

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΩΣ ΕΝΤΕΡΟΥ - ΠΡΩΚΤΟΥ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η θέση του συνδρόμου χαμηλής πρόσθιας εκτομής του ορθού στην
κυτταρομειωτική χειρουργική και την χρήση της HIPEC σε ασθενείς με
περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο των ωοθηκών**

Ιωάννης Κυριαζάνος
Γενικός Χειρουργός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Θεοδωρόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ Επιβλέπων Καθηγητής
Μπαλογιάννης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής- Μόνιμος Χειρουργικής ΠΘ Μέλος Τριμελούς
Κουκούλης Γεώργιος, Επιμελητής Β ΤΝ Λάρισας, Διδάκτωρ Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 9 / 10 / 2024



**The place of low anterior resection syndrome (LARS) in Cytoreductive Surgery (CRS)
and HIPEC use in patients with peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer**

Ioannis Kyriazanos
General Surgeon

Larissa, 9 / 10 / 2024

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ. 4
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ABSTRACT)	σελ. 6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. <u>ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΡΟΣΘΙΑΣ ΕΚΤΟΜΗΣ</u>	σελ. 9
1.1. Ορισμός του Συνδρόμου Χαμηλής πρόσθιας εκτομής (ΣΧΠΕ)	σελ. 9
1.2. Αξιολόγηση / Βαθμονόμηση ΣΧΠΕ / LARS συχνότητα επιπολασμός	σελ. 10
1.3. Συχνότητα του ΣΧΠΕ / LARS	σελ. 15
1.4. Παθοφυσιολογία ΣΧΠΕ	σελ. 17
1.5. Προδιάθεση για ΣΧΠΕ	σελ. 19
1.6. Παράγοντες που σχετίζονται με το ΣΧΠΕ	σελ. 19
1.7. Μπορούμε να μειώσουμε τον κίνδυνο μετεγχειρητικής δυσλειτουργίας του εντέρου	σελ. 25
1.8. Διαχείριση ΣΧΠΕ	σελ. 26
2. <u>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ</u>	σελ. 29
2.1 Συχνότητα καρκίνου ωοθηκών	σελ. 29
2.2 Παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο των ωοθηκών	σελ. 29
2.3 Μεταστατικό μοτίβο διάδοσης καρκίνου των ωοθηκών - σταδιοποίηση	σελ. 30
2.4 Θεραπεία / διαχείριση του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών	σελ. 33
2.4.1 ο ρόλος της χειρουργικής	σελ. 34
2.4.2. Η πλέον εκτεταμένη χειρουργική εκτομή – Η ριζική κυτταρομείωση	σελ. 36
2.4.3. Οι εκτομές τμημάτων του εντέρου	σελ. 36
2.4.4. Ο εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός	σελ. 43
2.4.5. Η χρήση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας	σελ. 44
2.4.6. Η Χρήση Υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας	σελ. 49
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	σελ. 55
3. <u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ</u>	σελ. 56
4. <u>ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ</u>	σελ. 47
5. <u>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</u>	σελ. 62
6. <u>ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u>	σελ. 79
7. <u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ</u>	σελ. 89

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ

Η κυτταρομειωτική χειρουργική είναι η πιο βασική θεραπευτική προσέγγιση με την έκταση και ριζικότητα της να θεωρείται ο πλέον σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης των ασθενών στον προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών. Η εκτομή τμημάτων του εντέρου περιλαμβάνεται συνήθως ως μέρος της χειρουργικής απομάκρυνσης για την παροχή βέλτιστης μείωσης του όγκου και εκτός από την επιδιωκόμενη βελτίωση της επιβίωσης είναι επίσης υπεύθυνη για την αύξηση της χειρουργικής πολυπλοκότητας και της περιεγχειρητικής νοσηρότητας. Με το σκεπτικό ότι η χορήγηση περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας ενδέχεται να επηρεάζει την ανάπτυξη μετεγχειρητικού συνδρόμου χαμηλής πρόσθιας εκτομής του ορθού (ΣΧΠΕ), και δεδομένων των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων διαφόρων μελετών επί του συγκεκριμένου θέματος, με την παρούσα μελέτη επιχειρήσαμε να αναγνωρίσουμε την επίπτωση συνδρόμου ΧΠΕ επί 43 γυναικών με αδενοκαρκίνωμα ωοθηκών που υποβλήθηκαν σε χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας και ενδιάμεση κυτταρομείωση όπου συνυπήρχε και ορθοσιγμοειδεκτομή (τουλάχιστον από πλευράς εντερικής εκτομής) και χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην αναδρομική αυτή μελέτη, από αρχικά 62 γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών σταδίου FIGO III C (federation Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) που υποβλήθηκαν σε ριζική επέμβαση κυτταρομείωσης η οποία περιλάμβανε και εκτομή του εντέρου και παράλληλη χορήγηση υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC) συμπεριλήφθηκαν 43 γυναίκες ασθενείς που παρέμεινα ζωντανές μετά την πάροδο 3ετίας. Σε όλα τα περιστατικά, εφαρμόστηκε η μέγιστη χειρουργική προσπάθεια, συμπεριλαμβανομένων των επεμβάσεων του εντέρου και της άνω κοιλίας, για να επιτευχθεί η πλήρης κυτταρομείωση του όγκου (R0). Μετεγχειρητικά μελετήθηκαν η θνητότητα και η νοσηρότητα της θεραπευτικής προσέγγισης καθώς και η επίπτωση του συνδρόμου χαμηλής πρόσθιας εκτομής του ορθού (ΣΧΠΕ) κατά μετεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών. Επίσης επιχειρήθηκε να αναγνωρισθεί η διακύμανση της επίπτωσης του συνδρόμου στην πορεία του χρόνου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την περίοδο της μελέτης 2015-2019, συνολικά 62 ασθενείς με εκτεταμένο καρκίνο ωοθηκών (FIGO III C) υποβλήθηκαν σε εκτεταμένη / ριζική επέμβαση κυτταρομείωσης (CRS) με στόχο την πλήρη μακροσκοπική αφαίρεση της νόσου (R0) σε συνδυασμό με την διεγχειρητική χορήγηση υπέρθερμης

ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC) στοχεύοντας και στην εξάλειψη υπολειμματικής μικροσκοπικής νόσου. Μετά από τριετή παρακολούθηση και ποσοστό 3ετούς συνολικής επιβίωσης 68,9% 43 ασθενείς παρέμεναν ζωντανές και παρελήφθησαν στην συγκεκριμένη μελέτη. Η μέση συνολική επιβίωση για το σύνολο των 62 γυναικών που οδήγησε και στην συγκέντρωση των 43 περιστατικών που παρελήφθησαν στην μελέτη μας ήταν 47,9 μήνες και η 3ετής συνολική επιβίωση ήταν 68,9% (95% CI, 59 έως 78,8). Η μέση επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου ήταν 19,8 μήνες και η 3ετής επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου ήταν 29,6%. Επί των 43 γυναικών που απετέλεσαν τον πληθυσμό μελέτης το ποσοστό υποτροπής της νόσου ήταν 73,7% με 31 περιστατικά, η συνολική νοσηρότητα (59,1%) και η σοβαρή νοσηρότητα (26,8%). Τα ποσοστά του συνδρόμου ΧΠΕ (LARS) ήταν 55,9% χωρίς σύνδρομο, 13,9% με έλασσον σύνδρομο και 30,2% με μείζον σύνδρομο τα οποία παρουσίασαν μείωση στην 3ετή διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών κατά 14%. Η προσπάθεια αναγνώρισης παραγόντων κινδύνου δεν αναγνώρισε στατιστικά σημαντικό παράγοντα πέραν μόνο μίας τάσης για συσχέτιση της αναστομωτικής διαφυγής με την παρουσία του ΣΧΠΕ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι η προσθήκη υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής διεγχειρητικής χημειοθεραπείας (HIPEC) δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τουλάχιστον σταθερά και μακροπρόθεσμα την επίπτωση της παρουσίας ΣΧΠΕ σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών σταδίου IIC FIGO, που υποβάλλονται σε ενδιάμεση «ριζική» κυτταρομείωση (CRS) μετά από χορήγηση νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Η επίπτωση του συνδρόμου παραμένει στα αναμενόμενα από τη βιβλιογραφία επίπεδα μειούμενη σταδιακά μετά παρέλευση 6μήνου πιθανά λόγω της παρέλευσης της επίδρασης του χημειοθεραπευτικού παράγοντα στην κινητικότητα του εντέρου. Η προσθήκη της HIPEC στο θεραπευτικό οπλοστάσιο της αντιμετώπισης του εκτεταμένου καρκίνου των ωοθηκών και σε συνδυασμό με εκτεταμένη κυτταρομείωση θεωρείται και αποτελεσματική ενώ η χρήση της δεν θα πρέπει να παρακωλύεται στις προβλεπόμενες ενδείξεις.

SUMMARY

INTRODUCTION - PURPOSE

Cytoreductive surgery is the most basic therapeutic approach with its extent and radicality being considered the most important independent predictor of patient survival in advanced ovarian cancer. Resection of parts of the intestine is usually included as part of surgical removal to provide optimal tumor reduction, and in addition to the intended improvement of survival, it is also responsible for increasing surgical complexity and perioperative morbidity. With the rationale that the administration of perioperative chemotherapy may affect the development of postoperative low anterior rectal resection syndrome (SCS), and given the conflicting results of various studies on this subject, with the present study we attempted to identify the incidence of LARS syndrome in 43 women with ovarian adenocarcinoma who underwent neoadjuvant chemotherapy and intermediate cell reduction where coexisting and rectosigmoidectomy (at least in terms of intestinal resection) and administration of intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemotherapy.

STUDY POPULATION AND METHOD

In this retrospective study, from an initial 62 women with advanced ovarian cancer stage FIGO IIIC (federation Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) who underwent radical cytoreduction surgery including bowel resection and concomitant administration of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), 43 female patients who remained alive after 3 years were included. In all cases, maximum surgical effort was applied, including bowel and upper abdominal surgery, to achieve complete tumor cytoreduction (R0). Postoperatively, the mortality and morbidity of the therapeutic approach as well as the incidence of low anterior rectal resection syndrome (LARS) were studied in postoperative assessment of patients. An attempt was also made to identify the variation in the incidence of the syndrome over time.

RESULTS

During the 2015-2019 study period, a total of 62 patients with extensive ovarian cancer (FIGO IIIC) underwent extensive/radical cytoreduction surgery (CRS) aimed at complete macroscopic removal of the disease (R0) in combination with intraoperative administration of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) aiming at the elimination of residual microscopic disease. After a three-year follow-up and a 3-year overall survival rate of 68.9%, 43 patients remained alive and were received in this study. The median overall survival for all 62 women leading to the concentration of 43 cases received in our study was 47.9 months and the 3-year overall survival was 68.9% (95% CI, 59 to 78.8). The median survival without disease recurrence was 19.8 months and the 3-year survival without disease recurrence

was 29.6%. Of the 43 women in the study population, the disease recurrence rate was 73.7% with 31 cases, overall morbidity (59.1%) and severe morbidity (26.8%). The rates of LARS were 55.9% without LARS, 13.9% with minor syndrome and 30.2% with major syndrome which showed a 14% reduction over the 3-year follow-up of patients. The attempt to identify risk factors did not identify a statistically significant factor beyond only a tendency to correlate anastomotic escape with the presence of LARS

CONCLUSIONS

In conclusion, we could say that the addition of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy (HIPEC) does not seem to negatively affect at least consistently and long-term the incidence of the presence of SCPE in patients with advanced ovarian cancer stage IIIC FIGO, undergoing intermediate "radical" cell reduction (CRS) after administration of neoadjuvant chemotherapy. The incidence of the syndrome remains at the levels expected by the literature, gradually decreasing after 6 months, possibly due to the passage of the effect of the chemotherapeutic agent on bowel movement. The addition of HIPEC to the therapeutic arsenal of the treatment of extensive ovarian cancer and in combination with extensive cytoreduction is considered both safe and effective and its use should not be hindered by the prescribed indications.

.....ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΡΟΣΘΙΑΣ ΕΚΤΟΜΗΣ

1.1 Ορισμός του Συνδρόμου Χαμηλής πρόσθιας εκτομής (ΣΧΠΕ)

Ως σύνδρομο χαμηλής πρόσθιας εκτομής (ΣΧΠΕ - σΧΠΕ) ορίζεται η διαταραγμένη λειτουργία του εντέρου που αναπτύσσεται μετά από εκτομή τμήματος του ορθού με σύγχρονη διατήρηση των σφιγκτήρων [1]. Οι ασθενείς με ΣΧΠΕ παρουσιάζουν μια σειρά συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του επείγοντος και της αυξημένης συχνότητας των κενώσεων, του κατακερματισμού των κενώσεων σε πολλές μικρές ατελείς κενώσεις, της ακράτειας των αερίων που δύναται να επεκταθεί σε ρύπανση έως ακράτεια σε υγρά και στερεά κόπρανα, και των διαταραχών κένωσης που μπορούν να φτάσουν έως και αναστολή κένωσης / δυσχεσία. [2,3]. Ο μέχρι σήμερα συναινετικός ορισμός του συνδρόμου προϋποθέτει, για να ικανοποιηθεί, ένας ασθενής να έχει υποβληθεί σε πρόσθια εκτομή (εκτομή του ορθού που διατηρεί τον σφιγκτήρα) και να έχει εμφανίσει τουλάχιστον ένα από τα περιγραφόμενα συμπτώματα που έχει ως αποτέλεσμα τουλάχιστον μία από τις περιγραφόμενες συνέπειες [4] (Πίνακα; 1:Ορισμός). Ο συγκεκριμένος ορισμός λόγω της συναινετικής φύσης του και της ευρύτητας του οδηγεί συχνά σε εύκολη χρήση του αναγνωρίζοντας ποσοστά σΧΠΕ υψηλότερα από το αναμενόμενο στο γενικό πληθυσμό. Όταν ο ορισμός

Πίνακας: Ορισμός «Σύνδρομο χαμηλής πρόσθιας εκτομής (LARS)»			
Συμπτώματα		Συνέπειες	
			Με επιπτώσεις σε:
μεταβλητή ή απρόβλεπτη λειτουργία του εντέρου	δυσκολίες κένωσης του εντέρου	εξάρτηση από την τουαλέτα	ψυχική υγεία συναισθηματική ευεξία
αλλοιωμένη σύσταση κοπράνων	Επείγουσα έπείξη/κένωσης	ενασχόληση με τη λειτουργία του εντέρου	κοινωνικές και καθημερινές δραστηριότητες
αυξημένη συχνότητα κενώσεων	ακράτεια	δυσαρέσκεια με την εντερική λειτουργία	σχέσεις και βαθμός οικειότητας
επαναλαμβανόμενες επώδυνες κενώσεις	Απώλεια ακαθαρσιών, λέρωμα	Ανάπτυξη στρατηγικών και δημιουργία συμβιβασμών	ρόλους στην κοινότητα, το σχολείο ή την εργασία δεσμεύσεις και ευθύνες

Πίνακας 1: Ορισμός Συνδρόμου Χαμηλής Πρόσθιας Εκτομής [1,2]

ΣΧΠΕ εφαρμόστηκε στον πληθυσμό της Δανίας, περίπου το 19% των γυναικών και το 10% των ανδρών ηλικίας 50 έως 79 ετών εμφανίστηκαν να πληρούν τα κριτήρια για το ένταξη στο σΧΠΕ. Αυτό αντανάκλα την υψηλή ευαισθησία αλλά τη χαμηλή ειδικότητα του συγκεκριμένου ορισμού.

Η σημασία αναγνώρισης και αντιμετώπισης του συνδρόμου είναι ιδιαίτερα μεγάλη καθώς η έντονη και επίμονη παρουσία του παραβλάπτει σημαντικά την ποιότητα της ζωής του ασθενούς για σημαντικό συνήθως χρονικό διάστημα καθώς παρά την αναφερόμενη βελτίωση της έντασης του συνδρόμου κατά το πρώτο μετεγχειρητικό έτος, τα συμπτώματα που θα παραμείνουν καθίστανται μόνιμα επιδεινώνοντας σταθερά την λειτουργία του εντέρου έως και 15 χρόνια μετά την επέμβαση [5]. Η μακροχρόνια αυτή υποβάθμιση της ποιότητας της ζωής του ασθενούς μετεγχειρητικά αποτελεί μία σημαντική επιπλοκή της χειρουργικής εκτομής του ορθού και θα πρέπει να συνυπολογίζεται στην λήψη θεραπευτικών προσεγγίσεων

1.2 Αξιολόγηση / Βαθμονόμηση ΣΧΠΕ / LARS

Η φύση του ορισμού του ΣΧΠΕ και η υπερμετάφραση που συχνά αυτός δημιουργεί οδήγησαν στην επισήμανση της δυσκολίας εξαγωγής χρήσιμων συμπερασμάτων σχετικά με το σύνδρομο και την διαχείρισή του όπως υπογράμμισαν δύο πρόσφατες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας [7,8]. Η δυσκολία εξαγωγής βάσιμων συμπερασμάτων αποτελεί γενικότερο φαινόμενο που επηρεάζει περίπου το 65% των ερευνών που ασχολούνται με το ΣΧΠΕ λόγω έλλειψης ομοιογένειας στην αξιολόγηση. Τα κυριότερα συστήματα αξιολόγησης και κατηγοριοποίησης του συνδρόμου περιεγράφηκαν πρόσφατα σε μια πρόσφατη μελέτη των Chen και συν [5] και έχουν ως ακολούθως:

Το σκορ Wexner : Αυτή η βαθμολογία αξιολογεί τη μορφή της ακράτειας κοπράνων (στερεά, υγρά και αέρια) και τις συνέπειές τους (χρήση προστατευτικών μαξιλαριών και αλλαγή τρόπου ζωής). Για κάθε στοιχείο, η συχνότητα κυμαίνεται από "ποτέ" έως "πάντα". Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 (τέλεια εγκράτεια) έως 20 (πλήρης ακράτεια) ενώ η κλινική ακράτεια αντιστοιχεί σε βαθμολογία > 9.

Η βαθμολογία St Mark's : στηρίζεται στην προαναφερόμενη βαθμολογία Wexner, με τρεις προσθήκες: την επείγουσα ανάγκη (απόκριση ναι/όχι), τη χρήση αντικινητικών παραγόντων (ναι/όχι) και τελευταία, τη χρήση προστατευτικών πάνας (ναι/όχι). Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 (τέλεια εγκράτεια) έως 24 (ακράτεια).

Ο δείκτης σοβαρότητας ακράτειας κοπράνων (Fecal Incontinence Severity Index - FISI) : Αυτή η βαθμολογία αξιολογεί τη συχνότητα των τριών μορφών της ακράτειας κοπράνων (στερεά, υγρά κόπρανα και αέρια) και περιλαμβάνει τη συχνότητα ρύπανσης/λερώματος. Κάθε είδος κωδικοποιείται ανάλογα με τη συχνότητά του και το σύνολο κυμαίνεται από 0 έως 61.

Δυστυχώς όλες οι προαναφερόμενες βαθμολογίες είναι ελλιπείς και οδηγούν σε εσφαλμένη ερμηνεία. Έτσι, στη βαθμολογία Wexner, ένα μικρό σύμπτωμα μπορεί να εμφανιστεί συχνά, αλλά χωρίς να είναι σοβαρή η ένταση του, ενώ στις βαθμολογίες του Wexner και του St Marks, υποβαθμίζεται η σοβαρότητα των

συμπτωμάτων καθώς οι διαφορετικοί τύποι ακράτειας (αέρια, υγρά και στερεά κόπρανα) έχουν το ίδιο βάρος, ενώ δεν έχουν την ίδια σημασία ή συνέπειες για τον ασθενή και τον κλινικό ιατρό. Σε αντίθεση με τις δύο προηγούμενες βαθμολογίες, το «FISI» ασχολείται ιδιαίτερα με την υποκειμενική αίσθηση των σημείων τους μήνες που προηγούνται του υπολογισμού της βαθμολογίας. Σε τελική ανάλυση, αυτές οι τρεις βαθμολογίες αξιολογούν μόνο τα χαρακτηριστικά της εγκράτειας και επομένως δεν προσαρμόζονται για να αξιολογούν όλες τις πτυχές της ΣΧΠΕ, ιδιαίτερα τον επείγοντα χαρακτήρα [5]. Στην προσπάθεια βελτίωσης της αξιολόγησης δύο νέα συστήματα αξιολόγησης / βαθμονόμησης του ΣΧΠΕ αναπτύχθηκαν για την εκτίμηση του ΣΧΠΕ, το LARS-Q και το MSK-BFI (Memorial Sloan Kettering Bowel Function Instrument), τα οποία και κέρδισαν δημοτικότητα λόγω της αξιοπιστίας τους.

Βαθμολογία LARS-Q: Το LARS-Q (Πίνακας 2) είναι ένα επικυρωμένο ερωτηματολόγιο 5 στοιχείων που αξιολογεί τη λειτουργία του εντέρου μετά από χειρουργική επέμβαση διατήρησης σφιγκτήρα με ή χωρίς ακτινοθεραπεία για καρκίνο του ορθού [9]. Έχει κερδίσει δημοτικότητα στην κλινική πρακτική λόγω της ευκολίας χρήσης του. Οι κατηγορίες βαρύτητας (βαθμολογία 0–20 = όχι ΣΧΠΕ, βαθμολογία 21–29 = μικρό ΣΧΠΕ και βαθμολογία 30–42 = μείζον ΣΧΠΕ) διευκολύνουν την έγκαιρη ανίχνευση ασθενών που χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση και προσοχή (μείζον ΣΧΠΕ), καθώς αναφέρουν σημαντικά χειρότερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με εκείνα που δεν έχουν/μικρό ΣΧΠΕ. Το LARS-Q δεν χρησιμοποιεί συγκεκριμένη περίοδο ανάκλησης ή ισόβαρη βαθμολογία, με υψηλότερες βαθμολογίες που σημαίνει χειρότερη λειτουργία του εντέρου.

Στη συνέχεια και συνδυάζοντας έξι μεταβλητές: ηλικία (κατά τη χειρουργική επέμβαση), φύλο, ύψος όγκου / αναστομωτικό ύψος, TME (έναντι PME), ιστορικό εκτροπής κοπράνων (δημιουργία στομίας) και την εκτέλεση ή όχι προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, οι Ομάδες Μελέτης LARS της Δανίας και του Ηνωμένου Βασιλείου ανέπτυξαν τη βαθμολογία προεγχειρητικής πιθανότητας ανάπτυξης LARS (POLARS), ένα μοντέλο πρόβλεψης και ένα νομογράφημα που μπορεί να εκτιμήσει τη μετεγχειρητική λειτουργία του εντέρου μετά εκτομή του ορθού [9]. Το σύστημα βαθμολόγησης εξακολουθεί να κατατάσσει τους ασθενείς στις τρεις προαναφερόμενες κατηγορίες ανάλογα με την σοβαρότητα των συμπτωμάτων του εντέρου: 0–20 βαθμοί χωρίς LARS, 21–29 βαθμοί έλασσαν LARS, 30–42 βαθμοί μείζον LARS. Το μοντέλο έδειξε καλές προγνωστικές ικανότητες και δεδομένου ότι όλες οι μεταβλητές μπορούν να εκτιμηθούν προεγχειρητικά, η βαθμολογία POLARS είναι το πρώτο και μοναδικό επικυρωμένο μοντέλο που μπορεί να προβλέψει το μετεγχειρητικό LARS και να εντοπίσει ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο (Πίνακας 3).

ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΡΟΣΘΙΑΣ ΕΚΤΟΜΗΣ (LARS-Q score)

Με την άθροιση του βαθμού κάθε απάντησης από τις 5 προκύπτει μία συνολική βαθμολογία

Σας συμβαίνει να μην μπορείτε να ελέγξετε την αποβολή των αερίων σας?

Όχι, ποτέ	0
Ναι < 1 φορά την εβδομάδα	4
Ναι τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα	7

Σας συμβαίνει να έχετε αποβολή υγρών κοπράνων χωρίς να το καταλαβαίνετε?

Όχι, ποτέ	0
Ναι < 1 φορά την εβδομάδα	3
Ναι τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα	3

Πόσο συχνά έχετε κενώσεις?

> από 7 φορές την ημέρα /24ωρο	4
4-7 φορές την ημέρα /24ωρο	2
1-3 φορές την ημέρα /24ωρο	0
< από 1 <u>φορέα</u> την ημέρα /24ωρο	5

Σας συμβαίνει να χρειάζεται μέσα σε μία ώρα από την τελευταία σας κένωση να πρέπει να έχετε ξανά κένωση?

Όχι, ποτέ	0
Ναι < 1 φορά την εβδομάδα	9
Ναι τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα	11

Σας συμβαίνει να έχετε τόσο μεγάλη ανάγκη για κένωση ώστε να πρέπει να σπεύσετε άμεσα στην τουαλέτα?

Όχι, ποτέ	0
Ναι < 1 φορά την εβδομάδα	11
Ναι τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα	16

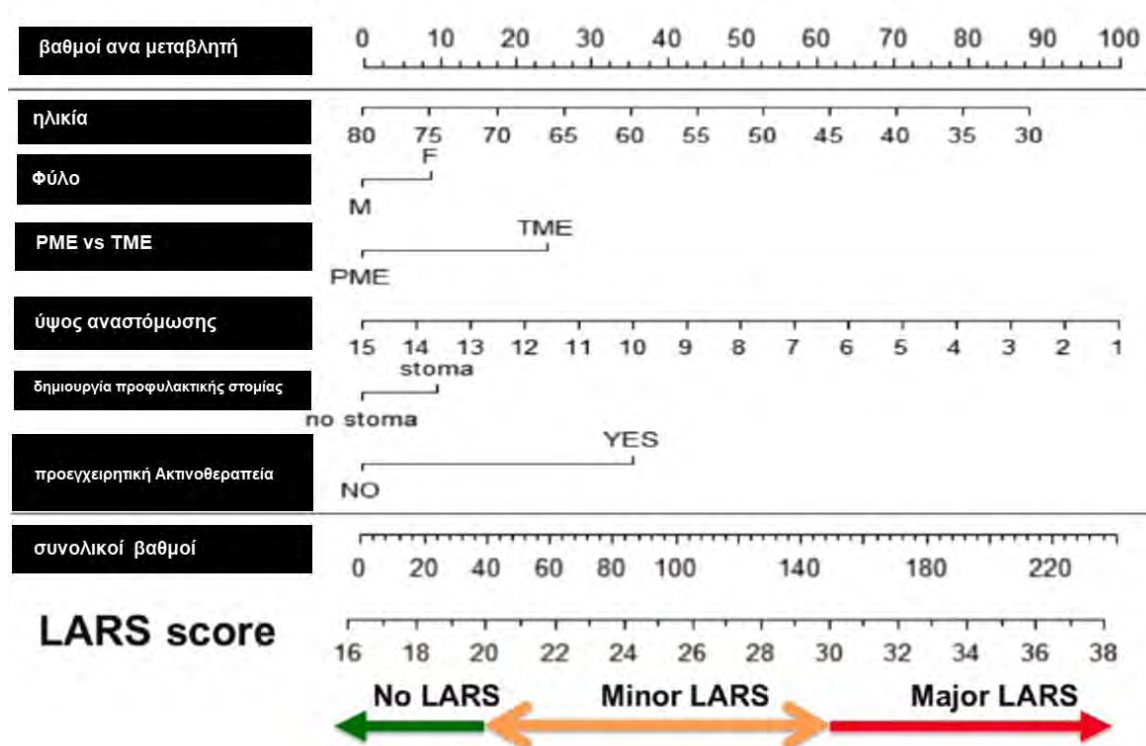
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ

0-20: Απουσία σΧΠΕ

21-29: Ελασσον σΧΠΕ

30-42: Μείζον σΧΠΕ

Πίνακας 2: Βαθμολογία LARS-Q score [2,6]



Πίνακας 3: Βαθμολογία LARS-Q score [2,6]

Βαθμολογία MSK-BFI (Memorial Sloan Kettering Bowel Function Instrument): (Πίνακας 4) αποτελείται από ερωτηματολόγιο 18 σημείων και ο σχεδιασμός του στηρίχθηκε στην μετεγχειρητική μελέτη ασθενών με εκτομή του ορθού και διατήρηση του σφιγκτήρα για καρκίνο του ορθού. Λόγω της λεπτομερούς προσέγγισης στην διερεύνηση του συνδρόμου θεωρείται το πιο ολοκληρωμένο από τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται. Η εκτίμηση στοιχείων διατροφής, επείγουσας ανάγκης / έπειξης προς αφόδευση και συχνότητας κενώσεων, επιτρέπουν μια πιο εξατομικευμένη ερμηνεία των διαφορετικών διαστάσεων του ΣΧΠΕ. Ανατρέχοντας σε χρονική περίοδο 4 εβδομάδων και χρησιμοποιώντας σύστημα βαθμολόγησης ίσης στάθμησης, επιτυγχάνει καλύτερη αποτύπωση της λειτουργίας του εντέρου. Η Βαθμολόγηση βασίζεται σε μη σταθμισμένο άθροισμα για κάθε στοιχείο, ανά υποκλίμακα, καθολική κλίμακα και συνολική κλίμακα. Το εύρος βαθμολογίας διαμορφώνεται από 17–90; υψηλότερη βαθμολογία = καλύτερη λειτουργία του εντέρου. Η ταξινόμηση αντιστοιχεί σε συνεχή βαθμολογία, μέχρι στιγμής δεν έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικές κατηγορίες.

