



ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Ν. Α. Κελέκης

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Διακαθετηριακή θεραπεία μεταστατικού καρκίνου του ήπατος με σφαιρίδια που
απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά**

Χρυσοβαλάντης Ι. Βεργαδής

ΑΘΗΝΑ 2018

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

Θέμα: «Διακαθετηριακή θεραπεία μεταστατικού καρκίνου του ήπατος με σφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά»

Χρυσοβαλάντης Ι. Βεργαδής

Ιατρός Ακτινοδοαγνώστης

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή

Αικατερίνη Μαλαγάρη

Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Δημήτριος Κελέκης

Ομότιμος Καθηγητής Ακτινολογίας,

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ευθυμία Αλεξοπούλου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

- Ορισμός τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 23/06/2005 (Α.ΠΡ:10495)
- Αίτηση τροποποίησης θέματος διατριβής: 10/06/2016 (Α.ΠΡ: 151602880)
- Υποβολή 1^{ης} έκθεσης προόδου: 21/12/2016 (Α.ΠΡ:1617013040)
- Υποβολή 2^{ης} έκθεσης προόδου: 08/03/2017 (Α.ΠΡ:1617020077)
- Υποβολή 3^{ης} έκθεσης προόδου: 23/03/2018 (Α.ΠΡ: 1718022844)

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ: 171826172 (02/05/2018)

1. ΜΠΡΟΥΝΤΖΟΣ ΗΛΙΑΣ

2. ΕΥΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ

3. ΜΑΛΑΓΑΡΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

4. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ ΕΥΘΥΜΙΑ

5. ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΜΑΤΘΙΑΔΗ

6. ΚΟΥΡΕΑΣ ΑΝΔΡΕΑΣ

7. ΣΠΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ

Στη σύζυγό μου Ελένη και τα παιδιά μας Γιάννη, Βαγγέλη και Αρετή

Στην ιερή μνήμη του Πατέρα μου

**ΕΚ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΟΡΚΟΥ
ΚΕΙΜΕΝΟ**

« ΟΜΝΥΜΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ. ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΪΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ. ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΕΠΑΓΓΕΛΙΑΝ ΕΠΙΤΕΛΟΥΝΤΙ ΕΙΗ ΜΟΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΑΡΩΓΟΝ ΚΤΗΣΑΣΘΑΙ ΕΝ ΤΩ ΒΙΩ ».

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

« ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟ ΘΕΟ ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΊΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ . ΟΤΙ ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ, ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗΣ ΠΡΑΞΗΣ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΖΩ ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΔΙΔΟΝΤΑΣ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΕΥΧΟΜΑΙ ΝΑ ΕΧΩ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΟΥ ΘΕΟΥ ΣΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ».

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διαχείριση ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο αποτελεί πρόκληση στην καθημερινή κλινική πράξη. Η συστηματική θεραπεία έχει πτωχά αποτελέσματα ενώ μόνο μικρό ποσοστό των ασθενών είναι κατάλληλο για χειρουργική εξαίρεση των μεταστάσεων. Το γεγονός αυτό προκάλεσε και προκαλεί αυξανόμενο ενδιαφέρον για εναλλακτικές μεθόδους για την εντοπισμένη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων, συμπεριλαμβανομένου του διακαθετηριακού διαδερμικού χημειοεμβολισμού.

Το Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών όπου πραγματοποίησα την ειδικότητα μου και το Ακτινολογικό τμήμα του ΓΝΑ ΛΑΪΚΟ όπου εργάζομαι ως Επιμελητής ΕΣΥ στη Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας την τελευταία επταετία, αποτελούν ιδιαίτερα δραστήρια τμήματα στον τομέα της επεμβατικής ογκολογίας. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε βασικό λόγο επιλογής του θέματος της παρούσης διατριβής, σχετικού με το Χημειοεμβολισμό των ηπατικών μεταστάσεων. Σκοπός της διατριβής είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του διαδερμικού ενδαρτηριακού χημειοεμβολισμού των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο, με μικροσφαιρίδια φορτωμένα με ιρινοτεκάνη.

Ευχαριστώ θερμά την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ Αικατερίνη Μαλαγάρη, της οποίας το υψηλό επιπέδου κλινικό και ερευνητικό έργο στο αντικείμενο της επεμβατικής Ακτινολογίας και η συμμετοχή σε διεθνή πρωτόκολλα και πολυκεντρικές μελέτες μου έδωσε την ευκαιρία να ασκηθώ και να εμβαθύνω στις μεθόδους της επεμβατικής ογκολογίας και ιδιαίτερα στον χημειοεμβολισμό. Ως επιβλέπουσα δε αυτής της διατριβής ενεργά υπήρξε πρωτοστάτης και αρωγός σε όλες τις φάσεις και της οφείλω εξαιρετικά πολλά.

Ευχαριστώ ακόμη τον Καθηγητή κ Δημήτριο Κελέκη, τόσο για την τιμητική για μένα συμμετοχή του στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή, όσο και για την άοκνη εργασία του για την καθιέρωση και προόδο της Επεμβατικής Ακτινολογίας στη χώρα μας. Ιδιαίτερος ευχαριστώ την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας κ Ευθυμία Αλεξοπούλου, μέλους της τριμελούς επιτροπής, για την καθοδήγηση, την υποστήριξη και ουσιαστική συμβολή στην ολοκλήρωση της διατριβής. Στον συνάδελφο και φίλο

Αδαμάντιο Μιχαλινό οφείλω θερμά ευχαριστώ για την ανιδιοτελή συνεισφορά του στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων και στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τους Δασκάλους μου καθηγητές κκ Νικόλαο Κελέκη και Ηλία Μπρούντζο και τον Επεμβατικό Ακτινολόγο Διευθυντή ΕΣΥ κ Πάρι Παππά για την ανεκτίμητη προσφορά τους στην επιστημονική μου κατάρτιση. Ειλικρινείς ευχαριστίες οφείλω προς όλους τους συνάδελφους - ανεξαρτήτως βαθμίδας και ιδιότητας- που εργαστήκαμε ή εργαζόμαστε μαζί με σκοπό την ανακούφιση του πάσχοντος συνανθρώπου , για την βοήθεια, την ενθάρρυνση και τα ιδανικά που πρεσβεύουν.

Τέλος ανεκτίμητη υπήρξε η συνεισφορά της οικογένειας μου σε κάθε προσωπικό και επιστημονικό βήμα και το «ευχαριστώ» είναι λίγο, απέναντι στην αγάπη, τη στήριξη και την υπομονή τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

σελ.

Α.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Το ήπαρ. Στοιχεία εμβρυολογίας , φυσιολογίας και ανατομικής.

1.1 Στοιχεία εμβρυολογίας του ήπατος	2
1.2 Στοιχεία φυσιολογίας του ήπατος.....	2
1.3 Στοιχεία ανατομικής του ήπατος.....	3
1.3.1. Περιγραφική ανατομική	3
1.3.2.Αγγειακή άρδευση ήπατος και μικροαγγειακή αρχιτεκτονική	3
1.3.3. Ανατομική τμηματική διαίρεση του ήπατος.....	8

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Ηπατική μεταστατική νόσος από ορθοκολικό καρκίνο

2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία ηπατικής μεταστατικής νόσου και ορθοκολικού καρκίνου.....	10
2.1.1 Επίπτωση και προδιαθεσικοί παράγοντες	10
2.1.2 Θνητότητα.....	11
2.2 Παθολογική φυσιολογία	12
2.3 Αξιολόγηση ασθενών.....	14
2.3.1 Κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος – σταδιοποίηση	15
2.3.2 Απεικονιστικός έλεγχος	17
2.3 Θεραπεία ηπατικής μεταστατικής νόσου από ορθοκολικό καρκίνο.....	25
2.3.1 Ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας	25
2.3.2 Ο ρόλος της συστηματικής χημειοθεραπείας	27
2.3.3 Ο ρόλος της ηπατικής χημειοθεραπείας	28
2.3.4 Τεχνικές διαθερμικού καυτηριασμού (Ablation)	30
2.3.5 Ακτινοεμβολισμός (Radioembolization-RE)	33

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Διαδερμικός Διακαθετηριακός Χημειοεμβολισμός

3.1 Εισαγωγή	34
3.2 Επιλογή ασθενών	35
3.3 Προεπεμβατική αξιολόγηση- Προετοιμασία	37

3.4 Τεχνική	37
3.5 Χημειοθεραπευτικά φάρμακα και εμβολικά υλικά	38
3.6 Παρακολούθηση	41
3.7 Επιπλοκές	45
3.8 Εφαρμογές – αποτελέσματα	47

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή – Σκοπός	54
2. Υλικό – μέθοδος	55
2.1 Ασθενείς	55
2.2 Χρονοδιάγραμμα και πρωτόκολλο Χημειοεμβολισμών	57
2.3 Χρονοδιάγραμμα παρακολούθησης	58
2.4 Αναλύσεις αποτελεσμάτων και μετρήσεων	60
2.5 Στατιστική ανάλυση	61
3.Αποτελέσματα	61
3.1 Ασθενείς	61
3.2 Αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού με απεικονιστικά κριτήρια	63
3.3 Ανάλυση συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου	64
3.4 Σύγκριση μεταξύ υποομάδων ασθενών	65
3.5 Επιπλοκές	69
4. Συζήτηση	69

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	73
ABSTRACT.....	75
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ - ΟΡΟΙ	76
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	77

Γ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	91
--------------------------	----

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΤΟ ΗΠΑΡ. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ, ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ.

1.1 Στοιχεία εμβρυολογίας του ήπατος

Η καταβολή του ήπατος (ηπατικό εκκόλπωμα) εμφανίζεται στα μέσα της 3ης εμβρυϊκής εβδομάδας ως συμπαγές βλάστημα από ενδοδερματικά κύτταρα του τελικού τμήματος του προσθίου εντέρου. Η θέση προέλευσης εντοπίζεται στην κορυφή της αγκύλης του δωδεκαδακτύλου. Από τη θέση αυτή το ηπατικό βλάστημα αυξάνει προς τα εμπρός μέσα στο σπλαχνικό μεσόδερμα του εγκαρσίου διαφράγματος και την 5η εβδομάδα διακλαδίζεται σε δεξιό και αριστερό κλάδο. [1]

Οι επιθηλιακές ηπατικές δοκίδες και οι καταβολές του συστήματος των χοληφόρων πόρων, αναπτύσσονται από το ηπατικό εκκόλπωμα μεταξύ των πετάλων του κοιλιακού μεσεντερίου που προέρχεται από το εγκάρσιο διάφραγμα. Τα εν λόγω αρχέγονα κύτταρα διαφοροποιούνται σε ηπατικό παρέγχυμα και σε επιθηλιακή επένδυση του συστήματος των χοληφόρων πόρων. Τα κολποειδή σχηματίζονται από τμήματα των λεκιθικών και ομφαλικών φλεβών, ενώ η ινώδης κάψα και ο συνδετικός ιστός αναπτύσσονται από το μεσόδερμα του εγκαρσίου διαφράγματος.[2, 107]

1.2 Στοιχεία φυσιολογίας του ήπατος

Το ήπαρ είναι ο μεγαλύτερος αδένας του σώματος με πλήθος λειτουργιών. Κυριότερες είναι η σύνθεση και ο μεταβολισμός των πρωτεϊνών του αίματος, ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και των λιπών, η σύνθεση χολής, καθώς και η αποθήκευση σιδήρου βιταμινών και γλυκογόνου. Όλες οι βιοχημικές λειτουργίες επιτελούνται από τα επιθηλιακά παρεγχυματικά κύτταρα, τα ηπατοκύτταρα και εξαρτώνται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε αυτά, το αγγειακό δίκτυο και το σύστημα παροχέτευσης χολής.

1.3 Στοιχεία ανατομικής του ήπατος

1.3.1 Περιγραφική ανατομική

Το μεγαλύτερο μέρος του ήπατος βρίσκεται κάτω από το δεξιό θόλο του διαφράγματος. Διακρίνονται δύο επιφάνειες, η άνω ή διαφραγματική και η κάτω ή σπλαχνική. Περιβάλλεται εξωτερικά από το περισπλάχνιο πέταλο του περιτοναίου, το οποίο δεν υπάρχει στις θέσεις που προσφύονται οι περιτοναϊκοί ηπατικοί σύνδεσμοι. Ακόμη το περιτόναιο δεν υπάρχει αντίστοιχα προς την δεξιά μοίρα της οπίσθιας επιφάνειας του ήπατος, τον κυστικό βόθρο και στην ηπατική πύλη. Οι ανακάμψεις του περισπλάχνιου πετάλου του περιτοναίου γύρω από την γυμνή επιφάνεια του ήπατος αποτελούν το πρόσθιο και το οπίσθιο πέταλο του στεφανιαίου συνδέσμου. Αυτά συναντώνται στα δύο άκρα τους και αποτελούν το δεξιό και τον αριστερό τρίγωνο σύνδεσμο του Ήπατος. Το πρόσθιο πέταλο του στεφανιαίου συνδέσμου στη μεσότητα περίπου ανακάμπτει προς τα μπρος και σχηματίζει τον δρεπανοειδή σύνδεσμο, που διαιρεί τη διαφραγματική επιφάνεια του ήπατος σε δεξιό και αριστερό λοβό. Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος παρουσιάζει ένα ελεύθερο χείλος που προσφύεται στο κοιλιακό τοίχωμα μέχρι τον ομφαλό και περιέχει τον στρογγύλο σύνδεσμο που είναι η αποφραχθείσα ομφαλική φλέβα του εμβρύου. Το οπίσθιο πέταλο του στεφανιαίου συνδέσμου ανακάμπτει και σχηματίζει τον ηπατονεφρικό σύνδεσμο.

Υπό το περιτόναιο υπάρχει μια στιβάδα από χαλαρό συνδετικό ιστό (κάψα του Glisson) η οποία στην πύλη σχηματίζει έλυτρα κάθε ένα από τα οποία περιβάλλει κλάδο της ηπατικής αρτηρίας, κλάδο της πυλαίας φλέβας, ένα χοληφόρο πόρο, όπως και λεμφαγγεία . [3,4]

1.3.2 Αγγειακή άρδευση ήπατος και μικροαγγειακή αρχιτεκτονική

Το ήπαρ εμφανίζει δύο προσαγωγούς αιμοφόρους οδούς, της οδό της πυλαίας φλέβας και την οδό της ηπατικής αρτηρίας και μία απαγωγό την οδό των ηπατικών φλεβών. Φυσιολογικά περίπου το 75% της αιμάτωσης του ήπατος προέρχεται από την πυλαία φλέβα και το 25% από την ηπατική αρτηρία. Μέσα στο ήπαρ οι δύο κυκλοφορίες ενώνονται σε ένα κοινό σύστημα διευρυμένων αγγειακών καναλιών, των κολποειδών τα οποία βρίσκονται σε στενή επαφή με τα ηπατοκύτταρα.

Η κοινή ηπατική αρτηρία συνήθως αποτελεί κλάδο του αλληρείου τρίποδα. Φέρεται προς το ήπαρ με τον γαστροδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο και μετά την έκφυση της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας μεταπίπτει στην ιδίως ηπατική αρτηρία που εισέρχεται στην πύλη του ήπατος και διχάζεται σε δεξιά και αριστερή ηπατική αρτηρία, αιματώνοντας τους δύο λοβούς. Από το δεξιό κλάδο εκφύεται η κυστική αρτηρία προς τη χοληδόχο κύστη [5] . Συχνές είναι οι παραλλαγές της έκφυσης και του αριθμού της ηπατικής αρτηρίας. Η ταξινόμηση τους κατά Michel's είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη και ιδιαίτερα περιγραφική για τον σχεδιασμό ενδαρτηριακών επεμβάσεων στο ήπαρ. (Εικόνα 1.1) Ειδικότερα: [6]

Τύπος I:(55%) Επικρατούν πρότυπο με την έκφυση της κοινής ηπατικής από τον αλλήρειο τρίποδα, ενώ μετά την έκφυση της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας χορηγεί την ιδίως ηπατική αρτηρία, η οποία διχάζεται σε δεξιά και αριστερή ηπατική.

Τύπος II: (10%)Έκφυση της αριστερής ηπατικής αρτηρίας από την αριστερή γαστρική

Τύπος III: (11%)Έκφυση της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας από την άνω μεσεντέριο.

Τύπος IV: Έκτοπη έκφυση της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας από την άνω μεσεντέριο και της αριστερής ηπατικής αρτηρίας από την αριστερή γαστρική.

Τύπος V: Επικουρική αριστερή γαστρική αρτηρία εκφυόμενη από την αριστερή γαστρική

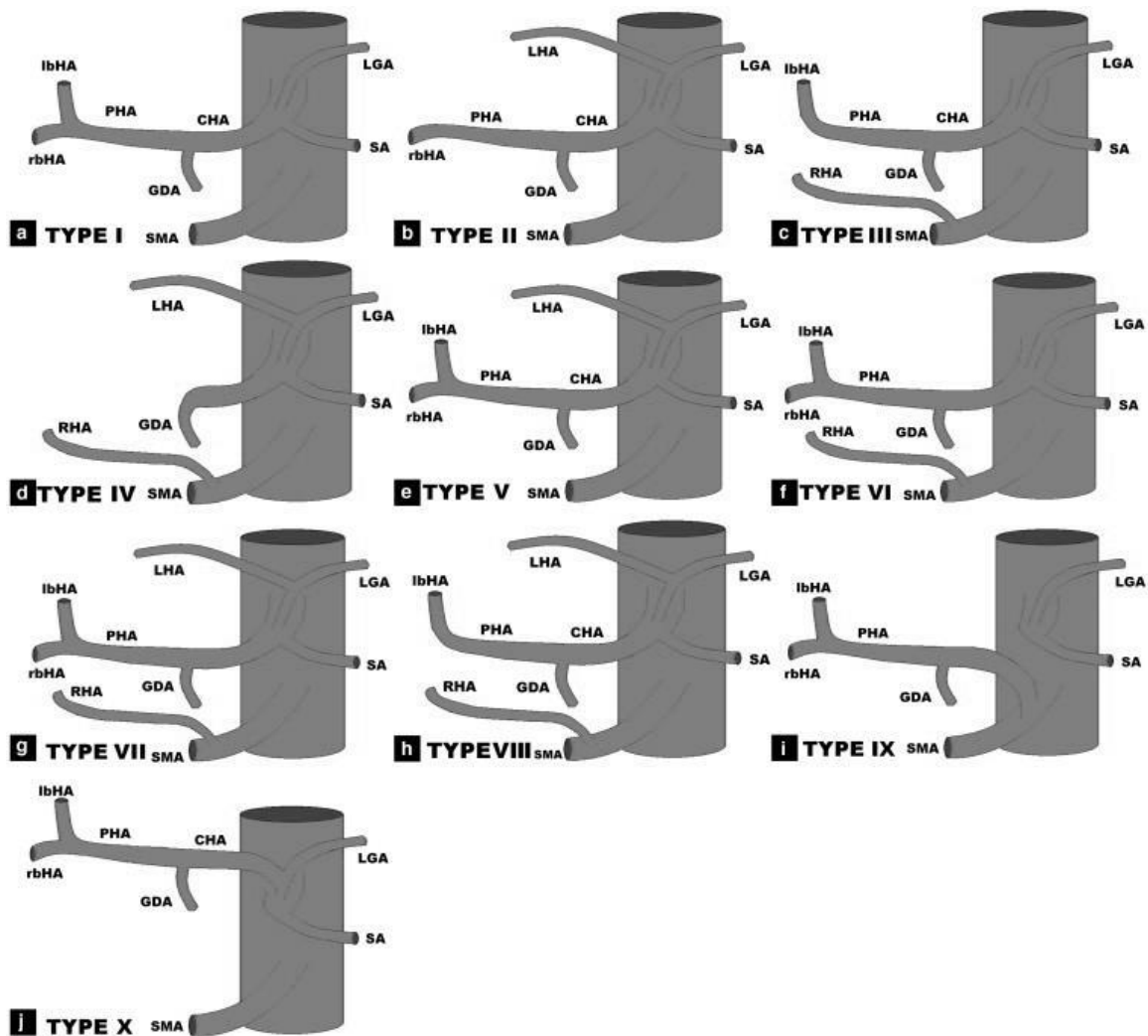
ΤύποςVI: Επικουρική δεξιά ηπατική αρτηρία εκφυόμενη από την άνω μεσεντέριο.

Τύπος VII: Συνύπαρξη επικουρικής δεξιάς και επικουρικής αριστερής με τις αντίστοιχες φυσιολογικά εκφυόμενες.

Τύπος VIII: Έκφυση δεξιάς ηπατικής από την άνω μεσεντέριο, της αριστερής ηπατικής από την ιδίως ηπατική, σε συνδυασμό με επικουρική αριστερή ηπατική εκφυόμενη από την αριστερή γαστρική.

Τύπος IX:(4,5%) Έκφυση κοινής ηπατικής αρτηρίας από την άνω μεσεντέριο

Τύπος X: (0.5%) Έκφυση της κοινής ηπατικής αρτηρίας από την αριστερή γαστρική



Εικόνα 1.1 Παραλλαγές της έκφυσης της ηπατικής αρτηρίας κατά Michels. [6]

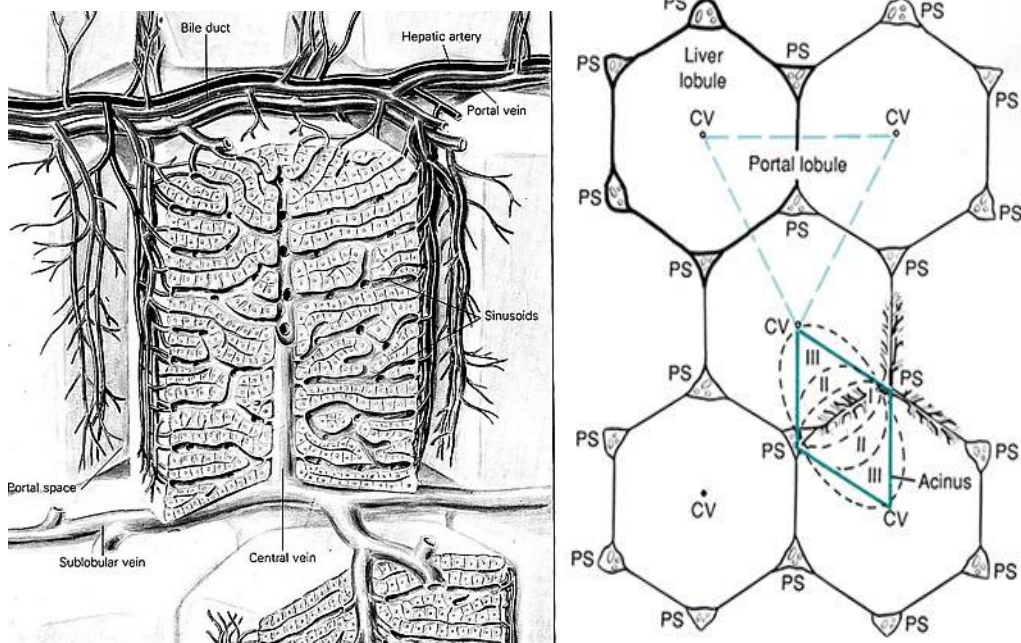
Περιγραφή στο κείμενο

Ο δεξιός κλάδος της ηπατικής αρτηρίας χορηγεί πρώτα την κυστική αρτηρία και κατόπιν διαιρείται σε 2-3 κλάδους για τον δεξιό λοβό. Ο αριστερός κλάδος διαιρείται συνήθως σε τρεις κλάδους, για τον τετράπλευρο, τον κερκοφόρο και τον αριστερό ηπατικό λοβό. Ο κλάδοι αυτοί της δεξιάς και της αριστερής ηπατικής αρτηρίας διακλαδίζονται σε διαδοχικά μικρότερους κλάδους μέχρι τους τελικούς αρτηριακούς κλάδους οι οποίοι συμπορεύονται με τα τελικά πυλαία φλεβίδια μέσα στα πυλαία

διαστήματα. Οι τελικοί αυτοί κλάδοι χορηγούν βραχεία αρτηριοκολποειδή κλαδιά προς τα κολποειδή.

Η πυλαία φλέβα σχηματίζεται από τη συμβολή της άνω μεσεντερίου και της σπληνικής φλέβας. Στη άνω μεσεντέριο εκβάλλουν πολλοί νηστιδικοί, ειλεϊκοί και κολικοί κλάδοι. Στο 50% των ασθενών η πυλαία φλέβα διχάζεται έξω από την ηπατική κάψα. Οι διακλαδώσεις του αριστερού και δεξιού κλάδου της πυλαίας ακολουθούν τους κλάδους της ηπατικής αρτηρίας και τμηματικοί και μεσολόβιοι κλάδοι τελικά καταλήγουν στα τελικά πυλαία φλεβίδια. Τα πυλαία φλεβίδια χορηγούν με τη σειρά τους μικρούς πλάγιους κλαδίσκους τα διεισδυτικά φλεβίδια. Αυτά εκβάλλουν στα κολποειδή όπου το αίμα τους αναμειγνύεται με αυτό της ηπατικής αρτηριακής κυκλοφορίας. (Εικόνα 2.2) Τα τελικά πυλαία φλεβίδια και οι τελικοί κλάδοι της ηπατικής αρτηρίας συμπορεύονται με τους χοληφόρους πόρους μέσα στα πυλαία διαστήματα και απαρτίζουν την πυλαία τριάδα. [7]

Τα ηπατικά κολποειδή επενδύονται από ένα λεπτό ασυνεχές ενδοθήλιο χωρίς βασική μεμβράνη. Αντίθετα εξωτερικά βρίσκονται σε στενή επαφή με τις δοκίδες των ηπατοκυττάρων, παρόλο που διαχωρίζονται από αυτά με τον περικολποειδή χώρο του Disse. Αυτός είναι ο κύριος χώρος στον οποίο επιτελείται μεταφορά των ουσιών και προς τις δύο κατευθύνσεις, δηλαδή προς τα γεμάτα αίμα κολποειδή και προς τα ηπατοκύτταρα. Τα ηπατικά κολποειδή επενδύονται εν μέρει από διάσπαρτα κύτταρα του φαγοκυτταρικού συστήματος (κύτταρα του Kupffer).



Εικόνα 1.2 Μικροαγγειακή αρχιτεκτονική του ήπατος [7]

Περιγραφή στο κείμενο.

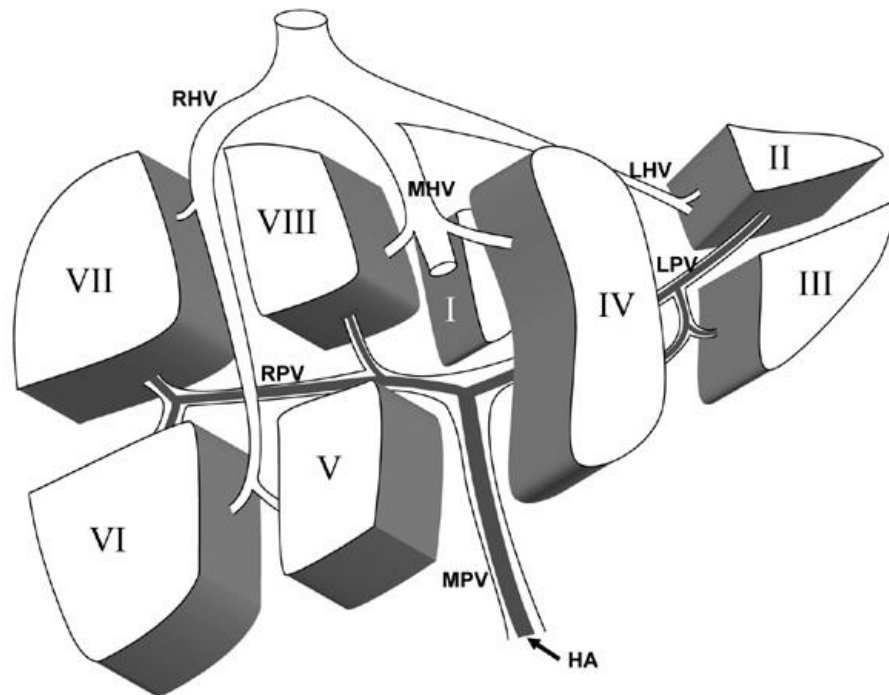
Το αίμα το οποίο έχει περάσει από το λειτουργικό ηπατικό παρέγχυμα, εισέρχεται στα τελικά ηπατικά φλεβίδια (κεντρικές φλέβες των λοβίων), τα οποία με τη σειρά τους αναστομώνονται για να σχηματίσουν τις υπολόβιες φλέβες. Αυτές συνενούμενες σχηματίζουν τους μεγαλύτερους κλάδους της ηπατικής φλέβας. Οι ηπατικές φλέβες στερούνται βαλβίδων και εκβάλλουν χωριστά στην κάτω κοίλη φλέβα

Τα δομικά συστατικά του ήπατος (δηλαδή τα ηπατοκύτταρα, οι κεντρικές φλέβες, οι πυλαίες τριάδες και τα κολποειδή) διατάσσονται σε ένα πολύ σταθερό μοντέλο, το λοβιακό. Το κλασικό ηπατικό λόβιο αποτελείται από ένα κεντρικό ηπατικό φλεβίδιο (κεντρική φλέβα) μέσα στο οποίο εκβάλλουν τα κολποειδή με τρόπο που θυμίζει ακτίνες ρόδας ποδηλάτου, αλληλοσυνδεόμενες δοκίδες ηπατοκυττάρων που περιβάλλουν τα κολποειδή και πυλαία διαστήματα στην περιφέρεια

1.3.3 Ανατομική τμηματική διαίρεση του ήπατος

Το παρέγχυμα του ήπατος βάσει της λειτουργικής του ανατομίας και της χειρουργικής του σημασίας διαιρείται εσωτερικά σε λοβούς και τμήματα που δεν αντιστοιχούν ακριβώς στη διαίρεση του ήπατος στους λοβούς ανάλογα με την εξωτερική μορφολογία (δεξιό, αριστερό, κερκοφόρο και τετράπλευρο).

