



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ**

**«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ
ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ
ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ
ΕΝΤΕΡΟΥ»**

**ΟΝ/ΜΟ ΦΟΙΤΗΤΗ: ΖΟΥΛΑΜΟΓΛΟΥ ΜΕΝΕΛΑΟΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ**

A.M.: 70

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:

Καθηγητής κ. Παπακωνσταντίνου Ιωάννης

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Αν. Καθηγητής κ. Μπαλογιάννης Ιωάννης

Παν. Υπότροφος κ. Κουκούλης Γεώργιος

ΛΑΡΙΣΑ, ΜΑΙΟΣ 2024

**«TREATMENT OF PERITONEAL
METASTASES IN COLORECTAL CANCER»**

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες	4
Περίληψη	5
Abstract.....	6
Εισαγωγή	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	8
1.1 Ανατομία και φυσιολογία παχέος εντέρου.....	8
1.2 Ορισμός και επιδημιολογία καρκίνου παχέος εντέρου	10
1.3 Κλινική εικόνα και παράγοντες κινδύνου	13
1.4 Προληπτικός έλεγχος	14
1.5 Διάγνωση και Σταδιοποίηση νόσου	16
1.6 Θεραπευτική προσέγγιση	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ.....	25
2.1 Μεταστατικός καρκίνος παχέος εντέρου.....	25
2.2 Περιτοναϊκές εμφυτεύσεις παχέος εντέρου	26
2.3 Παθοφυσιολογία CRPM	27
2.4 Μικρο-περιβάλλον και CRPM.....	29
2.5 Ο ρόλος του αγγειακού και του ανοσολογικού συστήματος στην CRPM 32	
2.6 Προγνωστικοί βιοδείκτες για CRPM.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	36
3.1 Σκοπός	36
3.2 Υλικό και Μεθοδολογία	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ CRPM	37
4.1 Γενικές αρχές σύγχρονης θεραπείας CRPM.....	37
4.2 Έγκαιρη διάγνωση CRPM για καθορισμό θεραπείας	39
4.3 Σύγχρονη Χειρουργική αντιμετώπιση.....	40
4.4 CRS & HIPEC	41
4.5 Συστηματική Χημειοθεραπεία	44
4.6 Χημειοθεραπεία με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	48

Ευχαριστίες

Για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα μου Καθηγητή κ. Παπακωνσταντίνου Ιωάννη, ο οποίος με υποστήριξε στην επιλογή του συγκεκριμένου θέματος και καθ' όλη την διάρκεια της συγγραφής.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύνολο των καθηγητών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τις πολύτιμες γνώσεις τις οποίες μεταλαμπάδευσαν τόσο σε εμένα όσο και στους συναδέλφους μου και οι οποίες είχαν άμεσο θετικό αντίκτυπο στην κλινική διαχείριση ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την σύζυγό μου Ειρήνη και την κορούλα μας Τζωρτζίνα, οι οποίες αποτελούν αδιαμφισβήτητα το πιο πολύτιμο μου στήριγμα και πηγή έμπνευσης για να συνεχίσω την ακαδημαϊκή μου πορεία στον τομέα της Ιατρικής Επιστήμης και Τέχνης και οι οποίες καθημερινά μου δίνουν κουράγιο προκειμένου να διαχειριστώ τις απαιτητικές προκλήσεις της Χειρουργικής και της Θεραπευτικής ασθενών με κακοήθεια.

Περίληψη

Οι περιτοναϊκές μεταστάσεις επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου αποτελούν την τρίτη συχνότερη εντόπιση μεταστάσεων. Η παρουσία τους, συνοδεύεται με φτωχή πρόγνωση και οι θεραπευτικές επιλογές μέχρι πριν από 2 δεκαετίες ήταν εξαιρετικά περιορισμένες για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας ήταν η ανεύρεση των θεραπευτικών παρεμβάσεων οι οποίες επιστρατεύονται σε ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επί εδάφους καρκίνου παχέος εντέρου και η ανάδειξη της κυτταρομειωτικής χειρουργικής θεραπείας (CRS) συνδυαστικά με HIPEC ως προσέγγιση με βέλτιστα κλινικά και θεραπευτικά αποτελέσματα στο βαθμό ο οποίος είναι δυνατός σε αυτήν την ομάδα ασθενών, αλλά και η καταγραφή όλων των ευρημάτων σχετικά με την παθοφυσιολογία της ανάπτυξης περιτοναϊκών εμφυτεύσεων σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου. Επίσης αναλύονται οι επιμέρους θεραπευτικές πρακτικές. Τα αποτελέσματα της μελέτης υπογραμμίζουν ότι η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ανάπτυξης περιτοναϊκών εμφυτεύσεων καρκίνου του παχέος εντέρου αποτελεί σημείο κλειδί στην τελική θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Συμπερασματικά, τόσο οι χειρουργοί καρκίνου του παχέος εντέρου όσο και οι ογκολόγοι φέρουν τεράστια ευθύνη σε αυτήν την ομάδα ασθενών και έχουν χρέος τόσο κλινικά όσο και ερευνητικά.

Λέξεις κλειδιά: CRPM; peritoneal metastasis; CRC; HIPEC; PIPAC; CRS.

Abstract

Peritoneal metastases on the ground of colorectal cancer are the third most common metastases. Their presence is accompanied by a poor prognosis and treatment options until 2 decades ago were extremely limited for this group of patients. The purpose of this literature review of the international literature was to identify the therapeutic interventions employed in patients with peritoneal implants on the ground of colorectal cancer and to highlight cytoreductive surgical therapy (CRS) in combination with HIPEC as an approach with optimal clinical and therapeutic results to the extent possible in this group of patients, but also the recording of all findings regarding the pathophysiology of the development of peritoneal implants in patients with colorectal cancer, and the analysis of individual therapeutic practices. The results of the study highlight that understanding the pathophysiology of the development of peritoneal colorectal cancer implants is a key point in the ultimate treatment of the disease. In conclusion, both colorectal cancer surgeons and oncologists bear a huge responsibility to this group of patients and have a duty both clinically and research-wise.

Key-words: CRPM; peritoneal metastasis; CRC; HIPEC; PIPAC; CRS.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC) συνιστά την δεύτερη πιο συχνή μορφή κακοήθειας στους άνδρες και την τρίτη πιο συχνή μορφή κακοήθειας στις γυναίκες παγκοσμίως, με συνέπεια να ευθύνεται για το 9,2% των θανάτων του παγκόσμιου πληθυσμού κάθε χρόνο (Cortés-Guiral et al., 2021). Επί μη έγκαιρης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης, ο καρκίνος του παχέος εντέρου τείνει να μεθίσταται λεμφογενώς και αιματογενώς, ενώ επίσης, μεθίσταται στο περιτόναιο (Grávalos et al., 2023). Για την ακρίβεια, το περιτόναιο είναι το δεύτερο πιο κοινό σημείο υποτροπής στους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου (Sugarbaker et al., 2021; Veld et al., 2020) και συσχετίζεται με μεγάλο βαθμό με το φορτίο του όγκου, όπως μετράται από τον δείκτη περιτοναϊκού καρκίνου (PCI) (Grávalos et al., 2023).

Οι περιτοναϊκές μεταστάσεις (PM) εμφανίζονται όταν τα καρκινικά κύτταρα εξαπλώνονται μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα και συνεπάγονται προχωρημένο στάδιο καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC). Η πρόγνωση της νόσου σε αυτές τις περιπτώσεις είναι γενικά δυσμενής, και παρουσιάζει μεγαλύτερη πρόκληση όσον αφορά στην έγκαιρη διάγνωση και στην κλινική διαχείριση (Grávalos et al., 2023). Μέχρι πρόσφατα, οι περιτοναϊκές μεταστάσεις στα πλαίσια CRC συνιστούσαν κλινική ένδειξη προχωρημένης νόσου και δεν υπήρχαν κατάλληλοι θεραπευτικοί χειρισμοί για την παρηγορητική φροντίδα, ή/και την θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με σύγχρονες ή μετάχρονες περιτοναϊκές μεταστάσεις (Solsky et al., 2023).

Στις μέρες μας, η επιστράτευση μείζονων επεμβατικών χειρουργικών πρακτικών, οι οποίες περιλαμβάνουν την αφαίρεση πολλαπλών κοιλιακών οργάνων και του ίδιου του περιτοναίου (κυτταρομείωση) ακολουθούμενη από άμεση λήψη χημειοθεραπευτικών παραγόντων, με τη μορφή υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC), είναι μια καλά αναγνωρισμένη επιλογή (Ramsay & Flood, 2022). Εναλλακτικά, όταν η περιτοναϊκή νόσος δεν θεωρείται χειρουργήσιμη ή η επιβάρυνση είναι πολύ υψηλή για να δικαιολογήσει εκτεταμένη εκτομή, μια άλλη μορφή ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, η PIPAC (υπό πίεση ενδοπεριτοναϊκή-αερολυματική χημειοθεραπεία), επιδιώκεται ενεργά ως παρηγορητική επιλογή (Cortés-Guiral et al., 2021).

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας είναι η διερεύνηση των διαθέσιμων θεραπευτικών στρατηγικών στην αντιμετώπιση και τη θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με σύγχρονες ή μετάχρονες περιτοναϊκές μεταστάσεις στα πλαίσια CRC, η ανάδειξη της σημασίας εφαρμογής χειρουργικών παρεμβάσεων και η εκτίμηση της επιβίωσης αυτών των ασθενών, με απώτερο σκοπό την βελτιστοποίηση της παρεχόμενης φροντίδας υγείας σε ασθενείς με περιτοναϊκές μεταστάσεις από CRC.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

1.1 Ανατομία και φυσιολογία παχέος εντέρου

Το παχύ έντερο ή αλλιώς το κόλον, αφορά στο τελικό τμήμα του πεπτικού σωλήνα ξεκινώντας από το επίπεδο της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και τελειώνοντας στο ορθό, παρουσιάζοντας ένα συνολικό μήκος 140 εκατοστών. Ανατομικά το παχύ έντερο υποδιαιρείται στο τυφλό και τη σκωληκοειδή απόφυση, ανέρχεται ως δεξί ή ανιόν κόλον, μέχρι το επίπεδο της δεξιάς κολικής καμπής, συνεχίζει στο εγκάρσιο κόλον μέχρι την αριστερή κολική καμπή, και έπειτα κατέρχεται με το αριστερό κόλον, συνεχίζει στο σιγμοειδές και ολοκληρώνεται στο ορθό (Doherty, 2020).

Σε σύγκριση με την θέση του παχέος εντέρου ως προς το περιτόναιο, το κόλον υποδιαιρείται σε διαφορετικές μοίρες οι οποίες περιλαμβάνουν, το οπισθοπεριτοναϊκό τμήμα του παχέος εντέρου (που αφορά στο τυφλό το ανιόν και το κατιόν κόλον), αλλά και το ενδοπεριτοναϊκό τμήμα του παχέος εντέρου (το οποίο περιλαμβάνει το εγκάρσιο κόλον και το σιγμοειδές). Στο σύνολό του το παχύ έντερο δέχεται νεύρωση από το αυτόνομο νευρικό σύστημα με συμπαθητικά νεύρα τα οποία προέρχονται από το επίπεδο του Θ6 σπονδύλου μέχρι τον Ο3 και παρασυμπαθητική νεύρωση από το πνευμονογαστρικό νεύρο (ΕΣ XII) (Doherty, 2020).

Ως προς το τοίχωμα του παχέος εντέρου, το κόλον διαθέτει 4 επιμέρους στρώματα τα οποία από έσω προς τα έξω περιλαμβάνουν: τον βλεννογόνο χιτώνα, τον υποβλεννογόνο χιτώνα, την μυϊκή στιβάδα και τον ορογόνο. Τα επιμέρους στρώματα του τοιχώματος του παχέος εντέρου παρουσιάζουν τεράστια κλινική σημασία τόσο στην χειρουργική θεραπεία ασθενών που χρήζουν εντερο-εντερικής αναστόμωσης, όσο και στην σταδιοποίηση ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου (Doherty, 2020)..

Η αρτηριακή τροφοδότηση του παχέος εντέρου είναι σύμφωνη με την εμβρυολογική καταβολή του οργάνου. Πιο αναλυτικά, το κεφαλικό (εγγύς) έντερο το οποίο εκτείνεται από το τυφλό μέχρι και το απώτερο τμήμα του εγκάρσιου κόλου δέχεται αρτηριακή τροφοδότηση από την άνω μεσεντέρια αρτηρία μέσω αρτηριακών κλάδων όπως, οι ειλεοκολικές αρτηρίες η δεξιά κολική και οι μέσες κολικές αρτηρίες. Από την άλλη, το ουραίο (άπω) έντερο το οποίο αφορά στο απώτερο τμήμα του εγκάρσιου κόλου μέχρι και το ορθό, δέχεται αρτηριακή τροφοδότηση από κλάδους της κάτω μεσεντερίας αρτηρίας, και πιο συγκεκριμένα αρδεύεται από την αριστερή κολική αρτηρία, τις σιγμοειδικές αρτηρίες αλλά και τον τελικό κλάδο της άνω αιμορροϊδικής αρτηρίας, κλάδοι της κάτω μεσεντερίας αρτηρίας. Η μέση και οι κάτω αιμορροϊδική αρτηρία οι οποίες συμβάλλουν στην αρτηριακή τροφοδότηση του κατώτερου τμήματος του παχέος εντέρου, αποτελούν κλάδους της έσω λαγονίου αρτηρίας (Doherty, 2020).

Πέρα από τα παραπάνω, εξαιρετικά ενδιαφέρον είναι ότι η αρτηριακή τροφοδότηση του παχέος εντέρου βασίζεται επίσης στην παρουσία αναστομωτικών αρτηριακών δικτύων όπως είναι η αγγειακή ανίδα του Riolan, και το αρτηριακό δίκτυο του Drummond το οποίο και προέρχεται από αναστομωτικούς κλάδους της επιχείλιας αρτηρίας οι οποίοι καταλήγουν στα ευθέα αγγεία και διεισδύουν στα τοιχώματα του παχέος εντέρου (Doherty, 2020).

Η φλεβική απορροή του παχέος εντέρου ακολουθεί επίσης τον κανόνα της αρτηριακής παροχής, με εξαίρεση ωστόσο την κάτω μεσεντέριο φλέβα, η οποία συνεχίζει να πορεύεται επί τα εκτός του συνδέσμου του Treitz, συμβάλλοντας με την σπληνική φλέβα προς τον σχηματισμό της πυλαίας. Στο σημείο αυτό ωστόσο θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι τόσο η αρτηριακή όσο και η φλεβική κατανομή του παχέος εντέρου μπορεί να παρουσιάζουν σημαντικές ανατομικές παραλλαγές καθώς η φυσιολογική ανατομία φαίνεται να απαντάται μόνο στο 15% των ασθενών (Doherty, 2020).

Τέλος αναφορικά στην ανατομία του παχέος εντέρου, η λεμφική αποχέτευση διενεργείται μέσω συνεχόμενων πλεγμάτων τα οποία διατρέχουν τον υποβλεννογόνιο χιτώνα και το υποορογόνιο στρώμα στο τοίχωμα του παχέος εντέρου. Τα λεμφαγγεία αυτά συνεχίζουν την πορεία τους προς τα μεσεντέρια λεμφαγγεία, και τους λεμφαδένες οι οποίοι εδράζονται περιοχικά των μεγάλων αγγείων γεγονός το οποίο και μπορεί να ερμηνεύσει τις ογκολογικές εκτομές επί εδάφους καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού σύμφωνα με την αγγειακή παροχή του οργάνου (Doherty, 2020).

Ως προς την φυσιολογία του παχέος εντέρου είναι γνωστό ότι οι κύριες λειτουργίες του συνίστανται στην απορρόφηση, στην έκκριση, στην κινητικότητα και στη διενέργεια ενδοαυλικής πέψης. Στο σύνολό τους αυτές οι διαδικασίες είναι άμεσα συνυφασμένες η μία με την άλλη και είναι απόλυτα υπεύθυνες για την μετατροπή του σχεδόν υδαρούς περιεχομένου του ειλεού στα ημιστερεά κόπρανα (Doherty, 2020).

Επί απώλειας της λειτουργίας του παχέος εντέρου, είτε στα πλαίσια κάποιας χειρουργικής επέμβασης, είτε στα πλαίσια κάποιου φλεγμονώδους νοσήματος, οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών, που οφείλεται στην ατελή τους απορρόφηση από το μη-λειτουργικό παχύ έντερο. Με δεδομένο ότι το παχύ έντερο είναι κατά κανόνα απορροφητικό όργανο, ισχύει ότι σε περίπτωση που το ορθό υπερφορτωθεί με σχετικά μεγάλο όγκο υδαρών κοπράνων ή απωλέσει την ικανότητά του να διατείνεται στα πλαίσια κάποιας σοβαρής εντερικής πάθησης ή χειρουργικής θεραπείας τότε οι ασθενείς εμφανίζουν έπειξη προς αφόδευση και συχνές κενώσεις (Doherty, 2020).

1.2 Ορισμός και επιδημιολογία καρκίνου παχέος εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC) αφορά στην ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων που αρχίζει σε ένα τμήμα του παχέος εντέρου και οδηγεί στην ανάπτυξη ενός κακοήθους όγκου (Cortés-Guiral et al., 2021). Ο καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιοδήποτε τμήμα του, αλλά συνηθέστερα, εντοπίζεται στο ορθό (39%), το σιγμοειδές (25%) και το δεξιό κόλον (24%) (Dekker et al., 2019).

Ο CRC συνήθως αρχίζει ως μικρές συστάδες καλοήθων κυττάρων που ονομάζονται πολύποδες. Οι πολύποδες είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικοί και σχηματίζονται μέσα στο παχύ έντερο, με ικανότητα όχι μόνο για αύξηση του μεγέθους τους, αλλά και εξαλλαγή σε κακοήθες μórφωμα, με διηθητικό χαρακτήρα (Dekker et al., 2019). Είναι πλέον γνωστό ότι ο καρκίνος του παχέος εντέρου αναπτύσσεται μέσα από μια αλυσιδωτή συνάθροιση μεταλλάξεων οι οποίες με τη σειρά τους επιτρέπουν την εξαλλαγή του φυσιολογικού βλεννογόνου του εντέρου σε αδένωμα και στη συνέχεια σε κακοήθες καρκίνωμα μέσω ενός μονοπατιού το οποίο είναι ευρύτερα γνωστό ως απώλεια της ετεροζυγωτίας του ογκοκατασταλτικού γονιδίου APC (Doherty, 2020).

Η εξαιρετικά καταγεγραμμένη στην διεθνή βιβλιογραφία εξέλιξη του CRC αποκαλύπτει την προέλευσή του πρώτα ως μια παρεκκλίνουσα κρύπτη που εξελίσσεται σε καλοήθη αδενωματώδη πολύποδα, ο οποίος τελικά μετατρέπεται σε σποραδικό CRC για μεγάλο χρονικό διάστημα ~10-15 ετών (Li et al., 2021). Αυτό το συμβατικό μοντέλο αδενώματος-καρκινώματος-μετάστασης εμφανίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις CRC (70%-90%). Αυτές οι φαινοτυπικές μεταβάσεις σχετίζονται με τη συσσώρευση συγκεκριμένων γενετικών γεγονότων υπογραφής του "APC-KRAS-TP53", γνωστού ως μοντέλο Vogelstein (Fearon and Vogelstein 1990). Αρχικά, η εμφάνιση αδενώματος (καλοήθης πολύποδας) συμπίπτει με αδρανοποιητική μετάλλαξη ή διαγραφή του APC (Fearon και Vogelstein 1990), με συνέπεια την εξέλιξη σε αδενοκαρκίνωμα του εντέρου. Καθώς το αδενοκαρκίνωμα διατηρεί αδρανοποιητικές μεταλλάξεις ή διαγραφή του TP53 με δυσλειτουργία τελομερών και δίκλωνη θραύση DNA, οδηγεί σε διηθητική/μεταστατική νόσο και χαρακτηρίζεται από ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο KRAS (Li et al., 2021).

