ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ» 2016-2018

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ FAST-TRACK ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ.

Τριανταφύλλου Ν. Σταματίνα

Ειδικευόμενη Γενικής Χειρουργικής

Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘ. ΖΩΓΡΑΦΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Αθήνα, 2018

Τριανταφύλλου Ν. Σταματίνα

Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Copyright © Τριανταφύλλου Ν. Σταματίνα, 2018.

Με επιφύλαξη κάθε νόμιμου δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας εξ' ολοκλήρου ή τμήματος αυτής για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν στη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Χειρουργική Ογκολογία» του τμήματος Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Αποτελεί προσωπικό συγγραφικό έργο μετά από εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη σύγχρονη εφαρμογή των πρωτοκόλλων ταχείας ανάρρωσης στον καρκίνο του οισοφάγου, αντιμετώπιση η οποία αναπτύσσεται ταχέως στα διάφορα πεδία της χειρουργικής αντιμετώπισης των κακοηθειών και έχει αποτελέσει αντικείμενο διαφωνιών μεταξύ των δημοσιευμένων βιβλιογραφικών αναφορών. Σε μία εποχή που το νοσοκομειακό κόστος και οι κοινωνικοπολιτικές εξελίξεις παίζουν εξέχοντα ρόλο στη λήψη αποφάσεων στον τομέα της Υγείας, η ανάγκη για την αξιολόγηση του επιστημονικού υπόβαθρου αυτών των προτεινόμενων τακτικών είναι επιτακτική. Η διερεύνηση των αποτελεσμάτων των πρωτοκόλλων ταχείας ανάρρωσης σε σύγκριση με την κλασική καθιερωμένη περιεγχειρητική φροντίδα πραγματοποιήθηκε με την παρούσα μετα- ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών.

Στους γονείς μου, Νεκτάριο και Λίτσα

Τριανταφύλλου Τάνια,

Αθήνα, 2018.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ, ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΩΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΙΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΔΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠΙ ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ, 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. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΙΗΣ 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 ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ι) ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

ΙΙ) ΠΕΡΙΛΗΨΗ

i. Ελληνική

ii. Αγγλική

ΙΙΙ) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Γενικά στοιχεία για τον καρκίνο του οισοφάγου

i. Επιδημιολογία

ii. Αιτιοπαθογένεια

iii. Διάγνωση

iv. Σταδιοποίηση

v. Θεραπεία

Πρωτόκολλα ταχείας ανάρρωσης (fast- track recovery protocols)

i. Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική

ii. Η ιδέα της ταχείας ανάρρωσης

iii. Παθοφυσιολογία και αρχές της ταχείας ανάρρωσης

iv. Εφαρμογή πρωτοκόλλων ταχείας ανάρρωσης

v. Αξιολόγηση

IV) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της μελέτης

Μέθοδοι

Αποτελέσματα

Συζήτηση

Συμπέρασμα

V) ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Εικόνες

Πίνακες

Κατάλογος συντμήσεων

VI) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

I) ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

- **16th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus (September 16-19, 2018, Vienna, Austria).**

"Evaluation of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) protocol in patients undergoing esophageal resection: Meta- Analysis of Randomized Trials" **-RA02**

Triantafyllou Tania, Singhal Saurabh, Olson Michael, Bhirud Deepak

(oral presentation).

- **31ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Χειρουργικού Forum (23 Νοεμβρίου 2018, Αθήνα).**

«Η εφαρμογή των πρωτοκόλλων ERAS στην οισοφαγεκτομή. Μύθοι και πραγματικότητες» (invited speech)

II) ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εφαρμογή των πρωτοκόλλων ταχείας ανάρρωσης στη χειρουργική του καρκίνου του οισοφάγου είναι σχετικά πρόσφατη, ενώ ελάχιστες είναι οι δημοσιευμένες μελέτες που συγκρίνουν τη νέα αυτή προσέγγιση με την κλασική περιεγχειρητική φροντίδα κατά την οισοφαγεκτομή. Οι παρούσες μελέτες, που στην πλειοψηφία τους είναι αναδρομικές, εκτιμούν το μετεγχειρητικό διάστημα νοσηλείας, το συνολικό κόστος νοσηλείας, τις άμεσες επιπλοκές, την ποιότητα ζωής των ασθενών και τη συνολική νοσηρότητα και θνητότητα μετά το χειρουργείο.

ΣΤΟΧΟΣ

Η ανάδειξη της επίδρασης της περιεγχειρητικής αντιμετώπισης ταχείας ανάρρωσης στην κλινική πράξη έναντι της καθιερωμένης περιεγχειρητικής φροντίδας ασθενών με καρκίνο του οισοφάγου.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Μετά από συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας της χρονικής περιόδου Ιανουάριος 1990- Νοέμβριος 2018, συγκεντρώθηκαν όλες οι τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν την ταχεία με τη συμβατική περιεγχειρητική αγωγή σε ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου και ολοκληρώθηκε μετα- ανάλυση των αποτελεσμάτων τους. Προϋπόθεση για την ένταξη των μελετών στην ανάλυση ήταν η τυχαιοποίηση, ο ελάχιστος αριθμός 30 ασθενών σε κάθε σκέλος (ταχεία ανάρρωση/ κλασική αντιμετώπιση) και η αναφορά τουλάχιστων τριών από τα αποτελέσματα: συνολική νοσηλεία, κινητοποίηση του εντέρου, άμεσες επιπλοκές (καρδιοαναπνευστικές ή

διαφυγή) και συνολική θνητότητα. Αναφορικά με τη στατιστική ανάλυση, εφαρμόστηκε η Mean difference (MD) για τις συνεχείς και το Odds ratio (OR) ή το Risk difference (RD) για τις διακριτές μεταβλητές με 95% διάστημα αξιοπιστίας (CI). Οι μελέτες ελέγχθηκαν για τη μεταξύ τους ετερογένεια με τις μεθόδους I^2 statistics και χ^2 Q-test. Επί σημαντικής ετερογένειας, εφαρμόστηκε το Random effect model (I^2>40% or P<0.10). Σε αντίθετη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε το Fixed effect model.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συμπεριλήφθηκαν τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες με 358 ασθενείς, μισοί εκ των οποίων ακολούθησαν την οδό ταχείας ανάρρωσης. Συνολικά, το διάστημα νοσηλείας στο νοσοκομείο και η κινητοποίηση του εντέρου ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό αλλά με σημαντική ετερογένεια καλύτερα στην ομάδα ταχείας ανάρρωσης [(MD=4.47,95%CI=2.39-6.55,p<0.0001,I^2=98%),(MD=20.56,95%CI=1.05 40.07,p=0.04,I^2=100%, αντίστοιχα]. Οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα ήταν όμοιες για τις δύο ομάδες (OR=0.77,95%CI=0.19-3.18,p=0.72;I^2=0%), ενώ οι υπόλοιπες παράμετροι (συνολική νοσηρότητα, επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, αναστομωτικές διαφυγές) φάνηκαν καλύτερες στην ομάδα ταχείας ανάρρωσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η εφαρμογή των πρωτοκόλλων ταχείας ανάρρωσης στη χειρουργική του οισοφάγου είναι υποσχόμενη προσέγγιση, καθώς αποδεικνύεται ότι οι ασθενείς που την ακολουθούν παρουσιάζουν συντομότερη νοσηλεία και αμεσότερη κινητοποίηση της εντερικής του λειτουργίας, μειωμένη συνολική νοσηρότητα, χαμηλότερο ποσοστό αναστομωτικών διαφυγών και λιγότερες επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα

χωρίς διαφορά στις επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση. Ωστόσο, το βιβλιογραφικό έλλειμμα εμμένει και πιθανά θα εξαλειφθεί με τη διεξαγωγή μεγαλύτερων μελετών.

ABSTRACT

BACKGROUND

Fast- track protocols in esophageal cancer surgery have gained wide acceptance in high- volume centers. However, the current literature is still lacking of large studies that compare the enhanced to the conventional care pathways. Moreover, most of the existing studies have been retrospectively designed. A meta-analysis was completed in order to present a weighted-pooled analysis of the published randomized trials comparing ERAS protocol and standard management following esophageal resection.

METHODS

A systematic review of literature databases was conducted from January-1990 to November-2018. Inclusion criteria were randomized controlled trials (RCTs) with sample size of at least 30 patients in each group. We included all studies reporting at least three of the following parameters: mean hospital stay, mean time to passage of first flatus, bowel motion, anastomotic leak rate, cardiopulmonary complications and overall morbidity. Mean difference (MD) for continuous variables and Odds ratio (OR) or Risk Difference (RD) for dichotomous variables with 95% confidence interval (CI) were used. Between-study heterogeneity was evaluated applying the I^2 statistics and χ^2 Q-test. Random effect model was used for substantial heterogeneity (I^2>40% or P<0.10) and otherwise, Fixed effect model was performed.

RESULTS

Three RCTs were collected with a total of 358 patients (179 in each group). Hospital stay and time to passage of first flatus [(MD=4.47,95%CI=2.39-

6.55,p<0.0001,I^2=98%),(MD=20.56,95%CI=1.05-40.07,p=0.04,I^2=100%, respectively] favored the fast- track groups with substantial heterogeneity. Time to first bowel motion significantly favored the enhanced group (MD=1.36,95%CI=0.94-1.78,P<0.00001,I^2=0%). Regarding cardiac arrhythmias, no difference was confirmed among the two groups (OR=0.77,95%CI=0.19-3.18,p=0.72;I^2=0%), while the rest of the endpoints (total morbidity, pulmonary complications, anastomotic leak rate) significantly favored the fast- track groups.

CONCLUSION

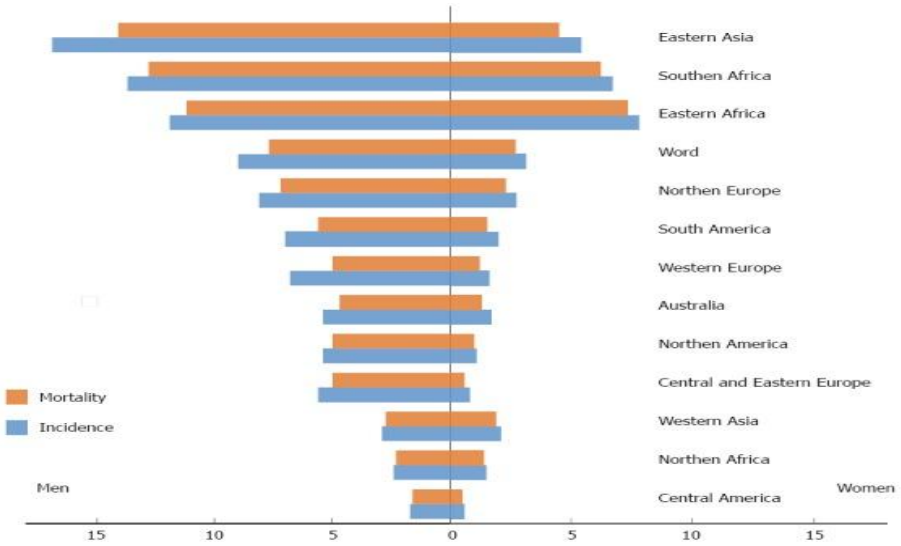
Patients who undergo enhanced recovery after esophagectomy present shorter postoperative recovery, improved bowel movement and lower total morbidity, pulmonary complications and anastomotic leak rate as compared to the standard management. However, the current literature is still lacking of large prospective and randomized studies with precise design and methodology, as the existing protocols are followed by great variability and discrepancy among the different institutions.

III) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Γενικά στοιχεία για τον καρκίνο του οισοφάγου

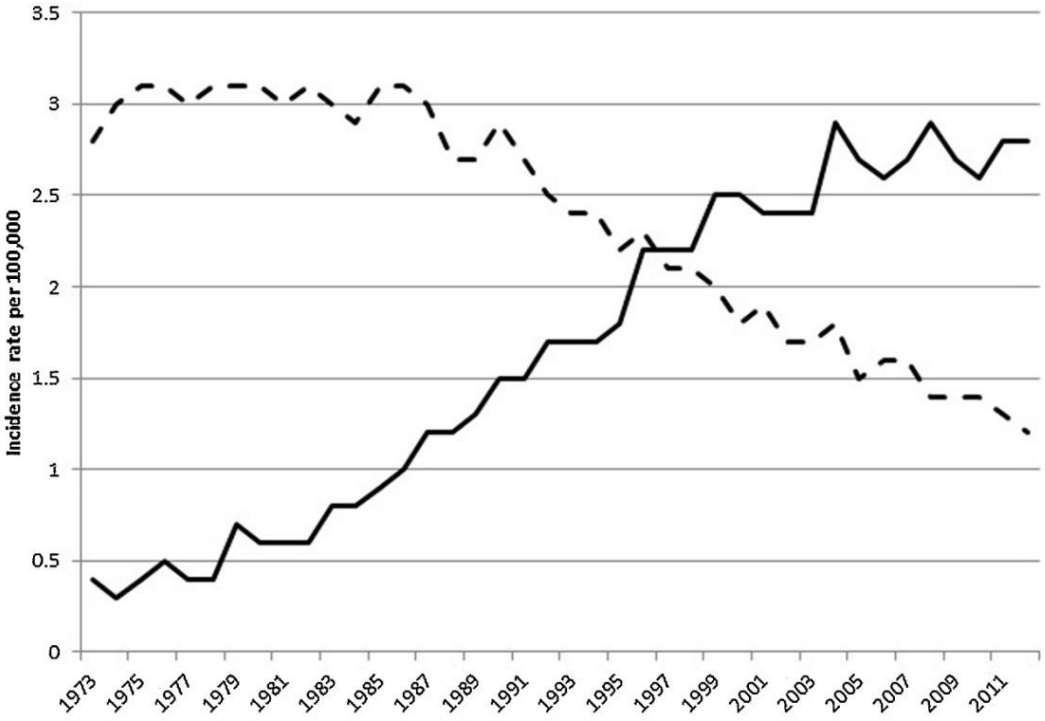
i. Επιδημιολογία

Ο καρκίνος οισοφάγου είναι ο έκτος συχνότερος καρκίνος παγκοσμίως, με ραγδαία άνοδο της συνολικής επίπτωσης η οποία υπολογίζεται ως και έξι φορές υψηλότερη τα τελευταία 40 έτη ιδίως στις αναπτυγμένες χώρες του Δυτικού κόσμου [1]. Το 2013 υπολογίστηκαν περί τις 442.000 νέες διαγνώσεις παγκοσμίως και 440.000 θάνατοι επιβεβαιώνοντας την υψηλή θνητότητα της νόσου. Ως ενιαία πάθηση χωρίζεται σε δύο βασικούς ιστολογικά και επιδημιολογικά διαφορετικούς τύπους, το αδενοκαρκίνωμα και τον εκ πλακωδών κυττάρων καρκίνο. Συνολικά, υπολογίζεται ότι μόλις το 11% των περιστατικών σε όλο τον κόσμο αφορούν σε αδενοκαρκίνωμα και ότι οι άνδρες νοσούν συνολικά ως και τέσσερις φορές συχνότερα συγκριτικά με τις γυναίκες [2-3] (Εικ. 1).



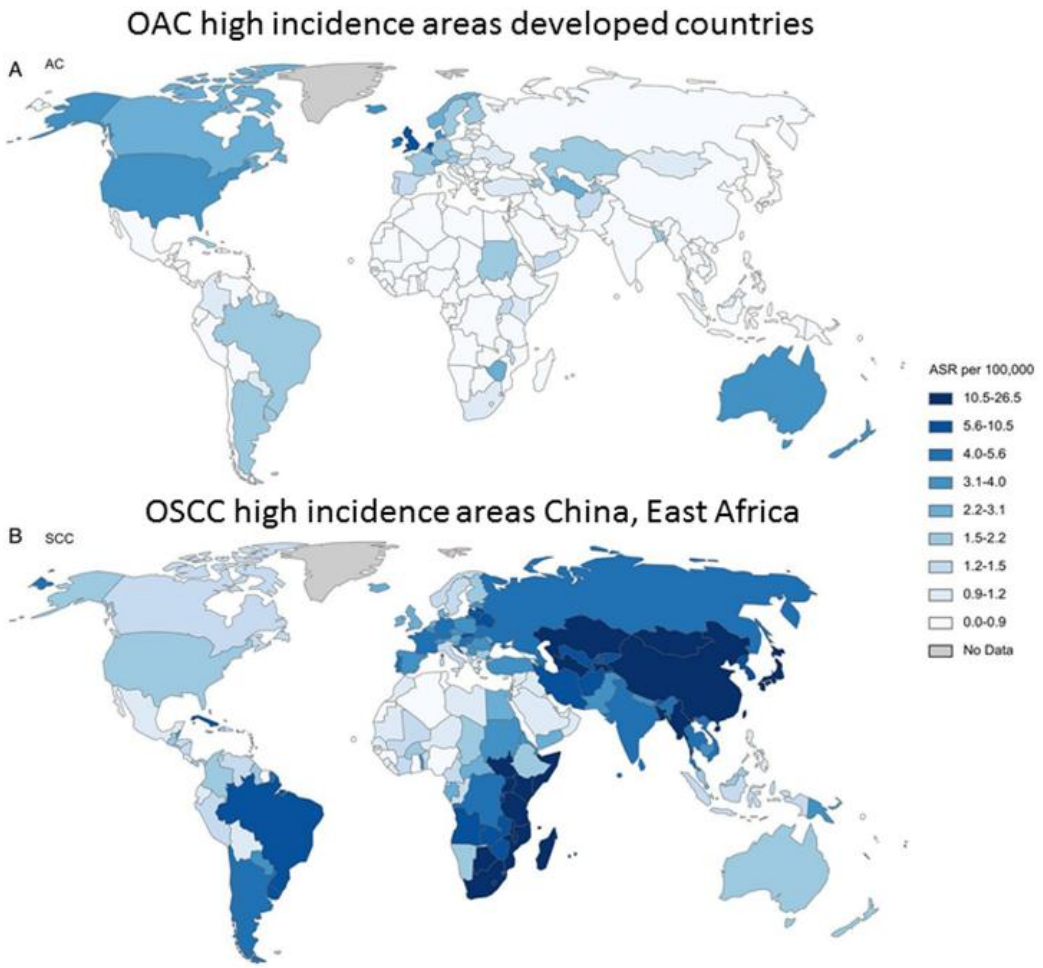
Εικόνα 1. Θνητότητα και επίπτωση του καρκίνου του οισοφάγου παγκοσμίως. Κατανομή στα δύο φύλα. (GLOBOCAN, 2012).

Άλλες επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι ο καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων του οισοφάγου φτάνει σε ποσοστό έως και 70% όλων των περιστατικών. Ωστόσο, η επιδημιολογία της νόσου έχει αλλάξει σημαντικά τις δύο τελευταίες δεκαετίες. Συγκεκριμένα, παρατηρείται δραματική αύξηση του ιστολογικού τύπου του αδενοκαρκινώματος, ενώ ο καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων, αν και στο σύνολο επικρατέστερος, μειώνεται (Εικ. 2). Στην Ευρώπη και Βόρεια Αμερική το αδενοκαρκίνωμα αγγίζει σχεδόν το 60% όλων των περιστατικών με διάγνωση καρκίνου του οισοφάγου. Αντιθέτως, στην ανατολική «ζώνη» εξακολουθεί να επικρατεί ο ακανθοκυτταρικός οισοφαγικός καρκίνος. Χαρακτηριστικά αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι στην Κίνα η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι 100/100,000 πληθυσμού [4].



Εικόνα 2. Η μεταβολή της επίπτωσης του καρκίνου του οισοφάγου κατά ιστολογικό τύπο στις τελευταίες δεκαετίες (Thrift AP, 2016).

Σε συγκεκριμένες περιοχές της Ανατολής, ωστόσο, όπου το βιοτικό επίπεδο βελτιώνεται τα τελευταία έτη, φαίνεται ότι τα νούμερα μειώνονται [5]. Από την άλλη μεριά, οι παράγοντες κινδύνου του αδενοκαρκινώματος που ευοδώνονται με το σύγχρονο τρόπο ζωής ιδίως στον αναπτυγμένο πληθυσμό οδηγούν σε αύξηση της επίπτωσης αυτού του ιστολογικού τύπου. Συγκεκριμένα, σε βιομηχανικές δυτικές χώρες η υπολογιζόμενη ετήσια αύξηση της επίπτωσης αγγίζει το 8.1% [2, 6-7] (Εικ. 3).



Εικόνα 3. Η εκτιμώμενη επίπτωση, θνητότητα, νοσηρότητα και επιπολασμός του καερκίνου οισοφάγου (Α. Αδενοκαρκίνωμα, Β. Καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων) διεθνώς (GLOBOCAN, 2012).

Πιθανότερη εξήγηση είναι η μεταβολή των αιτιολογικών παραγόντων της νόσου. Οι δύο αυτοί ιστολογικοί τύποι διαφέρουν όχι μόνο στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλονται αλλά και στην πρόγνωση, στην εντόπιση στον οισοφάγο, στη βιολογική συμπεριφορά και στη διαγνωστική και θεραπευτική προσπέλαση.

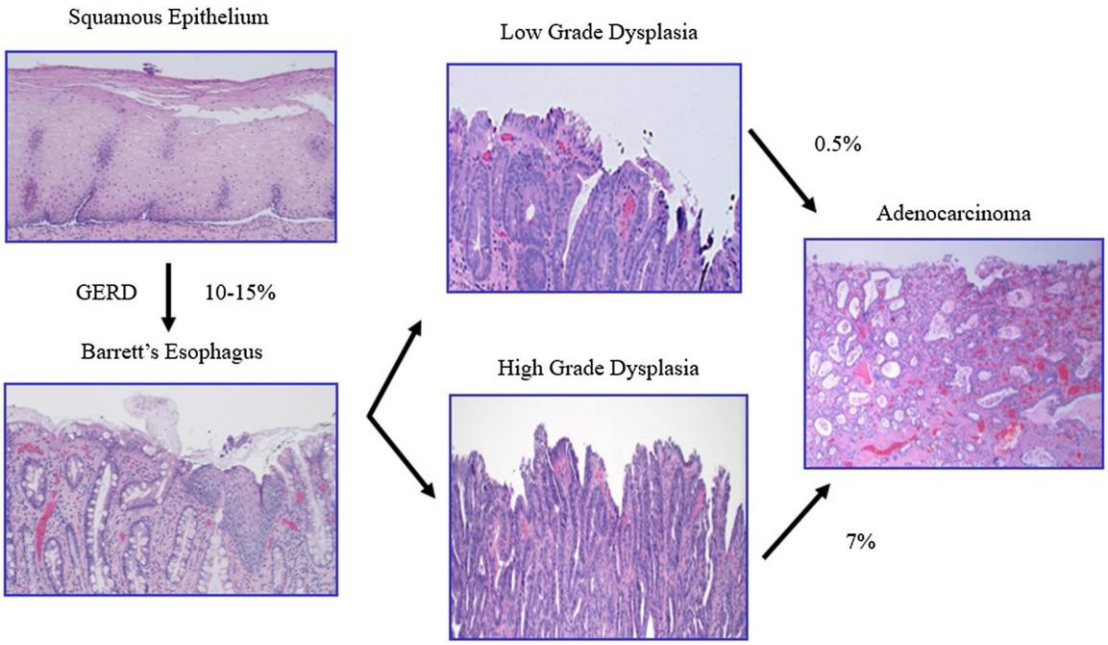
ii. Αιτιοπαθογένεια

- Αδενοκαρκίνωμα

Η αιτία του αδενοκαρκινώματος είναι η χρόνια παλινδρομική νόσος. Οι ασθενείς με παλινδρόμηση συνήθως έχουν τυπικά παλινδρομικά συμπτώματα (οπισθοστερνικό άλγος, καυσαλγία, αναγωγές). Τα άτυπα εξωοισοφαγικά συμπτώματα (χρόνιος μη παραγωγικός βήχας, βράγχος φωνής, άτυπο περιστασιακό θωρακικό άλγος) εντάσσονται επίσης στην πιθανή συμπτωματολογία αυτών των ασθενών. Ποσοστό ασθενών 10-15% με οισοφάγο Barrett αναμένεται ότι θα εμφανίσουν αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου [8]. Ο ετήσιος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε έδαφος Barrett υπολογίζεται περί το 0.12%-0.40% στην Ευρώπη [9]. Σε έδαφος χρόνιας παλινδρόμησης το φυσιολογικό πλακώδες επιθήλιο του οισοφάγου μετατρέπεται σε κυλινδρικό. Με την επίδραση άλλων παραγόντων στον οισοφάγο Barrett, όπως το αλκοόλ, το κάπνισμα, η μεγάλη ηλικία και η σπλαγχνικού τύπου νοσογόνος παχυσαρκία οι αλλοιώσεις αυτές μεταπίπτουν περαιτέρω σε δυσπλασία [9-10].