Το ήπαρ διαιρείται σε τέσσερα τμήματα από το επίπεδα που καθορίζονται από την κάτω κοίλη φλέβα και τη δεξιά, μέση και αριστερή ηπατική φλέβα. Αυτά καθορίζουν το πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα του δεξιού λοβού και το μέσο και πλάγιο τμήμα του δεξιού ηπατικού λοβού. Ο δεξιός και ο αριστερός λοβός ξεχωρίζουν από το επίπεδο που καθορίζεται από τη μέση ηπατική φλέβα και τη χοληδόχο κύστη. Αυτά τα καθέτως προσανατολιζόμενα τμήματα διαιρούνται σε υποτμήματα από την οριζοντίως προσανατολιζόμενη πυλαία φλέβα. (Εικόνα 1.3)



Εικόνα 1.3 Ταξινόμηση ηπατικών τμημάτων κατά Couinaud

Στην πιο συνήθη χειρουργική κατάταξη (Bismuth) της Βόρειας Αμερικής η αιμάτωση του ήπατος από την πυλαία φλέβα καθορίζει οκτώ υποτμήματα του ήπατος. Άλλα συστήματα αρίθμησης όπως εκείνο του Couinaud είναι πιο κοινά στη Ευρώπη. Ο πίνακας 2.1 δίδει μια επισκόπηση των σημαντικότερων ορολογιών [8]

Πίνακας 1.1 Τμηματική ταξινόμηση ήπατος

Ανατομικά υποτμήματα	Ονοματολογία		
	Couinaud 1957	Bismouth 1982	Goldsmith&Woodburne 1957
Κερκοφόρος λοβός	I	I	Κερκοφόρος λοβός
Αριστερό άνω πλάγιο υποτμήμα	II	II	Αριστερό πλάγιο τμήμα
Αριστερό κάτω πλάγιο υποτμήμα	III	III	Αριστερό πλάγιο τμήμα
Αριστερό μέσο υποτμήμα	IV	IVa/b	Αριστερό μέσο τμήμα
Δεξιό πρόσθιο κάτω υποτμήμα	V	V	Δεξιό πρόσθιο κάτω τμήμα
Δεξιό πρόσθιο άνω υποτμήμα	VIII	VIII	Δεξιό πρόσθιο τμήμα
Δεξιό οπίσθιο κάτω υποτμήμα	VI	VI	Δεξιό οπίσθιο τμήμα
Δεξιό οπίσθιο άνω υποτμήμα	VII	VII	Δεξιό οπίσθιο άνω τμήμα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΗΠΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΑΠΟ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία ηπατικής μεταστατικής νόσου και ορθοκολικού καρκίνου

2.1.1 Επίπτωση και προδιαθεσικοί παράγοντες

Η ακριβής επίπτωση της μεταστατικής νόσου στο ήπαρ είναι άγνωστη διότι οι περισσότερες μελέτες είναι βασισμένες σε σειρές αυτοψιών, οι οποίες αντικατοπτρίζουν το τελικό στάδιο κάθε νόσου. Εντούτοις, ανάλογα με τον πρωτοπαθή όγκο, το ποσοστό των ασθενών που πεθαίνουν από καρκίνο και έχουν ηπατικές μεταστάσεις κυμαίνεται από 30 έως 70 % στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. [9] Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η επίπτωση της ηπατικής μεταστατικής νόσου διαφέρει από αυτή των Ηνωμένων Πολιτειών [10]. Οι μεταστάσεις στο ήπαρ έχουν επίπτωση 20 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι ο πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος. Εντοπίζονται σε αμφοτέρους τους ηπατικούς λοβούς σε ποσοστό 77%, στον δεξιό λοβό στο 20% και μόνο στον αριστερό λοβό στο 3% των περιπτώσεων. Στην συντριπτική τους πλειοψηφία είναι πολλαπλές, ενώ μονήρεις ηπατικές μεταστάσεις απαντώνται στο 2%. Επίσης το 33% των βλαβών έχει διάμετρο μικρότερη των δύο εκατοστών.[11]

Οι Kasper et al σε αναδρομική μελέτη 12161 ηπατικών ιστοτεμαχίων, αναφέρουν ότι οι μεταστάσεις από αδenoκαρκινώματα αποτελούν τη μεγαλύτερη ομάδα ηπατικών δευτεροπαθών εντοπίσεων (65,5%). 48,2% της ομάδος αφορούσαν μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο, 15,3% από παγκρεατικό καρκίνο, 13% από καρκίνο μαστού, 6,2% από γαστρικό καρκίνο, 3,7% από καρκίνο πνεύμονος και 3,7% από καρκίνο οισοφάγου. Οι μεταστάσεις από νευροενδοκρινείς όγκους απετέλεσαν τη δεύτερη μεγαλύτερη ομάδα μεταστάσεων (16%) [12]

Ο ορθοκολικός καρκίνος αντιπροσωπεύει περίπου το 10% όλων των περιπτώσεων καρκίνου, ενώ αποτελεί την τρίτη σε συχνότητα κακοήθεια στους άνδρες και τη δεύτερη στις γυναίκες με πάνω από 1,2 εκατομμύρια νέες διαγνώσεις και άνω των από 600.000

θανάτων κατ' έτος. [13] Η επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου ποικίλει σημαντικά ανάλογα με την περιοχή. Οι ανεπτυγμένες περιοχές - όπως Βόρεια Αμερική, Δυτική Ευρώπη, Ιαπωνία και Αυστραλία - έχουν υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης. Οι διαφορές στην επίπτωση πιθανώς οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, ενώ έχουν περιγραφεί ισχυροί συσχετισμοί μεταξύ ορθοκολικού καρκίνου και διαιτητικών συνηθειών (αύξηση της επίπτωσης επί κατανάλωσης κόκκινου κρέατος), καθώς και μειωμένης σωματικής δραστηριότητας [14]

2.1.2 Θνητότητα

Στους ασθενείς με καρκίνο και ηπατικές μεταστάσεις ο θάνατος επέρχεται όχι μόνο ως αποτέλεσμα των ηπατικών μεταστάσεων, αλλά και λόγω παραγόντων οι οποίοι δεν σχετίζονται άμεσα με αυτές. Τέτοιοι παράγοντες είναι η αναζωπύρωση της πρωτοπαθούς εστίας, λοιμώξεις του αναπνευστικού, του ουροποιητικού και παρανεοπλασματικά σύνδρομα. Μπορεί λοιπόν να ειπωθεί πως κάποιοι ασθενείς πεθαίνουν με ηπατικές μεταστάσεις, αλλά όχι από αυτές. Η μέση επιβίωση έχει υπερδιπλασιαστεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες εκτιμώμενη πλέον >30%. Πιθανά αίτια της βελτίωσης της επιβίωσης είναι η πρόωμη ανίχνευση των μεταστάσεων λόγω στενότερης παρακολούθησης, η αύξηση της αποτελεσματικότητας των συστηματικών θεραπειών, καθώς και η αύξηση του αριθμού του ασθενών που αποκτούν πρόσβαση σε συστηματικές ή περιοχικές θεραπείες υποσταδιοποίησης της νόσου σε συνδυασμό με την πρόοδο της χειρουργικής του ήπατος. [15][16]

Ωστόσο είναι κοινά παραδεκτό πώς η παρουσία ηπατικής μεταστατικής νόσου επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση. [17]. Επί παρουσίας ηπατικών μεταστάσεων η 5ετής επιβίωση από 64.3% μειώνεται στο 11,7%. Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών έχουν σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις ενώ μετάχρονες μεταστάσεις θα αναπτύξει περίπου το 30% με ορθοκολικό καρκίνο. [18] Η πρόγνωση επηρεάζεται όχι μόνο από την παρουσία ή μη μεταστατικής νόσου στο ήπαρ, αλλά και από τον αριθμό και την έκταση των ηπατικών μεταστάσεων. Οι Wagner et al αναφέρουν 3ετή επιβίωση 21% σε ασθενείς με μονήρεις ηπατικές βλάβες, 6% σε ασθενείς με πολλαπλές βλάβες εντοπισμένες στον ένα ηπατικό λοβό και μόνο 4% σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο. [11]

2.2 Παθολογική φυσιολογία

Ο ορθοκολικός καρκίνος προκύπτει από μεταλλάξεις που αφορούν τα ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια και μηχανισμούς επιδιόρθωσης DNA και μπορεί να είναι σποραδικός ή κληρονομικός. Το 70% είναι σποραδικοί καρκίνοι, οι οποίοι είναι το αποτέλεσμα μιας ακολουθίας από αδένωμα σε αδеноκαρκίνωμα, από μια αναγνωρισμένη ακολουθία μεταλλάξεων. Η γονιδιακή αστάθεια οδηγεί σε διαταραχή της κυτταρικής λειτουργίας και του ελέγχου της διαίρεσης και αποτελεί βασικό στοιχείο της ορθοκολικής καρκινογένεσης.

Τα ογκογονίδια είναι ομόλογα φυσιολογικών κυτταρικών γονιδίων τα οποία λαμβάνουν μέρος στις κυτταρικές οδούς αυξήσεως και ρυθμίσεως του κυτταρικού κύκλου. Μία αλλαγή εξ αιτίας μεταλλάξεως σε ένα ογκογονίδιο οδηγεί σε ενεργοποίηση του γονιδίου, με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό [21] Μεταξύ των ογκογονιδίων τα οποία εμπλέκονται στον σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου συγκαταλέγονται τα RAS, c-myc και c-erbB-2 (HER2/neu). Το πιο σημαντικό από αυτά θεωρείται το RAS. Το ογκογονίδιο RAS υφίσταται με την μορφή τριών μοριακών παραλλαγών: H-ras, K-ras και N-ras. Παρ' ότι και τα τρία ογκογονίδια μεταλλάσσόμενα, έχουν την ικανότητα να οδηγούν σε εξαλλαγή τα φυσιολογικά κύτταρα, το K-ras είναι το συχνότερα μεταλλάσσόμενο και υπεύθυνο για την ανάπτυξη του ορθοκολικού καρκίνου στον άνθρωπο. Ο καθορισμός της κατάστασης του K-ras είναι υποχρεωτικός πριν από την απόφαση για το είδος της θεραπείας 1ης γραμμής, δεδομένου ότι η μετάλλαξη του KRAS εμποδίζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αντι-EGFR αντισώματα [22]

Τα νεοπλασματικά κύτταρα προκειμένου να χορηγήσουν μεταστάσεις πρέπει να αποκτήσουν αρκετές ιδιότητες. Στον πρωτοπαθή όγκο είναι πιθανό ένα ποσοστό κυττάρων να αποκτήσει αυτές τις ιδιότητες αναπτύσσοντας επιπλέον γενετικές μεταλλάξεις που συμβάλλουν στην κυτταρική ανάπτυξη. Για να διηθήσουν τη βασική μεμβράνη, το συνδετικό υπόστρωμα και κατόπιν να εισέλθουν σε αγγείο πρέπει τα νεοπλασματικά κύτταρα να εκφράσουν επιφανειακά μόρια προσκόλλησης (ειδικές ιντεγκρίνες που συνδέουν τη λαμινίνη με την ινονεκτίνη). Για να αναπτυχθούν εντός γειτονικών ιστών ή αγγείων τα νεοπλασματικά κύτταρα θα πρέπει να είναι κινητά ή ικανά για μετανάστευση.

Κατά πόσον ένα νεοπλασματικό κύτταρο εισερχόμενο στην κυκλοφορία του αίματος προκαλεί μετάσταση εξαρτάται πιθανώς από πολλούς παράγοντες. Τόσο τα μεταναστεύσαντα νεοπλασματικά στοιχεία όσο και ο ιστός του οργάνου που θα τα δεχθεί θα πρέπει να εκφράζουν συμπληρωματικά μόρια κυτταρικής προσκόλλησης. Το όργανο ξενιστής πρέπει να έχει κατάλληλο περιβάλλον, ελεύθερο αναστολέων πρωτεάσης, αλλά και να παρέχει κατάλληλους αυξητικούς παράγοντες. Τις ιδιότητες αυτές τις διαθέτει το ήπαρ , γεγονός που εξηγεί κατά ένα μέρος την υψηλή συχνότητα μεταστάσεων στο όργανο αυτό.

Ο διπλός αιματικός ανεφοδιασμός του ήπατος από την πυλαία και τη συστηματική κυκλοφορία , καθώς και η αγγειακή του μικροαρχιτεκτονική συμβάλουν σημαντικά στην ανάπτυξη μεταστάσεων. Τα καρκινικά έμβολα τα οποία εισέρχονται στα ηπατικά κολποειδή μέσω της ηπατικής κυκλοφορίας φυσιολογικά φαγοκυτταρώνονται από τα κύτταρα Kupffer. Αν όμως τα έμβολα έχουν μεγάλες διαστάσεις η φαγοκυττάρωση αποτρέπει και αυτά αποφράσσουν τελικά ακροτελεύτιους πυλαίους φλεβικούς κλάδους. Το θυριδωτό ενδοθήλιο των κολποειδών αλλά και το ενδοθήλιο που έχει υποστεί τραυματισμό από καρκινικά έμβολα είναι πιθανά σημεία εμφύτευσης καρκινικών κυττάρων. Η πρόσβαση στον κολλαγονικό ιστό του περικολποειδικού χώρου του Disse προσφέρει επιπλέον ευνοϊκές συνθήκες προσκόλλησης νεοπλασματικών εμβόλων.

Η καταστροφή του ηπατικού παρεγχύματος από τα νεοπλασματικά κύτταρα σχετίζεται με την παραγωγή και έκκριση ποικίλων πρωτεϊνών από αυτά. Εξαιτίας της δομικής βλάβης του ηπατικού παρεγχύματος τα νεοπλασματικά έμβολα μετακινούνται υπενδοθηλιακά μεταξύ των δοκίδων ηπατοκυττάρων. Έτσι από τα πρώιμα στάδια της νεοπλασματικής διασποράς τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται σε στενή σχέση με αυξητικούς παράγοντες και θρεπτικές ουσίες. [19]

Η παθολογική ανατομική των ηπατικών μεταστάσεων προσομοιάζει αυτής της πρωτοπαθούς νεοπλασματικής εστίας. Οι μεταστάσεις ποικίλουν σε μέγεθος, σε αγγείωση, σε βαθμό διαφοροποίησης, ίνωσης και στην παρουσία νέκρωσης ή αποτιτανώσεων. Οι ευμεγέθεις μεταστάσεις τείνουν να συμπιέζουν το γειτονικό ηπατικό παρέγχυμα και να παρεκτοπίζουν ή να αποφράσσουν τα περιβάλλοντα αγγεία.

Δεν είναι σπάνια η παρουσία νεοπλασματικής θρόμβωσης πυλαίων και φλεβικών κλάδων αλλά και αρτηριοφλεβωδών επικοινωνιών. Επίσης συχνά οι ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά υπερβαίνουν την παροχή τους με αποτέλεσμα υποξία και παρουσία νέκρωσης στο κέντρο των μεταστάσεων.

Λόγω της αυξημένης μεταβολικής ενεργότητας των καρκινικών κυττάρων, αυτά βιώνουν μια συνεχή κατάσταση υποξίας. Σαν απάντηση στην υποξία εκκρίνονται χημειοτακτικοί παράγοντες οι οποίοι προάγουν τη νεοαγγειογένεση. Τα αρτηριακά επιθηλιακά κύτταρα ανταποκρίνονται κατά κύριο λόγο στους αγγειογενετικούς παράγοντες γεγονός που εξηγεί την αιμάτωση των κακοήθων νεοπλασμάτων από την ηπατική αρτηρία. Οι *Li-Qing Wang et al* και οι *Ridge et al* μετά από μελέτη σε πειραματικά μοντέλα οι πρώτοι και σε ανθρώπους οι δεύτεροι, συμφωνούν ότι οι ηπατικές μεταστάσεις τροφοδοτούνται κατά τη συντριπτική τους πλειοψηφία από κλάδους της ηπατικής αρτηρίας και όχι της πυλαίας φλέβας. Το γεγονός αυτό έχει αντίκτυπο τόσο στην απεικόνιση της μεταστατικής νόσου του ήπατος αλλά και στην επιλογή θεραπευτικών στρατηγικών όπως ο χημειοεμβολισμός. [20]

Οι μεταστάσεις συχνά εμφανίζουν τον ίδιο βαθμό αγγείωσης με αυτόν του πρωτοπαθούς όγκου. Οι περισσότερες μεταστάσεις με κύριο εκπρόσωπο τις μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο, είναι υποαγγειούμενες συγκριτικά με το ηπατικό παρέγχυμα, όμως κάποιες είναι χαρακτηριστικά υπεραγγειούμενες σαν τις πρωτοπαθείς νεοπλασματικές εστίες. Τέτοιες είναι μεταστάσεις από καρκινοειδή, λειομυοσαρκώματα, νευροενδοκρινείς όγκους, νεφρικά καρκινώματα, καρκινώματα θυρεοειδούς και χοριοκαρκινώματα. Επίσης καρκίνοι όπως του παγκρέατος, της ωοθήκης και του μαστού μπορούν να χορηγήσουν υπεραγγειούμενες μεταστάσεις.

2.3 Αξιολόγηση Ασθενών

Κάθε ασθενής με ηπατικές μεταστάσεις πριν τη λήψη αποφάσεων για την ενδεδειγμένη θεραπευτική αγωγή πρέπει να αξιολογηθεί τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά και να εκτιμηθεί συνολικά από διεπιστημονική ομάδα όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων.

2.3.1 Κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος – σταδιοποίηση

Η κλινική εκτίμηση περιλαμβάνει το ακριβές ιστορικό, την κλινική εξέταση και την αξιολόγηση της γενικής του κατάστασης. Για την αντικειμενική καταγραφή της γενικής κατάστασης έχουν εισαχθεί στην καθ' ημέρα κλινική πράξη οι κλίμακες ECOG και Karnofsky [23].(Πίνακας 2.1)

Πίνακας2.1 Συνδυασμός κλιμάκων ECOG και Karnofsky [23]

ECOG Scale	Χαρακτηριστικά	Karnofsky score
0	Ασυμπτωματικός	100%
1	Ελάχιστα συμπτώματα από ασθένεια, ικανός για δραστηριότητες	80-90%
2	Συμπτωματικός, αυτοεξυπηρετούμενος, κλινήρης < 50% της ημέρας	60-70%
3	Συμπτωματικός, περιορισμένη αυτοεξυπηρέτηση,	40-50%
4	Σοβαρά ανίκανος, κατάκοιτος, νοσοκομειακή περίθαλψη αναγκαία	20-30%

Ο εργαστηριακός έλεγχος στον οποίο πρέπει να υποβληθεί ο ασθενής περιλαμβάνει γενική εξέταση αίματος, ηλεκτρολύτες και βιοχημικές εξετάσεις για την ηπατική βιοχημεία και τη νεφρική λειτουργία. Επίσης απαραίτητη είναι η μέτρηση των καρκινικών δεικτών.

Βασικό σύστημα σταδιοποίησης της νόσου είναι το TNM της American Joint Committee On Cancer. 8th edition [24] (Πίνακας2.2)

Πρωτοπαθής όγκος (T)

Tx: Αδυναμία εκτίμησης ύπαρξης πρωτοπαθούς εστίας.

T0: Χωρίς ένδειξη ύπαρξης πρωτοπαθούς εστίας.

Tis: In situ carcinoma: Ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα ή διήθηση της βασικής μεμβράνης χωρίς επέκταση στην βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα.

T1: Επέκταση της διήθησης έως τον υποβλεννογόνιο χιτώνα.

T2: Διηθεί μέχρι τον ιδίως μυϊκό χιτώνα.

T3: Διηθεί δια του μυϊκού χιτώνα το περικολικό ή περιορθικό λίπος.

T4a/b: Διηθεί το σπλαγχνικό περιτόναιο / Διηθεί τα παρακείμενα όργανα ή δομές.

Περιοχικοί λεμφαδένες (N)

Nx: Δεν μπορούν να εκτιμηθούν οι επιχώριοι λεμφαδένες.

N0: Χωρίς μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες.

N1(a/d/c): Μετάσταση σε 1-3 επιχώριους λεμφαδένες.

N2: Μετάσταση σε 4 ή περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες.

N2a: 4 έως 6 θετικοί λεμφαδένες

N2b: 7 ή περισσότεροι θετικοί λεμφαδένες

Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)

M0: Χωρίς ένδειξη ύπαρξης απομακρυσμένων μεταστάσεων.

M1: Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ένα ή περισσότερα όργανα ή περιτοναϊκή μετάσταση

M1a: Μετάσταση σε ένα όργανο χωρίς περιτοναϊκή μετάσταση

M1b: Μετάσταση σε δύο ή περισσότερα όργανα χωρίς περιτοναϊκή μετάσταση.

M1c: Μετάσταση στο περιτόναιο με ή χωρίς της παρουσία άλλων απομακρυσμένων μεταστάσεων.

0: TisNoMo

I: T1 NoMo ή T2, NoMo

IIA: T3 NoMo

IIB: T4aNoMoIIC: T4bN0 M0

IIIA: T1-T2 N1/N1cMo ή T1 N2aMo

IIIB: T3-T4aN1/N1cMo ή T4 N1 Mo ή T1-T2 N2bM0

IIIC: T4aN2aMo ή T3-T4aN2bM0 ή T4bN1-N2 M0

IVA: Οποιοδήποτε T, οποιοδήποτε NM1aIVB: Οποιοδήποτε T, οποιοδήποτε NM1bIVC: Οποιοδήποτε T, οποιοδήποτε NM1c

Πίνακας 2.2 Σταδιοποίηση ορθοκολικού καρκίνου κατά TNM

2.3.2 Απεικονιστικός έλεγχος

Η γνώση της έκτασης της ηπατικής νόσου είναι απαραίτητη για την επιλογή κατάλληλης θεραπείας και την διαμόρφωση της τελικής έκβασης. Η κλασική σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος δεν αντικατοπτρίζει την έκταση και τη βαρύτητα της ηπατικής συμμετοχής. Οι απεικονιστικές μέθοδοι αποτελούν ακρογωνιαίό λίθο τόσο κατά την διαμόρφωση της θεραπευτικής απόφασης όσο και κατά την παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

α) Υπερηχοτομογραφία

Παρά την εφαρμογή και την εξέλιξη νέων απεικονιστικών μεθόδων στη διερεύνηση των ηπατικών νεοπλασιών, η υπερηχοτομογραφία εξακολουθεί να κατέχει σημαντική θέση, μια και είναι φθηνή και διαθέσιμη μέθοδος. Ο ρόλος της έχει ενισχυθεί με την εφαρμογή της μελέτης με χρήση ενισχυτών ηχογένειας.

Για την ανατομική μελέτη κατά την υπερηχοτομογραφική εξέταση πραγματοποιείται σάρωση σε πραγματικό χρόνο με χρήση ηχοβολέα συχνότητας 3,5 έως 5 MHz. Για την αγγειακή μελέτη ιδιαίτερα των υπεραγγειούμενων όγκων, καθώς και τον έλεγχο πορείας και βατότητας των αγγείων του ήπατος πραγματοποιείται έλεγχος με έγχρωμο και δυναμικό Doppler.

Τα τελευταία χρόνια στη διαγνωστική φαρέτρα έχει ενταχθεί και η αιμοδυναμική μελέτη με υπερήχους με τη χρήση ενισχυτών ηχογένειας. Η αρχή της μελέτης του ήπατος με ενισχυτές ηχογένειας έγκειται στη χορήγηση εναιωρήματος μικρομορίων με μικροφουσσαλίδες διαμέτρου ολίγων μm οι οποίες διέρχονται από τον πνευμονικό τριχοειδικό ηθμό και 15 δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση τους παρατηρείται ανιχνεύσιμη αύξηση της ηχογένειας του διερχομένου αίματος από το ηπατικό παρέγχυμα. Ακολουθεί δυναμική αιμοδυναμική μελέτη με σάρωση του ήπατος με χρήση αρμονικών, κατά την αρτηριακή, πυλαία και καθυστερημένη φάση σκιαγράφησης [25]

Οι ηπατικές μεταστάσεις μπορεί να είναι εστιακές, διάχυτες, μονήρεις ή συνηθέστερα πολλαπλές. Η ηχογένεια τους ποικίλει ανάλογα με την αγγειοβρίθεια, την κυτταρική σύσταση, την παρουσία νέκρωσης, ίνωσης, αποτιτάνωσης ή αιμορραγίας. Άρα

οι μεταστάσεις μπορεί να απεικονίζονται ως ισοηχογενείς με το ηπατικό παρέγχυμα , υποηχογενείς, υπερηχογενείς, ή κυστικές. Απεικόνιση στόχου ή σαν μάτι βοδιού (υπόηχες βλάβες με ηχογενές κέντρο) είναι συχνή σε μεταστάσεις από καρκίνο παχέος εντέρου. Η υπερηχογένεια μιας μετάστασης μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη αγγειοβρίθεια (πχ νευροενδοκρινείς όγκοι)

Η κλασσική διακοιλιακή υπερηχοτομογραφία έχει χαμηλή ευαισθησία με ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα περίπου 50% και χαμηλή ειδικότητα και κατά συνέπεια δεν είναι κοινά αποδεκτή μέθοδος ιδιαίτερα για την αρχική διάγνωση των ηπατικών μεταστάσεων. [29]

Η χρήση ενισχυτών ηχογένειας διευρύνει τις εφαρμογές της υπερηχοτομογραφίας στον χαρακτηρισμό των εστιακών βλαβών του ήπατος ανάλογα με την αιμοδυναμική τους συμπεριφορά. Οι Albrehtelal[27] ανακοίνωσαν το 2004 αύξηση της ευαισθησίας του υπερηχοτομογραφικού ελέγχου από 62% σε 90% με χρήση ενισχυτών ηχογένειας δεύτερης γενεάς. Σαν εξετάσεις αναφοράς χρησιμοποιήθηκαν η υπολογιστική τομογραφία και η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό. Η παραπάνω και άλλες μελέτες προτείνουν την υπερηχοτομογραφία με χρήση ενισχυτών ηχογένειας σαν χρήσιμη μέθοδο για παρακολούθηση της θεραπείας γνωστών ηπατικών βλαβών, όσο και κατά τη διάρκεια ενδαρτηριακών θεραπειών.[26 ,28]

β) Υπολογιστική τομογραφία

Ο ρόλος της υπολογιστικής τομογραφίας παραμένει πρωταρχικός στην απεικόνιση του ήπατος. Η εξέλιξη της τεχνολογίας πολλαπλών τομών πέραν του γεγονότος ότι μειώνει σημαντικά το χρόνο της εξέτασης και τα αναπνευστικά τεχνικά σφάλματα βελτιστοποιεί την αγγειογραφική απεικόνιση και την ικανότητα ανίχνευσης μικρών εστιακών αλλοιώσεων.

Η πολυτομική YT επιταχύνει τον χρόνο της εξέτασης του ήπατος μέχρι και στα 2 δευτερόλεπτα ενώ βελτιώνεται η διακριτική ικανότητα και παρέχονται εξαιρετικές πολυεπίπεδες ανασυνθέσεις. Στον χειριστή δίδεται η δυνατότητα να χρησιμοποιήσει πάχος τομής από 0,5mm και πολλές είναι οι μελέτες που αναζητούν το ιδανικό πάχος τομής μεταξύ των προσφερομένων. Σε μελέτη των Weg et al., πάχος τομής 2.5 mm

αποδείχθηκε σημαντικά ανώτερο στην ανίχνευση εστιακών βλαβών σχετικά πάχη τομής 5, 7.5 και 10 mm . Οι Korpa et al., αναφέρουν ότι πάχος τομής 3.75 mm υπερέχει των 5 mm στον χαρακτηρισμό εστιακών βλαβών και των 7.5 mm στην ανίχνευση και τον χαρακτηρισμό τους. Όταν το πάχος τομής μειώνεται στο 1 mm, δεν σημειώνεται περαιτέρω βελτίωση στην ικανότητα ανίχνευσης βλαβών, αλλά αντίθετα αυξάνεται ο θόρυβος και υποβαθμίζεται η ποιότητα της εικόνας. [31]. Συμπερασματικά πάχος τομής 2-4 mm προσφέρει τη μέγιστη διαγνωστική αξία αλλά και δυνατότητα ποιοτικών πολυεπίπεδων ανασυνθέσεων. (Εικόνα 2.1)

Η YT του ήπατος με κλινική ένδειξη την ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων απαιτεί απαραίτητα την ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού με χρήση μηχανικού εγχυτή. Οι περισσότερες ηπατικές μεταστάσεις είναι υποαγγειούμενες και γι' αυτές είναι γενικά αποδεκτό ότι η απεικόνιση κατά την πυλαία φάση είναι ιδανική για την ανάδειξη του όγκου. Οι μεταστάσεις από υπεραγγειούμενους όγκους (πχ. νευροενδοκρινείς) είναι συνήθως υπεραγγειούμενες. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η διαφασική τεχνική σε αρτηριακή και πυλαία φάση σκιαγράφησης είναι ιδανική για την ανάδειξη υπεραγγειούμενων μεταστάσεων αλλά και την αξιολόγηση της υποτροπής τους μετά θεραπεία.



Εικόνα 2.1 Τρισδιάστατες αγγειογραφικές ανασυνθέσεις YT αναδεικνύουν τροφοφόρους αρτηριακούς κλάδους δύο υπεραγγειούμενων ηπατικών εξεργασιών (T1 και T2)

Στην υπολογιστική τομογραφία – πυλαιογραφία (CTAP) οι λήψεις τομών γίνονται κατά την πυλαία φλεβική φάση, μετά ενδαρτηριακή έγχυση σκιαγραφικής ουσίας στην άνω μεσεντέριο ή τη σπληνική αρτηρία. [30] Η ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία κατά τη διάρκεια πυλαιογραφίας παρέχει βαθμό ανάδειξης, πάνω από 90% για βλάβες μεγαλύτερες του ενός εκατοστού. Η χρήση της έχει περιοριστεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, αφ' ενός λόγω του επεμβατικού της χαρακτήρα και αφ' ετέρου λόγω του γεγονότος ότι η πολυτομική υπολογιστική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικά εξειδικευμένα για τα ηπατοκύτταρα έχουν συγκρίσιμα ή και καλύτερα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας.

Στην YT χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση σημαντικός αριθμός μεταστάσεων δεν διακρίνεται από το φυσιολογικό ήπαρ. Ωστόσο οι περισσότερες είναι υπόπυκνες ως προς ηπατικό παρέγχυμα. Μεγάλου βαθμού λιπώδης διήθηση μπορεί να αντιστρέψει τη συνήθη πυκνότητα του ήπατος κάνοντας τις μεταστάσεις να παρουσιάζουν αυξημένη πυκνότητα σε σχέση με το υπόλοιπο ήπαρ. Αποτιτανώσεις είναι συνήθεις σε βλεννοπαραγωγούς όγκους του γαστρεντερικού σωλήνα και σε υπεραγγειούμενες βλάβες που έχουν αντιμετωπισθεί χημειοθεραπευτικά.

Μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, οι μεταστάσεις από υποαγγειούμενους όγκους μπορεί να παρουσιάσουν περιφερική δακτυλιοειδή ενίσχυση, που αναδεικνύεται κατά την αρτηριακή φάση και περιστασιακά κατά την πυλαία φάση. Οι υπεραγγειούμενες μεταστάσεις παρουσιάζουν μέτρια έως έντονη ενίσχυση που μπορεί να παραμείνει και στην πυλαία φάση. Ωστόσο οι περισσότερες παρουσιάζουν ταχεία έκλυση του σκιαγραφικού και γίνονται ισόπυκνες ή υπόπυκνες προς το ήπαρ. Βλάβες με κεντρική νέκρωση παρουσιάζουν επίσης τυπική εικόνα του στόχου.

γ) Απεικόνιση με Μαγνητικό Συντονισμό

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί άριστη μέθοδο για τον εντοπισμό εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος καθώς και για την εκτίμηση διάχυτης ηπατικής νόσου. Παρέχεται η δυνατότητα ανατομικής, αιμοδυναμικής, αγγειακής αλλά και ιστικής μελέτης με χρήση ειδικών ακολουθιών παλμών και παραμαγνητικών ουσιών.