Εναλλακτικά, περίπου 10% των CRC μπορούν να εξελιχθούν κατά μήκος μιας λεγόμενης οδοντωτής οδού νεοπλασίας που διαθέτει μία από τις δύο παρουσιάσεις εξέλιξης: (1) μια άσημη οδοντωτή οδό, στην οποία ένας μικροφυσαλιδώδης υπερπλαστικός πολύποδας εξελίσσεται σε ένα άσημο οδοντωτό αδένωμα και στη συνέχεια είτε σε MSI (μικροδορυφορικό ασταθές καρκίνωμα) είτε σε μικροδορυφορικό σταθερό (MSS) καρκίνωμα, ή (2) μια παραδοσιακή οδοντωτή οδός, στην οποία ένας υπερπλαστικός πολύποδας πλούσιος σε

κυπέλλα εξελίσσεται σε ένα παραδοσιακό οδοντωτό αδένωμα και στη συνέχεια σε καρκίνωμα MSS (Snover 2011; Rashtak et al. 2017). Αυτά τα οδοντωτά νεοπλάσματα εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα ενεργοποίησης μεταλλάξεων σε BRAF και KRAS, αυξημένο CIMP (Dekker et al. 2019), ποσοστά υπερμετάλλαξης, αλλά σπάνια μεταλλάξεις APC (Rashtak και συν. 2017; Chang et al. 2018). Μια άλλη ειδική μορφή CRC, ο καρκίνος που σχετίζεται με κολίτιδα (CAC), εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD). Το CAC αντιπροσωπεύει περίπου το 2% του CRC. Σε σύγκριση με τον σποραδικό/οικογενή CRC, μοιράζεται ομοιότητες αλλά παρουσιάζει επίσης ξεχωριστά χαρακτηριστικά όσον αφορά την αιτιολογία, τις γενετικές αλλοιώσεις και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως ανασκοπήθηκαν διεξοδικά αλλού (Shalapour and Karin 2020).

Τέλος, ένας ακόμη μηχανισμός ο οποίος εμπλέκεται στην επιγενετική καταστολή των ογκογονιδίων και τελικά στην δημιουργία του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι αυτός ο οποίος οφείλεται σε γαμετικές μεταλλάξεις σε γονίδια όπως είναι το APC, και αφορά σε κληρονομούμενα σύνδρομα όπως είναι ο κληρονομικός μη πολυποειδής ορθοκολικός καρκίνος αλλά και το Σύνδρομο Lynch. Περίπου το 5% του συνόλου των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου εμφανίζονται σε ασθενείς επί εδάφους κληρονομικού γενετικού συνδρόμου (Doherty, 2020).

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC) συνιστά την δεύτερη πιο συχνή μορφή κακοήθειας στους άνδρες και την τρίτη πιο συχνή μορφή κακοήθειας στις γυναίκες παγκοσμίως, με συνέπεια να ευθύνεται για το 9,2% των θανάτων του παγκόσμιου πληθυσμού κάθε χρόνο (Cortés-Guiral et al., 2021).

Τα ποσοστά 5ετούς και 10ετούς επιβίωσης είναι 65% και 58%, αντίστοιχα και τα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας είναι 25% υψηλότερα στους άνδρες από ό, τι στις γυναίκες (Dekker et al., 2019; Li et al., 2021). Τα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας CRC ποικίλλουν επίσης ανάλογα με τη φυλή και την εθνικότητα. Κατά κανόνα ισχύει ότι τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι υψηλότερα στους μη ισπανόφωνους μαύρους και χαμηλότερα στους Ασιάτες Αμερικανούς / Νησιώτες του Ειρηνικού (Siegel et al., 2017).

Τα τελευταία χρόνια, η συνολική συχνότητα εμφάνισης CRC, ιδιαίτερα καρκίνων του ορθού και του περιφερικού παχέος εντέρου, έχει μειωθεί σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών, αλλά αυξήθηκε σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών (Li et al., 2021). Ο εκτεταμένος προσυμπτωματικός έλεγχος CRC μέσω κολονοσκόπησης έχει μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου και τη θνησιμότητα από αυτήν, επιτρέποντας την έγκαιρη ανίχνευση και απομάκρυνση των προ-καρκινικών αδενωμάτων (Hofseth et al., 2020; Li et al., 2021).

Αν και ορισμένοι ερευνητές δηλώνουν ότι η αυξημένη επίπτωση της νόσου οφείλεται στο screening του πληθυσμού, είναι γεγονός ότι στις μέρες μας υπάρχουν πολλαπλοί διάχρυτοι υποκινητές ικανοί να οδηγήσουν σε πρόωπη έναρξη CRC (σε ασθενείς ηλικίας <50 ετών), συμπεριλαμβανομένης της παγκόσμιας υιοθέτησης μιας δυτικοποιημένης διατροφής, με αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος και συντηρητικών (όπως τα νιτρικά οξέα, χρωστικές), του χρόνιου στρες και της ευρείας χρήσης αντιβιοτικών που αλλοιώνουν την εντερική μικροχλωρίδα (Hofseth et al. 2020).

Επιπλέον, δεν θα πρέπει να λησμονεί κανείς ότι το 10%-20% όλων των ασθενών με CRC έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό και ~5% όλων των περιπτώσεων CRC συνδέονται με γνωστό κληρονομικό σύνδρομο CRC, όπως η οικογενής πολυποδίαση (FAP) και το Σύνδρομο Lynch (Dekker και συν. 2019), αλλά και κληρονομούμενες γενετικές μεταλλάξεις, όπως μετάλλαξη στο ένα και τα δύο αλληλόμορφα γονίδια MutYH και BRCA1/BRCA2 (Pearlman et al., 2017). Τέλος, η αυξημένη σποραδική συχνότητα εμφάνισης CRC σχετίζεται με μακροχρόνια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και ποικίλους παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η σωματική αδράνεια, η ανθυγιεινή διατροφή, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, και η βαριά κατανάλωση αλκοόλ (Dekker et al., 2019; Li et al., 2021).

Οι σποραδικοί όγκοι του παχέος εντέρου, που αποτελούν και την πλειονότητα των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου (Li et al., 2021). Οι εγγύς σποραδικοί όγκοι του παχέος εντέρου (τυφλό, δεξιό κόλον και εγκάρσιο) διαγιγνώσκονται συχνότερα στις γυναίκες (51%-62% των περιπτώσεων) και στους Αφροαμερικανούς (Solsky et al., 2023). Πολύ συχνά, οι ασθενείς με σποραδικό καρκίνο στο εγγύς παχύ έντερο παρουσιάζουν υψηλό στάδιο TNM κατά την αρχική διάγνωση, με ένα μοτίβο που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα υπερμεθυλίωσης υποκινητή σε όλο το γονιδίωμα που αναφέρεται ως φαινότυπος μεθυλιωτή νησίδας CpG (CIMP), και από μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) λόγω ανεπαρκών μηχανισμών επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας DNA (dMMR) (Solsky et al., 2023). Σε αυτήν την ομάδα ασθενών, μεταλλάσσονται συχνότερα τα γονίδια KRAS και BRAF με συνέπεια δυσμενέστερη πρόγνωση όσον αφορά την επιβίωση (Ahmed et al., 2024; Solsky et al., 2023).

Αντίθετα, οι περιφερικοί (αριστερό κόλον, σιγμοειδές και ορθό) σποραδικοί όγκοι του παχέος εντέρου είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν χρωμοσωμική αστάθεια (CIN) και να παρουσιάσουν ευνοϊκότερη πρόγνωση (Solsky et al., 2023). Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι το εγγύς ή περιφερικό ήμισυ του παχέος εντέρου ευνοεί διαφορετικά επίπεδα σηματοδότησης β-κατενίνης που ελέγχεται από τη συγγένεια δέσμευσης β-κατενίνης σε περικομμένο APC. Ένας αυξημένος αριθμός επαναλήψεων δέσμευσης 20-αμινοξέων β-κατενίνης σε περικομμένο APC συσχετίζεται με dMMR, υποδηλώνοντας τους πιθανούς μηχανισμούς για αυτές τις περιφερειακές διαφορές στην εμφάνιση microsatellite instability (MSI), ενώ απαιτούνται

πρόσθετες μελέτες για την κατανόηση των μηχανισμών των περιφερειακών διαφορών στην εμφάνιση CIN και CIMP (Ahmed et al., 2024; Solsky et al., 2023).

1.3 Κλινική εικόνα και παράγοντες κινδύνου

Τα συμπτώματα του καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί να είναι ήσσονος σημασίας ή ανύπαρκτα κατά τα αρχικά στάδια της νόσου, αν και μπορεί να υπάρχουν κάποια πρώιμα προειδοποιητικά σημάδια (“Colon Cancer,” 2018). Τα συμπτώματα του καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί να μην αναπτυχθούν έως ότου η νόσος έχει προχωρήσει στο στάδιο 2 ή και περισσότερο. Οι τακτικές εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) για καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, ειδικά με κολονοσκόπηση, συνιστώνται ως μέρος ενός σχεδίου υγείας για άτομα άνω των 50 ετών ή άτομα κάτω των 50 ετών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ή έχουν οικογενειακό ιστορικό της νόσου ή άλλων καρκίνων (Dekker et al., 2019).

Κατά τη διάρκεια του σταδίου 1 του καρκίνου του παχέος εντέρου, κατά κανόνα δεν έχουν αναπτυχθεί εμφανή σημεία ή συμπτώματα. Καθώς τα συμπτώματα αναπτύσσονται, μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το μέγεθος και τη θέση του όγκου στο παχύ έντερο (Dekker et al., 2019). Τα πρώιμα συμπτώματα μπορεί να επηρεάσουν μόνο το παχύ έντερο και να οδηγήσουν σε αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου. Καθώς ο όγκος μεγαλώνει σε μέγεθος, μπορεί να εξαπλωθεί, προκαλώντας συστηματικά συμπτώματα που επηρεάζουν ολόκληρο το σώμα, όπως κόπωση και απώλεια βάρους σώματος μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα (Azar et al., 2021).

Ορισμένα από τα πρώιμα συμπτώματα του καρκίνου του παχέος εντέρου περιλαμβάνουν: α) αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου, β) εναλλαγές κενώσεων, γ) δυσκοιλιότητα, δ) δυσπεψία και ε) μετεωρισμό. Καθώς η νόσος εξελίσσεται ένας ασθενής με καρκίνο παχέος εντέρου, ανάλογα και με το σημείο εντόπισης του όγκου, μπορεί να εμφανίσει τεινεσμό, αίμα στα κόπρανα, ψευδοδιάρροιες, κοιλιακό άλγος, σιδηροπενική αναιμία, και αποφρακτικό ειλεό (Abasse Kassim et al., 2019).

Ειδικά για τη σιδηροπενική αναιμία σε ενήλικους ασθενείς, ισχύει ότι θα πρέπει να αποκλειστεί η διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου μέσω διενέργειας κολονοσκόπησης και στη συνέχεια με αποκλειστεί το ενδεχόμενο καρκίνου του στομάχου μέσω διενέργειας γαστροσκόπησης. Εντούτοις, το 1/3 των ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν κακοήθεια στο δεξιό κόλον παρουσιάζουν φυσιολογική αιμοσφαιρίνη και σίδηρο την στιγμή της διάγνωσης και συνήθως προσέρχονται επειγόντως με συμπτωματολογία και σημειολογία ως επί οξείας απόφραξης του εντέρου ή διάτρησης. Αντίθετα ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν κακοήθεια στο αριστερό κόλο παρουσιάζουν συνηθέστερα απώλεια αίματος με τα κόπρανα και σιδηροπενική αναιμία ενώ κατά κανόνα διαγιγνώσκονται σε λιγότερο προχωρημένο στάδιο δεδομένης της έκδηλης εμφάνισης συμπτωμάτων.

Τα συμπτώματα μπορεί να αυξηθούν και να γίνουν πιο σοβαρά καθώς ο καρκίνος εξαπλώνεται και δύναται να διηθήσει παρακείμενα όργανα και ιστούς, ενώ επίσης, επί μεταστατικής νόσου ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει συμπτώματα σχετικά με την περιοχή της μετάστασης ή παρανεοπλασματικό σύνδρομο, πριν από την διάγνωση του CRC (Ahmed et al., 2024).

Πιο συγκεκριμένα, ένας ασθενής μπορεί να εκδηλώσει ραχιαλγία, ισχιαλγία και παθολογικά κατάγματα σπονδυλικής στήλης επί οστικής μετάστασης (Yang et al., 2022). Ακόμη, είναι σχετικά συμπτώματα η δυσκοιλιότητα και ο κολικός ουρητήρα επί υπερασβεστιαϊμίας στα πλαίσια παρανεοπλασματικού συνδρόμου. Ακόμη, επί μετάστασης στους πνεύμονες ένας ασθενής μπορεί να εκδηλώσει δύσπνοια, πλευριτική συλλογή, βήχα και κόπωση. Επί ηπατικής μετάστασης, οι ασθενείς τυπικά εμφανίζουν κόπωση, ναυτία και απώλεια βάρους σώματος, και σε προχωρημένες καταστάσεις ίκτερο, ηπατομεγαλία και ασκίτη. Ακόμη, επί διήθησης λεμφαδένων, συνήθως παρατηρείται μετεωρισμός, δυσπεψία και απώλεια όρεξης. Τέλος, επί προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος, ένας ασθενής μπορεί να εκδηλώσει ζάλη, αδυναμία συγκέντρωσης, διαταραχές κίνησης, λόγου, όρασης, πονοκεφάλους, συγκοπτικό επεισόδιο και επιληψία (Veld et al., 2020).

1.4 Προληπτικός έλεγχος

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του παχέος εντέρου περιλαμβάνει πολλά διαφορετικά είδη εξετάσεων, αν και καμία από αυτές δεν υπερβαίνει την διαγνωστική αξία της προσυμπτωματικής κολονοσκόπησης (Abasse Kassim et al., 2019; Doherty, 2020). Οι εξετάσεις που επιστρατεύονται στην διαγνωστική προσέγγιση του CRC περιλαμβάνουν:

α) Ανοσοϊστοχημική εξέταση κοπράνων (FIT): Η συγκεκριμένη εξέταση διενεργείται με λήψη δείγματος κατ'οίκον, μία φορά το χρόνο. Ο ασθενής συλλέγει δείγμα κοπράνων σε ειδική συσκευασία και στην συνέχεια διενεργείται στο βιοχημικό εργαστήριο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος. Στα θετικά της παρούσας μελέτης συγκαταλέγεται η ευκολία της διενέργειάς της και το γεγονός ότι τα εργαστηριακά ευρήματα δεν επηρεάζονται από την λήψη τροφής ή φαρμάκων. Πάραυτα, επί μη φυσιολογικού αποτελέσματος δεν μπορεί να αποκλειστεί ή όχι ο CRC και κρίνεται αναγκαία η διενέργεια κολονοσκόπησης (Abasse Kassim et al., 2019).

β) Εξέταση για λανθάνουσα αιμορραγία κοπράνων (SENSA FOBt): Η συγκεκριμένη εξέταση διενεργείται με λήψη δείγματος κατ'οίκον, μία φορά το χρόνο. Η παρούσα εξέταση ανιχνεύει τη λανθάνουσα αιμορραγία κοπράνων και εξαιτίας της δυνατότητας εξέτασης του DNA των κοπράνων παρουσιάζει σημαντικά βελτιωμένη ευαισθησία και ειδικότητα σε σύγκριση με την αρχική της εκδοχή. Είναι μια εξέταση η οποία επιστρατεύεται στον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν δυσκολία συμμόρφωσης με την κολονοσκόπηση αλλά σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να

υποκαταστήσει τη διαγνωστική αξία της τελευταίας (Doherty, 2020).

β) Κολονοσκόπηση: Πρόκειται για ενδοσκοπική εξέταση, η οποία διενεργείται στα πλαίσια screening ήδη από την ηλικία των 50 χρόνων, ή την ηλικία των 40 χρόνων επί γνωστού οικογενειακού ιστορικού CRC (Cortés-Guiral et al., 2021). Η συγκεκριμένη εξέταση πλεονεκτεί έναντι των υπολοίπων διαγνωστικών δοκιμασιών καθώς άνευ επιβλαβούς ακτινοβολίας αναδεικνύει με λεπτομέρεια τυχόν καλοήθεις ή κακοήθεις παθολογίες του εντερικού αυλού και ταυτόχρονα επιτρέπει την διενέργεια ελάχιστα παρεμβατικών διαδικασιών (αφαίρεση πολύποδα, λήψη υλικού για βιοψία). Επί απουσίας ευρημάτων, η εξέταση επαναλαμβάνεται ανά δεκαετία με στόχο την έγκαιρη διάγνωση CRC (Cortés-Guiral et al., 2021). Στα αρνητικά της εξέτασης, συγκαταλέγεται το κόστος της, η εργώδης για ορισμένους ασθενείς διεργασία της εξέτασης και η απαιτητική προετοιμασία του εντέρου που προηγείται της κολονοσκόπησης. Με άλλα λόγια η κολονοσκόπηση ανά 10 έτη συνιστά την προτιμώμενη εξέταση προληπτικού ελέγχου με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και της Αμερικάνικης Εταιρείας Χειρουργικής Εντέρου και συνιστά το κοινό τελευταίο βήμα σε κάθε πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου για καρκίνο του παχέος εντέρου (Doherty, 2020).

γ) Αξονική κολονογραφία και μαγνητική εντερογραφία: Η αξονική κολονογραφία, με χορήγηση πεπιεσμένου αέρα από το ορθό είναι μεν μια πολύτιμη εξέταση στην διαγνωστική προσέγγιση του CRC, αλλά δεν είναι χρήσιμη στην έγκαιρη, προσυμπτωματική διάγνωση της νόσου (Horvat et al., 2019). Πρωτίστως, η χρήση της αφορά στην προεγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου και την ανίχνευση πολύποδων μεγάλου μεγέθους. Αν και χρήσιμη διαγνωστικά, δεν υποκαθιστά την κολονοσκόπηση, η οποία θα πρέπει να ακολουθεί την αξονική κολονογραφία επί ανεύρεσης τυχόν παθολογίας (Cortés-Guiral et al., 2021; Mauroey Ibáñez et al., 2019).

δ) Προληπτικός έλεγχος ειδικού πληθυσμού:

Στο σημείο αυτό αξίζει να υπογραμμιστεί ότι ο προληπτικός έλεγχος αναφορικά στον καρκίνο του παχέος εντέρου για ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης της συγκεκριμένης μορφής κακοήθειας, θα πρέπει οπωσδήποτε να εξατομικεύεται. Πιο αναλυτικά, παιδιά και νεαροί ενήλικες με πιθανή οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση θα πρέπει να ξεκινούν από νωρίς τον προληπτικό τους έλεγχο (εφηβεία), ενώ οι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν κληρονομικό μη πολυποειδή ορθοκολικό καρκίνο θα πρέπει να ξεκινούν τον προληπτικό τους έλεγχο ήδη από την πρώιμη ηλικία των 21 ετών (Doherty, 2020).

Επιπλέον των παραπάνω, ασθενείς με φλεγμονώδες νόσημα του εντέρου και συγκεκριμένα με

ελκώδη κολίτιδα για περισσότερο από 10 χρόνια, θα πρέπει να ξεκινούν την κολονοσκόπηση ανά έτος με τυχαίες βιοψίες. Τέλος, ασθενείς με συγγενή πρώτου βαθμού που εμφάνισε καρκίνο του παχέος εντέρου πριν από την ηλικία των 60 ετών, θα πρέπει να υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση ήδη από την ηλικία των 40 χρόνων ή τουλάχιστον 10 χρόνια νωρίτερα από την ηλικία στην οποία διαγνώστηκε ο συγγενής πρώτου βαθμού με καρκίνο του παχέος εντέρου (Doherty, 2020).