MSK Published μοντέλο ελέγχου λειτουργίας του εντέρου	κωδικοποίηση	Υποκλίμακα
1. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσες κενώσεις έχετε γενικά σε 24 ώρες;	Αν < 2 σκορ = 5 Αν ≥ 2 και < 3 σκορ = 4 Αν ≥ 3 και < 4 σκορ = 3 Αν ≥ 4 και < 5,5 σκορ = 2 Αν ≥ 5,5 βαθμολογία = 1	συχνότητα
2. Αυξάνουν ορισμένες στερεές τροφές τον αριθμό των κενώσεων σε μια μέρα;	1 = Πάντα, 5 = Ποτέ	δίαιτα
3. Ορισμένα υγρά που πίνετε αυξάνουν τον αριθμό των κενώσεων σε μια μέρα;	1 = Πάντα, 5 = Ποτέ	δίαιτα
4. Νιώθετε ότι έχετε αδειάσει τελείως τα έντερα σας μετά από μια κένωση;	1 = Ποτέ, 5 = Πάντα	κλασματοποίηση
5. Φτάνεις στην τουαλέτα στην ώρα σου;	1 = Ποτέ, 5 = Πάντα	συχνότητα
6. Έχετε άλλη κένωση μέσα σε 15 λεπτά από την τελευταία σας κένωση;	1 = Πάντα, 5 = Ποτέ	κλασματοποίηση
7. Γνωρίζετε τη διαφορά μεταξύ της ανάγκης να διοχετεύσετε αέριο (αέρα) και της ανάγκης να κάνετε κένωση;	1 = Ποτέ, 5 = Πάντα	κλασματοποίηση
8. Έχετε χρησιμοποιήσει φάρμακα για τη μείωση του αριθμού των κενώσεων (φάρμακα όπως το Imodium®, το Lomotil®);	1 = Πάντα, 5 = Ποτέ	συχνότητα
9. Είχατε διάρροια (χωρίς μορφή, υδαρή κόπρανα);	1 = Πάντα, 5 = Ποτέ	συχνότητα
10. Είχατε χαλαρά κόπρανα (ελαφριά φόρμα, αλλά χυλώδη);	1 = Πάντα, 5 = Ποτέ	συχνότητα
11. Καταφέρατε να περιμένετε 15 λεπτά για να φτάσετε στην τουαλέτα όταν αισθάνεστε ότι θα κάνετε κένωση;	1 = Ποτέ, 5 = Πάντα	συχνότητα
12. Καταφέρατε να ελέγξετε τη διέλευση αερίου (αέρα);	1 = Ποτέ, 5 = Πάντα	κλασματοποίηση
13. Έχετε περιορίσει τους τύπους στερεών τροφών που τρώτε για να ελέγχετε τις κινήσεις του εντέρου σας;	1 = Πάντα, 5 = Ποτέ	δίαιτα
14. Έχετε περιορίσει τα είδη των υγρών που πίνετε για να ελέγχετε τις κινήσεις του εντέρου σας;	1 = Πάντα, 5 = Ποτέ	δίαιτα
15. Είχατε λερώσει (διάρροη κοπράνων) τα εσώρουχα σας κατά τη διάρκεια της ημέρας;	1 = Πάντα, 5 = Ποτέ	Έπειξη / διαφυγή
16. Έχετε χρησιμοποιήσει χαρτομάντιλο, χαρτοπετσέτα ή/και επίθεμα στα εσώρουχά σας κατά τη διάρκεια της ημέρας σε περίπτωση διάρροιας κοπράνων;	1 = Πάντα, 5 = Ποτέ	Έπειξη / διαφυγή
17. Είχατε λερώσει (διάρροη κοπράνων) τα εσώρουχά σας κατά την διάρκεια του ύπνου;	1 = Πάντα, 5 = Ποτέ	Έπειξη / διαφυγή
18. Πόσο συχνά χρειάστηκε να αλλάξετε τις δραστηριότητές σας λόγω της λειτουργίας του εντέρου σας;	1 = Πάντα, 5 = Ποτέ δίαιτα	Έπειξη / διαφυγή
Σημείωση: Οι ερωτήσεις 4, 5, 7, 11 και 12 έχουν έντονη γραφή για να υποδεικνύουν τους αντίστροφους κωδικούς βαθμολόγησης (1 = Ποτέ, 5 = Πάντα).		

Πίνακας 4: Βαθμολογία MSK-BFI (Memorial Sloan Kettering Bowel Function Instrument) [10] *surgey in rectal*

Σε συγκρίσεις των δύο τελευταίων συστημάτων αξιολόγησης MSK-BFI και LARS-Q έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση στην αποτελεσματικότητα και παρόμοια εγκυρότητα διάκρισης των δύο

συστημάτων όσον αφορά την εκτίμηση της επείγουσας ανάγκης/έπειξης προς κένωση και της συχνότητας των κενώσεων. Μικρότερη συσχέτιση αναγνωρίστηκε στον διατροφικό παράγοντα. Λόγω της ευκολίας στην χρήση του το LARS-Q μπορεί να θεωρηθεί το προτιμώμενο σύστημα αξιολόγησης για τον έλεγχο δυσλειτουργίας του εντέρου [11,12].

Παρά την χρήση των προαναφερόμενων συστημάτων εκτίμησης της εντερικής λειτουργικότητας θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ποιότητα ζωής των συγκεκριμένων ασθενών μπορεί να διαταραχθεί από σειρά παραγόντων που ενίοτε διαφεύγουν της συστηματικής εκτίμησης και πρέπει αν συνυπολογίζονται. Έτσι, κατά τη σύγκριση της ποιότητας ζωής των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτομή του ορθού με βάση το πρωτόκολλο για την παγκόσμια κατάσταση υγείας/QoL αναγνωρίστηκαν συνυπάρχουσες δυσλειτουργίες στους τομείς φυσική λειτουργικότητα, λειτουργία ρόλου, κοινωνική λειτουργία, ουροποιητικό συχνότητα, κοιλιακό άλγος, άγχος, μετεωρισμός, αμηχανία και δυσπαρεύνια. Ακόμη περισσότερο σημαντική γίνεται αυτή η παρατήρηση καθώς συμπτώματα ανάλογα του ΣΧΠΕ αναγνωρίστηκαν σε ασθενείς μετά σιγμοειδεκτομή καθώς σημειώθηκε στατιστικά και κλινικά σημαντική αλλαγή στη εντερική λειτουργικότητα αλλά και σε μικρότερο βαθμό κλινικά σημαντικές αλλαγές βρέθηκαν για τη δυσκοιλιότητα, τη συχνουρία, την ξηροστομία, και την σεξουαλική δυσλειτουργία.

1.3 Συχνότητα του ΣΧΠΕ / LARS

Η συχνότητα εμφάνισης του ΣΧΠΕ προέρχεται κύρια από αναφορές που σχετίζονται με την θεραπεία του καρκίνου του ορθού. Δυστυχώς δεν υπάρχουν συστηματικές ανασκοπήσεις και έτσι ο αναφερόμενος συνολικός επιπολασμός του συνδρόμου ποικίλει από 35% έως 67% [11]. Με την δημιουργία των προαναφερθέντων συστημάτων βαθμολόγησης του ΣΧΠΕ και την διάκριση του σε έλασσον και μείζον το 2012 προέκυψαν περισσότερα στοιχεία σχετικά με την συχνότητα εμφάνισης και τον επιπολασμό του για την καλύτερη μελέτη της πάθησης [2]. Μια πολυεθνική μελέτη του 2014 ανέφερε τον επιπολασμό του μείζονος ΣΧΠΕ στο 60% σε μια ομάδα Σουηδών ασθενών μετά μέση μετεγχειρητική παρακολούθηση 5,3 ετών [6]. Το 2017 οι Λιάπη και συν παρουσίασαν συνολικό LARS στο 67,5% των ασθενών με μείζον στο 48,3% και έλασσον στο 19,2% [16].

Στην μετα-ανάλυση των Croese και συν του 2018 (Πίνακας 6) , μελετώντας 481 ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση καρκίνου του ορθού και για 6,7 (εύρος 3,4–11,0) χρόνια μετά την επέμβαση, η επίπτωση του ΣΧΠΕ υπολογίστηκε σε 41% (17,8 έως 56%) [17] αλλά για την αυξημένη επίπτωση ενοχοποιήθηκε το γεγονός ότι η πλειονότητα των μεγαλύτερων και πιο αξιόπιστων μελετών που συμπεριλήφθηκαν ήταν από τη Δανία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Μελέτες από άλλες χώρες αφορούσαν

συχνά περιορισμένο αριθμό ασθενών, με αποτέλεσμα πιο αβέβαια αποτελέσματα, και συνήχθη το συμπέρασμα ότι χρειάζονταν περαιτέρω μελέτες επιπολασμού από άλλες χώρες

Οι Pieniowski και συν παρουσίασαν το 2020 επιπολασμό ΣΧΠΕ 77,4 % σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με χειρουργική επέμβαση πρόσθιας εκτομής για καρκίνο του ορθού με χαρακτηριστικά μείζονος συνδρόμου στο 53,1 % [18], ενώ οι Felipe και συν παρουσίασαν συνολική συχνότητα 35,9% (Μείζον 22,2%, έλασσον 13,7%) σε αντίστοιχους ασθενείς με τις μέσες βαθμολογίες του MSK-BFI για κανένα LARS, μικρό LARS και μείζον LARS ήταν 76,5, 70 και 57, αντίστοιχα [11]. Πρόσφατα οι Ri και συν μελέτησαν 566 ασθενείς αναγνωρίζοντας 264 (46,64%), 224 (39,58%) και 78 (13,78%) ασθενείς με χωρίς, μικρό και μείζον ΣΧΠΕ, αντίστοιχα [19].

Από τις ίδιες ερευνητικές εργασίες αναγνωρίζεται ότι εξακολουθεί να παραμένει μια συσχέτιση μεταξύ ΣΧΠΕ και μετεγχειρητικής ποιότητας ζωής / QoL. Σε όλες εκτός από μία υποκλίμακα (οικονομικές δυσκολίες), παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επίδραση στην ποιότητα ζωής στην ομάδα ασθενών που παρουσίασαν ΣΧΠΕ σε σχέση με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν το σύνδρομο.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελεί επίσης το αποτέλεσμα μελέτης σύμφωνα με το οποίο σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού που δεν υποβλήθηκαν σε επέμβαση του εντέρου και του ορθού παρουσίαζαν σε τυχαίο έλεγχο συμπτώματα που θύμιζαν το ΣΧΠΕ (γυναίκες 18,8% και άνδρες 9,6%) σε άτομα ηλικίας 50-79 ετών, γεγονός που προβληματίζει για την αποτύπωση του πραγματικού επιπολασμού του συνδρόμου [20].

Μελέτη	ασθενείς	Χρόνος παρακολούθησης	Μείζον LARS n (%)	Έλασσον LARS n (%)	Χωρίς LARS n (%)
Sturiale et al, 2016 Ιταλία	110	Median 13.7 μην	19 (20.5)	25 (27)	49 (52.5)
Chen et al, 2015 Ολλανδία	276	Median 14.6 έτη	110 (46)	54 (22)	78 (32)
Croese et al, 2018 Αυστραλία	76	Median 44 μην	24 (37.5)	12 (18.8)	28 (43.7)
Emmertsen et al, 2013 Δανία	246		84 (45.9)	46 (25.1)	53 (29.0)
Sun et al, 2018, Κίνα	235	Median 40.2 μην.	119 (54.1)	74 (33.6)	27 (12.3)
Ekkarat et al, 2016	129	Median 38 μην.	23 (17.8)	22 (17.1)	84 (65.1)
Bregendahl et al, 2013 Δανία	1087	Median 54 μην,	383 (41)	221 (24)	334 (36)
Hughes et al, 2017 Μ.Βρετανία	85	Median 248 ημ.	38 (56)	12 (18)	18 (26)
Jimenez-Gomez et al, 2017 Ισπανία	329	Median 45.7 μην	104 (56.2)	36 (19.6)	44 (23.9)
Kupsch et al, 2018 Γερμανία	331	Median 6.5 έτη	93 (35.6)	51 (19.5)	117 (44.8)

Πίνακας 6: επίπτωση συνδρόμου ΧΠΕ μετά επέμβαση για καρκίνο του ορθού [15]

1.4 Παθοφυσιολογία LARS

Η Παθοφυσιολογία του LARS είναι ελάχιστα κατανοητή και η υποκείμενη αιτία του είναι πιθανώς πολυπαραγοντική καθώς εμπλέκονται ανατομικοί, παθοφυσιολογικοί, νευρωνικοί και ιστολογικοί λόγοι για την εμφάνισή του (Πίνακας 7).

Από ανατομική άποψη, η απώλεια τμήματος του ορθού που οδηγεί σε μειωμένη χωρητικότητα του νέοσχηματιζόμενου ορθού επηρεάζει παράλληλα την δεκτική χάλαση του ορθού και την ορθική ευενδοτότητα μειώνοντας τες γεγονός που οδηγεί σε πρόωμη αντιδραστικότητα ερμηνεύοντας διάφορα από τα συμπτώματα του ΣΧΠΕ όπως η επείγουσα κένωση και η ακράτεια [22]. Λόγω της μειωμένης διατασιμότητας του ορθού προκαλείται αυξημένη κινητική δραστηριότητα τόσο τοπικά στην περιοχή του ορθού όσο και συστηματικότερα στο παχύ έντερο λόγω ενίσχυσης του γαστροκολικού αντανεκλαστικού, όσο και λόγω της αύξησης στον αριθμό και στην διάρκεια μεταναστευτικών κινητικών συμπλεγμάτων του παχέος εντέρου, που ευθύνονται για τη προώθηση των κοπράνων στο ορθό [23]

Παθοφυσιολογία του LARS. Παράγοντες που συμμετέχουν			
Ανατομικοί	Παθοφυσιολογικοί	Νευρωνικοί	Ιστολογικοί
Απώλεια του ορθού	Αυξημένη κινητικότητα του παχέος εντέρου	Χειρουργική απονεύρωση	Κολίτιδα από παράκαμψη
Βλάβη των σφιγκτήρων	Χαμηλή ευενδοτότητα ορθικού κολοβώματος	Απώλεια του PAIR	
		Gut brain axis (ανώμαλη φλοιώδη επεξεργασία της νευροορθικής αίσθησης)	

Πίνακας 6: Παθοφυσιολογία του LARS, PAIR = ορθοπρωκτικό ανασταλτικό αντανακλαστικό [21]

Η καταστροφή της νεύρωσης του παχέος εντέρου, και ιδιαίτερα του συμπαθητικού νευρικού πλέγματος που αφήνει χωρίς ανταγωνιστεί το παρασυμπαθητικό σαφώς αυξάνει την κινητική δραστηριότητα παχέος και ορθού και θεωρείται ότι είναι μια κύρια αιτία κατακερματισμού των κενώσεων, λόγω απουσίας αρνητικής ανάδρασης στο αντανακλαστικό της αφόδευσης. Ακόμη και η προσθήκη «προφυλακτικής» παρακαμπτήριας ειλεοστομίας, (ασθενείς με ιστορικό προσωρινής εκτροπής κοπράνων, επί κολο-ορθικής αναστόμωσης) σε συνδυασμό με την αχρησία του παχέος εντέρου από την παράκαμψη προκαλούν ήπια φλεγμονώδη αντίδραση που επηρεάζει το μικροβίωμα και στην παραγωγή ορμονών του εντέρου (diversion colitis) δεδομένα που προσθέτουν κινητικές αλλαγές στο έντερο [24]. Εκτός από κινητικές και αντανακλαστικές αλλαγές μετά την αφαίρεση του ορθού, αισθητική δυσλειτουργία που αφορά την διάκριση της ποιότητας της κένωσης (υγρό, στερεό, αέριο) έχει συσχετισθεί με ανώμαλη φλοιώδη επεξεργασία της νευροορθικής αίσθησης, αποδεικνύοντας μια πιθανή συμβολή του άξονα εγκεφάλου-εντέρου στην ανάπτυξη του ΣΧΠΕ [25].

Τέλος, η χρήση συσκευών συρραφής ενδοπρωκτικά μπορεί να προκαλέσει δομική βλάβη στους μυς του σφιγκτήρα που αν και δεν συνδέεται πάντα με χειρότερο ΣΧΠΕ, η μειωμένη πίεση ηρεμίας και συμπίεσης στον πρωκτικό σωλήνα μετά από χειρουργική επέμβαση στο ορθό, υποδηλώνουν μια πιθανή συσχέτιση [26].

1.5 Προδιάθεση για LARS

Εκτός από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται μετά την εκτομή του ορθού και οδηγούν στην ανάπτυξη ΣΧΠΕ, σειρά τεχνικών χειρουργικών και δημογραφικών παραγόντων ερευνήθηκαν σε πιθανή συσχέτιση με την ανάπτυξη του συνδρόμου με στόχο την πιθανή πρόβλεψη ανάπτυξης του (Πίνακας 6). Η ικανότητα πρόβλεψης της ανάπτυξης ΣΧΠΕ μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες και να επηρεάσει δραστικά τόσο την λήψη θεραπευτικών προσεγγίσεων όσο και τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

Πίνακας 7. Παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη του LARS, σύμφωνα με την ισχύ και την ποσότητα των αποδεικτικών στοιχείων.

	Υψηλή συσχέτιση	Μέτρια συσχέτιση	Χαμηλή συσχέτιση
Νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία	✓✓		
Χαμηλό αναστομωτικό ύψος	✓✓		
Ολική (έναντι μερικής) μεσοορθικής εκτομής	✓✓		
Ιστορικό εκτροπής κοπράνων		✓✓	
Ιστορικό αναστομωτικής διαρροής		✓✓	
Άκρα ηλικίας		✓✓	
Γυναικείο φύλο			✓✓
Υψηλότερη συννοσηρότητα			✓✓

1.6 Παράγοντες που σχετίζονται με το LARS

Η ακτινοθεραπεία και το ύψος της αναστόμωσης είναι οι δύο πιο ευρέως διαδεδομένοι παράγοντες που σχετίζονται με το ΣΧΠΕ [17]. Η χρήση της νεοεπικουρικής ακτινοθεραπείας παραμένει διαδεδομένη για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού και από την εκεί χρήση της πηγάζουν και τα αποτελέσματα που την αναφέρουν σαν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΧΠΕ.

Η επίδραση της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας στο μετεγχειρητικό ΣΧΠΕ διερευνήθηκε ιδιαίτερα μετά την διαπίστωση ότι σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού, οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση για τη διατήρηση του σφιγκτήρα, η προεγχειρητική χορήγηση FOLFOX δεν ήταν κατώτερη από την προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία όσον αφορά την επιβίωση χωρίς νόσο σε μία τάση να την αντικαταστήσει [27].

Διάφορες μελέτες πάντως συμφωνούν ότι η χρήση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας από μόνη της δεν φαίνεται να επιδρά δυσμενώς στη λειτουργία του εντέρου και δεν σχετίστηκε με την εμφάνιση ΣΧΠΕ. Οι συνολικές βαθμολογίες BFI δεν διαφοροποιήθηκαν στατιστικά σημαντικά όταν εξετάσθηκε η προσθήκη της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ($p = 0,92$), με ποσοστό εμφάνισης μετεγχειρητικού ΣΧΠΕ 22,2% - 50% με μόνο το $\frac{1}{4}$ (6-12%) να εμφανίζει μείζον σύνδρομο [28] ενώ στην μελέτη των Qiulu Zhang και συν. η στατιστικά σημαντική βελτίωση των δεικτών εντερικής λειτουργικότητας μεταξύ ενός, 3 και 6 μηνών μετεγχειρητικά, ενισχύει την άποψη της μη συμμετοχής της χημειοθεραπείας στην εμφάνιση του ΣΧΠΕ μπορεί να είναι μια πιθανή θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για LARS [29]. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε γενικότερα στο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την χειρουργική επέμβαση έως την εκτίμηση της ποιότητας της μετεγχειρητικής εντερικής λειτουργίας καθώς επικρατούσε η αντίληψη ότι τα εμφανιζόμενα συμπτώματα μπορεί να οφείλονται σε απλή εντερική δυσλειτουργία οφειλόμενη στην χορήγηση χημειοθεραπείας και όχι στην χαμηλή πρόσθια εκτομή (ΣΧΠΕ) και να υποχωρούν σχετικά σύντομα. Πράγματι σε μελέτες του 2015 η εντερική δυσλειτουργία μετά ΧΠΕ και χορήγηση επικουρικής συστηματικής χημειοθεραπείας δεν φάνηκε να ξεπερνά το πρώτο μετεγχειρητικό έτος ($OR\ 1,93, 95\ \% \ CI\ 1,04-3,57, p = 0,03$) και αποδόθηκε στην προκαλούμενη από την χημειοθεραπεία εντερική δυσλειτουργία [30]

Στον αντίποδα, οι Pieniowski και συν διαπίστωσαν ότι από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περιεγχειρητική χημειοθεραπεία μόνο το 12,6% δεν εμφάνισε ΣΧΠΕ μετεγχειρητικά, ενώ το 86,9% παρουσίασε (22,9% έλασσον και 64% μείζον, $p=0,027$). Τα ποσοστά ασθενών που έλαβαν περιεγχειρητική χημειοθεραπεία σε αντιστοιχία με την εμφάνιση ή όχι ΣΧΠΕ είναι τα ακόλουθα: χωρίς ΣΧΠΕ= 10·2%, έλασσον ΣΧΠΕ =17·2% και μείζον ΣΧΠΕ = 22·0% [18]. Ομοίως, οι Benli S και συν αναγνώρισαν ότι η λήψη χημειοθεραπείας είχε σημαντική επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης LARS αυξάνοντας κατά 3,08 φορές την πιθανότητα (95% CI [1,71–5,53], $P < 0,0001$). Η χορήγηση νεοεπικουρικής ΧΜΘ συσχετίστηκε με την ανάπτυξη ελάσσονος ΣΧΠΕ ($P = 0,0001$), ενώ η επικουρική ΧΜΘ βρέθηκε ότι σχετίζεται με μείζον ΣΧΠΕ ($P = 0,032$). Μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν μείζον ή έλασσον LARS, το 72% και το 56% αντίστοιχα είχαν πάρει περιεγχειρητική χημειοθεραπεία [32]. Ευρήματα που ενισχύουν της πιθανή σχέση της χορήγησης ΧΜΘ με την εμφάνιση συνδρόμου ΧΠΕ είναι το γεγονός ότι δεν υπήρξε ύφεση των συμπτωμάτων με την πάροδο του χρόνου, για ασθενείς που εκτιμήθηκαν <1 ή ≥ 1 έτος ή με διάμεσο 19

μήνες μετά την επέμβαση [28, 33], καθώς και το γεγονός ότι μείζον ΣΧΠΕ βρέθηκε μόνον στο 9,3% των ασθενών που χειρουργήθηκαν για καλοήθεις λόγους και στο 30,4% χειρουργήθηκαν για κακοήθεις λόγους ($P = 0,016$). Κακοήθη αίτια προς χειρουργείο εντοπίστηκαν στο 84,4% των ασθενών με μείζον ΣΧΠΕ, με μόνο το 15,6% των ασθενών με μείζον LARS να χειρουργούνται για καλοήθεις λόγους [32].

Το χαμηλό ύψος της αναστόμωσης που έχει γενικά οριστεί ως εκείνο που εντοπίζονται στο κατώτερο τριτημόριο του ορθού έχει συσχετιστεί σταθερά με δυσλειτουργία του εντέρου και αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΣΧΠΕ. Καταστάσεις στις οποίες μειώνεται το μήκος του ορθού σε λιγότερο από 4 εκ και η αναστόμωση βρίσκεται χαμηλότερα από τα 5 εκ από το πρωκτικό χείλος οδήγησαν σε υψηλότερη διάμεση βαθμολογία ΣΧΠΕ (32 έναντι 28, $p < 0,001$), σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο μείζονος ΣΧΠΕ (46% έναντι 10%), και υψηλότερο ποσοστό ακράτειας (76% έναντι 49%, $p = 0,016$) [34]. Οι Nicotera και συν αποτύπωσαν με μεγαλύτερη ακρίβεια την πιθανότητα ΣΧΠΕ που ανήλθε σε 58,5% (19,5% έλασσον και 39% μείζον) για αναστομώσεις μεταξύ 0-5 εκ, σε 28,4% (13,5% έλασσον και 14,9% μείζον) για αναστομώσεις μεταξύ 6-10 εκ και σε 26,3% (7,9% έλασσον και 18,4% μείζον) για αναστομώσεις μεταξύ 11-15 εκ ($p=0.03$) [35].

Ως φυσικό επακόλουθο το κρίσιμο όριο κάτωθεν του οποίου η δημιουργία αναστόμωσης στο ορθό σχετίζεται με την ανάπτυξη ΣΧΠΕ αποτέλεσε σημείο συζήτησης και αποτυπώθηκε με σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ διαφόρων μελετών. Οι Benli S και συν αναγνώρισαν ότι το κρίσιμο αναστομωτικό επίπεδο για το ΣΧΠΕ είναι $< 8,5$ εκ από το πρωκτικό χείλος, ενώ οι Miaci και συν, μείωσαν την απόσταση στα 6,5 εκ, με περαιτέρω μείωση στα 5 εκ από άλλους μελετητές. Όλες αυτές οι μελέτες πέραν των διαφορετικών προτεινόμενων αποστάσεων από τον πρωκτό, έχουν επιβεβαιώσει ότι η χαμηλή ή πολύ χαμηλή αναστόμωση μπορεί να είχε ως αποτέλεσμα σοβαρό ΣΧΠΕ [36, 37].

Εξετάζοντας το κρίσιμο όριο διατομής του ορθού για την δημιουργία ΣΧΠΕ, η ανάκαμψη του περιτοναίου αποτελεί σημαντική ανατομική δομή από χειρουργική άποψη. Η θέση και το μήκος της περιτοναϊκής ανάκαμψης είναι πολύ μεταβλητά σύμφωνα με σειρά μελετών καθώς τα αποτελέσματα επηρεάζοντουσαν από διάφορες παραμέτρους μεταξύ των οποίων ανθρωπομετρικές και βιολογικές παράμετροι (φύλο, φυλή, πτωματικοί έναντι ζώντων ανθρώπων κοκ). Στον παρακάτω πίνακα 8 αναλύονται τα αποτελέσματα των προαναφερόμενων μελετών όπου το χαμηλότερο σημείο της περιτοναϊκής ανάκαμψης περιγράφεται από 6 έως 12 εκ [38-44].

Μια μοναδική μελέτη πραγματοποιήθηκε από τους Yun και συν που επιμέτρησε λεπτομερώς τις ανατομικές διαστάσεις της πυέλου σε ζώντες ασθενείς και διαπίστωσε ότι σειρά μετρήσεων είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το ύψος του ασθενούς που με την σειρά του συσχετιζόταν σημαντικά με το ύψος του ακρωτηρίου των μαιευτήρων τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες ($p < 0,05$). Η εντόπιση του

προαναφερόμενου σημείου είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα ύψη και μήκη της πρόσθιας και οπίσθιας περιτοναϊκής ανάκαμψης. Με βάση τις μετρήσεις, οι συγγραφείς δημιούργησαν μια φόρμουλα που προβλέπει το επίπεδο των βασικών πυελικών δομών (από το πρωκτικό χείλος) χρησιμοποιώντας το ύψος του ασθενούς (Πίνακας 8) [45,46].

Η συσχέτιση όμως της παρουσίας και της έντασης του μετεγχειρητικού συνδρόμου ΧΠΕ με το ύψος της διατομής του ορθού και το ύψος της κολο-ορθικής αναστόμωσης δεν μπορεί να συζητείται υπό το στενό πρίσμα της τοπικής εκτομής του ορθού. Σειρά σημαντικών μελετών αποκαλύπτουν ότι ανάλογα συμπτώματα δυσλειτουργίας και δυσυνέργιας του παχέος εντέρου αναγνωρίζονται και σε ασθενείς με διαφορετικό εντοπισμό της χειρουργικής αφαίρεσης.

Πίνακας 8 : απόσταση της περιτοναϊκής ανάκαμψης από το πρωκτικό χείλος / ARJ (anorectal junction)

		πρόσθια	πλάγια	οπίσθια	μέσο μήκος του πρωκτικού σωλήνα
<i>Buess et al. 1992</i>		12 cm	15 cm	20 cm	
<i>Najarian et al. 2004</i>	άνδρες	9,7 cm	12,8 cm	15,5 cm	
	Γυναίκες	9 cm	12,2 cm	14,8 cm	
<i>Dujovny N et al 2004</i>	δεύτερη ορθική βαλβίδα				
	άνδρες	8 cm			
	Γυναίκες	6 cm			
<i>Yun et al 2008</i>	Ανδρες	8,8 ±2,2 cm	10,8 ±2,7 cm	13,8 ±2,5 cm	
	γυναίκες	8,1 ±1,7 cm	11,4 ±1,9 cm	14,0 ±1,9 cm	
	Ανδρες	Ύψος πρόσθιας ανάκαμψης (cm) = $-9.7 + 0.1 \times \text{ύψος (cm)}$;			
	γυναίκες	Ύψος πρόσθιας ανάκαμψης (cm) = $-6.3 + 0.1 \times \text{ύψος (cm)}$.			
<i>Gollub et al 2013</i>		6,7 -6,9 cm			Ανδρες → 4,1 cm
					γυναίκες → 3,6 cm
Total average	άνδρες	→9,06 cm			
	Γυναίκες	→8,38 cm			

Οι Benli S και συν αναγνώρισαν ότι πράγματι ο ορθικός εντοπισμός της χειρουργικής εκτομής και αναστόμωσης ήταν 6,14 φορές πιο πιθανό να έχει μείζον LARS σε σχέση με χειρουργική πράξη στο επίπεδο του σιγμοειδούς (OR = 6,14 (95% CI [3,19-11,82]), το οποίο όμως εξακολουθούσε να διατηρεί ποσοστό μείζονος LARS 11,2% (p<0,0001) Πίνακας 9 [32].

