΚΑΙ ΒΛΕΝΝΙΝΗ-5AC

Οι βλεννίνες (mucins) είναι πρωτεΐνες που εκφράζονται, κυρίως, στους αδενικούς και ενδοπορικούς επιθηλιακούς ιστούς και διακρίνονται σε εκκριτικές και διαμεμβρανικές. Στην οικογένεια των εκκριτικών συμπεριλαμβάνονται η mucin-2 (MUC2), η mucin-5AC (MUC5AC), η mucin-5AB (MUC5AB) και η mucin-6 (MUC6) που απελευθερώνονται με στόχο τη δημιουργία ενός φυσικού φραγμού που προστατεύει την επιθηλιακή στοιβάδα από την έκθεση στα βακτήρια και τις τοξίνες. Από αυτές, η MUC2 σχετίζεται περισσότερο με τον καρκίνο, καταπολεμώντας τη φλεγμονή και αναστέλλοντας τη δημιουργία εντερικών όγκων.<sup>188,189</sup> Στις διαμεμβρανικές ανήκουν η mucin-1 (MUC1), η mucin-4 (MUC4), η mucin-13 (MUC13) και η mucin-16 (MUC16), οι οποίες, επίσης, συμβάλλουν στη δημιουργία ενός φυσιολογικού φραγμού αλλά και στη μεταβίβαση σημάτων κυτταρικής ανάπτυξης και επιβίωσης. Τα γονίδια της βλεννίνης εκφράζονται σε πολλούς τύπους κυττάρων και ιστών. Συγκεκριμένα, η MUC2 και η MUC3 εκφράζονται στο έντερο, ενώ η MUC5AC και η MUC6

στο στόμαχο.<sup>190,191</sup> Μεταβολές στην ποιότητα και την ποσότητα των βλεννινών εμφανίζονται σε καρκινικούς ιστούς, όπως στην περίπτωση του CC.<sup>192,193</sup> Η MUC1 ανευρίσκεται στα αναπτυσσόμενα ενδοηπατικά χοληφόρα του εμβρυικού ήπατος (όχι στα ενδοηπατικά χοληφόρα των ενηλίκων), με αποτέλεσμα να θεωρείται ογκοεμβρυικό αντιγόνο των ενδοηπατικών χοληφόρων.<sup>194-196</sup> Η αυξημένη έκφραση της MUC1 ανευρίσκεται σε πολλούς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του CC, με την υπερέκφρασή της να σχετίζεται με αγγειακή διήθηση, ηπατικές μεταστάσεις και πτωχή επιβίωση.<sup>197,198</sup> Η MUC5AC θεωρείται, επίσης, βιοδείκτης του CC, καθώς υπερεκκρίνεται σε ιστούς με κακοήθεια των χοληφόρων. Η υπερέκφρασή της σχετίζεται με το μέγεθος του όγκου, την ύπαρξη μεταστάσεων, τη διήθηση των νεύρων και την πτωχή πρόγνωση των ασθενών με CC.

### **3.8 PROMYELOCYTIC LEUKEMIA, p53 ΚΑΙ DPC4**

Το γονίδιο της *promyelocytic leukemia (PML)* είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που σχετίζεται με την παθογένεια κακοηθειών όπως η λευχαιμία. Διαδραματίζει ρόλο στη ρύθμιση της απόπτωσης, της κυτταρικής ανάπτυξης και της επισκευής του DNA.<sup>199</sup> Η PML πρωτεΐνη εκφράζεται σε πολλούς καρκινικούς ιστούς (προστάτης, παχύ έντερο, πνεύμονας, λέμφωμα), έχοντας προγνωστική αξία στους ασθενείς με καρκίνο της χοληδόχου κύστης. Στην περίπτωση αυτή, η απώλεια της έκφρασής της σχετίζεται με λεμφαγγειακή διήθηση και πτωχή πρόγνωση. Ασθενείς με φυσιολογική έκφραση του *PML* και του *p53* έχουν καλύτερη πρόγνωση από αυτούς με μη φυσιολογική έκφραση του *PML* και του *p53*.<sup>200</sup>

Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει συσχέτιση μεταξύ των μεταλλάξεων του *p53* και του καρκίνου της χοληδόχου κύστης (μεταλλάξεις του *p53* σε ποσοστό από 30,6% έως 72,6%).<sup>201-203</sup> Οι μεταλλάξεις του *p53* συσχετίζονται με τον ιστολογικό τύπο, το στάδιο της νόσου και την επιβίωση.<sup>204</sup> Το *DPC4* είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα 18. Απενεργοποιείται στο 55% των παγκρεατικών αδενοκαρκινωμάτων και των καρκινωμάτων των χοληφόρων. Τα περιφερικά CC σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά

απώλειας της έκφρασης του *DPC4* και υπερέκφρασης του *p53* έναντι των εγγύς CC (ενδοηπατικών και περιτυλαίων).

### **3.9 Ki67**

Το αντιγόνο Ki67 εκφράζεται αποκλειστικά στα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται (στις φάσεις G1, S, G2 και M του κυτταρικού κύκλου) αλλά και σε κύτταρα που δεν πολλαπλασιάζονται (φάση G0). Υψηλές τιμές του Ki67 στον ορό σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση στον καρκίνο του μαστού, του οισοφάγου και στα λεμφώματα.<sup>205</sup> Ασθενείς με CC χαρακτηρίζονται από υψηλότερο δείκτη Ki67 και μικρότερα ποσοστά επιβίωσης.

### **3.10 ΙΣΟΕΝΖΥΜΟ ΙΧ ΤΗΣ ΔΙΑΜΕΜΒΡΑΝΙΚΗΣ ΚΑΡΒΟΝΙΚΗΣ ΑΝΥΔΡΑΣΗΣ**

Η καρβονική ανυδράση (carbonic anhydrase) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε πληθώρα φυσιολογικών διαδικασιών καταλύοντας τη μετατροπή του διοξειδίου του άνθρακα σε διττανθρακικά. Πολλά ισοένζυμα έχουν ανευρεθεί στο ήπαρ και τα χοληφόρα. Τα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων εκφράζουν την κυτταροπλασματική carbonic anhydrase II, και τις σχετιζόμενες με τις μεμβράνες carbonic anhydrases IV και IX, ενώ στα ηπατοκύτταρα το πιο σύνηθες ισοένζυμο είναι της μιτοχονδριακής carbonic anhydrase VA.<sup>206-209</sup> Η carbonic anhydrase IX μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο βιοδείκτη διαφορικής διάγνωσης των ηπατοχολικών νεοπλασμάτων.

### **3.11 ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ ΤΗΣ ΘΕΜΕΛΙΑΣ ΟΥΣΙΑΣ**

Οι όγκοι διηθούν τη βασική μεμβράνη μέσω της έκκρισης ενζύμων που διαλύουν τις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας επιτρέποντας με τον τρόπο αυτό την αγγειογένεση. Τα ένζυμα αυτά είναι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (matrix metalloproteinases, MMPs).<sup>210</sup> Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι MMPs υπερεκφράζονται στα κύτταρα του CC, με τις συγκεντρώσεις της MMP-7 σε ασθενείς με CC να είναι υψηλότερες στον ορό σε σύγκριση με ασθενείς με καλοήθεια των χοληφόρων.<sup>211</sup> Αν

και η MMP-7 εκφράζεται από τα επιθηλιακά κύτταρα και δεν μπορεί να θεωρηθεί ειδικός δείκτης κακοήθειας των χοληφόρων, η έκφρασή του στους ασθενείς με CC αποτελεί δυσμενή μετεγχειρητικό προγνωστικό παράγοντα.<sup>212,213</sup>

Οι Kırımlioğlu και συν. ανέφεραν ότι η MMP-2 εκφράζεται σε ποσοστό 75% των περιφερικών τμημάτων των χοληφόρων ενώ σε ασθενείς με καρκίνο της χοληδόχου κύστης, περιφερικών CC και καρκίνο του φύματος του Vater τα αντίστοιχα ποσοστά έκφρασης είναι 30%, 37% και 40%. Αν και τα επίπεδα των MMP-2 και MMP-9 ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με διήθηση των νεύρων, δεν αναδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης των MMPs και της διαφοροποίησης του όγκου αλλά και της παρουσίας μεταστάσεων.<sup>214</sup>

### 3.12 Erb-B

Η οικογένεια erb-B αποτελείται από 4 διαφορετικούς υποδοχείς (ErbB1, ErbB2, ErbB3 και ErbB4), οι οποίοι αποτελούνται από 3 μέρη: μία εξωκυττάρια περιοχή πρόσδεσης του συνδέτη, μια διαμεμβρανική λιποφιλική περιοχή και μία κυτταροπλασματική περιοχή τυροσινικής κινάσης.<sup>215-216</sup> Πιο συγκεκριμένα, το *C-erb-B2* είναι ένα ογκογονίδιο στο χρωμόσωμα 17 γνωστό ως *neu* ή *HER-2*, με την πρωτεΐνη που εκφράζει να αποτελεί τον υποδοχέα του επιδερμικού παράγοντα ανάπτυξης (epidermal growth factor receptor, EGFR) και να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση.<sup>217,218</sup> Ο EGFR εμπλέκεται σε πολλά καρκινικά κύτταρα (ωοθήκες, δέρμα, νεφροί, πάγκρεας, σιελογόνοι αδένες, κ.ά.).<sup>219</sup> Οι Zheng και συν. ανέδειξαν αύξηση της έκφρασης του *C-erb-B2* σε ασθενείς με ECC, συσχετίζοντας τις διαφορές στην έκφρασή του με τη διαφοροποίηση και τη σταδιοποίηση του όγκου, προτείνοντας ότι το *C-erb-B-2* μπορεί να εμπλέκεται στη διαδικασία της διήθησης και της μετάστασης των καρκινικών κυττάρων.<sup>220</sup>

### 3.13 α-ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ

Η α-εμβρυική πρωτεΐνη (alpha-fetoprotein, AFP) είναι μία εμβρυική γλυκοπρωτεΐνη, που συντίθεται από τα εμβρυικά ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα του λεκιθικού σάκου και τα κύτταρα

του πεπτικού, με σαφή ρόλο στη διάγνωση και τον επανέλεγχο των ασθενών με CC.<sup>221,222</sup> Θεωρείται χρήσιμος δείκτης του καρκινώματος των εμβρυικών κυττάρων και των παθήσεων του ήπατος. Παρ' όλα αυτά, κάποιες μελέτες έχουν αναδείξει τον πιθανό ρόλο του δείκτη αυτού στα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του πεπτικού. Οι McIntire και συν. ανέδειξαν αύξηση των τιμών της AFP σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, των χοληφόρων και του στομάχου έναντι ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου, του οισοφάγου και του λεπτού εντέρου.<sup>223</sup> Αν και AFP αποτελεί βασικό βιοδείκτη στους ασθενείς με CC, μία παραλλαγή της, η lectin-reactive AFP (AFP-L3), έχει φανεί χρήσιμη στη διάγνωση των ECCs.<sup>224</sup>

### 3.14 N-CADHERIN

Οι E and N-cadherins εκφράζονται στα ηπατοκύτταρα και στις μεμβράνες των κυττάρων στο ΗΚΚ.<sup>225,226</sup> Η έκφραση της N-cadherin είναι ειδική για το ήπαρ, αφού τα ηπατοκύτταρα και τα ενδοηπατικά επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων εκφράζουν το δείκτη αυτό στη μεμβράνη τους σε αντίθεση με τα επιθηλιακά κύτταρα των εξωηπατικών χοληφόρων. Οι Mosnier και συν. ανέφεραν ότι οι N- και οι E-cadherins είναι παρούσες στις μεμβράνες των ECCs σε ποσοστό 66% και 45% αντίστοιχα.<sup>227</sup> Η έκφραση της N-cadherin είναι πιο συχνή στα περιφερικά CCs από ότι στα πυλαία, ενώ στα ECCs δεν εκφράζεται η N-cadherin. Η έκφραση της N-cadherin διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διάκριση των ενδοηπατικών και των περιπυλαίων από τα ECCs και από όγκους του πεπτικού όπως το αδenoκαρκίνωμα του παγκρέατος.

### 3.15 ΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ-C

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C) θεωρείται λεμφαγγειογενετικός παράγοντας που δρα διαμέσου του υποδοχέα-3 (VEGF receptor-3, VEGFR-3). Εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των λεμφαδένων και προάγει την ανάπτυξη των λεμφαγγείων που σχετίζονται με τον όγκο.<sup>228,229</sup> Καθώς ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του CC είναι η μετάσταση στους λεμφαδένες, η λεμφαδενική



δήθηση αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για τους ασθενείς με ECCs.<sup>230,231</sup> Η έκφραση του VEGF-C στα καρκινικά κύτταρα σχετίζεται με την λεμφαδενική μετάσταση στο ECC.<sup>232</sup>

### 3.16 CLAUDINS

Οι claudins είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που αποτελούν αναπόσπαστο στοιχείο των στενών συνδέσεων (tight junctions), οι οποίες με τη σειρά τους διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της επιθηλιακής κυτταρικής πολικότητας.<sup>233-236</sup> Οι Németh και συν. ανέδειξαν ότι οι claudins εκφράζονται διαφορετικά στα τμήματα του χοληφόρου δέντρου. Η έκφραση της claudin-2 ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με καρκίνο της χοληδόχου κύστης σε σύγκριση με τους ασθενείς με ICCs ή ECCs, με την claudin-4 να εκφράζεται σε ασθενείς με ECCs.<sup>237</sup> Παλαιότερες μελέτες έχουν αναδείξει τη σημασία της claudin-4 στη διάκριση των καρκίνων των χοληφόρων από το ΗΚΚ.<sup>238,239</sup> Οι Nemeth και συν. ανέδειξαν, επίσης, αυξημένη έκφραση των claudin-1 και claudin-10 στους ασθενείς με ICC έναντι των ασθενών με ECC και καρκίνο της χοληδόχου κύστης.<sup>237</sup>

### 3.17 THROMBOSPONDIN-1

Η καρκινική ανάπτυξη επιτυγχάνεται μέσω της αγγειογένεσης που ρυθμίζεται από αγγειογενετικούς και αντιαγγειογενετικούς παράγοντες, όπως η thrombospondin-1 (TSP-1), η interferon alpha/beta, ο platelet factor-4, η angiostatin και η endostatin.<sup>240,241</sup> Η υπερέκφραση της TSP-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα φαίνεται να αναστέλλει την ογκογένεση,<sup>242</sup> κάτι που επιβεβαιώθηκε από τους Kawahara και συν. που ανέφεραν ότι η υπερέκφραση της TSP-1 και η υποέκφραση του VEGF στα καρκινικά κύτταρα μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην υποαγγείωση του CC συγκρινόμενο με το ΗΚΚ που χαρακτηρίζεται από υπεραγγείωση λόγω της υπερέκφρασης του VEGF.<sup>243</sup>

### 3.18 ΚΥΤΤΑΡΟΚΕΡΑΤΙΝΕΣ

Οι κυτταροκερατίνες (cytokeratins, CKs) είναι μία υποκατηγορία της οικογένειας των ενδιάμεσων γονιδίων των νηματίων που ανήκουν είτε στην κατηγορία class I (CK9 έως CK20) είτε στην κατηγορία II (CK1 έως CK8).<sup>244-246</sup> Η έκφραση των CKs περιορίζεται στα επιθηλιακά κύτταρα των νεοπλασμάτων.<sup>247,248</sup> Οι CK8 και 18 εκφράζονται στα ηπατοκύτταρα, ενώ οι CK7, 8, 17, 18 και 19 χαρακτηρίζουν τα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων. Από αυτές, οι CK7 και CK19 μπορεί να θεωρηθούν δείκτες για το CC αλλά και να διακρίνουν το CC από το ΗΚΚ.<sup>244,245</sup> Οι Stroescu και συν. ανέφεραν ότι ο συνδυασμός των CKs και του CEA καθιστά πιο εύκολη τη διαφορική διάγνωση μεταξύ ΗΚΚ και CC.<sup>249</sup> Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει τη χρησιμότητα της CK17 στη διάγνωση του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος και των χοληφόρων καθώς και στη διάκριση τους από το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα όταν η πρωτοπαθής εστία δεν είναι εμφανής.<sup>250</sup>

### 3.19 SERUM CYTOKERATIN 19 FRAGMENT

Η μέτρηση της συγκέντρωσης στον ορό του cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) αποτελεί χρήσιμο δείκτη για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και προγνωστικό δείκτη για πολλούς τύπους καρκίνων (γαστρικός, μαστού κ.ά.).<sup>251-253</sup> Οι Uenishi και συν. ανέδειξαν τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του CYFRA21-1 στον ορό και το στάδιο του CC. Υψηλές τιμές του CYFRA 21-1 στον ορό σχετίζονται με την πρόοδο της νόσου και χειρότερη μετεγχειρητική έκβαση σε ασθενείς με CCs.<sup>254</sup> Τέλος το CYFRA 21-1 θεωρείται χρήσιμος δείκτης στη διαφορική διάγνωση μεταξύ ασθενών με CC και ΗΚΚ.<sup>255</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

---

### ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

#### 4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πτώχή OS στους ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος υπό συντηρητική αντιμετώπιση σε αντίθεση με τα υψηλότερα ποσοστά 5ετούς επιβιώσής τους μετά τη χειρουργική εκτομή του όγκου υποδηλώνουν ότι καλύτερα αποτελέσματα θα μπορούσαν να επιτευχθούν μέσω εξετάσεων προληπτικού ελέγχου (π.χ. καρκινικοί δείκτες). Παρ' όλα αυτά, ο αρχικός ενθουσιασμός για τις δυνατότητες προληπτικού ελέγχου δεν επιβεβαιώθηκε, καθώς η επίπτωση του καρκίνου του παγκρέατος είναι χαμηλή στο γενικό πληθυσμό. Φυσικά, σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς, όπως οι ασθενείς με κληρονομική παγκρεατίτιδα, η επίπτωση του καρκίνου παγκρέατος είναι μεγαλύτερη, με αποτέλεσμα να δικαιολογείται ο προληπτικός έλεγχος στις ομάδες αυτές.<sup>256,257</sup> Για τον ίδιο λόγο, οι καρκινικοί δείκτες μπορούν να βοηθήσουν στη διάκριση των καρκινοπαθών ασθενών από τους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό (ιδιαίτερα τη χρόνια παγκρεατίτιδα) στους οποίους τίθεται η υποψία κακοήθειας. Επιπλέον, όταν η διάγνωση του παγκρεατικού καρκίνου τίθεται ιστολογικά, οι καρκινικοί δείκτες μπορεί να αποτελέσουν χρήσιμα εργαλεία στον επανέλεγχο (follow-up) της νόσου.

#### 4.2 CA19-9

Το φυσιολογικό πάγκρεας των ενηλίκων εκφράζει το CA19-9 σε ποσοστό περίπου 80% των περιπτώσεων, κυρίως στο κορυφαίο όριο των ενδοπορικών κυττάρων (ιδιαίτερα στους μεγάλους πόρους), σε αντίθεση με τις λοβιώδεις δομές και τα κύτταρα του Langerhans.<sup>258</sup> Αν και το CA19-9 δεν είναι αρκετά ακριβές ώστε να χρησιμοποιηθεί ως εξέταση προληπτικού

ελέγχου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς για τον καρκίνο παγκρέατος, είναι, μέχρι στιγμής, η πιο χρήσιμη αιματολογική εξέταση για τη διάκριση του καρκίνου του παγκρέατος από τη χρόνια ή την υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα με ευαισθησία από 70–90% και ειδικότητα από 68–91%.<sup>259-262</sup> Αποτελεί, επίσης, έναν από τους πλέον σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες τόσο για ασθενείς με εξαιρεσιμη όσο και μη εξαιρεσιμη νόσο.<sup>263-265</sup> Η τιμή του CA19-9 ως προγνωστικού παράγοντα παρέχει σημαντικές πληροφορίες που βοηθούν στη επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, ιδιαίτερα για το χειρουργό, καθώς η πρόιμη υποτροπή της νόσου είναι πιθανή σε ασθενείς με υψηλές προεγχειρητικές συγκεντρώσεις του δείκτη. Αυξημένη τιμή CA19-9 μετά τη χειρουργική εκτομή αυξάνει την πιθανότητα υπολειπόμενης νόσου.<sup>266</sup> Αν και η μέτρηση του μεγέθους του όγκου με απεικονιστικά κριτήρια θεωρείται απαραίτητη για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης σε μη χειρουργικούς ασθενείς στην ΧΜΘ και την ΑΚΘ, η μεταβολή στη συγκέντρωση του CA19-9 μπορεί να δώσει πολύτιμες πληροφορίες στον κλινικό ιατρό λόγω της δυσκολίας της μέτρησης με ακρίβεια του παγκρεατικού όγκου αλλά και λόγω της υψηλής πιθανότητας προόδου της νόσου που δεν συνοδεύεται από απεικονιστικά ευρήματα.<sup>267-268</sup> Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αυξημένες τιμές συγκεντρώσεων του CA19-9 στον ορό μειώνονται μετά τη χειρουργική εκτομή, ενώ, αντίθετα, οι τιμές του CA19-9 αυξάνονται στους ασθενείς με υποτροπή της νόσου.<sup>259</sup> Η διαγνωστική αξία του CA19-9 περιορίζεται στους ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο.<sup>258</sup> Επιπλέον, οι τιμές του CA19-9 έχουν περιορισμένη αξία για τη διάκριση μεταξύ βλενωδών κυστικών όγκων και ενδοπορικών θηλωματωδών όγκων από βλενώδεις βλάβες με καλοήθειες χαρακτήρες.<sup>262</sup>

Συμπερασματικά, το CA19-9 δεν είναι επαρκής εξέταση για τον περιοδικό έλεγχο ασθενών για καρκίνο του παγκρέατος. Παρ' όλα αυτά, προσφέρει το πλεονέκτημα διάκρισης μεταξύ ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος και παγκρεατίτιδα, βοηθώντας στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, στο follow-up ασθενών και στην πρόγνωση της νόσου.