1.5 Διάγνωση και Σταδιοποίηση νόσου

Η διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου επιβεβαιώνεται με μια μονήρη εξέταση εκλογής, την ολική κολονοσκόπηση. Η κολονοσκόπηση συνιστά απόλυτη ένδειξη για όλους τους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν υποψία ή έχουν διαγνωσμένο με άλλη μέθοδο καρκίνο του παχέος εντέρου. Η παρούσα εξέταση δίνει στους κλινικούς τη δυνατότητα όχι μόνο να διαγιγνώσκουν την εντόπιση και το μέγεθος του όγκου στο παχύ έντερο αλλά ταυτόχρονα να μπορούν να λάβουν δείγμα και να αξιολογήσουν την παρουσία πιθανών σύγχρονων νεοπλασματικών εστιών (Doherty, 2020; Mauroey Ibáñez et al., 2019).

Στην διαγνωστική προσέγγιση του καρκίνου του παχέος εντέρου συμπεριλαμβάνονται και εργαστηριακές εξετάσεις, όπως είναι η γενική αίματος, ο βιοχημικός έλεγχος, η γενική ούρων και η εξέταση της ηπατικής βιοχημείας με στόχο την ανάδειξη πιθανών διαταραχών που θα πρέπει να αντιμετωπιστούν πριν από τη διενέργεια θεραπείας για τη νόσο. Σημαντική επίσης είναι η μέτρηση του καρκινικού εμβρυϊκού αντιγόνου (CEA), το οποίο παρουσιάζει χαρακτήρα προγνωστικού βιοδείκτη σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου. Το CEA αποτελεί μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία βρίσκεται στο γαστρεντερικό σωλήνα και η οποία αυξάνει σε ποσότητα ανάλογα με το φορτίο της νόσου, ή επί υποτροπής της νόσου (Doherty, 2020).

Τέλος, συμπληρωματικά με τα παραπάνω, πριν από την θεραπευτική προσέγγιση του ασθενή με καρκίνο του παχέος εντέρου θα πρέπει να έχει προηγηθεί ένας πλήρης απεικονιστικός έλεγχος με τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας και εξετάσεις PET, με στόχο την προεγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου και την ανεύρεση τυχών μεταστατικών εστιών της νόσου (Doherty, 2020).

Η ακριβής σταδιοποίηση των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου είναι καθοριστικής σημασίας, αφού συνεισφέρει στην ανάπτυξη του κατάλληλου θεραπευτικού πλάνου και στον καθορισμό της πρόγνωσης. Το κλινικό στάδιο ναι μεν καθορίζεται με την χρήση του προεγχειρητικού απεικονιστικού ελέγχου, αλλά το παθολογοανατομικό στάδιο βασίζεται στις πληροφορίες που λαμβάνονται μετά από την χειρουργική αντιμετώπιση με εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου και των περιοχικών λεμφαδένων (Doherty, 2020).

Η ταξινόμηση του καρκίνου του παχέος εντέρου διενεργείται μέσω του συστήματος TNM, όπου το «Τ» περιγράφει το μέγεθος του όγκου αλλά και το πόσο εν τω βάθει έχει αναπτυχθεί ο όγκος στο τοίχωμα του εντέρου και αν έχει διηθήσει κοντινούς ιστούς ή όργανα, το «Ν» περιγράφει το αν ο καρκίνος έχει διηθήσει λεμφαδένες, και το «Μ» την παρουσία ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων (Zhou et al., 2021).

Πιο αναλυτικά, για τον καρκίνο του παχέος εντέρου ισχύει (Zhou et al., 2021):

Tis σημαίνει ότι ο καρκίνος βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο (in situ) και δεν ξεπερνά την βασική μεμβράνη. Αναπτύσσεται στον βλεννογόνο του εντέρου, αλλά όχι περαιτέρω.

T1 σημαίνει ότι ο όγκος βρίσκεται μόνο στο εσωτερικό στρώμα του εντέρου (βλεννογόνο και υποβλεννογόνο).

T2 σημαίνει ότι ο όγκος έχει αναπτυχθεί στο μυϊκό στρώμα του τοιχώματος του εντέρου, αλλά όχι περαιτέρω.

T3 σημαίνει ότι ο όγκος έχει αναπτυχθεί μέσω του μυϊκού χιτώνα του εντέρου και στους ιστούς που περιβάλλουν το έντερο, αλλά δεν συνυπάρχει διήθηση στο περιτόναιο.

T4 σημαίνει ότι ο όγκος έχει αναπτυχθεί μέσω του εξωτερικού στρώματος του τοιχώματος του εντέρου (ορογόνο χιτώνας) και μέσω του περιτοναίου. Ένας όγκος σε αυτό το στάδιο μπορεί να περιγραφεί ως T4a ή T4b:

T4a σημαίνει ότι ο όγκος έχει προκαλέσει διήθηση πλήρως το τοίχωμα του εντέρου και τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαπλωθεί έξω από το έντερο.

T4b σημαίνει ότι ο κακοήθης όγκος έχει αναπτυχθεί σε άλλες κοντινές δομές, όπως άλλα μέρη του εντέρου ή άλλα όργανα του σώματος.

Αναφορικά στην διήθηση λεμφαδένων ισχύει:

N0 σημαίνει ότι κανένας λεμφαδένας δεν περιέχει καρκινικά κύτταρα.

N1 σημαίνει ότι υπάρχουν καρκινικά κύτταρα σε έως και τρεις κοντινούς λεμφαδένες ή υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στους ιστούς γύρω από το έντερο.

N2 σημαίνει ότι υπάρχουν καρκινικά κύτταρα σε τέσσερις ή περισσότερους περιφερικούς λεμφαδένες.

Τέλος, για τις μεταστάσεις ισχύει ότι:

M0 σημαίνει ότι ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένα όργανα.

M1 σημαίνει ότι ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένα όργανα όπως το ήπαρ, ο εγκέφαλος ή οι πνεύμονες.

Με βάση τα δεδομένα προαναφερθέντα στοιχεία, κάθε ασθενής με CRC ταξινομείται σε ένα από τα παρακάτω στάδια, τα οποία καθορίζουν και την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση:

Στάδιο 0: Tis, N0, M0

Ο καρκίνος βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο. Αυτό το στάδιο είναι επίσης γνωστό ως καρκίνωμα *in situ* ή ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα (Tis). Δεν έχει αναπτυχθεί πέρα από το εσωτερικό στρώμα (muscularis βλεννογόνο) του παχέος εντέρου ή του ορθού.

Στάδιο 1: T1, T2 N0, M0

Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί μέσω του βλεννογόνου στον υποβλεννογόνο (T1) και μπορεί επίσης να έχει αναπτυχθεί στην propria muscularis (T2). Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).

Στάδιο 2-IIA: T3, N0, M0

Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί στα εξωτερικά στρώματα του παχέος εντέρου ή του ορθού, αλλά δεν έχει περάσει από αυτά (T3). Δεν έχει φτάσει στα κοντινά όργανα. Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).

Στάδιο 2-IIB: T4a, N0, M0

Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί μέσω του τοιχώματος του παχέος εντέρου ή του ορθού, αλλά δεν έχει αναπτυχθεί σε άλλους κοντινούς ιστούς ή όργανα (T4a). Δεν έχει ακόμη εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).

Στάδιο 2-IIC: T4b, N0, M0

Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί μέσω του τοιχώματος του παχέος εντέρου ή του ορθού και συνδέεται ή έχει αναπτυχθεί σε άλλους κοντινούς ιστούς ή όργανα (T4b). Δεν έχει ακόμη

εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).

Στάδιο 3-III A: T1, T2, N1, M0

Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί μέσω του βλεννογόνου στον υποβλεννογόνο (T1) και μπορεί επίσης να έχει αναπτυχθεί στην propria muscularis (T2). Έχει εξαπλωθεί σε 1 έως 3 κοντινούς λεμφαδένες (N1) ή σε περιοχές λίπους κοντά στους λεμφαδένες αλλά όχι στους ίδιους τους κόμβους (N1c). Δεν έχει εξαπλωθεί σε μακρινές τοποθεσίες (M0).

Ή T1, N2a, M0

Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί μέσω του βλεννογόνου στον υποβλεννογόνο (T1). Έχει εξαπλωθεί σε 4 έως 6 κοντινούς λεμφαδένες (N2a). Δεν έχει εξαπλωθεί σε μακρινές τοποθεσίες (M0).

Στάδιο 3-III B: T3, T4a, N1, M0

Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί στα εξωτερικά στρώματα του παχέος εντέρου ή του ορθού (T3) ή μέσω του τοιχώματος του παχέος εντέρου ή του ορθού (συμπεριλαμβανομένου του σπλαχνικού περιτοναίου) (T4a) αλλά δεν έχει φτάσει στα κοντινά όργανα. Έχει εξαπλωθεί σε 1 έως 3 κοντινούς λεμφαδένες (N1a ή N1b) ή σε περιοχές λίπους κοντά στους λεμφαδένες αλλά όχι στους ίδιους τους λεμφαδένες (N1c). Δεν έχει εξαπλωθεί σε μακρινές τοποθεσίες (M0).

Ή T2, T3, N2a, M0

Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί στην μυϊκή στιβάδα (T2) ή στα εξωτερικά στρώματα του παχέος εντέρου ή του ορθού (T3). Έχει εξαπλωθεί σε 4 έως 6 κοντινούς λεμφαδένες (N2a). Δεν έχει εξαπλωθεί σε μακρινές τοποθεσίες (M0).

Ή T1, T2, N2b, M0

Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί μέσω του βλεννογόνου στον υποβλεννογόνο (T1) και μπορεί επίσης να έχει αναπτυχθεί στον propria muscularis (T2). Έχει εξαπλωθεί σε 7 ή περισσότερους κοντινούς λεμφαδένες (N2b). Δεν έχει εξαπλωθεί σε μακρινές τοποθεσίες (M0).

Στάδιο 3-III C: T4a, N2a, M0

Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί μέσω του τοιχώματος του παχέος εντέρου ή του ορθού (συμπεριλαμβανομένου του σπλαχνικού περιτοναίου) αλλά δεν έχει φτάσει στα κοντινά όργανα (T4a). Έχει εξαπλωθεί σε 4 έως 6 κοντινούς λεμφαδένες (N2a). Δεν έχει εξαπλωθεί

σε μακρινές τοποθεσίες (M0).

Η T3, T4a, N2b, M0

Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί στα εξωτερικά στρώματα του παχέος εντέρου ή του ορθού (T3) ή μέσω του τοιχώματος του παχέος εντέρου ή του ορθού (συμπεριλαμβανομένου του σπλαχνικού περιτοναίου) (T4a) αλλά δεν έχει φτάσει στα κοντινά όργανα. Έχει εξαπλωθεί σε 7 ή περισσότερους κοντινούς λεμφαδένες (N2b). Δεν έχει εξαπλωθεί σε μακρινές τοποθεσίες (M0).

Η T4b, N1, N2, M0

Ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί μέσω του τοιχώματος του παχέος εντέρου ή του ορθού και συνδέεται ή έχει αναπτυχθεί σε άλλους κοντινούς ιστούς ή όργανα (T4b). Έχει εξαπλωθεί σε τουλάχιστον 1 κοντινό λεμφαδένα ή σε περιοχές λίπους κοντά στους λεμφαδένες (N1 ή N2). Δεν έχει εξαπλωθεί σε μακρινές τοποθεσίες (M0).

Στάδιο 4-IVA: T, N, M1a

Ο καρκίνος μπορεί ή δεν μπορεί να έχει αναπτυχθεί μέσω του τοιχώματος του παχέος εντέρου ή του ορθού (Οποιοδήποτε T). Μπορεί να έχει εξαπλωθεί ή να μην έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες. (Οποιοδήποτε N). Έχει εξαπλωθεί σε 1 απομακρυσμένο όργανο (όπως το ήπαρ ή ο πνεύμονας) ή απομακρυσμένο σύνολο λεμφαδένων, αλλά όχι σε απομακρυσμένα μέρη του περιτοναίου (η επένδυση της κοιλιακής κοιλότητας) (M1a).

Στάδιο 4-IVB: T, N, M1b

Ο καρκίνος μπορεί ή δεν μπορεί να έχει αναπτυχθεί μέσω του τοιχώματος του παχέος εντέρου ή του ορθού (Οποιοδήποτε T). Μπορεί ή όχι να έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (Οποιοδήποτε N). Έχει εξαπλωθεί σε περισσότερα από 1 απομακρυσμένα όργανα (όπως το ήπαρ ή ο πνεύμονας) ή μακρινό σύνολο λεμφαδένων, αλλά όχι σε απομακρυσμένα μέρη του περιτοναίου (η επένδυση της κοιλιακής κοιλότητας) (M1b).

Στάδιο 4-IVC: T, N, M1c

Ο καρκίνος μπορεί ή δεν μπορεί να έχει αναπτυχθεί μέσω του τοιχώματος του παχέος εντέρου ή του ορθού (Οποιοδήποτε T). Μπορεί ή όχι να έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (Οποιοδήποτε N). Έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένα μέρη του περιτοναίου (η επένδυση της κοιλιακής κοιλότητας) και μπορεί ή όχι να έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένα όργανα ή λεμφαδένες (M1c).

Επιπλέον, ισχύει ότι: **TX**: Ο κύριος όγκος δεν μπορεί να αξιολογηθεί λόγω έλλειψης πληροφοριών / **T0**: Δεν υπάρχουν ενδείξεις πρωτοπαθούς όγκου / **NX**: Οι περιφερειακοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν λόγω έλλειψης πληροφοριών.

Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι πέρα από την σταδιοποίηση της νόσου κατά TNM, στον καρκίνο του παχέος εντέρου, η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση εξασφαλίζεται με την προηγούμενη ιστολογική εξέταση του όγκου και την ανάλυση του δείγματος για μικροδορυφορική αστάθεια (MSI), μετάλλαξη των γονιδίων RAS και BRAF καθώς και νευραγγειακή διήθηση, που στο σύνολό τους επηρεάζουν την πρόγνωση του ασθενή και το ενδεχόμενο απομακρυσμένης μετάστασης αλλά και διήθησης του περιτοναίου (Luo et al., 2017).

1.6 Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του παχέος εντέρου περιλαμβάνει πολλές διαφορετικές θεραπείες, αν και καμία δεν δύναται να υποκαταστήσει την σαφή θεραπευτική υπεροχή της χειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου και χορηγούνται ως επικουρικές θεραπείες (Fabregas et al., 2022). Πράγματι η χειρουργική εκτομή των όγκων στο παχύ έντερο γενικά εφαρμόζεται σε ασθενείς με στόχο την πλήρη ίαση. Οι ασθενείς που έχουν νόσο σταδίου ένα έως 3 ή σταδίου 4 με εξαίρεση τις χειρουργικά μεταστατικές εστίες στο ήπαρ και τους πνεύμονες είναι υποψήφιοι για χειρουργική θεραπευτική προσέγγιση. Οι επιμέρους προσεγγίσεις στην θεραπευτική φαρέτρα του CRC περιλαμβάνουν: α) χειρουργική αντιμετώπιση, β) ακτινοθεραπεία, γ) χημειοθεραπεία, δ) ανοσοθεραπεία και ε) στοχευμένη θεραπεία (Fabregas et al., 2022).

Χειρουργική:

Η Χειρουργική είναι η πιο κοινή θεραπεία για όλα τα στάδια του καρκίνου του παχέος εντέρου και περιλαμβάνει αναλόγως σταδίου διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές: 1) *Πολυπεκτομή*: εξαίρεση πολύποδα με εξαλλαγή, συχνά κατά την διενέργεια απλά κολonosκόπησης, 2) *Τοπική εκτομή*: Εάν ο καρκίνος βρεθεί σε πολύ πρώιμο στάδιο, (in situ), μπορεί να γίνει εξαίρεση της πάσχουσας περιοχής επί υγείων ασφαλών ορίων, χωρίς περαιτέρω παρεμβάσεις, 3) *Εκτομή του παχέος εντέρου με εντεροεντερική αναστόμωση*: Εάν ο καρκίνος είναι μεγαλύτερος σε μέγεθος, διενεργείται μερική κολεκτομή (αφαιρώντας τον καρκίνο και μια μικρή ποσότητα υγιούς ιστού γύρω από αυτόν) και ακολουθεί εντεροεντερική αναστόμωση. Παράλληλα, γίνεται αφαίρεση περίπου 15-20 περιοχικών λεμφαδένων, και οι τελευταίοι εξετάζονται για τυχόν διήθηση από καρκινικά κύτταρα, 4) *Εκτομή του παχέος εντέρου με διενέργεια κολοστομίας*: Σε ορισμένες περιπτώσεις, είτε λόγω εκτεταμένης νόσου, είτε εξαιτίας του σημείου εντόπισης του CRC δεν είναι εφικτή η διενέργεια εντεροεντερικής αναστόμωσης

και απαιτείται η δημιουργία κολοστομίας, μόνιμης ή όχι (Fabregas et al., 2022).

Αν και η χειρουργική θεραπεία έχει ως βασικό στόχο την ίαση ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου σαν θεραπευτική προσέγγιση μπορεί να επιστρατευτεί και σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν μεταστατική νόσο η οποία δεν μπορεί να εξαιρεθεί πλήρως προκειμένου να αντιμετωπιστούν επιπλοκές της πρωτοπαθούς εστίας όπως για παράδειγμα είναι ο αποφρακτικός ειλεός του εντέρου, η διάτρηση του εντέρου αλλά και η αιμορραγία (Doherty, 2020).

Στο σημείο αυτό αξίζει να υπογραμμιστεί ότι σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου οι οποίοι παρουσιάζουν μη εξαιρέσιμη νόσο δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία στη διεθνή βιβλιογραφία τα οποία να υποστηρίζουν ότι η προφυλακτική εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας βελτιώνει τελικά το ογκολογικό αποτέλεσμα συγκριτικά με την εξαρχής θεραπεία με χημειοθεραπεία. Πάραυτα, οι ασθενείς αυτοί ως επί το πλείστον αντιμετωπίζονται με προεγχειρητική χημειοθεραπεία και στη συνέχεια ακολουθεί χειρουργική αντιμετώπιση δεδομένου ότι έχουν εξαιρέσιμη νόσο (Doherty, 2020).

Ως προς τις γενικές αρχές της χειρουργικής αντιμετώπισης προτιμάται η λαπαροσκοπική προσέγγιση στην εκτομή του παχέος εντέρου εάν αυτή είναι εφικτή εξαιτίας των μειωμένων επιπέδων μετεγχειρητικού πόνου, λοιμώξεων, ειλεού και λόγω βελτιωμένης αναπνευστικής λειτουργίας και ποιότητας ζωής άμεσα μετά από την χειρουργική επέμβαση. Εξάλλου τα ογκολογικά αποτελέσματα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής εκτομής επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου με αυτά της συμβατικής λαπαροτομίας είναι ισότιμα και σε μεγάλο βαθμό εξαρτώνται από την εξοικείωση της χειρουργικής ομάδας με την χειρουργική επέμβαση (Doherty, 2020).

Επιπλέον, όσον αφορά στις γενικές αρχές της χειρουργικής αντιμετώπισης πρωτοπαθούς εστίας στο παχύ έντερο ισχύει ότι το χειρουργικό πλάνο και η έκταση της λεμφαδενεκτομής εξαρτάται από την εντόπιση του όγκου και από την έκταση της ενδοαυλικής νόσου. Εξ άλλου η αφαίρεση των απαγωγών λεμφαδένων είναι εξαιρετικά σημαντική παράμετρος στη χειρουργική αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου αφού θα επιτρέψει την ακριβή παθολογοανατομική σταδιοποίηση και θα καθορίσει τη βέλτιστη θεραπεία του ασθενή (Doherty, 2020).

Ειδικά για τον καρκίνο ο οποίος αφορά στο ορθό η επιλογή της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες οι οποίοι περιλαμβάνουν την ακριβή εντόπιση της βλάβης, το βάθος της διείσδυσης, τον βαθμό της τοπικής διήθησης, τον βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, την παρουσία ή όχι περιοχικών διηθημένων λεμφαδένων, την ανατομία και την γενική

κατάσταση του ασθενούς σε συνδυασμό με την προ εγχειρητική λειτουργικότητα του εντέρου (Doherty, 2020).

