

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ
ΝΟΣΟΥ.**

ΠΠΑΡΟΚΟΙΛΗ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2021

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ
ΝΟΣΟΥ**

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

**Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ
ΝΟΣΟΥ.**

ΠΠΑΡΟΚΟΙΛΗ ΝΙΚΟΛΑΟΥ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2021

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΘΕΟΔΟΣΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΝΗ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΤΣΟΥΜΑΚΑΣ ΚΩΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΡΙΟΛΗΣ-ΣΑΨΑΚΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Εισαγωγή	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας του περιτοναίου	
1.1 Ορισμός περιτοναίου.....	11
1.2 Σύσταση-λειτουργία περιτοναίου.....	11
1.3 Δομές του περιτοναίου.....	13
1.3.1 Περιτοναϊκοί σύνδεσμοι.....	13
1.3.2 Περιτοναϊκές πτυχές.....	13
1.3.3 Περιτοναϊκά κοιλώματα.....	13
1.3.4 Επίπλουν.....	14
1.3.5 Μεσεντέριο.....	14
1.4 Περιτοναϊκοί χώροι.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : Ιστορική αναδρομή της νεοπλασματικής νόσου	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Χαρακτηριστικά καρκινικών κυττάρων	22
3.1 Ταξινόμηση νεοπλασμάτων.....	23
3.1.1 Ιστογενετική ταξινόμηση.....	23
3.1.2 Τοπογραφική ταξινόμηση.....	24
3.1.3 Βιολογική ταξινόμηση.....	24
3.2 Σταδιοποίηση.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση	27
4.1 Ανάπτυξη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης.....	27
4.1.1 Αυτόματη προεγχειρητική ανάπτυξη.....	28
4.1.2 Διεγχειρητική/ιατρογενής ανάπτυξη.....	29
4.2 Διάγνωση περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης.....	29
4.3 Εκτίμηση περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης βάσει PCI.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Κυτταρομειωτικό χειρουργείο ή/και εφαρμογή διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας	36
5.1 Επιλογή ασθενών για εφαρμογή κυτταρομείωσης και ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας.....	36

5.2 Κυτταρομείωση για την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση.....	38
5.3 Ανάλυση της διεγχειρητικής υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (hipec).....	39
5.4 Ανάλυση της υπό πίεση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης χημειοθεραπευτικού υπό μορφή αερολύματος (pirc).....	45

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΟΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: Προγνωστικοί παράγοντες της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης

Σκοπός	47
Μέθοδος	47
Αποτελέσματα	48

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Έκβαση της νόσου

Σκοπός	59
Μέθοδος	59
Αποτελέσματα	60
7.1 Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση γαστρικής προελεύσεως.....	60
7.2 Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση εντερικής προελεύσεως	65
7.3 Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνους του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος.....	75
7.4 Μεσοθηλίωμα περιτοναίου.....	79
7.5 Ποικίλες πρωτοπαθείς εστίες.....	82
7.6 Ψευδομύξωμα περιτόναιου.....	89
ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	92
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	96

ABSTRACT.....	98
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	100
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	118
Εικόνα 1 Διάγραμμα ροής επιλογής ερευνών για προγνωστικούς παράγοντες	
Εικόνα 2 Διάγραμμα ροής επιλογής ερευνών για έκβαση της νόσου (hipcc)	
Εικόνα 3 Διάγραμμα ροής επιλογής ερευνών για έκβαση της νόσου (pīpac)	
Πίνακας 1 :Έρευνες που αφορούν τους προγνωστικούς παράγοντες	
Πίνακας 2: Έρευνες που αφορούν την έκβαση της νόσου	

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος, ως νόσος, κυριαρχεί στην συνείδηση του κόσμου ως μία έννοια συνυφασμένη με τον πόνο, την θλίψη και την απώλεια. Επιπλέον, οι περισσότεροι αντιλαμβάνονται την προσπάθεια ίασης ή/και απαλλαγής από την επάρατη νόσο, όπως λανθασμένα εξακολουθούν να αποκαλούν, ως απέλπιδα προσπάθεια που δεν μπορεί να μεταβάλλει την αναπόφευκτη κατάληξη, που δεν είναι άλλη από τον θάνατο.

Όταν ξεκίνησα να εργάζομαι ως νοσηλεύτης, ο καρκίνος και η θεραπεία του ήταν θέματα που με απασχολούσαν ιδιαίτερα και μου κέντριζαν το ενδιαφέρον. Έτυχε να τοποθετηθώ σε χειρουργικό τμήμα, στο οποίο πέραν των κλασσικών χειρουργικών επεμβάσεων, πραγματοποιούνταν και η διενέργεια κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία ως θεραπευτική προσέγγιση για την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση. Παρατηρώντας και περιθάλποντας τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε αυτό το χειρουργείο μου γεννήθηκε η απορία σχετικά με το αν αυτή η τόσο εκτεταμένη και επίπονη μέθοδος ωφελεί πραγματικά τους αρρώστους.

Στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος, λοιπόν, και όταν έφτασε η στιγμή να επιλέξουμε το αντικείμενο το οποίο θα πραγματευτούμε στην διπλωματική μας εργασία έπειτα από συζήτηση με την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου και την έκθεση των προβληματισμών μου καταλήξαμε από κοινού σε αυτό το θέμα.

Μετά από εκτεταμένη αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες συντάχθηκε η παρούσα συστηματική ανασκόπηση που περιγράφει προγνωστικούς παράγοντες και την τελική έκβαση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης έπειτα από την χρήση της διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κυρία Θεοδοσοπούλου Ελένη, Καθηγήτρια του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, για την πολύτιμη υποστήριξη, βοήθεια και καθοδήγηση που μου προσέφερε.

Ευχαριστώ επίσης την σύζυγο μου για την ηθική συμπαράσταση που μου προσέφερε κατά την συγγραφή της εργασίας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιτοναϊκή κακοήθεια περιλαμβάνει καρκίνους που προέρχονται τόσο από την περιτοναϊκή επιφάνεια ως πρωτοπαθείς, όπως είναι το μεσοθηλίωμα του περιτοναίου, όσο και αυτούς που έχουν διασπαρθεί στην περιτοναϊκή κοιλότητα προερχόμενοι από κάποια άλλη πρωτοπαθή εστία, όπως ο καρκίνος του στομάχου. Επίσης η διασπορά καρκινικών κυττάρων και δημιουργία περιτοναϊκών εμφυτεύσεων είναι σχετικά κοινή ανάμεσα σε κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος και των ωοθηκών, ενώ η επίπτωση για το μεσοθηλίωμα του περιτοναίου αναφέρεται σε ποσοστό 0.2-0.3/ εκατομμύριο(Boffetta P,2007).

Τα ποσοστά επιβίωσης από την νόσο εξαρτώνται από τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου και από το πόσο έχει καταβάλει τον ασθενή, κυμαινόμενα έτσι τα διάμεσα ποσοστά από μερικούς μήνες για τον γαστρικό καρκίνο(Thomassen I et al, 2014) σε σχεδόν πέντε έτη στον καρκίνο των ωοθηκών(Winter WE et al, 2007).

Προκειμένου να παρατηρηθεί βελτίωση στα ποσοστά επιβίωσης και την ποιότητα ζωής των ασθενών που ταλαιπωρούνται από την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια πιο επιθετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν το περιτόναιο, με το σκεπτικό ότι η εναπόθεση των καρκινικών κυττάρων είναι περιορισμένη στην περιτοναϊκή κοιλότητα και έχει την μορφή τοπικό-περιοχικής νόσου. Μία από αυτές τις μεθόδους αφορά την διενέργεια κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης συνδυαστικά με χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας(CRS-HIPEC).

Το κυτταρομειωτικό χειρουργείο αφορά στην εκτομή του προσβεβλημένου τμήματος του περιτοναίου καθώς και των ορατών μακροσκοπικών όγκων, αφήνοντας τον ασθενή μόνο με μικροσκοπική νόσο(Dehal A et al, 2016) μια μέθοδος που περιεγράφηκε αναλυτικά από τον Dr. Paul Sugarbaker το 1995(Sugarbaker PH,1995). Στην συνέχεια γίνεται χορήγηση ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας με το σκεπτικό πίσω από αυτήν την ενέργεια να πηγάζει από πορίσματα ερευνών που ανέφεραν φαρμακοκινητικό πλεονέκτημα των κυτταροτοξικών παραγόντων που θα χορηγηθούν από αυτήν την μέθοδο λόγω του φραγμού περιτοναίου με πλάσμα, της λεγόμενης περιτοναϊκής κάθαρσης, καθώς δύναται να επιτευχθεί υψηλή τοπική συγκέντρωση τους ενώ παράλληλα να διατηρούνται χαμηλά τα επίπεδά τους στη συστηματική κυκλοφορία(Jacquet P,Sugarbaker PH,1996)(Flessner MF., 2005). Ένα ακόμη πλεονέκτημα της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης χημειοθεραπείας αποτελεί το

γεγονός ότι η φλεβική απορροή της περιτοναϊκής επιφάνειας πραγματοποιείται μέσω της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ, παρέχοντας με αυτόν τον τρόπο άμεση ηπατική κάθαρση των τοξικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων, και επιπλέον έκθεσης αυτών σε τυχόν ηπατικές μικρομεταστάσεις προστατεύοντας έτσι το ήπαρ (Spreyer JL, 1981). Αναφορικά με την χρήση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων υπέρθερμα, υπάρχει πληθώρα ευρημάτων που υποστηρίζουν ότι η καταστροφή του μέγιστου καρκινικού φορτίου επιτυγχάνεται σε θερμοκρασίες 41- 43°C και η κυτταρική και μοριακή βάση για αυτό έχει μελετηθεί αρκετά.(Sticca RP, Dach BW.,2003).

Πέραν της μεθόδου αυτής τα τελευταία χρόνια έχει έρθει στο προσκήνιο και μια ακόμη μέθοδος που αφορά σε διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπευτικών η οποία γίνεται υπό πίεση και σε μορφή αερολύματος η λεγόμενη PIPAC. Η μέθοδος αυτή προτιμάται σε ασθενείς που δεν δύναται να επωφεληθούν από την συνδυαστική μέθοδο της κυτταρομείωσης με την υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση είτε λόγω κριτηρίων αποκλεισμού είτε λόγω ανησυχίας για τις πιθανές επιπλοκές που ενέχει η χρήση της, και σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας λόγω ιατρικών αντενδείξεων.(Urs Giger-Pabst & Clemens B. Tempfer,2018).

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, αρχικά πραγματοποιείται περιγραφή της ανατομίας του περιτοναίου και γίνεται ιστορική αναδρομή του καρκίνου όπως και ανάλυση των χαρακτηριστικών των καρκινικών κυττάρων και της ταξινόμησης που επιδέχονται. Στη συνέχεια, στο γενικό μέρος, πραγματοποιείται πλήρης αναφορά πάνω στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση όσον αφορά την ανάπτυξη, την διάγνωση και την εκτίμηση της καθώς και ενδελεχής ανάλυση και επεξήγηση των μεθόδων που αφορούν στην θεραπευτική της προσέγγιση, της CRS-HIPEC και PIPAC.

Στο κύριο μέρος γίνεται ανασκόπηση των προγνωστικών παραγόντων που πιθανώς να μπορούν να προβλέψουν την πορεία της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης καθώς και αποτελέσματα αναφορικά με την έκβαση της νόσου έπειτα από την εφαρμογή κάποιας από τις δύο μεθόδους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ

Το περιτόναιο αποτελεί τον μεγαλύτερο ορογόνο υμένα του ανθρώπινου σώματος, ο οποίος επενδύει την εσωτερική επιφάνεια των κοιλιακών και πυελικών τοιχωμάτων και περιβάλλει τα σπλάγχνα του κύτους της κοιλιάς και της πυέλου. Χρησιμεύει για τη στήριξη, την θρέψη και άμυνα των σπλάχνων (Moore and Chubb, 1992)

1.2 ΣΥΣΤΑΣΗ-ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ

Πρόκειται για μία συνεχή μεμβράνη από μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο μεσοδερμικής προελεύσεως, η οποία ονομάζεται μεσοθήλιο και επικάθεται σε ένα λεπτό στρώμα συνδετικού ιστού ενώ η επιφάνεια του κυμαίνεται από 1,0 έως 1,8 m². Βρίσκεται σε στενή επαφή με τα κοιλιακά σπλάγχνα όπως επίσης και με τα υπόλοιπα όργανα του πεπτικού συστήματος, σχηματίζοντας γύρω τους διάφορες δομές, όπως συνδέσμους και κολπώματα.

Για περιγραφικούς λόγους το περιτόναιο διακρίνεται σε δύο πέταλα:

1) το τοιχωματικό περιτόναιο ή περίτονο πέταλο, το οποίο επαλείφει εσωτερικά την επιφάνεια των τοιχωμάτων της κοιλιάς και της πυέλου, καθώς και την κάτω επιφάνεια του διαφράγματος.

2) το σπλαχνικό περιτόναιο ή περισπλάχνιο πέταλο, το οποίο περιβάλλει ολοκληρωτικά ή τμηματικά τα διάφορα ενδοπεριτοναϊκά σπλάγχνα της κοιλιάς και της πυέλου σχηματίζοντας τον ορογόνο χιτώνα των οργάνων αυτών, όπως το στομάχι, η νήστιδα, το εγκάρσιο κόλον και το ήπαρ, και καλύπτει εκ των πρόσω οπισθοπεριτοναϊκά σπλάγχνα, όπως το δωδεκαδάκτυλο, το πάγκρεας, και τους νεφρούς.

Η αιμάτωση του περιτοναίου προέρχεται από κλάδους των αγγείων που αιματώνουν τα σπλάγχνα με τα οποία το περιτόναιο έρχεται σε επαφή, και που φθάνουν σε αυτά μέσω των συνδέσμων από το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Συγκεκριμένα το σπλαχνικό περιτόναιο αιματώνεται κυρίως από την άνω μεσεντέριο αρτηρία, ενώ το τοιχωματικό από τις μεσοπλεύριες, τις επιγάστριες και τις οσφυϊκές

αρτηρίες. Η φλεβική επιστροφή του σπλαχνικού περιτοναίου γίνεται στην πυλαία κυκλοφορία ενώ του τοιχωματικού στην κάτω κοίλη φλέβα.

Η νεύρωση του σπλαχνικού περιτοναίου προέρχεται μόνο από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, που νευρώνει και τα σπλάχνα και είναι ευαίσθητο μόνο στην διάταση και τη ρήξη, ενώ δεν είναι ευαίσθητο στην αφή, την πίεση ή την θερμοκρασία. Αντίθετα το τοιχωματικό περιτόναιο νευρώνεται τόσο από το αυτόνομο, όσο και από το εγκεφαλονωτιαίο νευρικό σύστημα καθιστώντας το με αυτό τον τρόπο ευαίσθητο σε ερεθίσματα όπως ο πόνος, η θερμοκρασία, η αφή και η πίεση.

Αναφορικά με την λεμφική κυκλοφορία του περιτοναίου, οι μικρολάχνες που βρίσκονται στην επιφάνεια του προάγουν την ταχεία απορρόφηση υγρού από την περιτοναϊκή κοιλότητα προς τα λεμφαγγεία και την πυλαία και συστηματική κυκλοφορία. Η κυκλοφορία του περιτοναϊκού υγρού εντός της κοιλότητας διενεργείται εν μέρει λόγω των κινήσεων του διαφράγματος. Οι διακυττάριοι πόροι που βρίσκονται στο τμήμα του περιτοναίου που καλύπτει την κάτω επιφάνεια των διαφραγμάτων, επικοινωνούν με λεμφαγγεία εντός του διαφράγματος και η λέμφος απάγεται προς τα υποπλευρία λεμφαγγεία, τους επιχώριους λεμφαδένες και τελικά το μείζονα θωρακικό πόρο.

Η επικάλυψη των διαφόρων επιφανειών και ενδοκοιλιακών οργάνων με το περιτόναιο και το γεγονός ότι είναι μια συνεχής μεμβράνη, έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργείται μεταξύ των πετάλων του περιτοναίου μια σχισμοειδής κοιλότητα που ονομάζεται περιτοναϊκή. Το περιτόναιο, λοιπόν, ως μια ημιδιαπερατή μεμβράνη διπλής κατεύθυνσης παράγει και ρυθμίζει την ποσότητα στείρου, ορώδους υγρού (50-100ml) για τη λίπανση των επιφανειών, ώστε κατά την κίνηση οι επιφάνειες του περιτοναίου να είναι ολισθηρές, επιτρέποντας στα σπλάχνα να ολισθαίνουν το ένα πάνω στο άλλο δίχως τριβή. Το υγρό αυτό κυκλοφορεί συνεχώς και παίζει ρόλο στη διασπορά φλεγμονωδών και νεοπλασματικών νόσων μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Επιπλέον το περιτόναιο ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση καθώς διευκολύνει την μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων από την μικροκυκλοφορία προς την περιτοναϊκή κοιλότητα, παράγει κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες και εξωκυττάρια πρωτεΐνες που βοηθούν στη επιδιόρθωση βλαβών. Επίσης, παρέχει και μηχανική προστασία των σπλάχνων.

Στον άνδρα, η κοιλότητα αυτή είναι κλειστή, αλλά στην γυναίκα επικοινωνεί με το εξωτερικό περιβάλλον μέσω των σαλπινγικών στομιών, των ωαγωγών, της μήτρας και του κόλπου(Κατρίτσης και Παπαδόπουλος, 2002)

1.3 ΔΟΜΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ

Τα δύο πέταλα του περιτοναίου ανακάμπτουν σε ορισμένες θέσεις το ένα προς το άλλο και δημιουργούν διπέταλες πτυχές, οι οποίες ονομάζονται περιτοναϊκοί σύνδεσμοι. Τέτοιοι σύνδεσμοι σχηματίζονται και κατά την ανάκαμψη του σπλαχνικού περιτοναίου με δύο πέταλα, από όργανο σε όργανο. Στις βασικές ιδιότητες των συνδέσμων αυτών ανήκει η χρησιμοποίησή τους ως φορείς για τη διέλευση αγγείων και νεύρων, προερχόμενων από το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα, προς τα αντίστοιχα όργανα. Επιπλέον, συμβάλλουν στην στήριξη των σπλάχνων, καθώς τα συνδέουν τόσο μεταξύ τους όσο και με τα τοιχώματα της κοιλιάς και της πυέλου και παράλληλα ορίζουν το εύρος της κινητικότητά τους(Κατρίτσης and Παπαδόπουλος, 2002).

1.3.1 ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΟΙ ΣΥΝΔΕΣΜΟΙ

Οι περισσότεροι σύνδεσμοι αποτελούν διπλά πέταλα του περιτοναίου, τα οποία συνδέουν ένα όργανο με κάποιο άλλο ή με το κοιλιακό τοίχωμα. Δύναται να περιέχουν αιμοφόρα αγγεία ή υπολείμματα αυτών. (Moore and Chubb, 1992).

1.3.2 ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ

Οι περιτοναϊκές πτυχές αποτελούν ανακάμψεις του περιτοναίου που συχνά σχηματίζονται από περιτόναιο που καλύπτει αιμοφόρα αγγεία, πόρους ή αποφραγμένα εμβρυικά αγγεία(Κατρίτσης and Παπαδόπουλος, 2002).

1.3.3 ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΑ ΚΟΛΠΩΜΑΤΑ

Σε ορισμένα σημεία το περιτόναιο εγκοιλπώνεται και σχηματίζει σωληνώδεις κοιλότητες, οι οποίες είναι κλειστές στο ένα άκρο ενώ με το έτερο άκρο εκβάλλουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα. (Moore and Chubb, 1992).

1.3.4 ΕΠΙΠΛΟΥΝ

Το επίπλουν αποτελεί διπέταλη πτυχή του περιτοναίου και συνδέει το στόμαχο με το σωματικό τοίχωμα και με άλλα κοιλιακά όργανα. Χωρίζεται σε μείζον και έλασσον επίπλουν.

Το μείζον επίπλουν αποτελεί δίφυλλη λιπώδη περιτοναϊκή πτυχή που σχηματίζεται από την συνένωση των δύο σπλαχνικών πετάλων του περιτοναίου που περιβάλλουν το στομάχι κατά την ανάκαμψη τους κατά μήκος του μείζονος τόξου του στομάχου. Αφού κατέλθει ως την πύελο ανακάμπτει και προσφύεται στο εγκάρσιο κόλον. Συνδέει το στόμαχο με το διάφραγμα το σπλήνα και το εγκάρσιο κόλον και περιέχει ποικίλη ποσότητα έξωπεριτοναϊκού και λιπώδους ιστού. Επίσης το μείζον επίπλουν προστατεύει και περιχαράκωνει την φλεγμονή ενός οργάνου από την διασπορά της σε παραπλήσια όργανα.

Το έλασσον επίπλουν αποτελεί πτυχή του περιτοναίου που συνδέει το έλασσον τόξο του στομάχου και την εγγύς μοίρα του δωδεκαδακτύλου με το ήπαρ, σχηματίζοντας κατά αυτόν τον τρόπο τον ηπατογαστρικό και τον ηπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο(Moore and Chubb, 1992).

1.3.5 ΜΕΣΕΝΤΕΡΙΟ

Το μεσεντέριο αντιπροσωπεύει διπλό πέταλο του περιτοναίου, το οποίο περικλείει κάποιο όργανο και το συνδέει με το κοιλιακό τοίχωμα. Αποτελεί μια ανάσπαση του οπίσθιου τοιχωματικού περιτοναίου, με το οποίο το λεπτό έντερο συνδέεται με το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Παρόλο που το λεπτό έντερο είναι καθηλωμένο στο μεσεντέριο του, του επιτρέπει την ελεύθερη κίνηση μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα χωρίς να αποφράσσεται ενώ παράλληλα το στηρίζει. Το εσωτερικό του μεσεντερίου αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό και περιέχει λιποκύτταρα και λεμφαδένες καθώς και διερχόμενα προς το σπλάγχο αγγεία και νεύρα.

Το μεσεντέριο του εγκάρσιου κόλου ονομάζεται εγκάρσιο μεσόκολο και σχηματίζεται από δύο πέταλα. Το άνω πέταλο σχηματίζεται από την μοίρα του μείζονος επίπλου που διαμορφώνει τον γαστροκολικό σύνδεσμο που στην συνέχεια ανακάμπτει περιβάλλοντας το εγκάρσιο κόλον και φέρεται προς το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Ενώ το κάτω πέταλο σχηματίζεται από το τοιχωματικό περιτόναιο που

καλύπτει από εμπροσθεν το κάτω μισό της δεύτερης μοίρας του δωδεκαδακτύλου, όπως και την τρίτη και τέταρτη μοίρα, που στην συνέχεια ανακάμπει και φέρεται προς το εγκάρσιο κόλον. Το εγκάρσιο μεσόκολο διαχωρίζει την περιτοναϊκή κοιλότητα σε άνω και κάτω κοιλία.

Επιπλέον το μεσεντέριο καλύπτει το ανιόν κόλον μόνο εμπρόσθια και πλάγια ενώ περιβάλλει εξ' ολοκλήρου το τυφλό και την σκωληκοειδή απόφυση σχηματίζοντας κατά αυτόν τον τρόπο το μεσότυφλο και το μεσεντερίδιο της σκωληκοειδούς απόφυσης, αντίστοιχα.

Κατ' αντιστοιχία από τα αριστερά το κατιόν κόλον δεν περιβάλλεται ολόκληρο από μεσεντέριο παρά μόνο από μπροστά και πλάγια ενώ το σιγμοειδές καλύπτεται πλήρως δημιουργώντας το μεσοσιγμοειδές. (Coffey and O'Leary, 2016)

1.4 ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΟΙ ΧΩΡΟΙ

Οι ανακάμψεις του περιτόναιου που εν συντομία περιγράφηκαν ανωτέρω σχηματίζουν διάφορους περιτοναϊκούς χώρους. Το εγκάρσιο μεσόκολο διαιρεί την περιτοναϊκή κοιλότητα σε άνω και κάτω κοιλία.

Οι περιτοναϊκοί χώροι της άνω κοιλίας είναι: ο δεξιός υποδιαφραγματικός χώρος, ο δεξιός υφηπατικός χώρος, ο αριστερός υποδιαφραγματικός χώρος και ο επιπλοϊκός θύλακος, οπισθίως του στομάχου και του ελάσσονος επιπλόου και προσθίως του οπίσθιου κοιλιακού τοιχώματος και επικοινωνεί με την υπόλοιπη περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω του επιπλοϊκού τρήματος (τρήμα του Winslow)

Οι περιτοναϊκοί χώροι της κάτω κοιλίας είναι: ο δεξιός μεσεντέριος χώρος, ο αριστερός μεσεντέριος χώρος, το ευθυκυστικό κόλπωμα στον άνδρα, το ευθυμητρικό και κυστεομητρικό κόλπωμα στη γυναίκα (Κατρίτσης και Παπαδόπουλος, 2002)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η ανθρωπότητα μαστίζεται από τον καρκίνο από τις απαρχές της εμφάνισης της στον πλανήτη γη και όπως φαίνεται από παλαιοπαθολογικά ευρήματα καρκινικοί όγκοι υπήρχαν σε ζώα που έζησαν σε προϊστορικούς χρόνους, πολύ πριν εμφανιστεί το ανθρώπινο γένος (Fernández, 2012, David and Zimmerman, 2010).

Στην ιατρική οι πρώτες γραπτές αναφορές για τον καρκίνο ανευρίσκονται στον πάπυρο του Έντουιν Σμιθ που χρονολογείται το 3.000 π.Χ. , όπου αναφέρει ότι η παράδοξη εμφάνιση διόγκωσης στο μαστό οφείλεται σε σοβαρή ασθένεια και ότι δεν υπάρχει θεραπεία.(James Henry Breasted, 1930). Στη συνέχεια ο πάπυρος του Έμπερς , περίπου το 1.500π.Χ. , περιέχει την πρώτη αναφορά σε όγκο μαλακών μορίων καθώς και αναφορές για πιθανούς καρκίνους του δέρματος ,του στομάχου και του κόλον(Temkin, 1938). Για τους αρχαίους Αιγυπτίους ο καρκίνος ήταν η τιμωρία από τους Θεούς για ασεβείς και αμαρτωλές πράξεις και ήταν οι πρώτοι που αποπειράθηκαν να θεραπεύσουν τον καρκίνο χρησιμοποιώντας καυτηριασμό, μαχαίρια και πάστα αρσενικού που έγινε γνωστή ως Αιγυπτιακή αλοιφή και χρησιμοποιούταν ως τον 19^ο αιώνα.(Hajdu, 2004). Και άλλοι λαοί προσπάθησαν να βρουν λύση στο πρόβλημα του καρκίνου όπως οι Σουμέριοι, οι Κινέζοι και οι Πέρσες χρησιμοποιώντας κατά βάσει συνδυασμούς από φυτικά προϊόντα , και τα οποία παρέμειναν σε χρήση ως θεραπεία για αρκετά χρόνια(Hajdu, 2010)

Ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) είναι αυτός που για πρώτη φορά αναφέρει τον όρο καρκίνο, ως όνομα για την πάθηση αυτή, και αυτό γιατί οι καρκινικοί όγκοι θύμισαν στον Ιπποκράτη κάβουρα που κινείται. Προσπαθώντας να δώσει μια πιθανή εξήγηση της νόσου βασίστηκε στη θεώρηση του για τους 4 χυμούς (αίμα, φλέγμα, κίτρινη και μαύρη χολή). Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι χυμοί αυτοί βρίσκονται σε απόλυτη ισορροπία, όταν όμως συσσωρεύεται υπερβολική ποσότητα μαύρης χολής σε συγκεκριμένα μέρη του σώματος, δημιουργείται ο καρκίνος. Θεωρούσε τον καρκίνο του μαστού και του τραχήλου της μήτρας ως απειλητικές για την ζωή ασθένειες και εφάρμοζε μόνο παρηγορητική θεραπεία . Αντίθετα τους επιφανειακούς όγκους τους αντιμετώπιζε με αλοιφές και καυτηριασμό ενώ τους βαθύτερους είτε τους έκοβε με μαχαίρι ή τους άφηνε δίχως θεραπεία. (Hajdu, 2010)

Συνεχιστής του Ιπποκράτη ήταν ο Ρωμαίος γιατρός Αούλυσ Κορνίλιους Κέλσος (25 π.Χ.-50μ.Χ.) , ο οποίος στο βιβλίο του DeMedicina αναφέρει ποικίλες μορφές επιφανειακών καρκίνων και καρκίνων παρεγχυματικών οργάνων, όπως ο στόμαχος και το ήπαρ. Τα επιφανειακά καρκινώματα αποπειράθηκε να τα θεραπεύσει με τοπική εφαρμογή βραστού λάχανου και μείγματος από μέλι και ασπράδι αυγού, ενώ για τους καρκίνους πρότεινε άμεσο και επιθετικό χειρουργείο. Γνώριζε ότι ο καρκίνος του μαστού μπορεί να μεταφερθεί και στην μασχάλη και να εξαπλωθεί και σε άλλα όργανα προκαλώντας τον θάνατο. Επίσης αναφέρεται πως είναι ο πρώτος που επεδίωξε χειρουργείο αποκατάστασης έπειτα από αφαίρεση του καρκίνου(Fletcher, 1936,Faguet, 2014)

Την πρώτη αναλυτική περιγραφή σημείων, συμπτωμάτων και θεραπείας του καρκίνου της μήτρας την απέδωσε ο Αρεταίος (81-138 μ.Χ.) που έζησε και άσκησε την ιατρική στην Αλεξάνδρεια της Αιγύπτου. Ανέφερε στις σημειώσεις του ότι υπάρχουν δυο διακριτές μορφές καρκίνου : μια σκληρή στην αφή και δίχως εξελκώσεις και μία ακόμη με πολύ άσχημη μυρωδιά και με εξελκώσεις. Θεωρούσε ότι η μορφή με τις εξελκώσεις δεν επιδεχόταν θεραπεία. (Fell, 1857)

Ίσως ο πιο άξιος διάδοχος του Ιπποκράτη, ο Γαληνός (131-200 μ.Χ.) διέκρινε τον καρκίνο από τη σκληρότητα, την ακινησία και τους πόνους που προκαλούσε. Παρομοίωσε κι αυτός τον καρκίνο με τον κάβουρα, λόγω της ομοιότητας των αποφύσεων του όγκου του μαστού με τα πόδια του κάβουρα. Πίστευε ότι η μαύρη χολή προκαλούσε τον καρκίνο με εξελκώσεις που δεν επιδεχόταν θεραπεία και πως η κίτρινη χολή ήταν υπεύθυνη για τον καρκίνο χωρίς εξελκώσεις που θεραπεύεται και ονόμασε τους σαρκώδεις όγκους ως σάρκωμα . (Hajdu, 2010)

Στη συνέχεια ο Ορειβάσιος (325-403 μ.Χ.) επεσήμανε ότι οι καρκινικοί όγκοι εμφανίζονταν κατά κύριο λόγο δίχως πόνο και παρατήρησε κόβοντας τους ότι είχαν σκληρό και νεκρωμένο ιστό και μαύρη χολή. Επίσης ανέφερε ότι δεν μπορούσε να θεραπεύσει τους καρκίνους με εξελκώσεις . Ο Αέτιος (527-565μ.Χ.) μετέπειτα εισήγαγε την θεραπεία του καρκίνου του μαστού ακρωτηριάζοντας το νοσούν μαστό . Κατάφερε να θεραπεύσει αρκετούς μη εξελκώδεις καρκίνους με καυτηριασμό αλλά δεν είχε καμία τύχη απέναντι σε εξελκώδεις καρκίνους . Ο Παύλος ο Αιγινήτης(625-690μ.Χ.) αργότερα εφάρμοσε πρώτος την θυρεοειδεκτομή και την εκτομή των πολυπόδων του ρινός. Δεν δίστασε να αφαιρέσει καρκίνους χειρουργικά αλλά

συμβούλευε να αποφεύγεται το χειρουργείο αν ο καρκίνος δεν είχε αισθητικότητα , καθώς ήταν μη θεραπεύσιμος. (Hajdu, 2010)

Στον Αραβικό κόσμο ο Ραζί της Βαγδάτης (860-932μ.Χ.) εξασκούσε την χειρουργική και διόρθωνε την εντερική απόφραξη κάνοντας εκτομή του πάσχοντος τμήματος , αλλά προειδοποίησε τους χειρουργούς ότι αν η απόφραξη οφειλόταν σε καρκίνο να μην επιχειρούσαν χειρουργείο εκτός και αν μπορούσαν να τον αφαιρέσουν πλήρως. Ο Αβικέννας της Περσίας (980-1037μ.Χ.) εισήγαγε την πολυποδεκτομή χρησιμοποιώντας καλώδιο το οποίο περιέσφιγγε κάθε μέρα τον πολύποδα όλο και πιο πολύ μέχρι που προκαλούταν η απόπτωσή του. Ενώ στην Ισπανία η χειρουργική θεραπεία του καρκίνου παρουσιάστηκε από τον Άραβα γιατρό Αλμπουκάσι (1013-1106μ.Χ.) που συμβούλευε ότι κάποιο εκτενές χειρουργείο για τον καρκίνο θα έπρεπε να γίνεται με μέτρο ειδάλλως ο ασθενής θα κατέληγε λόγω της βαρύτητας του χειρουργείου και όχι λόγω καρκίνου. (Browne, Adams's, 1921). Τα σημεία και συμπτώματα του καρκίνου του οισοφάγου περιγράφηκαν από τον Εβραίο γιατρό Αβενζοάρ (1070-1162μ.Χ.) που εφηύρε και οισοφαγικές και γαστρικές κάνουλες για την ανακούφιση των επιπτώσεων της συμπίεσης από τον όγκο . (Hajdu, 2010)

Το 1215μ.Χ. ο Πάπας ανακοίνωσε ότι η Καθολική εκκλησία αποστρέφεται την αιματοχυσία και απαγόρευσε κάθε μορφής χειρουργική επέμβαση . Παρά την απαγόρευση ένας μοναχός και παράλληλα γιατρός από το Σαλέρνο της Ιταλίας , ο Θεοδώριτς (1205-1296μ.Χ.) δεν σταμάτησε τα χειρουργεία και ήταν ,ίσως ο πρώτος , που χρησιμοποίησε κάποιου είδους αναισθησία χρησιμοποιώντας σπόγγο εμποτισμένο με όπιο και χυμό από μανδραγόρα. Διενεργούσε πλήρη κλινική εξέταση προ χειρουργείου και συμβούλευε να γίνεται πλήρης εκτομή του όγκου μέχρις ότου να παραμείνει μόνο υγιής ιστός (Wilson, M.B, 1893).

Στη Γαλλία η χειρουργική ξεκίνησε από τον Λανφράνκ (1252-1315μ.Χ) ο οποίος έδωσε πρώτος την περιγραφή του πώς να διακρίνει κάποιος τους καλοήθεις όγκους του μαστού από τον καρκίνο και συμβούλευσε όποιον προχωρούσε σε χειρουργική πράξη να έχει καλή γνώση των ανατομικών στοιχείων(Dickson-Wright, 1964) . Επιπλέον ο Χένρυ του Μόντεβιλ(1260-1320μ.Χ.) εισήγαγε την σταδιοποίηση του καρκίνου βάσει μεγέθους , ανατομικής εντόπισης και αν ήταν επιφανειακός ή βαθύτερα ευρισκόμενος (Dickson-Wright, 1964). Ακόμη ένας Γάλλος χειρουργός ο

Γκάι του Σαλιάκ (1300-1368μ.Χ.) διέκρινε τους ψυχρούς και θερμούς όγκους και θεωρούσε τους ψυχρούς καρκίνο, προσπάθησε δε να τους θεραπεύσει με ριζική εκτομή όπου ήταν εφικτό ειδάλλως επέβαλλε στους ασθενείς θρεπτική δίαιτα και καθαρτικά (Dickson-Wright, 1964). Ενώ ο Άγγλος Τζον Αρντέρν (1307-1390μ.Χ.), που είναι και γνωστός ως ο πρώτος πρωκτολόγος, ανέφερε πως πολλοί ορθικοί καρκίνοι και καλοήθεις όγκοι στο ορθό μπορεί να παρουσιάζουν παρόμοια συμπτώματα αλλά οι καρκίνοι εμφανίζονται πιο σκληροί στην αφή. Παρόλη την μεγάλη χειρουργική του εμπειρία συνιστούσε μόνο τοπική εκτομή του όγκου καθώς έλεγε πως δεν είχε δει κανέναν να επιβιώνει από καρκίνο του ορθού. (Arderne,1910)

Ο Γκαμπριέλ Φαλλόπιο (1523-1562) μνημονεύεται για την περιγραφή του αναφορικά με τις κλινικές διαφορές καλοηθών και κακοηθών όγκων, που περιλαμβάνουν διαφορές στο σχήμα και την σχέση με τους παρακείμενους ιστούς. Επιπλέον οι ανακαλύψεις των Γουίλιαμ Χάρβει (1578-1657) της κυκλοφορίας του αίματος διαμέσου των αγγείων και της καρδιάς, του Γκασπάρ Ασελί(1581-1657) της λέμφου και του Ζαν Πεκέ(1622-1674) της απορροής της λέμφου στη φλεβική κυκλοφορία οδήγησαν στην αμφισβήτηση της θεωρίας του Γαληνού περί μαύρης χολής ,ενώ άρχισε να θεωρείται ύποπτη η λέμφος που βρισκόταν παντού.

Μετάπειτα ο Μπερναντίνο Ραμαζίνι(1633-1714) μέσω των παρατηρήσεων του παρήγαγε την θεωρία ότι υπάρχει σύνδεση μεταξύ της εργασιακής δραστηριότητας του περιβάλλοντος και της εμφάνισης ανθρώπινης ασθένειας (Faguet, G., 2014). Όπως και ο Πέρσιβαλ Ποτ (1714-1788) διατύπωσε την υπόθεση διασύνδεσης μεταξύ της εργασίας ως καπνοδοχοκαθαριστής και εμφάνισης καρκίνου του οσχέου , κάτι που συνδέθηκε δυο αιώνες αργότερα με την απορρόφηση πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων.

