

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»

Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ – ΕΚΠΑ / ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ – ΕΚΠΑ / ΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ Γ.Ν.Α.

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η ΠΕΡΙΝΕΥΡΙΚΗ ΚΑΙ Η ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ ΩΣ
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ
ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ»**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΟΛΙΤΗΣ

A.M. 20201241

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΘΕΟΔΟΣΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΔΟΣΙΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ, ΕΚΠΑ**

ΑΘΗΝΑ 2024

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Θεοδοσόπουλο Θεοδόσιο, Καθηγητή Χειρουργικής, για την καθοδήγησή του στη συγκεκριμένη μελέτη και για την ακλόνητη υποστήριξή του από την πρώτη στιγμή έως και την ολοκλήρωση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Οι συμβουλές του όχι μόνο εμπλούτισαν την ακαδημαϊκή μου εμπειρία, αλλά συνέβαλλαν επίσης καθοριστικά στην επαγγελματική και προσωπική μου ωρίμανση.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή Χειρουργικής, κο Βεζάκη Αντώνιο που μου ανέθεσε τη βάση δεδομένων των ασθενών που υπεβλήθησαν σε παγκρεατετομή στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Με τιμά ιδιαίτερος το γεγονός ότι με επέλεξε για να φέρω εις πέρας αυτό το έργο μαζί με τους συνειδικευόμενούς μου Λεωνίδα Χαρδαλιά και Κωνσταντίνο Ηλιακόπουλο, τους οποίους επίσης ευχαριστώ για την άψογη συνεργασία στη συλλογή και καταγραφή τόσο μεγάλου όγκου δεδομένων.

Τέλος, δε θα μπορούσα να λησμονήσω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και συγκεκριμένα τη μητέρα μου Δούβρη Γεωργία, τον πατέρα μου Πολίτη Στυλιανό, καθώς και την αδερφή μου Πολίτη Ελένη. Σε όλη τη διάρκεια της επαγγελματικής μου σταδιοδρομίας, αλλά και στην προσωπική μου ζωή βρίσκονται πάντα στο πλευρό μου, δείχνοντας κατανόηση και προσφέροντας στήριξη στις δυσκολίες που παρουσιάζονται.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η παρουσία περινευρικής και μικροαγγειακής διήθησης σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν για διάφορους τύπους καρκίνου σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση, καθώς συνδέεται με χαμηλότερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης νόσου.

Σκοπός: Η διερεύνηση της σημασίας ύπαρξης περινευρικής και μικροαγγειακής διήθησης ως προγνωστικών δεικτών επιβίωσης σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος που έχουν υποβληθεί σε παγκρεατεκτομή.

Υλικό - Μέθοδος: Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη, της οποίας το δείγμα αποτελούν 217 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παγκρεατεκτομή, λόγω αδενοκαρκινώματος παγκρέατος, στην Β' Χειρουργική Κλινική του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου κατά τη διάρκεια της δεκαετίας 2012 – 2021. Η συλλογή των δεδομένων έγινε μέσω των ιατρικών φακέλων των ασθενών. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το SPSS v.28 και το R v.4.2.3. Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $\alpha=0,05$.

Αποτελέσματα: 126 (58,1%) ασθενείς ήταν άνδρες. Η μέση ηλικία (\pm TA) των ασθενών ήταν τα 65,56 έτη. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 23,00 μήνες. Συνολικά, 138 (63,8%) ασθενείς απεβίωσαν. Το ποσοστό 1-έτους επιβίωσης ήταν 77,9%, ενώ το ποσοστό 2-ετούς επιβίωσης ήταν 58,1%. Ο διάμεσος χρόνος (95% CI) μέχρι την εμφάνιση θανάτου ήταν 43,0 (32,58 – 53,42) μήνες για τους ασθενείς χωρίς περινευρική διήθηση και 26,00 (21,89 – 30,11) μήνες για τους ασθενείς με περινευρική διήθηση. Ο διάμεσος χρόνος (95% CI) μέχρι την εμφάνιση θανάτου ήταν 39,00 (27,14 – 50,86) μήνες για τους ασθενείς χωρίς μικροαγγειακή διήθηση και 23,00 (17,23 – 28,77) μήνες για τους ασθενείς με μικροαγγειακή διήθηση. Το μονοπαραγοντικό μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox για την εμφάνιση θανάτου με ανεξάρτητες μεταβλητές τα δημογραφικά και κλινικά δεδομένα των ασθενών ανέδειξε ότι οι ασθενείς με μικροαγγειακή διήθηση έχουν 1,876 φορές στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς μικροαγγειακή διήθηση ($p=0,001$), καθώς και ότι οι ασθενείς με περινευρική διήθηση έχουν 1,774 φορές στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς περινευρική διήθηση ($p=0,009$). Τέλος, το πολυμεταβλητό μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox για την εμφάνιση θανάτου ανέδειξε στατιστικά σημαντικούς τους παράγοντες: LNR $>0,0728$ [HR (95% CI): 1,776 (1,153, 2,733)], τη διήθηση της πυλαίας φλέβας [2,685 (1,484, 4,857)] και η χαμηλή διαφοροποίηση του όγκου [2,033 (1,074, 3,849)].

Συμπεράσματα: Η παρουσία περινευρικής διήθησης, όπως επίσης και η παρουσία μικροαγγειακής διήθησης αποτελεί σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος.

Λέξεις – Κλειδιά: Επιβίωση, Θάνατος, Καρκίνος Παγκρέατος, Περινευρική διήθηση, Μικροαγγειακή διήθηση, Προγνωστική αξία

ABSTRACT

Introduction: Presence of Perineural and Microvascular Invasion in patients that underwent surgery for various cancer types is associated with worse prognosis, as they have lower survival and disease-free survival rates.

Aim: To investigate the effectiveness of the Perineural and Microvascular Invasion as prognostic indicators of survival in patients with pancreatic cancer who have undergone surgery.

Method: This is a retrospective study. The sample consisted of 217 patients who underwent pancreatectomy because of pancreatic adenocarcinoma at the Second Department of Surgery, Aretaieion University Hospital during the decade 2012 - 2021. The data was collected through the patients' medical records. The statistical analysis was performed with SPSS v.28 and R v.4.2.3. The level of significance was set at $\alpha=0.05$.

Results: 126 (58.1%) patients were male. The mean age (\pm SD) of the patients was 65.56 (\pm 12.58) years. The median duration of patient follow-up was 23.00 months (25th – 75th Percentile: 14.00 – 37.00). Overall, 138 (63.8%) patients died. The 1-year survival rate was 77.9%, while the 2-year survival rate was 58.1%. The median time (95% CI) from beginning of treatment to death was 43,00 (32,58 – 53,42) months for patients without perineural invasion and 26,00 (21,89 - 30,11) months for patients with perineural invasion. The median time (95% CI) from beginning of treatment to death was 39,00 (27,14 – 50,86) months for patients without microvascular invasion and 23,0 (17,23 - 28,77) months for patients with microvascular invasion. The univariate Cox proportional hazard model for the death showed that patients with microvascular invasion had 1,876 times statistically significant greater risk of death compared to patients without microvascular invasion ($p=0,001$). Also, patients with perineural invasion had 1,774 times statistically significant greater risk of death compared to patients without perineural invasion ($p=0,009$). Finally, the multivariable Cox proportional hazard model for the death showed as significant factors the LNR >0.0728 [HR (95% CI): 1,776 (1,153, 2,733)], portal vein infiltration [2,685 (1,484, 4,857)] and low differentiation [2,033 (1,074, 3,849)].

Conclusion: Presence of perineural and microvascular invasion are important predictors of survival in patients with pancreatic adenocarcinoma.

Keywords: Survival, Death, Pancreatic Cancer, Perineural Invasion, Microvascular Invasion, Prognostic Value

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	1
Περίληψη.....	2
Abstract.....	4
Κατάλογος εικόνων.....	6
Κατάλογος διαγραμμάτων.....	7
Κατάλογος πινάκων.....	8
Συνομειώσεις.....	9
Εισαγωγή.....	10
1. Καρκίνος του Παγκρέατος.....	13
1.1 Παθολογία του Καρκίνου του Παγκρέατος.....	13
1.2. Μοριακοί Μηχανισμοί Παθογένεσης του PDAC.....	17
1.3. Σταδιοποίηση και Θεραπεία.....	21
1.4. Παράγοντες Τοπικής Υποτροπής και Επιβίωσης.....	25
1.5. Το Μικροπεριβάλλον του Όγκου.....	27
2. Περινευρική και Μικροαγγειακή Διήθηση.....	30
2.1. Η Σχέση μεταξύ Μικροαγγειακής Διήθησης και Μετάστασης στο PDAC.....	30
2.2. Κλινική Σημασία της MVI.....	32
2.3. Περινευρική Διήθηση.....	33
2.4. Μοριακές και Κυτταρικές οδοί σηματοδότησης της PNI στο PDAC.....	38
3. Σκοπός.....	43
4. Υλικό - Μέθοδος	44
4.1 Σχεδιασμός Μελέτης	44
4.2 Δείγμα ασθενών	44
4.3 Μεθοδολογία	44
4.4 Ηθική και Δεοντολογία	45
4.5 Στατιστική Ανάλυση	45
5. Αποτελέσματα	47
5.1 Δημογραφικά και Κλινικά Δεδομένα των Ασθενών	47
5.2. Επιβίωση Ασθενών	52
5.3. Κατάσταση Λεμφαδένων: Συνολικός Αριθμός Λεμφαδένων, Αριθμός Αρνητικών Λεμφαδένων και Lymph Node Ratio	52
5.4. Σύγκριση της Έκβασης των Ασθενών με τα Δημογραφικά και Κλινικά Χαρακτηριστικά των Ασθενών	53
5.5. Εκτίμηση Επιβίωσης Ασθενών με Καρκίνο του Παγκρέατος	55
5.6. Μονοπαραγοντικά Μοντέλα Αναλογικών Κινδύνων Cox με Εξαρτημένη Μεταβλητή την Επιβίωση των Ασθενών με Καρκίνο του Παγκρέατος	60
5.7. Πολυπαραγοντικό Μοντέλου Αναλογικού Κινδύνου Cox με Εξαρτημένη Μεταβλητή την Επιβίωση των Ασθενών με Καρκίνο του Παγκρέατος.....	62
Συμπεράσματα	63
Βιβλιογραφία.....	64

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Ανατομία του παγκρέατος.....	13
Εικόνα 2. Παθογένεση.....	15
Εικόνα 3. Μηχανισμοί παθογένεσης του καρκίνου του παγκρέατος.....	20
Εικόνα 4. Οριακά εξαιρεσιμος όγκος, όπως ορίζεται από την επαφή φλέβας- όγκου.....	22
Εικόνα 5. Αλγόριθμος των θεραπευτικών επιλογών στον καρκίνο του παγκρέατος.....	23
Εικόνα 6. Ο μηχανισμός της MVI στον καρκίνο του παγκρέατος και η σχέση μεταξύ MVI και μετάστασης.....	32
Εικόνα 7. Περινευρική διήθηση από PDAC υψηλού βαθμού με δεσμοπλαστική και λεμφοκυτταρική αντίδραση στον περιβάλλοντα στρωματικό ιστό.....	36
Εικόνα 8. Η PNI στον καρκίνο του παγκρέατος και η παγκρεατική νευροπλαστικότητα	37

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1: Ραβδόγραμμα κατανομής των ασθενών βάσει του τύπου επέμβασης.....	49
Διάγραμμα 2: Ραβδόγραμμα κατανομής των ασθενών βάσει της εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών (N=217).....	51
Διάγραμμα 3: Ραβδόγραμμα κατανομής των ασθενών ανάλογα με την επιβίωση (N=217).....	52
Διάγραμμα 4: Πιθανότητα επιβίωσης σε 217 άτομα με καρκίνο του παγκρέατος	55
Διάγραμμα 5: Πιθανότητα επιβίωσης ανάλογα με το είδος χειρουργικής επέμβασης.....	56
Διάγραμμα 6: Πιθανότητα επιβίωσης ανάλογα με τη διαφοροποίηση του όγκου.....	57
Διάγραμμα 1: Πιθανότητα επιβίωσης ανάλογα με την ύπαρξη μικροαγγειακής διήθησης.....	58
Διάγραμμα 8: Απεικόνιση πιθανότητας επιβίωσης ανάλογα με την ύπαρξη περινευρικής διήθησης.....	59

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών (N=217).....	47
Πίνακας 2: Δεδομένα σχετικά με τον όγκο (N=217).....	48
Πίνακας 3: Κλινικά Δεδομένα των Ασθενών (N=217).....	50
Πίνακας 4: Εργαστηριακά δεδομένα ασθενών προεγχειρητικά (N=127)	51
Πίνακας 5: Δεδομένα σχετικά με την κατάσταση των λεμφαδένων (N=217).....	53
Πίνακας 6: Σύγκριση της έκβασης των ασθενών με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους.....	53
Πίνακας 7: Αποτελέσματα Log-rank test και Wilcoxon για τη διαφοροποίηση όγκου.....	57
Πίνακας 8: Αποτελέσματα Log-rank test και Wilcoxon για την ύπαρξη μικροαγγειακής διήθησης	58
Πίνακας 9: Αποτελέσματα Log-rank test και Wilcoxon για την ύπαρξη περινευρικής διήθησης.....	59
Πίνακας 10: Μονοπαραγοντικά μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox για την εμφάνιση θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος.....	60

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AIC: Akaike's information criterion

ASR: age-standardized rate

AUC: Area Under Curve

CI: Confidence interval

EOPC: early onset pancreatic cancer

HDI: human development index

HR: Hazard Ratio

LN: lymph node

LNR: lymph node ratio

MVI: Microvascular Invasion

NLNE: number of lymph nodes examined

OS: overall survival

PanINs: Pancreatic intraepithelial neoplasms

PDAC: Pancreatic ductal adenocarcinoma

PNI: Perineural Invasion

ROC: Receiver Operating Characteristics

MT: Μέση τιμή

TA: Τυπική απόκλιση

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παγκρέατος τείνει να αυξάνεται στα περισσότερα μέρη του Δυτικού κόσμου. Γενικά, ο καρκίνος του παγκρέατος είναι λιγότερο συχνός από πολλά άλλα είδη καρκίνου, αλλά λόγω της αυξανόμενης συχνότητας εμφάνισης, της γήρανσης του πληθυσμού, και το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, μετατρέπεται σε μία από τις πιο συχνές αιτίες θανάτων από καρκίνο (1) (2).

Οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος σχετίζονται με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής όπως το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και το υπερβολικό βάρος (1). Ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου είναι η αύξηση της ηλικίας. Χρόνια και κληρονομική παγκρεατίτιδα είναι επίσης γνωστοί παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του παγκρέατος. Η κληρονομική παγκρεατίτιδα σχετίζεται με γενετικό κίνδυνο και τόσο ο οικογενής καρκίνος του παγκρέατος όσο και τα γενετικά σύνδρομα σχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος (2). Ο νεοεμφανιζόμενος διαβήτης εκτιμάται όλο και περισσότερο ως πρώιμο προγνωστικό σημάδι (3), αν και οι συστάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου δεν είναι ακόμη σαφείς. Οι κυστικές βλάβες είναι ένας ακόμα παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του παγκρέατος (4).

Ο καρκίνος του παγκρέατος (PC), παρόλη τη σχετικά μικρή συχνότητά του, παραμένει η κύρια αιτία θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο και το 80-85% των ασθενών αναπτύσσουν ανεγχείρητες τοπικά προχωρημένες ή απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης (5). Επιπλέον, ακόμη και σε $\geq 80\%$ των ασθενών που μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα επιβίωσης δεν είναι ικανοποιητικά λόγω των υψηλών ποσοστών τοπικής υποτροπής του όγκου και απομακρυσμένων μεταστάσεων, που συχνά συμβαίνουν εντός 1 έτους (6).

Η μικροαγγειακή διήθηση (Microvascular invasion –MVI) είναι μια κατάσταση διήθησης μικρών αγγείων, που μπορεί να παρατηρηθεί μόνο γύρω από τον όγκο με μικροσκόπιο. Περιγράφεται στη βιβλιογραφία ως «μικροαγγειακή διήθηση» ή «μικροσκοπική λεμφαγγειακή διήθηση» (Microscopic lymphovascular invasion-LVI). Η MVI περιγράφει ως επί το πλείστον διήθηση τριχοειδών αιμοφόρων αγγείων, ενώ η

LVI χρησιμοποιείται για να υποδείξει εισβολή λεμφικών τριχοειδών. Ωστόσο, στην πρόσφατη βιβλιογραφία, μόνο λίγες μελέτες διέκριναν τους 2 όρους. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αναφέρονται στα ίδια παθολογικά χαρακτηριστικά, γεγονός που οδηγεί σε σύγχυση. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης της MVI στο στον καρκίνο του παγκρέατος ποικίλλει σημαντικά και η βιβλιογραφία σπάνια συζητά τον πιθανό μηχανισμό της MVI στην εξέλιξη του καρκίνου του παγκρέατος, επομένως ο μηχανισμός και η κλινική σημασία της MVI παραμένουν ελλιπώς κατανοητά (7).

Τα νεύρα είναι επίσης συστατικά του μικροπεριβάλλοντος του όγκου και συμμετέχουν σε όλα τα στάδια του καρκίνου, ακόμη και σε πρόδρομες βλάβες. Η περινευρική διήθηση (Perineural invasion-PNI) είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό του καρκίνου του παγκρέατος, το οποίο, αν και δεν έχει ακόμη πλήρως κατανοηθεί, είναι γνωστό ότι έχει αρνητική επίδραση στην πρόγνωση (8).

Αυτή η εργασία θα εξετάσει την κλινική σημασία της περινευρικής και μικροαγγειακής διήθησης και θα επικεντρωθεί στην αξία τους ως προγνωστικούς δείκτες στον καρκίνο του παγκρέατος.

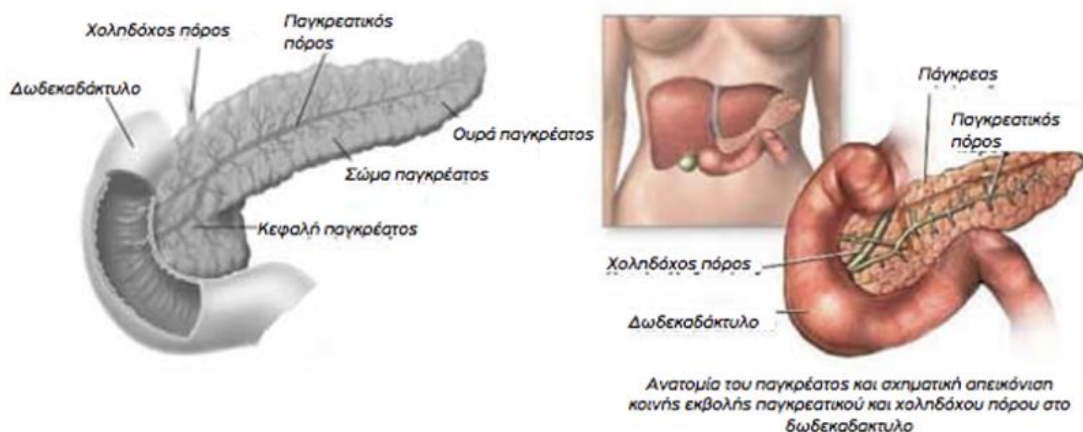
ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

1. Καρκίνος του Παγκρέατος

1.1 Παθολογία του Καρκίνου του Παγκρέατος

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι η τρίτη κύρια αιτία θνησιμότητας από καρκίνο στις ΗΠΑ και η έβδομη κύρια αιτία παγκοσμίως. Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 71 έτη και η νόσος είναι ελαφρώς πιο συχνή στους άνδρες παρά στις γυναίκες (5,5 έναντι 4,0 ανά 100 000 άτομα). Κατά τη διάγνωση, το 50% των ασθενών έχει μεταστατική νόσο, το 10% έως 15% έχει εντοπισμένη νόσο επιδεκτική χειρουργικής επέμβασης και οι υπόλοιποι (30%–35%) έχουν τοπικά προχωρημένη κυρίως μη χειρουργήσιμη νόσο, λόγω της έκτασης της προσβολής του όγκου και διήθησης αγγείων (1).

Ο καρκίνος του παγκρέατος ξεκινά στους ιστούς του παγκρέατος, ενός αδένου που βρίσκεται στην κοιλιά, πίσω από το κάτω μέρος του στομάχου, στον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο (Εικόνα 1). Ο παγκρεατικός αδένας εκκρίνει ένζυμα που βοηθούν την πέψη και ορμόνες που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό του σακχάρου. Ο καρκίνος του παγκρέατος συχνά έχει κακή πρόγνωση, ακόμη και όταν διαγνωσθεί έγκαιρα. Τυπικά εξαπλώνεται γρήγορα και σπάνια ανιχνεύεται στα πρώιμα στάδια του, κάτι που αποτελεί σημαντικό λόγο για την αυξημένη θνησιμότητά του. Σημάδια και συμπτώματα μπορεί να μην εμφανιστούν έως ότου ο καρκίνος του παγκρέατος να είναι αρκετά προχωρημένος και η πλήρης χειρουργική αφαίρεση να μην είναι δυνατή (9).



Εικόνα 1. Ανατομία του παγκρέατος.