Οι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν καρκίνο στο ορθό μπορεί να αντιμετωπιστούν με διαφορετικές χειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν σε περιπτώσεις σταδίου ένα την τοπική εκτομή, την ριζική εκτομή όταν αυτή είναι εφικτή, την χαμηλή πρόσθια εκτομή και τέλος την κοιλιοπερινεϊκή εκτομή (Doherty, 2020).

Επικουρική θεραπεία:

Αμφότερες, η Ακτινοθεραπεία και η Χημειοθεραπεία επιστρατεύονται ως επικουρικές θεραπείες, συμπληρωματικά της Χειρουργικής θεραπείας. Οι επικουρικές θεραπείες μειώνουν το μέγεθος του όγκου όταν χορηγούνται κατά περιπτώσεις προεγχειρητικά, και μειώνουν το κίνδυνο τοπικής υποτροπής και απομακρυσμένων μεταστάσεων μετεγχειρητικά. Η χημειοθεραπεία κατά κανόνα περιλαμβάνει ουσίες όπως: capecitabine, fluorouracil (5-FU), irinotecan, leucovorin, oxaliplatin, trifluridine και tipiracil. Συχνά τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, συγχωρηγούνται με μονοκλωνικά αντισώματα όπως τα bevacizumab, cetuximab, ή/και panitumumab (Benson et al., 2018).

Ειδικότερα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι γνωστό ότι η επικουρική χημειοθεραπεία είναι καθιερωμένη πλέον αντιμετώπιση σε ασθενείς με στάδιο νόσου 3 και πάνω καθώς έχει βρεθεί ότι βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών και βελτιστοποιεί το ογκολογικό αποτέλεσμα καθώς μειώνει σημαντικά το ποσοστό υποτροπής της νόσου (περίπου 40%) (Doherty, 2020).

Η χημειοθεραπεία αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία και για ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν στάδιο νόσου 4 ή σε ασθενείς οι οποίοι έχουν μη εξαιρέσιμους καρκίνους στο παχύ έντερο υπό την μορφή της νέο επικουρικής θεραπείας. Αν και πολύ λίγοι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν μεταστάσεις επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου κρίνονται κατάλληλοι για χειρουργική εκτομή, η χημειοθεραπεία έχει προεγχειρητική θέση ώστε να μειώσει μικροσκοπικές εστίες νόσου και να μετατρέψει το στάδιο της νόσου σε εξαιρέσιμη κακοήθεια. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως αντιμετωπίζονται με την χορήγηση ιρινοτεκάνης σε συνδυασμό με παράγοντα VEGF και μπεβασιζουμάμπη (Doherty, 2020).

Στοχευμένες θεραπείες:

Οι στοχευμένες θεραπείες στον καρκίνο του παχέος εντέρου περιλαμβάνουν την χρήση ουσιών που στοχεύουν απευθείας στα καρκινικά κύτταρα, και περιλαμβάνουν παράγοντες όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα: bevacizumab, cetuximab, encorafenib, panitumumab, ramucirumab

και regorafenib (Fabregas et al., 2022).

Ανοσοθεραπεία:

Η ανοσοθεραπεία στον καρκίνο του παχέος εντέρου, βασίζεται στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος με παράγοντες όπως: το ipilimumab, nivolumab και pembrolizumab, που ενισχύουν την δράση κυτταροτοξικών Τ-κυττάρων, ικανών να φονεύσουν τα καρκινικά κύτταρα (Fabregas et al., 2022).

Παρηγορητική θεραπεία:

Σε περιπτώσεις που ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι μη εξαιρεσιμος ακόμη και μετά την νεοεπιχειρητική θεραπεία, και ειδικά σε περιπτώσεις καρκίνου στο ορθό, είναι εφικτή η διενέργεια κάποιας παρηγορητικής θεραπείας ώστε να βελτιωθούν σε σημαντικό βαθμό τα συμπτώματα τα οποία βιώνει ο ασθενής και τα οποία σχετίζονται με απόφραξη του εντέρου, αιμορραγία ή τεινεσμό. Η αντιμετώπιση των παραπάνω περιλαμβάνει παρηγορητικές επεμβάσεις όπως είναι ο καυτηριασμός και η φωτοπηξία, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σημαντικά κλινικά αποτελέσματα (Doherty, 2020).

Θεραπεία υποτροπών της νόσου:

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία ο καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να παρουσιάσει υποτροπή σε ποσοστό μέχρι και 50% των ασθενών και συγκεκριμένα το 35% των ασθενών με καρκίνο του ορθού παρουσιάζουν τοπική υποτροπή ενώ το 15% των ασθενών με καρκίνο στις υπόλοιπες μοίρες του παχέος εντέρου μπορεί να εμφανίσουν τοπική υποτροπή της νόσου. Οι πιο συχνές εστίες εντόπισης νόσου είναι οι περιοχικοί λεμφαδένες καθώς όμως και το ήπαρ και οι πνεύμονες (Doherty, 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

2.1 Μεταστατικός καρκίνος παχέος εντέρου

Ο μεταστατικός καρκίνος του παχέος εντέρου (MCRC) είναι η πιο θανατηφόρα μορφή καρκίνου (Ramsay & Flood, 2022). Ωστόσο, όπως διατυπώνεται στην διεθνή βιβλιογραφία δεν είναι όλες οι μεταστάσεις ίσης κλινικής βαρύτητας, καθώς παίζει καθοριστικό ρόλο το αν είναι σύγχρονες με την διάγνωση της νόσου ή μετάγχρονες, καθώς και το σε ποιο ιστό εδράζονται (Laoukili et al., 2022). Περίπου το 20% των ασθενών παρουσιάζουν σύγχρονες μεταστάσεις, συνηθέστερα στο ήπαρ, και έως 60% των ασθενών αναπτύσσουν απομακρυσμένες μεταστάσεις εντός 5 ετών. Μεταστάσεις στο περιτόναιο παρατηρούνται στο 25% των ασθενών με φτωχότερη πρόγνωση σε σύγκριση με άλλες μεταστατικές θέσεις (Pretzsch et al., 2019).

Ο μηχανισμός της μετάστασης του πρωτοπαθούς CRC οφείλεται κυρίως σε αιματογενή ή λεμφογενή διασπορά των καρκινικών κυττάρων, με κύριες εστίες εντόπισης το ήπαρ και/ή στους πνεύμονες. Μια υποτιμημένη βιβλιογραφικά, τρίτη σε κατάταξη θέση μεταστατικής νόσου, είναι στο κοιλιακό περιτόναιο, σε συνδυασμό ή όχι με σύγχρονη ηπατική ή πνευμονική μετάσταση (Ramsay & Flood, 2022). Με τις πρόσφατες προόδους στην χειρουργική θώρακος, ήπατος και χοληφόρων, η παρέμβαση για την αφαίρεση ηπατικών ή πνευμονικών μεταστάσεων είναι συνήθως εφικτή και αποτελεσματική για την βελτίωση της πρόγνωσης του ασθενή και την αύξηση της αριθμητικής τιμής της συνολικής επιβίωσης (Renaud et al., 2019). Ως εκ τούτου, η περιτοναϊκή νόσος (CRPM) παρουσιάζει μεγαλύτερη πρόκληση όσον αφορά την έγκαιρη διάγνωση και την κλινική διαχείριση (Ramsay & Flood, 2022; Wang et al., 2022).

Αναφορικά στις περιτοναϊκές εμφυτεύσεις (CRPM) στα πλαίσια καρκίνου παχέος εντέρου, η πρόσφατη ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης των κυττάρων του CRC από πολλαπλές πηγές οδήγησε στην ανεύρεση συναινετικών μοριακών υπογραφών (Ramsay & Flood, 2022). Οι γενετικές αυτές «υπογραφές», και πρωτίστως οι τύπου CMS4 παρουσιάζουν ισχυρή αιτιολογική συσχέτιση με την εμφάνιση CRPM (Ramsay & Flood, 2022; Wang et al., 2022). Στο σημείο αυτό θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η έρευνα των Laoukili et al. έδειξε ότι αν οι πρωτογενείς καρκίνοι παχέος εντέρου με CMS-2,-3 και -4 αναπτυχθούν σε εξωκυτταρική μήτρα, παρά το γεγονός ότι μοιράζονται την ίδια μετάλλαξη και κυρίως δακτυλικά αποτυπώματα STR, δεν εκδηλώνουν μεταστατική συμπεριφορά (Laoukili et al., 2022). Το παρόν υποδεικνύει ότι οι συγκεκριμένοι γενετικοί τύποι που οδηγούν σε CRPM, προκειμένου να εκφραστούν θα πρέπει να βρίσκονται και στο κατάλληλο μικροπεριβάλλον του όγκου, και άρα οι περιτοναϊκές εμφυτεύσεις στον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας (Ceelen et al., 2020; Laoukili et al., 2022).

2.2 Περιτοναϊκές εμφυτεύσεις παχέος εντέρου

Οι περιτοναϊκές εμφυτεύσεις στον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι μεταστάσεις στο περιτόναιο, οι οποίες παρατηρούνται στο 15% των ασθενών με CRC, και στο 25% των ασθενών με υποτροπιάζον CRC και σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση σε σύγκριση με άλλες μεταστατικές θέσεις (Ramírez-Plaza et al., 2015; Segelman et al., 2012). Σύμφωνα με τις δημοσιεύσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας, η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση θεωρείται προχωρημένο στάδιο του CRC (Pretzsch et al., 2019). Ωστόσο, στο 41-45% των ασθενών με μεταστατική CRC είναι η μόνη εστία μεταστατικής νόσου που υποδηλώνει ότι η περιτοναϊκή εξάπλωση μπορεί να είναι μια μορφή τοπικά προχωρημένου CRC, χωρίς άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις (van Gestel et al., 2014).

Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση έχει κλασικά θεωρηθεί ως μια προ-καταληκτική κλινική κατάσταση με φτωχή πρόγνωση. Τα τελευταία 15 χρόνια, ένας ολοένα κι αυξανόμενος αριθμός δημοσιεύσεων έχει εμφανιστεί, που αναφέρουν OS 24 μηνών και συνολικά μακροπρόθεσμα ποσοστά επιβίωσης 22-49% για επιλεγμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία χρησιμοποιώντας μια επιθετική χειρουργική προσέγγιση, που αποτελείται από μέγιστη κυτταρομείωση συν υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) (Ramírez-Plaza et al., 2015). Η Αμερικανική Εταιρεία Κακοηθειών Περιτοναϊκής Επιφάνειας (ASPSM) καθιέρωσε πρόσφατα τους 30 μήνες ως αναμενόμενη διάμεση επιβίωση για ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση παχέος εντέρου που αντιμετωπίζονται σε κέντρα αναφοράς με αυτή τη διεπιστημονική προσέγγιση (Esquivel et al., 2014; Ramsay & Flood, 2022).

Είναι γεγονός ότι η ακριβής επίπτωση των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου παραμένει άγνωστη, καθώς ως επί το πλείστον η παρουσία μεταστατικής νόσου συχνά υποδιαγιγνώσκεται (Ramsay & Flood, 2022). Στο 5-8% των ασθενών λέγεται ότι οι περιτοναϊκές εμφυτεύσεις είναι σύγχρονες με την αρχική διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ το 4-19% των ασθενών εμφανίζουν μετάγχρονες περιτοναϊκές εμφυτεύσεις (Kranenburg et al., 2021). Μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας υποστηρίζουν ότι σε νεκροτομικό παρασκεύασμα περισσότερο από το 80% των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου που μελετήθηκαν παρουσίαζαν περιτοναϊκές εμφυτεύσεις, οι οποίες δεν είχαν διαγνωστεί προ θανάτου (Kranenburg et al., 2021; Solsky et al., 2023).

Η κλινική εικόνα της παρουσίας περιτοναϊκών εμφυτεύσεων επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα ως επί αποφρακτικού ειλεού του παχέος εντέρου, ναυτία, κακουχία, απώλεια βάρους σώματος, χρόνια κόπωση και ασκτική συλλογή ή να παραμένει ασυμπτωματική (Kranenburg et al., 2021).

Ο κίνδυνος ανάπτυξης μετάγχρονων περιτοναϊκών μεταστάσεων ήταν υψηλότερος στον

καρκίνο του παχέος εντέρου: 1) στη δεξιά πλευρά, 2) στο προχωρημένο στάδιο όγκου T4, 3) στο προχωρημένο λεμφαδενικό στάδιο N2, καθώς και 4) σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση ή μη ριζική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου (Roth et al., 2021). Αν και η CRPM έχει συσχετιστεί με ενεργοποίηση των γονιδίων CMS-2,-3 και -4 στα καρκινικά κύτταρα (Ramsay & Flood, 2022; Wang et al., 2022) και το μικροπεριβάλλον του όγκου, (Ceelen et al., 2020; Laoukili et al., 2022) στην πράξη λίγα είναι γνωστά για την παθοφυσιολογία της νόσου και την πορεία εξέλιξης της (Laoukili et al., 2022).

2.3 Παθοφυσιολογία CRPM

Η παθοφυσιολογία της CRPM, αν και μη πλήρως κατανοητή, μπορεί να γίνει αντιληπτή ως μια διαδικασία σταδιακών βημάτων η οποία τελικά οδηγεί στην ανάπτυξη μεταστάσεων στην επιφάνεια του περιτοναίου και εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας (Ceelen et al., 2020; Cortés-Guiral et al., 2021). Πιο αναλυτικά, απομονωμένα καρκινικά κύτταρα ή συστάδες κυττάρων αποβάλλονται από την επιφάνεια της πρωτογενούς εστίας στο παχύ έντερο, μια διαδικασία που διευκολύνεται από την αυξημένη στερεά πίεση και από αλλαγές στη δραστηριότητα των μορίων προσκόλλησης κυττάρων, όπως είναι η E-cadherin (Kim et al., 2018).

Στον υπερμεθυλιωμένο καρκίνο του παχέος εντέρου, οι Zajac et al. παρατήρησαν ότι η περιτοναϊκή εξάπλωση διαμεσολαβείται από σφαιροειδή καρκινοειδή (tumoroids) που εμφανίζουν έναν εξωτερικό κορυφαίο πόλο, με ανεστραμμένη πολικότητα (TSIPs) (Zajac et al., 2018). Κακοήθη κύτταρα ή ομάδες μεταφέρονται σε όλη την περιτοναϊκή κοιλότητα με τη φυσιολογική ροή του περιτοναϊκού ελεύθερου υγρού, με αποτέλεσμα μια προβλέψιμη κατανομή του όγκου (στην πύελο, δεξιά παρακολική αύλακα, το τοιχωματικό περιτόναιο και σε υποδιαφραγματικούς χώρους, ιδίως δεξιά (Ceelen et al., 2020; Cortés-Guiral et al., 2021).

Ο εντυπωσιακός τροπισμός του CRPM είναι ελάχιστα κατανοητός μέχρι σήμερα (Ceelen et al., 2020; Cortés-Guiral et al., 2021). Πρόσφατα δεδομένα ερευνητικών μελετών δείχνουν ότι οι φλεγμονώδεις παράγοντες που προέρχονται από όγκους διεγείρουν τα ουδετερόφιλα στην επιφάνεια του περιτοναίου να απελευθερώσουν εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων (NETs), που σχηματίζονται όταν τα στρεσαρισμένα ουδετερόφιλα αποβάλλουν τη χρωματίνη τους με πρωτεΐνες για να σχηματίσουν τοπικούς βρόχους οι οποίοι με την σειρά τους δρουν ως προ-μεταστατική θέση (Ceelen et al., 2020; Lee, 2022).

Έχει επίσης προταθεί ότι η ανάπτυξη των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων διεγείρεται από το προαγγειογενετικό περιβάλλον των περιτοναϊκών «γαλακτωδών κηλίδων», οι οποίες αποτελούνται από ανοσοποιητικά συσσωματώματα και ένα πυκνό τριχοειδές δίκτυο και ότι η αρχική δέσμευση των καρκινικών κυττάρων διαμεσολαβείται από ένα δίκτυο ινών κολλαγόνου τύπου I που επικαλύπτουν τις γαλακτώδεις κηλίδες (Ceelen et al., 2020; Gerber et al., 2006;

Sorensen et al., 2009).

Στον καρκίνο των ωοθηκών, το περιτόναιο φάνηκε ότι φιλοξενεί μεσεγγυματικά βλαστοκύτταρα που προέρχονται από τον λιπώδη ιστό, τα οποία μεταβάλλουν το μεταστατικό μικροπεριβάλλον μέσω παρακρινών μηχανισμών και προάγουν την εξέλιξη της νόσου διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη χημειοαντίσταση (Motohara et al., 2019). Πάραυτα, δεν είναι γνωστό και δεν έχει επιβεβαιωθεί ότι υφίσταται ένας παρόμοιος μηχανισμός και για τις περιτοναϊκές εμφυτεύσεις που αναπτύσσονται σε έδαφος CRC (Ceelen et al., 2020).

Τα χαλαρά καρκινικά κύτταρα προσκολλώνται στο στρώμα των επιθηλιακών κυττάρων (MCs) και στην υποκείμενη βασική μεμβράνη (ECM), μια ενεργή διαδικασία που διευκολύνεται από μια σειρά μορίων προσκόλλησης (Ceelen et al., 2020). Στα μόρια αυτά, ανήκουν σε μεγάλο βαθμό οι ιντεγκρίνες και οι μοριακοί τους συνδέτες, οι πρωτεογλυκάνες, όπως το CD44, η υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, οι πρωτεΐνες αντιγόνου ομάδας αίματος, οι βλεννίνες και το EpCAM (Sluiter et al., 2016).

Τα MCs εκφράζουν το μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1, το μόριο ενδοκυτταρικής προσκόλλησης (ICAM)-1 και το μόριο προσκόλλησης αιμοπεταλίων ενδοθηλιακών κυττάρων-1, αλλά όχι ICAM-2 ή E-σελεκτίνη [77,78]. Η γήρανση των περιτοναϊκών MCs σχετίζεται με αυξημένη έκφραση του ICAM-1 και με αυξημένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων CRC, μετανάστευση και τελικά εισβολή στον υπομεσοθηλιακό ιστό και διήθηση (Ceelen et al., 2020; Książek et al., 2010; Mikuła-Pietrasik et al., 2015).

Η έκφραση των μορίων μεσοθηλιακής προσκόλλησης (και η προκύπτουσα προσκόλληση καρκινικών κυττάρων) μπορεί να ενισχυθεί σημαντικά από φλεγμονώδη ερεθίσματα που προκαλούνται από λοίμωξη ή από το ίδιο το χειρουργικό τραύμα (Ceelen et al., 2020). Πρόσφατες ερευνητικές μελέτες έδειξαν ότι τα NET παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, καθώς φαίνεται να ρυθμίζουν τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου και την προσκόλληση στις πρωτεΐνες ECM (Ceelen et al., 2020).

Στο σύνολο τους, όλα τα προαναφερθέντα ευρήματα τα οποία βασίζονται σε ερευνητικές μελέτες οι οποίες διεξάγονται τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, υποδεικνύουν ότι το μικροπεριβάλλον του όγκου φαίνεται να έχει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη ή όχι περιτοναϊκών εμφυτεύσεων σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν καρκίνο του παχέος εντέρου (Ceelen et al., 2020). Με άλλα λόγια, ο ρόλος του μικροπεριβάλλοντος του όγκου (TME) στην εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου σε CRPM αν και ελάχιστα κατανοητός, φαίνεται

καθοριστικής σημασίας μιας και είναι γνωστό πως το στρώμα του όγκου μπορεί να φιλοξενεί στόχους για τον επανασχεδιασμό της δυσμενούς TME και για την αξιοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης του ασθενούς, η οποία είναι συνυφασμένη με την ανάπτυξη περιτοναϊκών εμφυτεύσεων (Ceelen et al., 2020)..

2.4 Μικρο-περιβάλλον και CRPM

Όπως σε κάθε συμπαγή καρκίνο, ο κακοήθης κυτταρικός πληθυσμός ο οποίος και θα οδηγήσει στην ανάπτυξη των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων είναι ενσωματωμένος με την πρωτογενή εστία, και επικοινωνεί με έναν ιστό που αποτελείται από μια μεγάλη σειρά κυτταρικών και ακυτταρικών συστατικών που στο σύνολό τους συνθέτουν το μικρο-περιβάλλον του όγκου (Ceelen et al., 2020).