Ο Γάλλος χειρουργός Ζαν Λουί Πετί (1674-1750) υποστήριζε την ολική μαστεκτομή στον καρκίνο του μαστού καθώς επίσης και την αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων προκειμένου να προληφθεί κάποια πιθανή υποτροπή. (Plon, 1993).Στη συνέχεια ήρθε και ο Χένρι Φρανσουά Λε Ντράν (1685-1770) να διατυπώσει την υπόθεση ότι ο καρκίνος αναπτύσσεται τοπικά άλλα μια πιθανή εξάπλωση μέσω της λεμφικής οδού μπορεί να καταστήσει την νόσο ανεγγχείρητη και μοιραία. (Bett WR,1957). Παράλληλα εμφανίστηκε και το γραπτό του Τζιοβάνι Μπατίστα Μοργκάνι (1682-1771) που περιείχε λεπτομερείς περιγραφές από αυτοψίες

που πραγματοποιήθηκαν σε εφτακόσιους ασθενείς που είχαν πεθάνει από καρκίνο (μαστού, στομάχου, ορθού και παγκρέατος) και συνέβαλλε τα μέγιστα στην κατανόηση της παθολογίας του καρκίνου.

Η διπλωματική εργασία του Μπερνάρντ Πεuryίλ (1735-1804) ήταν η πρώτη έρευνα που μελετούσε συστηματικά τις αιτίες, το μοτίβο εξέλιξης και την θεραπεία του καρκίνου . Επιπλέον συμφώνησε με την άποψη της τοπικής προέλευσης του καρκίνου και ονόμασε την απομακρυσμένη νόσο επακόλουθο της νεοπλασματικής νόσου , αυτό που σήμερα ονομάζουμε μετάσταση, έναν όρο που επινοήθηκε από τον Γάλλο γυναικολόγο Ζοζέφ Ρεκαμιέ(1774-1852). Όσον αφορά την χειρουργική του προσέγγιση στον καρκίνο του μαστού έκανε και αυτός ολική αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων αλλά πρόσθεσε και τον μείζων θωρακικό μυ καθώς πίστευε ότι η μετεγχειρητική υποτροπή οφειλόταν είτε σε τοπική επανεμφάνιση εναπομείνας νόσου ή σε μη ανιχνεύσιμη διασπορά μέσω φλεβικής ή λεμφικής οδού. (Peyrilhe,1773)

Ο Ρόμπερτ Ρεμάρκ(1815-1865) προχώρησε περισσότερο και διατύπωσε την θεωρία ότι ο καρκίνος δεν ήταν καινούρια δομή αλλά παραλλαγή των φυσιολογικών κυττάρων η οποία διαφέρει πλήρως από την αρχική δομή. Ο Λούις Μπάρντ(1829-1894) συμπλήρωσε τις θεωρίες του Ρεμάρκ υποστηρίζοντας, ότι τα φυσιολογικά κύτταρα είναι ικανά να εξελιχθούν σε μια ώριμη διαφοροποιημένη κατάσταση, ενώ τα νεοπλασματικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από αναπτυξιακά ελαττώματα που οδηγούν σε σχηματισμό όγκου. Και ο Θιόντορ Μποβεριί (1862-1915) υποστήριξε μια υπόθεση για σωματικές μεταλλάξεις στην ανάπτυξη του καρκίνου με βάση τις παρατηρήσεις του σε αχινούς (Faguet, G., 2014)

Η ανακάλυψη της αναισθησίας το 1842 από τον Κρόφορντ Λόνγκ (1815–1878) (Long,1849) και η ασηψία το 1867 από τον Γιόζεφ Λίστερ (1827–1912) (Lister,1867), μαζί με βελτιώσεις σε χειρουργικές τεχνικές με την χρήση ανάλογων ιατρικών εργαλείων καθώς και η χρήση αντιβιοτικών και αναισθητικών παραγόντων υποστήριξαν την βελτίωση της χειρουργικής προσέγγισης στη διαχείριση του καρκίνου σε πρώιμο στάδιο και αύξησε τα ποσοστά του θεραπευτικού αποτελέσματος. Επίσης η ανακάλυψη των ακτινών X το 1895 από τον Βίλεμ Κόνραντ Ρέντγκεν(1845–1923), του ουράνιου από τον Χένρι Μπεκερέλ (1852–1908)(Asimov I.,1964) και το ράδιο και το πολώνιο από τη Μαρί Κιουρί (1867–

1934) και τον σύζυγό της Πιέρ Κιουρί (1859–1906) (Paschoff N.,1996) σηματοδότησε την αρχή της σύγχρονης διαγνωστικής και θεραπευτικής ακτινολογίας και της πυρηνικής ιατρικής, αυξάνοντας τις προσδοκίες ότι η επιτυχής θεραπεία του καρκίνου ήταν κοντά.

Η εποχή της χημειοθεραπείας ξεκίνησε κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου όταν ανακαλύφθηκε ότι στρατιώτες που εκτέθηκαν σε μουστάρδα αζώτου πέθαναν επειδή ο μυελός των οστών τους καταστράφηκε. Μεταγενέστερη έρευνα διαπίστωσε ότι σκότωνε τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα, όπως τα καρκινικά καταστρέφοντας το DNA τους. Η παρέμβαση στην κυτταρική διαίρεση με βλάβη του DNA προκαλεί απόπτωση και παραμένει η βασική αρχή της χημειοθεραπείας.

Παρά τις εξελίξεις στη χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1950 και του 60, η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία συνέχισαν να κυριαρχούν στην ογκολογία. Η συνειδητοποίηση ότι η χημειοθεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση και την ακτινοβολία ήταν καθοριστικής σημασίας για τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών. Σήμερα, η χημειοθεραπεία προσαρμόζεται στο μοριακό προφίλ του καρκίνου, το στάδιο, την ανταπόκριση σε προηγούμενες θεραπείες και συχνά στο συγκεκριμένο γενετικό προφίλ του ασθενούς. (DeVita&Chu 2008.)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω ο όρος καρκίνος είχε χρησιμοποιηθεί αρχικά από τον Ιπποκράτη και εν συνεχεία καθιερώθηκε από τον Γαληνό, οι οποίοι αμφότεροι παρομοίασαν την κεντρική μάζα ενός όγκου προς το σώμα του κάβουρα και τις πέριξ του όγκου αλλοιώσεις ως προς τα πόδια του. Ο όρος καρκίνος χρησιμοποιείται σήμερα ως γενικός ορισμός κακοήθους νεοπλασματος. Επίσης στη σύγχρονη ιατρική χρησιμοποιούνται και άλλοι όροι για τον καρκίνο, όπως όγκος και νεοπλασία. Ο όρος όγκος χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να προσδιορίσει μια φλεγμονώδους αιτιολογίας διόγκωση, σήμερα όμως αναφέρεται σε μια μάζα μη φυσιολογικού ιστού που προκύπτει έπειτα από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό μη φυσιολογικών κυττάρων στα οποία υπάρχει διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της κυτταρικής ανανέωσης και του κυτταρικού θανάτου. Οι όγκοι διακρίνονται σε καλοήθεις και κακοήθεις. Η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός πως οι καλοήθεις όγκοι δεν διηθούν παρακείμενους ιστούς, δεν μεθίστανται και ομοιάζουν με τον ιστό προέλευσης εν αντιθέσει με τους κακοήθεις. Ο παρόμοιος όρος νεοπλασία περιγράφει την ανάπτυξη νέου ιστού ο οποίος όμως έχει παθολογικά χαρακτηριστικά.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα δύναται να προκύψουν από οποιοδήποτε εμπύρηνο κύτταρο του οργανισμού μέσω μιας σειράς γενετικών μεταλλάξεων στα γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική αύξηση και διαφοροποίηση ή που διατηρούν την ακεραιότητα του γονιδιώματος. Έτσι καταργώντας τους φυσιολογικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς της κυτταρικής αυξήσεως οδηγούνται σε υψηλό και αυτόνομο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Παρόμοιες μεταλλάξεις μπορεί να είναι παρούσες στο γονιδίωμα ανθρώπων με κληρονομική προδιάθεση ή να προκληθούν από περιβαλλοντικά μεταλλαξιογόνα ή ως επιπλοκή του κυτταρικού μεταβολισμού αλλά ο συνηθέστερος μηχανισμός σχετίζεται με βλάβες στην αντιγραφή και επιδιόρθωση του DNA.

Μεσολαβεί η δράση πολλών ενδογενών παραγόντων και ορισμένο χρονικό διάστημα από την στιγμή της συγκέντρωσης μικρού αριθμού νεοπλασματικών κυττάρων έως την δημιουργία ενός όγκου και της ανίχνευσης του μετέπειτα είτε απεικονιστικά είτε με κλινική εξέταση. Έτσι καθώς συναθροίζονται αρκετά νεοπλασματικά κύτταρα ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό τους με την χρήση

θρεπτικών συστατικών από το περιβάλλον τους . Προκειμένου όμως να αναπτυχθούν περαιτέρω σε μέγεθος απαιτούνται νεοαγγεία , τα οποία δημιουργούν και λαμβάνουν και αυτά απαραίτητες θρεπτικές ουσίες διαμέσου της κυκλοφορίας, οδηγώντας έτσι σε ακόμη μεγαλύτερη ανάπτυξη. Αυτό με την σειρά του οδηγεί στην διαδικασία της διήθησης και μετάστασης. Αρχικά η νεοπλασία διηθεί τα επιχώρια λεμφαγγεία και έτσι εισερχόμενα τα καρκινικά κύτταρα στη λεμφική και αιματική κυκλοφορία μεταφέρονται σε απομακρυσμένες περιοχές όπου εγκαθίστανται και αναπτύσσονται εκ νέου. Εάν τα μεταστατικά κύτταρα ή η αρχική εστία νεοπλασματικών κυττάρων ανιχνευθούν έγκαιρα τότε δύναται να ανακοπεί η πορεία τους και να επέλθει η ίασης. (Willis,1952)

3.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

Αξίζει να σημειωθεί πως ο καρκίνος δεν εκφράζεται με τα ίδια χαρακτηριστικά σε κάθε μορφή του, ούτε συμπεριφέρεται με τον ίδιο τρόπο αλλά διαφοροποιείται ανάλογα με τον κάθε ιστολογικό του τύπο και με το όργανο στο οποίο ανευρίσκεται. Έτσι, τα κακοήθη νεοπλάσματα ταξινομούνται αναλόγως της ιστογενετικής τους προελεύσεως, της τοπογραφίας τους και της βιολογικής τους συμπεριφοράς.

3.1.1 ΙΣΤΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η ιστογενετική ταξινόμηση αποτελεί έναν λειτουργικό τύπο ταξινόμησης καθότι και η σταδιοποίηση της νεοπλασίας βασίζεται κατά κύριο λόγο σε αυτά τα χαρακτηριστικά. Διακρίνουμε διάφορα είδη κακοήθων νεοπλασμάτων αναλόγως της ιστογενετικής τους προέλευσης, δηλαδή το κύτταρο προελεύσεώς τους.

Τα είδη αυτά απαντώνται σε διάφορα όργανα και ταυτοποιούνται αναλόγως. Οι κύριες κατηγορίες είναι τα νεοπλάσματα: από επιθηλιακούς ιστούς, που ονομάζονται και καρκινώματα, από μεσεγχυματικούς ιστούς , κοινώς τα σαρκώματα, από τον λεμφικό και αιμοποιητικό ιστό, δηλαδή λεμφώματα και λευχαιμίες, από το κεντρικό νευρικό σύστημα, από γεννητικά κύτταρα, από νευροενδοκρινή κύτταρα και από μελανοκύτταρα.

Ειδικότερα όσον αφορά τα καρκινώματα, τα κακοήθη νεοπλάσματα επιθηλιακής προελεύσεως, δύναται να προέρχονται από οποιοδήποτε από τα τρία βλαστικά δέρματα . Τα καρκινώματα αδενικού επιθηλίου χαρακτηρίζονται ως

αδενοκαρκινώματα και συνδέονται με το όνομα του ιστού προέλευσης, όπως αδενοκαρκίνωμα στομάχου, ενώ τα καρκινώματα έτερης προέλευσης χαρακτηρίζονται πάντα με το όνομα του επιθηλιακού κυττάρου προέλευσης , όπως ακανθοκυτταρικό, βασικοκυτταρικό.

Επιπλέον με την ονομασία για τα νεοπλάσματα μεσεγχυματικού ιστού, που ονομάζονται σαρκώματα, προηγείται το όνομα που περιγράφει το κύτταρο ή τον ιστό προέλευσης , όπως λείμυοσάρκωμα , λεμφοσάρκωμα(De Vita VT et al,2005).

3.1.2 ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Το ανθρώπινο σώμα διαιρείται σε επιμέρους συστήματα που αποτελούνται από περισσότερα του ενός όργανα , τα οποία δομούνται από διαφορετικών ειδών ιστό. Συνέπεια αυτού είναι να αναπτύσσονται νεοπλάσματα διαφορετικής ιστογενέσεως σε κάθε όργανο καθιστώντας έτσι την θέση ανάπτυξης ενός νεοπλάσματος μείζονος σημασίας αναφορικά με τα συμπτώματα, την πιθανή διασπορά, την πρόγνωση της εξέλιξης όπως και την θεραπευτική προσέγγιση. Επιπλέον δύναται νεοπλάσματα όμοιας ιστογενετικής προελεύσεως να παρουσιάζουν διαφορετική πρόγνωση και θεραπευτικές επιλογές αναλόγως της θέσεως ανάπτυξης. (Kumar V. et al,2005)

3.1.3 ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Όσον αφορά την βιολογική ταξινόμηση σε αυτήν περιλαμβάνονται στοιχεία βιολογικής συμπεριφοράς ενός νεοπλάσματος, όπως ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας, η λεμφοκυτταρική αντίδραση , η έκφραση ορμονών και άλλων υποδοχέων , η διήθηση επιχώριων αγγείων και ο βαθμός διηθητικής αναπτύξεως . Με γνώμονα την βιολογική ταξινόμηση δύναται να εκτιμηθεί η πιθανότητα μεταστάσεων. (O'Halloran et al, 2004)

3.2 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι ανάλογα με το είδος του νεοπλάσματος, που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ιστογενετική του προέλευση, καθορίζεται και το θεραπευτικό πλάνο που θα ακολουθηθεί, τόσο του χειρουργικού όσο και των άλλων τύπων αντινεοπλασματικής θεραπείας. Προτού όμως καθοριστούν τα στοιχεία θεραπείας του νεοπλάσματος πρέπει να πραγματοποιηθεί ακριβής προσδιορισμός του σταδίου της νεοπλασματικής νόσου, να γίνει δηλαδή μια σταδιοποίηση της νόσου. Αυτό θα πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας κάποιο σύστημα σταδιοποίησης των κακοήθων νεοπλασιών, που ουσιαστικά είναι μια αντικειμενική μέθοδος εκτίμησης της έκτασης του όγκου σε μια δεδομένη χρονική στιγμή.

Οι πληροφορίες που χρησιμοποιούνται για να πραγματοποιηθεί η διαδικασία της σταδιοποίησης πηγάζουν από την κλινική εξέταση, τον απεικονιστικό έλεγχο και την παθολογοανατομική εξέταση του νεοπλάσματος, η οποία πολλές φορές λόγω θέσης του νεοπλάσματος είναι αδύνατον να πραγματοποιηθεί. Τα απαιτούμενα δεδομένα για τον καθορισμό της σταδιοποίησης είναι: η ιστολογική προέλευση του νεοπλάσματος, το μέγεθος του όγκου για συμπαγείς όγκους, η διήθηση ή μη περιοχικών ή απομακρυσμένων λεμφαδένων και ο εντοπισμός μεταστάσεων. (Rubin P., 1973)

Το σύστημα σταδιοποίησης νεοπλασιών επιθηλιακού ιστού που εφαρμόζεται κατά κύριο λόγο στην σημερινή κλινική πράξη είναι το σύστημα κατά TNM. Το σύστημα TNM εκφράζει την ανατομική έκταση της νόσου και βασίζεται στον προσδιορισμό τριών συνιστωσών. Αρχικά προσδιορίζει την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου (T-Tumor). Επίσης μας δείχνει την απουσία ή παρουσία λεμφαδενικής προσβολής και καθορίζει τον βαθμό προσβολής των περιοχικών λεμφαδένων (N-Nodes) και τέλος περιγράφει την απουσία ή παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (M-Metastasis). Οι αριθμητικές τιμές που χρησιμοποιούνται ως επιθήματα στο TNM απεικονίζουν την επέκταση της νόσου και λαμβάνουν τις εξής τιμές: Tis, T0-T4, N0-N3, M0 ή M1.

Αναλυτικότερα με το T χαρακτηρίζεται το μέγεθος του όγκου σε εκατοστά, όταν εντοπίζεται σε συμπαγή όργανα, και το βάθος διήθησης του ιστού όταν

πρόκειται για κοίλα όργανα. Οι διάφορες τιμές που λαμβάνει εξηγούνται ως: T_x:απροσδιόριστος πρωτοπαθής όγκος, T_{is}: ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα (in situ) και οι τιμές από T1-T4: χαρακτηρίζουν το μέγεθος και την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου . Με το N περιγράφεται η προσβολή ή μη των επιχώριων λεμφαδένων, δηλαδή : N_x: αδυναμία εκτίμησης τοπικών λεμφαδένων , N0: χωρίς στοιχεία τοπικής προσβολής και N1-N3: ανάλογα με το μέγεθος της έκτασης της προσβολής. Τέλος με το M διευκρινίζουμε την ύπαρξη ή μη μεταστάσεων λαμβάνοντας τιμές : M_x: αδυναμία εκτίμησης μετάστασης , M0: όταν δεν υπάρχουν στοιχεία μετάστασης και M1: όταν υπάρχει μεταστατική νόσος.(Atlas of tumor pathology,2002).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ

Η κακοήθεια που αναπτύσσεται στο περιτόναιο , την οποία πολλοί αναφέρουν ως γενικευμένη καρκινωμάτωση κοιλίας, περιγράφεται ως η προσβολή του σπλαγγχνικού και τοιχωματικού περιτοναίου από νεοπλασματικά οζίδια. Τα οζίδια αυτά προέρχονται από κάποιον πρωτοπαθή όγκο και παρόλο που, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, οι εμφυτεύσεις αυτές του όγκου σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης TNM θα έπρεπε να θεωρούνται μεταστατικές εστίες της νόσου, κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει και εκλαμβάνονται ως διασπορά της νόσου. Επίσης τα οζίδια αυτά έχουν όμοια ιστολογική δομή με τον πρωτοπαθή όγκο, ποικίλουν σε μέγεθος, αριθμό και κατανομή στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η κακοήθεια αυτή διακρίνεται στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και στην περιτοναϊκή σαρκωμάτωση. Ο διαχωρισμός εξαρτάται από την ιστολογική προέλευση της πρωτοπαθούς εστίας και έτσι μπορεί να είναι από επιθηλιακό ή μεσεγχυματογενή ιστό, δηλαδή καρκίνωμα και σάρκωμα αντίστοιχα. (Sugarbaker PH., 1996). Διαφοροποιήσεις στην πρόκληση περιτοναϊκής κακοηθείας παρουσιάζουν το μεσοθηλίωμα περιτοναίου και το ψευδομύξωμα του περιτοναίου που χαρακτηρίζονται ως πρωτοπαθείς περιτοναϊκές κακοήθειες.

4.1 ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗΣ

Όλα τα ενδοκοιλιακά και ενδοπνευλικά νεοπλάσματα που εμφανίζονται ως πρωτοπαθείς εστίες μπορούν να μετασταθούν με τρεις τρόπους: αιματογενώς, λεμφογενώς και με εμφύτευση και διασπορά νεοπλασματικών κυττάρων σε περιτοναϊκές επιφάνειες. Επίσης οι όγκοι αυτοί μπορεί να είναι υψηλής ή χαμηλής κακοήθειας διαφοροποίησης και να διαθέτουν ή όχι, δηλαδή, την ικανότητα διήθησης παρακείμενων ιστών. Η διαφορά τους έγκειται στην ύπαρξη στην επιφάνεια των κυττάρων υψηλής κακοήθειας μορίων προσκόλλησης όπως οι σελεκτίνες , ιντεγκρίνες , καντερίνες και η γονιδιακή υπεροικογένεια των

ανοσοσφαιρινών. Εξαιρέση αποτελούν οι όγκοι που περιβάλλονται από κάψα, όπως τα οπισθοπεριτοναϊκά σαρκώματα, που επεκτείνονται καταλαμβάνοντας ανατομικό χώρο και η περιτοναϊκή διασπορά πραγματοποιείται μόνο όταν συμβεί ρήξη της κάψας. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η περιτοναϊκή κακοήθεια είναι δυνατόν να είναι το αποτέλεσμα είτε αυτόματης προεγχειρητικής αναπτύξεως ή ιατρογενούς διεγχειρητικής διασποράς (Sugarbaker PH, 1995)..

4.1.1 ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Οι όγκοι υψηλής κακοήθειας διαθέτουν την ικανότητα διηθώντας παρακείμενα αιμοφόρα ή λεμφικά αγγεία, να εισχωρούν στην συστηματική κυκλοφορία, επιτυγχάνοντας έτσι μεταφορά καρκινικών εμβόλων σε απομακρυσμένες θέσεις και εμφύτευση τους δημιουργώντας έτσι μεταστατικές εστίες. Επίσης, οι όγκοι αυτοί έχουν την ιδιότητα να διηθούν τον ορογόνο χιτώνα του προσβεβλημένου οργάνου με αποτέλεσμα να προκαλείται απόπτωση καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, προσκόλληση τους μέσω των μορίων που διαθέτουν και εμφύτευση τους σε εγγείς περιτοναϊκές επιφάνειες προκαλώντας περιτοναϊκή κακοήθεια (Roberts AB, 1989).

Παρατηρείται πιο σπάνια ως φαινόμενο όγκοι χαμηλής κακοήθειας όταν διασπάρουν τον ορογόνο χιτώνα του οργάνου επί του οποίου έχουν αναπτυχθεί νεοπλασματικά κύτταρα να αποπίπτουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα αλλά ελλείψει μορίων προσκολλησεως, δεν εμφυτεύονται στις πλησιέστερες περιτοναϊκές επιφάνειες, αντιθέτως απομακρύνονται λόγω του ισχυρού εντερικού περισταλτισμού και ακολουθούν την φυσιολογική ροή του περιτοναϊκού υγρού. Έπειτα λόγω βαρύτητας κατακρημνίζονται στην πύελο και λόγω της ροής του περιτοναϊκού υγρού κινούνται στην ελεύθερη περιτοναϊκή κοιλότητα και εγκαθίστανται σε συγκεκριμένες θέσεις, συνήθως, οι θέσεις αυτές είναι σημεία ελαττωμένου περισταλτισμού όπως είναι το άντρο του στομάχου στο ύψος του πυλωρού, το ορθοσιγμοειδές καθώς αυτό εισέρχεται στην πύελο, ο σύνδεσμος του Treitz, η ειλεοτυφλική βαλβίδα, οι πύλες του ήπατος και οι παρακολικές αύλακες. Οι έντονες περισταλτικές κινήσεις του λεπτού εντέρου αποτρέπουν την εμφύτευση καρκινικών κυττάρων και όταν κάτι τέτοιο συμβεί θα είναι λόγω μειωμένου περισταλτισμού είτε λόγω συμφύσεων είτε λόγω καθήλωσης του. Στη συνέχεια το περιτοναϊκό υγρό και κατά συνέπεια τα νεοπλασματικά κύτταρα που αυτό περιέχει, συνέπεια των αναπνευστικών κινήσεων

μεταφέρονται στις θέσεις απορρόφησης του περιτοναϊκού υγρού. Στις θέσεις αυτές περιλαμβάνεται το μείζον επίπλουν, το οποίο διαθέτει λεμφαγγειακούς πόρους, οι οποίοι απορροφώντας περιτοναϊκό υγρό, αναπόφευκτα τραβάνε και καρκινικά έμβολα προκαλώντας απόφραξη των πόρων. Ακόμη μια θέση απορρόφησης του περιτοναϊκού υγρού, τα ημιδιαφράγματα, φέρουν και αυτά λεμφαγγειακούς πόρους και κατά την ίδια διαδικασία απορρόφησης αποφράσσονται οι πόροι, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται τεράστιοι όγκοι κάτω από τα διαφράγματα. Συνέπεια της φοράς ροής του περιτοναϊκού υγρού αρχικά επηρεάζεται το δεξιό και έπειτα το αριστερό ημιδιάφραγμα. Επιπλέον, έτερες θέσεις απορρόφησης του περιτοναϊκού υγρού είναι το έλασσον επίπλουν και ο ελάσσων επιπλοϊκός θύλακος, θέσεις στις οποίες όταν ανευρίσκεται κάποιος όγκος αυτόματα αντιλαμβανόμαστε ότι η νόσος έχει ήδη εξελιχθεί αρκετά. Κατά αυτόν τον τρόπο δημιουργείται η χαρακτηριστική για τους όγκους χαμηλής κακοήθειας περιτοναϊκή κακοήθεια εξ' ανακατανομής (Sugarbaker PH, 1996)

4.1.2 ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Κατά την ιατρογενή ανάπτυξη περιτοναϊκής κακοήθειας τα καρκινικά κύτταρα δύναται να διασπείρονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα λόγω: διαρροής από διατηθέντα λεμφαγγεία, διασποράς από τραύμα ιστού ως αποτέλεσμα χειρουργικής διατομής, πηγμάτων αίματος που παραμένουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα και περιέχουν βιώσιμα νεοπλασματικά κύτταρα και λόγω παγίδευσης καρκινικών εμβόλων στο συνδετικό ιστό των τραυματισμένων επιφανειών του περιτοναίου. Τα καρκινικά κύτταρα που διαφεύγουν παγιδεύονται σε παρακείμενες τραυματισμένες επιφάνειες του περιτοναίου όπου εξαιτίας ύπαρξης αυξητικών παραγόντων που εμπλέκονται στο μηχανισμό επούλωσης του τραύματος αναπτύσσονται. Ορισμένοι από αυτούς τους παράγοντες που συνδράμουν στην ανάπτυξη των όγκων και στην νεοαγγειογένεση είναι ο bFGF (basic fibroblast growth factor), ο EGF (epidermal growth factor) αλλά και άλλοι παράγοντες ή μεσολαβητές όπως η Ιντερλευκίνη-8(IL-8) (Eggermont AMM.et al, 1987)

4.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗΣ

Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση στο παρελθόν θεωρούταν ως μία τελικού σταδίου νόσος δίχως θεραπευτικές χειρουργικές επιλογές. Η συνεχώς αυξανόμενη αποδοχή από την ιατρική επιστήμη της χειρουργικής ογκολογίας και η εξέλιξη της

συνδυαστικής μεθόδου κυτταρομειωτικού χειρουργείου (CytoReduction Surgery, CRS) και της διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy-PIC) έδωσε ελπίδα σε ασθενείς που παρουσιάζουν περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και αύξησε τα ποσοστά επιβίωσης σε επιλεγμένους ασθενείς (R.C. Auer et al,2020),(Chia et al , 2016).

Η διάγνωση των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη θεραπεία των ασθενών, όταν ο πρωτοπαθής όγκος δεν έχει διαγνωστεί νωρίτερα και η νόσος έχει εξελιχθεί. Παρουσιάζονται δύο είδη μορφολογικών απεικονίσεων των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων που δίνουν πληροφορίες αναφορικά με την ιστολογία και την πρόγνωση. Η διάχυτη (diffuse) περιτοναϊκή διήθηση που εμφανίζεται με υψηλού βαθμού διαφοροποίησης κύτταρα δίχως βλεννώδεις διηθητικές αλλοιώσεις καθώς και η διακριτή οζώδης (nodular) διήθηση που χαρακτηρίζει τα χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης κύτταρα με βλεννώδη χαρακτηριστικά και απουσία διηθητικών αλλοιώσεων(Nougaret S et al, 2012)

Βάσει της συμπτωματολογίας όταν η πρωτοπαθής εστία βρίσκεται στις ωοθήκες, στο μεγαλύτερο ποσοστό τους οι γυναίκες εμφανίζουν συμπτώματα όπως αίσθημα τάσης στο υπογάστριο, αύξησης της περιμέτρου της κοιλιάς, πρόωρου κορεσμού από πλήρωση του στομάχου, ναυτία, ανορεξία και απώλεια βάρους (Cannistra S., 1993). Για την εμφάνιση των συμπτωμάτων αυτών ευθύνονται η ύπαρξη ασκίτη και η διήθηση του επιπλόου από νεοπλασματικά οζίδια. Αντίστοιχη συμπτωματολογία παρουσιάζει και η ενδοπεριτοναϊκή διασπορά από καρκίνο του στομάχου. Οι ασθενείς που προσέρχονται με προχωρημένη νόσο, πέρα από τα τοπικά συμπτώματα, όπως άλγος, ερυγές, παρουσιάζουν και κοιλιακή διάταση, απώλεια βάρους, λόγω του ασκίτη και της έλλειψης πρωτεϊνών, και συχνά σημεία εντερικής απόφραξης (Fujimoto S, Takahashi M, et al. ,1997). Σε περίπτωση κατά την οποία η πρωτοπαθής νόσος έχει ήδη διαγνωστεί και η ενδοπεριτοναϊκή διασπορά εμφανιστεί στα πλαίσια της υποτροπής της νόσου, η συμπτωματολογία είναι παρόμοια και η διάγνωση πραγματοποιείται βάσει της κλινικής εικόνας.

Εκτός όμως από την διάγνωση βάσει της κλινικής εικόνας αξιοποιούνται και διαγνωστικές εξετάσεις όπως απεικονιστικές μέθοδοι και εξετάσεις ανίχνευσης επιπέδων καρκινικών δεικτών στον ορό του αίματος. Επί της ουσίας τρεις είναι οι βασικοί στόχοι των διαγνωστικών εξετάσεων στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση. Ο

πρώτος είναι η συμβολή τους στην επιλογή ή αποκλεισμό των ασθενών που θα επωφεληθούν από τον συνδυασμό της κυτταρομειωτικής επέμβασης και της διεγχειρητικής χορήγησης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας μέθοδος που από ότι έχει αποδειχθεί τα τελευταία χρόνια συμβάλλει αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, ιδίως όταν επιτυγχάνεται η πλήρης χειρουργική εξαίρεση του νεοπλασματικού φορτίου (R.C. Auer et al,2020). Ο δεύτερος στόχος είναι να αποκλείσει εξωπεριτοναϊκή διασπορά της νόσου, γεγονός που θα προκαλέσει διαφοροποίηση στην θεραπευτική αντιμετώπιση. Ο τρίτος στόχος είναι η λεπτομερής χαρτογράφηση της νόσου είτε για να συνεισφέρει στην γρήγορή, ακριβή και αποτελεσματική χειρουργική αντιμετώπιση είτε για την σωστή σταδιοποίηση για την επιλογή του κατάλληλου χημειοθεραπευτικού σχήματος(Qayyum A,2005).

Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, μπορεί να παραμείνει λανθάνουσα για μεγάλο χρονικό διάστημα καθώς η διαγνωστική ακρίβεια των απεικονιστικών μεθόδων για την ανίχνευση της ποικίλει σημαντικά και ως εκ τούτου να μην είναι δυνατή η απεικόνιση της. Η ανοιχτή λαπαροτομία με περιτοναϊκή βιοψία είναι ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, δίδοντας τη δυνατότητα για εξέταση τόσο σε επίπεδο επισκόπησης όσο και ψηλάφησης (P. R. Kembhavi et al, 2019). Όμως η τεχνική αυτή είναι αφενός επεμβατική και αφετέρου η ευαισθησία της ποικίλλει αναλόγως της εμπειρίας και ικανότητας του χειρουργού όπως και από την σωστή δειγματοληψία. Η βασική απεικονιστική μέθοδος για τη διάγνωση των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων είναι η Υπολογιστική Τομογραφία (CT), η οποία όμως παρουσιάζει ευαισθησία που κυμαίνεται από 17% ως 54% καθώς εξαρτάται από αρκετούς διαφορετικούς παράγοντες όπως το μέγεθος, η εντόπιση, η μορφολογία και ο όγκος-διάμετρος των εμφυτεύσεων, η παρουσία ασκητικού υγρού η παρουσία έντονου ενδοκοιλιακού λίπους και η επαρκής σκιαγράφιση του εντέρου(Walkey MM et al,1988). Συχνά χρησιμοποιείται και η Μαγνητικού συντονισμού τομογραφία (MRI) για την διάγνωση των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων καθώς η χρήση της έχει παρουσιάσει σημαντική αύξηση από την προηγούμενη δεκαετία, η οποία οφείλεται στην δυνατότητα ευκολότερης πρόσβασης και επομένως την ευρεία διάδοση της όπως και στην τεχνολογική ανάπτυξη του πεδίου μαγνητικού συντονισμού αυξάνοντας την διαγνωστική αξιοπιστία. Επίσης η υπερηχοτομογραφία δύναται να ανιχνεύσει περιτοναϊκή καρκινωμάτωση ιδίως όταν έχει προσβληθεί το επίπλουν, περιορίζεται όμως η ευαισθησία της εξέτασης από την υποκειμενικότητα

της μεθόδου , διότι είναι άμεσα εξαρτώμενη από τους χειρισμούς του ακτινοδιαγνώστη και επειδή η σχολαστική αναζήτηση ύπαρξης περιτοναϊκών εμφυτεύσεων στις συνήθεις ανατομικές περιοχές διασποράς αποτελεί συνήθως εργώδη και χρονοβόρα διαδικασία που απαιτεί την συνεχή παρουσία του ασθενούς, γεγονός δύσκολο ιδίως σε ασθενείς με βεβαρημένη κλινική κατάσταση (Rioux M, Michaud C, 1995). Ωστόσο, η ανίχνευση με τις αναφερόμενες απεικονιστικές μεθόδους περιτοναϊκών εμφυτεύσεων είναι δύσκολη τόσο όταν η ποσότητα του ασκτικού υγρού είναι μικρή όσο και στις μικρές περιτοναϊκές εναποθέσεις (Rioux M, Michaud C, 1995). Μία άλλη μέθοδος που επίσης χρησιμοποιείται στην σημερινή πρακτική είναι η ποζιτρονική/υπολογιστική τομογραφία (PET/CT) η οποία είναι μια μη επεμβατική μοριακή απεικόνιση που χρησιμοποιεί ραδιοεπισημασμένα φάρμακα ή ουσίες και οπτικοποιεί τις μεταβολικές διαφορές μεταξύ των ιστών. Τα χαρακτηριστικά της περιτοναϊκής καρκινώματος στο PET/CT είναι η αυξημένη πρόσληψη από τους ιστούς ¹⁸F-FDG, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα, είτε σε καλά περιγεγραμμένα οζίδια είτε διάχυτα στην περιτοναϊκή κοιλότητα ή στο περιτόναιο (Gaetano AM et al , 2008). Και σε αυτή την μέθοδο όμως τίθενται περιορισμοί στην ανίχνευση των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων ως το μέγεθος των 5 χιλιοστών, κυρίως λόγω δύο παραγόντων. Ο πρώτος αποτελεί τη χωρική διακριτική ικανότητα του PET/CT που βρίσκεται μεταξύ 4-5 χιλιοστών στα τελευταία τεχνολογίας μηχανήματα και ο δεύτερος παράγοντας είναι η χαμηλή συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου σε τόσο μικρές εμφυτεύσεις (Levy AD et al ,2009).

Όπως αναφέρθηκε η πρόωμη και έγκαιρη διάγνωση τόσο της νόσου όσο και της υποτροπής της αποτελούν καθοριστικό παράγοντα για την επιλογή της θεραπείας που θα ακολουθηθεί όπως και για την κλινική πορεία του ασθενούς. Από τους πρωτοπαθείς όγκους που δύνανται να δώσουν μεταστάσεις στο περιτόναιο κυρίως του γαστρεντερικού και του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος ιδιαίτερο ρόλο διαδραματίζουν οι καρκινικοί δείκτες. Η ευαισθησία των καρκινικών δεικτών είναι τόσο μεγάλη, ώστε ακόμα και η ύπαρξη μικροσκοπικού καρκινικού φορτίου δύναται να προκαλέσει αύξηση της τιμής τους στον ορό αίματος. Επίσης βασική ιδιότητα των δεικτών είναι η σημαντική προγνωστική αξία τους για την πορεία της νόσου (Duffy MJ ,2004). Αυξημένα επίπεδα των καρκινικών δεικτών δύναται να παρατηρηθούν σε νόσο με χαμηλό καρκινικό φορτίο, που δεν αναγνωρίζεται από τις διαγνωστικές

απεικονιστικές μεθόδους και να προηγούνται χρονικά της απεικόνισης τους. Παρά το γεγονός ότι η αύξηση των επιπέδων των καρκινικών δεικτών μπορεί να είναι η πρώτη ένδειξη υποτροπής της νόσου, με υψηλά επίπεδα αυτών να παρατηρούνται σε διάφορων ιστολογικών τύπων κακοήθειες, ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορούν να βρεθούν σε ορισμένους καλοήθεις όγκους αλλά και σε ορισμένες περιπτώσεις όπου δεν υφίσταται νόσος(Bakalagos EA et al ,1999). Στην περίπτωση της μικροσκοπικής μεταστατικής νόσου όπου η μέθοδος των καρκινικών δεικτών παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα, η προοδευτική αύξηση των επιπέδων τους είναι ενδεικτική, αλλά όχι αποδεικτική για τη διάγνωση της υποτροπής. Τέλος, ο δείκτης αύξησης ή το επίπεδο των καρκινικών δεικτών δεν μας προσφέρει πληροφορίες σχετικά με την ανατομική εντόπιση των νεοπλασματικών κυττάρων.