Η μαγνητική τομογραφία ήπατος οφείλει πλέον να διενεργείται σε τομογράφους μαγνητικού πεδίου $> 1,5$ Tesla. Περιλαμβάνει ακολουθίες T1 προσανατολισμού εντός και σε αντίθεση φάσης (in-out of phase), ακολουθίες T2 προσανατολισμού με και χωρίς καταστολή του λίπους (TSE, FSE, HASTE). Επίσης η ακολουθία T2 single-shot black-blood T2-weighted spin-echo-planar φαίνεται να διαθέτει μεγαλύτερη ευαισθησία στη ανάδειξη εστιακών ηπατικών αλλοιώσεων. [33]

Η δυναμική μελέτη μετά ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας οφείλει να αποτελεί ρουτίνα στις εξετάσεις του ήπατος. Το πρωτόκολλο που ακολουθείται στο Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών περιλαμβάνει δυναμική μελέτη σε εγκάρσιο επίπεδο με ακολουθία T1 3D FS κατά την αρτηριακή, ηπατοφασική και ηπατοφασική παρεγχυματική φάση σκιαγράφησης. Ακολουθούν λήψεις σε καθυστερημένη φάση (10 λεπτά) ή και στη μία ώρα εφόσον έχει χορηγηθεί σκιαγραφικό με ηπατοκυτταρική ειδικότητα.

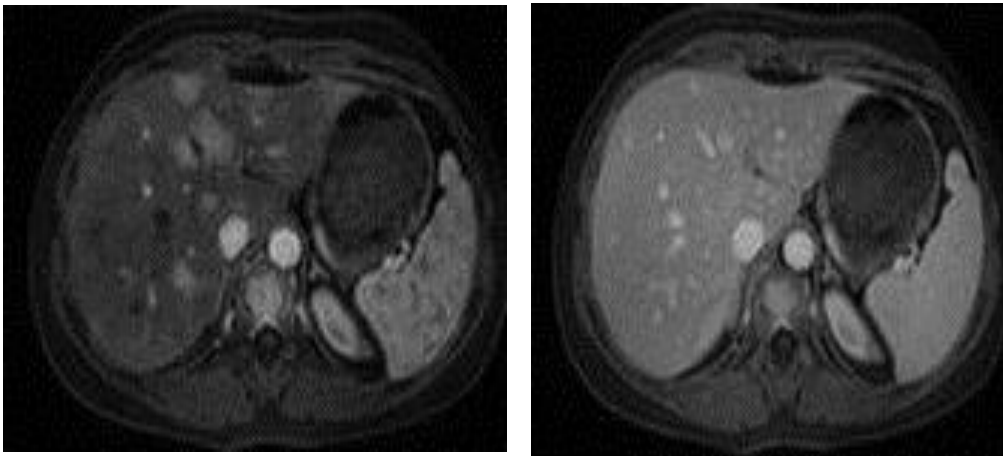
Τα σκιαγραφικά της απεικόνισης με Μαγνητικό Συντονισμό διαιρούνται σε τρεις κύριες κατηγορίες [32] :

- Τα μη ειδικά εξωκυττάρια σκιαγραφικά με βάση το γαδολίνιο (Gd-DTPA-BMA) στα οποία η μελέτη πραγματοποιείται με T1 spoiled Gradient Echo ακολουθίες.
- Σκιαγραφικά Δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (υπερμαγνητικό οξείδιο σιδήρου, SPIO), όπου η μελέτη πραγματοποιείται με ακολουθίες T2 TSE & T2* gradient echo.
- Σκιαγραφικά με ηπατοκυτταρική ειδικότητα (Gd-BOPTA) στα οποία η μελέτη πραγματοποιείται με T1 spoiled Gradient Echo ακολουθίες.

Οι δευτεροπαθείς εντοπίσεις σε ακολουθίες T1 προσανατολισμού, απεικονίζονται συνήθως ως εστίες με ένταση σήματος υψηλότερη από αυτή του ηπατικού παρεγχύματος και σχετικά μη σαφώς αφοριζόμενα όρια. Υψηλή ένταση σήματος σε T1 ακολουθίες μπορεί να οφείλεται σε παρουσία λίπους, μελανίνης, αιμορραγίας, ή περιεχομένου πλούσια σε πρωτεΐνη. Αναδεικνύονται συχνότερα σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα, λιποσάρκωμα, χοριοκαρκίνωμα και αδеноκαρκίνωμα της ωοθήκης ή του παχέος εντέρου.

Σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού οι περισσότερες δευτεροπαθείς εντοπίσεις έχουν ένταση σήματος υψηλότερη αυτής του ηπατικού παρεγχύματος, αλλά όχι τόσο υψηλή όσο οι κύστει και τα αιμαγγειώματα. Χαμηλή ένταση σήματος στις T2 ακολουθίες μπορεί αν εμφανίσουν αποτιτανωμένες εστίες όπως μεταστάσεις από καρκίνο παχέως εντέρου καθώς και εστίες με αιμορραγικά στοιχεία.

Στη δυναμική μελέτη μετά ενδοφλέβια χορήγηση μη ειδικής παραμαγνητικής ουσίας οι υποαγγειούμενες μεταστάσεις απεικονίζονται στην πυλαία φάση ως περιοχές μικρότερης σκιαγραφικής ενίσχυσης. Περιφερική, ομοιόμορφη δακτυλιοειδής ενίσχυση είναι χαρακτηριστική δευτεροπαθών εντοπίσεων. (Εικόνα 2.2) Στη μελέτη με σκιαγραφικά με ηπατοκυτταρική ειδικότητα οι μεταστάσεις είναι περισσότερο διακριτές μια και δεν ενισχύονται. Αρκετά συχνά στην αρτηριακή φάση της δυναμική MT, απεικονίζονται τριγωνικές περιοχές σκιαγραφικής ενίσχυσης εντονότερης αυτής του



Εικόνα 2.2 Αρτηριακή και πυλαία φάση σκιαγράφησης δυναμικής μελέτης με μαγνητικό συντονισμό. Πολλαπλές υπεραγγειούμενες ηπατικές εντοπίσεις ορατές στην αρτηριακή φάση, δύσκολα διακριτές στην πυλαία φάση. (Αρχείο Β΄ Εργαστηρίου Ακτινολογίας ΠΑ)

ηπατικού παρεγχύματος (THAD). Αυτές αποδίδονται σε απόφραξη μικρών φλεβικών κλάδων και μπορεί να υποκρύπτουν μεταστατική ή άλλη εστία.

Τα σκιαγραφικά δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (SPIO), λόγω της υπερπαραμαγνητικής τους δράσης, ρίχνουν το σήμα, στις T2 και T2* ακολουθίες, στο φυσιολογικό ήπαρ και έτσι βλάβες που δεν περιέχουν κύτταρα ΔΕΣ όπως οι δευτεροπαθείς εντοπίσεις αναδεικνύονται στο «μαύρο φόντο». [34]

Υπάρχουν αρκετές μελέτες οι οποίες συγκρίνουν τα διάφορα σκιαγραφικά του ήπατος, αλλά και τη μαγνητική τομογραφία εν γένει, με τις υπόλοιπες απεικονιστικές μεθόδους όσον αφορά της ευαισθησία και την ειδικότητα τους στην ανίχνευση και χαρακτηρισμό των ηπατικών μεταστάσεων. Παρά τις μικρές αποκλίσεις μεταξύ τους αποτελεί κοινό τόπο ότι τα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας μεταξύ της πολυτομικής υπολογιστικής τομογραφίας και της απεικόνισης με μαγνητικό συντονισμό είναι συγκρίσιμα με μικρή υπεροχή των νεότερων τεχνικών μαγνητικού συντονισμού. [35] [39]

δ) Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Η ποζιτρονιακή τομογραφία βασίζεται στην απεικόνιση της καθήλωσης φυσιολογικών μορίων σημασμένων με ραδιοϊσότοπα και με τη χρήση του αναλόγου F18 Flurodeoxy-glucose (FDG-PET), τελικά απεικονίζει το μεταβολισμό της γλυκόζης. Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν αυξημένη πρόσληψη λόγω αυξημένου μεταβολισμού. Η ικανότητα της μεθόδου στον εντοπισμό της βλάβης βελτιώνεται όταν συνδυάζεται με ταυτόχρονη λήψη τομών υπολογιστικής τομογραφίας (PET-CT) Περιορισμούς της απεικόνισης με PET αποτελούν μικρές εστίες (5-10 χιλ) καθώς και ψευδώς θετικές ενδείξεις σε φλεγμονώδεις παθήσεις.[37]

Οι Kinkel et al σε μεταανάλυση 111 δημοσιεύσεων σχετικών με την ειδικότητα των διαφόρων απεικονιστικών μεθόδων στην ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων αναφέρει υπεροχή της FDG-PET με ποσοστό της τάξης του 90%. Αρκετές μελέτες επίσης αναφέρουν αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα της FDG-PET στην ανίχνευση

ηπατικών μεταστάσεων σε ασθενείς με αυξημένες τιμές καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) και φυσιολογικό προγενέστερο απεικονιστικό έλεγχο. Το γεγονός αυτό είχε αντίκτυπο στην αποφυγή άσκοπων χειρουργικών επεμβάσεων και κατ' επέκταση στην αύξηση της επιβίωσης των ασθενών. [38] Συμπερασματικά η FDG-PET CT είναι μέθοδος που βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη και κατόπιν συγκεκριμένων ενδείξεων, έχει θέση στην απεικόνιση της ηπατικής μεταστατικής νόσου για τον σωστότερο σχεδιασμό και παρακολούθηση της θεραπείας κυρίως όσο αφορά την ανάδειξη εξωηπατικής νόσου. [40]

Συνοψίζοντας , η υπολογιστική και η μαγνητική τομογραφία είναι οι κυριότερες μέθοδοι απεικόνισης για την σταδιοποίηση αλλά και για την παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Η μαγνητική τομογραφία φαίνεται να υπερέχει της ΥΤ στην ανάδειξη υπολειμματικής νόσου μετά από θεραπεία συμπεριλαμβανομένου του χημειοεμβολισμού. [36]

2.3 Θεραπεία ηπατικής μεταστατικής νόσου από ορθοκολικό καρκίνο

2.3.1 Ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας

Η χειρουργική εκτομή αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση που μπορεί να προσφέρει μακρά επιβίωση σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο παχέος εντέρου. Σειρές αναφέρουν 5ετή επιβίωση μέχρι 40% με κατάλληλη επιλογή ασθενών. Λίγοι ασθενείς μπορούν να υποβληθούν σε μερική ηπατεκτομή, λόγω του προχωρημένου της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης. (Πίνακας 2.3). Πλέον κατάλληλοι ασθενείς για ηπατεκτομή είναι αυτοί με τρεις ή λιγότερες μεταστάσεις σε έναν ηπατικό λοβό, χωρίς να αποτελεί αντένδειξη η ύπαρξη μεταστάσεων και στον άλλο λοβό, αν και τα κριτήρια εξαιρεσιμότητας τείνουν να συμπεριλάβουν περισσότερους ασθενείς με βασικό μέλημα τη δυνατότητα ριζικής εξαίρεσης με παραμονή ικανού όγκου ηπατικού παρεγχύματος και διαφύλαξη της αιματικής ροής και του συστήματος απορροής της χολής. [41]

Πίνακας 2.3 Αντενδείξεις χειρουργικής εκτομής

Απόλυτες αντενδείξεις
Μη ελεγχόμενη πρωτοπαθής νόσος
Διάσπαρτη εξωηπατική νόσος
Διάχυτη ενδοηπατική νόσος που δεν επιτρέπει διατήρηση >25% ηπατικού παρεγχύματος
Σχετικές αντενδείξεις
Δυσχερής ηπατεκτομή όπως σε όγκους που διηθούν της κάτω κοίλη φλέβα
Όγκοι που διηθούν το διχασμό της πυλαίας φλέβας
Νεοπλασματική διήθηση πυλαίων λεμφαδένων

Το ήπαρ διαθέτει την ασυνήθιστη ιδιότητα της αναγέννησης. Ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση μπορούν να αναγεννήσουν το 75% του εκταμένου ήπατος εντός τριών μηνών. Μέθοδοι που μπορούν να βελτιώσουν την εξαιρεσιμότητα είναι ο προεγχειρητικός εμβολισμός της πυλαίας φλέβας, επικουρική χημειοθεραπεία, και συνδυασμός με τοπικές τεχνικές καυτηρίασης.

Η περιεγχειρητική θνητότητα σε ασθενείς με ηπατεκτομή πρέπει να διατηρείται κάτω του 5% και μερικά εξειδικευμένα κέντρα αναφέρουν θνητότητα <1%. Η περιεγχειρητική νοσηρότητα κυμαίνεται περίπου στο 30%. [42] (Πίνακας 2.4)

Πίνακας 2.4 Αποτελέσματα χειρουργικής θεραπείας μεταστάσεων από καρκίνο παχέος εντέρου [42]

Πηγή	Ασθ	Περιεγχ.θνητότητα (%)	Μέση επιβ 5ετής (%)	επιβ
Hughes et al	607	-	-	33
Schlag et al	122	4	32	30
Doci et al	100	5	28	30
Rosen et al	280	4	34	25
Scheele et al	434	4	-	39
Fuhrman et al (1995)	107	3	-	44
Taylor et al	123	0	-	34
Fong et al (1997)	456	3	46	38

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν ολιγάριθμες αναφορές σχετικά με τη μεταμόσχευση ήπατος για τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου του ήπατος. Φαίνεται ότι παρέχει υψηλά ποσοστά επιβίωσης μόνο στην περίπτωση μεταστάσεων από νευροενδοκρινείς όγκους. [43]

2.3.2 Ο ρόλος της συστηματικής χημειοθεραπείας

Η συστηματική χημειοθεραπεία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία της μεταστατικής νόσου από ορθοκολικό καρκίνο. Η ευαισθησία των ηπατικών μεταστάσεων στη συστηματική χημειοθεραπεία εξαρτάται από την ευαισθησία του πρωτοπαθούς όγκου σε αυτή τη θεραπεία. [5]

Για την θεραπεία των μεταστάσεων από καρκίνο παχέος εντέρου έχει δοκιμαστεί πλειάδα κυτταροτοξικών παραγόντων. Ο συνδυασμός η 5-φθοριουρακίλης (5-FU) με λευκοβορίνη (5-FU/LV) ήταν η θεραπεία εκλογής για δεκαετίες με μικρό κλινικό όφελος. [42] Η λευκοβορίνη (LV), χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την 5-FU σε μια προσπάθεια για την ενίσχυση της κυτταροτοξικής ειδικότητας και κατ' επέκταση της μείωσης της συστηματικής τοξικότητας. Στις περισσότερες αναφορές που έχουν δημοσιευθεί ο συνδυασμός 5-FU με LV παρέχει σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό ανταπόκρισης σχετικά με την χρήση της 5-FU σαν αποκλειστικό φάρμακο. [5]

Η κεπεσιταμπίνη, είναι από του στόματος χορηγούμενη φθοριοπυριμιδίνη και σχεδιάστηκε με τη λογική να μιμείται τη συνεχή έγχυση 5-FU και να μετατρέπεται σε αυτήν εκλεκτικά μέσα στα καρκινικά κύτταρα. Έχει εγκριθεί ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο.

Τα τελευταία χρόνια η άφιξη νέων χημειοθεραπευτικών παραγόντων όπως η ιρινοτεκάνη και η οξαλιπλατίνα, σε συνδυασμό με 5-FU έχει αυξήσει τη συνολική επιβίωση από 12 μήνες σε 22 μήνες. Η ιρινοτεκάνη είναι ημισυνθετικό, υδατοδιαλυτό παράγωγο της καμπτοθεκίνης. Ο δραστικός της μεταβολίτης αναστέλλει τη δράση της τοποϊσομεράσης I, προκαλώντας ρήγματα στη μονή έλικα του DNA κατά τη διάρκεια

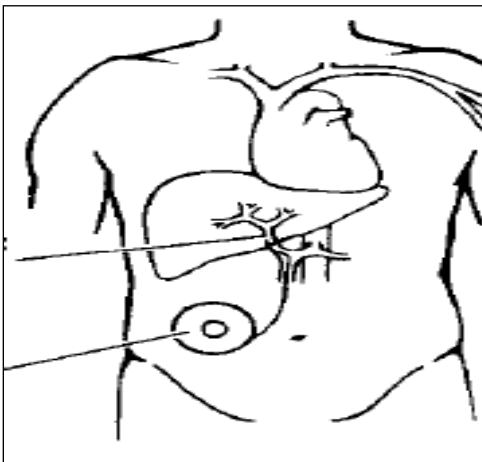
της ανασύνθεσης του με τελικό αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο. Οι κύριες τοξικές δράσεις της ιρινοτεκάνης είναι η ουδετεροπενία και η διάρροια.

Τα σχήματα FOLFOX (φολινικό οξύ, φθοριοουρακίλη και οξαλιπλατίνα) και FOLFIRI (φθοριοουρακίλη, λευκοβορίνη και ιρινοτεκάνη) φαίνεται να προσφέρουν πλεονεκτήματα όσο αφορά τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκριση με ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. [45]

Η στοχευμένη μοριακή θεραπεία διεύρυνε τις θεραπευτικές επιλογές στους ασθενείς με μεταστατική νόσο από ορθοκολικό καρκίνο. Ειδικότερα η χορήγηση αναστολέων του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (αντι-EGFR παράγοντες) , όπως η κετουξιμάμπη, σε ασθενείς με μη μεταλλαγμένο γονίδιο του KRAS οδήγησε σε περαιτέρω βελτίωση της έκβασης των ασθενών. [46].

2.3.3 Ο ρόλος της ηπατικής χημειοθεραπείας

Η χρήση της ηπατικής χημειοθεραπείας βασίζεται στην αρχή ότι η περιοχική χορήγηση χημειοθεραπευτικών στην ηπατική αρτηρία, από την οποία τροφοδοτούνται οι περισσότερες ηπατικές μεταστάσεις, επιτρέπει χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων στον όγκο με λιγότερες συστηματικές επιπλοκές συγκριτικά με τη συστηματική ενδοφλέβια χορήγηση. [47]



Εικόνα2.3 Σχηματική παράσταση συστήματος ηπατικής χημειοθεραπείας [5]

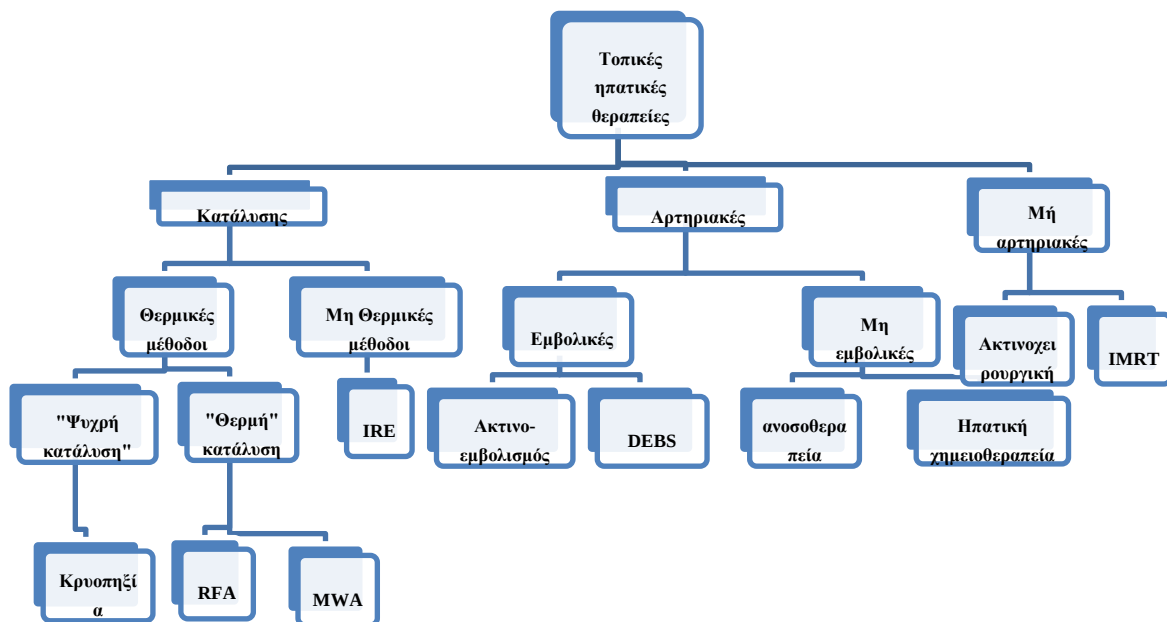
Η ηπατική χημειοθεραπεία συνίσταται στην επί μακρόν τοποθέτηση καθετήρα στην ηπατική αρτηρία με ανοικτή χειρουργική μέθοδο, λαπαροσκοπικά ή διαδερμικά, όπου συνδυάζεται με τη χρήση μιας αντλίας εμφυτευμένης στο υποδόριο.

Το πλέον χρησιμοποιούμενο φάρμακο στην ηπατική χημειοθεραπεία είναι η φλοξουριδίνη (FUDR), ένας ενεργός μεταβολίτης της 5-FU, η οποία μεταβολίζεται ταχύτατα κατά την πρώτη είσοδο της από το ήπαρ. Διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν συγκρίνει τα αποτελέσματα της συνεχούς αρτηριακής έγχυσης χημειοθεραπευτικών έναντι της συστηματικής χημειοθεραπείας στη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων, και καταδεικνύουν υπεροχή της ηπατικής χημειοθεραπείας όσο αφορά τα ποσοστά ανταπόκρισης χωρίς ωστόσο σημαντικές διαφορές στην συνολική επιβίωση. (πίνακας 2.5) [48]

Παρά τα καλύτερα αποτελέσματα η ηπατική χημειοθεραπεία δεν χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της ηπατικής μεταστατικής νόσου κυρίως λόγω περιορισμένου αριθμού εξειδικευμένων κέντρων. [47]

Πίνακας 2.5 Τυχαιοποιημένες μελέτες για τη ηπατική έναντι της συστηματικής χημειοθεραπείας στον ορθοκολικό καρκίνο (HX: ηπατική χημειοθεραπεία ΣΧ: συστηματική χημειοθεραπεία)

<i>Πηγή</i>	<i>Ανταπόκριση (%)</i>					
	<i>Ασθ</i>	<i>HX</i>	<i>ΣΧ</i>	<i>p</i>	<i>HX</i>	<i>ΣΧ</i>
Kemeny et al	162	52	20	0.001	18	12
Hohn et al	143	42	10	0.0001	16.6	16
Chang et al	64	62	17	0.003	20	11
Niederhuber	43	58	38	-	-	-
Wagman et al	41	56	0	-	-	-
Martin et al	69	48	21	0.02	12.6	10.5
Rougier et al	163	49	14	-	15	11
Allen-Mer et al	100	50	0	0,001	13	6.3



Εικόνα 2.4 Τοπικές θεραπείες για την ηπατική μεταστατική νόσο [49]

2.3.4 Τεχνικές διαθερμικού καυτηριασμού (ablation)

Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ογκολογίας (ESMO) τόσο η χειρουργική εκτομή όσο και οι τεχνικές θερμικής κατάλυσης ταξινομούνται ως "τοπικές θεραπείες κατάλυσης" και συμπεριλαμβάνονται στον αλγόριθμο για τη θεραπεία της ολιγομεταστατικής νόσου. [16] Οι θεραπείες κατάλυσης περιλαμβάνουν την κατάλυση με ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency Ablation - RFA), την κατάλυση με μικροκύματα (Microwave Ablation MWA), τη διαδερμική κρυοπηξία (cryoablation) και σε πειραματικό στάδιο την μη αναστρέψιμη ηλεκτροπόρωση (Irreversible electroporation - IRE). (Εικόνα 2.4) Σε όλες τις διαδερμικές μεθόδους καυτηριασμού βελόνες –ηλεκτρόδια τοποθετούνται

διαδερμικά εντός του όγκου με καθοδήγηση υπερήχων, υπολογιστικής τομογραφίας ή απεικόνισης με μαγνητικό συντονισμό. [49]

Με τη χρήση *RFA* πραγματοποιείται θερμική βλάβη των ιστών μέσω ραδιοσυχνοτήτων υψηλής συχνότητας. Εναλλασσόμενο ρεύμα διατρέχει το ηλεκτρόδιο και μέσω τη μη μονωμένου του άκρου διαχέεται στους γύρω ιστούς προκαλώντας ιονικές δονήσεις και κατόπιν επάγεται παραγωγή θερμότητας λόγω τριβής. Η θεραπεία με *μικροκύματα* βασίζεται στη δόνηση και περιστροφή των μοριακών δίπολων του ιστικού ύδατος με συνέπεια την παραγωγή θερμότητας. Θερμοκρασίες της τάξης των 60 °C προκαλούν πηκτική νέκρωση των ιστών σφαιρικά σε δύο έως πέντε εκατοστά γύρω από το άκρο του ηλεκτροδίου ανάλογα με τη διάμετρο του. Η *κρυοπηξία* επάγει νέκρωση του όγκου μέσω της ψύξης αυτού σε θερμοκρασίες περίπου -20 έως -40 °C. Η ψύξη επιτυγχάνεται με κυκλοφορία κρυογενούς υλικού εντός ευρέων ράβδων. Η θεραπεία με *IRE* τροποποιώντας το διαμεμβρανικό δυναμικό προκαλεί διάσπαση της κυτταρικής μεμβράνης με επακόλουθο κυτταρικό θάνατο. Παρακάτω συζητείται η θεραπεία με *RFA* ως η πλέον διαδεδομένη και πιο ώριμη τεχνική μεταξύ των θεραπειών διαδερμικής κατάλυσης.

Ο "ιδεώδης" όγκος προς θεραπεία με *RFA*, είναι μικρότερος από 3 εκατοστά και περιβάλλεται από φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα πάχους περίπου 1-2 εκατοστά μακριά από την ηπατική κάψα ή από μεγάλα ενδοηπατικά αγγεία, καθώς επίσης είναι καλά ορατός με την επιλεγείσα απεικονιστική μέθοδο καθοδήγησης. Ο αριθμός των ηπατικών εστιών δεν πρέπει να ξεπερνά τις τέσσερις. Το ενδεχόμενο ατελούς καυτηριασμού αυξάνεται σταδιακά κατά περίπου 22% για κάθε επιπλέον 5 mm όγκου διαμέτρου μεγαλύτερης των 3 cm και αντίστροφα μειώνεται σταδιακά κατά περίπου 46% για κάθε 5 mm όγκου διαμέτρου μικρότερης των 3 cm. [51]

Αν και η θερμική κατάλυση μπορεί αποτελεσματικά να καυτηριάσει μικρά αιμοφόρα αγγεία, αιμοφόρα αγγεία > 3 mm σε διάμετρο μπορεί να προκαλέσουν απαγωγή θερμότητας μέσω μεταφοράς. [52]. Αυτό το φαινόμενο αποκαλείται "heat-sink effect", και μπορεί να οδηγήσει σε ατελή θεραπεία ποσοστό 23% όγκων σε επαφή με αγγεία διαμέτρου > 3 mm έναντι 3% για μεταστάσεις που βρίσκονται σε μικρή απόσταση

από τέτοια αγγεία. Στον καυτηριασμό με μικροκύματα το αποτέλεσμα της θεραπείας επηρεάζεται λιγότερο από τα παρακείμενα αγγεία.

Η τοπική αποτελεσματικότητα του RFA αναφέρεται ότι είναι ισοδύναμη με την χειρουργική σφηνοειδή εκτομή επί μικρών μεταστάσεων. Ατελής εκτομή περιγράφεται σε ποσοστό 7,1% για 99 εστίες διαμέτρων $1,4 \pm 1,2$ cm που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία έναντι 5,7% για 227 μεταστάσεις διαμέτρων $1,5 \pm 1,1$ cm που αντιμετωπίστηκαν με RFA [53]. Σχετικά με τα ποσοστά υποτροπών η ανατομική τμηματική εκτομή των μεταστάσεων φαίνεται να έχει μικρότερα ποσοστά, ενώ μεταξύ μη ανατομικών εκτομών και RFA δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές.

Τα αναφερόμενα ποσοστά επιβίωσης είναι 90% για ένα έτος, 40% για δύο έτη και 20% για πέντε χρόνια, με μέση επιβίωση 38 μήνες. Όσον αφορά την επιβίωση μέχρι στιγμής δεν υπάρχει τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη που να συγκρίνει τη χειρουργική εξαίρεση και τη θερμική κατάλυση. Οι περισσότερες διαθέσιμες αναδρομικές μελέτες συγκρίνουν την εκτομή που εφαρμόζεται σε χειρουργικούς υποψήφιους έναντι καυτηριασμού που εφαρμόζεται σε ανεγχείρητους όγκους [54], αλλά η διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ χειρουργικής επέμβασης και RFA συνήθως εξαφανίζεται όταν οι ασθενείς είναι κατανεμημένοι σύμφωνα με την εξωηπατική νόσο και τη διαφορά στο φορτίο νόσου [55]. Συγκριτική μελέτη μεταξύ RFA σε 64 ασθενείς με τεχνικά εξαιρέσιμες βλάβες και RFA σε 37 ασθενείς με ανεγχείρητες επέδειξε συνολική επιβίωση 5 ετών (OS) 48,7% (διάμεσος 4,3 έτη) και 18,4% (διάμεση τιμή 2,2 έτη), αντιστοίχως, τονίζοντας διαφορά μεταξύ των ομάδων [56].

Επί του παρόντος, μόνο μία τυχαιοποιημένη μελέτη εξέτασε τα αποτελέσματα του RFA έναντι της συστηματικής χημειοθεραπείας σε μη εξαιρέσιμη ηπατική νόσο (CLOCC trial), σε 119 ασθενείς. Δε απεδείχθη σημαντική διάφορα στην συνολική επιβίωση 30 μηνών μεταξύ των δύο ομάδων. (45,3 και 40,5 μήνες αντίστοιχα). [57]

2.3.5 Ακτινοεμβολισμός (Radioembolization-RE)

Την τελευταία δεκαετία ο εμβολισμός με σφαιρίδια εμποτισμένα με Y90 χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ανθεκτικών στη χημειοθεραπεία ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο. Τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης κυμαίνονται από 33%-48% και από 10% -48% σαν θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής αντίστοιχα. [58] Ο εμβολισμός με Y90 βρίσκεται χαμηλά στις συστάσεις, των πρόσφατων κατευθυντηρίων οδηγιών της ESMO. [16]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟΣ ΔΙΑΚΑΘΕΤΗΡΙΑΚΟΣ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ

3.1 Εισαγωγή

Ο διακαθετηριακός εκλεκτικός χημειοεμβολισμός αποτελεί συνδυασμό δύο ξεχωριστής χρησιμότητας θεραπειών, αφ ενός με τον εμβολισμό των τροφοφόρων αρτηριών των ηπατικών μεταστάσεων και αφ ετέρου τη χορήγηση μεγάλης συγκέντρωσης χημειοθεραπευτικών παραγόντων τοπικά.