Η εμφάνιση και ο βαθμός δυσπλασίας μετά από αυτές τις μεταβολές είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη καρκίνου. Για την ακρίβεια, η χαμηλόβαθμη δυσπλασία εξελίσσεται σε αδενοκαρκίνωμα στο 0.5% των ασθενών,

ενώ η υψηλόβαθμη στο 7% (Εικ. 4). Οι βλεννογονικές αλλοιώσεις σε μήκος ≥3 εκατοστά ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης δυσπλασίας [11-12].



Εικόνα 4. Η συσχέτιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρίμησης με τον οισοφάγο Barrett και το αδενοκαρκίνωμα (Schlottmann F et al, 2018).

- Καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων

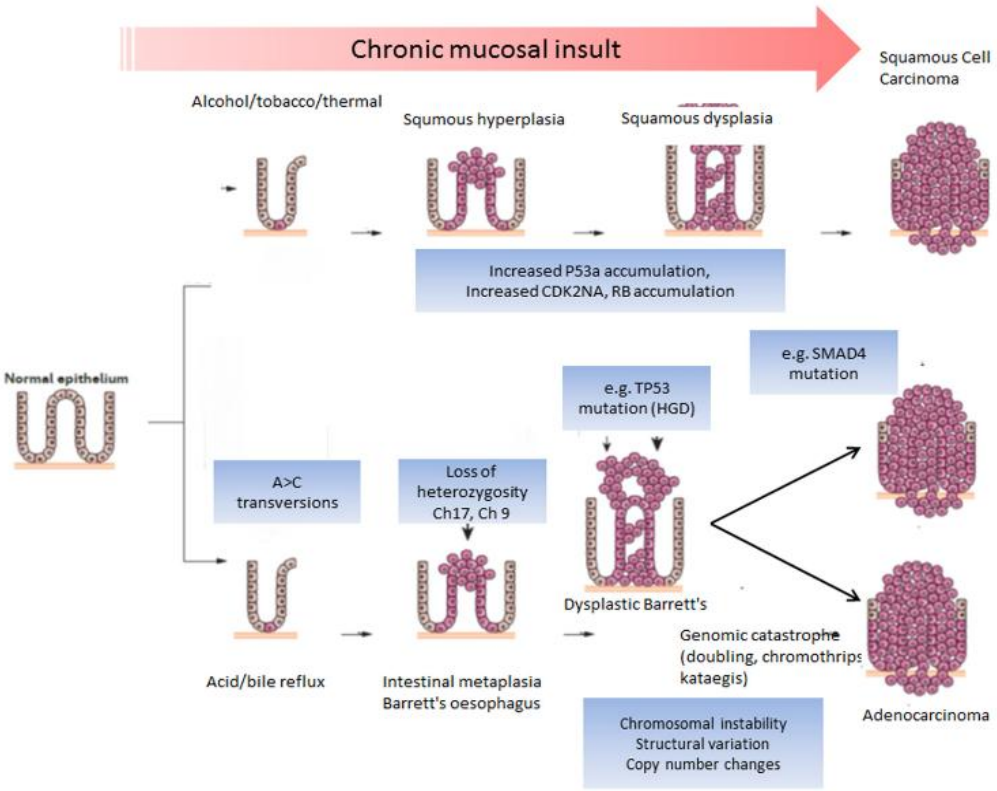
Το ανδρικό φύλο, η μαύρη φυλή, το κάπνισμα, το αλκοόλ, οι διατροφικές συνήθειες και γενετικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη του ακανθοκυτταρικού καρκίνου στον οισοφάγο. Το κάπνισμα πενταπλασιάζει τον κίνδυνο, ενώ το αλκοόλ λαμβάνοντας υπόψιν την εβδομαδιαία κατανάλωση αυξάνει τον κίνδυνο κατά 1,8-7,4 φορές. Επιπρόσθετα, η κατανάλωση τροφών που είναι πλούσια σε νιτρώδη και η τσίχλα που αποτελείται από καπνό που χρησιμοποιείται στην Ινδία και τη Νότιο Ασία (areca nut) έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με τον εκ πλακωδών κυττάρων τύπο. Επίσης, η διατροφή που είναι πτωχή σε μεταλλικά άλατα

και βιταμίνες φαίνεται ότι διπλασιάζει τον κίνδυνο [13-14]. Η λοίμωξη από τα στελέχη του ανθρώπινου ιού θηλωμάτων (HPV) έχει εκτενώς μελετηθεί ως προδιαθεσικός παράγοντας για ανάπτυξη καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων, ωστόσο, η επίδρασή του παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια [15]. Γενικά, η γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη κακόηθους νεοπλάσματος στον οισοφάγο αφορά σε γονιδιακές μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 3p13 (*BARX1*/9q22.32 and *FOXF1*/16q24.1, FOXP1) και στο χρωμόσωμα 20 (C20orf54) [16-17].

Οι διαφορές στα χαρακτηριστικά, την αιτιοπαθογένεια, την κλινική εικόνα, τη διαγνωστική προσπέλαση και την αντιμετώπιση συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα (Εικ. 5-6).

	Squamous cell carcinoma	Adenocarcinoma
Geographic distribution	Most common in East Asia, Middle East, "oesophageal cancer belt"	Most common in developed regions in Western Europe, North America, Australia"
Main risk factors	Smoking, alcohol, thermal injury, regional micronutrient deficiency	Central/visceral obesity, acid or bile reflux, Barrett's oesophagus
Molecular characteristics	See Table 2	See Table 2
Tumour location	Throughout the oesophagus	More common in the distal oesophagus
Frequent comorbidity	Liver cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, synchronous and metachronous cancer of the aero-digestive tract, arteriosclerosis	Obesity, coronary heart disease
Diagnosis and symptoms	Same as adenocarcinoma	Same as squamous cell carcinoma
Curative treatment	Definitive chemoradiotherapy Chemoradiotherapy followed by surgery	Neoadjuvant or perioperative chemotherapy followed by surgery Chemoradiotherapy followed by surgery
Palliative treatment	Chemotherapy Radiotherapy Stenting	Chemotherapy (plus trastuzumab if HER2 positive) Radiotherapy Stenting

Εικόνα 5. Βασικές διαφορές του αδενοκαρκινώματος με τον ακαθοκυτταρικό οισοφαγικό καρκίνο (Smyth EC et al, 2017).



Εικόνα 6. Αιτιοπαθογένεια του καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων του οισοφάγου και του αδενοκαρκινώματος (Smyth EC et al, 2017).

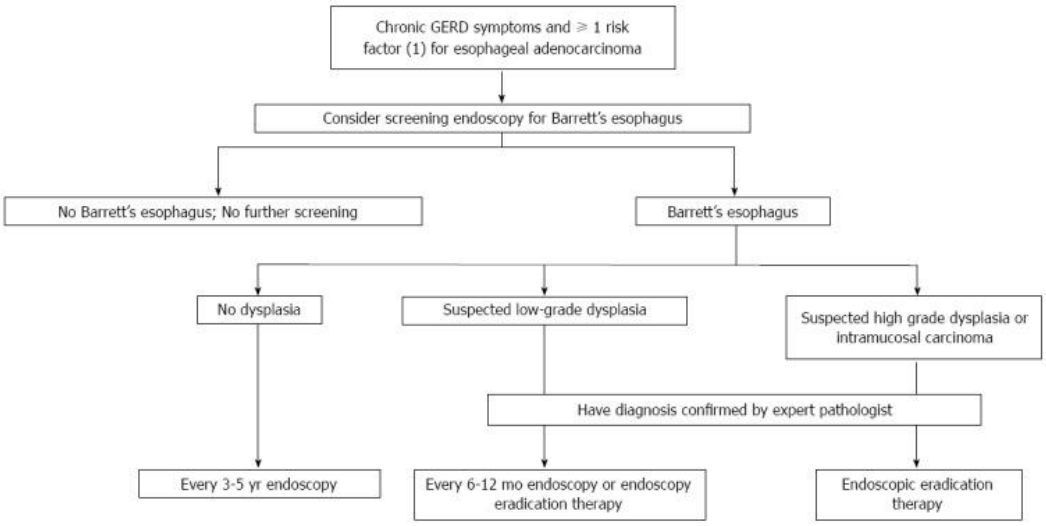
iii. Διάγνωση

Αναφορικά με το αδενοκαρκίνωμα, δεν υπάρχουν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες ή τυχαιοποιημένες μελέτες στη βιβλιογραφία που να θέτουν σαφή ένδειξη τακτικής ενδοσκοπικής παρακολούθησης του οισοφάγου Barrett. Αμερικανικές μελέτες που εκτίμησαν το κόστος σε σχέση με την αποτελεσματικότητα του πρώιμου screening βρήκαν ότι οι ασθενείς με οισοφάγο Barrett και δυσπλασία που τέθηκαν σε προγράμματα συγκεκριμένης ενδοσκοπικής παρακολούθησης και τελικά ανέπτυξαν καρκίνο, διαγνώστηκαν σε πρώιμη μορφή. Ένα γενικευμένο συμπέρασμα ήταν ότι η κατηγορία ανδρών άνω των 50 ετών με γνωστή παλινδρόμηση πιθανά θα πρέπει να

ενδοσκοπείται εφ' όρου ζωής. Ωστόσο, στην Ευρώπη το σύστημα καταγραφής της ενδοσκοπικής παρακολούθησης είναι ασαφές και μη καθιερωμένο στην κλινική πράξη, επομένως τα συμπεράσματα για το cost- effectiveness της γαστροσκόπησης είναι ανασφαλή [18-19]. Η εξατομικευμένη εκτίμηση και παρακολούθηση ασθενών με οισοφάγο Barrett και ταυτόχρονη παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου (cancer risk) είναι η καλύτερη προσέγγιση σύμφωνα με τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Από την άλλη μεριά, αναφορικά με τον καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων, που είναι συνηθέστερος στον ανατολικό κόσμο, ιδίως στην Κίνα και Ιαπωνία όπου και αποτελεί την τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου από κακοήθεια, το ενδοσκοπικό screening σε ασυμπτωματικούς ασθενείς φαίνεται πως δεν έχει θέση στην κλινική πράξη. Ωστόσο, μία Ιαπωνική μελέτη απέδειξε ότι σε τυχαίο ενδοσκοπικό έλεγχο ασυμπτωματικού πληθυσμού ο επιπολασμός της δυσπλασίας υπολογίστηκε 3% [20]. Παρόλ' αυτά, άγνωστη παραμένει η ακριβής χρονική συσχέτιση δυσπλασίας και καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων. Στην Κίνα, υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση πληθυσμοί που έχουν χαρακτηριστεί ως υψηλού κινδύνου [21].

Ένας προτεινόμενος αλγόριθμος είναι ο κάτωθι, σύμφωνα με πρόσφατη δημοσίευση [22] (Εικ. 7).



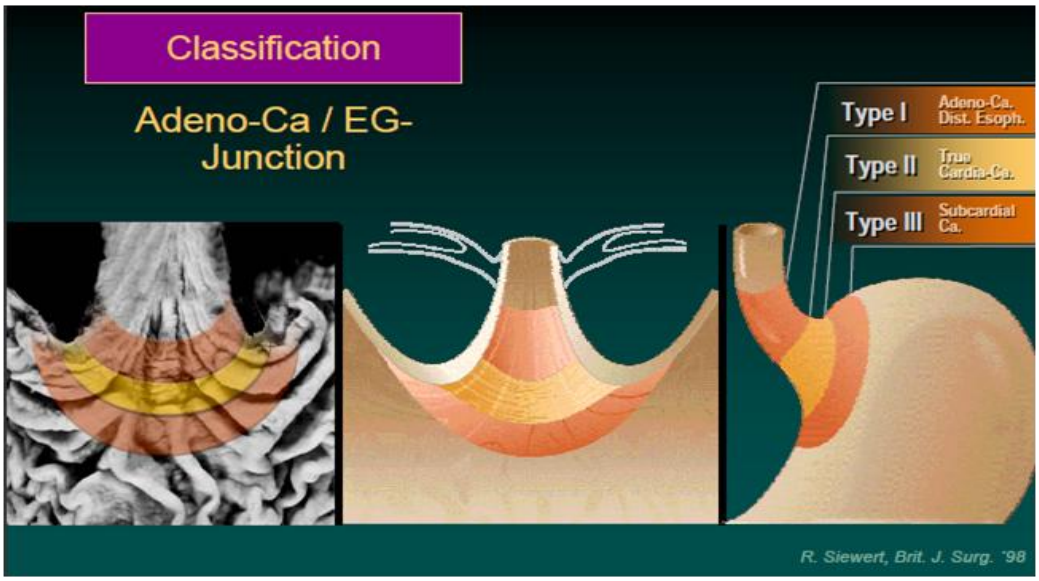
Εικόνα 7. Screening στην χρόνια γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και στον οισοφάγο Barrett (Spechler SJ et al, 2014).

iv. Σταδιοποίηση

Η πιο ανανεωμένη έκδοση του συτήματος TNM (Tumor, Nodes, Metastases) είναι η 8^{η} κατά American Joint Committee on Cancer/ International Union for Cancer Control (AJCC/UICC). Η σταδιοποίηση βασίζεται σε κλινικά/ ακτινολογικά (cTNM) ή σε παθολογοανατομικά (pTNM) χαρακτηριστικά, ενώ άλλη κατηγορία αποτελεί η περιγραφή ασθενών μετά από νεοεπικουρική θεραπεία (ypTNM). Στην πρόσφατη αναθεώρηση του TNM φαίνεται ότι για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του οισοφάγου η παθολογοανατομική με την κλινική συσχέτιση χαρακτηρίζονται από σημαντική διάσταση λόγω κυρίως της σύγχρονης εφαρμογής νεοεπικουρικών θεραπειών. Μία από τις βασικότερες διαφορές της 7^{ης} σε σχέση με την 8^{η} έκδοση του TNM είναι η διαπίστωση της εντόπισης του όγκου και η περιγραφή της τοπογραφικής επέκτασής του. Ενώ στην 7^{η} έκδοση χρησιμοποιούταν η έννοια του εγγύς ορίου του

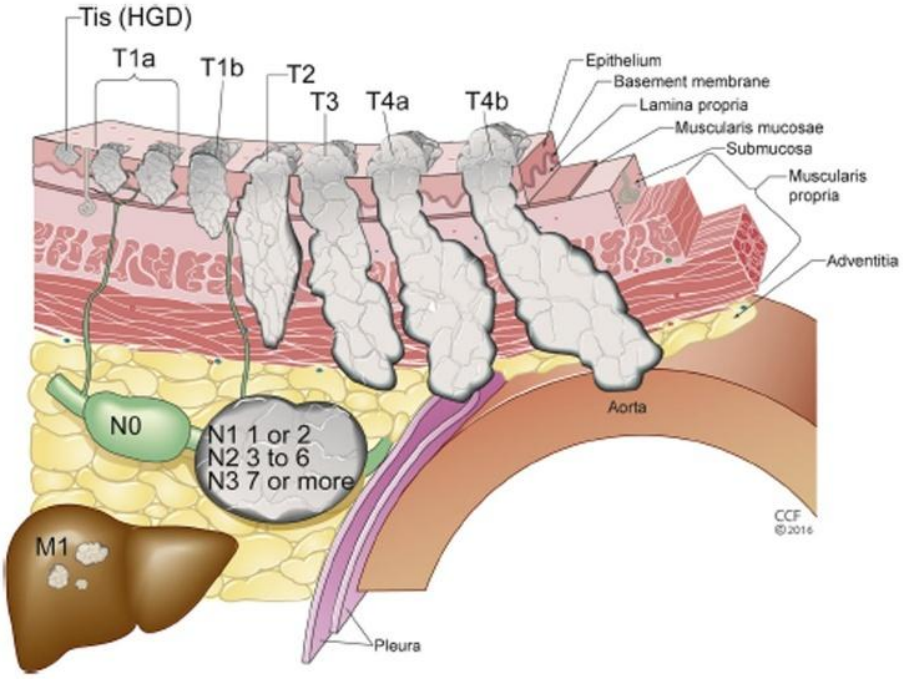
όγκου από τους οδόντες, από την 8η ένδοση γίνεται σαφής η σημασία της επέκτασης του όγκου η οποία αποσαφηνίζεται με την παλιότερη κατά Siewert ταξινόμηση με χρήση του όρου «επίκεντρο» του όγκου [23]. Πέρα από ελάχιστες αποκλίσεις, το TNM κατά AJCC/UICC έρχεται σε συμφωνία με την 11η Ιαπωνική έκδοση TNM [24].

Η περιγραφή της εντόπισης και έκτασης του όγκου (T) πραγματοποιήθηκε από τον Siewert (SW classification) και έχει επικρατήσει έως σήμερα (Εικ. 8). Η ταξινόμηση χαρακτηρίζει το «επίκεντρο» του όγκου με βάση την ενδοσκοπική του εικόνα. Όγκοι που το «επίκεντρό» τους βρίσκεται εντός της καρδιοοισοφαγικής συμβολής ταξινομούνται ως SW II, ενώ νεοπλάσματα που έχουν το «επίκεντρό τους» πέραν των 2 εκ. εγγύς της συμβολής θεωρούνται SW I και χαρακτηρίζονται κακοήθη νεοπλάσματα του οισοφάγου. Όταν το νεόπλασμα ανευρίσκεται με «επίκεντρο» σε σημείο πέραν των 2 εκ. περιφερικά της συμβολής θεωρείται ως SW III, καρκίνος στομάχου [25-26].



Εικόνα 8. Η κατά Siewert ταξινόμηση της εντόπισης του καρκίνου του οισοφάγου Siewert JR et al, 1987/ 1998).

Όγκος T1a περιορίζεται στη βασική μεμβράνη (lamina propria/ muscularis mucosae), ενώ όγκος T1b στον υποβλεννογόνιο χιτώνα (submucosa). Σε νόσο T2 διηθείται ο μυϊκός χιτώνας (muscularis propria), σε T3 ο πέριξ συνδετικός ιστός (adventitia), σε T4a οι παρακείμενες δομές όπως ο υπεζωκότας, το περιτόναιο, η άζυγος φλέβα, το διάφραγμα και το περικάρδιο και, τέλος, σε T4b διηθούνται ένα από τα: αορτή, τραχεία/ βρόγχος/ σπόνδυλος. Για να χαρακτηριστεί η λεμφαδενική διασπορά σταδίου N1 διαπιστώνεται διήθηση ενός έως δύο επιχωρίων λεμφαδένων, σταδίου N2 τριών έως και έξι επιχώριων λεμφαδένων και N3 περισσότερων ή ίσων των επτά σε αριθμό επιχώριων λεμφαδένων. Σταδιοποίηση M1 σηματοδοτεί απομακρυσμένες μεταστάσεις [27] (Εικ. 9).



Εικόνα 9. Σχηματική απεικόνιση της 8^{ης} έκδοσης της TNM ταξινόμησης (Thomas W. Rice, 2017).

Παρότι το σύστημα σταδιοποίησης είναι κοινό για το αδενοκαρκίνωμα και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, η ταξινόμηση σε G κατηγορία ανάλογα με τη διαφοροποίηση του νεοπλάσματος διαφέρει μεταξύ των δύο ιστολογικών τύπων λόγω των ιδιαίτερων παθολογοανατομικών στοιχείων κάθε τύπου. Στην 8η έκδοση η κατηγοριοποίηση φτάνει ως G3 (poorly differentiated) [28].

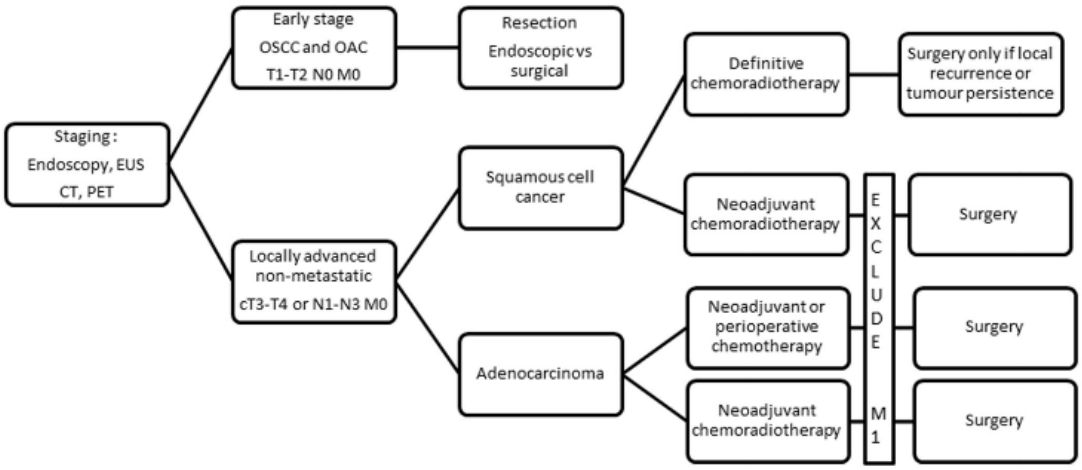
Οι ασθενείς μετά την ιστολογική επιβεβαίωση του νεοπλάσματος υποβάλλονται σε αξονική τομογραφία (CT) προς καθορισμό του TNM. Η σταδιοποίηση ολοκληρώνεται με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET-CT), η οποία μπορεί να αναδείξει παθολογική πρόσληψη ^{18}F-fluorodeoxyglucose από τον όγκο ή από μεταστατικές εστίες του. Ο ενδοσκοπικός υπέρηχος (EUS) και η ερευνητική λαπαροσκόπηση είναι συχνά βοηθητικά στην ολοκλήρωση του TNM, όχι όμως απαραίτητα. Το EUS μπορεί να διακρίνει ευκρινέστερα την ταξινόμηση πρώιμων (T1) όγκων και την ύπαρξη επιχωρίων παθολογικών λεμφαδένων προκειμένου να αποφασιστεί η ιδανική θεραπευτική προσπέλαση [29-30].