### 4.3 CARBOHYDRATE ANTIGEN 50 (CA 50)

Ο καρκινικός δείκτης carbohydrate antigen 50 (CA 50) εκφράζεται, όπως και το CA19-9 σε γλυκοπρωτεΐνες στο κολοορθικό και στον παγκρεατικό ιστό.<sup>257</sup> Αν και το CA50 έχει την ίδια ευαισθησία και ειδικότητα με το CA, η διαγνωστική αυτή αξία μειώνεται σε ασθενείς με χολόσταση και ίκτερο, με αποτέλεσμα να έχει εγκαταλειφθεί η χρήση του στην καθημερινή κλινική πρακτική.<sup>269</sup>

### 4.4 CARBOHYDRATE ANTIGEN 242 (CA242)

Το CA242 φαίνεται να σχετίζεται, αλλά να μην είναι το ίδιο με τον αντιγονικό καθοριστή (epitope) του CA19-9 και του CA 50.<sup>270</sup> Αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης του CA242 στον ορό ανευρίσκονται σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος και κολοορθικό καρκίνο.<sup>271</sup> Η ευαισθησία και η ειδικότητα του CA242 στους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος είναι μικρότερη σε σχέση με το CA19-9 ή το CA 50 (ευαισθησία 57–82% και ειδικότητα 76–93%), με τη χολόσταση να περιορίζει, επίσης, την κλινική της χρήση.<sup>269</sup>

### 4.5 CA125

Η μέτρηση της συγκέντρωσης του CA125 στον ορό για τη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος χαρακτηρίζεται από χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία. Η κλινική χρησιμότητα του CA125 περιορίζεται ακόμα περισσότερο, καθώς το 64% των ασθενών με κίρρωση του ήπατος, το 23% των ασθενών με ηπατίτιδα, το 25%–38% των ασθενών με παγκρεατίτιδα και το 35% των ασθενών με ίκτερο έχουν, επίσης, αυξημένα επίπεδα CA125.<sup>272,273</sup>

### 4.6 CEA

Το CEA ήταν για περισσότερο από μία δεκαετία, ο μοναδικός καρκινικός δείκτης που χρησιμοποιούνταν για τη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος. Πλέον έχει αντικατασταθεί από άλλους δείκτες με υψηλότερη ευαισθησία. Η ευαισθησία του στη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος είναι στο 25–54 και η ειδικότητα στο 75–91%.<sup>256,272</sup>

#### 4.7 CA72-4

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η συγκέντρωση του CA72-4 στη χολή έχει αναδείξει μόλις 41,3% ευαισθησία και 86,7% ειδικότητα στους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος και CC.

#### 4.8 ΠΟΛΥΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Αν και τα πρώτα δεδομένα (πριν 50 έτη) από τη μέτρηση πολυκλωνικών αντισωμάτων (polyclonal antibodies, POAs) για τη ανίχνευση του καρκίνου του παγκρέατος ήταν ενθαρρυντικά,<sup>257</sup> η εξέταση δεν ήταν εύκολο να αναπαραχθεί με ασφάλεια καθώς το αντιγόνο ανιχνεύεται από POAs που αναγνωρίζουν ποικιλία επιτόπων. Η μεγάλη ποικιλία στην ευαισθησία τους (68–81%) αποτέλεσε πρόβλημα στην ενσωμάτωση της μέτρησής τους στην καθημερινή κλινική πρακτική, με αποτέλεσμα, σήμερα, η εξέταση των POAs να μην έχει θέση στον αλγόριθμο της διάγνωσης ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος.<sup>258</sup> Εξάλλου, τα POAs είναι αυξημένα και στις ηπατοχολικές παθήσεις, γεγονός που περιορίζει περαιτέρω τη χρησιμότητα του δείκτη αυτού.<sup>274</sup>

#### 4.9 ΚΥΤΤΑΡΟΚΕΡΑΤΙΝΕΣ

Το αντιγόνο του ιστικού πολυπεπτιδίου (tissue polypeptide antigen, TPA) είναι μία εξέταση ευρέος φάσματος καθώς ανιχνεύει τις CKs 8, 18 και 19.<sup>275</sup> Η διαγνωστική του αξία είναι ελάχιστα μικρότερη των δεικτών CA 50 και CA19-9 με ευαισθησία που κυμαίνεται από 48–96%. Αν και το TPA δεν έχει καμία ένδειξη ως μοναδική εξέταση για τη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος, μελέτες έχουν αναφέρει τον πιθανό της ρόλο ως συμπληρωματική εξέταση μαζί με άλλους δείκτες.<sup>258</sup>

Η εξέταση TPS είναι πιο ειδική μετρώντας την CK 18.<sup>275</sup> Στη βιβλιογραφία δεν αναφέρονται πολλά στοιχεία σχετικά με τη χρησιμότητα της TPS στον ορό για τη διάγνωση ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος. Η ευαισθησία της (50-98%) και η ειδικότητά της (22–70%) είναι μικρότερη συγκριτικά με τον CA19-9.

#### 4.10 ΒΛΕΝΝΙΝΕΣ

Η βλεννίνη Du-PAN 2 είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της κυτταρικής γραμμής HPAF του ανθρώπινου παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος. Το αντίσωμα έχει δείξει ότι αναγνωρίζει ένα αντιγόνο που υπάρχει σε κάποια κύτταρα του εμβρυικού παγκρέατος, στα ενδοπορικά επιθηλιακά κύτταρα του φυσιολογικού παγκρέατος στους ενήλικες καθώς και στα κύτταρα του αδενοκαρκινώματος τόσο στο πάγκρεας όσο και εκτός αυτού.<sup>276</sup> Το αντίσωμα αναγνωρίζει διαφορετικό αντιγόνο από το CA19-9.<sup>277</sup> Η διαγνωστική ευαισθησία του DU-PAN 2 στον ορό είναι κατώτερη του CA19-9 (48–72%). Παρ' όλα αυτά, το Du-PAN 2 χρησιμοποιείται ακόμα σε πειραματικές μελέτες, ιδιαίτερα στην Ασία.

Το SPan-1, αποτέλεσμα της ανοσοποίησης με την καρκινική κυτταρική σειρά SW1990 του ανθρώπινου παγκρέατος που παράγει βλεννίνη, είναι, επίσης, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που αντιδρά με ένα αντιγονικό επίτοπο που μεταφέρεται από μία βλεννίνη.<sup>278</sup> Αρχικά, το SPan-1 θεωρούνταν ένας συμπληρωματικός χρήσιμος και αξιόπιστος δείκτης για την ανίχνευση του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος.

Το αντίσωμα CAM17.1 περιγράφηκε πρώτη φορά προ 20 ετών ως ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που ήταν το αποτέλεσμα της ανοσοποίησης με την κολοορθική καρκινική κυτταρική σειρά Coll 2–23.<sup>279</sup> Το CAM17.1 ανιχνεύει μία βλεννώδη γλυκοπρωτεΐνη που έχει υψηλή ευαισθησία για την εντερική βλέννη. Εκφράζεται στα φυσιολογικά ενδοπορικά επιθηλιακά κύτταρα καθώς και στη χρόνια παγκρεατίτιδα, ενώ υπερεκφράζεται σε ιστικά δείγματα παγκρεατικού καρκίνου.<sup>280</sup> Αν και οι αρχικές μελέτες είχαν αναδείξει 78% ευαισθησία και 76% ειδικότητα για το CAM17.1 ως δείκτη στον ορό στους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος,<sup>281</sup> δεν υπάρχουν πρόσφατες μελέτες που να μελετούν τη διαγνωστική του αξία.

## 4.11 ENZYMATΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν πρωτεΐνες που είναι παρούσες φυσιολογικά στον παγκρεατικό ιστό, αλλά μπορεί να αυξάνονται στις περιπτώσεις καρκίνου (π.χ. η ριβονουκλεάση, η αμυλάση και η αλκαλική φωσφατάση, καθώς και πιο ειδικά για τον καρκίνο ισοένζυμα όπως ο σχετιζόμενος με τον όγκο αναστολέας της θρυψίνης - Tumor-associated trypsin inhibitor ή TATI - και το ισοένζυμο II της γαλακτοσυλτρανσφεράσης - galactosyltransferase isoenzyme II ή GT II. Η TATI είναι ένα πεπτίδιο που παράγεται από αρκετούς όγκους και κυτταρικές γραμμές που είναι παρόμοιο με τον αναστολέα της παγκρεατικής εκκριτικής θρυψίνης<sup>282</sup> Οι αρχικές μελέτες που ερευνούσαν τη χρησιμότητα της μέτρησης της TATI στο ορό ως καρκινικού δείκτη στον καρκίνο του παγκρέατος ανέδειξαν ποικιλομορφία στα αποτελέσματα με ευαισθησία από 41–92% και ειδικότητα από 58–67%. Υψηλές τιμές έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με καλοήγη παγκρεατική νόσο.<sup>283,284</sup> Το ισοένζυμο της πυρουβικής κινάσης Tu M2-PK υπερεκφράζεται από τα καρκινικά κύτταρα.<sup>285</sup> Η ευαισθησία (71–85%) και ειδικότητα (41–95%) του Tu M2-PK για τον καρκίνο του παγκρέατος είναι κατώτερα του CA19-9. Παρ' όλα αυτά, όταν συνδυαστεί με το CA19-9, η ευαισθησία του αυξάνει σημαντικά. Αν και η συγκέντρωση του Tu M2-PK δε φαίνεται να επηρεάζεται από τη χολόσταση, το Tu M2-PK φαίνεται να σχετίζεται καλύτερα με τη μεταστατική νόσο σε σύγκριση με το CA19-9 και το CEA.<sup>286,287</sup> Παρ' όλα αυτά, η κλινική του χρησιμότητα περιορίζεται από το γεγονός ότι το Tu M2-PK είναι αυξημένο στο 64% των ασθενών με καλοήγη παγκρεατική νόσο.<sup>287</sup> Οι Ventrucci και συν. ανέδειξαν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις στο ορό της ελαστάσης-1 στον παγκρεατικό καρκίνο.<sup>288</sup> Παρ' όλα αυτά, μεταγενέστερες μελέτες ανέδειξαν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα,<sup>289,290</sup> με αποτέλεσμα, σήμερα, η μέτρησή της να γίνεται μόνο σε πειραματικές ή κλινικές μελέτες.



Οι γλυκοσυλτρανσφεράσες είναι ένζυμα που δεσμεύονται στην κυτταρική μεμβράνη και εμπλέκονται στη σύνθεση των γλυκοπρωτεϊνών και των γλυκολιπιδίων και που μαζί με άλλα συστατικά της μεμβράνης «πέφτουν» από την κυτταρική μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων.<sup>285</sup> Το GT II έχει χαμηλή ειδικότητα (85%) και ευαισθησία (77%) για τον καρκίνο του παγκρέατος καθώς αυξάνεται συχνά σε ασθενείς με νόσους του ήπατος και των χοληφόρων.<sup>274</sup>

#### **4.12 α-ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ (AFP)**

Η AFP φαίνεται να έχει περιορισμένη αξία στη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος.<sup>256</sup> Ο McIntire ανέδειξε αυξημένες τιμές συγκεντρώσεων της AFP στο 24% των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος,<sup>289</sup> ενώ άλλες μελέτες έχουν αναδείξει ακόμα μικρότερη ευαισθησία.<sup>290,291</sup> Παρ' όλα αυτά, η AFP μπορεί να έχει θέση στην ανίχνευση σπανίων όγκων του παγκρέατος όπως το παγκρεατοβλάστωμα.<sup>292,293</sup>



# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ

Στην Ευρώπη, ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί την 5<sup>η</sup> κατά σειρά αιτία σχετιζόμενου με καρκίνο θανάτου, με περίπου 70000 ασθενείς να καταλήγουν κάθε χρόνο, ενώ στις ΗΠΑ, υπολογίζονται 46420 νέες περιπτώσεις και 39590 θάνατοι για το 2014.<sup>125,294</sup> Για το CC, τα αντίστοιχα προβλεπόμενα ποσοστά νέων περιπτώσεων/θανάτων στις ΗΠΑ για το 2014 ανέρχονται στα 33190/23000 για την ενδοηπατική νόσο και στα 10650/ 3630 για την εξωηπατική νόσο.<sup>12,295-297</sup> Τα παραπάνω καθιστούν την πρόωμη διάγνωση μείζονος σημασίας για τη βελτίωση της πρόγνωσης. Οι βιοδείκτες (στον ορό ή σε άλλα βιολογικά υλικά) αποτελούν πεδίο εντατικής έρευνας μέσω πολυάριθμων κλινικών μελετών. Η προγνωστική όσο και η προγνωστική τους αξία είναι υπό μελέτη με την ελπίδα να αναγνωριστούν εγκαίρως οι ασθενείς με καρκίνο αλλά και να είναι πιο αποτελεσματική η χορηγηθείσα θεραπεία.<sup>298,299</sup>

Το CEA είναι μία υψηλής γλυκοζυλίωσης γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στην κυτταρική επιφάνεια. Χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική για περαιτέρω από 20 χρόνια με αυξημένες τιμές να ανευρίσκονται σε ασθενείς με κακοήθεια στα χοληφόρα και το πάγκρεας.<sup>300,301</sup> Το CA19-9 είναι ένα αντιγόνο ειδικό για το παχύ έντερο, αλλά επιπλέον συντίθεται στα επιθηλιακά κύτταρα του παγκρέατος και των χοληφόρων. Αυξημένες συγκεντρώσεις απαντώνται σε ασθενείς με κακοήθεια στα χοληφόρα και το πάγκρεας, καθώς, επίσης, και στους ασθενείς με χολόσταση λόγω καλοήθους απόφραξης των χοληφόρων (με τις τιμές του να επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά την άρση της απόφραξης).<sup>302-304</sup>

Το CA125 εκφράζεται στο επιθήλιο των καρκινικών ωοθηκών, αλλά αυξάνεται σε ασθενείς με CC και καρκίνο του παγκρέατος καθώς και σε αρκετές χολαγγειοπάθειες.<sup>295,297</sup> Σε αντίθεση με το CA19-9, η συγκέντρωσή του δεν επηρεάζεται τόσο εύκολα στους ασθενείς με

καλοήθη απόφραξη των χοληφόρων.<sup>164</sup> Το CA72-4 αυξάνεται στους ασθενείς με γαστρικό καρκίνο καθώς και σε άλλες κακοήθειες του πεπτικού, όπως το CC και ο καρκίνος του παγκρέατος.<sup>305,306</sup> Το CA242, αν και σχετίζεται, δεν είναι παρόμοιο με το CA19-9. Αυξημένες συγκεντρώσεις του CA242 ανευρίσκονται σε ασθενείς με κακοήθεια των χοληφόρων, του παγκρέατος καθώς και σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο. Η χολόσταση φαίνεται, επίσης, να επηρεάζει τη συγκέντρωσή του.<sup>307,308</sup>

Η ανίχνευση υψηλών επιπέδων των καρκινικών δεικτών σε πειραματικά μοντέλα και ασθενείς που χαρακτηρίζονται από ένα ανοσοφλεγμονώδες υπόβαθρο οδήγησε την ερευνητική κοινότητα να θεωρήσει τους καρκινικούς δείκτες ως έναν παράγοντα που δυνητικά μπορεί να παρέχει διαγνωστικές, προγνωστικές, προβλεπτικές ή θεραπευτικές πληροφορίες για μία συγκεκριμένη νόσο. Η πρόκληση είναι πάντοτε τόσο η πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπιση των πρόδρομων αυτών βλαβών, όσο και η εμπόδιση της εξέλιξης τους σε διηθητική νόσο.

Σκοπός της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής είναι ο καθορισμός τιμών αποκοπής και η μελέτη της χρησιμότητας των συγκεντρώσεων των καρκινικών δεικτών CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 και CA242 στον ορό τη χολή και το παγκρεατικό υγρό είτε μόνοι τους είτε σε συνδυασμό για την διάκριση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους νόσου των χοληφόρων και του παγκρέατος.

Αναλυτικότερα:

- Αναγνώριση και ανάλυση των καρκινικών δεικτών από διαφορετικές εστίες (ορός, χολικό υγρό, παγκρεατικό υγρό)
- Ανάλυση και αξιολόγηση της διαγνωστικής αξίας των καρκινικών δεικτών στον ορό τη χολή και στο παγκρεατικό υγρό
- Ανάλυση και αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας των καρκινικών δεικτών στον ορό τη χολή και στο παγκρεατικό υγρό

- Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της ‘στρατηγικής συνδυασμού’ των δεικτών νεοπλασίας στην διαφορική διάγνωση των παγκρεατοχολικών νεοπλασιών σε μία προσπάθεια βελτίωσης της διαγνωστικής ακρίβειά τους και διάκρισης μεταξύ κακοήθους και καλοήθους νόσου.
- Ανάπτυξη ολοκληρωμένου μεθοδολογικού πλαισίου για την αξιολόγηση της απόδοσης των δεικτών νεοπλασίας.





## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

---

Μεταξύ Μαρτίου 2010 και Μαΐου 2013, 95 ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο ή ιστορικό πρόσφατης απόφραξης των χοληφόρων, στους οποίους διενεργήθηκε ERCP στην κλινική μας, εισήχθησαν στη μελέτη. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ηλικία (<18 ετών), προηγούμενη ERCP και τοποθέτηση ενδοπρόσθεσης, ενεργός ηπατική νόσος, ιστορικό προηγούμενης ΧΜΘ ή καρκίνου υπό αγωγή στο παρελθόν. Η ένδειξη για τη διενέργεια ERCP για τους ασθενείς με κακοήθεια ήταν η τοπικά προχωρημένη νόσος, ο υψηλός κίνδυνος για χειρουργείο ή η καθυστερημένη χειρουργική αντιμετώπιση. Οι ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις, επίσης, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Στη μελέτη περιλήφθηκαν 45 άνδρες και 50 γυναίκες με διάμεση ηλικία 69 ετών (εύρος: 29-91) για τους άνδρες και 74 ετών (εύρος: 31-93) για τις γυναίκες.

Κατά τη διάρκεια της ERCP, δείγματα χολής και παγκρεατικού υγρού ελήφθησαν μέσω καθετήρα ERCP, για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων των καρκινικών δεικτών CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 και CA242.<sup>164,306</sup> Δείγματα ορού ελήφθησαν πριν τη διενέργεια της ERCP για τη μέτρηση των ίδιων παραγόντων.<sup>305</sup>

Τα επίπεδα των CEA, CA19-9 και CA125 στον ορό μετρήθηκαν μέσω της Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (Abbott Architect i2000sr System). Τα επίπεδα του CA242 στον ορό μετρήθηκαν μέσω της CanAg CA242 Enzyme Immunometric Assay (Fujirebio Diagnostics AB, Sweden). Τα επίπεδα του CA72-4 στον ορό μετρήθηκαν μέσω της TM-CA72-4 ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany). Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς στον ορό ήταν: CEA  $\leq 5$  ng/ml, CA19-9  $\leq 37$  U/ml, CA125  $\leq 35$  U/ml, CA72-4  $\leq 6$  U/ml και CA242  $\leq 20$  U/ml. Τα επίπεδα των προαναφερθέντων δεικτών στη χολή και το παγκρεατικό υγρό μετρήθηκαν με την ίδια μεθοδολογία όπως και για τον ορό.