Συμπεραίνουμε λοιπόν από όλα τα ανωτέρω ότι στην σημερινή ιατρική πρακτική κρίνεται ως επιτακτική η διάγνωση των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων διότι με την ανάπτυξη σύγχρονων θεραπευτικών μεθόδων, όπως η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, βελτιώνεται σημαντικά η επιβίωση των ασθενών με την ακριβή σταδιοποίηση της νόσου. Επίσης πολλοί ασθενείς όταν οι συμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι δεν δύνανται να αποκαλύψουν τις υπάρχουσες περιτοναϊκές εμφυτεύσεις οδηγούνται σε ανεπιθύμητες χειρουργικές επεμβάσεις. Σημαντικό ρόλο επίσης έχει η διάγνωση περιτοναϊκών εμφυτεύσεων σε ασθενείς μετά από χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου είτε για την παρακολούθηση της νόσου, είτε για τον έλεγχο τυχόν υποτροπής (Elias D.et al, 2010).

4.3 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗΣ ΒΑΣΕΙ PCI

Στις περιπτώσεις που έχουν ανιχνευθεί περιτοναϊκές εμφυτεύσεις και έχουν καθοριστεί τα ανατομικά σημεία στα οποία έχουν εκδηλωθεί πρέπει εν συνεχεία να γίνει εκτίμηση της προσβολής. Η έκταση της περιτοναϊκής νεοπλασίας εκτιμάται με διάφορους τρόπους και αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης. Η πιο ακριβής και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι μέσω του υπολογισμού του δείκτη της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, ΔΠΚ (PCI, Peritoneal Cancer Index) ο οποίος περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τους Jacquet&Sugarbaker (Jacquet P, Sugarbaker PH ,1996).

Αποτελεί μια ποσοτική καταγραφή και εκτίμηση τόσο της έκτασης της κακοήθειας όσο και του μεγέθους των εμφυτεύσεων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας και της πυέλου και επί της ουσίας είναι ένας απλός αριθμός, ο οποίος προκύπτει ως άθροισμα του μεγέθους της μεγαλύτερης βλάβης σε κάθε μία από τις 13 συνολικά περιοχές, στις οποίες χωρίζεται η κοιλία, η πυέλος και το λεπτό έντερο. Η κοιλία και η πυέλος χωρίζονται σε 9 περιοχές, λαμβάνοντας αρίθμηση 0 έως το 8, με δύο κάθετες νοητές γραμμές, οι οποίες διέρχονται από την μεσότητα των κλειδών και με δύο εγκάρσιες, εκ των οποίων η πάνω οριζόντια γραμμή διέρχεται από τα πλευρικά τόξα και η κάτω από τις λαγόνιες άκανθες.

Η ανατομική αντιστοιχία των αριθμών γίνεται ως εξής: στην περιοχή (0) βρίσκονται η μέση κοιλιακή τομή, το μείζον επίπλουν και το εγκάρσιον-κόλον. Στην περιοχή (1) τοποθετούνται η κάτω επιφάνεια του δεξιού ημιδιαφράγματος, η άνω επιφάνεια του δεξιού λοβού του ήπατος και ο οπισθοηπατικός χώρος δεξιά. Στην περιοχή (2) περιλαμβάνονται το επιγαστρικό λίπος, ο αριστερός λοβός του ήπατος, το έλασσον επίπλουν και ο δρεπανοειδής σύνδεσμος του ήπατος. Η περιοχή (3) αντιστοιχεί στην κάτω επιφάνεια του αριστερού ημιδιαφράγματος, την ουρά του παγκρέατος και την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του στομάχου. Η περιοχή (4) υποδηλώνει το κατιόν-κόλον και την αριστερή παρακολική αύλακα. Η περιοχή (5) περιλαμβάνει το αριστερό τοίχωμα του σιγμοειδούς και το σιγμοειδές κόλον. Στην περιοχή (6) περιλαμβάνονται τα έσω γυναικεία γεννητικά όργανα, ο δονυγλάσειος χώρος και το ορθοσιγμοειδές. Η περιοχή (7) διαθέτει το δεξιό πυελικό τοίχωμα, το τυφλόν και την σκωληκοειδή απόφυση και η περιοχή (8) το ανιόν κόλον και τη δεξιά παρακολική αύλακα. Οι υπόλοιπες 4 περιοχές, που απομένουν για να φτάσουμε τις 13, προέρχονται από τον διαχωρισμό του λεπτού εντέρου και του μεσεντερίου του και αντιστοιχούν κατά σειρά στην εγγύς(9) και άπω(10) νήστιδα καθώς και στον εγγύς(11) και άπω(12) ειλέο και τοποθετούνται ανατομικά στην άνω και κάτω αριστερή κοιλία και στην άνω και κάτω δεξιά κοιλία, αντίστοιχα.

Εφόσον έχουν ανευρεθεί οι περιοχές που έχουν προσβληθεί, για να υπολογιστεί ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί μέτρηση του μεγέθους των εμφυτεύσεων σε κάθε μια από τις 13 περιοχές. Το μέγεθος κάθε εμφύτευσης, ME(lesion size, LS) αναφέρεται στην μέγιστη διάμετρο, ενώ αν σε μια περιοχή ανευρίσκονται πολλές εμφυτεύσεις, τότε για τον υπολογισμό του ΔΠΚ υπολογίζεται το μέγεθος της μεγαλύτερης βλάβης. Οι πρωτοπαθείς όγκοι ή

εντοπισμένες υποτροπές στην πρωτοπαθή περιοχή που μπορούν να αφαιρεθούν πλήρως, δεν υπολογίζονται κατά τον υπολογισμό του ΔΠΚ. Οι εμφυτεύσεις βαθμολογούνται σε μια κλίμακα από 0-3 βάσει των κατωτέρω: ME-0(LS-0) χαρακτηρίζεται η ανατομική πυελοκοιλιακή περιοχή επί της οποίας μακροσκοπικά δεν ανευρίσκεται ορατός όγκος. ME-1(LS-1), ορίζεται η περιοχή που αναγνωρίζονται εμφυτεύσεις με διάμετρο έως 0.5εκ. ME-2 (LS-2) χαρακτηρίζεται η περιοχή με εμφυτεύσεις που έχουν διάμετρο από 0.5 έως 5εκ. και ως ME-3(LS-3) εμφυτεύσεις με διάμετρο μεγαλύτερο των 5 εκ. συρρέουσες μάζες (Rhonda L Harmon and PH Sugarbaker, 2005). Ο καθορισμός της έκτασης της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης λαμβάνει υπόψη το συνδυασμό του μεγέθους των εμφυτεύσεων και της ανατομικής τους κατανομής. Έτσι, από το άθροισμα των μεγεθών των μεγαλύτερων βλαβών σε κάθε μία από τις 13 περιοχές, προκύπτει ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης που εκφράζεται με ένα αριθμητικό σκορ που κυμαίνεται από 0 – 39 (Jacquet P, Sugarbaker PH ,1996).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΤΙΚΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ Η/ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

5.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Το μεγαλύτερο σφάλμα όσον αφορά τα οφέλη από την ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία είναι στο να μην πραγματοποιηθεί η κατάλληλη επιλογή ασθενών. Αυτό δεν θα έπρεπε να συμβαίνει διότι έχουν καθοριστεί αυστηρά κριτήρια για τους ασθενείς που θα λάβουν την εν λόγω θεραπεία και θα βιώσουν τα μακροχρόνια οφέλη. Σήμερα χρησιμοποιούνται ουσιαστικά τέσσερις κλινικές παράμετροι για την επιλογή των καταλληλότερων ασθενών, αυτούς δηλαδή που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να ωφεληθούν από την συνδυαστική θεραπεία.

Το πρώτο κλινικό κριτήριο αφορά την ιστολογική εικόνα του όγκου. Η βιολογική επιθετικότητα μιας περιτοναϊκής κακοήθειας έχει μεγάλη επίδραση όσον αφορά τις θεραπευτικές επιλογές. Μη διηθητικοί όγκοι, όπως το ψευδομύξωμα του περιτοναίου, μπορεί να παρουσιάζουν εκτεταμένη διασπορά στις περιτοναϊκές επιφάνειες άλλα μπορεί να πραγματοποιηθεί πλήρης εξαίρεση τους και επιπλέον σπανίως θα μετασταθούν σε έτερα σημεία, επομένως ασθενείς με αυτού του είδους τους όγκους μπορεί να ωφεληθούν. Γενικώς η παθολογία της νεοπλασίας που αντιμετωπίζουμε είναι ζωτικής σημασίας για τον σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου. (Sugarbaker PH.,2010)

Η δεύτερη κλινική παράμετρος αναφέρεται στον πλήρη απεικονιστικό έλεγχο της κοιλιάς με υπολογιστική/αξονική τομογραφία με χορήγηση σκιαγραφικών μέσων, ώστε να αποκλειστούν συστηματικές μεταστάσεις και τυχόν διήθηση του υπεζωκότα. Η υπολογιστική τομογραφία έχει συμβάλει σημαντικά στον εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση βλεννωδών αδενοκαρκινωμάτων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, όγκοι οι οποίοι παράγουν μεγάλες ποσότητες βλέννας που διαφοροποιείται από τις φυσιολογικές δομές λόγω σχήματος και πυκνότητας (Jacquet P,1995). Σε ασθενείς που εμφανίζονται με αυτού του είδους τους όγκους η επιλογή αυτών που θα λάβουν την θεραπεία και θα ωφεληθούν γίνεται βάσει δύο ακτινολογικών κριτηρίων , το πρώτο είναι οι τμηματικές αποφράξεις του λεπτού

εντέρου και το δεύτερο είναι η παρουσία καρκινικών οζιδίων με διάμετρο μεγαλύτερη από 5εκ. στην επιφάνεια των εντερικών ελίκων ή του μεσεντερίου. Αυτό γίνεται γιατί όταν υπάρχουν αποφραγμένα τμήματα του λεπτού εντέρου υποδηλώνεται διηθητικός χαρακτήρας της νόσου και ότι δεν γίνεται ανακατανομή της καρκινικής βλέννας αλλά έχει παγιδευτεί στις εντερικές έλικες και πολύ δύσκολα θα πραγματοποιηθεί πλήρης κυτταρομειωτική επέμβαση και ενέχει σοβαρό κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου. Επιπλέον η υπολογιστική τομογραφία συμβάλλει στην αναγνώριση οζιδίων λόγω επανεμφάνισης σαρκώματος ή σαρκωμάτωσης. (Sugarbaker PH.,2010)

Το τρίτο κλινικό κριτήριο αφορά τον δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, στον οποίο έχουμε αναφερθεί εκτενώς σε προηγούμενο κεφάλαιο. Γενικά από ότι φαίνεται ασθενείς που παρουσιάζουν δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης με σκορ μικρότερο του 13 έχουν καλύτερη πρόγνωση σε αντίθεση με αυτούς που έχουν μεγαλύτερο ΔΠΚ και πως όσο υψηλότερος είναι ο δείκτης της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης δυσμενέστερη διαφαίνεται η επιβίωση του αρρώστου (Sugarbaker PH,2008). Στην περίπτωση των διηθητικών κακοηθειών όπως στο ψευδομύξωμα του περιτοναίου και στο περιτοναϊκό μεσοθηλίωμα του περιτοναίου αυτό δεν ισχύει, εφόσον οι ασθενείς με πολύ υψηλό σκορ ως και 39, παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση (Sugarbaker PH ,2005) . Και κατά αυτόν τον τρόπο γίνεται επιλογή ή αποκλεισμός των ασθενών.

Η τέταρτη παράμετρος και πιο καθοριστική αφορά τον δείκτη πληρότητας της κυτταρομείωσης ή επάρκεια της κυτταρομείωσης, που περιγράφεται αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο, τόσο σε διηθητική όσο και μη περιτοναϊκή νόσο. Είναι μια πληροφορία λιγότερη σημαντική από τον δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης κατά τον καθορισμό του θεραπευτικού πλάνου καθώς δεν μπορούμε να την λάβουμε παρά μόνο όταν έχει ολοκληρωθεί η διαδικασία της κυτταρομείωσης , αλλά είναι αυτή που καθορίζει την προοπτική και τον τρόπο αντιμετώπισης της νόσου . Δηλαδή αν κατά την εξερεύνηση της περιτοναϊκής κοιλότητας γίνει φανερό πως η κυτταρομείωση δεν δύναται να είναι πλήρης τότε μπορεί να αποφασιστεί να γίνει παρηγορητικός καθαρισμός προς ανακούφιση των συμπτωμάτων και να αντιμετωπιστεί η νόσος με άλλη προσέγγιση, αλλάζοντας το αρχικό πλάνο. Φαίνεται πως εμφανίζει μεγάλη ακρίβεια στην εκτίμηση των ασθενών με περιτοναϊκή σαρκωμάτωση, περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο του παχέος εντέρου,

ψευδομύξωμα του περιτοναίου και μεσοθηλίωμα περιτοναίου. (Sugarbaker PH., 2010).

5.2 ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ

Όπως έχει αναφερθεί και ανωτέρω αφού διαγνωστεί η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και καθοριστεί με ακρίβεια ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης στη συνέχεια θα πραγματοποιηθεί η επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης που θα ακολουθηθεί. Μια από αυτές τις θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνει συνδυασμό από την κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση (CytoReduction Surgery-CRS) και χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας. Ανεξάρτητα από το αν θα γίνει και χρήση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων, η επιλογή θα εξαρτηθεί από παράγοντες που θα αναλυθούν στην συνέχεια, σε ασθενείς που έχει επιλεγεί η συνδυαστική μέθοδος εφαρμόζεται κυτταρομειωτικό χειρουργείο.

Ως κυτταρομείωση ορίζεται η πλήρης χειρουργική αφαίρεση όλων των μακροσκοπικών περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Οι τεχνικές περιτονεκτομής διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο αφού είναι απαραίτητες για την αφαίρεση όλων των ορατών εμφυτεύσεων με τελικό στόχο να παραμείνει στον ασθενή μόνο μικροσκοπική νόσος. Δύναται να εξαιρεθεί ολόκληρο το τοιχωματικό περιτόναιο και ασφαλώς οι περιτοναϊκές επιφάνειες που δεν έχουν προσβληθεί από την νόσο δεν αφαιρούνται. (Sugarbaker PH.,2010)

Για την διενέργεια της επέμβασης ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση με τη γλουτιαία πτυχή να βρίσκεται στο άκρο του χειρουργικού τραπεζιού έτσι ώστε να εξασφαλίζεται πλήρη πρόσβαση στο περίνεο, με μεγάλη προσοχή να δίνεται στην τοποθέτηση των άκρων του, προκειμένου να μην προκληθεί κάκωση σε νεύρα ή κάποια άλλη βλάβη καθώς αναφερόμαστε σε ένα πολύωρο χειρουργείο. Αναφορικά με το τεχνικό κομμάτι για την αντιμετώπιση του ασθενούς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση έχουν περιγραφεί έξι βασικοί τύποι περιτοναιοεκτομών: 1) η εξαίρεση του μείζονος επιπλόου και σπληνός, 2) η αριστερή υποδιαφραγματική περιτοναιοεκτομή υποδιαφραγματική περιτοναιοεκτομή, 3) η δεξιά υποδιαφραγματική περιτοναιοεκτομή,4) η εκτομή του ελάσσονος επιπλοϊκού θυλάκου και η χολοκυστεκτομή με απογύμνωση του ηπατοδωδεκαδακτυλικού

συνδέσμου, 5) η πλήρης πυελική περιτοναιοεκτομή και 6) και η εκτομή του ελάσσονος επιπλόου. (Sugarbaker PH.,2010)

Αφού ολοκληρωθεί η αφαίρεση των ορατών περιτοναϊκών εμφυτεύσεων ,και μόνον τότε, γίνεται εκτίμηση της επάρκειας της κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης , παράγοντας που καθορίζει εν πολλοίς την πρόγνωση της νόσου των ασθενών με περιτοναϊκή κακοήθεια.(Sugarbaker PH., 2010). Η επάρκεια της κυτταρομείωσης (completeness of cytoreduction,CC-score) εκτιμάται σε μια κλίμακα από 0-3, που χαρακτηρίζεται ως CC-0, CC-1, CC-2, CC-3. Ως CC-0 χαρακτηρίζονται οι επεμβάσεις εκείνες μετά από τις οποίες δεν υπάρχει ορατός μακροσκοπικά υπολειμματικός όγκος. Ως επεμβάσεις τύπου CC-1, θεωρούνται εκείνες, μετά από τις οποίες τα καρκινικά οζίδια που παραμένουν έχουν διάμετρο μικρότερη από 2.5χιλ.,μέγεθος οζιδίων το οποίο θεωρείται διαπερατό σε ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Με το CC-2 χαρακτηρίζονται εκείνες οι επεμβάσεις, οι οποίες καταλείπουν ορατό μακροσκοπικά όγκο μεγίστης διαμέτρου μεταξύ 2.5χιλ. και 2.5εκ.. CC-3 σκορ λαμβάνουν οι επεμβάσεις μετά τις οποίες απομένει μακροσκοπικά ορατή νόσος με οζίδια διαμέτρου μεγαλύτερης από 2.5εκ. και/ή συνύπαρξη μη αφαιρέσιμων οζιδίων σε οποιοδήποτε σημείο της κοιλιάς ή της πυέλου. Σε όγκους υψηλής κακοήθειας, τέλειες κυτταρομειωτικές χειρουργικές επεμβάσεις θεωρούνται μόνον οι επεμβάσεις τύπου CC-0, ενώ για χαμηλής κακοήθειας όγκους, θεωρούνται οι επεμβάσεις τύπων CC-0 και CC-1 (Jacquet P, Sugarbaker PH ,1996). CC-2 και CC-3 επεμβάσεις θεωρούνται ατελείς (Sugarbaker PH.,2010).

5.3 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΘΕΡΜΗΣ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (HIPEC)

Στις περιπτώσεις στις οποίες έχει πραγματοποιηθεί επιτυχώς το πρώτο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας που περιλαμβάνει την κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση, για την εξαίρεση, της μακροσκοπικά ορατής κακοήθειας εν συνεχεία μεταβαίνουμε στο δεύτερο στάδιο/βήμα που αφορά την διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση υπέρθερμης χημειοθεραπείας. Προκειμένου να χαρακτηριστεί ως επιτυχής η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων απαιτείται η ισοκατανομή του θεραπευτικού παράγοντα, η ταχεία επίτευξη και διατήρηση της βέλτιστης ενδοκοιλιακής θερμοκρασίας και η εξασφάλιση ομαλής

και ισότιμης εισροής και απορροής του διαλύματος του χημειοθεραπευτικού παράγοντα(σκευάσματος).

Υπάρχουν αρκετά πλεονεκτήματα από την χρήση αυτής της μεθόδου στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής κακοήθειας. Αρχικά όσον αφορά την φαρμακοκινητική των κυτταροτοξικών παραγόντων που θα χορηγηθούν δύναται να επιτευχθεί υψηλή τοπική συγκέντρωση τους ενώ παράλληλα διατηρούνται χαμηλά τα επίπεδά τους στη συστηματική κυκλοφορία. Αυτή η διαφορά στις συγκεντρώσεις εξηγείται εν μέρει από τη σχετικά αργή διαθεσιμότητα του φαρμάκου από την περιτοναϊκή κοιλότητα στο πλάσμα, λόγω της λεγόμενης περιτοναϊκής κάθαρσης. Το φαρμακοκινητικό αυτό πλεονέκτημα οφείλεται στην παρουσία και δράση του φραγμού που υπάρχει μεταξύ του περιτοναίου και του πλάσματος προκαλώντας και διατηρώντας διαμέσου αυτού τη κλιμάκωση αυτή της συγκέντρωσης, φαινόμενο που δεν έχει μελετηθεί και διαλευκανθεί πλήρως (Jacquet P, Sugarbaker PH, 1996)(Flessner MF., 2005). Επιπλέον η εκτεταμένη αφαίρεση του πάσχοντος περιτοναίου κατά τη διάρκεια της κυτταρομειωτικής χειρουργικής δεν φαίνεται πως επηρεάζει την φαρμακοκινητική της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (de Lima Vazquez V et al ,2003). Ένα ακόμη πλεονέκτημα της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης χημειοθεραπείας αποτελεί το γεγονός ότι η φλεβική απορροή της περιτοναϊκής επιφάνειας πραγματοποιείται μέσω της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ, παρέχοντας με αυτόν τον τρόπο άμεση ηπατική αποτοξίνωση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, και επιπλέον έκθεσης αυτών σε τυχόν ηπατικές μικρομεταστάσεις προστατεύοντας έτσι το ήπαρ (Speyer JL ,1981).

Σχετικά με την χρήση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων υπέρθερμα, υπάρχει πληθώρα ευρημάτων που υποστηρίζουν ότι η καταστροφή του μέγιστου καρκινικού φορτίου επιτυγχάνεται σε θερμοκρασίες 41- 43°C και η κυτταρική και μοριακή βάση για αυτό έχει μελετηθεί αρκετά(Sticca RP, Dach BW.,2003). Η υπερθερμία δρα προκαλώντας αναστολή της σύνθεσης του RNA, διακόπτει τη μιτωτική δραστηριότητα και προκαλεί εκλεκτική αύξηση του αριθμού των λυσοσωμάτων και της καταστροφικής για το κύτταρο λυσοσωματικής-ενζυμικής δραστηριότητας. Τα επηρεασμένα αυτά από την θερμότητα λυσοσώματα είναι πιο ασταθή στα καρκινικά κύτταρα και αυξάνεται η καταστροφική τους ικανότητα. Επίσης εν αντιθέσει με τα φυσιολογικά κύτταρα τα νεοπλασματικά κύτταρα υπό την επίδραση της θερμότητας υφίστανται μείωση στην αιματική κυκλοφορία ή ακόμα και

αιματική στάση(Dudar TE, Jain RK.,1984). Αυτό σε συνδυασμό με την μείωση ή ακόμα και καταστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος και πτώση του pH στο κυτταρικό περιβάλλον, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο καθώς αυξάνεται επιπλέον η δραστηριότητα των λυσοσωμάτων οδηγώντας έτσι στην απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Εκτός των ανωτέρω η υπερθερμία ενισχύει και την διηθητική ικανότητα των φαρμάκων στους ιστούς μεγιστοποιώντας έτσι την δράση και την αποτελεσματικότητά τους.

Επίσης η συνεργική δράση της υπερθερμίας με τα κυτταροτοξικά φάρμακα προκαλεί αύξηση της δράσης και της αποτελεσματικότητας των τελευταίων. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού τους βέβαια εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες όπως η αυξημένη πρόσληψη φαρμάκου στους ιστούς και της μεταβολής μηχανισμών του κυτταρικού μεταβολισμού και φαρμακοκινητικής. Τα μεγαλύτερα ποσοστά ενίσχυσης της χημειοθεραπευτικής δράσης παρατηρούνται στους αλκυλιωτικούς παράγοντες όπως η μελφαλάνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η ιφωσφαμίδη (Takemoto M.et al,2003).

Ασφαλώς υπάρχει και ένα μειονέκτημα όσον αφορά την μέθοδο και αυτό είναι η μειωμένη ικανότητα διήθησης των ιστών από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Εντούτοις η ικανότητα διήθησης των χημειοθεραπευτικών που χορηγούνται ενδοπεριτοναϊκά υπολογίζεται σε βάθος που κυμαίνεται από μερικές κυτταρικές στοιβάδες έως λίγα χιλιοστά, με το μέγιστο να εκτιμάται σε 3-5χιλ.(El-Kareh AW, Secomb TW., 2004). Έτσι εξηγείται και το γιατί προηγείται η κυτταρομείωση της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης και γιατί η υπολειπόμενη νόσος μετά το πέρας της πρέπει να αφορά οζίδια μέγιστης διαμέτρου 2,5χιλ.

Κατά κανόνα, λοιπόν, η χορήγηση της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας λαμβάνει χώρα μετά το πέρας την κυτταρομείωσης και πριν την αποκατάσταση της συνέχειας του γαστρεντερικού, ώστε να επιτευχθεί η έκθεση των γραμμών εκτομής στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και να αποτραπεί μια πιθανή υποτροπή.(Santiago Gonzalez Moreno et al,2010). Κάποιοι βέβαια προτιμούν να κάνουν τις εντερικές αναστομώσεις πριν την χορήγηση των χημειοθεραπευτικών. Το διάλυμα που πρόκειται να χορηγηθεί προετοιμάζεται στο ειδικό τμήμα που διαθέτει το εκάστοτε νοσοκομείο και μεταφέρεται στην χειρουργική αίθουσα σε ερμητικά κλειστό προστατευμένο από το φως περιέκτη, ο χειρισμός του οποίου

πραγματοποιείται από προσωπικό που φέρει προστατευτικό εξοπλισμό. Τα στοιχεία τόσο του ασθενούς, όσο και του είδους και της δοσολογίας του προς χορήγηση φαρμάκου, ελέγχονται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Γενικά υπάρχουν δύο κυρίως τεχνικές ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης υπέρθερμης χημειοθεραπείας και αυτές είναι η τεχνική της ανοικτής κοιλίας και η τεχνική της κλειστής κοιλίας.

Η τεχνική της ανοικτής κοιλίας συχνά αναφέρεται και ως «Coliseum technique», καθώς έτσι περιεγράφηκε αρχικά από τον PH Sugarbaker (Sugarbaker PH., 2005). Μόλις ολοκληρωθεί η κυτταρομείωση τα χείλη της κοιλιακής τομής ανασηκώνονται και αναρτώνται με τη βοήθεια συνεχόμενης ραφής με μονόκλωνο ράμμα 1/0 περιφερικά των βραχιόνων του αυτόματου διαστολέα Thompson, προκειμένου να διατηρηθεί προσπελάσιμη η περιτοναϊκή κοιλότητα για την εισροή του χημειοθεραπευτικού διαλύματος. Επίσης πλαστική μεμβράνη συγκρατείται με την ίδια ραφή ώστε να στεγανοποιηθεί, κατά το δυνατό, η περιτοναϊκή κοιλότητα και να ελαχιστοποιηθεί η υπερχειλίση του χημειοθεραπευτικού διαλύματος και η διαβροχή του εγγύς χειρουργικού πεδίου, ενώ πραγματοποιείται και ένα «σκίσιμο» στην πλαστική μεμβράνη προς παροχή πρόσβασης του χειρουργού στην κοιλία και την πύελο, με τον απαραίτητο προστατευτικό εξοπλισμό. Ακόμη τέσσερις κλειστού κυκλώματος σωλήνες τοποθετούνται στο κοιλιακό τοίχωμα, οι οποίοι θα παραμείνουν και κατά την μετεγχειρητική περίοδο, ώστε να χρησιμοποιηθούν για την χορήγηση και απορροή του διαλύματος. Για την παρακολούθηση της θερμοκρασίας τοποθετούνται ακροδέκτες συνεχούς παρακολούθησης, ένας τουλάχιστον τοποθετείται σε κάποιο σωλήνα χορήγησης ή δεξιά υποδιαφραγματικά ώστε να παρακολουθείται η θερμοκρασία έγχυσης και ακόμη ένας απομακρυσμένα από αυτό το σημείο στην πύελο προς παρακολούθηση της θερμοκρασίας εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Ένας εκκενωτής καπνού τοποθετείται κάτω από την πλαστική μεμβράνη προς καθαρισμό των χημειοθεραπευτικών παραγώγων. Κατά τη διάρκεια των 30-90 λεπτών που απαιτούνται για την ολοκλήρωση της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας οι ανατομικές δομές της περιτοναϊκής κοιλότητας εκτίθενται ομότιμα και ομοιόμορφα στη δράση των φαρμάκων μέσω της συνεχούς ανακίνησης του διαλύματος από τον χειρουργό. Μια αντλία στην κεντρική μονάδα του μηχανήματος που χρησιμοποιείται για την όλη διαδικασία εξασφαλίζει την ροή του διαλύματος, ενώ εναλλάκτης θερμότητας διατηρεί τη θερμοκρασία του

εγγεόμενου διαλύματος 43-45°C ώστε ενδοπεριτοναϊκά η θερμοκρασία να διατηρείται στους 41,5-43 °C. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας γίνεται αποστράγγιση του διαλύματος και διενεργούνται οι αναστομώσεις. Τα πλεονεκτήματα από τη χρήση της ανοικτής τεχνικής αφορούν ουσιαστικά στο γεγονός ότι το διάλυμα του χημειοθεραπευτικού κατανέμεται ομοιόμορφα σε όλες τις επιφάνειες της κοιλίας και της πυέλου κατορθώνοντας με αυτό τον τρόπο να περιορίζεται η συγκέντρωση του διαλύματος σε συγκεκριμένα σημεία μειώνοντας έτσι, θεωρητικά, την συστηματική απορρόφηση των κυτταροτοξικών φαρμάκων όπως και την πιθανότητα πρόκλησης μετεγχειρητικού ειλεού, διάτρησης ή του σχηματισμού συριγγίου. Τα μειονεκτήματα έχουν να κάνουν με το γεγονός πως κατά την διενέργεια της ανοικτής τεχνικής φυσικά οδηγούμαστε σε απαγωγή της θερμότητας καθιστώντας το δυσχερέστερο και πιο χρονοβόρο να επιτευχθεί/διατηρηθεί η υπερθερμία. Επίσης ως μειονέκτημα αναδεικνύεται και το γεγονός πως λόγω του ότι η περιτοναϊκή κοιλότητα παραμένει ανοικτή και το διάλυμα συνεχώς ανακινείται, δυνητικά η έκθεση του προσωπικού στα κυτταροτοξικά φάρμακα είναι μεγαλύτερη δια μέσω της εισπνοής και της άμεσης επαφής. (Santiago González Moreno et al ,2010)

Στην μέθοδο της κλειστής κοιλίας, μετά την διαδικασία της κυτταρομείωσης τοποθετούνται για την κυκλοφορία του διαλύματος ένας καθετήρας εισροής και δύο καθετήρες απορροής. Αντίστοιχα, όπως και στην τεχνική ανοικτής κοιλίας, τοποθετούνται αισθητήρες μέτρησης θερμοκρασίας και έπειτα γίνεται σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος. Εν συνεχεία πραγματοποιείται η χορήγηση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων μέσω κλειστού κυκλώματος. Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, σε περίπτωση που δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι απαραίτητες αναστομώσεις, επαναπροσεγγίζεται η περιτοναϊκή κοιλότητα, διενεργούνται οι απαραίτητοι χειρισμοί και έπειτα γίνεται σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος τοποθετώντας τις απαραίτητες παροχετεύσεις. Στην περίπτωση που οι απαραίτητες ενέργειες έχουν γίνει πριν από την χορήγηση των φαρμάκων πραγματοποιείται απλώς η τελική συρραφή της κοιλίας. Πλεονέκτημα της κλειστής τεχνικής αποτελεί η ευκολότερη και ταχύτερη επίτευξη διατήρησης της επιθυμητής θερμοκρασίας στα επίπεδα χορήγησης καθώς ελαχιστοποιούνται οι απώλειες. Επίσης αυξάνεται η ενδοκοιλιακή πίεση συμβάλλοντας κατά αυτόν τον τρόπο στην υποβοήθηση της διήθησης των φαρμάκων στους ιστούς. Επιπρόσθετα,

ελαχιστοποιείται και η εξάτμιση του διαλύματος μειώνοντας την πιθανότητα έκθεσης του προσωπικού, ενώ η μόνη πιθανή οδός έκθεσης του προσωπικού στο διάλυμα είναι να έλθουν σε επαφή με διάλυμα που έχει διαφύγει από τους καθετήρες ή από το κοιλιακό τοίχωμα. Ως μειονέκτημα αναδεικνύεται το γεγονός ότι απαιτείται μεγαλύτερος όγκος διαλύματος προκειμένου να επιτευχθεί η σωστή κυκλοφορία του, διαμέσου του κλειστού κυκλώματος. Το πιο σημαντικό, όμως, μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η ανισοκατανομή και η αδυναμία διατήρησης ισόθερμου χημειοθεραπευτικού διαλύματος στο σύνολο της περιτοναϊκής κοιλότητας με αποτέλεσμα κατά περιοχές το αποτέλεσμα να είναι υποθεραπευτικό (Santiago González Moreno et al ,2010).

Υπάρχουν και παραλλαγές των μεθόδων που έχουν αναπτυχθεί στηριζόμενες πάνω στην τεχνική ανοικτής κοιλίας προκειμένου να μειώσουν την πιθανότητα έκθεσης του προσωπικού στα φάρμακα και να αποτρέψουν την απώλεια θερμότητας. Μία τεχνική χρησιμοποιεί ένα στεγανό φύλλο λάτεξ το οποίο τοποθετείται με ράμματα στις άκρες του δέρματος και εν συνέχεια ασφαλίζεται στους διαστολείς , επιτρέποντας έτσι την ελεγχόμενη υπερχείλιση του διαλύματος δίχως διαρροές. Ένα διαφανές κάλυμμα μεθακρυλικού με λαβή λαπαροσκόπησης στο κέντρο του τοποθετείται πάνω από το πλαίσιο του διαστολέα και του φύλλου λατέξ, σφραγίζοντας έτσι ερμητικά την κοιλία (Santiago González Moreno et al ,2010). Ακόμη μια παραλλαγή αφορά την χρήση ενός ακρυλικού κυλίνδρου στον οποίο ενσωματώνονται οι καθετήρες εισόδου και εξόδου και ονομάζεται «Peritoneal Cavity Expander» (PCE). Η κοιλιακή τομή πραγματοποιείται γύρω από τον κύλινδρο και η περιτοναϊκή κοιλότητα παραμένει ανοικτή διαμέσου του κυλίνδρου, καθώς το διάλυμα ρέει και ανακινείται από χειρισμούς του χειρουργού εξασφαλίζοντας ομότιμη κατανομή(Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H et al, 1999).

Οποιαδήποτε τεχνική και αν επιλέξουμε μια αντλία κυλίνδρων χρησιμοποιείται προκειμένου να εισαγάγει και να απορροφήσει το χημειοθεραπευτικό διάλυμα μέσω των σωλήνων που έχουν τοποθετηθεί με ροή περίπου ενός λίτρου/λεπτό. Ενώ για να επιτευχθεί η επιθυμητή θερμοκρασία χρησιμοποιείται ένας εναλλάκτης θερμότητας και πρώτα γίνεται κυκλοφορία του διαλύματος μεταξύ του εναλλάκτη και μιας δεξαμενής υγρών ώστε να φτάσει στην θερμοκρασία που επιθυμούμε προτού χορηγηθεί στην περιτοναϊκή κοιλότητα, δηλαδή μεταξύ 41,5-43 °C .

5.4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟ ΠΙΕΣΗ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΥΠΟ ΜΟΡΦΗ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΟΣ (PIPAC)

Η υπό πίεση διεγχειρητική-ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπείας υπό μορφή αερολύματος αποτελεί μια νέα σχετικά μέθοδο τοπικό-περιοχικής χορήγησης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με περιτοναϊκή νόσο και ανάλογα με την περίπτωση συνδυάζεται με συστηματική χημειοθεραπεία. Πρόκειται για μία ελάχιστα επεμβατική μέθοδο κατά την οποία η πρόσβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα πραγματοποιείται μέσω της κλασσικής μεθόδου της λαπαροσκοπικής χειρουργικής και αφού εξασφαλιστεί η πρόσβαση δημιουργείται πνευμοπεριτόναιο με την χορήγηση διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) υπό πίεση 12χιλ. στήλης υδραργύρου. Αν υπάρχει παρουσία ασκίτη αφαιρείται το υγρό, καταμετράται η ποσότητα του και αποστέλλεται για κυτταρολογική εξέταση. Επίσης εκτιμάται ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης και λαμβάνονται πολλαπλές βιοψίες των οζιδίων για ιστολογική εξέταση. Το προς χορήγηση διάλυμα μεταφέρεται στην χειρουργική αίθουσα σε υγρή μορφή σε ασφαλή συσκευασία και μέσω ενός μηχανήματος που περιέχει εγχυτήρα πίεσης και νεφελοποιητή διαμέσου ενός τροκάρ της λαπαροσκόπησης χορηγείται υπό πίεση σε μορφή αερολύματος σε θερμοκρασία 37 °C για τριάντα λεπτά περίπου και με ροή 30 ml/λεπτό στην περιτοναϊκή κοιλότητα (M. Hubner et al., 2017). Σε ένα άλλο τροκάρ παραμένει η κάμερα προκειμένου να εποπτεύεται η όλη διαδικασία εξ αποστάσεως καθώς κατά την διάρκεια της έγχυσης δεν βρίσκεται κάποιος από το προσωπικό εντός της χειρουργικής αίθουσας. Όταν περατωθεί η διαδικασία της έγχυσης το πνευμοπεριτόναιο εξαερώνεται σε κλειστό κύκλωμα μέσω δύο φίλτρων μικροσωματιδίων που καταλήγει στο σύστημα εξαερισμού του νοσοκομείου και δεν παραμένει κάποιος σωλήνας παροχέτευσης. (Robella et al.,2016)

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αφορούν αρχικά στο γεγονός ότι επειδή χορηγείται το διάλυμα υπό πίεση είναι μεγαλύτερη η διηθητική του ικανότητα στους ιστούς, η οποία ούτως ή άλλως ενισχύεται λόγω της μεγαλύτερης συγκέντρωσης του φαρμάκου ανά μονάδα όγκου. Επιπλέον η μορφή του αερολύματος διαθέτει μεγαλύτερο λόγο επιφάνειας /όγκου εν σύγκριση με τα υγρά διαλύματα καταφέροντας έτσι καλύτερη κάλυψη της κοιλότητας και σε μεγαλύτερη συγκέντρωση του φαρμάκου. Επίσης λόγω της μορφής της χορήγησης η απορρόφηση

των παραγόντων και η μετάβαση τους στην συστηματική κυκλοφορία είναι πολύ μικρή. Ενώ πλεονέκτημα αποτελεί και το γεγονός ότι είναι μια μέθοδος που δύναται να επαναληφθεί και κάθε φορά να γίνεται πλήρης εκτίμηση ιστολογικά και οπτικά της πορείας της νόσου (C.B. Tempfer ,2015)

Η μέθοδος αυτή προτιμάται σε ασθενείς που δεν δύναται να επωφεληθούν από την συνδυαστική μέθοδο της κυτταρομείωσης με την υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση είτε λόγω κριτηρίων αποκλεισμού είτε λόγω ανησυχίας για τις πιθανές επιπλοκές που ενέχει η χρήση της και σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας λόγω ιατρικών αντενδείξεων.(Urs Giger-Pabst & Clemens B. Tempfer, 2018)

Κριτήριο αποκλεισμού από την μέθοδο αποτελούν κλινικές ενδείξεις διαταραγμένης γαστρεντερικής λειτουργίας λόγω εντερικών αποφράξεων όπως και μειωμένη πρόσληψη εκ του στόματος υγρών και τροφής καθώς αυτό υποδηλώνει διηθητικό χαρακτήρα της νόσου όπως επίσης και αυτή η κατάσταση θα επιδεινωθεί πραγματοποιώντας χειρουργείο για την χορήγηση ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας υπό μορφή αερολύματος . Αν με κάποιο χειρουργείο διορθωθεί αυτό ο ασθενής δύναται εντός δύο-τεσσάρων εβδομάδων να λάβει την εν λόγω θεραπεία. Επιπλέον ασθενείς με σκορ στην κλίμακα Καρνόφσκυ < 60% όπως και ασθενείς με εκτεταμένες εντερικές συμφύσεις που είναι γνωστές από προηγούμενα χειρουργεία ,αποκλείονται από την μέθοδο. Τέλος, λόγω παρουσίας εκτεταμένων ενδοκοιλιακών όγκων καθώς και άκαμπτου κοιλιακού τοιχώματος, ειδικά απουσία ασκίτη, η ορθή χορήγηση της μεθόδου μπορεί να παρεμποδιστεί λόγω έλλειψης επαρκούς χώρου εργασίας στην περιτοναϊκή κοιλότητα με επακόλουθο την κακή θέση τοποθέτησης του ακροφύσιου χορήγησης , ανεπαρκή νεφελοποίηση του διαλύματος και μη ικανοποιητική κατανομή των φαρμάκων και έτσι δεν προτιμάται. (Urs Giger-Pabst & Clemens B. Tempfer,2018).