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η SW ταξινόμηση για τα νεοπλάσματα στην καρδιοοισοφαγική συμβολή μπορεί συχνά να προκαλεί σύγχυση μεταξύ της διάγνωσης καρκίνου του οισοφάγου ή καρκίνου του στομάχου κατά τη λήψη απόφασης για τη βέλτιστη χειρουργική προσπέλαση, η 9η έκδοση TNM πιθανά θα επικεντρωθεί στα βιολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά για την διερεύνηση της προέλευσης και επέκτασης του όγκου με στόχο τόσο οι νέο/ επικουρικές θεραπείες όσο και η επιλογή του κατάλληλου λεμφαδενικού καθαρισμού να είναι στοχευμένα και να μπορούν κατά το δυνατό να σχεδιαστούν ορθά κατά την προεγχειρητική σταδιοποίηση [31-32].

v. Θεραπεία

Η πολύπλευρη, κυρίως ογκολογική και χειρουργική, αντιμετώπιση του καρκίνου του οισοφάγου είναι η σύγχρονη προσέγγιση διεθνώς. Η αντιμετώπιση του αδενοκαρκινώματος, που είναι ο συνηθέστερος ιστολογικός τύπος στο Δυτικό Κόσμο, διαφέρει από αυτή του εκ πλακωδών κυττάρων. Συνοπτικά, για το καρκίνο οισοφάγου σταδίου 0 ακολουθείται ενδοσκοπική ή χειρουργική εκτομή, ενώ για στάδια μεγαλύτερα από I μπορεί να εφαρμοστεί είτε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και ακολούθως οισοφαγεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό είτε επικουρική χημειοθεραπεία μετά από το ίδιο χειρουργείο. Η αντιμετώπιση εκλογής για τους τοπικά προχωρημένους όγκους σταδίου II/III (locally advanced) είναι ο ανωτέρω συνδυασμός, εκτός από το στάδιο T4 στο οποίο συνίσταται η νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία. Σε γενικές γραμμές, η αντιμετώπιση του ακανθοκυτταρικού καρκίνου αλλάζει λόγω της υψηλής χημειοευαισθησίας του [33] (Εικ. 10).

Πρωταρχικός στόχος της οισοφαγεκτομής είναι να επιτευχθεί R0 εκτομή, με υγιή χειρουργικά όρια μικροσκοπικά με χειρουργικό ελάχιστο όριο τα 7 εκ. από τον όγκο αλλά και με στόχο το ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό για όγκους μεγαλύτερους ή ίσους με T1b. Συνεπώς, το βέλτιστο ογκολογικό όφελος επιτυγχάνεται με λεμφαδενικό καθαρισμό ενός ή δύο πεδίων (κοιλιακός λεμφαδενικός ή/και λεμφαδενικός καθαρισμός θώρακα) όσον αφορά στο αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου με διήθηση τουλάχιστον της μυϊκής στιβάδας απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων [5, 34].



Εικόνα 10. Σχηματικός αλγόριθμος αντιμετώπισης του καρκίνου του οισοφάγου (Smyth EC et al, 2017).

Για όγκους που ταξινομούνται ως Siewert τύπου I, το ογκολογικό όφελος φαίνεται πώς είναι μεγαλύτερο όταν στην οισοφαγεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό στην κοιλιά προστίθεται λεμφαδενικός καθαρισμός στο μεσοθωράκιο, ενώ για όγκους Siewert τύπου II χωρίς παθολογικούς λεμφαδένες στο μεσοθωράκιο η δια του διαφράγματος κατά Orringer οισοφαγεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό στην περιτοναϊκή κοιλότητα φαίνεται να είναι η καταλληλότερη επιλογή [34-35].

Σχετικά με την αποτελεσματικότητα κάθε τύπου χειρουργείου στα ποσοστά επιβίωσης, σύμφωνα με μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη- ορόσημο, η συνολική πενταετής επιβίωση είναι ίδια και για τους δύο τύπους χειρουργείου. Μετέπειτα ανάλυση των στοιχείων για την υποομάδα ασθενών με παθολογικούς λεμφαδένες 1-8 έδειξε ότι τα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου ανευρίσκονται σημαντικά υψηλότερα για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε οισοφαγεκτομή με θωρακοτομή/ θωρακοσκόπηση με λεμφαδενικό καθαρισμό στον θώρακα σε σχέση με τους ασθενείς για τους οποίους επιλέγεται η δια του διαφράγματος οισοφαγεκτομή [35-36].

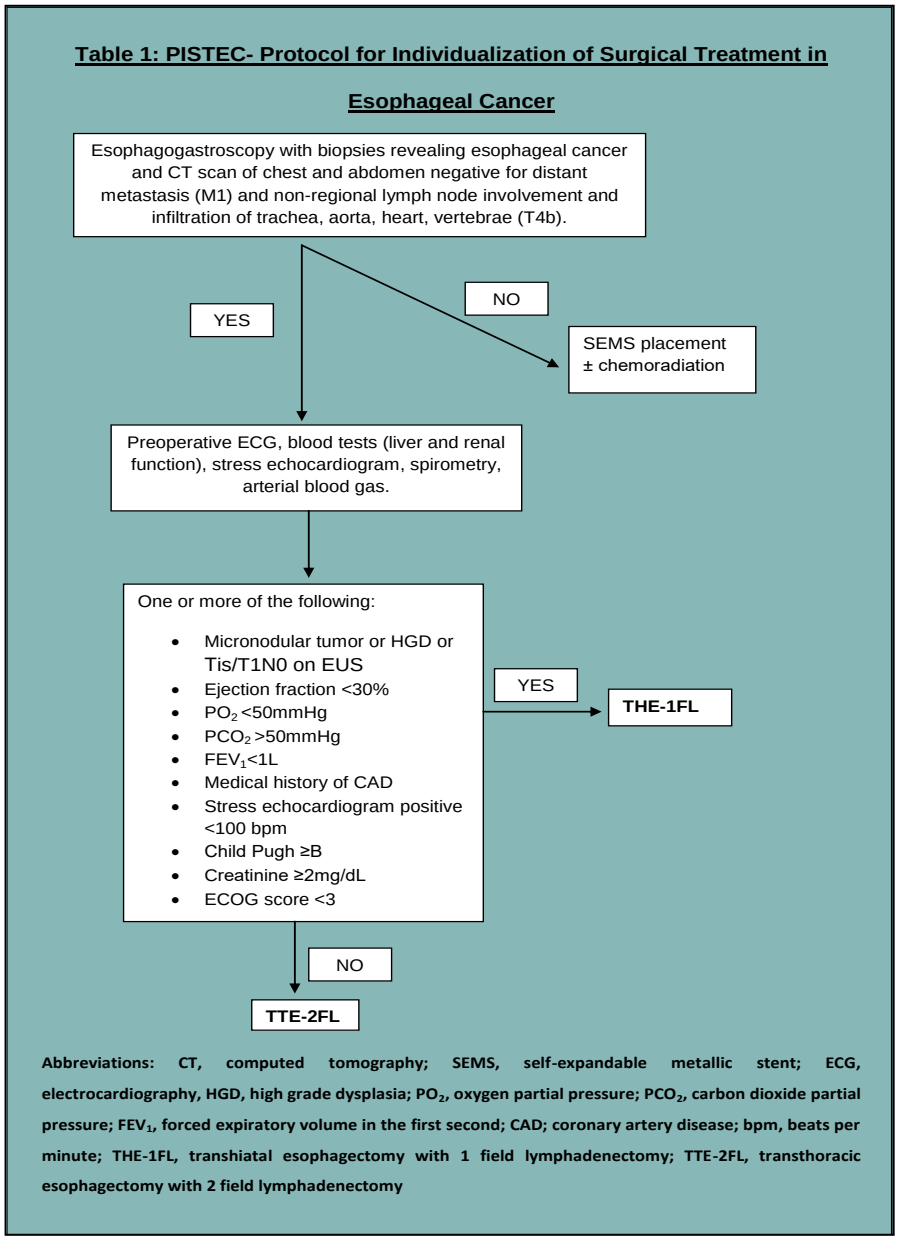
Πέραν του καθορισμού της χειρουργικής προσπέλασης, η επιλογή του χειρουργείου περιλαμβάνει και τον καθορισμό της θέσης της αναστόμωσης με το νεοοισοφάγο (τράχηλος κατά McKeown, θώρακας κατά Ivor-Lewis). Η δια του διαφράγματος οισοφαγεκτομή έχει αποδεδειγμένα μειωμένα ποσοστά νοσηρότητας σε σχέση με την ολική οισοφαγεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό δύο πεδίων (κοιλιά, θώρακας). Συγκεκριμένα, οι επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, η παραμονή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας αλλά και το συνολικό διάστημα νοσηλείας είναι σημαντικά μειωμένα για τους ασθενείς που υποβάλλονται στην πρώτη χειρουργική τεχνική [37-38].

Το ποσοστό συνολικής νοσηρότητας και περιεγχειρητικής θνητότητας που διέπει την οισοφαγεκτομή ακόμα και σε κέντρα αναφοράς χειρουργικής ανωτέρου πεπτικού είναι ιδιαίτερο υψηλό, με εκτιμώμενα νούμερα 40-59% και 3-7%, αντίστοιχα [37-38]. Λόγω των χειρισμών εντός του μεσοθωρακίου και της συχνής διάνοιξης του υπεζωκότα κατά την παρασκευή του περιφερικού οισοφάγου, όχι σπάνια αναπτύσσονται μετεγχειρητικά υπεζωκοτικές συλλογές οι οποίες παρακεντώνται ή τοποθετείται θωρακικός σωλήνας. Κατά τον τραχηλικό χρόνο, απαραίτητο είναι οι χειρισμοί στα αγγεία του θυρεοειδούς αλλά και πέριξ του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου να είναι εξαιρετικά ήπιοι καθώς η προσωρινή πάρεση είναι επιπλοκή που απαντάται στο 1-2% των οισοφαγεκτομών. Ο χυλοθώρακας θεωρείται μία σπάνια (<1%) αλλά βαρύτατη επιπλοκή. Πιθανή επιπλοκή της οισοφαγεκτομής είναι και η περιεγχειρητική εμφάνιση αρρυθμιών, κυρίως με τη μορφή κολπικής μαρμαρυγής και υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών. Σημαντική είναι η διερεύνηση υποκείμενων αιτιών, όπως η σήψη ή οι επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα. Οι επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα μπορεί αφορούν σε ατελεκτασίες ή πνευμονία. Απαραίτητη είναι η αναπνευστική εξάσκηση (φυσικοθεραπεία, αναπνευστικός εξασκητής) τις

πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Τα ποσοστά μετεγχειρητικής διαφυγής από την οισοφαγογαστρική αναστόμωση στον τράχηλο έχουν σημαντικά μειωθεί (14%) σε σχέση με το παρελθόν χάρη στον περιορισμό χειρισμών που προκαλούν τοπική ισχαιμία του μοσχεύματος αλλά και στις προσπάθειες για περαιτέρω κινητοποίηση του μοσχεύματος από την κοιλιά. Σε περίπτωση διαφυγής, ωστόσο, η αντιμετώπιση απαιτεί την προκλητή κατευθυνόμενη δημιουργία οισοφαγοδερματικού συριγγίου με απλή διάνοιξη της τραχηλικής τομής στο κρεβάτι του ασθενούς ή στο χειρουργείο υπό άσηπτες συνθήκες [37-38].

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψιν την αναγκαιότητα της πολύπλευρης αντιμετώπισης του καρκίνου του οισοφάγου τόσο από ογκολόγους όσο και από χειρουργούς και ακτινοθεραπευτές, αλλά και τις πιθανές επιπλοκές και τη συνολική νοσηρότητα καθεμίας προσέγγισης, φαίνεται ότι η εξατομίκευση κάθε ασθενούς είναι επιτακτική (Εικ. 11).

Περαιτέρω έλεγχος (απεικονιστικές εξετάσεις, αιματολογικός έλεγχος, εκτίμηση αναπνευστικής, καρδιαγγειακής, ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας) δύναται να καθορίσει την καταλληλότερη παρέμβαση και τον τύπου της χειρουργικής τεχνικής όταν αυτή αποφασιστεί. Πιο συγκεκριμένα, για τους ασθενείς με επιβαρυμένο ιατρικό ιστορικό και σημαντική συννοσηρότητα που εκτιμάται πολύπλευρα από πολλές ιατρικές ειδικότητες κατά τη διάρκεια του προεγχειρητικού ελέγχου, η αποφυγή του θωρακικού χρόνου και η οισοφαγεκτομή δια του διαφράγματος με λεμφαδενικό καθαρισμό μόνο στην κοιλιά πιθανά είναι σοφότερη επιλογή με στόχο τη κατά το δυνατόν μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών [39].



Εικόνα 11. Πρωτόκολλο εξατομίκευσης στη χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του οισοφάγου (Theodorou D. et al, 2014).

Πρωτόκολλα ταχείας ανάρρωσης (fast- track recovery protocols)

i) Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική

Η πρώτη ελάχιστα επεμβατική οισοφαγεκτομή περιγράφηκε το 1990 από τον DePaula. Στα πλαίσια της χειρουργικής αντιμετώπισης του πρώιμου καρκίνου του οισοφάγου, έγιναν ευρέως διαδεδομένες οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, οι οποίες συνίστανται σε συνδυασμό θωρακοσκόπησης, θωρακοτομής, λαπαροσκόπησης και λαπαροτομίας [40]. Τα κριτήρια επιλογής της ελάχιστα επεμβατικής οισοφαγεκτομής πέραν των τελικού σταδίου καλοήθων παθήσεων (αχαλασία, στενώσεις λειτουργικής αιτιολογίας) περιλαμβάνουν τον οισοφάγο Barrett με υψηλόβαθμη δυσπλασία και τον καρκίνο του οισοφάγου σταδίου μικρότερου από T4. Επιπρόσθετα, το ιστορικό προηγούμενων επεμβάσεων στην κοιλιά ή στο θώρακα ή η εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας δεν αποτελούν αντενδείξεις για την τελική επιλογή λαπαροσκοπικής ή θωρακοσκοπικής προσέγγισης ασθενών με καρκίνο του οισοφάγου.

Η μείωση των παραγόντων που επάγουν το χειρουργικό στρες αποτελεί εγχείρημα της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής, οι συνδυαστικές τεχνικές της οποίας άρχισαν να εφαρμόζονται στη χειρουργική του καρκίνου του οισοφάγου πριν από περισσότερο από 25 έτη. Οι υβριδικές τεχνικές μπορεί να περιλαμβάνουν συνδυασμό λαπαροσκόπησης, θωρακοσκόπησης, ρομποτικής και ανοικτής χειρουργικής προσπέλασης ανάλογα με την εντόπιση του όγκου, την έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού, το πεδίο της αναστόμωσης και την προτίμηση τεχνικής από την πλευρά του χειρουργού. Αυτή η ποικιλία καθιστά τη σύγκριση και ανάλυση των υπαρχουσών μελετών ιδιαίτερα δυσχερή. Τα αποτελέσματα που μελετώνται στη βιβλιογραφία είναι η νοσηρότητα, η θνητότητα, διάφορες διεγχειρητικές παράμετροι (ανάγκη ανάνηψης με ενδοφλέβια υγρά, ανάγκη μετάγγισης με παράγωγα αίματος,

αιμοδυναμικά κριτήρια, χορήγηση παυσίπονων, οδός χορήγησης κ.ά.), η παραμονή στη μονάδα εντατικής θεραπείας και η συνολική παραμονή στο νοσοκομείο, η ποιότητα ζωής των ασθενών, η επάρκεια του λεμφαδενικού καθαρισμού, το νοσοκομειακό κόστος κ.ά.

Τόσο τα βραχυπρόθεσμα όσο και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα έχουν εκτενώς παρουσιαστεί με μεγάλες σειρές ασθενών που υποβλήθηκαν σε ελάχιστα επεμβατική οισοφαγεκτομή σε κέντρα αναφοράς. Χαρακτηριστική είναι η μελέτη των Luketich et al που αναφέρεται στην εφαρμογή κυρίως της θωρακοσκοπικής κινητοποίησης του οισοφάγου σε ένα δείγμα 214 ασθενών. Τα πολύ καλά αποτελέσματά τους αναφέρουν διάμεσο χρόνο νοσηλείας στη Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ) μία ημέρα, διάμεσο συνολικό χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο επτά ημέρες, καλή ποιότητα ζωής μετεγχειρητικά, διεγχειρητική θνητότητα 1,4%, αλλά εξαιρετικά υψηλό ποσοστό διαφυγής από την αναστόμωση αγγίζοντας το 11,7% [41]. Άλλη σειρά 130 ασθενών που υποβλήθηκαν σε οισοφαγεκτομή είτε λαπαροσκοπικά είτε θωρακοσκοπικά σε πρηνή θέση είτε σε συνδυασμό των δύο προσεγγίσεων παρουσίασε αντίστοιχα αποτελέσματα στο χρόνο νοσηλείας, όμως τα ποσοστά διαφυγής ήταν χαμηλότερα (2,3%) [42]. Έτερη δημοσίευση που συνέλεξε πληροφορίες από βάση δεδομένων 5,553 ασθενών που χειρουργήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (2010- 2015) ανέδειξε παρόμοια αποτελέσματα περιεγχειρητικής νοσηρότητας, θνητότητας και ποσοστών επιβίωσης είτε οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ρομποτική είτε σε λαπαροσκοπική/ θωρακοσκοπική είτε σε ανοικτή οισοφαγεκτομή. Υπέρ της ελάχιστα επεμβατικής οισοφαγεκτομής έναντι της ανοικτής ήταν το διάστημα νοσηλείας, αλλά και ο αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων [43].

Οι τυχαιοποιημένες μελέτες, αν και περιορισμένες σε αριθμό, πιθανά οδηγούν σε ασφαλέστερα συμπεράσματα. Μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη συμπέρανε ότι

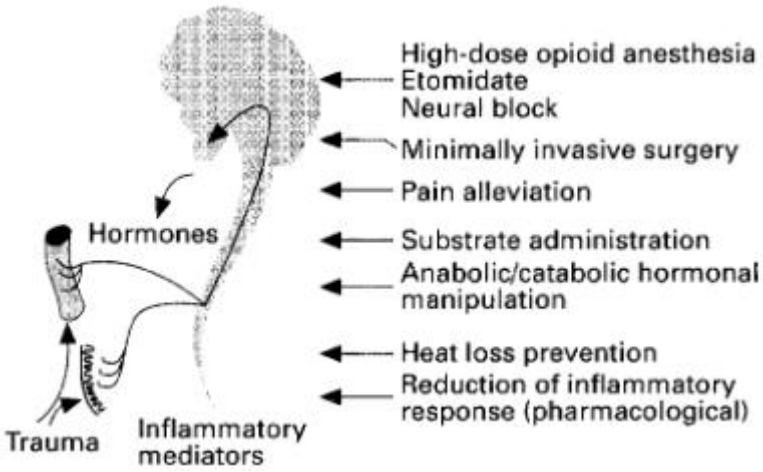
η ελάχιστα επεμβατική οισοφαγεκτομή συνοδεύεται από χαμηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών, λιγότερες απώλειες αίματος διεγχειρητικά,λιγότερο μετεγχειρητικό άλγος και ταχύτερη ανάρρωση με παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα σε σχέση με την ανοικτή χειρουργική [44]. Η πληθώρα των υβριδικών τεχνικών, όπως και η ετερογένεια των χαρακτηριστικών των ασθενών ιδίως στην εντόπιση και τον ιστολογικό τύπο του όγκου θέτει ερωτηματικά για τα αποτελέσματα των μετα- αναλύσεων που διερευνούν τη σύγκριση της κλασικής ανοικτής χειρουργικής εκτομής και της ελάχιστα επεμβατικής προσέγγισης.

Σε γενικές γραμμές, όλες οι ανασκοπήσεις- μετα- αναλύσεις δικαιώνουν τις ελάχιστα επεμβατικές οισοφαγεκτομές με βάση την εκτίμηση των άμεσων περιεγχειρητικών αποτελεσμάτων. Από τα σημαντικότερα ίσως πλεονεκτήματα θεωρείται το χαμηλότερο ποσοστό λοιμώξεων του αναπνευστικού και η συντομότερη νοσηλεία, εύρημα που δεν επιβεβαιώνεται ωστόσο σε όλες τις αναλύσεις. Ορισμένα άρθρα ανευρίσκουν μικρότερο το συνολικό ποσοστό επιπλοκών, ενώ άλλα δεν αναδεικνύουν σημαντική διαφορά από την κλασική χειρουργική [45-47]. Επίσης, η μεγάλη διακύμανση στα ποσοστά αναστομωτικής διαφυγής (0-12%) πιθανά οφείλεται στην ετερογένεια των ασθενών σχετικά με το ιστορικό λήψης νεοεπικουρικών θεραπειών, το επίπεδο θρέψης, το ανατομικό πεδίο της αναστόμωσης και την τεχνοτροπία της αναστόμωσης [48].

ii) Η ιδέα της ταχείας ανάρρωσης

Η ιδέα της FT προσέγγισης στη χειρουργική δεν είναι καινούργια. Ο Kehlet αναγνώρισε τη σημασία του μετατραυματικού στρες και την πολυσυστημική του εκδήλωση μέσω απελευθέρωσης προσταγλανδινών, λευκοτριενών, της

ιντερλευκίνης-1 και του παράγοντα νέκρωσης (TNF-a). Παράλληλα, υπογράμμισε το ρόλο που παίζουν άλλες συνιστώσες όπως η παρατεταμένη νηστεία, η διεγχειρητική αιμορραγία, η απώλεια υγρών περιεγχειρητικά, ο πόνος, το άγχος και η επίδραση σηπτικών παραγόντων εκλύοντας μία κατάσταση καταβολικής απάντησης του οργανισμού στα ανωτέρω (Εικ. 12). Λεπτομερέστερα, οι μεταβολές αυτές επιδρούν στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και επιφέρουν αυξημένη έκκριση καταβολικών ορμονών, υπερμεταβολισμό και αυξημένο καρδιακό έργο [49].