Η συνδυασμένη αυτή τεχνική εμφανίζει πλεονεκτήματα συγκριτικά με άλλες μορφές θεραπείας. Κατ' αρχήν η προσθήκη εμβολικών παραγόντων επιβραδύνει την απομάκρυνση του φαρμάκου από την ηπατική κυκλοφορία γεγονός που επιτρέπει συγκεντρώσεις 10-25 φορές υψηλότερες συγκριτικά με την απλή ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικού. Ο χημειοεμβολισμός επίσης φέρεται να αυξάνει τη διάρκεια επίδρασης της θεραπείας μια και ανιχνεύονται μετρήσιμα επίπεδα φαρμάκου ακόμα και ένα μήνα μετά την εφαρμογή του. Επιπρόσθετα, δεδομένου ότι το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα, όπως έχει ήδη αναλυθεί, τροφοδοτείται κυρίως από την πυλαία κυκλοφορία, ενώ τα κακοήθη κύτταρα σχεδόν αποκλειστικά από κλάδους της ηπατικής αρτηρίας η ηπατική και συστηματική τοξικότητα είναι μικρή ακόμη και μετά τη χορήγηση μεγάλων δόσεων. [59]

Πλεονέκτημα του χημειοεμβολισμού επίσης αποτελεί η πρόκληση ισχαιμίας – υποξίας στον όγκο. Η ισχαιμία μεγιστοποιεί την δραστικότητα φαρμάκων όπως η δοξορουβικίνη μέσω της παρεμπόδισης της λειτουργίας της ενδοκυττάριας αντλίας p-γλυκοπρωτεΐνης, καθώς και της αυξημένης πρόσληψης του φαρμάκου από τον όγκο. [60]

Η υποξία στον όγκο επίσης σχετίζεται με τη σταθεροποίηση του γονιδίου p53 που προκαλεί αύξηση του ρυθμού απόπτωσης των κυττάρων είτε άμεσα είτε σε συνδυασμό με ερεθίσματα όπως η τοπική οξέωση και υπογλυκαιμία. [61]

Για τους παραπάνω λόγους ο χημειοεμβολισμός φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική στην αντιμετώπιση της ηπατικής μεταστατικής νόσου.

3.2 Επιλογή ασθενών

Ο σημαντικότερος παράγοντας στην αξιολόγηση των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις που πρόκειται να υποβληθούν σε ΧΜΕ είναι η μεταστατική νόσος περιορισμένη ή προέχουσα στο ήπαρ και να μην πληροί κριτήρια εξαιρεσιμότητας. Αν και η προϋπόθεση αυτή είναι απόλυτη, εξετάζεται αν μπορούν να είναι υποψήφιοι για ΧΜΕ ασθενείς με ελάχιστη ή αδρανή ελεγχόμενη εξωηπατική νόσο. [60]

Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας αποτελεί σχετική αντένδειξη για τον χημειοεμβολισμό και επί ύπαρξης μερικής έστω βατότητας ή παραπλεύρων με ροή προς το ήπαρ (hepatopedal), απαιτείται υπερεκλεκτική έγχυση τροποποιημένης (30-50% της προβλεπόμενης) δόσης χημειοθεραπευτικού. [64]

Οι ασθενείς υποψήφιοι για ΧΜΕ πρέπει να διατηρούν καλή συνθετική ικανότητα του ήπατος, βιοχημικά τεκμηριωμένη, η έκταση του όγκου δεν πρέπει να υπερβαίνει το 50% αυτής του ήπατος και δεν πρέπει να συνυπάρχει ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή κλινικά ορατός ίκτερος [63]

Η απόφραξη των χοληφόρων αποτελεί επίσης αντένδειξη, ακόμα και με φυσιολογικά επίπεδα χολερυθρίνης λόγω αυξημένου κινδύνου νεκρωτικής χολαγγειϊτίδας. Η ύπαρξη χολοπεπτικής αναστόμωσης ή ενδονάρθηκα στον χοληδόχο πόρο προδιαθέτει σε βακτηριαιμία από gram (-) μικρόβια και ηπατικά αποστήματα. [62]

Τέλος ισχύουν οι αντενδείξεις της αγγειογραφίας οι οποίες περιλαμβάνουν σοβαρή αλλεργία στα σκιαγραφικά μέσα, νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχή πήκτικότητας, όπως και οι αντενδείξεις της χημειοθεραπείας όπως η κυτταροπενία και η επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία.

Οι ενδείξεις και οι αντενδείξεις του ΧΜΕ συνοψίζονται στον πίνακα 3.1

Πίνακας 3.1 Σύνοψη ενδείξεων και αντενδείξεων για το χημειοεμβολισμό των ηπατικών μεταστάσεων (τροποποιημένο από [64])

Ενδείξεις

- Ανεγχείρητος όγκος
- Όγκος ανταποκρινόμενος στο ΧΜΕ
- Βατή πυλαία φλέβα
- Ικανοποιητική ηπατική λειτουργία (φυσιολογική αλκαλική φωσφατάση και τρανσανιμνάσες)
- Χολερυθρίνη ορού < 2 mg/dl
- Όχι αντενδείξεις για αγγειογραφία

Αντενδείξεις

- Κλινικά εμφανής ίκτερος
 - Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
 - Απόφραξη πυλαίας (σχετική)
 - Ανάστροφη πυλαία ροή
 - Εξωηπατικός όγκος ή άλλη κατάσταση με προσδόκιμο <3 μηνών
 - Διήθηση κάψας ή ρήξη αυτής
 - Διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (Διαταραχή πηκτικότητας μη διορθούμενη με VitK, LDH>x 3 φυσιολογικού, αυξημένη ALP)
 - Χολερυθρίνη ορού > 5mg/dl
 - Απόφραξη χοληφόρων
 - Κρεατινίνη >2 mg/dl
 - Αιμοσφαιρίνη <8g/dl
 - Λευκά αιμοσφαίρια < 2500/μL
 - Αιμοπετάλια <60000/μL
 - Εγκυμοσύνη
-

3.3 Προεπεμβατική αξιολόγηση - Προετοιμασία

Η προεπεμβατική αξιολόγηση του ασθενούς περιλαμβάνει ιστολογική διάγνωση του όγκου, πλήρη απεικονιστικό έλεγχο, αποκλεισμό εξωηπατικής νόσου, και εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες συμπεριλαμβάνουν γενική εξέταση αίματος, έλεγχο πηκτικότητας, (PT, aPTT), κρεατινίνη, έλεγχο της ηπατικής βιοχημείας και καρκινικούς δείκτες ανάλογα με την προέλευση του όγκου. Απαραίτητη είναι η ενημέρωση του ασθενούς για τις επιπλοκές και τους κινδύνους από τη θεραπεία και η γραπτή συγκατάθεση του.

Ο ασθενής ενυδατώνεται πριν τη διαδικασία (NS 200-300mL/h) και τοποθετείται καθετήρας Foley. Χορηγείται προφυλακτική αντιβίωση (κεφαζολίνη 1gr, μετρονιδαζόλη 500mg) και αντιεμετικά. Σε ασθενείς με ιστορικό επέμβασης στα χοληφόρα χορηγείται δύο ημέρες πριν νεομυκίνη από του στόματος και ενδοφλέβια λεβοφλοξασίνη. [60]

3.4 Τεχνική

Μετά από διαδερμική προσπέλαση στην κοινή μηριαία αρτηρία με τεχνική Seldinger ακολουθεί καθετηριασμός του αλληρείου τρίποδα και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας με εκλεκτικούς σπλαχνικούς καθετήρες (Cobra1, Simmons 1) διαμέτρων 4-5F. Διενεργείται αρτηριογραφία των προαναφερομένων αγγείων, ώστε να εκτιμηθεί η αγγειοβρίθεια των μεταστάσεων, η βατότητα της πυλαίας, καθώς και για πλήρη χαρτογράφηση των αρτηριακών σπλαχνικών κλάδων και την αναγνώριση πιθανών ανατομικών παραλλαγών. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο εντοπισμός της παγκρεατοδωδεκαδακτυλικής και της κυστικής αρτηρίας ώστε να αποφευχθεί ανεπιθύμητος εμβολισμός αυτών.

Η έκταση και η κατανομή των ηπατικών μεταστάσεων καθορίζει την εκλεκτικότητα του χημειοεμβολισμού ο οποίος μπορεί να είναι λοβαίος, τμηματικός ή υποτμηματικός. Εάν κρίνεται απαραίτητο χρησιμοποιούνται ειδικοί υδρόφιλοι μικροκαθετήρες για τον κατά το δυνατόν εκλεκτικότερο καθετηριασμό των τροφοφόρων αρτηριακών κλάδων. Ο τμηματικός ή υποτμηματικός χημειοεμβολισμός φαίνεται να είναι ασφαλέστερος και αποτελεσματικότερος συγκριτικά με τον λοβαίο. Λοβαίος εμβολισμός διενεργείται επί

παρουσίας πολλαπλών ή ευμεγεθών μεταστάσεων ή επί αδυναμίας εκλεκτικού καθετηριασμού για τεχνικούς λόγους. [65]. Επί παρουσίας μεταστατικής νόσου σε αμφοτέρους τους ηπατικούς λοβούς συνιστάται ξεχωριστή αντιμετώπιση με θεραπεία ανά λοβό σε δύο συνεδρίες που απέχουν χρονικά 2 έως 4 εβδομάδες.

Ακολουθεί αρτηριογραφία από το σημείο που έχει επιλεγεί για έγχυση του χημειοθεραπευτικού για λεπτομερέστερη χαρτογράφηση της περιοχής. Το χημειοεμβολικό μείγμα εγχέεται προς τον όγκο σταδιακά με ώσεις. Τελικό σημείο του εμβολισμού θεωρείται η επίτευξη στάσης στη ροή του αίματος προς τον όγκο.

Σημαντική είναι η αναγνώριση της παρασιτικής αιμάτωσης των υπεραγγειούμενων όγκων ή των υποτροπών τους από εξωηπατικά αγγεία. Τα συχνότερα είναι η άνω μεσεντέριος οι φρενικές και οι έσω μαστικές αρτηρίες. Πρέπει να επιχειρείται ο εκλεκτικός καθετηριασμός του και εμβολισμός του όγκου.

Μετά το τέλος της διαδικασίας ακολουθεί αιμόσταση στο σημείο παρακέντησης και νοσηλεία για ένα 24ωρο. Μετά τον χημειοεμβολισμό η ενυδάτωση συνεχίζεται όπως και η παρεντερική χορήγηση αναλγητικών αντιεμετικών και αντιβιοτικών. Γίνεται τακτικός έλεγχος του σημείου παρακέντησης και των ζωτικών σημείων του ασθενούς.

3.5 Χημειοθεραπευτικά φάρμακα και εμβολικά υλικά

Υπάρχει ποικιλία χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων όπου εφαρμόζονται στον ΧΜΕ των ηπατικών μεταστάσεων. Για τον χημειοεμβολισμό μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο κυτταροστατικά που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η 5-φθοροουρακίλη η μιτομυκίνη-C, η γεμισιταμίνη και η ιρινοτεκάνη. [66]

Για τον εμβολισμό των τροφοφόρων αρτηριδίων των όγκων έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα υλικά με σκοπό την περαιτέρω νέκρωση μέσω της προκαλούμενης υποξίας.

Ο κλασσικός, «συμβατικός» χημειοεμβολισμός συνδυάζει τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών με λιπιδόλη, ένα υδαρές ελαιούχο σκιαγραφικό, το οποίο έχει την ιδιότητα να κατακρατείται από το νεόπλαστο αγγειακό δίκτυο των νεοπλασιών του ήπατος καθυστερώντας έτσι την έκλυση τους. Αντίθετα, αποβάλλεται εντός ολίγων

ημερών από το υγιές ηπατικό παρέγχυμα ή φαγοκυτταρώνεται από τα κύτταρα του Kupffer. Η λιπιδόλη αναμιγνύεται με το χημειοθεραπευτικό και προκύπτει ένα γαλάκτωμα που χορηγείται ενδαρτηριακά. Η μέση χρησιμοποιούμενη δόση λιπιδόλης είναι 10 mg και εξαρτάται από την αγγειοβρίθεια του όγκου. [67]

Χρησιμοποιούνται επίσης σωματιδιακά εμβολικά υλικά που προκαλούν μόνιμη ή προσωρινή αρτηριακή απόφραξη. Ειδικότερα:

- οι σπόγγοι ζελατίνης (*GelFoam*) προκαλούν απόφραξη ακολουθούμενη από επανασηρραγγοποίηση εντός λίγων εβδομάδων. [68] ,

- τα βιοδιασπώμενα μικροσφαιρίδια αμύλου (*DSM*) με διάρκεια απόφραξης 40-50 λεπτά. [69]

- τα σωματίδια πολυβινυλικής αλκοόλης (*PVA*) με διάμετρο από 50-250 μm , μπορούν να προκαλέσουν μόνιμο ή ημιμόνιμο εμβολισμό μικρών περιφερικών αγγείων.[70]

- οι εμβολόσφαιρες τρισακρυλικής γέλης με διάμετρο από 100-1100 μm , είναι δυνατόν να εμβολίσουν μικρότερα αγγεία λόγω της ικανότητας παραμόρφωσης τους με απότοκο την διεύθυνση σε περιφερικότερα αγγεία. [71]

Συνιστάται προσοχή στη διάμετρο των εμβολικών υλικών που χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα επί ύπαρξης αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών. Μεγαλύτερης διαμέτρου σωματίδια χρησιμοποιούνται προς αποκλεισμό μεγάλων επικοινωνιών. [72]

Σχετικά πρόσφατη είναι η χρήση σωματιδιακών υλικών εμποτισμένων με χημειοθεραπευτικά (*Drug-ElutingBeads, DEBs*) , τα οποία επωάζονται σε διάλυμα ex vivo και προσροφούν φάρμακα τύπου ανθρακυκλίνης σε μορφή άλατος. Πριν την χρήση τους αναμιγνύονται με ιωδιούχο σκιαγραφικό σε αναλογία 1:1 και ακολουθεί βραδεία έγχυση κατά ώσεις με ακτινοσκοπικό έλεγχο. Τα σωματίδια αποφράσσουν τα τελικά τριχοειδή του όγκου και ακολουθεί βραδεία απελευθέρωση του χημειοθεραπευτικού από τα σφαιρίδια . Προκαλείται έτσι σταδιακή, προβλεπόμενη απελευθέρωση χημειοθεραπευτικού, με απότοκο παρατεταμένη έκθεση του όγκου στο φάρμακο και με μικρή συστηματική τοξικότητα. [73] Επίσης η απόφραξη των νεοπλασματικών αγγείων από τα σφαιρίδια προκαλεί ισχαιμία η οποία ισχυροποιεί την

κυτταροτοξική δράση των χημειοθεραπευτικών. [74] Ιστολογικές μελέτες δείχνουν την ισχυρή δράση του χημειοεμβολισμού με μικροσφαιρίδια εκλύοντα χημειοθεραπευτικά που προκαλεί σημαντική νέκρωση και φλεγμονώδη αντίδραση των ιστών . [77]

Τα μικροσφαιρίδια εκλύοντα χημειοθεραπευτικά για τον χημειοεμβολισμό μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο φορτώνονται με ιρινοτεκάνη. (Πίνακας 3.2) Όπως έχει αναφερθεί χρησιμοποιείται σαν φάρμακο πρώτης γραμμής στη συστηματική χημειοθεραπεία. Η ιρινοτεκάνη είναι ημισυνθετικό, υδατοδιαλυτό παράγωγο της καμπτοθεκίνης. Ο δραστικός της μεταβολίτης αναστέλλει τη δράση της τοποϊσομεράσης I, προκαλώντας ρήγματα στη μονή έλικα του DNA κατά τη διάρκεια της ανασύνθεσης του με τελικό αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο. Η ενεργοποίηση της ιρινοτεκάνης στον μεταβολίτη της πραγματοποιείται στα υγρή ηπατικά κύτταρα μέσω υδρόλυσης. Σε αντίθεση με την κλασσική τεχνική του χημειοεμβολισμού για άλλους όγκους ο υπερεκλεκτικός εμβολισμός δεν συνιστάται για δύο λόγους. Πρώτον η ιρινοτεκάνη προϋποθέτει ενεργοποίηση στο φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα. Δεύτερον ο λοβαίος εμβολισμός παρέχει τη δυνατότητα θεραπείας και άλλων μη ορατών μεταστάσεων στον ίδιο λοβό. [75] Η δόση ιρινοτεκάνης που δύναται να προσροφηθεί από τα μικροσφαιρίδια ανέρχεται στα 50mg/ml, με ικανοποιητική ικανότητα δέσμευσης [75] Σε πρόσφατες μελέτες επίσης, [76] σημειώνεται ότι ο στόχος του χημειοεμβολισμού με ιρινοτεκάνη πρέπει να είναι η χορήγηση της προγραμματισμένης δόσης χημειοθεραπευτικού παρά η απόφραξη των τροφοφόρων αγγείων .

Εμπορική ονομασία	Διάμετροι (μm)	Δόση ιρινοτεκάνης (mg/ml)
Hepasphere® / MeritMedical	30-60 → 120-240 50-100 → 200-400 100-150 → 400-600 150-200 → 600-800	50
LC-Bead® / Biocompatibles	70–150 100–300 300-500 500–700 700–900	50
EmbozeneTANDEM® Celonova	40 ± 10 75 ± 15 100 ± 25	50
LifePearl®/Terumo	100 ± 25 μm 200 ± 50 μm 400 ± 50 μm	50

Πίνακας 3.2: Διαθέσιμα σκευάσματα μικροσφαιριδίων που φορτώνονται με ιρινοτεκάνη

3.6 Παρακολούθηση

Η κωδικοποίηση και η καταγραφή της ανταπόκρισης των ηπατικών μεταστάσεων στη θεραπεία είναι εξόχως σημαντική για τους εμπλεκόμενους στη διάγνωση και τη αντιμετώπιση τους. Η αντικειμενική εκτίμηση και καταγραφή της ανταπόκρισης, αφ ενός καθορίζει την επανάληψη ή τον τερματισμό της θεραπείας (endpoints), αλλά και την ενδεχόμενη αλλαγή θεραπευτικού σχήματος και αφ' ετέρου αποτελεί κοινή γλώσσα

μεταξύ των ασχολουμένων με τον ογκολογικό ασθενή. Αυτήν την αναγκαιότητα εξυπηρέτησαν και εξυπηρετούν τα παρακάτω συστήματα καταγραφής και εκτίμησης συμπαγών όγκων σε μη χειρουργικές θεραπείες. Εντός χρονικού διαστήματος που ποικίλει ανάμεσα στις δημοσιευμένες μελέτες από έναν έως τρεις μήνες ο ασθενής παρακολουθείται με απεικόνιση και μέτρηση των αντίστοιχων καρκινικών δεικτών. Εκτιμώνται τα μορφολογικά κριτήρια ανταπόκρισης. Οι ακτινολογικές μέθοδοι – κυρίως η υπολογιστική και η μαγνητική τομογραφία – είναι οι κύρια εργαλεία ελέγχου της ανταπόκρισης μετά από τοπικοπεριοχικές θεραπείες όπως ο χημειοεμβολισμός.

A. Κριτήρια WHO (World Health Organization)

Η παγκόσμια οργάνωση υγείας το 1979 [78] εξέδωσε οδηγία για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης των συμπαγών όγκων στη θεραπεία, σύμφωνα με την οποία μετράται το άθροισμα των διαμέτρων όλων των βλαβών και των καθέτων σε αυτές (δύο διαστάσεις) και κατόπιν διαιρείται με τον αριθμό των βλαβών. Λαμβάνεται υπόψη δηλαδή μόνο η μεταβολή στις διαστάσεις του όγκου και όχι η μεταβολή στην υφή του.

Πίνακας 3.3 Κριτήρια WHO (από WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 1979)

<u>Πλήρης</u>	Εξαφάνιση των βλαβών
<u>ανταπόκριση:</u>	
<u>Μερική ανταπόκριση:</u>	Μείωση $\geq 50\%$ των διαμέτρων των βλαβών εντός 4 εβδομάδων
<u>Σταθερή νόσος:</u>	Οι υπόλοιπες περιπτώσεις
<u>Επιδεινούμενη νόσος:</u>	Αύξηση $\geq 25\%$ των διαμέτρων των βλαβών ή εμφάνιση νέων

Το ανωτέρω σύστημα δέχεται κριτική διότι δεν καθορίζει τις απεικονιστικές μεθόδους παρακολούθησης ούτε τις ελάχιστες διαμέτρους των μελετώμενων εστιών. Επίσης ο ουδός του 25% άνω του οποίου θεωρείται πρόοδος νόσου θεωρείται χαμηλός, με

αποτέλεσμα της υπερεκτίμηση του ποσοστού των ασθενών που κατατάσσονται στην κατηγορία της επιδεινούμενης νόσου. [79]

B. Κριτήρια RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Τα κριτήρια RECIST όπως και τα κριτήρια WHO στηρίζουν την μέτρηση της ανταπόκρισης στις αυξομειώσεις των διαστάσεων των βλαβών. Συγκεκριμένα κατά RECIST μετράται η μεταβολή του αθροίσματος των μέγιστων διαμέτρων των βλαβών, θεωρώντας (αυθαίρετα) ότι οι βλάβες έχουν σφαιρικό σχήμα [80]. Η ανταπόκριση κατηγοριοποιείται σε πλήρη, μερική, σταθερή νόσο ή επιδεινούμενη όπως φαίνεται στον πίνακα 3.4. Βασικό μειονέκτημα της εκτίμησης της ανταπόκρισης με τα κριτήρια RECIST, όπως και με τα κριτήρια WHO είναι το γεγονός ότι δεν λαμβάνονται υπόψη μεταβολές στην απεικονιστική υφή των όγκων.

Σε μελέτες με μεγάλο δείγμα ασθενών οι James et al 1999 και Park et al 2003, αναφέρουν ότι υπάρχει σημαντική συμφωνία στην ταξινόμηση της ανταπόκρισης ανάμεσα στα συστήματα RECIST και WHO.

Πίνακας 3.4 Κριτήρια RECIST

<u>Πλήρης</u>	Εξαφάνιση των βλαβών σε 4 εβδομάδες
<u>ανταπόκριση:</u>	
<u>Μερική ανταπόκριση:</u>	Μείωση $\geq 30\%$ της αρχικής διαμέτρου εντός 4 εβδομάδων
<u>Σταθερή νόσος:</u>	Οι υπόλοιπες περιπτώσεις
<u>Επιδεινούμενη νόσος:</u>	Αύξηση $\geq 20\%$ των διαμέτρων των βλαβών ή εμφάνιση νέων

Γ.Τροποποιημένα κριτήρια RECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Σε αντίθεση με τα κριτήρια RECIST στα κριτήρια mRECIST υπολογίζεται η διάμετρος μόνο του (σκιαγραφικά ενισχυόμενου) βιώσιμου τμήματος της μελετώμενης βλάβης. Σε περιπτώσεις βλαβών με ασαφή ακανόνιστα πολλαπλά ενισχυόμενα τμήματα η μελέτη είναι δυσχερής. Λύση στο παραπάνω πρόβλημα μπορεί να δώσει η ογκομετρική τεχνική μέτρησης του βιώσιμου τμήματος με περιορισμένη ωστόσο εφαρμογή. [81]

Πίνακας 3.5 Κριτήρια mRECIST

<u>Πλήρης ανταπόκριση:</u>	Εξαφάνιση σκιαγραφικής ενίσχυσης των βλαβών
<u>Μερική ανταπόκριση:</u>	Μείωση $\geq 30\%$ της αρχικής διαμέτρου των ενισχυόμενων τμημάτων
<u>Σταθερή νόσος:</u>	Ούτε ανταπόκριση ούτε πρόοδος νόσου
<u>Επιδεινούμενη νόσος:</u>	Αύξηση $\geq 20\%$ των διαμέτρων των ενισχυόμενων τμημάτων των βλαβών ή εμφάνιση νέων βλαβών

Δ. Κριτήρια EASL (European Association for the Study of the Liver)

Στο σύστημα EASL εισήγαγε τον όρο της βιώσιμης βλάβης στα συστήματα ταξινόμησης. Λαμβάνεται υπόψη δηλαδή το γεγονός ότι ιδιαίτερα στο ήπαρ οι μεταβολές της υφής του όγκου όπως αυτές αξιολογούνται από την αιμοδυναμική μελέτη (νέκρωση, υγροποίηση), μπορεί να επισυμβούν πολύ πριν μειωθεί η διάμετρος του. Κατά τα κριτήρια EASL μετράται μόνο η διάμετρος της βιώσιμης υπολειμματικής βλάβης και όχι της βλάβης συνολικά καθιστώντας τα πλεονεκτικότερα συγκριτικά με τα κριτήρια WHO και RECIST. [82]

Πίνακας 3.6 Κριτήρια EASL

<u>Πλήρης</u>	Εξαφάνιση των βλαβών σε 4 εβδομάδες
<u>ανταπόκριση:</u>	
<u>Μερική ανταπόκριση:</u>	Μείωση $\geq 50\%$ της ορατής βιώσιμης περιοχής του όγκου εντός 4 εβδομάδων
<u>Σταθερή νόσος:</u>	Οι υπόλοιπες περιπτώσεις
<u>Επιδεινούμενη νόσος:</u>	Αύξηση $\geq 25\%$ του βιώσιμου ιστού των βλαβών ή εμφάνιση νέων

3.7 Επιπλοκές

Μετεμβολικό σύνδρομο (post embolization syndrome) εμφανίζεται περίπου στο 70% των ασθενών που υποβάλλονται σε ενδαρτηριακό χημειοεμβολισμό. Τα συμπτώματα είναι χαμηλή πυρετική κίνηση, λευκοκυττάρωση, άλγος, ναυτία και έμετος. Το άλγος κορυφώνεται 12 μέχρι 24 ώρες μετά το ΧΜΕ και μπορεί να διαρκέσει μέχρι 5 ημέρες. Παράταση του πυρετού και της λευκοκυττάρωσης θέτουν την υπόνοια αποστήματος. [62]

Οι μείζονες επιπλοκές του ΧΜΕ περιλαμβάνουν την ηπατική ανεπάρκεια, ηπατικό απόστημα, χολαγγειακή νέκρωση, χολοκυστίτιδα, παγκρεατίτιδα από εκτός στόχου εμβολισμό. [64] (Πίνακας 3.2)

Η θνησιμότητα εντός 30 ημερών κυμαίνεται από 1 έως 4%. [Gee M. et al. Tech Vas Int Rad 2002]

Πίνακας 3.7 Επιπλοκές σε δείγμα 251 ΧΜΕ [64]

Επιπλοκή	Ασθενείς (%)
Αιμάτωμα στο σημείο παρακέντησης	4 (1.6)
Απόφραξη περιφερικής αρτηρίας	1 (0.4)
Σχετιζόμενες με τους καθετήρες	1 (0.4)
Ιδιοσυστασική αντίδραση στο σκιαγραφικό	3 (1.2)
Μη ιδιοσυστασική αντίδραση στο σκιαγραφικό	9 (3.6)
Νεφρική ανεπάρκεια	6 (2.4)
Παρατεταμένος πυρετός	1 (0,4)
Ηπατικό απόστημα	1 (0.4)
Κρίση καρκινοειδούς	1 (0.4)
Αναπνευστική ανεπάρκεια	1 (0.4)
Θάνατος	5 (2.0)
<i>Συνολο</i>	<i>30 (13.1)</i>

3.8 Εφαρμογές -Αποτελέσματα

Στην αντιμετώπιση της ηπατικής μεταστατικής νόσου από ορθοκολικό καρκίνο η χειρουργική εκτομή των μεταστάσεων αποτελεί τη μέθοδο εκλογής ενώ η συστηματική χημειοθεραπεία με την προσθήκη νεότερων φαρμάκων έχει βελτιώσει την επιβίωση επί ανεγχείρητων όγκων. Η χρήση του χημειοεμβολισμού στη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων συνίσταται στην παρηγορητική αντιμετώπιση με σκοπό την παράταση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, στην νεοεπικουρική (neoadjuvant) θεραπεία με στόχο την υποσταδιοποίηση δυνητικά εξαιρεσίμων όγκων και τέλος στην συμπτωματική αντιμετώπιση συμπτωμάτων όπως το άλγος από διήθηση της ηπατικής κάψας.

Τα αποτελέσματα του ενδαρτηριακού χημειοεμβολισμού του ήπατος επί μεταστατικής νόσου εξαρτώνται βεβαίως από τη γενική κατάσταση του ασθενούς, από το είδος του πρωτοπαθούς όγκου και την ευαισθησία του στα χημειοθεραπευτικά σχήματα, από την έκταση και τον βαθμό αγγείωσης των μεταστατικών εστιών αλλά και από το χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο. Υπάρχει πληθώρα μελετών σχετικών με τον συμβατικό χημειοεμβολισμό των ηπατικών μεταστάσεων με χρήση διαφόρων σχημάτων εμβολικών υλικών και χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. (Πίνακας 3.8) Πλέον πρόσφατες μελέτες περιλαμβάνουν τον χημειοεμβολισμό με σωματίδια εμποτισμένα με ιρινοτεκάνη (DEBIRI). (Πίνακας 3.9)

Στο Boston Center for Liver Cancer χημειοεμβολισμός με 5-φθοροουρακίλη, μιτομυκίνη-C, λιπιδόλη και σπόγγους ζελατίνης εφαρμόστηκε σε 40 ασθενείς. Το 63% εμφάνισε πλήρη ή μερική μορφολογική ανταπόκριση, ενώ το 62% παρουσίασε μείωση του CEA μεγαλύτερη του 50%. Η μέση επιβίωση μετά τον πρώτο χημειοεμβολισμό ήταν 10 μήνες. Στην ίδια μελέτη περιγράφονται προγνωστικοί παράγοντες σχετικοί με την έκβαση όπως η γενική κατάσταση σύμφωνα με την κλίμακα ECOG (μέση επιβίωση 24 μήνες για ECOG 0-1, έναντι μέσης επιβίωσης 3 μήνες για ECOG 2), την απουσία εξωηπατικής νόσου (μέση επιβίωση 14 μήνες έναντι 3 μηνών επί παρουσίας εξωηπατικής νόσου). Ασθενείς με υπεραγγειούμενες μεταστάσεις είχαν μέση επιβίωση 11 μήνες έναντι 5 μηνών σε ασθενείς με υποαγγειούμενες μεταστάσεις, διαφορά πάντως όχι στατιστικά σημαντική [83]

Σε μελέτη φάσης II 30 ασθενείς υποβλήθηκαν σε χημειοεμβολισμό με Cisplatin, μιτομυκίνη-C, αδριαμικίνη και gealfoam. Απεικονιστική βελτίωση ή σταθεροποίηση της νόσου παρατηρήθηκε στο 63% των ασθενών και τα επίπεδα CEA μειώθηκαν στο 95% των ασθενών. Η μέση επιβίωση από τη διάγνωση της μεταστατικής ηπατικής νόσου ήταν 24 μήνες. [85]

Το 2009 ο Hong et al σε δείγμα 36 ασθενών χωρίς ανταπόκριση στη προηγούμενη συστηματική χημειοθεραπεία δημοσίευσε παράταση της επιβίωσης μετά από συμβατικό χημειοεμβολισμό και ακτινοεμβολισμό με Y-90 χωρίς διαφορές μεταξύ των δύο μεθόδων. [91] Οι Vogl et al το 2009 συνέκρινε το χημειοεμβολισμό με τη χρήση διαφόρων κυτταροστατικών παραγόντων (μιτομυκίνη, μιτομυκίνη με γεμισιταμίνη, ή μιτομυκίνη με ιρινοτεκάνη) σε 463 ασθενείς με ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο που προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε συστηματική χημειοθεραπεία. Η μέση επιβίωση από την έναρξη της θεραπείας ήταν 14 μήνες ενώ δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών χρησιμοποιούμενων πρωτοκόλλων. [90]

Η μοναδική τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης, του συμβατικού χημειοεμβολισμού με τον απλό εμβολισμό στη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο δημοσιεύτηκε από τους Hunt et al . Τυχαιοποιήθηκαν 61 ασθενείς όπου οι 20 δεν έλαβαν καμία θεραπεία, 22 υπεβλήθηκαν σε απλό εμβολισμό και 19 σε χημειοεμβολισμό με φθοριοουρακίλη και DSM. Η μέση επιβίωση ήταν 9,6 μήνες για τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία, 8,7 μήνες για τους ασθενείς του απλού εμβολισμού και 13 μήνες για τους ασθενείς του χημειοεμβολισμού. Η παρατηρούμενη αύξηση της επιβίωσης στην ομάδα του χημειοεμβολισμού δεν συνοδεύτηκε από στατιστική σημαντικότητα. Ωστόσο, στην υποομάδα των ασθενών με φορτίο νόσου < 50% του ηπατικού παρεγχύματος παρατηρήθηκε μεγαλύτερο όφελος (μέση επιβίωση 10 μήνες για τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία, 10,2 μήνες για τους ασθενείς του απλού εμβολισμού και 23,6 μήνες για τους ασθενείς του χημειοεμβολισμού). [86].