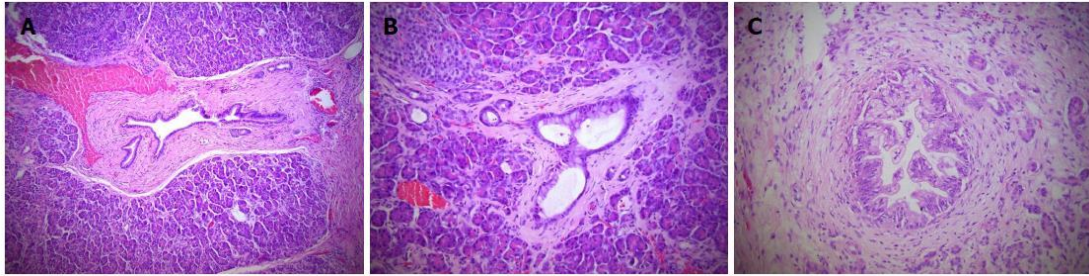
Το αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου (Ductal adenocarcinoma-PDAC) είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου του παγκρέατος. Ωστόσο, κι άλλοι τύποι νεοπλασμάτων μπορεί να προκύψουν στο πάγκρεας όπως ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (squamous cell carcinoma-SCC), καρκίνωμα κυψελοειδών κυττάρων ή κυψελοειδές καρκίνωμα (acinar cell carcinoma-ACC), βλεννώδες κυστοαδενοκαρκίνωμα (mucinous cystoadenocarcinoma-MCAC), ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα (intraductal papillary mucinous carcinoma -IPMC), ορώδες κυστοαδενοκαρκίνωμα (serous cystoadenocarcinoma- SCAC), και πιο σπάνιοι τύποι, όπως γλυκαγόνωμα, ινσουλίνωμα, VIPωμα και το σωματοστατίνωμα. Τα ποσοστά επίπτωσης (IR) των σπάνιων ειδών καρκίνου του παγκρέατος αναφέρονται ως (9):

- Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC) με παραλλαγές του παγκρέατος (IR=0,02/100.000)
- Το κυψελοειδές καρκίνωμα (ACC) (IR=0,03/100.000)
- Το βλεννώδες κυστοαδενοκαρκίνωμα (MCAC) (IR=0,01/100.000)
- Το διηθητικό ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες καρκίνωμα (IPMC) (IR=0,01/100.000)
- Το ορώδες κυστοαδενοκαρκίνωμα (SCAC) (IR=0,0003/100,00).

Το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος και οι παραλλαγές του αποτελούν το 90% όλων των παγκρεατικών καρκινωμάτων (10). Περίπου το 60%-70% των παγκρεατικών αδενοκαρκινωμάτων εμφανίζονται στην κεφαλή του παγκρέατος με το υπόλοιπο να εντοπίζεται στο σώμα (15%) και στην ουρά (15%). Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, τα περισσότερα παγκρεατικά αδενοκαρκινώματα έχουν ήδη εξαπλωθεί πέρα από το πάγκρεας. Μορφολογικές παραλλαγές του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος, που αναγνωρίζονται στην ταξινόμηση των όγκων του παγκρέατος από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας έχουν διαφορετικά ιστολογικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με τα συμβατικά παγκρεατικά αδενοκαρκινώματα. Αυτές οι παραλλαγές διαφέρουν επίσης ως προς την πρόγνωση και μπορεί να έχουν διαφορετική μοριακή υπογραφή (11).

Το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα αναπτύσσεται μετά από μια σειρά σταδιακών μεταλλάξεων από τον φυσιολογικό βλεννογόνο (Εικόνα 2Α) σε συγκεκριμένες πρόδρομες βλάβες και τελικά σε διηθητική κακοήθεια. Οι τρεις καλύτερα

χαρακτηριζόμενες πρόδρομες καταστάσεις αυτής της κακοήθειας είναι η παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (pancreatic intraepithelial neoplasia - PanIN), τα ενδοπορικά θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα (intraductal papillary mucinous neoplasms - IPMN) και τα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα (mucinous cystic neoplasms -MCN). Καθένα από αυτά έχει μοναδικά κλινικά, παθολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά (11).



Εικόνα 2. Παθολογένεση. A: Φυσιολογικός ιστός. B: Χαμηλού βαθμού παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (PanIN). C: Υψηλού βαθμού PanIN (11).

Πανγκρεατική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία PanIN

Η παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία είναι μια μη διηθητική μικροσκοπική βλάβη που εμφανίζεται στους μικρούς (συνήθως λιγότερο από 0,5 cm) παγκρεατικούς πόρους. Έχει προταθεί ότι η PanIN μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στην ανάπτυξη εντοπισμένης παγκρεατίτιδας και ότι ο προκύπτων επιθηλιακός τραυματισμός και οι κύκλοι αποκατάστασης μπορεί να ενισχύσουν περαιτέρω τη νεοπλασματική διαδικασία. Αυτές οι βλάβες κατηγοριοποιήθηκαν για πρώτη φορά το 2001 και αρχικά βαθμολογήθηκαν από 1-3, αντανακλώντας προοδευτικές νεοπλασματικές μορφολογικές αλλαγές. Το 2015 έγινε μια προσπάθεια για την απλούστευση της ταξινόμησης χρησιμοποιώντας ένα σύστημα δύο επιπέδων, με την πρόταση οι βαθμοί 1a/1b και 2 να ταξινομηθούν ως χαμηλού βαθμού PanIN (Εικόνα 2B) και το αρχικό PanIN 3 να αναθεωρηθεί σε υψηλού βαθμού (Εικόνα 2C) (12).

Ένα πρόσφατο μοντέλο μικροπροσομοίωσης, χρησιμοποιώντας την αρχική ταξινόμηση PanIN, προσπάθησε να ρίξει περαιτέρω φως στη φυσική ιστορία αυτών των βλαβών. Με βάση αυτό το μοντέλο, οι συγγραφείς εκτιμούν μια συνολική πιθανότητα 1,5% για τους άνδρες και 1,3% για τις γυναίκες να προχωρήσουν από το PanIN 1 σε ανιχνεύσιμο αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος κατά τη διάρκεια της ζωής

τους (13). Υπολογίστηκε επίσης ότι θα χρειαστούν 11,3 χρόνια για τους άνδρες και 12,3 χρόνια για τις γυναίκες για να εξελιχθεί το PanIN 3 σε αδenoκαρκίνωμα του παγκρέατος. Αυτό αντιπροσωπεύει ένα πιθανό παράθυρο για προσυμπτωματικό έλεγχο πριν από την ανάπτυξη διηθητικής κακοήθειας (13).

Ενδοπορικά Θηλώδη Νεοπλάσματα IPMN

Τα IPMN είναι επίσης καλά αναγνωρισμένα ως πρόδρομες βλάβες για τον καρκίνο του παγκρέατος. Αντιπροσωπεύουν μια ευρεία ομάδα παθολογίας, που ταξινομούνται κυρίως ως προερχόμενες από τον κύριο παγκρεατικό πόρο ή έναν από τους πλευρικούς κλάδους. Αυτή η διάκριση είναι σημαντική καθώς ο κίνδυνος κακοήθειας είναι σημαντικά διαφορετικός. Για παράδειγμα, μελέτες βρήκαν κακοήθη κύτταρα, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος in situ, σε ένα μέσο όρο 70% των εκτομών IPMN του κύριου πόρου σε σύγκριση με το μέσο όρο του 25% των αλλοιώσεων πλευρικού κλάδου που αφαιρέθηκαν (11).

Βλεννώδη Κυστικά Νεοπλάσματα (MCN)

Τα βλεννώδη Κυστικά Νεοπλάσματα αντιπροσωπεύουν επίσης προκαρκινικές βλάβες του παγκρέατος. Αποτελούν το 25% των παγκρεατικών κύστεων που υποβάλλονται σε εκτομή και είναι σημαντικά πιο συχνές στις γυναίκες. Μια παλαιότερη αναδρομική μελέτη 163 ασθενών που υποβλήθηκαν σε παγκρεατική εκτομή για MCN, βρήκε κακοήθεια στο 17,5% των βλαβών που αφαιρέθηκαν (14).

Δεδομένου ότι το 1% των αξονικών τομογραφιών κοιλίας (CT) θα προσδιορίσει μια κυστική βλάβη του παγκρέατος, είναι επιτακτική ανάγκη να υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες γραμμές για να διασφαλιστεί η κατάλληλη διαχείριση αυτών των δυνητικά προκαρκινικών βλαβών. Ευρωπαϊκά και διεθνή άρθρα δημοσιεύθηκαν πρόσφατα και αποτελούν σημαντικό σημείο αναφοράς για τους κλινικούς ιατρούς που ασχολούνται με αυτές τις βλάβες. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη πληθυσμιακών μελετών υψηλής ποιότητας που να διερευνούν όλες τις προκαρκινικές βλάβες του παγκρέατος και απαιτείται μελλοντική εργασία για να προχωρήσουμε στην κατανόηση της αιτιολογίας, των τάσεων στη συχνότητα εμφάνισης και των παραγόντων που επηρεάζουν την εξέλιξη σε κακοήθεια. Αυτό είναι ιδιαίτερα επείγον δεδομένης της γνωστής αύξησης της συχνότητας του καρκίνου του παγκρέατος και ότι η διάγνωση

του PanIN και/ή των παγκρεατικών κύστεων αντιπροσωπεύει μια πιθανή ευκαιρία για παρέμβαση και διαχείριση του ασθενούς για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου εξέλιξης. Από την άλλη πλευρά, αυτό πρέπει να εξισορροπηθεί με την καλύτερη διάκριση ασθενών που θα μπορούσαν να θεωρηθούν χαμηλού κινδύνου (11).

1.2. Μοριακοί Μηχανισμοί Παθογένεσης του PDAC

Τόσο οι ρυθμιζόμενοι όσο και οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου δεν εξηγούν επαρκώς την αιτιολογία του καρκίνου του παγκρέατος. Ωστόσο, αυξημένα ποσοστά κινδύνου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μεταλλάξεις βλαστικής σειράς και κληρονομικές διαταραχές με έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες του περιβάλλοντος. Επομένως, η καλύτερη κατανόηση της παθοβιολογίας είναι απαραίτητη για την πρόληψή της και την επιλογή της θεραπείας. Οι βασικές γνώσεις για την καρκινογένεση του παγκρέατος περιλαμβάνουν τη σημαντική οδό RAS, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων στο KRAS (βρίσκονται σε >95% όλων των καρκίνων του παγκρέατος), CDKN2A, TP53 και SMAD4. Η καρκινογένεση εξελίσσεται μορφολογικά στον παγκρεατικό πόρο μέσω της πρόδρομης παγκρεατικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (PanIN) και ακολουθεί κακοήθεια με όγκο εξάπλωσης στο τοπικό και μακρινό μικροπεριβάλλον. Η γνώση για τα μοναδικά χαρακτηριστικά του στρωματικού πολλαπλασιασμού και της μεταβολικής προσαρμογής για τη λήψη θρεπτικών συστατικών σε υποξικό περιβάλλον και την εγγενή χημειοαντίσταση, είναι σημαντική από αυτή την άποψη. Επιπλέον, αυτές οι μεταλλάξεις που οδηγούν στην καρκινογένεση (μεταλλάξεις οδηγού) διαδραματίζουν αυξανόμενο ρόλο στη διάγνωση με τη χρήση αναλύσεων DNA υψηλής απόδοσης (15).

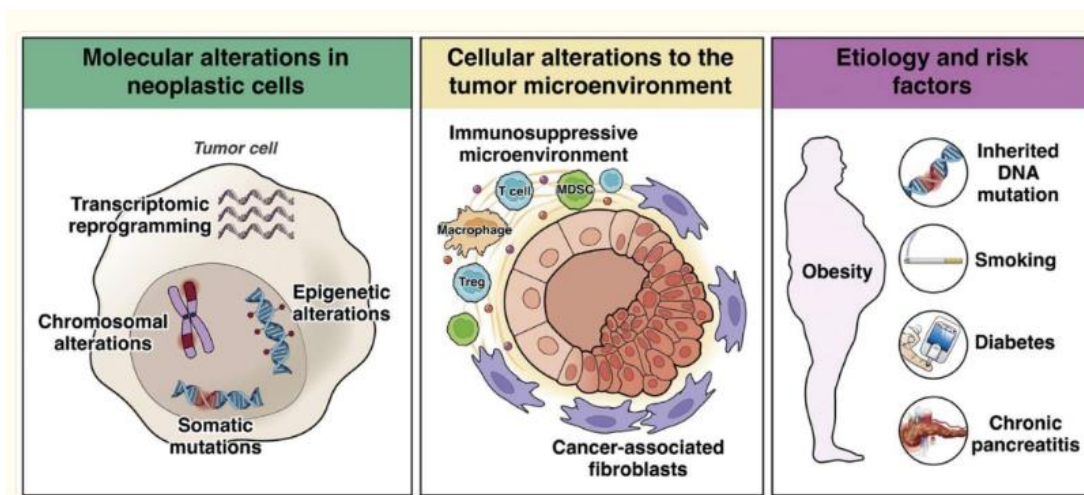
Το PDAC προκαλείται, τουλάχιστον εν μέρει, από σωματικές μεταλλάξεις σε ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια (Εικόνα 3). Τα πιο συχνά μεταλλαγμένα γονίδια στο PDAC, το ογκογονίδιο KRAS και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια CDKN2A, TP53 και SMAD4, ανακαλύφθηκαν αρχικά τις δεκαετίες του 1980 και του 1990 μέσω στοχευμένης μοριακής βιολογίας και προσεγγίσεων αλληλουχίας (2). Η πρώτη κατανόηση του μοριακού μηχανισμού του PDAC ήρθε το 2008 με την πρώτη μελέτη αλληλουχίας 24 εξονίων PDAC (16). Αυτή η μελέτη αποκάλυψε ότι το τοπίο του γονιδιώματος PDAC αποτελείται από αυτά τα 4 «mountains (βουνά)» που περιγράφηκαν προηγουμένως (KRAS, CDKN2A, TP53, SMAD4) καθώς και από έναν μεγαλύτερο αριθμό λιγότερων συχνά μεταλλαγμένων «hills (λόφων)».

Μεταγενέστερες μεγάλης κλίμακας μελέτες αλληλουχίας PDAC έχουν βελτιώσει αυτό το τοπίο με μεγάλη λεπτομέρεια, συμπεριλαμβανομένων των προσπαθειών του The Cancer Genome Atlas και του International Cancer Genome Consortium. Αρκετές σημαντικές ομάδες «hills» έχουν πλέον χαρακτηριστεί. Αυτές οι μελέτες, συμπεριλαμβανομένων γονιδίων που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA, την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης και την καθοδήγηση αξόνων, μερικές από τις οποίες οριοθετούν κλινικά σημαντικές ομάδες που ανταποκρίνονται σε συγκεκριμένες θεραπείες. Πρόσφατες προσπάθειες έχουν επίσης εντοπίσει το kataegis, μια διαδικασία που οδηγεί σε ομαδοποιημένες υποκαταστάσεις νουκλεοτιδίων, στο PDAC. Αυτή η διαδικασία πιθανότατα σχετίζεται με τη δραστηριότητα των ενζύμων APOBEC¹ (2).

Εκτός από τις μικρές σωματικές μεταλλάξεις που περιλαμβάνουν περιοχές κωδικοποίησης, η επέκταση της γονιδιωματικής ανάλυσης PDAC για να συμπεριλάβει την αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος, έχει επίσης εντοπίσει μεγάλες χρωμοσωμικές αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλαγών αριθμού αντιγράφων, χρωμοσωμικών αναδιατάξεων και χρωμόθρυψης. Η χρωμόθρυψη (θρυμματοποίηση) ή Chromothripsis, ένας όρος που προέρχεται από τα ελληνικά για το «θρυμματισμό», αναφέρεται σε ένα φαινόμενο στο οποίο ένα ή μερικά χρωμοσώματα περιέχουν εκατοντάδες ομαδοποιημένες γονιδιωματικές αναδιατάξεις (17). Μια συνεχιζόμενη πρόκληση στην ερμηνεία αυτών των αλλαγών γενικά στον καρκίνο, είναι ο εντοπισμός πιθανών γονιδίων οδηγών σε μεγάλες αλλοιωμένες περιοχές και η διάκριση των αλλαγών του οδηγού από των «επιβατών» που συμβαίνουν λόγω της γονιδιωματικής αστάθειας (οδηγοί-driver vs επιβάτες-passenger μεταλλάξεις) (18). Μεταβολές αριθμού αντιγράφων και χρωμόθρυψη έχουν επίσης αναφερθεί σε προκαρκινικές βλάβες, με υψηλότερο επιπολασμό σε υψηλού βαθμού βλάβες, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτές οι χρωμοσωμικές αλλοιώσεις είναι ένα καθυστερημένο συμβάν στην ογκογένεση του παγκρέατος (17).

¹ Τα APOBEC («ένζυμα επεξεργασίας mRNA της απολιποπρωτεΐνης B, καταλυτικά πολυπεπίδια») είναι μια οικογένεια εξελικτικά διατηρημένων απαμινασών κυτιδίνης. Η καταλυτική τους περιοχή είναι μια εξαρτώμενη από ψευδάργυρο περιοχή απαμίνωσης κυτιδίνης και είναι απαραίτητη για την απαμίνωση της κυτιδίνης. Η επεξεργασία RNA από το APOBEC-1 απαιτεί ομοδιμερισμό και αυτό το σύμπλεγμα αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες που δεσμεύουν το RNA. Σε ανθρώπους/θηλαστικά βοηθούν στην προστασία από ιογενείς λοιμώξεις. Αυτά τα ένζυμα, όταν ρυθμίζονται εσφαλμένα, αποτελούν κύρια πηγή μετάλλαξης σε πολλούς τύπους καρκίνου.

Εκτός από την αναγνώριση γενετικών οδηγών, οι μελέτες αλληλουχίας DNA έχουν επίσης αποκαλύψει άλλα σημαντικά χαρακτηριστικά της ογκογένεσης του παγκρέατος. Για παράδειγμα, η αλληλουχία πολλαπλών περιοχών των προκαρκινικών βλαβών, των πρωτογενών όγκων και των μεταστάσεων επέτρεψε την εξελικτική μοντελοποίηση διαφόρων σταδίων στην ογκογένεση του παγκρέατος. Μελέτες σε IPMN υποδηλώνουν μια περίοδο σχεδόν 4 ετών μεταξύ της ανάπτυξης υψηλού βαθμού δυσπλασίας και διηθητικού καρκινώματος. Ομοίως, στις βλάβες PanIN, η μοντελοποίηση από δεδομένα αλληλούχισης υποδηλώνει ένα διάστημα περίπου 4 ετών μεταξύ του κοινού προγονικού κυττάρου και του ιδρυτικού κυττάρου του PDAC. Σχετικά, η μοντελοποίηση από την αλληλουχία πολλαπλών περιοχών των μεταστάσεων και των πρωτογενών PDACs υποδηλώνει ότι μεσολαβούν πολλά χρόνια μεταξύ της έναρξης του όγκου και της μετάστασης. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτές οι μελέτες δεν δείχνουν διαφορές στις μεταλλάξεις γονιδίου οδηγού μεταξύ πρωτογενών και μεταστατικών όγκων, υποδηλώνοντας ότι αλλοιώσεις, εκτός από τις μεταλλάξεις του DNA μπορεί να προάγουν τη μετάσταση (2). Πρόσφατες μελέτες σε προκαρκινικές βλάβες έχουν αποκαλύψει σημαντική γενετική ετερογένεια, ακόμη και σε σχέση με καλά χαρακτηρισμένες μεταλλάξεις γονιδίου οδηγού (19) Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν πολυκλωνική προέλευση για τουλάχιστον ένα υποσύνολο προκαρκινικών αλλοιώσεων, συγκλίνουσα εξέλιξη σε μεταγενέστερες μεταλλάξεις γονιδίων οδηγών και διακριτές επιλεκτικές δυνάμεις σε διαφορετικά χρονικά σημεία στην ογκογένεση (Εικόνα 3) (2).



Εικόνα 3. Μηχανισμοί παθογένεσης του καρκίνου του παγκρέατος. Οι μοριακές συνεισφορές στην παθογένεση περιλαμβάνουν σωματικές μεταλλάξεις σε γονίδια οδηγούς, χρωμοσωμικές αλλοιώσεις, επιγενετικές αλλοιώσεις και μεταγραφικό επαναπρογραμματισμό, που συμβαίνουν όλα σε κύτταρα του όγκου. Οι κυτταρικές

συνεισφορές από το μικροπεριβάλλον του μη νεοπλασματικού όγκου περιλαμβάνουν αλλαγές στους ινοβλάστες που σχετίζονται με τον καρκίνο και στο ανοσοποιητικό μικροπεριβάλλον. Οι συνεισφορές σε επίπεδο πληθυσμού περιλαμβάνουν κληρονομικές μεταλλάξεις DNA, διαβήτη, παχυσαρκία, κάπνισμα και χρόνια παγκρεατίτιδα (2).