Το παθολογικό υπόβαθρο αξιολογήθηκε μέσω US, CT, MRI-MRCP, (Πίνακας 7). κυτταρολογίας (brush cytology) ή δειγμάτων βιοψίας κατά τη διάρκεια της ERCP ή της χειρουργικής αντιμετώπισης.<sup>309,310</sup>

Οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν μέσω του Mann-Whitney U test. Οι διχοτομημένες μεταβλητές ελέγχθηκαν μέσω του τεστ chi-square. Όλες οι τιμές p βασίστηκαν σε τεστ διπλής κατεύθυνσης (two-tailed) tests. Ως στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε τιμή του  $p < 0,05$ . Η διαγνωστική αξία των καρκινικών δεικτών ελέγχθηκε μέσω της ευαισθησίας, της ειδικότητας, του θετικού λόγου πιθανοφανειών (positive likelihood ratio, PLR), του αρνητικού λόγου πιθανοφανειών (negative likelihood ratio, NLR), της PPV (Θετικής προγνωστικής αξίας), της NPV (Αρνητικής προγνωστικής αξίας) ενώ ελέγχθηκε και η Διαγνωστική ακρίβεια. Στην περίπτωση των καρκινικών δεικτών στη χολή και το παγκρεατικό υγρό, κάναμε ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δείκτη (receiver operating characteristic, ROC) υπολογίζοντας την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC), το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI) και την τιμή αποκοπής (cut-off value) που μεγιστοποίησε το άθροισμα της ευαισθησίας και της ειδικότητας. Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση του λογισμικού στατιστικής SPSS (έκδοση 17.0) (SPSS Inc., Chicago, IL, United States).

Η μελέτη μας είχε εγκριθεί από την Επιτροπή Ηθικής του νοσοκομείου και διενεργήθηκε τηρώντας αυστηρά τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (Helsinki Declaration). Όλοι οι ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη είχαν υπογράψει έντυπο συναίνεσης κατόπιν ενημέρωσης (informed consent).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πενήντα ένα ασθενείς (54%) είχαν χοληδοχολιθίαση, 22 (23%) καρκίνο του παγκρέατος, 17 (18%) CC, ενώ 5 (5%) είχαν καρκίνο στο φύμα του Vater. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: η 1<sup>η</sup> ομάδα περιελάμβανε ασθενείς με κακοήγη νόσο και η 2<sup>η</sup> ομάδα περιελάμβανε ασθενείς με καλοήγη νόσο. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών απεικονίζονται στον (Πίνακα 6) (φύλο, ηλικία, χολερυθρίνη) ενώ στον (Πίνακα 7) παρουσιάζεται ο αριθμός των ασθενών με θετικά απεικονιστικά ευρήματα.

**Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά των ασθενών.**

	<u>1<sup>η</sup> ομάδα</u>	<u>2<sup>η</sup> ομάδα</u>	
	<b>Κακοήθης νόσος (n=44)</b>	<b>Καλοήθης νόσος (n=51)</b>	<b>p</b>
Φύλο(άνδρες/γυναίκες)	23/21	22/29	0.37 <sup>a</sup>
Ηλικία (έτη)	74 (44–86)	70 (29–93)	0.09 <sup>b</sup>
Χολερυθρίνη ορού(mg/dl)	10,8 (0,50–28,8)	1,3 (0,37 –17)	<0.001 <sup>b</sup>

Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσες (εύρος), <sup>a</sup> τεστ chi-square, <sup>b</sup> Mann-Whitney U test

**Πίνακας 7. Απεικονιστικός έλεγχος <sup>a</sup>**

<b>1η ομάδα</b> Κακοήθης νόσος (n=44)	<b>2η ομάδα</b> Καλοήθης νόσος (n=51)
U/S = 27 (61,4)	U/S = 46 (90,2)
CT = 29 (65,9)	CT = 15 (29,4)
MRI/MRCP = 26 (59,1)	MRI/MRCP = 20 (39,2)

<sup>a</sup> Απεικονιστικές εξετάσεις που διενεργήθηκαν κατ'ελάχιστο για την αξιολόγηση της διάγνωσης.  
Οι τιμές εκφράζονται ως n (%).

Οι διάμεσες τιμές των CEA, CA19-9, CA125, CA72-4, CA242 στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με κακοήθη νόσο έναντι των ασθενών με καλοήθη νόσο (Πίνακας 8). Οι δείκτες CA19-9 και CA242 ανέδειξαν την καλύτερη τιμή p (<0,001). Η διαγνωστική αξία των καρκινικών δεικτών στον ορό στους ασθενείς με καρκίνο απεικονίζεται στον (Πίνακα 9). Το CA242 και το CA19-9 είχαν τη μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια με 76,8% και 73,7%, αντίστοιχα.

**Πίνακας 8. Σύγκριση των καρκινικών δεικτών στον ορό.**

Δείκτης	Ασθενείς με κακοήθη νόσο (n=44)	Ασθενείς με καλοήθη νόσο (n=51)	p <sup>a</sup>
<b>CEA</b>	3,74 (0 -110)	2,09 (0,6 -35)	<b>0.02</b>
<b>CA19-9</b>	240,53 (0 -12,000)	22,01 (0,5 -9526)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CA125</b>	17,90 (2 -438)	12,85 (1 -150)	<b>0,03</b>
<b>CA72-4</b>	1,19 (0,8 -162)	0,80 (0,8 -2)	<b>0,001</b>
<b>CA242</b>	30,20 (0,4 -136 )	4,50 (0 -119)	<b>&lt;0,001</b>

Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσες (εύρος), <sup>a</sup> Mann-Whitney U test

**Πίνακας 9. Διαγνωστική αξία των καρκινικών δεικτών στον ορό.**

Δείκτης	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	PLR	NL R	Διαγνωστική ακρίβεια (%)
<b>CEA</b>	25,0	92,2	73,3	58,8	3,20	0,81	61,0
<b>CA19-9</b>	75,0	72,5	70,2	77,1	2,72	0,35	73,7
<b>CA125</b>	31,8	88,2	70,0	60,0	2,69	0,77	62,1
<b>CA72-4</b>	9,1	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	56,0	NA	0,91	57,9
<b>CA242</b>	63,6	88,2	82,4	73,8	5,39	0,42	76,8

PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, PLR: θετικός λόγος πιθανοφανειών, NLR: αρνητικός λόγος πιθανοφανειών, NA: μη εφαρμόσιμο

Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς στον ορό ήταν: CEA ≤ 5ng/ml, CA19-9 ≤ 37 U/ml, CA125 ≤ 35 U/ml, CA72-4 ≤ 6 U/ml και CA242 ≤ 20 U/ml.

Οι διάμεσες τιμές των CA125 και CA72-4 στη χολή ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με καρκίνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με καλοήγη νόσο (Πίνακας 10).

Η υπολογιζόμενη AUC και οι τιμές αποκοπής διάκρισης μεταξύ κακοήθους και καλοήθους νόσου συνοψίζονται στον (Πίνακα 11) και το (Σχήμα 3). Οι καλύτερες τιμές αποκοπής ήταν 63,2 ng/ml για το CEA, 272,8 IU/ml για το CA19-9, 11,6 IU/ml για το CA125, 19,8 IU/ml για το CA72-4 και 1407,1 IU/ml για το CA242.

Η διαγνωστική αξία των καρκινικών δεικτών στη χολή χρησιμοποιώντας τις παραπάνω τιμές αποκοπής συνοψίζονται στον (Πίνακα 12). Οι δείκτες CA125, CEA και CA72-4 είχαν την καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια (69%, 65% και 65%, αντίστοιχα).

**Πίνακας 10. Σύγκριση των καρκινικών δεικτών στη χολή.**

Δείκτης	Ασθενείς με κακοήγη νόσο (n=44)	Ασθενείς με καλοήγη νόσο (n=51)	p <sup>a</sup>
<b>CEA</b>	29,2 (1 -6450)	27,3 (1,4 -352)	0,1
<b>CA19-9</b>	12000 (7 -12000)	12000 (10 -12000)	0,76
<b>CA125</b>	26,2 (1 -215)	7,7 (1 -59)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CA72-4</b>	22,5 (0,8 -200)	13,6 (0,8 -144)	<b>0,012</b>
<b>CA242</b>	1136,3 (16 -2000)	1114,7 (21 -2000)	0,92

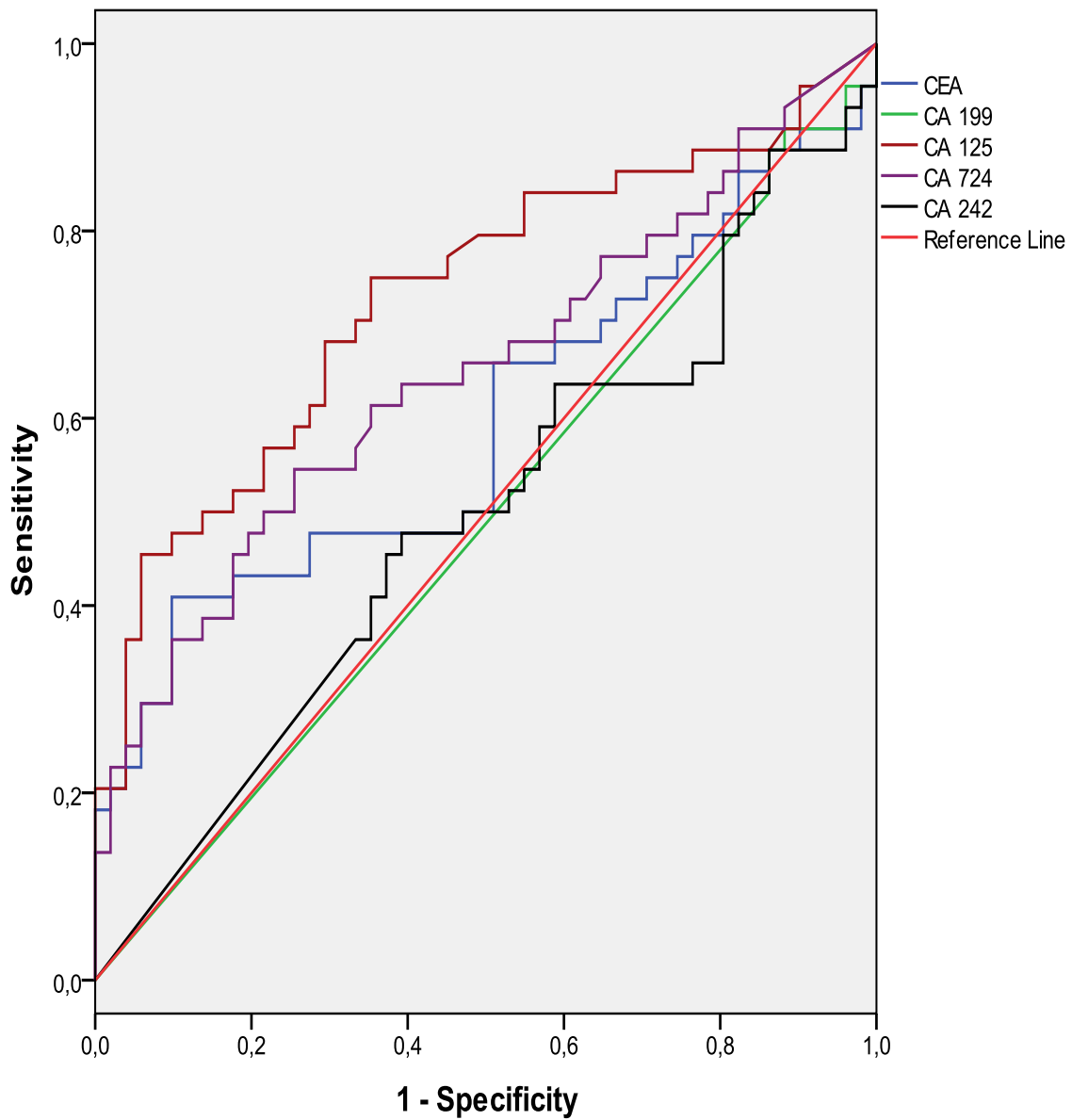
Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσες (εύρος), <sup>a</sup> Mann-Whitney U test

**Πίνακας 11. Η AUC και οι τιμές αποκοπής των καρκινικών δεικτών στη χολή .**

Δείκτης	AUC (%), (95% CI)	Καλύτερη τιμή αποκοπής
<b>CEA</b>	59,6 (47,8 - 71,5)	63,2 ng/ml
<b>CA19-9</b>	48,9 (37,2 - 60,6)	272,8 IU/ml
<b>CA125</b>	73,1 (62,6 - 83,5)	11,6 IU/ml
<b>CA72-4</b>	65,0 (53,7 -76,3)	19,8 IU/ml
<b>CA242</b>	49,4 (37,6 - 61,3)	1407,1 IU/ml

**Σχήμα 3. Οι καμπύλες ROC των καρκινικών δεικτών στη χολή.**

Η ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δείκτη (receiver operating characteristic, ROC) αποτυπώνουν την διαγνωστική ακρίβεια των καρκινικών αντιγόνων (CA) CA19-9, CA125, CA72-4, CA242 καθώς και του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA).



Sensitivity: ευαισθησία,  
Specificity: ειδικότητα,  
Reference line: γραμμή αναφοράς

Πίνακας 12. Η διαγνωστική αξία των καρκινικών δεικτών στη χολή.

Δείκτης	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	PLR	NLR	Διαγνωστική ακρίβεια (%)
<b>CEA</b>	40,9	86,3	72,0	62,9	2,99	0,68	65,3
<b>CA19-9</b>	90,9	11,8	47,1	60,0	1,03	0,77	48,4
<b>CA125</b>	75,0	64,7	64,7	75,0	2,12	0,39	69,5
<b>CA72-4</b>	54,5	74,5	64,9	65,5	2,14	0,61	65,3
<b>CA242</b>	47,7	60,8	51,2	57,4	1,22	0,86	54,7

PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, PLR: θετικός λόγος πιθανοφανειών, NLR: αρνητικός λόγος πιθανοφανειών

Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς στη χολή ήταν: CEA  $\leq$  63,2 ng/mL, CA199  $\leq$  272,8 U/mL, CA125  $\leq$  11,6 U/mL, CA72-4  $\leq$  19,8 U/mL και CA242  $\leq$  1407,1 U/mL

Καθώς οι καρκινικοί δείκτες στον ορό και τη χολή δεν χαρακτηρίζονται από την απαιτούμενη διαγνωστική αξία για να διακρίνουν τους ασθενείς με καλοήγη από τους ασθενείς με κακοήγη νόσο του παγκρέατος και των χοληφόρων, μετρήσαμε τις τιμές των προαναφερθέντων δεικτών (CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 και CA242) και στο παγκρεατικό υγρό προσπαθώντας να ανιχνεύσουμε τη διαγνωστική τους αξία.

Αν και ο αριθμός των ασθενών είναι ιδιαίτερα μικρός (άρα και επισφαλής για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων), τα πρόδρομα αποτελέσματα της μελέτης μας περιγράφονται παρακάτω (Πίνακες 13, 14 και 15).

Στον (Πίνακα 13) συγκρίνονται οι καρκινικοί δείκτες στο παγκρεατικό υγρό στους ασθενείς με κακοήγη και καλοήγη νόσο. Οι διάμεσες τιμές των CEA και του CA125 στο παγκρεατικό υγρό ήταν στατιστικά υψηλότερες στους ασθενείς με κακοήγη νόσο έναντι των ασθενών με

καλοήθη νόσο. Η υπολογιζόμενη AUC και οι τιμές αποκοπής διάκρισης μεταξύ κακοήθους και καλοήθους νόσου συνοψίζονται στον (Πίνακα 15) και το (Σχήμα 4). Οι καλύτερες τιμές αποκοπής ήταν 41,3 ng/ml για το CEA, 931 IU/ml για το CA19-9, 13 IU/ml για το CA125, 6,1 IU/ml για το CA72-4 και 169 IU/ml για το CA242.

Η διαγνωστική αξία των καρκινικών δεικτών στο παγκρεατικό υγρό χρησιμοποιώντας τις παραπάνω τιμές αποκοπής συνοψίζονται στον (Πίνακα 14). Οι δείκτες CEA, CA72-4 και CA125, είχαν την καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια (86,2%, 75,9% και 69%, αντίστοιχα).

**Πίνακας 13. Σύγκριση των καρκινικών δεικτών στο παγκρεατικό υγρό.**

Δείκτης	Ασθενείς με κακοήθη νόσο (n=11)	Ασθενείς με καλοήθη νόσο (n=18)	p <sup>a</sup>
<b>CEA</b>	112.80 (1.68-1500.00)	3.84 (0.74-146.98)	<b>0.005</b>
<b>CA19-9</b>	1200 (5.51-1500.00)	443.67 (2.00-1200.00)	0.11
<b>CA125</b>	134.77 (7.50-588.20)	11.40 (2.60-80.80)	<b>0.004</b>
<b>CA72-4</b>	17.70 (0.80-71.85)	2.38 (0.80-153.60)	0.06
<b>CA242</b>	289.00 (1.00-750.00)	52.80 (1.00-750.00)	0.37

Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεσες (εύρος),

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test

Η διαγνωστική αξία των καρκινικών δεικτών στο παγκρεατικό υγρό των ασθενών με κακοήθεια απεικονίζονται στον Πίνακα 14.



**Πίνακας 14. Η διαγνωστική αξία των καρκινικών δεικτών στο παγκρεατικό υγρό**

Δείκτης	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	PLR	NLR	Διαγνωστική ακρίβεια (%)
<b>CEA</b>	72.3	94.4	88.9	85.0	42.82	0.29	86.2
<b>CA19-9</b>	72.7	61.1	53.3	78.6	1.87	0.45	65.5
<b>CA125</b>	90.9	55.6	55.6	90.9	2.05	0.16	69.0
<b>CA72-4</b>	72.7	77.8	66.7	82.4	3.27	0.35	75.9
<b>CA242</b>	81.8	61.1	56.3	84.6	2.10	0.30	69.0

PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, PLR: θετικός λόγος πιθανοφανείων, NLR: αρνητικός λόγος πιθανοφανείων, AUC: επιφάνεια κάτω από την καμπύλη, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

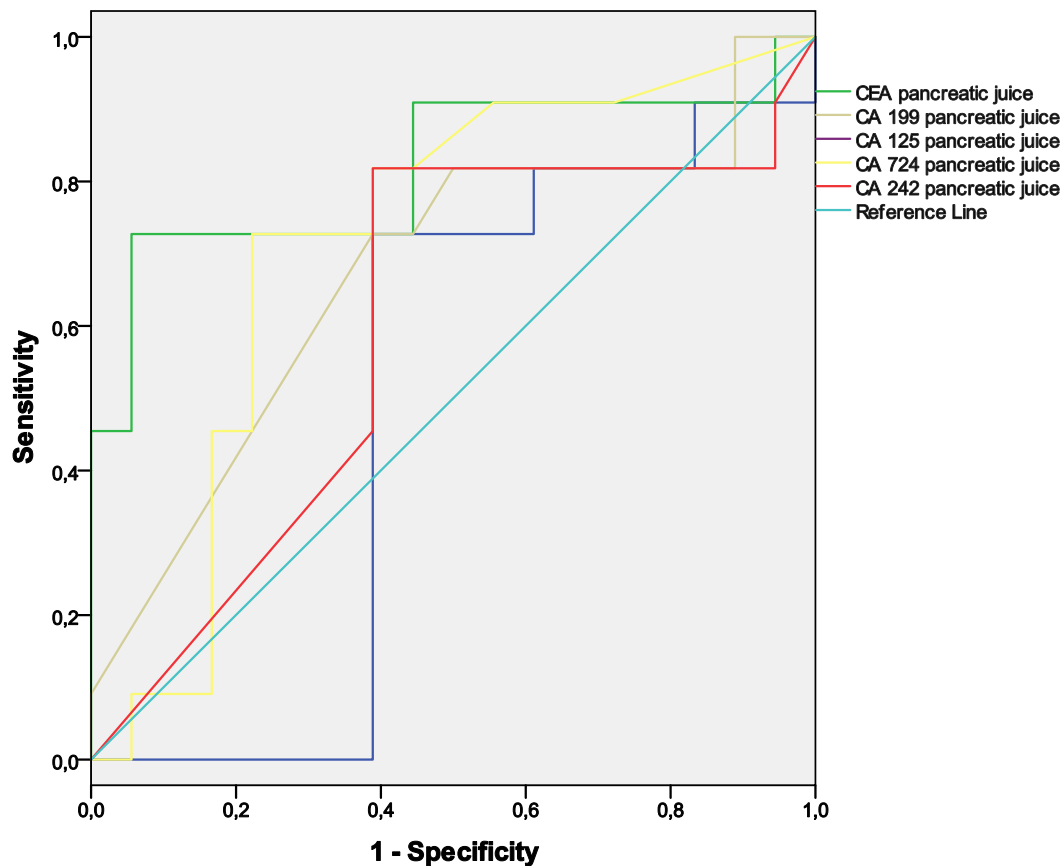
**Πίνακας 15. Η AUC και οι τιμές αποκοπής των καρκινικών δεικτών στο παγκρεατικό υγρό**

Δείκτης	AUC (%), (95% CI)	Καλύτερη τιμή αποκοπής
<b>CEA</b>	81.8 (63.1 - 100.0)	41,3 ng/ml
<b>CA19-9</b>	67.2 (45.9 - 88.4)	931 IU/ml
<b>CA125</b>	82.3 (65.8 - 98.8)	13 IU/ml
<b>CA72-4</b>	71.5 (51.7 - 91.2)	6,1 IU/ml
<b>CA242</b>	59.6 (37.3 - 81.9)	169 IU/ml

Οι καμπύλες ROC των καρκινικών δεικτών στο παγκρεατικό υγρό στους ασθενείς με κακοήθεια απεικονίζονται στο Σχήμα 4.