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση εκλαμβάνεται μέχρι πρότινος από την πλειονότητα της ιατρικής κοινότητας ως μια νόσος προχωρημένου σταδίου η οποία μάλιστα αποτελούσε ένδειξη παρηγορητικής ιατρικής. Τα τελευταία χρόνια με την εμφάνιση στο προσκήνιο της συνδυαστικής μεθόδου της κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης(CRS) και της χορήγησης της διεγχειρητικής-ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας(HIPEC) το σκηνικό έχει μεταβληθεί, δίνοντας έτσι ελπίδα σε πολλούς ανθρώπους. Επιπλέον από το 2016 στην χώρα μας έχει καθοριστεί με το ΦΕΚ 3540/Β/2016 το πλαίσιο που αφορά στους όρους, προϋποθέσεις και ενδείξεις για την εφαρμογή της συνδυαστικής αυτής μεθόδου.

Προκειμένου να επιτευχθεί η συγγραφή της υπό μελέτης διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, σχετικά με τους προγνωστικούς παράγοντες που σχετίζονται με την έκβαση της νόσου έπειτα από την διενέργεια κυτταρομειωτικής επέμβασης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας, παράγοντες που προσδιορίζουν τον σκοπό της εργασίας.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Η συστηματική ανασκόπηση έγινε σύμφωνα με το πρωτόκολλο Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Για την ανεύρεση των σχετικών με την αναζήτηση μας άρθρων χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι όροι βάσει λεξιλογίου MeSH : "predictive factors" OR "prognostic factors" AND "peritoneal carcinomatosis". Χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον φίλτρα για τον περιορισμό σε εργασίες που αφορούσαν ανθρώπους, η γλώσσα δημοσίευσης τους ήταν η Αγγλική και είχαν δημοσιευθεί την τελευταία πενταετία. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων Medline, Scopus και Cochrane. Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατέληξε σε τριανταπέντε άρθρα που πληρούσαν τα καθορισμένα

κριτήρια. Μετά την αφαίρεση των διπλοαναφορών, των άρθρων με μη επαρκή δεδομένα και την εκκαθάριση των άρθρων που δεν ήταν απολύτως σχετικά με το θέμα καταλήξαμε σε δεκατέσσερα άρθρα. Τα άρθρα που παρουσιάζονται δεν αναφέρονται σε περιτοναϊκή καρκινωμάτωση που προκαλείται από αμιγώς μία εστία άλλα αναλύει το ζήτημα πιο σφαιρικά εξετάζοντας το από ποικίλλες πιθανές αιτίες διασποράς νεοπλασματικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι **Konstantinos I Votanopoulos et al, το 2015** σε μια αναδρομική μελέτη ανέλυσαν μια βάση δεδομένων που συλλέχθηκε προοπτικά από το 1991 έως και το 2013 και αφορούσε σε διενέργεια 1.069 επεμβάσεων για περιπτώσεις καρκίνου του περιτοναίου με κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση και χορήγηση διεγχειρητικής υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας. Από τις περιπτώσεις αυτές διέκριναν 481 (430 ασθενείς) οι οποίες πραγματοποιήθηκαν για καρκίνο του περιτοναίου προερχόμενου από καρκίνο της σκωληκοειδούς απόφυσης επιθηλιακής προελεύσεως. Οι 317(77.3 %) εξ αυτών διενεργήθηκαν για χαμηλού βαθμού κακοήθειας και 93 (22.7 %) για υψηλού βαθμού κακοήθειας καρκινικές βλάβες. Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να καθοριστούν προγνωστικοί παράγοντες χειρουργικής νοσηρότητας και συνολικής επιβίωσης και δευτερεύον να περιγραφεί η επίδραση της κατάστασης των λεμφαδένων στην επιβίωση μετά από επέμβαση CRS/HIPEC. Η συνολική επιβίωση (Overall survival ,OS) υπολογίστηκε από την στιγμή διενέργειας της επέμβασης μέχρι τον τελευταίο γνωστό έλεγχο ή θάνατο και εκτιμήθηκε βάσει της μεθόδου Kaplan–Meier. Η στατιστικά σημαντική διαφορά ορίστηκε ως p-value($p<0.05$). Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η ατελής κυτταρομείωση ($p=0.003$), οι συννοσηρότητες ($p = 0.003$) και η εμπλοκή των λεμφαδένων ($p<0.001$) σχετιζόταν με αύξηση κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών. Επίσης οι ασθενείς με πλήρη κυτταρομείωση εμφάνισαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης έναντι αυτών με ατελή ($p<0.001$). Όσον αφορά τους ασθενείς με χαμηλού βαθμού κακοήθειας ως αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες για την επιβίωση αναδείχθηκαν οι διηθημένοι λεμφαδένες ([HR], 3.6; $p = 0.003$), η ατελής κυτταρομείωση ($p>0.001$) και η χορήγηση προεγχειρητικής συστηματικής χημειοθεραπείας(HR, 2.2; $p = 0.04$), και για αυτούς με υψηλού βαθμού κακοήθειας ήταν η ατελής κυτταρομείωση ($p>0.001$) και η χορήγηση προεγχειρητικής συστηματικής χημειοθεραπείας(HR, 2.5; $p = 0.006$). Επιπλέον η ανάλυση ασθενών που υπέστησαν πλήρη κυτταρομείωση έδειξε ότι η

διάμεση συνολική επιβίωση (OS) για τους ασθενείς με χαμηλού βαθμού κακοήθειας καρκίνο με διηθημένους λεμφαδένες έναντι αυτών χωρίς διηθήσεις(85 μήνες έναντι δεν ολοκληρώθηκε καθώς το 82% είχε διάρκεια ζωής 90 μήνες) όπως και για αυτούς με υψηλού βαθμού κακοήθειας και διηθημένους λεμφαδένες έναντι εκείνων χωρίς διηθήσεις (30 έναντι 153 μηνών) ($p>0.001$) ήταν μικρότερη. Τέλος βρέθηκε πως οι ασθενείς με χαμηλού βαθμού κακοήθειας και θετικούς λεμφαδένες παρουσίαζαν χειρότερη μακροπρόθεσμη επιβίωση έναντι εκείνων με υψηλού βαθμού κακοήθειας αλλά μη διηθημένους λεμφαδένες ακόμη και μετά από πλήρη κυτταρομείωση.

Οι **Joel M.Baumgartner et al, το 2015** σε μια μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη κούρτης ανέλυσαν τα αποτελέσματα από την χρήση της συνδυαστικής μεθόδου της κυτταρομείωσης με την διεγχειρητική υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία σε ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας περιτοναϊκή καρκινωμάτωση προερχόμενη από αδενοκαρκίνωμα σκωληκοειδούς απόφυσης ή ορθοκολικό αδενοκαρκίνωμα μεταξύ 2007-2013. Το δείγμα αποτελούταν από 70 ασθενείς και χρησιμοποιήθηκε η παλίνδρομη ανάλυση Cox προκειμένου να εκτιμηθεί η σχέση μεταξύ πιθανών προγνωστικών παραγόντων και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, το οποίο αποτελούσε και τον σκοπό της μελέτης. Σε σύνολο λοιπόν των 70 ασθενών οι 58(82.9 %) υποβλήθηκαν σε πλήρη κυτταρομείωση (CC-0) με την διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου να είναι 9,7 μήνες. Διαπίστωσαν ότι η ανεύρεση διηθημένων(θετικών) λεμφαδένων κατά την διενέργεια της επέμβασης συνιστούσε μειωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, και συγκεκριμένα ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων δείχνει πως αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα (HR 1.2, $p = 0.006$) εξέλιξης της νόσου και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον καθορισμό των κριτηρίων για την διενέργεια της επέμβασης. Ουσιαστικά κάθε επιπλέον θετικός λεμφαδένας σχετιζόταν με 1.190 (95 % CI 1.051–1.347) φορές αύξηση του κινδύνου εξέλιξης την νόσου($p = 0.006$), δηλαδή για κάθε θετικό λεμφαδένα που ανευρισκόταν κατά την διεγχειρητική περίοδο υπήρχε 1,2 φορές αυξημένος κίνδυνος εξέλιξης έναντι της μη ύπαρξης διηθημένων λεμφαδένων. Ακόμη και σε ασθενείς στους οποίους γινόταν αφαίρεση των θετικών λεμφαδένων εξακολουθούσε να αποτελεί η ύπαρξη τους αρνητικό προγνωστικό παράγοντα(HR 1.1244, $p = 0.010$).

Οι **Patrick L. Wagner et al, 2016** στην προοπτική μελέτη που συνέταξαν αποπειράθηκαν να δημιουργήσουν ένα προγνωστικό σύστημα διαστρωμάτωσης του

κινδύνου για τα ογκολογικά αποτελέσματα ασθενών που υποβάλλονται σε κυτταρομειωτική επέμβαση σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία. Το δείγμα αποτελούταν από 197 ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει καρκίνο του περιτοναίου προερχόμενο από την σκωληκοειδή απόφυση. Χρησιμοποίησαν μεθόδους παλίνδρομης ανάλυσης Cox και Kaplan–Meier προκειμένου να αναγνωρίσουν πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες που επηρεάζουν το ογκολογικό αποτέλεσμα. Η ανάλυση των μεταβλητών ανέδειξε τρεις παράγοντες: την ιστολογικά υψηλού βαθμού κακοήθεια, την διήθηση των λεμφαδένων και την ατελή κυτταρομείωση ως υψηλού κινδύνου παράγοντες που επηρεάζαν την συνολική επιβίωση (OS). Η κατανομή των ασθενών έγινε ως εξής: αυτοί που δεν εμφάνιζαν κάποιο από τους παράγοντες κινδύνου ταξινομήθηκαν ως χαμηλού κινδύνου (n = 102), οι μέσου κινδύνου που διέθεταν έναν παράγοντα κινδύνου (n = 49) και οι υψηλού κινδύνου που παρουσίαζαν περισσότερους του ενός παράγοντες κινδύνου (n = 46). Η διάμεση συνολική επιβίωση για τους χαμηλού κινδύνου δεν επετεύχθη καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό έχει επιβιώσει ενώ για τους μέσου και υψηλού κινδύνου ήταν 43 και 22 μήνες αντίστοιχα. Η πενταετής συνολική επιβίωση ήταν 72, 43, και 13 % για χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου αντίστοιχα (p<0.0003 για χαμηλού έναντι μέσου κινδύνου, και p =0.06 για μέσου έναντι υψηλού). Συμπερασματικά προτείνεται ένα σύστημα εκτίμησης κινδύνου των τριών μεταβλητών που αναφέρθηκαν για ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση που υποβάλλονται σε CRS–HIPEC, καθώς η παρουσία ενός ή περισσότερων εξ αυτών μειώνουν την συνολική επιβίωση.

Οι **Geert A. Simkens et al, το 2016** διεξήγαγαν μια προοπτική συγκριτική μελέτη ανάμεσα σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν για περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενη από ορθοκολικό καρκίνο, με την μέθοδο CRS-HIPEC κατανέμοντας τους ανάλογα με το αν βίωσαν σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές ή όχι. Σκοπός τους ήταν να αναγνωρίσουν προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση σοβαρής νοσηρότητας μετά το χειρουργείο. Το δείγμα αποτελούταν από 211 ασθενείς που μεταξύ του 2007-2015 υπεβλήθησαν σε αυτού του είδους την επέμβαση. Οι 53(25.1 %) εξ αυτών βίωσαν σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές επιπέδου 3 ή υψηλότερο. Οι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου που ανεδείχθησαν ήταν εκτεταμένο προηγούμενο χειρουργείο (OR 4.3), πρόσφατο ιστορικό καπνίσματος (OR 4.0), χαμηλή απόδοση φυσικής κατάστασης (OR 2.9) και εκτεταμένη κυτταρομείωση (OR 1.2 για κάθε πρόσθετη εκτομή). Οι ασθενείς με μεγαλύτερο αριθμό παραγόντων

κινδύνου εμφάνιζαν συχνότερα σοβαρή νοσηρότητα και υψηλότερα ποσοστά επαναληπτικού χειρουργείου και θνησιμότητας. Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι πως οι ασθενείς που εμφανίζουν περισσότερους από ένα παράγοντες κινδύνου έχουν αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και για αυτό θα πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτική επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε αυτή την θεραπευτική μέθοδο.

Οι **Yeqian Huang et al, το 2016** σε μια αναδρομική μελέτη ανέλυσαν δεδομένα που συγκεντρώθηκαν προοπτικά στο διάστημα 1996-2015 και αφορούσαν σε ασθενείς με καρκίνο του περιτοναίου, προερχόμενου από ορθοκολικό καρκίνο, που υπεβλήθησαν σε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση και χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας. Το δείγμα αποτελούταν από 168 ασθενείς και σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η επίπτωση του δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης στην επιβίωση ασθενών που υπόκεινται σε αυτού του είδους την θεραπευτική μέθοδο. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε πέντε ομάδες βάσει του δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με χαμηλό δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης εμφάνισαν στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό νοσηρότητας ($p=0.017$), μικρότερο διάστημα παραμονής σε μονάδα αυξημένης φροντίδας ($p=0.001$) και υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης ($p<0.001$). Το συμπέρασμα είναι πως ασθενείς που εμφανίζουν την εν λόγω νόσο είναι καλό να απευθυνθούν εγκαίρως σε κάποιο εξειδικευμένο κέντρο προκειμένου να εκτιμηθούν ορθά και να αντιμετωπιστεί η νόσος σε αρχικά στάδια προκειμένου να έχουμε καλύτερη ποιότητα ζωής και αύξηση του χρόνου επιβίωσης αυτών.

Οι **Francois Dagbert et al, το 2016** πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη πάνω σε προοπτικά συλλεγμένα δεδομένα κατά το διάστημα 2007-2010. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η επίπτωση της εκτομής του σπληνός κατά την διενέργεια της κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης και χορήγησης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας πάνω στις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Το δείγμα αφορούσε 39 ασθενείς που είχαν εμφανίσει περιτοναϊκή καρκινωμάτωση ,προερχόμενη από διάφορες αιτίες, και στους οποίους πραγματοποιήθηκε σπληνεκτομή και συγκρίθηκαν με ασθενείς από την ίδια βάση δεδομένων στους οποίους δεν πραγματοποιήθηκε. Οι ασθενείς στους οποίους έγινε εκτομή σπληνός βίωσαν περισσότερες επιπλοκές βαθμού 3-4 έναντι εκείνων που δεν έγινε (59 έναντι 35.9 %, $p = 0.041$) όπως επίσης και περισσότερες επιπλοκές από το

αναπνευστικό (41 έναντι 7.7 %, $p = 0.0006$). Η πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε την σπληνεκτομή ως το μόνο προγνωστικό παράγοντα γενικά σημαντικών μετεγχειρητικών επιπλοκών (OR = 2.57, 95 % CI = 1.03–6.40). Η θνησιμότητα ήταν ίδια και στις δύο ομάδες. Επομένως αντιλαμβανόμαστε πως ο σπλήνας και η εκτομή του ή όχι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση επιπλοκών και κατά συνέπεια και στην μετέπειτα πορεία για αυτό θα πρέπει να γίνει κάθε δυνατή προσπάθεια διατήρησης του.

Οι **Jean-Baptiste Delhorme et al, το 2016** συνέταξαν μια μονοκεντρική, συγκριτική, αναδρομική μελέτη με δεδομένα που αντλήθηκαν από μια βάση που δημιουργήθηκε το διάστημα μεταξύ 2007-2011. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να καθοριστούν προγνωστικά κριτήρια συνολικής επιβίωσης (OS) σε ασθενείς με καρκίνο του περιτοναίου και ταυτόχρονες μεταστάσεις στο ήπαρ ,προερχόμενα από ορθοκολικό καρκίνο, και οι οποίοι θα υποβαλλόταν σε κυτταρομειωτική επέμβαση με χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας καθώς και ταυτόχρονη εκτομή ηπατικών μεταστάσεων. Το δείγμα περιλάμβανε 77 ασθενείς οι οποίοι θα χειρουργούταν μόνο για τις ηπατικές μεταστάσεις (A ομάδα), 18 ασθενείς οι οποίοι θα χειρουργούταν για καρκίνο του περιτοναίου με CRS-HIPEC (B ομάδα), και 9 ασθενείς που θα υποβαλλόταν σε ταυτόχρονο χειρουργείο CRS-HIPEC και εκτομής των ηπατικών μεταστάσεων (Γ ομάδα). Η συνολική διετής επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου για τις τρεις ομάδες ανερχόταν στο 24% (IC95% (16,5-36,3) , 22% (IC95% (9,5-52,7) και 11% (IC95% (1,7-70,5) αντίστοιχα για A,B,Γ ομάδα και διάμεση συνολική επιβίωση ανερχόταν σε 52,8, 39,1 και 27,6 μήνες αντίστοιχα για τις ομάδες A,B και Γ. Υπήρχαν σημαντικά περισσότερες επιπλοκές 3-4 βαθμού στην Γ ομάδα . Η τοξικότητα από την προεγχειρητική συστηματική χημειοθεραπεία καθώς και το μέγεθος των ηπατικών μεταστάσεων αναγνωρίστηκαν ως παράγοντες πτωχής πρόγνωσης της επιβίωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονο χειρουργείο για τον καρκίνο του περιτοναίου και τις ηπατικές μεταστάσεις και αυτά τα κριτήρια θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην καλύτερη επιλογή των ασθενών που υπόκεινται σε ένα τόσο εκτεταμένο χειρουργείο προκειμένου να ωφελούνται όσο το δυνατόν περισσότεροι ασθενείς.

Οι **Tiffany Sin Hui Bong et al, το 2017** ανέλυσαν σε μια αναδρομική μελέτη προοπτικά συλλεγμένα δεδομένα για το διάστημα 2003-2015. Σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει την προγνωστική σημαντικότητα των προεγχειρητικών δεικτών

φλεγμονής, του λόγου αιμοπεταλίων/λεμφοκυττάρων (PLR), του λόγου ουδετερόφιλων/λεμφοκυττάρων (NLR), και του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA) στην πρόβλεψη της συνολικής επιβίωσης(OS) ασθενών που υποβάλλονται σε κυτταρομειωτικό χειρουργείο και χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας . Το δείγμα αποτελούταν από 60 ασθενείς με καρκίνο του περιτοναίου που είχε ως πρωτοπαθή εστία ορθοκολικό καρκίνο. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 36 μήνες (95% CI, 26,6-45,4) και η 5-ετής ήταν 40,5% (95% CI, 27,3-51,6%). Η προεγχειρητική μέτρηση του PLR ($p = 0,034$) και του CEA ($p = 0,036$) βρέθηκαν να είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες της συνολικής επιβίωσης, ενώ το NLR δεν την επηρέασε. Το PLR παρέμεινε σημαντικό σε ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών (HR, 1,035, 95% CI, 1,027-1,043, $p < 0,001$). Τα αποτελέσματα παρουσιάζουν ότι ο προεγχειρητικός λόγος αιμοπεταλίων/λεμφοκυττάρων (PLR) μπορεί να αξιοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για την επιλογή ασθενών προς χειρουργείο. Το υποσύνολο των ασθενών με $PLR > 300$ εμφάνισαν διάμεση συνολική επιβίωση (OS) 5 μηνών (95% CI, 0–24.6 μήνες) φανερώνοντας πως η συνδυαστική μέθοδος CRS- HIPEC ίσως να μην είναι ανώτερη θεραπευτικά από την συστηματική χημειοθεραπεία σε αυτή την υποκατηγορία ασθενών.

Οι **Andreas Brand et al, το 2017** πραγματοποίησαν μια αναδρομική συγκριτική μελέτη σε προοπτική βάση δεδομένων ασθενών που υπεβλήθησαν σε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση και χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας το διάστημα 2008-2015 για καρκίνο του περιτοναίου. Σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει την συσχέτιση μεταξύ του δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) και την έκβαση του ασθενούς αναλόγως του τύπου του καρκινικού όγκου. Το δείγμα αποτελείτο από 123 ασθενείς εκ των οποίων οι 75 είχαν παρουσιάσει βλεννώδη περιτοναϊκή καρκινωμάτωση (15 από καρκίνο σκωληκοειδούς απόφυσης, 21 από ορθοκολικό καρκίνο, 39 από χαμηλής κακοήθειας βλεννώδες νεόπλασμα σκωληκοειδούς απόφυσης) και οι 48 είχαν παρουσιάσει μη βλεννώδη περιτοναϊκή καρκινωμάτωση (18 από γαστρικό καρκίνο και 30 από ορθοκολικό). Γενικά η βλεννώδης περιτοναϊκή κακοήθεια σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση από ότι η μη βλεννώδης. Η ικανότητα πρόβλεψης του PCIεξετάστηκε με αναλογική παλίνδρομη ανάλυση κινδύνου Cox και καμπύλες Kaplan–Meier. Η 5ετής επιβίωση και το PCI ήταν υψηλότερο σε ασθενείς με βλεννώδη περιτοναϊκή καρκινωμάτωση (67,0%, $20,5 \pm 12,1$) από ότι σε ασθενείς με

μη βλεννώδη (32,6%, $p = 0,013$, $8,9 \pm 6,0$, $p < 0,001$). Οι ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο με μη βλεννώδη περιτοναϊκή καρκινωμάτωση με PCI ≥ 16 εμφάνισαν χαμηλή επιβίωση 2 ετών (25,0%) έναντι ασθενών με PCI < 16 (79,1%, $\log \text{rank} = 0,009$), αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά σε ασθενείς με βλεννώδη περιτοναϊκή καρκινωμάτωση (66,7% έναντι 68,1%; $p = 0,935$). Οι υποκείμενες ασθένειες (HR 5.666–16.240), ο δείκτης μάζας σώματος (HR 1.109) και το PCI (HR 1.068) επηρέασαν σημαντικά τη συνολική επιβίωση σε όλους τους ασθενείς. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι το PCI είναι προγνωστικός παράγοντας στη μη βλεννώδη περιτοναϊκή κακοήθεια, αλλά όχι στη βλεννώδη περιτοναϊκή κακοήθεια. Η συνδυαστική μέθοδος CRS-HIPEC μπορεί να ωφελήσει όχι μόνο ασθενείς με χαμηλό δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, αλλά και εκείνους με υψηλό δείκτη και βλεννώδη περιτοναϊκή κακοήθεια.

Οι **Mathew A. Kozman et al**, το 2017 πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη σε προοπτικά συλλεγμένα δεδομένα για το διάστημα 1996-2016 ασθενών που υπεβλήθησαν σε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση και χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας για καρκίνο του περιτοναίου, που προερχόταν από ορθοκολικό καρκίνο. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η προγνωστική ικανότητα του λόγου των επιπέδων στον ορό του καρκινικού δείκτη καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA) προς τον δείκτη της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) στην πρόβλεψη της συνολικής επιβίωσης (OS) και της επιβίωσης χωρίς υποτροπή (RFS) ασθενών που υποβάλλονται στο εν λόγω χειρουργείο. Το δείγμα αποτελούταν από 260 ασθενείς. Από τους 260 ασθενείς, εκείνοι με χαμηλή αναλογία CEA / PCI ($< 2,3$) είχαν αυξημένη διάμεση συνολική επιβίωση (OS) (56 έναντι 24 μηνών, $P = 0,001$) και επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS) (13 έναντι 9 μηνών, $P = 0,02$). Το προγνωστικό αντίκτυπο του λόγου CEA / PCI ήταν πιο έντονο σε ασθενείς με $PCI \leq 10$ (OS 72 έναντι 30 μηνών $P < 0,001$, RFS 21 έναντι 10 μηνών, $P = 0,002$). Σε πολυμεταβλητή ανάλυση, η αυξημένη αναλογία CEA / PCI ήταν ανεξάρτητα σχετιζόμενη με χαμηλότερη συνολική επιβίωση (adjusted HR 1,85, 95% CI 1,11-3,10, $P = 0,02$) και RFS (adjusted HR 1,58, 95% CI 1,04-2,41, $P = 0,03$). Συμπερασματικά διαπιστώνουμε πως ο λόγος CEA/PCI αναδεικνύεται ως ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την πρόβλεψη της συνολικής επιβίωσης και της επιβίωσης χωρίς υποτροπή σε ασθενείς που νοσούν από καρκίνο του περιτοναίου ορθοκολικής προελεύσεως.

Οι **Akshat Saxena et al, το 2017** δημοσίευσαν μια αναδρομική μελέτη από προοπτική βάση δεδομένων για το διάστημα 1996-2016 ασθενών που υπεβλήθησαν σε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση και χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας για καρκίνο του περιτοναίου. Το δείγμα αποτελούταν από 935 ασθενείς εκ των οποίων είχαν ως πρωτοπαθή εστία τον ορθοκολικό καρκίνο 264 (28%), ψευδομύζωμα του περιτοναίου 248(26%), καρκίνο της σκωληκοειδούς απόφυσης 231(25%), μεσοθηλίωμα του περιτοναίου 82 (9%), καρκίνο των ωοθηκών 43 (5%), και άλλες κακοήθειες 67 (7%). Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η επίδραση της μαζικής αλλογενούς μετάγγισης αίματος (MABT) που καθορίζεται ως η χορήγηση ≥ 5 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών διεγχειρητικά, στα περιεγχειρητικά αποτελέσματα και την μακροπρόθεσμη πρόγνωση και επιβίωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτό το εκτεταμένο χειρουργείο. Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ανήλθε στο 1,8%. Οι ασθενείς που χρειάζονταν μαζική αλλογενή μετάγγιση αίματος (MABT) ήταν εκείνοι που παρουσίαζαν πιο εκτεταμένη νόσο όπως αντανακλάται από τον υψηλότερο δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI ≥ 17) (70 έναντι 29%, $p < 0,001$) καθώς και από τον αυξημένη χρονική διάρκεια που απαιτούνταν για την ολοκλήρωση του χειρουργείου (≥ 9 h) (82 έναντι 35%, $p < 0,001$). Η MABT συσχετίστηκε ενδονοσοκομειακή με θνησιμότητα (σχετικός κίνδυνος (RR), 7,72 · διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI), 1,35–10,11; $p = 0,021$) και νοσηρότητα βαθμού III / IV (RR, 2,05, 95% CI, 1,42-2,95, $p < 0,001$). Επίσης συσχετίστηκε με ένα αυξημένο διάστημα παραμονής στο νοσοκομείο (≥ 28 ημέρες) (RR, 1,86, 95% CI, 1,26-2,74, $p = 0,002$) και παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας (≥ 4 ημέρες) (RR, 1,83, 95% CI, 1,24-2,70, $p = 0,002$). Επομένως αντιλαμβανόμαστε ότι η μαζική αλλογενής μετάγγιση αίματος στην εν λόγω μελέτη αποτέλεσε έναν ανεξάρτητο επιβαρυντικό προγνωστικό παράγοντα σε επίπεδο μετεγχειρητικής έκβασης, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης θνησιμότητας, όπως και για μετεγχειρητικές επιπλοκές βαθμού III / IV.

Οι **Marcel Andre´ Schneider et al, το 2018** πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη δεδομένων από 6 Ευρωπαϊκά τριτοβάθμια νοσοκομεία από το διάστημα 2005-2017 ασθενών με καρκίνο του περιτοναίου, προερχόμενο από ορθοκολικό καρκίνο, που έλαβαν ως θεραπεία κυτταρομειωτικό χειρουργείο και χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας. Σκοπός της

μελέτης ήταν να εξετάσουν τον ρόλο των μεταλλάξεων των πρωτοογκογονιδίων RAS/RAF πάνω στην επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS) και την επιβίωση συγκεκριμένα από τον καρκίνο (CSS) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτό το χειρουργείο. Το δείγμα αποτελούταν από 524 ασθενείς. Αναλύθηκαν δεδομένα 524 ασθενών με διάμεση ηλικία τα 59 έτη και διάμεσο δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) 7. Πλήρης κυτταρομείωση επετεύχθη σε 505 ασθενείς. Η συνολική νοσηρότητα και η θνησιμότητα 90-ημερών ήταν 50.9% και 2.1%, αντίστοιχα. Ο PCI [hazard ratio (HR): 1.08], οι λεμφαδένες σταδίου N1 (HR: 2.15), και N2 (HR: 2.57), όπως και οι μεταλλάξεις των ογκογονιδίων KRAS (HR: 1.46) και BRAF (HR: 3.97) βρέθηκε ότι επηρέαζαν αρνητικά σε σημαντικό βαθμό την επιβίωση ασθενών μετά από επέμβαση CRS/HIPEC. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων RAS/RAF είχαν αρνητική επίδραση στην επιβίωση ανεξάρτητα από την στοχευμένη θεραπεία για τον EGFR. Το συμπέρασμα που προέκυψε ήταν ότι οι μεταλλάξεις των πρωτοογκογονιδίων RAS/RAF αποτελεί έναν ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης σε ασθενείς που εμφανίζουν καρκίνο του περιτοναίου, από ορθοκολικό καρκίνο, και υποβάλλονται στο εν λόγω χειρουργείο.

Οι **C. Suzuki et al, το 2018** σε μια αναδρομική μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από ορθοκολικό καρκίνο οι οποίοι ήταν προγραμματισμένοι για να υποβληθούν σε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση και χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας. Σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιοριστούν προεγχειρητικά ακτινολογικά ευρήματα που μπορεί να συσχετίζονται με την δυνατότητα εκτομής κατά την διάρκεια της κυτταρομείωσης και την μεσοπρόθεσμη συνολική επιβίωση (OS) σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση που έχουν προγραμματιστεί για αυτό το χειρουργείο. Το δείγμα αποτελούταν από 81 ασθενείς προγραμματισμένους για επέμβαση CRS/HIPEC και αφορούσε στο διάστημα 2012-2015. Η βαθμολογία του δείκτη της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) όπως αυτή προέκυψε από την προεγχειρητική υπολογιστική τομογραφία (CT) ετέθη σε σύγκριση με την βαθμολογία της ίδιας κλίμακας (PCI) όπως υπολογίστηκε κατά την διενέργεια λαπαροτομής. Το Odds ratio (OR), το μοντέλο παλίνδρομης ανάλυσης Cox και οι καμπύλη Kaplan-Meier εφαρμόστηκαν για να αξιολογήσουν την δυνατότητα εκτομής των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων μέσω της διαδικασίας “άνοιγμα και κλείσιμο” (“open and close procedure” [O&C]) και την συνολική επιβίωση (OS). Από τα ευρήματα διεφάνει ότι

προεγχειρητική ακτινολογική βαθμολογία του δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) ≥ 20 (OR; 20,61 $p=0,001$), εμπλοκή της περιηπατικής περιοχής (OR; 3.63, $p=0.047$) και εκτεταμένη εμπλοκή του λεπτού εντέρου (OR; 9,90, $p=0,019$) στον καρκίνο του περιτοναίου ήταν παράγοντες κινδύνου για τη μη διεξαγωγή του χειρουργείου αλλά για την εφαρμογή της διαδικασίας άνοιγμα και κλείσιμο (“open and close procedure” [O&C]). Επίσης η συμμετοχή της αριστερής κοιλιακής περιοχής στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση συσχετίστηκε αρνητικά με τη συνολική επιβίωση (HR;6.86, $p <0,001$). Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι εκτός από την έκταση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, που καθορίζεται βάσει του δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI), σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η εντόπιση των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων, όπως προσδιορίζονται από την προεγχειρητική υπολογιστική τομογραφία(CT), στην πρόγνωση της δυνατότητας εκτομής της νόσου και κατ’ επέκταση και της επέμβασης όπως και στην πρόγνωση της μεσοπρόθεσμης επιβίωσης.

Οι **Ahmed Mostafa Mahmoud et al, το 2018** σε μια προοπτική μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από ορθοκολικό καρκίνο οι οποίοι ήταν προγραμματισμένοι για να υποβληθούν σε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση και χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας κατά το διάστημα 2012-2016. Το δείγμα αποτελούσαν από 30 ασθενείς. Σκοπός της μελέτης ήταν η πρόβλεψη προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με την επιτυχία ολοκλήρωσης της επέμβασης σε ασθενείς με καρκίνο του περιτοναίου. Οι 20 εξ αυτών παρουσιάστηκαν με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση που προέκυψε σε διαφορετικούς χρόνους και όλοι οι ασθενείς ήταν προγραμματισμένοι για το συνδυαστικό αυτό χειρουργείο με Mitomycin-C αφού είχαν λάβει προεγχειρητική συστηματική χημειοθεραπεία για 3 μήνες. Από τους 30 ασθενείς στους 17 (56.6%) ήταν επιτυχής η επέμβαση που είχαν πληρότητα κυτταρομείωσης (CC-0/1) ενώ δεν ολοκληρώθηκε σε 13 (43.3%) λόγω ατελούς κυτταρομείωσης. Η παρουσία ασκίτη, και η εκτεταμένη περιτοναϊκή νόσος (PCI> 20) συσχετίστηκαν σημαντικά με την αδυναμία επίτευξης του χειρουργείου($p <0,001$). Επίσης σημαντικό ρόλο είχε και η αρχική θέση εντόπισης του καρκίνου στον ορθοκολικό καρκίνο ($p = 0.08$). Η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS) στα 2 χρόνια ήταν 66,6% και 62,6%, αντίστοιχα σε ασθενείς με επιτυχή επέμβαση. Σε ασθενείς που επετεύχθη πλήρης κυτταρομείωση(CC-0/1) είχαν σημαντικά παρατεταμένη

συνολική επιβίωση (OS) εν σύγκριση με εκείνους που είχαν ατελή(CC2) και δεν ολοκλήρωσαν την επέμβαση ($p < 0,001$). Στην ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών, η βαθμολογία του δείκτη πληρότητας της κυτταρομείωσης και η αρχική τοποθεσία εύρεσης της κακοήθειας ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την συνολική επιβίωση(OS) ($p = 0,04$ και $0,02$, αντίστοιχα). Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι ο κακοήθης ασκίτης και η υψηλή βαθμολογία του δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης($PCI > 20$) αναδεικνύονται ως αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με την αδυναμία επίτευξης πλήρους κυτταρομείωσης συνεπώς και του χειρουργείου, με επακόλουθη μειωμένη συνολική επιβίωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΣΚΟΠΟΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η νεοπλασματική νόσος που αναπτύσσεται στο περιτόναιο νοείται ως τελικού σταδίου νόσος η οποία αντιπροσωπεύει ένα προχωρημένο εξελικτικό στάδιο διαφόρων πρωτοπαθών εστιών που αναπτύσσονται σε διάφορα ενδοκοιλιακά όργανα, όπως το έντερο, οι ωθήκες, η σκωληκοειδής απόφυση και το στομάχι. Επιπλέον υπάρχουν ιδιαίτερες περιπτώσεις ανάπτυξης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης όπως το ψευδομύζωμα του περιτοναίου και το μεσοθηλίωμα του περιτοναίου, που χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθής περιτοναϊκή κακοήθεια. Σε αυτό το μέρος της διπλωματικής εργασίας εξετάζεται η έκβαση που έχει η νόσος έπειτα από την θεραπευτική προσέγγιση που αποτελείται από χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας. Αυτή δύναται να εφαρμοστεί μέσω δύο μεθόδων , η πρώτη αφορά στη συνδυαστική μέθοδο κυτταρομειωτικού χειρουργείου και χορήγησης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS&HIPEC) και η δεύτερη στην υπό πίεση διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπευτικού υπό μορφή αερολύματος (PIPAC).