Επιπλέον, η πολυεστιακή νεοπλασία είναι επίσης αρκετά συχνή σε ασθενείς με προκαρκινικές αλλοιώσεις του παγκρέατος. Τα συνυπάρχοντα PanINs και IPMNs/καρκινώματα είναι συχνά γενετικά ανεξάρτητα (δηλαδή, δεν μοιράζονται σωματικές μεταλλάξεις, γεγονός που υποδηλώνει έναρξη από ξεχωριστά κύτταρα), όπως και τα IPMN και οι υποτροπές τους. Άλλοι τύποι μοριακών αλλοιώσεων συμβάλλουν επίσης στην παθογένεση του PDAC. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις στο DNA (όπως η μεθυλίωση) και στις ιστόνες (όπως η ακετυλίωση και η μεθυλίωση) μπορούν κληρονομικά να τροποποιήσουν τη δομή της χρωματίνης και την έκφραση γονιδίου. Η επιγενετική αδρανοποίηση μέσω μεθυλίωσης DNA έχει συχνά ταυτοποιηθεί για το ογκοκατασταλτικό γονίδιο CDKN2A, αλλά η μεθυλίωση δεν είναι ένας κοινός μηχανισμός αδρανοποίησης για άλλα γονίδια σχετιζόμενα με PDAC, όπως το TP53 και το SMAD4 (20).

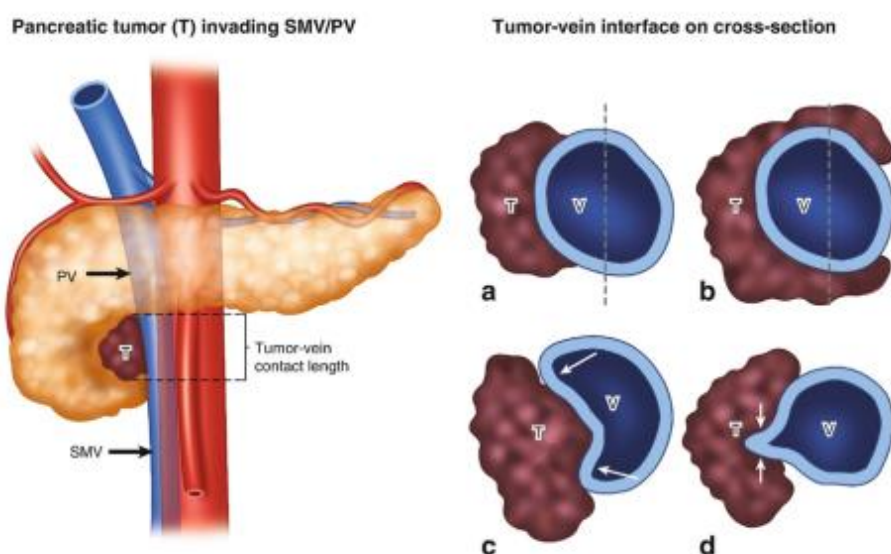
Ολοκληρωμένο προφίλ μεθυλίωσης στη μελέτη The Cancer Genome Atlas εντόπισε τα c2 των PDAC με βάση την έκταση της υπερμεθυλίωσης του DNA τους, την ολοκληρωμένη ανάλυση της μεθυλίωσης του DNA και των δεδομένων έκφρασης αγγελιαφόρου RNA. Εντοπίστηκαν σχεδόν 100 γονίδια που αποσιωπήθηκαν επανειλημμένα με μεθυλίωση DNA, συμπεριλαμβανομένων των ZPF82, PAPR6 και DNAJC15 (21). Επιπλέον, ο γενικός επιγονιδιωματικός επαναπρογραμματισμός ρυθμίζει το γονιδίωμα PDAC. Μελέτες σε δείγματα ανθρώπινων νεκροτομών έδειξαν γενικευμένες μεταβολές στις καταστάσεις ιστόνης στις μεταστάσεις σε σύγκριση με τους πρωτογενείς όγκους, υποδηλώνοντας ότι οι επιγενετικές αλλοιώσεις μπορεί να παίζουν ρόλο στην πρόκληση μετάστασης (22). Τέτοιες επιγενετικές αλλοιώσεις έχουν επίσης αναφερθεί σε προκαρκινικές αλλοιώσεις PanIN και IPMN (2).

Ολοκληρωμένες αναλύσεις των δεδομένων που αναφέρθηκαν, υποδηλώνουν ότι υπάρχουν πιθανώς 2 διακριτοί μεταγραφικοί υποτύποι του PDAC, που ονομάζονται κλασικός και βασικός, με τον βασικό φαινότυπο να εντοπίζεται σε μεταστάσεις και να συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση (21). Οι μελέτες υποδηλώνουν ετερογένεια στον

μεταγραφικό υποτύπο εντός των όγκων PDAC, αλλά δεν είναι σαφές εάν οι βασικοί όγκοι είναι εγγενώς πιο μεταστατικοί ή η μετάβαση σε βασικό φαινότυπο προκαλεί μετάσταση. Επιπλέον, ο χρόνος απόκτησης αυτών των μεταγραφικών προγραμμάτων στην προκακοήθη ογκογένεση του παγκρέατος δεν είναι ακόμη γνωστός, υπογραμμίζοντας έναν σημαντικό τομέα για μελλοντική έρευνα (23).

1.3. Σταδιοποίηση και Θεραπεία

Η κατάλληλη σταδιοποίηση είναι ένα σημαντικό μέρος της ταξινόμησης της νόσου και επιλογής της κατάλληλης θεραπείας. Η σταδιοποίηση με βάση τις κλινικές, ακτινολογικές, εργαστηριακές και παθολογικές εξετάσεις και τους βιοδείκτες, θα πρέπει να συνδυαστεί σε μια ολοκληρωμένη κατανόηση της νόσου. Ο προχωρημένος καρκίνος του παγκρέατος ορίζεται από πολλά διαφορετικά συστήματα, ενώ ο ορισμός NCCN (National Comprehensive Cancer Network) είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος. Ο ορισμός που χρησιμοποιείται για οριακά εξαιρέσιμο και τοπικά προχωρημένο καρκίνο, είναι σημαντικός για τον προγραμματισμό της θεραπείας και για την ανασυγκρότηση εναλλακτικών λύσεων (Εικόνα 4) όταν χρειάζεται. Οι ορισμοί που χρησιμοποιούνται είναι επίσης σημαντικοί για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των ερευνών, καθώς ελαφρά απόκλιση στα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού εμποδίζει την αντικειμενική σύγκριση μεταξύ μελετών (15).



Εικόνα 4. Οριακά εξαιρέσιμος όγκος, όπως ορίζεται από την επαφή φλέβας- όγκου. Περιγραφή: Επαφή φλέβας-όγκου σε διηθητικό καρκίνο του παγκρέατος. (a)

Μικρότερη ή ίση με 180° επαφή όγκου χωρίς παραμόρφωση. (b) Μεγαλύτερη από 180° επαφή όγκου χωρίς παραμόρφωση. (c) Μικρότερη ή ίση με 180° επαφή όγκου με παραμόρφωση (βέλη). (d) Παραμόρφωση δίκην σταγόνας δακρύων (βέλη). SMV άνω μεσεντέριος φλέβα, PV πυλαία φλέβα, Τα όγκος, V φλέβα. Διακεκομμένη γραμμή 180° περιφέρειας αυλού (15).

Στον καρκίνο του παγκρέατος, ο τεχνικός ορισμός της σταδιοποίησης εκτομής (κριτήρια εξαιρεσιμότητας), υπερσχύει της επίσημης ταξινόμησης TNM² στην κλινική πρακτική. Μαζί με τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά, τους βιοδείκτες όγκου και την κλινική εικόνα του ασθενούς, λαμβάνεται η απόφαση να αρχίσει πρώτα η συστηματική θεραπεία, η χειρουργική επέμβαση ή η απλή παρηγορητική φροντίδα. Οι αποφάσεις θα πρέπει να λαμβάνονται από μια διεπιστημονική ομάδα με τη μορφή ογκολογικού συμβουλίου. Η βέλτιστη επιβίωση στον καρκίνο του παγκρέατος επιτυγχάνεται μέσω σχεδιασμού της θεραπευτικής προσέγγισης ανάλογα με την έκταση της νόσου (Εικόνα 5) τόσο για οριακά εξαιρέσιμο όσο και για τοπικά προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος. Η αλληλουχία της θεραπείας και ο καλύτερος πολύτροπος συνδυασμός παραμένουν αβέβαια, καθώς αρκετές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη και αναμένονται ακόμη αξιόπιστα δεδομένα (15).

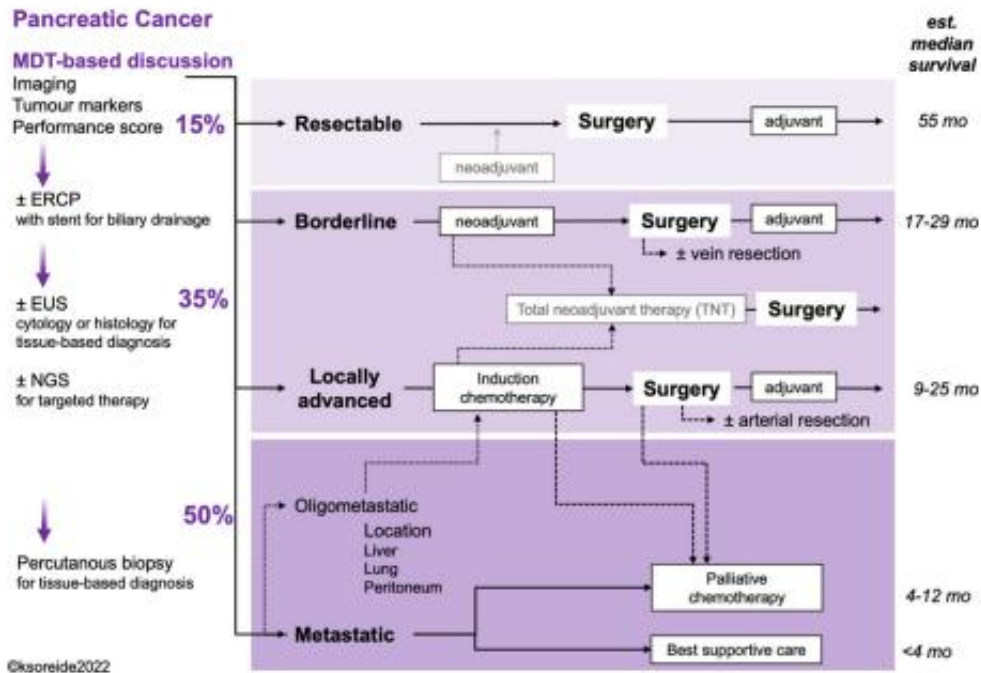
² Το σύστημα TNM είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου.

Στο σύστημα TNM:

Το T αναφέρεται στο μέγεθος και την έκταση του κύριου όγκου. Ο κύριος όγκος συνήθως ονομάζεται πρωτοπαθής όγκος.

Το N αναφέρεται στον αριθμό των κοντινών λεμφαδένων που έχουν καρκίνο.

Το M αναφέρεται στο εάν ο καρκίνος έχει δώσει μετάσταση. Αυτό σημαίνει ότι ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί από τον πρωτοπαθή όγκο σε άλλα μέρη του σώματος.



Εικόνα 5. Αλγόριθμος των θεραπευτικών επιλογών στον καρκίνο του παγκρέατος. Διαφορετική σειρά αποφάσεων για εξαιρέσιμο, οριακά εξαιρέσιμο, τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό καρκίνο του παγκρέατος. Η επικουρική θεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση είναι το πρότυπο στην εκ των προτέρων χειρουργήσιμη νόσο, αλλά οι έρευνες διερευνούν το ρόλο της «νεοεπικουρικής» θεραπείας. Η ολική νεοεπικουρική θεραπεία (TNT - Total neoadjuvant therapy) είναι μια αναδυόμενη έννοια, που χρησιμοποιείται για όλες τις κατηγορίες. Μια υποομάδα οριακά εξαιρέσιμων και τοπικά προχωρημένων όγκων, προχωρούν σε χειρουργική επέμβαση. Ο εκτιμώμενος χρόνος επιβίωσης (δεξιό άκρο) προκύπτει από αποτελέσματα διαφόρων μελετών, με μεγάλες διακυμάνσεις και ετερογένεια μεταξύ των μελετών (15).

Η νεοεπικουρική χημειοακτονθεραπεία με βάση τη γεμισιταβίνη ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση και επικουρικά χορήγηση γεμισιταβίνης, βρέθηκε ότι βελτιώνει την ολική επιβίωση σε σύγκριση με διενέργεια αρχικά χειρουργικής επέμβασης και επικουρική χορήγηση γεμισιταβίνης, στον εξαιρέσιμο και οριακά εξαιρέσιμο PC (24). Οι συνεχιζόμενες έρευνες διερευνούν την επιλογή της λεγόμενης ολικής νεοεπικουρικής θεραπείας (TNT) όπου η πλήρης διάρκεια της θεραπείας χορηγείται πριν από τη χειρουργική επέμβαση, αντί να χωρίζεται σε προ και μετεγχειρητικά στάδια θεραπείας (25). Η εκτομή «ολιγομεταστατικής νόσου» (π.χ. μία μεμονωμένη ηπατική μετάσταση) στον καρκίνο του παγκρέατος (Εικόνα 5) είναι αμφιλεγόμενη. Σε λίγους, επίλεκτους ασθενείς, με καλή και ανθεκτική ανταπόκριση στην προεγχειρητική θεραπεία, η εκτομή μπορεί να προσφερθεί με λογικά αποτελέσματα (15).

Οι βασικές γνώσεις σχετικά με τη χημειοθεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνουν επιχειρήματα υπέρ της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας και της αρχικής διενέργειας χειρουργικής επέμβασης αντίστοιχα, λαμβάνοντας υπόψη την τοπική σταδιοποίηση μέσω απεικόνισης, τη βιολογική κατάσταση (δηλαδή υψηλό CA19-9), την ανάγκη για stenting χοληφόρων και την κατάσταση του ασθενούς (Εικόνα 5) (15). Για προεγχειρητική χημειοθεραπεία, απαιτείται διάγνωση ιστού και επομένως είτε ERCP (Ενδοσκοπική Ανάστροφη Χολαγγειο-Παγκρεατογραφία) είτε EUS (Ενδοσκοπική Υπέρηχοτομογραφία), ή και τα δύο, για την απόκτηση δειγμάτων ιστού και για τοποθέτηση stent για ανακούφιση από τον ίκτερο πριν από την ογκολογική θεραπεία (26). Με τη σχετική διαδικασία μπορεί να εμφανιστούν επιπλοκές (π.χ. οξεία παγκρεατίτιδα που προκαλείται από ERCP) και θα πρέπει να αναγνωρίζεται στην εκτίμηση κινδύνου/οφέλους. Το προεγχειρητικό stenting του ίκτερου ασθενή δεν πρέπει να γίνεται ως μία εξέταση ρουτίνας σε χειρουργήσιμους όγκους, εκτός εάν εμφανίζονται λοιμώξεις ή σχεδιάζεται νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Η προεγχειρητική απεικόνιση θα πρέπει να γίνεται πριν από οποιαδήποτε τοποθέτηση stent στα χοληφόρα, εάν είναι δυνατόν, για να επιτευχθεί σταδιοποίηση υψηλής ποιότητας (27).

Η βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της επικουρικής χημειοθεραπείας είναι καλά τεκμηριωμένη, μεταξύ άλλων μέσω των μελετών ESPAC1-4 και PRODIGE, που υποστηρίζουν τη χρήση ρουτίνας επικουρικής χημειοθεραπείας μετά από χειρουργική επέμβαση, με την πιο πρόσφατη δοκιμή να αφορά στο τροποποιημένο FOLFIRINOX (φθοροουρακίλη, ιρινοτεκάνη, λευκοβορίνη, οξαλιπλατίνη) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με γεμισιταβίνη παρουσιάζοντας μέση συνολική επιβίωση σχεδόν 55 μηνών για το mFOLFIRINOX (σε σύγκριση με 36 μήνες για θεραπεία με βάση τη γεμισιταβίνη) (28).

Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι αμφιλεγόμενη και χρησιμοποιείται μόνο σε ελάχιστα κέντρα στο πλαίσιο των δυνητικά ιάσιμων καρκίνων του παγκρέατος (29). Οι έρευνες για στοχευμένη θεραπεία βρίσκονται σε εξέλιξη και υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι ορισμένοι υποτύποι καρκίνου του παγκρέατος μπορεί να ανταποκριθούν καλύτερα σε μια τέτοια θεραπεία (30).

1.4. Παράγοντες Τοπικής Υποτροπής και Επιβίωσης

Από τη δημοσίευση των πρώτων αποτελεσμάτων από τη δοκιμή ESPAC-1, η πρόοδος στην επικουρική θεραπεία αυξάνει συνεχώς τη συνολική επιβίωση. Η μετεγχειρητική θεραπεία με γεμισιταβίνη και στη συνέχεια με συνδυασμένη γεμισιταβίνη και καπεσιταβίνη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης (31). Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους μπορεί να προσφερθεί χειρουργική εκτομή έχει επίσης αυξηθεί από την εισαγωγή της νεοεπικουρικής θεραπείας για τοπικά προχωρημένους όγκους (32). Το σχήμα FOLFIRINOX έχει βελτιώσει σημαντικά τα ποσοστά εξαιρέσεως σε ένα πλαίσιο νεοεπικουρικών θεραπειών και έχει γίνει κλινικό πρότυπο για επικουρική θεραπεία μετά από πλήρη εκτομή (33).

Μαζί με τη βελτίωση της επικουρικής και της νεοεπικουρικής θεραπείας, οι τεχνικές χειρουργικής εκτομής έχουν βελτιωθεί τρομερά και παραμένουν η ραχοκοκαλιά κάθε θεραπευτικής θεραπείας για τον καρκίνο του παγκρέατος (34). Οι κύριοι παράγοντες που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση που καθορίζουν την ογκολογική έκβαση είναι τα ελεύθερα όρια της εκτομής και, δεδομένης της βασικής προγνωστικής σημασίας των θετικών λεμφαδένων, πιθανότατα και η έκταση της λεμφαδενεκτομής. Σε όλες τις κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν διαφορετικά σχήματα επικουρικής θεραπείας, οι ασθενείς με εκτομή R0 είχαν σταθερά καλύτερα αποτελέσματα από εκείνους με εκτομή R1. Αυτό ισχύει ανεξάρτητα από τον εντοπισμό του πρωτοπαθούς όγκου (κεφάλι, σώμα ή ουρά του παγκρέατος) και η εκτομή R0 θα πρέπει επομένως να είναι ο κύριος στόχος των χειρουργικών επεμβάσεων στον καρκίνο του παγκρέατος (35).

Σύμφωνα με τα δεδομένα από τις δοκιμές ESPAC, η χειρουργική εκτομή ακολουθούμενη από επικουρική χημειοθεραπεία είναι το τρέχον πρότυπο φροντίδας για τον εξαιρεσίμο καρκίνο του παγκρέατος. Όπως περιγράφηκε παραπάνω, η νεοεπικουρική θεραπεία είναι η τυπική θεραπεία για οριακά εξαιρεσίμους ή τοπικά προχωρημένους όγκους. Η εφαρμογή της τυπικής νεοεπικουρικής θεραπείας είναι επί του παρόντος το επίκεντρο αμφιλεγόμενης συζήτησης. Αρκετές μελέτες έχουν υποστηρίξει την καθιερωμένη νεοεπικουρική θεραπεία για τον εξαιρεσίμο καρκίνο του παγκρέατος παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου για πρόωμη υποτροπή (36) (37).

Ωστόσο, αυτές οι μελέτες έχουν ορισμένους περιορισμούς, που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς υπάρχουν μελέτες υψηλής

ποιότητας για αυτό το θέμα που δεν δείχνουν κανένα σημαντικό όφελος επιβίωσης μεταξύ ασθενών με εξαιρεσιμό καρκίνο του παγκρέατος που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία και εκείνων που υποβλήθηκαν άμεσα σε χειρουργική επέμβαση. Συνοπτικά, το ερώτημα ποιοι ασθενείς με εξαιρεσιμό καρκίνο του παγκρέατος επωφελούνται από τη νεοεπικουρική θεραπεία δεν έχει απαντηθεί ακόμη επαρκώς (35).

Ενώ οι μελέτες που αναφέρονται παραπάνω απέτυχαν να δείξουν κάποια σημαντική μείωση της τοπικής υποτροπής με νεοεπικουρική θεραπεία, πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν κρίσιμο ρόλο της χειρουργικής επέμβασης στην πρόληψη της τοπικής υποτροπής. Τα τελευταία χρόνια, νέες εξελίξεις και τροποποιήσεις καθιερωμένων χειρουργικών τεχνικών έχουν βελτιώσει την ποιότητα της εκτομής, ιδιαίτερα για τοπικά προχωρημένους όγκους (34). Ενώ η φλεβική διήθηση δεν έχει θεωρηθεί ποτέ ως αντένδειξη για εκτομή, η αρτηριακή διήθηση εξακολουθεί να θεωρείται ως αντένδειξη για εκτομή από πολλούς χειρουργούς. Ωστόσο, με επαρκή χειρουργική εμπειρία, η αρτηριακή εκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί με μικρή νοσηρότητα και να αυξήσει την επιβίωση (38).

Μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία, η αρτηριακή εκτομή του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του παγκρέατος μπορεί να επιτευχθεί με την εκκαθάριση όλων των δυνητικά διεισδυμένων από όγκο νεύρων και λεμφικού ιστού από το ανατομικό τρίγωνο μεταξύ της άνω μεσεντέριας αρτηρίας, του κορμού του κοιλιακού πλέγματος και του μεσεντερίου φλεβικού δικτύου, ή με εκκαθάριση ιστού όγκου από τις κύριες αρτηρίες. Αν και εξακολουθούν να λείπουν κλινικά στοιχεία από τυχαιοποιημένες δοκιμές, αυτές οι καινοτόμες χειρουργικές τεχνικές έχουν τη δυνατότητα να αποτρέψουν την τοπική υποτροπή και να αυξήσουν την επιβίωση (35).