Σε μελέτη φάσης I ακολουθούμενη από μελέτη φάσης II των Martin et al [94] [95] εκτιμήθηκε η ασφάλεια και η ανταπόκριση του χημειοεμβολισμού με DEBIRI σε συνδυασμό με σχήμα FOLFOX±devacizumab, σε σύγκριση με αποκλειστική χημειοθεραπεία με FOLFOX±devacizumab σε δείγμα 70 ασθενών. Η τεχνική επιτυχία

(οριζόμενη ως η δυνατότητα έγχυσης τουλάχιστον 75mgDEBIRI) ήταν 84%, ενώ οι εμβολισμοί ακολουθούσαν λοβώδες πρότυπο. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξημένες στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε DEBIRI ($p=0.03$). Σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στην ανταπόκριση στους 6 μήνες ($p=0.05$) και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου στο ήπαρ ($p=0.05$) στον ομάδα του χημειοεμβολισμού με DEBIRI. Η μελέτη δεν κατέδειξε σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ($p>0.05$).

Το 2012 οι Fiorentini et al δημοσίευσαν τα αποτελέσματα προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης που συνέκριναν τον χημειοεμβολισμό με DEBIRI, με τη συστηματική χημειοθεραπεία με χορήγηση ιρινοτεκάνης σε 74 ασθενείς που προηγουμένως δεν είχαν λάβει ιρινοτεκάνη. [96] Στόχος ήταν η χορήγηση 200mg ιρινοτεκάνης με 100-300μm LC-Beads® σε δύο συνεδρίες που απέιχαν ένα μήνα μεταξύ τους. Η ομάδα ασθενών που υπεβλήθη σε θεραπεία με ιρινοτεκάνη έλαβε 8 κύκλους FOLFIRI. Παρατηρήθηκε παράταση της συνολικής επιβίωσης στην ομάδα DEBIRI (22 μήνες), έναντι 15 μηνών της ομάδας FOLFIRI ($p=0.031$). Επίσης η επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου ήταν επίσης μεγαλύτερη στην ομάδα DEBIRI (μέση 7 μήνες) έναντι της ομάδας FOLFIRI (4 μήνες) με $p=0,006$. Επιπρόσθετα η μελέτη έδειξε σημαντικά μικρότερα ποσοστά λευκοπενίας και βλεννογονίτιδας στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε DEBIRI, καθώς και καλύτερα αποτελέσματα όσο αφορά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η ίδια ομάδα το 2015 δημοσίευσε προοπτική μελέτη ασφαλείας και αποτελεσματικότητας του συνδυασμού εμβολισμού με DEBIRI με χορήγηση κετουξιμάμπης σε 40 ασθενείς. Τα αποτελέσματα όσο αφορά τη συνολική επιβίωση (20,4 μήνες) και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (9,8 μήνες) ήταν ενθαρρυντικά. Σε 10 ασθενείς παρατηρήθηκαν επιπλοκές (σε 4 σοβαρές) και όλες αφορούσαν δερματικές αντιδράσεις. [100].

Οι Aliberti et al σε μια μελέτη φάσης II χημειοεμβολισμών με DEBIRI σε 82 ασθενείς με ηπατική μεταστατική νόσο από ορθοκολικό καρκίνο, που δεν ανταποκρίθηκαν στην προηγούμενη χημειοθεραπεία η ανταπόκριση ήταν 78% στους τρεις μήνες ενώ η μέση επιβίωση ήταν 25 μήνες με επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου οκτώ μήνες. [104]

Η πιο πρόσφατη αναδρομική μελέτη είναι δημοσιευμένη από τους Scevola et al με εφαρμογή χημειοεμβολισμού με DEBIRI, ως τρίτη γραμμή θεραπείας επί ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο. Οι ασθενείς με μη μεταλλαγμένο γονίδιο KRAS (wild type) εμφανίζουν καλύτερη μέση επιβίωση (35 μήνες) έναντι 23 μηνών στους ασθενείς με μετάλλαξη στο KRAS. Στους 51 μήνες η συνολική επιβίωση είναι 27.5% [105]

Παλαιότερη αναδρομική μελέτη 28 ασθενών που υπεβλήθησαν σε DEBIRI αναφέρει 35 επιπλοκές σε 47 επεμβάσεις με την πλειονότητα των οποίων ήπιες. (4 σοβαρές). Η μέση και διάμεση επιβίωση ήταν 1,1 και 13,3 μήνες αντίστοιχα.

Οι δημοσιευμένες μελέτες έχουν σημαντική ετερογένεια τόσο όσο αφορά τους πληθυσμούς των ασθενών όσο και στην τεχνική. Είναι σημαντικό στο μέλλον να απαντηθούν ερωτήματα όπως

- ποια είναι η καλύτερη χρονική στιγμή εφαρμογής του χημειοεμβολισμού στην πορεία της θεραπείας ?
- εφαρμογή της μεθόδου σε ασθενείς με νόσο εντοπισμένη μόνο στο ήπαρ ή και σε περιορισμένη εξωηπατική νόσο?
- ο λοβαίος ή τμηματικός εμβολισμός είναι αποτελεσματικότερος?
- ποια είναι η ιδανική δόση ιρινοτεκάνης και ποιο μέγεθος σωματιδίων είναι το αποτελεσματικότερο?

Συνοψίζοντας, τα δημοσιευμένα αποτελέσματα των μέχρι τώρα των μελετών της χρήσης χημειοεμβολισμού ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο με μικροσφαιρίδια εμποτισμένα με ιρινοτεκάνη, είναι ελπιδοφόρα, με σαφείς ενδείξεις βελτίωσης της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής. Προβληματισμοί σχετικά με τον ιδανικό πληθυσμό ασθενών, την ποιο αποτελεσματική χρονική στιγμή θεραπείας και την ιδανική τεχνική είναι δικαιολογημένοι και μένει να διερευνηθούν σε επόμενες μελέτες.

Πίνακας 3.8. Κύριες διαθέσιμες κλινικές μελέτες συμβατικού χημειοεμβολισμού ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο.

<i>Μελέτη</i>	<i>έτος</i>	<i>Ασθενείς</i>	<i>Προηγούμενη ΧΜΘ</i>	<i>Φάρμακα</i>	<i>Εμβολικά υλικά</i>	<i>Συνολική επιβίωση (OS)</i>	<i>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)</i>
<i>Hunt et al.[86]</i>	1990	19	Όχι	FU	DSM	13 μήνες	N/A
<i>Sanz Altamira et al. [83]</i>	1997	40	Όχι	FU, MITO	ΛΙΠΙΟΔΟΛΗ GELFOAM	10 μήνες	N/A
<i>Tellez et al [85]</i>	1998	30	Ναι	CDDP, DOXO MITO	GELFOAM	8,6 μήνες	N/A
<i>Bavisotto et al. [87]</i>	1999	20	Ναι	CDDP	PVA	14,3 μήνες	4,2 μήνες
<i>Salman et al. [88]</i>	2002	24	Ναι	FU	PVA	11 μήνες	N/A
<i>Hong et al [91].</i>	2009	21	Ναι	CDDP, DOXO MITO	PVA	7,7 μήνες	N/A
<i>Vogl et al [90]</i>	2009	463	Ναι	MITO, GEM, IRI	ΛΙΠΙΟΔΟΛΗ, DSM	14 μήνες	N/A
<i>Albert et al. [92]</i>	2011	121	Ναι	CDDP, DOXO MITO	ΛΙΠΙΟΔΟΛΗ, PVA	11 μήνες	5 μήνες
<i>Nishiofuku et al [93]</i>	2012	24	Ναι	CDDP	DSM	8,8 μήνες	8,8 μήνες

FU:φθοριοουρακίλη, MITO: μιτομυκίνη, CDDP: σισπλατίνη, GEM:γεμισιταμπίνη, IRI:ιρινοτεκάνη, DOXO:δοξορουβικίνη

Πίνακας 3.9. Διαθέσιμες κλινικές μελέτες χημειοεμβολισμού με DEBIRI ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο

<i>Μελέτη</i>	<i>έτος</i>	<i>Σχεδιασμός</i>	<i>Ασθενείς</i>	<i>Σκοποί</i>	<i>Προηγούμενη ΧΜΘ</i>	<i>Συνολική επιβίωση (OS)</i>	<i>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)</i>
Fiorentini et al. [96]	2012	Προοπτική τυχαιοποιημένη	74	Σύγκριση DEBIRI με FOLFIRI	Ναι	DEBIRI Μέση 22 μην FOLFIRI Μέση 15 μην (P=0.031)	DEBIRI 7 μήνες FOLFIRI 4 μήνες (P=0.006)
Martin et al. [95]	2015	Προοπτική τυχαιοποιημένη	70	Σύγκριση FOLFOX και DEBIRI με FOLFOX μόνο	Όχι	N/A	DEBIRI 15 μήνες FOLFOX 12 μήνες (P=0.18)
Akinwande et al. [97]	2015	Πολυκεντρική προοπτική	30	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα	Ναι	N/A	N/A
Martin et al. [98]	2011	Πολυκεντρική προοπτική	55	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα	Ναι	Διάμεση 19 μήνες	Μέση 11 μήνες
Bhutiani et al. [101]	2016	Πολυκεντρική προοπτική	296	Επίδραση προηγούμενων ΧΜΘ σε DEBIRI	0-4 γραμμές	88% στους 12 μήνες	N/A
Akinwande et al. [102]	2016	Πολυκεντρική προοπτική	15	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με DEBIRI 70-150 µm	0-2 γραμμές	Μέση 13 μήνες	N/A
Fiorentini et al. [100]	2015	προοπτική	40	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με DEBIRI και κετοξιμάμπη	1 γραμμή	Διάμεση 20,4 μήνες	Διάμεση 9,8 μήνες
Scevola et al	2017	αναδρομική	62	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα	Ναι	27,5% στους 12 μήνες	
Aliberti et al [104].	2011	προοπτική	82	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα	Τουλάχιστον 2 γραμμές	Διάμεση 25 μήνες	N/A
Narayanan et al [103]	2013	αναδρομική	28	Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα	Ναι	Διάμεση 13,3 μήνες	Διάμεση 4μήνες

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ

Το ήπαρ αποτελεί θέση διασποράς στο 70% των ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, για τους μισούς από τους οποίους η μεταστατική νόσος είναι και η αιτία θανάτου. Η χειρουργική εκτομή των μεταστάσεων αποτελεί τη γενικά αποδεκτή πρώτη γραμμή θεραπείας για νόσο περιοριζόμενη στο ήπαρ με ποσοστά 5ετούς επιβίωσης 30-50% , ωστόσο μόνον το 20-30% είναι υποψήφιοι για χειρουργείο τη στιγμή της διάγνωσης. [54]

Σε ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι η χημειοθεραπεία. Με τη χρησιμοποίηση των σχημάτων FOLFOX (λευκοβορίνη, 5-φθοριοουρακίλη, οξαλιπλατίνη) και FOLFIRI (λευκοβορίνη, 5-φθοριοουρακίλη, ιρινοτεκάνη), επιτυγχάνονται ποσοστά ανταπόκρισης που φθάνουν το 50 % με βελτίωση στην επιβίωση. Η χρήση των ανωτέρω σχημάτων ως 2^η γραμμή θεραπείας εμφανίζει σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης. Επίσης η χορήγηση αναστολέων του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (αντί-EGFR παράγοντες) , όπως η κετουξιμάμπη και η μπεβασιζουμάμπη, σε ασθενείς με μη μεταλλαγμένο γονίδιο του KRAS οδήγησε σε περαιτέρω βελτίωση της έκβασης των ασθενών. Παρά τις νεότερες προσθήκες φαρμάκων στη θεραπευτική φαρέτρα, οι περισσότερες μελέτες δείχνουν μέση συνολική επιβίωση (overall survival -OS) 18-29 μήνες .[46, 107] Τα ανωτέρω δεδομένα συγκλίνουν στη παραδοχή ότι χρειάζεται περαιτέρω βελτίωση στην θεραπευτική αντιμετώπιση της ηπατικής μεταστατικής νόσου από ορθοκολικό καρκίνο με εισαγωγή εναλλακτικών μεθόδων.

Όπως προκύπτει και από το γενικό μέρος της εργασίας, η τοπική περιοχική θεραπεία και ιδιαίτερα ο χημειοεμβολισμός με σωματίδια εμποτισμένα με ιρινοτεκάνη αποτελεί πεδίο ενεργής έρευνας για την αξία του στην αντιμετώπιση του μεταστατικού το ήπαρ ανεγχείρητου ορθοκολικού καρκίνου. Τα αρχικά αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά δείχνοντας βελτίωση στην ανταπόκριση και στην επιβίωση.

Η παρούσα εργασία αποτελεί προδρομική μελέτη του ενδαρτηριακού χημειοεμβολισμού ανεγχείρητου μεταστατικού στου ήπαρ ορθοκολικού καρκίνου με μικροσφαιρίδια φορτωμένα με ιρινοτεκάνη.

Πρωτεύοντα σκοπό της μελέτης αποτελεί η αξιολόγηση της συνολικής επιβίωσης (overall survival -OS), η οποία ορίζεται ως ο χρόνος μεταξύ της πρώτης διαδικασίας χημειοεμβολισμού και του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία .

Επίσης διερευνώνται τα παρακάτω θέματα:

-η αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου όπως προσδιορίζεται από τα κριτήρια mRECIST μετά τον χημειοεμβολισμό

-η επιβίωση χωρίς εξέλιξη στο ήπαρ, που ορίζεται ως ο χρόνος μεταξύ της πρώτης διαδικασίας χημειοεμβολισμού και της τεκμηριωμένης εξέλιξης των ηπατικών μεταστάσεων

-η συσχέτιση του ηπατικού φορτίου της νόσου με την συνολική επιβίωση και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη

-ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του χημειοεμβολισμού.

2.ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1 Ασθενείς

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς με ηπατικές δευτεροπαθείς εντοπίσεις από ορθοκολικό καρκίνο, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε χημειοεμβολισμό με μικροσφαιρίδια φορτωμένα με ιρινοτεκάνη, από το 2011 έως το 2017.

Κριτήρια ένταξης:

- Ιστολογικά και ακτινολογικά επιβεβαιωμένες μεταστάσεις στο ήπαρ από γνωστή πρωτοπαθή κακοήθεια του παχέος εντέρου

- Προεπεμβατική απεικόνιση αναφοράς με υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία με χρήση σκιαγραφικού ενδοφλεβίως
- Φορτίο όγκου στο ήπαρ $\leq 50\%$ του συνολικού όγκου του ήπατος
- Ακατάλληλος για θεραπεία με χειρουργική εκτομή ή διαδερμική καυτηρίαση κατά το χρόνο της θεραπείας με χημειοεμβολισμό.
- Προσδόκιμο επιβίωσης ≥ 3 μηνών.
- Κατάσταση απόδοσης κατά ECOG ≥ 2

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Προηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε μορφή ενδαρτηριακού χημειοεμβολισμού
- Ολική χολερυθρίνη ≥ 3 mg/dl
- Οποιαδήποτε αντένδειξη στη χορήγηση ιρινοτεκάνης
- Μερική ή πλήρης θρόμβωση πυλαίας φλέβας
- Καρδιαγγειακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια

Δεν αποκλείστηκαν ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε συστηματική θεραπεία προηγουμένως, ούτε ασθενείς που ελάμβαναν ή συνέχιζαν να λαμβάνουν αντι-EGFR παράγοντες.

Στην αξιολόγηση αναφοράς (διαλογής) ελήφθη λεπτομερές ιατρικό ιστορικό συμπεριλαμβανομένων των δημογραφικών στοιχείων της κατάστασης απόδοσης κατά Π.Ο.Υ., της ημερομηνίας της διάγνωσης του πρωτοπαθούς ορθοκολικού καρκίνου, της ημερομηνίας διάγνωσης των ηπατικών μεταστάσεων και των σχημάτων και ημερομηνιών της προηγούμενης συστηματικής χημειοθεραπείας. Οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις του ορού κατ' ελάχιστο περιελάμβαναν γενική εξέταση αίματος, αμινοτρανσφεράση ασπαρτικού (AST) και αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT), ολική χολερυθρίνη, αλβουμίνη ορού και κρεατινίνη ορού. Αξιολογήθηκαν απεικονίσεις αναφοράς με υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία με χρήση σκιαγραφικού ενδοφλεβίως. Οι ασθενείς διακρίθηκαν στις ακόλουθες υποομάδες με βάση τον αριθμό και τις διαμέτρους των ηπατικών μεταστάσεων :

- i. Μονήρης μετάσταση με διάμετρο μικρότερη των 5 εκ.

- ii. Μια επικρατούσα μετάσταση διαμέτρου > 5 εκ
- iii. Πολλαπλές μεταστάσεις <5
- iv. Πολλαπλές μεταστάσεις >5 ή πολυεστιακό

Επί υπόνοιας εξωηπατικής νόσου ζητήθηκε απεικόνιση με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων για την εκτίμηση της εντόπισης και της έκτασης της. Ελήφθη έγγραφη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης των ασθενών. Οι θεραπευτικές αποφάσεις ελήφθησαν από διεπιστημονικό ιατρικό συμβούλιο με συμμετοχή επεμβατικού ακτινολόγου ογκολόγου και χειρουργού.

2.2Χρονοδιάγραμμα και Πρωτόκολλο χημειοεμβολισμών

Κάθε ασθενής υπεβλήθη τουλάχιστον σε δύο κύκλους χημειοεμβολισμού. Ένας κύκλος χημειοεμβολισμού ορίζεται ως ένας εμβολισμός για νόσο σε ένα λοβό ή ένας εμβολισμός σε κάθε λοβό για νόσο σε δύο λοβούς. Εάν η νόσος σε δύο λοβούς αντιμετωπίστηκε με δύο εμβολισμούς σε έναν κύκλο, ο δεύτερος λοβός εμβολίστηκε εντός 3 εβδομάδων από τον εμβολισμό του πρώτου. Ο δεύτερος κύκλος χημειοεμβολισμού πραγματοποιήθηκε εντός 2-4 εβδομάδων από τον πρώτο κύκλο. Επακόλουθοι κύκλοι χημειοεμβολισμού πραγματοποιήθηκαν δια νέα ή υπολειπόμενη νόσο, με βάση την ανταπόκριση των όγκων και την γενική κατάσταση των ασθενών.

Πριν και κατά τη διάρκεια του χημειοεμβολισμού οι ασθενείς ελάμβαναν ορό ενδοφλεβίως με αντιβιοτική, αντιεμετική αγωγή και γαστροπροστασία.

Σε όλους του ασθενείς εξασφαλίστηκε διαδερμική προσπέλαση στην κοινή μηριαία αρτηρία με τεχνική Seldinger. Ακλούθησε καθετηριασμός του αλληρείου τρίποδα και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας με εκλεκτικούς σπλαχνικούς καθετήρες (Cobra1, Simmons 1) διαμέτρων 4-5F. Διενεργήθη αρτηριογραφία των προαναφερομένων αγγείων, ώστε να εκτιμηθεί η αγγειοβρίθεια των μεταστάσεων, η βατότητα της πυλαίας, καθώς και για πλήρη χαρτογράφηση των αρτηριακών σπλαχνικών κλάδων και την αναγνώριση πιθανών ανατομικών παραλλαγών. Για τον εκλεκτικό καθετηριασμό των τροφοφόρων αρτηριακών κλάδων χρησιμοποιήθηκαν υδρόφιλοι μικροκαθετήρες.

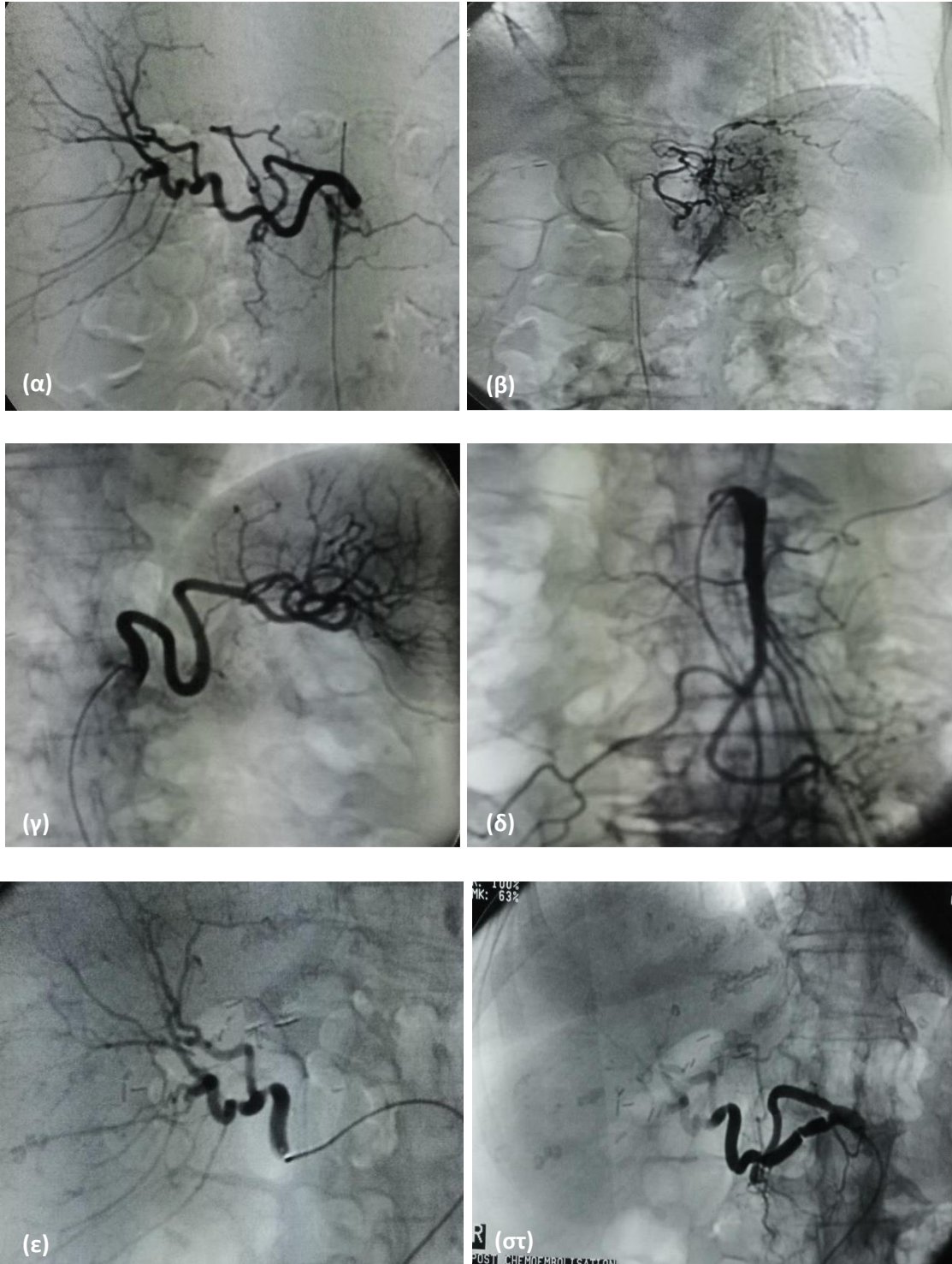
Ακολούθησε χημειοεμβολισμός με μικροσφαιρίδια προφορτωμένα *in vitro* με ιρινοτεκάνη Hepasphere® (MeritMedical) διαμέτρων 30-60μm σε ξηρή μορφή (αναπροσαρμοσμένα σε 120-240 μm σε μορφή διαλύματος). Η δοσολογία ιρινοτεκάνης ήταν έως 100 mg ανά συνεδρία χημειοεμβολισμού. Το εμβολικό υλικό εγχέονταν διά του καθετήρα- μικροκαθετήρα αργά, με ώσεις, μετά από ανάμειξη με μη ιονικό ιωδιούχο σκιαγραφικό σε αναλογία 1:1. Τελικό σημείο του εμβολισμού θεωρήθηκε η επίτευξη στάσης στη ροή του αίματος προς τον όγκο. Ακολούθησε αγγειογραφικός έλεγχος του αποτελέσματος. Κατεγράφη ο βαθμός εκλεκτικότητας κάθε χημειοεμβολισμού ως λοβαίος, τμηματικός τουλάχιστον δύο τμημάτων ή τμηματικός ενός ηπατικού τμήματος. (Εικόνα 2.1)

Μετά την ολοκλήρωση του χημειοεμβολισμού έγινε αιμόσταση στο σημείο παρακέντησης με πίεση και πιεστική περίδεση. Ακολούθησε νοσηλεία για ένα 24ωρο με συνέχιση της ενυδάτωσης της παρεντερικής χορήγησης αναλγητικών αντιεμετικών και αντιβιοτικών με τακτικό έλεγχο του σημείου παρακέντησης και των ζωτικών σημείων του ασθενούς.

2.3 Χρονοδιάγραμμα παρακολούθησης:

Οι ασθενείς επέστρεψαν για παρακολούθηση 4-6 εβδομάδες μετά τον δεύτερο κύκλο χημειοεμβολισμού και κατόπιν κάθε 10-14 εβδομάδες από αυτό το σημείο και έπειτα. Κάθε επίσκεψη κατ' ελάχιστον συμπεριελάμβανε:

- Απεικόνιση του ήπατος με υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία (σύμφωνα με την επίσκεψη αναφοράς) και καθορισμός της ανταπόκρισης του όγκου με βάση τα κριτήρια mRECIST.
- Αξιολόγηση με αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις όπως την επίσκεψη αναφοράς
- Επισκόπηση ανεπιθύμητων ενεργειών στο προηγούμενο διάστημα



Εικόνα 2.1: Χημειοεμβολισμός πολυεστιακής ηπατικής μεταστατικής νόσου, σε γυναίκα που είχε υποβληθεί σε αριστερή ηπατεκτομή. Ξεχωριστή έκφυση όλων των κλάδων του αληρείου τρίποδα από την αορτή. (α) κοινή ηπατική αρτηρία (β) αριστερή γαστρική αρτηρία (γ) σπληνική αρτηρία. (δ) Αγγειογραφία άνω μεσεντερίου. (ε) Ιδίως ηπατική αρτηρία. (στ) Αγγειογραφία μετά τον χημειοεμβολισμό δείχνει αρτηριακή στάση και καθήλωση του μείγματος - σφαιριδίων σκιαγραφικού στις μεταστατικές εστίες.

- Επισκόπηση πρόσθετων εξετάσεων ή θεραπειών που πρόέκυψαν με βάση την κλινική κατάσταση των ασθενών.

Αν ο χημειοεμβολισμός δεν ενδείκνυτο περαιτέρω για τους ασθενείς η παρακολούθηση τους όσον αφορά την επιβίωση συνεχίστηκε με τηλεφωνική επικοινωνία κάθε τρεις μήνες ή με ανταλλαγή ηλεκτρονικής αλληλογραφίας με τους ασθενείς ή τους οικείους τους.

2.4 Αναλύσεις αποτελεσμάτων και μετρήσεων

- Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης: Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (Overall Response Rate - ORR) βασίστηκε στην τελευταία ανταπόκριση βάσει μαγνητικής τομογραφίας ή υπολογιστικής τομογραφίας ήπατος που έχει καταγραφεί για κάθε ασθενή μετά τον χημειοεμβολισμό, όπως προσδιορίζεται από τα κριτήρια mRECIST. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης υπολογίστηκε, ως ο αριθμός των ασθενών με επιβεβαιωμένη πλήρη (CR) ή μερική ανταπόκριση (PR), (βάσει των κριτηρίων mRECIST) διά του αριθμού των ασθενών $[ORR = (\text{αριθμός CR} + \text{αριθμός PR}) / \text{συνολικός αριθμός ασθενών}]$.
- Διάμεση συνολική επιβίωση (Overall survival -OS): Αξιολογήθηκε η διάμεση συνολική επιβίωση από την ημερομηνία της πρώτης συνεδρίας χημειοεμβολισμού έως το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Η διάμεση συνολική επιβίωση συσχετίστηκε με το φορτίο της ηπατικής νόσου. Το διάστημα παρακολούθησης ήταν από το 2011 μέχρι σήμερα.
- Επιβίωση χωρίς εξέλιξη στο ήπαρ (Progression free survival- PFS): Ο χρόνος συνολικής επιβίωσης χωρίς εξέλιξη στο ήπαρ υπολογίστηκε σε μήνες από την ημερομηνία του πρώτου χημειοεμβολισμού της μελέτης μέχρι τη λήξη της παρακολούθησης

- Ανεπιθύμητες ενέργειες: Μελετήθηκε η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη θεραπεία. Ορίστηκαν ως το οποιοδήποτε συμβάν ξεκίνησε από τη θεραπεία του πρώτου εμβολισμού ή μετά από αυτήν ή επιδεινώθηκε σε βαρύτητα ή συχνότητα μετά την εφαρμοσθείσα θεραπεία και σχετίζεται με αυτήν.