Έτσι πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την έκβαση που έχει η νόσος έπειτα είτε από την διενέργεια κυτταρομειωτικής επέμβασης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας είτε μετά από υπό πίεση διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπευτικού υπό μορφή αερολύματος.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Η συστηματική ανασκόπηση έγινε σύμφωνα με το πρωτόκολλο Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Για την ανεύρεση των σχετικών με την αναζήτηση μας άρθρων πραγματοποιήθηκαν δύο ξεχωριστές αναζητήσεις.

Αναφορικά με την πρώτη αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι όροι βάσει λεξιλογίου MeSH : "cytoreductive surgery" OR "CRS" AND "hyperthermic Intraperitoneal chemotherapy" OR "HIPEC" AND "peritoneal carcinomatosis". Χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον φίλτρα για τον περιορισμό σε εργασίες που αφορούσαν ανθρώπους με ηλικία άνω των 18 ετών, η γλώσσα δημοσίευσης τους ήταν η Αγγλική

και είχαν δημοσιευθεί την τελευταία πενταετία. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων Medline, Scopus και Cochrane. Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατέληξε σε ογδονταεννιά άρθρα που πληρούσαν τα καθορισμένα κριτήρια. Μετά από την ενδελεχή εκκαθάριση των άρθρων που δεν αφορούσαν σε έκβαση της νόσου και δεν ήταν απολύτως σχετικά με το θέμα, την αφαίρεση των διπλοαναφορών, των άρθρων με δείγμα μικρότερο των 10 ασθενών και των άρθρων με μη επαρκή δεδομένα ή μη ορθό σχεδιασμό καταλήξαμε σε τριανταένα άρθρα.

Όσον αφορά την δεύτερη αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι όροι βάσει λεξιλογίου MeSH: "pressurized intraperitoneal chemotherapy" OR "ripac" AND "peritoneal carcinomatosis". Επιπλέον χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον φίλτρα για τον περιορισμό σε εργασίες που αφορούσαν ανθρώπους με ηλικία άνω των 18 ετών, η γλώσσα δημοσίευσης τους ήταν η Αγγλική και είχαν δημοσιευθεί την τελευταία πενταετία. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων Medline, Scopus και Cochrane. Μέσα από την αναζήτηση αυτή καταλήξαμε σε τριάντα άρθρα που ανταποκρίνονταν στα κριτήρια. Έπειτα από εκκαθάριση των άρθρων που δεν αφορούσαν σε έκβαση της νόσου και δεν ήταν απολύτως σχετικά με το θέμα, την αφαίρεση των διπλοαναφορών, των άρθρων με δείγμα μικρότερο των 10 ασθενών και των άρθρων με μη επαρκή δεδομένα ή μη ορθό σχεδιασμό καταλήξαμε σε έξι άρθρα.

Η παρουσίαση των άρθρων και η ανασκόπηση τους πραγματοποιείται ξεχωριστά για την κάθε πιθανή πρωτοπαθή εστία διασποράς νεοπλασματικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

7.1 ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΕΩΣ

Ο γαστρικός καρκίνος, πάρα την μείωση που παρατηρείται στην επίπτωση του τα τελευταία χρόνια, εξακολουθεί να αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στον ανεπτυγμένο κόσμο προκαλώντας κατά προσέγγιση το 10% των θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο, αποτελώντας, ωστόσο, μόλις την πέμπτη πιο συχνή αιτία εμφάνισης καρκίνου (Jemal A et al, 2011). Ακόμη και σε καταστάσεις προχωρημένης νόσου, οι οποίες όμως δεν έχουν δώσει μεταστάσεις, η πρόγνωση δεν

είναι καθόλου καλή και τα ποσοστά θνησιμότητας είναι υψηλά(Ikeguchi M et al, 1994). Κατά προσέγγιση το ένα τρίτο των ασθενών κατά την στιγμή της διάγνωσης έχουν ήδη αναπτύξει περιτοναϊκή διασπορά και οι μισοί εξ αυτών θα κάνουν υποτροπή στο περιτόναιο μετά από θεραπευτική χειρουργική επέμβαση εκτομής(Kuramoto M et al. 2009). Επομένως αντιλαμβανόμαστε πως η καρκινωμάτωση του περιτοναίου αποτελεί την πιο συχνή εντόπιση διασποράς του γαστρικού καρκίνου. Μέχρι πρόσφατα, η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση θεωρούταν ως το τελικό στάδιο της νόσου, με σημαντικά αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής ως αποτέλεσμα της συλλογής ασκητικού υγρού, της προοδευτικής εντερικής απόφραξης και του έντονου κοιλιακού πόνου, το οποίο δεν επιδέχεται κάποια θεραπεία παρά μόνο παρηγορητική. Η παρουσία μακροσκοπικής νόσου, ή ακόμη και μικροσκοπικής στο περιτόναιο, ταξινομούνται ως στάδιο IV (μεταστατική νόσος) με ιδιαίτερα κακή πρόγνωση και μέση συνολική επιβίωση (OS) περίπου 6 μήνες, βελτιωμένα τα τελευταία χρόνια στους 12 μήνες λόγω της σύγχρονης συστηματικής χημειοθεραπείας(Thomassen I et al, 2014). Επί του παρόντος, η συνήθης θεραπεία για τέτοιου είδους περιπτώσεις αφορά στην χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας και χειρουργική επέμβαση, η οποία όμως πραγματοποιείται μόνο για ανακούφιση των συμπτωμάτων(Rihuet Caro C et al, 2018). Η κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση και η διεγχειρητική υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία θεωρούνται ως θεραπεία εκλογής σε αρκετές περιπτώσεις περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, όπως το ψευδομύζωμα του περιτοναίου(Sugarbaker PH., 2006), όμως η συνδυαστική αυτή μέθοδος εξακολουθεί να αξιολογείται για περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από γαστρικό αδενοκαρκίνωμα(Glehen O et al, 2010). Αρκετές μελέτες που εξετάζουν αυτή την πιθανή εξέλιξη παρουσιάζουν υποσχόμενα αποτελέσματα(Yang XJ et al, 2011), αλλά ακόμη η θεραπευτική αυτή επιλογή δεν έχει γίνει ακόμη αποδεκτή ως προτεινόμενη θεραπεία.

Στην περιγραφή που ακολουθεί θα αναφερθούμε σε μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με την χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση της προσβολής του περιτοναίου από καρκίνο προερχόμενο από κακοήθεια του στομάχου.

Οι **C. S. Chia et al, το 2016** σε μια αναδρομική μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενη από γαστρικό καρκίνο, οι οποίοι θα υποβαλλόταν σε συνδυαστικό χειρουργείο κυτταρομείωσης και

διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας με σκοπό την εξάλειψη της νόσου. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθούν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα που σχετίζονται με τη συνδυαστική αυτή μέθοδο (CRS-HIPEC) και να προσδιορίσει προγνωστικούς παράγοντες για θεραπεία, εάν είναι δυνατόν. Το δείγμα αποτελούνταν από 81 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο CRS-HIPEC από το 1989-2009, σε κάποιο από τα πέντε νοσοκομεία στην Γαλλία των οποίων τα δεδομένα αναλύονται, με ελάχιστη παρακολούθηση τα πέντε έτη. Η ίαση ορίστηκε ως κατάσταση ελεύθερη νόσου για περισσότερο από πέντε έτη από την τελευταία θεραπεία. Τα αποτελέσματα ανέφεραν ότι οι 81 ασθενείς εμφάνιζαν διάμεσο δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI) 6 και στους 59 εξ αυτών έγινε πλήρης κυτταρομείωση με δείκτη επάρκειας πληρότητας κυτταρομείωσης (CCS) CC-0.ΗΜιτομυκίνη-C ήταν το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο κατά την διενέργεια της HIPEC (88 %). Η 5-ετής συνολική επιβίωση(OS) ήταν στο 18 %, με εννιά ασθενείς να είναι ακόμη ελεύθεροι νόσου στα 5 χρόνια, με ποσοστό ίασης 11 %. Όλοι οι θεραπευμένοι ασθενείς είχαν (PCI) σκορ χαμηλότερο από 7 και (CCS) σκορ 0. Οι σχετιζόμενοι παράγοντες με βελτιωμένη συνολική επιβίωση σε πολυπαραγοντική ανάλυση ήταν η ταυτόχρονη εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας($p = 0.02$), το χαμηλότερο (PCI) σκορ ($p = 0.12$), και η πληρότητα της κυτταρομείωσης($p = 0.09$). Συμπερασματικά διαπιστώνεται πως το ποσοστό ίασης που αναφέρεται και είναι στο 11 % για ασθενείς με νόσο που χαρακτηρίζεται ως τελικού σταδίου τονίζει ότι η θεραπευτική προσέγγιση που συνδυάζει κυτταρομείωση και διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία θα πρέπει να αποτελεί επιλογή ίασης σε ασθενείς με μικρή διασπορά της νόσου στην περιτοναϊκή κοιλότητα και που υφίστανται πλήρη κυτταρομείωση.

Οι **T. Boerner et al, το 2016** στην αναδρομική τους μελέτη σύγκριναν δεδομένα ασθενών με γαστρικό καρκίνο. Στην πρώτη ομάδα(A) ήταν 38 ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, γαστρικής προελεύσεως, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε γαστρεκτομή και συνδυαστικό χειρουργείο κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας. Στην δεύτερη ομάδα(B) 27 ασθενείς με καρκίνο του περιτοναίου, προερχόμενο από γαστρικό καρκίνο, οι οποίοι έλαβαν ως θεραπεία γαστρεκτομή και συστηματική χημειοθεραπεία. Στην τρίτη ομάδα(Γ) συμπεριελήφθησαν ασθενείς με γαστρικό καρκίνο χωρίς ενδείξεις περιτοναϊκών εμφυτεύσεων οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με γαστρεκτομή και συστηματική

χημειοθεραπεία αναλόγως του σταδίου του καρκίνου που εμφάνιζαν. Σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει εάν σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών θα πρέπει εναλλακτικά να προσφέρεται ως μέθοδο θεραπείας το συνδυαστικό μοντέλο(CRS-HIPEC). Το δείγμα αποτέλεσαν 103 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν σε δυο θεραπευτικά κέντρα κατά το διάστημα 2006-2013. Τα αποτελέσματα ανέφεραν ότι ο χρόνος διάμεσης επιβίωσης έπειτα από γαστρεκτομή ήταν παρόμοιος ανάμεσα σε ασθενείς που υπεβλήθησαν και σε CRS-HIPEC(A ομάδα) και σε ασθενείς που χειρουργούταν για γαστρικό καρκίνο δίχως περιτοναϊκή νόσο(Γ ομάδα) [18.1 μήνες, (CI) 10.1– 26.0 έναντι 21.8 μήνες, CI 8.0–35.5], με συγκρίσιμη 5-ετή επιβίωση(11.9 έναντι 12.1 %). Ο χρόνος διάμεσης επιβίωσης από την στιγμή της πρώτης διάγνωσης για ασθενείς με καρκίνο του περιτοναίου από γαστρικό καρκίνο ήταν 17.2 μήνες (CI10.1–24.2 μήνες) σε εκείνους που έλαβαν εκτός από γαστρεκτομή και CRS-HIPEC(A ομάδα) συγκρινόμενο με 11.0 μήνες (CI 7.4– 14.6 μήνες) για εκείνους που έλαβαν μόνο γαστρεκτομή και συστηματική χημειοθεραπεία(B ομάδα), οδηγώντας έτσι σε διπλάσια διετή επιβίωση των ασθενών της ομάδας A (35.8 έναντι 16.9 % αντίστοιχα). Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η συνδυαστική προσέγγιση με γαστρεκτομή, CRS και HIPEC σχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση για ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση προχωρημένου καρκίνου του στομάχου εν συγκρίσει με τη γαστρεκτομή και τη χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας. Φαίνεται επίσης ότι ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις που αντιμετωπίζονται με CRS-HIPEC έχουν συγκρίσιμη επιβίωση με ασθενείς που δεν εμφανίζουν νόσο του περιτοναίου .

Οι **Cristina Rihuete Caro et al, το 2018** στην προοπτική μελέτη κοόρτης στην οποία πραγματοποίησαν κατά το διάστημα 2006-2016 ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενης από καρκίνο του στομάχου, στους οποίους ως θεραπευτική προσέγγιση είχε επιλεγεί η κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση συνδυαστικά με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσουν την επιβίωση, την νοσηρότητα, την θνησιμότητα και τους προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης των ασθενών αυτών. Το δείγμα αποτελούταν από 35 άτομα και η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 54 μήνες. Σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές (>βαθμού IIIa) συνέβησαν στο 25.7% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένου και 2 θανάτων (θνησιμότητα 5.7%). Η διάμεση συνολική επιβίωση(OS) ήταν 16 μήνες και τα ποσοστά της 1-, 3- και 5-ετής συνολικής επιβίωσης(OS) ήταν 70.8%, 21.3% και

21.3% %, αντίστοιχα. Η διάμεση συνολική επιβίωση(OS) για τους ασθενείς με δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI) 6 ήταν 19 μήνες, εν αντιθέσει των 12 μηνών για τους 19 ασθενείς με (PCI) >6. Η περινευρική διήθηση ήταν ο μόνος παράγοντας που εμφάνισε αρνητική πρόγνωση στην επιβίωση σε πολυπαραγοντική ανάλυση. Αντιλαμβανόμαστε λοιπόν ότι παρόλο που η γαστρικής προελεύσεως περιτοναϊκή καρκινωμάτωση έχει πτωχή πρόγνωση, η επιβίωση μπορεί να επιμηκυνθεί σε συγκεκριμένους ασθενείς με την χρήση CRS-HIPEC. Οι ασθενείς με δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) λιγότερο από 6 εμφάνισαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Οι **Israel Manzanedo et al, το 2019** συνέταξαν μια αναδρομική μελέτη με δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενης από καρκίνο του στομάχου, που υποβλήθηκαν σε συνδυαστική κυτταρομειωτική επέμβαση και διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσουν τα αποτελέσματα στην νοσηρότητα και την επιβίωση από την χρήση του χειρουργείου CRS-HIPEC στους ασθενείς αυτούς. Το δείγμα αποτελούταν από 88 ασθενείς από επτά εξειδικευμένα κέντρα στην Ισπανία που αντιμετώπιστηκαν με CRS- HIPEC το διάστημα 2006-2017, με διάμεση ηλικία τα 53 έτη ενώ το 53% ήταν γυναίκες. Ο διάμεσος δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) ήταν 6 και πλήρης κυτταρομείωση επετεύχθη σε 80 ασθενείς (90.9%). Η διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία πραγματοποιήθηκε τελικά σε 85 ασθενείς με 4 διαφορετικά σχήματα(1)Σισπλατίνη, Δοξορουμπικίνη, (2) Μιτομυκίνη-C , Σισπλατίνη, (3) Μιτομυκίνη-C (4) Οξαλιπλατίνη. Είκοσι επτά περιπτώσεις (31%) εμφάνισαν σοβαρή νοσηρότητα (βαθμού III-IV) και τρεις ασθενείς απεβίωσαν κατά την μετεγχειρητική περίοδο (3.4%). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν οι 32 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 21,2 μήνες, με το ποσοστό της 1-ετούς (OS) να είναι 79,9% και της 3-ετούς 30.9%. Η διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) ήταν 11,6 μήνες, και το ποσοστό της 1-ετούς(DFS) 46.1% και της 3-ετούς(DFS) 21.7%. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση η έκταση της περιτοναϊκής κακοήθειας (PCI \geq 7) αναγνωρίστηκε ως ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας που επηρέαζε την συνολική επιβίωση OS ([HR] 2.37, 95% [CI] 1.26-4.46, p = 0.007). Συμπερασματικά το συνδυαστικό μοντέλο CRS- HIPEC για καρκίνο του περιτοναίου, που προέρχεται από καρκίνο του

στομάχου, μπορεί να ωφελήσει συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν κακοήθεια με (PCI < 7).

Οι **Giorgi Nadiradze et al**, το 2016 σε μια αναδρομική μελέτη ανέλυσαν δεδομένα που άντλησαν από μια προοπτικά συλλεγμένη βάση δεδομένων που είχε να κάνει με ασθενείς που εμφάνιζαν περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, γαστρικής προελεύσεως, και αντιμετωπίστηκαν με υπό πίεση διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπευτικού υπό μορφή αερολύματος (PIPAC). Το δείγμα αποτελούταν από 24 ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκαν εξήντα διαδικασίες (PIPAC) και το διάστημα συλλογής των δεδομένων ήταν 2011-2013. Το 67% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε προηγούμενο χειρουργείο και το 79% είχε λάβει συστηματική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Ο μέσος δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) ήταν 16 ± 10 και οι 18/24 ασθενείς είχαν γαστρικό καρκίνο μορφολογίας εν είδη σφραγιστήρος δακτυλίου. Σισπλατίνη 7.5 mg/m^2 και δοξορουμπικίνη 1.5 mg/m^2 δόθηκαν για τριάντα λεπτά σε θερμοκρασία 37°C και πίεση 12 mmHg σε διαστήματα έξι εβδομάδων. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 248 ημέρες (εύρος 105-748) και ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν οι 15.4 μήνες. Δεκαεπτά ασθενείς έλαβαν επαναληπτική PIPAC και η αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου παρατηρήθηκε σε 12 ($12/24=50\%$): όχι ζωτικής σημασίας καρκινικά κύτταρα σε 6, μείζων παθολογική ανταπόκριση σε 6 και μικρή ανταπόκριση σε 3. Μετεγχειρητικές ανεπιθύμητες ενέργειες (CTCAE) > 2 παρατηρήθηκαν σε εννιά ασθενείς (9/24, 37.5%). Δύο ασθενείς απεβίωσαν στο νοσοκομείο λόγω εξάπλωσης της νόσου. Αυτό που προκύπτει είναι ότι η υπό πίεση διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπευτικού υπό μορφή αερολύματος (PIPAC) με χαμηλή δόση σισπλατίνης και δοξορουμπικίνης ήταν ασφαλής και προκάλεσε αντικειμενική ύφεση της νόσου σε επιλεγμένους ασθενείς με περιτοναϊκή κακοήθεια από επαναλαμβανόμενο γαστρικό καρκίνο ανθεκτικό στην πλατίνα.

7.2 ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΕΩΣ

Στο παρόν τμήμα της εργασίας θα αναφερθούμε σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για την χρήση της διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, προερχόμενης από καρκίνο τμήματος του εντέρου.

Ένας από αυτού του τύπου καρκίνους είναι ο ορθοκολικός καρκίνος, ο οποίος αποτελεί την τρίτη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες (Torre LA et al, 2012). Παρά τις πρόσφατες προόδους αναφορικά με την διάγνωση κατά την κολονοσκόπηση (Wolf AMD et al, 2018) και τις βελτιωμένες χειρουργικές και θεραπευτικές μεθόδους (Punct CJ et al, 2017) το 20% διαγιγνώσκεται με σύγχρονη μετάσταση και περίπου το 50% των ασθενών χωρίς μετάσταση κατά την αρχική διάγνωση θα αναπτύξει απομακρυσμένες μεταστάσεις εντός τριών ετών (Mekenkamp LJ et al, 2010). Το περιτόναιο αποτελεί το δεύτερο πιο συχνό σημείο μετάστασης στον ορθοκολικό καρκίνο, με επίπτωση 25-35% (Elferink MA et al, 2015) και το σημείο μετάστασης με την πιο πτωχή πρόγνωση (Goere D et al, 2018). Έχει φανεί ότι οι ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από ορθοκολικό καρκίνο που υποβάλλονται σε συστηματική χημειοθεραπεία παρουσιάζουν διάμεση επιβίωση 22 μηνών (Goere D et al, 2018), ενώ η χρήση κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης μαζί με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς κατορθώνει να επιτύχει διάμεση επιβίωση που φτάνει τους 60 μήνες (Kuijpers AM et al, 2015, Esquivel J et al, 2014).

Επιπλέον ακόμη ένας εντερικού τύπου καρκίνος είναι αυτός της πρωτοπαθούς νεοπλασίας του λεπτού εντέρου, ο οποίος είναι εξαιρετικά σπάνιος με επίπτωση 22,7 περιπτώσεων τα οχτώ έτη (Bilimoria KY et al, 2009). Το αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου είναι ένας συνήθης υπότυπος, με 5-ετές ποσοστό επιβίωσης 15-32% και διάμεση συνολική επιβίωση εύρους 12-20 μηνών (Sun Y et al, 2013). Παραμένει δύσκολο να ανιχνευτεί το αδενοκαρκίνωμα του λεπτού εντέρου σε αρχικά στάδια, με το 58-74% των ασθενών να βρίσκονται ήδη σε στάδιο III/IV κατά την αρχική διάγνωση (Sun Y et al, 2013), με την περιτοναϊκή μετάσταση να αποτελεί ένα συχνό μοτίβο υποτροπής και μετάστασης.

Οι **Melissa Ching Teo et al, το 2015** στην προοπτική μονοκεντρική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, από ορθοκολικό καρκίνο οι οποίοι υπεβλήθησαν σε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία (CRS-HIPEC), κατά το διάστημα 2001-2012. Σκοπός της μελέτης ήταν να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα από την χρήση CRS-HIPEC σε αυτούς τους ασθενείς. Το δείγμα αποτελούταν από 35 ασθενείς. 33(94%) ασθενείς έλαβαν πλήρη κυτταρομείωση (CC-0/1) και 14 ασθενείς παρουσίασαν μετεγχειρητικές

επιπλοκές ενώ δεν αναφέρθηκε θνησιμότητα 30-ημερών. Το διάμεσο διάστημα επιβίωσης ελεύθερο νόσου (DFS) ήταν 9.4μήνες(95% CI 5.5-18.7μήνες) και το ποσοστό 1-ετούς, 3-ετούς και 5-ετούς διαστήματος επιβίωσης ελεύθερο νόσου (DFS) ήταν 43.8%, 22.3%, και 22.3%,αντίστοιχα. Η διάμεση συνολική επιβίωση(OS) υπολογίστηκε στους 27.1 μήνες(95% CI15.3-39.1) και η 1-ετής,3-ετής και 5-ετής συνολική επιβίωση(OS) ήταν 83.7%, 38.2%, και 19.1%, αντίστοιχα.

Οι **C.Demtroder et al, το 2015** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενη από ορθοκολικό καρκίνο, οι οποίοι έλαβαν υπό πίεση διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία υπό μορφή αερολύματος(PIPAC), κατά το διάστημα 2012-2014. Σκοπός της μελέτης ήταν να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα από την χρήση της μεθόδου PIPAC σε αυτούς τους ασθενείς. Το δείγμα αποτελούταν από 17 ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε χειρουργείο και 16 από αυτούς είχαν λάβει και σχήμα συστηματικής χημειοθεραπείας. Ο μέσος δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI) ήταν 16 ± 10 . Διενεργήθηκαν 48 διαδικασίες PIPAC με οξαλιπλατίνα (92 mg/m^2) ανά διαστήματα των 6 εβδομάδων σε θερμοκρασία 37°C και πίεση 12 mmHg για 30 λεπτά, χωρίς διεγχειρητικές επιπλοκές. Ο μέσος αριθμός PIPAC ανά ασθενή ήταν 2.8(ελάχιστο 1, μέγιστο 6). Μετεγχειρητικές ανεπιθύμητες ενέργειες(CTCAE επιπέδου 3) παρατηρήθηκαν σε 4(23%) ασθενείς, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες(CTCAE) επιπέδου 4 και κανείς δεν απεβίωσε ενδονοσοκομειακά. Αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου(OTR) παρατηρήθηκε σε 12/17 ασθενείς(71%), με πλήρη ανταπόκριση να παρατηρείται σε 7 ασθενείς. Η μέση διάρκεια συνολικής επιβίωσης(OS) μετά από την πρώτη PIPAC ήταν 15.7 μήνες. Επομένως γίνεται αντιληπτό ότι οι επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις υπό πίεση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας υπό μορφή αερολύματος(PIPAC) μπορεί να μειώσει την εξέλιξη του όγκου με χαμηλά επίπεδα τοξικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι **Yang Liu et al, το 2016** στην προοπτική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενη από κακοήθεια του λεπτού εντέρου, και στους οποίους ως θεραπευτική προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC), κατά το διάστημα 2006-2014. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσει και να παρουσιάσει τα αποτελέσματα

από την χρήση CRS-HIPEC όσον αφορά την επιβίωση, νοσηρότητα και θνησιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς. Το δείγμα αποτελούταν από 31 ασθενείς, εκ των οποίων οι 25 είχαν αδενοκαρκίνωμα λεπτού εντέρου(SBA), και 6 δεν είχαν, και σε 21 από αυτούς πραγματοποιήθηκε πλήρης κυτταρομείωση και χορηγήθηκε εντέλει HIPEC. Δεν εμφανίστηκε θνησιμότητα σχετιζόμενη με την θεραπεία και 8(25.8%) ασθενείς είχαν επιπλοκές επιπέδου 3/4. Το διάμεσο διάστημα συνολικής επιβίωσης(OS) των 31 ασθενών ήταν 36 μήνες(εύρος 5-95 μήνες) και η διάμεση επιβίωση μετά την διάγνωση ήταν 51μήνες(εύρος 18-101 μήνες). Για τους 25 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα λεπτού εντέρου, η διάμεση επιβίωση έπειτα από CRS-HIPEC ήταν 36 μήνες(εύρος 6-95 μήνες), και η διάμεση επιβίωση μετά την διάγνωση ήταν 50μήνες(εύρος 18-101 μήνες). Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) <15 ($p = 0.009$) και η HIPEC($p>0.001$) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες καλύτερης επιβίωσης σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα λεπτού εντέρου και περιτοναϊκές εμφυτεύσεις. Άρα αντιλαμβανόμαστε ότι αποτελεί μια μέθοδο που μπορεί να εφαρμοστεί σε αυτούς τους ασθενείς μετά από καλή επιλογή.

Οι **Geert A Simkens et al, το 2016** στην προοπτική τους μελέτη που πραγματοποίησαν, έλαβαν δεδομένα συλλεγμένα κατά το διάστημα 2005-2014 και αφορούσαν σε ασθενείς που έλαβαν κυτταρομειωτικό χειρουργείο σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC) για περιτοναϊκή νόσο που είχαν αναπτύξει, είτε λόγω καρκίνου στο κόλον είτε στο ορθό. Σκοπός της μελέτης ήταν η παρουσίαση των αποτελεσμάτων του χειρουργείου CRS-HIPEC σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση προερχόμενης από καρκίνο του κόλου έναντι αυτών από καρκίνο του ορθού. Το δείγμα αποτελούταν από 87 ασθενείς, εκ των οποίων 29 με καρκίνο του ορθού συγκρίθηκαν με αναλογία 2:1 με 58 ασθενείς με καρκίνο στο κόλον και στους οποίους είχε επιτευχθεί πλήρης κυτταρομείωση. Η νοσηρότητα ήταν 27.6% και 34.5%($P = 0.516$). για τον καρκίνο του ορθού και του κόλου, αντίστοιχα. Η διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου ήταν 13.5 μήνες στην ομάδα με τον ορθικό καρκίνο και 13.6 μήνες σε αυτή με το καρκίνο στο κόλον($P = 0.621$). Τα ποσοστά της 2-ετούς και 5-ετούς συνολικής επιβίωσης(OS) ήταν 54%/32% και 61%/24% για ασθενείς με καρκίνο στο ορθό και στο κόλον, αντίστοιχα ($P = -0.987$). Επομένως η συνδυαστική θεραπευτική προσέγγιση με κυτταρομειωτικό χειρουργείο και διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη

χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC) σε επιλεγμένους ασθενείς με καρκίνο του ορθού είναι μια εφικτή λύση, από την στιγμή που επιτυγχάνεται πλήρης κυτταρομείωση, παρέχοντας παρόμοια αποτελέσματα με εκείνα των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο στο κόλον και δεν θα πρέπει να θεωρείται αντένδειξη.

Οι **G. Lorimier et al, το 2017** πραγματοποίησαν μια αναδρομική συγκριτική μελέτη με δεδομένα ασθενών οι οποίοι παρουσίαζαν περιτοναϊκή νόσο, από ορθοκολικό καρκίνο, και προσεγγίστηκαν θεραπευτικά με κυτταρομειωτικό χειρουργείο σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία (CRS-HIPEC), κατά το διάστημα 1999-2011. Σκοπός της μελέτης ήταν να περιγραφούν τα αποτελέσματα και να γίνει σύγκριση των ποσοστών της συνολικής επιβίωσης (OS) και της επιβίωσης ελεύθερη νόσου (DFS) ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και ταυτόχρονη μετάσταση στο ήπαρ έναντι ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση μόνο, που υποβάλλονται σε CRS-HIPEC. Το δείγμα περιλάμβανε 58 ασθενείς χωρισμένους σε δύο ομάδες. Η πρώτη αποτελούταν από 22 ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από ορθοκολικό καρκίνο με ταυτόχρονη μετάσταση στο ήπαρ και συγκρίθηκε με την δεύτερη ομάδα η οποία είχε 36 ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από ορθοκολικό καρκίνο, μόνο. Δεν ανευρέθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Το διάμεσο διάστημα συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν 36 μήνες(εύρος 20-113) για την ομάδα με την μετάσταση στο ήπαρ και 25 μήνες(14-82) για την ομάδα που εμφάνιζε μόνο περιτοναϊκή νόσο ($p > 0.05$) με τα ποσοστά 5-ετούς συνολικής επιβίωσης (OS) να είναι αντίστοιχα 38% και 40%($p > 0.05$). Η διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) ήταν 9μήνες(εύρος9-20) και 11.8 μήνες(εύρος6.5-23) αντίστοιχα ($p = 0.04$). Η νοσηρότητα επιπέδου III και IV και η βαθμολογία της επάρκειας της κυτταρομείωσης ($CC > 0$) ($p < 0.05$) αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες πτωχής συνολικής επιβίωσης (OS). Η εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων και η βαθμολογία της επάρκειας της κυτταρομείωσης ($CC > 0$) επηρέαζαν αρνητικά την ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS). Αναδεικνύεται ότι η ταυτόχρονη πλήρης κυτταρομείωση σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με περιτοναϊκή νόσο λόγω ορθοκολικού καρκίνου και ταυτόχρονες μεταστάσεις στο ήπαρ είναι μια εφικτή θεραπευτική προσέγγιση με τα ποσοστά βελτίωσης της

συνολικής επιβίωσης να είναι παρόμοια με αυτά των ασθενών με περιτοναϊκή νόσο χωρίς την παρουσία μεταστάσεων.

Οι **Nikhil Gupta et al, το 2017** συνέταξαν την προοπτική τους μελέτη με δεδομένα των οποίων η συλλογή πραγματοποιήθηκε το διάστημα 2012-2015 και αναφερόταν σε Ινδούς ασθενείς περιτοναϊκή νόσο, από ορθοκολικό καρκίνο ή καρκίνο της σκωληκοειδούς απόφυσης, και προσεγγίστηκαν θεραπευτικά με κυτταρομειωτικό χειρουργείο σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC). Σκοπός της μελέτης ήταν να παρουσιάσει τα αποτελέσματα, κυρίως νοσηρότητας και θνησιμότητας, του χειρουργείου CRS-HIPEC σε αυτούς τους ασθενείς. Το δείγμα αποτελούταν από 33 ασθενείς προγραμματισμένους για χειρουργείο CRS-HIPEC, εκ των οποίων οι 18 ήταν άντρες και οι 15 γυναίκες με μέση ηλικία τα 48.2 έτη(εύρος 21-75). Από αυτούς οι 14 εμφάνιζαν περιτοναϊκή καρκινωμάτωση λόγω καρκίνου στην σκωληκοειδή απόφυση και οι 19 λόγω ορθοκολικού καρκίνου. Το κυτταρομειωτικό χειρουργείο εφαρμόστη 29 φορές σε 27 ασθενείς και εγκαταλείφθηκε σε 6. Η συνολική νοσηρότητα ήταν 55.17% με την αιματολογική τοξικότητα να εμφανίζεται πιο συχνά (46.1%) και την θνησιμότητα να είναι στο 3.4%. Η 4-ετής επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε CRS-HIPEC ήταν 58.39% και για εκείνους που έλαβαν μόνο κυτταρομείωση ήταν 33.33%($p=0.302$). Τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα που εμφανίζονταν στην σκωληκοειδή απόφυση είχαν καλύτερη συνολική επιβίωση(OS) εν συγκρίσει με αυτούς με ορθοκολικό(63.64% έναντι 50.68% 4-ετής επιβίωση). Συνεπώς η κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC) μπορεί να εφαρμοστεί σε αυτούς τους ασθενείς με αποδεκτή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Οι **Eun Jung Park et al, το 2017** πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη για Κορεάτες ασθενείς οι οποίοι προσεγγίστηκαν θεραπευτικά με κυτταρομειωτικό χειρουργείο σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC) για περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενη από ορθοκολικό καρκίνο ή καρκίνο της σκωληκοειδούς απόφυσης, κατά το διάστημα 2014-2016. Σκοπός της μελέτης ήταν να γίνει παρουσίαση των αποτελεσμάτων του χειρουργείου CRS-HIPEC σε αυτούς τους ασθενείς. Το δείγμα αποτελούταν από 66 ασθενείς με μέσο δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) 15.3 ± 10.5 , με το 33.3% των ασθενών να εμφανίζει $PCI < 10$, το 36.4% $PCI 10-19$ και το 30.3%

PCI \geq 20. Αναφορικά με τον δείκτη επάρκειας κυτταρομείωσης (CC), στο 59.1% επετεύχθη πλήρης κυτταρομείωση με CC-0, το 18.2% έλαβε CC-1 και το 22.7% CC-2. Η μέση διάρκεια του χειρουργείου ήταν 9.4 ώρες και η μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο 20.2 ημέρες. Το συνολικό ποσοστό των βραχυπρόθεσμων επιπλοκών ήταν 74.2% και των μακροπρόθεσμων ήταν 10.6%, που ήταν βαθμού III-V κατά Clavien-Dindo. Αποκομίστηκε λοιπόν το συμπέρασμα ότι το κυτταρομειωτικό χειρουργείο σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC) είναι εφικτό και ασφαλές για την θεραπεία καρκίνου της σκωληκοειδούς απόφυσης ή ορθοκολικού σταδίου IV με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση.

Οι **Nicolaos Pallas et al, το 2017** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα μιας δεκαετίας(2006-2016) σχετικά με την χρήση κυτταρομειωτικού χειρουργείου σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC) για περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενη από ορθοκολικό καρκίνο ή καρκίνο της σκωληκοειδούς απόφυσης. Σκοπός της μελέτης ήταν να παρουσιάσει τα αποτελέσματα της 10-ετούς εμπειρίας πάνω στη μέθοδο CRS-HIPEC σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση. Το δείγμα αποτελούταν από 100 ασθενείς. Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα ήταν 2% και 43%, αντίστοιχα. Πλήρης κυτταρομείωση(CC-0) ήταν εφικτή σε ποσοστό 51% των ασθενών. Η διάμεση και 10-ετής συνολική επιβίωση(OS) ήταν 13 μήνες και 23%, αντίστοιχα. Η πληρότητα της κυτταρομείωσης, η κατάσταση λειτουργικότητας και η κατάσταση των λεμφαδένων αναγνωρίστηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες της επιβίωσης. Το ποσοστό υποτροπής ήταν 55%. Η πληρότητα της κυτταρομείωσης, η κατάσταση των λεμφαδένων και η χρήση μετεγχειρητικής συστηματικής χημειοθεραπείας ήταν προγνωστικές μεταβλητές της υποτροπής της νόσου. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι, σχεδόν οι μισοί εκ των ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενη από ορθοκολικό καρκίνο ή καρκίνο της σκωληκοειδούς απόφυσης μπορούν να λάβουν πλήρη κυτταρομείωση και οι μισοί εξ αυτών να έχουν μακροπρόθεσμη επιβίωση.

Οι **M. Tonello et al, το 2018** σε μια αναδρομική μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών στους οποίους κατά το διάστημα 2004-2015 έγινε χρήση κυτταρομειωτικού χειρουργείου σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC) για περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενη από

ορθοκολικό καρκίνο. Σκοπός της μελέτης ήταν να τονίσει την διαφορετική βιολογική συμπεριφορά και επιβίωση ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, ανάλογα με το αν προέρχεται από το ορθό ή το κόλον, και των αποτελεσμάτων της χρήσης CRS-HIPEC σε αυτούς τους ασθενείς. Το δείγμα αποτελούταν από 36 ασθενείς, εκ των οποίων οι 31 είχαν ως πρωτοπαθή εστία το κόλον και 5 το ορθό. Η διάμεση συνολική επιβίωση(OS) ήταν στατιστικά σημαντική υψηλότερη σε αυτούς με καρκίνο του κόλου έναντι αυτών του ορθού(47.83 έναντι 22.0 μηνών, $p < 0.008$). Τα ποσοστά της 3-ετούς και 5-ετούς επιβίωσης ήταν 74% και 50 % για τους ασθενείς με καρκίνο του ορθού έναντι 20% και 0% σε αυτούς του ορθού. Συνεπώς αυτό που προκύπτει είναι ότι η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο του ορθού παρουσιάζει πιο επιθετική συμπεριφορά έναντι αυτής του κόλου και οι ασθενείς που την παρουσιάζουν έχουν πιο πτωχή πρόγνωση. Επομένως θα πρέπει να πραγματοποιείται αυστηρή επιλογή των ασθενών με ορθικό καρκίνο και περιτοναϊκή καρκινωμάτωση οι οποίοι θα λάβουν κυτταρομειωτικό χειρουργείο σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC) και οι συγγραφείς κατά την συγγραφή των μελετών τους θα πρέπει να διαχωρίζουν τις περιπτώσεις περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης από καρκίνο του κόλου από εκείνο του ορθού.