Το 80% των τοπικών υποτροπών συμβαίνουν εντός 2 ετών μετά την εκτομή. Περίπου το 30% των ασθενών που αναπτύσσουν υποτροπή εμφανίζουν μεμονωμένη τοπική υποτροπή απουσία απομακρυσμένης μετάστασης (39). Τα πρότυπα υποτροπής του καρκίνου του παγκρέατος έχουν διερευνηθεί με βάση τα δεδομένα ESPAC-4. Παρακολούθηθηκαν 730 ασθενείς για διάμεσο χρόνο 43 μηνών και το 65% από αυτούς διαγνώστηκε με υποτροπή του όγκου (40). Στην ομάδα των ασθενών με υποτροπή του όγκου, το 49% είχε υποτροπή μόνο σε τοπικό επίπεδο, ενώ το 40% των ασθενών είχε μόνο απομακρυσμένη υποτροπή. Το 10% των ασθενών διαγνώστηκε με ταυτόχρονη τοπική και απομακρυσμένη υποτροπή. Τοπική υποτροπή σημειώθηκε σε μέσο όρο 11,6

μήνες, ο οποίος διέφερε σημαντικά από τους ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με απομακρυσμένη μετάσταση (μέσος όρος 9,4 μήνες). Ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση της τοπικής υποτροπής έως τον θάνατο ήταν 9,3 μήνες και δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο χρόνο διάγνωσης της υποτροπής έως το θάνατο σε ασθενείς με τοπική και απομακρυσμένη υποτροπή. Εξετάζοντας πιο προσεκτικά τα δεδομένα επιβίωσης από τους 238 ασθενείς που έπασχαν από τοπική υποτροπή που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη δοκιμή, 17 από αυτούς που υποβλήθηκαν σε παρηγορητική θεραπεία ήταν ακόμη ζωντανοί μετά από 24 μήνες και 6 επέζησαν για περισσότερους από 36 μήνες. Αυτά τα δεδομένα εγείρουν το ερώτημα ποιες πιθανές θεραπευτικές επιλογές πρέπει να επιλεγούν σε ασθενείς με τοπική υποτροπή μόνο και, ειδικότερα, ποιο κλάσμα ασθενών ωφελείται καλύτερα από την επιθετική τοπική θεραπεία. Ενώ οι ασθενείς με διάχυτη απομακρυσμένη μετάσταση σαφώς δεν ωφελούνται από την τοπική θεραπεία, οι ασθενείς με περιορισμένη («ολιγομεταστατική») υποτροπή, και ιδιαίτερα εκείνοι με περιορισμένη τοπική υποτροπή θα πρέπει να αξιολογούνται από ογκολογικό συμβούλιο για πιθανή θεραπεία. Αυτό περιλαμβάνει συστηματική θεραπεία, καινοτόμες επιλογές για στοχευμένη θεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και χειρουργική εκτομή σε περιπτώσεις όπου η πλήρης εκτομή όγκου φαίνεται εφικτή (41).

1.5. Το Μικροπεριβάλλον του Όγκου

Τα κύτταρα PDAC βρίσκονται σε ένα δίκτυο, γνωστό και ως μικροπεριβάλλον όγκου (TME- tumor microenvironment), το οποίο περιλαμβάνει ανοσοκύτταρα, κυτοκίνες, μεταβολίτες, ινοβλάστες και δεσμοπλαστικό στρώμα πλούσιο σε υαλουρονάνη. Το ανοσοκατασταλτικό TME βοηθά τα κύτταρα PDAC να αποφύγουν την ανοσολογική επιτήρηση του ξενιστή. Μια ισχυρή μνήμη αντικαρκινικών T-κυττάρων ξενιστή έναντι νεοαντιγόνων PDAC έχει εντοπιστεί σε 82 επιλεγμένους μακροχρόνια επιζήσαντες του PDAC που έζησαν περισσότερα από 3 χρόνια μετά την επέμβαση (42). Ωστόσο, στους περισσότερους ασθενείς, το TME καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα και ανταγωνίζεται την αντικαρκινική ανοσία του ξενιστή, προάγοντας την καρκινογένεση (1).

Το TME του PDAC χαρακτηρίζεται από περιορισμένη διήθηση CD8+ T κυττάρων και αφθονία κατασταλτικών κυττάρων που προέρχονται από μυελοειδή κύτταρα, μακροφάγα που σχετίζονται με όγκους, ουδετερόφιλα που σχετίζονται με όγκο και ρυθμιστικά T κύτταρα. Επιπλέον, η εξωκυτταρική μήτρα, που χαρακτηρίζεται από διακριτικό δεσμοπλαστικό δίκτυο που προέρχεται από ινοβλάστες που σχετίζονται με τον καρκίνο, μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας και υαλουρονάνη, μπορεί να προάγει το ανοσοκατασταλτικό χαρακτηριστικό του TME. Αυτά τα πολύπλευρα διαμερίσματα θεωρούνται ως υπεύθυνα, εν μέρει, για την αντοχή στις περισσότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις ενός παράγοντα (1). Πολλές κλινικές δοκιμές που βρίσκονται σε εξέλιξη έχουν σχεδιαστεί για να αυξήσουν την ευαισθησία του PDAC στο ανοσοποιητικό σύστημα με στόχο την υπερνίκηση του ανοσοκατασταλτικού χαρακτηριστικού του TME (43).

Η αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με τους ανοσολογικούς παράγοντες στο TME καταστέλλει τις αντικαρκινικές ανοσολογικές αντιδράσεις, με αποτέλεσμα την εξέλιξη του όγκου και τη μετάσταση. Επομένως, το PDAC θεωρείται ότι είναι ένας «ανοσολογικά ψυχρός» όγκος γεμάτος με πολλούς τύπους ανοσοκατασταλτικών κυττάρων και περιορισμένο αριθμό ρυθμιστικών T κυττάρων. Μια υψηλή πυκνότητα T-λεμφοκυττάρων PD-1+ στο TME είναι γνωστό ότι σχετίζεται με μια σημαντικά καλή πρόγνωση σε χειρουργική αφαίρεση PDAC (44). Σε ασθενείς με PDAC με υψηλή πυκνότητα T-λεμφοκυττάρων PD-1+, η θεραπεία με αντιπρογραμματισμένο υποδοχέα θανάτου 1 (PD-1)/προγραμματισμένο συνδέτη θανάτου 1 (PD-L1) μπορεί να βελτιώσει την αντικαρκινική ανοσοαπόκριση. Ένας άλλος μηχανισμός που βασίζεται στην πρόγνωση του PDAC είναι προφανώς η κυριαρχία ανοσοκατασταλτικών κυττάρων όπως το Tregs στο TME. Το Forkhead box P3 (Foxp3) εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό σε Tregs και έχει αναγνωριστεί ως βασικός παράγοντας στη λειτουργία του Tregs. Η διείσδυση Foxp3+ Tregs στο TME καταστέλλει τη λειτουργία των ρυθμιστικών T κυττάρων και των δενδριτικών κυττάρων (DCs) εκκρίνοντας κατασταλτικές κυτοκίνες, όπως η IL-10 και ο αυξητικός παράγοντας όγκου (TGF-β), ή μέσω της δέσμευσης ανασταλτικών υποδοχέων με τη μεσολάβηση κυττάρων (45).

Η κακή πρόγνωση στο PDAC αποδίδεται εν μέρει στις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις σε έναν «ανοσολογικά ψυχρό» TME [10]. Επομένως, τόσο η διήθηση ανοσοκατασταλτικών κυττάρων όσο και η έλλειψη ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων

διείσδυσης όγκου (TILs) στο PDAC TME μπορεί να σχετίζονται στενά με κακή έκβαση. Ο εντοπισμός δεικτών που σχετίζονται με την πρόγνωση των μετεγχειρητικών ασθενών με PDAC είναι σημαντικός για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων τους (45).

2. Περινευρική και Μικροαγγειακή Διήθηση

2.1. Η Σχέση μεταξύ Μικροαγγειακής Διήθησης (MVI) και Μετάστασης στο PDAC

Η μετάσταση του καρκίνου περιλαμβάνει μια σειρά από στάδια φυσικής μετατόπισης από τον πρωτοπαθή όγκο σε μακρινά όργανα. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, η MVI και η επακόλουθη περιφερική κυκλοφορία του αίματος των καρκινικών κυττάρων ή/και η λεμφική μετάσταση είναι απαραίτητες και σημαντικές οδοί μετάστασης (7). Η MVI εμφανίζεται ακόμη και νωρίτερα από τα περιφερικά κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα. Επομένως, η MVI είναι ένα σημαντικό πρώιμο συμβάν στη μετάσταση καρκίνου (46).

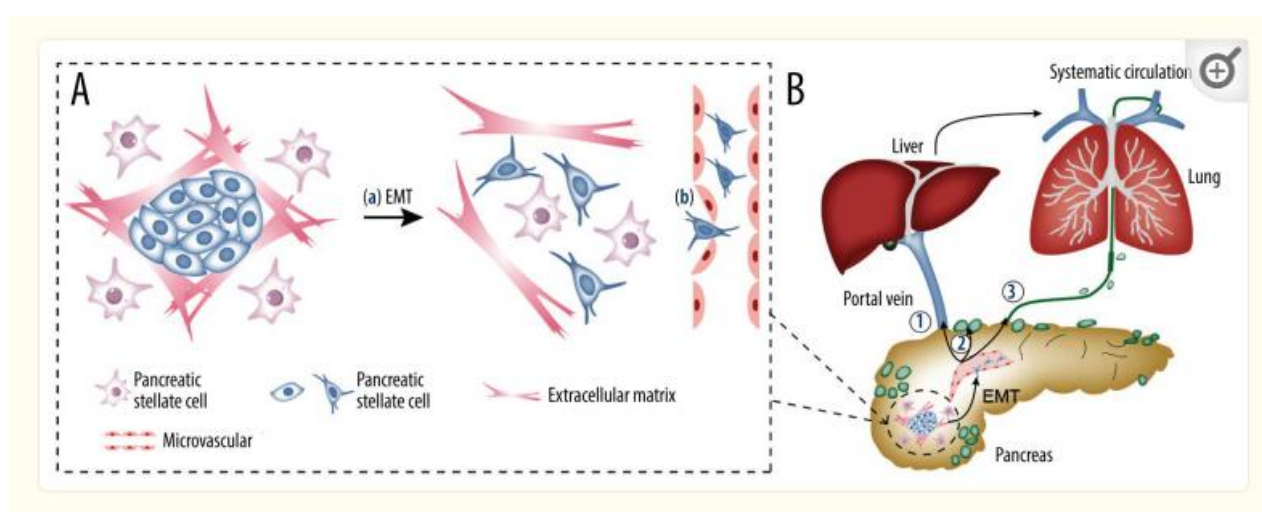
Η μετάβαση από επιθηλιακό σε μεσεγχυματικό κύτταρο (Epithelial-to-mesenchymal transition -EMT) είναι μια κρίσιμη βιολογική διαδικασία με την οποία τα καρκινικά κύτταρα χάνουν την πολωμένη τους οργάνωση, υποβαθμίζουν την περιβάλλουσα εξωκυτταρική μήτρα και αποκτούν μεταναστευτικές και επεμβατικές ικανότητες. Πολλαπλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει άμεσα ότι η EMT είναι η βιολογική βάση του MVI στον καρκίνο του ήπατος. Παρόλο που η EMT είναι ένα σημαντικό βήμα στη μετάσταση PDAC, η άμεση σχέση μεταξύ EMT και MVI στο PDAC έχει σπάνια αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Η επαγόμενη από το στρες φωσφοπρωτεΐνη-1 (STIP1) συσχετίζεται θετικά με την MVI στο PDAC και προκαλεί EMT σε καρκίνους του στομάχου και του πνεύμονα και μπορεί να είναι ο πιθανός βασικός σύνδεσμος μεταξύ EMT και MVI στο PDAC (47).

Εκτός από την EMT (Εικόνα 6A(a)), αλλαγές στην ενδοθηλιακή διαπερατότητα της μικροαγγειακής ενδοθηλιακής μονοστιβάδας μπορεί επίσης να είναι ένας πιθανός μηχανισμός του MVI (Εικόνα 6A(b)). Η αυξημένη διαπερατότητα του μικροαγγειακού ενδοθηλίου, το οποίο δρα ως μεταστατικός φραγμός, διευκολύνει την εισβολή των καρκινικών κυττάρων στο μικροαγγειακό σύστημα, οδηγώντας σε MVI. Αυτό το φαινόμενο επιβεβαιώθηκε στον καρκίνο του ήπατος (7). Το κυκλικό RNA IARS (circ-IARS), που βρίσκεται εντός των εξωσωμάτων, προάγει την MVI στο PDAC αυξάνοντας τη διαπερατότητα της μικροαγγειακής ενδοθηλιακής μονοστιβάδας μέσω της προς τα κάτω ρύθμισης του miR-122 (46).

Ο ακριβής μηχανισμός που κρύβεται πίσω από τη MVI στο PDAC είναι αμφιλεγόμενος και περίπλοκος. Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η τοπική υποτροπή μπορεί να

αποδοθεί σε υπολειπόμενη MVI, ενώ η απομακρυσμένη μετάσταση μπορεί να βασίζεται στις ακόλουθες 3 οδούς (Εικόνα 6B) (7). Πρώτον, τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να εισέλθουν απευθείας στην πυλαία φλέβα μέσω του μικροαγγειακού συστήματος που προέρχεται από τα αιμοφόρα αγγεία και στη συνέχεια να αναπτύξουν ηπατικές μεταστάσεις (Εικόνα 6B(1)). Δεύτερον, η λεμφαγγειογένεση γύρω από τη βλάβη και η διήθηση του αυλού μπορεί να παρέχουν λεμφική δομική υποστήριξη για τη MVI (48). Με βάση τη δομή τους, τα καρκινικά κύτταρα εισέρχονται στα μικρολεμφικά αγγεία γύρω από τη βλάβη και παροχετεύονται στους παρακείμενους λεμφαδένες (Εικόνα 6B(2)), κάτι που υποστηρίζεται από στοιχεία που υποδεικνύουν πως ο ρυθμός μετάστασης στους λεμφαδένες και η συχνότητα εμφάνισης MVI συσχετίζονται θετικά. Τρίτον, τα καρκινικά κύτταρα εισέρχονται στους λεμφικούς πόρους μέσω των μικρολεμφικών αγγείων και στη συνέχεια εισέρχονται στο φλεβικό σύστημα, το οποίο οδηγεί σε μετάσταση στο ήπαρ, στους πνεύμονες και στα οστά (Εικόνα 6B(3)) (7). Ωστόσο, αυτές οι 3 διαδρομές είναι αλληλένδετες (49).

Οι λεμφικές και οι αιματογενείς μεταστάσεις σχετίζονται θετικά στο PDAC και οι ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις έχουν υψηλότερα ποσοστά μετάστασης στο ήπαρ και τους πνεύμονες από εκείνους χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις. Η λεμφική μετάσταση μπορεί να συμβεί πριν από την αιματογενή μετάσταση λόγω της έλλειψης των στενών μεσοενδοθηλιακών συνδέσεων που παρατηρούνται τυπικά στα αιμοφόρα αγγεία αλλά όχι στα λεμφικά τριχοειδή (7).



Εικόνα 6. Ο μηχανισμός της MVI στον καρκίνο του παγκρέατος και η σχέση μεταξύ MVI και μετάστασης. (A) Ο μηχανισμός της MVI στον καρκίνο του παγκρέατος. (a) Τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν κινητικότητα και δυνατότητες διήθησης μέσω της EMT. (b) Η αυξημένη διαπερατότητα του μικροαγγειακού ενδοθηλίου διευκολύνει τα καρκινικά κύτταρα να εισβάλουν στο μικροαγγειακό σύστημα. (B) Η σχέση μεταξύ MVI και μετάστασης. (1) Αγγειογένεση, που οδηγεί σε μεταφορά αίματος ή/και ηπατική μεταφορά μέσω της πυλαίας φλέβας. (2) Λεμφαγγειογένεση, που οδηγεί σε μετάσταση στους λεμφαδένες που παροχετεύουν. (3) Λεμφαγγειογένεση, που οδηγεί σε μετάσταση στον λεμφικό πόρο. EMT – μετάβαση από επιθηλιακό σε μεσεγχυματικό κύτταρο. MVI – μικροαγγειακή διήθηση (7).

2.2. Κλινική Σημασία της MVI

Η MVI συχνά υποδεικνύει υψηλότερο ποσοστό θετικών καρκινικών ορίων. Για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο MVI στην προεγχειρητική αξιολόγηση, η απόσταση από τον όγκο μέχρι το όριο της εκτομής θα πρέπει να αυξηθεί κατάλληλα. Για παθολογικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις MVI μετά από χειρουργική επέμβαση, τα όρια του χειρουργικού δείγματος θα πρέπει να εξετάζονται πιο προσεκτικά (50).

Η ιστοπαθολογική παρουσία της MVI σε δείγματα PDAC μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο πρώιμης υποτροπής και οι ασθενείς με MVI παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής, ηπατικής μετάστασης και μετάστασης στους πνεύμονες (51). Ως εκ τούτου, η MVI είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμη για τη μείωση του ρυθμού MVI σε περιπτώσεις τόσο του χειρουργήσιμου όσο και του οριακά εξαιρεσιμου PDAC (52). Καθώς οι ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος δεν μπορούν να επωφεληθούν από την εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση, οι ασθενείς με MVI θα πρέπει να λαμβάνουν πιο επιθετική μετεγχειρητική επικουρική χημειοθεραπεία (7).

Η προεγχειρητική πρόβλεψη του κινδύνου MVI στον καρκίνο του ήπατος βοηθά στην καθοδήγηση της χειρουργικής λήψης αποφάσεων και της μετεγχειρητικής διαχείρισης με βάση τις ακτινογραφικές και κλινικές παραμέτρους (7). Ωστόσο, υπάρχουν μόνο λίγες πρόσφατες μελέτες που αφορούν περιπτώσεις PDAC. Οι Yamada et al ανέφεραν ότι η MVI προβλέφθηκε σημαντικά από το Ca 19-9 του ορού, τη μέγιστη τυπική τιμή πρόσληψης από τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων φθοριοδεοξυγλυκόζης (PET) και

το μέγεθος του όγκου από προεγχειρητική αξονική τομογραφία (51). Οι Andreasi et al ανέφεραν επίσης ότι οι συγκεντρώσεις της βαζοστατίνης-1 στο πλάσμα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την προεγχειρητική πρόβλεψη της παρουσίας MVI (53). Άλλες μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η MVI συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα STIP-1 και CD34 στο PDAC (54) (55).

Στην εποχή της στοχευμένης θεραπείας, η ακριβής πρόγνωση βοηθά στην επιλογή των κατάλληλων και αποτελεσματικών στρατηγικών θεραπείας. Έτσι, πολλές μελέτες έχουν στόχο να αναπτύξουν προγνωστικά μοντέλα για την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων στο PDAC. Ωστόσο, είναι ατυχές το γεγονός ότι αυτές οι μελέτες δεν έχουν λάβει υπόψη την προγνωστική σημασία της MVI. Καθώς η MVI είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου που επηρεάζει τη μετεγχειρητική υποτροπή και τη συνολική επιβίωση, θα είναι κλινικής σημασίας η ανάπτυξη ενός μοντέλου πρόβλεψης μετεγχειρητικής υποτροπής ή μοντέλου πρόγνωσης που να ενσωματώνει τη MVI για την ακριβέστερη αξιολόγηση της πρόγνωσης (7).

2.3. Περινευρική Διήθηση

Όταν τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται σε τουλάχιστον 33% των νεύρων και έχουν διεισδύσει στο επινευρικό, περινευρικό και ενδονευρικό στρώμα του νευρικού περιβλήματος, αναγνωρίζεται η περινευρική διήθηση (Perineural Invasion- PNI). Ιστορικά, η διήθηση των νευρικών καρκινικών κυττάρων έχει αναγνωριστεί και οριστεί στις αρχές του 19ου αιώνα (56). Η διήθηση των καρκινικών κυττάρων στα νεύρα είναι κοινή σε έναν αριθμό καρκίνων και σε PDAC, ο επιπολασμός της PNI είναι υψηλός, φθάνοντας έως και το 100%. Η PNI περιλαμβάνει εκδηλώσεις της «νευρικής διήθησης» ως εισβολή των καρκινικών κυττάρων στα νεύρα μεγαλύτερη από 33% (57). Η παθογένεση της PNI βασίζεται στο «κανάλι χαμηλής αντίστασης», μια υπόθεση στην οποία τα καρκινικά κύτταρα εξαπλώνονται παθητικά κατά μήκος των νεύρων και τη θεωρία «αμοιβαίας έλξης», στην οποία τα νεύρα, τα καρκινικά κύτταρα και τα στρωματικά κύτταρα αλληλεπιδρούν ενεργά. Ωστόσο, οι σύγχρονες μελέτες θεωρούν την PNI ως ενεργό εισβολή παρά παθητική διάχυση καρκινικών κυττάρων (58) (Εικόνα 7).