Τα κυτταρικά συστατικά περιλαμβάνουν ανοσοκύτταρα, αγγειακά κύτταρα και μεσεγχυματικά κύτταρα, ενώ τα ακυτταρικά συστατικά περιλαμβάνουν εξωκυτταρικά κυστίδια (EVs), θραύσματα κυττάρων που περιέχουν λιπίδια, πρωτεΐνες και νουκλεοτίδια, δομικές πρωτεΐνες εξωκυτταρικής μήτρας (ECM) όπως κολλαγόνο, λαμινίνη, φιμπρονεκτίνη και πρωτεογλυκάνες και τα διαλυτά στοιχεία συμπεριλαμβανομένων μεταβολιτών, αυξητικών παραγόντων, κυτοκινών, χημειοκινών και πρωτεασών (Ceelen et al., 2020; Ramírez-Plaza et al., 2015).

Για ορισμένα στοιχεία όπως η σύνθεση ECM, έχουν εντοπιστεί σημαντικές διαφορές μεταξύ CRPM, πρωτοπαθούς CRC και ηπατικών μεταστάσεων (Romero-López et al., 2017). Ωστόσο, η περαιτέρω βαθιά χαρτογράφηση και βιολογική κατανόηση αυτών των στοιχείων στην CRPM, χρειάζεται περισσότερη σε βάθος έρευνα. Μια ενδιαφέρουσα μελέτη από τον Ubink et al., συνέκρινε ιστοπαθολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά μεταξύ πρωτοπαθών καρκίνων του παχέος εντέρου και ασθενών με CRPM. Οι ερευνητές βρήκαν στρωματική περιεκτικότητα 50% στο 79% των πρωτογενών καρκίνων, σε σύγκριση με μόνο το 40% των CRPM. Επιπλέον, η πλειοψηφία των πρωτοπαθών καθώς και των μεταστατικών όγκων ταξινομήθηκε ως ομόφωνος μοριακός υπότυπος CMS-4 (Ubink et al., 2018).

Επιπρόσθετα των παραπάνω, ο ρόλος των εξωσωμάτων στην παθογένεση των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων επισημάνθηκε πρόσφατα (Ceelen et al., 2020). Τα εξωκυτταρικά κυστίδια από τα κύτταρα CRC εμπλουτίζονται στη γλυκοπρωτεΐνη CD44 της κυτταρικής επιφάνειας και η μεταφορά κυστιδίων της CD44 σε MCs ενισχύει με την σειρά της την εισβολή των καρκινικών κυττάρων, επάγοντας τα μεσοθηλιακά κύτταρα (MCs) να εκκρίνουν μητρική μεταλλοπρωτεΐνωση (MMP), με αποτέλεσμα μειωμένη δραστηριότητα μεσοθηλιακού φραγμού (Ceelen et al., 2020). Τα δε μη-κωδικά μόρια micro-RNAs που έχουν απομονωθεί ύστερα από την ανάλυση δείγματος περιτοναϊκής πλύσης μπορεί να έχουν και αυτά σημαντική προγνωστική χρησιμότητα στο CRC και στην ανάπτυξη περιτοναϊκών εμφυτεύσεων (Ceelen

et al., 2020).

Οι πιο άφθονοι τύποι μεσεγγυματικών κυττάρων στο νεοπλασματικό στρώμα σχετίζονται με καρκινικές ινοβλάστες (CAFs). Πρόκειται για έναν εξαιρετικά ετερογενή πληθυσμό κυττάρων που συμβάλλει στην έναρξη του όγκου, στην περιτοναϊκή μετάσταση και στην ανοσολογική διαφυγή (Kalluri, 2016). Η προέλευση των CAFs είναι ελλιπώς διευκρινισμένη, αλλά είναι ήδη τεκμηριωμένο ότι δεν προέρχονται από τον πληθυσμό των καρκινικών κυττάρων. Η μεγαλύτερη πηγή CAFs είναι οι μόνιμοι υποπεριτοναϊκοί ινοβλάστες, οι οποίοι οδηγούνται σε φαινοτυπική ποικιλομορφία από πολλαπλούς μεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένου του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα (TGF)-β, του παράγοντα νέκρωσης όγκων-β (TNF-β) και του γλυκαγονοειδούς πεπτιδίου I (GLP1) (Koliaraki et al., 2017).

Πράγματι, τόσο *in vitro*, όσο και σε πειραματικά μοντέλα ποντικών φάνηκε ότι οι υποπεριτοναϊκές ινοβλάστες δημιουργούν ένα ανεκτικό περιβάλλον για εισβολή και μετάσταση στο περιτόναιο και την περιτοναϊκή κοιλότητα επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου (Kojima et al., 2014). Άλλοι τύποι κυττάρων που έχουν προταθεί ως πρόδρομες ουσίες CAF περιλαμβάνουν ενδοθηλιακά κύτταρα, προλιποκύτταρα και περικύτταρα (Ceelen et al., 2020).

Πρόσφατα ευρήματα σε μελέτη των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων σε ασθενείς οι οποίες όμως παρουσιάζουν καρκίνο των ωοθηκών, υποδηλώνουν ότι τα MCs μπορεί να υποβληθούν σε μεσοθηλιακή-μεσεγγυματική μετάβαση (MMT) από τις CAFs (Rynne-Vidal et al., 2015). Πειράματα που χρησιμοποιούν υλικό που προέρχεται από τον ασθενή και διενεργούνται σε εργαστήριο δείχνουν ότι η μεσοθηλιακή-μεσεγγυματική μετάβαση (MMT) εμφανίζεται και σε ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις σε έδαφος καρκίνου του παχέος εντέρου (Ceelen et al., 2020).

Πρόσφατα δε, σε παγκρεατικούς όγκους, εντοπίστηκαν δύο υποτύποι CAF: ένας πληθυσμός που παρουσιάζει σηματοδότηση πυρηνικού παράγοντα-κΒ και έκφραση φλεγμονωδών κυτοκινών/χημειοκινών που ονομάζονται φλεγμονώδεις CAF (iCAF) και ένας πληθυσμός που εκφράζει α-λεϊά μυϊκή ακτίνη και πρωτεΐνες μήτρας που ονομάζονται μυοϊνοβλάστες CAF (myCAF) (Biffi et al., 2019). Παρόμοια ετερογένεια σε πληθυσμούς CAF έχει παρατηρηθεί στον καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα (Ceelen et al., 2020; Lambrechts et al., 2018).

Το αν το iCAF, το myCAF ή άλλοι φαινότυποι CAF συμμετέχουν στον σχηματισμό των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου δεν είναι ακόμη γνωστό (Ceelen et al., 2020). Για να συμπληρωθεί ωστόσο στη διεθνή βιβλιογραφία αυτή η κρίσιμη κλινική γνώση, είναι εξαιρετικά σημαντικό, καθώς η λειτουργική ετερογένεια

των CAFs μπορεί να είναι ένα αναδυόμενο χαρακτηριστικό της αντίστασης στη θεραπεία και της ανοσολογικής διαφυγής των CRPM.

Στην σύγχρονη εποχή της θεραπευτικής του καρκίνου, όπου η ανοσοθεραπεία έχει καθιερωθεί με εξαιρετικά κλινικά αποτελέσματα, ολοένα και αυξανόμενη προσοχή πηγαίνει στην έκταση και τη σύνθεση της στρωματικής ανοσολογικής διήθησης. Στον πρωτοπαθή CRC, παρατηρείται εκτεταμένη διήθηση ανοσοκυττάρων στο υποσύνολο (15%) των ασθενών με ανεπαρκή επιδιόρθωση αναντιστοιχίας, με αποτέλεσμα υψηλό φορτίο μετάλλαξης όγκου και καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με αναστολέα ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICI) (Ganesh et al., 2019). Σε ασθενείς με μετάσταση στο ήπαρ επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου, η θέση και η έκταση των ανοσοκυττάρων στο χειρουργικό παρασκεύασμα φάνηκε ότι προβλέπει την ανταπόκριση του ασθενή στη χορηγούμενη χημειοθεραπεία (Ceelen et al., 2020; Cortés-Guiral et al., 2021). Η ανοσολογική σύνθεση ωστόσο των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων στα πλαίσια του καρκίνου του παχέος εντέρου παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητη (Ceelen et al., 2020; Cortés-Guiral et al., 2021).

Κλείνοντας, στο σημείο αυτό αξίζει να γίνει αναφορά στα ευρήματα μιας πρόσφατης ερευνητικής μελέτης η οποία συνέκρινε τα στοιχεία του μικροπεριβάλλοντος όγκων, και συγκεκριμένα τα ευρήματα από την πρωτοπαθή εστία σε καρκίνο παχέος εντέρου, με εκείνα των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι περιτοναϊκές εμφυτεύσεις σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου παρουσίαζαν έντονη διήθηση από ανοσοκύτταρα, η οποία με τη σειρά της προκαλεί γήρανση και τελικά προάγει την εκτεταμένη νεοαγγείωση (Seebauer et al., 2016). Επίσης, φαίνεται ότι αν και υπάρχουν πολλαπλά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων των T κυττάρων) κοντά στα κύτταρα των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου, αυτά φαίνεται να αποκλείονται από τις εστίες αυτές (*Εικόνα 1*).

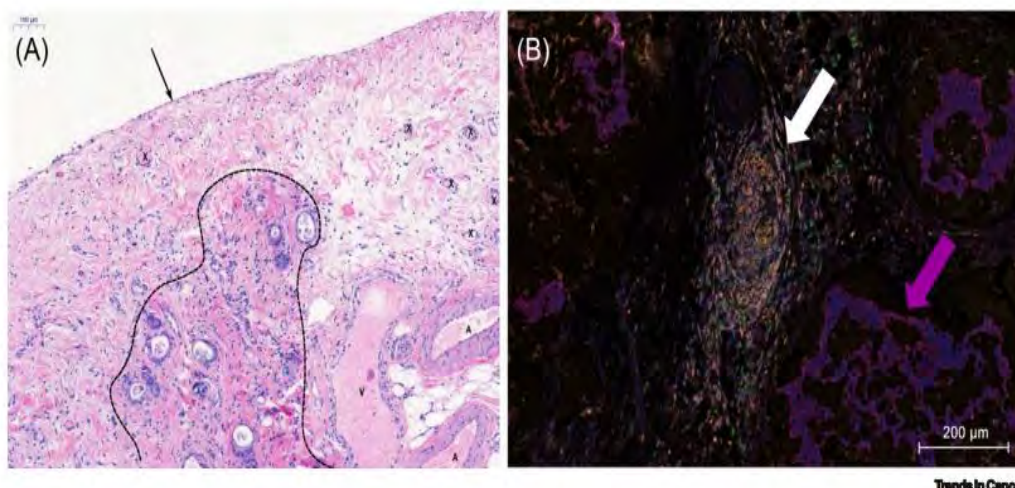


Figure 1. The Tumor Microenvironment of Two Clinical Colorectal Peritoneal Metastases. (A) Hematoxylin and eosin staining highlighting the mesothelial monolayer (black arrow), capillaries (x), arterioles (A), and vein (V). The interface between the submesothelial stroma and tumor stroma is indicated with the broken line. (B) Multiplex immunohistochemistry highlights immune cell exclusion (white arrow) away from tumor foci (purple arrow). Key: magenta, tumor cells; green, CD8; pink, CD4; orange, FoxP3; red, PD-1; yellow, PD-L1.

Εικόνα 1: Το μικροπεριβάλλον ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις στα πλαίσια καρκίνου του παχέος εντέρου (Ceelen et al., 2020).

2.5 Ο ρόλος του αγγειακού και του ανοσολογικού συστήματος στην CRPM

Αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι συγκεκριμένοι υποπληθυσμοί ανοσοκυττάρων διαφέρουν όχι μόνο μεταξύ των τύπων καρκίνου αλλά και μεταξύ των πρωτογενών και μεταστατικών εστιών του ίδιου καρκίνου (Seebauer et al., 2016). Η διαφορά αυτή κι αυτή η σύσταση ανοσοκυττάρων και η ανοσολογική απόκριση του οργανισμού σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου φαίνεται να διαδραματίζει και αυτή σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του μικροπεριβάλλοντος και να επηρεάζει τελικά την ανάπτυξη ή όχι περιτοναϊκών εμφυτεύσεων σε αυτή την ομάδα ασθενών (Ceelen et al., 2020; Seebauer et al., 2016).

Πιο αναλυτικά, ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα μακροφάγα που σχετίζονται με όγκους (TAMs) προσλαμβάνονται και παραμένουν στο μικρο-περιβάλλον του όγκου, καθώς ελκούνται από χημειοκίνες, συμπεριλαμβανομένων των CCL2, του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), του CCL5 και του TGF-β (Allavena et al., 2008). Γενικά, τα TAMs διεγείρουν την ανάπτυξη του όγκου και τη μετάσταση διεγείροντας την αγγειογένεση, προετοιμάζοντας την προμεταστατική θέση και ασκώντας ανοσοκατασταλτικά αποτελέσματα (Noy & Pollard, 2014).

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα TAMs ευθύνονται για μεσεγχυματική πλαστικότητα σε καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου (Marcuello et al., 2018; Vinnakota et al., 2017). Ωστόσο, η προγνωστική σημασία της διήθησης από TAM διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του

όγκου: μια υψηλή πυκνότητα TAM συσχετίζεται με χειρότερη έκβαση στον καρκίνο του στομάχου, στον καρκίνο του ουρογεννητικού συστήματος και στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, αλλά με καλύτερη επιβίωση στον CRC (Ceelen et al., 2020). Εν μέρει, αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την ενισχυμένη ανταπόκριση των ασθενών με CRC στη χημειοθεραπεία με τη μεσολάβηση TAM (Ceelen et al., 2020).

Το αγγειακό συστατικό του στρώματος του όγκου αποτελείται από αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία και απομονωμένα ενδοθηλιακά κύτταρα (ECs). Οι αγγειογόνοι μεσολαβητές που εκκρίνονται από τον καρκίνο και τα στρωματικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένου του VEGF-A, του αυξητικού παράγοντα του πλακούντα, του βασικού αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (bFGF) και του αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGF), οδηγούν στο σχηματισμό μικροαγγείων που είναι μορφολογικά και λειτουργικά, μη-φυσιολογικά. Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά τους είναι η υπερδιαπερατότητα, που εξηγείται από ευρείες ή απύσες ενδοκυτταρικές συνδέσεις, την παρουσία κενών και περιττωμάτων και την ελλιπή κάλυψη από κύτταρα υποστήριξης όπως τα περικύτταρα (Ceelen et al., 2020). Πάραυτα, η σημασία της έκτασης της αγγειογένεσης στην CRPM είναι ελάχιστα κατανοητή.

2.6 Προγνωστικοί βιοδείκτες για CRPM

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία οι σύγχρονες με τη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου περιτοναϊκές εμφυτεύσεις εμφανίζονται περίπου στο 5-15% των ασθενών και διαγιγνώσκονται κατά τη διενέργεια της αρχικής χειρουργικής επέμβασης (Heuvelings et al., 2023). Αντίθετα, οι μετάγχρονες περιτοναϊκές εμφυτεύσεις φαίνεται να αφορούν στο 4-12% των ασθενών, οι οποίοι λαμβάνουν διάγνωση για CRPM μετά από θεραπευτική εκτομή για καρκίνο παχέος εντέρου και στο 2-19% των ασθενών μετά από θεραπευτική εκτομή για καρκίνο του ορθού (Heuvelings et al., 2023).

Οι συνήθεις απεικονιστικές τεχνικές συχνά αποτυγχάνουν να ανιχνεύσουν τις περιτοναϊκές εμφυτεύσεις σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου λόγω του μικρού μεγέθους τους μαζί με την εγγενώς χαμηλή ανάλυση αντίθεσης των μαλακών μορίων στα οποία εμφανίζονται, με αποτέλεσμα την υποεκτίμηση της πραγματικής επίπτωσής τους (Klaver et al., 2012; Kranenburg et al., 2021; Simkens et al., 2021). Παρ' όλα αυτά, η υποδιάγνωση των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου είναι εξαιρετικά σοβαρή, καθώς συμβάλλει καθοριστικά στη μείωση της δυνατότητας έγκαιρης θεραπευτικής παρέμβασης και στη βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης. Χωρίς θεραπεία, το μέσο προσδόκιμο ζωής είναι έξι έως δώδεκα μήνες μετά τη διάγνωση (Heuvelings et al., 2023). Για το λόγο αυτό, θα ήταν εξαιρετικά ωφέλιμο στην κλινική πρακτική να υπάρχουν κατάλληλοι βιοδείκτες οι οποίοι να παρουσιάζουν τόσο διαγνωστική όσο και προγνωστική αξία αναφορικά στις

περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου.

Στην πράξη, είναι γνωστό ότι σε ασθενείς με σύγχρονες περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου, οι γενετικές αλλοιώσεις είναι από μόνες τους ενδιαφέροντες γενετικοί τόποι, ικανοί να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτης για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης ή για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία (Graf et al., 2020; Heuvelings et al., 2023; Taniguchi et al., 2020).

Επιπλέον, οι γενετικές αλλοιώσεις στον πρωτοπαθή όγκο μπορεί επίσης να είναι χρήσιμες για την πρόβλεψη της εμφάνισης περιτοναϊκών εμφυτεύσεων επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου (Heuvelings et al., 2023). Ακριβέστερα, είναι ήδη γνωστό ότι αρκετές παθογόνες μεταλλάξεις συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του μετασχηματισμού του αδενώματος σε καρκίνωμα στο CRC. Σημαντικά ογκογονίδια είναι το αδενωματώδες Polyposis Coli (APC), το ογκοκατασταλτικό γονίδιο TP53, το KRAS, ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας βήτα (TGF-β), η φωσφατιδυλινοσιτόλη-4,5-διφωσφορική 3-κινάση καταλυτική υπομονάδα άλφα (PIK3CA) και η απώλεια του χρωμοσωμικού σκέλους 18q (Roth et al., 2021). Επιπλέον, ορισμένες γενετικές αλλοιώσεις περιγράφονται σε σχέση με μια συγκεκριμένη μεταστατική θέση. Για παράδειγμα, οι διαφορές στα APC, BRAF, KRAS και NRAS σχετίζονται με τη θέση του πρωτοπαθούς όγκου, όπου οι μεταλλάξεις στα KRAS και BRAF φαίνεται να οδηγούν σε χειρότερη συνολική επιβίωση και στο σημείο υποτροπής σε ασθενείς με CRPM (Roth et al., 2021).

Μια ανάλυση NGS με 409 καρκινικά γονίδια έδειξε αρκετές πρόσθετες γενετικές μεταλλάξεις, δηλαδή ARID1A, PKHD1, UBR5, PAX5, TP53, ASXL1 και AR, πιθανώς σχετιζόμενες με CRPM (Lee et al., 2019). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η πλειοψηφία των ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου έχουν γενετική υπογραφή στα καρκινικά κύτταρα του υποτύπου CMS-4, κάτι το οποίο αναφέρεται και με την γνωστή ορολογία, ως μεσεγχυματική υποομάδα (Heuvelings et al., 2023; Wang et al., 2022). Τέλος, BRAF V600E μεταλλάξεις υπήρχαν μόνο σε ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις με όγκους MSS στην ερευνητική μελέτη του Heuvelings et al., υποδεικνύοντας μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της γενετικής μετάλλαξης και της εμφάνισης μετάγχρονων περιτοναϊκών εμφυτεύσεων (Heuvelings et al., 2023).

Με άλλα λόγια είναι επιτακτική η ανάγκη νέων βιοδεικτών που προβλέπουν την ανάπτυξη CRPM με υψηλή ακρίβεια. Τέτοιοι βιοδείκτες θα μπορούσαν να βασίζονται στα γενετικά ή βιολογικά χαρακτηριστικά του πρωτογενούς όγκου που έχει αφαιρεθεί. Επιπλέον, η γενετική και μη γενετική παραλλαγή στον πληθυσμό των ασθενών είναι επίσης πιθανό να καθορίσει τον κίνδυνο ανάπτυξης CRPM, ανεξάρτητα από τις εγγενείς μεταβλητές του όγκου. Εναλλακτικά,

η εξαιρετικά ευαίσθητη ανίχνευση βιολογικού υλικού που προέρχεται από όγκο (DNA όγκου, RNA ή πρωτεΐνη χωρίς κύτταρα) που αποβάλλεται από μικροσκοπικές εναποθέσεις όγκων θα μπορούσε επίσης να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης πρόβλεψης υποτροπής (Kranenburg et al., 2021).