2.5 Στατιστική ανάλυση

Εφαρμόσθηκε περιγραφική στατιστική με μέτρα θέσης και διασποράς για τα ποσοτικά δεδομένα και ανάλυση συχνοτήτων για τα ποιοτικά. Ακολούθησε ανάλυση κανονικότητας για τις μεταβλητές, όπου διαπιστώθηκε πως δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Επομένως οι αναλύσεις έγιναν με χρήση μη παραμετρικών δοκιμασιών, ειδικότερα δοκιμασία Kruskal – Wallis για όλες τις ομάδες, και δοκιμασία Mann Whitney για σύγκριση ανά δύο. Για την εκτίμηση της αθροιστικής πιθανότητας επιβίωσης, και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kaplan – Meier.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Ασθενείς

Συνολικά η μελέτη συμπεριέλαβε 76 ασθενείς, 56 άνδρες (73,7%) και 20 γυναίκες (26,3%), ηλικίας από 55 έως 71 ετών με μέση ηλικία τα 69 έτη. Η γενική τους κατάσταση στην κλίμακα Karnofsky καταγράφηκε από 80% έως 100%. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν ηπατικές δευτεροπαθείς εντοπίσεις από ορθοκολικό καρκίνο με διαμέτρους από 2 εκ έως 15,5 εκ (μέση τιμή 7,4 εκ). Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε δύο ή περισσότερους κύκλους συστηματικής χημειοθεραπείας.

Οι 76 ασθενείς υπεβλήθησαν συνολικά σε 227 εμβολισμούς, κατά μέσο όρο 3,15 εμβολισμοί ανά ασθενή. Σε 47 ασθενείς (61.8%) οι χημειοεμβολισμοί ακολούθησαν λοβαία κατανομή ενώ στους υπόλοιπους 29 εμβολίσθηκαν ένα ή περισσότερα ηπατικά τμήματα. (Πίνακας 3.1)

Πίνακας 3.1 Δημογραφικά και Κλινικά στοιχεία ασθενών

		συχνότητα	ποσοστό			
ΦΥΛΟ	άρρεν	56	73,7			
	θήλυ	20	26,3			
	σύνολο	76	100,0			
		ελάχιστο	μέγιστο	σύνολο	μέση	Std. Deviation
Ηλικία		55	81	5174	68,99	7,446
Γενική κατάσταση (Karnofsky)		80	100	7420	97,63	5,384
Μέγιστη διάμετρος βλαβών		2,0	15,5	562,0	7,395	2,3145
Αριθμός εμβολισμών		2	7	227	3,15	,974

Οι ασθενείς με βάση τον αριθμό και τις διαμέτρους των εντοπίσεων κατατάχθηκαν στις παρακάτω υποομάδες (πίνακας 3.2)

Πίνακας 3.2 Ομάδες ασθενών

	συχνότητα	ποσοστό
Μονήρης <5cm	12	15,8
Προέχουσα >5cm	40	52,6
Πολλαπλές<5	11	14,5
Πολλαπλές>5	13	17,1
Σύνολο	76	100,0

3.2 Αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού με απεικονιστικά κριτήρια

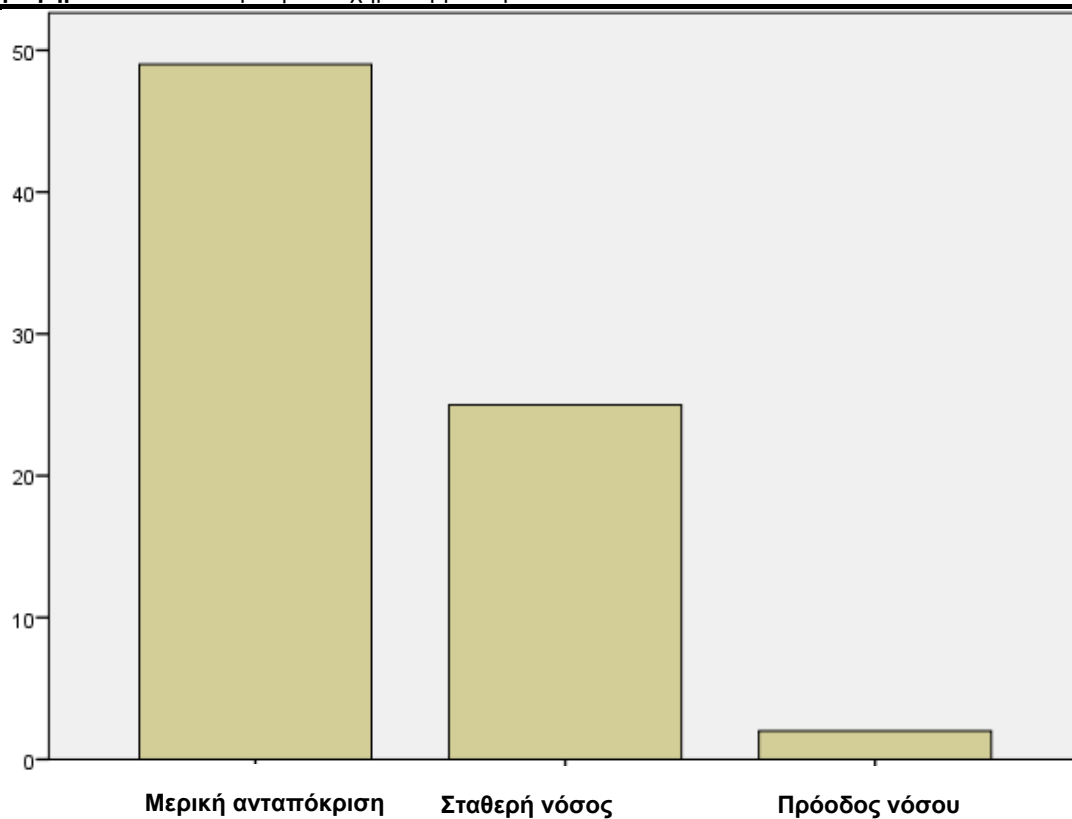
Σύμφωνα με τα κριτήρια mRECIST πλήρης ανταπόκριση δεν παρατηρήθηκε σε κανένα ασθενή. Μερική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 49 ασθενείς (64,5%), σταθερή νόσος σε 25 ασθενείς (32,9%) και πρόοδος νόσου σε 2 ασθενείς (2,6%). (πίνακας 3.3) ,(γράφημα 3.1)

Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (Overall Response Rate - ORR) αντιστοιχεί στο 64,5%.

Πίνακας 3.3 Ανταπόκριση στον χημειοεμβολισμό

	Frequency	Percent
Μερική ανταπόκριση	49	64,5
Σταθερή νόσος	25	32,9
Πρόοδος νόσου	2	2,6
Σύνολο	76	100,0

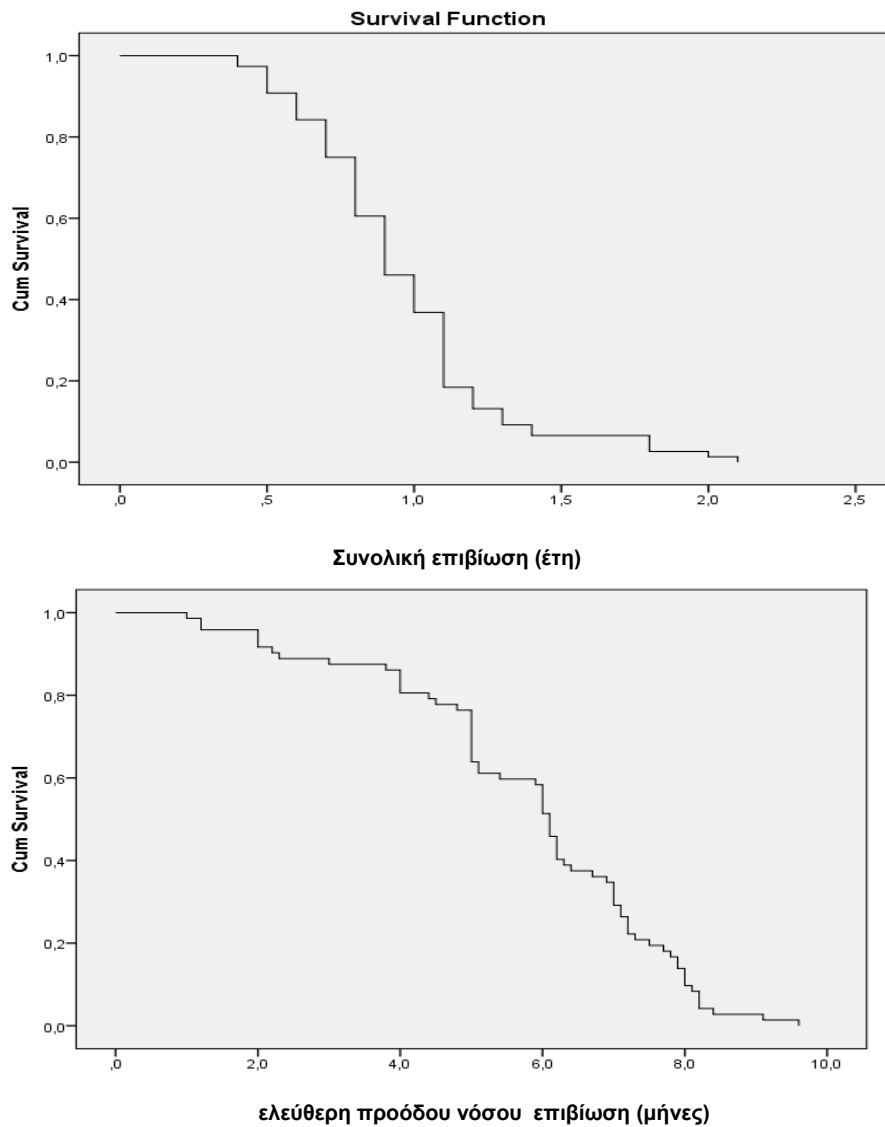
Γράφημα 3.1 Ανταπόκριση στον χημειοεμβολισμό



3.3 Ανάλυση συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου

Για το σύνολο των ασθενών της μελέτης ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 13,1 μήνες και διάμεσος χρόνος επιβίωσης (median overall survival) ήταν 10,8 μήνες. Επίσης το διάστημα χωρίς εξέλιξη της νόσου στο ήπαρ (Progression free survival- PFS) ήταν 5,8 μήνες (διάμεση τιμή) και 6,1 μήνες (μέση τιμή). (γράφημα 3.2)

Γράφημα 3.2 Καμπύλες Kaplan-Meier συνολικής επιβίωσης και ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης



3.4 Σύγκριση μεταξύ των υποομάδων ασθενών

3.4.1. Συνολική επιβίωση

Παρατηρήθηκαν:

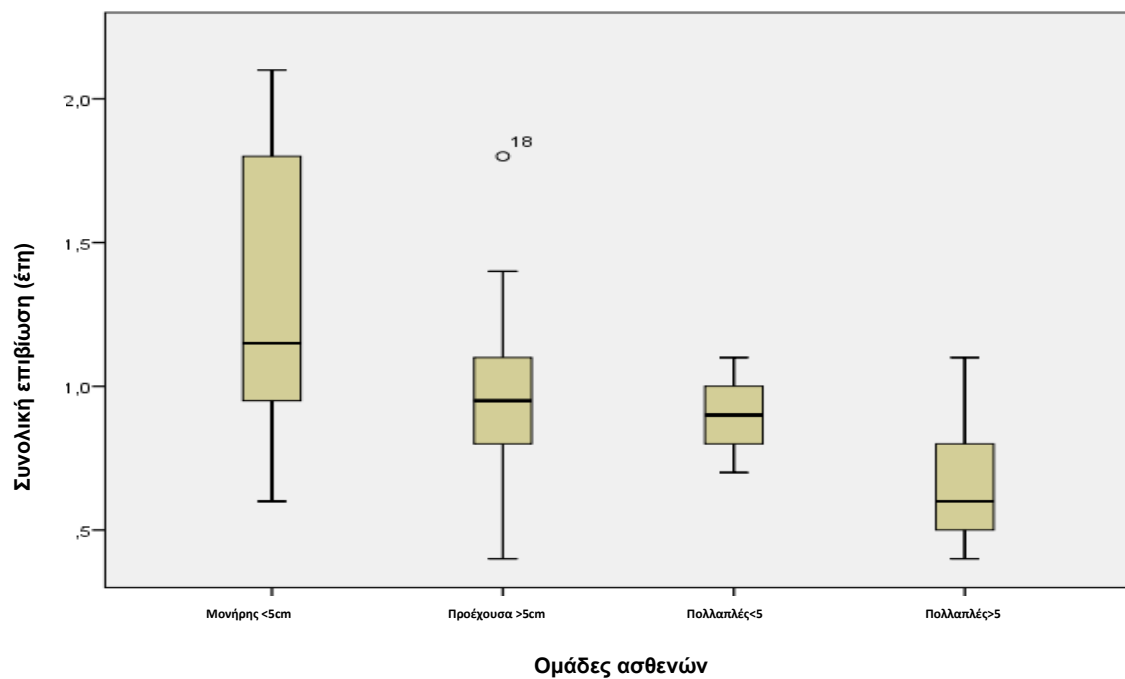
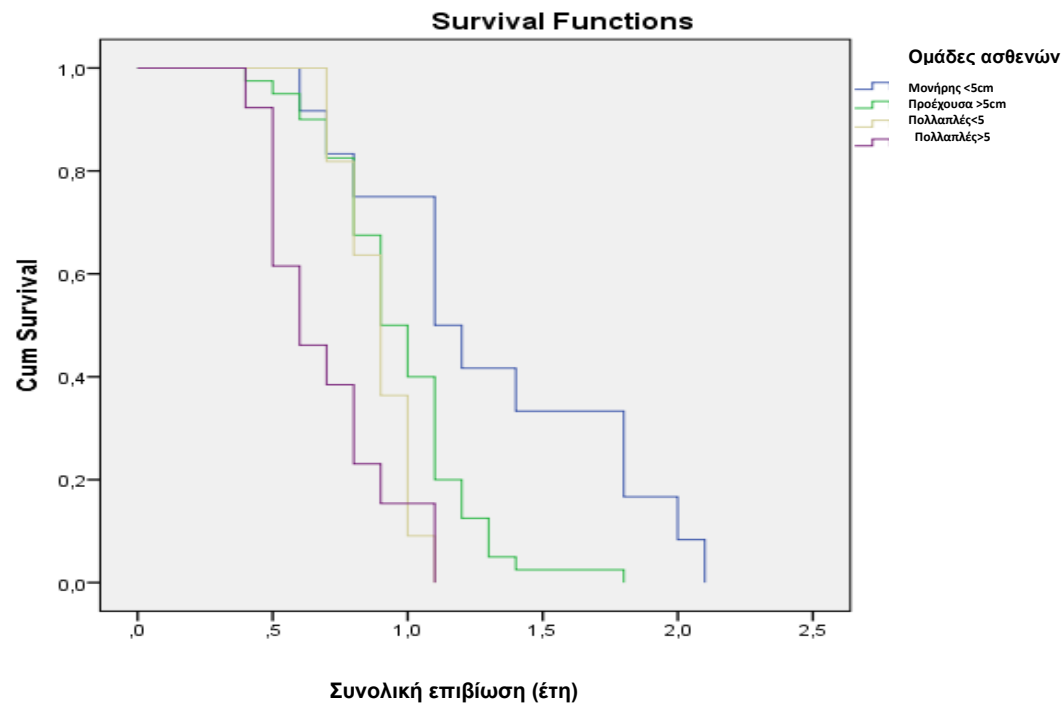
- Στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες «Μονήρης <5cm» και «Προέχουσα >5cm» (Median: 1,150 vs 0,95 p: 0,41).
- Στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες «Πολλαπλές<5» και «Πολλαπλές>5» (Median: 0,9 vs 0,6 p: 0,03)
- Μη στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες «Προέχουσα >5cm» και «Πολλαπλές<5» Median: 0,95 vs 0,9 p: 0.29)

(Πίνακας 3.4 και γράφημα 3.3)

Πίνακας 3.4 Τιμές συνολικής επιβίωσης (overall survival) για τις υποομάδες των ασθενών [mean: μέση τιμή, Median: διάμεση τιμή, Confidence Interval: διάστημα εμπιστοσύνης, Upper Bound: ανώτερο όριο, Lower Bound: κατώτερο όριο (οι τιμές αναφέρονται σε έτη)]

Patient type	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Μονήρης <5cm	1,308	,147	1,019	1,597	1,150	,173	,761	1,439
Προέχουσα >5cm	,970	,042	,888	1,052	,950	,057	,787	1,013
Multiple <5	,891	,039	,814	,968	,900	,053	,796	1,004
Πολλαπλές<5	,692	,065	,566	,819	,600	,120	,365	,835
Συνολική	,964	,039	,887	1,042	,900	,048	,805	,995

Γράφημα 3.3 Συνολική επιβίωση: Καμπύλες Kaplan-Meier και γραφική αναπαράσταση σύγκρισης μεταξύ ομάδων ασθενών



3.4.2. Επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου

Παρατηρήθηκαν:

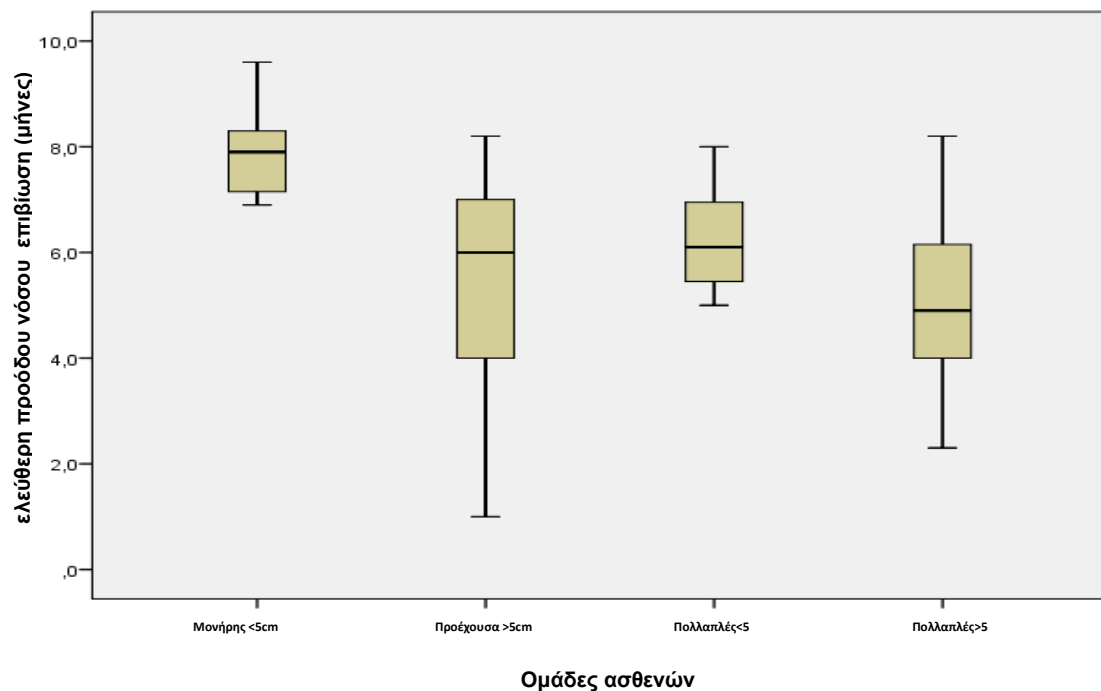
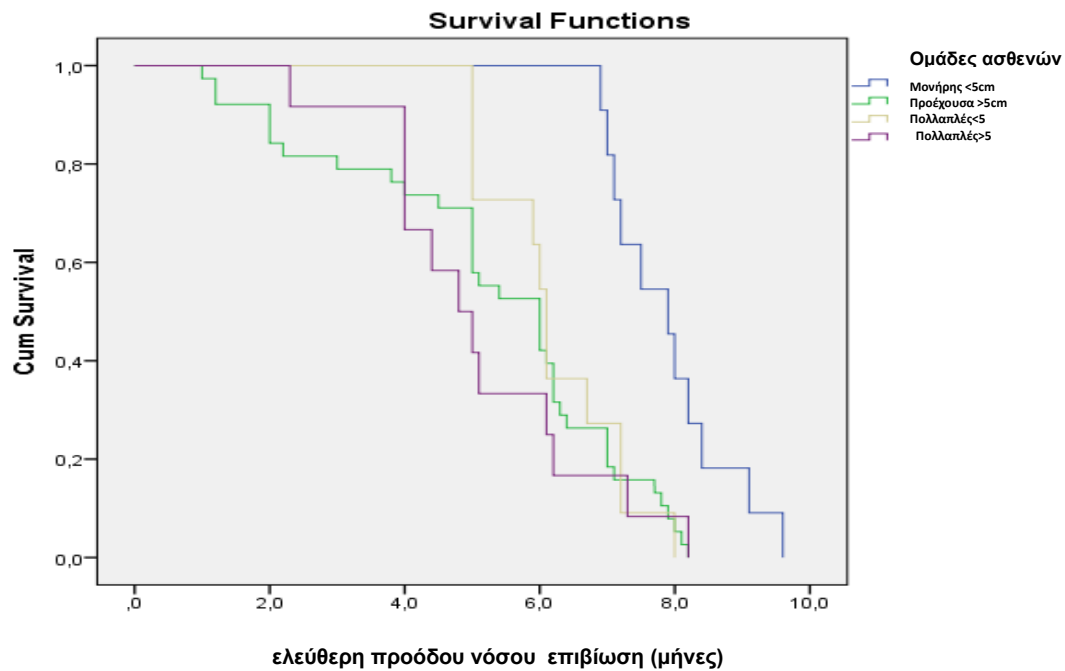
- Στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες «Μονήρης <5cm» και «Προέχουσα >5cm» (Median: 7,9 vs 6,0, $p<0,05$)
- Μη στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες «Προέχουσα >5cm» και «Πολλαπλές<5» Median: 06, vs 6,1, $p=0,3$)
- Στατιστικώς ενδεικτική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες «Πολλαπλές<5» και «Πολλαπλές>5» (Median: 6,1 vs 4,9 $p: 0,09$)

(Πίνακας 3.5 και γράφημα 3.4)

Πίνακας 3.5 Τιμές συνολικής επιβίωσης ελεύθερης προόδου νόσου (PFS) για τις υποομάδες των ασθενών [*mean: μέση τιμή, Median: διάμεση τιμή, Confidence Interval: διάστημα εμπιστοσύνης, Upper Bound: ανώτερο όριο, Lower Bound: κατώτερο όριο (οι τιμές αναφέρονται σε μήνες)*]

Patient type	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Μονήρης <5cm	7,900	,266	7,379	8,421	7,900	,440	7,037	8,763
Προέχουσα >5cm	5,253	,344	4,579	5,926	6,000	,548	4,926	7,074
Multiple <5	6,200	,301	5,610	6,790	6,100	,106	5,892	6,308
Πολλαπλές<5	5,117	,466	4,202	6,031	4,800	,520	3,782	5,818
Συνολική	5,779	,234	5,321	6,238	6,100	,098	5,909	6,291

Γράφημα 3.4 Επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου: Καμπύλες Kaplan-Meier και γραφική αναπαράσταση σύγκρισης μεταξύ ομάδων ασθενών



3.5 Επιπλοκές

Η πλειονότητα των ασθενών έλαβε εξιτήριο 24 ώρες μετά την συνεδρία του χημειοεμβολισμού. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν δύο ημέρες με μέγιστο τις 5 ημέρες. Παρατηρήθηκε μετεμβολικό σύνδρομο (χαμηλή πυρετική κίνηση, ήπιο έως μέτριο κοιλιακό άλγος, λευκοκυττάρωση, αύξηση τρανσαμινασών) σε όλους τους ασθενείς και ήταν αυτοπεριοριζόμενο εντός του πρώτου εικοσιτετράωρου. Το μετεπεμβατικό άλγος ήταν μέσης διάρκειας 2.7 ± 1.6 (1-5) ωρών και αντιμετωπίστηκε με αναλγητική αγωγή. Μείζονες επιπλοκές αναγνωρίστηκαν σε 5 ασθενείς (6,6%). Ειδικότερα 4 ασθενείς (4/76: 5.26%) εμφάνισαν ηπατική ανεπάρκεια εντός ενός μηνός από την συνεδρία του χημειοεμβολισμού και ένας ηπατικό απόστημα (1.31%) το οποίο αντιμετωπίστηκε με διαδερμική παροχέτευση. Η κύριες αιτίες θανάτου των ασθενών της μελέτης ήταν η πρόοδος νόσου η ηπατική ανεπάρκεια και η εξωηπατική διασπορά της νόσου ενώ 4 θάνατοι (5,3%) από ηπατική ανεπάρκεια 1,5 έως 3 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία σχετίστηκαν με τις διαδικασίες του χημειοεμβολισμού.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διαχείριση των ασθενών με ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο παραμένει συχνό και δυσεπίλυτο πρόβλημα στην καθημερινή κλινική πρακτική. Την τελευταία δεκαετία οι κατευθυντήριες οδηγίες για αυτή την κατηγορία ασθενών έχουν τροποποιηθεί σημαντικά με την προσθήκη νέων χημειοθεραπευτικών σχημάτων (π.χ. FOLFOX, FOLFIRI) , μοριακών στοχευμένων θεραπειών (π.χ. κετουξιμάμπη) και τοπικών περιοχικών θεραπειών με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. [45,46]. Επί αποτυχίας των ανωτέρω θεραπειών δεν έχει προταθεί καθιερωμένη θεραπεία τρίτης γραμμής για την αντιμετώπιση της ηπατικής μεταστατικής νόσου. [16]. Η χρήση σωματιδιακών υλικών εμποτισμένων με χημειοθεραπευτικά (Drug-Eluting Beads, DEBs) έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στον χημειοεμβολισμό του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. [74] Η ιρινοτεκάνη, φάρμακο πρώτης γραμμής στη

συστηματική χημειοθεραπεία του ορθοκολικού καρκίνου, λειτουργεί με τεχνολογία των DEBs μια που προσροφάται στα μικροσφαιρίδια.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μέχρι στιγμής δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες συγκρίνουν το χημειοεμβολισμό με σφαιρίδια φορτωμένα με ιρινοτεκάνη μόνο ή σε συνδυασμό με συστηματική θεραπεία, έναντι μόνο συστηματικής θεραπείας. Ο Martin et al [94] [95] εκτίμησε την ασφάλεια και η ανταπόκριση του χημειοεμβολισμού με DEBIRI σε συνδυασμό με σχήμα FOLFOX±devacizumab, σε σύγκριση με αποκλειστική χημειοθεραπεία με FOLFOX±devacizumab σε δείγμα 70 ασθενών. Σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στην ανταπόκριση στους 6 μήνες ($p=0.05$) και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου στο ήπαρ (15,3 μήνες, $p=0.05$) στην ομάδα του χημειοεμβολισμού με DEBIRI. Το 2012 οι Fiorentini et al δημοσίευσαν τα αποτελέσματα προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης που συνέκριναν τον χημειοεμβολισμό με DEBIRI, με τη συστηματική χημειοθεραπεία με χορήγηση ιρινοτεκάνης σε 74 ασθενείς που προηγουμένως δεν είχαν λάβει ιρινοτεκάνη. [96] Παρατηρήθηκε παράταση της συνολικής επιβίωσης στην ομάδα DEBIRI (22 μήνες), έναντι 15 μηνών της ομάδος FOLFIRI ($p=0.031$). Επίσης η επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου ήταν επίσης μεγαλύτερη στην ομάδα DEBIRI (μέση 7 μήνες) έναντι της ομάδος FOLFIRI (4 μήνες) με $p=0,006$. Η ίδια ομάδα το 2015 δημοσίευσε προοπτική μελέτη ασφαλείας και αποτελεσματικότητας του συνδυασμού εμβολισμού με DEBIRI με χορήγηση κετουξιμάμπης σε 40 ασθενείς. Τα αποτελέσματα όσο αφορά τη συνολική επιβίωση (20,4 μήνες) και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (9,8 μήνες) ήταν ενθαρρυντικά. [100].

Αν στις παραπάνω μελέτες προστεθούν προοπτικές μελέτες ενός σκέλους και αναδρομικές μελέτες δημοσιευμένες την τελευταία εξαετία εμφανίζεται μεγάλη διακύμανση τόσο όσο αφορά την συνολική επιβίωση (median overall survival) από 8 έως 22 μήνες, όσο και για το διάστημα χωρίς εξέλιξη της νόσου στο ήπαρ (Progression free survival- PFS) από 4 έως 15 μήνες. Στην παρούσα μελέτη ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 13,1 μήνες και διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 10,8 μήνες. Επίσης το διάστημα χωρίς εξέλιξη της νόσου στο ήπαρ ήταν 5,8 μήνες (διάμεση τιμή) και 6,1 μήνες (μέση τιμή). Η μεγάλη διακύμανση μεταξύ των αποτελεσμάτων αντανάκλα τη

σημαντική ετερογένεια των μελετών κυρίως όσον αφορά τους ασθενείς και τη γραμμή θεραπείας όπου επιλέγεται να εφαρμοσθεί ο χημειοεμβολισμός όπως και διαφορές τεχνικής. Ειδικότερα μελέτη των Fiorentini et al [96] περιλαμβάνει ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε 2-3 γραμμές συστηματικής χημειοθεραπείας, με προσβολή <50% του ηπατικού παρεγχύματος, χωρίς εξωηπατικές μεταστάσεις, χωρίς προηγούμενες τοπικές θεραπείες, χολερυθρίνη ≤ 2 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου και ελάχιστο διάστημα εφαρμογής χημειοθεραπείας 3 μήνες πριν το χημειοεμβολισμό. Φαίνεται λοιπόν πως η παραπάνω μελέτη είναι καλό παράδειγμα βελτιστοποίησης της θεραπείας με σφαιρίδια φορτωμένα με ιρινοτεκάνη, υπογραμμίζοντας τη σημασία της προσεκτικής επιλογής των ασθενών.

Η παρούσα εργασία εφάρμοσε τον χημειοεμβολισμό σαν θεραπεία διάσωσης (salvage), σε όλους τους ασθενείς ως μια προσπάθεια αποτύπωσης της καθημερινής συνήθους κλινικής πρακτικής. Απομονώνοντας τις μελέτες με ανάλογο σχεδιασμό αν και οι περισσότερες εξ αυτών αναδρομικές διαπιστώνεται διακύμανση όσο αφορά την διάμεση συνολική επιβίωση από 7,3 έως 13,3 μήνες, και για το διάστημα χωρίς εξέλιξη της νόσου στο ήπαρ από 4 έως 8 μήνες, ευρήματα που δεν διαφέρουν ουσιαστικά από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. [100,103,98]

Οι Huppert et al διαπίστωσαν παράταση της συνολικής επιβίωσης στους ασθενείς με περιορισμένη νόσο (<25% του παρεγχύματος), έναντι αυτών με εκτεταμένη νόσο στο ήπαρ (>50% του παρεγχύματος). [108] Στην πολυπαραγοντική ανάλυση μας επίσης διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην συνολική επιβίωση και στην επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου στο ήπαρ μεταξύ των υποομάδων ασθενών ανάλογα με το ενδοηπατικό φορτίο νόσου. Ειδικότερα οι ασθενείς με μονήρεις βλάβες διαμέτρων μικρότερων των 5 εκ. και ασθενείς με λιγότερες των 5 βλάβες εμφάνισαν σημαντικά καλύτερες τιμές από τις ομάδες με ευμεγέθεις και πολλαπλές περισσότερες από 5 βλάβες.

Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας καταδεικνύουν ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (Overall Response Rate - ORR) σύμφωνα με τα κριτήρια mRECIST που αντιστοιχεί στο 64,5% των ασθενών, δυσανάλογα υψηλό συγκριτικά με τα αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης. Μελέτες που έλεγξαν τη συσχέτιση μεταξύ

απεικονιστικής ανταπόκρισης (ORR: 41%-73%) και συνολικής επιβίωσης (OS: 5-8 μήνες) φαίνεται να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η απεικονιστική ανταπόκριση βασιζόμενη στο βαθμό νέκρωσης των μεταστάσεων μετά τη θεραπεία, δεν αντιστοιχεί σε παράταση της συνολικής επιβίωσης. [97, 98,108].

Οι αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικές με την τοξικότητα στη θεραπεία περιγράφουν ποσοστά σοβαρών επιπλοκών από 0 έως 32% με μικρή θνησιμότητα, ευρήματα που συμφωνούν με τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας. [106]

Περιορισμούς της μελέτης μας αποτελούν ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών καθώς και η ετερογένεια τους όπως αναλύθηκε ανωτέρω. Επίσης οι εξετάσεις παρακολούθησης δεν προέρχονταν όλες από το ίδιο κέντρο με τον ίδιο εξοπλισμό.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, ο ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός ανεγχείρητων ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο με μικροσφαιρίδια εμποτισμένα με ιρινοτεκάνη είναι μέθοδος ασφαλής και αποτελεσματική υπό την έννοια της τοπικής ανταπόκρισης και της παράτασης του χρόνου ελεύθερου νόσου. Σαν θεραπεία διάσωσης το όφελος στην επιβίωση είναι περιορισμένο σε ασθενείς με προχωρημένο ηπατικό φορτίο νόσου. Προβληματισμοί σχετικά με τον ιδανικό πληθυσμό ασθενών, την ποιο αποτελεσματική χρονική στιγμή εφαρμογής της θεραπείας και την ιδανική τεχνική είναι δικαιολογημένοι και μένει να διερευνηθούν σε επόμενες μελέτες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο διακαθετηριακός χημειοεμβολισμός (XME) έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητη ηπατική μεταστατική νόσο από ορθοκολικό καρκίνο. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο XME μπορεί να επιτύχει σταθεροποίηση ή βελτίωση της νόσου ακόμη και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενες θεραπείες με άλλες μεθόδους.

Σκοπός: Στην παρούσα προοπτική μελέτη διερευνάται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του XME με μικροσφαιρίδια φορτωμένα με ιρινοτεκάνη, στη θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητη ηπατική μεταστατική νόσο από ορθοκολικό καρκίνο.

Ασθενείς και μέθοδοι: Ασθενείς με προέχουσα ηπατική μεταστατική νόσο από ορθοκολικό καρκίνο, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον μία γραμμή συστηματικής χημειοθεραπείας χωρίς ανταπόκριση, υπεβλήθησαν σε XME με μικροσφαιρίδια φορτωμένα με ιρινοτεκάνη (Hepasphere® MeritMedical). Πραγματοποιήθηκε εκλεκτική έγχυση των σφαιριδίων σε λοβαίους ή τμηματικούς κλάδους της ηπατικής αρτηρίας. Η απεικονιστική ανταπόκριση αξιολογήθηκε με τα κριτήρια mRECIST. Η μέθοδος Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στο ήπαρ (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS). Επίσης έγινε επισκόπηση των ανεπιθύμητων ανεργιών της θεραπείας με XME.

Αποτελέσματα: 76 ασθενείς (μέσης ηλικίας 69 ετών) υπεβλήθησαν XME με μικροσφαιρίδια φορτωμένα με ιρινοτεκάνη. Διεξήχθησαν συνολικά 227 συνεδρίες XME, όλες με τεχνική επιτυχία. Σημειώθηκαν 5 μείζονες επιπλοκές (4 ασθενείς εμφάνισαν ηπατική ανεπάρκεια και ένας ασθενής ηπατικό απόστημα μετά από XME). Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) κατά mRECIST ήταν 64,5%. Η OS μετά τον πρώτο XME ήταν 10,8 μήνες και το PFS υπολογίσθηκε στους 5,8 μήνες. Διαπιστώθηκε παράταση της OS και του PFS στους ασθενείς με περιορισμένη ή ολιγομεταστατική ηπατική νόσο συγκριτικά με αυτούς με εκτεταμένη ηπατική προσβολή.

Συμπεράσματα:

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη ο ΧΜΕ με μικροσφαιρίδια φορτωμένα με ιρινοτεκάνη είναι ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία υπό το πρίσμα της τοπικής ανταπόκρισης και της παράτασης της επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου στο ήπαρ. Τα όφελος όσο αφορά τη συνολική επιβίωση φαίνεται να περιορίζεται στους ασθενείς με αυξημένο φορτίο ηπατικής μεταστατικής νόσου.

ABSTRACT

Background: Transarterial chemoembolization (TACE) has been investigated in patients with colorectal cancer liver metastases (CCLM). Limited experience and available data suggest that TACE can achieve disease stabilization or improvement, even in heavily pretreated patients

Purpose: This prospective study evaluated the safety and effectiveness of TACE using irinotecan loaded microspheres for treatment of unresectable CCLM in a salvage setting of patients.

Patients and Methods: Patients with liver dominant metastatic colorectal cancer, who failed at least 1 line of systemic chemotherapy, were treated with chemoembolizations with microspheres (Hepasphere® MeritMedical) preloaded with irinotecan. Beads were delivered selectively into hepatic segmental or lobar arteries. Response was evaluated following modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST). Kaplan-Meier method was used to evaluate hepatic progression free survival (PFS) and overall survival (OS). The adverse events of the TACE also reviewed. All patients had died at time of analysis.

Results: 76 patients (mean age: 69 y.o) were treated with TACE using microspheres preloaded with irinotecan. A total of 227 TACE procedures were performed. All TACE procedures were performed successfully. 5 major complications occurred including 4 patients developed liver failure and 1 patient with liver abscess after TACE. Modified RECIST objective response rate (ORR) were 64.5 %. Median overall survival after first TACE was 10.8 months and Progression free survival (PFS) was 5.8 months. Median OS and PFS was longer in patients with limited or oligometastatic liver disease compared with extensive intrahepatic disease ($p < 0.005$).

Conclusions: Our data suggest that TACE using irinotecan loaded microspheres is safe and effective treatment in terms of local response and progression free survival. Overall survival benefit in a salvage setting seems to be limited in patients with advanced intrahepatic tumor load.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΟΡΟΙ

- AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases
- AST: Aspartate Aminotransferase
- CR: Complete Response
- CI: Confidence Interval
- CT: Computed Tomography
- DEB: Drug-Eluting Bead
- DEBIRI: Drug-Eluting Bead Irinotecan
- EASL: European Association for the Study of the Liver
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
- ESMO: European Society for Medical Oncology
- FOLFIRI: Folinic acid, fluorouracil, Irinotecan
- FOLFOX: Leucovorin calcium (folinic acid), Fluorouracil, Oxaliplatin
- HA: Hepatic Artery
- IRE: Irreversible electroporation
- MR: Magnetic Resonance
- mRECIST: modified RECIST
- MWA: Microwave Ablation
- ORR: Overall Response Rate -
- OS: Overall Survival
- PD: Progressive Disease
- PES: Post Embolization Syndrome
- PET: Positron Emission Tomography
- PFS: Progression-Free Survival
- PR: Partial Response
- RFA: Radiofrequency Ablation
- SD: Stable Disease
- SE: Standard Error
- SPIO: Superparamagnetic iron oxide
- TACE: Transcatheter Arterial Chemo Embolisation
- TNM: Tumor-Nodes-Metastases
- US: UltraSonography
- WHO: World Health Organization
- XME: Χημειοεμβολισμός

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moor, Keith L. Color atlas of clinical embryology. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1997
2. Αγγελοπούλου Ρ. Εμβρυολογία Π.Χ. Πασχαλίδης Αθήνα 1993
3. Κατρίτση Ε, Παπαδόπουλου Ν: Σπλαγχνολογία, Ανατομική του ανθρώπου. Εκδ Λίτσας, Αθήνα 1993
4. W. KahleHL, W. Platzer Εγχειρίδιο ανατομικής του ανθρώπου με έγχρωμο άτλαντα, Εσωτερικά όργανα / Color atlas and text book of human anatomy: Ιατρκές Εκδόσεις Λίτσα / Georg Thieme Verlag, 1985.
5. N.S. Kemeny et al .Regional treatment of hepatic metastases and hepatocellular carcinoma Curr Probl Cancer, July/August 1989
6. S. Favelier, T. Germain, P.-Y. Genson, J.-P. Cercueil, A. Denys, D. Krausé, B. GuiuVa scularisation artérielle hépatique pratique en radiologie interventionnelle Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, Volume 96, Issue 2, June 2015, Pages 108-118
7. Stevens A, J lowe Human histology Gower med pub London 1997
8. P Soyer Segmental anatomy of the liver: utility of a nomenclature accepted worldwide. American Journal of Roentgenology 1993 161:3, 572-573
9. Pickren JW, Tsukada Y, Lane WW. Liver metastasis. In: Weiss L, Gilbert HA, eds. Analysis of Autopsy Data. Boston, Mass: GK Hall and Company;. 1982: 2-18
10. Nizze H, Hebecker R, Stropahl G, Putzke HP, Barten M, Käckenmeister A. Primary and secondary malignant liver tumors at autopsy, biopsy and cytology: frequency and problems of differential diagnosis Verh Dtsch Ges Pathol. 1995;79:137-43

11. Wagner JS, Atson MA, Van Heerden JA, et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer: a comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984;199:502- 508
12. Kasper HU, Drebber U, Dries V, Dienes HP. Liver metastases: incidence and histogenesis *Z Gastroenterol*. 2005 Oct;43(10):1149-57
13. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E. and Forman, D. (2011), Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61: 69–90.
14. . Alice S. Whittemore, Anna H. Wu-Williams, Marion Lee, Zheng Shu, Richard P. Gallagher, Jiao Deng-ao, Zhou Lun, Wang Xianghui, Chen Kun, Dexter Jung, Chong-Ze Teh, Ling Chengde, Xu Jing Yao, Ralph S. Paffenbarger, Brian E. Henderson; Diet, Physical Activity, and Colorectal Cancer Among Chinese in North America and China, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 82, Issue 11, 6 June 1990, Pages 915–926
15. Pohl M, Schmieg W. Therapeutic strategies in diseases of the digestive tract d 2015 and beyond targeted therapies in colon cancer today and tomorrow. *Dig Dis* 2016;34(5):574e9
16. Van Cutsem E, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386e422.
17. Labianca R, Dallavalle G, Pessi A, Zamparelli G. Sytemic therapy. In: Garden OJ, Geraghaty JG, Nagorney DM. *Liver Metastases: Biology, Diagnosis and Treatment*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1998:123-140
18. Siegel R, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):220e41
19. Dingemans KP, Roos E, van den Bergh Weerman MA, van de Pavert IV. Invasion of liver tissue by tumor cells and leukocytes: comparative ultrastructure. *J Natl Cancer Inst*. Mar 1978;60(3):583-98

20. Ridge, J. A., Bading, J. R., Gelbard, A. S., Benua, R. S. and Daly, J. M. (1987),
Perfusion of colorectal hepatic metastases. Relative distribution of flow from the
hepatic artery and portal vein. *Cancer*, 59: 1547–1553
21. Lynch JP, Hoops TC: The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol
Oncol Clin North Am* 2002; 16: 775-810.
22. van Cutsem EV, et al. *N Engl J Med* 2009;360:1408–1417.
23. Salem R, Thurston KG: Radioembolization with 90 yttrium microspheres : a
state-of -the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver
malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations. *J Vasc
Intervent Radiol*, 17: 12 51-1278, 2006
24. American Joint Committee on Cancer. Colon and Rectum. Amin MB, Edge S,
Greene F, Byrd DR, Brookland RK, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th
ed. New York, NY: Springer; 2016
25. Correias JM, Bridal L, Lesavre A et al. Ultrasound contrast agents: properties,
principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol* 2001;11:1316–1328
26. Blomley MJ, Albrecht T, Cosgrove DO, et al. Improved imaging of liver
metastases with stimulated acoustic emission in the late phase of enhancement
with the US contrast agent SH U 508A: early experience. *Radiology*.
1999;210:409-16.
27. Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, et al. Detection and characterization of
liver metastases. *Eur Radiol*. 2004;14(suppl 8):P25-P33.
28. Contrast-enhanced ultrasonography with intraarterial administration of sonovue
for guidance of transarterial chemoembolization: an initial experience.
Moschouris H, Malagari K, Kalokairinou M, Stamatiou K, Marinis A, Papadaki
MG. *Med Ultrason*. 2011 Dec;13(4):296-301.
29. EFSUMB Study Group. Guidelines for the use of cm in ulytrasound. *Ultraschall in
Med* 2004; 25: 249 – 256

30. Malagari K, Koskinas J, Brountzos E, Thanos L, Papathanasiou M, Dailiana T, et al. CT portography and post-lipiodol CT in the preinterventional work-up of primary and secondary liver tumors. A single center experience. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2901–8
31. Kulinna C, Helmberger T, Kessler M, Reiser M. Verbesserung der Diagnostik von Lebermetastasen mit der Multi-Detektor-CT. *Radiologe* 2001; 41: 16–23.
32. Schima W, Herbert A, Ssalamah B. Multidisciplinary symposium: colorectal cancer. Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? *Cancer Imaging* (2005) 5, S149–S155
33. Hussain SM et al. Can a single-shot black-blood T2-weighted spin-echo echo-planar imaging sequence with sensitivity encoding replace the respiratory-triggered turbo spin-echo sequence for the liver? An optimization and feasibility study. *J Magn Reson Imaging*. 2005 Mar;21(3):219-29.
34. Hiromitsu Onishi et al. Hepatic metastases: Detection with Multi-Detector Row CT, SPIO enhanced MR Imaging, and both techniques combined. *Radiology* 2006;239:131-138
35. Hiroshi Kondo et al. Preoperative Detection of Malignant Hepatic tumors: Comparison of combined methods of MR Imaging with combined methods of CT. *AJR* 2000; 174: 947-954
36. Hwang J, Kim SH, Kim YS, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI versus multiphase multidetector row computed tomography for evaluating the viable tumor of hepatocellular carcinomas treated with image-guided tumor therapy. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32:629-38
37. Choi J. Imaging of Hepatic Metastases. *Cancer Control* January 2006, Vol. 13, No.1
38. Kinkel et al. *Radiology* 2002;224:748-856

39. Choi DJ, Kwak JM, Kim J, Woo SU, Kim SH. Preoperative chest computerized tomography in patients with locally advanced mid or lower rectal cancer: its role in staging and impact on treatment strategy. *J Surg Oncol* 2010; 102: 588-592
40. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257: 674-684
41. Mattar RE, Al-Alem F, Simoneau E, Hassanain M. Preoperative selection of patients with colorectal cancer liver metastasis for hepatic resection. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 567-581
42. Choti and Bulkley, Management of Hepatic Metastases Liver Transplantation and Surgery, Vol 5, No 1 (January), 1999: pp 65-80
43. Pichlmayr, Weimann, Tusch et al. Liver Transplantation for Malignant Tumors *The Oncologist* 1997;2:164-170
44. The Meta-Analysis Group in Cancer. Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in Patients with Advanced Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. *J ClinOncol.* 2004 Sep 15; 22(18):3766-75
45. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, Brunetti IM, Ferraldeschi R, Naso G, Filipponi F, Pietrabissa A, Goletti O, Baldi G, Fornaro L, Andreuccetti M, Falcone A. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *AnnSurg* 2009; 249: 420-425
46. Karapetis CS, et al K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008 Oct 23; 359:1757-65
47. Ruers, R.P. Bleichrodt Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results/ *European Journal of Cancer* 38 (2002) 1023–1033

48. Boige V, Malka D, Elias D, Castaing M, De Baere T, Goere D, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1)
49. SAIED, A., KATZ, S., ESPAT, N.. Regional hepatic therapies: an important component in the management of colorectal cancer liver metastases. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, North America, 2, jan. 2013.
50. Nielsen K, van Tilborg AA, Meijerink MR, Macintosh MO, Zonderhuis BM, de Lange ES, et al. Incidence and treatment of local site recurrences following RFA of colorectal liver metastases. *World J Surg* 2013;37(6):1340e7
51. Wang X, Sofocleous CT, Erinjeri JP, Petre EN, Gonen M, Do KG, et al. Margin size is an independent predictor of local tumor progression after ablation of colon cancer liver metastases. *Cardiovasc Interv Radiol* 2013;36(1):166e75.
52. Denys AL, De Baere T, Kuoch V, Dupas B, Chevallier P, Madoff DC, et al. Radio-frequency tissue ablation of the liver: in vivo and ex vivo experiments with four different systems. *Eur Radiol* 2003;13(10):2346e52.
53. Elias D, Baton O, Sideris L, Matsuhisa T, Pocard M, Lasser P. Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Ann Surg Oncol* 2004;11(5):500e5.
54. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239(6): 818e25.
55. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg* 2008;12(11):1967e72.

56. Hammill CW, Billingsley KG, Cassera MA, Wolf RF, Ujiki MB, Hansen PD. Outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of technically resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18(7):1947e54.
57. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012;23(10):2619e26.
58. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, Kettner E, Hildebrandt B, Dudeck O, Pech M, Amthauer H, Ricke J. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 1066-1073
59. Kruskal JB, Hlatky L, Hahnfeldt P, et al: In vivo and in vitro analysis of the effectiveness of doxorubicin combined with temporary arterial occlusion in liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 4:741-747, 1993
60. Gee M. Soulen M. Chemoembolization of hepatic metastases Techniques in Vascular and Interventional Radiology, Vol 5, No 3 (September), 2002: pp 132-140
61. Schmaltz C, Hardenbergh PH, Wells A, et al: Regulation of proliferation survival decisions during tumor cell hypoxia. *Mol Cell Bio* 18:2845-2854, 1998
62. Kim W, Clark TW, Baum RA, et al.: Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 12:965-968, 2001
63. Leung DA, Goin JE, Sickles C, et al.: Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 12:321-326, 2001
64. Gates et al Chemoembolization of hepatic neoplasms. *Radiographics*, 1999

65. Ji SK, Cho YK, Ahn YS, et al. Multivariate analysis of the predictors of survival for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: focusing on superselective chemoembolization. *Korean J Radiol* 2008;9:534-540
66. Sanz-Altamira PM et al *Dis Colon Rectum* 1997][Basile A, Carrafiello G, Ierardi AM, Tsetis D, Brountzos E. Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. *CardiovascInterventRadiol*. 2012;35:765-774
67. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *CardiovascInterventRadiol* 2007; 30(1): 6-25.
68. Shin SW. The current practice of transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol*. 2009;10:425-34.
69. Flowerdew A D, Richards H K, Taylor I. Temporary blood flow stasis with degradable starch microspheres (DSM) for liver metastases in a rat model. *Gut*. 1987; 28: 1201–1207
70. Raoul JL , Sangro B , Forner A , Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *CancerTreatRev* 2011; 37(3): 212 -20.
71. Rand T, Loewe C, Schoder M, Schmook MT, Peck-Radosavljevic M, Kettenbach J, et al. Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol, and cyanoacrylate. *CardiovascInterventRadiol* 2005; 28: 313–8
72. Kim YJ, Lee HG, Park JM, et al. Polyvinyl alcohol embolization adjuvant to oily chemoembolization in advanced hepatocellular carcinoma with arterioportal shunts. *Korean J Radiol*. 2007 Jul-Aug;8(4):311-9.

73. Gonzalez MV, Tang Y, Phillips GJ, et al. Doxorubicin eluting beads-2: methods for evaluating drug elution and in-vitro:in-vivo correlation. *J Mater Sci Mater Med.* 2008;19:767-775
74. Malagari K. Drug-eluting particles in the treatment of HCC: chemoembolization with doxorubicin loaded DC Bead. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008 ;8:1643-1650
75. Blümmel J., Reinhardt S., Schäfer M., Gilbert C., Sun L., Ren J. Drug-eluting beads in the treatment of hepatocellular carcinoma and colorectal cancer metastases to the liver. *European Oncology & Haematology.* 2012; 3: 162-166
76. Lencioni, Riccardo et al. Transarterial Treatment of Colorectal Cancer Liver Metastases with Irinotecan-Loaded Drug-Eluting Beads: Technical Recommendations *Journal of Vascular and Interventional Radiology* , Volume 25 , Issue 3 , 365 – 369
77. Fiorentini G, Aliberti C, Mulazzani L, Coschiera P, Catalano V, Rossi D, Giordani P, Ricci S: Chemoembolization in colorectal liver metastases: The rebirth. *Anticancer Res* 34(2): 575-584, 2014.
78. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 1979:48.
79. Yaghmai V, Miller FH, Rezaei P, Benson AB 3rd, Salem R. Response to treatment series: part 2, tumor response assessment—using new and conventional criteria. *AJR* 2011;197:18-27
80. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol* 2001;74:983–6 47. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol* 2001;74:983–6
81. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30:52-60.

82. Therasse P, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205 -216
83. Sanz-Altamira PM, Spence LD, Huberman MS, et al.: Selective chemoembolization in the management of hepatic metastases in refractory colorectal carcinoma: a phase II trial. Dis Colon Rectum 40:770-775, 1997
84. Vogl et al Colorectal liver metastases : Regional chemotherapy via transarterial chemoembolization and hepatic chemoperfusion : an update Eur Radiol 2007 :1025-1034 2007
85. Tellez C, Benson A and Lyster M: Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. Cancer 82: 1250-1259, 1998
86. Hunt T, Flowerdew A, Birch S, Williams J, Mullee M and Taylor I: Prospective randomized controlled trial of hepatic arterial embolization or infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and degradable starch microspheres for colorectal liver metastases. Br J Surg 77(7): 779-782, 1990
87. Bavisotto L, Patel N, Althaus S, Coldwell DM, Nghiem HV, Thompson T, Storer B and Thomas CR Jr.: Hepatic transcatheter arterial chemoembolization alternating with systemic protracted continuous infusion 5-fluorouracil for gastrointestinal malignancies metastatic to liver: A phase II trial of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC 1104). Clin Cancer Res 5(1): 95-109, 1999.
88. Salman HS, Cynamon J, Jagust M, Bakal C, Rozenblit A, Kaleya R, Negassa A and Wadler S: Randomized phase II trial of embolization therapy versus chemoembolization therapy in previously treated patients with colorectal carcinoma metastatic to the liver. Clin Colorectal Cancer 2(3): 173-179, 2002.
89. Hong K, McBride J, Georgiades C, Reyes DK, Herman JM, Kamel IR and Geschwind JF: Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic

- adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 20(3): 360-367, 2009.
90. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, Eichler K, Hammerstingl R and Zangos S: Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 250(1): 281-289, 2009.
 91. Hong K, McBride J, Georgiades C, Reyes DK, Herman JM, Kamel IR and Geschwind JF: Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 20(3): 360-367, 2009
 92. Albert M, Kiefer M, Sun W, Haller D, Fraker DL, Tuite CM, Stavropoulos SW, Mondschein JI and Soulen MC: Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer* 117(2): 343-352, 2011.
 93. Nishiofuku H, Tanaka T, Matsuoka M, Otsuji T, Anai H, Sueyoshi S, Inaba Y, Koyama F, Sho M, Nakajima Y and Kichikawa K: Transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin powder mixed with degradable starch microspheres for colorectal liver metastases after FOLFOX failure: Results of a phase I/II study. *J Vasc Interv Radiol* 24(1): 56-65, 2013.
 94. Martin RC 2nd, Scoggins CR, Tomalty D, et al. Irinotecan drug-eluting beads in the treatment of chemo-naïve unresectable colorectal liver metastasis with concomitant systemic fluorouracil and oxaliplatin: results of pharmacokinetics and phase I trial. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(8):1531–8.
 95. Martinc RC 2nd, Scoggins CR, Schreeder M, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer.* 2015;121(20):3649–58.
 96. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic

- metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1387–95.
97. Akinwande OK, Philips P, Duras P, Pluntke S, Scoggins C, Marin RC. Small versus large-sized drug-eluting beads (DEBIRI) for the treatment of hepatic colorectal metastases: a propensity score matching analysis. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2015;38(2):361–71.
98. Martin RC, Joshi J, Robbins K, et al. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(1):192–8.
99. Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC 2nd, Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting (irinotecan) bead (DEBIRI) therapy in irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases. *World J Surg.* 2016;40(5):1178–90.
100. Fiorentini G, Aliberti C, Sarti D, et al. Locoregional therapy and systemic cetuximab to treat colorectal liver metastases. *World J Gastrointest Oncol.* 2015;7(6):47–54.
101. Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC 2nd, Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting (irinotecan) bead (DEBIRI) therapy in irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases. *World J Surg.* 2016;40(5):1178–90.
102. Akinwande O, Scoggins C, Martin RC. Early experience with 70–150 μ m irinotecan drug-eluting beads (M1-DEBIRI) for the treatment of unresectable hepatic colorectal metastases. *Anticancer Res.* 2016;36(7):3413–8.
103. Narayanan G, Barbary K, Suthar R, Guerrero G, Arora G. Transarterial chemoembolization using DEBIRI for treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2013;33(5):2077–83.

104. Aliberti C, Fiorentini G, Muzzio PC, et al. Trans-arterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the liver adopting DC Bead, drug-eluting bead loaded with irinotecan: results of a phase II clinical study. *Anticancer Res.* 2011;31(12):4581–7.
105. Scevola, G., Loreni, G., Rastelli, M. et al. Third-line treatment of colorectal liver metastases using DEBIRI chemoembolization *Med Oncol* (2017) 34: 37
106. Young, S., D’Souza, D., Flanagan, S. et al. Review of the Clinical Evidence for the Use of DEBIRI in the Treatment of Colorectal Metastatic Disease *Cardiovasc Intervent Radiol* (2017) 40: 496.
107. Βεργαδής Χ. Χημειοεμβολισμός των ηπατικών μεταστάσεων. (μη δημοσιευμένη Διπλωματική εργασία) ΠΜΣ Επεμβατική Ακτινολογία της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ. Αθήνα 2008
108. Huppert, P., Wenzel, T. & Wietholtz, H. Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) of Colorectal Cancer Liver Metastases by Irinotecan-Eluting Microspheres in a Salvage Patient Population. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2014) 37: 154.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Α.ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο : Χρυσοβαλάντης Βεργαδής
Όνομα Πατρός: : Ιωάννης
Ημερομηνία Γεννήσεως: : 27 Ιανουαρίου 1975
Τόπος Γεννήσεως: : Ηράκλειο Κρήτης
Υπηκοότητα: : Ελληνική
Οικ. Κατάσταση: : Έγγαμος με τρία παιδιά
Διεύθυνση κατοικίας : Οδός Πεντηκοστή όγδοη 6^Α , Αρτέμιδα 19016
Διεύθυνση εργασίας : Αγίου Θωμά 17 Γουδή, Αθήνα
Τηλέφωνο : 2132061273
Ηλεκτρονικό Ταχυδρομείο : valvergadis@yahoo.gr

Β.ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Εγκύκλιες απουδές

1992 Αποφοίτηση από το Γενικό Λύκειο Τυμπακίου Κρήτης

Προπτυχιακή εκπαίδευση

1998 Πτυχίο Τμήματος Ραδιολογίας Ακτινολογίας της σχολής Επαγγελματιών Υγείας Πρόνοιας του ΤΕΙ Αθήνας. “Λίαν καλώς” (8.2)

2004 Πτυχίο ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΙΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ “Λίαν καλώς” (7.62)

2004 Άδεια άσκησης ιατρικού Επαγγέλματος . Νομαρχία Αθηνών

Μεταπτυχιακή εκπαίδευση

2006 Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης Π.Μ.Σ. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ της ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ (Υποτροφία για το ακαδημαϊκό έτος 2004-2005)

2004 -2009 Ειδικότητα στην ακτινοδιαγνωστική. Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ, Β' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ Διευθυντές καθηγητές: Δ. Κελέκης, Α. Γουλιάμος, Ν Κελέκης

2010 Τίτλος ιατρικής ειδικότητας Ακτινοδιαγνωστικής (Νομαρχία Αθηνών)

Γ. ΘΕΣΕΙΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2012- σήμερα Επιμελητής Β' ΕΣΥ Ακτινοδιαγνωστικής στο Ακτινολογικό Τμήμα (παρούσα ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ». Μονάδα Επεμβατικής Ακτινολογίας θέση)

20011-2012 Ιατρός Ακτινοδιαγνώστης Ακτινολογικό Τμήμα ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ» (ανάθεση καθηκόντων)

2/2010-8/2010 Honorary Clinical Fellow, (Interventional Radiology Dpt, ROYAL LONDON HOSPITAL, BARTS AND THE LONDON, NHS TRUST , UK)

Ειδικότητα στην ακτινοδιαγνωστική. Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ, Β΄
2004 -2009 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
Διευθυντές καθηγητές: Δ. Κελέκης, Α. Γουλιάμος, Ν Κελέκης

2001-2004 Μόνιμος υπάλληλος κλάδου ΤΕ Ραδιολογίας Ακτινολογίας
Ακτινολογικό Τμήμα ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ».