#### Σχήμα 4. Οι καμπύλες ROC των καρκινικών δεικτών στο παγκρεατικό υγρό.

Η ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δείκτη (receiver operating characteristic, ROC) αποτυπώνουν την διαγνωστική ακρίβεια των καρκινικών αντιγόνων CA19-9, CA125, CA72-4, CA242 καθώς και του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA).



Sensitivity: ευαισθησία, specificity: ειδικότητα, reference line: γραμμή αναφοράς

Σε μία προσπάθεια να αυξήσουμε τη διαγνωστική αξία των καρκινικών δεικτών, συνδυάσαμε βάσει των αναφερομένων αποτελεσμάτων τους καλύτερους καρκινικούς δείκτες (CA242, CA19-9 στον ορό και CA125, CA72-4 στη χολή) καθώς και τα επίπεδα της χολερυθρίνης στον ορό. Η ανίχνευση οποιοδήποτε 3 από τους 5 δείκτες είχε τη μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια (81,1%) (Πίνακας 16), ενώ στον (πίνακα 17) αποτυπώνεται η θετική και αρνητική προγνωστική αξία του συνδυασμού των βιοδεικτών στον ορό και τη χολή.

**Πίνακας 16. Η διαγνωστική αξία του συνδυασμού των βιοδεικτών στον ορό και τη χολή.**

Αριθμός θετικών δεικτών	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PLR	NLR	Διαγνωστική ακρίβεια (%)
1 δείκτης	100.0	25.5	1.34	NA	60.0
2 δείκτες	95.5	51.0	1.95	0.09	71.6
<b>3 δείκτες</b>	<b>81.8</b>	<b>80.4</b>	<b>4.17</b>	<b>0.23</b>	<b>81.1</b>
4 δείκτες	61.4	92.2	7.87	0.42	77.9
5 δείκτες	22.7	98.0	11.4	0.79	63.2

PLR: θετικός λόγος πιθανοφανειών, NLR: αρνητικός λόγος πιθανοφανειών,  
NA: μη εφαρμόσιμο

Οι 5 καλύτεροι δείκτες (σύμφωνα με τη διαγνωστική τους ακρίβεια) που χρησιμοποιήθηκαν είναι: CA242 ορού, CA19-9 ορού, CA125 χολής, CA72-4 χολής, ολική χολερυθρίνη ορού.

**Πίνακας 17. Η θετική και αρνητική προγνωστική αξία του συνδυασμού των βιοδεικτών στον ορό και τη χολή.**

Αριθμός θετικών δεικτών	PPV (%)	NPV (%)
1 δείκτης	53.7	100.0
2 δείκτες	62.7	92.9
<b>3 δείκτες</b>	<b>78.3</b>	<b>83.7</b>
4 δείκτες	87.1	73.4
5 δείκτες	90.9	59.5

PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

---

Ως καρκινικός βιοδείκτης ορίζεται κάθε βιολογικός δείκτης που ανιχνεύεται σε οποιοδήποτε βιολογικό υγρό και ο οποίος παρέχει διαγνωστικές, προγνωστικές, προβλεπτικές ή θεραπευτικές πληροφορίες για μία συγκεκριμένη νόσο.<sup>299</sup> Ένας καλός βιοδείκτης θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από υψηλή διαγνωστική αξία (ευαισθησία, ειδικότητα, PPV, NPV) και ακρίβεια. Αρκετοί καρκινικοί δείκτες έχουν αναγνωρισθεί σε δείγματα ιστών, στη χολή και στον ορό σε ασθενείς με νόσους των χοληφόρων και του παγκρέατος. Η αβεβαιότητα, όμως, σχετικά με τη συνολική ακρίβεια των δεικτών αυτών περιορίζει τη χρησιμοποίησή τους στην έγκαιρη διάγνωση. Παρ' όλα αυτά, μπορεί να είναι χρήσιμοι σε συνδυασμό με άλλες διαγνωστικές προσεγγίσεις για τη διαφορική διάγνωση και τη διάκριση της καλοήθους από την κακοήθη νόσο, ενώ μπορεί να έχουν κάποια αξία στην παρακολούθηση της προόδου της νόσου (π.χ. το CA19-9 μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην επιλογή της θεραπείας καθώς και στην παρακολούθηση, ενώ μπορεί να έχει και προγνωστική αξία σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος χωρίς χολόσταση).<sup>295,297,301,303,311,312</sup>

Στην πρόδρομη μελέτη μας, μετρήσαμε τις συγκεντρώσεις καρκινικών δεικτών στον ορό τη χολή και το παγκρεατικό υγρό ασθενών με παθήσεις των χοληφόρων και του παγκρέατος (κακοήθεις ή καλοήθεις), προσπαθώντας να αναδείξουμε τη διαγνωστική τους αξία καθώς και την ικανότητα να διακρίνουν τους ασθενείς με κακοήθεια ή όχι.

Οι συγκεντρώσεις στον ορό και των 5 καρκινικών δεικτών ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με κακοήθεια. Επιπλέον, το CA19-9 και το CA242 ανέδειξαν τιμές  $p \leq 0,001$  (Πίνακας 8). Σε ό,τι αφορά στη διαγνωστική τους αξία, τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι το CA242 και το CA19-9 είχαν την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια (76,8% και 73,7%, αντίστοιχα), (Πίνακας 9) επιβεβαιώνοντας παλαιότερες αναφορές.<sup>313-315</sup>

Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει ότι η ευαισθησία του CEA ανέρχεται σε ποσοστά μεταξύ 25-54% και η ειδικότητα μεταξύ 78-81% σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος.<sup>316</sup> Στη μελέτη μας, η ευαισθησία ήταν, επίσης, χαμηλή (25%). Η μη αποδεκτή αυτή χαμηλή ευαισθησία έχει περιορίσει το ρόλο του στην κλινική πρακτική με αποτέλεσμα να έχει αντικατασταθεί από άλλους βιοδείκτες. Οι δύο ευρύτατα χρησιμοποιημένοι δείκτες στον ορό για χολαγγειοκαρκίνωμα είναι το αντιγόνο (CA19-9) των υδατανθράκων και το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA). Ένα μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας είναι αφιερωμένο στη σχέση μεταξύ αυτών των δεικτών και του χολαγγειοκαρκινώματος στους ασθενείς με Πρωτοπαθή Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα. Το CA 19-9 είναι ένα αντίσωμα που απευθύνεται στις κυκλοφορούσες γλυκοπρωτείνες που είναι καλυμμένες με αντιγόνα ομάδας αίματος. Το επίπεδο εξαρτάται από το φαινότυπο του Lewis και επομένως είναι μη ανιχνεύσιμο σε περίπου 7% του πληθυσμού<sup>327</sup>. Τα επίπεδα CA 19-9 μπορούν να είναι ανεβασμένα όχι μόνο σε άλλες κακοήθειες (ωοθήκη, στομάχι, πάγκρεας, και κόλο) αλλά και σε οποιοδήποτε κατάσταση που οδηγεί σε διάταση των χοληφόρων ή φλεγμονή (καλοήθης στένωση, χολαγγειίτιδα, και χολόσταση).

Το CA19-9 είναι ο πιο συχνά μετρήσιμος καρκινικός δείκτης στον ορό που χρησιμοποιείται στους ασθενείς με καρκίνο του πεπτικού. Παρ' όλα αυτά, η ευαισθησία (70-90%) και η ειδικότητά του (68-91%) ποικίλλουν όταν ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται για τη διάκριση των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος από τους ασθενείς με χρόνια ή υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι το CA19-9 έχει ευαισθησία από 53-79% και ειδικότητα από 81-99% για τη διάκριση ασθενών με CC.<sup>317-321</sup> Στη μελέτη μας, το CA19-9 είχε 75% ευαισθησία, 72,5% ειδικότητα και 74% διαγνωστική ακρίβεια στη διαφοροδιάγνωση της κακοήθειας. Οι PLR και ο NLR, που αποτελούν και τους καλύτερους δείκτες αποκλεισμού κακοήθειας ή όχι, ήταν επίσης χαμηλοί. Επιπλέον, η συγκέντρωση του

CA19-9 αυξάνεται σε ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο λόγω καλοήθους απόφραξης των χοληφόρων (χοληδοχολιθίαση ή καλοήθεις στενώσεις των χοληφόρων), επιστρέφοντας σε φυσιολογικές τιμές μετά την παροχέτευση των χοληφόρων. Εάν παραμένει υψηλή ακόμα και μετά την άρση της απόφραξης, ο κίνδυνος κακοήθειας αυξάνεται.<sup>318,319,321</sup>

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του CA125 ήταν 32% και 88% αντίστοιχα, με το δείκτη στον ορό να χαρακτηρίζεται από χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος.<sup>322</sup> Τα αποτελέσματα της μελέτης μας απέτυχαν να επιβεβαιώσουν ότι το CA125 αποτελεί πιο ειδικό δείκτη από το CA19-9 για τη διάκριση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους νόσου.<sup>316</sup> Η συγκέντρωσή του αυξάνεται, επίσης, στους ασθενείς με κίρρωση, ηπατίτιδα, παγκρεατίτιδα και σε ασθενείς με ίκτερο.<sup>295,297</sup>

Στη μελέτη μας, (Πίνακας 9) η υψηλή ειδικότητα των CA72-4 και CA242 (100% και 88%, αντίστοιχα) αλλά η χαμηλή ευαισθησία τους (9% και 63%, αντίστοιχα) τα καθιστά μη αποδεκτά για τη διάγνωση νεοπλασίας. Το CA242 στον ορό, που σχετίζεται με τον CA19-9, χαρακτηρίζεται από ακόμα χαμηλότερη διαγνωστική αξία από το τελευταίο στη διάγνωση ασθενών με καρκίνο.<sup>307,308</sup> Πιο υποσχόμενα αποτελέσματα για το CA242 έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με καρκίνο της χοληδόχου κύστης.<sup>313,323</sup>

Όταν μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις των καρκινικών δεικτών στη χολή (Πίνακας 10), μόνο το CA125 και το CA72-4 αναγνωρίστηκαν ως πιθανοί δείκτες για τη διάκριση της κακοήθους από την καλοήθη νόσο. Οι συγκεντρώσεις των CA19-9 και CA242 στη χολή, και για τις 2 ομάδες των ασθενών, ήταν πολύ υψηλές (σημαντικά υψηλότερες από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις στον ορό), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Η απόφραξη των χοληφόρων ή η φλεγμονή φαίνεται να επάγει την καταστροφή του φραγμού του επιθηλίου των χοληφόρων και να αυξάνει τη διαπερατότητα μεταξύ των αγγείων και των χοληφόρων. Η αύξηση του CA19-9 στον ορό στους ασθενείς με ίκτερο μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της παλινδρόμησης της χολής (όπου και ανευρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις).<sup>173</sup> Το

CA125 στο χολικό υγρό είχε την καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια (Πίνακας 12), καθώς φαίνεται να μην επηρεάζεται σε τόσο μεγάλο βαθμό από την απόφραξη των χοληφόρων ή τη φλεγμονή.<sup>324</sup>

Σε ό,τι αφορά στη διαγνωστική αξία των υπό διερεύνηση καρκινικών δεικτών στη χολή (Πίνακας 12), τα αποτελέσματα της μελέτης μας ανέδειξαν σχετικά χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Το CA125 χαρακτηρίζεται από 69,5% διαγνωστική ακρίβεια, με το CEA και το CA72-4 να έχουν διαγνωστική ακρίβεια 65,3%. Από την άλλη, η υψηλή ευαισθησία (90,9%) του CA19-9 δε φαίνεται να συνοδεύεται από αντίστοιχα ποσοστά ειδικότητας (11,8%).

Τα επίπεδα του CEA στη χολή αυξάνονται σε ασθενείς με CC.<sup>325</sup> Αυξημένες συγκεντρώσεις του CEA εκκρίνονται στη χολή των ασθενών με περιπυλαία CCs και ενδοηπατικούς λίθους σε σχέση με τους ασθενείς με καλοήθεις στενώσεις των χοληφόρων.<sup>326</sup> Η μελέτη μας ανέδειξε ότι το CEA στη χολή, αν και χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ειδικότητα (86,3%) σε σχέση με προηγούμενες μελέτες (<70%),<sup>164</sup> δεν έχει αρκετά μεγάλη διαγνωστική αξία ώστε να χρησιμοποιηθεί ως αποκλειστικός βιοδείκτης για τη διάγνωση ασθενών με καρκίνο στα χοληφόρα και το πάγκρεας.

Επίσης τα αποτελέσματά μας επιβεβαίωσαν ότι το CA125 στη χολή δεν έχει την απαραίτητη διαγνωστική ακρίβεια ώστε να χρησιμοποιηθεί μόνο του στη διάγνωση της κακοήθειας του παγκρέατος και των χοληφόρων. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η συγκέντρωση του CA72-4 στη χολή έχει αναδείξει μόλις 41,3% ευαισθησία και 86,7% ειδικότητα στους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος και CC.<sup>306</sup> Η μελέτη μας ανέδειξε ακόμα μικρότερη ειδικότητα (74,5%) χωρίς σημαντική αύξηση της ευαισθησίας (54,5%).

Στα πλαίσια της επιστημονικής αναζήτησης, επεκτάθηκε περαιτέρω ο έλεγχος και διερευνήθηκαν και στο παγκρεατικό υγρό τα επίπεδα συγκέντρωσης των καρκινικών δεικτών. Βέβαια, αν και ο αριθμός των ασθενών των ομάδων ήταν μικρότερος (11 ασθενείς με κακοήθη νόσο στην 1<sup>η</sup> ομάδα και 18 ασθενείς με καλοήθη νόσο στη 2<sup>η</sup> ομάδα) κυρίως

λόγω τεχνικών δυσκολιών κατά την προσπάθεια λήψης του παγκρεατικού υγρού, τα αποτελέσματα αν και ενδεικτικά δεν διαφοροποιήθηκαν σε μεγάλο βαθμό από τα αντίστοιχα στην κατηγορία διερεύνησης των δεικτών στο χολικό υγρό.

Οι διάμεσες τιμές των CEA και CA125 στο παγκρεατικό υγρό ήταν στατιστικά υψηλότερες στους ασθενείς με κακοήγη νόσο έναντι των ασθενών με καλοήγη νόσο (Πίνακας 13). Σε ό,τι αφορά στη διαγνωστική αξία των υπό διερεύνηση καρκινικών δεικτών στη παγκρεατικό υγρό, η ευαισθησία του CEA και του CA125 ήταν 72,3% και 90,9% ενώ η ειδικότητα ήταν 94,4% και 55,6% αντίστοιχα. Όσον αφορά την διαγνωστική ακρίβεια του CEA και του CA125 καταγράφησαν ποσοστά της τάξης του 86,2% και 69% αντίστοιχα (Πίνακας 14). Παρόμοια αποτελέσματα για την ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια του CEA καταγράφονται στη βιβλιογραφία<sup>328-331</sup> που συνάδουν με τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Παρά τις αναφορές<sup>331,332</sup> για αυξημένες συγκεντρώσεις του CA19-9 στο παγκρεατικό υγρό και την χρησιμοποίησή του σε συνδυασμό είτε με άλλους βιοδείκτες είτε και με κυτταρολογική ανάλυση, για τον διαχωρισμό των κακοηθειών του παγκρέατος από τις καλοήθεις καταστάσεις, τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν ανάδειξαν αντίστοιχη επιβεβαίωση (Ευαισθησία 72,7% και ειδικότητα 61,1%). Το CA72-4 έχει ερευνηθεί ως πρώιμος δείκτης νεοπλασίας στο υγρό των παγκρεατικών κύστεων με αμφίρροπα αποτελέσματα.<sup>333,334</sup>

Το CA242 δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στο παγκρεατικό υγρό ως πρώιμος δείκτης διαχωρισμού των νεοπλασιών από τις καλοήθεις καταστάσεις. Υπάρχουν όμως αναφορές για την χρησιμότητά του στη νεοπλασία της χοληδόχου κύστης, είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με άλλους βιοδείκτες, από μετρήσεις δειγμάτων από το περιεχόμενο της χοληδόχου κύστης<sup>306</sup>. Στη μελέτη μας, οι διάμεσες τιμές των CA72-4 και CA242 στο παγκρεατικό υγρό δεν ήταν στατιστικά σημαντικές στους ασθενείς με κακοήγη νόσο έναντι των ασθενών με καλοήγη νόσο (Πίνακας 13). Σε ό,τι αφορά στη διαγνωστική αξία των CA72-4 και CA242 η



ευαισθησία ήταν 72,7% και 81,2% αντίστοιχα και η ειδικότητα 77,8% και 61,1% αντίστοιχα. Η δε διαγνωστική ακρίβεια των CA72-4 και CA242 ήταν της τάξης του 75,9% και 69% αντίστοιχα. Αν και ο αριθμός των ασθενών είναι ιδιαίτερα μικρός (άρα και επισφαλής για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων), μόνο το CEA είχε την καλύτερη διαγνωστική αξία μεταξύ των μελετούμενων βιοδεικτών.

Συνδυασμοί των καρκινικών δεικτών στον ορό και τη χολή έχουν περιγραφεί σε μία προσπάθεια βελτίωσης της διαγνωστικής ακρίβειά τους.<sup>164,313</sup> Η πλέον πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι η διαγνωστική ακρίβεια ήταν υψηλότερη με το συνδυασμό των CEA, CA19-9, CA242 και CA125 στον ορό (69,2%).<sup>313</sup> Τα αποτελέσματά μας ανέδειξαν ότι ο συνδυασμός 4 καρκινικών δεικτών (CA19-9, CA242 στον ορό και CA125, CA72-4 στη χολή) σε συνδυασμό με τα επίπεδα της ολικής χολερυθρίνης στον ορό είχε τη μεγαλύτερη διαγνωστική αξία για τη διάγνωση της κακοήθους νόσου όταν 3 από τους 5 δείκτες υπερέβαιναν τις τιμές αποκοπής (Πίνακας 16). Παρ' όλα αυτά, αν και υπήρξε βελτίωση των αποτελεσμάτων, η ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια υπολείπονται αρκετά (81%, 80% και 81%, αντίστοιχα) από το να χαρακτηριστούν ιδανικές.

Υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη μελέτη μας. Αρχικά, όλοι οι ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, χολαγγειοκαρκίνωμα και καρκίνο του φύματος Vater συμπεριλήφθησαν στην ίδια ομάδα. Το κύριο χαρακτηριστικό των ασθενών με κακοήθεια ήταν ο ανώδυνος ίκτερος. Ο αριθμός των ασθενών δεν ήταν αρκετά μεγάλος ώστε να επιτραπεί η ανάλυση των αποτελεσμάτων ανά τύπο κακοήθειας. Στην ομάδα με καλοήγη νόσο δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Mirizzi ή άλλα αίτια καλοήθους απόφραξης των χοληφόρων αλλά ασθενείς μόνο με χοληδοχολιθίαση. Αν και η διάγνωση της χοληδοχολιθίασης μπορεί να γίνει εύκολα μέσα από τον απεικονιστικό έλεγχο, στόχος της μελέτης μας ήταν να καθορίσουμε τιμές αποκοπής καρκινικών δεικτών για τη διάκριση ασθενών με κακοήγη απόφραξη των χοληφόρων .