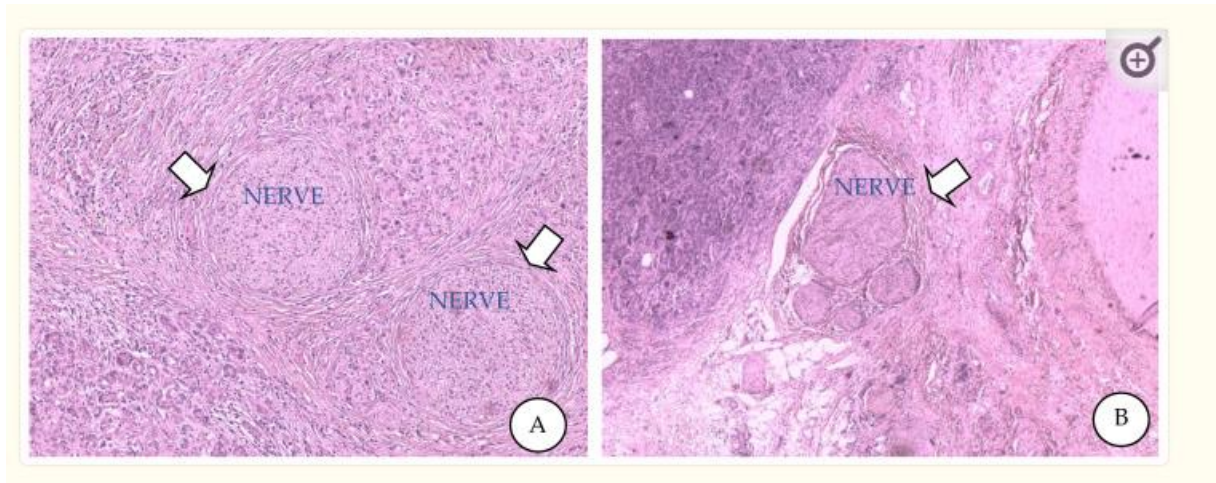
Η PNI είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό πολλών ανθρώπινων καρκίνων. Για παράδειγμα, εντοπίζεται συχνά στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, τον υποτροπιάζοντα καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου. Μοριακοί δείκτες που σχετίζονται με αυτήν είναι οι : είναι NGF, BDNF, GDNF, Semaphorin, Galanin, CX3CL1/CX3CR1, Galectin 1, Cytokine A, NCAM, ICAM-5, IMP3 και BAG1. Για τον καρκίνο της ρινικής κοιλότητας και των παραρρινίων κόλπων, η ανίχνευση PNI είναι 25 έως 46,2%. Για τον καρκίνο του λάρυγγα και του υποφάρυγγα είναι 46%. Για τη στοματική κοιλότητα και τον καρκίνο του στοματοφάρυγγα, η PNI είναι 26,3 έως 72,1%. Για τον καρκίνο της γλώσσας και/ή του εδάφους του στόματος, το ποσοστό ανίχνευσης PNI είναι 6 έως 71% (57).

Αν και οι μοριακοί μηχανισμοί της PNI παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά σε διαφορετικούς ανθρώπινους καρκίνους, ο επιπολασμός της PNI στο PDAC ξεπερνά κάθε άλλη συμπαγή κακοήθεια. Παραδόξως, η PNI έχει επικράτηση που φτάνει το 100% στο PDAC. Το γεγονός ότι το πάγκρεας βρίσκεται σε άμεση γειτνίαση με πολλά νευρικά πλέγματα βοηθά να κατανοήσουμε γιατί αυτό το όργανο παρουσιάζει πλούσια νεύρωση. Επιπλέον, το πρότυπο της PNI σχετίζεται με τη θέση του όγκου. Έτσι, για όγκους της κεφαλής του παγκρέατος, τα καρκινικά κύτταρα εξαπλώνονται προς το κοιλιακό πλέγμα και το γάγγλιο κατά μήκος του πλέγματος της κεφαλής του παγκρέατος I (pancreatic head plexus I – PLk ph I). Η πυκνότητα των γαγγλίων είναι πιο αυξημένη στην παγκρεατική κεφαλή, σε αντίθεση με το σώμα και την παγκρεατική ουρά. Εναλλακτικά, τα μεταστατικά κύτταρα κινούνται προς την κατεύθυνση του άνω μεσεντέριου πλέγματος κατά μήκος του πλέγματος της κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας, ενώ ο καρκίνος του σώματος και της ουράς του παγκρέατος εξαπλώνεται μέχρι τον σπλήνα και το κοιλιακό πλέγμα. Η ειδικότητα της PNI στο PDAC θα πρέπει να εξεταστεί σύμφωνα με τον λειτουργικό ρόλο του παγκρέατος, με τους ενδοκρινείς και εξωκρινείς μοριακούς μηχανισμούς του, την ανατομική του θέση όπως συζητήθηκε και τη σχέση του με τα γύρω όργανα. Αυτές οι πτυχές, μαζί με τον ισχυρό νευροτροπισμό των κυττάρων PDAC στα νεύρα, αντιπροσωπεύουν σημαντικές ιδιαιτερότητες. Το πάγκρεας είναι ένα οπισθοπεριτοναϊκό όργανο που περιβάλλεται από το κοιλιακό πλέγμα, το ραχιαίο ηπατικό πλέγμα και το πλέγμα γύρω από την άνω μεσεντέρια αρτηρία. Τυπικά, τα νεύρα εντοπίζονται τόσο στην περιφέρεια όσο και στο εσωτερικό μέρος των όγκων

(59). Ως αποτέλεσμα της εισβολής των κυττάρων PDAC, παρατηρείται νευρική βλάβη με διαταραχή του περινευρίου και παραμόρφωση νεύρων με οίδημα νευραξόνων (56).

Ένα νέο τυποποιημένο σύστημα βαθμολόγησης εισάγεται για τη διαφοροποίηση της PNI και της ενδονευρικής διήθησης (endoneural invasion-ENI). Αν και τα καρκινικά κύτταρα συνήθως αναπτύσσονται στον περινευρικό χώρο (PNI), το πιο επιθετικό πρότυπο χαρακτηρίζεται από την άμεση και βαθύτερη διήθηση των νεύρων στον ενδοαγγειακό συνδετικό ιστό, που ονομάζεται ενδονεύριο. Οι ασθενείς με ENI έχουν πιο έντονο πόνο σε σύγκριση με εκείνους που επηρεάζονται από PNI (56). Το PDAC με υψηλή πιθανότητα ανάπτυξης PNI (70–100%) έχει αρνητικό αντίκτυπο στην πρόγνωση, την υποτροπή και το προσδόκιμο ζωής (57).

Παρόλο που η αναφερόμενη μεταβλητότητα της συχνότητας PNI μπορεί να επηρεαστεί από την έλλειψη τυποποίησης των χειρουργικών τεχνικών και της παθολογικής επεξεργασίας, η αναφερόμενη συχνότητα της ενδοπαγκρεατικής PNI κυμαίνεται από 76,2% έως 97,8%, ενώ η εξωπαγκρεατική PNI κυμαίνεται από 52,2% έως 75,8% (60). Οι θετικοί στη νευρική διήθηση ασθενείς έχουν πιο αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς διήθηση νεύρων. Έχει αποδειχθεί ότι η διάμετρος του νεύρου που επηρεάζεται από την PNI επηρεάζει την πρόγνωση. Συγκεκριμένα, η μέση περιοχή των νεύρων στους ιστούς PDAC είναι σχεδόν τέσσερις φορές μεγαλύτερη από ό,τι στον φυσιολογικό ιστό (59). Σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από PDAC, μια νευρική διήθηση μεγαλύτερη από 8 mm συνδέεται με υψηλή συχνότητα θετικού ορίου εκτομής (61). Η διήθηση των νεύρων είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για ασθενείς χωρίς λεμφικές μεταστάσεις, υποδεικνύοντας έναν υποπληθυσμό ασθενών σταδίου N0 με αυξημένη πιθανότητα θανάτου σε νεαρή ηλικία. Η διαδικασία της PNI στο PDAC δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί, παρόλο που είναι γνωστή η συμμετοχή μεγάλης ποικιλίας μορίων (59).

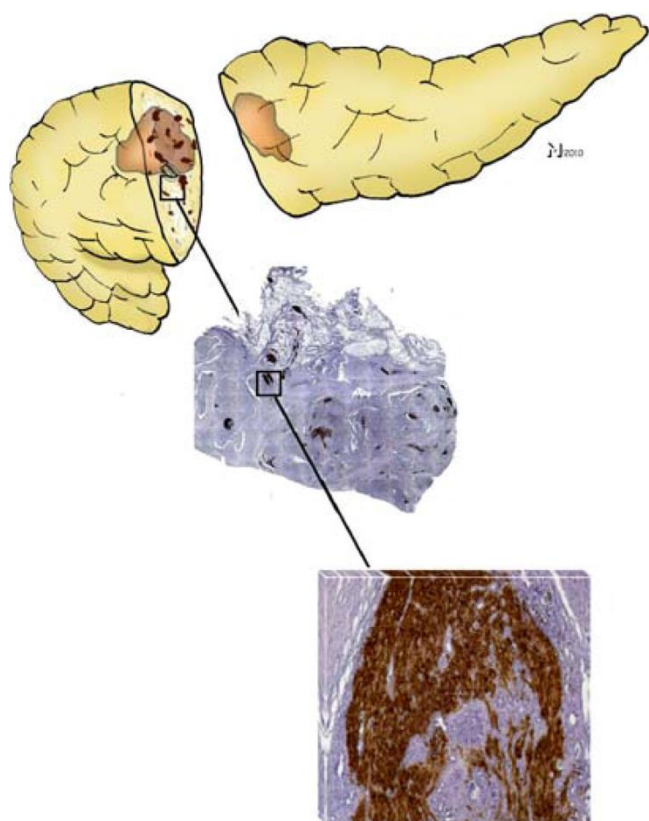


Εικόνα 7. Περινευρική διήθηση από PDAC υψηλού βαθμού με δεσμοπλαστική και λεμφοκυτταρική αντίδραση στον περιβάλλοντα στρωματικό ιστό (A). Δέσμη υπερτροφικής νευρικής ίνας στο παρέγχυμα μακριά από κύτταρα PDAC (B) (57).

Οι ασθενείς με PNI έχουν συνολική επιβίωση μικρότερη κατά 2 έτη σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς PNI. Η PNI μπορεί να συμβεί χωρίς να έχει προηγηθεί αγγειακή ή λεμφική διήθηση και πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύει τα αρχικά στάδια της μετάστασης. Ασθενείς με διήθηση του εξωπαγκρεατικού πλέγματος παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης από τους ασθενείς χωρίς διήθηση του εξωπαγκρεατικού πλέγματος κατά της στιγμή της χειρουργικής εκτομής. Σε μελέτη των Naka et al., (62) βρέθηκε ότι ασθενείς που επέζησαν περισσότερο από 3 χρόνια μετά από χειρουργική εκτομή όγκου, δεν παρουσίαζαν εισβολή εξωπαγκρεατικού νεύρου τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης, ενώ η διήθηση του τοιχώματος της πυλαίας φλέβας είχε παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις. Τα παραπάνω στοιχεία υποδεικνύουν πως η PNI είναι καθοριστική της πρόγνωσης.

Η απομάκρυνση της PNI από τον ρόλο ενός απλού παρατηρητή στον PC και η αυξανόμενη αναγνώριση της σημασίας της, οδήγησαν στο να επιτευχθεί ένας ακόμη πιο λεπτομερής χαρακτηρισμός των φυσικών και ιστοπαθολογικών ιδιοτήτων της. Η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των νευροπλαστικών αλλοιώσεων του παγκρέατος και της αίσθησης πόνου από ασθενείς με PC υποδεικνύει την παρουσία ενός «νευροπαθητικού» μηχανισμού πόνου στον PC, καθώς ο αποδεκτός ορισμός για τον νευροπαθητικό πόνο είναι ο πόνος που προκύπτει ως άμεση συνέπεια μιας βλάβης ή ασθένειας που επηρεάζει το σωματοαισθητικό σύστημα. Προφανώς, η νευρική βλάβη σε συνδυασμό με την PNI παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτή τη σπλαχνική νευροπάθεια.

Ως εκ τούτου, η εισαγωγή νευροπαθητικών αναλγητικών σχημάτων στη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο PC μπορεί να είναι δυνητικό όφελος (Εικόνα 8) (56).



Εικόνα 8. Η PNI στον καρκίνο του παγκρέατος και η παγκρεατική νευροπλαστικότητα είναι αλληλένδετα φαινόμενα. Η PNI συναντάται σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις PDAC, είτε εντός είτε δίπλα στη μάζα του κύριου όγκου. Η ιστοπαθολογική εξέταση του όγκου του παγκρέατος μαζί με τις περιπαγκρεατικές περιοχές καταδεικνύει δραστικά αυξημένο αριθμό και μέγεθος ενδοπαγκρεατικών νεύρων (το μεσαίο πλαίσιο, 25× μεγέθυνση, τα νεύρα επισημάνθηκαν ανοσοϊστοχημικά/καφέ με το προϊόν γονιδίου πρωτεΐνης παν-νευρονικού δείκτη 9.5/PGP9.5). Μια πιο προσεκτική ματιά σε αυτά τα υπερτροφικά νεύρα αποκαλύπτει υψηλή συχνότητα PNI, ακόμη και στον ενδονευρικό χώρο (κάτω πάνελ, μεγέθυνση 200x, τα καρκινικά κύτταρα αντιστοιχούν στις περιοχές που έχουν βαφτεί με αιματοξυλίνη εντός του ανοσοχρωματισμένου με καφέ PGP9.5 νεύρου) (56).

2.4. Μοριακές και Κυτταρικές οδοί σηματοδότησης της PNI στο PDAC

Η PNI, το φαινόμενο δηλαδή της διήθησης των καρκινικών κυττάρων του παγκρέατος κατά μήκος των νευρικών ιστών, βασίζεται στην αμοιβαία αλληλεπίδραση και τη διεπαφή μεταξύ καρκινικών κυττάρων και νευρών. Αυτή η διακυτταρική σηματοδότηση βασίζεται στην απελευθέρωση πολλών μορίων και στην ενεργοποίηση συγκεκριμένων διαταραγμένων μονοπατιών (Εικόνα 8). Η PNI, μαζί με τον πολλαπλασιασμό του ινωτικού ιστού κάτω από τα ερεθίσματα των ανοσοκυττάρων, των PSC και της εξωκυτταρικής μήτρας, ορίζει τον δεσμοπλαστικό καταρράκτη στο PDAC. Ο μηχανισμός της PNI στο PDAC δεν είναι πλήρως σαφής. Σύγχρονες μελέτες επιβεβαιώνουν νευροτροφίνες που εμπλέκονται στην ενίσχυση της αλληλεπίδρασης καρκίνου-κυττάρου και στην προώθηση της PNI. Το PDAC συνδέεται με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS) μέσω ενός βρόχου θετικής ανάδρασης. Οι ενδοπαγκρεατικοί νευρώνες του SNS παρέχουν νορεπινεφρίνη (NE) η οποία ρυθμίζει τους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς (β2-AR) των κυττάρων PDAC παράγοντας μια ανοδική ρύθμιση του νευρικού αυξητικού παράγοντα (NGF). Η σηματοδότηση NE/β2-AR προάγει την PNI επάγοντας επιθηλιακή-μεσεγγυματική μετάβαση (EMT) και ρυθμίζοντας προς τα πάνω τις μεταλλοπρωτεάσες, MMP-2 και MMP-9, συγκεκριμένα (63).

Επιπλέον, η NE προάγει την παγκρεατική PNI μέσω της σηματοδότησης β-AR/PKA/STAT3. Το νευρικό σύστημα απελευθερώνει σερίνη στο μικροπεριβάλλον του όγκου του παγκρέατος, αλλά στην περίπτωση της έλλειψης σερίνης, παράγεται περισσότερος NGF από τα κύτταρα PDAC, αυξάνοντας την εξέλιξη των αξόνων κατά μήκος του όγκου (63). Η αξονογένεση ενισχύεται με τη δέσμευση του NGF στην κινάση του υποδοχέα της τροπομυοσίνης (Trk). Τέλος, η αυξημένη πυκνότητα νευρών εντός του όγκου PDAC αυξάνει την παραγωγή NE, έτσι ώστε να ενεργοποιείται ένας βρόχος θετικής ανάδρασης, προάγοντας τη νεύρωση του PDAC (64).

Εν συντομία, ο NGF, ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF), η ουδετεροφίνη 3 (NTF3) και η ουδετεροφίνη 4 (NTF4) είναι οι κύριοι νευροδιαβιβαστές που εκκρίνονται από νευρικά κύτταρα και κύτταρα όγκου στο PDAC. Ο NGF παράγεται επίσης σε κύτταρα PDAC και μπορεί να εκκρίνεται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που σχετίζονται με τον όγκο (63). Ο NTF3 υπερεκφράζεται στο PDAC και με τον υποδοχέα του TrkC εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα νεύρα PDAC. Οι υποδοχείς υψηλής συγγένειας ανήκουν στην οικογένεια

Trk, ενώ ο υποδοχέας χαμηλής συγγένειας είναι ο υποδοχέας της νευροτροφίνης p75 (p75NTR). Τα επίπεδα NGF ρυθμίζονται προς τα πάνω στο PDAC σε σύγκριση με τα επίπεδα σε υγιή άτομα. Επιπλέον, η έκφραση του NGF και του υποδοχέα του TrkA συσχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης της PNI, τη μετάσταση στους λεμφαδένες και την αρνητική έκβαση (65).

Η επιβίωση επηρεάζεται επίσης από διαφορετικά σήματα νευροτροφίνης. Η υψηλή έκφραση του νευροτροφικού υποδοχέα κινάσης τυροσίνης 1 (NTRK1) συνδέεται με κακή πρόγνωση, ενώ η υπερέκφραση του NGFR συσχετίζεται με μακρά επιβίωση. Επιπλέον, ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τη γραμμή γλοιακών κυττάρων (GDNF), η νευρτουρίνη (NRTN), η αρτεμίνη (ARTN) και η περσεφίνη (PSPN) είναι ουδετεροφίνες που εκκρίνονται από τα νευρογλοιακά κύτταρα στους νευρώνες (63). Τα νεύρα, τα κύτταρα Schwann και τα μακροφάγα εκκρίνουν GDNF. Συνδέονται με τα GFR α 1, GFR α 2, GFR α 3 και GFR α 4, αντίστοιχα. Αυξημένα επίπεδα ARTN και του υποδοχέα του GFR α 3/RET ανιχνεύονται στο PDAC σε σύγκριση με το φυσιολογικό πάγκρεας. Η οδός ARTN-GFR α 3 προάγει την κυτταρική διήθηση. Αν και ο BDNF και ο υποδοχέας του TrkB υπερεκφράζονται στο PDAC, τα επίπεδά του δεν συσχετίζονται με αυξημένο PNI. Η έκφραση του GDNF εντοπίζεται συχνά σε ασθενείς με PDAC με PNI και ο άξονας GDNF-GFR α 1-RET είναι υπεύθυνος για τη μετάσταση PDAC (57).

Η πλειοτροφίνη (PTN) και ο υποδοχέας της SDC3 ρυθμίζουν τη νευροπλαστικότητα κατά τη διάρκεια του καταρράκτη PNI. Η έκφραση του CXCR4 συσχετίζεται με PNI στο PDAC (57). Ο νευρικός τροπισμός του PDAC μειώνεται αποκλείοντας την οδό CXCL12/CXCR4 (63). Σε ένα μοντέλο *in vivo*, βρέθηκε πως ο αποκλεισμός του σήματος CXCL12/CXCR4 μπορεί να μειώσει το μέγεθος του όγκου και την ανάπτυξη PNI (57). Είναι ενδιαφέρον ότι η οδός CXCL1/CXCR1 συσχετίζεται με την εμφάνιση PNI. Επιπλέον, η νευρική χημειοκίνη φρακταλκίνη (CX3CL1) και ο υποδοχέας CX3CR1 εμπλέκονται στην PNI. Η PNI και η εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων κατά μήκος των ενδοπαγκρεατικών και εξωπαγκρεατικών νευρώνων ρυθμίζονται από τον άξονα CX3CR1/CX3CL1 (63).

Το CX3CR1 υπάρχει σε κυτταρικές σειρές PDAC όπως MIA PaCa-2, CFPAC-1, PACA44, T3M4, PANC-1, AsPC-1, A8184 και σε ασθενείς με PDAC ενώ το CX3CL1 εκφράζεται στα νεύρα (57). Τα μακροφάγα που σχετίζονται με όγκους (TAMs) μπορεί

να προάγουν την PNI και βρίσκονται γύρω από νεύρα που έχουν εισβάλει από καρκινικά κύτταρα του παγκρέατος. Η βλεννίνη-1 (MUC-1) και η γλυκοπρωτεΐνη που σχετίζεται με τον υποδοχέα της με τη μυελίνη (MAG) βρίσκονται σε υψηλά επίπεδα στα κύτταρα PDAC, αλληλεπιδρώντας με τα κύτταρα Schwann και συμμετέχοντας στην PNI (66). Η βλεννίνη-4 (MUC-4) υπερεκφράζεται σε PDAC. Το MUC-4 εμπλέκεται στην αλληλεπίδραση κυττάρων PDAC-νεύρων, ρυθμίζοντας την έκφραση netrin-1 μέσω της οδού HERS/AKT/NF-κB αναδεικνύοντας τον νευροτροφικό ρόλο των ανθρώπινων PSC στη ρύθμιση της PNI (67). Με τη διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών του PNI, αναγνωρίζεται ένας κρίσιμος ρόλος στην πλειοτροφίνη (PTN). Η PTN και ο υποδοχέας υψηλής συγγένειας N-syndecan εντείνουν την PNI στο PDAC. Η έκφραση της συνουκλείνης-γ σχετίζεται με την PNI και μπορεί να ρυθμίζει προς τα πάνω την έκφραση των MMPs (66).