ΠΙΝΑΚΑΣ 9 NON-ΣΧΠΕ % MINOR ΣΧΠΕ MAJOR ΣΧΠΕ % P VALUE

<i>ΣΗΜΕΙΟ ΕΚΤΟΜΗΣ</i>				
ΟΡΘΟ	41.5	72.0	81.3	<0.0001
ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ	58.5	28.0	18.7	
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ				
ΝΑΙ	80.7	80.0	94.7	<0.0001
ΟΧΙ	19.3	20.0	5.3	

Στην ίδια κατεύθυνση μελέτες από την Σουηδία αποτύπωσαν ότι μείζον ΣΧΠΕ ήταν πιο συχνό μετά από δεξιά κολεκτομή σε σχέση με αντίστοιχη αριστερή. Πιο συγκεκριμένα μετά δεξιά εκτομή, το μείζον ΣΧΠΕ παρουσιάστηκε στο 20,6% των ασθενών σε σχέση με το 15,6% που ακολούθησε μετά αριστερή εκτομή. Η πιθανότητα ήταν 1,45 φορές μεγαλύτερη (95 % 1·02 - 2·06; P=0·037) και η δεξιά κολεκτομή αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, με πιο έντονη επίδραση στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για την ανάπτυξη ΣΧΠΕ μετά την χειρουργική παρέμβαση σε οπουδήποτε τμήμα του παχέος εντέρου δεν είναι σαφείς. Συμμετέχουν το μειωμένο μήκος του παχέος εντέρου και του τελικού ειλεού, η απώλεια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας (ταχύτερη μεταφορά του περιεχομένου μειωμένη απορρόφηση νερού, παλινδρόμηση βακτηρίων στον ειλεό) η μειωμένη απορρόφηση χολικών οξέων και διεγχειρητικές κακώσεις στα αυτόνομα νεύρα [47].

Τόσο το ιστορικό της δημιουργίας στομίας εκτροπής κοπράνων όσο και η μετεγχειρητική αναστομωτική διαφυγή έχουν συσχετιστεί με το ΣΧΠΕ, και παραμένει άξιο λόγου πώς ενοχοποιούνται και οι δύο προαναφερόμενοι παράγοντες καθώς παθοφυσιολογικά η δημιουργία στομίας παράκαμψης / εκτροπής ανταγωνίζεται την ύπαρξη αναστομωτικής διαφυγής.

Οι αναστομωτικές διαφυγές είναι μια δυνητικά καταστροφική επιπλοκή των ορθοκολικών εκτομών. Τα σύγχρονα ποσοστά διαφυγής για ορθοκολική αναστόμωση ποικίλλουν βιβλιογραφικά [48] με κλινικά σημαντική διαφυγή να αναγνωρίζεται μέχρι και 12% επί του συνόλου των ορθοκολικών αναστομών και έως και 14% για χαμηλές ορθοκολικές αναστομές, ενώ συνδέονται με αύξηση στην περιεγχειρητική θνησιμότητα, στο κόστος και στη διάρκεια νοσηλείας [49, 50]. Ως παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωρισθεί το αρρεν φύλο, η υποθρεψία / καχεξία η απώλεια βάρους ή η παχυσαρκία, η καρδιαγγειακή νόσος, η χρήση κορτικοστεροειδών, η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος, η προχωρημένη ηλικία, η προηγούμενη ακτινοβολία της περιοχής και το χαμηλό επίπεδο αναστόμωσης [51, 52]

Υπάρχει μικρός αριθμός μελετών που συνδέει στατιστικά σημαντικά την ύπαρξη αναστομωτικής διαφυγής με την ανάπτυξη μετεγχειρητικά μείζονος συνδρόμου ΣΧΠΕ. Οι Bregendahl και συν. σε μελέτη από τη Δανία ανακοίνωσαν ότι η αναστομωτική διαφυγή αύξανε κατά 2.06 φορές τον κίνδυνο προς ανάπτυξη μείζονος ΣΧΠΕ (OR: 2,06, 95% CI 0,93–4,55) [53] με άλλες αναφορές να περιγράφουν την αύξηση των πιθανοτήτων για μείζον ΣΧΠΕ κατά 3,33 φορές (OR: 3,33, 95% CI 1,27-8,65) έως 3,4 (95% CI 0,4–32,3) [54, 55]

Η δημιουργία στομίας (ειλεοστομίας ή κολοστομίας) παράκαμψης / εκτροπής των κοπράνων χρησιμοποιήθηκε κύρια σαν μέσο περιορισμού των επιπλοκών και της νοσηρότητας που προκύπτει από την αναστομωτική διαφυγή αν και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η εκτροπή των κοπράνων δεν μειώνει το συνολικό ποσοστό διαρροής, αλλά μάλλον την κλινική βαρύτητα των διαφυγών. Πέρα από τον προστατευτικό της ρόλο και την αμφισβητούμενη κλινική χρησιμότητα της η δημιουργία στομίας έχει συσχετισθεί και με σημαντική νοσηρότητα ή οποία μπορεί να αφορά και στην μετεγχειρητική εμφάνιση ΣΧΠΕ. Οι Keane και συν. σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αξιολογώντας τον αντίκτυπο της προσωρινής ειλεοστομίας ανέφεραν διπλασιασμό της πιθανότητας μείζονος ΣΧΠΕ με την χρήσης της (OR: 1,96, 95% CI 1,1 –3,5) [56] ενώ οι Nicotera και συν επιβεβαιώνουν και την προφυλακτική δράση της στομίας (ποσοστό αναστομωτικής διαφυγής και επανεπέμβασης 0% έναντι 22%, $p<0,01$) και αν και αναγνωρίζουν τάση δεν επιβεβαιώνουν στατιστικά σημαντική αύξηση του ΣΧΠΕ στους ασθενείς με στομία (συνολικό ΣΧΠΕ 43,8% $p=0,064$, έλασσον ΣΧΠΕ 15,1% $p=0,815$, μείζον ΣΧΠΕ 28,8% $p=0,08$) [35].

Άλλοι παράγοντες οι οποίοι έχουν εξετασθεί για την επίπτωσή τους στην ανάπτυξη μετεγχειρητικού ΣΧΠΕ αφορούν την εκτέλεση ολικής μεσοορθικής εκτομής (TME), σε σύγκριση με μια μερική προσαρμοσμένη στο όγκο μεσοορθική εκτομή (PME), το φύλο του ασθενούς και την ηλικία.

Η εκτέλεση ολικής μεσοορθικής εκτομής έχει συσχετιστεί με υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικής εντερικής δυσπραγίας αλλά η συμμετοχή της ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την δημιουργία ΣΧΠΕ δεν έχει αποσαφηνισθεί καθώς συγχέεται σε μεγάλο βαθμό από το ύψος του όγκου [53, 57].

Ομοίως η συσχέτιση της ηλικίας με την ανάπτυξη ΣΧΠΕ έχει ποικίλες αναφορές όπου άλλοτε η μεγαλύτερη ηλικία [58] άλλοτε η μικρότερη ηλικία αναφέρονται ως παράγοντας κινδύνου για μείζονα ΣΧΠΕ [9] πιθανόν, νεότεροι ασθενείς να έχουν υψηλότερη κινητικότητα του παχέος εντέρου, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε χειρότερα συμπτώματα ΣΧΠΕ, ενώ αντίθετα, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με υποβαθμισμένη βασική λειτουργία του σφιγκτήρα να εκδηλώνουν ευκολότερα συμπτώματα ΣΧΠΕ που σχετίζονται με την εγκράτεια και τον κατακερματισμό των κενώσεων.

Το γυναικείο φύλο έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για μείζονα ΣΧΠΕ [59] γεγονός που θα μπορούσε να σχετίζεται με ασθενέστερο πυελικό έδαφος [60]. Τέλος, οι Benli S και συν διαπίστωσαν ότι η επίπτωση του ΣΧΠΕ δεν επηρεάστηκε από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, τις βαθμολογίες ASA και τον χρόνο σύγκλεισης της στομίας (πρώιμο κλείσιμο <6 μήνες, έναντι καθυστερημένου κλεισίματος >6 μήνες) [32].

1.7 Μπορούμε να μειώσουμε τον κίνδυνο μετεγχειρητικής δυσλειτουργίας του εντέρου;

Μετά την αναγνώριση των προαναφερθέντων παραγόντων κινδύνου για το ΣΧΠΕ, έχουν προταθεί αρκετές παρεμβάσεις για τον μετριασμό της μετεγχειρητικής δυσλειτουργίας του εντέρου μετά από εκτομή του ορθού και τον περιορισμό της εμφάνισης ΣΧΠΕ.

Η χειρουργική προσπάθεια αποκατάστασης του ορθικής δεξαμενής έχει συσχετιστεί με μειωμένη συχνότητα των κενώσεων και βελτίωση στο πρόβλημα του κατακερματισμού των κενώσεων. Τεχνικά μπορεί να επιτευχθεί με την δημιουργία J-rouch του παχέος εντέρου, τελικο-πλάγιας κολο-ορθικής αναστόμωσης ή κολοπλαστικής, δεξαμενής [61]. Συγκρινόμενες μεταξύ τους οι τεχνικές παρουσιάζουν εφάμιλλα λειτουργικά αποτελέσματα με την επέμβαση της κολοπλαστικής να μην προτιμάται λόγω αυξημένου κινδύνου επιπλοκών, ενώ όλες αποφέρουν το μεγαλύτερο όφελος στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο εκδήλωσης του συνδρόμου (πρώτοι 12-18 μήνες). Καμία από αυτές τις τεχνικές αποκατάστασης δεν συσχετίστηκε με αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένης της αναστομωτικής διαρροής/στένωσης, της επανεγχείρησης και της θνησιμότητας [62].

Για τον περιορισμό της επίπτωσης της προφυλακτικής στομίας έχει προταθεί η πρώιμη σύγκλειση της ώστε να περιοριστούν οι βιολογικές και λειτουργικές αλλαγές που επιφέρει. Ωστόσο, μια δευτερεύουσα ανάλυση της μελέτης EASY δεν ανέφερε διαφορά στα ποσοστά μείζονος ΣΧΠΕ μεταξύ εκείνων που υποβλήθηκαν σε πρώιμη (<2 εβδομάδες) έναντι καθυστερημένης σύγκλεισης (>12 εβδομάδες) της στομίας [63] ομοίως μεταξύ πρώιμου κλεισίματος <6 μήνες, έναντι καθυστερημένου κλεισίματος >6 μήνες) [32], ενώ οι Jimenez-Rodriguez και συν. έδειξαν ότι εν γένει το διάστημα που μεσολαβεί από την κατασκευή της ειλεοστομίας έως το κλείσιμο, δεν επηρέασε την εμφάνιση ΣΧΠΕ [64].

Η υψηλή απολίνωση των μεσεντερικών αγγείων έχει ενοχοποιηθεί ως ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΣΧΠΕ, καθώς μπορεί να μειώσει τη ροή του αίματος στην αναστόμωση και να αυξήσει τον κίνδυνο δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος από πιθανό διεγχειρητικό τραυματισμό, επιβαρύνοντας σημαντικά την συσπαστικότητα και το χρόνο διέλευσης του παχέως εντέρου [65].

Ωστόσο, μελέτες που διερεύνησαν την πιθανότητα έχουν σημειώσει παρόμοια αποτελέσματα με τις δύο προσεγγίσεις υψηλής ή χαμηλής αγγειακής απολίνωσης, διατηρώντας ασαφές εάν μια τεχνική υψηλής απολίνωσης σχετίζεται ή όχι με αυξημένο κίνδυνο για ΣΧΠΕ [66].

Στην ίδια κατεύθυνση μία πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν ανέφερε διαφορά μεταξύ υψηλής χαμηλής απολίνωσης της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας (ΙΜΑ) σε σχέση με τα ογκολογικά ή τα λειτουργικά αποτελέσματα [67].

1.8 Διαχείριση ΣΧΠΕ

Η άρτια αντιμετώπιση του ΣΧΠΕ βασίζεται στην αξιόπιστη αναγνώριση του και διάκριση του από παρόμοιες ομάδες συμπτωμάτων. Αν και η επιδημιολογία του έχει μελετηθεί ικανοποιητικά η μελέτη της αντιμετώπισης του πάσχει από το γεγονός ότι υπάρχει έλλειψη από σειρά αξιόπιστων μελετών υψηλού επιπέδου που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα θεραπευτικών παρεμβάσεων. Συχνά η πλήρης αντιμετώπιση του προϋποθέτει την σύμπραξη πολυεπιστημονικής ομάδας που είναι πιθανό να προσφέρει το καλύτερο αποτέλεσμα στον ασθενή.

Η πρωτογενής διαχείριση περιλαμβάνει παρεμβάσεις στον καθημερινό τρόπο ζωής και στις διατροφικές συνήθειες αν και η αποτελεσματικότητά τους στον έλεγχο των συμπτωμάτων συχνά αμφισβητείται. Δεν είναι εύκολο να δημιουργηθούν κοινές οδηγίες προς όλους τους ασθενείς καθώς η εξατομικευμένη φύση του συνδρόμου ΣΧΠΕ και η διαφορετικότητα στην επιρροή του στην καθημερινότητα εκάστου ασθενούς απαιτούν εξατομικευμένη προσαρμογή των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η τήρηση ημερήσιου αρχείου που θα περιγράφει τα συμπτώματα και την διατροφή βοηθάει τη διαδικασία.

Στις αλλαγές του τρόπου καθημερινής ζωής συμπεριλαμβάνονται τα ανακουφιστικά εδρόλουτρα και την προσαρμοσμένη στάση αφόδευσης (εγχευμένα γόνατα), , και την προσαρμογή των κοινωνικών δράσεων στις συνήθειες του εντέρου (τρόποι μετακίνησης, προμήθεια κατάλληλων ρούχων, χρήση προφυλακτικών μέτρων). Οι διατροφικές συνήθειες περιλαμβάνουν την σταθερότητα του διαιτολογίου και την σταδιακή εισαγωγή νέων τροφών. Αποφεύγονται τροφές που δρουν ερεθιστικά στην εντερική κινητικότητα όπως η χρήση αλκοόλ, καφέ spicy foods, με κατάλληλη λήψη φυτικών ινών (φρούτα και λαχανικά), καθώς η αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών, ιδιαίτερα διαλυτών ινών, έχει συνδυαστεί με ελάττωση της παρουσίας ακράτειας κοπράνων. Αντίθετα, τα προβιοτικά δεν έχουν συσχετιστεί με καμία βελτίωση στη λειτουργία του εντέρου [68, 69]

Όταν τα ανωτέρω μέτρα δεν αποδίδουν ακολουθεί φαρμακευτική αγωγή με λοπεραμίδη, έναν αγωνιστή των υποδοχέων οπιοειδών [70], και ανταγωνιστές 5-HT₃, όπως η ραμοσετρόνη ή η αλοσετρόνη που έχουν δράση κατά της υπερκινητικότητας ελαττώνοντας τα συμπτώματα μετά τα γεύματα, τα επεισόδια

ακράτειας και τη συχνότητα των κενώσεων. Επίσης φάρμακα που δρουν μέσω της δεσμευτικής τους ικανότητας επί των χολικών αλάτων όπως η χολεστηραμίνη και η κολεσβελάμη βελτιώνουν τη διάρροια και την έπειξη για αφόδευση [71]. Σε επιμονή των συμπτωμάτων η διαπρωκτική μηχανική έκπλυση του παχέος εντέρου (transanal irrigation TAI) μπορεί να είναι αποτελεσματική στη βελτίωση της λειτουργίας του εντέρου και της ποιότητας ζωής, καθώς καθυστερεί την ανάγκη κένωσης, μερικές φορές μέχρι την επόμενη μέρα, μειώνοντας τα επεισόδια έπειξης, την ακράτεια και τη δυσκοιλιότητα [34] Η εκπαίδευση

Πίνακας 10: Έλεγχος για συμπτώματα

<i>LARS-score</i> <i>MSKCC-BFI = Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bowel Function Index.</i>	
1^η γραμμή αντιμετώπισης <i>Αυτοδιαχείριση, αλλαγές διατροφικών συνηθειών, ημερολόγια διαιτητικά, φαρμακευτική αγωγή, συναισθηματική υποστήριξη επικοινωνία με τη νοσηλεύτρια LARS</i>	Υπαρξη συμπτωμάτων εντερικής δυσλειτουργίας
2^η γραμμή αντιμετώπισης <i>Διαορθικές πλύσεις</i> <i>Εκπαίδευση πυελικού εδάφους</i>	Εμμόνη συμπτωμάτων εντερικής δυσλειτουργίας 30-180 ημέρες μετεγχειρητικά
Ανθεκτικό LARS <i>Νευροδιεγέρτης ιερού</i> <i>Υποκλυσμοί</i> <i>Μόνιμη κολοστομία</i>	Σοβαρά εμμένοντα συμπτώματα εντερικής δυσλειτουργίας > 1 έτος από το χειρουργείο

των μυών του πυελικού εδάφους σε στόχο την λειτουργικής τους αποκατάσταση αποτελεί το επόμενο μέτρο με την χρήση ειδικών τεχνικών όπως η άσκηση Kegel, η προπόνηση βιοανάδρασης και η προπόνηση του ορθού με μπαλόνι. Οι συγκεκριμένες ασκήσεις βελτιώνουν την μυϊκή δύναμη και τον συντονισμό των πυελικών συσπάσεων. Η προπόνηση με μπαλόνι λειτουργεί μειώνοντας την ουδό αντίληψης της ορθικής διάτασης κάνοντας την αντιληπτή προτιμότερα οδηγώντας σε βελτίωση των μανομετρικών μετρήσεων του

πρωκτού τόσο σε πίεση ηρεμίας όσο και σε πίεση προσπάθειας σύσπασης. Η βελτίωση της δεκτικότητας του ορθικού κολοβώματος προάγει την εγκράτεια κοπράνων και τη συχνότητα των κενώσεων [72],

Σε ασθενείς με ανθεκτικό / ανθιστάμενο μείζον ΣΧΠΕ που διαρκεί περισσότερο από ένα χρόνο, μπορεί να δοκιμαστεί η λειτουργική νευροτροποποίηση του ιερού πλέγματος με εμφύτευση νευροδιεγέρτη (SNM) η οποία με την τροποποίηση της κινητικής και/ή αισθητικής λειτουργίας της πρωκτικής μονάδας, ελαττώνει την εντερική κινητικότητα και αυξάνοντας την ανάδρομη δραστηριότητα βελτιώνει την εγκράτεια. Το SNM έχει συσχετιστεί με ανθεκτικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα με ελάχιστη νοσηρότητα. Εάν η νευροτροποποίηση αποτύχει ή δεν είναι διαθέσιμη επιλογή, μπορεί να επιχειρηθεί υποκλυσμός σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική τυφλοστομία . Τελικά, εάν η λειτουργία του εντέρου και η ποιότητα ζωής δεν μπορούν να αποκατασταθούν, θα πρέπει να συζητηθεί μόνιμη κολοστομία. Περίπου 2–3% των ασθενών μπορεί να χρειαστούν μόνιμη στομία [18, 74].

2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

2.1 Συχνότητα καρκίνου ωοθηκών

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι ο 18ος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως, ο 8ος πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες, ο τρίτος συχνότερος γυναικολογικός καρκίνος και αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικολογικών κακοηθειών. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα υπήρξαν περισσότερες από 324.603 νέες περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών το 2022, αριθμός συνεχώς αυξανόμενος σε σχέση με παρελθόντα έτη 2018/2020 με 295.414/313.959 νέες περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών αντίστοιχα [75]. Παρά τον αυξημένο απόλυτο αριθμό περιστατικών καρκίνου των ωοθηκών, η συνολική παγκόσμια θνησιμότητα από καρκίνο των ωοθηκών το 2022 για τις γυναίκες ανέρχεται σε 206.956 που αντιστοιχεί σε ποσοστό 63,7% ($ASR/100.000 = 4.0$) και παραμένει στα επίπεδα των προηγούμενων ετών με μικρές διαφοροποιήσεις (2018/2020, 184.799/207.252 θάνατοι αντίστοιχα με ποσοστό 62,5% και 66%) [76].

Στην Ελλάδα το αναφερόμενο ποσοστό επίπτωσης του καρκίνου των ωοθηκών κυμαίνεται μεταξύ 7,3-9,2 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού με αντίστοιχο ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ 4,8-5,6 περιστατικών ανά 100.000 πληθυσμού. Σε καθαρούς αριθμούς αυτές οι συχνότητες αντιστοιχούν σε περίπου 900 περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών ετησίως, εκ των οποίων περίπου 550 θα πεθάνουν ως αποτέλεσμα της νόσου, επιβεβαιώνοντας ένα αναμενόμενο ποσοστό θνησιμότητας που βρίσκεται στο 61% [77].

Οι κακοήθειες όγκοι των ωοθηκών ιστολογικά περιλαμβάνουν επιθηλιακές και μη επιθηλιακές κακοήθειες, με τον επιθηλιακό τύπο να είναι ο πιο διαδεδομένος τύπος, αντιπροσωπεύοντας περισσότερο από το 95%. Στις μη επιθηλιακές κακοήθειες συναντάμε κακοήθειες εκ γεννητικών κυττάρων, sex cord stromal και μικροκυτταρικούς καρκίνους [75]. Περαιτέρω ταξινόμηση σε επιπρόσθετους ιστολογικούς υποτύπους υφίσταται για τον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών που περιλαμβάνει ορώδη, ενδομητριοειδή, διαυγοκυτταρικά, και βλεννώδη νεοπλάσματα, κακοήθειες όγκους Brenner και μικτές ιστολογίες, με πάνω από τα δύο τρίτα των περιπτώσεων να ταξινομούνται ως νεοπλάσματα με ορώδη ιστολογία. Με βάση τα μοριακά χαρακτηριστικά του ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών κατηγοριοποιείται σε δύο διακριτές ομάδες τα καρκινώματα τύπου I, με ηπιότερη κλινική συμπεριφορά και πιο σταθερές γονιδιακές μεταλλάξεις (πχ χαμηλού βαθμού ορώδες καρκίνωμα) και καρκινώματα τύπου II, με πλέον επιθετική βιολογική και κλινική συμπεριφορά (πχ. το υψηλού βαθμού ορώδες καρκίνωμα) [78]

2.2 Παράγοντες κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών

Ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών έχει αρχικά αναγνωρισθεί ένα θετικό ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών. Η συγκεκριμένη αποτύπωση συνοδεύεται από σταθερές γενετικές μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 ή BRCA2 που προδιαθέτουν για την

ανάπτυξη κακοήθειας στους φορείς τους. Άλλα κληρονομικά σύνδρομα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών αφορούν μεταλλάξεις των γονιδίων επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας / mismatch repair genes στο σύνδρομο Lynch, της πρωτεΐνης όγκου p53 (TP53) στο σύνδρομο Li-Fraumeni, του STK11 στο σύνδρομο Peutz-Jeghers [79]. Η παρατεταμένη αναπαραγωγική περίοδος με πρόωρη εμμηνарχή ή όψιμη εμμηνόπαυση και η ατεκνία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών, όπως και καταστάσεις που προάγουν την οξειδωτική / φλεγμονώδη διαδικασία π.χ. ενδομητρίωση και παχυσαρκία [80]. Λόγω της σύνδεσης των ορωδών καρκίνων της ωοθήκης υψηλού και χαμηλού βαθμού (HGSC, LGSC), με προκαρκινικές βλάβες των κροσσών των σαλπίγγων ως αίτια θεωρούνται και παρατηρούμενες αλλοιώσεις στο **περιφερικό σαλπινγικό επιθήλιο** όπως η ορώδης ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία των σαλπίγγων και η ενδοσαλπινγίωση [81].

2.3 μεταστατικό μοτίβο διάδοσης καρκίνου των ωοθηκών - σταδιοποίηση

Σύμφωνα με τα γνωστά μοντέλα διασποράς των νεοπλασματικών κυττάρων ο καρκίνος των ωοθηκών δυνητικά μπορεί να επεκταθεί είτε μέσω περιτοναϊκής διασποράς, είτε μέσω λεμφικής διασποράς, είτε τέλος μέσω αιματογενούς διασποράς. Παρά ταύτα, η διασπορά του ωοθηκικού καρκίνου σπάνια ακολουθεί την κλασσική διαδικασία μετάστασης όπου μεμονωμένα κύτταρα ή ομάδες κυττάρων αφού διαπεράσουν την βασική μεμβράνη του πρωτογενούς σημείου δημιουργίας του όγκου, διεισδύουν στους περιβάλλοντες ιστούς και μετά μέσω της ενδαγγειακής οδού εξασφαλίζουν την μακρινή διασπορά τους. Σύμφωνα με πρόσφατη δημοσίευση, η αιματογενής, η περιτοναϊκή και η λεμφαδενική μετάσταση αντιπροσώπευαν το 20,3%, το 99,3% και το 39,3% των περιπτώσεων, αντίστοιχα [82].

Η λεμφική διασπορά του καρκίνου των ωοθηκών ακολουθεί τη φυσιολογική λεμφική αποχέτευση των έσω γεννητικών οργάνων προς τους παρααορτικούς και παρά την ΚΚΦ λεμφαδένες. Προσβολή των συγκεκριμένων λεμφαδένων ανιχνεύεται περίπου στο 70-75% των ασθενών στα στάδια III-IV. Μπορεί να ακολουθήσει επέκταση και στους έξω λαγόνιους και κοινούς λαγόνιους λεμφαδένες, στους λεμφαδένες του θυροειδούς βόθρου που ακολουθούν τον πλατύ σύνδεσμο, και στους βουβωνικούς λεμφαδένες. Η λεμφαδενική διασπορά αποτελεί αρνητικό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για την πιθανότητα υποτροπής και την επιβίωση της νόσου [83]

Η αιματογενής διασπορά, απασχολεί συνηθέστερα πλέον προχωρημένα στάδια και συμμετέχει λιγότερο σε σχέση με τους άλλους τρόπους καρκινικής διασποράς αν και ο ρόλος της έχει ενοχοποιηθεί για τις περιπτώσεις διηθήσεων στο επίπλουν [84].

Η ενδοπεριτοναϊκή διασπορά αποτελεί την πλέον συχνή μορφή εξάπλωσης του καρκίνου των ωοθηκών, ακολουθώντας την πορεία ροής του περιτοναϊκού υγρού προς τα σημεία παροχέτευσης του όπως τα στόματα και τα λεμφικά αγγεία του διαφράγματος και το επίπλουν. Η διαδικασία της περιτοναϊκής

διασποράς σχετίζεται με την αποκόλληση καρκινικών κυττάρων από τον πρωτογενή όγκο, την πορεία του εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας και την εμφύτευσή τους σε νέες θέσεις με τον σχηματισμό νέων κυτταρικών προσεκβολών, την επαναποκόλληση κοκ [85].

Η αρχική αποκόλληση των κυττάρων από τον πρωτογενή όγκο σχετίζεται με διαταραχές στην δράση των μορίων προσκόλλησης (eCAMs) των μεταλλοπρωτεϊνών τύπου 1 (MT1-MMP), και της ιντεγκρίνης που δρουν ως διαμεμβρανικοί σύνδεσμοι μεταξύ της εξωκυττάριας ουσίας και του κυτταροσκελετού της ακτίνης [86]. Η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να επιβιώνουν σε απόσταση και να συνεχίσουν να αναπτύσσονται μετά την απόσπασή τους από τον μητρικό ιστό χαρακτηρίζεται από την απώλεια του φαινομένου «anoikis» που οδηγεί σε προγραμματισμένο θάνατο κάθε φυσιολογικό κύτταρο που αποσπάται από την κοιτίδα του [87]. Στην περίπτωση του καρκίνου των ωοθηκών περίπου το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζει αθροίσματα βιώσιμων καρκινικών κυττάρων αιωρούμενων στο περιτοναϊκό υγρό / ασκίτης, αποικίζοντας τις επιφάνειες των κοιλιακών οργάνων μέσω της κίνησης του περιτοναϊκού υγρού [88]. Ανάλογοι μηχανισμοί κυτταρικού αποικισμού έχουν ενοχοποιηθεί και στις περιπτώσεις αλλοιώσεων στα επιθηλιακά σαλπιγγικά κύτταρα των κροσσών προς πρώιμο ορώδες ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα των σαλπίγγων που θεωρείται πρόδρομο βήμα σε σημαντικό ποσοστό καρκίνου των ωοθηκών [89].

Η κατανομή των ενδοπεριτοναϊκών μεταστάσεων να ακολουθούν την προτιμώμενη δεξιόστροφη ροή του περιτοναϊκού υγρού. Μετά την αποκόλληση των κυττάρων από τους πρωτογενείς όγκους, τα καρκινικά κύτταρα εξαπλώνονται στο ασκίτικό υγρό λόγω της βαρύτητας κύρια στον περιτοναϊκό θύλακο του ορθού και του παρακυστικού χώρου (πυελικό περιτόναιο/ *cul de sac*). Με την συμβολή της αρνητικής πίεσης που δημιουργείται ενδοπεριτοναϊκά λόγω της διαφραγματικής κίνησης κατά την αναπνοή, το περιτοναϊκό υγρό έλκεται προς τα πάνω, κατά προτίμηση μέσω της δεξιάς παρακολικής αύλακας στο δεξιό υποδιαφραγματικό και περιηπατικό χώρο. Ακολούθως θα κινηθεί εκ νέου ουραία μέσω του υπερμεσοκολικού χώρου. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, η έκκριση αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), που προκαλεί αγγειακή αυξημένη διαπερατότητα, και η απόφραξη του περιτοναϊκού μεσοθηλίου των λεμφικών αγγείων από καρκινικά κύτταρα που προκαλεί κακή επαναρρόφηση υγρών και αυξημένη περιτοναϊκή οσμωτική πίεση, οδηγούν σε συσσώρευση προοδευτικά μεγαλύτερου ασκίτη, επιτρέποντας έτσι περαιτέρω διάδοση της νόσου στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Ο καρκίνος των ωοθηκών σταδιοποιείται χειρουργικά χρησιμοποιώντας το σύστημα βαθμολόγησης FIGO και όγκου, κόμβου, μετάστασης (TNM).