Συμπερασματικά, οι καρκινικοί δείκτες στον ορό και τη χολή και το παγκρεατικό υγρό, όταν μελετώνται ξεχωριστά, δεν έχουν την απαιτούμενη διαγνωστική αξία για να διακρίνουν τους ασθενείς με καλοήγη από τους ασθενείς με κακοήγη νόσο του παγκρέατος και των χοληφόρων. Στις περιπτώσεις τέτοιων διαγνωστικών διλημμάτων, ο συνδυασμός δεικτών στον ορό και τη χολή μπορεί να αποβεί χρήσιμος. Απαιτούνται νέες τεχνολογίες για την ανακάλυψη πιο ευαίσθητων και πιο ειδικών καρκινικών δεικτών<sup>335-338</sup>. Σε γενικές γραμμές, ωστόσο, τα επιστημονικά δεδομένα είναι ενθαρρυντικά, αλλά όχι επαρκή, και ασφαλώς χρειάζονται περισσότερες μελέτες. Η ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης και οι τεχνικές ανάδειξης του πρωτεϊνικού προφίλ θα μπορέσουν στο μέλλον να αναδείξουν νέους βιοδείκτες με στόχο την έγκαιρη διάγνωση αλλά και την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος και των χοληφόρων.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

---

**Σκοπός:** Ο καθορισμός τιμών αποκοπής και η μελέτη της χρησιμότητας των συγκεντρώσεων των καρκινικών δεικτών CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 και CA242 στον ορό τη χολή και το παγκρεατικό υγρό είτε μόνοι τους είτε σε συνδυασμό για την διάκριση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους νόσου των χοληφόρων και του παγκρέατος.

**Μέθοδοι:** Συνολικά 95 ασθενείς (52,6% γυναίκες, n=50 και 47,4% άνδρες, n=45) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η 1<sup>η</sup> ομάδα αποτελούνται από ασθενείς με κακοήθη νόσο (n=44) ενώ η 2<sup>η</sup> ομάδα από ασθενείς με καλοήθη νόσο (n=51). Διενεργήθηκε ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειο-παγκρεατογραφία (ERCP) σε όλους τους ασθενείς. Η χολή και το παγκρεατικό υγρό συλλέχθηκε μέσω καθετήρα ERCP, κατά τη διάρκεια της ERCP, για τη μέτρηση των καρκινικών δεικτών CEA, CA19-9, CA125, CA242 και CA72-4. Δείγματα ορού ελήφθησαν πριν από την ERCP σε όλους τους ασθενείς για τη μέτρηση της ολικής χολερυθρίνης και των καρκινικών δεικτών CEA, CA19-9, CA125, CA242 και CA72-4. Η διαγνωστική αξία των καρκινικών δεικτών αξιολογήθηκε μέσω της ευαισθησίας, της ειδικότητας, του θετικού και αρνητικού λόγου πιθανοφανειών (PLR και NLR), της θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας (PPV και NPV) και της ακρίβειας. Στην περίπτωση των καρκινικών δεικτών στη χολή και το παγκρεατικό υγρό διενεργήσαμε ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δείκτη (ROC) υπολογίζοντας την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC), το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) και την τιμή αποκοπής που μεγιστοποίησε το άθροισμα της ευαισθησίας και της ειδικότητας.

**Αποτελέσματα:** Οι διάμεσες τιμές της ολικής χολερυθρίνης στον ορό, των CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 και CA242, οι διάμεσες τιμές των CA125 και CA72-4 στη χολή καθώς και οι διάμεσες τιμές των CEA και CA125 στο παγκρεατικό υγρό ήταν στατιστικά σημαντικά

υψηλότερες στους ασθενείς με κακοήθη νόσο έναντι των ασθενών με καλοήθη νόσο. Οι τιμές των CA242 και CA19-9 στον ορό είχαν την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια (76,8% και 73,7%, αντίστοιχα). Το CA125 στη χολή είχε 69,5% διαγνωστική ακρίβεια με το CEA και το CA72-4 να έχουν 65,3% (τιμές αποκοπής 11,6 IU/ml, 63,2 ng/ml και 19,8 IU/ml, αντίστοιχα). Το CEA και το CA125 στο παγκρεατικό υγρό είχαν 86,2% και 69% διαγνωστική ακρίβεια αντίστοιχα (τιμές αποκοπής 41,3 ng/ml και 13 IU/ml, αντίστοιχα).. Κανένας δείκτης στον ορό τη χολή ή το παγκρεατικό υγρό δεν ανέδειξε την απαιτούμενη ευαισθησία και ειδικότητα ώστε να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικός δείκτης από μόνος του. Ο συνδυασμός των οποιονδήποτε 3 από τους παρακάτω 5 δείκτες (CA242 ορού, CA19-9 ορού, CA125 χολής, CA72-4 χολής και ολικής χολερυθρίνης ορού) ανέδειξε τα καλύτερα αποτελέσματα αναφορικά με την ευαισθησία, την ειδικότητα και τη διαγνωστική ακρίβεια (81,8%, 80,4% και 81,1%, αντίστοιχα).

**Συμπέρασμα:** οι καρκινικοί δείκτες στον ορό τη χολή και το παγκρεατικό υγρό, όταν μελετώνται ξεχωριστά, δεν έχουν την απαιτούμενη διαγνωστική αξία για να διακρίνουν τους ασθενείς με καλοήθη από τους ασθενείς με κακοήθη νόσο του παγκρέατος και των χοληφόρων. Η συνδυασμένη μέτρηση 3 από τους 5 δείκτες (CA242 ορού, CA19-9 ορού, CA125 χολής, CA72-4 χολής και ολικής χολερυθρίνης ορού) βελτιώνει σαφώς τα αποτελέσματα όσον αφορά την ευαισθησία την ειδικότητα και τη διαγνωστική ακρίβεια (81,8%, 80,4% και 81,1%, αντίστοιχα). Σε γενικές γραμμές, ωστόσο, τα επιστημονικά δεδομένα είναι ενθαρρυντικά, αλλά όχι επαρκή, και ασφαλώς χρειάζονται περισσότερες μελέτες.

## ABSTRACT

---

**Background:** Our study aim was to establish cut-off levels and to report the usefulness of serum and bile Tumor Marker concentrations CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 and CA242 in serum, bile and in pancreatic fluid, alone and in combined detection for discrimination of malignant from benign pancreatobiliary diseases.

**Methods:** A total of ninety five (95) patients (52.6% female, n=50 and 47.4% male, n=45), were enrolled in the study. The 1<sup>st</sup> group consisted of patients with malignant lesions (n=44) while the 2<sup>nd</sup> group consisted of patients with benign disease (n=51). Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) was performed in all patients. Bile and pancreatic fluid was collected through an ERCP catheter, during ERCP procedure, for measurement of tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA242, and CA72-4. Serum samples were collected before ERCP, from all patients, for measurement of total serum bilirubin and serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA242 and CA72-4. Diagnostic value of tumor markers was estimated for sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratio, positive and negative predictive value and accuracy. In case of bile and pancreatic fluid tumor markers we performed receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and we calculated the area under the curve (AUC), the respective 95% confidence interval and the cut-off value that maximized the sum of sensitivity and specificity.

**Results:** Median serum total bilirubin, CEA, CA19-9, CA125 ,CA72-4 and CA242 along with median CA125 and CA72-4 measured in bile and median CEA and CA125 measured in pancreatic fluid were statistically significant higher in patients with malignant disease versus the benign disease group. Serum CA242 and CA19-9 exhibited the highest diagnostic accuracy (76,8% and 73,7%, respectively). Bile CA125 exhibited 69.5% diagnostic accuracy

with CEA and CA72-4 having each 65.3% (best cut-off values 11.6 IU/ml, 63 ng/ml and 19.8 IU/ml, respectively). CEA and CA125 measured in pancreatic fluid exhibited 86,2% and 69% diagnostic accuracy respectively (best cut-off values 41,3 ng/ml and 13 IU/ml, respectively). No serum or bile marker exhibited an increased sensitivity and specificity to be considered a useful diagnostic marker alone. Combined detection, using any three of the five tumor markers (serum CA242, serum CA19-9, bile CA125, bile CA72-4 and total serum bilirubin), optimized results regarding sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of 81,8%, 80,4% and 81,1% respectively.

**Conclusion:** Serum, bile and pancreatic fluid tumor markers, when studied alone, lack the diagnostic yield to discriminate benign from malignant pancreatobiliary disease. In case of combined detection using any three of the five tumor markers (serum CA242, serum CA19-9, bile CA125, bile CA72-4 and total serum bilirubin), results are optimized within an acceptable range concerning sensitivity, specificity and diagnostic accuracy (81,8%, 80,4% and 81,1% respectively). Overall, however, the scientific data is encouraging, but not sufficient, and certainly need more studies.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

1. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. UK guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Gut* 2002;51(Suppl 6):VII-9.
2. European HPB Association Consensus Conference on Cholangiocarcinoma. *HPB* 2008;2:71e147.
3. Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Arora S, et al. Increase in mortality rates for intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998. *Gut* 2001;48:816-20.
4. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, et al. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours 1979-1997. *J Hepatol* 2002;37:806-13.
5. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:115-25.
6. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001;33:1353-7.
7. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002;2:10.
8. West J, Wood H, Logan RF, et al. Trends in the incidence of primary liver and biliary tract cancers in England and Wales 1971-2001. *Br J Cancer* 2006;94:1751-8.
9. McGlynn KA, Tarone RE, El-Serag HB, et al. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1198-203.
10. Shaib YH, Davila JA, McGlynn KA, et al. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004;40:472-7.

11. Khan SA, Emadossadaty S, Ladep N, et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol* 2012;56:848-54.
12. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008;10:77-82.
13. Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:873-5.
14. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Davidson BR, et al. Cholangiocarcinoma: seminar. *Lancet* 2005;366:1303-1.
15. Adenugba A, Khan SA, Taylor-Robinson SD, et al. Polychlorinated biphenyls in bile of patients with biliary tract cancer. *Chemosphere* 2009;76:841-6.
16. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:512-22.
17. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009;50:158-64.
18. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54:173-84.
19. Bismuth H, Castaing D. *Hepatobiliary Malignancy*. London: Edward Arnold, 1994:416-24.
20. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;53:1363-71.
21. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours (UICC International Union Against Cancer)*. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009.



22. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-4.
23. Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:14-22.
24. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224:463-75.
25. The Royal College of Pathologists. <http://www.rcpath.org>
26. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Carmichael PL, et al. Analysis of p53 mutations for a mutational signature in human intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Oncol* 2006;28:1269-77.
27. Ferrell P, eds. *MacSween's Pathology of the Liver*. 5th edn. Churchill Livingstone Elsevier, 2007:761-814.
28. Goodman ZD. Neoplasms of the liver. *Mod Pathol* 2007; 20:S49-60.
29. Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10:288-91.
30. Aishima S, Kuroda Y, Nishihara Y, et al. Proposal of progression model for intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic differences between hilar type and peripheral type. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1059-67.
31. Gulluoglu MG, Ozden I, Poyanli A, et al. Intraductal growth-type mucin-producing peripheral cholangiocarcinoma associated with biliary papillomatosis. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:34-40.
32. Bergquist A, Tribukait B, Glaumann H, et al. Can DNA cytometry be used for evaluation of malignancy and premalignancy in bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis? *J Hepatol* 2000;33:873-7.

33. Durnez A, Verslype C, Nevens F, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006;49:138-51.
34. Sempoux C, Jibara G, Ward SC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: new insights in pathology. *Semin Liver Dis* 2011;31:49-60.
35. Gores GJ. Early detection and treatment of cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000;6:S30-4.
36. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:204-7.
37. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999;30:669-73.
38. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-81.
39. Abbas G, Lindor KD. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Gastrointest Cancer* 2009;40:19-25.
40. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-15.
41. Kuszyk BS, Soyer P, Bluemke DA, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the role of imaging in detection and staging. *Crit Rev Dian Imaging* 1997;38:59-88.
42. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 2009;15:4240-62.

43. Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, et al. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:1106-17.
44. Ariff B, Lloyd CR, Khan S, et al. Imaging of liver cancers. *World J Gastroenterol* 2009;15:1289-300.
45. Maccioni F, Martinelli M, Al Ansari N, et al. Magnetic resonance cholangiography: past, present and future. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:721-5.
46. Ashok KS. Role of MRCP versus ERCP in bile duct cholangiocarcinoma and benign stricture. *Biomed Imaging Interv J* 2007;3:e12-545.
47. Vergel YB, Chilcott J, Kaltenthaler E, et al. Economic evaluation of MR cholangiopancreatography compared to diagnostic ERCP for the investigation of biliary tree obstruction. *Int J Surg* 2006;4:12-19.
48. Silva MA, Tekin K, Aytekin F, et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma; a 10 year experience of a tertiary referral centre in the UK. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:533-9.
49. Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC, et al. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. *Gastroenterology* 2006;131:1064-72.
50. Levy MJ, Baron TH, Clayton AC, et al. Prospective evaluation of advanced molecular markers and imaging techniques in patients with indeterminate bile duct strictures. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1263-73.
51. DeWitt J, Misra VL, Leblanc JK, et al. EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. *Gastrointest Endosc* 2006;64:325-33.

52. Weynand B, Deprez P. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in biliary and pancreatic diseases: pitfalls and performances. *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67:294-300.
53. Kluge R, Schmidt F, Caca K, et al. Positron emission tomography with [18F] fluor-2-deoxy-D-glucose for diagnosis and staging of bile duct cancer. *Hepatology* 2001;33:1029-35.
54. Kim JY, Kim MH, Lee TY, et al. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1145-51.
55. Gonda TA, Glick MP, Sethi A, et al. Polysomy and p16 deletion by fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of indeterminate biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2012;75:74-9
56. Petersen BT. Cholangioscopy for special applications: primary sclerosing cholangitis, liver transplant, and selective duct access. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009;19:579-86.
57. Chen YK, Parsi MA, Binmoeller KF, et al. Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011;74:805-14.
58. Ruys AT, Busch OR, Gouma DJ, et al. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma: is it still worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2011;18:2647-53.
59. Hillen HF. Unknown primary tumours. *Postgrad Med J* 2000;76:690-3.
60. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321-7.
61. Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, et al. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1138-42.

62. Kitiyakara T, Chapman RW. Chemoprevention and screening in primary sclerosing cholangitis. *Postgrad Med J* 2008;84:228-37.
63. Boberg KM. Current Consensus on Management of Primary Sclerosing Cholangitis. EASL Postgraduate Course, 2011. <http://www.easl.eu/liver-congress>
64. Beuers U, Boberg KM, Chapman RW, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
65. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. AASLD Practice Guidelines: diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-78.
66. Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, et al. One hundred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality. *Ann Surg* 2006;244:240-7.
67. Shaib YH, Davila JA, Henderson L, et al. Endoscopic and surgical therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based study. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:911-17.
68. Kozarek RA. Inflammation and carcinogenesis of the biliary tract: update on endoscopic treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:S89-94.
69. Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* 2008; 48:308-21.
70. Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: a compact review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14:6458-66.
71. Ramacciato G, Nigri G, Bellagamba R, et al. Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Am Surg* 2010; 76: 1260-8

72. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after liver resection. *Updates Surg* 2010;62:11-19.
73. Palavecino M, Abdalla EK, Madoff DC, et al. Portal vein embolization in hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18:257-67.
74. Yi B, Xu AM, Lai EC, et al. Preoperative portal vein embolization for hilar cholangiocarcinoma: a comparative study. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1341-6.
75. Sakamoto Y, Shimada K, Nara S, et al. Risk factors for early bilirubinemia after major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma with portal vein embolization. *Hepatogastroenterology* 2010;57:22-8.
76. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000;69:1633-7.
77. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000;6:309-16.
78. Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Cholangiocarcinoma: is transplantation an option? For whom? *J Hepatol* 2007;47:455-9.
79. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Surgery for cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2008;10:186-9.
80. Darwish MS, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation followed by liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143:88-98.
81. Nordback IH, Pitt HA, Coleman J, et al. Unresectable hilar cholangiocarcinoma: percutaneous versus operative palliation. *Surgery* 1994;115:597-603.
82. Lammer J, Hausegger KA, Fluckiger F, et al. Common bile duct obstruction due to malignancy: treatment with plastic versus metal stents. *Radiology* 1996;201:167-72.

83. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, et al. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1999;134:261-6.
84. Nakeeb A, Pitt HA. The role of preoperative biliary decompression in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 1995;42:332-7.
85. Eckhard R, Abou-Rebyeh H, Adler A, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskin tumors. *Gastrointest Endosc* 2001;53:40-6.
86. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998;47:354-62.
87. De Palma GD, Galloro G, Sicialiano S, et al. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 2001;53:547-53.
88. Jethwa P, Breuning E, Bhati C, et al. The microbiological impact of pre-operative biliary drainage on patients undergoing hepato-biliary-pancreatic surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1175-80.
89. Wang Q, Gurusamy KS, Lin H, et al. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD005444.
90. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010;362:129-37.
91. Stern N, Sturgess R. Endoscopic therapy in the management of malignant biliary obstruction. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:313-17.

92. Martin RC 2nd, Vitale GC, Reed DN, et al. Cost comparison of endoscopic stenting vs surgical treatment for unresectable cholangiocarcinoma. *Surg Endosc* 2002;16:667-70.
93. Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2012;44:277-98.
94. Paik WH, Park YS, Hwang JH, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc* 2009;69:55-62.
95. Deviere J, Baize M, de Toeuf J, et al. Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 1988;34:95-101.
96. Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2006;63:986-95.
97. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:178-82.
98. Yeoh KG, Zimmerman MJ, Cunningham JT, et al. Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis. *Gastrointest Endosc* 1999;49:466-71.
99. Moss AC, Morris E, Leyden J, et al. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:1119-24.



100. Raju RP, Jaganmohan SR, Ross WA, et al. Optimum palliation of inoperable hilar cholangiocarcinoma: comparative assessment of the efficacy of plastic and selfexpanding metal stents. *Dig Dis Sci* 2011;56:1557-64.
101. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al. A prospective randomised study of “covered” versus “uncovered” diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004;53:729-34.
102. Kahaleh M, Tokar J, Conaway MR, et al. Efficacy and complications of covered Wallstents in malignant distal biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2005;61:528-33.
103. Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. Percutaneous treatment of malignant jaundice due to extrahepatic cholangiocarcinoma: covered Viabilstent versus uncovered Wallstents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:97-106.
104. Kullman E, Frozanpor F, Soöderlund C, et al. Covered versus uncovered selfexpandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:915-23.
105. Shinchu H, Takao S, Nishida H, et al. Length and quality of survival following external beam radiotherapy combined with expandable metallic stent for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2000;75:89e-94.
106. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1495-501.
107. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1191-8.

108. Valek V, Kysela P, Kala Z, et al. Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: a prospective randomised study. *Eur J Radiol* 2007;62:175-9.
109. Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study: the UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* 2009;101:621-7.
110. Furuse J, Okusaka T, Bridgewater J, et al. Lessons from the comparison of two randomized clinical trials using gemcitabine and cisplatin for advanced biliary tract cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80:31-9.
111. Roth JA, Carlson JJ. Cost-effectiveness of gemcitabine + cisplatin vs. gemcitabine monotherapy in advanced biliary tract cancer. *J Gastrointest Cancer* 2012;43:215-23.
112. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is post-operative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-95.
113. Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study: the UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* 2009;101:621-7.
114. Furuse J, Okusaka T, Bridgewater J, et al. Lessons from the comparison of two randomized clinical trials using gemcitabine and cisplatin for advanced biliary tract cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80:31-9.
115. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is post-operative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized

- controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-95.
116. Park SY, Kim JH, Yoon HJ, et al. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol* 2011;66:322-8.
117. Wu ZF, Zhang HB, Yang N, et al. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolisation improves survival of intrahepatic cholangiocarcinoma patients with poor prognostic factors: results of a large monocentric series. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:602-10.
118. Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:437-43.
119. Xu HX, Wang Y, Lu MD, et al. Percutaneous ultrasound-guided thermal ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Radiol* 2012;85:1078-84.
120. Fu Y, Yang W, Wu W, et al. Radiofrequency ablation in the management of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:642-9.
121. Giorgio A, Calisti G, DE Stefano G, et al. Radiofrequency ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma: retrospective analysis of a single centre experience. *Anticancer Res* 2011;31:4575e-80.
122. Haidu M, Dobrozemsky G, Schullian P, et al. Stereotactic radiofrequency ablation of unresectable intrahepatic cholangiocarcinomas: a retrospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:1074-82.
123. Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:W205-9.