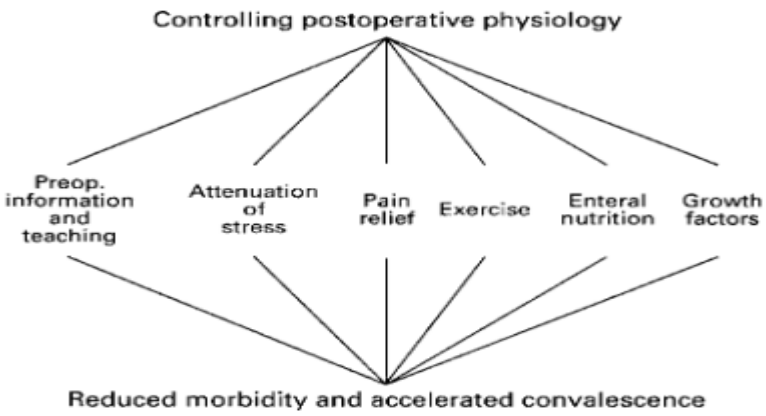


Εικόνα 12. Παθοφυσιολογία του χειρουργικού στρες (Kehlet H, 1989).

Η ταξινόμηση αυτών των παραγόντων βάσει του χρονικού πλάνου της χειρουργικής θεραπείας βοηθά περαιτέρω στην κατανόηση της έννοιας του χειρουργικού στρες. Στα προεγχειρητικά στοιχεία περιλαμβάνεται η ύπαρξη νοσηροτήτων (στεφανιαία νόσος, χρόνια αποφρακτική νόσος, νεφρική δυσλειτουργία, ενδοκρινολογικές διαταραχές, αυτοάνοσα νοσήματα) αλλά και ο αλκοολισμός, η νοσογόνος παχυσαρκία και η κακή θρέψη. Διεγχειρητικά, οι απώλειες υγρών (αιμορραγία, ανοικτή τομή), ο πόνος, η επίδραση αναισθητικών ή καρδιοτονωτικών φαρμάκων, η υποθερμία, η υπεργλυκαιμία και οι μεταγγίσεις συνιστούν τη λεγόμενη «τραυματική βλάβη» (surgical injury). Τέλος, μετεγχειρητικοί παράγοντες που δύνανται να

επιτείνουν αυτή την καταβολική φάση είναι οι άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές (διαφυγή, αιμορραγία, ναυτία- έμετος, υποξαιμία, υποάρδευση ιστών), αλλά και η επίπτωση του ειλεού, ο πυρετός, οι διαταραχές του μηχανισμού πηκτικότητας, η ανοσοκαταστολή, οι διαταραχές ύπνου, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η αδυναμία κινητοποίησης, η παρατεταμένη νηστεία [50-51].

Λαμβάνοντας υπόψιν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που διέπουν το χειρουργικό στρες, ο Kehlet πρότεινε βελτιστοποιήσεις στην κλινική πράξη προκειμένου να επιτευχθεί μικρότερη νοσηλεία, καλύτερη ποιότητα ζωής, λιγότερος περιεγχειρητικός πόνος, χαμηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών (αιμορραγία, διαφυγή), χαμηλότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα (καρδιαγγειακές, αναπνευστικές επιπλοκές) και χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας (Εικ. 13). Για την επίτευξη αυτών των στόχων απαραίτητη έκρινε πως είναι η συμβολή πολλών ειδικοτήτων στην περιεγχειρητική φροντίδα των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των χειρουργών, αναισθησιολόγων, νοσηλευτών, φυσικοθεραπευτών, διατροφολόγων και ψυχολόγων [51].



Εικόνα 13. Παράμετροι της φυσιολογίας του περιεγχειρητικού στρες (Kehlet H, 1997).

Η πρωταρχική εφαρμογή της ιδέας περιεγχειρητικά πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της χειρουργικής του παχέος εντέρου από τον ίδιο το 1999, ο οποίος εφάρμοσε εντατική επισκληρίδιο αναλγησία, πρώιμη σίτιση και κινητοποίηση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σιγμοειδεκτομή και παρατήρησε ικανοποιητικά αποτελέσματα με μειωμένο χρονικό διάστημα νοσηλείας και καλή ρύθμιση του μετεγχειρητικού πόνου [52].

iii) Παθοφυσιολογία και αρχές της ταχείας ανάρρωσης

Σύγχρονα αλλά και παλαιότερα βιβλιογραφικά δεδομένα έχουν οδηγήσει σε περαιτέρω κατανόηση της ιδέας των προγραμμάτων ταχείας ανάρρωσης. Το χειρουργικό στρες, γνωρίζουμε σήμερα, ότι αφορά σε μηχανισμούς που λαμβάνουν χώρα στον υποθάλαμο. Το τραύμα, που αποτελεί το ερέθισμα, προκαλεί ορμονικές μεταβολές που διαταράσσουν την επίδραση του υποθαλάμου στην υπόφυση. Η βασική ορμόνη- στόχος είναι η κορτιζόλη. Η αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης, γλυκαγόνου, κατεχολαμινών και των πρωτεϊνών οξείας φάσης είναι χαρακτηριστική της βλάβης που αρχικά ενεργοποιεί την πρόσθια υπόφυση η οποία εκκρίνει κορτικοτροπίνη (ACTH), αυξητική ορμόνη (GH), θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH) και γοναδοτροπίνες (FSH, LH) [53].

Πιο αναλυτικά, η κορτικοτρόπος ορμόνη (CRH) που παράγεται στον υποθάλαμο ενεργοποιεί την έκκριση ACTH από την πρόσθια υπόφυση στην κυκλοφορία. Η ACTH είναι προϊόν της προ- οπιομελανοκορτίνης και δρα στα επινεφρίδια προκαλώντας παραγωγή κορτιζόλης. Ο άξονας υποθάλαμος- υπόφυση- επινεφρίδια ρυθμίζεται με feed- back μηχανισμό, κατά τον οποίο το τελικό παράγωγο (κορτιζόλη) αναστέλλει την έκκριση CRH και ACTH. Η φυσιολογική λειτουργία της κορτιζόλης

ως γλυκοκορτικοειδική ορμόνη καταβολικής φάσης είναι να μεταβολίζει τις ενεργειακές αποθήκες του οργανισμού σε κατάσταση στρες προάγοντας τη νεογλυκογένεση από το ήπαρ. Το χειρουργικό τραύμα ενοχοποιείται για την αδυναμία επίτευξης feed- back, με αποτέλεσμα την παρατεταμένη πρωτεϊνόλυση. Επιπλέον, η ορμόνη που εκλύει την παραγωγή αυξητικής ορμόνης (GHRH) από την υπόφυση είναι υπεύθυνη για τη νεογλυκογένεση στο στρες. Ο ρόλος της , ωστόσο, στην περιεγχειρητική φάση δεν είναι το ίδιο καλά αποσαφηνισμένος [53-54].

Με γνώμονα αυτές τις αντιδράσεις και ρυθμίσεις του οργανισμού στο χειρουργικό στρες, διάφορες τροποποιήσεις επιχειρήθηκαν στα τρία στάδια της περιεγχειρητικής φροντίδας, προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετά το χειρουργείο. Προεγχειρητικά βρέθηκε ότι είναι απαραίτητη η λήψη γευμάτων πλούσιων σε υδατάνθρακες προκειμένου να μειωθεί κατά το δυνατό ο μετεγχειρητικός κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής στην ινσουλίνη. Σημαντική θεωρείται και η πρώιμη έναρξη σίτισης μετεγχειρητικά, τόσο για την αναπλήρωση σημαντικών διατροφικών στοιχείων (γλυκόζη, αμινοξέα, ωμέγα- 3 λιπίδια), όσο και για τη διατήρηση του «εντερικού φραγμού» και της ορθής λειτουργίας του πεπτικού σωλήνα. Η θεωρία του «εντερικού φραγμού» αφορά στην αποφυγή της ατροφίας του εντερικού βλεννογόνου μέσω ενίσχυσης της σπλαγχνικής ροής με την εντερική σίτιση. Μελέτες αποδεικνύουν ότι η πρώιμη σίτιση μειώνει σημαντικά το ποσοστό μετεγχειρητικού ειλεού [55].

Πρωταρχικός είναι και ο ρόλος της αυστηρής ρύθμισης των επιπέδων σακχάρου στο αίμα περιεγχειρητικά. Η ινσουλίνη παράγεται από τα β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος μεταγευματικά ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ή πρωτεϊνών και έχει δράση αναβολική. Το χειρουργικό στρες οδηγεί σε υπερβάλλουσα έκκριση γλυκόζης με αποτέλεσμα είτε η έκκριση ινσουλίνης να είναι ανεπαρκής είτε

τα κύτταρα να αποκτούν ανοχή στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία και τη συνοδό καταβολική κατάσταση που τη διέπει.

Τα αναισθησιολογικά και χειρουργικά ερεθίσματα που διεγείρουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα του ασθενούς οδηγούν σε θετική ινότροπο και χρόνοτροπο δράση της καρδιακής λειτουργίας. Ο πόνος, η διασωλήνωση, η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα είναι μόνο ορισμένα από τα πρώιμα συμβάματα στο χειρουργείο. Σύμφωνα με πλήθος μελετών, η καρδιακή συχνότητα πρέπει να ελέγχεται σε ακριβή όρια, καθώς το αυξημένο καρδιακό έργο (όγκος παλμού x καρδιακή συχνότητα) οδηγεί σε υπερκαταβολικές και υπερδυναμικές συνθήκες. Η ευβολαιμία οφείλει να είναι στόχος του αναισθησιολόγου. Η περιεγχειρητική χορήγηση β- εκλεκτικών αναστολέων προς επίτευξη αυτού του σκοπού έχει εκτενώς μελετηθεί χωρίς, ωστόσο, να υπάρχει ακόμη κοινή συμφωνία λόγω της ετερογένειας στο σχεδιασμό των υπαρχουσών μελετών [56-58].

Μία άλλη σημαντική παράμετρος είναι η κινητοποίηση του ασθενούς. Η γρήγορη μετεγχειρητική φυσικοθεραπεία και κινησιοθεραπεία ευοδώνει την ταχεία ανάρρωση στο χειρουργικό ασθενή. Σε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη δεν αναδείχθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στο ποσοστά νοσηρότητας μεταξύ των ασθενών που κινητοποιήθηκαν άμεσα μετά από μείζουσα χειρουργική επέμβαση σε σχέση με την ομάδα ασθενών που δεν ακολούθησαν εντατικό πρόγραμμα άσκησης. Όμως, οι ασθενείς με το εντατικό πρόγραμμα ανεξαρτητοποιήθηκαν γρηγορότερα κατά τη νοσηλεία τους και απέκτησαν καλό λειτουργικό στάδιο [59].

Σε άλλη μελέτη, οι ασθενείς μετά από ηπατεκτομή που κινητοποιήθηκαν πρώιμα μετεγχειρητικά παρουσίασαν εντερική λειτουργία τις πρώτες ημέρες μετά το χειρουργείο και συντομότερο συνολικό διάστημα παραμονής στο νοσοκομείο [60].

iv) Εφαρμογή πρωτοκόλλων ταχείας ανάρρωσης

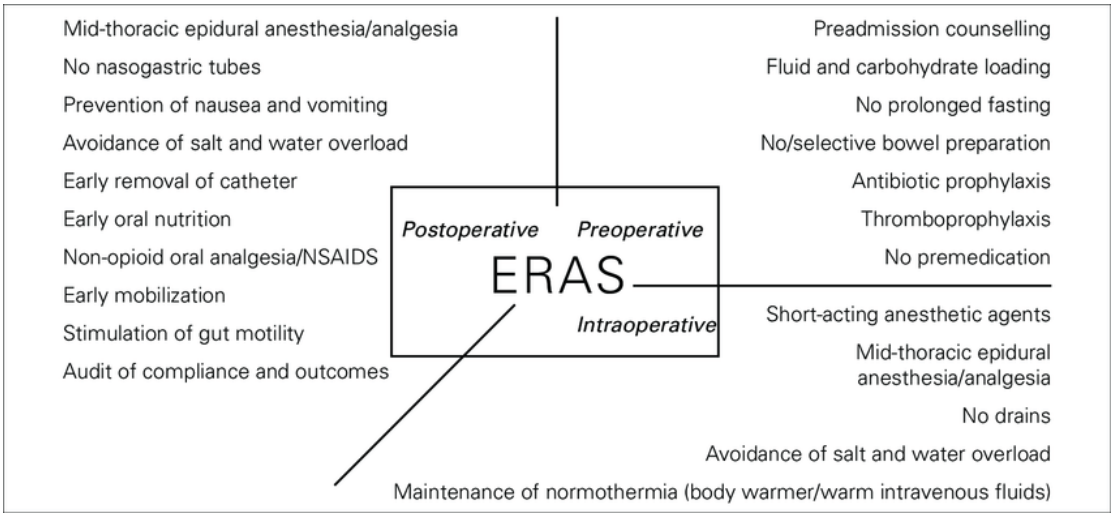
Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος οισοφάγου είναι η κακοήθεια με την υψηλότερη απώλεια βάρους και το σημαντικότερο κίνδυνο υποθρεψίας είτε λόγω δυσφαγίας οφειλόμενης στην απόφραξη από τον όγκο είτε λόγω απώλειας όρεξης και παρενεργειών των χημειοθεραπευτικών σχημάτων ή συνδυασμού αυτών. Η εκτίμηση της θρέψης του καρκινοπαθούς περιγράφεται σήμερα με πολλές έννοιες, όπως η καχεξία, η σαρκοπενία, η ανθεκτική καχεξία, η υποθρεψία, έλλειμμα ενεργειακών αποθηκών, συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, μεταβολικές διαταραχές, μειωμένη θερμιδική πρόσληψη κ.ά. Θέτωντας αυστηρά κριτήρια αξιολόγησης, η Ευρωπαϊκή Ένωση Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism- ESPEN), προσδιορίζει την εκτίμηση του κινδύνου υποθρεψίας του ασθενούς που διαγιγνώσκεται με καρκίνο του οισοφάγου αναλύοντας τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: απώλεια βάρους >10-15% στους τελευταίους έξι μήνες, Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI)<30kg/m^2 και αλβουμίνη ορού <30 g/l [61].

Ο Cerfolio ήταν ο πρώτος που το 2004 εισήγαγε την εφαρμογή της fast- track προσέγγισης στη χειρουργική του καρκίνου του οισοφάγου παρουσιάζοντας τα αποτελέσματα των πρώτων 90 οισοφαγεκτομών. Το προτεινόμενο πρόγραμμα που σχεδίασε περιλάμβανε αποφυγή νοσηλείας σε ΜΑΦ, άμεση μετεγχειρητική κινητοποίηση, φυσικοθεραπεία και κινησιοθεραπεία του ασθενούς, έναρξη σίτισης από τη νηστιδοστομία σίτισης που τοποθετούταν διεγχειρητικά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, αφαίρεση του ρινογαστρικού καθετήρα και του επισκληριδίου καθετήρα την τρίτη ημέρα, έλεγχος αναστόμωσης με ακτινοσκόπηση- διάβαση την τέταρτη ή πέμπτη ημέρα και εξιτήριο την έβδομη ημέρα. Εκτός του αυστηρού καθημερινού προγράμματος, κατέγραψε τη συμμόρφωση των περιστατικών, εκ των οποίων το 77% δε χρειάστηκε νοσηλεία στη ΜΑΦ. 17,7% παρουσίασαν βαριές

επιπλοκές (λοίμωξη αναπνευστικού, πνευμονία εξ' εισροφήσεως). Η θνητότητα υπολογίστηκε 4,4%. Δεν κατέστη δυνατή η συσχέτιση ή μη συσχέτιση των επιπλοκών με την εφαρμογή των fast- track αρχών. Ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση της δυσκολίας συνεργασίας των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε νεοεπικουρικές θεραπείες. Η διάμεση παραμονή στο νοσοκομείο ήταν μία εβδομάδα. 97% των περιστατικών ήταν ικανοποιημένη με την ποιότητα ζωής τους μετεγχειρητικά, ενώ λιγότεροι από 10% χρειάστηκε να κάνουν επανεισαγωγή στην κλινική. Τα αποτελέσματα αυτά φάνηκαν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά [62].

Οι συνιστώσες που ευοδώνουν την ταχεία ανάρρωση συνοψίζονται στην έννοια του Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), που σήμερα έχει τη μορφή μίας διεθνούς προσπάθειας. Η ERAS οργάνωση είναι μία διεθνής μη κερδοσκοπική ένωση που αρχικά δημιουργήθηκε το 2001 από χειρουργούς με στόχο να προτείνει και να αξιολογήσει μέσα από έρευνα πρωτόκολλα που αφορούν στη βέλτιστη περιεγχειρητική φροντίδα στην κλινική πράξη με αφορμή τη σύλληψη της έννοιας του «χειρουργικού stress», όπως τη διατύπωσε ο Kehlet. Η πλειοψηφία των μελετών που αξιολογούν τη χρήση των ERAS πρωτοκόλλων φέρουν σε σύγκριση τη νέα αυτή περιεγχειρητική προσέγγιση με την καθιερωμένη περιεγχειρητική φροντίδα.

Η πρωταρχική ιδέα της ERAS®Society παρουσιάστηκε το 2001 από τους Ken Fearon και Olle Ljungqvist στο Λονδίνο σε ένα συμπόσιο διατροφής στοχεύοντας στη βελτίωση της περιεγχειρητικής φροντίδας. Καθοριζόμενη κυρίως από χειρουργούς, κατά το διάστημα 2001-2014 ονομάστηκε ERAS® Study Group και έγινε γνωστή σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες. Στη συνέχεια πήρε τη μορφή συναντήσεων, συνεδρίων και θέσπιση evidence- based consensus. Το 2005 σχεδιάστηκε το πρώτο ολοκληρωμένο πρωτόκολλο περιεγχειρητικής φροντίδας για ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου [63-64] (Εικ. 14).



Εικόνα 14. Προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική εφαρμογή των αρχών ταχείας ανάρρωσης (ERAS®Society).

Στην πρώτη αυτή εφαρμογή στη χειρουργική του παχέος εντέρου, στις προεγχειρητικές τροποποιήσεις πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο, βασική αρχή που προτάθηκε ήταν η διακοπή του καπνίσματος και ο περιορισμός της καθημερινής κατανάλωσης αλκοόλ, η εκτίμηση της θρέψης και η υποστήριξη όπου ήταν απαραίτητο και η βέλτιστη αντιμετώπιση των χρόνιων νοσημάτων (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης κ.ά.). Άμεσα προεγχειρητικά απαραίτητη κρίθηκε η σωστή ενημέρωση του ασθενούς για την καθημερινότητά του στο χρονικό διάστημα νοσηλείας και ανάρρωσης, όπως και η ορθή πληροφόρηση του συγγενικού περιβάλλοντος και του ατόμου που θα ήταν υπεύθυνο για την περιεγχειρητική φροντίδα του περιστατικού. Η προεγχειρητική κάλυψη με επαρκή ποσότητα υδατανδράκων στη διατροφή, η θρομβοπροφύλαξη, η μείωση του κινδύνου λοίμωξης και η εξασφάλιση καλής εντερικής λειτουργίας περιγράφηκαν λεπτομερώς. Ιδανικά οι ασθενείς που ακολουθούν τα μονοπάτια των ERAS, υποβάλλονται σε ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές με τοποθέτηση κατά το δυνατόν λιγότερων παροχετευτικών σωλήνων. Οι διεγχειρητική φροντίδα αφορά κυρίως σε αναισθησιολογικούς

χειρισμούς: καλό έλεγχο του πόνου με επισκληρίδιο αναλγησία αποφεύγοντας τη χρήση οπιοειδών μακράς δράσης, αυστηρό έλεγχο του ισοζυγίου υγρών, χωρίς υπερβάλλουσα ενυδάτωση αλλά με χρήση αγγειοσυσπαστικών για διατήρηση επαρκούς συστολικής πίεσης, έλεγχο νορμοθερμίας και νορμογλυκαιμίας. Μετεγχειρητικά το πρωτόκολλο υποστηρίζει την πρώιμη κινητοποίηση ήδη από την ημέρα του χειρουργείου, άμεση έναρξη υπερθερμιδικής εντερικής σίτισης από του στόματος πλούσιας σε πρωτεΐνη, αφαίρεση ουροκαθετήρων/ ρινογαστρικών ή περιτοναϊκών σωλήνων, χρήση τσίχλας για ερεθισμό έκκρισης σιέλου, απόλυτο έλεγχο του πόνου, σύντομο συνολικό διάστημα νοσηλείας και σαφείς οδηγίες για στενή παρακολούθηση μετά το εξιτήριο από εξειδικευμένο προσωπικό πολλών ειδικοτήτων [65-67].

Το 2009 στις προτεινόμενες οδηγίες των ERAS συμπεριλήφθηκε ο καρκίνος του πρωκτού και το 2012-2013 έγιναν οι πρώτες επίσημες δημοσιεύσεις των fast- track προγραμμάτων στον καρκίνο του παχέος εντέρου και του πρωκτού (Springer), αλλά και η πρώτη συνεργασία της ERAS®Society με την ESPEN. Από το 2012 η ιδέα των ERAS άρχισε να εφαρμόζεται και σε χώρες εκτός Ευρώπης, ενώ τα συμπόσια καθιερώθηκαν ετησίως με διεξαγωγή κατευθυντήριων οδηγιών βασιζόμενων σε μελέτες. Πέραν του κωλοορθικού καρκίνου, αντίστοιχα πρωτόκολλα έχουν προταθεί για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε παγκρεατεκτομή, ριζική προστατεκτομή, σε γυναικολογικά ογκολογικά χειρουργεία, σε βαριατρική χειρουργική, σε ηπατεκτομή, σε εκτομή καρκίνου κεφαλής- τραχήλου και σε μαστεκτομή. Το 2014 η εταιρεία συνεργάστηκε με τη SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) με στόχο τη δημιουργία οδηγιών σε έντυπη μορφή.Το 2015 δημοσιεύτηκαν οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για ασθενείς με γαστρικό καρκίνο (Mortensen et

al, Br J Surg 2014) και το 2016 νέες οδηγίες προτάθηκαν για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρικές επεμβάσεις. Πέραν των τακτικών χειρουργικών επεμβάσεων, η εφαρμογή των πρωτοκόλλων έχει πραγματοποιηθεί και σε επείγοντα χειρουργικά περιστατικά με ενθαρρυντικά άμεσα μετεγχειρητικά αποτελέσματα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες της ERAS®Society σχετικά με την περιεγχειρητική φροντίδα στην οισοφαγεκτομή. Με γνώμονα την ανάγκη για τη συνεργασία πολλών ιατρικών ειδικοτήτων στο σχεδιασμό της ολοκληρωμένης αντιμετώπισης του καρκινοπαθούς ασθενούς και στόχο τη μείωση τη συνολικής περιεγχειρητικής νοσηρότητας της οισοφαγεκτομής, το consensus αναφέρεται λεπτομερώς τόσο στην προεγχειρητική όσο και στη διεγχειρητική και μετεγχειρητική διαχείριση.