Πρόσφατες έρευνες έχουν βρει ότι τα MMPs συμβάλλουν σημαντικά στην PNI (66). Το μόριο προσκόλλησης κυττάρων L1 (L1CAM), επίσης γνωστό ως CD171, και το μόριο προσκόλλησης νευρικών κυττάρων (NCAM), που ονομάζεται επίσης CD56, ρυθμίζουν τη νευρική προσκόλληση/μετανάστευση και εκφράζονται από τα κύτταρα Schwann και τα καρκινικά κύτταρα του παγκρέατος (63). Η έκφρασή τους σε ασθενείς με PDAC σχετίζεται με νευροπαθητικό πόνο, εισβολή νεύρων και κακή έκβαση. Συγκεκριμένα, το L1CAM ρυθμίζει προς τα πάνω τα MMP-2 και MMP-9 ενεργοποιώντας το STAT3 (68). Ένας ρόλος στη δημιουργία PNI σε ασθενείς με PDAC καταδεικνύεται επίσης από το μέλος της οικογένειας κινεσίνης 14 (KIF14) και τον βήτα αναστολέα διάστασης Rho-GDP (ARHGDIbeta) (56). Ένας ανασταλτικός παράγοντας λευχαιμίας (LIF) εμπλέκεται στη νευρική αναδιαμόρφωση στο PDAC. Το LIF και οι υποδοχείς του (GP130 και υποδοχέας LIF) εκφράζονται στα νεύρα (67).

Η εισβολή των νεύρων από κύτταρα PC αποδίδεται παραδοσιακά σε νευροτροπισμό των κυττάρων PC, ενώ τα ευρήματα υπογραμμίζουν την αμοιβαιότητα του τροπισμού μεταξύ καρκινικών κυττάρων και νευρώνων. Παρά την ανακάλυψη πολυάριθμων μοριακών μεσολαβητών αυτού του τροπισμού, οι περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν αναλύσεις σε όλο το γονιδίωμα που πραγματοποιήθηκαν μόνο στα καρκινικά κύτταρα, πιθανώς λόγω των τεχνικών δυσκολιών που σχετίζονται με την εκτέλεση παρόμοιων μελετών σε νευρωνικά κύτταρα. Ωστόσο, όπως καταδεικνύεται από πρόσφατα εξελιγμένα μοντέλα *in vitro* και *in vivo*, η λειτουργική διαμόρφωση

τέτοιων νευρωνικών παραγόντων έχει υψηλή διαγνωστική και θεραπευτική δυνατότητα. Επίσης σε αυτό το πεδίο έρευνας, οι μελλοντικές εξελίξεις και ανακαλύψεις εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την κριτική αξιολόγηση και τελειοποίηση των παρόντων πειραματικών μοντέλων (56).

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

3. Σκοπός

Η περινευρική διήθηση (PNI) είναι συχνό χαρακτηριστικό του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος, μάλιστα είναι συχνότερη στον παγκρεατικό σε σχέση με τους υπόλοιπους συμπαγείς καρκίνους. Σχετίζεται με προχωρημένο στάδιο και λεμφογενή διασπορά. Η ύπαρξή της σε μεγάλα ποσοστά R0 εκτομών μειώνει την επιβίωση αυτών των ασθενών, οι οποίοι είχαν ένα φαινομενικά θεραπευτικό χειρουργείο.

Ομοίως η μικροαγγειακή διήθηση (MVI) αποτελεί ένα ακόμα χαρακτηριστικό του αδενοκαρκινώματος παγκρέατος. Ανευρίσκεται σχεδόν στα μισά παρασκευάσματα παγκρεατεκτομών για αδενοκαρκίνωμα και σχετίζεται στενά με τη συνολική επιβίωση και την επιβίωση ελεύθερης νόσου.

Οι PNI και MVI αποτελούν δείκτες βιολογικής συμπεριφοράς κι έκτασης της νόσου. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να κατανοήσουμε την πλήρη σημασία τους στον παγκρεατικό καρκίνο, καθώς και της πιθανής χρήσης τους ως δείκτες υποκατηγοριοποίησης ασθενών στη σταδιοποίηση της νόσου κι ενδεχομένως καθορισμού της θεραπείας αυτών των ασθενών.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των PNI και MVI και ως προγνωστικών δεικτών επιβίωσης σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος που έχουν υποβληθεί σε παγκρεατεκτομή, στην Β' Χειρουργική Κλινική του Αρεταίειου Νοσοκομείου.

4. Υλικό - Μέθοδος

4.1. Σχεδιασμός Μελέτης

Πρόκειται για μονοκεντρική αναδρομική μελέτη.

4.2. Δείγμα ασθενών

Το δείγμα ασθενών της μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παγκρεατεκτομή λόγω αδενοκαρκινώματος παγκρέατος στην Β' Χειρουργική Κλινική του Αρεταίειου Νοσοκομείου κατά τη διάρκεια της δεκαετίας 2012 – 2021.

Κριτήρια ένταξης

-Ασθενείς που υπεβλήθησαν σε παγκρεατεκτομή στη Β' Χειρουργική Κλινική του Αρεταίειου Νοσοκομείου στο διάστημα 2012 - 2021.

-Ηλικία άνω των 18 ετών

Κριτήρια αποκλεισμού

-Ασθενείς που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους.

-Ασθενείς που εκτός από παγκρεατεκτομή υπεβλήθησαν και σε εκτομή άλλου οργάνου στο ίδιο χειρουργείο.

4.3. Μεθοδολογία

Η συλλογή των δεδομένων έγινε μέσω των ιατρικών φακέλων των ασθενών και καταγραφής τους σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων.

Συγκεκριμένα, συλλέχθηκαν:

Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών

Ύπαρξη ή όχι ιστορικού παγκρεατίτιδας.

Προηγηθείσα τοποθέτηση stent χοληδόχου ή παγκρεατικού πόρου μέσω ERCP.

Χορήγηση νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας πριν την χειρουργική επέμβαση (Neoadjuvant chemotherapy).

Τύπος της χειρουργικής επέμβασης: Επέμβαση Whipple, παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή με διατήρηση του πυλωρού (Pylorus preserving Pancreaticoduodenectomy, PPPD), περιφερική παγκρεατεκτομή, ολική παγκρεατεκτομή.

Παρουσία διήθησης της πυλαίας φλέβαςναπό τον όγκο.

Διαχείριση του παγκρεατικού κολοβώματος (τύπος αναστόμωσης, συρραφή κολοβώματος).

Εργαστηριακές εξετάσεις: προεγχειρητικά (ολική χολερυθρίνη, αλβουμίνη, φερριτίνη, αιμοσφαιρίνη, CA 19-9, CEA) και μετεγχειρητικά την 1η, 3η και 5η ημέρα (λευκά

αιμοσφαίρια, CRP, αιμοπετάλια, αμυλάση ορού και παροχέτευσης, ολική χολερυθρίνη ορού και παροχέτευσης).

Χαρακτηριστικά και διαστάσεις της επιφάνειας διατομής του παγκρεατικού παρεγχύματος (υφή, επιμήκης και κάθετη διάσταση, διάμετρος παγκρεατικού πόρου).

Μετεγχειρητικές επιπλοκές, όπου έμφαση δόθηκε στις εξής: Παγκρεατικό συρίγγιο (Postoperative pancreatic fistula, POPF), το οποίο ταξινομείται σε 3 τύπους: POPF-A, POPF-B, POPF-C, διαφυγή από την χολοπεπτική αναστόμωση, καθυστερημένη γαστρική κένωση.

Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου: μέγεθος όγκου, διαφοροποίηση όγκου, αγγειακή και περινευρική διήθηση και σταδιοποίηση του όγκου.

Ταξινόμηση Clavien-Dindo των μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Έκβαση των ασθενών και διάρκεια παρακολούθησης μέχρι την εμφάνιση της μελετώμενης έκβασης.

4.4. Ηθική και Δεοντολογία

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές ηθικής και δεοντολογίας της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Η διαχείριση των προσωπικών δεδομένων έγινε με βάση τον Γενικό Κανονισμό για την Προστασία των Δεδομένων 2016/679. Η μελέτη εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του υπό μελέτη νοσοκομείου. Σε όλα τα στάδια της μελέτης εξασφαλίστηκε η ανωνυμία των ασθενών.

4.5. Στατιστική Ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν η εφαρμογή SPSS v.28 για τα Windows (IBM, Chicago , Illinois) και η εφαρμογή R. v. 4.2.3. Ως αμφίπλευρο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $\alpha=0,05$.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση των ποσοτικών και κατηγορικών μεταβλητών. Για την περιγραφή των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν η απόλυτη (N) και η σχετική συχνότητα (%). Για την περιγραφή των συνεχών μεταβλητών που προσέγγιζαν την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκαν η μέση τιμή (mean) και η τυπική απόκλιση (standard deviation , SD), ενώ για εκείνες που δεν ικανοποιούνταν το κριτήριο κανονικότητας χρησιμοποιήθηκε η διάμεσος (median) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR). Ο έλεγχος της κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με το Kolmogorov Smirnov (K S) test.

Για τη σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το chi-square test. Για την αξιολόγηση της επιβίωσης των ασθενών χρησιμοποιήθηκε ο εκτιμητής Kaplan-Meier. Χρησιμοποιήθηκαν το Log-rank test και το Wilcoxon test για να ελέγξει αν οι καμπύλες επιβίωσης είναι ίσες. Για τη διερεύνηση των προγνωστικών μεταβλητών της επιβίωσης των ασθενών πραγματοποιήθηκε το μοντέλο αναλογικού κινδύνου COX. Αρχικά πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικά μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox για την ανάδειξη πιθανών προγνωστικών μεταβλητών για την εμφάνιση θανάτου. Όλες οι μεταβλητές που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 15% ($p=0.15$), χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία του αρχικού πολυπαραγοντικού μοντέλου. Έπειτα, ακολουθήθηκε η μέθοδος επιλογής backward (μέθοδος σταδιακής απόρριψης μεταβλητών) με το κριτήριο AIC (Akaike's information criterion). Ως βέλτιστο μοντέλο θεωρείται εκείνο που ελαχιστοποιεί το AIC.

5. Αποτελέσματα

5.1. Δημογραφικά και Κλινικά Δεδομένα των Ασθενών

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 217 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε παγκρεατεκτομή στην Β' Χειρουργική Κλινική του Αρεταίειου Νοσοκομείου λόγω PDAC κατά τη διάρκεια της δεκαετίας 2012 – 2021.

Από τους 217 ασθενείς, οι 126 (58,1%) ήταν άνδρες. Η μέση ηλικία (\pm TA) των ασθενών ήταν τα 65,56 (\pm 12,58) έτη (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών (N=217)

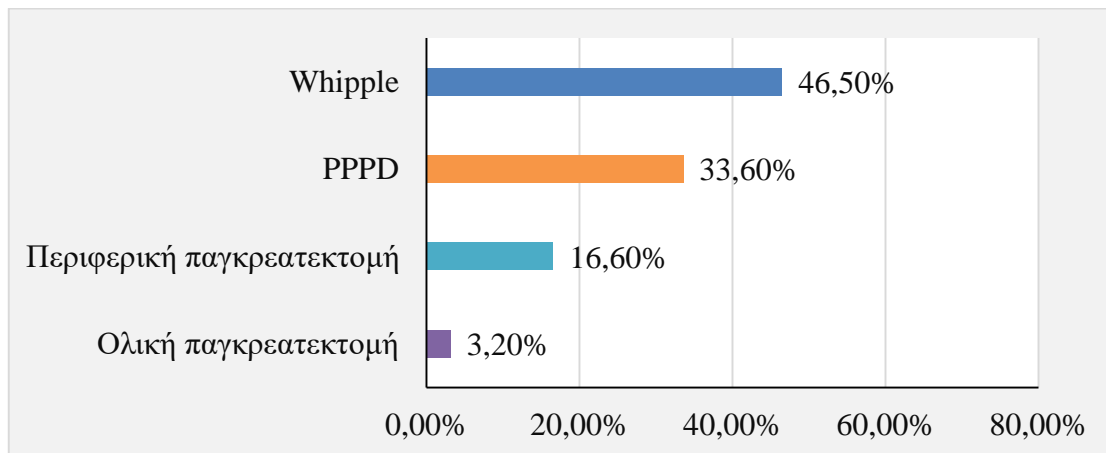
Δημογραφικά χαρακτηριστικά	
Φύλο, N (%)	
Άνδρες	
Γυναίκες	
Ηλικία, MT (\pmTA)	
<i>M</i>	

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα δεδομένα σχετικά με τον όγκο. Σαράντα πέντε (20,7%) ασθενείς είχαν ιστορικό χρόνιας παγκρεατίτιδας. Όσον αφορά στη διαφοροποίηση του όγκου, σε 66 (30,4%) ασθενείς η διαφοροποίηση ήταν χαμηλή. Σε 99 (45,6%) ασθενείς παρατηρήθηκε μικροαγγειακή διήθηση, ενώ σε 150 (69,1%) περινευρική διήθηση. Ακόμη, η πλειονότητα των ασθενών (N=122, 56,2%) ήταν σταδίου T2. Σε 96 (44,2%) ασθενείς υπήρχε διήθηση σε 1 έως 3 λεμφαδένες (Στάδιο N1), ενώ σε 9 (4,1%) ασθενείς υπήρχαν μεταστάσεις (Στάδιο M1).

Πίνακας 2: Δεδομένα σχετικά με τον όγκο (N=217)

Κλινικά Δεδομένα	N
Ιστορικό χρόνιας παγκρεατίτιδας	Όχι
	Ναι
Διαφοροποίηση όγκου	Καλή
	Μέτρια
	Χαμηλή
Μικροαγγειακή διήθηση	Όχι
	Ναι
Περινευρική διήθηση	Όχι
	Ναι
Tumor (Πρωτοπαθής όγκος)	T1
	T2
	T
	T
Nodes (Επιχώριοι λεμφαδένες)	N0
	N1
	N2
Metastasis (Μεταστάσεις)	M0
	M1

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα κλινικά δεδομένα των ασθενών. Σε 80 (36,9%) είχε τοποθετηθεί stent μέσω ERCP προεγχειρητικά, ενώ μόνο 12 (5,5%) έλαβαν νέο-επικουρική χημειοθεραπεία. Ακόμη, σε 16 (7,4%) ασθενείς υπήρχε διήθηση πυλαίας φλέβας. Το διάμεσο μέγεθος του όγκου ήταν 3,00 εκατοστά (2,30 – 4,00). Σε 73 (33,6%) ασθενείς η εκτομή ήταν R1. Οι πιο συχνές χειρουργικές επεμβάσεις που υποβλήθηκαν οι ασθενείς ήταν η επέμβαση Whipple (46,5%) και η PPPD (33,6%) (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1: Ραβδόγραμμα κατανομής των ασθενών βάσει του τύπου επέμβασης

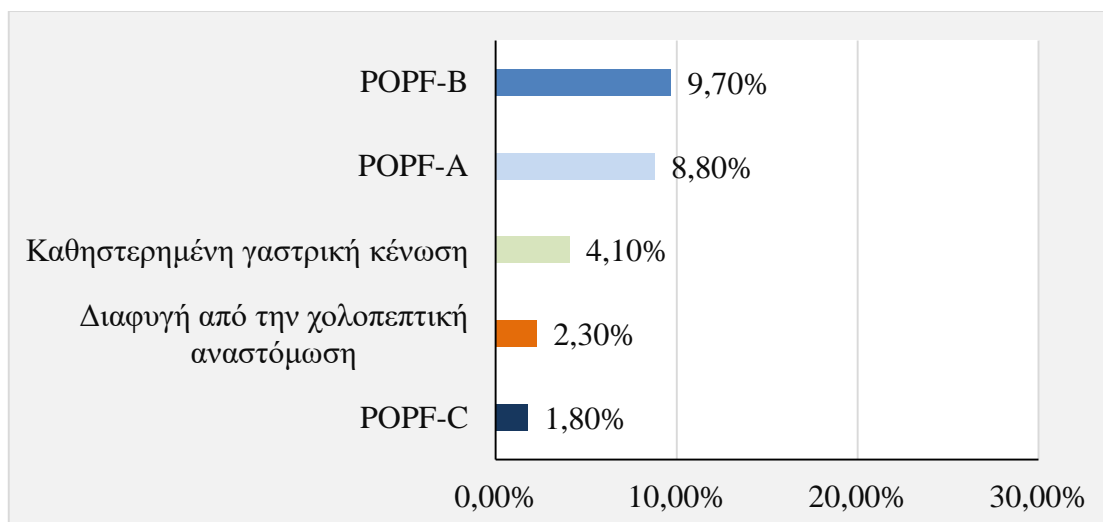
Όσον αφορά τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, 158 (48,3%) δεν εμφάνισαν κάποια επιπλοκή. Οι συχνότερες επιπλοκές ήταν: το POPF-A (10,7%), το POPF-B (10,7%), η καθυστερημένη γαστρική κένωση (3,4%), το POPF-C (3,1%) και η διαφυγή από την χολοπεπτική αναστόμωση (2,1%) (Διάγραμμα 2). Όσον αφορά το σύστημα Clavien Dindo, 119 (36,4%) ασθενείς ανήκαν στο στάδιο II, 23 (7,0%) στο στάδιο III και 7 (2,1%) στο στάδιο IV.

Πίνακας 3: Κλινικά Δεδομένα των Ασθενών (N=217)

Κλινικά Δεδομένα	N
Τοποθέτηση stent	Όχι
	Ναι
	Όχι

Νέο-επικουρική χημειοθεραπεία	Ναι		
Είδος Επέμβασης	Whipple		
	PPPD		
	Περιφερική παγκρεατεκτομή		
	Ολική παγκρεατεκτομή		
Διήθηση πυλαίας φλέβας	Όχι		
	Ναι		
Μέγεθος όγκου (cm)		211	3,00 (2,30 – 4,00)*
Χειρουργικό όριο εκτομής	R		
	R		
Μετεγχειρητικές επιπλοκές	Όχι		
	POPF-A		
	POPF-B		
	POPF-C		
	Διαφυγή από την χολοπεπτική αναστόμωση		
	Καθυστερημένη γαστρική κένωση		
	Άλλο		
Σύστημα Clavien Dindo	Στάδιο I		
	Στάδιο II		
	Στάδιο III		
	Στάδιο IV		

*Διάμεσος (25^η – 75^η Εκατοστιαία Θέση)



Διάγραμμα 2: Ραβδόγραμμα κατανομής των ασθενών βάσει της εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών (N=217)

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα εργαστηριακά δεδομένων των ασθενών προεγχειρητικά.

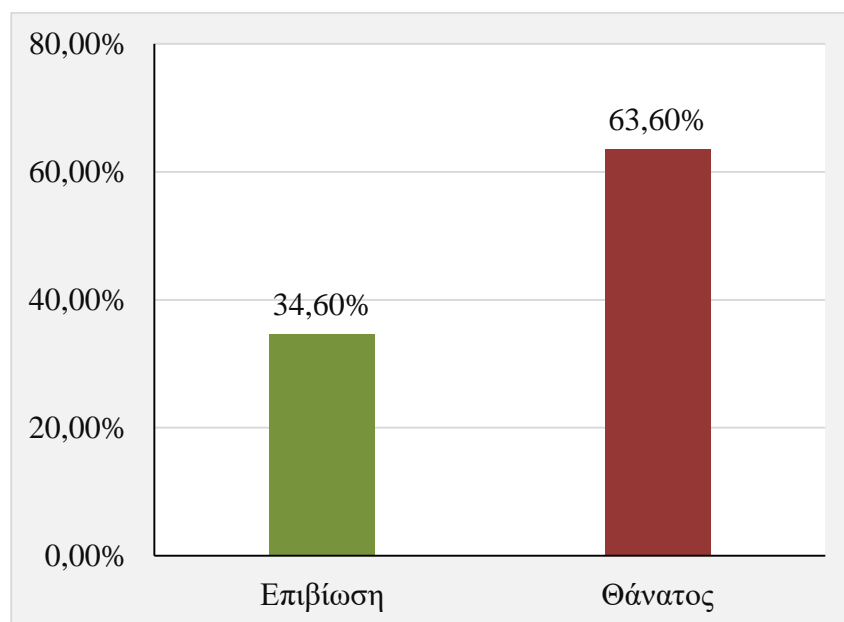
Πίνακας 4: Εργαστηριακά δεδομένα ασθενών προεγχειρητικά (N=127)

Εργαστηριακά δεδομένα - Προεγχειρητικά	N	ΜΤ (±ΤΑ) ή Διάμεσος (25 ^η – 75 ^η ΕΚ)
Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)	82	1,15 (0,57 – 4,39)
Αλβουμίνη (g/dl)	81	4
Φερριτίνη (ng/ mL)	42	217,50 (153,0 – 409,25)
Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	73	5,70 (5,20 – 6,85)
Καρκινικό αντιγόνο CA 19-9 (U/mL)	71	89,52 (9,8 – 1100,0)
Κακρinoεμβρυϊκό αντιγόνο CEA (ng/ml)	71	3,35 (2,23 – 5,81)

M
T

5.2. Επιβίωση Ασθενών

Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 23,00 (25η – 75η Εκατοστιαία Θέση: 14,00 – 37,00). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, 138 (63,6%) ασθενείς απεβίωσαν (Διάγραμμα 3). Το ποσοστό 1-έτους επιβίωσης ήταν 77,9%, ενώ το ποσοστό 2-ετούς επιβίωσης ήταν 58,1%.