AJCC Στάδιο	Stage grouping	FIGO Στάδιο	Περιγραφή σταδίου
I	T1 N0 M0	I	Ο καρκίνος βρίσκεται μόνο στις ωθήκες ή στις σάλπιγγες (T1). Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).
IA	T1a N0 M0	IA	Ο καρκίνος βρίσκεται σε μία ωθήκη ή σε μία σάλπιγγα και ο όγκος περιορίζεται στο εσωτερικό της ωθήκης ή της σάλπιγγας. Δεν υπάρχει καρκίνος στις εξωτερικές επιφάνειες της ωθήκης ή της σάλπιγγας. Δεν υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στο υγρό (ασκίτης) ή πλύσεις από την κοιλιά και τη πύελο (T1a). Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).
IB	T1b N0 M0	IB	Ο καρκίνος βρίσκεται και στις δύο ωθήκες ή στις σάλπιγγες αλλά όχι στις εξωτερικές επιφάνειές τους. Δεν υπάρχουν καρκινικά κύτταρα στο υγρό (ασκίτης) ή πλύσεις από την κοιλιά και τη πύελο (T1b). Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).
IC	T1c N0 M0	IC	Ο καρκίνος βρίσκεται στη μία ή και στις δύο ωθήκες ή στις σάλπιγγες και υπάρχει κάποιο από τα ακόλουθα: • η κάψα που περιβάλλει τον όγκο έσπασε κατά τη διάρκεια της επέμβασης, γεγονός που θα μπορούσε να επιτρέψει στα καρκινικά κύτταρα να διαρρεύσουν στην κοιλιά και τη πύελο (χειρουργική διαρροή). στάδιο IC1. • Ο καρκίνος βρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια τουλάχιστον μιας από τις ωθήκες ή τις σάλπιγγες ή η κάψα που περιβάλλει τον όγκο έχει σπάσει (σκάσει) πριν από τη χειρουργική επέμβαση (που θα μπορούσε να επιτρέψει στα καρκινικά κύτταρα να χυθούν στην κοιλιά και τη πύελο). στάδιο IC2. • Τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στο υγρό (ασκίτης) ή πλύσεις από την κοιλιά και τη λεκάνη. Αυτό είναι το στάδιο IC3. Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).

AJCC Στάδιο	Stage grouping	FIGO Στάδιο	Περιγραφή σταδίου
II	T2 N0 M0	II	Ο καρκίνος βρίσκεται στη μία ή και στις δύο ωθήκες ή στις σάλπιγγες και έχει εξαπλωθεί σε άλλα όργανα (όπως η μήτρα, η ουροδόχος κύστη, το σιγμοειδές κόλον ή το ορθό) εντός της πύελου ή υπάρχει πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου (T2). Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).
IIA	T2a N0 M0	IIA	Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί ή έχει εισβάλει (μεγαλώσει) στη μήτρα ή στις σάλπιγγες ή στις ωθήκες. (T2a) . Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).
IIB	T2b N0 M0	IIB	Ο καρκίνος βρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια ή έχει αναπτυχθεί σε άλλα κοντινά πυελικά όργανα όπως η ουροδόχος κύστη, το σιγμοειδές κόλον ή το ορθό (T2b) . Δεν έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (N0) ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).

AJCC Στάδιο	Stage grouping	FIGO Στάδιο	Περιγραφή σταδίου
IIIA1	T1 or T2 N1 M0	IIIA1	Ο καρκίνος βρίσκεται στη μία ή και στις δύο ωοθήκες ή στις σάλπιγγες ή υπάρχει πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου (T1) και μπορεί να έχει εξαπλωθεί ή να έχει αναπτυχθεί σε κοντινά όργανα στη λεκάνη (T2) . Έχει εξαπλωθεί μόνο στους οπισθοπεριτοναϊκούς (πυελικούς και/ή παρααορτικούς) λεμφαδένες . Δεν έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένες τοποθεσίες (M0).
IIIA2	T3a N0 or N1 M0	IIIA2	Ο καρκίνος βρίσκεται στη μία ή και στις δύο ωοθήκες ή στις σάλπιγγες, ή υπάρχει πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου και έχει εξαπλωθεί ή αναπτυχθεί σε όργανα έξω από τη λεκάνη . Κατά τη διάρκεια της επέμβασης, κανένας καρκίνος δεν είναι ορατός στην κοιλιά (έξω από τη λεκάνη) με γυμνό μάτι, αλλά μικροσκοπικές εναποθέσεις καρκίνου εντοπίζονται στην επένδυση της κοιλιάς όταν εξετάζεται στο εργαστήριο (T3a) . Ο καρκίνος μπορεί να έχει εξαπλωθεί ή να μην έχει εξαπλωθεί στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες (N0 ή N1), αλλά δεν έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).
IIIB	T3b N0 or N1 M0	IIIB	Υπάρχει καρκίνος στη μία ή και στις δύο ωοθήκες ή στις σάλπιγγες, ή υπάρχει πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου και έχει εξαπλωθεί ή αναπτυχθεί σε όργανα έξω από τη λεκάνη . Οι εναποθέσεις καρκίνου είναι αρκετά μεγάλες για να τις δει ο χειρουργός, αλλά δεν είναι μεγαλύτερες από 2 cm (T3b) . Μπορεί να έχει εξαπλωθεί ή να μην έχει εξαπλωθεί στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες (N0 ή N1), αλλά δεν έχει εξαπλωθεί στο εσωτερικό του ήπατος ή του σπλήνα ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).
IIIC	T3c N0 or N1 M0	IIIC	Ο καρκίνος βρίσκεται στη μία ή και στις δύο ωοθήκες ή στις σάλπιγγες, ή υπάρχει πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου και έχει εξαπλωθεί ή αναπτυχθεί σε όργανα έξω από τη λεκάνη . Οι εναποθέσεις καρκίνου είναι μεγαλύτερες από 2 cm και μπορεί να βρίσκονται στο εξωτερικό (την κάψουλα) του ήπατος ή του σπλήνα (T3c) . Μπορεί να έχει εξαπλωθεί ή να μην έχει εξαπλωθεί στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες (N0 ή N1), αλλά δεν έχει εξαπλωθεί στο εσωτερικό του ήπατος ή του σπλήνα ή σε απομακρυσμένες περιοχές (M0).

AJCC Στάδιο	Stage grouping	FIGO Στάδιο	Περιγραφή σταδίου
IVA	Any T Any N M1a	IVA	Τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στο υγρό γύρω από τους πνεύμονες (που ονομάζεται κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή) χωρίς άλλες περιοχές εξάπλωσης του καρκίνου όπως το ήπαρ, ο σπλήνας, το έντερο ή οι λεμφαδένες έξω από την κοιλιά (M1a).
IVB	Any T Any N M1b	IVB	Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στο εσωτερικό της σπλήνας ή του ήπατος, σε λεμφαδένες εκτός των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων και/ή σε άλλα όργανα ή ιστούς έξω από την περιτοναϊκή κοιλότητα όπως οι πνεύμονες και τα οστά (M1b) .

2.4 Θεραπεία / διαχείριση του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών

Η βασική ιδέα γύρω από την οποία δομείται η αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών προσανατολίζεται στην πλήρη μικροσκοπική και μακροσκοπική εξάλειψη της νόσου. Στην κατεύθυνση αυτή συνδυάζονται χειρουργικές και χημειο / ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις

2.4.1 Ο ρόλος της χειρουργικής

Ο συνδυασμός κυτταρομειωτικής χειρουργικής και συστηματικής χημειοθεραπείας με συνδυασμένο διπλό σχήμα πλατίνας με πακλιταξέλη (ταξάνες) παραμένει η θεραπεία εκλογής για τον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών. Η σειρά εφαρμογής των προαναφερόμενων θεραπευτικών επιλογών ποικίλει ανάλογα με την βιολογική ιστολογική ταυτότητα του όγκου το στάδιο την έκταση της νόσου και τις πιθανές συνοσηρότητες. Η χειρουργική θεραπεία είναι η αρχική θεραπεία του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών και περιγράφεται σαν απλή ή ριζική ανάλογα με την έκταση του χειρουργικού καθαρισμού. Χρησιμοποιείται για την ιστολογική επιβεβαίωση την σταδιοποίηση ή/και τέλος την αφαίρεση του όγκου (κυτταρομείωση).

Η ιστολογική επιβεβαίωση αναγνωρίζει τον τύπο του ωοθηκικού καρκίνου και βοηθά στον καθορισμό των περαιτέρω θεραπευτικών κινήσεων.

Η χρήση της χειρουργικής στην ακριβέστερη σταδιοποίηση της νόσου αναφέρεται κύρια σε πρώιμα στάδια της νόσου (στάδια 1A έως 1C) και σκοπεύει στην αναγνώριση πιθανής μεταστατικής νόσου που μπορεί να μην είναι εμφανής με άλλες διαγνωστικές μεθόδους. Η «κρυφή» αυτή μεταστατική νόσος αφορά κύρια την περιτοναϊκή κοιλότητα και το επίπλου που εμφανίζει σημεία μικροσκοπικής προσβολής σε κυτταρικό επίπεδο σε ποσοστό που κυμαίνεται από 11-33% και που μπορεί να φτάνει και το 11% σε διάφορα σημεία της περιτοναϊκής κοιλότητας [99]. Ομοίως μικροσκοπική προσβολή σε επίπεδο λεμφαδένων παρα-αορτικών ή πλάγιων πυελικών λεμφαδένων αναγνωρίστηκε σε 8-24% των ασθενών [100]. Για την κάλυψη των προαναφερόμενων πιθανοτήτων κατά την διενέργεια της χειρουργικής σταδιοποίησης εκτός από τους προβλεπόμενους κλασσικούς χειρουργικούς χειρισμούς που περιλαμβάνουν ολική κοιλιακή υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπγγο-ωοθηκεκτομή εκτελούνται επιπρόσθετες βιοπτικές λήψεις όπως συλλογή ασκίτη ή περιτοναϊκή πλύση για κυτταρολογική αξιολόγηση, βιοψία / εκτομή του επιπλόου κάτωθεν του μεσοκόλου, εκτίμηση της ορογονικής επιφάνειας του εντέρου και βιοψία όλων των περιτοναϊκών επιφανειών από τον υποδιαφραγματικό χώρο έως το έδαφος της πυέλου. Η αξιολόγηση πυελικών και παρααορτικών λεμφαδένων και η συστηματική πυελική και παρααορτική λεμφαδενική εκτομή είναι αμφιλεγόμενη και συνιστάται μόνο όταν πρόκειται να αλλάξει τη διαχείριση της νόσου σε πρώιμο στάδιο της ασθενούς. Από τις πληροφορίες της χειρουργικής σταδιοποίησης επηρεάζεται σημαντικά η θεραπευτική αντιμετώπιση σε περίπου 30% των ασθενών. Ανάλογο παράδειγμα διαφοροποίησης της στρατηγικής αντιμετώπισης με βάση τα σταδιοποιητικά χειρουργικά ευρήματα αποτελεί η δυνατότητα εκτέλεσης χειρουργικού καθαρισμού με διατήρηση της γονιμότητας για νέες γυναίκες στις περιπτώσεις που πληρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις (στάδιο I επιθηλιακού καρκίνου ωοθηκών, βλεννώδη και ενδομητριοειδή νεοπλάσματα βαθμού 1 και 2) καθώς επιτρέπουν χαμηλά ποσοστά υποτροπής (borderline

tumors, ποσοστό υποτροπής 4,9% - 5,1%) [101] και ικανοποιητική συνολική επιβίωση (επιβίωση 5 ετών 87,9% - 89%) [102, 103]

Η πλέον εκτεταμένη κυτταρομειωτική χειρουργική αναφέρεται σε πλέον προχωρημένα στάδια της νόσου (για ασθενείς με νόσο κλινικού σταδίου II, III ή IV) και αποσκοπεί στην θεραπευτική απομάκρυνση του όγκου από όλες τις μακροσκοπικά ορατές θέσεις εναπόθεσης του. Η έκταση και ο χρόνος της εφαρμογής της κυτταρομειωτικής χειρουργικής ποικίλει αλλά σκοπός της κυτταρομειωτικής χειρουργικής στον καρκίνο των ωοθηκών παραμένει η πλήρης εξάλειψη όλων των μακροσκοπικών εστιών νόσου και σωστά οι Matulonis και συν υπογραμμίζουν ότι η κύρια θεραπεία σε ασθενείς με διάγνωση καρκίνου των ωοθηκών είναι η χειρουργική [104].

Η εφαρμογή της εκτεταμένης κυτταρομειωτικής χειρουργικής στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών ταξινομείται συνήθως σύμφωνα με την υπολειπόμενη νόσο. **Πλήρης εκτομή/κυτταρομείωση** σημαίνει ότι δεν εγκαταλείπεται υπολειμματική νόσος, **βέλτιστη κυτταρομείωση** βιβλιογραφικά ορίζεται η επίτευξη υπολειπόμενης νόσου με μέγιστη διάμετρο ή πάχος έως και 1 εκ, ενώ **υποβέλτιστη** χαρακτηρίζεται η **κυτταρομείωση** όταν εγκαταλείπεται μεγαλύτερο μέγεθος υπολειπόμενη νόσος μέγιστη διάμετρο ή πάχος > 1 εκ .

Η πλήρης κυτταρομείωση / χειρουργική απομάκρυνση του όγκου (R0 εκτομή) ωφελεί ιδιαίτερα σε σχέση με οποιονδήποτε άλλο βαθμό κυτταρομείωσης καθώς αποφέρει στατιστικά σημαντικά βελτιωμένα αποτελέσματα σχετικά με την συνολική επιβίωση και την επιβίωση ελεύθερης νόσου των ασθενών [105]. Πιο συγκεκριμένα στη μεταανάλυση των du Bois και συν επί 3.126 ασθενών αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική βελτίωση στην διάμεση επιβίωση των ασθενών χωρίς ορατό υπολειπόμενο όγκο η οποία ήταν 99,1 μήνες έναντι 36,2 μηνών και 29,6 μηνών για όγκο 1–10 χιλ και >10 χιλ όπως και στην μέση επιβίωση ελεύθερη νόσου που ήταν 36,2 μήνες και 29,6 και 27,4 μήνες, αντίστοιχα ($P < 0,0001$). Η πλήρης κυτταρομείωση μείωσε την πιθανότητα θανάτου από την νόσο και την πιθανότητα υποτροπής της νόσου κατά 68% και 66% αντίστοιχα όταν για τον συνολικό πληθυσμό η 5ετής συνολική επιβίωση και η ελεύθερη νόσου επιβίωση ήταν 39% και 22,6% αντίστοιχα, η μέση επιβίωση ελεύθερη νόσου ήταν 18,2 μήνες (95% CI: 17,3–19,1) και η μέση συνολική επιβίωση ήταν 44,1 μήνες (95%, CI: 42,3–46,4) [106].

Σε πλέον πρόσφατη μεταανάλυση των Chase και συν έδειξαν ότι η διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου και η συνολική επιβίωση μειώθηκαν προοδευτικά με την αύξηση της υπολειπόμενης νόσου (κατηγορίες υπολειμματικής νόσου: 0 cm, > 0–1 cm και > 1 cm). Πιο συγκεκριμένα η διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου για τις 3 υποομάδες υπολειμματικής νόσου ήταν 25,6 μήνες, 17,2 μήνες και 12,2 μήνες αντίστοιχα (14,0 μήνες για οποιαδήποτε υπολειπόμενη νόσο $p < 0,05$). Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 49,9 μήνες, 31,6 μήνες και 23,6 μήνες αντίστοιχα (31,7 μήνες για οποιαδήποτε υπολειπόμενη νόσο $p < 0,05$). Σε

σύγκριση με την απουσία υπολειπόμενης νόσου, η πιθανότητα για εξέλιξη της νόσου αυξήθηκε συγχρόνως με την αύξηση της υπολειπόμενης νόσου κατά 1,75 και 2,14 φορές αντίστοιχα όπως και η πιθανότητα θανάτου από την νόσο κατά 1,75 και 2,32 φορές αντίστοιχα [107]. Σαν αποτέλεσμα το NCCN (National Comprehensive Cancer Network) στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του αναφέρεται ότι θα πρέπει να καταβάλλεται η μέγιστη χειρουργική προσπάθεια ώστε να επιτυγχάνεται η πλήρης μακροσκοπική κάθαρση του όγκου (R0 - πλήρης κυτταρομείωση) και η βιβλιογραφικά «βέλτιστη» κυτταρομείωση με στόχο υπολειπόμενη νόσο < 1εκ να επιχειρείται μόνον όταν η σε πλήρης κυτταρομείωση δεν είναι εφικτή [108].

Θέτοντας λοιπόν σαν στόχο της χειρουργικής επέμβασης την πλήρη κυτταρομείωση (R0) στον καρκίνο των ωοθηκών και την εφαρμογή πιο ριζικών επεμβάσεων επιστρατεύθηκε μία σειρά από πλέον εκτεταμένες διαδικασίες που περιλαμβάνουν

2.4.2. Η πλέον εκτεταμένη χειρουργική εκτομή – Η ριζική κυτταρομείωση

οι πλέον εκτεταμένες και ριζικές επεμβάσεις στοχεύουν στην πληρέστερη εκτομή του όγκου επιδιώκοντας την πλήρη κυτταρομείωση του μακροσκοπικής νόσου που όπως προαναφέρθηκε βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής. Στην προσπάθεια αυτή στις χειρουργικές εκτομές πλέον συχνά συμπεριλαμβάνονται χειρουργικές παρεμβάσεις στην άνω κοιλία με συνοδή διαφραγματική περιτονεκτομή, μερική γαστρεκτομή, μερική ηπατεκτομή και μερική παγκρεατεκτομή ή σπληνεκτομή, καθώς και πλέον εκτεταμένες επεμβάσεις στους λαγόνιους βόθρους και την ελάσσονα πύελο με πυελική περιτονεκτομή, μερική κυστεκτομή και/ή ουρητηριοκυστοστομία και δεξιά κολεκτομή ή ορθοσιγμοειδεκτομή και χαμηλή πρόσθια εκτομή του εντέρου. Η ριζικότητα των συγκεκριμένων επεμβάσεων έχει αυξηθεί ακόμη περισσότερο με την χρήση εξωπεριτοναϊκών προσεγγίσεων λόγω πρόσβασης σε οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες και αποφυγής της ενδοπεριτοναϊκής συμφυσιόλυσης που αυξάνει την νοσηρότητα διαταράσσοντας την ακεραιότητα των ανατομικών δομών και όριων που μπορεί να φέρουν περιτοναϊκές διηθήσεις [109-111].

2.4.3. Οι εκτομές τμημάτων του εντέρου

Οι εκτομές τμημάτων του εντέρου, ιδιαίτερα του παχέος, γίνονται όλο και πιο συχνά. Σύμφωνα με μελέτες, το 72% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών έχει ορατούς όγκους στο λεπτό και στο παχύ έντερο [112-114] και η εφαρμογή της μέγιστης χειρουργικής προσπάθειας προκάλεσε αύξηση στις εκτομές τού εντέρου κατά 34% στην δεκαετία 2000-2010 [115] με το παχύ έντερο να εμπλέκεται σε ποσοστό 18-20%, ενώ το λεπτό έντερο σε ποσοστό 6-27% [116]. Τεχνικά πρόκειται για απαιτητική χειρουργική επέμβαση με μεγαλύτερο μέσο εγχειρητικό χρόνο (379 ± 98 έως 443 ± 87), και υψηλότερη διάμεση βαθμολογία χειρουργικής πολυπλοκότητας ($6,4 \pm 4,8$ έως $8,3 \pm 6,1$) σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά

Aletti και συν (Πίνακας 11) καθώς η ενδοπεριτοναϊκή διασπορά του ωθηκικού καρκίνου προσβάλλει διάφορα περιτοναϊκά διαμερίσματα και απαιτεί την εκτομή πολλαπλών οργάνων [117].

Συνηθέστερα η εκτομή του εντέρου περιλαμβάνει το σιγμοειδές και το ορθοσιγμοειδές σε ποσοστό περίπου 70-85% ενώ ακολουθούν το τυφλό και η ΔΕ κολεκτομή σε ποσοστό 13%, η υφολική κολεκτομή και σε ποσοστό 14,5%- 30,1% είναι αναγκαία η εκτομή πολλαπλών τμημάτων του εντέρου (MBR) λόγω υψηλού καρκινικού φορτίου φορτίο όγκου (Πίνακας 12) αυξάνοντας και την ανάγκη δημιουργίας στομίας παράκαμψης μόνιμης ή προσωρινής [118, 119].

Πίνακας 11: βαθμολογία χειρουργικής πολυπλοκότητας κατά Aletti

<u>Σημεία</u>	<u>Βαθμολογία</u>
Επιπλεκτομή	1
Ολική υστερεκτομή και αμφωτερόπλευρη ωθηκεκτομή	1
Λεμφαδενεκτομή πυέλου	1
Παρααορτική λεμφαδενεκτομή	1
Απογύμνωση πυελικού περιτόναιου	1
Απογύμνωση κοιλιακού περιτόναιου	1
Ορθοσιγμοειδεκτομή/αναστόμωση	3
Εκτομή παχέος εντέρου	2
Απογύμνωση/εκτομή διαφράγματος	2
Σπληνεκτομή	2
Ηπατεκτομή	2
Εκτομή λεπτού εντέρου	1
<u>Ομάδες βαθμολογίας πολυπλοκότητας</u>	<u>Βαθμολογία</u>
1 (χαμηλό)	≤3
2 (ενδιάμεσο)	4-7
3 (υψηλό)	≥8

Πίνακας 12 συχνότητα εντερεκτομών κατά την κυτταρομείωση για καρκίνο ωοθηκών

	Obermair 2001	Chia 2003	Bristow RE 2003	Bidzinski 2007	Peiretti 2012	Philip 2016	Terzioğlu 2017	Sebastian 2018	Joo-Hyuk Son 2019	Kranawett et 2019	Casarin 2021	Lete 2021	Ye 2022	M.O
Ορθο- σιγμοειδεκτομή LAR μόνο		76%	78%		98%	65%	9%	75%	65%	73%	65%	62%	94%	70,6%
σιγμοειδεκτομή							23%	6%				6%		24%
ΔΕ κολεκτομή									14%	22%				13%
Εγκαρσιεκτομή							63%							
Ημικολεκτομή								6%				6%	8%	5,8%
Υφολική									11%					
Ολική κολεκτομή								2%	3%				2%	2%
Εκτομή λεπτού εντέρου						32%	18%	14%	13%	5%	16%	17%	3%	15%
Πολλαπλές εκτομές εντέρου								17%	15%		22%	12%	12%	15%
Δημιουργία στομίας		61%		36%	3%			34%	4%				3%	23,5%
R0					41%	66%		75%	77%	79%		76%	43%	66%
R1cm	73%	71%	87%	82%					23%	21%		93%	88%	80%
Υποτροπή								51%		65%		56%	85%	64,5%

Ενώ οι εκτομές του εντέρου κατά τη διάρκεια της χειρουργικής απομάκρυνσης του όγκου των ωοθηκών αυξάνουν σημαντικά το ποσοστό βέλτιστης / πλήρους κυτταρομείωσης σε ποσοστά σταθερά μεγαλύτερα του 80% (85,7±7,5%) **αυξάνουν συγχρόνως και την περιεγχειρητική θνητότητα (0,6-5%) καθώς και νοσηρότητα σε ποσοστό που ποικίλει από 24-60% (Πίνακας 13.)** [120-124] με την σοβαρή νοσηρότητα σταδίου III, IV κατά Dindo – Clavien να κυμαίνεται από 9,2% - 21% . Οι συνηθέστερες επιπλοκές (Πίνακας 13.) αφορούν την λοίμωξη του χειρουργικού πεδίου (εν τω βάθει ή επιπολής), τον μετεγχειρητικό ειλεό, την δημιουργία συριγγίου, την σήψη, με πλέον σημαντική την διαφυγή από την εντερική αναστόμωση σε ποσοστό 3-9% γενικότερα ή 0,8–4,2% ανά αναστόμωση [116,118,120,125]. Η προσθήκη της εντερεκτομής αυξάνει στατιστικά **σημαντικά κατά 2,83 φορές ($p < 0,01$) τον κίνδυνο για σοβαρές III, IV μετεγχειρητικές επιπλοκές** (παραμονή στη ΜΕΘ, ειλεός, χειρουργικός τραυματισμός και μετεγχειρητική λοίμωξη [119] με αποτέλεσμα οι ασθενείς να παραμένουν περισσότερο στην ΜΕΘ (1,4±0,6 – 1,8±0.6 ημέρες) και το νοσοκομείο (10,8±6 – 14±7,1 ημέρες), να έχουν αυξημένη πιθανότητα επανεισαγωγής εντός 30 ημερών (8,9% -17,1%), και μεγαλύτερες καθυστερήσεις στην έναρξη επικουρικής χημειοθεραπείας επιδεινώνοντας σημαντικά την συνολική νοσηρότητα (23,9ν54,3%) και το κόστος θεραπείας.

Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον αποτυπώνεται στην βιβλιογραφία για την μελέτη της αναστομωτικής διαφυγής καθώς λόγω της θνητότητας (7,3 έως 16%) [126], και της συνοδού νοσηρότητας (12% έως 19%)

που προκαλεί αποτελεί μια από τις πιο σοβαρές επιπλοκές που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση του εντέρου [127]. Η συχνότητα αυτής της επιπλοκής *είναι χαμηλότερη μεταξύ των εντερικών εκτομών λόγω προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών (2,9% - 6,9%, δ.ο. <3%)* σε σχέση με τις εκτομές για πρωτοπαθείς όγκους του παχέος εντέρου (2,8 - 23% δ.ο. 5%) γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην

Πίνακας 13. νοσηρότητα σε συσχέτισμό με την προσθήκη εντερεκτομής στον καρκίνο ωοθηκών								
	<i>Bristow, 2003</i>	<i>Chi 2010 MSKeterin</i>	<i>Peiretti, 2012</i>	<i>Sebastian 2018</i>	<i>Fournier 2018</i>	<i>Tozzi R 2019</i>	<i>Casarin 2021</i>	<i>Ye S 2022</i>
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ	49%	35%	60%		33%	54%		24%
ΣΟΒΑΡΗ (III, IV) ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ			21%			17%		9,2%
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ								
Υπεζωκοτική συλλογή Πνευμονία Αν. ανεπάρκεια			21%		7,2%	12%	21%	5%
ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ								
Διάρροια								
Ειλεός	10%	3%	7%	19%	2,9%	11%	9%	5,3%
Μετεγχειρητική αιμορραγία	4%		9%		2,9%			0,7%
ΣΥΡΙΓΓΙΟ / ΔΙΑΦΥΓΗ								
Συρίγγιο διάτρηση του εντέρου			2%		1,4%	1%		
Αναστομωτική διαφυγή	3,2%	6,8%	3%			3%	9%	4,2% 4%/α
ΝΕΦΡΟΓΕΝΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ								
Διαταραχή ηλεκτρολυτών								
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια / βλάβη	10%		5%		5,8%			
ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ								
Καρδιακό συμβάν Tako- tsubo								
Διαταραχές ΑΠ								
Θρομβοεμβολικό επεισόδιο	4%		12%		7,2%			0,4%
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ								
Φλεγμονή ± χειρουργικού πεδίου ενδοκοιλιακό απόστημα	14%	8%	16%	13%	2,9%	16%	27%	4,2%
Διάσπαση τραύματος					8,7%		14%	3,5%
Σήψη	4%				4,3%			
Θνητότητα περιεγχειρητική		5%	5%	4,3%			0,6%	

προεγχειρητική ακτινοβολία για καρκίνους του ορθού [121]. Οι Υε και συν περιγράφουν στην ανασκόπηση τους συνολικό ποσοστό αναστομωτικής διαφυγής μεταξύ 4,3% και 8% (ανάλογα με τα τμήματα του εντέρου που αφαιρούνται) [118] εύρημα που συμβαδίζει με άλλες αναφορές από τις ΗΠΑ (6,0%; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), την Ισπανία (6,6%; πολυκεντρική σε οκτώ νοσοκομεία), την Γαλλία (2,89%; Hopital Europeen Georges Pompidou) και την Αυστρία (6,9%; αντικαρκινικό Βιέννης) [128-130].

Με την αυξημένη όμως φροντίδα και ευαισθησία και παρά τις διακυμάνσεις του επιπολασμού που σχετίζεται με την έκταση των εντερικών εκτομών το ποσοστό διαφυγής/ανά αναστόμωση παραμένει σχετικά σταθερό στο 4,2% [118] γεγονός που επιτρέπει την χειρουργική διαχείριση της επικινδυνότητας μέσω της πρόληψης παραγόντων κινδύνου. Έτσι, σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την αποτυχία της εντερικής αναστόμωσης και πρέπει να αποφεύγονται ώστε η συχνότητά της να είναι μικρότερη από 2% αφορούν: την κακή τεχνική, την πολύ χαμηλή αναστόμωση, την δημιουργία αναστόμωσης υπό τάση, τα χαμηλά προεγχειρητικά επίπεδα λευκωματίνης, τη μετεγχειρητική χαμηλή αιμοσφαιρίνη, την υποθερμία [125]. Σημαντικός επιβαρυντικός επίσης παράγοντας είναι επίσης οι πολλαπλές εκτομές του εντέρου (MBR) που αυξάνουν τον κίνδυνο διαφυγής κατά 7 φορές, φτάνοντας σε ποσοστό 8,3% ανά ασθενή (Πίνακας 14)

Με πρόθεση τον περιορισμό της προκαλούμενης νοσηρότητας και θνητότητας μετά την αναστομωτική διαφυγή επιστρατεύθηκε η χρήση της προφυλακτικής εντερικής στομίας παράκαμψης (ειλεοστομία ή κολοστομία). Με την χρήση της δεν περιορίζεται η συχνότητα της διαφυγής αλλά η σοβαρότητα της προκαλούμενης νοσηρότητας καθώς συστηματική ανασκόπηση της Cochrane για τη χειρουργική του παχέος εντέρου έδειξε ότι η δημιουργία στομίας παράκαμψης περιορίζει κατά 67% την πιθανότητα κλινικά εμφανούς αναστομωτικής διαφυγής [131]. Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι η εκτροπή του εντέρου, ιδιαίτερα η ειλεοστομία, μπορεί να αποτελέσει από μόνη της αιτία αυξημένης νοσηρότητας σχετιζόμενη με εντερική απόφραξη, λοίμωξη, νέκρωση ή κήλη της στομίας, αφυδάτωση, απώλεια ηλεκτρολυτών, νεφρική ανεπάρκεια, σύνδρομο δυσαπορρόφησης ιχνοστοιχείων κ.ο.κ. αν και οι σοβαρές επιπλοκές συνήθως περιορίζονται σε λιγότερο από 5%. Επιπλέον η δημιουργία στομίας μπορεί να είναι δύσκολο να γίνει αποδεκτή από τον ασθενή, καθώς επηρεάζει σημαντικά της άνεσή του και την ποιότητα ζωής του. Πολλοί ασθενείς δεν είναι διατεθειμένοι να δεχτούν αυτούς τους κινδύνους. Είναι απαραίτητη λοιπόν η διεξοδική συμβουλευτική και ενημέρωση του ασθενούς που θα υποβληθεί πιθανά σε στομία παράκαμψης από ομάδα στομίας, που να καλύπτει τα αναμενόμενα οφέλη και την πιθανή νοσηρότητα που σχετίζεται με αυτές τις διαδικασίες. Τα πλεονεκτήματα της βέλτιστης κυτταρομείωσης πρέπει να εξισορροπηθούν με τους κινδύνους της εκτεταμένης χειρουργικής επέμβασης [131].