124. Hoffmann RT, Paprottka PM, Schon A, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with with prolonged survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:105-16.
125. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765–81.
126. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
127. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F et al. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol* 2012;23:1044–52.
128. Li D, Morris JS, Liu J et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *Jama* 2009;301:2553–62.
129. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2012;106:603-7.
130. Verna EC, Hwang C, Stevens PD et al. Pancreatic cancer screening in a prospective cohort of high-risk patients: a comprehensive strategy of imaging and genetics. *Clin Cancer Res* 2010;16:5028–37.
131. Zubarik R, Gordon SR, Lidofsky SD et al. Screening for pancreatic cancer in a high-risk population with serum CA 19–9 and targeted EUS: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2011;74:87–95.
132. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010;362:129–37.
133. Murakami K. FDG-PET for hepatobiliary and pancreatic cancer: advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011;2:229–36.

134. Micames C, Jowell PS, White R et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58:690–5.
135. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology for Pancreatic Adenocarcinoma 2014; <http://www.nccn.org>.
136. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2006;93:1232–7.
137. Verbeke CS, Menon KV. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2009;11:282–9.
138. Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD006053.
139. Riediger H, Keck T, Wellner U et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:1337–44.
140. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200–10.
141. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *Jama* 2010; 304:1073–81.
142. Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama* 2007; 297:267–7.

143. Arvold ND, Ryan DP, Niemierko A et al. Long-term outcomes of neoadjuvant chemotherapy before chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2010;118:3026–35.
144. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:2403–13.
145. Poplin E, Feng Y, Berlin J et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27:3778–85.
146. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenes H et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:4105–12.
147. Barhoumi M, Mornex F, Bonnetain F et al. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine versus gemcitabine alone: definitive results of the 2000–2001 FFCD/SFRO phase III trial. *Cancer Radiother* 2011;15:182–91.
148. Huguet F, Girard N, Guerche CS et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:2269–77.
149. Sultana A, Smith CT, Cunningham D et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2607–15.
150. Heinemann V, Boeck S, Hinke A et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82.

151. Cunningham D, Chau I, Stocken DD et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5513–8.
152. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010;28:1645–51.
153. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817–25.
154. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960–6.
155. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2231–7.
156. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010;28:3617–22.
157. Philip PA, Benedetti J, Corless CL et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010;28:3605–10.

158. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for secondline advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKOstudy group. *Eur J Cancer* 2011;47:1676–81.
159. Marechal R, Mackey JR, Lai R et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 and human concentrative nucleoside transporter 3 predict survival after adjuvant gemcitabine therapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:2913–9.
160. Marechal R, Mackey JR, Lai R et al. Deoxycytidine kinase is associated with prolonged survival after adjuvant gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2010;116:5200–6.
161. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD004200.
162. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009;28:445–54.
163. Chaube A, Tewari M, Singh U, Shukla HS. CA125: a potential tumor marker for gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;93:665-9.
164. Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ. The assessment of biliary CA125, CA19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma--the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2002;49:616-20.
165. Torzilli G, Makuuchi M, Ferrero A, Takayama T, Hui AM, Abe H, Inoue K, Nakahara K. Accuracy of the preoperative determination of tumor markers in the differentiation of liver mass lesions in surgical patients. *Hepatogastroenterology* 2002;49:740-5.



166. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Järnerot G, Lööf L, Ryden BO, Wahren B, Broomé U. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999;30:669-73.
167. Caturelli E, Bisceglia M, Villani MR, de Maio G, Siena DA. CA19-9 production by a cystadenoma with mesenchymal stroma of the common hepatic duct: a case report. *Liver* 1998;18:221-4.
168. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr. Diagnostic role of serum CA19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1993;68:874-9.
169. Robertson AG, Davidson BR. Mirizzi syndrome complicating an anomalous biliary tract: a novel cause of a hugely elevated CA19-9. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:167-9.
170. Toomey DP, Swan N, Torreggiani W, Conlon KC. Autoimmune pancreatitis. *Br J Surg* 2007;94:1067-74.
171. Murray MD, Burton FR, Di Bisceglie AM. Markedly elevated serum CA19-9 levels in association with a benign biliary stricture due to primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:115-7.
172. Uygur-Bayramicli O, Dabak R, Orbay E, Dolapcioglu C, Sargin M, Kilicoglu G, Guleryuzlu Y, Mayadagli A. Type 2 diabetes mellitus and CA19-9 levels. *World J Gastroenterol* 2007;13:5357-9.
173. Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I, Berretta M, Cappellani A, Malaguarnera M. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2010;55:2744-55.

174. Dorandeu A, Raoul JL, Siriser F, Leclercq-Rioux N, Gosselin M, Martin ED, Ramée MP, Launois B. Carcinoma of the ampulla of Vater: prognostic factors after curative surgery: a series of 45 cases. *Gut* 1997;40:350-5.
175. Nakamura S, Suzuki S, Sakaguchi T, Serizawa A, Konno H, Baba S, Baba S, Muro H. Surgical treatment of patients with mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Cancer* 1996;78:1671-6.
176. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965;122:467-81.
177. Qin XL, Wang ZR, Shi JS, Lu M, Wang L, He QR. Utility of serum CA19-9 in diagnosis of cholangiocarcinoma: in comparison with CEA. *World J Gastroenterol* 2004;10:427-32.
178. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-9.
179. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, McCashland TM, Reddy KR, Zervos X, Anbari MA, Hoen H. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology* 2000;31:7-11.
180. Deftos LJ. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev* 1991;12:181-7.
181. Ranno S, Motta M, Rampello E, Risino C, Bennati E, Malaguarnera M. The chromogranin-A (CgA) in prostate cancer. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;43:117-26.
182. Malaguarnera M, Cristaldi E, Cammalleri L, Colonna V, Lipari H, Capici A, Cavallaro A, Beretta M, Alessandria I, Luca S, Motta M. Elevated chromogranin A

- (CgA) serum levels in the patients with advanced pancreatic cancer. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;48:213-7.
183. Tropea F, Baldari S, Restifo G, Fiorillo MT, Surace P, Herberg. Evaluation of chromogranin A expression in patients with non-neuroendocrine tumours. *Clin Drug Investig* 2006;26:715-22.
184. Spadaro A, Ajello A, Morace C, Zirilli A, D'arrigo G, Luigiano C, Martino F, Bene A, Migliorato D, Turiano S, Ferrà O, Freni MA. Serum chromogranin-A in hepatocellular carcinoma: diagnostic utility and limits. *World J Gastroenterol* 2005;11:1987-90.
185. Malaguarnera M, Vacante M, Fichera R, Cappellani A, Cristaldi E, Motta M. Chromogranin A (CgA) serum level as a marker of progression in hepatocellular carcinoma (HCC) of elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51:81-5.
186. Erickson LA, Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of endocrine tumors. *Adv Anat Pathol* 2004;11:175-89.
187. Hong SM, Kim MJ, Pi DY, Jo D, Yu E, Ro JY. Neuroendocrine differentiation in extrahepatic bile duct carcinomas and its prognostic significance. *Hum Pathol* 2005;36:732-40.
188. Wendeler MW, Drenckhahn D, Gessner R, Baumgartner W. Intestinal LI-cadherin acts as a  $Ca^{2+}$ -dependent adhesion switch. *J Mol Biol* 2007;370:220-30.
189. Gessner R, Tauber R. Intestinal cell adhesion molecules. Liver-intestine cadherin. *Ann N Y Acad Sci* 2000;915:136-43.
190. Chang SK, Dohrman AF, Basbaum CB, Ho SB, Tsuda T, Toribara NW, Gum JR, Kim YS. Localization of mucin (MUC2 and MUC3) messenger RNA and peptide expression in human normal intestine and colon cancer. *Gastroenterology* 1994;107:28-36.

191. Buisine MP, Devisme L, Maunoury V, Deschodt E, Gosselin B, Copin MC, Aubert JP, Porchet N. Developmental mucin gene expression in the gastroduodenal tract and accessory digestive glands. I. Stomach. A relationship to gastric carcinoma. *J Histochem Cytochem* 2000;48:1657-66.
192. Jass JR, Walsh MD. Altered mucin expression in the gastrointestinal tract: a review. *J Cell Mol Med* 2001;5:327-51.
193. Pereira MB, Dias AJ, Reis CA, Schmitt FC. Immunohistochemical study of the expression of MUC5AC and MUC6 in breast carcinomas and adjacent breast tissues. *J Clin Pathol* 2001;54:210-21.
194. Sasaki M, Nakanuma Y, Terada T, Kim YS. Biliary epithelial expression of MUC1, MUC2, MUC3 and MUC5/6 apomucins during intrahepatic bile duct development and maturation. An immunohistochemical study. *Am J Pathol* 1995;147:574-9.
195. Sasaki M, Nakanuma Y. Expression of mucin core protein of mammary type in primary liver cancer. *Hepatology* 1994;20:1192-7.
196. Yamashita K, Yonezawa S, Tanaka S, Shirahama H, Sakoda K, Imai K, Xing PX, McKenzie IF, Hilkens J, Kim YS. Immunohistochemical study of mucin carbohydrates and core proteins in hepatolithiasis and cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 1993;55:82-9.
197. Sasaki M, Nakanuma Y, Kim YS. Characterization of apomucin expression in intrahepatic cholangiocarcinomas and their precursor lesions: an immunohistochemical study. *Hepatology* 1996;24:1074-8.
198. Matsumura N, Yamamoto M, Aruga A, Takasaki K, Nakano M. Correlation between expression of MUC1 core protein and outcome after surgery in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 2002;94:1770-6.

199. Gurrieri C, Capodieci P, Bernardi R, Scaglioni PP, Nafa K, Rush LJ, Verbel DA, Cordon-Cardo C, Pandolfi PP. Loss of the tumor suppressor PML in human cancers of multiple histologic origins. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:269-79.
200. Malaguarnera L, Cristaldi E, Malaguarnera M. The role of immunity in elderly cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;74:40-60.
201. Ajiki T, Onoyama H, Yamamoto M, Asaka K, Fujimori T, Maeda S, Saitoh Y. P53 protein expression and prognosis in gallbladder carcinoma and premalignant lesions. *Hepatogastroenterology* 1996; 43:521-6.
202. Washington K, Gottfried MR. Expression of p53 in adenocarcinoma of the gallbladder and bile ducts. *Liver* 1996;16:99-104.
203. Shrestha ML, Miyake H, Kikutsuji T, Tashiro S. Prognostic significance of Ki-67 and p53 antigen expression in carcinomas of bile duct and gallbladder. *J Med Invest* 1998;45:95-102.
204. Diamantis I, Karamitopoulou E, Perentes E, Zimmermann p53 protein immunoreactivity in extrahepatic bile duct and gallbladder cancer: correlation with tumor grade and survival. *Hepatology* 1995;22:774-9.
205. Wintzer HO, Zipfel I, Schulte-Mönting J, Hellerich U, von Kleist S. Ki-67 immunostaining in human breast tumors and its relationship to prognosis. *Cancer* 1991;67:421-8.
206. Parkkila S, Parkkila AK, Juvonen T, Waheed A, Sly WS, Saarnio J, Kaunisto K, Kellokumpu S, Rajaniemi H. Membranebound carbonic anhydrase IV is expressed in the luminal plasma membrane of the human gallbladder epithelium. *Hepatology* 1996;24:1104-8.

207. Parkkila AK, Herva R, Parkkila S, Rajaniemi H. Immunohistochemical demonstration of human carbonic anhydrase isoenzyme II in brain tumours. *Histochem J* 1995;27:974-82.
208. Nagao Y, Srinivasan M, Platero JS, Svendrowski M, Waheed A, Sly WS. Mitochondrial carbonic anhydrase (isozyme V) in mouse and rat: cDNA cloning, expression, subcellular localization, processing, and tissue distribution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10330-4.
209. Shah GN, Hewett-Emmett D, Grubb JH, Migas MC, Fleming RE, Waheed A, Sly WS. Mitochondrial carbonic anhydrase CA VB: differences in tissue distribution and pattern of evolution from those of CA VA suggest distinct physiological roles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1677-82.
210. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: multifunctional contributors to tumor progression. *Mol Med Today* 2000;6:149-56.
211. Leelawat K, Sakchinabut S, Narong S, Wannaprasert J. Detection of serum MMP-7 and MMP-9 in cholangiocarcinoma patients: evaluation of diagnostic accuracy. *BMC Gastroenterol* 2009;9:30.
212. Folgueras AR, Pendás AM, Sánchez LM, López-Otín C. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. *Int J Dev Biol* 2004;48:411-24.
213. Itatsu K, Zen Y, Yamaguchi J, Ohira S, Ishikawa A, Ikeda H, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Sasaki M, Sakamoto H, Nagino M, Nimura Y, Ohta T, Nakanuma Y. Expression of matrix metalloproteinase 7 is an unfavorable postoperative prognostic factor in cholangiocarcinoma of the perihilar, hilar, and extrahepatic bile ducts. *Hum Pathol* 2008;39:710-9.

214. Kirimlioğlu H, Türkmen I, Başsüllü N, Dirican A, Karadağ N, Kirimlioğlu V. The expression of matrix metalloproteinases in intrahepatic cholangiocarcinoma, hilar (Klatskin tumor), middle and distal extrahepatic cholangiocarcinoma, gallbladder cancer, and ampullary carcinoma: role of matrix metalloproteinases in tumor progression and prognosis. *Turk J Gastroenterol* 2009;20:41-7.
215. Roskoski R Jr. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;319:1-11.
216. Linggi B, Carpenter G. ErbB receptors: new insights on mechanisms and biology. *Trends Cell Biol* 2006;16:649-56.
217. Semba K, Kamata N, Toyoshima K, Yamamoto T. A v-erbB related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6497-501.
218. Toyoshima K, Semba K, Akiyama T, Ikawa S, Yamamoto T. The c-erbB-2 gene encodes a receptor-like protein with tyrosine kinase activity. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986;51:977-82.
219. Pelosi G, Del Curto B, Dell'Orto P, Pasini F, Veronesi G, Spaggiari L, Maisonneuve P, Iannucci A, Terzi A, Lonardoni A, Viale G. Lack of prognostic implications of HER-2/neu abnormalities in 345 stage I non-small cell carcinomas (NSCLC) and 207 stage I-III neuroendocrine tumours (NET) of the lung. *Int J Cancer* 2005;113:101-8.
220. Zheng J, Zhu YM. Expression of c-erbB-2 proto-oncogene in extrahepatic cholangiocarcinoma and its clinical significance. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6:412-5.

221. Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956;8:174.
222. Tatarinov IuS. Detection of embryo-specific alpha-globulin in the blood serum of a patient with primary liver cancer. *Vopr Med Khim* 1964;10:90-1.
223. McIntire KR, Waldmann TA, Moertel CG, Go VL. Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1975;35:991-6.
224. Okuda H, Shiratori K, Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M. Clinicopathologic features of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma who are seropositive for alphafetoprotein-L3 and those with combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:869-73.
225. Yamaoka K, Nouchi T, Tazawa J, Hiranuma S, Marumo F, Sato C. Expression of gap junction protein connexin 32 and E-cadherin in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1995;22:536-9.
226. Wei Y, Van Nhieu JT, Prigent S, Srivatanakul P, Tiollais P, Buendia MA. Altered expression of E-cadherin in hepatocellular carcinoma: correlations with genetic alterations, betacatenin expression, and clinical features. *Hepatology* 2002;36:692-701.
227. Mosnier JF, Kandel C, Cazals-Hatem D, Bou-Hanna C, Gournay J, Jarry A, Laboisse CL. N-cadherin serves as diagnostic biomarker in intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas. *Mod Pathol* 2009;22:182-90.
228. Wong SY, Haack H, Crowley D, Barry M, Bronson RT, Hynes RO. Tumor-secreted vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis. *Cancer Res* 2005;65:9789-98.



229. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, Riccardi L, Alitalo K, Claffey K, Detmar M. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001;7:192-8.
230. Inoue K, Makuuchi M, Takayama T, Torzilli G, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Konishi M, Kinoshita T, Miyagawa S, Kawasaki S. Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery* 2000;127:498-505.
231. Kawarada Y, Yamagiwa K, Das BC. Analysis of the relationships between clinicopathologic factors and survival time in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2002;183:679-85.
232. Aishima S, Nishihara Y, Iguchi T, Taguchi K, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyoshi M. Lymphatic spread is related to VEGF-C expression and D2-40-positive myofibroblasts in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Mod Pathol* 2008;21:256-64.
233. Furuse M, Fujita K, Hiiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol* 1998;141:1539-50.
234. Morita K, Furuse M, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin multigene family encoding four-transmembrane domain protein components of tight junction strands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:511-6.
235. Rodriguez-Boulan E, Nelson WJ. Morphogenesis of the polarized epithelial cell phenotype. *Science* 1989;245:718-25.
236. Miyoshi J, Takai Y. Molecular perspective on tight-junction assembly and epithelial polarity. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57 815-55.

237. Németh Z, Szász AM, Tátrai P, Németh J, Gyorffy H, Somorác A, Szíjártó A, Kupcsulik P, Kiss A, Schaff Z. Claudin-1, -2, -3, -4, -7, -8, and -10 protein expression in biliary tract cancers. *J Histochem Cytochem* 2009;57:113-21.
238. Lódi C, Szabó E, Holczbauer A, Batmunkh E, Szíjártó A, Kupcsulik P, Kovalszky I, Paku S, Illyés G, Kiss A, Schaff Z. Claudin-4 differentiates biliary tract cancers from hepatocellular carcinomas. *Mod Pathol* 2006;19:460-9.
239. Nishino R, Honda M, Yamashita T, Takatori H, Minato H, Zen Y, Sasaki M, Takamura H, Horimoto K, Ohta T, Nakanuma Y, Kaneko S. Identification of novel candidate tumour marker genes for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2008;49:207-16.
240. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996;86:353-64.
241. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27-31.
242. Sheibani N, Frazier WA. Thrombospondin 1 expression in transformed endothelial cells restores a normal phenotype and suppresses their tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:6788-92.
243. Kawahara N, Ono M, Taguchi K, Okamoto M, Shimada M, Takenaka K, Hayashi K, Mosher DF, Sugimachi K, Tsuneyoshi M, Kuwano M. Enhanced expression of thrombospondin-1 and hypovascularity in human cholangiocarcinoma. *Hepatology* 1998;28:1512-7.
244. Karsten U, Papsdorf G, Roloff G, Stolley P, Abel H, Walther I, Weiss H. Monoclonal anti-cytokeratin antibody from a hybridoma clone generated by electrofusion. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985;21:733-40.

245. Balaton AJ, Nehama-Sibony M, Gotheil C, Callard P, Baviera EE. Distinction between hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic carcinoma based on immunohistochemical staining for carcinoembryonic antigen and for cytokeratin 19 on paraffin sections. *J Pathol* 1988;156:305-10.
246. Hurlimann J, Gardiol D. Immunohistochemistry in the differential diagnosis of liver carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1991;15:280-8.
247. Cooper D, Schermer A, Sun TT. Classification of human epithelia and their neoplasms using monoclonal antibodies to keratins: strategies, applications, and limitations. *Lab Invest* 1985;52:243-56.
248. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11-24.
249. Stroescu C, Herlea V, Dragnea A, Popescu I. The diagnostic value of cytokeratins and carcinoembryonic antigen immunostaining in differentiating hepatocellular carcinomas from intrahepatic cholangiocarcinomas. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:9-14.
250. Sarbia M, Fritze F, Geddert H, von Weyhern C, Rosenberg R, Gellert K. Differentiation between pancreaticobiliary and upper gastrointestinal adenocarcinomas: is analysis of cytokeratin 17 expression helpful? *Am J Clin Pathol* 2007;128:255-9.
251. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daurès JP, Barlesi F, Buccheri G, Paesmans M, Quoix E, Moro-Sibilot D, Szturmowicz M, Bréchet JM, Muley T, Grenier J. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a metaanalysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004;90:2097-105.