Οι **Pompiliu Piso et al, το 2018** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με μεμονωμένες περιτοναϊκές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο που προσεγγίστηκαν θεραπευτικά με την χρήση κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC), κατά το διάστημα 2004-2014. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί το όφελος της χρήσης CRS-HIPEC εν συγκρίσει με τις άλλες θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με μεμονωμένες περιτοναϊκές μεταστάσεις στο θέμα της επιβίωσης. Η διάμεση διάρκεια συνολικής επιβίωσης(OS) για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με CRS-HIPEC ήταν 41.6 μήνες, έναντι 24 μηνών για εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργείο και συστηματική χημειοθεραπεία ($p = 0.015$), 14.1 μηνών για αυτούς που έλαβαν μόνο συστηματική χημειοθεραπεία ($p < 0.001$), 11.4 μηνών για εκείνους που υπεβλήθησαν μόνο σε χειρουργείο($p < 0.001$), και 7.9 μηνών εκείνων που έλαβαν την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα($p < 0.001$). Το όφελος αυτό παρέμεινε ακόμη και μετά την προσαρμογή των παραγόντων κινδύνου για πολυπαραγοντική ανάλυση. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι η χρήση κυτταρομειωτικού χειρουργείου σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή

υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC) για μεμονωμένες περιτοναϊκές μεταστάσεις , προερχόμενες από ορθοκολικό καρκίνο, υπερτερεί έναντι των άλλων θεραπευτικών προσεγγίσεων και θα έπρεπε να αποτελεί την συνήθη επιλογή θεραπείας.

Οι **Vignesh Narasimhan et al,το 2019** σε αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή νόσο, από ορθοκολικό καρκίνο, και οι οποίοι προσεγγίστηκαν θεραπευτικά με κυτταρομειωτικό χειρουργείο σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC), κατά το διάστημα 2009-2017. Σκοπός της μελέτης ήταν να παρουσιάσει τα αποτελέσματα και την εξέλιξη της 8-ετούς εμπειρίας τους πάνω στο χειρουργείο CRS-HIPEC σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση. Το δείγμα αποτελούταν από 96 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε 101 κυτταρομειωτικά χειρουργεία. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 60 έτη με το 55.2% να είναι γυναίκες. Ο διάμεσος δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI) ήταν 9, με πλήρη κυτταρομείωση να επιτυγχάνεται σε 76(75.2%) ασθενείς. Επιπλοκές βαθμού III ή IV κατά Clavien-Dindo παρατηρήθηκαν σε 26 περιπτώσεις(25.7%) με 2(2%) περιεγχειρητικούς θανάτους. Η διάμεση συνολική επιβίωση(OS) για όλους ήταν 32 μήνες, με την 3-ετή συνολική επιβίωση(OS) να είναι στο 38%. Για τους ασθενείς που έλαβαν πλήρη κυτταρομείωση , η διάμεση συνολική επιβίωση(OS) ήταν 37 μήνες, με επιβίωση ελεύθερη υποτροπής 13 μηνών και 3-ετή συνολική επιβίωση(OS) 54%. Η πλήρης κυτταρομείωση και η μη βλενώδης ιστολογία ήταν σημαντικοί παράγοντες ανεξάρτητα σχετιζόμενοι με βελτιωμένη συνολική επιβίωση(OS). Επομένως προκύπτει ότι η χρήση κυτταρομειωτικού χειρουργείου σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC) για περιτοναϊκές μεταστάσεις , προερχόμενες από ορθοκολικό καρκίνο, είναι ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος με χαμηλή θνησιμότητα και όφελος στην συνολική επιβίωση.

Οι **Leonardo Solaini et al,το 2019** δημοσίευσαν μια αναδρομική μελέτη στην οποία γινόταν ανάλυση των δεδομένων ασθενών με περιτοναϊκή νόσο, από ορθοκολικό καρκίνο, οι οποίοι προσεγγίστηκαν θεραπευτικά με κυτταρομειωτικό χειρουργείο σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC), κατά το διάστημα 2005-2017. Σκοπός της μελέτης ήταν να παρουσιάσει τα αποτελέσματα του χειρουργείου CRS-HIPEC σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, με έμφαση στους παράγοντες επιβίωσης. Το δείγμα

αποτελούνταν από 38 ασθενείς οι οποίοι όλοι έλαβαν πλήρη κυτταρομείωση (CC-0). Ο διάμεσος χρόνος επέμβασης ήταν 645 λεπτά ([IQR] 565–710). Πέντε ασθενείς(13.1%) εμφάνισαν μετεγχειρητικές επιπλοκές βαθμού>2 κατά Clavien-Dindo. Η διάμεση συνολική επιβίωση(OS) ήταν 60 μήνες. Στην ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης Cox για την συνολική επιβίωση(OS) ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) > 6 ([HR] 4.48, IQR 1.68–11.9, P = 0.003) και η εμπλοκή των λεμφαδένων(N2) (HR 3.89, IQR 1.50–10.1, P = 0.005) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες. Η διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου(DFS) ήταν 16 μήνες. Μόνο η εμπλοκή των λεμφαδένων(N2) (HR 2.44, IQR 1.11–5.36, P = 0.027) ήταν σημαντικά αρνητικός παράγοντας για επιβίωση ελεύθερη νόσου(DFS) σε πολυπαραγοντική ανάλυση. Προκύπτει λοιπόν το συμπέρασμα ότι το συνδυαστικό μοντέλο κυτταρομειωτικού χειρουργείου σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία(CRS-HIPEC) σε ασθενείς με περιτοναϊκή νόσο μπορεί να βελτιώσει την συνολική επιβίωση, όμως εκείνοι με δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) > 6 και εμπλοκή των λεμφαδένων(N2) δεν θα ωφεληθούν από την διαδικασία.

Οι **Ines Gockel et al, το 2019** δημοσίευσαν την προοπτική τους μελέτη που αφορούσε σε χρήση υπό πίεσης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας υπό μορφή αερολύματος(PIPAC), σε ασθενείς με περιτοναϊκή νόσο, προερχόμενη από ορθοκολικό καρκίνο ή καρκίνο της σκωληκοειδούς απόφυσης ή κακοήθεια του λεπτού εντέρου, κατά το διάστημα 2015-2018. Σκοπός της μελέτης ήταν να παρουσιάσει τα αποτελέσματα από την χρήση PIPAC σε αυτούς τους ασθενείς. Το δείγμα αποτελούνταν από 13 ασθενείς, με διάμεση ηλικία τα 61 έτη(εύρος 49-77), οι οποίοι υπεβλήθησαν σε 26 διαδικασίες PIPAC με τον διάμεσο αριθμό διαδικασιών/ασθενή να είναι 2 (εύρος 1-6). Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που χορηγήθηκαν κατά την λαπαροσκόπηση αποτελούνταν από σισπλατίνη/δοξορουμικίνη. Ο διάμεσος δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI) πριν από την πρώτη PIPAC ήταν 14(εύρος 2-27) και η διάμεση ποσότητα ασκίτη ήταν 10 mL (εύρος 0–6300 mL). Έξι ασθενείς που έλαβαν 2 ή περισσότερες PIPAC παρουσίασαν μείωση και σταθεροποίηση του όγκου του ασκίτη, ενώ ένας μόνο ασθενής επέδειξε αύξηση του όγκου. Η διάμεση συνολική επιβίωση(OS) ήταν 303 ημέρες(εύρος 30-490) έπειτα από την πρώτη PIPAC. Αυτό που αποκομίζεται λοιπόν είναι ότι η χρήση υπό πίεσης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας υπό

μορφή αερολύματος(PIPAC) αποτελεί μια νέα θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με περιτοναϊκή νόσο, η οποία παρουσιάζεται ασφαλής και καλώς ανεκτή ενώ φαίνεται να έχει θετική επίδραση στον έλεγχο του ασκίτη.

7.3 ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ ΑΠΟ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Σε αυτό το κεφάλαιο της εργασίας θα παρουσιαστούν μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για την χρήση της κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης συνδυαστικά με την διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία, καθώς και για την χρήση της υπό πίεσης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας υπό μορφή αερολύματος ως θεραπευτικής επιλογής σε περιτοναϊκή καρκινωμάτωση προερχόμενη από καρκίνους του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος.

Σχετικά με τις νεοπλασίες του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος αξίζει να αναφερθεί ότι ο καρκίνος των ωθηκών αποτελεί την τέταρτη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες και την πιο συχνή αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο, με περισσότερους από 100,000 θανάτους παγκοσμίως κάθε χρόνο(Bhatt A et al, 2016). Οι περισσότεροι ασθενείς κατά την φάση της διάγνωσης βρίσκονται ήδη σε προχωρημένο στάδιο της νόσου με εμπλοκή του περιτοναίου(Sehoulí J et al, 2009). Η πλήρης ίαση σπάνια επιτυγχάνεται και η πρόγνωση ποικίλλει, ανάλογα με το χρονικό διάστημα πριν την ανάπτυξη αντοχής στην χορήγηση πλατίνας αν αναφερόμαστε σε προσπάθεια θεραπείας με συστηματική χημειοθεραπεία(Fung-Kee-Fung M et al, 2007). Λόγω αυτού και του μηχανισμού διασποράς στην περιτοναϊκή κοιλότητα γίνεται χρήση του συνδυαστικού μοντέλου CRS-HIPEC στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από υποτροπή καρκινώματος ωθηκών(Bhatt A et al, 2016), καθώς και στην χώρα μας έχει καθοριστεί ως απόλυτη ένδειξη χρήσης της θεραπευτικής αυτής μεθόδου, και εξετάζεται η χρήση της σε περιτοναϊκή καρκινωμάτωση σε πρωτοδιαγνωσθέν καρκίνωμα των ωθηκών. Πέραν του καρκίνου των ωθηκών άξιος αναφοράς είναι και ο καρκίνος του ενδομητρίου, ο οποίος αποτελεί τον πιο συχνό γυναικολογικό καρκίνο στις ανεπτυγμένες χώρες(Torre LA et al, 2012). Για τους ασθενείς χαμηλού ρίσκου, που αποτελούν την πλειονότητα, η αρχική θεραπεία επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά επιβίωσης από τον

καρκίνο(Dowdy SC, 2014) ενώ για τους υψηλού ρίσκου η αρχική θεραπεία πετυχαίνει χαμηλά ποσοστά επιβίωσης λόγω των ιστολογικά επιθετικών όγκων και της εκτεταμένης νόσου κατά την διάγνωση(Bendifallah S et al, 2017). Επίσης συχνό εύρημα αποτελεί η εμπλοκή του περιτοναίου, ειδικά σε ασθενείς με υψηλού ρίσκου καρκίνο του ενδομητρίου σε υποτροπή, είτε σε κάποιο συγκεκριμένο σημείο εντόπισης ή συνδυασμένο με αιματογενή ή λεμφογενή διασπορά(Zanfagnin V et al, 2016). Για αυτό και μελετάται η χρήση της συνδυαστικής μεθόδου CRS-HIPEC ως οδός θεραπείας.

Οι **F.C. Munoz Casares et al, το 2016** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενη από καρκίνο των ωοθηκών είτε πρωτοπαθή είτε υποτροπιάζον, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με θεραπευτική προσέγγιση που περιλάμβανε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση και διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία κατά το διάστημα 1996-2012. Σκοπός της μελέτης ήταν να αναλύσει τα αποτελέσματα από την χρήση της μεθόδου αυτής σε ασθενείς που εμφανίζουν την εν λόγω πάθηση. Το δείγμα αποτελούταν από 218 ασθενείς. Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση αντιμετωπίστηκε πρωτοπαθώς στο 56%(124/218) των ασθενών και ως υποτροπιάζον νόσος στο 43%(94/218). Εν συγκρίσει με τις περιπτώσεις υποτροπής, οι ασθενείς με πρωτοπαθή καρκινωμάτωση ωοθηκών ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και παρουσίαζαν υψηλότερο δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) και ποσοστό εμφάνισης σταδίου IV κατά FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics), παρόλα αυτά όμως δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην επιβίωση καθώς η 5-ετής συνολική επιβίωση σε ασθενείς που επετεύχθη πλήρης κυτταρομείωση ήταν 63% για ασθενείς με υποτροπιάζον νόσο και 56% για εκείνους με πρωτοπαθή. Η επάρκεια της κυτταρομείωσης, ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, η λεμφαδενική εμπλοκή και η χειρουργική νοσηρότητα βαθμού III ήταν στατιστικά σημαντικοί παράγοντες για επιβίωση τόσο σε μονοπαραγοντική όσο και σε πολυπαραγοντική ανάλυση. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η θεραπευτική προσέγγιση αυτού του είδους των ασθενών με το συνδυαστικό μοντέλο CRS-HIPEC κατορθώνει να βελτιώσει την επιβίωση τους. Για να ελαχιστοποιηθούν τα ποσοστά νοσηρότητας και τα επακόλουθά τους θα πρέπει να εφαρμόζεται σε κέντρα με υψηλή εμπειρία.

Οι **Frederic Mercier et al, το 2018** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα μιας διεθνούς πολυκεντρικής προοπτικά συλλεγμένης βάσης δεδομένων από το διάστημα 1991-2016 που αναφερόταν στην χρήση κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας σε ασθενείς με κακοήθεια του περιτοναίου, προερχόμενη από σπάνια κακοήθεια των ωοθηκών (βλεννώδης, ενδομητριοειδής, μικροκυτταρικό καρκίνο των ωοθηκών με υπερασβεστιαμία και άλλα). Η ανάλυση τους περιλάμβανε 210 ασθενείς και η διάμεση περίοδος παρακολούθησης ήταν 43,5 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 69,3 μήνες και η 5-ετής συνολική επιβίωση ήταν στο 57,7%. Για τους βλεννώδεις και βλαστικούς όγκους και το τεράτωμα και , η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) δεν επετεύχθη στα 5 χρόνια. Για κοκκώδεις όγκους, η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθη στα 5 χρόνια και η διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) ήταν 34,6 μήνες. Διαφορές στην συνολική επιβίωση ανάμεσα στις διαφορετικές ιστολογίες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p = 0.383$), ενώ οι διαφορές στην επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) ήταν ($p < 0.001$). Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι η χρήση της μεθόδου CRS-HIPEC σε ασθενείς με καρκίνο του περιτοναίου που προκύπτει από σπάνια κακοήθεια των ωοθηκών μπορεί να αυξήσει την μακροχρόνια επιβίωση.

Οι **Tommaso Cornali et al, το 2018** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα από την χρήση της κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενη από καρκίνο του ενδομητρίου, από δύο τριτοβάθμια κέντρα με εμπειρία στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής κακοήθειας κατά το διάστημα 2002-2016. Σκοπός της μελέτης ήταν να αναλυθούν και να εκτιμηθούν τα αποτελέσματα από την χρήση του συνδυαστικού αυτού μοντέλου θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν την εν λόγω πάθηση. Το δείγμα αποτελούταν από 33 ασθενείς και η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν τα 5 έτη. Κατά την διενέργεια της λαπαροτομής ο διάμεσος δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) ήταν 15 (εύρος 3-35). Η διαδικασία της κυτταρομείωσης απαιτήσε ένα μέσο 8,3 χειρουργικές διαδικασίες ανά ασθενή και για 22 (66,6%) ασθενείς επετεύχθη πλήρης κυτταρομείωση. Η μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ήταν 18 ημέρες και σημαντική νοσηρότητα παρατηρήθηκε στο 21% των ασθενών. Η χειρουργική

θνησιμότητα ήταν 3%. Όταν ολοκληρώθηκε η διαδικασία της κυτταρομείωσης, έγινε διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση υπέρθερμης χημειοθεραπείας με σισπλατίνη 75 mg/m² για 60 λεπτά στου 43 C°. Κατά το διάμεσο διάστημα παρακολούθησης των 73 μηνών, η ανάλυση Kaplan–Meier έδειξε 5-ετής συνολική επιβίωση (OS) 30%(με την διάμεση(OS)να είναι 33,1 μήνες) και επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου(PFS) 15,5%(με την διάμεση (PFS) να είναι 18 μήνες). Πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε την δείκτη επάρκειας της κυτταρομείωσης (CC) ως το μοναδικό σημαντικό παράγοντα που επηρέαζε ανεξάρτητα την συνολική επιβίωση(OS). Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι για ασθενείς με κακοήθεια του περιτοναίου που πηγάζει από καρκίνο του ενδομητρίου, όταν η κυτταρομείωση είναι πλήρης, η συνδυαστική μέθοδος της CRS-HIPEC πετυχαίνει εξαιρετικά αποτελέσματα, προσεγγίζοντας εκείνα άλλων ενδείξεων της χρήσης της όπως το καρκίνωμα του κόλον και των ωοθηκών.

Οι **Clemens B. Tempfer et al, το 2015** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα γυναικών που είχαν εμφανίσει περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και προσεγγίστηκαν θεραπευτικά με την χρήση υπό πίεσης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας υπό μορφή αερολύματος (PIPAC), κατά το διάστημα 2011-2015. Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμήσει την αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου(OTR) έπειτα από την χρήση PIPAC σε αυτές τις γυναίκες. Το δείγμα αποτελούταν από 99 γυναίκες με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενη από : καρκίνο ωοθηκών (n=84), πρωτοπαθή περιτοναϊκή νόσο(n=6), καρκίνο του τραχήλου της μήτρας(n=3), καρκίνο του ενδομητρίου(n=3), καρκίνο της σάλπιγγας (n=1), καρκίνο του μαστού(n=1) και ψευδομύζωμα του περιτοναίου(n=1). Σε αυτές τις γυναίκες πραγματοποιήθηκαν 252 διαδικασίες PIPAC με χορήγηση 7.5 mg/m² σισπλατίνης και 1.5 mg/m² δοξορουμπικίνης. Η αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου(OTR) ορίστηκε ως ιστολογική υποχώρηση. Η βελτίωση του δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) και της μείωσης του όγκου του ασκίτη εκτιμήθηκαν μέσω της λαπαροσκόπησης και αποτέλεσαν δευτερεύοντα αποτελέσματα. Η ποιότητα ζωής εκτιμήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου EORTCQLQ-30+3(European Organization for Research & Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire). Το ποσοστό της μη επιτυχής λαπαροσκόπησης ανήλθε στο 17%(17/99). Πενήντα γυναίκες έλαβαν περισσότερες από μία PIPAC, με την αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου στο 76%(38/50) και βελτίωση του δείκτη

περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) στο 64%(32/50). Ο όγκος του ασκίτη μειώθηκε σημαντικά από 762±1170 ml σε 167±456 ml (p=0.02). Ο υψηλός αρχικός δείκτης της κλίμακας Karnofsky συσχετίστηκε με την χορήγηση περισσότερων από μία PIPAC(p<0.0001) και ο υψηλός αριθμός προηγούμενων επεμβάσεων με την ανεπιτυχή λαπαροσκοπική πρόσβαση(p=0.01). Είκοσι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή περισσότερο κατά CTCAE αναφέρθηκαν. Η απουσία ασκίτη (OR=8.45, 95% CI=1.9-3.6; p<0.0001) ήταν προγνωστικός παράγοντας αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου(OTR), και όχι η ηλικία(OR=0.79, 95% CI=0.2-4.2; p=0.7), τα επίπεδα του CA-125 στον ορό του αίματος (OR=0.34, 95% CI=0.1-1.9; p=0.2) ή η βαθμολογία του δείκτη Karnofsky(OR=4.05, 95% CI=0.9-17.1; p=0.6). Οι βαθμολογίες του ερωτηματολογίου EORTCQLQ-30+3 αναφορικά με την φυσική υγεία, ναυτία/έμετο, έλλειψη όρεξης και δυσκοιλιότητας βελτιώθηκαν κατά την διάρκεια της θεραπείας. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η υπό πίεση διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπείας υπό μορφή αερολύματος(PIPAC) με σισπλατίνη και δοξορουμπικίνη είναι μια ενεργή μέθοδος σε γυναίκες με περιτοναϊκή κακοήθεια και βελτιώνει την ποιότητα ζωής. Η κατάλληλη επιλογή των ασθενών που θα λάβουν την εν λόγω θεραπεία είναι απαραίτητη.

7.4 ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ

Το μεσοθηλίωμα του περιτοναίου είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή, και συχνά μοιραία, πρωτοπαθής νόσος του περιτοναίου η οποία ευθύνεται για το 10-30% των περιπτώσεων μεσοθηλιώματος στις αναπτυγμένες χώρες (Gilani SNS et al,2018). Ως πρωτοπαθής όγκος του περιτοναίου παρουσιάζει ως πιο συχνά συμπτώματα τον ασκίτη, την κοιλιακή μάζα και την απόφραξη του εντέρου(Yano H et al, 2009). Έχουν περιγραφεί διαφορετικοί ιστολογικοί υπότυποι με διαφοροποίηση στην επιθετικότητα (Husain AN et al, 2013) για αυτό και απαιτείται λήψη βιοψίας προκειμένου να πραγματοποιηθεί ιστοπαθολογική ανάλυση για να προσδιοριστεί ο τύπος της προσβολής. Το μοτίβο της διασποράς του μεσοθηλιώματος είναι περισσότερο επεκτατικό παρά διηθητικό ή αιματολογικό και η παρουσία επηρεασμένων λεμφαδένων ή εξωπεριτοναϊκής μετάστασης είναι ασυνήθης αλλά όταν συμβαίνει η πρόγνωση είναι πτωχή(Yan TD et al,2011). Η πρότερη έκθεση σε αμίαντο σε συνδυασμό με την προσβολή από τον Πολύμοιο ιό SV40 θεωρούνται οι κύριοι γνωστοί αιτιολογικοί παράγοντες ανάπτυξης μεσοθηλιώματος(Boffetta P,2007). Η συστηματική χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση του, κυρίως

βασισμένη σε εμπειρία που έχει αναπτυχθεί από την χρήση της σε υπεζωκοτικό μεσοθηλίωμα, παρουσιάζει απογοητευτικά αποτελέσματα, ακόμα και με νέους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (Vogelzang NJ et al, 2003, Carteni G et al, 2009, Jänne PA et al, 2005) με την διάμεση επιβίωση να αναφέρεται στους 12 μήνες (Vogelzang NJ et al, 2003). Η κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με την διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση του μεσοθηλιώματος δείχνει πως βελτιώνει την πρόγνωση και προκαλεί αύξηση στην συνολική επιβίωση (Yan TD et al, 2007).

Στο τμήμα αυτό της εργασίας παρουσιάζονται μελέτες που έχουν γίνει για την αντιμετώπιση του μεσοθηλιώματος του περιτοναίου με το συνδυαστικό μοντέλο της κυτταρομείωσης και της διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS_HIPEC).

Οι **Syeda Nadia Shah Gilania et al, το 2018** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή κακοήθεια που αντιμετωπίστηκαν σε ένα κέντρο παραπομπής της περιτοναϊκής κακοήθειας στη Μεγάλη Βρετανία, το διάστημα 1998-2016. Σκοπός της μελέτης ήταν να αναλυθούν τα αποτελέσματα από την χρήση του κυτταρομειωτικού χειρουργείου συνδυαστικά με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα του περιτοναίου. Από τους 1586 ασθενείς της βάσης δεδομένων που αντιμετωπίστηκαν για κακοήθεια του περιτοναίου, 76(4,8%) υπεβλήθησαν σε χειρουργείο για μεσοθηλίωμα του περιτοναίου. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 49 έτη (εύρος 21-73 έτη) και οι 34(45%) των ασθενών ήταν γυναίκες. Από τους 76 ασθενείς οι 39(51%) εμφάνιζαν χαμηλού βαθμού κακοήθειας ιστολογικούς υπότυπους (κυρίως πολυκυστικό μεσοθηλίωμα) και 37(49%) παρουσίαζαν διάχυτο κακόηθες μεσοθηλίωμα του περιτοναίου (DMPM). Πλήρης κυτταρομείωση επετεύχθη σε 52(68%) ασθενείς και μέγιστη αφαίρεση όγκου εφαρμόσθη σε 20(26%) ασθενείς, οι εναπομείναντες 4(5%) ασθενείς υπεβλήθησαν σε λαπαροτομή με λήψη βιοψίας μόνο. Η διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία (HIPEC) χορηγήθηκε σε 67(88%) ασθενείς. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) έπειτα από κυτταρομείωση (CRS) ήταν 97.8 (80.2–115.4) και 58.8 (47.4–70.3) μήνες αντίστοιχα. Μετά από πλήρη κυτταρομείωση παρατηρήθηκε 100% συνολική επιβίωση σε ασθενείς με χαμηλού βαθμού κακοήθεια. Ο δείκτης πολλαπλασιασμού της πυρηνικής πρωτεΐνης Ki-67 συσχετίστηκε σημαντικά με τα

αποτελέσματα στην επιβίωση ασθενών που έτυχαν πλήρης κυτταρομείωσης για το διάχυτο κακόηθες μεσοθηλίωμα του περιτοναίου και ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μειωμένης επιβίωσης. Συμπερασματικά με κατάλληλη επιλογή ασθενών(καθοδηγούμενη από την ιστολογική ταξινόμηση και τον δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67) και την επίτευξη πλήρους κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας, δύναται να προκύψουν ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα του περιτοναίου.

Οι **EranNizri et al, το 2018** ανέλυσαν αναδρομικά μια προοπτικά συλλεγμένη βάση δεδομένων του διαστήματος 1997-2017. Το δείγμα αποτελούταν από 19 ασθενείς. Σκοπός της μελέτης ήταν να αναλύσει τα αποτελέσματα από την χρήση της χρήση του κυτταρομειωτικού χειρουργείου συνδυαστικά με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πολυκυστικό μεσοθηλίωμα του περιτοναίου. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν γυναίκες(n= 17, 89%), και η μέση ηλικία ήταν τα 42 έτη. Η επέκταση της περιτοναϊκής κακοήθειας, όπως αυτή εκτιμήθηκε από τον δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) ήταν 15.5 ± 9.9 . Σοβαρές επιπλοκές αναφέρθηκαν σε 3(15%) ασθενείς, χωρίς διεγχειρητική θνησιμότητα. Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 69 μηνών (εύρος 4-220 μηνών) όλοι οι ασθενείς παρέμεναν ζωντανοί και 4(21%) εμφάνισαν υποτροπή της νόσου. Οι ασθενείς με υψηλό δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) εμφάνισαν μικρότερο διάστημα επιβίωσης δίχως υποτροπή(RFS) έναντι ασθενών με χαμηλό(μέσο RFS= 106.4 ± 6.6 για υψηλό PCI έναντι 125.6 ± 34.1 για χαμηλό PCI, $p=0.03$). Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι η θεραπευτική προσέγγιση με κυτταρομείωση και διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία για ασθενείς με πολυκυστικό μεσοθηλίωμα περιτοναίου προσφέρει χαμηλό ποσοστό υποτροπής της νόσου και αυξημένο διάστημα επιβίωσης δίχως υποτροπή.

Οι **Dimitrios Kyziridis et al, το 2019** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα προοπτικά συλλεγμένα κατά το διάστημα 2005-2017 που αφορούσαν σε χρήση κυτταρομειωτικού χειρουργείου συνδυαστικά με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα του περιτοναίου. Σκοπός της μελέτης ήταν να παρουσιάσει τα αποτελέσματα από την χρήση της μεθόδου αυτής σε ασθενείς που είχαν εμφάνισι μεσοθηλίωμα του περιτοναίου και να αναγνωριστούν πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης. Το

δείγμα αποτελούταν από 29 ασθενείς. Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα ήταν 3% και 27,3%, αντίστοιχα. Η διάμεση επιβίωση ήταν 66 μήνες και η 8-ετής επιβίωση ήταν 62%. Η πληρότητα της κυτταρομείωσης αναδείχθηκε ως ο μοναδικός προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης και ο βαθμός κακοήθειας ως προγνωστικός παράγοντας υποτροπής. Συμπερασματικά προκύπτει ότι το συνδυαστικό μοντέλο με κυτταρομείωση και διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μεσοθηλίωμα του περιτοναίου δύναται να προσφέρει μακροπρόθεσμη επιβίωση.

7.5 ΠΟΙΚΙΛΕΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΕΣΤΙΕΣ

Στο κομμάτι αυτό της εργασίας παρουσιάζονται μελέτες οι οποίες έχουν μελετήσει τα αποτελέσματα της διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με περιτοναϊκή κακοήθεια. Οι μελέτες δεν επικεντρώνονται στο να αφορά το δείγμα τους ασθενείς με καρκίνο του περιτοναίου προερχόμενου από μία μόνο πρωτοπαθή εστία, αλλά συμπεριλαμβάνουν στην ίδια μελέτη ασθενείς με διαφορετικές πρωτοπαθείς εστίες.

Οι **Evelyn Y.T. Wong et al**, το 2017 στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών, των οποίων η συλλογή είχε γίνει προοπτικά, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε συνδυαστικό χειρουργείο κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS-HIPEC) λόγω περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης το διάστημα 2001-2015. Σκοπός της μελέτης ήταν να αναλύσει τα αποτελέσματα από την χρήση της μεθόδου (CRS-HIPEC) σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Το δείγμα αποτελούταν από 177 ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 52 έτη(εύρος 9-74 έτη). Οι ασθενείς καταμερίστηκαν σε δύο ομάδες των μη-ηλικιωμένων(<65 έτη, 159 ασθενείς) και των ηλικιωμένων(>65 έτη, 18 ασθενείς) και έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων της χρήσης της CRS-HIPEC σε αυτές τις δύο ομάδες όσον αφορά την νοσηρότητα, την συνολική επιβίωση(OS) και την επιβίωση ελεύθερη νόσου(DFS). Ο διάμεσος δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) ήταν 12(0-39) για την ομάδα των μη-ηλικιωμένων και 11(1-29) για τους ηλικιωμένους($p=0.77$). Υψηλού βαθμού επιπλοκές συνέβησαν σε 38 μη-ηλικιωμένους ασθενείς (24.5%) και

σε 8 ηλικιωμένους(44.4%) ($p=0.79$), ενώ 58 μη ηλικιωμένοι (38.7%) και 7 ηλικιωμένοι (41.2%) παρέμειναν στην μονάδα αυξημένης φροντίδας για περισσότερο από 1 ημέρα($p=0.69$). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην θνησιμότητα των 30 ημερών ανάμεσα στις δυο ομάδες (0% έναντι 0%, $p=1$). Μετά από ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 16 μηνών για όλους τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην 5-ετή συνολική επιβίωση(OS) (51.0% έναντι 59.6%, $p=0.88$) και στην 5-ετή επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) (23.3% έναντι 53.3%, $p=0.60$). Συνεπώς τα αποτελέσματα από την χρήση κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας δεν διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα σε ηλικιωμένους(>65έτη) και μη και επομένως η ηλικία δεν πρέπει να λογίζεται ως αντένδειξη κατά την επιλογή των ασθενών.

Οι **Tanja Khosrawipour et al, το 2017** στην προοπτική μελέτη τους ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή κακοήθεια, προερχόμενη από παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα(PDAC), και στους οποίους ως θεραπευτική προσέγγιση επιλέχθηκε η χρήση της υπό πίεσης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας υπό μορφή αερολύματος(PIPAC), κατά το διάστημα 2015-2017. Σκοπός της μελέτης ήταν να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα από την χρήση της PIPAC σε αυτούς τους ασθενείς. Η χορήγηση της PIPAC έγινε με 7.5 mg/m² σισπλατίνης και 1.5 mg/m² δοξορουμπικίνης σε διαστήματα των έξι εβδομάδων. Το δείγμα αποτέλεσαν 20 ασθενείς (άντρες/γυναίκες=3:1) με μέση ηλικία τα 64,9 έτη (εύρος 45-87 έτη) οι οποίοι υπεβλήθησαν σε 41 διαδικασίες PIPAC χωρίς διεγχειρητικές επιπλοκές. Ο μέσος αριθμός κύκλων PIPAC ήταν 2.1(εύρος 1-4). Δέκα ασθενείς έπειτα από 2 χορηγήσεις PIPAC πληρούσαν τα κριτήρια για ιστολογική ανάλυση υποχώρησης του καρκίνου. Πλήρης ή υψηλή υποχώρηση του όγκου ευρέθη σε 2(10%) και 5(25%) ασθενείς αντίστοιχα. Η διάμεση ολική επιβίωση(OS) που παρατηρήθηκε μετά την εφαρμογή της πρώτης PIPAC ήταν 36,6 εβδομάδες. Ένας ασθενής απεβίωσε μετεγχειρητικά λόγω απόφραξης του λεπτού εντέρου ενώ δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE. Επομένως προκύπτει το συμπέρασμα ότι περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών, η επαναληπτική θεραπεία με χορήγηση υπό πίεσης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας υπό μορφή αερολύματος προκάλεσε υποχώρηση του όγκου σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα και με αντίσταση στην

συστηματική χημειοθεραπεία, βέβαια απαιτείται και η διενέργεια τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών για να επιβεβαιωθεί πλήρως αυτό το συμπέρασμα.

Οι **Philipp Horvath et al, το 2018** πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη με ανάλυση δεδομένων ασθενών με περιτοναϊκή κακοήθεια, προερχόμενη από παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα και καρκίνωμα των χολαγγείων, και στους οποίους ως θεραπευτική προσέγγιση επιλέχθηκε η χρήση της υπό πίεσης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας υπό μορφή αερολύματος(PIPAC), κατά το διάστημα 2016-2018. Σκοπός της μελέτης ήταν να παρουσιάσει τα αποτελέσματα από την χρήση PIPAC σε αυτούς τους ασθενείς. Η χορήγηση της PIPAC έγινε με 7.5 mg/m² σισπλατίνης και 1.5 mg/m² δοξορουμπικίνης σε διαστήματα των έξι εβδομάδων. Το δείγμα αποτελούταν από 12 ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 57 έτη(εύρος 43-78) εκ των οποίων οι 6 εμφάνισαν περιτοναϊκή κακοήθεια λόγω παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος(PDAC) και οι 6 λόγω καρκινώματος στα χολαγγεία(CC). Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 23 κύκλοι PIPAC με τον διάμεσο αριθμό χορήγησης να είναι 2(εύρος 1-4). Πλήρης υποχώρηση του όγκου παρατηρήθηκε σε 4 ασθενείς και υψηλή υποχώρηση σε έναν. Το διάμεσο διάστημα συνολικής επιβίωσης μετά την πρώτη PIPAC ήταν 12,7 μήνες για τους ασθενείς με παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα(PDAC) και 15,1 μήνες για αυτούς με χολλαγειοκαρκίνωμα (CC). 11 από τους 12 ασθενείς παραμένουν ακόμα ζωντανοί έπειτα από ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 438 ημερών. Δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE. Αυτό που προκύπτει είναι ότι η χρήση της υπό πίεσης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας υπό μορφή αερολύματος(PIPAC) σε ασθενείς με περιτοναϊκές μεταστάσεις από καρκίνο παγκρεατικό ή των χοληφόρων, αποτελεί μια πρωτοπόρο και ελκυστική εναλλακτική επιλογή μετά από μη επιτυχή συστηματική χημειοθεραπεία, καθώς στο 40% των ασθενών δύναται να προκύψει υποχώρηση του όγκου. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται προκειμένου να επιβεβαιώσουν τα συμπεράσματα.

Οι **Sanket Mehta et al, το 2018** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν μια διεθνής πολυκεντρική βάση δεδομένων που αναφερόταν σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, προερχόμενη από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, και η οποία προσεγγίστηκε θεραπευτικά με την χρήση κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας, κατά το διάστημα 1992-2016. Το δείγμα αποτελούταν από 21 ασθενείς και σκοπός της μελέτης ήταν η

παρουσίαση των αποτελεσμάτων από την χρήση CRS-HIPEC σε αυτούς τους ασθενείς. Το διάμεσο χρονικό διάστημα από την διάγνωση της περιτοναϊκής κακοήθειας μέχρι την διενέργεια της CRS-HIPEC ήταν 4,5 μήνες. Ο διάμεσος δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI) ήταν 14. 16 ασθενείς έλαβαν πλήρη κυτταρομείωση (CC 0-1). Δέκα ασθενείς εμφάνισαν επιπλοκές βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 52,2 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 46,7 μήνες. Η παρατηρούμενη 3-ετής και 5-ετής συνολική επιβίωση (OS) ήταν σε ποσοστό 88.9% και 49,4% αντίστοιχα. Η διάμεση συνολική επιβίωση(OS) για ασθενείς με πλήρη κυτταρομείωση (CC 0-1) δεν είχε καθοριστεί ακόμα ενώ για εκείνους με πληρότητα κυτταρομείωσης CC 2-3 ήταν 5,9 μήνες($p=0.0005$). Η διάμεση επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS) ήταν 26,3 μήνες. Τρεις προγνωστικοί παράγοντες συσχετίστηκαν με βελτιωμένη επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS) κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση: η προεγχειρητική χημειοθεραπεία($p=0.0156$), ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) >15 ($p = 0.009$) και ο αριθμός των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χρησιμοποιήθηκαν κατά την HIPEC ($p=0.005$). Επομένως φαίνεται ότι το συνδυαστικό μοντέλο κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS-HIPEC) είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική προσέγγιση για ασθενείς με περιτοναϊκή νόσο από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και θα έπρεπε να λογίζεται ως επιλογή.