Υπογραμμίζοντας τη σημασία της προεγχειρητικής εκτίμησης του κινδύνου υποθρεψίας και τη θρεπτική στήριξη όπου απαιτείται, το consensus συμπεραίνει ότι τόσο η ενίσχυση της θρέψης όσο και η εντατική φυσική κινητοποίηση του ασθενούς πριν το χειρουργείο πιθανά βελτιώνουν την ανάρρωση αλλά αυτή η υπόθεση δε μπορεί να στοιχειοθετηθεί με ισχυρές μελέτες (low to moderate level of evidence).

Η προεγχειρητική καρδιοαναπνευστική εκτίμηση δεν έχει καθιερωθεί ούτε διευκρινηστεί ως προς τις δοκιμασίες (low evidence, moderate recommendation). Προετοιμασία εντέρου πιθανά χρειάζονται μόνο οι ασθενείς που προγραμματισμένα θα υποβληθούν σε αντικατάσταση του οισοφάγου και του στομάχου από παχύ έντερο (moderate evidence, strong recommendation). Ο ασθενής ιδανικά πρέπει να σιτίζεται έως και δύο ώρες πριν την επέμβαση με δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακε και

παράλληλα τα μεγάλα χρονικά διαστήματα νηστείας πρέπει να αποφεύγονται (high evidence, strong recommendation). Επιπρόσθετα, συστήνεται διακοπή του καπνίσματος για τουλάχιστον ένα μήνα πριν το χειρουργείο. Αν και αδύναμης ισχύος σύσταση, τα αγχολυτικά ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να αποφεύγονται. Όταν χρησιμοποιούνται θα πρέπει να επιλέγονται κατηγορίες βραχείας διάρκειας. Σε κάθε περίπτωση μετά την προεγχειρητική εκτίμηση, καλό είναι τόσο ο ασθενής όσο και το συγγενικό περιβάλλον να ενημερώνονται πλήρως για τις διαδικασίες που θα ακολουθήσουν.

Στις προτάσεις που περιγράφουν το χειρουργικό χρόνο, μέτριας βαρύτητας θεωρείται η πρόταση χειρουργικής παρέμβασης σε διάστημα τριών έως έξι μηνών μετά την ολοκλήρωση των νεοεπικουρικών χημειοθεραπειών, ενώ το διάστημα αυτό για τους ασθενείς που λαμβάνουν νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία τροποποιείται στις έξι έως δέκα εβδομάδες (moderate evidence and recommendation). Η δε ελάχιστα επεμβατική χειρουργική προσέγγιση θεωρείται ογκολογικά ίση της ανοικτής χειρουργικής, ασφαλής και με καλά άμεσα μετεγχειρητικά αποτελέσματα κυρίως λόγω της περιορισμένης απώλειας αίματος, της σύντομης παραμονής στο νοσοκομείο και των χαμηλότερων ποσοστών αναπνευστικών επιπλοκών (moderate evidence and recommendation). Η επιλογή του καταλληλότερου μοσχεύματος προς αποκατάσταση του οισοφάγου παραμένει αδιευκρίνιστη, όπως και η απόφαση για διενέργεια ή όχι πυλωροπλαστικής. Μέτριας ισχύος είναι και η σύσταση για αποφυγή της τοποθέτησης παροχετεύσεων κοιλίας πέριξ των αναστομώσεων, ενώ για τους θωρακικούς σωλήνες τα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία είναι ανεπαρκή (moderate evidence and recommendation). Ο ρινογαστρικός καθετήρας θα πρέπει να χρησιμοποιείται αλλά να αφαιρείται πρώιμα στη μετεγχειρητική πορεία (moderate

evidence, strong recommendation).

Για τους αναισθησιολογικούς χειρισμούς γενικά, οι συστάσεις αφορούν σε προστατευτικό μηχανισμό υποστήριξης της αναπνοής με χαμηλούς όγκους (6–8 mL/kg) και Θετική Τελοεκπνευστική Πίεση (PEEP) είτε περιλαμβάνει και τους δύο πνεύμονες είτε χρησιμοποιείται σωλήνας διπλού αυλού για αερισμό ενός από τους δύο πνεύμονες ώστε να επιτευχθεί άμεση αποσωλήνωση. Για την αναισθησία προτιμάται χορήγηση είτε ενδοφλέβιων είτε πτητικών αναισθητικών φαρμάκων, ενώ τα μυοχαλαρωτικά που χρησιμοποιούνται θα πρέπει να είναι διάμεσης διάρκειας σε δοσολογία προσαρμοζόμενη στο βάρος του ασθενούς. Από τις ελάχιστες προτάσεις που με βεβαιότητα συμφωνήθηκαν είναι η βελτιστοποίηση της χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών με σκοπό η ημερήσια λήψη να μην ξεπερνά τα 2 kg συπυπολογίζοντας πάντα όλους τους ατομικούς παράγοντες και ιδιαιτερότητες κάθε περιστατικού (high evidence, strong recommendation). Ισχυρή είναι και η σύσταση της διατήρησης νορμοθερμίας και νορμογλυκαιμίας, αν και η βιβλιογραφία είναι πτωχή σε αποτελέσματα. Επιπλέον, περιεγχειρητικά οι ασθενείς που ήδη λαμβάνουν b- blocker θα πρέπει να συνεχίζουν την αγωγή τους, ενώ υποψήφιοι για λήψη b-blocker είναι και οι ασθενείς υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα. Η χορήγηση αντιαρρυθμικών δεν προτείνεται με βεβαιότητα, αλλά η εφαρμογή αντιπηκτικών χαμηλού μοριακού βάρους είναι γνωστό ότι μειώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Άμεσα μετά το χειρουργείο, οι ασθενείς ίσως είναι προτιμότερο να πηγαίνουν εξατομικευμένα και μόνο επί ενδείξεων στη ΜΑΦ. Μετά την επέμβαση, συστήνεται η χρήση εντερικής σίτισης από νηστιδοστομία σίτισης ή ρινογαστρικό/ ρινονηστιδικό

καθετήρα, παρότι και πάλι η βιβλιογραφία δεν είναι αδιαμφισβήτητη (moderate evidence and recommendation). Ισχυρή σύσταση είναι η τοποθέτηση θωρακικού επισκληρίδου καθετήρα για τονέλεγχο του πόνου, ενώ όταν αυτή δεν είναι δυνατή ακολουθείται έγχυση ενδοφλεβίου παυσίπονου παρασπονδυλικά. Η ακεταμινοφαίνη είναι επίσης καλή λύση, αλλά και τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά όταν ο ασθενής δεν έχει από το ιστορικό του αντένδειξη στη λήψη τους. Για την τοπική έγχυση λιδοκαϊνης η βιβλιογραφία δεν είναι επαρκής ώστε να την υποστηρίξει. Ενδιάμεσης βαρύτητας ισχυρή σύσταση είναι η πρώιμη έναρξη εντερικής σίτισης και η άμεση κινητοποίηση του ασθενούς. Παρά την κοινή συμφωνία ότι οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν μετεγχειρητικά αίσθημα ναυτίας ή εμέτου θα πρέπει προληπτικά να λαμβάνουν αντιεμετικά ενδιάμεσης διάρκειας, οι μέχρι σήμερα δημοσιεύσεις αξιολογούνται ως μέτριας βαρύτητας [65, 68].

v) Αξιολόγηση

Η αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων ταχείας ανάρρωσης στην κλινική πράξη έχει κριθεί κυρίως μελετώντας το χρονικό διάστημα νοσηλείας, το νοσοκομειακό κόστος, τη νοσηρότητα και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Από την άλλη μεριά, το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα στην επιβίωση από την εφαρμογή των προγραμμάτων ταχείας ανάρρωσης παραμένει αδιευκρίνιστο. Με την εμπλοκή κοινωνικοπολιτικών, φαρμακευτικών και οικονομικών παραγόντων, η ανάγκη για αξιολόγηση της πραγματικής επίδρασης της ενισχυμένης περιεγχειρητικής φροντίδας με αντικειμενικές παραμέτρους γίνεται ακόμη πιο επιτακτική προκειμένου η ποιότητα των ιατρικών, νοσηλευτικών και νοσοκομειακών παροχών να μη θυσιάζεται στο βωμό του οικονομικού προγραμματισμού.

Μεγάλη είναι η ετερογένεια των πρωτοκόλλων που έχουν παρουσιαστεί στην πρόσφατη βιβλιογραφία αναφορικά με την fast- track φροντίδα στη χειρουργική του οισοφάγου είτε από μονοκεντρικές είτε από πολυκεντρικές μελέτες, τόσο αναφορικά με το προεγχειρητικό όσο και με το περιεγχειρητικό και μετεγχειρητικό σκέλος. Η εξαιρετικά δύσκολη ακριβής καταγραφή όλων των παραμέτρων της καθημερινής κλινικής εμπειρίας είτε από χειρουργικής είτε από αναισθησιολογικής, διατροφικής, ψυχολογικής ή νοσηλευτικής υποστήριξης, αλλά και η ελλιπής γνώση της προσαρμογής των ασθενών στα καθορισμένα πρωτόκολλα (patient's compliance) είναι η «αχίλλειος πτέρνα» της ERAS εποχής. Τέλος, οι προκαθορισμένες παράμετροι μελέτης (κόστος, επιπλοκές, νοσηρότητα, θνητότητα, επιβίωση, διάστημα νοσηλείας κ.ά.) είτε παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών είτε αναφέρονται ελλιπώς.

Σχετικά με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την περιεγχειρητική διατροφή, το ERAS consensus βασίζεται σε μελέτες που διερευνούν τη χορήγηση αργινίνης και ω-3 λιπαρών οξέων και την επίδρασή τους στη μείωση του οξειδωτικού στρες, των μετεγχειρητικών λοιμώξεων και της συνολικής περιεγχειρητικής νοσηρότητας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή [69]. Συνολικά, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα, καθώς υπάρχουν μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν όφελος από την περιεγχειρητική θρεπτική στήριξη. Τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν με αναφορά στην επίδραση στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. λεμφοκύτταρα) ή στο ποσοστό μετεγχειρητικών λοιμώξεων [70-72]. Σχετικά με την προεγχειρητική εντερική θρεπτική ενίσχυση, δεν έχει εκτιμηθεί στον χρονικό άξονα της χειρουργικής παρέμβασης παρά μόνο κατά τη διάρκεια χημειοθεραπειών και με όχι αντικειμενικούς τρόπους μέτρησης πέραν της εκτίμησης της ποιότητας ζωής με ερωτηματολόγια [73-74].

Η κινητοποίηση του ασθενούς και επιστροφή στις καθημερινές δραστηριότητες το συντομότερο δυνατό έρχονται σε συνδυασμό με φυσικοθεραπεία, κινησιοθεραπεία, διακοπή καπνίσματος και αλκοόλ, ειδική ψυχολογική υποστήριξη και αερόβια άσκηση. Η γνώση ότι βελτιώνει τη μετεγχειρητική πορεία και μειώνει τις επιπλοκές στηρίζεται σε μικρές μελέτες που αναφέρονται σε άλλες μείζουσες επεμβάσεις κοιλίας, κυρίως κολεκτομές [75-76]. Για την ακρίβεια, ακόμα και οι μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κολεκτομή, δεν απαντούν άμεσα στο ερώτημα αν η προεγχειρητική κινητοποίηση βελτιώνει την ανάρρωση, καθώς στο σχεδιασμό συγκρίνουν την ομάδα ασθενών μόνο με προεγχειρητική ενίσχυση σε σχέση με ομάδα ασθενών που παρακολουθούνται μόνο με μετεγχειρητικό πρόγραμμα φυσικοθεραπείας- κινησιοθεραπείας [77].

Η τοποθέτηση παροχετεύσεων στον τράχηλο συστήνεται να αποφεύγεται καθώς η διαφυγή στην περιοχή συνήθως συμβαίνει μετάχρονα από την αφαίρεση του υλικού, ενώ δε φαίνεται να προφυλάσσει απο τον κίνδυνο της διαφυγής ούτε να μειώνει τη μετεγχειρητική νοσηρότητα, σύμφωνα με παλιά τυχαιοποιημένη μελέτη σε μικρό δείγμα ασθενών [78]. Η προφυλακτική παροχέτευση των ημιθωρακίων επίσης δεν αλλάζει το ποσοστό νοσηρότητας, αν και η σύσταση στηρίζεται μόνο σε αναδρομικές σχετικές μελέτες [79-80]. Αμφιλεγόμενα είναι τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών που συγκρίνουν τη μετεγχειρητική έκβαση με και χωρίς τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα. Συνοπτικά, η παλαιότερη τακτική τοποθέτησης δύο σωλήνων τείνει να εγκαταλειφθεί, ενώ ο ένας σωλήνας θα πρέπει να τοποθετείται κατόπιν ενδείξεων προκειμένου να διαγιγνώσκεται έγκαιρα η πιθανότητα διαφυγής στο ημιθωράκιο και να αντιμετωπίζεται το συντομότερο. Η αφαίρεση του σωλήνα δεν είναι γνωστό αν θα πρέπει να αφαιρείται συγκεκριμένη μετεγχειρητική ημέρα, όπως

και η παροχή δεν έχει οριοθετηθεί με αυστηρά όρια [79]. Ασαφής είναι και η οδηγία για την τοποθέτηση των ρινογαστρικών καθετήρων. Οι μελέτες που ανέδειξαν μειωμένα ποσοστά αναπνευστικών επιπλοκών, μικρότερο κίνδυνο εισρόφησης και αναστομωτικής διαφυγής φαίνεται να αποτελούν πλέον ιστορία. Σύγχρονες μετα-αναλύσεις δεν έχουν αναδείξει υπεροχή της τοποθέτησης καθετήρα στο νεοοισοφάγο, καθώς δε μεταβάλει το ποσοστό αναπνευστικών επιπλοκών ή διαφυγή. Τα ERAS guidelines προτείνουν τη συνέχιση χρήσης ρινογαστρικού καθετήρα εξατομικευμένα με στόχο την πρώιμη αφαίρεσή του. Σημειώνεται, όμως, ότι οι δημοσιεύσεις αυτές στηρίχτηκαν σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες που δεν έφεραν σε άμεση σύγκριση ομάδες ασθενών με ή χωρίς τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα [81].

Σε μελέτες που συγκρίνουν την εντερική με την παρεντερική σίτιση μετά την οισοφαγεκτομή, έχει γίνει ξεκάθαρο ότι η εντερική οδός είναι πιο οφέλιμη με λιγότερες επιπλοκές. Ανάμεσα στην εντερική σίτιση από νηστιδοστομία σίτισης και από ρινονηστιδικό καθετήρα, άγνωστη παραμένει η υπεροχή της μίας έναντι της άλλης προσέγγισης. Όταν τοποθετείται νηστιδοστομία, συστήνεται η πρώιμη έναρξη χρήσης της [82-83].

Αντίθετα, η γνώση σχετικά με τον απόλυτο έλεγχο του ισοζυγίου υγρών περιεγχειρητικά είναι καλύτερα στοιχειοθετημένη. Οι μηχανισμοί γύρω από την υπερβολική χορήγηση ενδοφλεβίων υγρών είναι γνωστό ότι οδηγούν σε διάμεσο οίδημα με επακόλουθες επικίνδυνες επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό, αναπνευστικό και πεπτικό σύστημα, ενώ παράλληλα μπορεί να εμποδίσουν την διαδικασία επούλωσης. Ιδιαίτερα κατά το θωρακικό χρόνο των κινητοποιήσεων η χορήγηση υγρών θα πρέπει να είναι περιορισμένη και σε απόλυτη ισορροπία με τις ενδείξεις του καρδιαγγειακού συστήματος. Σε αντίθεση με τη στοχευμένη ενυδάτωση (goal- directed fluid therapy) που αποδεδειγμένα μειώνει τις επιπλοκές και το συνολικό διάστημα νοσηλείας, η

στέρηση ενδοφλεβίων υγρών (restrictive fluid therapy) διεγχειρητικά δεν έχει μελετηθεί στην οισοφαγεκτομή. Ο ορός εκλογής είναι το Ringer's Lactate και ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπεινα είναι προσαρμοσμένος ως 30 mL/kg με καθορισμό αιμοδυναμικής σταθερότητας κι επαρκούς ωριαίας διούρησης [84-85]. Ο προστατευτικός αερισμός διεγχειρητικά με χαμηλές θετικές τελοεκπνευστικές πιέσεις και όγκους ιδίως όταν εφαρμόζεται σωλήνας διπλού αυλού, η νορμοθερμία, η νορμογλυκαιμία, η αποφυγή οπιοειδών και ΜΣΑΦ, η χρήση με ισάξιο αποτέλεσμα είτε πτητικών είτε ενδοφλεβίων υγρών και η επιλογή θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας και έχουν μελετηθεί εκτενώς και προταθεί με ασφάλεια [86-87].

Οι περισσότερες δημοσιεύσεις που συγκρίνουν την κλασική με την ενισχυμένη φροντίδα των ασθενών με καρκίνο του οισοφάγου αφορούν σε αναδρομικές μελέτες, ενώ ελάχιστες είναι οι προοπτικές και ακόμα λιγότερες οι τυχαιοποιημένες μελέτες. Προηγούμενες μετα- αναλύσεις συνοψίζουν ορισμένες από αυτές. Η πρώτη συγκριτική ανάλυση ήταν αυτή των Dorcarrato et al και αποτελεί ανασκόπηση της εφαρμογής των ERAS σε διάφορους τύπους καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος. Αμιγώς προοπτικές ήταν τέσσερις από τις αναφερόμενες μελέτες (μία αφορούσε σε οισοφαγεκτομές), ενώ οι υπόλοιπες τρεις έφεραν σε σύγκριση τα πρωτόκολλα ταχείας ανάρρωσης με το συμβατικό μοντέλο. Αξίζει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς με καρκίνο οισοφάγου που μελετήθηκαν υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία και θωρακοτομή, χειρουργική προσέγγιση που σήμερα δε συνάδει με την fast- track αντιμετώπιση. Σημαντικό μειονέκτημα της ανάλυσης ήταν ότι συμπεριέλαβε και τις δημοσιεύσεις που δεν παρουσίασαν control group για τη σύγκριση του ERAS σκέλους ασθενών με την κλασική αντιμετώπιση. Αν και τα αποτελέσματα αναφορικά με το συνολικό διάστημα νοσηλείας, τα ποσοστά επιπλοκών και θνητότητας έδειξαν να ωφελούν τους ασθενείς που ακολουθούν το

ERAS πρόγραμμα με ανεπαρκή την αναφορά στο συνολικό κόστος , την ανάγκη επανεισαγωγής, την αξιολόγηση της συμμόρφωσης των ασθενών και την ανάγκη νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας, τα συμπεράσματα της ανασκόπησης είναι ανασφαλή λόγω των ανεπαρκών δεδομένων [88].

Ακολούθησαν το 2014 δύο μετα- αναλύσεις. Οι Findlay et al ανέλυσαν συνολικά έξι άρθρα με αναδρομικό σχεδιασμό και βρήκαν ότι οι ασθενείς που ακολούθησαν το ERAS πρόγραμμα παρουσίασαν μειωμένη νοσηρότητα, θνητότητα και παραμονή στο νοσοκομείο. Ωστόσο, η ανασκόπηση αυτή καταλήγει σε αμφίβολα συμπεράσματα διότι εκτός του ότι τα ERAS πρωτόκολλα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν ήταν εξαιρετικά ετερογενή μεταξύ τους, τα αποτελέσματα κάθε παραμέτρου που μελετήθηκε ήταν ελλιπή [89]. Τα ίδια προβλήματα αναγνωρίζονται και στην ανάλυση των Markar et al. Από τις εννέα μελέτες που επιλέχθηκαν, μόνο μία ήταν τυχαιοποιημένη, ενώ άγνωστες παρέμειναν οι πληροφορίες σχετικά με τη χειρουργική τεχνική και τη λήψη νεοεπικουρικών θεραπειών, στοιχεία που πιθανά επιδρούν στα αποτελέσματα. Επιπλέον, η ποιότητα, ο σχεδιασμός και η μεθοδολογία των μελετών που αποτέλεσαν τη μετα- ανάλυση δεν εκτιμήθηκε ούτε σχολιάστηκε [90].

Το 2015, η μελέτη των Gemmill et al συμπεριέλαβε άρθρα με σύγκριση των δύο περιεγχειρητικών τακτικών για περιστατικά καρκίνου του στομάχου και του οισοφάγου. Σχετικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε οισοφαγεκτομή ανιχνεύτηκαν 11 δημοσιευμένες μελέτες, η συντριπτική πλειοψηφία των οποίων ήταν αναδρομικές. Στα αποτελέσματα, εκτός από σημαντική μείωση του νοσοκομειακού κόστους και του ποσοστού αναστομωτικής διαφυγής, οι υπόλοιπες παράμετροι (θνητότητα και νοσηρότητα) βρέθηκαν μάλλον αυξημένες στην ομάδα ασθενών που

ακολούθησε το fast- track μονοπάτι. Τα μειονεκτήματα και αυτής της ανασκόπησης παρατηρήθηκαν ως ανωτέρω [91]. Οι Markar et al σε νέα ανανεωμένη ανασκόπηση και ανάλυση της βιβλιογραφίας συμπεριέλαβαν και πάλι μόνο μία τυχαιοποιημένη ανάμεσα σε πέντε προοπτικές, πέντε αναδρομικές και δύο συνδυαστικά προοπτικές-αναδρομικές μελέτες καταλήγοντας στο συμπεράσμα ότι η ταχεία ανάρρωση διαφέρει από την κλασική αντιμετώπιση μόνο ως προς το διάστημα νοσηλείας. Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε το άρθρο των Pisarska et al [92-93]. Τέλος, η πιο πρόσφατα δημοσιευμένη συμπεριέλαβε δύο τυχαιοποιημένες έρευνες καταλήγοντας σε ενδιαφέροντα συμπεράσματα υπέρ της εντατικής αντιμετώπισης αναφορικά με το νοσοκομειακό κόστος, την παραμονή στο νοσοκομείο, την εντερική λειτουργία και τις περιεγχειρητικές επιπλοκές [94].

Ο πιο αξιόπιστος σχεδιασμός προκειμένου να διερευνηθεί ευθέως η επίδραση των πρωτοκόλλων ταχείας ανάρρωσης σε σύγκριση με την κλασική περιεγχειρητική αντιμετώπιση είναι αυτός των τυχαιοποιημένων μελετών. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία, τέσσερις είναι οι δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες μελέτες. Η παρούσα μετα- ανάλυση έχει ως στόχο την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αλλά και την ποιότητα σχεδιασμού αυτών των μελετών.

IV) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση των αποτελεσμάτων της εφαρμογής της περιεγχειρητικής ταχείας ανάρρωσης φροντίδας στη χειρουργική του καρκίνου του οισοφάγου και η σύγκρισή της μετά από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα- ανάλυση των υπαρχουσών τυχαιοποιημένων μελετών της σύγχρονης βιβλιογραφίας με την καθιερωμένη κλασική περιεγχειρητική αντιμετώπιση.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τη συλλογή των δεδομένων της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Embase, Medline Pubmed και Cochrane για το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 1990 έως Νοέμβριος 2018. Χρησιμοποιήθηκαν οι εξής λέξεις- κλειδιά: “esophageal cancer”, “esophagectomy”, “minimally invasive esophagectomy”, “standardized recovery”, “enhanced recovery”, “fast- track protocol” και οι μεταξύ τους σύνδεσμοι- συνδυασμοί “AND” και “OR”. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν και οι σχετικές βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων.