Πίνακας 14. παράγοντες που συμβάλλουν σε υψηλότερο κίνδυνο αναστομωτικής διάσπασης

	<i>Obermair A 2001</i>	<i>Bristow RE 2003</i>	<i>McDermott 2015</i>	<i>Sebastian 2018</i>	<i>Lago V 2019</i>	<i>Casarin 2021</i>
<i>ηλικία</i>				+	+	
<i>φύλο</i>				+		
<i>BMI</i>				+		
<i>Αλβουμίνη</i>	++		++	++	++	
<i>PCI score Λεπτού εντέρου</i>		++	++	++		++
<i>βαθμολογία προηγούμενης χειρουργικής επέμβασης (PSS) Παχέος</i>						
<i>Χρόνος χειρουργείου 4h σύνολο</i>	++		++			
<i>Απώλεια αίματος 700ml</i>		++	++	+++		
<i>Περιφερική θέση αναστόμωσης</i>	++	+++	++		++	
<i>>1 εκτομές και αναστομώσεις</i>	+++			++	+++	+++
<i>Χειροποίητη αναστόμωση</i>					+	

Διερευνώντας την αναγκαιότητα της δημιουργίας στομίας για τους προαναφερόμενους λόγους, διάφοροι ερευνητές υποβάθμισαν σημαντικά την συχνή εφαρμογή της. Περιγράφοντας χαμηλά, περίπου στο 2%, το συνολικό ποσοστό των επιπλοκών που σχετίζονται με την en-bloc εκτομή της μήτρας και των εξαρτημάτων με διηθημένο από όγκο ορθοσιγμοειδές χωρίς προστατευτική ειλεοστομία [132] κατέληξαν ότι τόσο η ειλεοστομία όσο και η κολοστομία (Hartmann) δεν πρέπει να γίνονται σε βάση ρουτίνας, αλλά μόνο σαν επεμβάσεις «διάσωσης» [133] ή σε συγκεκριμένες καταστάσεις υψηλού κινδύνου (high risk) όπως η κακή διατροφή, ο σημαντικός ασκίτης, η αναστόμωση υπό τάση ή οι πολλαπλές αναστομώσεις [127] που αντιστοιχεί σε ποσοστό περίπου 25% των επεμβάσεων. Συνεπώς, η δημιουργία στομίας δεν πρέπει να εφαρμόζεται τακτικά και με μεγάλη ευκολία καθώς δεν αποτελεί αποτελεσματική λύση για όλες τις περιπτώσεις.

Πάλι με στόχο την μείωση των αναστομωτικών διαφυγών και των επακόλουθων επιπλοκών **προτάθηκε η χρήση της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας** και η εφαρμογή της κυτταρομείωσης σε ενδιάμεσο χρόνο με στόχο τον περιορισμό της έκτασης της νόσου και την μείωση τόσο του ποσοστού εκτομής του εντέρου όσο και της ανάγκης για πολλαπλές σύγχρονες εκτομές του εντέρου. **Τα ποσοστά εκτομής του παχέος εντέρου μειώθηκαν σε σχέση** με την χρήση πρωτογενούς κυτταρομείωσης από 40-80% [116,118,119] (μέσος όρος στο 65%) σε 8 έως 49%. Σε ανάλογες μελέτες, ο συνολικός ρυθμός εκτομής του εντέρου μειώθηκε από 46,5% σε 36,5% ($p=0,040$), τόσο συνολικά (38% έναντι 49%, $p<0,0001$) όσο και επί μέρους

για εκτομή λεπτού εντέρου (24% έναντι 77% $p<0,0001$), παχέος εντέρου (24% έναντι 56% $p<0,0001$) και ορθοσιγμοειδούς (31% έναντι 90% $p<0,0001$), χωρίς ο περιορισμός αυτός των εκτομών να επιδεινώνει την συνολική επιβίωση ειδικά επί R0 εκτομών. **Ακόμη πιο σημαντική μείωση παρατηρήθηκε στην ανάγκη για πολλαπλές εντερικές εκτομές** (p -για τάση $<0,001$) [135]. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χρήση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας μπορεί να περιορίσει στατιστικά σημαντικά την ανάγκη χειρουργικών εντερεκτομών [119,120] ,

Με την προσθήκη της εκτομής του εντέρου στον προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών, **η βέλτιστη κυτταρομείωση, που ορίζεται ως υπολειπόμενη νόσος μικρότερη από 1,0 cm, επιτυγχάνεται** συνήθως σε ποσοστό 80-85%, ενώ η πλήρης κυτταρομείωση σε περίπου 60% των περιστατικών. Η πληρέστερη αυτή χειρουργική επέμβαση αναμένεται να έχει και ανάλογα αποτελέσματα στην πιθανότητα υποτροπής και στην επιβίωση των ασθενών. **Σχετικά με τις υποτροπές** παρουσιάστηκε μία φθίνουσα τάση σε ποσοστό περίπου 50%, κυρίως εξωπεριτοναϊκά καθώς μόνο 5-8% παρουσίασε ενδοπεριτοναϊκή υποτροπή [125]. Η πιθανότητα ενδοπεριτοναϊκής υποτροπής της νόσου μειώνεται στατιστικά σημαντικά εφόσον έχει επιτευχθεί πλήρης μακροσκοπική κυτταρομείωση σε επίπεδα που έχουν περιγραφεί στο 4,7% έναντι 60% από τους Hertel και συν [136] και 5,3% από τους Spirtos και συν [137].

Επίσης οι επιβιώσεις των ασθενών παρουσίασαν σημαντική βελτίωση. Ο διάμεσος συνολικός χρόνος επιβίωσης μεταξύ των ασθενών με πλήρη κυτταρομείωση ήταν 72 μήνες σε σύγκριση με 42 μήνες στους υπόλοιπους ασθενείς (NR για μηδενική υπολειμματική νόσο. 61,3 μήνες για υπόλειμμα 1–5 mm. 42,4 μήνες για 6–10 mm. 35,3 μήνες για 10–20 mm. και 42,6 μήνες για > 20 χλστ, $P = 0,002$) με την πενταετή συνολική επιβίωση στο 66%, [121]. Οι Aletti et al. παρατήρησαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό 5ετούς επιβίωσης στην ομάδα της ορθοσιγμοειδούς εκτομής σε σύγκριση με την ομάδα της περιτοναϊκής απογύμνωσης (89% έναντι 50%, αντίστοιχα, $p = 0,04$) [138].

Υπάρχουν όμως και αναφορές **που περιγράφουν μικρότερες επιβιώσεις** καθώς η προσθήκη της εκτομής του εντέρου σε μια προσπάθεια επέκτασης της ριζικότητας της χειρουργικής επέμβασης δεν βελτίωσε την επιβίωση ή και αντίθετα την μείωσε λόγω αύξησης της χειρουργικής νοσηρότητας, του αριθμού επιπλοκών ή του πλέον προχωρημένου σταδίου της νόσου στους συγκεκριμένους ασθενείς. Έτσι οι Casarin και συν περιέγραψαν ποσοστό 5ετούς επιβίωσης 29-48% [116], οι Philip και συν. διάμεση συνολική επιβίωση που δεν βελτιώθηκε από την προσθήκη εντερεκτομής (57 μήνες έναντι 50 μηνών, $p = 0,71$) [135], και οι McNamara και συν συνολική 3ετή **επιβίωση χειρότερη μεταξύ των ασθενών που χρειάστηκαν εκτομή του εντέρου** (43% εν. 63%) καθώς και πολλαπλασιασμό κατά 1,8 έως και 2,27 φορές της πιθανότητας θανάτου για την ίδια ομάδα ασθενών [118, 119,128, 139].

2.4.4. Ο εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός

Η ανάγκη προσθήκης συστηματικής λεμφαδενεκτομής στην μικρής ή μεγαλύτερης έκτασης κυτταρομειωτική χειρουργική για τον καρκίνο των ωοθηκών αποτελεί σημείο συζήτησης. Αρχικά ο **ιστολογικός τύπος του όγκου συμμετέχει σημαντικά** στην συγκεκριμένη απόφαση καθώς η λεμφαδενεκτομή συνιστάται σε ασθενείς με ορώδεις επιθηλιακούς όγκους του επιθηλίου, αλλά όχι σε ασθενείς με βλεννώδεις όγκους. Οι Schmeler και συν δεν αναγνώρισαν λεμφαδενικές μεταστάσεις μετά από συστηματική λεμφαδενεκτομή επί 107 ασθενών με βλεννώδες καρκίνωμα της ωοθήκης ανεξάρτητα από την έκταση της νόσου που στο 13% παρουσίαζαν και εξωωθητική επέκταση. Στην ίδια κατεύθυνση οι Mueller και συν δημοσίευσαν μελέτη σύμφωνα με την οποία ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός στο 43% ομάδας 222 ασθενών με βλεννώδες καρκίνωμα ωοθήκης αποκάλυψε προσβολή μόνο στο 5-7% των ασθενών, γεγονός που δεν επηρέασε και την συνολική επιβίωση, ενώ οι Gouy και συν μπόρεσαν να εντοπίσουν λεμφαδενικές μεταστάσεις μόνο στο 3,5% των ασθενών με βλεννώδες νεόπλασμα της ωοθήκης συμπεραίνοντας ότι δεν οφείλει να διενεργείται λεμφαδενεκτομή σε αυτούς τους ασθενείς [140-142].

Η συνήθης πυελική και παρααορτική λεμφαδενεκτομή δεν συνιστάται από την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO), αλλά οι διογκωμένοι λεμφαδένες θα πρέπει να αφαιρούνται. Η συστηματική χρήση της λεμφαδενεκτομής εγείρει αντιπαραθέσεις τόσο για τους παρααορτικούς όσο και για τους πλάγιους πυελικούς λεμφαδένες [143].

Σε περιπτώσεις πρώιμου σταδίου η πιθανότητα θετικών λεμφαδένων κυμαίνεται από 3-14% και η συστηματική χρήση λεμφαδενεκτομής ανιχνεύει συνήθως περισσότερους θετικούς λεμφαδένες σε σχέση με την τυχαία δειγματοληψία (22%, έναντι 9, $p = 0,007$) [144, 145] Πιθανά έχει θετική επίδραση στην συνολική επιβίωση χωρίς όμως να καθυστερεί την υποτροπή αφού δεν επιδρά στην επιβίωση ελεύθερη νόσου [146].

Για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών σταδίου IIIB–IV, σειρά μελετών αναφέρεται στα πλεονεκτήματα της συστηματικής λεμφαδενεκτομής σε σύγκριση με την αφαίρεση μόνο διογκωμένων λεμφαδένων στην ανίχνευση περισσότερων θετικών λεμφαδένων (24% έναντι 13%, $P = 0,02$) και στην επιβίωση ελεύθερη νόσου [146] χωρίς όμως βελτίωση της συνολικής επιβίωσης και εφόσον η αφαίρεση των λεμφαδένων ήταν μακροσκοπικά πλήρης (βέλτιστη). Συνυπήρχε σημαντική επιβάρυνση της νοσηρότητας λόγω παράτασης της επέμβασης και μεγαλύτερης απώλειας αίματος γεγονός που οδήγούσε σε μακρύτερη παραμονή στο νοσοκομείο [147].

Αντίθετα μετα-αναλύσεις αναδρομικών μελετών και μελετών παρατήρησης προβάλλουν βελτίωση της συνολικής επιβίωσης και όχι της επιβίωσης ελεύθερης νόσου από την συστηματική χρήση λεμφαδενεκτομής σε προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών [106,148].

Οι Hurter και συν το 2019 δημοσίευσαν την γνωστή τυχαιοποιημένη μελέτη LION, NCT00712218 εξετάζοντας την ωφέλεια σταθερής χρήσης λεμφαδενεκτομής επί ασθενών με προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών σταδίου ΙΙΒ-ΙV, διαπιστώνοντας ότι η πλήρης λεμφαδενική κάθαρση μακροσκοπικά ή / και μικροσκοπικά φυσιολογικών λεμφαδένων αύξησε σημαντικά τις μετεγχειρητικές επιπλοκές και την θνητότητα ενώ δεν βελτίωσε την συνολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση των ασθενών [149].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN [150], ο παρααορτικός και πλάγιος πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός συνιστάται για ασθενείς με νόσο που περιορίζεται στις προσβεβλημένες ωοθήκες ή εντός της πυέλου και για την περίπτωση της εξωπυελικής επέκτασης μόνο εάν αυτή αναγνωρίζεται με μέγεθος < 2 εκ (στάδιο ΙΙΒ). Για άτομα με πλέον εκτεταμένη εξωπυελική νόσο (οζίδια > 2 cm), η λεμφαδενική κάθαρση πρέπει να περιορίζεται μόνο σε μακροσκοπικά διογκωμένους ύποπτους και παθολογικούς λεμφαδένες καθώς συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός κλινικά αρνητικών λεμφαδένων στους συγκεκριμένους ασθενείς δεν θα διαφοροποιήσει την πρόγνωση [151, 152]

2.4.5. Η χρήση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας πριν από τη χειρουργική κυτταρομείωση με σκοπό την μείωση της έκτασης της νόσου και την αύξηση της πιθανότητας πλήρους χειρουργικής κυτταρομείωσης (R0 εκτομής). .

Αν και το 90% των γυναικών με πρώιμο στάδιο νόσου θεραπεύονται, οι περισσότεροι ασθενείς (60-70%) διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο που είναι απίθανο να υποβληθούν εξ αρχής σε πλήρη εκτομή και μπορεί να *ωφεληθούν από τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία πριν από τη χειρουργική κυτταρομείωση.*

Τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες εξέτασαν μέχρι σήμερα την αποτελεσματικότητα της χρήσης νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας πριν από τη χειρουργική κυτταρομείωση σε σύγκριση με την πρωτογενή κυτταρομείωση με την μετεγχειρητική προσθήκη επικουρικής χημειοθεραπείας. Οι τρεις εκτίμησαν την μη-κατωτερότητα και η τέταρτη την πιθανή ανωτερότητα της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας. Όπως αναδεικνύεται και στον πίνακα 16 [153-156]

η χρήση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας (NACT) *επέτρεψε την στατιστικά σημαντική αύξηση της πλήρους κυτταρομείωσης (R0) κατά 2,34 φορές* συχνότερα από τη πρωτογενή κυτταρομείωση [157] μέσα *από λιγότερο εκτεταμένες επεμβάσεις* και μείωση των πολλαπλών εντερικών εκτομών έως και κατά 37% [135] *με σημαντικό περιορισμό της περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας με κατά 70% χαμηλότερο κίνδυνο χειρουργικών επιπλοκών βαθμού 3 ή 4 (RR = 0,34) και μειωμένη χειρουργική θνησιμότητα εντός 28 ημερών (RR = 0,16), και με κατά 2 έως 4 φορές βελτιωμένη ποιότητα ζωής*

μετεγχειρητικά. χωρίς όμως να οδηγήσει τελικά και στις επιδιωκόμενες βελτιωμένες επιβιώσεις (λόγω αύξησης του R0 ποσοστού) που παρέμειναν συγκρίσιμες μεταξύ των δύο πρωτοκόλλων αντιμετώπισης.

Πίνακας 15.. αποτελεσματικότητα της χρήσης νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας						
Μελέτη	Σκέλη	Συνολική επιβίωση	Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου	R0	Νοσηρότητα / θνητότητα	Συμπέρασμα
EORTC 55971	PDS + chem	29 m	1 έτος	19%/41%	2,5%/17%	NACT δεν είναι κατώτερη από το PDS
Vergote και συν 2010	NACT +IDS	30 m NS	1 έτος NS	51%/81%	0,7%/6,4% NS	
CHORUS Kehoe και συν 2015	PDS + chem	22,6 m		17%/41%	6%/24%	NACT δεν είναι κατώτερη από το PDS
	NACT +IDS	24,1m NS		39%/73% (p<0.05)	1%/14% (p<0.05)	
EORTC 55971 and CHORUS μετανάλυση Vergote και συν 2018	PDS + chem	26,9 m IV: 21,2				NACT δεν είναι κατώτερη από το PDS
	NACT +IDS	27,6 m NS IV:24,3 (p<0.05)				
JCOG0602 Onda και συν 2020	PDS + chem	49m	14,1m	12%/38%		NACT κατώτερη από το PDS
	NACT +IDS	44.3m NS	16,4m NS	64%/82% (p<0.05)		
SCORPION Fagotti και συν 2020	PDS + chem	41m	15 m	47,6%	46%	
	NACT +IDS	43m NS	14m NS	67% (p<0.05)	9% (p<0.05)	

Μετα-ανάλυση βασισμένη στις προαναφερόμενες μελέτες [157] κατέδειξε ότι η χρήση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας παρά τα θετικά της αποτελέσματα στην αύξηση της πλήρους κυτταρομείωσης με μειωμένες επιπλοκές οδήγησε σε **παρόμοια τελικά συνολική επιβίωση ($HR = 0,96$) και μικρή διαφορά στον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου** μεταξύ των δύο παρεμβάσεων ($HR = 0,98$). Αυτό αφενός επέτρεψε στην χρήση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας και της ενδιάμεσης κυτταρομείωσης να μην θεωρηθούν κατώτερες από την κλασσική πρωτογενή κυτταρομείωση γεγονός δίνοντας ώθηση στην χρήση τους στο 53% των ασθενών σταδίου IIC και στο 58% των ασθενών σταδίου IV, ενώ αφ' ετέρου δημιούργησε **ένα πλαίσιο των αντικρουόμενων δεδομένων για την επίδραση της χρήσης της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας** (σε σύγκριση με τη πρωτογενή κυτταρομείωση) στην επιβίωση των ασθενών [158]. Στην ίδια κατεύθυνση σειρά μελετών επισημαίνει ότι η χρήση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας με ενδιάμεση κυτταρομείωση σε σύγκριση με την πρωτογενή κυτταρομείωση **όχι μόνο δε βελτίωσε αλλά αντίθετα περιόρισε κατά 1,49 φορές την συνολική επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών σταδίου FIGO IIC**, (Nagao και συν / GOTIC-019: 48,1 έναντι 68,2 μήνες, $p = 0,06$, Meyer και συν: 33 ν 43 μήνες, αναλογία κινδύνου 1,40) ενώ δεν επηρέασε καθόλου την συνολική επιβίωση ασθενών σταδίου IV (35 έναντι 37 μηνών, $p = 0,93$) και την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ασθενών σταδίου FIGO IIC (19,7 έναντι 19,4 μηνών, $p = 0,88$) και σταδίου FIGO IV (16,6 έναντι 14,7 μηνών, $p = 0,73$) [158,159].

Διάφορες ερμηνείες έχουν δοθεί για το **παράδοξο αυτό αποτέλεσμα** της μη βελτίωσης της τελικής επιβίωσης των ασθενών με την χρήση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας και ενδιάμεσης κυτταρομείωσης σε σύγκριση με την πρωτογενή κυτταρομείωση και χημειοθεραπεία. Αφενός μεταξύ των δύο πρωτοκόλλων δεν έχει επιτευχθεί στατιστικά σημαντική διαφορά στη βέλτιστη κυτταρομείωση ($RR = 1,48$) καθώς το ποσοστό υπολειπόμενης νόσου <1 cm ανευρίσκεται παρόμοιο ($RR = 0,81$). Επίσης έχει υποτεθεί ότι η πρωτοπαθής κυτταρομείωση βοηθάει θεωρητικά περισσότερο τη δράση της χημειοθεραπείας καθώς πριν την εφαρμογή της μπορεί να αφαιρέσει σημαντικό ποσοστό της νόσου που περιλαμβάνει τμήματα του όγκου με κακή χημειοθεραπευτική διάχυση και χημειοανθεκτικότητα, ενώ αντίθετα, η προεγχειρητική χημειοθεραπεία μπορεί να αυξήσει την επαγωγή ανθεκτικών στην πλατίνα κλώνων σε ποσοστό έως και 88% ειδικά επί υποτροπών της νόσου έναντι 55,3% επί πρωτοπαθούς κυτταρομείωσης ($p < 0,001$). Επιπρόσθετα θα πρέπει να συνυπολογιστεί το γεγονός ότι περίπου 11,7% των ασθενών με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία δεν θα καταφέρει τελικά να οδηγηθεί σε ενδιάμεση κυτταρομείωση λόγω προόδου της νόσου μειώνοντας τον τελικό αριθμό των υποψηφίων για χειρουργείο αν και αυτό δεν είναι κατ' ανάγκη κακό [159, 160].

Οι υπό εξέλιξη μελέτες TRUST και SUNNY ενδέχεται να δώσουν απάντηση για τον εντοπισμό ασθενών που θα μπορούσαν να αποκομίσουν το μεγαλύτερο όφελος από την χρήση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας και ενδιάμεσης κυτταρομείωσης σε σύγκριση με την πρωτογενή κυτταρομείωση και

χημειοθεραπεία, όπως επίσης και για τον ακριβέστερο εντοπισμό των ασθενών που ενδεχόμενα θα ωφεληθούν από την κυτταρομείωση με μικρή υπολειπόμενη νόσο εάν δεν είναι δυνατή η πλήρης εκτομή.

Το γεγονός ότι η χειρουργική της βέλτιστης κυτταρομείωσης με υπολειμματική νόσο μικρού όγκου < 1 εκ φαίνεται ότι ωφελεί μόνο ασθενείς που υποβάλλονται σε πρωτογενή κυτταρομείωση και χημειοθεραπεία και όχι ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική χημειοθεραπείας και ενδιάμεση κυτταρομείωση επιτείνει την ανάγκη ακριβέστερης διάκρισης των δύο ομάδων ασθενών και για τον σκοπό αυτό διάφορες απεικονιστικές επεμβατικές και μοριακές / βιοχημικές παράμετροι έχουν επιστρατευθεί.

Έτσι ο ιστολογικός τύπος μπορεί να επηρεάσει την επιλογή καθώς η ωφέλεια της πλήρους κυτταρομείωσης έναντι της «βέλτιστης» με υπολειμματικό όγκο < 1 εκ είναι επιβεβαιωμένη μόνο για τα ορώδη καρκινώματα αλλά όχι για τους βλεννώδεις όγκους των ωοθηκών.

Επίσης, *το μέγεθος του μεγαλύτερου μεταστατικού όγκου και το κλινικό στάδιο* της νόσου επηρεάζουν. Οι ασθενείς με νόσο σταδίου III με μεταστατικούς όγκους ≤ 45 χιλ. ωφελήθηκαν περισσότερο από την πρωτογενή κυτταρομείωση όσον αφορά την 5ετή επιβίωση, ενώ οι ασθενείς με νόσο σταδίου III με μεταστατικούς όγκους >45 χιλ. και οι ασθενείς με νόσο σταδίου IV ωφελήθηκαν περισσότερο από τη χρήση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ακολουθούμενης από το ενδιάμεση κυτταρομείωση [161].

Στην ίδια κατεύθυνση έχει επιστρατευθεί ως παράγοντας και η έκταση της διασποράς της νόσου και της εγχειρησιμότητας με την χρήση διαγνωστικής λαπαροσκόπησης σταδιοποίησης. Αρκετά τυποποιημένα συστήματα βαθμονόμησης όπως το Fagotti score, τα μοντέλα R3 και R4 και ο δείκτης περιτοναϊκού καρκίνου του Sugarbaker (Peritoneal Cancer Index PCI) έχουν αναπτυχθεί.

Η βαθμολογία Fagotti είναι ένας τυποποιημένος λαπαροσκοπικός προγνωστικός δείκτης που έχει σχεδιαστεί για να προβλέπει την πιθανότητα βέλτιστης κυτταρομείωσης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών. Η βαθμολογία λαμβάνει υπόψη την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, τη μετάσταση του ήπατος και τη συμμετοχή του διαφράγματος, του μεσεντερίου, του εντέρου ή του στομάχου. Οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδεικνύουν μειωμένη πιθανότητα βέλτιστης κυτταρομείωσης (Πίνακας 16) [156] με ευαισθησία που κυμαίνεται από 11-69% και ακρίβεια από 39-82%. Βαθμολογίες PIV ≥ 8 μειώνουν στο 0% την πιθανότητα βέλτιστου χειρουργικού αποτελέσματος με την μεγαλύτερη πιθανότητα για βέλτιστη κυτταρομείωση να είναι 83% και να αντιστοιχεί σε βαθμολογίες PIV 0 ή 2 [156]

Ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI) που περιεγράφηκε αρχικά από τον Sugarbaker είναι το άθροισμα της βαθμολογίας των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων σε 13 προκαθορισμένες περιοχές στις οποίες έχει διαιρεθεί η περιτοναϊκή κοιλότητα (Σχέδιο....). Η βαθμολογία της κάθε περιτοναϊκής μετάστασης προκύπτει το μέγεθος της καθώς βαθμολογείται με 0 επί μη ύπαρξης, με 1 για μέγεθος από μικρότερο από 5 χιλιοστά, με 2 για μέγεθος από 5 χιλιοστά έως 5 εκατοστά, και με 3 για μέγεθος μεγαλύτερο των 5

εκατοστών ή σε περίπτωση με μικρότερου μεγέθους εμφυτεύσεις που όμως συρρέουν. Ο αριθμός των εμφυτεύσεων δεν προσμετράται αλλά μόνο το μεγαλύτερο μέγεθος ανά περιοχή. Σαν αποτέλεσμα το συνολική βαθμολογία μπορεί να κυμαίνεται από 1 έως $3 \times 13 = 39$. Η προγνωστική σημασία του PCI για την πιθανότητα πλήρους κυτταρομείωσης είναι αναγνωρισμένη σε σειρά μελετών η προγνωστική σημασία του δείκτη διαφοροποιείται ανάλογα με την ιστολογία της νόσου και τον βαθμό κακοήθειας της. Γενικά τιμές του δείκτη $> 17-24$ υποβαθμίζουν σημαντικά την πιθανότητα πλήρους κυτταρομείωσης για τον καρκίνο των ωοθηκών και προάγουν την χρήση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας [162].

Πίνακας 16 Βαθμολόγηση περιτοναϊκής νόσου κατά Fagotti

Παράμετρος προγνωστικού δείκτη	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ακρίβεια (%)	Τιμή σημείου
<i>Μάζες ωοθηκών (μονόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες)</i>	60	29	29	60	39	0
<i>Omental cake</i>	57	81	63	77	73	2
<i>Περιτοναϊκή καρκίνωση</i>	69	79	67	81	75	2
<i>Διαφραγματική καρκίνωση</i>	69	84	65	80	80	2
<i>Συρρίκνωση Μεσεντερίου</i>	50	95	85	77	78	2
<i>Διήθηση του εντέρου</i>	70	89	78	84	82	2
<i>Διήθηση στομάχου</i>	11	100	100	82	82	2
<i>Ηπατικές μεταστάσεις</i>	35	94	75	76	76	2

PIV	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ακρίβεια (%)	Μη αναγκαία χειρουργική διερεύνηση (%)	Ακατάλληλα για χειρουργική διερεύνηση (%)
0	78	66	58	83	70	17	42
≥2	74	76	65	83	75	17	35
≥4	61	87	74	79	77	21	26
≥6	43	95	83	73	75	27	17
≥8	30	100	100	70	74	30	0
≥10	17	100	100	66	69	34	0

2.4.6. Η Χρήση Υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας με στόχο και την μικροσκοπική πλήρη εξάλειψη υπολείμματος του όγκου

Η υπέρθερμη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) είναι μια τεχνική στην οποία μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής κυτταρομείωσης, χημειοθεραπεία χορηγείται ενδοπεριτοναϊκά εντός διαλύματος που διατηρείται σταθερά σε θερμοκρασία $> 41.5^{\circ}\text{C}$ και με την χρήση αντλίας κατανέμεται σε όλη της έκταση της περιτοναϊκής κοιλότητας για χρονικό διάστημα περίπου 90 λεπτών.

Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπείας στον καρκίνο των ωοθηκών δεν αποτελεί νέα ιδέα και η αποτελεσματικότητα της μεθόδου ήταν γνωστή υπερκαλύπτοντας τις δυνατότητες της ενδοφλέβιας χημειοθεραπείας τόσο στην υποτροπή της νόσου όσο και στις επιβιώσεις. Η πιθανή υπερίσχυση της καταρρίφθηκε από την μελέτη GOG 252 και την συστηματική χορήγηση του bevasizumab [163]. Η ιδέα της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης υπέρθερμης χημειοθεραπείας βασίστηκε στην αναγνώριση συγκεκριμένων πλεονεκτημάτων [164]. Η αρχική παρατήρηση της μακρόχρονης περιορισμένης εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας νόσου, επέτρεψε να θεωρηθεί περιοχική νόσος και να εφαρμοσθεί περιοχική θεραπεία. Με την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση αυξάνεται η περιοχική συγκέντρωση του φαρμάκου καθώς και ο χρόνος επαφής με την νόσο αυξάνοντας την δραστικότητα του. Η παρουσία του φραγμού περιτοναίου αίματος περιορίζει την συστηματική απορρόφηση του φαρμάκου επιτρέποντας την χορήγηση σημαντικά μεγαλύτερων συγκεντρώσεων χωρίς συστηματική διασπορά και τοξικότητα.