Διάγραμμα 3: Ραβδόγραμμα κατανομής των ασθενών ανάλογα με την επιβίωση (N=217)

5.3. Κατάσταση Λεμφαδένων: Συνολικός Αριθμός Λεμφαδένων, Αριθμός Αρνητικών Λεμφαδένων και Lymph Node Ratio

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα δεδομένα σχετικά με την κατάσταση των λεμφαδένων. Ο διάμεσος (25η – 75η ΕΚ) συνολικός αριθμός λεμφαδένων ήταν 22,00 (16,50 – 29,00) λεμφαδένες και ο διάμεσος (25η – 75η ΕΚ) αριθμός αρνητικών λεμφαδένων 20,00 (13,00 – 25,00) λεμφαδένες. Το μέσο Lymph Node Ratio (LNR) ήταν 0,095 και κυμαινόταν από 0,00 έως 0,71.

Πίνακας 5: Δεδομένα σχετικά με την κατάσταση των λεμφαδένων (N=217)

Κατάσταση λεμφαδένων	N	ΜΤ (±ΤΑ)	Διάμεσος (25 ^η – 75 ^η ΕΚ)	Ελάχιστη – Μέγιστη Τιμή
Συνολικός αριθμός λεμφαδένων			22,00 (16,50 – 29,00)	4 – 58
Αριθμός θετικών λεμφαδένων			2,00 (0,00 – 4,00)	0 – 17
Αριθμός αρνητικών λεμφαδένων			20,00 (13,00 – 25,00)	2 – 54
Lymph Node Ratio (LNR)			0,095 (0,00 – 0,193)	0,00 – 0,71

Από τους 217 ασθενείς, οι 56 (25,8%) είχαν LNR ίσο με 0, 108 (49,8%) είχαν LNR < 0,2, 41 (18,9%) ασθενείς είχαν LNR από 0,2 έως 0,4, 7 (3,2%) ασθενείς είχαν LNR από 0,4 έως 0,6 και 5 (2,3%) ασθενείς είχαν LNR ≥0,6.

5.4. Σύγκριση της Έκβασης των Ασθενών με τα Δημογραφικά και Κλινικά Χαρακτηριστικά των Ασθενών

Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τη σύγκριση της έκβασης των ασθενών με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους.

Πίνακας 6: Σύγκριση της έκβασης των ασθενών με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους

Δημογραφικά και Κλινικά Χαρακτηριστικά Ασθενών	Έκβαση		Στατιστικός έλεγχος, p-value	
	Επιβίωση	Θάνατος		
Φύλο	Άνδρας		X ² (1)=0,610 P=0,435	
	Γυναίκα			
Ηλικία			t	
Διαφοροποίηση όγκου	Καλή	12 (38,7%)	19 (61,3%)	X ² (2)=6,620 p=0,037
	Μέτρια	44 (40,7%)	64 (59,3%)	
	Χαμηλή	14 (21,9%)	50 (78,1%)	
Μικροαγγειακή διήθηση	Όχι	35 (43,2%)	46 (56,8%)	X p=0,058
	Ναι	29 (29,6%)	69 (70,4%)	
Περινευρική διήθηση	Όχι	20 (43,5%)	26 (56,5%)	X ² (1)=1,881 p=0,170
	Ναι	48 (32,4%)	100 (67,6%)	

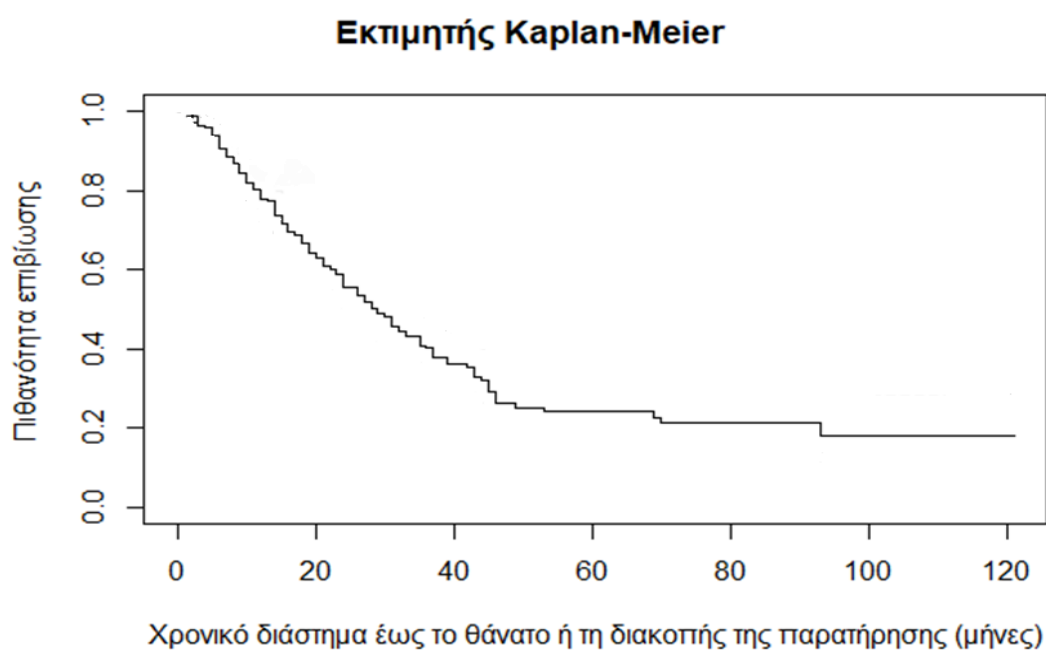
Τοποθέτηση stent	Όχι	36 (32,1%)	76 (67,9%)	$X^2(1)=0,594$ $p=0,441$
	Ναι	30 (37,5%)	50 (62,5%)	
Νέο-επικουρική θεραπεία	Όχι			X
	Ναι			p =
Είδος Επέμβασης	Whipple			
	PPPD			X
	Περ. παγκρεατεκτομή			p =
	Ολική παγκρεατεκτομή			0

Δημογραφικά και Κλινικά Χαρακτηριστικά Ασθενών	Έκβαση		Στατιστικός έλεγχος, p-value	
	Επιβίωση	Θάνατος		
Διήθηση πυλαίας φλέβας	Όχι		X	
	Ναι		p =	
Clavien Dindo	Στάδιο 1			
	Στάδιο 2		X	
	Στάδιο 3		p =	
	Στάδιο 4		0	
Στάδιο T	T1	10 (45,5%)	12 (54,5%)	$X^2(2)=1,590$ $p=0,452$
	T2	43 (35,8%)	77 (64,2%)	
	T3 – T4	21 (30,9%)	47 (69,1%)	
Στάδιο N	N0	21 (42,0%)	29 (58,0%)	$X^2(2)=2,661$ $p=0,264$
	N1	34 (36,2%)	60 (63,8%)	
	N2	18 (27,7%)	47 (72,3%)	
Στάδιο M	M0	73 (36,5%)	127 (63,5%)	$X^2(1)=2,427$ $p=0,119$
	M1	1 (11,1%)	8 (88,9%)	
Χειρουργικό όριο εκτομής	R0	50 (36,5%)	87 (63,5%)	$X^2(1)=0,273$ $p=0,601$
	R1	24 (32,9%)	49 (67,1%)	

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6, η έκβαση των ασθενών διέφερε στατιστικά σημαντικά ανάλογα με τη διαφοροποίηση του όγκου ($p=0,037$) και την ύπαρξη διήθησης της πυλαίας φλέβας ($p=0,027$).

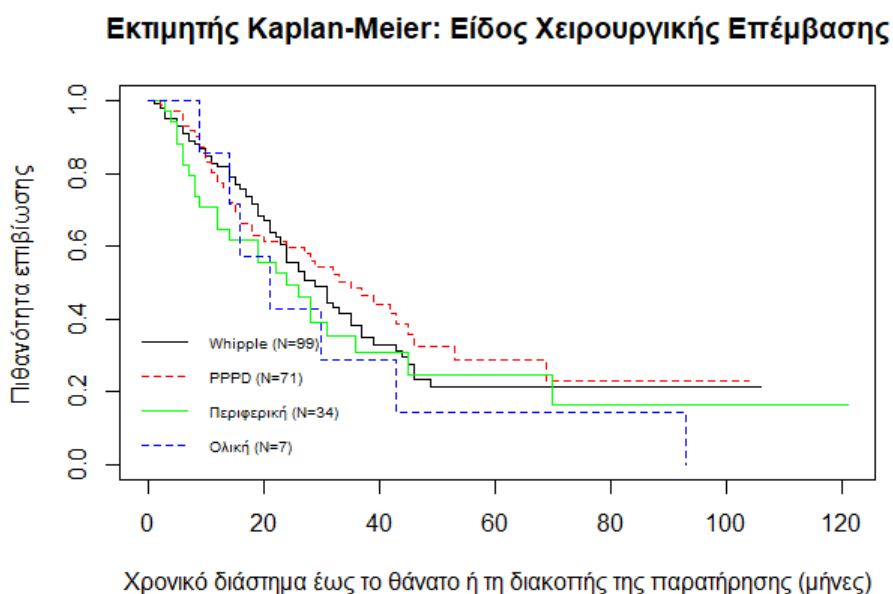
5.5. Εκτίμηση Επιβίωσης Ασθενών με Καρκίνο του Παγκρέατος

Στο δείγμα 217 ασθενών με αδenoκαρκίνωμα του παγκρέατος, η εκτίμηση της πιθανότητας επιβίωσης περιέκλεισε 211 άτομα με 136 συμβάντα ενδιαφέροντος (θάνατος), που εμφανίσθηκαν σε χρονικό διάστημα 0 – 121 μήνες από την ημερομηνία διάγνωσης καρκίνου. Ο εκτιμητής Kaplan-Meier για το ανωτέρω δείγμα παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 4. Το διάμεσο χρονικό διάστημα (95% CI) έως το θάνατο ή τη διακοπή της παρατήρησης ήταν 29 (24 – 35) μήνες.



Διάγραμμα 4: Πιθανότητα επιβίωσης σε 217 άτομα με καρκίνο του παγκρέατος

Στο Διάγραμμα 5 παρουσιάζεται ο εκτιμητής Kaplan-Meier ανάλογα με το είδος χειρουργικής επέμβασης. Ο διάμεσος χρόνος (95% CI) μέχρι τον θάνατο ήταν 29 (22,36 – 35,64) μήνες για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση Whipple, 35 (23,51 – 46,49) μήνες για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση PPPD, 24 (14,83 – 33,17) μήνες για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περιφερική παγκρεατεκτομή, και 21 (8,17 – 33,83) μήνες τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική παγκρεατεκτομή



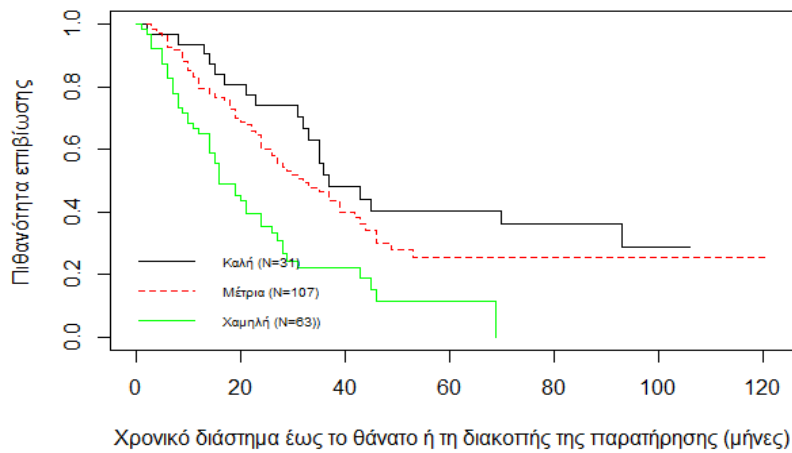
Διάγραμμα 5: Πιθανότητα επιβίωσης ανάλογα με το είδος χειρουργικής επέμβασης

Στο Διάγραμμα 6 παρουσιάζεται ο εκτιμητής Kaplan-Meier ανάλογα με τη διαφοροποίηση του όγκου. Φαίνεται ότι υπάρχει υπεροχή στην επιβίωση στους ασθενείς με υψηλή διαφοροποίηση όγκου έναντι εκείνων μέτρια και χαμηλή διαφοροποίηση. Στα Log-rank test και Wilcoxon test, η μηδενική υπόθεση της ισότητας των καμπύλων επιβίωσης απορρίπτεται, καθώς οι τιμές p είναι μικρότερες από το 0.05 (Πίνακας 7). Ο διάμεσος χρόνος (95% CI) μέχρι την εμφάνιση θανάτου ήταν 37 (24,06 – 49,94) μήνες για τους ασθενείς με καλή διαφοροποίηση του όγκου, 32 (23,65 – 40,35) μήνες για τους ασθενείς με μέτρια διαφοροποίηση του όγκου και 16,00 (10,89 – 21,12) μήνες για τους ασθενείς με χαμηλή διαφοροποίηση του όγκου.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα Log-rank test και Wilcoxon για τη διαφοροποίηση όγκου

Διαφοροποίηση όγκου	N	Observed	Log-rank test			Wilcoxon test		
			Expected	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V	Expected	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Καλή								
Μέτρια								
Χαμηλή								
p-value				c	b		c	b

Εκτιμητής Kaplan-Meier: Διαφοροποίηση του όγκου

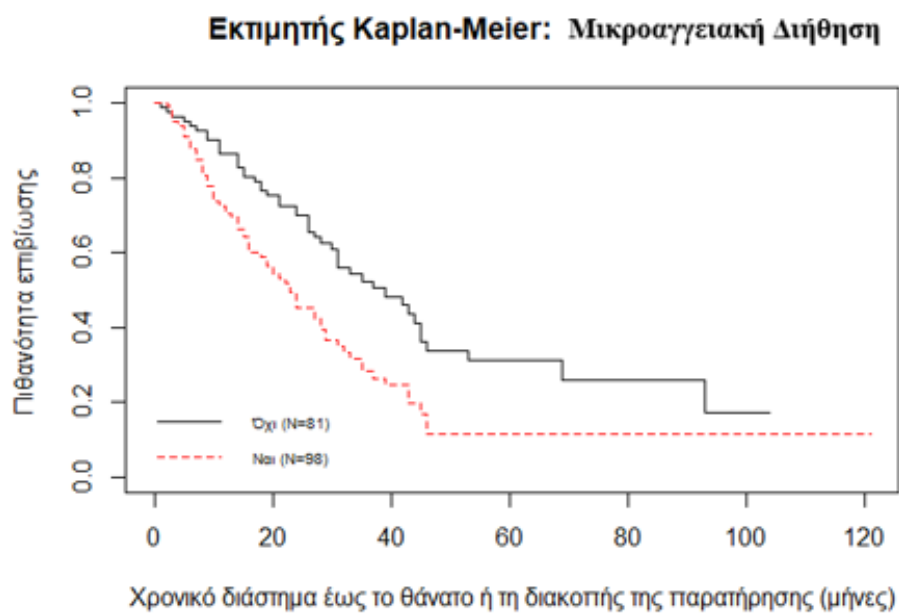


Διάγραμμα 6: Πιθανότητα επιβίωσης ανάλογα με τη διαφοροποίηση του όγκου

Στο Διάγραμμα 7 παρουσιάζεται ο εκτιμητής Kaplan-Meier ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι αγγειακής διήθησης. Οι ασθενείς χωρίς αγγειακή διήθηση φαίνεται ότι έχουν υπεροχή στην επιβίωση έναντι των ασθενών με αγγειακή διήθηση. Στα Log-rank test και Wilcoxon test, η μηδενική υπόθεση της ισότητας των καμπύλων επιβίωσης απορρίπτεται, καθώς οι τιμές p είναι μικρότερες από το 0.05 (Πίνακας 8). Ο διάμεσος χρόνος (95% CI) μέχρι την εμφάνιση θανάτου ήταν 39,00 (27,14 – 50,86) μήνες για τους ασθενείς χωρίς αγγειακή διήθηση και 23,00 (17,23 – 28,77) μήνες για τους ασθενείς με αγγειακή διήθηση.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα Log-rank test και Wilcoxon για την ύπαρξη μικροαγγειακής διήθησης

Μικροαγγειακή διήθηση	N	Observed	Log-rank test			Wilcoxon test		
			Expected	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V	Expected	(O-E) ² /E	(O-E) ² /V
Όχι								
Ναι								
p-value				c			c	
				b			b	

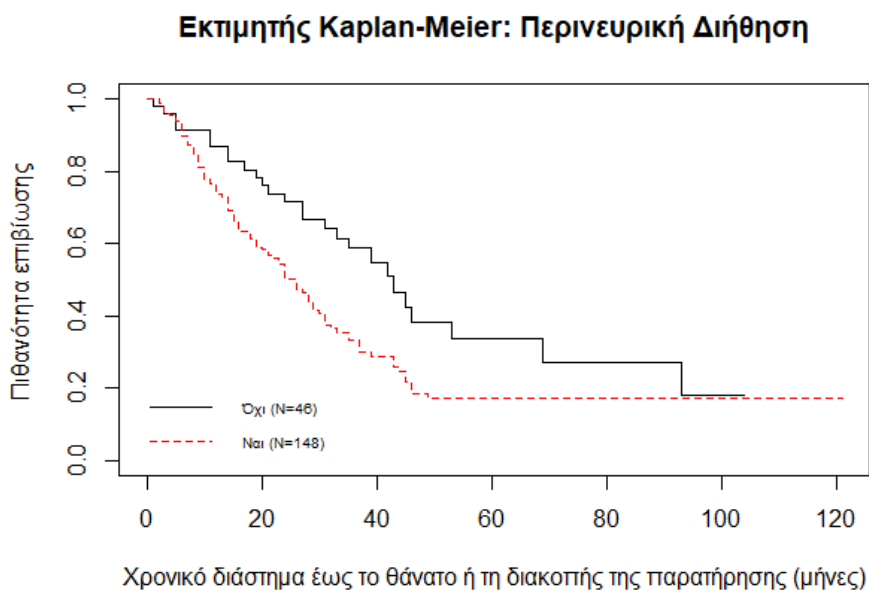


Διάγραμμα 2: Πιθανότητα επιβίωσης ανάλογα με την ύπαρξη μικροαγγειακής διήθησης

Στο Διάγραμμα 8 παρουσιάζεται ο εκτιμητής Kaplan-Meier ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι περινευρικής διήθησης. Οι ασθενείς χωρίς περινευρική διήθηση φαίνεται ότι έχουν υπεροχή στην επιβίωση έναντι των ασθενών με περινευρική διήθηση. Στα Log-rank test και Wilcoxon test η μηδενική υπόθεση της ισότητας των καμπύλων επιβίωσης απορρίπτεται, καθώς οι τιμές p είναι μικρότερες από το 0.05 (Πίνακας 9). Ο διάμεσος χρόνος (95% CI) μέχρι την εμφάνιση θανάτου ήταν 43,0 (32,58 – 53,42) μήνες για τους ασθενείς χωρίς περινευρική διήθηση και 26,00 (21,89 – 30,11) μήνες για τους ασθενείς με περινευρική διήθηση.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα Log-rank test και Wilcoxon για την ύπαρξη περινευρικής διήθησης

Περινευρική διήθηση	N	Observed	Log-rank test			Wilcoxon test		
			Expected	(O-E) ² /E	(O-E) ² /N	Expected	(O-E) ² /E	(O-E) ² /N
Όχι	46	26	39,2	4,47	6,82	24,3	3,60	7,37
Ναι	148	100	86,8	2,02	6,82	59,4	1,47	7,37
p-value				c	b		c	b



Διάγραμμα 8: Απεικόνιση πιθανότητας επιβίωσης ανάλογα με την ύπαρξη περινευρικής διήθησης

5.6. Μονοπαραγοντικά Μοντέλα Αναλογικών Κινδύνων Cox με Εξαρτημένη Μεταβλητή την Επιβίωση των Ασθενών με Καρκίνο του Παγκρέατος

Στον Πίνακα 10 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μονοπαραγοντικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox για την εμφάνιση θανάτου με ανεξάρτητες μεταβλητές τα δημογραφικά και κλινικά δεδομένα των ασθενών. Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε παγκρεατεκτομή λόγω αδενοκαρκινώματος παγκρέατος, φαίνεται ότι στατιστικά σημαντικοί αρνητικοί προγνωστικοί δείκτες είναι η χαμηλή διαφοροποίηση του όγκου ($p < 0,001$), η παρουσία μικροαγγειακής διήθησης ($p = 0,001$), η παρουσία περινευρικής διήθησης ($p = 0,009$), το μεγάλο μέγεθος του όγκου (στάδιο T4 κατά TNM) ($p = 0,007$), η διήθηση τουλάχιστον 4 λεμφαδένων (στάδιο N2 κατά TNM) ($p = 0,008$), η παρουσία διήθησης της πυλαίας φλέβας ($p = 0,006$), καθώς και το θετικό χειρουργικό όριο εκτομής (R1) ($p = 0,019$).