Από την αρχική αναζήτηση της βιβλιογραφίας, συγκεντρώθηκαν όλες οι πιθανά σχετικές μελέτες. Σε σύγκριση των ευρημάτων από τις τρεις μηχανές αναζήτησης αφαιρέθηκαν οι ταυτόσημες έρευνες (duplicates) βάσει του τίτλου. Για τις υπόλοιπες καταγράφηκε ο τίτλος, το έτος δημοσίευσης, οι συγγραφείς και ανασκοπήθηκε η

αντίστοιχη περίληψη. Εξαιρέθηκαν βάσει περίληψης όσες δεν ήταν σχετικές και δεν κάλυπταν τα κριτήρια επιλογής. Στη συνέχεια για τα υπόλοιπα άρθρα ανακτήθηκε ολοκληρωμένο το κείμενο (full text) και βάσει αυτού έγινε η τελική επιλογή που αφορούσε μόνο στις μελέτες που περιείχαν τα κριτήρια επιλογής όπως περιγράφονται στη συνέχεια.

Για την ανασκόπηση και μετα- ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν οι οδηγίες κατά PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analysis) και το Cohrane handbook [95-96].

Κριτήρια εισαγωγής

Συμπεριλήφθηκαν όλα τα άρθρα της βιβλιογραφίας που έχουν δημοσιευθεί σε αγγλική γλώσσα και διερευνούν τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ της εφαρμογής των ταχείας ανάρρωσης και των κλασικών πρωτοκόλλων που ακολουθούνται στην περιεγχειρητική φροντίδα της χειρουργικής οισοφάγου για την αντιμετώπιση κακοήθειας. Για τη μετα- ανάλυση επιλέχθηκαν μόνο οι τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες. Όλες οι έρευνες αφορούσαν σε ενήλικες ασθενείς. Εξαιρέθηκαν άρθρα που αφορούσαν σε ζώα ή ασθενείς <18 ετών. Για την εισαγωγή στην ανάλυση, κάθε μελέτη ήταν απαραίτητο να αναφέρεται σε τουλάχιστον τρεις από τις καθορισμένες παραμέτρους- αποτελέσματα.

Αξιολόγηση ποιότητας μελετών

Οι μελέτες που αναλύθηκαν αξιολογήθηκαν ως προς την ποιότητά τους σύμφωνα με τη συμβολή των κριτηρίων Quality of Reporting of Meta- Analyses (QUOROM) [97]. Όλες οι τυχαιοποιημένες μελέτες θεωρήθηκαν υψηλής ποιότητας καθώς συμπεριέλαβαν δύο συγκρίσιμες ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά ομάδες ασθενών, με εκτίμηση παρόμοιων παραμέτρων, με τυχαιοποιημένο σχεδιασμό και λεπτομερή παρουσίαση αποτελεσμάτων με πλήρη παρακολούθηση για το χρονικό διάστημα που όριζε αρχικά ο στόχος της μελέτης (<10% του δείγματος χωρίς να αναφέρονται αποτελέσματα).

Παράμετροι

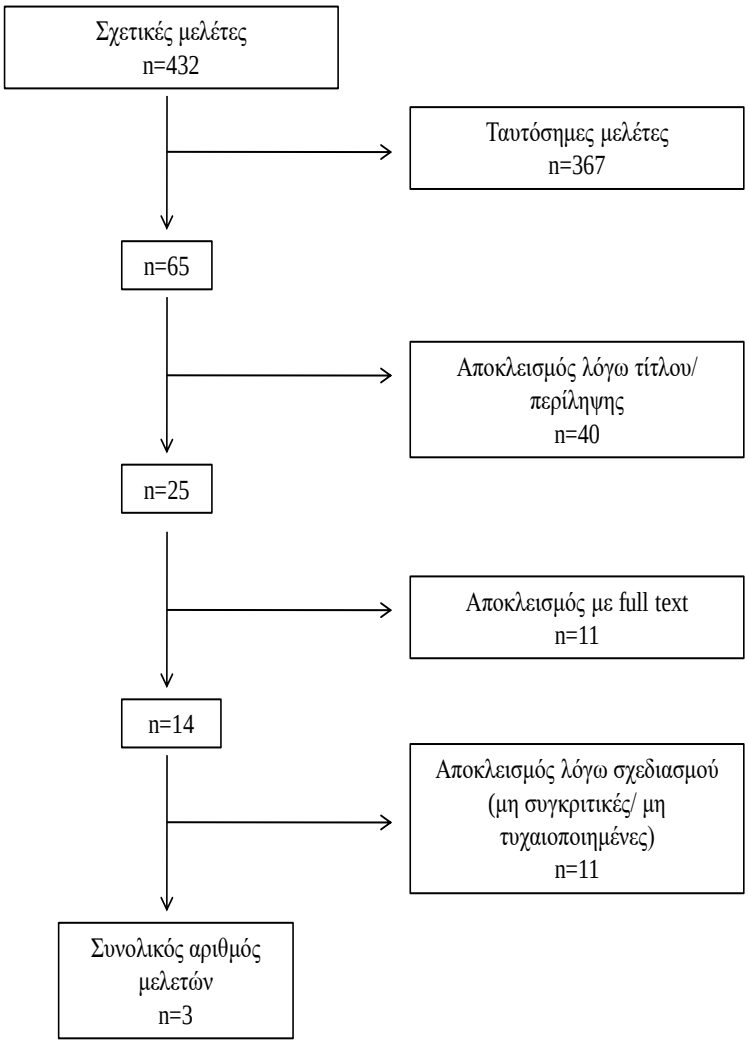
Οι πρωταρχικές μετρήσεις που αναλύθηκαν στην παρούσα μελέτη ήταν η διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο και η περιεγχειρητική συνολική νοσηρότητα. Δευτερογενώς αναλύθηκαν οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα, το ποσοστό αναστομωτικής διαφυγής και η έναρξη μετεγχειρητικά εντερικής λειτουργίας είτε με αέρια είτε με κενώσεις. Καταγράφηκαν επίσης τα χαρακτηριστικά των ασθενών, της νόσου τους και της θεραπευτικής αντιμετώπισής τους για κάθε μελέτη.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο Review Manager (RevMan) v5.3 (The Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom) [98]. Η mean difference (MD) χρησιμοποιήθηκε για τις κατηγορικές μεταβλητές και το Odds ratio (OR) ή Risk Difference (RD) εφαρμόστηκε για τις διχοτομημένες μεταβλητές με 95% διάστημα αξιοπιστίας (CI). Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε με το $p< 0.01$. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αναλύθηκε με την εφαρμογή των I^2 statistics και χ^2 Q-test. Το Random effect model εφαρμόστηκε επί σημαντικής ετερογένειας η οποία ορίστηκε ως I^2 >40% ή $p<0.10$, ενώ το Fixed effect model χρησιμοποιήθηκε απουσία ετερογένειας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας παρουσιάζονται στην εικόνα 17 (flowchart). Από τις 432 δυνητικά σχετικές μελέτες που συγκεντρώθηκαν από τις τρεις μηχανές αναζήτησης και τις αναφορές των ευρημάτων για τη χρονική περίοδο Ιανουάριος 1990- Νοέμβριος 2018, αποκλείστηκαν 367 ταυτόσημες. Από τις υπόλοιπες 65, οι 40 αποκλείσθηκαν μετά από διερεύνηση του τίτλου και της περίληψης. Από τις 25 που επικράτησαν, οι 11 αποκλείσθηκαν μετά από ενδελεχή εκτίμηση όλου του κειμένου τους. Οι υπόλοιπες 14 αξιολογήθηκαν ως προς το σχεδιασμό και, βάσει των κριτηρίων εισαγωγής στη μελέτη, ολοκληρώθηκε η επιλογή των τριών τυχαιοποιημένων μελετών (Εικ. 15).



Εικόνα 15. Οργανόγραμμα της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας (flowchart).

Οι τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες συμπεριέλαβαν συνολικά 358 ασθενείς, από 179 σε καθένα σκέλος (ταχεία ανάρρωση/ κλασική περιεγχειρητική φροντίδα) για τη χρονική περίοδο Ιανουάριος 2008- Ιούνιος 2016. Τα χαρακτηριστικά των δημοσιεύσεων και των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά της νόσου και της θεραπευτικής προσέγγισης για κάθε ομάδα ασθενών στις τρεις μελέτες. Ελλιπή ήταν τα στοιχεία σχετικά με τη λήψη νεοεπικουρικών θεραπειών στις δύο από τις μελέτες.

Προέλευση, 1ος συγγραφέας, Έτος δημοσίευσης	**Χρονική περίοδος**	**Αριθμός ασθενών** (n)		**Ηλικία** (έτη)		**Φύλο** (%γυναίκες)	
		Κ.Α.	Τ.Α.	Κ.Α.	Τ.Α.	Κ.Α.	Τ.Α.
Κίνα, Zhao, 2013	Νοέμβριος 2009-Μάρτιος 2011	34	34	57.86±11.34 [α]	55.14±10.65 [α]	26.5	20.6
Κίνα, Wang, 2015	Ιανουάριος 2008-Απρίλιος 2014	90	90	n=54(60%) >60 ετών	n=49(54.4%) >60 ετών	34.4	32.2
Κίνα, Li, 2017	Ιανουάριος 2015-Ιούνιος 2016	55	55	67.00±5.58 [β]	67.73±6.69 [β]	25.4	30.9

Κ.Α.: Κλασική ανάρρωση, Τ.Α.: Ταχεία ανάρρωση [α]. διάμεση ηλικία, [β]. μέση ηλικία.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων μελετών και των ασθενών.

		Εντόπιση όγκου (n)		**Χειρουργική τεχνική**			**Νεοεπικουρική θεραπεία (%)**	
		Κ.Α.	Τ.Α.		Κ.Α.	Τ.Α.	Κ.Α.	Τ.Α.
Κίνα, Zhao, 2013	Άνω	5	4	Τομές (1)	17	19	47.1	50
	Μέσος	23	21	Τομές (2)	11	10		
	Κάτω	6	9	Τομές (3)	6	5		
Κίνα, Wang, 2015	Άνω	0	0	Τραχηλική αναστόμωση	25	23	N/A	N/A
	Μέσος	53	51					
	Κάτω	37	39	Ενδοθωρακική αναστόμωση	65	67		
Κίνα, Li, 2017	Άνω	7	9		MIE	MIE	N/A	N/A
	Μέσος	29	32					
	Κάτω	19	14					

Κ.Α.: Κλασική ανάρρωση, Τ.Α.: Ταχεία ανάρρωση, MIE: Minimally invasive esophagectomy

Πίνακας 2. Τα χαρακτηριστικά της νόσου και της θεραπευτικής προσέγγισης για κάθε ομάδα ασθενών.

Ο πίνακας 3 περιγράφει το πρόγραμμα ταχείας ανάρρωσης σε αντιπαραβολή με την κλασική αντιμετώπιση για κάθε μελέτη ($3^{\alpha-\gamma}$). Στην προεγχειρητική ετοιμασία, οι μέθοδοι εκτίμησης του κινδύνου υποθρεψίας παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Για τις περιεγχειρητικές παραμέτρους σημειώνεται ότι ελάχιστες είναι οι αναφερόμενες λεπτομέρειες σχετικά με την περιεγχειρητική χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών και μεταγγίσεων.

Προεγχειρητικά	**Zhao, 2013**		**Wang, 2015**		**Li, 2015**	
	Κ.Α.	Τ.Α.	Κ.Α.	Τ.Α.	Κ.Α.	Τ.Α.
Εκπαίδευση ασθενούς	±	+	Δ/Α	Δ/Α	-	+
Πρόσληψη γευμάτων	Υγρά/ Γεύμα το προηγούμενο βράδυ	Υγρά ως 2 ώρες/ Γεύμα ως 6 ώρες προεγχειρητικά	Υγρά ως 2 ώρες/ Γεύμα ως 6 ώρες προεγχειρητικά	500ml EN 12 ώρες και 300-500ml D/W 2 ώρες προεγχειρητικά	Δ/Α	Υγρά ως 4 ώρες/ Γεύμα ως 6 ώρες προεγχειρητικά
Θρεπτική υποστήριξη	-	Φρουκτόζη-Πρωτεΐνη	-	NRS≥3 PN και EN	Δ/Α	PN σε παθολογικό PGSGA

Κ.Α.: Κλασική ανάρρωση, Τ.Α.: Ταχεία ανάρρωση, Δ/Α: Δεν αναφέρεται, EN: Enteral nutrition, PN: Parenteral nutrition, NRS: Nutritional Risk Support, PGSGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment.

Πίνακας 3^{α}. Πρωτόκολλο κλασικής και ταχείας ανάρρωσης. Προεγχειρητικές αρχές.

Διεγχειρητικά	**Zhao, 2013**		**Wang, 2015**		**Li, 2015**	
	Κ.Α.	Τ.Α.	Κ.Α.	Τ.Α.	Κ.Α.	Τ.Α.
Ρινογαστρικός καθετήρας	+	-	+	Δ/Α	+	+
Φαρμακευτική αγωγή προ αναισθησίας	Διαζεπάμη 10mg	-	-	10mg δεξαμεθαζόνη, προποφόλη, ρεμιφεντανύλη	Δ/Α	Δ/Α
Αναισθησία	Γενική	Γενική και επισκληρίδιος	Γενική	Γενική και επισκληρίδιος	Δ/Α	Δ/Α
Νορμοθερμία	-	+	-	+	-	+
Ισοζύγιο υγρών	Δ/Α	Δ/Α	Δ/Α	≤1500 mL, b-blocker επί ενδείξεων	Δ/Α	Δ/Α
Μετάγγιση	Αλλογενής	Αυτόλογη/ ελεγχόμενη αλλογενής	Δ/Α	Δ/Α	Δ/Α	Δ/Α
Παροχέτευση κοιλίας	+ (αφαίρεση 3η ημέρα)	-	+	Δ/Α	+	+
Παροχέτευση τραχήλου	+ (αφαίρεση 2η ημέρα)	-	Δ/Α	Δ/Α	+	+
Θωρακικός σωλήνας	Δ/Α	Δ/Α	+	+	+	+

Κ.Α.: Κλασική ανάρρωση, Τ.Α.: Ταχεία ανάρρωση, Δ/Α: Δεν αναφέρεται.

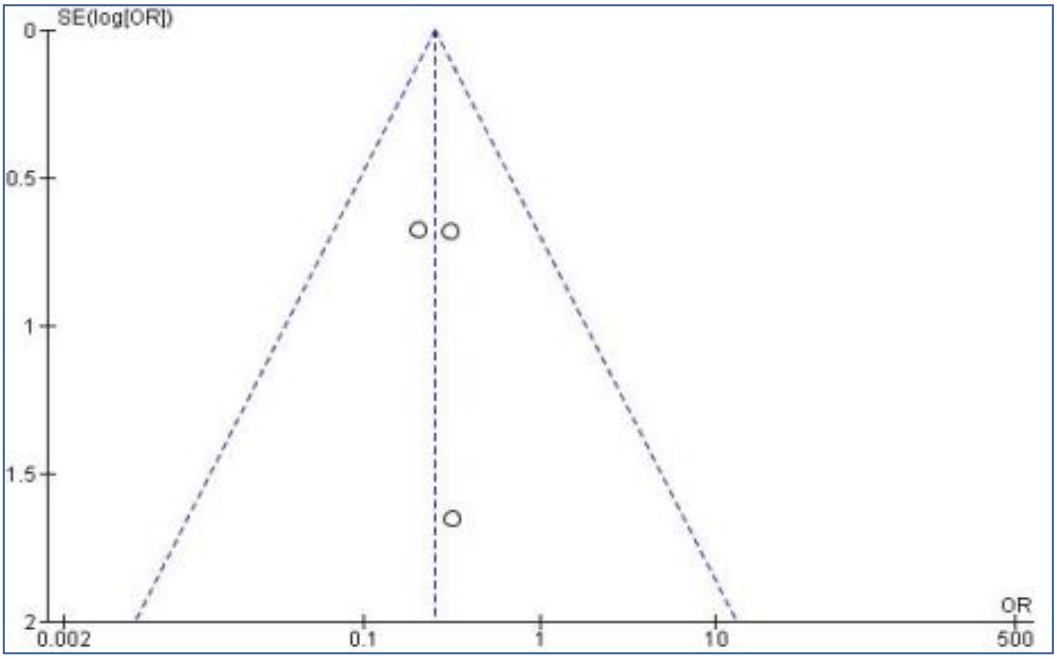
Πίνακας 3β. Πρωτόκολλο κλασικής και ταχείας ανάρρωσης. Διεγχειρητικές αρχές.

Μετεγχειρητικά	**Zhao, 2013**		**Wang, 2015**		**Li, 2015**	
	Κ.Α.	Τ.Α.	Κ.Α.	Τ.Α.	Κ.Α.	Τ.Α.
ΜΕΘ	+	-	Δ/Α	Δ/Α	+	+
Κινητοποίηση	Δ/Α	Δ/Α	Μετά την αφαίρεση θωρακικού σωλήνα	Ημέρα χειρουργείου	Δ/Α	Άμεσα
Αναλγησία	Μορφίνη/ PCA	PCA	Δ/Α	Επισκληρίδιος	Δ/Α	Έλεγχος
Εντερική σίτιση	Από ρινονηστιδικό καθετήρα	Από νηστιδοστομία σίτισης	10η ημέρα μετεγχειρητικά	Ημέρα χειρουργείου (Ρινονηστιδικός καθετήρας)	Από του στόματος 10-14η ημέρα	Από νηστιδικό καθετήρα 6-12 ώρες μετεγχειρητικά

Κ.Α.: Κλασική ανάρρωση, Τ.Α.: Ταχεία ανάρρωση, Δ/Α: Δεν αναφέρεται, ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Πίνακας 3γ. Πρωτόκολλο κλασικής και ταχείας ανάρρωσης. Μετεγχειρητικές αρχές.

Αναφορικά με την ακρίβεια στην αναφορά των αποτελεσμάτων των μελετών, η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε με Generic Funnel Plot ανέδειξε σημαντική ετερογένεια στην αναφορά δεδομένων των μελετών και στα αποτελέσματά τους (publication bias) (Εικ. 16).

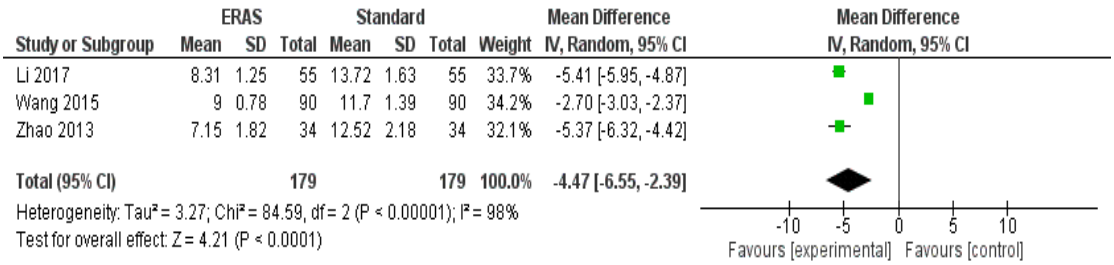


SE: Standard Error, OR: Odds Ratio.

Εικόνα 16. Funnel Plot με ασυμμετρία που αναδεικνύει την ετερογένεια στην αναφορά δεδομένων μεταξύ των μελετών.

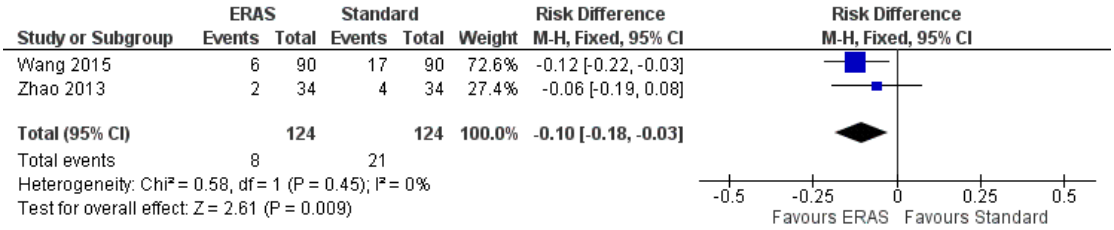
Η μετα- ανάλυση των πρωταρχικών παραμέτρων που μελετήθηκαν κατέληξε υπέρ των πρωτοκόλλων ταχείας ανάρρωσης. Τόσο η παραμονή στο νοσοκομείο όσο και η συνολική περιεγχειρητική νοσηρότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς αυτούς (Εικ. 17-23).

Όλες οι μελέτες εκτίμησαν το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο (358 ασθενείς, 179 σε κάθε ομάδα). Η pooled ανάλυση κατέληξε σε σημαντικά μειωμένη νοσηλεία των ασθενών υπό πρωτόκολλο ταχείας ανάρρωσης σε σύγκριση με την κλασική περιεγχειρητική φροντίδα (mean difference [MD]=4.47, 95% confidence interval [CI]= 2.39-6.55, P<0.00001) με υψηλή, ωστόσο, ετερογένεια μεταξύ των μελετών Tau^2=3.27, Chi^2=84.59, df=2, I^2=98%, P<0.00001)]. Για αυτό το λόγο χρησιμοποιήθηκε το Random effect model (Εικ. 17).



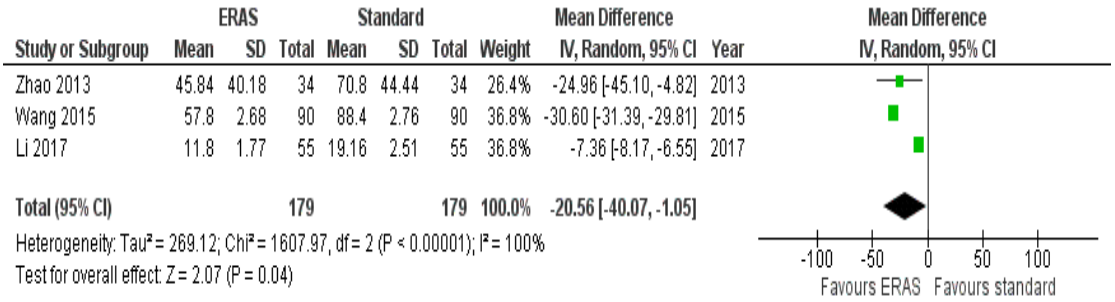
Εικόνα 17. Weighted pooled ανάλυση της παραμονής στο νοσοκομείο.