Η λογική για την υπέρθερμη χορήγηση είναι ότι η θερμότητα δρα ευοδωτικά στην χημειοθεραπεία καθώς μπορεί να αυξήσει τη διείσδυση της χημειοθεραπείας στην περιτοναϊκή επιφάνεια και να ενισχύσει την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων στη χημειοθεραπεία αυξάνοντας την κυτταροτοξική δράση μέσω της αναστολής της επιδιόρθωσης του DNA, της μείωσης του ομόλογου ανασυνδυασμού και της ενεργοποίησης της συστηματικής ανοσολογικής απόκρισης με τις πρωτεΐνες θερμικού σοκ (heat shock proteins) στα καρκινικά κύτταρα, περιορίζοντας την ικανότητα των κυττάρων να επιδιορθώνουν τις θραύσματα διπλής αλυσίδας στο DNA.

Οι τρόποι χορήγησης της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής διεγχειρητικής χημειοθεραπείας (HIPEC) μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους μεταξύ των οποίων οι "ανοιχτές" και οι "κλειστές" είναι οι πλέον διαδεδομένες χωρίς ιδιαίτερη διαφορά στην αποτελεσματικότητα τους [165]. Ο χρόνος εφαρμογής της μεθόδου ποικίλει από 30 έως 90 λεπτά ανάλογα με το πρωτόκολλο, τον πρωτοπαθή όγκο και τον χημειοθεραπευτικό παράγοντα, ενώ απαιτείται ταχεία ανακύκλωση του διαλύματος ώστε να διατηρείται σταθερά σε όλη την περιτοναϊκή κοιλότητα θερμοκρασία από 41°C έως 43°C .

Η χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου είχε βρεθεί σε σειρά παλαιότερων μελετών ότι μειώνει την πιθανότητα ενδοπεριτοναϊκής υποτροπής της νόσου παρατείνοντας την επιβίωση ελεύθερη νόσου και την

συνολική επιβίωση των ασθενών σε σχέση με ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά και με την προσθήκη μόνο συστηματικής χημειοθεραπείας.

Πίνακας 17 αποτελέσματα σε συσχετισμό με την προσθήκη HIPEC στον καρκίνο ωοθηκών	Deraco 2011	Van Driel W.J. 2018	Cheol Lim M. 2021	Cascales Campos P. 2022	Mendivil A.A.	Ceresoli M.
Αριθμός ασθενών	26	245	184	71		
Χρόνος παρακολούθησης			69 μήνες	36 μήνες		
Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες	σισπλατίνη (40 mg/l)	σισπλατίνη 100 mg/m2	σισπλατίνη 75 mg/m2	Σισπλατίνη 75 mg/m2		
	δοξορουβικίνη (15 mg/l)					
Βραχίονες	1 CRS + HIPEC	2 CRS + HIPEC vs CRS	2 CRS + HIPEC vs CRS	2 CRS + HIPEC vs CRS		
Διάμεση συνολική επιβίωση	NA	45,7 έναντι	61,8 έναντι	52 έναντι	33,8 έναντι	43 έναντι
		33,9 μηνών (p=0,02)	48,2 μηνών (p=0,04)	45 μηνών (p=0,03)	33,6 μηνών	32,5 μηνών (p=0,04)
Διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου	30 μήνες	14,2 έναντι	17,4 έναντι	18 έναντι	25,1 έναντι	13,9 έναντι
		10,7 μήνες	15,4 μήνες	12 μήνες	20 μηνών	13,2 μηνών
Ζετής συνολική επιβίωση	NA	62% έναντι	79% έναντι	66% έναντι		
		48%	69%	43%		
Ζετής επιβίωση ελεύθερη νόσου	NA	17% έναντι	38,8% έναντι	36% έναντι		
		8%	28,8%	28%		
5ετής συνολική επιβίωση	60,7%					
5ετής ελεύθερη νόσου επιβίωση	15,2%			31% έναντι 23%		
υποτροπή		81% έναντι 89%	77,2 έναντι 80,4%	69%		
Θάνατοι από τη νόσο		50%		47,9%		
Περιεγχειρητική θνητότητα	3%					
Βαθμός III και IV επιπλοκές	15%	27		28,6		25
		έναντι 25% P=0,76		έναντι 27% P=0.94		Έναντι 17,9% p=0,52

Πρόσφατα σειρά τριών τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών και πρόσφατης μετα-ανάλυσης ήρθε να επιβεβαιώσει τα θετικά αποτελέσματα του συνδυασμού πλήρους κυτταρομείωσης (CRS) και υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής διεγχειρητικής χημειοθεραπείας (HIPEC) (Πίνακας 17).

Διαχρονικά ο προβληματισμός για την ευρύτερη χρήση της HIPEC σε συνδυασμό με κυτταρομειωτική χειρουργική υπήρξε η αυξημένη περιεγχειρητική θνητότητα και νοσηρότητα. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 18 η διεγχειρητική και μετεγχειρητική θνησιμότητα (<30 ημέρες από τη χειρουργική επέμβαση) κυμαινόταν από 0,9% έως 12%, και η αντίστοιχη νοσηρότητα από 30,5%-93,5%.

Νοσηρότητα και θνητότητα σε συνδυασμό με την διενέργεια HIPEC Πίνακας 18						
	Περιεγχειρητική θνητότητα (%)	Συνολική νοσηρότητα (%)	Σοβαρή νοσηρότητα (Grade III, IV) (%)	Συνολική αφαίρεση εντέρου (%)	Δημιουργία στομίας (%)	RO/ Πλήρης εκτομή (%)
Glehen, 2003	3.2	30.5	—			
Shen , 2004	12	—	30			
Verwaal, 2004	7.8	65	43.1			
Kusamura , 2006	0.9	—	30.5			
Smeenk, 2006	11	54	—			
Sugarbaker , 2006	2.0	74.2	56.5			
Levine, 2007	4.3	43.1	—	—	—	—
Gusani , 2008	1.6	56.5	54			
López-Basave, 2011	0	37				
Deraco 2011			15			
Ceresoli M. 2018			25 vs 17,8			
Van Driel W.J. 2018		95	27,5 vs 25	25,4 vs 23,7	72 vs 43 P = .04	
Cheol Lim M. 2021		93,5		73,9 vs 79,4	6,7 vs 7,6	87 Vs 81,5
Cascales Campos P. 2022		52	28,6 vs 27,8			
Παρούσα μελέτη		59,1%	26,8%	100		

Με την πρόοδο της περιεγχειρητικής διαχείρισης των ασθενών και την αύξηση της εμπειρίας με την χρήση της HIPEC υπάρχει σαφής βελτίωση στις αρνητικές εξελίξεις των ασθενών. Έτσι η θνητότητα 30 ημερών

τα τελευταία χρόνια αναφέρεται σε επίπεδα που κυμαίνονται μεταξύ 0,9% και 3% με ποσοστά νοσηρότητας βαθμού ≥ 3 από 9,6% έως 20%. στους πίνακες 19 και 20 αποτυπώνεται αναλυτικότερα η νοσηρότητα της εφαρμογής της μεθόδου τόσο συνολικά όσο και για επιπλοκές σταδίου III και IV κατά Clavien Dindo.

Πίνακας 19. επιπλοκές σχετιζόμενες με την χορήγηση HIPEC	Cheol Lim M.		Van Driel W.J.		Cascales Campos P.	
	Control	HIPEC	Control	HIPEC	Control	HIPEC
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ						
Υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονία αναπνευστική ανεπάρκεια	68,5	75	18	18	2,8	0
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΧΜΘ						
Λευκοπενία	67.4	72.8				
Αύξηση INR	65.2	81.5				
Θρομβοπενία	28.3	35.9				
Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	85.9	84.8	27	31		
Αναιμία			6	4	11,1	14,3
Εμπύρετη ουδετεροπενία	10.9	9.8				
ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ						
Διάρροια	41.3	46.7	9	14		
Ειλεός	28.3	28.3	3	8	25	11.4
Μετεγχειρητική αιμορραγία	4.4	7,6	3	2		5.8
ΣΥΡΙΓΓΙΟ / ΔΙΑΦΥΓΗ						
Συρίγγιο διάτρηση του εντέρου	1,1	6,6	2	0		
Αναστομωτική διαφυγή	0	2.2	2	3		
ΝΕΦΡΟΓΕΝΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ						
Ηλεκτρολυτικές διαταραχές	92	92	5	6		
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια / βλάβη	47.8	68.5	6,5	20.7	5,6	2,9
ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ						
Καρδιακό συμβάν Tako-tsubo	51,1	54,6	5	7		
Διαταραχές ΑΠ	49,1	32,5				
Θρομβοεμβολικό επεισόδιο	5.4	8.7	2	6		
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ						
Φλεγμονή ± χειρουργικού πεδίου, απόστημα ενδοκοιλιακό	46.7	51.1	19	30	13,9	8,6
Διάσπαση τραύματος	27.2	23.9				
Σήψη	2	3,3	2	2		

Πίνακας 20. Επιλοκές III, IV, σχετιζόμενες με την χορήγηση HIPEC	Cheol Lim M.		Van Driel W.J.		Cascales Campos P.	
	Control	HIPEC	Control	HIPEC	Control	HIPEC
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ						
Υπεζωκοτική συλλογή Πνευμονία Αν. ανεπάρκεια ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΧΜΘ	5.4	8.7	2%	7	0	0
Λευκοπενία	23.9	26.1				
Αύξηση INR	2.2	1.1				
Θρομβοπενία	8.7	8.7				
Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	0	0	1	1		
Αναιμία			5	1	8,3	11,4
Εμπύρετη ουδετεροπενία	10.9	9.8				
ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ						
Διάρροια	18.5	21.7	0	0		
Ειλεός	8.7	9.8	2	4	11,1	5,7
Μετεγχειρητική αιμορραγία	1.1	0	1	1	5,8	
ΣΥΡΙΓΓΙΟ / ΔΙΑΦΥΓΗ						
Συρίγγιο διάτρηση του εντέρου	0	5.4	2	0		
Αναστομωτική διαφυγή	0	1.1	2	3		
ΝΕΦΡΟΓΕΝΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ						
Διαταραχή ηλεκτρολυτών	44.6	80.4	1	3	0	0
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια / βλάβη	3,3	2,2	2.2	2.2	0	0
ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ						
Καρδιακό συμβάν Tako-tsubo	1	4,4	2	2	2,9	2,9
Διαταραχές ΑΠ	10.9	15.2				
Θρομβοεμβολικό επεισόδιο	2	3.3	1	1		
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ						
Φλεγμονή ± χειρουργικού πεδίου	9,8	12	1	1		
Διάσπαση τραύματος	0	1.1	2	3		
Σήψη	27	29.3	2	6	5,7	2,9

Παράλληλα υπήρξε και αλλαγή της ποιότητας των επιπλοκών και της νοσηρότητας. Ενώ παλαιότερα οι πιο συχνές επιπλοκές αφορούσαν αναστομωτικές διαρροές και διατρήσεις του εντέρου, πλέον κυριαρχούν οι αιματολογικές τοξικότητες και οι λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου. Η αναφερόμενη βελτίωση σαφώς

συνδέεται με την διενέργεια της μεθόδου πλέον από κέντρα που έχουν αποκτήσει εμπειρία με αποτέλεσμα την καλύτερη επιλογή ασθενών και την ασφαλέστερη εφαρμογή της μεθόδου. Σαν αποτέλεσμα η HIPEC θεωρείται πλέον ασφαλής θεραπευτική μέθοδος, στην χρήση της στην αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών καθώς επιφέρει θνητότητα και σοβαρή νοσηρότητα σταδίου > III ανάλογη σε σύγκριση με την κυτταρομείωση χωρίς HIPEC και οι *κατευθυντήριες γραμμές του NCCN προτείνουν να ληφθεί υπόψη η HIPEC κατά τη στιγμή της ενδιάμεσης κυτταρομείωσης σε όλους τους ασθενείς με νόσο σταδίου III* [173]. Στην ίδια κατεύθυνση οι Foster και συν ανακοίνωσαν σε συγκριτική ανάλυση τους ότι η χρήση CRS/HIPEC πρέπει να θεωρείται πλήρως ασφαλής με βάση τα προτεινόμενα κριτήρια ασφαλείας το Αμερικανικό Κολλέγιο Χειρουργών (NSQIP). *Η νοσηρότητα και προκαλούμενη θνητότητα κυμαίνεται σε επίπεδα ανάλογα αν όχι μικρότερα από αυτά που αναλογούν σε αντίστοιχες ογκολογικές επεμβάσεις παρόμοιου κινδύνου όπως η οισοφαγεκτομή, η παγκρεατεκτομή και η ηπατεκτομή.* Η αυστηρή επιλογή ασθενών και η τήρηση της καμπύλης εκμάθησης αποτελούν τα βασικά μέσα για την επίτευξη των παρατηρούμενων αποτελεσμάτων, ενώ η χρήση της δεν θα πρέπει να παρακωλύεται στις προβλεπόμενες ενδείξεις. Η υψηλή νοσηρότητα των πρώτων εφαρμογών έχει βελτιωθεί και αποσαφηνισθεί ότι εξαρτάται κύρια από την κυτταρομειωτική διαδικασία και όχι από την προσθήκη της χημειοθεραπείας [174, 175].

.....**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι ο πιο θανατηφόρος και ο δεύτερος πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος μεταξύ όλων των γυναικολογικών κακοηθειών [76]. Οι περισσότεροι καρκίνοι των ωοθηκών είναι επιθηλιακά νεοπλάσματα και τείνουν να εξαπλώνονται κατά μήκος της περιτοναϊκής επιφάνειας. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών συχνά διαγιγνώσκονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου με μέσο ποσοστό 5ετούς επιβίωσης περίπου 30% [176].

Η κυτταρομειωτική χειρουργική που ακολουθείται από χημειοθεραπεία βασισμένη στην χορήγηση καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης είναι η πιο βασική θεραπευτική προσέγγιση με την έκταση και ριζικότητα της να θεωρείται ο πλέον σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης των ασθενών στον προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών. Η εφαρμογή πλέον ριζικών επεμβάσεων με στόχο την πλήρη μακροσκοπική κυτταρομείωση του όγκου, οδήγησε σε μείωση των υποτροπών και πρόοδο των επιβιώσεων, αυξάνοντας όμως παράλληλα και τα ποσοστά μετεγχειρητικής νοσηρότητας και επιπλοκών. Η εκτομή τμημάτων του εντέρου περιλαμβάνεται συνήθως ως μέρος της χειρουργικής απομάκρυνσης για την παροχή βέλτιστης μείωσης του όγκου και εκτός από την επιδιωκόμενη βελτίωση της επιβίωσης είναι επίσης υπεύθυνη για την αύξηση της χειρουργικής πολυπλοκότητας και της περιεγχειρητικής νοσηρότητας. Εκτός από το ότι αποτελεί μέρος της χειρουργικής απομάκρυνσης του όγκου, η εκτομή του εντέρου απαιτείται συχνά για κοιλιακές και πυελικές υποτροπές και στην ανακούφιση της εντερικής απόφραξης [177].

Μία από τις αναφερόμενες επιπλοκές της εκτομής τμημάτων του εντέρου και ιδιαίτερα του ορθοσιγμοειδούς αποτελεί και το μετά χαμηλή πρόσθια εκτομή σύνδρομο (ΣΧΠΕ / LARS) το οποίο μπορεί να εκδηλωθεί και σε περιπτώσεις χαμηλής πρόσθιας εκτομής του ορθού για καρκίνο ωοθηκών σαν αποτέλεσμα ριζικής κυτταρομείωσης και έχει διερευνηθεί σε μικρή μόνο σειρά μελετών μέχρι σήμερα. Στις συγκεκριμένες ερευνητικές εργασίες, η παρουσία συνδρόμου LARS μετά από εκτομή του ορθοσιγμοειδούς σαν μέρος ριζικής κυτταρομείωσης για καρκίνο των ωοθηκών δεν έχει μελετηθεί με την σύγχρονη εφαρμογή υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής διεγχειρητικής χημειοθεραπείας (HIPEC) η οποία σε σειρά πρόσφατων τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών έχει αποδειχθεί ότι προάγει σημαντικά τα θετικά αποτελέσματα της ριζικής κυτταρομείωσης και τείνει υπό προϋποθέσεις να καθιερωθεί στην θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών [178] από την θετική επίδραση της μεθόδου στην επιβίωση των συγκεκριμένων ασθενών.

Με το σκεπτικό ότι η χορήγηση περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας ενδέχεται να επηρεάζει την ανάπτυξη μετεγχειρητικού συνδρόμου LARS, και δεδομένων των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων διαφόρων μελετών επί του συγκεκριμένου θέματος, με την παρούσα μελέτη επιχειρήσαμε να αναγνωρίσουμε την

επίπτωση συνδρόμου LARS επί 43 γυναικών με αδενοκαρκίνωμα ωοθηκών που υποβλήθηκαν σε χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας και ενδιάμεση κυτταρομείωση όπου συνυπήρχε και ορθοσιγμοειδεκτομή (τουλάχιστον από πλευράς εντερικής εκτομής) και χορήγηση διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής υπέρθερμης χημειοθεραπείας [179, 180].

4. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην αναδρομική αυτή μελέτη, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών σταδίου FIGO IIC (federation Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) που υποβλήθηκαν σε ριζική επέμβαση κυτταρομείωσης η οποία περιλάμβανε και εκτομή του εντέρου με στόχο την πλήρη μακροσκοπική εξάλειψη της νόσου, καθώς και χορήγηση με σκοπό την πλήρη μικροσκοπική εξάλειψη της νόσου. Η μελέτη αφορούσε ασθενείς που χειρουργήθηκαν την περίοδο 2015-2019 στο Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών. Το ειδικό ογκολογικό συμβούλιο και το Επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου ενέκρινε αυτήν την αναδρομική μελέτη.

Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών περιλάμβαναν ηλικία μεταξύ 18 και 70 ετών, νόσο χωρίς εξωπεριτοναϊκή ή σπλαγχνική μετάσταση σταδίου IIC κατά FIGO, και γενική κατάσταση σταδίου από 0 έως 2 σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (σε κλίμακα από 0 έως 5, με υψηλότερους αριθμούς που υποδηλώνουν μείωση της απόδοσης). Επίσης εξαιρέθηκαν ασθενείς με ολική κολεκτομή και προηγηθείσα ακτινοθεραπεία

Όλοι οι ασθενείς παρείχαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση πριν από την εγγραφή τους και υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κυτταρομείωσης ενδιάμεσου σταδίου (Internal Debulking Surgery IDS), μετά από την χορήγηση τριών κύκλων προεγχειρητική νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας με καρβοπλατίνη (περιοχή κάτω από την καμπύλη 5 έως 6 mg /m²) και πακλιταξέλη (175 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος) με στόχο την μείωση της προεγχειρητικής έκτασης της νόσου η οποία είχε κατηγοριοποιηθεί ως μη δυνάμενη να εξαιρεθεί πλήρως εξαρχής [166]. Μετά την ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας οι ασθενείς ελέγχθηκαν τόσο βιοχημικά (αλλαγή του επιπέδου CA-125 όπως προσδιορίστηκε με βάση τα κριτήρια GCIG) όσο και απεικονιστικά [181].

Προς χειρουργείο επελέγησαν μόνο τα περιστατικά που παρουσίαζαν ικανοποιητική ανταπόκριση και πλατινο-ευαισθησία στην νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και συμπεριλήφθηκαν και στην περαιτέρω στατιστική ανάλυσή.

Σε όλα τα περιστατικά, εφαρμόστηκε η μέγιστη χειρουργική προσπάθεια, συμπεριλαμβανομένων των επεμβάσεων του εντέρου και της άνω κοιλίας, για να επιτευχθεί η πλήρης κυτταρομείωση του όγκου (R0), ενώ όλες οι επεμβάσεις εκτελέστηκαν από γενικούς χειρουργούς με πιστοποιημένη γνώση στην χειρουργική του παχέος εντέρου και στην χειρουργική αντιμετώπισης της περιτοναϊκής καρκινώματος και της χρήσης υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC).

Συνοπτικά η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε μέσω μέσης υπέρ-υπομφάλιας λαπαροτομίας και κατά τα αρχικά στάδια της επέμβασης ελήφθη ιδιαίτερη μέριμνα ώστε το περιτόναιο να διατηρείται ανέπαφο και να αποκολληθεί σταδιακά από την οπίσθια επιφάνεια του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος από το ανώτερο σημείο της μέσης τομής κοντά στο επιγαστρικό λίπος και τον στρογγυλό σύνδεσμο. Σημαντικές εναποθέσεις όγκων μπορούν να φιλοξενηθούν σε αυτές τις περιοχές και θα πρέπει να αφαιρούνται, ειδικά σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε χειρουργική επέμβαση. Αυτή η εξωπεριτοναϊκή παρασκευή επεκτείνεται κεφαλικά στην άνω κοιλία μέχρι την αποκόλληση του υποδιαφραγματικού περιτοναίου αμφοτερόπλευρα. Η διατήρηση της ακεραιότητας του περιτοναίου συνεχίζεται και κατά την αποκόλλησή του αμφοτερόπλευρα από την αριστερή και δεξιά πλευρά της περιτοναϊκής κοιλότητας ενώ εκτείνεται ραχιαία στο επίπεδο των παρακολικών περιοχών, όπου με την προς τα έσω έλξη του ανιόντος και κατιόντος κόλου δημιουργείται είσοδος στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο αφήνοντας πίσω την περιτονία του Toldt. Στο συγκεκριμένο σημείο, η αναγνώριση των οπισθοπεριτοναϊκών ανατομικών δομών όπως τα γοναδικά αγγεία, οι ουρητήρες και οι στρογγυλοί σύνδεσμοι γίνεται εφικτή και ασφαλής, διευκολύνοντας τους επόμενους ελιγμούς και προετοιμάζοντας την είσοδο στην περιοχή της πυέλου. Ακολουθούσε αποκόλληση της ουροδόχου κύστης από τον κόλπο και πλήρης πυελική περιτονεκτομή με διατομή και en-bloc εκτομή του ορθού αι του κόλπου / έσω γεννητικών οργάνων σε επίπεδο κάτωθεν της ανάκαμψης του περιτοναίου με το πυελικό περιτόναιο ακόμα άθικτο ολοκληρώνοντας την πυελική περιτονεκτομή en bloc με τα έσω γεννητικά όργανα και το ορθοσιγμοειδές με την τεχνική δημιουργίας του περιτοναϊκού σάκου / cocoon όπως αυτό έχει περιγραφεί σε προηγούμενη εργασίας μας [182]. Ακολουθούσε ο έλεγχος ολόκληρης της περιτοναϊκής κοιλότητας επέτρεπε τον υπολογισμό του Δείκτη Περιτοναϊκής Καρκινώματος (PCI Score) και στη συνέχεια ακολουθούσε η απαραίτητη εκτεταμένη περιτονεκτομή. Για να πραγματοποιήσουμε εκτομή του εντέρου, χρησιμοποιούμε συρραπτικό γραμμικής κοπής για τομή και κυκλικό αναστομωτήρα 29 - 31 mm για μηχανική αναστόμωση είτε τελικο-τελικά είτε τελικο-πλάγια ορθο-κολικά, ενώ μετά την πραγματοποίηση της αναστόμωσης, η στεγανότητα της αναστόμωσης ελεγχόταν με πνευματικό τεστ εμφύσησης αέρα. Το ύψος της αναστόμωσης ελέγχεται και καταγραφόταν διεγχειρητικά με την βοήθεια του κυκλικού αναστομωτήρα και με δακτυλική εξέταση.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική μηχανική προετοιμασία του εντέρου και υποκλυσμούς. Πριν το χειρουργείο τοποθετήθηκε επισκληρίδιος καθετήρας, για τον έλεγχο του πόνου, και μια κεντρική φλεβική γραμμή πρόσβασης ενώ περιεγχειρητικά υπήρξε προφύλαξη από θρομβοεμβολή και αντιβιοτική προφύλαξη με κεφοξιτίνη και μετρονιδαζόλη.

Οι εκτομές του εντέρου κατηγοριοποιήθηκαν σε περιορισμένες (εκτομή ενός τμήματος) και εκτεταμένες ($\geq$ τμημάτων εντέρου). Η εκτομή ενός τμήματος περιλάμβανε χαμηλή πρόσθια εκτομή (LAR), σιγμοειδεκτομή, δεξιά κολεκτομή, ειλεοτυφλική εκτομή ή τέλος τμηματική εκτομή άλλου τμήματος του παχέος ή του λεπτού εντέρου. Οι εκτεταμένες εντερικές εκτομές περιελάμβαναν συνήθως χαμηλή πρόσθια εκτομή (LAR) σε συνδυασμό με ειλεοτυφλική εκτομή, με δεξιά κολεκτομή, με εγκαρσιεκτομή, με εκτομή λεπτού εντέρου, ή με άλλη τμηματική εκτομή του παχέος εντέρου. Δημιουργία ειλεοστομίας παράκαμψης αποφασίστηκε και εκτελέστηκε όχι συστηματικά σε όλους τους ασθενείς αλλά όπου συνυπήρχαν παράγοντες κινδύνου για αναστομωτική διαφυγή όπως όπως η κακή ποιότητα των ιστών, η κακή αιμάτωση των εντερικών κολοβωμάτων, η αναστόμωση υπό τάση, η χαμηλή αναστόμωση σε ύψος ≤ 6 εκ από την πρωκτική ανάκαμψη και την οδοντωτή γραμμή.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν διεγχειρητικά σε υπέρθερμη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) με χρήση κλειστής μεθόδου [183] και με την χορήγηση σισπλατίνης (100 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος) και πακλιταξέλης (175 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος) για 90 λεπτά [184]. Η εφαρμογή της υπέρθερμης διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC) με χρήση κλειστής μεθόδου [183] αφορά την ενδοπεριτοναϊκή κυκλοφορία του χημειοθεραπευτικού μετά την τοποθέτηση στα τέσσερα κοιλιακά τεταρτημόρια δύο σωλήνων εισροής και δύο σωλήνων εκροής συνδεδεμένων με αισθητήρα θερμοκρασίας την σύγκλειση της περιτοναϊκής κοιλότητας. Οι σωλήνες εισροής τοποθετούνται πάνω από τον δεξιό λοβό του ήπατος και στο αριστερό άνω τεταρτημόριο της κοιλιάς. Οι σωλήνες εκροής τοποθετούνται πίσω από το λεπτό έντερο στο πίσω μέρος της κοιλιάς και βγαίνουν από την περιοχή του ΔΕ και ΑΡ λαγόνιου βόθρου αντίστοιχα. Οι αναστομώσεις και η στομία αν απαιτείται γίνονται πριν από το κλείσιμο του κοιλιακού τοιχώματος. Η κυκλοφορία του χημειοθεραπευτικού υπό σταθερές συνθήκες πίεσης και θερμοκρασίας στην κλειστή περιτοναϊκή κοιλότητα επιτυγχάνει αυξημένες συγκεντρώσεις και υψηλότερες / σταθερότερες θερμοκρασίες αλλά παράλληλα απαιτεί μεγαλύτερο όγκο διαλύματος και υψηλότερη κοιλιακή πίεση κυκλοφορίας που μπορεί να προάγει τη διείσδυση του φαρμάκου στον ιστό.

Όλοι οι ασθενείς βάσει πρωτοκόλλου άμεσα μετεγχειρητικά και για διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών οδηγήθηκαν στην ΜΕΘ.

Η σταδιοποίηση της υπολειμματικής νόσου δεν έγινε ως επί περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης ανεξαρτήτως προέλευσης, αλλά με βάση τους ακόλουθους ορισμούς δεδομένης της σημαντικότητας της κυτταρομείωσης κάτωθεν του 1 εκ για τον καρκίνο των ωοθηκών: βαθμολογία R0 αντιστοιχούσε στις περιπτώσεις που δεν παρέμεινε ορατή περιτοναϊκή νόσος μετά την κυτταρομειωτική επέμβαση; βαθμολογία R-1a αντιστοιχούσε σε περιπτώσεις με υπολειμματική νόσο μεγέθους μικρότερου από 2,5 χιλ., βαθμολογία R-1b αντιστοιχούσε στις περιπτώσεις με υπολειμματική νόσο μεγέθους από 2,5 έως 10 χιλ. σε διάμετρο και τέλος βαθμολογία R2 δήλωνε ατελή χειρουργική κυτταρομείωση με υπολειμματική νόσο > 10 χιλ. [166].

Η ανάκτηση των δεδομένων διενεργήθηκε μετά από προσωπική τηλεφωνική επικοινωνία / εκτίμηση των ασθενών με τους θεράποντες ιατρούς για την λήψη στοιχείων που αφορούσαν την αξιολόγηση της συνολικής επιβίωσης, την επιβίωσης ελεύθερης νόσου, την βαθμολογία ανάπτυξης / προόδου / ύφεσης κριτηρίων ΣΧΠΕ με βάση το επικυρωμένο ερωτηματολόγιο LARS-Q και την βαθμολογία που προκύπτει από αυτό και αξιολογεί τη λειτουργία του εντέρου μετά από χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης τμήματος του ορθού με διατήρηση του σφιγκτήρα [2, 185].

Τα αναφερόμενα στοιχεία σχετικά με την επίπτωση του ΣΧΠΕ αφορούν την εκτίμηση που διενεργήθηκε σε 43 ασθενείς που παρέμεναν ζωντανοί μετά από τριετή παρακολούθηση από 62 αρχικά ασθενείς που περιλήφθηκαν στα αρχικά πλάνα. Όλοι οι ασθενείς συναίνεσαν και συνεργάστηκαν αυτοβούλως. Η εκτίμηση των ασθενών χωρίς στομία άρχισε άμεσα μετεγχειρητικά, ενώ των ασθενών με την παρουσία ειλεοστομίας παράκαμψης μετά την σύγκλειση της στομίας. Η εκτίμηση της παρουσίας και της βαρύτητας του ΣΧΠΕ επαναλήφθηκε για 6 συνεχόμενα μετεγχειρητικά εξάμηνα.

Στατιστική ανάλυση

Για την παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν περιγραφικές στατιστικές μέθοδοι όπως ο μέσος όρος, οι συχνότητες και ποσοστά και παρουσιάζονται σαν: επιπολασμός (%) για κατηγορικές μεταβλητές, διάμεση τιμή mean/εύρος για μετρικές συνεχείς μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή, μέσες τιμές (s.d.) για μετρικές συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή.