252. Nakata B, Takashima T, Ogawa Y, Ishikawa T, Hirakawa K. Serum CYFRA 21-1 (cytokeratin-19 fragments) is a useful tumour marker for detecting disease relapse and assessing treatment efficacy in breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:873-8.
253. Nakata B, Chung YS, Kato Y, Ogawa M, Ogawa Y, Inui A, Maeda K, Sawada T, Sowa M. Clinical significance of serum CYFRA 21-1 in gastric cancer. *Br J Cancer* 1996;73:1529-32.
254. Uenishi T, Yamazaki O, Tanaka H, Takemura S, Yamamoto T, Tanaka S, Nishiguchi S, Kubo S. Serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) as a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:583-9.
255. Van Eyken P, Desmet VJ. Cytokeratins and the liver. *Liver* 1993;13:113-22.
256. Podolsky DK. Serologic markers in the diagnosis and management of pancreatic carcinoma. *World J Surg* 1984;8:822-30.
257. Rhodes JM, Ching CK. Serum diagnostic tests for pancreatic cancer. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1990;4:833-52.
258. Eskelinen M, Haglund U. Developments in serologic detection of human pancreatic adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:833-44.
259. Audisio RA, Veronesi P, Maisonneuve P, Chiappa A, Andreoni B, Bombardieri E, Geraghty JG. Clinical relevance of serological markers in the detection and follow-up of pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol* 1996;5:49-63.
260. Aoki H, Ohnishi H, Hama K, Ishijima T, Satoh Y, Hanatsuka K, Ohashi A, Wada S, Miyata T, Kita H, Yamamoto H, Osawa H, Sato K, Tamada K, Yasuda H, Mashima H, Sugano K. Autocrine loop between TGF-beta1 and IL-1beta through Smad3- and ERK-dependent pathways in rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290:C1100-C8.

261. Okusaka T, Okada S, Ishii H, Nose H, Nakasuka H, Nakayama H, Nagahama H. Clinical response to systemic combined chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin (FP therapy) in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:215–20.
262. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006;6:17–32.
263. Steinberg W. The clinical utility of the CA19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;85:350–5.
264. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:266–70.
265. Kobayashi T, Kawa S, Tokoo M, Oguchi H, Kiyosawa K, Furuta S, Kanai M, Homma T. Comparative study of CA-50 (time-resolved fluoroimmunoassay), Span-1, and CA19-9 in the diagnosis of pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:787–97.
266. Tian F, Appert HE, Myles J, Howard JM. Prognostic value of serum CA19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215:350–5.
267. Aoki K, Okada S, Moriyama N, Ishii H, Nose H, Yoshimori M, Kosuge T, Ozaki H, Wakao F, Takayasu K, et al. Accuracy of computed tomography in determining pancreatic cancer tumor size. *Jpn J Clin Oncol* 1994;24:85–7.
268. Okusaka T, Yamada T, Maekawa M. Serum tumor markers for pancreatic cancer: the dawn of new era? *JOP J Pancreas* 2006;7: 332–6.

269. Palsson B, Masson P, Andren-Sandberg A. The influence of cholestasis on CA 50 and CA242 in pancreatic cancer and benign biliopancreatic diseases. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:981–7.
270. Johansson C, Nilsson O, Baeckstrom D, Jansson EL, Lindholm L. Novel epitopes on the CA50-carrying antigen: chemical and immunochemical studies. *Tumour Biol* 1991;12:159–70.
271. Nilsson O, Johansson C, Glimelius B, Persson B, Norgaard-Pedersen B, Andren-Sandberg A, Lindholm L. Sensitivity and specificity of CA242 in gastro-intestinal cancer. A comparison with CEA, CA50 and CA19-9. *Br J Cancer* 1992;65:215–21.
272. Herlyn M, Sears HF, Steplewski Z, Koprowski H. Monoclonal antibody detection of a circulating tumor-associated antigen. I. Presence of antigen in sera of patients with colorectal, gastric, and pancreatic carcinoma. *J Clin Immunol* 1982;2:135–40.
273. Funakoshi Y, Suzuki T. Glycobiology in the cytosol: the bitter side of a sweet world. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:81–94.
274. Basso D, Fabris C, Panucci A, Del Favero G, Angonese C, Plebani M, Petrin P, Burlina A, Naccarato R. Tissue polypeptide antigen, galactosyltransferase isoenzyme II and pancreatic oncofetal antigen serum determination: role in pancreatic cancer diagnosis. *Int J Pancreatol* 1988;3:S95–S100.
275. Barak V, Goike H, Panaretakis KW, Einarsson R. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem* 2004;37:529–40.
276. Metzgar RS, Gaillard MT, Levine SJ, Tuck FL, Bossen EH, Borowitz MJ. Antigens of human pancreatic adenocarcinoma cells defined by murine monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1982;42:601–8.

277. Takasaki H, Uchida E, Tempero MA, Burnett DA, Metzgar RS, Pour PM. Correlative study on expression of CA19-9 and DU-PAN-2 in tumor tissue and in serum of pancreatic cancer patients. *Cancer Res* 1988;48:1435–8.
278. Chung YS, Ho JJ, Kim YS, Tanaka H, Nakata B, Hiura A, Motoyoshi H, Satake K, Umeyama, K. The detection of human pancreatic cancer-associated antigen in the serum of cancer patients. *Cancer* 1987;60:1636–43.
279. Kiriyaama S, Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Kitagawa M, Ono H, Sakai Y. Usefulness of a new tumor marker, Span-1, for the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer* 1990;65:1557–61.
280. Gansauge F, Gansauge S, Parker N, Beger MI, Poch B, Link, KH, Safi F, Beger HG. CAM 17.1--a new diagnostic marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996;74:1997–2002.
281. Parker N, Makin CA, Ching CK, Eccleston D, Taylor OM, Milton JD, Rhodes JM. A new enzyme-linked lectin/mucin antibody sandwich assay (CAM 17.1/WGA) assessed in combination with CA19-9 and peanut lectin binding assay for the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer* 1992;70:1062–8.
282. Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttila I, Alhava E. Tumour-associated trypsin inhibitor in the diagnosis of pancreatic carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1994;120:494–7.
283. Aroasio E, Piantino P. Tumor-associated trypsin inhibitor in pancreatic diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1991;207:71–3.
284. Masson P, Palsson B, Andren-Sandberg A. Evaluation of CEA, CA19-9, CA-50, CA-195, and TATI with special reference to pancreatic disorders. *Int J Pancreatol* 1991;8:333-44.

285. Uemura M, Winant RC, Brandt AE. Immunoassay of serum galactosyltransferase isoenzyme II in cancer patients and control subjects. *Cancer Res* 1988;48:5335–41.
286. Ventrucchi M, Cipolla A, Racchini C, Casadei R, Simoni P, Gullo L. Tumor M2-pyruvate kinase, a new metabolic marker for pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 2004;49:1149–55.
287. Cerwenka H, Aigner R, Bacher H, Werkgartner G, el-Shabrawi A, Quehenberger F, Mischinger HJ. TUM2-PK (pyruvate kinase type tumor M2), CA19-9 and CEA in patients with benign, malignant and metastasizing pancreatic lesions. *Anticancer Res* 1999;19:849–51.
288. Ventrucchi M, Pezzilli R, Gullo L, Plate L, Sprovieri G, Barbara, L. Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:39–45.
289. Tatsuta M, Yamamura H, Noguchi S, Ichii M, Iishi H, Okuda S. Values of serum carcinoembryonic antigen and elastase 1 in diagnosis of pancreatic carcinoma. *Gut* 1984;25:1347–51.
290. Zhao XY, Yu SY, Da SP, Bai L, Guo XZ, Dai XJ, Wang YM. A clinical evaluation of serological diagnosis for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 1998;4:147–9.
291. Simeone DM, Ji B, Banerjee M, Arumugam T, Li D, Anderson MA, Bamberger AM, Greenon J, Brand RE, Ramachandran V, Logsdon CD. CEACAM1, a novel serum biomarker for pancreatic cancer. *Pancreas* 2007;34:436–43.
292. Chan MH, Shing MM, Poon TC, Johnson PJ, Lam CW. Alpha-fetoprotein variants in a case of pancreatoblastoma. *Ann Clin Biochem* 2000;37:681–5.
293. Kohda E, Iseki M, Ikawa H, Endoh M, Yokoyama J, Mukai M, Hata J, Yamazaki H, Miyauchi J, Saeki M. Pancreatoblastoma. Three original cases and review of the literature. *Acta Radiol* 2000;41:334–7.



294. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
295. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:vii33-40.
296. Gatto M, Bragazzi MC, Semeraro R, Napoli C, Gentile R, Torrice A, Gaudio E, Alvaro D. Cholangiocarcinoma: update and future perspectives. *Dig Liver Dis* 2010;42:253-60.
297. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012;61:1657-69.
298. Kasapidis L, Mironidis A, Giannakopoulos V, Delis V, Balatsos A, Konstantinidis N, Skandalis N. Clinical discrimination between choledocholithiasis and biliopancreatic malignancy based on a new biochemical model. *Annals Gastroenterol* 2008;21:119-26.
299. Jimeno A, Hidalgo M. Molecular biomarkers: their increasing role in the diagnosis, characterization, and therapy guidance in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2006;5:787-96.
300. Rückert F, Pilarsky C, Grützmann R. Serum tumor markers in pancreatic cancer-recent discoveries. *Cancers (Basel)* 2010;2:1107-124.
301. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreaticobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:620-6.

302. Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ. The assessment of biliary CA125, CA19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma--the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2002;49:616-20.
303. Duraker N, Hot S, Polat Y, Höbek A, Gençler N, Urhan N. CEA, CA19-9, and CA125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. *J Surg Oncol* 2007;95:142-7.
304. Murray MD, Burton FR, Di Bisceglie AM. Markedly elevated serum CA19-9 levels in association with a benign biliary stricture due to primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:115-17.
305. Jiang XT, Tao HQ, Zou SC. Detection of serum tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:464-8.
306. Brockmann J, Emparan C, Hernandez CA, Sulkowski U, Dietl KH, Menzel J, Wolters H, Glodny B, Senninger N. Gallbladder bile tumor marker quantification for detection of pancreato-biliary malignancies. *Anticancer Res* 2000;20:4941-7.
307. Ni XG, Bai XF, Mao YL, Shao YF, Wu JX, Shan Y, Wang CF, Wang J, Tian YT, Liu Q, Xu DK, Zhao P. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:164-9.
308. Nilsson O, Johansson C, Glimelius B, Persson B, Norgaard-Pedersen B, Andren-Sandberg A, Lindholm L. Sensitivity and specificity of CA242 in gastro-intestinal cancer. A comparison with CEA, CA50 and CA19-9. *Br J Cancer* 1992;65:215-21.
309. Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R, Pelletier G: Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg* 1999; 229:362-368

310. Barkun AN, Barkun JS, Fried GM, Ghitulescu G, Steinmetz O, Pham C, Meakins J, Goresky C, McGill Gallstone Treatment Group: Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1994; 220:32-39.
311. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313-27.
312. Fritz S, Hackert T, Hinz U, Hartwig W, Büchler MW, Werner J. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br J Surg* 2011; 98:104-10.
313. Wang YF, Feng FL, Zhao XH, Ye ZX, Zeng HP, Li Z, Jiang XQ, Peng ZH. Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4085-92.
314. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, Nicolini A, Topolcan O, Heinemann V. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol* 2010;21:441-7.
315. Wongkham S, Silsirivanit A. State of serum markers for detection of cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13:17-27.
316. Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I, Rando A, Uccello M, Basile F, Biondi A, Carnazzo S, Alessandria I, Mazzarino C. Markers of bile duct tumors. *World J Gastrointest Oncol* 2011; 3:49-59.
317. Steinberg, W. The clinical utility of the CA19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:350-5.

318. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:266-70.
319. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108:865-9.
320. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:204-7.
321. Levy C, Lymp J, Angulo P, et al. The value of serum CA19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50:1734-40.
322. Haglund C. Tumour marker antigen CA125 in pancreatic cancer: a comparison with CA19-9 and CEA. *Br J Cancer* 1986;54:897-901.
323. Rana S, Dutta U, Kochhar R, Rana SV, Gupta R, Pal R, Jain K, Srinivasan R, Nagi B, Nain CK, Singh K. Evaluation of CA242 as a tumor marker in gallbladder cancer. *J Gastrointest Cancer* 2012; 43:267-71.
324. Ker CG, Chen JS, Lee KT, Sheen PC, Wu CC. Assessment of serum and bile levels of CA19-9 and CA125 in cholangitis and bile duct carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:505-8.
325. Joo KR, Kim DH, Park JH, Bang SJ, Shin JW, Park NH, Park JH. The role of bile carcinoembryonic antigen in diagnosing bile duct cancer. *J Korean Med Sci* 2003; 18:855-8.

326. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, Fox-Talbot MK, Coleman J, Cameron JL, Pitt HA. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996; 171:147-52.
327. Nehls O, Gregor M, Klump B. Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24(2):139–54.
328. S. Matsumoto, H. Harada, J. Tanaka, K. Ochi, T. Seno, T. Tsurumi, and K. Kunichika. Evaluation of Cytology and Tumor Markers of Pure Pancreatic Juice for the Diagnosis of Pancreatic Cancer at Early Stages. *Pancreas*, 1994, Vol. 9, No. 6.
329. Sharma M. P., Gregg J.A, Loewenstein, M. S., MCCabe R.P., Zamcheck N., Carcinoembryonic Antigen (CEA) activity in Pancreatic Juice of patients with pancreatic carcinoma and pancreatitis, *Cancer* 1976,38:2457-2461.
330. Carr-Locke D. L., Serum and pancreatic juice carcinoembryonic antigen in pancreatic and biliary disease. *Gut*, 1980, 21, 656-661.
331. Futakawa N., Kimura W., Yamagata S., Zhao B., Ilsoo H., Inoue T., Significance of *K-ras* mutations and CEA level in pancreatic juice in the diagnosis of pancreatic cancer. *J.Hepatobiliary Pancreatic Surgery* 2000; 7: 63-71.
332. Tatsuta M, Yamamura H, Iishi H, et al. Values of CA19-9 in the serum, pure pancreatic juice, and aspirated pancreatic material in the diagnosis of malignant pancreatic tumor. *Cancer* 1985; 56: 2669-73.
333. Frederique Maire, Helene Voitot, Alain Aubert, Laurent Palazzo, Dermot O’Toole, Anne Couvelard, Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: Performance of Pancreatic Fluid Analysis for Positive Diagnosis and the Prediction of Malignancy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2871–2877

334. Dermot O'Toole, Laurent Palazzo, Pascal Hammel, Lamia Ben Yaghlene, Anne Couvelard, Michele Felce-Dachez, Monique Fabre, Macrocystic pancreatic cystadenoma: the role of EUS and cyst fluid analysis in distinguishing mucinous and serous lesions *Gastrointest Endosc* 2004;59: 823-9.
335. Pilarsky, C.; Wenzig, M.; Specht, T.; Saeger, H.D.; Grutzmann, R. Identification and validation of commonly overexpressed genes in solid tumors by comparison of microarray data. *Neoplasia* 2004, 6, 744–750.
336. Grutzmann, R.; Foerder, M.; Alldinger, I.; Staub, E.; Brummendorf, T.; Ropcke, S.; Li, X.; Kristiansen, G.; Jesnowski, R.; Sipos, B.; Lohr, M.; Luttges, J.; Ockert, D.; Kloppel, G.; Saeger, H.D.; Pilarsky, C. Gene expression profiles of microdissected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Virchows Arch.* 2003, 443, 508–517.
337. Guo, J.; Wang, W.; Liao, P.; Lou, W.; Ji, Y.; Zhang, C.; Wu, J.; Zhang, S. Identification of serum biomarkers for pancreatic adenocarcinoma by proteomic analysis. *Cancer Sci.* 2009, 100, 2292–2301.
338. Chen, R.; Pan, S.; Brentnall, T.A.; Aebersold, R. Proteomic profiling of pancreatic cancer for biomarker discovery. *Mol. Cell. Proteomics* 2005, 4, 523–533.

## ORIGINAL ARTICLE

---

# Significance of serum and bile tumor markers in the diagnostic approach of patients with malignant pancreatobiliary disease

Athanasios Natsios<sup>1</sup>, Antonios Vezakis<sup>1</sup>, Georgios Kaparos<sup>2</sup>, Georgios Fragulidis<sup>1</sup>, Nikolaos Karakostas<sup>1</sup>, Evangelia Kouskouni<sup>2</sup>, Emmanouil Logothetis<sup>2</sup>, Andreas Polydorou<sup>1</sup>

<sup>1</sup>2nd Department of Surgery and <sup>2</sup>Department of Biopathology, Aretaieion Hospital, University of Athens, Athens, Greece

## Summary

**Purpose:** Serum and bile tumor markers are under intense scrutiny for the diagnosis of malignant disease. The purpose of our study was to report the usefulness of serum and bile tumor markers for the discrimination between benign and malignant pancreatobiliary diseases.

**Methods:** Between March 2010 and May 2013, 95 patients with obstructive jaundice or history of biliary obstruction, were included in the study. During ERCP, bile samples were obtained for measurement of tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 and CA242. Serum samples were taken before ERCP for the same measurements. The patients were divided into two groups: patients with malignant disease and patients with benign disease.

**Results:** Serum tumor marker levels were significantly higher in patients with malignant disease. Serum CA242 and CA19-9 exhibited the highest diagnostic accuracy

(76.8% and 73.7%, respectively). CA125 and CA72-4 levels in bile samples were significantly higher in patients with malignant disease. Bile CA125, CEA and CA72-4 achieved the best diagnostic accuracy (69, 65 and 65%, respectively). The combined detection of CA19-9, CA242 in serum and CA125, CA72-4 in bile along with total bilirubin levels, showed the best diagnostic accuracy (81%).

**Conclusions:** Serum and bile tumor markers, when studied alone, lack the diagnostic yield to discriminate benign from malignant pancreatobiliary diseases. In cases of diagnostic dilemmas the combination of serum and bile markers might be helpful.

**Key words:** bile tumor markers, cholangiocarcinoma, combined detection, pancreatic cancer, serum

## Introduction

Pancreatic cancer and cholangiocarcinoma pose a significant burden for human health. In Europe, pancreatic cancer is the fifth leading cause of cancer-related deaths, with approximately 70,000 estimated deaths each year, while in USA, 46,420 new cases and 39,590 deaths were estimated for 2014 [1,2]. As for cholangiocarcinoma, the predicted numbers for new cancer cases/deaths in the USA for the year 2014 were 33,190/23,000 for intrahepatic disease, and 10,650/3,630, for extrahepatic disease [2-6].

The aforementioned numbers render early diagnosis essential in order to improve prognosis.

Despite the advanced imaging techniques, there are cases with doubtful diagnosis where the differentiation between benign and malignant disease is vital.

Biomarkers (measured in the serum or other biological fluids) are under intense scrutiny throughout numerous clinical studies. Their prognostic as well as predictive value are studied with the hope of identifying earlier patients

with cancer or to distinguish between benign and malignant disease, as well as to help guide treatment [7]. Carcinoembryonic antigen (CEA) is a highly glycosylated cell surface glycoprotein. It is used clinically for more than 20 years and is often found in patients with malignancies of the biliary tract and the pancreas [8,9]. Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) is a colon-specific antigen, but it is also synthesized by the pancreatic and biliary epithelium. It is elevated in hepatobiliary and pancreatic malignancies. It is also elevated in cases of cholestasis from benign biliary obstruction, but it tends to normalize after the restoration of bile flow [9-11]. Carbohydrate antigen 125 (CA125) is expressed in epithelial ovarian cancer, but it is also elevated in pancreatobiliary malignancies and several cholangiopathies [3,6]. It is not easily influenced in cases of benign biliary obstruction compared with CA19-9 [12]. Carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) is elevated in gastric cancer and other gastrointestinal and ovarian malignancies; including pancreatic and biliary tract cancers [13,14]. Carbohydrate antigen 242 (CA242) is related, but not identical, to CA19-9. It is elevated in patients with pancreatobiliary [15] and colorectal malignancies. It may also be influenced in cases of cholestasis [16,17].

Whilst serum tumor markers have been extensively studied and normal levels have been established, the preoperative measurement of bile tumor markers requires invasive sampling and needs further investigation.

In our prospective institutional study, we report on the usefulness of serum and biliary CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 and CA242 concentrations alone or in combination in the diagnosis of patients with malignant pancreatobiliary disease.

## Methods

### *Patient population*

Between March 2010 and May 2013, 95 patients with obstructive jaundice or history of recent biliary obstruction, who underwent ERCP in our department, were included in the study. Forty-five of the patients included were males and 50 females with a median age of 69 years (range 29-91) for males and 74 (range 31-93) for females.

Exclusion criteria were: age <18 years, previous ERCP and stent placement, active hepatic disease, history of previous chemotherapy or cancer treated in the past. All patients had a definite diagnosis of benign or malignant disease, using ultrasonography, CT, MRI-MRCP, brush cytology or biopsy samples during ERCP and histology of specimen when surgical procedures

were undertaken [18,19]. The indication for ERCP and biliary drainage in patients with malignancy were locally advanced disease, high surgical risk or delayed surgery. Patients with distant metastases were excluded.