Δύο από τις μελέτες παρουσίασαν στοιχεία για τη συνολική νοσηρότητα (Zhao, Wang) σε αριθμό 248 ασθενών (124 σε κάθε ομάδα). Η νοσηρότητα ήταν σημαντικά μειωμένη στην ομάδα ασθενών με fast- track αντιμετώπιση (Risk difference [RD]=0.10, 95% CI=0.03-0.18, P=0.009) με μικρή ετερογένεια (Chi^2=0.58, df=1, I^2=0%, p=0.45). Εφαρμόστηκε το Fixed effect model (Εικ. 18).



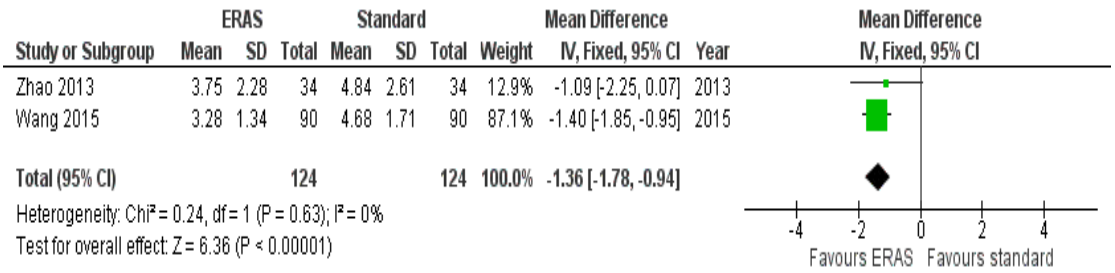
Εικόνα 18. Weighted pooled analysis της συνολικής νοσηρότητας.

Σχετικά με τους δευτερεύοντες προς μελέτη στόχους, εκτός από τις καρδιακές αρρυθμίες, στις οποίες δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της κλασικής και της ταχείας ανάρρωσης, όλες οι υπόλοιπες παράμετροι ήταν καλύτερες για τους ασθενείς υπό πρωτόκολλα ταχείας περιεγχειρητικής φροντίδας. Πιο συγκεκριμένα, ο χρόνος εντερικής λειτουργίας με παρουσία αερίων, αποτέλεσμα που παρουσιάστηκε και στις τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες με συνολικό αριθμό ασθενών 358 (179 σε κάθε σκέλος), ήταν σημαντικά αμεσότερος στην ίδια ομάδα ασθενών (MD=20.56, 95% CI=1.05-40.07, P=0.04) αλλά με μεγάλη ετερογένεια (Tau^2=269.12, Chi^2=1607.97, df=2, I^2=100%, P<0.00001), οπότε χρησιμοποιήθηκε το Random effect model (Εικ. 19).



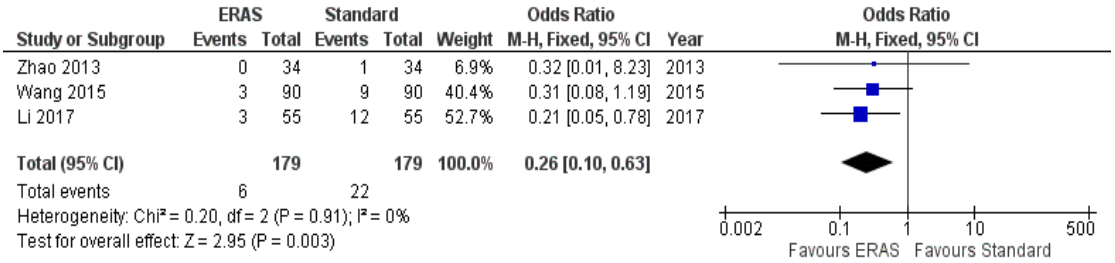
Εικόνα 19. Weighted pooled ανάλυση του μέσου χρόνου κινητοποίησης του πεπτικού σωλήνα με αέρια.

Παρομοίως αλλά χωρίς ετερογένεια (Chi^2=0.24, df=1, I^2=0%, P=0.63), οι fast- track ομάδες ασθενών μεταξύ των μελετών, δύο εκ των οποίων είχαν επαρκή δεδομένα με αριθμό ασθενών 248 (124 σε κάθε ομάδα), εμφάνισαν καλύτερο αποτέλεσμα της εντερικής λειτουργίας- πρώτης κένωσης (MD=1.36, 95% CI=0.94-1.78, P<0.00001). Εφαρμόστηκε το Fixed effect model (Εικ. 20).



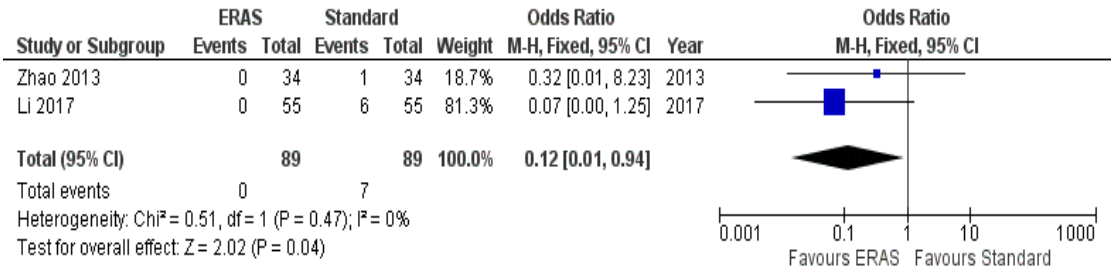
Εικόνα 20. Weighted pooled analysis της εντερικής λειτουργίας- πρώτης κένωσης.

Το ποσοστό αναπνευστικών επιπλοκών ήταν χαμηλότερο όταν ακολουθήθηκε ταχεία ανάρρωση (Odds Ratio [OR]=0.26, 95% CI=0.10-0.63, P=0.003) χωρίς ετερογένεια μεταξύ των τριών μελετών στο σύνολο των 358 ασθενών (Chi^2=0.20, df=2, I^2=0%, P=0.91). Χρησιμοποιήθηκε το Fixed effect model (Εικ. 21).



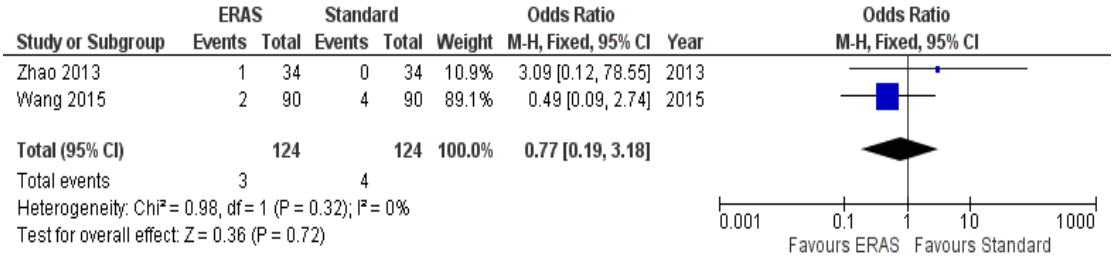
Εικόνα 21. Weighted pooled ανάλυση των επιπλοκών του αναπνευστικού συστήματος.

Οι αναστομωτικές διαφυγές ως επιπλοκή αναφέρθηκαν στις δύο από τις τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες με συνολικά 178 ασθενείς (89 σε κάθε ομάδα) (OR=0.12, 95% CI=0.01-0.94, P=0.04) χωρίς να ανευρεθεί ετερογένεια (Chi^2=0.51, df=1, I^2=0%, P=0.47). Εφαρμόστηκε το Fixed effect model (Εικ. 22).



Εικόνα 22. Weighted pooled ανάλυση της αναστομωτικής διαφυγής.

Τέλος, οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα ήταν παρόμοιες σε ποσοστό ανεξάρτητα από το περιεγχειρητικό πρόγραμμα ανάρρωσης και αναλύθηκαν από τα αποτελέσματα δύο εκ των μελετών (248 ασθενείς στο σύνολο) (OR=0.77, 95% CI=0.19-3.18, P=0.72). Η ετερογένεια ήταν μηδενική (Chi^2=0.98, df=1, I^2=0%, P=0.32), επομένως, επιλέχθηκε το Fixed effect model (Εικ. 23).



Εικόνα 23. Weighted pooled ανάλυση των επιπλοκών του καρδιαγγειακού συστήματος.

Τα δεδομένα για την ποιότητα ζωής, το νοσοκομειακό κόστος, την ανάγκη επανεισαγωγής στο νοσοκομείο και την περιεγχειρητική θνητότητα δεν ήταν επαρκώς καταγεγραμμένα στις τυχαιοποιημένες μελέτες ώστε να διεξαχθούν αποτελέσματα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος του οισοφάγου είναι η κακοήθεια με τον υψηλότερο κίνδυνο υποθρεψίας είτε λόγω της απόφραξης του οισοφάγου από τον όγκο και του συμπτώματος της δυσκαταποσίας είτε λόγω ανορεξίας και πρώιμου κορεσμού είτε λόγω παρενεργειών των νεοεπικουρικών και επικουρικών θεραπειών. Η εκτίμηση του κινδύνου της υποθρεψίας του καρκινοπαθούς ασθενούς έχει πρόσφατα οριστεί με κριτήρια από την παγκόσμια ένωση Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM). Η εκτίμηση γίνεται σε δύο βήματα. Αξιολογείται αρχικά η παρουσία φαινοτυπικών παραγόντων (σημαντική απώλεια βάρους >10-15% το τελευταίο εξάμηνο, μείωση του BMI, απώλεια μυϊκής μάζας) και, στη συνέχεια, η παρουσία αιτιολογικών παραγόντων (μειωμένη σίτιση, συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση). Για να τεθεί ο κίνδυνος υποθρεψίας θα πρέπει να πληρείται τουλάχιστον ένα φαινοτυπικό και ένα αιτιολογικό κριτήριο [99].

Η χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του οισοφάγου είναι μία κατηγορία χειρουργικών επεμβάσεων που συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας που στην παγκόσμια βιβλιογραφία αντιστοιχούν σε 45% και 5% ή περισσότερο, αντίστοιχα [39]. Ο συνδυασμός της ελάχιστα επεμβατικής οισοφαγεκτομής και της εφαρμογής πρωτοκόλλων ταχείας ανάρρωσης ίσως είναι η λύση στη μείωση των επιπλοκών και στη βελτίωση του χειρουργικού αποτελέσματος [40-41].

Ο Kehlet το 1997 διερεύνησε την έννοια του «χειρουργικού στρες» και πρότεινε ένα αυστηρό καθημερινό περιεγχειρητικό πρόγραμμα ταχείας ανάρρωσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σιγμοειδεκτομή [51-52]. Στο πρόγραμμα αυτό πρότεινε τη συνεργασία χειρουργών, αναισθησιολόγων, νοσηλευτών, φυσικοθεραπευτών,

διαιτολόγων, ψυχολόγων στην καθημερινή ενίσχυση του ασθενούς προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Στη συνέχεια, το 2004 ο Cerfolio εφάρμοσε αντίστοιχη τακτική σε 90 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε οισοφαγεκτομή με καλά περιεγχειρητικά αποτελέσματα [62]. Με γνώμονα τη μείωση του νοσοκομειακού κόστους και των μετεγχειρητικών επιπλοκών που διέπουν την οισοφαγεκτομή πληθώρα μελετών παρατήρησης έχουν δημοσιευτεί. Με το θεσμό της ERAS Society από το 2010, η εφαρμογή τέτοιων προγραμμάτων έλαβε πιο οργανωμένη μορφή με διεξαγωγή κατευθυντήριων οδηγιών και συστάσεων. Το ERAS consensus για τη χειρουργική του καρκίνου του οισοφάγου δημοσιεύτηκε πρόσφατα [68]. Ωστόσο, η πλειοψηφία των οδηγιών που περιγράφουν την εφαρμογή των διάφορων αρχών της περιεγχειρητικής φροντίδας ταχείας ανάρρωσης στηρίζεται σε πολύ χαμηλής ποιότητας βιβλιογραφικές αναφορές με πτωχό σχεδιασμό (low evidence).

Σήμερα διανύουμε την περίοδο της αξιολόγησης των κατευθυντήριων οδηγιών με πληθώρα εξαιρετικά ετερογενών σε σχεδιασμό, μεθόδους και πληθυσμό μελετών. Η συντριπτική πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών είναι αναδρομικού σχεδιασμού ή συνδυασμού προοπτικής με αναδρομική μεθοδολογία. Η τελευταία κατηγορία περιλαμβάνει τις περισσότερες δημοσιευμένες έρευνες που φέρουν σε σύγκριση τα πρωτόκολλα ταχείας ανάρρωσης με την κλασική αντιμετώπιση χρησιμοποιώντας, όμως, ιστορικές ομάδες ασθενών που ακολούθησαν την παραδοσιακή περιεγχειρητική θεραπευτική οδό. Τα πιο πολλά άρθρα καταλήγουν σε καλύτερα αποτελέσματα υπέρ της ταχείας ανάρρωσης ιδίως όσον αφορά στη συντομότερη παραμονή στο νοσοκομείο και στην αμεσότερη αποκατάσταση εντερικής λειτουργίας μετεγχειρητικά, ευρήματα που θα πρέπει να εκτιμώνται με επιφύλαξη λόγω του περιορισμού του σχεδιασμού των μελετών [100-105]. Άλλες δημοσιεύσεις αναφέρουν μειωμένες επιπλοκές από το αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα

στους ασθενείς υπό εντατική φροντίδα. Για παράδειγμα, ο Cao και οι συνεργάτες του εκτίμησαν την έκβαση σε δύο ομάδες που αποτελούνταν από 57 ασθενείς. Η ομάδα ταχείας ανάρρωσης είχε σημαντικά μικρότερη διάμεση τιμή χρόνου νοσηλείας σε σχέση με την ομάδα κλασικής φροντίδας (7.7 έναντι 14.8 ημερών, $p<0.01$), ενώ και το ποσοστό επιπλοκών ήταν χαμηλότερο στο ίδιο σκέλος (29.1 έναντι 47.4%, $p<0.05$). Η δε ποιότητα ζωής ήταν καλύτερη όταν εφαρμόστηκε ταχεία ανάρρωση (87.3 έναντι 54.4%, $p=0.000$) [106].

Ελάχιστες είναι οι μέχρι σήμερα δημοσιευμένες έρευνες προοπτικού σχεδιασμού που συγκρίνουν τα αποτελέσματα από την εφαρμογή των εντατικών πρωτοκόλλων σε σχέση με τη συμβατική περιεγχειρητική φροντίδα. Ο Ford και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι στο δείγμα ασθενών που μελέτησαν με αριθμό 75 περιστατικών στο πρωτόκολλο ταχείας ανάρρωσης και 41 στην κλασική αντιμετώπιση η νοσηλεία ήταν συντομότερη στην πρώτη ομάδα (διάμεσος χρόνος 10 έναντι 13 ημερών), αλλά και ότι οι δύο ομάδες δεν παρουσίασαν διαφορές στα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών [107].

Η παρούσα μετα- ανάλυση είναι η πρώτη στη βιβλιογραφία που αναλύει το σύνολο των τυχαιοποιημένων μελετών, που αποτελούν τον πιο αξιόπιστο σχεδιασμό με την υψηλότερη ποιότητα μεθοδολογίας. Σύμφωνα με την ανάλυση, βρέθηκε ότι εκτός από τις καρδιακές αρρυθμίες και τις επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα, όλες οι υπόλοιπες παράμετροι ήταν σημαντικά καλύτερες στην ομάδα ασθενών που ακολούθησαν κάποιο από τα πρωτόκολλα ταχείας ανάρρωσης σε σχέση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το συμβατικό τρόπο. Τα πρωτόκολλα ταχείας ανάρρωσης οδήγησαν σε μειωμένη νοσηλεία στο νοσοκομείο, βελτιωμένη εντερική λειτουργία (αέρια, κενώσεις), μειωμένες επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα, χαμηλότερο ποσοστό αναστομωτικών διαφυγών και μειωμένη συνολική νοσηρότητα,

παρότι οι δύο πρώτοι παράγοντες παρουσίασαν σημαντική ετερογένεια μεταξύ των άρθρων. Εκτός από τις επιπλοκές του καρδιαγγειακού, στις οποίες δεν επιβεβαιώθηκε διαφορά μεταξύ των δύο τύπων αντιμετώπισης, όλες οι υπόλοιπες διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές.

Στη βιβλιογραφία έχουν προηγηθεί άλλες ανασκοπήσεις και μετα- αναλύσεις των σχετικών άρθρων, όμως, σχεδόν όλες αναλύουν αναδρομικές συγκριτικές μελέτες. Φαίνεται ότι, αν και η ποιότητα των αναλύσεων αυτών είναι περιορισμένη, τα αποτελέσματα αναφορικά με το χρονικό διάστημα νοσηλείας και τη μετεγχειρητική νοσηρότητα είναι σύμφωνα με τα συμπεράσματα της παρούσας μετα- ανάλυσης. Συγκεκριμένα, οι Findlay et al συμπέραναν από έξι αναδρομικές μελέτες μικρότερο διάστημα νοσηλείας και μεωμένη νοσηρότητα και θνητότητα για τους ασθενείς με εντατική περιεγχειρητική φροντίδα [89]. Οι Markar et al κατέληξαν σε μειωμένο ποσοστό αναστομωτικών διαφυγών, νοσηλείας και αναπνευστικών επιπλοκών στην ίδια ομάδα ασθενών μέσα από επτά αναδρομικές ή συνδυαστικά προοπτικές-αναδρομικές μελέτες και μία τυχαιοποιημένη [90]. Ομοίως, από τις αναδρομικές μελέτες της ανάλυσης των Gemmill et al προέκυψε μειωμένη θνητότητα, διάστημα νοσηλείας και ποσοστό αναστομωτικής διαφυγής για αυτό το σκέλος σε σχέση με το σκέλος κλασικής φροντίδας [91]. Πρόσφατη αναθεώρηση της βιβλιογραφίας από την ομάδα του Markar ανέδειξε όφελος για την ταχεία ανάρρωση στο χρόνο νοσηλείας χωρίς καμία διαφορά στη νοσηρότητα και ενδονοσοκομειακή θνητότητα [92]. Ωστόσο, από τα 13 άρθρα που χρησιμοποίησε μόνο ένα ήταν τυχαιοποιημένη μελέτη. Επιπλέον, οι Pisarska et al συμφωνούν στη μειωμένη νοσηλεία και στις λιγότερες αναπνευστικές επιπλοκές μέσα από επίσης 13 μελέτες, μία εκ των οποίων ήταν τυχαιοποιημένη [93]. Τέλος, ενδιαφέρουσα είναι η ανάλυση των Yost et al, η οποία παρουσιάζει παρόμοια ευρήματα με μειωμένη νοσηλεία και καλύτερη εντερική

λειτουργία για τα περιστατικά υπό ταχεία ανάρρωση, όμως, αναδεικνύει αυξημένο συνολικό κόστος χωρίς καμία επίδραση στις μετεγχειρητικές επιπλοκές από την εφαρμογή είτε του ενός είτε του άλλου τύπου πρωτοκόλλου λαμβάνοντας υπόψιν τόσο τυχαιοποιημένες έρευνες όσο και μετα- αναλύσεις [94].

Στους προβληματισμούς των μελετών, εκτός από τον περιορισμένο αριθμό άρθρων και την αμφιλεγόμενη μεθοδολογία των περισσότερων, τίθεται η μεγάλη ετερογένεια των πληθυσμών τόσο αναφορικά με τον τύπο των νεοπλασμάτων όσο και με την παρουσία ή όχι νεοεπικουρικών και επικουρικών θεραπειών, την καταγραφή της προεγχειρητικής εκτίμησης του κινδύνου υποθρεψίας των ασθενών και την αντικειμενική εκτίμηση της φυσικής τους κατάστασης. Ετερογενή είναι και τα αποτελέσματα στα οποία καταλήγουν οι βιβλιογραφικές αναφορές. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που ακολουθούν πρωτόκολλα ταχείας ανάρρωσης απουσιάζει στη βιβλιογραφία, ενώ μεταβολές στη νοσηρότητα και θνητότητα βάσει μονοπατιού περιεγχειρητικής φροντίδας σπάνια αναφέρονται με ακρίβεια. Ελλιπή είναι και τα στοιχεία σχετικά με την ανάγκη επανεισαγωγής των μετεγχειρητικών ασθενών, με αποτέλεσμα το εύρημα της συντομότερης νοσηλείας μετά από ταχεία ανάρρωση να αμφισβητείται. Ετερογένεια ανιχνεύεται και μεταξύ των διαφόρων πρωτοκόλλων, καθώς οι προεγχειρητικές, διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές αρχές κάθε προγράμματος περιλαμβάνουν διάφορες προτεινόμενες τακτικές με ποικιλία τροποποιήσεων στην κλινική πράξη και παράλληλα διαφορετική εφαρμογή στον άξονα του χρόνου. Η δε συμμόρφωση των ασθενών στο εντατικό ή στο κλασικό πρωτόκολλο παραμένει άγνωστη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συνοψίζοντας, τα σύγχρονα προγράμματα ταχείας ανάρρωσης πιθανά μπορούν να συμβάλουν στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών που υποβάλλονται σε οισοφαγεκτομή λόγω κακοήθους νεοπλάσματος. Η βιβλιογραφία παρουσιάζει πληθώρα περιγραφικών μελετών που εφαρμόζουν κάποιο από τα δημοσιευμένα εντατικά περιεγχειρητικά προγράμματα. Ωστόσο, ο αριθμός και η ποιότητα των συγκριτικών βιβλιογραφικών αναφορών που αξιολογούν τα προγράμματα ταχείας ανάρρωσης σε σχέση με την κλασική περιεγχειρητική φροντίδα είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Η παρούσα μετα- ανάλυση απέδειξε ότι, παρά την ετερογένεια, οι ασθενείς στους οποίους εφαρμόζεται εντατική περιεγχειρητική αντιμετώπιση παρουσιάζουν συντομότερη νοσηλεία, καλύτερη εντερική λειτουργία, χαμηλότερη συνολική νοσηρότητα, χαμηλότερο ποσοστό αναπνευστικών επιπλοκών και αναστομωτικών διαφυγών, χωρίς περισσότερες επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα σε σύγκριση με την κλασική περιεγχειρητική φροντίδα. Εν αναμονή πιο αξιόπιστων τυχαιοποιημένων μελετών με μεγάλο αριθμό ασθενών και σαφείς προτεινόμενες περιεγχειρητικές αρχές, η ανάλυση των δημοσιευμένων τυχαιοποιημένων μελετών ίσως αποτελεί ένα σημαντικό πρώτο βήμα στην κατανόηση της ιδέας περιορισμού του χειρουργικού στρες και στην αξιολόγηση της πραγματικής επίδρασης και αποτελεσματικότητας των πρωτοκόλλων ταχείας ανάρρωσης στη χειρουργική του οισοφάγου.

V) ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Εικόνες

Εικόνα 1. Θνητότητα και επίπτωση του καρκίνου του οισοφάγου παγκοσμίως. Κατανομή στα δύο φύλα. (GLOBOCAN, 2012).

Εικόνα 2. Η μεταβολή της επίπτωσης του καρκίνου του οισοφάγου κατά ιστολογικό τύπο στις τελευταίες δεκαετίες (Thrift AP, 2016).