Το τεστ και το ANOVA τεστ χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο των χαρακτηριστικών των ασθενών μεταξύ των ομάδων ΣΧΠΕ και το χ^2 και το χ^2 για τη δοκιμή των ανταποκρινόμενων έναντι των μη αποκρινόμενων ασθενών και των ασθενών που αποκλείστηκαν έναντι των περιλαμβανόμενων.

Τα αποτελέσματα εκτίμησης του ΣΧΠΕ ομαδοποιήθηκαν σε δύο κατηγορίες (1=«χωρίς ΣΧΠΕ ή έλασσαν ΣΧΠΕ» και 2 =«μείζον ΣΧΠΕ»). Για την εκτέλεση αναλύσεων σε μονοπαραγοντικό επίπεδο χρησιμοποιήθηκαν το χ^2 τεστ (chi-square test) και το Student's t τεστ αναλύοντας αναλογίες πιθανοτήτων (OR) και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI). Για πολυπαραγοντικές αναλύσεις μεταξύ πολλαπλών

μεταβλητών η δυαδική λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression analysis) χρησιμοποιήθηκε. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας SPSS έκδοση 20.0 (IBM Corporation, Νέα Υόρκη, ΗΠΑ). Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές ορίστηκαν ως $p < 0,050$.

ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΡΟΣΘΙΑΣ ΕΚΤΟΜΗΣ (LARS-Q score)	
Με την άθροιση του βαθμού κάθε απάντησης από τις 5 προκύπτει μία συνολική βαθμολογία	
Σας συμβαίνει να μην μπορείτε να ελέγξετε την αποβολή των αερίων σας?	
Όχι, ποτέ	0
Ναι < 1 φορά την εβδομάδα	4
Ναι τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα	7
Σας συμβαίνει να έχετε αποβολή υγρών κοπράνων χωρίς να το καταλαβαίνετε?	
Όχι, ποτέ	0
Ναι < 1 φορά την εβδομάδα	3
Ναι τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα	3
Πόσο συχνά έχετε κενώσεις?	
> από 7 φορές την ημέρα /24ωρο	4
4-7 φορές την ημέρα /24ωρο	2
1-3 φορές την ημέρα /24ωρο	0
< από 1 φορά την ημέρα /24ωρο	5
Σας συμβαίνει να χρειάζεται μέσα σε μία ώρα από την τελευταία σας κένωση να πρέπει να έχετε ξανά κένωση?	
Όχι, ποτέ	0
Ναι < 1 φορά την εβδομάδα	9
Ναι τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα	11
Σας συμβαίνει να έχετε τόσο μεγάλη ανάγκη για κένωση ώστε να πρέπει να σπεύσετε άμεσα στην τουαλέτα?	
Όχι, ποτέ	0
Ναι < 1 φορά την εβδομάδα	11
Ναι τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα	16
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ	
0-20: Απουσία σΧΠΕ	
21-29: Έλασσον σΧΠΕ	
30-42: Μείζον σΧΠΕ	

ΣΧΗΜΑ 1. Ερωτηματολόγιο επικοινωνίας με ασθενείς.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την περίοδο της μελέτης 2015-2019, συνολικά 62 ασθενείς με εκτεταμένο καρκίνο ωοθηκών (FIGO ΙΙΙC) υποβλήθηκαν σε εκτεταμένη / ριζική επέμβαση κυτταρομείωσης (CRS) με στόχο την πλήρη μακροσκοπική αφαίρεση της νόσου (R0) σε συνδυασμό με την διεγχειρητική χορήγηση υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC) στοχεύοντας και στην εξάλειψη υπολειμματικής μικροσκοπικής νόσου. Μετά από τριετή παρακολούθηση και ποσοστό 3ετούς συνολικής επιβίωσης 68,9% 43 ασθενείς παρέμεναν ζωντανές και παρελήφθησαν στην συγκεκριμένη μελέτη

Τα γενικά χαρακτηριστικά των 43 ασθενών εμφανίζονται στο Πίνακα 21 σε δύο τμήματα.

Πίνακας 21: Γενικά χαρακτηριστικά εντερεκτομών κατά την κυτταρομείωση για καρκίνο ωοθηκών στην παρούσα μελέτη	Παρούσα μελέτη N=43 (%)
Βασικά Χαρακτηριστικά	
Μέση ηλικία σε έτη	58 (45-71)
BMI	33 ±5,3
Ιστολογικός τύπος	
Υψηλής κακοήθειας ορώδες	38 (90%)
Χαμηλής κακοήθειας ορώδες	2 (4%)
Ενδομητριοειδές	2 (4%)
Βλεννώδες	1 (2%)
PCI score κατά την επέμβαση	
<25	27 (62%)
≥25	16 (38%)
Εκτομές εντέρου	
Χαμηλή πρόσθια εκτομή (LAR) μόνο	29 (67,5%)
LAR + ΔΕ κόλον	7 (16,3%)
LAR + ΔΕ + Εγκάρσιο (Εκτεταμένη ΔΕ κολεκτομή)	2 (4,6%)
LAR + λεπτό έντερο	5 (11,6%)
Αριθμός αναστομώσεων	
Μία (1) αναστόμωση	29 (67,5%)
> 1 αναστομώσεις	14 (32,5%)
Εντερεκτομή με δημιουργία στομίας παράκαμψης	
Ναι	14 (32,5%)
Όχι	29 (67,5%)

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 58 έτη (εύρος, 45-71έτη) και η μέση σωματική μάζα (BMI) $33 \pm 5,3$. Όλες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κυτταρομείωσης ενδιάμεσου σταδίου (Interval Debulking Surgery IDS), μετά από την χορήγηση τριών κύκλων προεγχειρητική νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας όπως ανωτέρω περιγράφεται. Η πλειοψηφία των όγκων (90%) αφορούσε ορώδη καρκινώματα υψηλής κακοήθειας.

Η χρήση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας οδήγησε σε περιορισμό της έκτασης της νόσου που εκφράστηκε σε δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης < 25 (PCI score < 25) κατά την χρονική στιγμή της ενδιάμεσης κυτταρομείωσης, στην πλειοψηφία των περιστατικών (62%). Το σύνολο των 43 ασθενών υποβλήθηκε σε σύγχρονη εκτομή τμήματος εντέρου στα πλαίσια ριζικής κυτταρομείωσης. Πλήρης μακροσκοπική κυτταρομείωση (R0 εκτομή) επετεύχθη στο 70% των ασθενών, ενώ βέλτιστη κυτταρομείωση με υπολειμματική νόσο < 1 εκ στο 97% των ασθενών (Πίνακας 21).

Πίνακας 21: Αποτελέσματα εντερεκτομών κατά την κυτταρομείωση για καρκίνο ωοθηκών στην παρούσα μελέτη	Παρούσα μελέτη N=43 (%)
Υπολειμματική νόσος	
βαθμολογία R0 δεν παρέμεινε ορατή περιτοναϊκή νόσος	30 (70)
βαθμολογία R-1a υπολειμματική νόσο $< 2,5$ mm	7 (15)
βαθμολογία R-1b υπολειμματική νόσο $\geq 2,5$ έως < 10 mm	5 (12)
βαθμολογία R2 δήλωνε ατελή χειρουργική κυτταρομείωση υπολειμματική νόσο ≥ 10 mm.	1 (3%)
Υποτροπή της νόσου στο χρόνο παρακολούθησης	31 (73,7%)
Μέση διάρκεια	
χειρουργείου (λεπτά)	393 (270–517)
παραμονής ΜΕΘ (ημέρες)	2 (1–3)
νοσηλείας (ημέρες)	21 (13–29)
Ύψος αναστόμωσης	
< 6 εκ	14 (33%)
> 6 εκ	29 (67%)
Συχνότητα ΣΧΠΕ (LARS)	
Χωρίς LARS	24 (55,9%)
Έλασσαν LARS	6 (13,9%)
μείζον LARS	13 (30,2%)

Για την επίτευξη των συγκεκριμένων αποτελεσμάτων η αφαίρεση εντέρου περιορίστηκε στα δύο τρίτα των ασθενών (67,5%) μόνο σε χαμηλή πρόσθια εκτομή με την δημιουργία μίας αναστόμωσης, ενώ στο υπόλοιπο 32,5% των ασθενών απαιτήθηκε και δεύτερη εντερεκτομή καθώς και επιπλέον εντερικές αναστομώσεις. Το πλέον συχνά συναφαιρούμενο τμήμα του εντέρου αφορούσε το τυφλό, το δεξιό κόλον και τον τελικό ειλέο σε ποσοστά περίπου 20%.

Πίνακας 22: συχνότητα εντερεκτομών κατά την κυτταρομείωση η για καρκίνο ωοθηκών	<i>Obernair 2001</i>	<i>Chia 2003</i>	<i>Bristow RE 2003</i>	<i>Bidzinski 2007</i>	<i>Peiretti 2012</i>	<i>Philip 2016</i>	<i>Terzioğlu 2017</i>	<i>Sebastian 2018</i>	<i>Joo-Hyuk Son 2019</i>	<i>Kranawetter 2019</i>	<i>Casarin 2021</i>	<i>Lete 2021</i>	<i>Ye 2022</i>	<i>M.O</i>	<i>Παρούσα μελέτη</i>
Ορθο- σιγμοειδεκτομή LAR μόνο		76%	78%		98%	65%	9%	75%	65%	73%	65%	62%	94%	70,6%	67,5%
σιγμοειδεκτομή							23%	6%				6%		24%	
ΔΕ κολεκτομή									14%	22%				13%	16,3%
Εγκάρσιεκτομή							63%								
Ημικολεκτομή								6%				6%	8%	5,8%	4,6%
Υφολισή									11%						
Ολική κολεκτομή								2%	3%				2%	2%	
Εκτομή λεπτού εντέρου						32%	18%	14%	13%	5%	16%	17%	3%	15%	11,6%
Πολλαπλές εκτομές εντέρου								17%	15%		22%	12%	12%	15%	
Δημιουργία στομίας		61%		36%	3%			34%	4%				3%	23,5%	32,5%
R0					41%	66%		75%	77%	79%		76%	43%	66%	70%
R1cm	73%	71%	87%	82%					23%	21%		93%	88%	80%	97%
Υποτροπή								51%		65%		56%	85 %	64,5%	73,7%

Στον Πίνακα 22 περιγράφεται η συχνότητα των εκτελεσμένων εντερεκτομών με μεγαλύτερη ακρίβεια σύμφωνα με την ισχύουσα βιβλιογραφία ανασκοπικά, καθώς και τα ποσοστά δημιουργίας στομίας και η έκταση της επιτευχθείσας κυτταρομείωσης [122,125,135]. Δημιουργία στομίας παράκαμψης του εντερικού περιεχομένου απαιτήθηκε σε 14 ασθενείς (32,5%). Το ύψος της διατομής του ορθού και η δημιουργία της αναστόμωσης βρισκόταν σε απόσταση από το πρωκτικό χείλος μικρότερη των 6 εκατοστών στο 33% των ασθενών γεγονός που επιβεβαιώθηκε με διεγχειρητική μέτρηση. Η μέση διάρκεια του χειρουργείου ήταν

393 λεπτά (270–517 λεπτά), ενώ όλοι οι ασθενείς οδηγήθηκαν άμεσα μετεγχειρητικά στην ΜΕΘ όπου και παρέμειναν τουλάχιστον για 24 ώρες για ολοκλήρωση της μετεγχειρητικής ανάνηψης. Ο μέσος χρόνος παραμονής στην ΜΕΘ ήταν 2 ημέρες (1-3 ημέρες).

Πίνακας 23: Νοσηρότητα και θνητότητα σε συνδυασμό με την διενέργεια HIPEC	Περιεγχειρητική θνητότητα (%)	Συνολική νοσηρότητα (%)	Σοβαρή νοσηρότητα (Grade III, IV)	Συνοδή αφαίρεση εντέρου (%)	Δημιουργία στομίας (%)	R0/ Παίρης εκτομή (%)
Glehen, 2003	3.2	30.5	—			
Shen , 2004	12	—	30			
Verwaal, 2004	7.8	65	43.1			
Kusamura , 2006	0.9	—	30.5			
Smeenk, 2006	11	54	—			
Sugarbaker , 2006	2.0	74.2	56.5			
Levine, 2007	4.3	43.1	—	—	—	—
Gusani , 2008	1.6	56.5	54			
López-Basave, 2011	0	37				
Deraco 2011			15			
Ceresoli M. 2018			25 vs 17,8			
Van Driel W.J. 2018		95	27,5 vs 25	25,4 vs 23,7	72 vs 43 P = .04	
Cheol Lim M. 2021		93,5		73,9 vs 79,4	6,7vs 7,6	87 Vs 81,5
Cascales Campos P. 2022		52	28,6 vs 27,8			
Παρούσα μελέτη		59,1%	26,8%	100		

Η εφαρμογή της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής διεγχειρητικής χημειοθεραπείας (HIPEC) επιφέρει σειρά αλλαγών στην ομοιοστάση και την φυσιολογία του οργανισμού του ασθενούς ιδιαίτερα κατά τις πρώιμες μετεγχειρητικές. Η περιεγχειρητική θνητότητα, συνολική νοσηρότητα και σοβαρή νοσηρότητα επί επιπλοκών σταδίου > III , περιγράφεται στον Πίνακα 23. Πιο συγκεκριμένα και ενώ παραδοσιακά η

θνητότητα μετά την εφαρμογή της μεθόδου κυμαίνεται από 0,9-12% και η νοσηρότητα από 30-95% με σοβαρές μετεγχειρητικές επιπλοκές να συναντάμε στο 15-56,5% των ασθενών , στην παρούσα μελέτη τα ποσοστά ήταν 2,5%, 59,1% και 26,8% αντίστοιχα.

Πίνακας 24: νοσηρότητα σε συσχετισμό με την προσθήκη εντερεκτομής στον καρκίνο ωοθηκών	Bristow, 2003	Chi 2010 MSKeterin	Peiretti, 2012	Sebastian 2018	Fournier 2018	Tozzi R 2019	Casarin 2021	Ye S 2022	Παρούσα μελέτη
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ	49%	35%	60%		33%	54%		24%	59,1%
ΣΟΒΑΡΗ (III, IV) ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ			21%			17%		9,2%	26,8%
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ									
Υπεζωκοτική συλλογή Πνευμονία Αν. ανεπάρκεια			21%		7,2%	12%	21%	5%	20.9%
ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ									
Διάρροια									30,3%
Ειλεός	10%	3%	7%	19%	2,9%	11%	9%	5,3%	10,4%
Μετεγχειρητική αιμορραγία	4%		9%		2,9%			0,7%	4,6%
ΣΥΡΙΓΓΙΟ / ΔΙΑΦΥΓΗ									
Συρίγγιο διάτρηση του εντέρου			2%		1,4%	1%			2,8%
Αναστομωτική διαφυγή	3,2%	6,8%	3%			3%	9%	4,2% 4%/α	4,2%
ΝΕΦΡΟΓΕΝΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ									
Διαταραχή ηλεκτρολυτών									
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια / βλάβη	10%		5%		5,8%				18,8%
ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ									
Καρδιακό συμβάν Tako- tsubo									4,6%
Διαταραχές ΑΠ									
Θρομβοεμβολικό επεισόδιο	4%		12%		7,2%			0,4%	6,9%
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ									
Φλεγμονή ± χειρουργικού πεδίου ενδοκοιλιακό απόστημα	14%	8%	16%	13%	2,9%	16%	27%	4,2%	17,3%
Διάσπαση τραύματος					8,7%		14%	3,5%	12,8%
Σήψη	4%				4,3%				3,4%
Θνητότητα περιεγχειρητική		5%	5%	4,3%			0,6%		2,5%

Ο βαθμός κυτταρομείωσης που επετεύχθη ήταν πλήρης σε 30 ασθενείς (70%) ενώ βέλτιστη κυτταρομείωση με διαστάσεις εναπομείναντος όγκου κάτωθεν του ενός εκατοστού επετεύχθη άλλους 12 ασθενείς (27%). Μόνο σε έναν ασθενή (3%) η κυτταρομείωση ήταν κατώτερη της βέλτιστης. Η εκτεταμένη αυτή χειρουργική πρακτική οδήγησε όπως προαναφέρθηκε σε συνολική περιεγχειρητική θνητότητα της τάξης του 2,5% με έναν θάνατο ασθενούς από σηπτική καταπληξία μετά από διάτρηση λεπτού εντέρου. Στον Πίνακα 24 περιγράφεται λεπτομερέστερα η νοσηρότητα των επεμβάσεων σε σύγκριση με τα

αντίστοιχα περιγραφόμενα ποσοστά στις κυριότερες μελέτες που αφορούν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις συναφαίρεσης τμημάτων του εντέρου για αντιμετώπιση προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών [116, 118, 120, 122, 121, 125, 128, 130].

Τόσο η συνολική νοσηρότητα (59,1%) όσο και η σοβαρή νοσηρότητα (26,8%) κυμάνθηκαν σε ανώτερα από τα αναμενόμενα επίπεδα (24-60% και 9-21%) για επεμβάσεις αντιμετώπισης τοπικά προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών με κυτταρομείωση και συνοδή εντερεκτομή. Σε σύγκριση με τις αναγνωρισμένες επιπλοκές που μπορούν να προκύψουν από την προσθήκη εκτομών του εντέρου στην κλασσική επέμβαση κυτταρομείωσης του καρκίνου των ωοθηκών προεξάρχουσες εμφανίζονται οι επιπλοκές που προέρχονται από τον γαστρεντερικό σωλήνα με 47,7% (που μειώνονται στο 37,4% αν εξαιρεθεί το λειτουργικό πρόβλημα των διαρροιών) ακολουθούμενες από τις επιπλοκές της λοίμωξης του χειρουργικού πεδίου με 30,1%, τις επιπλοκές από το αναπνευστικό με 20,9% και τέλος τις επιπλοκές του ουροποιητικού με 18,8%.

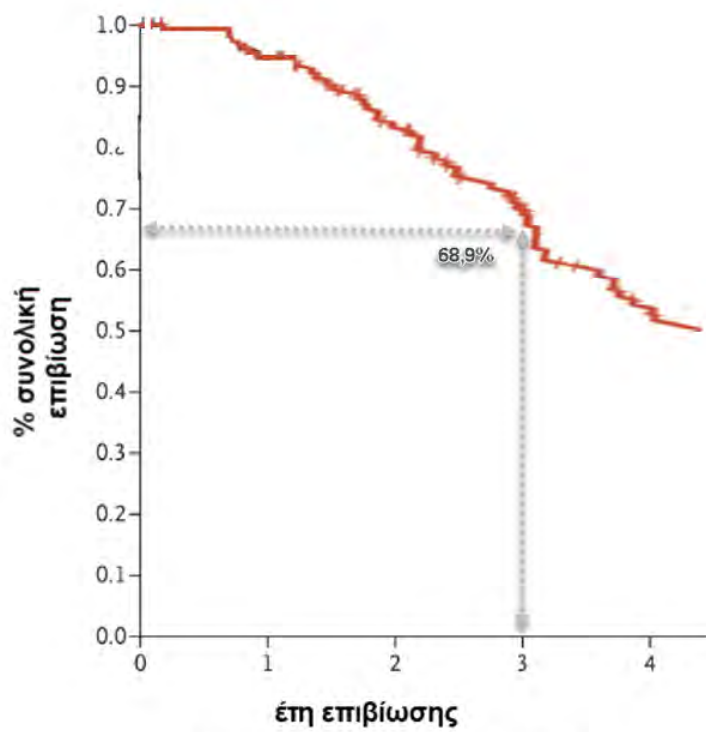
Οι προαναφερόμενες νοσηρότητες που αφορούσαν τις ασθενείς τις ομάδες εργασίας μας παρατίθενται εκ νέου στους πίνακες 25 και 26 όπου και αναλύονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια σχετικά με την προσθήκη υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC) σε σύγκριση με τα αντίστοιχα αποτελέσματα των προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών της βιβλιογραφίας για την χρήση της μεθόδου σε εκτεταμένο καρκίνο των ωοθηκών. Οι επιπτώσεις της συνολικής (59,1%) και σοβαρής νοσηρότητας (26,8%) της ομάδας ασθενών της συγκεκριμένης μελέτης προσεγγίζουν κατά πολύ τις αναμενόμενες σε σύγκριση με επεμβάσεις που αφορούν την προσθήκη υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC) στην κυτταρομειωτική χειρουργική για την αντιμετώπιση του εκτεταμένου ωοθηκικού καρκίνου (30,5%-93,5%). Εμφανίζεται προεξάρχουσες ως είναι αναμενόμενο οι προκύπτουσες νοσηρότητες από την τοξικότητα της χρήσης της χημειοθεραπείας με την λευκοπενία (59%), και θρομβοπενία (32,1%) να προεξάρχουν που σε περίπου 50% των περιπτώσεων εξελίσσονται σε σοβαρής βαρύτητας και θα απαιτήσουν φαρμακευτική διόρθωση ή μεταγίσεις. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι η εμπύρετη ουδετεροπενία παραμένει στο 100% σοβαρή επιπλοκή τάξης III και IV κατά Dindo-Clavien.

Θα ακολουθήσουν σε συχνότητα οι λειτουργικές επιπλοκές του εντέρου, οι επιπλοκές από τη λοίμωξη και τη διάσπαση του χειρουργικού τραύματος σε επίπεδα χαμηλότερα από τα αναμενόμενα για την χρήση HIPEC (17,3% έναντι 29,6%) και οι επιπλοκές από το αναπνευστικό με 20,9%, με μόλις το 20% από αυτές να επιβαρύνεται σε επίπεδο III και IV κατά Dindo-Clavien (Πίνακας 26). Παρά ταύτα μεταξύ των σοβαρών επιπλοκών σταδίου III, IV, η λευκοπενία με 22,4%, η θρομβοπενία με 7,8%, οι επιπλοκές του χειρουργικού πεδίου με 7,4% και αυτές του αναπνευστικού με 7,7% παρουσιάζονται πλέον απειλητικές. Η αναστομωτική διαφυγή που θεωρείται η πλέον απειλητική επιπλοκή για την διενέργεια εντερεκτομής και HIPEC παρέμεινε σε ελεγχόμενα επίπεδα με 4,2% επί 2 ασθενών.

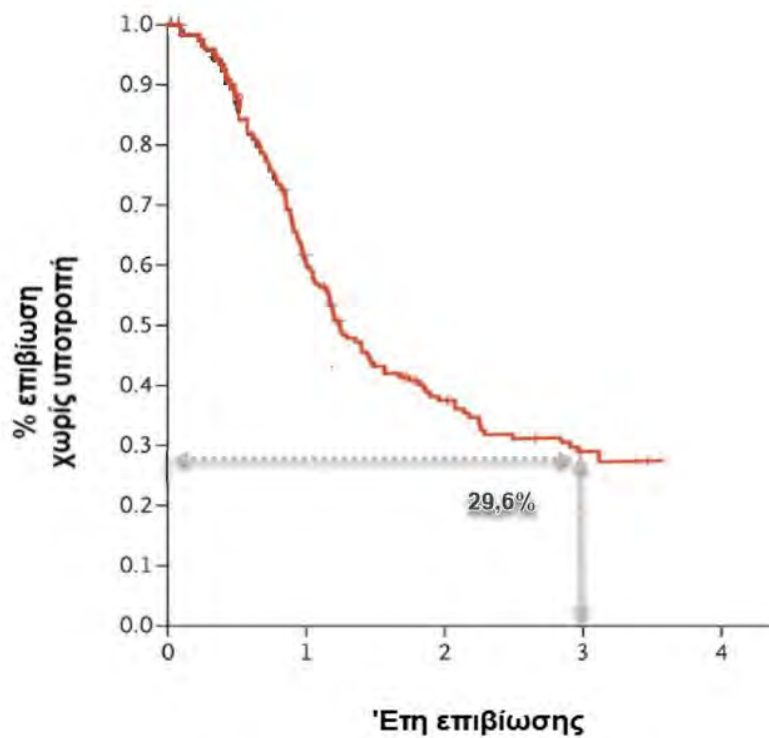
Πίνακας 25: Συνολικές επιπλοκές σε συνδυασμό με την διενέργεια HIPEC	Cheol Lim M.		Van Driel W.J.		Cascales Campos P.		Παρούσα μελέτη
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	Control	HIPEC	Control	HIPEC	Control	HIPEC	HIPEC
Υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονία αναπνευστική ανεπάρκεια	68,5	75	18	18	2,8	0	20,9%
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΧΜΘ							
Λευκοπενία	67.4	72.8					59%
Αύξηση INR	65.2	81.5					
Θρομβοπενία	28.3	35.9					32.1%
Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	85.9	84.8	27	31			
Αναιμία			6	4	11,1	14,3	8,9%
Εμπύρετη ουδετεροπενία	10.9	9.8					4,5%
ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ							
Διάρροια	41.3	46.7	9	14			30,3%
Ειλεός	28.3	28.3	3	8	25	11.4	10,4%
Μετεγχειρητική αιμορραγία	4.4	7,6	3	2		5.8	4,6%
ΣΥΡΙΓΓΙΟ / ΔΙΑΦΥΓΗ							
Συρίγγιο διάτρηση του εντέρου	1,1	6,6	2	0			2,8%
Αναστομωτική διαφυγή	0	2.2	2	3			4,2%
ΝΕΦΡΟΓΕΝΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ							
Ηλεκτρολυτικές διαταραχές	92	92	5	6			
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια / βλάβη	47.8	68.5	6,5	20.7	5,6	2,9	18,8%
ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ							
Καρδιακό συμβάν Tako-tsubo	51,1	54,6	5	7			4,6%
Διαταραχές ΑΠ	49,1	32,5					
Θρομβοεμβολικό επεισόδιο	5.4	8.7	2	6			6,9%
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ							
Φλεγμονή ± χειρουργικού πεδίου, απόστημα ενδοκοιλιακό	46.7	51.1	19	30	13,9	8,6	17,3%
Διάσπαση τραύματος	27.2	23.9					12,8%
Σήψη	2	3,3	2	2			3,4%

Πίνακας 26: επιπλοκές σταδίου 3-4 σε συνδυασμό με την διενέργεια HIPEC	Cheol Lim M.		Van Driel W.J.		Cascales Campos P.		Παρούσα μελέτη
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	Control	HIPEC	Control	HIPEC	Control	HIPEC	HIPEC
Υπεζωκοτική συλλογή Πνευμονία Αν. ανεπάρκεια	5.4	8.7	2%	7	0	0	7,7%
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΧΜΘ							
Λευκοπενία	23.9	26.1					22,4%
Αύξηση INR	2.2	1.1					
Θρομβοπενία	8.7	8.7					7,8%
Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	0	0	1	1			
Αναιμία			5	1	8,3	11,4	5,9%
Εμπύρετη ουδετεροπενία	10.9	9.8					4,5%
ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ							
Διάρροια	18.5	21.7	0	0			
Ειλεός	8.7	9.8	2	4	11,1	5,7	6%
Μετεγχειρητική αιμορραγία	1.1	0	1	1	5,8		1,5%
ΣΥΡΙΓΓΙΟ / ΔΙΑΦΥΓΗ							
Συρίγγιο διάτρηση του εντέρου	0	5.4	2	0			3,2%
Αναστομωτική διαφυγή	0	1.1	2	3			2,4%
ΝΕΦΡΟΓΕΝΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ							
Διαταραχή ηλεκτρολυτών	44.6	80.4	1	3	0	0	
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια / βλάβη	3,3	2,2	2.2	2.2	0	0	1,8%
ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ							
Καρδιακό συμβάν Tako-tsubo	1	4,4	2	2	2,9	2,9	3,1%
Διαταραχές ΑΠ	10.9	15.2					
Θρομβοεμβολικό επεισόδιο	2	3.3	1	1			2%
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ							
Φλεγμονή ± χειρουργικού πεδίου	9,8	12	1	1			3,4%
Διάσπαση τραύματος	0	1.1	2	3			4%
Σήψη	27	29.3	2	6	5,7	2,9	2%

Από τις αρχικά 62 ασθενείς απεβίωσαν 19 (31,1%) και 43 παρέμειναν για παρακολούθηση. Συνολικά 31 (73,7%) ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή της νόσου. Το ποσοστό ενδοπεριτοναϊκής υποτροπής της νόσου ήταν 12,5%.