Πίνακας 10: Μονοπαραγοντικά μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox για την εμφάνιση θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος

Ανεξάρτητες Μεταβλητές		b	SE	p-value	HR
Φύλο	Άνδρας			Κατηγορία αναφοράς	
	Γυναίκα	0,1731	0,174	0,318	1,189
Ηλικία		0,002	0,007	0,759	1,001
Διαφοροποίηση όγκου	Καλή			Κατηγορία αναφοράς	
	Μέτρια	0,339	0,2667	0,202	1,404
	Χαμηλή	1,041	0,279	<0,001	2,833
Μικροαγγειακή διήθηση	Όχι			Κατηγορία αναφοράς	
	Ναι	0,629	0,193	0,001	1,876
Περινευρική διήθηση	Όχι			Κατηγορία αναφοράς	
	Ναι	0,573	0,222	0,009	1,774
Στάδιο T	T1			Κατηγορία αναφοράς	
	T2	0,346	0,312	0,267	1,414
	T3	0,392	0,325	0,226	1,480
	T4	2,848	1,066	0,007	17,253

Στάδιο N	N0		Κατηγορία αναφοράς		
	N1	0,418	0,228	0,067	1,519
	N2	0,625	0,239	0,008	1,860
Στάδιο M	M0		Κατηγορία αναφοράς		
	M1	0,618	0,365	0,090	1,855
Τοποθέτηση stent	Όχι		Κατηγορία αναφοράς		
	Ναι	-0,189	0,185	0,304	0,827
Νέο-επικουρική χημειοθεραπεία	Όχι		Κατηγορία αναφοράς		
	Ναι	0,287	0,331	0,386	1,333
Είδος Επέμβασης	Whipple		Κατηγορία αναφοράς		
	PPPD	-0,112	0,199	0,573	0,894
	Περ. παγκρεατεκτομή	0,207	0,240	0,387	1,231
	Ολική παγκρεατεκτομή	0,401	0,399	0,316	1,493
Διήθηση πυλαίας φλέβας	Όχι		Κατηγορία αναφοράς		
	Ναι	0,784	0,287	0,006	2,189
Χειρουργικό όριο εκτομής	R0		Κατηγορία αναφοράς		
	R1	0,425	0,181	0,019	1,592
Σύστημα Clavien Dindo	Στάδιο I		Κατηγορία αναφοράς		
	Στάδιο II	-0,264	0,186	0,157	0,781
	Στάδιο III	0,636	0,327	0,052	1,889
	Στάδιο IV	0,687	0,466	0,141	1,987
Μετεγχειρητικές επιπλοκές	Όχι		Κατηγορία αναφοράς		
	Ναι	0,014	0,172	0,934	1,014

5.7. Πολυπαραγοντικό Μοντέλου Αναλογικού Κινδύνου Cox με Εξαρτημένη Μεταβλητή την Επιβίωση των Ασθενών με Καρκίνο του Παγκρέατος

Στον Πίνακα 11 παρουσιάζεται το τελικό πολυπαραγοντικό μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox για την εμφάνιση θανάτου. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση φαίνεται ότι στατιστικά σημαντικά επηρεάζουν αρνητικά την επιβίωση το Lymph Node Ratio (LNR) $>0,0728$ ($p=0,009$), η παρουσία διήθησης της πυλαίας φλέβας ($p=0,001$) και η χαμηλή διαφοροποίηση του όγκου ($p=0,029$).

Πίνακας 11: Τελικό πολυμεταβλητό μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox για την εμφάνιση θανάτου

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	b	SE	p-value	HR (95% CI)
LNR	$\leq 0,0728$ >			Κατηγορία αναφοράς
Διήθηση πυλαίας φλέβας	Όχι Ναι			Κατηγορία αναφοράς
Περινευρική διήθηση	Όχι Ναι			Κατηγορία αναφοράς
Διαφοροποίηση όγκου	Υψηλή Μέτρια Χαμηλή			Κατηγορία αναφοράς

Likelihood ratio test= 45,62, df=6 df, $p<0,001$

1

6. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι οι ασθενείς με μικροαγγειακή διήθηση έχουν 1,876 φορές στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς μικροαγγειακή διήθηση ($p=0,001$), καθώς και ότι οι ασθενείς με περινευρική διήθηση έχουν 1,774 φορές στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς περινευρική διήθηση ($p=0,009$). Ο διάμεσος χρόνος (95% CI) μέχρι την εμφάνιση θανάτου ήταν 43,0 (32,58 – 53,42) μήνες για τους ασθενείς χωρίς περινευρική διήθηση και 26,00 (21,89 – 30,11) μήνες για τους ασθενείς με περινευρική διήθηση. Ο διάμεσος χρόνος (95% CI) μέχρι την εμφάνιση θανάτου ήταν 39,00 (27,14 – 50,86) μήνες για τους ασθενείς χωρίς μικροαγγειακή διήθηση και 23,00 (17,23 – 28,77) μήνες για τους ασθενείς με μικροαγγειακή διήθηση.

Επομένως, γίνεται ξεκάθαρο από την παρούσα μελέτη ότι η παρουσία περινευρικής διήθησης, όπως επίσης και η παρουσία μικροαγγειακής διήθησης αποτελεί σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος.

Βιβλιογραφία

1. **Park W, Chawla A, O'Reilly EM.** Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 2021 Sep 7;326(9):851-862. doi: 10.1001/jama.2021.13027.
2. **Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM.** Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*. 2022 Aug;163(2):386-402.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.056.
3. **Shen B, Li Y, Sheng CS, Liu L, et al.** Association between age at diabetes onset or diabetes duration and subsequent risk of pancreatic cancer: results from a longitudinal cohort and mendelian randomization study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022 Sep 17;30:100596. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100596.
4. **Søreide K, Marchegiani G.** Clinical Management of Pancreatic Premalignant Lesions. *Gastroenterology*. 2022 Feb;162(2):379-384. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.073.
5. **Adamska A, Domenichini A, Falasca M.** Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 22;18(7):1338. doi: 10.3390/ijms18071338.
6. **Ren L, Mota Reyes C, Friess H, Demir IE.** Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: what is the true oncological benefit? *Langenbecks Arch Surg*. 2020 Nov;405(7):879-887. doi: 10.1007/s00423-020-01946-4.
7. **Li H, Pan W, Xu L, Yin D, Cheng S, Zhao F.** Prognostic Significance of Microvascular Invasion in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2021 Aug 16;27:e930545. doi: 10.12659/MSM.930545.
8. **Selvaggi F, Melchiorre E, Casari I, Cinalli S, Cinalli M, Aceto GM, Cotellesse R, Garajova I, Falasca M.** Perineural Invasion in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: From Molecules towards Drugs of Clinical Relevance. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 24;14(23):5793. doi: 10.3390/cancers14235793.
9. **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.** Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107.
10. **Giriappagoudar M, Vastrad B, Horakeri R, Vastrad C.** Identification and Interaction Analysis of Molecular Markers in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by Bioinformatics and Next-Generation Sequencing Data Analysis. *Bioinform Biol Insights*. 2023 Jul 25;17:11779322231186719. doi: 10.1177/11779322231186719.
11. **McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS.** Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018 Nov 21;24(43):4846-4861. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
12. **Basturk O, Hong SM, Wood LD, et al, Baltimore Consensus Meeting.** A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for

Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015 Dec;39(12):1730-41. doi: 10.1097/PAS.0000000000000533.

13. **Peters MLB, Eckel A, Mueller PP, Tramontano AC, Weaver DT, Lietz A, Hur C, Kong CY, Pandharipande PV.** Progression to pancreatic ductal adenocarcinoma from pancreatic intraepithelial neoplasia: Results of a simulation model. *Pancreatol*. 2018 Dec;18(8):9.

14. **Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al.** Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg*. 2008 Apr;247(4):571-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e31811f4449.

15. **Søreide K, Rangelova E, Dopazo C, Mieog S, Stättner S.** Pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Feb;49(2):521-525. doi: 10.1016/j.ejso.2023.01.001.

16. **Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al.** Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*. 2008 Sep 26;321(5897):1801-6. doi: 10.1126/science.1164368.

17. **Hata T, Suenaga M, Marchionni L, Macgregor-Das A, Yu J, Shindo K, Tamura K, Hruban RH, Goggins M.** Genome-Wide Somatic Copy Number Alterations and Mutations in High-Grade Pancreatic Intraepithelial Neoplasia. *Am J Pathol*. 2018 Jul;188(7):1723-1733. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.03.012.

18. **Chen X, Bahrami A, Pappo A, et al St. Jude Children's Research Hospital–Washington University.** Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma. *Cell Rep*. 2014 Apr 10;7(1):104-12. doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.003.

19. **Kuboki Y, Fischer CG, Beleva Guthrie V, et al.** Single-cell sequencing defines genetic heterogeneity in pancreatic cancer precursor lesions. *J Pathol*. 2019 Mar;247(3):347-356. doi: 10.1002/path.5194.

20. **Vincent A, Omura N, Hong SM, Jaffe A, Eshleman J, Goggins M.** Genome-wide analysis of promoter methylation associated with gene expression profile in pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2011 Jul 1;17(13):4341-54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3431.

21. **Cancer Genome Atlas Research Network.** Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 2017 Aug 14;32(2):185-203.e13. doi: 10.1016/j.ccell.2017.07.007.

22. **McDonald OG, Li X, Saunders T, et al.** Epigenomic reprogramming during pancreatic cancer progression links anabolic glucose metabolism to distant metastasis. *Nat Genet*. 2017 Mar;49(3):367-376. doi: 10.1038/ng.3753.

23. **Topham JT, Karasinska JM, Lee MKC, et al.** Subtype-Discordant Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Tumors Show Intermediate Clinical and Molecular Characteristics. *Clin Cancer Res*. 2021 Jan 1;27(1):150-157. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2831.

24. **Versteijne E, van Dam JL, Suker M, et al, Dutch Pancreatic Cancer Group.** Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline

Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 10;40(11):1220-1230. doi: 10.1200/JCO.21.02233.

25. **Labori KJ**. Short-Course or Total Neoadjuvant Chemotherapy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer - Current Status and Future Perspectives. *Front Surg*. 2022 Apr 25;9:839339. doi: 10.3389/fsurg.2022.839339.

26. **Du J, Gao X, Zhang H, Wan Z, Yu H, Wang D**. Stent Selection in Preoperative Biliary Drainage for Patients With Operable Pancreatic Cancer Receiving Neoadjuvant Therapy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Surg*. 2022 Jun 30;9:875504. doi: 10.3389/fsurg.2022.875504.

27. **Lee PJ, Podugu A, Wu D, Lee AC, Stevens T, Windsor JA**. Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2018 Jun;20(6):477-486. doi: 10.1016/j.hpb.2017.12.007.

28. **Klaiber U, Hackert T, Neoptolemos JP**. Adjuvant treatment for pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr 29;4:27. doi: 10.21037/tgh.2019.04.04.

29. **Ahn DH, Bekaii-Saab T**. The Continued Struggle for Defining a Role for Radiotherapy in Pancreas Cancer. *JAMA Oncol*. 2022 Sep 1;8(9):1257-1259. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2309.

30. **Frountzas M, Schizas D, Kykalos S, Toutouzas KG**. "Oligometastatic pancreatic cancer" definition: The first step. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2022 Jul 10;S1499-3872(22)00153-9. doi: 10.1016/j.hbpd.2022.07.002.

31. **Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al**. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Mar 11, 389(10073):1011-1024.

32. **Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, Strobel O, Jäger D, Ulrich A, Büchler MW**. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surg*. 2016 Sep;264(3):457-63. doi: 10.1097/SLA.0000000000001850.

33. **Conroy T, Hammel P, Hebbard M, et al**. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2395-2406. doi: 10.1056/NEJMoa1809775.

34. **Schneider M, Hackert T, Strobel O, Büchler MW**. Technical advances in surgery for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2021 Jul 23;108(7):777-785. doi: 10.1093/bjs/znab133.

35. **Nienhüser H, Büchler MW, Schneider M**. Resection of Recurrent Pancreatic Cancer: Who Can Benefit? *Visc Med*. 2022 Feb;38(1):42-48. doi: 10.1159/000519754.

36. **Guo SW, Shen J, Gao JH, Shi XH, Gao SZ, Wang H, Li B, Yuan WL, Lin L, Jin G**. A preoperative risk model for early recurrence after radical resection may facilitate initial treatment decisions concerning the use of neoadjuvant therapy for patients with pancreatic

ductal adenocarcinoma. *Surgery*. 2020 Dec;168(6):1003-1014. doi: 10.1016/j.surg.2020.02.013.

37. **Izumo W, Higuchi R, Furukawa T, Yazawa T, Uemura S, Shihara M, Yamamoto M.** Evaluation of preoperative prognostic factors in patients with resectable invasive intraductal papillary mucinous carcinoma. *Surgery*. 2020 Dec;168(6):994-1002. doi: 10.1016/j.surg.2020.01.014.

38. **Loos M, Kester T, Klaiber U, Mihaljevic AL, Mehrabi A, Müller-Stich BM, Diener MK, Schneider MA, Berchtold C, Hinz U, Feisst M, Strobel O, Hackert T, Büchler MW.** Arterial Resection in Pancreatic Cancer Surgery: Effective After a Learning Curve. *Ann Surg*. 2022 Apr 1;275(4):759-768. doi: 10.1097/SLA.0000000000004054.

39. **Groot VP, van Santvoort HC, Rombouts SJ, Hagendoorn J, Borel Rinkes IH, van Vulpen M, Herman JM, Wolfgang CL, Besselink MG, Molenaar IQ.** Systematic review on the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after surgery; re-resection, chemoradiotherapy and SBRT. *HPB (Oxford)*. 2017 Feb;19(2):83-92. doi: 10.1016/j.hpb.2016.11.001.

40. **Jones RP, Psarelli EE, Jackson R, et al.** Patterns of Recurrence After Resection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Secondary Analysis of the ESPAC-4 Randomized Adjuvant Chemotherapy Trial. *JAMA Surg*. 2019 Nov 1;154(11):1038-1048. doi: 10.1001/jamasurg.2019.3337.

41. **Zhu X, Cao Y, Liu W, Ju X, Zhao X, Jiang L, Ye Y, Jin G, Zhang H.** Stereotactic body radiotherapy plus pembrolizumab and trametinib versus stereotactic body radiotherapy plus gemcitabine for locally recurrent pancreatic cancer after surgical resection: an open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1093-1102. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00286-2.

42. **Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, et al.** Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature*. 2017 Nov 23;551(7681):512-516. doi: 10.1038/nature24462.

43. **Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L.** The tumour microenvironment in pancreatic cancer — clinical challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020 Sep;17(9):527-540. doi: 10.1038/s41571-020-0363-5.

44. **Diana A, Wang LM, D'Costa Z, Allen P, Azad A, Silva MA, Soonawalla Z, Liu S, McKenna WG, Muschel RJ, Fokas E.** Prognostic value, localization and correlation of PD-1/PD-L1, CD8 and FOXP3 with the desmoplastic stroma in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016 Jul 5;7(27):40992-41004. doi: 10.18632/oncotarget.10038.

45. **Kiryu S, Ito Z, Suka M, Bito T, Kan S, Uchiyama K, Saruta M, Hata T, Takano Y, Fujioka S, Misawa T, Yamauchi T, Yanagisawa H, Sato N, Ohkusa T, Sugiyama H, Koido S.** Prognostic value of immune factors in the tumor microenvironment of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2021 Nov 10;21(1):1197. doi: 10.1186/s12885-021-08911-4.

46. **Li J, Li Z, Jiang P, Peng M, Zhang X, Chen K, Liu H, Bi H, Liu X, Li X.** Circular RNA IARS (circ-IARS) secreted by pancreatic cancer cells and located within exosomes regulates

endothelial monolayer permeability to promote tumor metastasis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018 Jul 31;37(1):177. doi: 10.1186/s13046-018-0822-3.

47. **Ren B, Cui M, Yang G, Wang H, Feng M, You L, Zhao Y.** Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer. *Mol Cancer*. 2018 Jul 30;17(1):108. doi: 10.1186/s12943-018-0858-1.

48. **Hruban RH, Gaida MM, Thompson E, Hong SM, Noë M, Brosens LA, Jongepier M, Offerhaus GJA, Wood LD.** Why is pancreatic cancer so deadly? The pathologist's view. *J Pathol*. 2019 Jun;248(2):131-141. doi: 10.1002/path.5260.

49. **Fink DM, Steele MM, Hollingsworth MA.** The Lymphatic System and Pancreatic Cancer. *Cancer Lett*. 2016 Oct 10;381(1):217-36. doi: 10.1016/j.canlet.2015.11.048.

50. **Kimbrough CW, St Hill CR, Martin RC, McMasters KM, Scoggins CR.** Tumor-positive resection margins reflect an aggressive tumor biology in pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2013 May;107(6):602-7. doi: 10.1002/jso.23299.

51. **Yamada M, Sugiura T, Okamura Y, Ito T, Yamamoto Y, Ashida R, Sasaki K, Nagino M, Uesaka K.** Microscopic Venous Invasion in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Apr;25(4):1043-1051. doi: 10.1245/s10434-017-6324-2.

52. **Naito Y, Ishikawa H, Sadashima E, et al.** Significance of neoadjuvant chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic head cancer: Pathological local invasion and microvessel invasion analysis. *Mol Clin Oncol*. 2019 Sep;11(3):225-233. doi: 10.3892/mco.2019.1885.

53. **Andreasi V, Partelli S, Manzoni M, Muffatti F, Colombo B, Corti A, Falconi M.** Association between preoperative Vasostatin-1 and pathological features of aggressiveness in localized nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors (NF-PanNET). *Pancreatol*. 2019 Jan;19(1):57-63. doi: 10.1016/j.pan.2018.11.005.

54. **Jing Y, Liang W, Liu J, Zhang L, Wei J, Zhu Y, Yang J, Ji K, Zhang Y, Huang Z.** Stress-induced phosphoprotein 1 promotes pancreatic cancer progression through activation of the FAK/AKT/MMP signaling axis. *Pathol Res Pract*. 2019 Nov;215(11):152564. doi: 10.1016/j.prp.2019.152564.

55. **Wang WQ, Liu L, Xu HX, Luo GP, Chen T, Wu CT, Xu YF, Xu J, Liu C, Zhang B, Long J, Tang ZY, Yu XJ.** Intratumoral α -SMA enhances the prognostic potency of CD34 associated with maintenance of microvessel integrity in hepatocellular carcinoma and pancreatic cancer. *PLoS One*. 2013 Aug 5;8(8):e71189. doi: 10.1371/journal.pone.0071189.

56. **Demir IE, Ceyhan GO, Liebl F, D'Haese JG, Maak M, Friess H.** Neural Invasion in Pancreatic Cancer: The Past, Present and Future. *Cancers (Basel)*. 2010 Jul 14;2(3):1513-27. doi: 10.3390/cancers2031513.

57. **Li J, Kang R, Tang D.** Cellular and molecular mechanisms of perineural invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Commun (Lond)*. 2021 Aug;41(8):642-660. doi: 10.1002/cac2.12188.

58. **Selvaggi F, Melchiorre E, Casari I, Cinalli S, Cinalli M, Aceto GM, Cotellesse R, Garajova I, Falasca M.** Perineural Invasion in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: From

Molecules towards Drugs of Clinical Relevance. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 24;14(23):5793. doi: 10.3390/cancers14235793.

59. **Ferdoushi A, Griffin N, Marsland M, Xu X, Faulkner S, Gao F, Liu H, King SJ, Denham JW, van Helden DF, Jobling P, Jiang CC, Hondermarck H.** Tumor innervation and clinical outcome in pancreatic cancer. *Sci Rep*. 2021 Apr 1;11(1):7390. doi: 10.1038/s41598-021-86831-w.

60. **Schorn S, Demir IE, Haller B, Scheufele F, Reyes CM, Tieftrunk E, Sargut M, Goess R, Friess H, Ceyhan GO.** The influence of neural invasion on survival and tumor recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma – A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2017 Mar;26(1):105-115.

61. **Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, et al.** Perineural and Intraneural Invasion in Posttherapy Pancreaticoduodenectomy Specimens Predicts Poor Prognosis in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2012 Mar;36(3):409-17. doi: 10.1097/PAS.0b013e31824104c5.

62. **Nakao A, Harada A, Nonami T, Kaneko T, Takagi H.** Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas*. 1996 May;12(4):357-61. doi: 10.1097/00006676-199605000-00006.

63. **Wang W, Li L, Chen N, Niu C, Li Z, Hu J, Cui J.** Nerves in the Tumor Microenvironment: Origin and Effects. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Dec 17;8:601738. doi: 10.3389/fcell.2020.601738.

64. **Hutchings C, Phillips JA, Djamgoz MBA.** Nerve input to tumours: Pathophysiological consequences of a dynamic relationship. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020 Dec;1874(2):188411. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.

65. **Gasparini G, Pellegatta M, Crippa S, Lena MS, Belfiori G, Doglioni C, Taveggia C, Falconi M.** Nerves and Pancreatic Cancer: New Insights into A Dangerous Relationship. *Cancers (Basel)*. 2019 Jun 26;11(7):893. doi: 10.3390/cancers11070893.

66. **Liang D, Shi S, Xu J, Zhang B, Qin Y, Ji S, Xu W, Liu J, Liu L, Liu C, Long J, Ni Q, Yu X.** New insights into perineural invasion of pancreatic cancer: More than pain. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Apr;1865(2):111-22. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.01.002.

67. **Jurcak N, Zheng L.** Signaling in the microenvironment of pancreatic cancer: Transmitting along the nerve. *Pharmacol Ther*. 2019 Aug;200:126-134. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.010.

68. **Na'ara S, Amit M, Gil Z.** L1CAM induces perineural invasion of pancreas cancer cells by upregulation of metalloproteinase expression. *Oncogene*. 2019 Jan;38(4):596-608. doi: 10.1038/s41388-018-0458-y.