Εικόνα 3. Η εκτιμώμενη επίπτωση, θνητότητα, νοσηρότητα και επιπολασμός του καερκίνου οισοφάγου (Α. Αδενοκαρκίνωμα, Β. Καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων) διεθνώς (GLOBOCAN, 2012).

Εικόνα 4. Η συσχέτιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρίμησης με τον οισοφάγο Barrett και το αδενοκαρκίνωμα (Schlottmann F et al, 2018).

Εικόνα 5. Βασικές διαφορές του αδενοκαρκινώματος με τον ακαθοκυτταρικό οισοφαγικό καρκίνο (Smyth EC et al, 2017).

Εικόνα 6. Αιτιοπαθογένεια του καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων του οισοφάγου και του αδενοκαρκινώματος (Smyth EC et al, 2017).

Εικόνα 7. Screening στην χρόνια γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και στον οισοφάγο Barrett (Spechler SJ et al, 2014).

Εικόνα 8. Η κατά Siewert ταξινόμηση της εντόπισης του καρκίνου του οισοφάγου Siewert JR et al, 1987/ 1998).

Εικόνα 9. Σχηματική απεικόνιση της 8^{ης} έκδοσης της TNM ταξινόμησης (Thomas W. Rice, 2017).

Εικόνα 10. Σχηματικός αλγόριθμος αντιμετώπισης του καρκίνου του οισοφάγου (Smyth EC et al, 2017).

Εικόνα 11. Πρωτόκολλο εξατομίκευσης στη χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του οισοφάγου (Theodorou D. et al, 2014).

Εικόνα 12. Παθοφυσιολογία του χειρουργικού στρες (Kehlet H, 1989).

Εικόνα 13. Παράμετροι της φυσιολογίας του περιεγχειρητικού στρες (Kehlet H, 1997).

Εικόνα 14. Προεγχειρητική, διεγχειρητική και μετεγχειρητική εφαρμογή των αρχών ταχείας ανάρρωσης (ERAS®Society).

Εικόνα 15. Οργανόγραμμα της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας (flowchart).

Εικόνα 16. Funnel Plot με ασυμμετρία που αναδεικνύει την ετερογένεια στην αναφορά δεδομένων μεταξύ των μελετών.

Εικόνα 17. Weighted pooled ανάλυση της παραμονής στο νοσοκομείο.

Εικόνα 18. Weighted pooled analysis της συνολικής νοσηρότητας.

Εικόνα 19. Weighted pooled ανάλυση του μέσου χρόνου κινητοποίησης του πεπτικού σωλήνα με αέρια.

Εικόνα 20. Weighted pooled analysis της εντερικής λειτουργίας- πρώτης κένωσης.

Εικόνα 21. Weighted pooled ανάλυση των επιπλοκών του αναπνευστικού συστήματος.

Εικόνα 22. Weighted pooled ανάλυση της αναστομωτικής διαφυγής.

Εικόνα 23. Weighted pooled ανάλυση των επιπλοκών του καρδιαγγειακού συστήματος.

Πίνακες

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων μελετών και των ασθενών.

Πίνακας 2. Τα χαρακτηριστικά της νόσου και της θεραπευτικής προσέγγισης για κάθε ομάδα ασθενών.

Πίνακας 3$^{\alpha}$. Πρωτόκολλο κλασικής και ταχείας ανάρρωσης. Προεγχειρητικές αρχές.

Πίνακας 3$^{\beta}$. Πρωτόκολλο κλασικής και ταχείας ανάρρωσης. Διεγχειρητικές αρχές.

Πίνακας 3$^{\gamma}$. Πρωτόκολλο κλασικής και ταχείας ανάρρωσης. Μετεγχειρητικές αρχές.

Κατάλογος συντμήσεων

MD, Mean difference

OR, Odds ratio

RD, Risk difference

CI, Contractile Integral

RCT, Randomized Controlled Trial

TNM, Tumor, Nodes, Metastases

AJCC/UICC, American Joint Committee on Cancer/ International Union for Cancer Control

SW, Siewert

CT, Computed tomography (Αξονική τομογραφία)

PET-CT- Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

EUS, ενδοσκοπικός υπέρηχος

ΜΑΦ, Μονάδα αυξημένης φροντίδας/ ΜΕΘ, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ACTH, κορτικοτροπίνη

GH, αυξητική ορμόνη

TSH, θυρεοειδοτρόπο ορμόνη

FSH, LH, γοναδοτροπίνες

CRH, κορτικοτρόπος ορμόνη

GHRH, αυξητική ορμόνη

ESPEN, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

BMI, Δείκτης Μάζας Σώματος

ERAS, Enhanced Recovery After Surgery

SAGES, Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons

PEEP, Θετική Τελοεκπνευστική Πίεση

ΜΣΑΦ, Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη

PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analysis

QUOROM, Quality of Reporting of Meta- Analyses

Κ.Α., Κλασική ανάρρωση

Τ.Α., Ταχεία ανάρρωση

MIE, Minimally invasive esophagectomy

Δ/Α, Δεν αναφέρεται

EN, Enteral nutrition

PN, Parenteral nutrition

NRS, Nutritional Risk Support

PGSGA, Patient-Generated Subjective Global Assessment

SE, Standard Error

GLIM, Global Leadership Initiative on Malnutrition

VI) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Hur C, Miller M, Kong CY et al (2013) Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. Cancer 119(6):1149–1158.

2. GLOBOCAN (2012) Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. http://globo can.iarc.fr/Pages /fact_ sheet s_popul ation .aspx. Accessed 1 Nov 2018.

3. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J et al (2015) Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. Gut 64(3):381–387.

4. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? Cancer Epidemiol. 2016 Apr;41:88-95.

5. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, et al. Oesophageal cancer. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17048. 10.1038/nrdp.2017.48.

6. Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. British journal of cancer. 2009; 101:855–859.

7. Edgren G, Adami H-O, Weiderpass Vainio E, Nyrén O. A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. Gut. 2012.

8. Lieberman DA (1997) Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. Am J Gastroenterol 92:1293–1297.

9. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. N Engl J Med. 2011;365:1375–1383.

10. Thrift AP. Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: How Common Are They Really? Dig Dis Sci. 2018 Aug;63(8):1988-1996.

11. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N et al (2003) Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. Dig Dis Sci 48:1537–154.

12. Schlottmann F, Molena D, Patti MG. Gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus: a pathway to esophageal adenocarcinoma. Updates Surg. 2018 Sep;70(3):339-342.

13. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. World J Gastroenterol. 2013;19:5598–5606.

14. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. Surg Clin North Am. 2012;92:1077–1087.

15. María José Domper Arnal, Ángel Ferrández Arenas, Ángel Lanas Arbeloa. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. World J Gastroenterol. 2015 Jul 14; 21(26): 7933–7943.

16. Zhang HZ, Jin GF, Shen HB. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations. Chin J Cancer. 2012;31:281–286.

17. Levine DM, Ek WE, Zhang R, Liu X, Onstad L, Sather C, Lao-Sirieix P, Gammon MD, Corley DA, Shaheen NJ, et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. Nat Genet. 2013;45:1487–1493.

18. Garside R, Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N. Surveillance of Barrett's oesophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling. Health Technol Assess. 2006;10:1–142.

19. Gordon LG, Mayne GC, Hirst NG, Bright T, Whiteman DC, Watson DI. Cost-effectiveness of endoscopic surveillance of non-dysplastic Barrett's esophagus.

20. Lin Y, Totsuka Y, He Y, Kikuchi S, Qiao Y, Ueda J, Wei W, Inoue M, Tanaka H. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China. J Epidemiol. 2013;23:233–242.

21. Wang GQ, Abnet CC, Shen Q, Lewin KJ, Sun XD, Roth MJ, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, et al. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. Gut. 2005;54:187–192.

22. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. N Engl J Med. 2014;371:836–845.

23. Thomas W. Rice, Deepa T. Patil and Eugene H. Blackstone. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. Ann Cardiothorac Surg. 2017 Mar; 6(2): 119–130.

24. Tanaka Y, Yoshida K, Suetsugu T, Imai T, Matsuhashi N, Yamaguchi K. Recent advancements in esophageal cancer treatment in Japan. Ann Gastroenterol Surg. 2018 May 28;2(4):253-265.

25. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. Chirurgie 1987; 58: 25–34.

26. Siewert JR, Stein HJ. Classification of carcinoma of the oesophagogastric junction. Br J Surg 1998; 85: 1457–1459.

27. Thomas W. Rice, MD,a,* Hemant Ishwaran, PhD,b Mark K. Ferguson, MD,c Eugene H. Blackstone, MD,a Peter Goldstraw, MD. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 1: 36-42.

28. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. J

Thorac Oncol. 2017 Jan;12(1):36-42. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.016. Epub 2016 Oct 31.

29. Puli S-R, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. World J Gastroenterol. 2008; 14:1479–1490. [PubMed: 18330935]

30. Smyth E, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18) F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. Cancer. 2012.

31. Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 2014;513:202-9. 10.1038/nature13480.

32. Hayakawa Y, Sethi N, Sepulveda AR, et al. Oesophageal adenocarcinoma and gastric cancer: should we mind the gap? Nat Rev Cancer 2016;16:305-18. 10.1038/nrc.2016.24.

33. Sohda M, Kuwano H. Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer Treatment. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Feb 20;23(1):1-11. doi: 10.5761/atcs.ra.16-00162. Epub 2016 Dec 21.

34. Orringer MB, Marshall B, Chang AC et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. Ann Surg. 2007 Sep;246(3):363-72.

35. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. Ann Surg. 2007 Dec;246(6):992-1000.

36. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. N Engl J Med. 2002 Nov 21;347(21):1662-9.

37. Boshier PR, Anderson O, Hanna GB (2011) Transthoracic versus transhiatal esophagectomy for the treatment of esophagogastric cancer: a meta-analysis. Ann Surg 254(6):894–906.

38. Hulscher JBF, Tijssen JGP, Obertop H, van Lanschot JJB (2001). Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. Ann Thorac Surg 72(1):306–313.

39. Dimitrios Theodorou, Georgia Doulami , Nikolaos Memos, Nikolaos Kokoroskos, Gavriella-Zoi Vrakopoulou, Stamatina Triantafyllou, Eleftheria Kleidi, Stylianos Katsaragakis, George Zografos. Is there room for improvement in esophageal cancer surgery? Results of a prospective protocol for individualization of surgical treatment. Esophagus September 2014, Volume 11, Issue 4, pp 258-266.

40. Zhang J, Wang R, Liu S et al. Refinement of minimally invasive esophagectomy techniques after 15 years of experience. J Gastrointest Surg. 2012 Sep;16(9):1768-74.

41. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Litle VR, Schauer PR, Close JM, Fernando HC. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. Ann Surg. 2003 Oct;238(4):486-94; discussion 494-5.

42. Palanivelu C, Prakash A, Senthilkumar R, Senthilnathan P, Parthasarathi R, Rajan PS, Venkatachlam S. J Am Coll Surg. Minimally invasive esophagectomy:

thoracoscopic mobilization of the esophagus and mediastinal lymphadenectomy in prone position--experience of 130 patients. 2006 Jul;203(1):7-16.

43. Espinoza-Mercado F, Imai TA, Borgella JD, Sarkissian A, Serna-Gallegos D, Alban RF, Soukiasian HJ. Does the Approach Matter? Comparing Survival in Robotic, Minimally Invasive and Open Esophagectomies. Ann Thorac Surg. 2018 Oct 9. pii: S0003-4975(18)31440-1.

44. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, Schippers C, Brosens LAA, Joore HCA, Kroese CC, Haj Mohammad N, Mook S, Vleggaar FP, Borel Rinkes IHM, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Robot-assisted Minimally Invasive Thoracolaparoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial. Ann Surg. 2018 Oct 10.

45. Giugliano DN, Berger AC, Rosato EL, Palazzo F. Total minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: approaches and outcomes. Langenbecks Arch Surg. 2016 Sep;401(6):747-56.

46. Waresijiang Yibulayin, Sikandaer Abulizi, Hongbo Lv, and Wei Sun. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2016; 14: 304.

47. Taioli E, Schwartz RM, Lieberman-Cribbin W, Moskowitz G, van Gerwen M, Flores R. Quality of Life after Open or Minimally Invasive Esophagectomy in Patients With Esophageal Cancer-A Systematic Review. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Autumn;29(3):377-390.

48. Maas KW, Biere SS, Scheepers JJ, Gisbertz SS, Turrado Rodriguez VT, van der Peet DL, Cuesta MA. Surg Endosc. Minimally invasive intrathoracic anastomosis

after Ivor Lewis esophagectomy for cancer: a review of transoral or transthoracic use of staplers. 2012 Jul;26(7):1795-802.

49. Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. Acta Chir Scand Suppl. 1989;550:22-8.

50. Bessey PQ. Metabolic response to critical illness. In: Wilmore DW, Cheung LY, Harken AH, Holcroft JW, Meakins JL, eds. Scientific American Surgery. New York: Scientific American Inc, 1995; 1–31.

51. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth. 1997 May;78(5):606-17.

52. Kehlet H, Mogensen T (1999) Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. Br J Surg 86:227–230.

53. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The surgically induced stress response. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013 Sep;37(5 Suppl):21S-9S.

54. Gore DC, Jahoor F, Wolfe RR, Herndon DN. Acute response of human muscle protein to catabolic hormones. Ann Surg. 1993; 218(5):679–684.

55. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. Continuing Ed Anaesthesia Crit Care Pain. 2004; 4(5):144–147.

56. Tae-Yop Kim. Perioperative adrenergic response and the use of beta-blockers. Korean J Anesthesiol. 2014 Sep; 67(3): 161–163.

57. Mason KE, Davis LL. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a review of the literature. AANA J. 2006;74:113–117.

58. Auerbach AD, Goldman L. beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. JAMA. 2002;287:1435–1444.

59. de Almeida EPM, de Almeida JP, Landoni G, Galas FRBG, Fukushima JT, Fominskiy E, de Brito CMM, Cavichio LBL, de Almeida LAA, Ribeiro U Jr, Osawa

EA, Diz MP, Cecatto RB, Battistella LR, Hajjar LA. Early mobilization programme improves functional capacity after major abdominal cancer surgery: a randomized controlled trial. Br J Anaesth. 2017 Nov 1;119(5):900-907.

60. Ni CY, Wang ZH, Huang ZP, Zhou H, Fu LJ, Cai H, Huang XX, Yang Y, Li HF, Zhou WP. Early enforced mobilization after liver resection: A prospective randomized controlled trial. Int J Surg. 2018 Jun;54(Pt A):254-258.

61. Weimann A, Braga M, Carli F et al (2017) ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. Clin Nutr 36:623–650.

62. Cerfolio RJ, Bryant AS, Bass CS, Alexander JR, Bartolucci AA. Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrectomy. Chest. 2004 Oct;126(4):1187-94.

63. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, Nygren J, Hausel J, Soop M, Andersen J, Kehlet H. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clin Nutr. 2005 Jun;24(3):466-77.

64. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. JAMA Surg. 2017 Mar 1;152(3):292-298.

65. www.erassociety.org

66. Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, Ljungqvist O, Soop M, Nygren J; Enhanced Recovery After Surgery Study Group. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. Arch Surg. 2011 May;146(5):571-7.

67. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, von Meyenfeldt MF, Fearon KC, Revhaug A, Norderval S, Ljungqvist O, Lobo DN, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal

perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. Arch Surg. 2009 Oct;144(10):961-9.

68. Donald E. Low, William Allum, Giovanni De Manzoni, Lorenzo Ferri, Arul Immanuel, MadhanKumar Kuppusamy, Simon Law, Mats Lindblad, Nick Maynard, Joseph Neal, C. S. Pramesh, Mike Scott, B. Mark Smithers, Vale´rie Addor, Olle Ljungqvist. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. World J Surg. 2018 Oct 1.

69. Okamoto Y, Okano K, Izuishi K et al (2009) Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. World J Surg 33:1815–1821.

70. Sultan J, Griffin SM, Di Franco F et al (2012) Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. Br J Surg 99:346–355.

71. Zhang Y, Gu Y, Guo T et al (2012) Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. Surg Oncol 21:e87–e95.

72. Healy LA, Ryan A, Doyle SL et al (2017) Does prolonged enteral feeding with supplemental omega-3 fatty acids impact on recovery post-esophagectomy: results of a randomized doubleblind trial. Ann Surg 266:720–728.

73. Odelli C, Burgess D, Bateman L et al (2005) Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 17:639–645.

74. Rufenacht U, Ruhlin M, Wegmann M et al (2010) Nutritional counseling improves quality of life and nutrient intake in hospitalized undernourished patients.

Nutrition 26:53–60.

75. Carli F, Silver JK, Feldman LS et al (2017) Surgical prehabilitation in patients with cancer: state-of-the-science and recommendations for future research from a panel of subject matter experts. Phys Med Rehabil Clin N Am 28:49–64.

76. Carli F, Charlebois P, Stein B et al (2010) Randomized clinical trial of prehabilitation in colorectal surgery. Br J Surg 97:1187–1197.

77. Gillis C, Li C, Lee L et al (2014) Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. Anesthesiology 121:937–947.

78. Choi HK, Law S, Chu KM et al (1998) The value of neck drain in esophageal surgery: a randomized trial. Dis Esophagus 11:40–42.

79. Tang H, Xue L, Hong J et al (2012) A method for early diagnosis and treatment of intrathoracic esophageal anastomotic leakage: prophylactic placement of a drainage tube adjacent to the anastomosis. J Gastrointest Surg 16:722–727.

80. Perry Y, Towe CW, Kwong J et al (2015) Serial drain amylase can accurately detect anastomotic leak after esophagectomy and may facilitate early discharge. Ann Thorac Surg 100:2041–2046.

81. Weijs TJ, Kumagai K, Berkelmans GH et al (2017) Nasogastric decompression following esophagectomy: a systematic literature review and meta-analysis. Dis Esophagus 30:1–8.

82. Han-Geurts IJ, Hop WC, Verhoef C et al (2007) Randomized clinical trial comparing feeding jejunostomy with nasoduodenal tube placement in patients undergoing oesophagectomy. Br J Surg 94:31–35.

83. Weijs TJ, Berkelmans GH, Nieuwenhuijzen GA et al (2015) Routes for early enteral nutrition after esophagectomy: a systematic review. Clin Nutr 34:1–6.

84. Holte K, Foss NB, Svensen C et al (2004) Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume. Anesthesiology 100:281–286.

85. Casado D, Lopez F, Marti R (2010) Perioperative fluid management and major respiratory complications in patients undergoing esophagectomy. Dis Esophagus 23:523–528.

86. Guay J, Ochroch EA (2015) Intraoperative use of low volume ventilation to decrease postoperative mortality, mechanical ventilation, lengths of stay and lung injury in patients without acute lung injury. Cochrane Database Syst Rev CD011151.

87. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS et al (2016) Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Respir Med 4:272–280.

88. Dimitri Dorcaratto Luvs Grande Manuel Pera. Enhanced Recovery in Gastrointestinal Surgery: Upper Gastrointestinal Surgery. Dig Surg 2013;30:70–78.

89. Findlay JM, Gillies RS, Millo J, Sgromo B, Marshall RE, Maynard ND. Enhanced recovery for esophagectomy: a systematic review and evidence-based guidelines. Ann Surg. 2014 Mar;259(3):413-31.

90. Markar SR, Karthikesalingam A, Low DE.. Enhanced recovery pathways lead to an improvement in postoperative outcomes following esophagectomy: systematic review and pooled analysis. Dis Esophagus. 2015 Jul;28(5):468-75.

91. EH Gemmill, DJ Humes, JA Catton. Systematic review of enhanced recovery after gastro-oesophageal cancer surger. Ann R Coll Surg Engl 2015; 97: 173–179.

92. Markar SR, Naik R, Malietzis G, Halliday L, Athanasiou T, Moorthy K. Component analysis of enhanced recovery pathways for esophagectomy. Dis Esophagus. 2017 Oct 1;30(10):1-10.

93. Pisarska M, Małczak P, Major P, Wysocki M, Budzyński A, Pędziwiatr M. Enhanced recovery after surgery protocol in oesophageal cancer surgery: Systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017 Mar 28;12(3):e0174382. 28;12(3):e0174382.

94. Yost MT, Jolissaint JS, Fields AC, Fisichella PM. Enhanced Recovery Pathways for Minimally Invasive Esophageal Surgery. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2018 May;28(5):496-500.

95. PRISMA Checklist at: http://prisma-statement.org/PRISMA Statement/Checklist.aspx.

96. Cochrane handbook for systematic reviews and interventions v5.1.0 at: http://handbook.cochrane.org

97. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, StroupDF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: The QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896–1900.

98. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

99. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD et al. GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2018 Sep 3. pii: S0261-5614(18)31344-X.

100. Pan H, Hu X, Yu Z, Zhang R, Zhang W, Ge J. Use of a fast-track surgery protocol on patients undergoing minimally invasive oesophagectomy: preliminary results. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014 Sep;19(3):441-7.

101. Shewale JB, Correa AM, Baker CM et al. University of Texas MD Anderson Esophageal Cancer Collaborative Group. Impact of a Fast-track Esophagectomy

Protocol on Esophageal Cancer Patient Outcomes and Hospital Charges. Ann Surg. 2015 Jun;261(6):1114-23.

102. Ke Jiang, Lin Cheng, Jian-Jun Wang, Jin-Song Li, Jun Nie. Fast track clinical pathway implications in esophagogastrectomy. World J Gastroenterol. 2009 Jan 28; 15(4): 496–501.

103. S. R. Preston, S. R. Markar, C. R. Baker, Y. Soon, S. Singh, D. E. Low. Impact of a multidisciplinary standardized clinical pathway on perioperative outcomes in patients with oesophageal cancer. British Journal of Surgery 2013; 100: 105–112.

104. Rachel L. G. M. Blom, Mark van Heijl, Willem A. Bemelman, Markus W. Hollmann, Jean H. G. Klinkenbijl, Olivier R. C. Busch, Mark I. van Berge Henegouwen. Initial Experiences of an Enhanced Recovery Protocol in Esophageal Surgery. World J Surg (2013) 37:2372–2378.

105. Li C, Ferri LE, Mulder DS, Ncuti A, Neville A, Lee L, Kaneva P, Watson D, Vassiliou M, Carli F, Feldman LS. An enhanced recovery pathway decreases duration of stay after esophagectomy. Surgery. 2012 Oct;152(4):606-14; discussion 614-6.

106. Cao S, Zhao G, Cui J, Dong Q, Qi S, Xin Y, Shen B, Guo Q.. Fast-track rehabilitation program and conventional care after esophagectomy: a retrospective controlled cohort study. Support Care Cancer (2013) 21:707–714.

107. S.J. Ford, D. Adams, S. Dudnikov, P. Peyser, J. Rahamim, T.J. Wheatley, R.G. Berrisford, G. Sanders. The implementation and effectiveness of an enhanced recovery programme after oesophago-gastrectomy: A prospective cohort study. International Journal of Surgery 12 (2014) 320e324.