Για παράδειγμα, η ανίχνευση κυκλοφορούντος DNA όγκου (ctDNA) στο πλάσμα προσδιορίζει ασθενείς σταδίου II και σταδίου III με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης (οποιαδήποτε) απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ωστόσο, τα επίπεδα ctDNA στο πλάσμα είναι εξαιρετικά χαμηλά σε ασθενείς με PM. Αντίθετα, το ctDNA που προέρχεται από PM, μπορεί εύκολα να μετρηθεί σε περιτοναϊκό υγρό, προσφέροντας μια εναλλακτική πηγή βιοδεικτών που αναφέρουν την πιθανή παρουσία μικρομεταστάσεων στο περιτόναιο (Kranenburg et al., 2021).

Εν κατακλείδι, αν και οι γνώσεις μας ακόμη είναι εξαιρετικά περιορισμένες όσον αφορά στις περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου, τόσο ως προς την παθοφυσιολογία της νόσου, όσο και ως προς την οριστική θεραπευτική αντιμετώπιση, είναι σαφές ότι το κλειδί είναι η πλήρης κατανόηση της παθοφυσιολογίας της δημιουργίας των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων και η ανεύρεση αξιόπιστων γενετικών τόπων-βιοδεικτών οι οποίοι θα μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν εύκολα στην κλινική πράξη τόσο με διαγνωστικό όσο και προγνωστικό χαρακτήρα (Heuvelings et al., 2023).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας είναι η ανεύρεση των θεραπευτικών παρεμβάσεων οι οποίες επιστρατεύονται σε ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επί εδάφους καρκίνου παχέος εντέρου και η ανάδειξη της κυτταρομειωτικής χειρουργικής (CRS) συνδυαστικά με HIPEC ως προσέγγισης με βέλτιστα κλινικά και θεραπευτικά αποτελέσματα στο βαθμό ο οποίος είναι δυνατός σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Επιπλέον, μέσω της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης διενεργείται καταγραφή όλων των ευρημάτων σχετικά με την παθοφυσιολογία της ανάπτυξης περιτοναϊκών εμφυτεύσεων σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, και αναλύονται οι επιμέρους θεραπευτικές πρακτικές.

3.2 Υλικό και Μεθοδολογία

Για τη διενέργεια της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε αναζήτηση ερευνητικών δημοσιεύσεων στη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς και μετα-αναλύσεων και συστηματικών ανασκοπήσεων, οι οποίες έχουν ως ερευνητικό αντικείμενο την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επί εδάφους καρκίνου παχέος εντέρου. Η αναζήτηση έλαβε χώρα στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed με τις λέξεις-κλειδιά: CRPM; peritoneal metastasis; CRC; HIPEC; PIPAC; CRS.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ CRPM

4.1 Γενικές αρχές σύγχρονης θεραπείας CRPM

Πριν από μερικές δεκαετίες, οι ασθενείς με CRPM είχαν εξαιρετικά φτωχή κλινική πρόγνωση και φαίνονταν ανίατοι (Roth et al., 2021). Τα τελευταία χρόνια ωστόσο, η εξέλιξη της ιατρικής τεχνολογίας και επιστήμη έχει συμβάλει καθοριστικά στη βελτίωση της πρόγνωσης αυτής της ομάδας ασθενών, πρωτίστως με την εισαγωγή της κυτταρομειωτικής χειρουργικής (CRS), μαζί με την υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) (Ceelen et al., 2020; Heuvelings et al., 2023).

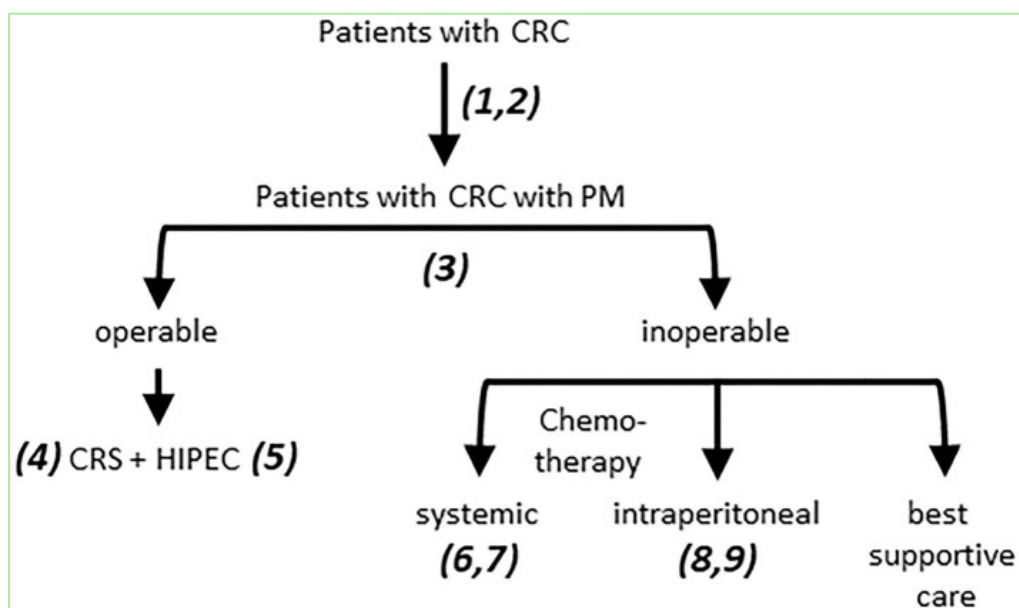
Κατά τη διάρκεια της CRS / HIPEC, για την εξάλειψη των υπολειμματικών μικροσκοπικών καρκινικών κυττάρων, ένα θερμαινόμενο διάλυμα με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες εφαρμόζεται διεγχειρητικά απευθείας στην περιτοναϊκή κοιλότητα μετά από χειρουργική αφαίρεση μακροσκοπικά ορατών οζιδίων όγκου με συνέπεια εξαιρετικά κλινικά αποτελέσματα και σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης και της συνολικής επιβίωσης των ασθενών οι οποίοι προσέρχονται με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου (Ceelen et al., 2020; Heuvelings et al., 2023).

Ιστορικά, η εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση εκτομής ξεκίνησε γύρω στο 1930 από τον J.V. Meigs για καρκίνους των ωοθηκών και η σημασία της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και, στη συνέχεια, της επικουρικής χημειοθεραπείας έγινε πιο εμφανής τις επόμενες δεκαετίες, όχι μόνο για τον καρκίνο των ωοθηκών, αλλά και για το ψευδομύζωμα του περιτοναίου (Cortés-Guiral et al., 2021; Laoukili et al., 2022; Roth et al., 2021).

Με την αυξανόμενη χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας, προέκυψε η ιδέα της ενδοπεριτοναϊκής εφαρμογής (HIPEC) για την αύξηση του θεραπευτικού οφέλους (Cortés-Guiral et al., 2021; Laoukili et al., 2022; Roth et al., 2021). Τα επόμενα χρόνια, διεξήχθησαν αρκετές δοκιμές με CRS/HIPEC και προσπάθειες βελτιστοποίησης με διαφορετικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, ανάλογα με την ιστολογική προέλευση του όγκου που αναπτύχθηκε στο παχύ έντερο. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί δύο κύριες χειρουργικές τεχνικές ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης υπερθερμικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας: η ανοιχτή τεχνική και η τεχνική κλειστής χορήγησης (Roth et al., 2021; Sugarbaker et al., 2021). Εναλλακτικά, όταν η περιτοναϊκή νόσος δεν θεωρείται χειρουργήσιμη ή η επιβάρυνση είναι πολύ υψηλή για να δικαιολογήσει την εκτομή, μια άλλη μορφή ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, η PIPAC (χημειοθεραπεία υπό πίεση ενδοπεριτοναϊκή-αερολυματική), επιδιώκεται ενεργά ως παρηγορητική επιλογή (Roth et al., 2021; Sugarbaker et al., 2021).

Σχηματικά, οι αρχές της θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με περιτοναϊκές μεταστάσεις στο

πλαίσιο καρκίνου του παχέος εντέρου, έχει ως εξής (*Εικόνα 2*):



Εικόνα 2: Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με περιτοναϊκές μεταστάσεις στο πλαίσιο καρκίνου του παχέος εντέρου (Kranenburg et al., 2021).

Στη δεκαετία του 1990, οι Sugarbaker et al., πρότειναν τον δείκτη περιτοναϊκού καρκίνου (PCI), ως ένα τυποποιημένο σύστημα βαθμολόγησης για την ποσοτικοποίηση του φορτίου του περιτοναϊκού όγκου κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης και την πληρότητα της βαθμολογίας κυτταρομείωσης (βαθμολογία CC) για τον προσδιορισμό του πόσο ριζική ήταν η χειρουργική επέμβαση (Roth et al., 2021; Sugarbaker et al., 2021). Η εισαγωγή αυτών των βαθμολογιών είναι σημαντική για την επιλογή των ασθενών για CRS/HIPEC ή για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των επιμέρους χειρουργικών κέντρων (Roth et al., 2021; Sugarbaker et al., 2021).

Η σύγχρονη σταδιοποίηση των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων εξακολουθεί να πραγματοποιείται με τον δείκτη περιτοναϊκού καρκίνου (PCI), ένα σύστημα σταδιοποίησης που κυμαίνεται από 0 έως 39 στη βαθμολογική κλίμακα και το οποίο περιγράφει επαρκώς την κατανομή και το ακριβές μέγεθος των μεταστάσεων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας σε έναν ασθενή με καρκίνο του παχέος εντέρου (Roth et al., 2021; Sugarbaker et al., 2021).

Κλείνοντας, παρά τις προσπάθειες για έγκυρη διάγνωση με τη χρήση απεικονιστικών τεχνικών και την σταδιοποίηση της μεταστατικής νόσου εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου με την χρήση υπολογιστικής τομογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας, είναι γεγονός ότι η τρέχουσα κλινική πρακτική εξακολουθεί να βασίζεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στην χειρουργική σταδιοποίηση των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων είτε μέσω

λαπαροσκόπησης είτε μέσω λαπαροτομίας (Passot et al., 2018).

4.2 Έγκαιρη διάγνωση CRPM για καθορισμό θεραπείας

Διάφορες προσεγγίσεις χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των περιτοναϊκών μεταστάσεων επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου (Doherty, 2020). Πάραυτα, ο δείκτης περιτοναϊκού καρκίνου (PCI, ένα ημι-ποσοτικό μέτρο του ενδοπεριτοναϊκού φορτίου όγκου) είναι ο κατεξοχήν χρυσός κανόνας (gold standard) για την εκτίμηση της έκτασης των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου (Doherty, 2020).

Πιο αναλυτικά, ο PCI είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την επιλογή των ασθενών εκείνων που κρίνονται κατάλληλοι για κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση (CRS) (Doherty, 2020). Παλαιότερα, υπήρχε η θεώρηση ότι η εμφάνιση ασκίτη σε ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου αποτελούσε αντένδειξη για να υποβληθεί ο ασθενής σε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, σήμερα είναι γνωστό ότι αυτό δεν έχει θέση στην επιλογή των ασθενών οι οποίοι μπορούν ή όχι να υποβληθούν σε κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση καθώς ο μηχανισμός με τον οποίον σχηματίζεται ο ασκίτης σε ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου είναι απόλυτα διαφορετικός από αυτόν που ισχύει για τις περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επί εδάφους καρκίνου της μήτρας και των ωοθηκών (Sutton et al., 2021).

Πριν από την εφαρμογή της CRS, σε περίπτωση υποψίας εκτεταμένων περιτοναϊκών μεταστάσεων, θα πρέπει πρώτα να πραγματοποιείται διερευνητική λαπαροσκόπηση (Sutton et al., 2021). Ωστόσο, ακόμη και η διερευνητική λαπαροσκόπηση ενέχει τον κίνδυνο να μείνουν τόσο ενδοπεριτοναϊκές, όσο και εξωπεριτοναϊκές περιοχές χωρίς εξέταση και απεικόνιση τυχών εστιών μεταστατικής νόσου (Doherty, 2020). Επομένως, απαιτούνται επειγόντως προεγχειρητικές μη επεμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό της PCI σε ασθενείς με τεκμηριωμένη ή με ύποπτη CRPM (Doherty, 2020).

Τυπικά, το μέγεθος των μεμονωμένων μεταστατικών οζιδίων επί περιτοναϊκής μεταστατικής νόσου σε έδαφος καρκίνου του παχέος εντέρου είναι κατά κανόνα κάτω από το επίπεδο ανίχνευσης της συμβατικής CT ή PET-CT (Doherty, 2020). Η DW-MRI φαίνεται να παρουσιάζει καλύτερη διαγνωστική ευκρίνεια και ακρίβεια, καθώς είναι μια απεικονιστική εξέταση ικανή να ανιχνεύσει επίσης εξωπεριτοναϊκή νόσο, όπως λανθάνουσες ηπατικές μεταστάσεις με υψηλή ευαισθησία (Solsky et al., 2023).

Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη χρησιμοποίησε μοριακή απεικόνιση χρησιμοποιώντας αναστολέα πρωτεΐνης ενεργοποίησης ινοβλαστών (FAP) (FAPI) ως ιχνηθέτη για την διενέργεια PET, με

απώτερο σκοπό την ανίχνευση περιτοναϊκών εμφυτεύσεων επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου, και έδειξε σαφή υπεροχή της νέας αυτής τεχνικής έναντι του συμβατικού, προτύπου FDG-PET (Roth et al., 2021). Η κλινική βάση για την ανίχνευση περιτοναϊκών εμφυτεύσεων με βάση το FAP σχετίζεται πιθανώς με τη γενικά υψηλή ποσότητα ινοβλαστών που σχετίζονται με τον καρκίνο (CAFs) και οι οποίες καθιστούν FAP-θετικές τις μεταστατικές εστίες στο περιτόναιο και την περιτοναϊκή κοιλότητα σε ασθενείς με καρκίνο στο παχύ έντερο (Kranenburg et al., 2021; Roth et al., 2021).

Με βάση τα τρέχοντα κριτήρια για τον αποκλεισμό ή όχι από την κυτταρομειωτική χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς με CRPM, είναι λογικό το ότι στο 40% των ασθενών δεν υπάρχει ένδειξη για χειρουργική θεραπεία, αλλά μόνο για παρηγορητικές θεραπείες (Doherty, 2020; Kranenburg et al., 2021). Αν και η κυτταρομειωτική χειρουργική θεραπεία, ειδικά όταν συνδυάζεται με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με CRPM, στην πράξη σχετίζεται με σημαντικά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας που θα πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψιν πριν από την έναρξη των θεραπειών (Doherty, 2020).

4.3 Σύγχρονη Χειρουργική αντιμετώπιση

Η κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση (CRS) είναι μια χειρουργική διαδικασία που αναφέρεται στην πλήρη αφαίρεση όλων των ορατών όγκων/περιτοναϊκών μεταστατικών οζιδίων και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για πρωτοπαθείς καρκίνους της σκωληκοειδούς απόφυσης, του παχέος εντέρου και του ορθού, αλλά και των ωθηκών που έχουν εξαπλωθεί και διηθούν το περιτόναιο (Doherty, 2020). Για ασθενείς με CRPM, η καλή γενική κατάσταση και χαμηλό PCI score, η αρχική εφαρμογή κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης (CRS) είναι ο χρυσός κανόνας στην θεραπεία, με σκοπό την αφαίρεση μακροσκοπικών εναποθέσεων στο περιτόναιο και στην περιτοναϊκή κοιλότητα, και για την βελτίωση του ογκολογικού αποτελέσματος (Passot et al., 2018).

Δεδομένης της παρουσίας του αγγειακού φραγμού μεταξύ του περιτοναίου και του πλάσματος, η επικουρική χημειοθεραπεία με συστηματική χορήγηση δεν φαίνεται να εξυπηρετεί στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών οι οποίοι προσέρχονται με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις σε έδαφος καρκίνου του παχέος εντέρου. Ως εκ τούτου, τον τελευταίο καιρό γίνεται λόγος για τον συνδυασμό της κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης με την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων ή σε περίπτωση που δεν χορηγείται χημειοθεραπεία, η επανάληψη της κυτταρομειωτικής χειρουργικής θεραπείας (Roth et al., 2021).

Η επιτυχία της χειρουργικής θεραπείας καθορίζεται κυρίως από την πληρότητα της εκτομής. Μια πιο αποτελεσματική προσέγγιση για τη ριζική αφαίρεση των ενδοπεριτοναϊκών

μικρομεταστάσεων θα ήταν η αναγνώρισή τους χρησιμοποιώντας διεγχειρητική απεικόνιση, η οποία έχει τη δυνατότητα να καθοδηγήσει τη χειρουργική επέμβαση (Doherty, 2020). Είναι ενθαρρυντικό ότι η συστηματική χορήγηση φθορίζοντος μονοκλωνικού αντισώματος αντι-CEA ήταν ασφαλής και επέτρεψε την επακόλουθη διεγχειρητική ανίχνευση των μεταστατικών εστιών. Είναι σημαντικό ότι αυτή η τεχνική όχι μόνο εντόπισε επιφανειακά αναπτυσσόμενες μεταστάσεις, αλλά και πιο βαθιά εντοπισμένες μεταστάσεις που διαφορετικά θα παρέμεναν απαρατήρητες (Roth et al., 2021).

Η επαναληπτική εφαρμογή CRS αναφέρεται σε μια επακόλουθη χειρουργική διαδικασία για την αφαίρεση υποτροπιάζουσας περιτοναϊκής νόσου σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αρχική CRS, σε έδαφος CRPM (Doherty, 2020). Το σκεπτικό αυτής της θεραπευτικής χειρουργικής προσέγγισης είναι ότι η μείωση του φορτίου του όγκου αποτρέπει τις επιπλοκές της εξέλιξης της νόσου, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και παρατείνει την επιβίωση των ασθενών. Οι ενδείξεις, τα αποτελέσματα και το όφελος της επαναληπτικής CRS με ή χωρίς HIPEC για υποτροπιάζουσα περιτοναϊκή νόσο σε έδαφος καρκίνου του παχέος εντέρου έχει γίνει σταδιακά ένας τομέας αυξανόμενου ενδιαφέροντος (Flood et al., 2021; Roth et al., 2021).

Ωστόσο εδώ θα πρέπει να επισημανθεί ότι παρά τα αισιόδοξα ευρήματα ορισμένων κλινικών μελετών από διάφορα χειρουργικά κέντρα ο ακριβής ρόλος των επαναλαμβανόμενων CRS σε υποτροπιάζουσα περιτοναϊκή μεταστατική νόσους εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου δεν έχει αποσαφηνιστεί και δεν έχουν καθοριστεί διεθνή πρωτόκολλα και κατευθυντήριες οδηγίες που να καθοδηγούν τους ογκολόγους και τους χειρουργούς στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών (Flood et al., 2021; Roth et al., 2021; Sarofim et al., 2024).

4.4 CRS & HIPEC

Αν και πρόσφατες ερευνητικές μελέτες, όπως η κλινική έρευνα από τους Sarofim et al., υποστηρίζει ότι τα επαναλαμβανόμενα χειρουργεία κυτταρομείωσης σε ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις, οι οποίες εμφανίζονται με υποτροπιάζοντα χαρακτήρα επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου φαίνεται να προσφέρει πολύτιμο έλεγχο της νόσου, να αυξάνει την συνολική επιβίωση, και να παρουσιάζει αποδεκτά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας, ο χρυσός κανόνας στη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών περιλαμβάνει αρχικά τον συνδυασμό της κυτταρομειωτικής χειρουργικής σε συνδυασμό με ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) (Sarofim et al., 2024).