Οι **Samer A. Naffouje and George I. Salti, το 2018** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών με περιτοναϊκή κακοήθεια, διαφόρων αιτιών, οι οποίοι προσεγγίστηκαν θεραπευτικά με την χρήση της κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS-HIPEC) κατά το διάστημα 2005-2017. Σκοπός της μελέτης ήταν να μελετήσει τα χειρουργικά αποτελέσματα από την χρήση CRS-HIPEC σε ηλικιωμένους ασθενείς(≥ 65 έτη) και να εξετάσουν αν η προσπάθεια επίτευξης πλήρους κυτταρομείωσης συνεπάγεται όφελος παρά τον υψηλό δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI). Το δείγμα της μελέτης αποτελούταν από την ομάδα αναφοράς που περιλάμβανε 54 ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης με 65 έτη και την ομάδα ελέγχου που αποτελούταν από 27 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 60-64 ετών. Η αυξημένη ηλικία δεν προκάλεσε καμία διαφορά σχετικά με τα δημογραφικά, τα περιεγχειρητικά χαρακτηριστικά ή τα χειρουργικά αποτελέσματα. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που έτυχαν πλήρους κυτταρομείωσης (CC0/1) συγκρίθηκαν με εκείνους που είχαν δείκτη επάρκειας

κυτταρομείωσης CC2/3 , και βρέθηκε ότι οι πρώτοι παρουσίαζαν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (BMI), χαμηλότερο δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI), υψηλότερο ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας και σημαντικά αυξημένη διάμεση επιβίωση (43 έναντι 15 μήνες, $p=0.020$). Προγνωστικοί παράγοντες πτωχής επιβίωσης αναδείχθηκαν οι συννοσηρότητες, η επίπτωση σοβαρής μετεγχειρητικής νοσηρότητας, η πρωτοπαθής εστία αν είναι ορθοκολικού καρκίνου ή σαρκώματος και η ατελής κυτταρομείωση. Επομένως η χρήση της κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS-HIPEC) είναι εφικτή σε ηλικιωμένους ασθενείς και η πλήρης κυτταρομείωση ενώ μπορεί να προκαλεί υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας προσφέρει μακρότερη επιβίωση. Ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης είναι προγνωστικός της κυτταρομείωσης, αλλά όχι της επιβίωσης όταν επιτυγχάνεται πλήρης κυτταρομείωση.

Οι **Vignesh Narasimhan et al, το 2019** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε συνδυαστικό χειρουργείο κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS-HIPEC) λόγω περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, προερχόμενης από διάφορες πρωτοπαθείς εστίες, το διάστημα 2009-2018 σε ένα συγκεκριμένο κέντρο αντιμετώπισης περιτοναϊκής νόσου . Σκοπός της μελέτης ήταν η παρουσίαση των αποτελεσμάτων του χειρουργείου CRS-HIPEC σε αυτούς τους ασθενείς καθώς και των διαφοροποιήσεων στην πρακτική με το πέρασμα των χρόνων. Το δείγμα αποτελούταν από 384 άτομα και οι περιπτώσεις διαχωρίστηκαν στο πρώτο και δεύτερο μισό της περιόδου παρακολούθησης ώστε να γίνει σύγκριση των αλλαγών στην πρακτική. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 56 έτη και το 59,6% των ασθενών ήταν γυναίκες. Ο διάμεσος δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) ήταν 11, και παρατηρήθηκε μια μείωση του PCI στο δεύτερο μισό της παρακολούθησης (9 έναντι 15 $p < 0.01$). Τα ποσοστά της πλήρους κυτταρομείωσης ήταν σημαντικά υψηλότερα στο δεύτερο μισό της παρακολούθησης (82.3% έναντι 67.7%, $p < 0.01$). Συνολικά, παρατηρήθηκαν επιπλοκές βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE σε 101 περιπτώσεις (26,3%) καθώς και 3 (0,8%) περιεγχειρητικοί θάνατοι. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) για όλο το διάστημα παρακολούθησης ήταν 85 μήνες, με την 5-ετή επιβίωση να βρίσκεται στο 52%. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν 97 μήνες για το ψευδομύξωμα του περιτοναίου, 34 μήνες για περιτοναϊκές εμφυτεύσεις από ορθοκολικό καρκίνο και 27 μήνες για άλλους ιστολογικούς τύπους. Η επάρκεια της

κυτταρομείωσης, ο ιστολογικός τύπος και ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI) ήταν παράγοντες που σχετιζόταν ανεξάρτητα με την συνολική επιβίωση. Συνεπώς το συνδυαστικό μοντέλο του χειρουργείου κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS-HIPEC) μπορεί να προσφέρει θετικά αποτελέσματα από την χρήση του σε καρκίνο του περιτοναίου με χαμηλή νοσηρότητα. Τα ποσοστά πλήρους κυτταρομείωσης βελτιώθηκαν σημαντικά με την μεγαλύτερη εμπειρία και την καλύτερη επιλογή των ασθενών.

Οι **Matthew Mah et al, το 2019** συνέταξαν μια αναδρομική μελέτη αναλύοντας δεδομένα ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε συνδυαστικό χειρουργείο κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS-HIPEC) λόγω περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, προερχόμενης από σπάνιες πρωτοπαθείς εστίες κατά το διάστημα 2000-2016. Σκοπός της μελέτης ήταν να παρουσιάσει τα αποτελέσματα από την χρήση CRS-HIPEC σε αυτούς τους ασθενείς. Το δείγμα αποτελούταν από 38 ασθενείς, εκ των οποίων οι 23 είχαν μεσοθηλίωμα του περιτοναίου, 8 πρωτοπαθές περιτοναϊκό καρκίνωμα, 4 είχαν ως πρωτοπαθή εστία το λεπτό έντερο και 3 τον γαστρικό καρκίνο. Η διάμεση συνολική επιβίωση(OS) σε καθεμία από αυτές τις ομάδες ασθενών ήταν 35.4, 20.8, 25.4 και 20.2 μήνες αντίστοιχα ενώ η 5-ετής συνολική επιβίωση(OS) ήταν 8.7%, 0.0%, 25.0%, και 33.3% αντίστοιχως και με μέσο δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) 31.3, 23.6, 21.5, και 12.7. Δεν ανιχνεύθηκαν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες. Το διάμεσο διάστημα παραμονής στο νοσοκομείο ήταν 19 ημέρες. Το ποσοστό επανεισαγωγής στο νοσοκομείο μετά από 30 ημέρες από το εξιτήριο 7.9%. Επιπλοκές βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 34.2%, ενώ δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα 30 ημερών. Συμπεραίνεται, λοιπόν ότι η επιβίωση πέραν των 20 μηνών μπορεί να επιτευχθεί με την χρήση του χειρουργείου κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS-HIPEC) σε ασθενείς με καρκίνο του περιτοναίου από σπάνιες πρωτοπαθείς εστίες.

Οι **Pompiliu Piso et al, το 2019** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα 52 Γερμανικών νοσοκομείων που αφορούσαν ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν με συνδυαστικό χειρουργείο κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS-HIPEC) για την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση το διάστημα 2011-2016. Σκοπός της μελέτης ήταν να αναλύσει τα αποτελέσματα αναφορικά με την νοσηρότητα και θνησιμότητα από την χρήση CRS-

HIPEC. Το δείγμα αποτελούταν από 2149 ασθενείς. Σχεδόν τα δύο τρίτα των ασθενών παρουσίαζαν ορθοκολική κακοήθεια, επομένως οι πιο συχνές εκτομές ήταν οι κολεκτομές(54%) και οι εκτομές του ορθού(30%). Μόνο το 36.2% των ασθενών δεν είχε αναστόμωση και λιγότερο από το 20% των ασθενών είχε ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών (16.4%). Εντερική φίστουλα και διαρροή αναστόμωσης συνέβη σε ποσοστό 10.5%. Το ποσοστό επαναληπτικού χειρουργείου ήταν 14.6% (95%[CI] 11.51–18.1). Σοβαρές επιπλοκές βαθμού 3 και 4 κατά Clavien–Dindo συνέβησαν στο 19.3% των ασθενών. Η συνολική μετεγχειρητική νοσοκομειακή θνησιμότητα 30 ημερών ήταν 2.3%(95% CI 1.02–3.85). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε αυξημένο κίνδυνο για νοσηρότητα σχετιζόμενο με παγκρεατικές εκτομές ([OR] 2.4),εκτομές του ορθού(OR 1.5),τουλάχιστον μιας αναστόμωσης (OR 1.35) και ηλικία μεγαλύτερη ή ίση από 70 έτη(OR 3.35). Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι το συνδυαστικό μοντέλο θεραπείας με χειρουργείο κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS-HIPEC) σχετίζεται με αποδεκτή νοσηρότητα και χαμηλή θνησιμότητα και μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια σε εξειδικευμένα κέντρα.

Οι **Haroon A. Choudry et al, το 2019** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα μιας προοπτικά συλλεγμένης βάσης δεδομένων ασθενών που αντιμετώπιστηκαν με συνδυαστικό χειρουργείο κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας (CRS-HIPEC) για την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, διαφόρων πρωτοπαθών εστιών, μία φορά ή και επαναληπτικά το διάστημα 2002-2017. Σκοπός της μελέτης ήταν να εξεταστεί αν η επανάληψη CRS-HIPEC σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση παρουσιάζει περισσότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές και χειρότερα ογκολογικά αποτελέσματα. Το δείγμα αποτελούταν από 1294 ασθενείς, εκ των οποίων οι 1169(90.3%) υπεβλήθησαν σε CRS-HIPEC μόνο μια φορά ενώ σε 125(9.7%) ασθενείς εφαρμόστηκε η μέθοδος CRS-HIPEC περισσότερες από μία φορές. Δεύτερο χειρουργείο CRS-HIPEC εφαρμόστηκε σε 125(8.7%) ασθενείς, τρίτο σε 18(1.3%) ασθενείς και τέταρτο σε 3(0.2%) ασθενείς. Οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε πολλαπλά χειρουργεία CRS-HIPEC δεν βρισκόταν σε υψηλότερο κίνδυνο για υποβέλτιστη κυτταρομείωση ή μετεγχειρητικές επιπλοκές και επέδειξαν ισοδύναμο διάστημα επιβίωσης χωρίς υποτροπή(PFS) έπειτα από κάθε επόμενο χειρουργείο όπως και μετά από την πρώτη διενέργεια CRS-HIPEC . Συνεπώς προκύπτει ότι οι επαναληπτικές διενέργειες CRS-

HIPEC για περιτοναϊκή καρκινωμάτωση δεν συσχετίζονται με χειρότερα περιεγχειρητικά και ογκολογικά αποτελέσματα.

7.6 ΨΕΥΔΟΜΥΞΩΜΑ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ

Μια άλλη μορφή νεοπλασματικής διασποράς στην περιτοναϊκή κοιλότητα που πρέπει να διαχωριστεί από την καρκινωμάτωση διασπορά που οφείλεται σε γνωστό πρωτοπαθή αδενοκαρκίνωμα (όπως των ωοθηκών και του πεπτικού), είναι το ψευδομύξωμα του περιτοναίου. Ο λόγος για τον οποίο πρέπει να υπάρξει αυτός ο διαχωρισμός είναι η πολύ διαφορετική ιστολογική εικόνα και η εντελώς διαφορετική απάντηση στην όποια θεραπεία, με το ψευδομύξωμα να παρουσιάζει σαφώς καλύτερη ανταπόκριση. Υπό τον όρο ψευδομύξωμα περιτοναίου ανευρίσκονται τουλάχιστον 3 διαφορετικές οντότητες με διαφορετική ιστολογική εικόνα και κλινική πορεία:

1. DPAM (Disseminated peritoneal adenomucinosis). Χαρακτηρίζεται ως χαμηλού-μέσου βαθμού κακοήθειας με αδενωμάτωση / βλεννώδες επιθήλιο σε συνδυασμό με ύπαρξη άφθονης εξωκυττάριας βλέννης και ίνωση, συχνά με συνύπαρξη ενός βλεννώδους αδενώματος της σκωληκοειδούς αποφύσεως, που αποτελεί σ' αυτές τις περιπτώσεις την πηγή προέλευσης των περιτοναϊκών βλαβών.

2. PMCA (Peritoneal mucinous carcinomatosis). Χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη περιτοναϊκών βλαβών που μιμούνται την κυτταρολογική και αρχιτεκτονική εικόνα του βλεννώδους καρκινώματος, επίσης σε συνδυασμό με εξωκυττάρια συλλογή βλέννης, και συχνά με συνύπαρξη διηθητικού βλεννώδους αδενοκαρκινώματος του πεπτικού.

3. PMCA – I/D. Περιτοναϊκές βλάβες που συνδυάζουν στοιχεία των παραπάνω, και προέρχονται είτε από καλώς διαφοροποιημένα βλεννώδη αδενοκαρκινώματα με ταυτόχρονη συνύπαρξη στοιχείων αδενώματος (PMCA-I) είτε από άτυπα αδενώματα της σκωληκοειδούς, με ταυτόχρονη ύπαρξη περιτοναϊκών βλαβών όπως στην PMCA (PMCA-D).

Σε αυτό το τμήμα της εργασίας αναλύονται μελέτες που βρέθηκαν μετά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και περιγράφουν την έκβαση της νόσου ασθενών με ψευδομύξωμα του περιτοναίου έπειτα από συνδυαστικό χειρουργείο κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας.

Οι **V. López et al, το 2017** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν δεδομένα που αφορούσαν στο διάστημα 2002-2014 και αντλήθηκαν από βάση δεδομένων δέκα Ισπανικών κέντρων που ανήκουν στο Spanish Group of Peritoneal Cancer Surgery. Σκοπός της μελέτης ήταν να αναφέρει τα αποτελέσματα μιας σειράς ασθενών ηλικίας 75 ετών ή παραπάνω με ψευδομύξωμα του περιτοναίου, προερχόμενου από την σκωληκοειδή απόφυση, οι οποίοι προσεγγίστηκαν με συνδυαστικό χειρουργείο κυτταρομείωσης και διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας. Ο διάμεσος δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI) ήταν 16. Δέκα μετεγχειρητικές ανεπιθύμητες ενέργειες ανιχνεύθηκαν σε εννιά ασθενείς (44.4%), 28% ήταν βαθμού I–II και το 17% ήταν βαθμού III–IV. Επιβίωση ελεύθερη νόσου(DFS) στο 1 και 3 έτη ήταν 67 και 44%, αντίστοιχα. Η συνολική επιβίωση(OS) στο πρώτο και τρίτο έτος ήταν 100 και 88% αντίστοιχα. Μόνο η ατελής κυτταρομείωση συνδέθηκε με χειρότερη επιβίωση ελεύθερη νόσου(DFS) μετά από παραγοντική ($p = 0.007$) και πολυπαραγοντική ανάλυση (OR 11.639, 95% CI 1.24–109.74, $p=0.03$), καθώς και με χειρότερη συνολική επιβίωση(OS) ($p = 0.046$). Επομένως συμπεραίνεται ότι η συνδυαστική αυτή θεραπευτική προσέγγιση σε γηραιούς ασθενείς για την εν λόγω πάθηση είναι εφικτή με ανεκτή νοσηρότητα/θνητότητα και καλά αποτελέσματα στην επιβίωση.

Οι **Frederic Mercier et al, το 2018** διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη σε μια πολυκεντρική διεθνής βάση δεδομένων προκειμένου να αναγνωρίσουν όλους τους ασθενείς με καρκίνο του ουραχού που προκάλεσε την εμφάνιση ψευδομυξώματος του περιτοναίου και υπεβλήθησαν σε κυτταρομειωτικό χειρουργείο και διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία μέσω του Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). Το δείγμα αποτελούταν από 36 ασθενείς με διάμεση ηλικία τα 42,7 έτη. Σκοπός της μελέτης ήταν να βελτιωθεί η γνώση και η κατανόηση της σπάνιας εμφάνισης σε ασθενείς ψευδομυξώματος του περιτοναίου, από τον ουραχό, και να τυποποιηθεί η θεραπεία του. Η ανάλυση περιλάμβανε 36 ασθενείς. Έπειτα από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 48 μηνών, η διάμεση συνολική επιβίωση(OS) ήταν 58,5 μήνες. Η 3-ετής και 5-ετής συνολική επιβίωση(OS) ήταν 55,4% και 46,2% αντίστοιχα. Οι ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε πλήρης κυτταρομείωση έναντι αυτών στους οποίους ήταν ατελής εμφάνισαν καλύτερη συνολική επιβίωση, με την διάμεση συνολική επιβίωση να είναι 20,1 μήνες[95% (CI) 4.4–30.5, $p<0.001$] έναντι μη επιτεύξιμης. Δεν αναφέρθηκαν μετεγχειρητικοί

θάνατοι και το 37,9% των ασθενών εμφάνισαν σοβαρές επιπλοκές. Επομένως το συνδυαστικό χειρουργείο CRS-HIPEC φαίνεται πως δύναται να ωφελήσει ασθενείς που εμφανίζουν αυτήν την νόσο, ειδικά όταν επιτυγχάνεται πλήρης κυτταρομείωση.

Οι **Léonor Benhaim et al, το 2019** στην αναδρομική τους μελέτη ανέλυσαν προοπτικά συλλεγμένα δεδομένα που αφορούσαν στην χρήση κυτταρομειωτικής επέμβασης σε συνδυασμό με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία για ασθενείς με ψευδομύξωμα του περιτοναίου. Μεταξύ 1992 και 2014, 245 ασθενείς υπεβλήθησαν στο εν λόγω χειρουργείο και η ανάλυση των δεδομένων τους περιλάμβανε μια σύγκριση ανάμεσα σε 61 ασθενείς με εκτεταμένο ψευδομύξωμα του περιτοναίου, που ορίστηκε ως δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) ≥ 28 , και σε 184 με μη εκτεταμένη νόσο. Σκοπός της μελέτης ήταν να γίνει εκτίμηση των αποτελεσμάτων από την χρήση CRS-HIPEC σε ασθενείς με ψευδομύξωμα του περιτοναίου, ανάλογα με την έκταση της νόσου. Σοβαρές επιπλοκές παρατηρήθηκαν στην ομάδα με την εκτεταμένη νόσο (PCI) ≥ 28 έναντι των ασθενών με μη εκτεταμένη νόσο (46% έναντι 23%, $p < 0.001$) αλλά η μετεγχειρητική θνησιμότητα δεν διέφερε σημαντικά (8% έναντι 3%, $p = 0.1$). Η 5-ετής επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) έφτασε το 45% στην ομάδα με την εκτεταμένη νόσο και το 78% σε εκείνους με μη εκτεταμένη νόσο ($p < 0.0001$) και η 5-ετής συνολική επιβίωση (OS) ήταν 70% και 90% αντίστοιχα ($p < 0.021$). Συμπεραίνεται ότι η θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με ψευδομύξωμα του περιτοναίου με το συνδυαστικό μοντέλο CRS-HIPEC μπορεί να προσφέρει θετικά αποτελέσματα στην επιβίωση ακόμα και σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο. Λόγω όμως της υψηλής νοσηρότητας θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική επιλογή ασθενών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, το αποτέλεσμα δηλαδή της διασποράς πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού ή του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος καθώς και των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του περιτοναίου, θεωρείται νόσος προχωρημένου σταδίου και μέχρι πρόσφατα η αντιμετώπιση της ήταν στα πλαίσια της παρηγορητικής φροντίδας. Τις τελευταίες δεκαετίες όμως η εξέλιξη νέων χειρουργικών τεχνικών, όπως οι εκτεταμένες κυτταρομειωτικές επεμβάσεις σε συνδυασμό με την χρήση ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, έχουν δώσει αποτελέσματα ίασης σε ασθενείς με την νόσο και ένα επιπλέον τρόπο αντιμετώπισης της στους χειρουργούς. Αυτό έχει οδηγήσει στην δημιουργία εξειδικευμένων κέντρων τα οποία συνεχώς αυξάνουν και οι θεράποντες ιατροί αντιμετωπίζουν ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών και παράλληλα αποκτούν σημαντική εμπειρία.

Όπως διαπιστώθηκε από το πρώτο σκέλος της παρούσας διπλωματικής εργασίας, προγνωστικοί παράγοντες έκβασης της νόσου οι οποίοι ανευρέθηκαν από την συστηματική ανασκόπηση αφορούν κυρίως στην επάρκεια της κυτταρομείωσης που θα λάβει ο ασθενής ώστε να εξαλειφθεί οποιοσδήποτε ορατός όγκος στην περιτοναϊκή κοιλότητα ώστε να έχει την βέλτιστη αποτελεσματικότητα η ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία καθώς επίσης και στον δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI) που ανευρίσκεται τόσο κατά την σταδιοποίηση του όσο και κατά την λαπαροσκόπηση. Ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI) είναι μεν προγνωστικός της έκβασης σε πολλές περιπτώσεις νόσου και όσο μεγαλύτερος είναι τόσο πιο δυσμενής η έκβαση, αλλά ο ρόλος του καταργείται όταν επιτυγχάνεται πλήρης κυτταρομείωση όπως επίσης και σε μη βλεννώδη περιτοναϊκή νόσο. Επιπλέον ως προγνωστικός παράγοντας αναδεικνύεται το αν θα συνυπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες κατά την ανεύρεση της νόσου, γεγονός που αν ισχύει δυσχεραίνει την επιβίωση και την αντιμετώπιση του ασθενούς. Ακόμη σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει το πού εντοπίζονται οι περιτοναϊκές εμφυτεύσεις καθώς εμπλοκή της περιηπατικής περιοχής και εκτεταμένη εμπλοκή του λεπτού εντέρου στην νεοπλασματική νόσο του περιτοναίου ήταν παράγοντες κινδύνου για τη μη διεξαγωγή του χειρουργείου όπως και η συμμετοχή της αριστερής κοιλιακής περιοχής στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση συσχετίστηκε αρνητικά με τη συνολική επιβίωση. Επίσης από μια αναδρομική μελέτη προέκυψε ότι οι μεταλλάξεις των ογκογονιδίων KRAS και BRAF επηρεάζουν αρνητικά σε

σημαντικό βαθμό την επιβίωση των ασθενών μετά από την διενέργεια της επέμβασης. Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες που ανευρέθηκαν ήταν η τοξικότητα από την προεγχειρητική συστηματική χημειοθεραπεία καθώς και το μέγεθος των ηπατικών μεταστάσεων ως παράγοντες πτωχής πρόγνωσης της επιβίωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονο χειρουργείο για τον καρκίνο του περιτοναίου και τις ηπατικές μεταστάσεις. Επιπλέον οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εκτομή του σπληνός βίωσαν σημαντικές μετεγχειρητικές επιπλοκές έναντι αυτών που δεν έγινε εκτομή καθώς και περισσότερες επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα. Η αυξημένη αναλογία του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου προς τον δείκτη της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (CEA / PCI) ήταν ανεξάρτητα σχετιζόμενη με χαμηλότερη συνολική επιβίωση και το προγνωστικό αποτέλεσμα του λόγου CEA / PCI ήταν πιο έντονο σε ασθενείς με $PCI \leq 10$, όπως επίσης και η προεγχειρητική μέτρηση του λόγου αιμοπεταλίων/λεμφοκυττάρων (PLR) και του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA) βρέθηκαν να είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες της συνολικής επιβίωσης, ενώ ο λόγος ουδετερόφιλων/λεμφοκυττάρων (NLR) δεν επηρεάζει την έκβαση. Επιπλέον τα αποτελέσματα παρουσιάζουν ότι ο προεγχειρητικός λόγος αιμοπεταλίων/λεμφοκυττάρων (PLR) μπορεί να αξιοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για την επιλογή ασθενών προς χειρουργείο. Τέλος οι ασθενείς που χρειάζονταν μαζική αλλογενή μετάγγιση αίματος (MABT) παρουσίαζαν πιο εκτεταμένη νόσο όπως αντανακλάται από τον υψηλότερο δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης και τους αυξημένους χρόνους χειρουργείου και η MABT συσχετίστηκε επίσης με πτωχή πρόγνωση.

Όσον αφορά την έκβαση της νόσου έπειτα από την διενέργεια είτε κυτταρομειωτικής επέμβασης συνδυαστικά με διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμη χημειοθεραπεία (CRS-HIPEC) είτε την υπό πίεσης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης χημειοθεραπευτικού υπό μορφή αερολύματος (PIPAC) τα συμπεράσματα που αποκομίστηκαν είναι ενθαρρυντικά.

Σχετικά με την περιτοναϊκή νόσο προερχόμενη από γαστρικό καρκίνο η συνδυαστική μέθοδος CRS-HIPEC επέφερε καλύτερα αποτελέσματα σε επίπεδο επιβίωσης και νοσηρότητας των ασθενών σε σχέση με τις κλασσικές μεθόδους αντιμετώπισης με τους παράγοντες που συσχετίζονται με αυτή την έκβαση να έχουν να κάνουν με την ταυτόχρονη εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας, το χαμηλότερο δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) και την επάρκεια της κυτταρομείωσης. Ενώ και

η χρήση PIPAC σε αυτούς τους ασθενείς είχε καλή ανεκτικότητα με καλά αποτελέσματα στην ιστολογική ανταπόκριση της νόσου.

Σχετικά με τους ασθενείς που εμφανίζουν ψευδομύξωμα του περιτοναίου η προσέγγιση θεραπευτικά με CRS-HIPEC απέφερε σημαντικά αποτελέσματα στην επιβίωση των ασθενών ακόμα και σε εκείνους με εκτεταμένη νόσο και $(PCI) \geq 28$ οι οποίοι αν και παρουσίασαν σημαντικές μετεγχειρητικές επιπλοκές δεν είχαν διαφορές στην θνησιμότητα. Ο μοναδικός παράγοντας που συσχετίστηκε αρνητικά με την επιβίωση ήταν η ατελής κυτταρομείωση.

Οι ασθενείς με μεσοθηλίωμα του περιτοναίου παρουσίασαν σημαντικά τα βέλτιστα αποτελέσματα στον χρόνο επιβίωσης και στην μη υποτροπή της νόσου με την χρήση CRS-HIPEC, έναντι των τυπικών μεθόδων αντιμετώπισης με την επάρκεια της κυτταρομείωσης να σχετίζεται θετικά με την επιβίωση όταν ήταν πλήρης ενώ το υψηλό PCI και ο υψηλός βαθμός κακοήθειας αναδείχθηκαν ως αρνητικοί παράγοντες εμφάνισης υποτροπής της νόσου.

Σε γυναίκες ασθενείς που εμφάνισαν περιτοναϊκή νόσο, προελεύσεως από το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και αντιμετωπίστηκαν με CRS-HIPEC τα αποτελέσματα σχετικά με τον χρόνο επιβίωσης και περίοδο ελεύθερη υποτροπής της νόσου ήταν ενθαρρυντικά με παράγοντες που σχετίζονταν με τα θετικά αποτελέσματα να έχουν να κάνουν με την πλήρη κυτταρομείωση, το χαμηλό PCI και την απουσία λεμφαδενικής επέκτασης της νόσου. Οι ασθενείς που έλαβαν PIPAC εμφάνισαν πρόοδο στην αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου, μείωση του δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης και απουσία ασκητικής συλλογής να σχετίζονται ως παράγοντες μείωσης του όγκου.

Σε μελέτες που αναλύθηκαν για χρήση CRS-HIPEC σε περιτοναϊκή νόσο διαφόρων πρωτοπαθών εστιών, όπως ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, καθώς και σε ασθενείς άνω των 65 ετών τα ευρήματα ήταν θετικά με την ηλικία να μην αποτελεί απαραίτητως ανασταλτικό παράγοντα για την χρήση της μεθόδου σε ηλικιωμένους ασθενείς. Παρόμοιοι παράγοντες συσχετίστηκαν με θετική έκβαση, όπως είναι η πληρότητα της κυτταρομείωσης, ο χαμηλός δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, ο ιστολογικός τύπος του καρκίνου ενώ για τους ασθενείς άνω των 65 ετών παράγοντες που συσχετίστηκαν αρνητικά ήταν οι συν-νοσηρότητες και η επίπτωση που μπορεί να αποφέρουν οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, για αυτό και θα πρέπει να γίνεται αυστηρή

επιλογή ασθενών ειδικά στην ομάδα των υπερηλίκων. Όσον αφορά την χρήση PIPAC σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση λόγω παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος ή νεοπλασματος των χολαγγείων, παρατηρήθηκαν θετικά αποτελέσματα στην επιβίωση των ασθενών καθώς και στην υποχώρηση της νόσου χωρίς να παρατηρούνται σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Τέλος, σχετικά με την χρήση της CRS-HIPEC σε περιτοναϊκή κακοήθεια λόγω διασποράς από νόσο του γαστρεντερικού συστήματος, όπως ορθοκολικού καρκίνου, που αποτελεί περίπτωση κύριας χρήσης και πλήρους ένδειξης, τα αποτελέσματα των μελετών ήταν άκρως θετικά σχετικά με τον χρόνο επιβίωσης και την περίοδο ελεύθερης νόσου. Οι παράγοντες που σχετίστηκαν θετικά με τα αποτελέσματα ήταν η επάρκεια της κυτταρομείωσης, ο χαμηλός δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, η απουσία λεμφαδενικής εμπλοκής στην νόσο, η μη βλεννώδης ιστολογία ενώ ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε ασθενείς που είχαν την πρωτοπαθή εστία στο κόλον. Σχετικά με την χρήση PIPAC σε ασθενείς με περιτοναϊκή νόσο γαστρεντερικής προελεύσεως τα ευρήματα ήταν θετικά αφού στους περισσότερους ασθενείς παρατηρήθηκε μείωση του ασκίτη όπως επίσης και θετική αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου.

Επομένως, αυτό που διαπιστώνουμε αναγιγνώσκοντας την παρούσα εργασία είναι το γεγονός ότι η χρήση της διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, είτε αυτή χορηγείται υπέρθερμα είτε σε μορφή αερολύματος υπό πίεση, είναι μια θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς με νεοπλασματική περιτοναϊκή νόσο που μπορεί να τους παρέχει καλύτερη ποιότητα ζωής και μεγαλύτερη περίοδο ελεύθερης νόσου. Αυτό, όμως που πρέπει να γίνει αντιληπτό και να εφαρμόζεται καθολικά είναι πως, ειδικά για εκείνους που επρόκειτο να λάβουν CRS-HIPEC, πρέπει να γίνεται ορθή επιλογή των ασθενών που θα λάβουν την εν λόγω θεραπεία, καθώς και ότι αυτή πρέπει να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα με προσωπικό που θα διαθέτει την ανάλογη εκπαίδευση και εμπειρία στην συγκεκριμένη μέθοδο.

Τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης περιορίζονται από το γεγονός ότι κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκαν αναδρομικές και προοπτικές μελέτες, καθώς δεν ανευρέθηκαν τυχαιοποιημένες ή μη κλινικές δοκιμές που να αφορούν στο θέμα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση είναι μια νοσολογική οντότητα που μέχρι πρότινος θεωρείτο ως νόσος τελικού σταδίου και για την οποία δεν υπήρχε ριζική θεραπεία. **Σκοπός:** Η διερεύνηση της χρήσης της διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση σχετικά με την έκβαση της νόσου μετά από την χορήγηση της καθώς και η αναζήτηση προγνωστικών παραγόντων έκβασης. **Υλικό-Μέθοδος:** Διενεργήθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Medline, Scopus και Cochrane για το χρονικό διάστημα 2015-2020. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι όροι για τις αναζητήσεις βάσει λεξιλογίου MeSH για την πρώτη: "predictive factors" OR "prognostic factors" AND "peritoneal carcinomatosis", για την δεύτερη: "cytoreductive surgery" OR "CRS" AND "hyperthermic Intraperitoneal chemotherapy" OR "HIPEC" AND "peritoneal carcinomatosis" και για την τρίτη: "pressurized intraperitoneal chemotherapy" OR "ripac" AND "peritoneal carcinomatosis". Κριτήρια ένταξης των άρθρων ήταν η αγγλική γλώσσα, ο ερευνητικός σχεδιασμός τους, το δείγμα να αποτελείται από περισσότερους των 10 ασθενών και η θεματολογική εστίαση στους προγνωστικούς παράγοντες της έκβασης της περιτοναϊκής νόσου ή την έκβαση της νόσου. Τελικά, το δείγμα αποτέλεσαν 14 αναδρομικές και προοπτικές μελέτες για το κομμάτι που αφορούσε τους προγνωστικούς παράγοντες και για το κομμάτι που αφορούσε την έκβαση της νόσου 37 αναδρομικές και προοπτικές μελέτες. **Αποτελέσματα:** Οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες που ανευρέθηκαν αφορούν κυρίως στην επάρκεια της κυτταρομείωσης, στον δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης(PCI), και το αν θα συνυπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες κατά την ανεύρεση της νόσου, παράγοντες που αν ισχύουν δυσχεραίνουν την επιβίωση και την αντιμετώπιση του ασθενούς. Όσον αφορά την έκβαση της νόσου διαπιστώθηκε ότι η χρήση της διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, όταν χορηγείται υπέρθερμα, συμβάλλει στην αύξηση του χρόνου επιβίωσης και της περιόδου ελεύθερης νόσου καθώς και όταν χορηγείται σε μορφή αερολύματος υπό πίεση προσφέρει θετική αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου και μείωση του ασκίτη, έναντι των κλασικών μεθόδων αντιμετώπισης. **Συμπέρασμα:** Σύμφωνα με τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία η χρήση της διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας είναι μια θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς με περιτοναϊκή νόσο που μπορεί να τους παρέχει οφέλη σχετικά με την

έκβαση της νόσου, την ποιότητα ζωής και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Αυτό, όμως που πρέπει να γίνει αντιληπτό και να εφαρμόζεται καθολικά είναι πως, ειδικά για εκείνους που πρόκειται να λάβουν CRS-HIPEC, πρέπει να γίνεται ορθή επιλογή των ασθενών που θα λάβουν την εν λόγω θεραπεία καθώς και ότι αυτή πρέπει να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία πάνω σε αυτή την μέθοδο και από εξειδικευμένο προσωπικό. Η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών απαιτείται προκειμένου να ισχυροποιηθεί η άποψη αυτή.

ABSTRACT

Background: Peritoneal carcinomatosis is a nosological entity that was previously considered as a terminal disease and for which there was no radical cure **Purpose:** To investigate the use of intraoperative intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis in relation to the outcome of the disease after its administration as well as the search for prognostic factors of outcome. **Method:** There were essentially three systematic reviews of the literature conducted in the electronic databases Medline, Scopus and Cochrane for the period 2015-2020. The following terms based on MeSH vocabulary was used for searches, for the first: "predictive factors" OR "prognostic factors" AND "peritoneal carcinomatosis", for the second: "cytoreductive surgery" OR "CRS" AND "hyperthermic Intraperitoneal chemotherapy" OR "HIPEC "AND" peritoneal carcinomatosis "and for the third:" pressurized intraperitoneal chemotherapy "OR" pipac "AND" peritoneal carcinomatosis ". Criteria for inclusion of the articles were English language, their research design, the sample consisting of more than 10 patients and the thematic focus on the prognostic factors of the outcome of peritoneal disease or the outcome of the disease. Finally, the sample consisted of 14 retrospective and prospective studies for the part concerning the prognostic factors and for the part concerning the outcome of the disease 37 retrospective and prospective studies. **Results:** The main prognostic factors found mainly concern the adequacy of cytoreduction, the peritoneal carcinoma index (PCI), and whether infiltrated lymph nodes will coexist in the detection of the disease, facts that, if applicable, make it difficult for the treatment and survival of the patient. Regarding the outcome of the disease, it was found that the use of intraoperative intraperitoneal chemotherapy, when administered hyperthermically, offers an extension of the survival period and the period of disease free as well as when administered in the form of a pressure aerosol offers a positive objective tumor response and reduction of ascites fluid in comparison with classical methods of treatment. **Conclusion:** It is concluded that the use of intraoperative intraperitoneal chemotherapy is a therapeutic approach for patients with peritoneal disease that can give them hope and provide them with benefits. However, what must be understood and applied universally is that, especially for those who are scheduled to receive CRS-HIPEC, the proper choice of patients to receive this treatment must be made and it must be applied in

specialized centers with experience on this method and by experienced staff. Further randomized clinical trials are needed to support this view.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahmed Mostafa Mahmoud, Yahia M. Ismail, AlaadinHussien, Yasser Debaky, Ihab S. Ahmed, Hisham S. Wahba Mikhael, Manar Moneer,2018. Peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer: Defining predictive factors for successful cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – A pilot study. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 30 (2018) 143–150
- Akshat Saxena & Sarah J. Valle & Winston Liauw& David L. Morris,2017. Allogenic Blood Transfusion Is an Independent Predictor of Poorer Peri-operative Outcomes and Reduced Long-Term Survival after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Review of 936 Cases. *J Gastrointestinal Surg* (2017) 21:1318–1327
- Andreas Brandl, Sascha Weiss, Moritz von Winterfeld, Alexander Krannich, Mathilde Feist, Johann Pratschke, Wieland Raue & Beate Rau,2017. Predictive value of peritoneal cancer index for survival in patients with mucinous peritoneal malignancies treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single center experience. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA* 2018, VOL. 34, NO. 5, 512–517
- Arderne J. *Treateses of Fistula in Ano, Hemorrhoids and Clysters*. London: Oxford University Press; 1910.
- Asimov I. *Asimov’s biographical encyclopedia of science and technology: the living stores of more than 1,000 great scientists from the Age of Greece to the Space Age, chronologically arranged*. Garden City, NJ: Doubleday, 1964.
- Atlas of tumor pathology, 3rd series*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1991-2002.
- Bakalagos EA, Burak WE Jr, Young DC, Martin EW Jr. Is carcinoembryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases? *Am J Surg*. 1999 Jan;177(1):2–6.
- Bendifallah S, Perrin M, Ouldamer L, et al. Honing the classification of high-risk endometrial cancer with inclusion of lymphovascular space invasion. *Surg Oncol*. 2017; 26:1–7.