Δ.ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Θέμα: «Διακαθετηριακή θεραπεία μεταστατικού καρκίνου ήπατος με σφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά». Υπό την επίβλεψη της αναπληρώτριας Καθηγήτριας κ Αικ. Μαλαγάρη. Η διατριβή βρίσκεται στη φάση της παρουσίασης.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (14)

1. Dimitrios T. Trafalis; Constantinos E. Alifieris; Anastasios Kalantzis; Kosmas E. Verigos; Chrysovalantis Vergadis; Sébastien Sauvage **Evidence for Efficacy of Treatment With the Anti-PD-1 Mab Nivolumab in Radiation and Multichemorefractory Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma** Journal of Immunotherapy. 41(6):300–305, JUL 2018
2. Vergadis Chrysovalantis, Schizas Dimitrios **Is Accurate N – Staging for Gastric Cancer Possible?** Front. Surg., (5), 41 , May 2018

3. S. Grozinsky-Glasberg, G. Kaltsas, M. Kaltsatou, N. Lev-Cohain, A. Klimov, **Ch. Vergadis**, I. Uri, A. I. Bloom, D. J. Gross **Hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumors: lessons from clinical practice.** Endocrine (2018)
4. Krystallenia Alexandraki, Simona Grozinsky-Glasberg, Maria Kaltsatou, Georgios Kyriakopoulos, Chrysovalantis Vergadis, Paris Pappas, Vasiliki Mavroeidi, Marina Tsoli, Georgios Nikolopoulos, Anna Angelousi, Akrivi Kostopoulou, Theodosia Choreftaki, Dimitra Rondogianni, Johanna Kassiani Delladetsima, Gregory Kaltsas, **Clinical features of 'dedifferentiation' in advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms: the experience of two centers of excellence.** Endocrine Abstracts (2018)
5. S Marinaki, E Kapsia, K Kolovou, C Skalioti, **C Vergadis**, J Boletis **Safety, histologic findings and clinical impact of kidney biopsies in obese patients** Nephrology Dialysis Transplantation 32(suppl_3):iii502-iii502 · May 2017
6. MG Vailas, D Moris, S Orfanos, **C Vergadis**, E Picoulis **Never underestimate a dermal lesion: Reflections on a rare tumor.** Minerva chirurgica 71(5) · September 2016
7. A. Papalampros, M G. Vailas, E. Felekouras, S. Orfanos, **C. Vergadis**, D. Schizas, T. Liakakos, J. Griniatsos **Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: An emerging paradigm? Literature review apropos of the first case in Greece.** Hellenic Journal of Surgery 88(3):186-192 · May 2016
8. Michail G. Vailas, Demetrios Moris , Stamatios Orfanos , **Chrysovalantis Vergadis**, AlexandrosPapalampros **Seatbelt sign in a case of blunt abdominal trauma; what lies beneath it?** BMC Surgery (2015) 15:121
9. Nikolaos Patelis, Andreas Koutsoumpelis, Konstantinos Papoutsis, George Kouvelos, **Chrysovalantis Vergadis**, , Anastasios Mourikis, Sotiris E. Georgopoulos **Iatrogenic Injury of Profunda Femoris Artery Branches after Intertrochanteric**

Hip Screw Fixation for Intertrochanteric Femoral Fracture: A Case Report and Literature Review Case Reports in Vascular Medicine Volume 2014 (2014), Article ID 694235

10. Alexios Kelekis, Dimitrios K. Filippiadis, **Chrysovalantis Vergadis**, Maria Tsitskari, Nikolaos Nasis, Aikaterini Malagari, Nikolaos Kelekis. **Comparative Prospective Study of Load Distribution Projection Among Patients with Vertebral Fractures Treated with Percutaneous Vertebroplasty and a Control Group of Healthy Volunteers.** CardioVascular and Interventional Radiology 37(1) April 2013
11. E. D. Spartalis, T. Karatzas, P. Charalampoudis, **Ch. Vergadis**, Dimitrios Dimitroulis **Neglected Papillary Thyroid Carcinoma Seven Years after Initial Diagnosis.** Case Reports in Oncological Medicine 2013(12):148973 · January 2013
12. Petros Charalampoudis, Dimitrios Dimitroulis, Eleftherios Spartalis, **Chrysovalantis Vergadis**, Anastasios Stofas, Theodore Karatzas **Giant pancreatic incidentaloma: Report of a case and literature review.** International Journal of Surgery Case Reports 3(8):362-5 · April 2012
13. Kelekis A., Filippiadis D., **Vergadis Ch.**, Tsitskari M., Brountzos E., Kelekis N. **Percutaneous vertebroplasty and baropodometry: comparative prospective study of load distribution variation between osteoporotic patients and normal population** Journal of Vascular and Interventional Radiology 23(3):S77 · March 2012
14. Spyridopoulos N Themistoklis, Vergadis Chrysovalantis, Argentos Stylianos, Kelekis Nikolaos, Alexopoulou Efthymia. **CT Diagnosis of an Abortion-Related Retroperitoneal Space Abscess** October 2011 Journal of Clinical Medicine Research 3(5):268-9. October 2011

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (2)

1. X.I. Κοντοπούλου, X.Σ Μπαλτάς, Α.Π. Μπαλανίκα, X. Βεργαδής, Γ. Ράλλης, Ν.Γ. Δανιάς. «**Η συμβολή των υπερήχων στην κλινικά αμφίβολη οξεία σκωληκοειδίτιδα**» ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Τόμος 28 (406-409) Σεπ2005
2. **X. Βεργαδής. Καρκίνος καρδιοοισοφαγικής συμβολής. Νέα κλινική οντότητα; Προεγχειρητική απεικονιστική σταδιοποίηση.** Hellenic Surgical Oncology ,– Vol 6 - Number3 – (113-114)Sept-Dec 2015

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (25)

1. Post biopsy hemorrhage of transplanted Kidney treated by superselective segmental artery embolization
Pappas Paris, Vergadis Chrysovalantis, Spathi Eleni, Leonardou Polytimi
GEST 2016, N. York, USA, 5-8 May 2016
2. “Toxic Megacolon” due to mesenteric ischaemia: Embolization of an arteriovenous fistula of the inferior Mesenteric Artery
Pappas Paris, Vergadis Chrysovalantis, Spathi Eleni, Leonardou Polytimi
GEST 2016, N. York, USA, 5-8 May 2016
3. Percutaneous management of post operative stenosis of the biliojejunal anastomosis in hepatic or pancreatic cancer patients P.Pappas, P.Leonardou, **Ch.Vergadis**
9th ILCA Annual Conference, 4-6 September 2015, Paris France
4. Cholangiocarcinoma: New therapeutic procedures and the role of percutaneous biliary Drainage. Point of view of an Interventional radiologist
P.Pappas, P.Leonardou, **Ch.Vergadis**, G.Sotiropoulos, E.Felekouras
9th ILCA Annual Conference, 4-6 September 2015, Paris France

5. Renal arteries angioplasty in resistant hypertension and/or renal malfunction
Leonardou P., **Vergadis C.**, Spathi E., Pappas P.
ECR 2013, March 7-11 2013, Vienna Austria

6. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in transplant renal artery stenosis
Vergadis C., Leonardou P., Spathi E., Pappas P.
ECR 2013, March 7-11 2013, Vienna Austria

7. D. Filippiadis, V. Vergadis; A. Mazioti, O. Papakonstantinou, N. Kelekis, A. Kelekis.
Effect of Percutaneous Vertebroplasty on Equilibrium: Comparative Prospective
Study Among Patients with Vertebral Fractures and a Control Group of Healthy
Volunteers. RSNA, Chicago, 2011.

8. Kelekis, A. Filippiadis, D. Vergadis, C., Papakonstantinou, O., Brountzos, E.,
Kelekis, N. Comparative Prospective Study upon Load Distribution Variation among
Patients with Vertebral Fractures Treated with Percutaneous Vertebroplasty and a
Control Group of Healthy Volunteers. ASNR. New York, April 21-26, 2012.

9. M. Tsitskari, A.D. Kelekis, D.K. Filippiadis, C. Vergadis, A. Mazioti- Filippiadis, E.
Brountzos , N.L. Kelekis. Comparative prospective study upon load distribution
variation among patients with vertebral fractures treated with percutaneous
vertebroplasty and a control group of healthy volunteers. CIRSE 2011, ANNUAL
MEETING September 2011

10. T. N. Spyridopoulos, E. Alexopoulou, C. Vergadis, M. Mademli, S. Argentos, E.
Brountzos. Identifying significant risk factors for renal artery stenosis among patients
with peripheral arterial disease: Results from a 2-year single-center study
EUROPEAN CONGRESS OF RADIOLOGY 2010 Vienna Austria, March 2010

11. N. Ptohis, E. Brountzos, C. Vergadis, E. Alexopoulou, A. Kelekis, N. L. Kelekis.
Percutaneous removal and replacement of occluded plastic biliary endoprotheses in
the management of malignant biliary obstruction. EUROPEAN CONGRESS OF
RADIOLOGY 2010 Vienna Austria, March 2010

12. D. K. Filippiadis, A. D. Kelekis, T. N. Spyridopoulos, C. Vergadis, E. Brountzos, N.
L. Kelekis. Effect of percutaneous vertebroplasty upon changes in load distribution
during standing and walking situations: Clinical experience and preliminary results.
EUROPEAN CONGRESS OF RADIOLOGY 2010 Vienna Austria, March 2010

13. Brountzos E, Nikolaou V, Mailli L, Vergadis C, Ptohis N, Kelekis N. Brachial artery occlusion as the only manifestation of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in a young female smoker. CIRSE 2009, Lisbon, Portugal, September 19-23, 2009
14. Vergadis C, Brountzos E, Tsirigotis P, Nikolaou V, Ptohis N, Dervenoulas J, Gouliamos A. Subacute portal and superior mesenteric vein thrombosis: treatment with percutaneous transhepatic portal vein thrombolysis and TIPS - a case report. CIRSE 2008, ANNUAL MEETING AND POSTGRADUATE COURSE INNOVATION EDUCATION INTERVENTION Copenhagen- Denmark, September 13-17, 2008
15. K. Malagari, M. Pomoni, E. Emmanouil, E. Alexopoulou, V. Vergadis, D. Antonopoulos, A. Kelekis, E. Martzoukos, A. Gouliamos, D. Kelekis Long term results of doxorubicin loaded DC bead in the treatment of HCC survival, recurrence free interval and quality of life CIRSE 2008, ANNUAL MEETING AND POSTGRADUATE COURSE INNOVATION EDUCATION INTERVENTION Copenhagen- Denmark, September 13-17, 2008
16. Spyridopoulos TN, Vergadis V, Balanika A, Argentos S, Gouliamos A, Brountzos E. Prevalence and risk factors of incidental renal artery stenosis among patients with peripheral arterial disease. CIRSE 2008, ANNUAL MEETING AND POSTGRADUATE COURSE INNOVATION EDUCATION INTERVENTION Copenhagen- Denmark, September 13-17, 2008
17. Malagari K., Emmanouil E., Vergadis V., Letsou D., Antonopoulos D., Alexopoulou E., Chatzimichail K., Gouliamos A., Kelekis D. Long term results of transcatheter chemoembolisation (TACE) with doxorubicin loaded DC Bead in the treatment of HCC not eligible to curative treatments ECR 2008 Vienna Austria
18. K. Malagari¹, V. Vergadis¹, E. Emmanouil¹, E. Gallardo², S. Ryan², E. Alexopoulou¹, B. Hall², A. Gouliamos¹, D. Kelekis Transarterial chemoembolisation of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open label study of 62 patients ESGAR 2007. 18th annual meeting of the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, June 12-15, Lisbon, Portugal.

19. Mademli M, Ptohis N, Balanika A, Vergadis C, Nikolaou V, Gouliamos A, Brountzos E. Interventional treatment of benign ureteral strictures. CIRSE 2007, ANNUAL MEETING AND POSTGRADUATE COURSE OF THE CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGICAL SOCIETY OF EUROPE Athens, Greece, September 8-12, 2007
20. K. Malagari¹ , V. Vergadis¹ , T. Spiridopoulos¹ , E. Alexopoulou¹ , K. Chatzimichael¹ , E. Gallard² , S. Ryan² , B. Hall² , A. Sissopoulos¹ , A. Gouliamos¹ , D. Kelekis¹ Transarterial chemoembolisation of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) with drug-eluting beads (DEB): Results of an open-label study ECR 2007 Vienna Austria
21. E. Alexopoulou, K. Chatzimichail, T. Spyridopoulos, G. Economou, D. Letsou, V. Vergadis, D. Antonopoulos, D. A. Kelekis, A. Gouliamos; Hepatocellular carcinoma chemoembolization with dendritic cell beads in 42 patients. CIRSE 2006, ANNUAL MEETING AND POSTGRADUATE COURSE OF THE CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGICAL SOCIETY OF EUROPE Rome – Italy, September 9-13, 2006
22. ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ AIDS . ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ . Κοντοπούλου Χ. Σπύρου Κ. Οικονομόπουλος Ν. Μπαλανίκα Α. Ματζούκος Ε. Βεργαδής Χ. Αργέντος Σ. Γουλιάμος Α. 2^ο ΚΥΠΡΟ-ΕΛΛΑΔΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ 2006 ΛΕΥΚΩΣΙΑ ΚΥΠΡΟΣ
23. A. D. Kelekis¹, C. Vergadis¹, J. Martin², N. Tasiopoulos³, K. Mystakidou⁴, E. Katsouda⁴, F. Stripeli⁵, K. Malagari¹, N. Nassis¹, A. Gouliamos CIRSE 2006, ANNUAL MEETING AND POSTGRADUATE COURSE OF THE CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGICAL SOCIETY OF EUROPE Rome – Italy, September 9-13, 2006
24. Kelekis AD, Filippiadis D, Kelekis AL, Nikita A, Vergadis C, Brountzos EN, Gouliamos A . Percutaneous discectomy. Clinical experience and results. CIRSE 2006, ANNUAL MEETING AND POSTGRADUATE COURSE OF THE CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGICAL SOCIETY OF EUROPE Rome – Italy, September 9-13, 2006

25. K.S. Malagari, K. Chatzimichail, E. Alexopoulou, G. Economou, D. Letsou, V. Vergadis, D. Loggitsi, D. Kelekis, A. Gouliamos Hepatocellular carcinoma chemoembolization with DC Beads ESGAR 2006

ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ (2)

1. Χρυσοβαλάντης Ι. Βεργαδής
Κεφάλαιο: Απεικονιστική διερεύνηση του οξέος κοιλιακού άλγους
Στο βιβλίο: ΟΞΥ ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΛΓΟΣ -ΚΛΙΝΙΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ
Μάιος 2018 Εκδότης: ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ
2. Κατερίνα Μαλαγάρη, Χρυσοβαλάντης Βεργαδής, Εμμανουήλ Εμμανουήλ
Κεφάλαιο: Απεικόνιση (US, CT, MRI αγγειογραφία) επινεφριδίων
Στο βιβλίο: Εντατική Εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία (10ος κύκλος - επινεφρίδια)
Οκτώβριος 2008 Εκδότης <ΕΕΕ>

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (22)

1. Η συμβολή της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής και του διαχωριστικού ανευρύσματος αορτής»
7ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΦΟΙΤΗΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ
Λάρισα 27-29/4/2001
2. Μετεγχειρητικές ενδοπνευμονικές συλλογές: Άμεση διαδερμική υπό αξονικό τομογράφο αντιμετώπιση» 7ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΦΟΙΤΗΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ. Λάρισα 27-29/4/2001.
3. Νεοπλασίες ήπατος: Απεικόνιση με τριφασική ελικοειδή αξονική τομογραφία»» 7ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΦΟΙΤΗΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ. Λάρισα 27-29/4/2001
4. Τα τεχνικά σφάλματα (artifacts) στην υπολογιστική τομογραφία»

10ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΦΟΙΤΗΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Θεσ/νίκη 14-16/5/2004

5. Αιμορραγία επινεφριδίου: έλεγχος με υπολογιστική τομογραφία»

10ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΦΟΙΤΗΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Θεσ/νίκη 14-16/5/2004

6. Η τμηματική ανατομία του ήπατος και η απεικόνιση με υπερηχοτομογραφία και υπολογιστική τομογραφία»

10ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΦΟΙΤΗΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Θεσ/νίκη 14-16/5/2004

7. Η συμβολή της υ/στομογραφίας στη διάγνωση παθήσεων των κάτω ακρών » 10ο ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΦΟΙΤΗΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ Θεσ/νίκη 14-16/5/2004

8. Μέτρηση των συνηθειών στάσης , βάδισης και της τοποθέτησης του σώματος σε ασθενείς μετά από διαδερμική σπονδυλοπλαστική και συσχέτιση με τις αλλαγές στην κλίμακα του πόνου»

15ο ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ Αθήνα 13-15/11/2005

9. CT εκτίμηση οξείας χολοκυστίτιδας. Ευρήματα και χρησιμότητα στη διάγνωση
XV ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΘΗΝΑ 13/12/2006-16-12/2006
XV ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΘΗΝΑ 13/12/2006-16-12/2006

10. 1. Α. Μπαλανίκα, Θ. Σπυριδόπουλος, Χ. Βεργαδής, Μ. Πεκτασίδη, Ο.

Παπακωνσταντίνου και συν. "Όγκομετρική οστική πυκνότητα και οστική αντοχή σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη και ανδρογονικό αποκλεισμό: έλεγχος στην κνήμη με τη μέθοδο της Περιφερικής Υπολογιστικής Τομογραφίας (pQCT)". 16ο Διαπανεπιστημιακό Ακτινολογικό Συνέδριο. Αλεξανδρούπολη, 21-23 Σεπτεμβρίου 2006.

11. Σπυριδόπουλος Θ. , Μαδεμλή Μ., Μπαλανίκα Α., Βεργαδής Χ., Αργέντος Σ., Μαυραγάνης Δ., Οικονομούλας Γ. Καμποσιώρας Κ., Κελέκης Ν. Δύσπνοια και

θωρακικό άλγος ως αρχικές εκδηλώσεις πνευμονικού χοριοκαρκινώματος .

Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού

1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογικής Απεικόνισης (Αθήνα, 2-4/10/2009)

12. Τσιτσκάκη Μ., Κελέκης Α., Βελονάκης Γ., Φιλιπιάδης Δ.Κ., Βεργαδής Χ., Μπρούντζος Η., Κελέκης Ν. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΠΟΥ ΥΠΕΒΛΗΘΗΣΑΝ ΣΕ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ 20ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, Νοέμβριος 2011. (ΕΠΑΙΝΟΣ Καλύτερης Διακεκριμένης προφορικής)

13. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΥΤΟΜΑΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΑΝΩΤΕΡΟΥ Ή ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΜΕ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟ ΥΠΕΡΕΚΚΛΕΚΤΙΚΟ ΚΑΘΕΤΗΡΙΑΣΜΟ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟ.

ΒΕΡΓΑΔΗΣ Χ., ΤΣΑΜΗΣ Α., ΦΟΝΤΑΡΑ Σ., ΠΑΠΠΑΣ Π.,

18ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο Αθήνα 12-14 Οκτωβρίου 2012

14. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΝΩΣΗ Ή ΡΗΞΗ ΥΠΟΚΛΕΙΔΙΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΣ.

ΤΣΑΜΗΣ Α., ΒΕΡΓΑΔΗΣ Χ., ΦΟΝΤΑΡΑ Σ., ΠΑΠΠΑΣ Π.,

18ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο Αθήνα 12-14 Οκτωβρίου 2012

15. Η ΧΡΗΣΗ ΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ ΕΝΔΟΠΡΟΘΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΔΙΑΝΟΙΞΗ ΣΤΕΝΩΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΟΔΟ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΗΣ ΑΡΤΗΡΙΟΦΛΕΒΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΣΕ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ.

ΒΕΡΓΑΔΗΣ Χ., ΓΕΡΑΣΙΜΟΥ Σ., ΤΣΑΜΗΣ Α., ΠΑΠΠΑΣ Π.,

18ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο Αθήνα 12-14 Οκτωβρίου 2012

16. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΔΙΑΥΛΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΤΕΝΤ ΣΕ ΣΤΕΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΜΕΝΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Τσάμης Α., Βεργαδής Χ., Παππάς Π.

18ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο Αθήνα 12-14 Οκτωβρίου 2012

17. ΙΑΤΡΙΚΗ ΘΩΡΑΚΟΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕ ΤΟ ΗΜΙΑΚΑΠΤΟ ΘΩΡΑΚΟΣΚΟΠΙΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ Τόμος Περικλής , Καμπόλης Χρήστος , Στρατηγοπούλου Παναγιώτα , **Βεργαδής Χρυσοβαλάντης** , Κουράκης Γρηγόριος 22^ο Πανελλήνιο πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 5-7 Δεκ. 2013

**18. ANTIMETΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΒΙΟΨΙΑ
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΜΕΝΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΜΕ ΥΠΕΡΕΚΛΕΚΤΙΚΟ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟ
ΕΜΒΟΛΙΣΜΟ**

Βεργαδής Χ. Κόκκαλη Κ. Σπηλιόπουλος Ι. Καρβέλης Α. Βλάχου Χ. Παππάς Π.

«Λαϊκό» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών . Ακτινολογικό τμήμα

7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επεμβατικής ακτινολογίας, Αθήνα, 15-17 Μαΐου 2015

**19. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ANTIMETΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΣΤΕΝΩΣΕΩΝ ΤΗΣ
ΧΟΛΟΠΕΠΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ
ΗΠΑΤΟΣ Ή ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ**

Βεργαδής Χ. Κόκκαλη Κ. Βέρρας Σ. Χρόνης Χ. Μυριλάκου Α. Παππάς Π.

7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επεμβατικής ακτινολογίας, Αθήνα, 15-17 Μαΐου 2015

**20. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΤΗΣ ΠΟΛΥΤΟΜΙΚΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ
128 ΤΟΜΩΝ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ. Σ.- Α.Καραναστιάση Α. Καρβέλης, Π.Ζώτος, ,
**Χ.Βεργαδής, Κ. Ρεβένας, Α. Ζορμπαλά 20ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο 4
- 6 Νοεμβρίου 2016** Αθήνα**

21. Παπαλάμπρος Α. Βαΐλας Μ. Ορφανός Σ. Βεργαδής Χ. Φελέκουρας Ε. Σχίζας Δ.
Λιακάκος Θ. Γκρινιάτσος Ι. ASSOCIATING LIVER PARTITION AND PORTAL
VEIN LIGATION FOR STAGED HEPATECTOMY. ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ
ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ? ΠΡΩΤΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ
30ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 9-12
Νοεμβρίου 2016 Θεσσαλονίκη (ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΑ
ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ)

**22. ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ
ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ**

Κ. Αλεξανδράκη, Γ. Μπούτζιος, Α. Αγγελούση, Δ. Θωμάς, Δ. Κολομόδη, Ι. Καρού-
μπαλης, Σ. Σουγιούλτζης, Θ. Λιότσου, **Χ. Βεργαδής**, Γ. Αναστασιάδης, Σ. Χατζηιω-
άννου, Δ. Ροντογιάννη, Ι. Δελλαδετσίμα, Γ. Σωτηρόπουλος, Ε. Φελεκούρας, Α. Κου-
μαριανού, Γ. Καλτσάς

43ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ Αθήνα 10-13 Μαΐου 2017

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΜΕ ΕΙΣΗΓΗΣΗ- ΔΙΑΛΕΞΗ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ (21)

1. X. Βεργαδής: **Μεταβολές συνηθειών στάσης βάδισης μετά διαδερμική σπονδυλοπλαστική. Συσχέτιση με κλίμακα πόνου.**
Διαπανεπιστημιακή ερευνητική συνεδρία.
16^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας. Αλεξανδρούπολη, Σεπτέμβριος 2006
2. X. Βεργαδής: **Οσφυαλγία** Στρογγυλή τράπεζα: « Χρήση- κατάχρηση απεικονιστικών εξετάσεων στην καθ' ημέρα πράξη» .
5^ο Πανελλήνιο συνέδριο τεχνολόγων ακτινολόγων, Αλεξανδρούπολη 2008
3. X. Βεργαδής: **Χημειοεμβολισμός καρκίνου ήπατος.** Στρογγυλή τράπεζα: «Forum νέων επεμβατικών ακτινολόγων.» ATHENIAN DAYS OF INTREVENTIONAL RADIOLOGY. Αθήνα 2001
4. X. Βεργαδής: **Επιπλοκές μετά από παροχέτευση stenting χοληφόρων.**
Στρογγυλή Τράπεζα με θέμα: «Επιπλοκές στην επεμβατική ακτινολογία»
6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ 11-13 Μαΐου 2012 Πάτρα
5. X. Βεργαδής: **Παροχετεύσεις συλλογών κοιλίας υπό US.**
Στρογγυλή Τράπεζα με θέμα: «Επεμβατική Ακτινολογία – Παροχετεύσεις»
18ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο Αθήνα 12-14 Οκτωβρίου 2012.
6. X. Βεργαδής: **Αντιμετώπιση επιπλοκών αρτηριο-φλεβικής επικοινωνίας (fistula) σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.**
Στρογγυλή τράπεζα με θέμα: «Επεμβατική Ακτινολογία 1: Μεγάλα αγγεία – Παθήσεις αρτηριών φλεβών»
XIX Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 19-21 Δεκ. 2014
7. X. Βεργαδής: **Θεραπεία κερσοκήλης**
Στρογγυλή Τράπεζα με θέμα: « εμβολοθεραπεία στο γεννητικό σύστημα»
7ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ , 15-17 Μαΐου 2015 Αθήνα
8. X. Βεργαδής: **Απεικονιστική διαγνωστική προσέγγιση εστιακών βλαβών ήπατος**

"Επίκαιρα θέματα Ηπατο-γαστρεντερολογίας – Συνεργασίες ειδικοτήτων".

2η Εκπαιδευτική Ημερίδα της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, 19/6/2015

9. X. Βεργαδής: **Διαδερμικές νεφροστομίες**, Κλινικό φροντιστήριο, 22ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, Αθήνα, 12-14 Νοεμβρίου 2015
10. X. Βεργαδής: **Προεγχειρητική απεικονιστική σταδιοποίηση**
Στρογγυλή τράπεζα: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΡΔΙΟ - ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ. ΝΕΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΟΝΤΟΤΗΤΑ;
13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ογκολογίας Θεσσαλονίκη 17-20 Δεκεμβρίου 2015
11. X. Βεργαδής: **Ο ακτινολόγος στη βιοψία νεφρού**
Στρογγυλή τράπεζα: Νεφρική βιοψία
19ο Πανελλήνιο Συνεδρίου Νεφρολογίας 11 - 14 Μαΐου 2016, Καλαμάτα
12. X. Βεργαδής: **Παροχέτευση συλλογών κοιλίας-πυέλου**
Στρογγυλή τράπεζα: Βιοψίες-παροχετεύσεις
8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επεμβατικής Ακτινολογίας, Αθήνα, 20-22 Μαΐου 2016
13. ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ-ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑ: ΑΠΟ ΤΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ
Συνεργασίες ειδικοτήτων. **Ακτινολογία και γαστρεντερικό**. Εισηγητής: Μ Ζορμπαλά. Σχολιαστές: Κ Μάρκογλου, Χ Βεργαδής. 3η Εκπαιδευτική Ημερίδα της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής Σάββατο 11/6/2016, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Αθήνα
14. X. Βεργαδής: **Κλινική σταδιοποίηση, CT, EUS, PET: Ελληνική πραγματικότητα** ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ
30ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 9-12 Νοεμβρίου 2016 Θεσσαλονίκη
15. Χρ. Βεργαδής: **Προεγχειρητική - Κλινική Σταδιοποίηση**
Στρογγυλό Τραπέζι: Καρκίνος Οισοφάγου
1ο Συνέδριο Εξελίξεων στη Χειρουργική Ογκολογία του Πεπτικού. Σύγχρονες

Κατευθυντήριες Οδηγίες Διάγνωσης και Χειρουργικής - Συντηρητικής Θεραπείας
ΗΡΑΚΛΕΙΟ 24-26 Φεβρουαρίου 2017

16. Χρ. Βεργαδής: **Διάγνωση ΗΚΚ & ενδοηπατικού Χολαγγειοκαρκινώματος**
Στρογγυλό Τραπέζι: Καρκίνος Ήπατος
1ο Συνέδριο Εξελίξεων στη Χειρουργική Ογκολογία του Πεπτικού. Σύγχρονες
Κατευθυντήριες Οδηγίες Διάγνωσης και Χειρουργικής - Συντηρητικής Θεραπείας
ΗΡΑΚΛΕΙΟ 24-26 Φεβρουαρίου 2017
17. Βεργαδής Χ. **ERCP vs PTBD (PTCD) in HPB Cancer**
Q and A I: Rare Issues and debates in HPB Cancer
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων Αθήνα, 3-5
Μαρτίου 2017
18. Βεργαδής Χ. **Διάγνωση κάκωσης χοληφόρων: Ο ρόλος της MRI και MRCP**
Στρογγυλή Τράπεζα V: Χοληφόρα
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων Αθήνα, 3-5
Μαρτίου 2017
19. Χ. Βεργαδής. **Η θεραπευτική αξία του χημειοεμβολισμού**
Στρογγυλό Τραπέζι με θέμα: "Επεμβατική Ογκολογία"
The Emperor of all maladies. Updates in Therapeutic Oncology - Part I 21-22
Απριλίου 2017 Αθήνα
20. ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ-ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑ: ΑΠΟ ΤΙΣ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ Συνεργασίες
ειδικοτήτων. **Ακτινολογία και γαστρεντερικό** Εισηγητής: Β. Ξουραφάς
Σχολιαστές: Χ. Βεργαδής, Ι. Καρούμπαλης
4η Εκπαιδευτική Ημερίδα της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής,
Σάββατο 17/6/2017, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Αθήνα
21. Χ. Βεργαδής: **Νεφροστομία –χολοκυστοστομία**
Συνεδρία με θέμα: "Χοληφόρα - Νεφροί"
9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επεμβατικής Ακτινολογίας , 30 Ιουνίου – 2 Ιουλίου 2017
ΚΕ.ΔΕ.Α. Αριστοτελείου Πανεπιστημίου, Θεσσαλονίκη

**ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ-ΔΙΔΑΞΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ -ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ –
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ**

1. Παρουσίαση ενδιαφερόντων περιστατικών Επεμβατικής Ακτινολογίας:
Παροχετεύσεις συλλογών Π. Παππάς, Χ Βεργαδής
Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Εταιρείας Επεμβατικής Ακτινολογίας
Αθήνα 2012
2. Ακτινοαπεικόνιση ρινός – παραρρινίων κόλπων σπλαχνικού κρανίου
Μαθήματα ΩΡΛ Κλινικής Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Αθήνα 3/5/2012
3. Ασυμπτωματικοί όγκοι παγκρέατος. Διάγνωση και αντιμετώπιση.
Διακλινικά μαθήματα Α΄ΧΚ και Β΄ΠΧΚ Πανεπιστημίου Αθηνών Αμφιθέατρο
Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Αθήνα 4/6/2013
4. ΜΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ
Βιοψίες-παροχετεύσεις θώρακα και κοιλίας Χ. Βεργαδής
ΠΜΣ “Επεμβατική Ακτινολογία” της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου
Αθηνών Αττικό Νοσοκομείο, Αθήνα, 20 Μαΐου 2014
5. Απεικονιστικές Εξετάσεις των Νεφρών
9ο ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ (14 - 18 Ιανουαρίου 2015,
Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα)
6. ΜΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ
Βιοψίες-παροχετεύσεις θώρακα και κοιλίας Χ. Βεργαδής
ΠΜΣ “Επεμβατική Ακτινολογία” της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου
Αθηνών Αττικό Νοσοκομείο, Αθήνα, 12 Μαΐου 2015
7. ΜΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ
Βιοψίες-παροχετεύσεις θώρακα και κοιλίας Χ. Βεργαδής
ΠΜΣ “Επεμβατική Ακτινολογία” της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου
Αθηνών Αττικό Νοσοκομείο, Αθήνα, 10 Μαΐου 2016

8. Απεικονιστικές εξετάσεις των νεφρών, Χ. Βεργαδής 11ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νεφρολογίας (10 - 13 Μαρτίου 2017, Ξενοδοχείο "ELECTRA METROPOLIS", Αθήνα
9. ΜΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ Βιοψίες-παροχετεύσεις θώρακα και κοιλίας Χ. Βεργαδής ΠΜΣ “Επεμβατική Ακτινολογία” της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών Αττικό Νοσοκομείο, Αθήνα, 02 Μαΐου 2017

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ - ΗΜΕΡΙΔΩΝ (98)