Πιο αναλυτικά, κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, η κυτταρομειωτική χειρουργική (CRS) με θερμαινόμενη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) έχει μελετηθεί καλά και ο ρόλος της έχει εδραιωθεί σταθερά ως βέλτιστη τοπική θεραπεία της CRPM (Doherty, 2020; Roth et al., 2021; Sarofim et al., 2024). Πράγματι, οι ασθενείς που

αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας νοσηλείας, των συνολικών και σοβαρών επιπλοκών συγκρίσιμων μεταξύ πρώτης επέμβασης και των επαναλαμβανόμενων επεμβάσεων. Ο διάμεσος (95% CI) χρόνος μεταξύ της πρώτης επέμβασης και της πρώτης επανεπέμβασης (επιβίωση χωρίς νόσο εάν αρχικά CC0) ήταν 22,7 (18,9–26,6) μήνες για ολόκληρη την κοορτή: 24,5 (20,0–29,0) μήνες για την PMP, 25,4 (17,7–33,1) μήνες για το καρκίνωμα της σκωληκοειδούς απόφυσης και 15,2 (9,4–21,0) μήνες για τη CRPM. Ενώ υπήρχε μια τάση προς την συντομότερη επανεπέμβαση για CRPM, αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Κανένας από τους κλινικοπαθολογικούς παράγοντες που μελετήθηκαν δεν βρέθηκε να σχετίζεται με το χρόνο που θα έπρεπε να διενεργηθεί επανεπέμβαση.

Οι δυσκολίες στην πρόβλεψη του πότε ενδείκνυται η επανάληψη της χειρουργικής επέμβασης δικαιολογούν την τρέχουσα προσέγγιση για την παρακολούθηση όλων των ασθενών και την εντατική στρατηγική που χρησιμοποιείται εντός των πρώτων 2 ετών μετά την αρχική επέμβαση. Όσον αφορά τη συνολική επιβίωση, η διάμεση επιβίωση δεν επιτεύχθηκε για την κοορτή συνολικά ή για εκείνους με PMP. Η διάμεση (95%CI) επιβίωση ήταν 61,0 (32,6–89,4) μήνες για τα άτομα με καρκίνωμα σκωληκοειδούς απόφυσης και 76,9 (47,4–106,4) μήνες για CRPM ($p = 0,000$). Από αυτά τα δεδομένα, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ότι οι ασθενείς με PMP που έχουν υποτροπιάζουσα νόσο επιδεκτική σε CRS/HIPEC με βάση τον όγκο και την κατανομή της νόσου θα πρέπει να εξετάζονται για επανάληψη της χειρουργικής επέμβασης, δεδομένων των ιδιαίτερα ευνοϊκών αποτελεσμάτων σε αυτή την ομάδα. Εκείνοι με καρκίνο της σκωληκοειδούς απόφυσης είχαν τη χειρότερη πρόγνωση, αλλά η διάμεση επιβίωση εξακολουθούσε να υπερβαίνει τα 5 χρόνια και επομένως αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να εξετάζονται για επανάληψη CRS / HIPEC κατά περίπτωση.

Αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να ερμηνευθούν γνωρίζοντας ότι η ιστοπαθολογική επιβεβαίωση της υποτροπής της νόσου ήταν διαθέσιμη στο 97% των περιπτώσεων. Δεν είναι σαφές εάν οι τρεις ασθενείς είναι αληθώς αρνητικοί, ή εάν αυτό το εύρημα οφείλεται σε χειρουργική κατάλυση της νόσου ή σε υποχώρηση μετά από συστηματική αντινεοπλασματική θεραπεία, δηλαδή ψευδώς αρνητικά.

Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επανάληψη CRS/HIPEC για CRPM είχαν διάμεση επιβίωση άνω των 6 ετών σε αυτή τη σειρά. Ενώ αυτό αντιπροσωπεύει ένα εξαιρετικό πλεονέκτημα επιβίωσης, αυτά τα δεδομένα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Οι ασθενείς θα πρέπει να επιλέγονται για επανεπέμβαση εάν είναι σε καλή κατάσταση, με βιολογικά ευνοϊκή νόσο που ενσωματώνει αξιολόγηση της λεμφαδενικής νόσου, το προφίλ μετάλλαξης, τον ογκολογικό βαθμό και το διάστημα ελεύθερο νόσου.

υποβάλλονται σε CRS και HIPEC μπορούν να επιτύχουν ποσοστό επιβίωσης άνω του 50% και διάμεση επιβίωση 41 μηνών. Πρόκειται για ριζική βελτίωση σε σύγκριση με το προηγούμενο θεραπευτικό πρότυπο της συστηματικής χημειοθεραπείας μόνο, το οποίο προσέφερε μέση επιβίωση μόνο 3-7 μηνών (Roth et al., 2021).

Η παρούσα θεραπεία σαφώς και υπερέχει καθώς συνδυάζει τις αρχές της κυτταρομειωτικής, δηλαδή την εκτομή όλων των μακροσκοπικών εστιών μεταστατικής ενδοπεριτοναϊκής νόσου, με την προσθήκη θερμαινόμενης περιτοναϊκής χημειοθεραπείας περί τους 42°C, με συνέπεια τον έλεγχο της υποτροπής της νόσου, την εξάλειψη των μη μακροσκοπικά ορατών μεταστατικών εστιών, την πρόληψη της εξάπλωσης της νόσου εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, και την συνολική βελτίωση του ογκολογικού αποτελέσματος και της επιβίωσης (Roth et al., 2021).

Η υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, με διείσδυση λίγων χιλιοστών, στοχεύει στον μικροσκοπικό υπολειπόμενο όγκο και αξιοποιεί το γεγονός ότι η θερμότητα δρα συνεργατικά με τη χημειοθεραπεία για την αύξηση της κυτταροτοξικότητας του φαρμάκου. Παράλληλα με την χειρουργική εκτομή όλων των μεταστατικών εστιών εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας και την εκτομή σπλάχνων τα οποία βρίσκονται διηθημένα, βελτιστοποιούνται τα ογκολογικά αποτελέσματα με συνέπεια η συνολική μέση επιβίωση να αυξάνεται από τους 11 μήνες στους 22, 3 (Roth et al., 2021).

Ωστόσο, ενώ οι χειρουργικές εκτομές για την κυτταρομείωση είναι τυποποιημένες, δεν έχει καθιερωθεί μέχρι στιγμής τυποποίηση για τα πρωτόκολλα HIPEC σχετικά με τη θερμοκρασία, τη διάρκεια της θεραπείας ή τον τύπο του φαρμάκου (Roth et al., 2021; Laoukili et al., 2022). Ως εκ τούτου, τα τρέχοντα πρωτόκολλα HIPEC για ασθενείς με CRPM διαφέρουν μεταξύ χωρών, αλλά και νοσοκομείων. Για παράδειγμα, ένα προτεινόμενο πρωτόκολλο θεραπείας είναι η χρήση θερμαινόμενης οξαλιπλατίνης (Oxa), μιας πλατίνας τρίτης γενιάς που σχηματίζει ενδο- και διακλωνικές διασταυρώσεις στο DNA, για 30 λεπτά στους 43 °C (Roth et al., 2021).

Πρόσφατα, στην κλινική πράξη επιστρατεύεται και η επαναληπτική εφαρμογή του συνδυασμού των θεραπειών της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης χημειοθεραπευτικών. Μέχρι τώρα, η μεγαλύτερη κλινική δοκιμή σχετικά με την επαναληπτική συνδυαστική αυτή θεραπεία έχει πραγματοποιηθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο από τους Sutton et al. με ένα συνολικό δείγμα 1200 ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν υποτροπιάζουσα μεταστατική νόσος περιτοναίου επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου (Sutton et al., 2021).

Τα δεδομένα έχουν δείξει ότι η επανάληψη CRS / HIPEC είναι ασφαλής με βραχυπρόθεσμα

Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη κατέδειξε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της επαναλαμβανόμενης CRS/HIPEC σε ασθενείς με κακοήθεια περιτοναϊκής επιφάνειας που προκύπτει από νεοπλάσματα σκωληκοειδούς και παχέος εντέρου. Συνιστάται η αξιολόγηση των κλινικών, ογκολογικών παραγόντων καθώς και των ασθενών, σε έναν ειδικό MDT, καθώς η επανάληψη CRS/HIPEC προσφέρει αυξημένη επιβίωση σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς. Στο μέλλον, η επιλογή των ασθενών μπορεί να βελτιωθεί περαιτέρω μέσω της χρήσης νέων προγνωστικών βιοδεικτών (Sutton et al., 2021).

4.5 Συστηματική Χημειοθεραπεία

Η συστηματική (IV) χημειοθεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου (mCRC) έχει παρατείνει τη μέση συνολική επιβίωση σε πάνω από 2 χρόνια. Ωστόσο, οι ασθενείς με μεταστάσεις στην περιτοναϊκή κοιλότητα έχουν σημαντικά μειωμένο όφελος από τη συστηματική χημειοθεραπεία σε σύγκριση με μεταστάσεις σε άλλες θέσεις (Doherty, 2020). Οι μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται αυτή η εξαρτώμενη από τη θέση διακύμανση του θεραπευτικού οφέλους είναι άγνωστοι και μπορεί να σχετίζονται με διαφορές στη βιολογία του όγκου και/ή στην έκθεση σε φάρμακα (Roth et al., 2021). Με άλλα λόγια, οι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν περιτοναϊκές μεταστάσεις σε έδαφος καρκίνου του παχέος εντέρου φαίνεται να επωφελούνται σε πολύ μικρό βαθμό από τη συστηματικά χορηγούμενη χημειοθεραπεία πιθανά λόγω της χαμηλής διείσδυσης των φαρμάκων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας (Laoukili et al., 2022; Roth et al., 2021). Αυτός είναι εξάλλου και ο λόγος για τον οποίο την τελευταία εικοσαετία πραγματοποιείται χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων σε αυτή την ομάδα ασθενών ενδοπεριτοναϊκά, είτε παράλληλα με την κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση, είτε στα πλαίσια παρηγορητικής θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο (Doherty, 2020; Laoukili et al., 2022; Roth et al., 2021).

4.6 Χημειοθεραπεία με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση

Η εφαρμογή επικουρικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας μετά από πρωτογενή εκτομή όγκου είναι μια ελκυστική εναλλακτική τοπική προσέγγιση, με στόχο τη θανάτωση οποιασδήποτε μικροσκοπικής νόσου μέσα στο περιτόναιο (Doherty et al., 2020). Αν και συγκεκριμένα αυτή η επικουρική στρατηγική απέτυχε πρόσφατα να δείξει όφελος χρησιμοποιώντας θερμαινόμενη οξαλιπλατίνη για 30 λεπτά, θα πρέπει να επανεξεταστεί μόλις εντοπιστούν αποτελεσματικά ενδοπεριτοναϊκά χημειοθεραπευτικά σχήματα (Laoukili et al., 2022).

Σε κάθε περίπτωση, είναι γεγονός ότι η κλειστή φύση της περιτοναϊκής κοιλότητας παρέχει μια μοναδική ευκαιρία για την αντιμετώπιση των περιτοναϊκών μεταστάσεων επί εδάφους καρκίνου του παχέος εντέρου τοπικά, με ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Αυτό εφαρμόζεται

πλέον συνήθως ως επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με χειρουργήσιμο PM με υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC), με στόχο τη θανάτωση υπολειμματικών τοπικών μικρομεταστάσεων (Laoukili et al., 2022; Roth et al., 2021; Doherty et al., 2020).

Πέρα όμως από την HIPEC η οποία επιστρατεύεται σε συνδυασμό με κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν περιτοναϊκές μεταστάσεις σε έδαφος καρκίνου του παχέος εντέρου και οι οποίοι παρουσιάζουν ένδειξη και όφελος από την χειρουργική θεραπεία, για τους ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν λόγω προχωρημένης νόσου να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση επιστρατεύεται μια διαφορετική μορφή ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας. Ο λόγος γίνεται για την ενδοπεριτοναϊκή αερολυματική χημειοθεραπεία (PIPAC). Κατά τη διάρκεια του PIPAC, η οξαλιπλατίνη εφαρμόζεται ως αεροζόλ για την επίτευξη ομοιογενούς κατανομής σε όλη την περιτοναϊκή κοιλότητα. Η διαδικασία έχει αποδειχθεί ασφαλής και καλά ανεκτή, αλλά το κλινικό όφελος δεν έχει ακόμη αποδειχθεί (Laoukili et al., 2022).

Μια εναλλακτική διαδικασία περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενη έγχυση φαρμάκων στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω μιας περιτοναϊκής θύρας πρόσβασης. Στη μελέτη INTERACT αυτή η προσέγγιση διερευνάται χρησιμοποιώντας ιρινοτεκάνη ως μονοθεραπεία αντί για οξαλιπλατίνη. Η μονοθεραπεία με ιρινοτεκάνη έχει δείξει σημαντική θεραπευτική αξία στη συστηματική θεραπεία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ωστόσο, οι διαφορές στον τρόπο χορήγησης, ο χρόνος θεραπείας και οι βιολογικές διαφορές μεταξύ CRPM και μεταστάσεων σε άλλες θέσεις μπορεί να έχουν αντίκτυπο στον τρόπο με τον οποίο οι μεταστάσεις ανταποκρίνονται στη μονοθεραπεία με ιρινοτεκάνη (Laoukili et al., 2022).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέχρι πριν από δύο δεκαετίες οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν περιτοναϊκές μεταστάσεις σε έδαφος καρκίνου του παχέος εντέρου παρουσίαζαν εξαιρετικά φτωχή κλινική πρόγνωση και είχαν ένα ελάχιστο προσδόκιμο επιβίωσης το οποίο δεν ξεπερνούσε την χρονική διάρκεια ενός έτους. Ωστόσο, στις μέρες μας η πρόοδος της ιατρικής τεχνολογίας και της χειρουργικής έχει σαν συνέπεια τη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτής της ομάδας ασθενών με την βελτίωση των ποσοστών συνολικής επιβίωσης και την βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτής της ομάδας ασθενών.

Ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται με περιτοναϊκές μεταστάσεις σε καρκίνο του παχέος εντέρου, ανάλογα με τα απεικονιστικά ευρήματα και τον δείκτη PCI θα πρέπει να ταξινομούνται στους ασθενείς οι οποίοι είναι σε θέση να υποβληθούν σε χειρουργική αντιμετώπιση ή όχι. Το παλαιότερο κλινικό κριτήριο της παρουσίας ή όχι ασκίτη δεν αποτελεί ούτε ένδειξη, ούτε και αντένδειξη για την εφαρμογή κυτταρομειωτική χειρουργικής επέμβασης σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

Η παρούσα ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας ανέδειξε την σαφή υπεροχή της επιστράτευσης κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης σε συνδυασμό με υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία σε ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται με περιτοναϊκές μεταστάσεις σε έδαφος καρκίνου του παχέος εντέρου. Επιπλέον η παρούσα ανασκόπηση έδειξε σε μεγάλο βαθμό ότι η επαναλαμβανόμενη εφαρμογή της συνδυαστικής θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν τοπικές υποτροπές κρίνεται ασφαλής και παρουσιάζει βέλτιστα θεραπευτικά αποτελέσματα με σημαντική αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης της νόσου.

Επιπλέον, η ανασκόπηση αυτή υπογράμμισε ότι η επανάληψη της κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης από μόνη της χωρίς την προσθήκη χημειοθεραπείας είναι και αυτή μια θεραπευτική προσέγγιση η οποία έχει σημαντικά κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν υποτροπή περιτοναϊκών μεταστάσεων σε έδαφος καρκίνου του παχέος εντέρου, αλλά δεν υπερβαίνει το θεραπευτικό όφελος και τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης της συνδυαστικής θεραπείας με ενδοπεριτοναϊκή υπερθερμική χημειοθεραπεία.

Κλείνοντας, η παρούσα ανασκόπηση ανέδειξε ότι το κλειδί στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με περιτοναϊκές μεταστάσεις σε έδαφος καρκίνου του παχέος εντέρου δεν είναι άλλο πέρα από την πλήρη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου και της ανάπτυξης των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Η ανάπτυξη των περιτοναϊκών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου δεν παρουσιάζει κλινικά φυσιολογική πορεία όπως σε ασθενείς

με καρκίνο των ωοθηκών και χρήζει διερεύνησης ώστε να καθοριστούν τα κατάλληλα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα τα οποία θα πρέπει να χορηγούνται στα πλαίσια της HIPEC. Μόνο μέσα από την συνεχιζόμενη κλινική και εργαστηριακή έρευνα, την καθιέρωση των βέλτιστων θεραπευτικών πρωτοκόλλων για την κυτταρομειωτική χειρουργική θεραπεία, και την έκδοση κατευθυντήριων γραμμών με τα καταλληλότερα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα μπορεί να εξασφαλιστεί η βελτιστοποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης αυτής της ομάδας ασθενών, με απώτερο σκοπό την αύξηση των ποσοστών επιβίωσης και των ποσοστών ποιότητας ζωής.

Εν κατακλείδι, τόσο οι χειρουργοί του παχέος εντέρου, όσο και οι ογκολόγοι φέρουν τεράστια ευθύνη στην κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της ανάπτυξης περιτοναϊκών μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, στην επιστράτευση των τρεχουσών βέλτιστων θεραπευτικών προσεγγίσεων, και στην συνέχιση της εντατικής κλινικής και εργαστηριακής έρευνας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abasse Kassim, S., Tang, W., Abbas, M., Wu, S., Meng, Q., Zhang, C., Li, X., & Chen, R. (2019).** Clinicopathologic and epidemiological characteristics of prognostic factors in post-surgical survival of colorectal cancer patients in Jiangsu Province, China. *Cancer Epidemiology*, 62, 101565. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.07.004>
- Ahmed, R., Zaitone, S. A., Abdelmaogood, A. K. K., Atef, H. M., Soliman, M. F. M., Badawy, A. M., Ali, H. S., Zaid, A., Mokhtar, H. I., Elabbasy, L. M., Kandil, E., Yosef, A. M., & Mahran, R. I. (2024).** Chemotherapeutic potential of betanin/capecitabine combination targeting colon cancer: Experimental and bioinformatic studies exploring NFκB and cyclin D1 interplay. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1362739. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1362739>
- Allavena, P., Sica, A., Solinas, G., Porta, C., & Mantovani, A. (2008).** The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 66(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.07.004>
- Azar, I., Al Masalmeh, N., Esfandiarifard, S., Virk, G., Kiwan, W., Frank Shields, A., Mehdi, S., & Philip, P. A. (2021).** The impact of primary tumor sidedness on survival in early-onset colorectal cancer by stage: A National Veterans Affairs retrospective analysis. *Cancer Medicine*, 10(9), 2987–2995. <https://doi.org/10.1002/cam4.3757>
- Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Cederquist, L., Chen, Y.-J., Ciombor, K. K., Cohen, S., Cooper, H. S., Deming, D., Engstrom, P. F., Garrido-Laguna, I., Grem, J. L., Grothey, A., Hochster, H. S., Hoffe, S., Hunt, S., Kamel, A., Kirilcuk, N., Krishnamurthi, S., ... Freedman-Cass, D. A. (2018).** Colon Cancer, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 16(4), 359–369. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0021>

Biffi, G., Oni, T. E., Spielman, B., Hao, Y., Elyada, E., Park, Y., Preall, J., & Tuveson, D. A. (2019). IL1-Induced JAK/STAT Signaling Is Antagonized by TGF β to Shape CAF Heterogeneity in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Discovery*, 9(2), 282–301. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0710>

Ceelen, W., Ramsay, R. G., Narasimhan, V., Heriot, A. G., & De Wever, O. (2020). Targeting the Tumor Microenvironment in Colorectal Peritoneal Metastases. *Trends in Cancer*, 6(3), 236–246. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.12.008> Colon Cancer. (2018). *American Family Physician*, 97(10), Online.