- Benhaim, L., Faron, M., Gelli, M., Sourrouille, I., Honoré, C., Delhorme, J., Elias, D. and Goere, D., 2019. Survival After Complete Cytoreductive Surgery and HIPEC For Extensive Pseudomyxoma Peritonei. www.elsevier.com/locate/suronc.
- Bett WR. Historical aspects of cancer. In: Raven RR, ed. *Cancer*, vol. 1. London: Butterworth, 1957. 1–5 p.
- Bhatt A, Glehen O. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer: a review. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(2):188–97
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg*. 2009; 249:63–71.
- Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol* 2007; 18:985-90.
- British Journal of Surgery*, 1930. The Edwin Smith Surgical Papyrus. Published in Faesimile and Hieroglyphic Transliteration, with Translation and Commentary. By James Henry Breasted. Demy 4to. Vol. I. Pp. 596 + xxiv, illustrated; Vol. II. 22 plates. 1930. Chicago: The University of Chicago Press. London: Cambridge University Press. 90s. 18(70), pp.341-342.
- C. Suzuki, H. Wallgren, M. Abraham-Nordling, G. Palmer, 2018. Preoperative CT-based predictive factors for resectability and medium-term overall survival in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clinical Radiology* 73 (2018) 756.e11e-756.e16
- Cannistra S. Cancer of the ovary. Review article. *New Engl J Med* 1993; 329: 1550-1557
- Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma—Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer* 2009; 64:211-8.
- Chia CS, You B, Decullier E, Vaudoier D, Lorimier G, Abboud K, Bereder JM, Arvieux C, Boschetti G, Glehen O, Group tBGR. Patients with Peritoneal

Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Annals of Surgical Oncology*. 2016: 1-9

Choudry, H., Bednar, F., Shuai, Y., Jones, H., Pai, R., Pingpank, J., Ahrendt, S., Holtzman, M., Zeh, H. and Bartlett, D., 2019. Repeat Cytoreductive Surgery-Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion is Feasible and Offers Survival Benefit in Select Patients with Peritoneal Metastases. *Annals of Surgical Oncology*, 26(5), pp.1445-1453.

Clemens B. Tempfer. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy as an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *Medical Hypotheses* 85 (2015) 480–484

Coffey, J. and O'Leary, D., 2016. The mesentery: structure, function, and role in disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 1(3), pp.238-247.

Cornali, T., Sammartino, P., Kopanakis, N., Christopoulou, A., Framarino dei Malatesta, M., Efstathiou, E., Spagnoli, A., Ciardi, A., Biacchi, D. and Spiliotis, J., 2018. Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Patients with Peritoneal Metastases from Endometrial Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 25(3), pp.679-687.

David, A. and Zimmerman, M., 2010. Cancer: an old disease, a new disease or something in between? *Nature Reviews Cancer*, 10(10), pp.728-733.

de Lima Vazquez V, Stuart OA, Mohamed F, Sugarbaker PH. Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52: 108-112

Demtröder, C., Solass, W., Zieren, J., Strumberg, D., Giger-Pabst, U. and Reymond, M., 2015. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis. *Colorectal Disease*, 18(4), pp.364-371.

DeVita & Chu 2008. A History of Cancer Chemotherapy *Cancer Res.* 68; 8643

DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer principles and practice of oncology*, 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005

- Dickson-Wright, A., 1964. Avicenna's Poem on Medicine, ed. by Haven C. Krueger and R. H. Major, Springfield, Ill., C. C. Thomas, 1963, pp. 112, \$5.00. *Medical History*, 8(1), pp.97-98.
- Dimitrios Kyziridis, Christos Hristakis, Apostolos Kalakonas, Dimitrios Vaikos, Nikolaos Pallas, Christina Karamveri, Vasileios Kyriakopoulos, Antonios-Apostolos Tentes, 2019. Ten-year experience with peritoneal mesothelioma. *JBUON* 2019; 24(1): 391-396
- Dowdy SC. Improving oncologic outcomes for women with endometrial cancer: realigning our sights. *Gynecol Oncol.* 2014; 133:370–4
- Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res* 1984; 44: 605-612
- Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumor markers. *Ann Clin Biochem.* 2004 Sep;41(Pt 5):370–7.
- Eggermont AMM, Steller EP, Sugarbaker PH. Laparotomy enhances intraperitoneal tumor growth and abrogates the antitumor effects of interleukin-2 and lymphokine activated killer cells. *Surg* 1987, 102: 71-78
- Elferink MA, de Jong KP, Klaase JM, Siemerink EJ, de Wilt JH. Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. *Int J Colorectal Dis.* 2015; 30:205–12.
- Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder J-M, Mansvelt B, et al. Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated with Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients from a Multicentric French Study. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1;28(1):63–8.
- El-Kareh AW, Secomb TW. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance. *Neoplasia* 2004; 6: 117-127
- Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D, Baumgartner JM, Berri R, Bretcha-Boix P, Deraco M, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface

Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21:4195–201.

Faguet, G., 2014. A brief history of cancer: Age-old milestones underlying our current knowledge database. *International Journal of Cancer*, 136(9), pp.2022-2036.

Fell, J., 1857. Dr. Fell's Treatment of Cancer. *BMJ*, s4-1(7), pp.142-142.

Fernández, P., 2012. Palaeopathology: The Study of Disease in the Past. *Pathobiology*, 79(5), pp.221-227.

Flessner MF. The transport barrier in intraperitoneal therapy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F433-F442

Fletcher, G., 1936. The Loeb Edition of Celsus - Celsus. De Medicina. With an English translation by W. G. Spencer. In two volumes. I. [Books I–IV.] Pp. xiv + 499. (Loeb Classical Library.) London: Heinemann, 1935. Cloth, 10s. (leather, 12s. 6d.). *The Classical Review*, 50(1), pp.27-27.

Francois Dagbert, MD, Remy Thievenaz, MD, Evelyne Decullier, PhD, Naoual Bakrin, MD, PhD, Eddy Cotte, MD, PhD, Pascal Rousset, MD, PhD, Delphine Vaudoier, MD, Guillaume Passot, MD, PhD and Olivier Glehen, MD, PhD, 2016. Splenectomy Increases Postoperative Complications Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* (2016) 23:1980–1985

Fujimoto S, Takahashi M, et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997; 79: 884- 891

Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, et al. Chemo-hyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999; 84:60–6.

Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol*. 2007; 14:195–208.

- Gaetano AM, Calcagni ML, Rufini V, Valenza V, Giordano A, Bonomo L. Imaging of peritoneal carcinomatosis with FDG PET-CT: diagnostic patterns, case examples and pitfalls. *Abdom Imaging*. 2008 Apr 30;34(3):391–402.
- Geert A. Simkens, MD, Thijs R. van Oudheusden, MD, Misha D. Luyer, MD, PhD, Simon W. Nienhuijs, MD, PhD, Grard A. Nieuwenhuijzen, MD, PhD, Harm J. Rutten, MD, PhD, FRCS, and Ignace H. de Hingh, MD, PhD, 2016. Predictors of Severe Morbidity After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Patients with Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* (2016) 23:833–841
- Gilani SNS, Mehta A, Garcia-Fadrique A, et al. Outcomes of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma and predictors of survival. *Int J Hyperthermia* 2018; 12:1-7.
- Gilani, S., Mehta, A., Garcia-Fadrique, A., Rowaiye, B., Jenei, V., Dayal, S., Chandrakumaran, K., Carr, N., Mohamed, F., Cecil, T. and Moran, B., 2018. Outcomes of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma and predictors of survival. *International Journal of Hyperthermia*, 34(5), pp.578-584.
- Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2370e7.
- Gockel, I., Jansen-Winkel, B., Haase, L., Rhode, P., Mehdorn, M., Niebisch, S., Moulla, Y., Lyros, O., Lordick, F., Schierle, K., Wittekind, C. and Thieme, R., 2019. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis (PM): Results of a Single-Center Experience and Register Study. *Journal of Gastric Cancer*, 18(4), p.379.
- Goere D, Sourrouille I, Gelli M, Benhaim L, Faron M, Honore C. Peritoneal metastases from colorectal cancer: treatment principles and perspectives. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018; 27:563–83.

- Gupta, N., Asif, S., Gandhi, J., Rajpurohit, S. and Singh, S., 2017. Role of CRS and HIPEC in appendiceal and colorectal malignancies: Indian experience. *Indian Journal of Gastroenterology*, 36(2), pp.126-130.
- Hajdu, S., 2004. Greco-Roman thought about cancer. *Cancer*, 100(10), pp.2048-2051.
- Hajdu, S., 2010. A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, 117(5), pp.1097-1102.
- Horvath, P., Beckert, S., Struller, F., Königsrainer, A. and Reymond, M., 2018. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastases of pancreas and biliary tract cancer. *Clinical & Experimental Metastasis*, 35(7), pp.635-640.
- Huang, Y., Alzahrani, N., Chua, T., Liauw, W. and Morris, D., 2016. Impacts of peritoneal cancer index on the survival outcomes of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis. *International Journal of Surgery*, 32, pp.65-70.
- Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137:647-67
- Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 1994; 14:2131e4.
- Isis*, 1921. *Arabian Medicine*. Edward G. Browne, Thomas Adams's. 4(2), pp.349-350.
- Jacquet P, Jelinek JS, Chang D, et al.: Abdominal computed tomographic scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery. *J Am Coll Surg* 1995; 181:530–538
- Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis, In: PERITONEAL CARCINOMATOSIS: Principles of Management, P. Sugarbaker (ed), Kluwer Academic Publishers, Boston 1996, p. p. 359-374
- Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 53-63

- Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Open-Label Study of Pemetrexed Alone or in Combination with Cisplatin for the Treatment of Patients with Peritoneal Mesothelioma: Outcomes of an Expanded Access Program. *Clin Lung Cancer* 2005; 7:40-6.
- Jean-Baptiste Delhorme, Laure Dupont-Kazma, Pietro Addeo, François Lefebvre, Elhocine Triki, Benoit Romain, Nicolas Meyer, Philippe Bachellier, Serge Rohr, Cecile Brigand, 2016. Peritoneal carcinomatosis with synchronous liver metastases from colorectal cancer: Who will benefit from complete cytoreductive surgery? *International Journal of Surgery* 25 (2016) 98e105
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61:69–90.
- Joel M. Baumgartner, MD, Laura Tobin, MPH, Sean F. Heavey, BS, Kaitlyn J. Kelly, MD, Eric J. Roeland, MD, and Andrew M. Lowy, MD, 2015. Predictors of Progression in High-Grade Appendiceal or Colorectal Peritoneal Carcinomatosis After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* (2015) 22:1716–1721
- Journal of Mental Science*, 1893. Drunkenness. By George R. Wilson, M.B., C.M. Assistant Physician, The Royal Asylum, Morningside, Edinburgh. London: Swan Sonnenschein and Co. 1893. 39(166), pp.425-427.
- Khosrawipour, T., Khosrawipour, V. and Giger-Pabst, U., 2017. Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy in patients suffering from peritoneal carcinomatosis of pancreatic adenocarcinoma. *PLOS ONE*, 12(10), p.e0186709.
- Konstantinos I. Votanopoulos, MD, PhD, FACS, Greg Russell, MS, Reese W. Randle, MD, Perry Shen, MD1, John H. Stewart, MD, and Edward A. Levine, MD, 2015. Peritoneal Surface Disease (PSD) from Appendiceal Cancer Treated with Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): Overview of 481 Cases. *Ann Surg Oncol* (2015) 22:1274–1279
- Kuijpers AM, Aalbers AG, Nienhuijs SW, de Hingh IH, Wiezer MJ, van Ramshorst B, van Ginkel RJ, Havenga K, Heemsbergen WD, Hauptmann M, Verwaal VJ.

Implementation of a standardized HIPEC protocol improves outcome for peritoneal malignancy. *World J Surg.* 2015; 39:453–60.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Neoplasia. In *Pathologic basis of disease*, SL Robbins, and RS Cotran (eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005, pp 269-342

Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg.* 2009; 250:242–6.

Levy AD, Shaw JC, Sobin LH. Secondary tumors and tumorlike lesions of the peritoneal cavity: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics.* 2009; 29:347–73.

Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. *Lancet* 1867; 90:353–6.

Liu, Y., Ishibashi, H., Takeshita, K., Mizumoto, A., Hirano, M., Sako, S., Takegawa, S., Takao, N., Ichinose, M. and Yonemura, Y., 2016. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Dissemination from Small Bowel Malignancy: Results from a Single Specialized Center. *Annals of Surgical Oncology*, 23(5), pp.1625-1631.

Long CW. An account of the first use of sulphuric ether. *Southern Med Surg J* 1849; 5:705–13.

López-López, V., Cascales-Campos, P., Gil, E., Arevalo, J., Gonzalez, A., Gil, J., Muñoz-Casares, F., Melero, J., Barrios, P., Morales, R., Ramos, I., Ortega, G., Camps, B., González-Bayón, L., Bretcha-Boix, P., Farré-Alegre, J., González-Moreno, S. and Parrilla, P., 2017. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei and appendix tumors in elderly patients: Is it justified? *Clinical and Translational Oncology*, 19(11), pp.1388-1392.

Lorimier, G., Linot, B., Paillocher, N., Dupoirion, D., Verrièle, V., Wernert, R., Hamy, A. and Capitain, O., 2017. Curative cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis and synchronous resectable liver metastases arising from

colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 43(1), pp.150-158.

M. Hubner, F. Grass, H. Teixeira-Farinha, B. Pache, P. Mathevet, N. Demartines. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy and Practical aspects. *EJSO* 43 (2017) 1102-1109]

Mah, M., Mack, L., Hurton, S. and Bouchard-Fortier, A., 2019. Cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from rare etiologies. *The American Journal of Surgery*, 217(5), pp.923-927.

Manuela Robella, Marco Vaira and Michele De Simone. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World Journal of Surgical Oncology* (2016) 14:128

Marcel Andre´ Schneider, MD, Janina Eden, MD, Basile Pache, MD, Felix Laminger, MD, § Victor Lopez-Lopez, MD, PhD, Thomas Steffen, MD, Martin Hubner, MD, Friedrich Kober, MD, § Sebastian Roka, MD, § Pedro Cascales Campos, MD, PhD, Lilian Roth, MD, Anurag Gupta, PhD, Alexander Siebenhu¨ner, MD, Vahan Kepenekian, MD, Guillaume Passot, MD, PhD, Philippe Gertsch, MD, Olivier Glehen, MD, PhD, and Kuno Lehmann, MD, PhD, 2018. Mutations of RAS/RAF Proto-oncogenes Impair Survival After Cytoreductive Surgery and HIPEC for Peritoneal Metastasis of Colorectal Origin. *Annals of Surgery* Volume 268, Number 5, November 2018

Mathew A. Kozman MBBS, BPharm, MS, FRACS | Oliver M. Fisher MD | Bree-Anne J. Rebolledo MBBS | Roneil Parikh MBBS | Sarah J. Valle BM ed Sc | Arief Arrowaili MD | Nayef Alzahrani MBBS, SBGC | Winston Liauw MBBS, MD ed Sc, FRACP | David L. Morris MB, ChB, FRCS, MD, PhD, 2017. CEA to peritoneal carcinomatosis index (PCI) ratio is prognostic in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreduction surgery and intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2018; 117:725–736.

Mehta, S., Schwarz, L., Spiliotis, J., Akaishi, E., Baratti, D., Sugarbaker, P., Goere, D., Quenet, F., Hsieh, M. and Kepenekian, V., 2018. Is there an oncological interest

in the combination of CRS / HIPEC for peritoneal carcinomatosis of HCC?
Results of a Multicenter International Study. *HPB*, 20, pp. S372-S373.

Mekenkamp LJ, Koopman M, Teerenstra S, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer* 2010; 103: 159–164

Mercier, F., Bakrin, N., Bartlett, D., Goere, D., Quenet, F., Dumont, F., Heyd, B., Abboud, K., Marolho, C., Villeneuve, L. and Glehen, O., 2018. Peritoneal Carcinomatosis of Rare Ovarian Origin Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Multi-Institutional Cohort from PSOGI and BIG-RENAPE. *Annals of Surgical Oncology*, 25(6), pp.1668-1675.

Mercier, F., Passot, G., Villeneuve, L., Levine, E., Yonemura, Y., Goéré, D., Sugarbaker, P., Marolho, C., Bartlett, D. and Glehen, O., 2017. Peritoneal Carcinomatosis of Urachus Origin Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): An International Registry of 36 Patients. *Annals of Surgical Oncology*, 25(4), pp.1094-1100.

Moore, K. and Chubb, D., 1992. Clinically oriented Anatomy. Baltimore: Williams & Wilkins

Muñoz-Casares, F., Medina-Fernández, F., Arjona-Sánchez, Á., Casado-Adam, Á., Sánchez-Hidalgo, J., Rubio, M., Ortega-Salas, R., Muñoz-Villanueva, M., Rufián-Peña, S. and Briceño, F., 2016. Peritonectomy procedures and HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: Long-term outcomes and perspectives from a high-volume center. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 42(2), pp.224-233.

NAFFOUJE, S. and SALTI, G., 2018. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Elderly Patients: Complete Cytoreduction Is Feasible and Crucial for Improved Survival Despite High Carcinomatosis Index. *Anticancer Research*, 38(1).

Narasimhan, V., Britto, M., Pham, T., Warriar, S., Naik, A., Lynch, A., Michael, M., Tie, J., Ramsay, R. and Heriot, A., 2019. Evolution of Cytoreductive Surgery and

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases. *Diseases of the Colon & Rectum*, 62(10), pp.1195-1203.

Narasimhan, V., Das, A., Warriar, S., Lynch, C., McCormick, J., Tie, J., Michael, M., Ramsay, R. and Heriot, A., 2019. Evaluation of cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal surface malignancies: analysis of 384 consecutive cases. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 404(5), pp.527-539.

Nicolaos Pallas, Christina Karamveri, Dimitrios Kyziridis, Christos Hristakis, Vasileios Kyriakopoulos, Apostolos Kalakonas, Dimitrios Vaikos, Antonios-Apostolos K. Tentes. 2017. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal and appendiceal carcinomas with peritoneal carcinomatosis. *JBUON* 2017; 22(6): 1547-1553

Nizri, E., Baratti, D., Guaglio, M., Sinukumar, S., Cabras, A., Kusamura, S. and Deraco, M., 2018. Multicystic mesothelioma: Operative and long-term outcomes with cytoreductive surgery and hyperthermic intra peritoneal chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology*, 44(7), pp.1100-1104.

Nougaret S, Addley HC, Colombo PE, Fujii S, Al Sharif SS, Tirumani SH, et al. Ovarian carcinomatosis: how the radiologist can help plan the surgical approach. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2012 Oct;32(6):1775– 1800; discussion 1800–1803.

O'Halloran, Guyers K, Henderson J (eds). *Notes on Anatomy and Oncology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2004

P. R. Kembhavi, A. Chandramohan, S. Kumar, D. R. Palsetia, S. kumar, A. Saklani, A. D. Baheti. Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) and advances in peritoneal disease management: What the radiologist should know. *ESR*, 2019. DOI: 10.26044/ecr2019/C-2378

Park, E., Baik, S., Hur, H., Min, B., Kang, J., Han, Y., Cho, M., Lee, K. and Kim, N., 2017. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal and colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Medicine*, 96(21), p.e6632.

- Paschoff N. Marie Curie and the science of radioactivity. Oxford: Oxford University Press, 1996.
- Patrick L. Wagner, MD, Frances Austin, MD, Mazen Zenati, PhD, Aaron Jaech, PhD, Arun Mavanur, MD, Lekshmi Ramalingam, MD, Heather L. Jones, PA, Matthew P. Holtzman, MD, Steven A. Ahrendt, MD, Amer H. Zureikat, MD, James F. Pingpank, MD, Herbert J. Zeh, MD, David L. Bartlett, MD, and Haroon A. Choudry, MD, 2016. Oncologic Risk Stratification Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Appendiceal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* (2016) 23:1587–1593
- Petit J-L. Essai sur le cancer des mammelles, cited by Darmon P, in *Les cellules folles*, Paris, Plon, 1993.
- Peyrilhe B. *Dissertatio academica de cancro*, Lyon, 1773
- Piso, P., Nedelcut, S., Rau, B., Königsrainer, A., Glockzin, G., Ströhlein, M., Hörbelt, R. and Pelz, J., 2019. Morbidity and Mortality Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Data from the DGAV StuDoQ Registry with 2149 Consecutive Patients. *Annals of Surgical Oncology*, 26(1), pp.148-154.
- Piso, P., Stierstorfer, K., Gerken, M. and Klinkhammer-Schalke, M., 2018. Benefit of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with isolated peritoneal metastases from colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*, 33(11), pp.1559-1567.
- Punt CJ, Koopman M and Vermeulen L. From tumor heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 235–246
- Qayyum A. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005; 96:301–6.
- R.C. Auer et al. Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review. *European Journal of Cancer* 127 (2020) 76-95

- Rhonda L Harmon and Paul H Sugarbaker, Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer, *Int Semin Surg Oncol*. 2005; 2: 3.
- Rihuete Caro C, Manzanedo I, Pereira F, Carrion-A´lvarez L, Serrano A, Perez-Viejo E. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(11):1805–10.
- Rioux M, Michaud C. Sonographic detection of peritoneal carcinomatosis: a prospective study of 37 cases. *Abdom Imaging*. 1995 Feb;20(1):47–51; discussion 56–57.
- Roberts AB, Sporn MB. Principles of molecular cell biology of cancer: Growth factors related to transformation, In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Cancer: 6 Principles and Practice of Oncology*, 2nd ed, Philadelphia: JB Lippincott, 1989, p. p. 67-80
- Rubin P. A unified classification of cancers: an oncotaxonomy with symbols. *Cancer* 1973; 31:963-82
- Santiago González-Moreno, Luis A González-Bayón, Gloria Ortega-Pérez. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointestinal Oncol* 2010 February 15; 2(2): 68-75
- Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Werner L, Gulten O. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2009;99(7):424–7.
- Simkens, G., van Oudheusden, T., Braam, H., Wiezer, M., Nienhuijs, S., Rutten, H., van Ramshorst, B. and de Hingh, I., 2016. Cytoreductive surgery and HIPEC offers similar outcomes in patients with rectal peritoneal metastases compared to colon cancer patients: a matched case control study. *Journal of Surgical Oncology*, 113(5), pp.548-553.
- Solaini, L., D’Acapito, F., Passardi, A., Framarini, M., Tauceri, F., Di Pietrantonio, D., Frassinetti, G., Casa dei Gardini, A., Cucchetti, A., Cavaliere, D. and Ercolani, G., 2019. Cytoreduction plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for

peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer patients: a single-center cohort study. *World Journal of Surgical Oncology*, 17(1).

Speyer JL, Sugarbaker PH, Collins JM, Dedrick RL, Klecker RW Jr, Myers CE. Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res* 1981; 41: 1916-1922

Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 689-701

Sugarbaker PH. *Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. A manual for physicians and nurses.* 2nd Edition. Ludann Co, Grand Rapids, Michigan, 1995

Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006; 7:69e76.

Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology, In: *PERITONEAL CARCINOMATOSIS: Principles of Management*, P. Sugarbaker (ed), Kluwer Academic Publishers, Boston 1996, p. p. 79-100

Sugarbaker PH. Overview of peritoneal carcinomatosis. *Cancerología*. 2008; 3:119–24.

Sugarbaker PH. Strategies for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Cancer Invest*. 2005;23(2):155– 72.

Sugarbaker PH. Surgical Responsibilities in the Management of Peritoneal Carcinomatosis. *Journal of Surgical Oncology* 2010; 101:713–724

Sugarbaker PH. *Technical handbook for the integration of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical management of gastrointestinal and gynecologic malignancy.* 4th edition. Grand Rapids (MI): The Ludann Company; 2005. p. 52–6.

Sun Y, Shen P, Stewart JH, Russell GB, Levine EA. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from small bowel adenocarcinoma. *Am Surg*. 2013; 79:644–8

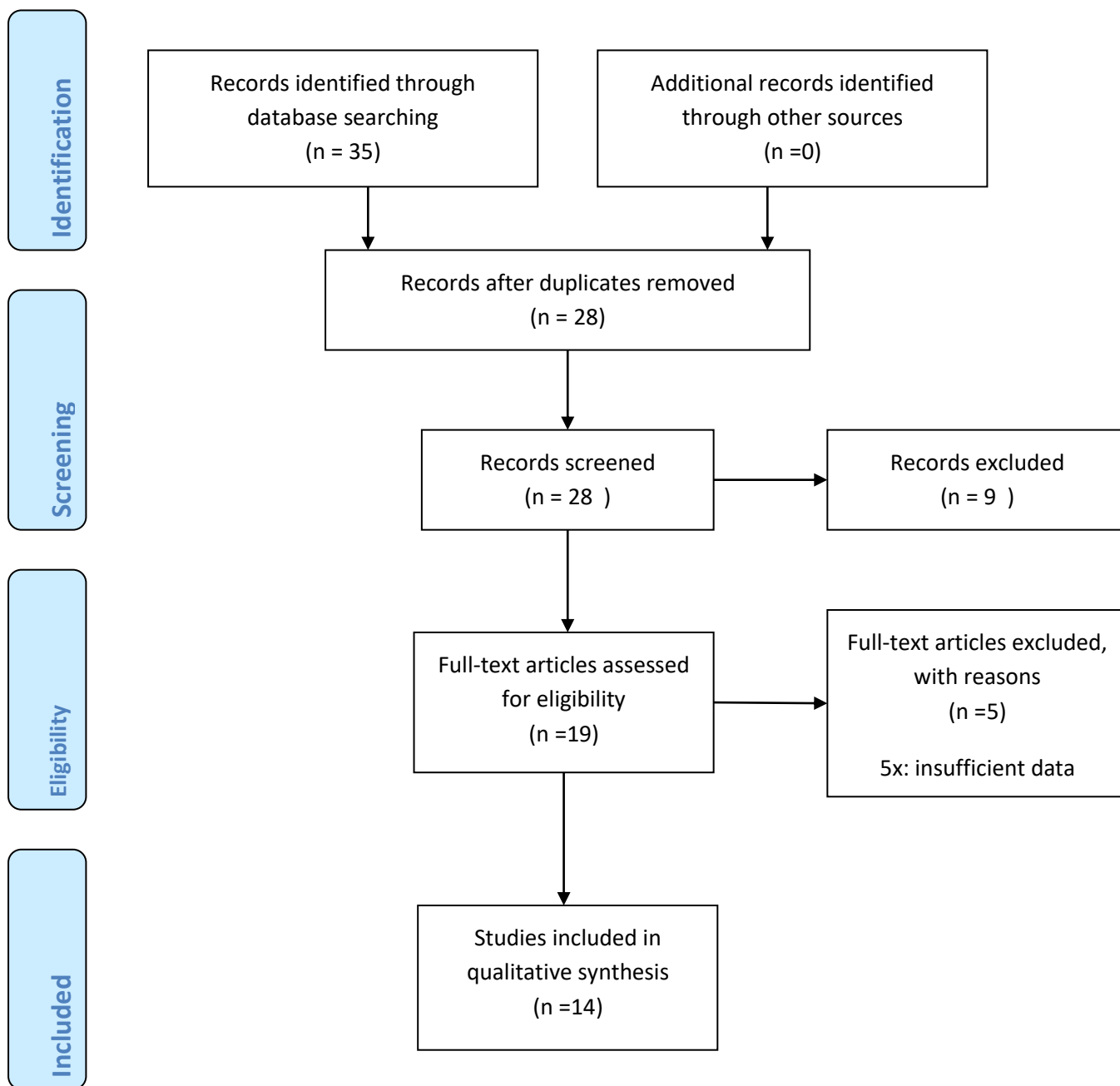
- Takemoto M, Kuroda M, Urano M, Nishimura Y, Kawasaki S, Kato H, Okumura Y, Akaki S, Kanazawa S, Asaumi J, Joja I, Hiraki Y. The effect of various chemotherapeutic agents given with mild hyperthermia on different types of tumours. *Int J Hyperthermia* 2003; 19: 193-203
- Temkin, O., 1938. The Papyrus Ebers. B. Ebbell. *Isis*, 28(1), pp.126-131.
- Tempfer, C., Reznicek, G., Tsitas, M., Ende, P., Solass, W., Demtroeder, C. and Reymond, M., 2015. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in 99 women with gynecologic malignancies and peritoneal carcinomatosis: a retrospective cohort study. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 75(08).
- Teo, M., Ching Tan, G., Lim, C., Chia, C., Tham, C. and Soo, K., 2015. Colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: The experience of a tertiary Asian center. *Asian Journal of Surgery*, 38(2), pp.65-73.
- Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival, and risk factors. *Int J Cancer*. 2014; 134:622–8.
- Tiffany Sin Hui Bong· Grace Hwei Ching Tan· Claramae Chia· Khee Chee Soo· Melissa Ching Ching Teo,2017. Preoperative platelet–lymphocyte ratio is an independent prognostic marker and superior to carcinoembryonic antigen in colorectal peritoneal carcinomatosis patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Clin Oncol* (2017) 22:511–518
- Tonello, M., Ortega-Perez, G., Alonso-Casado, O., Torres-Mesa, P., Guiñez, G. and Gonzalez-Moreno, S., 2018. Peritoneal carcinomatosis arising from rectal or colonic adenocarcinoma treated with cytoreductive surgery (CRS) hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): two different diseases. *Clinical and Translational Oncology*, 20(10), pp.1268-1273.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65:87–108.

- Urs Giger-Pabst & Clemens B. Tempfer. How to Perform Safe and Technically Optimized Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): Experience After a Consecutive Series of 1200 Procedures. *Journal of Gastrointestinal Surgery* (2018) 22:2187–2193
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2636-44.
- Walkey MM, Friedman AC, Sohotra P, Radecki PD. CT manifestations of peritoneal carcinomatosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1988 May;150(5):1035–41.
- Willis RA. *The spread of tumors in the human body.* London, 1952, Butterworth
- Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 250–281.
- Wong, E., Tan, G., Chia, C., Kumar, M., Soo, K. and Teo, M., 2017. Morbidity and mortality of elderly patients following cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 14(2), pp. e193-e202.
- Yan TD, Deraco M, Elias D, et al. A novel tumor-node metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database. *Cancer* 2011; 117:1855-63.
- Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18:827-34
- Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LI, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1575e81.
- Yano H, Moran BJ, Cecil TD, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:980-5.

- Zanfagnin V, Ferrero A, Biglia N, et al. The role of surgery in recurrent endometrial cancer. *ExpertRevAnticancerTher*2016; 16:741–50.
- Κατρίτσης, Ε. Παπαδόπουλος, Ν., 2002. *Ανατομική Του Ανθρώπου*. Athens: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.
- Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol* 2007;18(6):985e90.
- Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival, and risk factors. *Int J Cancer* 2014;134(3):622e8.
- Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(24):3621e7
- Dehal A, Smith JJ, Nash GM. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: an evidence-based review-past, present, and future. *J Gastrointestinal Oncol* 2016;7(1):143e57.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221(1):29e42.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

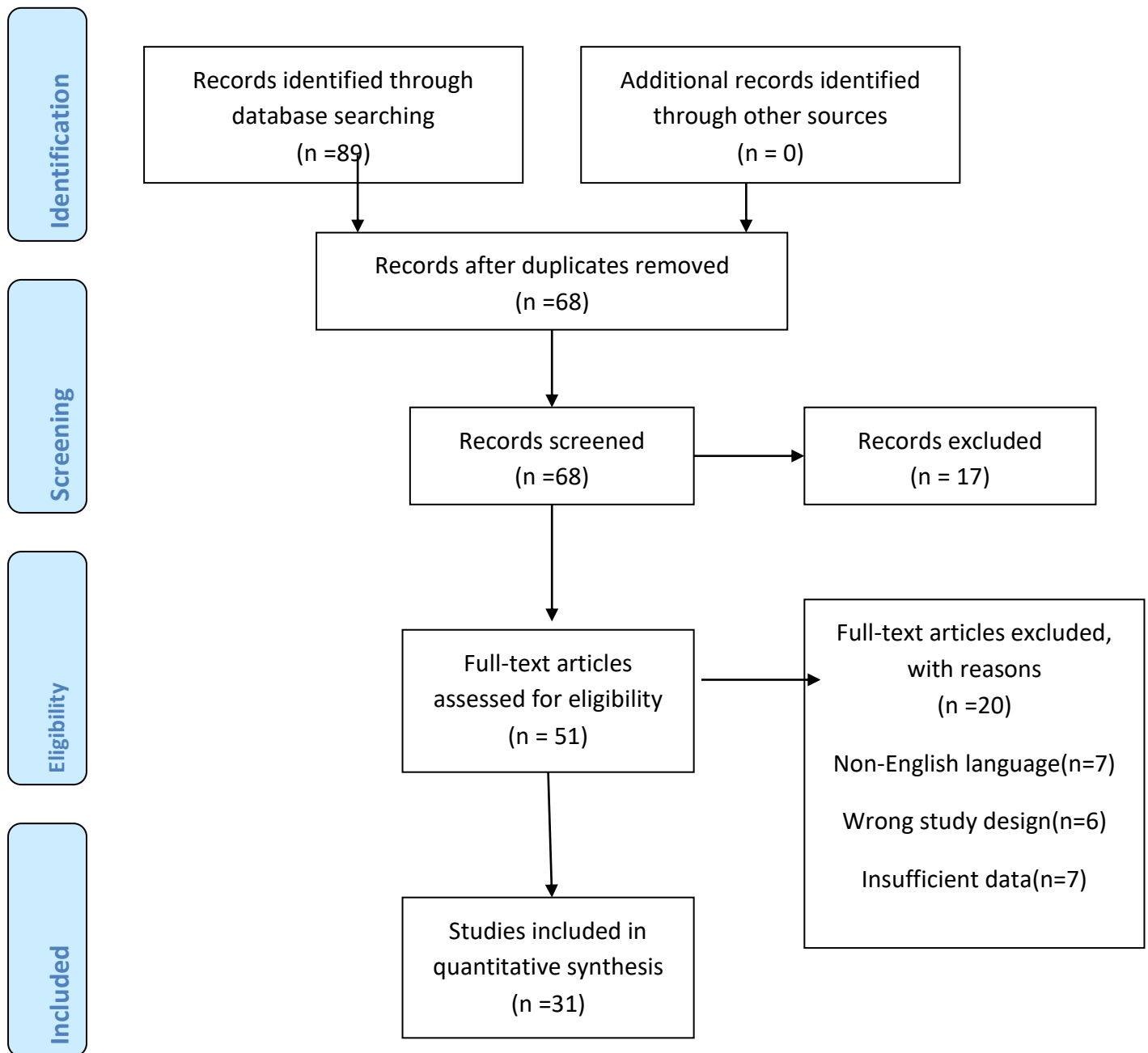
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΓΙΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.

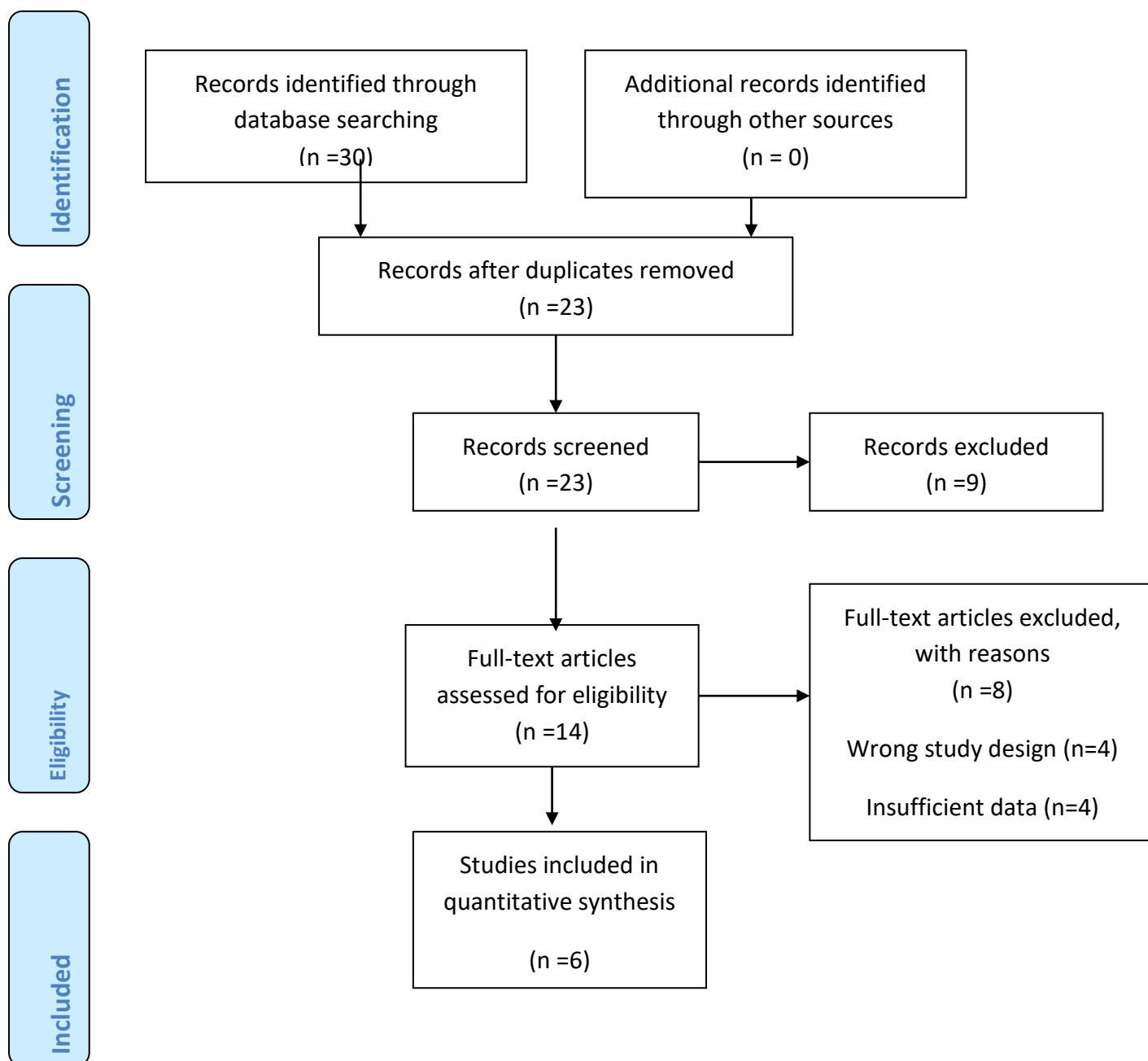
pmed1000097

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΓΙΑ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (HIPEC)



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΓΙΑ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (PIRAC)



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097