During ERCP, bile samples were obtained through an ERCP catheter, for measurement of the tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 and CA242. Serum samples were collected before ERCP and the same measurements were undertaken.

Serum CEA, CA19-9 and CA125 levels were evaluated by Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (Abbott Architect i2000sr System). Serum CA242 levels were evaluated by using the CanAg CA242 Enzyme Immunometric Assay kit (Fujirebio Diagnostics AB, Sweden). Serum CA72-4 levels were evaluated by using TM-CA72-4 ELISA kit (DRG Instruments GmbH, Germany). The normal reference values in serum were as follows: CEA  $\leq$  5ng/ml, CA19-9  $\leq$  37 U/ml, CA125  $\leq$  35 U/ml, CA72-4  $\leq$  6 U/ml and CA242  $\leq$  20 U/ml. Bile levels were evaluated by using the same methodologies as in serum.

### *Statistics*

Categorical variables were compared using the chi square test. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test. All p values were two-tailed. A p value < 0.05 was considered statistically significant. The diagnostic value of tumor markers was estimated with sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy. In case of bile tumor markers we performed receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and we calculated the area under the curve (AUC), the respective 95% confidence interval and the cut-off value that maximized the sum of sensitivity and specificity. Statistical analysis was performed using SPSS version 17.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, United States).

The study was approved by the local Ethics Committee and strictly adhered to the Helsinki Declaration. Written informed consent, after thorough information, was obtained from all patients.

## Results

The underlying pathology was choledocholithiasis in 51 (54%), pancreatic cancer in 22 (23%), cholangiocarcinoma in 17 (18%), and ampullary cancer in 5 (5%) patients. The patients were divided into two groups: group 1 included patients with malignant disease and group 2 patients with benign disease. Patient characteristics are shown in Table 1.

Serum CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 and CA242 levels were significantly higher in patients with



**Table 1.** Patient characteristics

	Group I Malignant disease (N=44)	Group II Benign disease (N=51)	p value
Sex (m/f)	23/21	22/29	0.37 <sup>a</sup>
Age, years	74 (44-86)	70 (29-93)	0.09 <sup>b</sup>
Total serum bilirubin (mg/dl)	10.8 (0.50-28.8)	1.3 (0.37-17)	<0.001 <sup>b</sup>

Values are expressed as median (range). <sup>a</sup>chi-square test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test. Normal reference value for total serum bilirubin was 0.2-1.2 mg/dl

**Table 2.** Comparison of serum tumor markers

Markers	Patients with malignant disease (N=44)	Patients with benign disease (N=51)	p value <sup>a</sup>
CEA	3.74 (0 -110)	2.09 (0.6 -35)	0.02
CA19-9	240.53 (0 -12,000)	22.01 (0.5 -9526)	<0.001
CA125	17.90 (2 - 438)	12.85 (1 -150)	0.03
CA72-4	1.19 (0.8 -162)	0.80 (0.8 -2)	0.001
CA242	30.20 (0.4 -136 )	4.50 (0 -119)	<0.001

Values are expressed as median (range); <sup>a</sup>Mann-Whitney U test. The normal reference values in serum were as follows: CEA  $\leq$  5ng/mL, CA19-9  $\leq$  37 IU/mL, CA125  $\leq$  35 IU/mL, CA72-4  $\leq$  6 IU/mL, and CA242  $\leq$  20 IU/mL.

malignant disease vs benign disease ( $p \leq 0.05$ ; Table 2). CA19-9 and CA242 showed the best p value ( $<0.001$ ). The diagnostic values of serum tumor markers in patients with malignant disease are presented in Table 3. CA242 and CA19-9 exhibited the highest diagnostic accuracy, 76.8% and 73.7%, respectively. The sensitivity of CA242 and CA 19-9 were 63.6 and 75% and the specificity 88.2 and 72.5% respectively.

CA125 and CA72-4 levels in bile samples were significantly higher in patients with malignant disease vs benign disease (Table 4). The estimated AUC and the cut-off values for distinguishing malignant vs benign disease are shown in Table 5 and Figure 1. The best cut-off values were 63.2 ng/ml for CEA, 272.8 IU/ml for CA19-9, 11.6 IU/ml for CA125, 19.8 IU/ml for CA72-4 and

**Table 3.** Diagnostic values of serum tumor markers

Markers	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	PLR	NLR	Diagnostic accuracy (%)
CEA	25.0	92.2	73.3	58.8	3.20	0.81	61.0
CA19-9	75.0	72.5	70.2	77.1	2.72	0.35	73.7
CA125	31.8	88.2	70.0	60.0	2.69	0.77	62.1
CA72-4	9.1	100.0	100.0	56.0	NA	0.91	57.9
CA242	63.6	88.2	82.4	73.8	5.39	0.42	76.8

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, PLR: positive likelihood ratio, NLR: negative likelihood ratio, NA: not applicable

**Table 4.** Comparison of bile tumor markers

Markers	Patients with malignant disease (N=44)	Patients with benign disease (N=51)	p value <sup>a</sup>
CEA	29.2 (1-6450)	27.3 (1.4-352)	0.1
CA19-9	12000 (7-12000)	12000 (10-12000)	0.76
CA125	26.2 (1-215)	7.7 (1-59)	<0.001
CA72-4	22.5 (0.8-200)	13.6 (0.8-144)	0.012
CA242	1136.3 (16-2000)	1114.7 (21-2000)	0.92

Values are expressed as median (range). <sup>a</sup>Mann-Whitney U test. The normal reference values in bile were as follows: CEA  $\leq$  63.2 ng/mL, CA19-9  $\leq$  272.8 IU/mL, CA125  $\leq$  11.6 IU/mL, CA72-4  $\leq$  19.8 IU/mL, and CA242  $\leq$  1407.1 IU/mL

1407.1 IU/ml for CA242. The diagnostic values of bile tumor markers using the above cut-off values are presented in Table 6. CA125, CEA and CA72-4 achieved the best diagnostic accuracy (69, 65 and 65% respectively). The sensitivity of CA125, CEA and CA72-4 were 75, 40.9 and 54.5% and the specificity 64.7, 86.3 and 74.5% respectively.

In an attempt to increase the diagnostic yield of tumor markers we analyzed different combinations of the best tumor markers (CA242 and CA19-9 in serum and CA125, CA72-4 in bile) along with total bilirubin levels. The detection of any 3 out of 5 had the best diagnostic accuracy (81%) with a sensitivity of 81.8% and specificity of 80.4% (Table 7).

## Discussion

Several tumor markers have been detected in clinical samples, such as tissues, bile and serum, collected from patients with pancreatobiliary diseases. The uncertainty of their overall accuracy limits the use of these markers in early detection. However, they may be useful in conjunction with other diagnostic modalities for the differential diagnosis of benign vs malignant disease and may have some value in monitoring disease progression (i.e. CA19-9 can be used to guide treatment and follow-up and may have a prognostic value, in

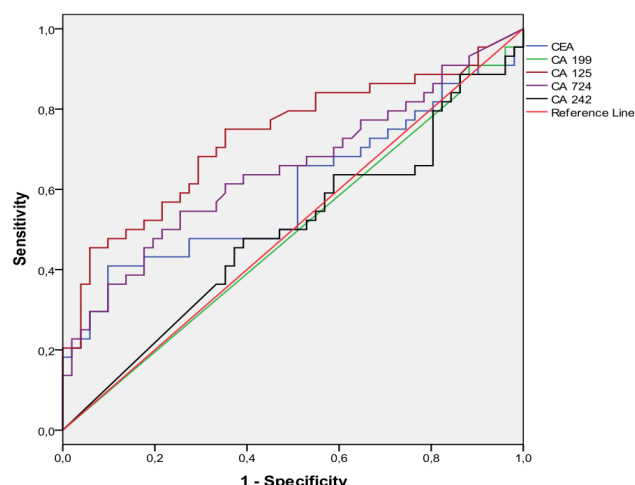
**Table 5.** Area under the curve (AUC) and cut off value of bile tumor markers

Markers	AUC % (95% CI)	Best cut-off value
CEA	59.6 (47.8-71.5)	63.2 ng/ml
CA19-9	48.9 (37.2-60.6)	272.8 IU/ml
CA125	73.1 (62.6-83.5)	11.6 IU/ml
CA72-4	65.0 (53.7-76.3)	19.8 IU/ml
CA242	49.4 (37.6-61.3)	1407.1 IU/ml

the absence of cholestasis, for pancreatic cancer) [3,6,10,11,20,21].

In our study, we prospectively measured the concentration of tumor markers in the serum and bile of patients with pancreatobiliary diseases (malignant or benign) and tried to measure their diagnostic values as well as their ability to distinguish malignant from benign disease.

All 5 serum tumor markers were significantly higher in patients with malignant disease ( $p \leq 0.05$ ). Moreover, CA19-9 and CA242 revealed a  $p$  value  $\leq 0.001$  (Table 2). As regards to diagnostic values of serum tumor markers, the results were not optimal. Overall, CA242 and CA19-9 exhibited the highest diagnostic accuracy (76.8% and 73.7%, respectively), confirming previous reports [22-24]. CEA has been tested for the last 20 years and there are many reports regarding pancreatic cancer, with a varying sensitivity (25-54%) and specificity (78-81%) [25]. In our study the sensitivity of diagnosing malignancy was also low



**Figure 1.** Receiver Operating Characteristics (ROC) curves of bile tumor markers. ROC showing the diagnostic performance of CA19-9, CA125, CA72-4, CA242, and CEA.

(25%). The unacceptable low sensitivity has limited its role in clinical practice and it has been replaced by other recent tumor markers. CA19-9 is the most used serum tumor marker in gastrointestinal malignancies. However, its sensitivity and specificity varies. Serum 19-9 has shown a sensitivity ranging from 70 to 90% and specificity from 68 to 91% for differentiating pancreatic cancer from chronic or recurrent pancreatitis [26,27]. Also, it has been reported that CA19-9 had a sensitivity ranging from 53 to 79% and specificity from

**Table 6.** Diagnostic values of bile tumor markers

Markers	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	PLR	NLR	Diagnostic accuracy (%)
CEA	40.9	86.3	72.0	62.9	2.99	0.68	65.3
CA19-9	90.9	11.8	47.1	60.0	1.03	0.77	48.4
CA125	75.0	64.7	64.7	75.0	2.12	0.39	69.5
CA72-4	54.5	74.5	64.9	65.5	2.14	0.61	65.3
CA242	47.7	60.8	51.2	57.4	1.22	0.86	54.7

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value, PLR: positive likelihood ratio, NLR: negative likelihood ratio

**Table 7.** Diagnostic values of different combinations of bile and serum tumor markers

Number of positive markers	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	PLR	NLR	Diagnostic accuracy (%)
1 item	100.0	25.5	53.7	100.0	1.34	NA	60.0
2 items	95.5	51.0	62.7	92.9	1.95	0.09	71.6
3 items	81.8	80.4	78.3	83.7	4.17	0.23	81.1
4 items	61.4	92.2	87.1	73.4	7.87	0.42	77.9
5 items	22.7	98.0	90.9	59.5	11.4	0.79	63.2

NA: not applicable. PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, PLR: positive-likelihood ratio, NLR: negative likelihood ratio. For the analyses of different combinations we used the 4 best tumor markers: CA242, CA19-9 in serum and CA125, CA72-4 in bile along with total serum bilirubin levels. The "3 items" row shows that the detection of any 3 out of 5 markers had the best diagnostic results

81 to 99% in differentiating cholangiocarcinoma [28-30]. In our study, CA19-9 had 75% sensitivity, 72.5% specificity and an accuracy of 74% in distinguishing malignant disease. The PLR and NLR, which are the best indicators for ruling in and out diagnosis, were low. In addition CA19-9 is elevated in jaundiced patients with biliary obstruction from benign conditions, such as cholelithiasis or benign biliary strictures, but it tends to normalize after biliary drainage. If it still remains high, then the possibility of malignancy is increased [27,29,30]. The sensitivity and specificity of CA125 were 32 and 88% respectively, and generally serum CA125 shows poor sensitivity and specificity for the diagnosis of pancreatic cancer [31]. Our results failed to confirm CA125 as a more specific marker than CA19-9 in distinguishing between benign and malignant disease [25]. It is also increased in patients with cirrhosis, hepatitis, pancreatitis and in patients with jaundice [3,6]. When tumor markers were measured in bile (Table 4), only CA125 and CA72-4 were identified as possible tumor markers for discriminating patients with malignant or benign disease. The concentrations of CA19-9 and CA242 in bile, for both groups of patients, were very high and surpassed by far those in serum. Biliary obstruction or inflammation is supposed to induce the destruction of the barrier of the biliary epithelium and increases the permeability between the blood vessels and the bile. The increase of serum CA19-9 in patients with jaundice may be due to the reflux from the bile, where it is present in high concentrations [32,33]. CA125 achieved the best statistical significance between malignant and benign disease, as it is not so influenced by biliary obstruction or inflammation [33]. As regards to diagnostic values (Table 6), the results of our study were not optimal, as the sensitivity or specificity of bile tumor markers was relatively low. CA125 exhibited 69.5% diagnostic accuracy with CEA and CA72-4 having 65.3% each. CEA measured in bile, has been found to be increased in patients with cholangiocarcinoma and pancreatic cancer [34]. Increased levels of CEA are excreted in the bile of patients with perihilar cholangiocarcinoma and intrahepatic stones compared with patients with benign strictures [35]. Our results, revealed that biliary CEA, although yielding higher specificity (86.3%) than previously described (<70%) [12], has not reached a significant diagnostic yield to be considered as a sole marker for diagnosing malignant pancreatobiliary diseases. Moreover, the results of our

study confirmed that the bile markers CA19-9 and CA125 lack a significant diagnostic efficacy, so as to be considered as single tumor markers in the diagnosis of pancreatobiliary malignancies. According to literature, CA72-4 measured in bile has only 41.3% sensitivity for carcinomas of the pancreatobiliary system and 86.7% specificity [14]. Our study revealed even lower specificity (74.5%) without a significant increase of sensitivity (54.5%).

Combinations of tumor markers in serum and in bile specimens have been described in an attempt to improve the diagnostic efficacy in pancreatobiliary malignancies [12,22]. In the most recent publication the diagnostic accuracy was highest (69.2%) [22] with different combinations of serum CA19-9, CA242, CA125 and CEA. In our study, analyses of different combinations of 4 tumor markers (CA19-9, CA242 in serum and CA125, CA72-4 in bile) along with total bilirubin levels showed the best diagnostic values for distinguishing malignant disease, when any 3 out of 5 exceeded the critical values (Table 7). However, sensitivity, specificity and diagnostic accuracy demonstrated significant improvement (81,80 and 81% respectively) but cannot be considered optimal. In clinical practice, we are not willing to perform ERCP just for measuring bile tumor markers, but in doubtful cases when ERCP is required either for drainage or for sampling, it is worth sending a bile sample for measurement of tumor markers.

There are several drawbacks in our study. First of all we considered pancreatic cancer, cholangiocarcinoma and ampullary cancer cases all together, as group 1 or patients with malignant disease. The common feature of patients with malignant disease was the painless jaundice. The number of patients was too small to perform separate analysis. Anyway, the primary clinical objective point was to distinguish patients with malignant disease. The benign disease group included only patients with cholelithiasis and not patients with chronic pancreatitis, Mirrizi syndrome or other causes of benign biliary obstruction. The diagnosis of cholelithiasis can be easily made clinically and by imaging techniques, but we tried to establish cut-off levels for tumor markers differentiating between malignant disease and benign biliary obstruction.

In conclusion, serum and bile tumor markers, when studied alone, lack the diagnostic yield to discriminate benign from malignant pancreatobiliary disease. In cases of diagnostic dilem-

mas the combination of serum and bile markers might be helpful. New technologies are required in order to find more sensitive and specific tumor markers. Gene expression analysis and protein profiling techniques are under evaluation for the development of tumor markers [36-39] despite the criticism of their increased cost. Hopefully, new studies will come up with more accurate tumor

markers in order to reduce the time to diagnosis and estimate the prognosis.

### Conflict of interest

The authors declare that «Abbott Laboratories Hellas ABEE» and «A&L Medical Supplies Ltd» contributed to the cost of the diagnostic Kits.

### References

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-781.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
3. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:vii33-40.
4. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008;10:77-82.
5. Gatto M, Bragazzi MC, Semeraro R et al. Cholangiocarcinoma: update and future perspectives. *Dig Liver Dis* 2010;42:253-260.
6. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD et al. British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012;61:1657-1669.
7. Jimeno A, Hidalgo M. Molecular biomarkers: their increasing role in the diagnosis, characterization, and therapy guidance in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2006;5:787-796.
8. Rückert F, Pilarsky C, Grützmann R. Serum tumor markers in pancreatic cancer-recent discoveries. *Cancers (Basel)* 2010;2:1107-1124.
9. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreatobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:620-626.
10. Duraker N, Hot S, Polat Y, Höbek A, Gençler N, Urhan N. CEA, CA19-9, and CA125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. *J Surg Oncol* 2007; 95:142-147.
11. Murray MD, Burton FR, Di Bisceglie AM. Markedly elevated serum CA19-9 levels in association with a benign biliary stricture due to primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:115-117.
12. Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ. The assessment of biliary CA125, CA19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma--the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2002;49:616-620.
13. Jiang XT, Tao HQ, Zou SC. Detection of serum tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:464-468.
14. Brockmann J, Emparan C, Hernandez CA et al. Gallbladder bile tumor marker quantification for detection of pancreato-biliary malignancies. *Anticancer Res* 2000;20:4941-4947.
15. Rana S, Dutta U, Kochhar R et al. Evaluation of CA242 as a tumor marker in gallbladder cancer. *J Gastrointest Cancer* 2012;43:267-271.
16. Ni XG, Bai XF, Mao YL et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:164-169.
17. Nilsson O, Johansson C, Glimelius B et al. Sensitivity and specificity of CA242 in gastro-intestinal cancer. A comparison with CEA, CA50 and CA19-9. *Br J Cancer* 1992;65:215-221.
18. Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R, Pelletier G. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg* 1999;229:362-368.
19. Barkun AN, Barkun JS, Fried GM et al. McGill Gallstone Treatment Group: Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1994;220:32-39.
20. Locker GY, Hamilton S, Harris J et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-5327.
21. Fritz S, Hackert T, Hinz U, Hartwig W, Büchler MW, Werner J. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br J Surg* 2011;98:104-110.
22. Wang YF, Feng FL, Zhao XH et al. Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:4085-4092.
23. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tu-

- mor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol* 2010;21:441-447.
24. Wongkham S, Silsirivanit A. State of serum markers for detection of cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:17-27.
  25. Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I et al. Markers of bile duct tumors. *World J Gastrointest Oncol* 2011;3:49-59.
  26. Steinberg, W. The clinical utility of the CA19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;85:350-355.
  27. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:266-270.
  28. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-869.
  29. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA19-9 in the diagnosis of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:204-207.
  30. Levy C, Lymp J, Angulo P, Gores GJ, Larusso N, Lindor KD. The value of serum CA19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1734-1740.
  31. Haglund C. Tumour marker antigen CA125 in pancreatic cancer: a comparison with CA19-9 and CEA. *Br J Cancer* 1986;54:897-901.
  32. Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I, Berretta M, Cappellani A, Malaguarnera M. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2010;55:2744-2755.
  33. Ker CG, Chen JS, Lee KT, Sheen PC, Wu CC. Assessment of serum and bile levels of CA19-9 and CA125 in cholangitis and bile duct carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:505-508.
  34. Joo KR, Kim DH, Park JH et al. The role of bile carcinoembryonic antigen in diagnosing bile duct cancer. *J Korean Med Sci* 2003;18:855-858.
  35. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996;171:147-152.
  36. Pilarsky C, Wenzig M, Specht T, Saeger HD, Grutzmann R. Identification and validation of commonly overexpressed genes in solid tumors by comparison of microarray data. *Neoplasia* 2004;6:744-750.
  37. Grutzmann R, Foerder M, Alldinger I et al. Gene expression profiles of microdissected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Virchows Arch* 2003;443:508-517.
  38. Guo J, Wang W, Liao P et al. Identification of serum biomarkers for pancreatic adenocarcinoma by proteomic analysis. *Cancer Sci* 2009;100:2292-2301.
  39. Chen R, Pan S, Brentnall TA, Aebersold R. Proteomic profiling of pancreatic cancer for biomarker discovery. *Mol Cell Proteomics* 2005;4:523-533.