Cortés-Guiral, D., Hübner, M., Alyami, M., Bhatt, A., Ceelen, W., Glehen, O., Lordick, F., Ramsay, R., Sgarbura, O., Van Der Speeten, K., Turaga, K. K., & Chand, M. (2021). Primary and metastatic peritoneal surface malignancies. *Nature Reviews. Disease Primers*, 7(1), 91. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00326-6>

Dekker, E., Tanis, P. J., Vleugels, J. L. A., Kasi, P. M., & Wallace, M. B. (2019). Colorectal cancer. *Lancet (London, England)*, 394(10207), 1467–1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)

Doherty, G. M. (2020). *Current Diagnosis and Treatment Surgery, 15th Edition* (15th edition). McGraw Hill / Medical.

Esquivel, J., Piso, P., Verwaal, V., Bachleitner-Hofmann, T., Glehen, O., González-Moreno, S., Deraco, M., Pelz, J., Alexander, R., & Glockzin, G. (2014). American Society of Peritoneal Surface Malignancies opinion statement on defining expectations from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 110(7), 777–778. <https://doi.org/10.1002/jso.23722>

Fabregas, J. C., Ramnaraigh, B., & George, T. J. (2022). Clinical Updates for Colon Cancer Care in 2022. *Clinical Colorectal Cancer*, 21(3), 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.05.006>

Flood, M. P., Waters, P. S., Kelly, M. E., Shields, C., Conneely, J., Ramsay, R., Michael, M., Loveday, B., Warriar, S. K., Mulsow, J., & Heriot, A. G. (2021). Outcomes following synchronous liver resection, cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal liver and peritoneal metastases: A bi-institutional study. *Surgical Oncology*, 37, 101553. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101553>

Ganesh, K., Stadler, Z. K., Cercek, A., Mendelsohn, R. B., Shia, J., Segal, N. H., & Diaz, L. A. (2019). Immunotherapy in colorectal cancer: Rationale, challenges and potential. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(6), 361–375. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0126-x>

Gerber, S. A., Rybalko, V. Y., Bigelow, C. E., Lugade, A. A., Foster, T. H., Frelinger, J. G., & Lord, E. M. (2006). Preferential Attachment of Peritoneal Tumor Metastases to Omental Immune Aggregates and Possible Role of a Unique Vascular Microenvironment in Metastatic Survival and Growth. *The American Journal of Pathology*, 169(5), 1739–1752. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051222>

Graf, W., Cashin, P. H., Ghanipour, L., Enblad, M., Botling, J., Terman, A., & Birgisson, H. (2020). Prognostic Impact of BRAF and KRAS Mutation in Patients with Colorectal and Appendiceal Peritoneal Metastases Scheduled for CRS and HIPEC. *Annals of Surgical Oncology*, 27(1), 293–300. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07452-2>

Grávalos, C., Pereira, F., Vera, R., Arjona-Sánchez, A., Losa, F., Ramos, I., García-Alfonso, P., Gonzalez-Bayón, L., Cascales-Campos, P. A., & Aranda, E. (2023). Recommendations for the optimal management of peritoneal metastases in patients with

colorectal cancer: A TTD and GECOP-SEOQ expert consensus statement. *Clinical and Translational Oncology*, 25(12), 3378–3394. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03204-7>

Heuvelings, D. J. I., Wintjens, A. G. W. E., Moonen, L., Engelen, S. M. E., de Hingh, I. H. J. T., Valkenburg-van Iersel, L. B., den Dulk, M., Beckervordersandforth, J., Thijssen, S. G. M., Leunissen, D. J. G., Stassen, L. P. S., Keszthelyi, D., Mujagic, Z., Speel, E.-J. M., & Bouvy, N. D. (2023). Predictive Genetic Biomarkers for the Development of Peritoneal Metastases in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12830. <https://doi.org/10.3390/ijms241612830>

Hofseth, L. J., Hebert, J. R., Chanda, A., Chen, H., Love, B. L., Pena, M. M., Murphy, E. A., Sajish, M., Sheth, A., Buckhaults, P. J., & Berger, F. G. (2020). Early-onset colorectal cancer: Initial clues and current views. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 17(6), 352–364. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0253-4>

Horvat, N., Raj, A., Liu, S., Matkowskyj, K. A., Knezevic, A., Capanu, M., Shia, J., Pickhardt, P. J., & Gollub, M. J. (2019). CT Colonography in Preoperative Staging of Colon Cancer: Evaluation of FOxTROT Inclusion Criteria for Neoadjuvant Therapy. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 212(1), 94–102. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.19928>

Kalluri, R. (2016). The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 16(9), 582–598. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.73>

Kim, S.-C., Hong, C.-W., Jang, S.-G., Kim, Y.-A., Yoo, B.-C., Shin, Y.-K., Jeong, S.-Y., Ku, J.-L., & Park, J.-G. (2018). Establishment and Characterization of Paired Primary and Peritoneal Seeding Human Colorectal Cancer Cell Lines: Identification of Genes That Mediate Metastatic Potential. *Translational Oncology*, 11(5), 1232–1243. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.07.014>

Klaver, Y. L., Lemmens, V. E., Nienhuijs, S. W., Luyer, M. D., & de Hingh, I. H. (2012). Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence, prognosis and treatment options. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 18(39), 5489–5494. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i39.5489>

Kojima, M., Higuchi, Y., Yokota, M., Ishii, G., Saito, N., Aoyagi, K., Sasaki, H., & Ochiai, A. (2014). Human Subperitoneal Fibroblast and Cancer Cell Interaction Creates Microenvironment That Enhances Tumor Progression and Metastasis. *PLOS ONE*, 9(2), e88018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088018>

Koliarakis, V., Pallangyo, C. K., Greten, F. R., & Kollas, G. (2017). Mesenchymal Cells in Colon Cancer. *Gastroenterology*, 152(5), 964–979. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.049>

Kranenburg, O., van der Speeten, K., & de Hingh, I. (2021). Peritoneal Metastases From Colorectal Cancer: Defining and Addressing the Challenges. *Frontiers in Oncology*, 11, 650098. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.650098>

Książek, K., Mikula-Pietrasik, J., Catar, R., Dworacki, G., Winckiewicz, M., Frydrychowicz, M., Dragun, D., Staniszewski, R., Jörres, A., & Witowski, J. (2010). Oxidative stress-dependent increase in ICAM-1 expression promotes adhesion of colorectal and pancreatic cancers to the senescent peritoneal mesothelium. *International Journal of Cancer*, 127(2), 293–303. <https://doi.org/10.1002/ijc.25036>

Lambrechts, D., Wauters, E., Boeckx, B., Aibar, S., Nittner, D., Burton, O., Bassez, A., Decaluwé, H., Pircher, A., Van den Eynde, K., Weynand, B., Verbeken, E., De Leyn, P., Liston, A., Vansteenkiste, J., Carmeliet, P., Aerts, S., & Thienpont, B. (2018). Phenotype molding of stromal cells in the lung tumor microenvironment. *Nature Medicine*, 24(8), 1277–1289. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0096-5>

Laoukili, J., Constantinides, A., Wassenaar, E. C. E., Elias, S. G., Raats, D. A. E., van Schelven, S. J., van Wettum, J., Volckmann, R., Koster, J., Huitema, A. D. R., Nienhuijs, S. W., de Hingh, I. H. J. T., Wiezer, R. J., van Grevenstein, H. M. U., Rinkes, I. H. M. B., Boerma, D., & Kranenburg, O. (2022). Peritoneal metastases from colorectal cancer belong to Consensus Molecular Subtype 4 and are sensitised to oxaliplatin by inhibiting reducing capacity. *British Journal of Cancer*, *126*(12), 1824–1833. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01742-5>

LEE, J.-H., AHN, B. K., BAIK, S. S., & LEE, K. H. (2019). Comprehensive Analysis of Somatic Mutations in Colorectal Cancer With Peritoneal Metastasis. *In Vivo*, *33*(2), 447–452. <https://doi.org/10.21873/invivo.11493>

Lee, S.-O. (2022). Diagnosis and Treatment of Invasive Mold Diseases. *Infection & Chemotherapy*. <https://doi.org/10.3947/ic.2022.0151>

Li, J., Ma, X., Chakravarti, D., Shalapour, S., & DePinho, R. A. (2021). Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes & Development*, *35*(11–12), 787–820. <https://doi.org/10.1101/gad.348226.120>

Luo, G., Zhang, Y., Guo, P., Wang, L., Huang, Y., & Li, K. (2017). Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. *International Journal of Cancer*, *141*(7), 1333–1344. <https://doi.org/10.1002/ijc.30835>

Marcuello, M., Mayol, X., Felipe-Fumero, E., Costa, J., López-Hierro, L., Salvans, S., Alonso, S., Pascual, M., Grande, L., & Pera, M. (2018). Modulation of the colon cancer cell phenotype by pro-inflammatory macrophages: A preclinical model of surgery-associated inflammation and tumor recurrence. *PLOS ONE*, *13*(2), e0192958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192958>

Maupoey Ibáñez, J., Pàmies Guilabert, J., Frasson, M., Boscà Robledo, A., Giner Segura, F., & García-Granero Ximénez, E. (2019). Accuracy of CT colonography in the preoperative staging of colon cancer: A prospective study of 217 patients. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 21(10), 1151–1163. <https://doi.org/10.1111/codi.14724>

Mikula-Pietrasik, J., Sosińska, P., Maksin, K., Kucińska, M., Piotrowska, H., Murias, M., Woźniak, A., Szpurek, D., & Książek, K. (2015). Colorectal cancer-promoting activity of the senescent peritoneal mesothelium. *Oncotarget*, 6(30), 29178–29195. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4932>

Motohara, T., Masuda, K., Morotti, M., Zheng, Y., El-Sahhar, S., Chong, K. Y., Wietek, N., Alsaadi, A., Carrami, E. M., Hu, Z., Artibani, M., Gonzalez, L. S., Katabuchi, H., Saya, H., & Ahmed, A. A. (2019). An evolving story of the metastatic voyage of ovarian cancer cells: Cellular and molecular orchestration of the adipose-rich metastatic microenvironment. *Oncogene*, 38(16), 2885–2898. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0637-x>

Noy, R., & Pollard, J. W. (2014). Tumor-Associated Macrophages: From Mechanisms to Therapy. *Immunity*, 41(1), 49–61. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.010>

Passot, G., Dumont, F., Goéré, D., Arvieux, C., Rousset, P., Regimbeau, J.-M., Elias, D., Villeneuve, L., Glehen, O., & BIG-RENAPE Surgery Working Group. (2018). Multicentre study of laparoscopic or open assessment of the peritoneal cancer index (BIG-RENAPE). *The British Journal of Surgery*, 105(6), 663–667. <https://doi.org/10.1002/bjs.10723>

Pearlman, R., Frankel, W. L., Swanson, B., Zhao, W., Yilmaz, A., Miller, K., Bacher, J., Bigley, C., Nelsen, L., Goodfellow, P. J., Goldberg, R. M., Paskett, E., Shields, P. G., Freudenheim, J. L., Stanich, P. P., Lattimer, I., Arnold, M., Liyanarachchi, S.,

Kalady, M., ... Hampel, H. (2017). Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncology*, 3(4), 464–471. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5194>

Pretzsch, E., Bösch, F., Neumann, J., Ganschow, P., Bazhin, A., Guba, M., Werner, J., & Angele, M. (2019). Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. *Journal of Oncology*, 2019, 7407190. <https://doi.org/10.1155/2019/7407190>

Ramírez-Plaza, C. P., Moreno-Ruiz, F. J., & Pérez-Daga, J. A. (2015). A multidisciplinary approach for peritoneal carcinomatosis and bilobar liver metastases from colorectal cancer: Case report and review of the literature. *World Journal of Surgical Oncology*, 13, 233. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0654-y>

Ramsay, R. G., & Flood, M. (2022). New insights into the unique nature of colorectal cancer peritoneal metastases—Rethinking HIPEC. *British Journal of Cancer*, 127(3), 377–378. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01905-4>

Renaud, S., Seitlinger, J., Lawati, Y. A., Guerrero, F., Falcoz, P.-E., Massard, G., Ferri, L., & Spicer, J. (2019). Anatomical Resections Improve Survival Following Lung Metastasectomy of Colorectal Cancer Harboring KRAS Mutations. *Annals of Surgery*, 270(6), 1170–1177. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002829>

Romero-López, M., Trinh, A. L., Sobrino, A., Hatch, M. M. S., Keating, M. T., Fimbres, C., Lewis, D. E., Gershon, P. D., Botvinick, E. L., Digman, M., Lowengrub, J. S., & Hughes, C. C. W. (2017). Recapitulating the human tumor microenvironment: Colon tumor-derived extracellular matrix promotes angiogenesis and tumor cell growth. *Biomaterials*, 116, 118–129. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.11.034>

Roth, L., Russo, L., Ulugoel, S., Freire dos Santos, R., Breuer, E., Gupta, A., & Lehmann, K. (2021). Peritoneal Metastasis: Current Status and Treatment Options. *Cancers*, 14(1), 60. <https://doi.org/10.3390/cancers14010060>

Rynne-Vidal, A., Jiménez-Heffernan, J. A., Fernández-Chacón, C., López-Cabrera, M., & Sandoval, P. (2015). The Mesothelial Origin of Carcinoma Associated-Fibroblasts in Peritoneal Metastasis. *Cancers*, 7(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/cancers7040872>

Sarofim, M., Wijayawardana, R., Ahmadi, N., & Morris, D. L. (2024). Repeat cytoreductive surgery with HIPEC for colorectal peritoneal metastases: A systematic review. *World Journal of Surgical Oncology*, 22, 99. <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03386-6>

Seebauer, C. T., Brunner, S., Glockzin, G., Piso, P., Ruemmele, P., Schlitt, H.-J., Geissler, E. K., Fichtner-Feigl, S., & Kesselring, R. (2016). Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer is characterized by structural and functional reorganization of the tumor microenvironment inducing senescence and proliferation arrest in cancer cells. *OncoImmunology*, 5(12), e1242543. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1242543>

Segelman, J., Granath, F., Holm, T., Machado, M., Mahteme, H., & Martling, A. (2012). Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *The British Journal of Surgery*, 99(5), 699–705. <https://doi.org/10.1002/bjs.8679>

Siegel, R. L., Miller, K. D., Fedewa, S. A., Ahnen, D. J., Meester, R. G. S., Barzi, A., & Jemal, A. (2017). Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(3), 177–193. <https://doi.org/10.3322/caac.21395>

Simkens, G. A., Wintjens, A. G. W. E., Rovers, K. P., Nienhuijs, S. W., & de Hingh, I. H. (2021). Effective Strategies to Predict Survival of Colorectal Peritoneal Metastases Patients Eligible for Cytoreductive Surgery and HIPEC. *Cancer Management and*

Research, 13, 5239–5249. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S277912>

Sluiter, N., de Cuba, E., Kwakman, R., Kazemier, G., Meijer, G., & te Velde, E. A. (2016). Adhesion molecules in peritoneal dissemination: Function, prognostic relevance and therapeutic options. *Clinical & Experimental Metastasis*, 33(5), 401–416. <https://doi.org/10.1007/s10585-016-9791-0>

Solsky, I., Moaven, O., Valenzuela, C. D., Lundy, M., Stauffer, J. A., Del Piccolo, N. R., Cheung, T., Corvera, C. U., Wisneski, A. D., Cha, C., Zarandi, N. P., Dourado, J., Russell, G., Levine, E. A., Votanopoulos, K. I., & Shen, P. (2023). Survival Outcomes of Optimally Treated Colorectal Metastases: The Importance of R0 Status in Surgical Treatment of Hepatic and Peritoneal Surface Disease. *Annals of Surgical Oncology*, 30(7), 4264–4273. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13174-3>

Sorensen, E. W., Gerber, S. A., Sedlacek, A. L., Rybalko, V. Y., Chan, W. M., & Lord, E. M. (2009). Omental immune aggregates and tumor metastasis within the peritoneal cavity. *Immunologic Research*, 45(2), 185–194. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8100-2>

Sugarbaker, P. H., Deng, T., & Chang, D. (2021). Peritoneal cytology as an indicator of peritoneal metastases in colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 124(3), 361–366. <https://doi.org/10.1002/jso.26520>

Sutton, P. A., O'Dwyer, S. T., Barriuso, J., Aziz, O., Selvasekar, C. R., Renehan, A. G., & Wilson, M. S. (2021). Indications and outcomes for repeat cytoreductive surgery and heated intra-peritoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Surgical Oncology*, 38, 101572. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101572>

Taniguchi, H., Uehara, K., Nakayama, G., Nakayama, H., Aiba, T., Hattori, N., Kataoka, M., Nakano, Y., Kawase, Y., Okochi, O., Matsuoka, H., Utsunomiya, S., Sakamoto, E., Mori, Y., Umeda, S., Shikano, T., Komori, K., Tajika, M., Kadowaki, S., ... Yatabe, Y. (2020). Tumor Location Is Associated With the Prevalence of Braf And Pik3ca Mutations in Patients with Wild-Type Ras Colorectal Cancer: A Prospective Multi-Center Cohort Study in Japan. *Translational Oncology*, 13(7), 100786. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100786>

Ubink, I., van Eden, W. J., Snaebjornsson, P., Kok, N. F. M., van Kuik, J., van Grevenstein, W. M. U., Laclé, M. M., Sanders, J., Fijneman, R. J. A., Elias, S. G., Borel Rinkes, I. H. M., Aalbers, A. G. J., & Kranenburg, O. (2018). Histopathological and molecular classification of colorectal cancer and corresponding peritoneal metastases. *British Journal of Surgery*, 105(2), e204–e211. <https://doi.org/10.1002/bjs.10788>

van Gestel, Y. R. B. M., Thomassen, I., Lemmens, V. E. P. P., Pruijt, J. F. M., van Herk-Sukel, M. P. P., Rutten, H. J. T., Creemers, G. J., & de Hingh, I. H. J. T. (2014). Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 40(8), 963–969. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.10.001>

Veld, J. V., Wisselink, D. D., Amelung, F. J., Consten, E. C. J., de Wilt, J. H. W., de Hingh, I., Bemelman, W. A., van Hooft, J. E., & Tanis, P. J. (2020). Synchronous and Metachronous Peritoneal Metastases in Patients with Left-Sided Obstructive Colon Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 27(8), 2762–2773. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08327-7>

Vinnakota, K., Zhang, Y., Selvanesan, B. C., Topi, G., Salim, T., Sand-Dejmek, J., Jönsson, G., & Sjölander, A. (2017). M2-like macrophages induce colon cancer cell invasion via matrix metalloproteinases. *Journal of Cellular Physiology*, 232(12), 3468–3480. <https://doi.org/10.1002/jcp.25808>

Wang, R., Li, J., Zhou, X., Mao, Y., Wang, W., Gao, S., Wang, W., Gao, Y., Chen, K., Yu, S., Wu, X., Wen, L., Ge, H., Fu, W., & Tang, F. (2022). Single-cell genomic and transcriptomic landscapes of primary and metastatic colorectal cancer tumors. *Genome Medicine*, 14, 93. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01093-z>

Yang, J., Zhang, J., Wei, J., Wu, G., Song, J., Liu, D., & He, Y. (2022). Prolonged duration of lymphocyte deficiency, high-grade CRS, and ventilation are linked to fungal breakthrough in patients with hematologic malignancies 60 days after CAR-T infusion: A single center case-control study. *Journal of Infection and Public Health*, 15(12), 1521–1530. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.11.017>

Zajac, O., Raingeaud, J., Libanje, F., Lefebvre, C., Sabino, D., Martins, I., Roy, P., Benatar, C., Canet-Jourdan, C., Azorin, P., Polrot, M., Gonin, P., Benbarche, S., Souquere, S., Pierron, G., Nowak, D., Bigot, L., Ducreux, M., Malka, D., ... Jaulin, F. (2018). Tumour spheres with inverted polarity drive the formation of peritoneal metastases in patients with hypermethylated colorectal carcinomas. *Nature Cell Biology*, 20(3), 296–306. <https://doi.org/10.1038/s41556-017-0027-6>

Zhou, Y., Han, Z., Dou, F., & Yan, T. (2021). Pre-colectomy location and TNM staging of colon cancer by the computed tomography colonography: A diagnostic performance study. *World Journal of Surgical Oncology*, 19(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02215-4>