Σχήμα 2: Συνολική 3ετής επιβίωση



Σχήμα 3: Ελεύθερη νόσου 3ετής επιβίωση

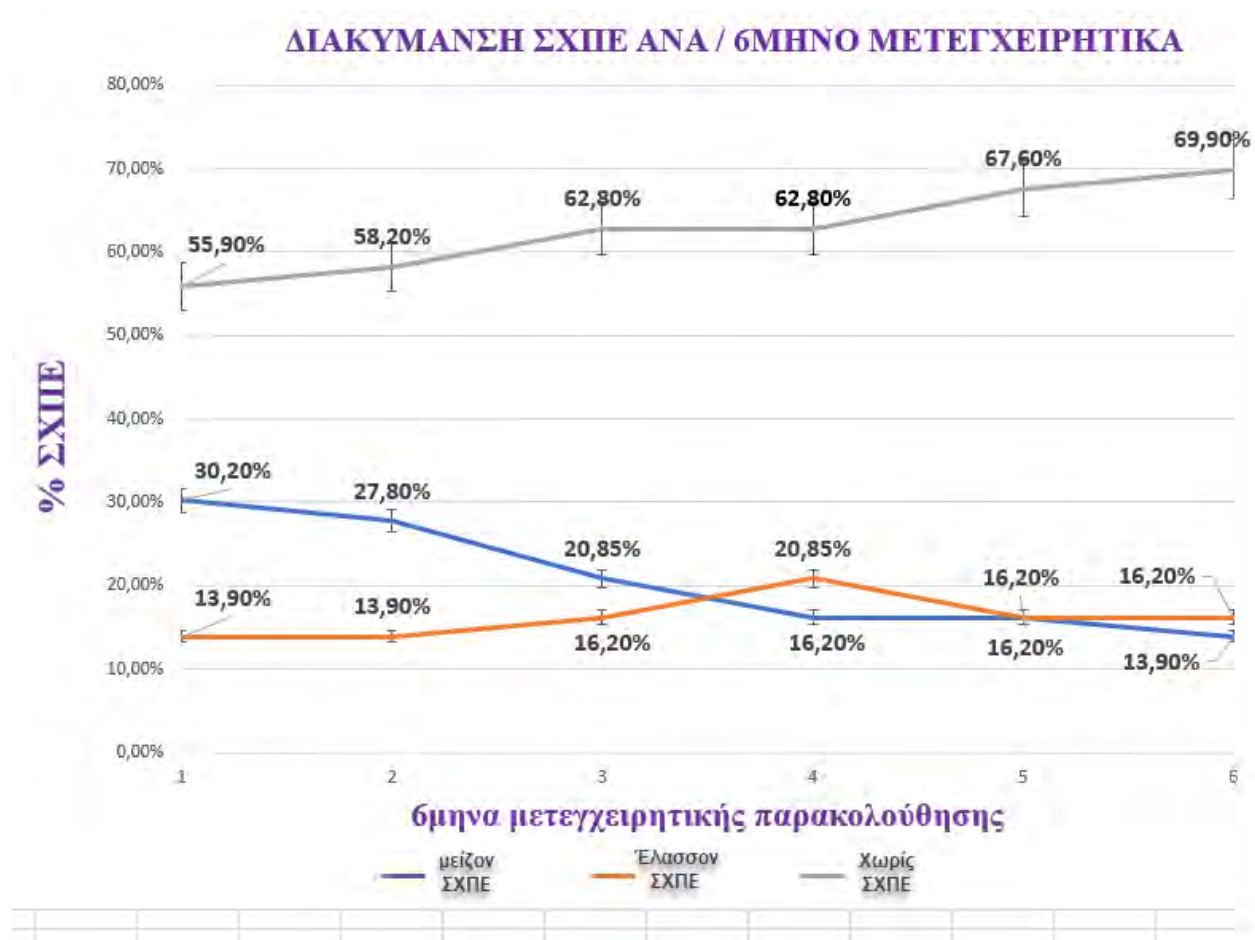
Η μέση συνολική επιβίωση για το σύνολο των 62 γυναικών που οδήγησε και στην συγκέντρωση των 43 περιστατικών που παρελήφθησαν στην μελέτη μας ήταν 47,9 μήνες και η 3ετής συνολική επιβίωση ήταν 68,9% (95% CI, 59 έως 78,8). Η μέση επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου ήταν 19,8 μήνες και η 3ετής επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου ήταν 29,6% (95% CI, 20,6 έως 38,6) (Σχήμα 2 και Σχήμα 3).

Το συγκεκριμένο ποσοστό υποτροπής της νόσου στο χρόνο παρακολούθησης όσο και οι προαναφερόμενες επιβιώσεις αναλύονται εκτενέστερα στους πίνακες 27 και 28 όπου και η αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισης των ασθενών της ομάδας εργασίας μας. Συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες τιμές τόσο για επεμβάσεις εντερεκτομής σε καρκίνο των ωοθηκών (Πίνακας 27) όσο και για επεμβάσεις αντιμετώπισης τοπικά προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών με κυτταρομείωση και HIPEC (Πίνακας 28.) παραμένουν στα ανώτερα επίπεδα (121, 127, 186).

Πίνακας 27: αποτελέσματα σε συσχετισμό με την προσθήκη εντερεκτομής στον καρκίνο ωοθηκών		Scarabelli 2000	Sebastian 2018	Peiretti 2012	McNamara 2021	M.O	Παρούσα μελέτη	Takahashi 2005	Peiretti 2012	Philip 2016	Sebastian 2018	Casarin 2021	Lete 2021	M.O
Χρόνος παρακολούθηση		24 μήνες	36 μήνες					24 μήνες						
Υποτροπή			51%	50%	85%	62%	73,7%	59%		50%	51%		56%	54%
Υποτροπή στην πύελο / κοιλία			6%	5%		5%	12,3%							6%
OS	<R0	77%	37%		63%	59%		0%		33%		29%	46%	27%
	R0 + bowel	100%	50%	66.5 %57μ	43% rever	66%	68,9% 47,9μ	60.8 %	44%	40% NS	66%	48%	48% NS	51%
PFS	<R0				7,5%	8%							27%	27%
	R0 + bowel			29.9 %19μ	9,8%	20%	29,6% 19,8μ		22%				35% NS	29%

Πίνακας 28 αποτελέσματα σε συσχετισμό με την προσθήκη HIPEC στον καρκίνο ωοθηκών	Deraco 2011	Van Driel W.J. 2018	Cheol Lim M. 2021	Cascales Campos P. 2022	Mendivil A.A.	Ceresoli M.	Παρούσα Μελέτη N=43
Αριθμός ασθενών	26	245	184	71			43
Χρόνος παρακολούθησης			69 μήνες	36 μήνες			42,5 μήνες
Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες	σισπλατίνη (40 mg/l)	σισπλατίνη 100 mg/m2	σισπλατίνη 75 mg/m2	σισπλατίνη 75 mg/m2			σισπλατίνη 100 mg/m2
	δοξορουβικίνη (15 mg/l)						πακλιταξέλη 175 mg/m2
Βραχίονες	1 CRS + HIPEC	2 CRS + HIPEC vs CRS	2 CRS + HIPEC vs CRS	2 CRS + HIPEC vs CRS			1 CRS + HIPEC
Διάμεση συνολική επιβίωση	NA	45,7 έναντι 33,9 μηνών (p=0,02)	61,8 έχαντι 48,2 μηνών (p=0,04)	52 έναντι 45 μηνών (p=0,03)	33,8 έναντι 33,6 μηνών	43 έναντι 32,5 μηνών (p=0,04)	47,9 μήνες
Διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου	30 μήνες	14,2 έναντι 10,7 μήνες	17,4 έναντι 15,4 μήνες	18 έναντι 12 μήνες	25,1 έναντι 20 μηνών	13,9 έναντι 13,2 μηνών	19,8 μήνες
3ετής συνολική επιβίωση	NA	62% έναντι 48%	79% έναντι 69%	66% έναντι 43%			68,9%
3ετής επιβίωση ελεύθερη νόσου	NA	17% έναντι 8%	38,8% έναντι 28,8%	36% έναντι 28%			29,6%
5ετής συνολική επιβίωση	60,7%						
5ετής ελεύθερη νόσου επιβίωση	15,2%			31% έναντι 23%			
υποτροπή		81% έναντι 89%	77,2 έναντι 80,4%	69%			73,7%
Θάνατοι από τη νόσο		50%		47,9%			49%
Περιεχειρητική θνητότητα	3%						2,5%
Βαθμός III και IV επιπλοκές	15%	27 έναντι 25% P=0,76		28,6 έναντι 27% P=0.94		25 Έναντι 17,9% p=0,52	26,8%

Τα ποσοστά του συνδρόμου ΧΠΕ (LARS) ήταν 55,9% χωρίς σύνδρομο, 13,9% με έλασσον σύνδρομο και 30,2% με μείζον σύνδρομο. Κατηγοριοποιώντας τις ασθενείς σε δύο κατηγορίες, στο 44,1% των ασθενών παρουσίασε μετεγχειρητικό σύνδρομο ΧΠΕ ενώ το 55,9% όχι. (Πίνακας 21). Οι συγκεκριμένες μετρήσεις αναφέρονται στις 43 ασθενείς της μελέτης που παρέμειναν ζωντανές στην τριετία με την πρώτη μετεγχειρητική εκτίμηση στους 6 μήνες μετεγχειρητικά. Οι περαιτέρω πορεία περιγράφεται με ποσοστώσεις.



Σχέδιο 4: η χρονική εξέλιξη του ΣΧΠΕ 48 μήνες μετεγχειρητικά

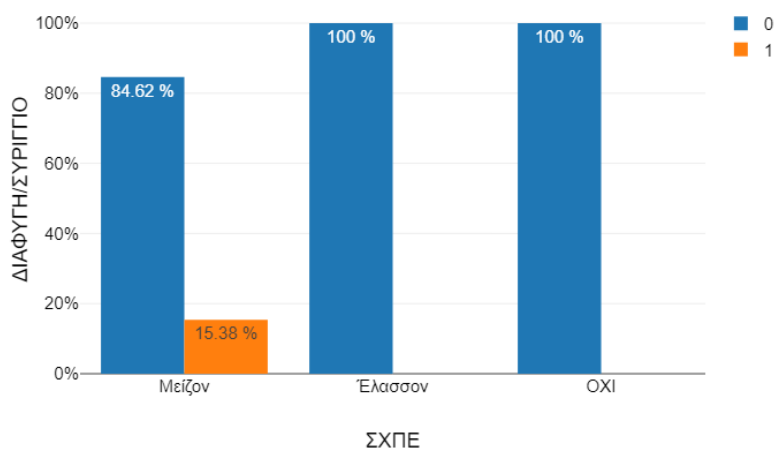
Η εκτίμηση των ασθενών χωρίς στομία άρχισε άμεσα μετεγχειρητικά, ενώ των ασθενών με την παρουσία ειλεοστομίας παράκαμψης μετά την σύγκλειση της στομίας η οποία σε ποσοστό 67,1% διενεργήθηκε εντός του πρώτου μετεγχειρητικού εξαμήνου. Η εκτίμηση της παρουσία και της βαρύτητας του ΣΧΠΕ επαναλήφθηκε για 6 συνεχόμενα μετεγχειρητικά εξάμηνα. Η εξέλιξη του ΣΧΠΕ στην διάρκεια της μετεγχειρητικής πορείας των ασθενών παρουσίασε διαφοροποίηση και ως προς την παρουσία και ως προς

την κατηγοριοποίηση. Έτσι με το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν έλασσον ΣΧΠΕ να παραμένει αριθμητικά σταθερό μεταξύ 13,9% και 16,2%, καθώς στατιστικά αποτελούσε την κοινή δεξαμενή των άκρων διακύμανσης, οι ασθενείς με μείζον ΣΧΠΕ παρουσίασαν σημαντική μείωση στον αριθμό τους από 30,2% σε 13,9% με κομβικό χρονικό σημείο στην συγκεκριμένη πορεία το τρίτο μετεγχειρητικό εξάμηνο. Η παράλληλη βελτίωση όλων των ασθενών με ΣΧΠΕ οδήγησε σε συνολική μείωση της παρουσίας το ΣΧΠΕ κατά 14% μετά από την παρέλευση των 2 πρώτων ετών μετά την επέμβαση. Η συγκεκριμένη προσέγγιση αναφέρεται σε ποσοστιαίες αναλογίες καθώς υπήρξε σταδιακή απώλεια παρακολούθησης περιστατικών λόγω της φυσικής πορείας της νόσου και θανάτων με τις τελικές αναφορές της τριετίας να αφορούν τις ασθενείς που είχαν επιβιώσει (68,9% ήτοι 30 ασθενείς)

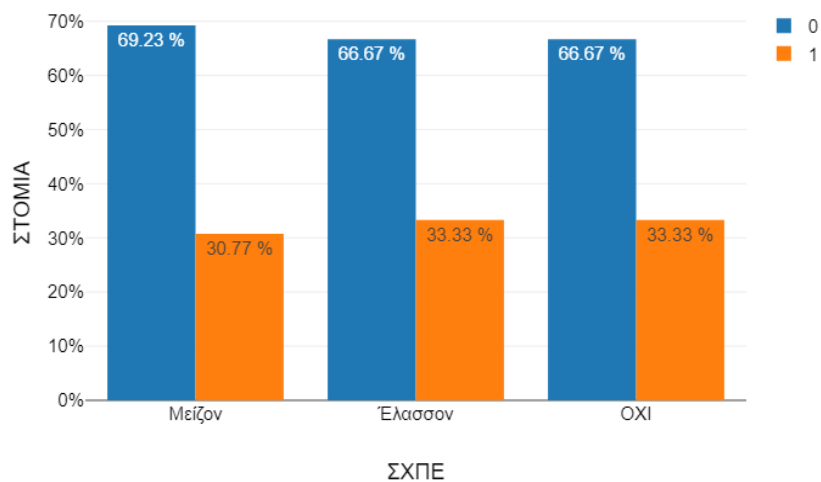
Σε προσπάθεια για την αναγνώριση στατιστικά σημαντικών παραγόντων κινδύνου που να σχετίζονται με την εμφάνιση ΣΧΠΕ μόνο η ύπαρξη αναστομωτικής διαφυγής και επανεπέμβασης παρουσίασε τάση για σημαντικότητα (15% έναντι 0%, $p=0.089$) (Πίνακας 29)

Πίνακας 29: Παράγοντες που επηρέασαν την ανάπτυξη ΣΧΠΕ

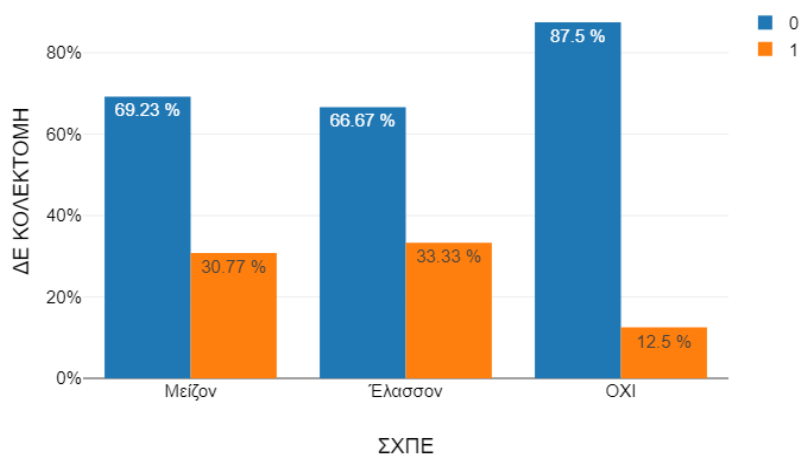
		ΣΧΠΕ					
		Μειζον	Έλασσον	ΟΧΙ	Chi ²	df	P value
ΔΙΑΦΥΓΗ/ΣΥΡΙΓΓΙΟ	0	11 (85%)	6 (100%)	24 (100%)	4.84	2	0.089
	1	2 (15%)	0	0			
ΣΤΟΜΙΑ	0	9(69.2%)	4 (66.6%)	16 (66.6%)	0,03	2	0.987
	1	4(30,8%)	2(33.4%)	8 (33,4%)			
ΔΕ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ	0	9(69.2%)	4 (66.6%)	21(87.5%)	2.35	2	0.309
	1	4(30,8%)	2(33.4%)	3 (12,5%)			
SSI	0	10 (76%)	5 (83,3%)	20 (83,3%)	0,25	2	0.884
	1	3 (24%)	1 (16,7%)	4 (16.6%)			
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	0	8 (61,5%)	3 (50%)	17 (70,9%)	1.03	2	0.598
	1	5 (38,5%)	3 (50%)	7 (29,1%)			
Αναπνευστικό	0	10 (76.%)	4 (66,6%)	13 (83%)	0.86	2	0.651
	1	3 (24%)	2 (33.4%)	6(17%)			
PCI > 25	0	8 (38%)	4 (33%)	16 (33%)	0.11	2	0.949
	1	5 (62%)	2 (67%)	8 (67%)			



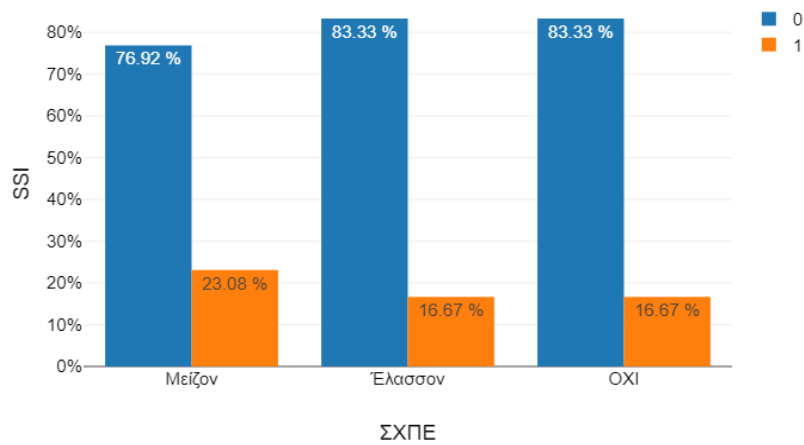
Σχέση ΣΧΠΕ και
διαφυγής / συρρίγγιου



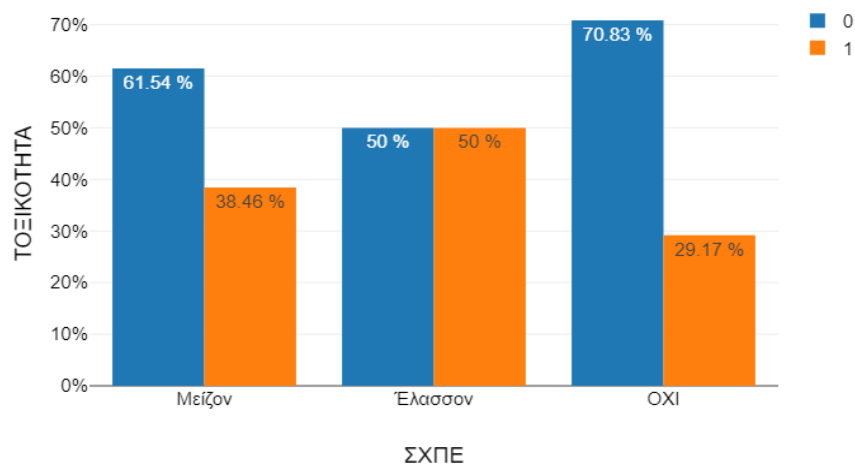
Σχέση ΣΧΠΕ και
δημιουργίας στομίας



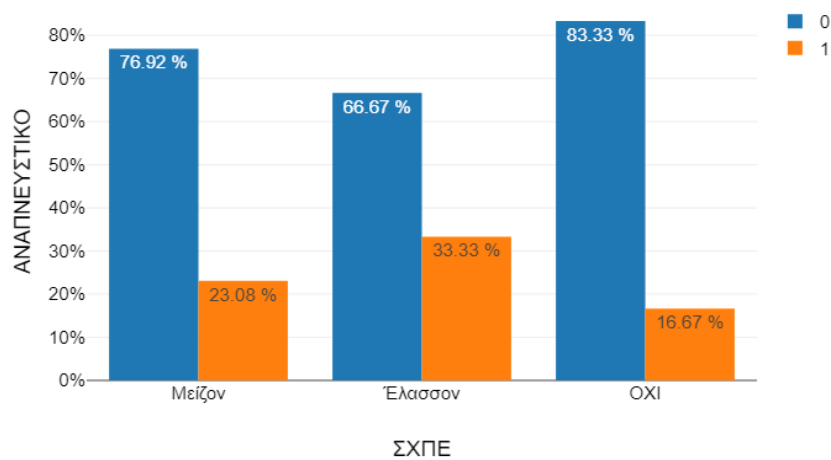
Σχέση ΣΧΠΕ και ΔΕ
κολεκτομής



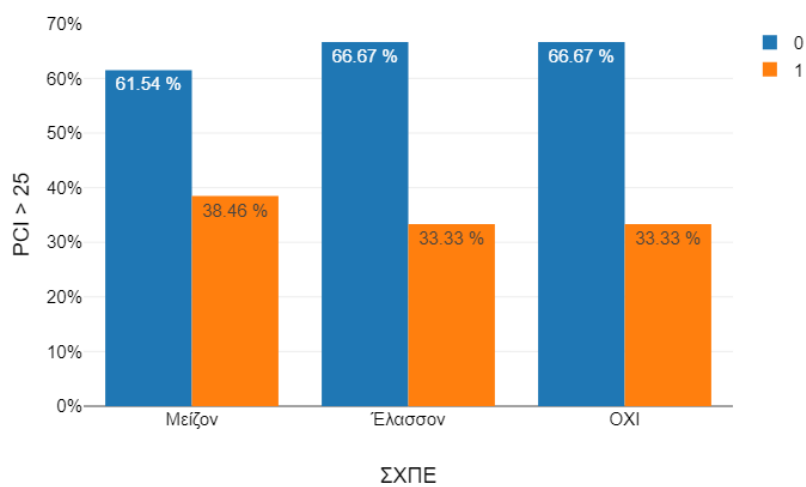
Σχέση ΣΧΠΕ και SSI



Σχέση ΣΧΠΕ και
χημειοθεραπευτικής
τοξικότητας



Σχέση ΣΧΠΕ και
επιπλοκών
αναπνευστικού



Σχέση ΣΧΠΕ και PCI
score

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην συγκεκριμένη εργασία εξετάσαμε τα αποτελέσματα της εφαρμογής ριζικής κυτταρομειωτικής χειρουργικής (CRS) που περιλάμβανε εκτομή του ορθού και την μετέπειτα χορήγηση υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC) σε 43 ασθενείς που είχαν πριν υποβληθεί σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία για προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών σταδίου IIC κατά FIGO. Η ιδέα της χορήγησης χημειοθεραπείας πριν την εκτέλεση της κυτταρομείωσης σε ενδιάμεσο χρονικό σημείο (NAC + Interval Debulking Surgery IDS), έχει αποδειχθεί ότι δεν υπολείπεται από πλευράς αποτελεσματικότητας της κλασσικής χειρουργικής αντιμετώπισης σε πρώτο χρόνο από σειρά μελετών που περιγράφουν σχεδόν διπλασιασμό της πλήρους κυτταρομείωσης (40% έναντι 70%) και υποδιπλασιασμό της νοσηρότητας (10% έναντι 20%) [154], με αμφισβητούμενα όμως ακόμη αποτελέσματα επί της μέσης επιβίωσης των ασθενών που εξακολουθούν να κυμαίνονται πάντα συγκρίσιμα μεταξύ τους μεταξύ 25 και 30 μηνών [153].

Η επιλογή των ασθενών για την συγκεκριμένη αντιμετώπιση στηρίζεται σημαντικά στην προεγχειρητική αξιολόγηση της πιθανότητας πλήρους κυτταρομείωσης σε ενδεχόμενη χειρουργική αντιμετώπιση εξαρχής καθώς η χειρουργική αντιμετώπιση εξακολουθεί να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης του καρκίνου των ωοθηκών και η πληρότητα της χειρουργικής κάθαρσης και του βαθμού κυτταρομείωσης του καρκινικού φορτίου αποτελεί τον πλέον σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη των ασθενών. Η λαπαροσκόπηση σταδιοποίησης και η βαθμονόμηση της νόσου με το Fagotti score αποτελεί μία αξιόπιστη προσέγγιση που εφαρμόσαμε και εμείς για την επιλογή των ασθενών μας για ένταξη σε NAC + IDS όταν ο δείκτης παρουσιάστηκε ≥ 8 . Οι κύριοι λόγοι για την βαθμολόγηση των συγκεκριμένων περιστατικών με δείκτη ≥ 8 ήταν συνήθως η ύπαρξη επιπλοικού κέικ, περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης με PCI score >27 , [187], εκτεταμένη διαφραγματική καρκινωμάτωση, συρρίκνωση μεσεντερίου και περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επί της επιφανείας του λεπτού ή / και του παχέος εντέρου. Μετά την ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας οι ασθενείς ελέγχθηκαν τόσο βιοχημικά (αλλαγή του επιπέδου CA-125 όπως προσδιορίστηκε με βάση τα κριτήρια GCIG) [181] όσο και απεικονιστικά για την έκταση της ανταπόκρισης και αξιολογήθηκαν σχετικά με την χημειοευαισθησία τους στην πλατίνα και την αποτελεσματικότητα NACT σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας σε συμπαγείς όγκους (RECIST) έκδοση 1.1 (24) [188]. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ταξινομήθηκε σε τέσσερις κατηγορίες: πρόοδος νόσος (PD), καμία αλλαγή (NC), μερική απόκριση (PR) και πλήρης ανταπόκριση (CR), με το CR+PR να χαρακτηρίζεται ως αποτελεσματική παρέμβαση και το PR+NC ως μη αποτελεσματική. Έτσι από 58 αρχικά ασθενείς το 75% (43 ασθενείς) παρουσίασε ικανοποιητική ανταπόκριση και πλατινο-ευαισθησία στην νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και συμπεριλήφθηκε στην ανάλυσή μας.

Η προσθήκη της εντερεκτομής και ειδικά της εκτομής του ορθού ήταν προϋπόθεση για την ένταξη των ασθενών στην μελέτη και εκτελείται de novo στις περιπτώσεις του εκτεταμένου καρκίνου των ωοθηκών στο κέντρο μας καθώς έχει ενταχθεί στο χειρουργικό μας πρωτόκολλο σύμφωνα με τις μελέτες των Aletti και συν και Gallotta που περιγράφουν αυξημένη πιθανότητα πυελικών υποτροπών σε περιπτώσεις περιτονεκτομής της πύελου έναντι εντερεκτομής, (27,3 έναντι 2,9% $p = 0,003$) [138, 189].

Στην ίδια κατεύθυνση στηρίχθηκε και η χειρουργική προσέγγισή μας που περιελάμβανε ολική τοιχωματική περιτονεκτομή με την τεχνική δημιουργίας του περιτοναϊκού σάκου / Coccoon όπως την έχουμε περιγράψει [110] , βασισμένοι σε μελέτες που αποκαλύπτουν ότι η εφαρμογή της συγκεκριμένης τεχνικής αφαιρεί σε 23,3% των περιστατικών τμήματα περιτοναίου που παρά την μακροσκοπική του ακεραιότητα φιλοξενούν μικροσκοπικές ενεργές νεοπλασματικές εστίες, ενώ παράλληλα, υποβαθμίζει την πιθανότητα ανάπτυξης πλατινο-ανθεκτικής υποτροπής της νόσου [190, 191].

Η ταξινόμηση της υπολειμματικής νόσου ενώ αρχικά προτάθηκε να ακολουθήσει τις κατευθυντήριες οδηγίες των Sugarbaker και συν [192], τελικά όμως ακολουθήθηκε τρόπος ταξινόμησης που περιλάμβανε και τα όρια της «βέλτιστης» κυτταρομείωσης για την αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών. Η υποσταδιοποίηση που παρατηρήσαμε μετά την χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας βρίσκεται σε συμφωνία με τα πρόσφατα αποτελέσματα των Leah και συν που αναφέρουν ποσοστά μερικής ή πλήρους ανταπόκρισης του καρκίνου των ωοθηκών στην νεοεπικουρική χημειοθεραπεία έως και 70% [193]. Σειρά μελετών έχει περιγράψει την σημαντική προγνωστική αξία του PCI score για την επίτευξη πλήρους κυτταρομείωσης αλλά και για την θετική τελική επίδραση στις επιβιώσεις των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών, θέτοντας το όριο του score μεταξύ 20 και 25 [194], ή πλέον πρόσφατα και πιο χαμηλά (PCI score < 17) ειδικά για ασθενείς μετά την χρήση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας [162].

Η πλέον συχνά εκτελεσθείσα εντερεκτομή περιλάμβανε την χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθού η οποία εκτελέσθηκε στο σύνολο των ασθενών καθώς αποτελούσε κριτήριο για την είσοδό τους στην μελέτη ακολουθούμενη στο 32,5% των ασθενών και από δεύτερη εντερεκτομή με το πλέον συχνά συναφαιρούμενο τμήμα του εντέρου να αφορά το τυφλό, το δεξιό κόλον και τον τελικό ειλεό σε ποσοστά περίπου 20%. Τα ευρήματά μας συμβαδίζουν με τις αναφορές των Ye και συν και τους McNamara και συν όπου η συνηθέστερη εκτομή του εντέρου περιλαμβάνει το σιγμοειδές και το ορθοσιγμοειδές σε ποσοστό περίπου 70-85% ενώ ακολουθούν το τυφλό και η ΔΕ κολεκτομή σε ποσοστό 13%, η υφολική κολεκτομή και σε ποσοστό 14,5%- 30,1% είναι αναγκαία η εκτομή πολλαπλών τμημάτων του εντέρου (MBR) λόγω υψηλού καρκινικού φορτίου όγκου αυξάνοντας και την ανάγκη δημιουργίας στομίας παράκαμψης μόνιμης ή προσωρινής [118,119]. Αποτελεί γενικά αναγνωρισμένη προτεραιότητα μεταξύ των μελετών που αναφέρονται στο όφελος της προσθήκης της εντερεκτομής στην χειρουργική «κυτταρομείωσης μέγιστης προσπάθειας» που απαιτείται σε ποσοστό 20 έως 100% [195].

Η συνήθης προσθήκη δεξιάς κολεκτομής στο χειρουργικό πλάνο μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη προσβολή του δεξιού λαγονίου βόθρου και του δεξιού ημιδιαφράγματος εξαιτίας της φοράς της ροής και της κυκλοφορίας του περιτοναϊκού υγρού μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, το οποίο από το δεξιό υπομεσοκολικό διαμέρισμα συλλέγεται στον δεξιό λαγόνιο βόθρο κοντά στην ειλεοτυφλική συμβολή, για να ακολουθήσει μία ανοδική πορεία προς τα πάνω μέσω της δεξιάς παρακολικής αύλακας φτάνοντας στον δεξιό υφηπατικό και υποδιαφραγματικό χώρο όπου φιλοξενούνται καρκινικοί βλάστες [196, 197]. Οι 2 περιπτώσεις εκτεταμένης ΔΕ κολεκτομής με συναφαίρεση του εγκαρσίου (4,6%) αφορούν και τις περιπτώσεις αναστομωτικής διαφυγής που υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση και ολική κολεκτομή με δημιουργία τελικο-πλάγιας ειλεοορθικής αναστόμωσης και προφυλακτικής ειλεοστομίας. Η πιθανότητα ίσχαιμης βλάβης του εναπομείναντος κατιόντος κόλου το οποίο αρδευόταν μόνο από την αριστερή κολική αρτηρία είναι σημαντική στις συγκεκριμένες περιπτώσεις και οδήγησε σε επανεπέμβαση και ολική κολεκτομή.

Η δημιουργία προφυλακτικής ειλεοστομίας παράκαμψης σε ποσοστό 32,5% υπερβαίνει το μέσο όρο του 20% περίπου στην διεθνή βιβλιογραφία με τάσεις ακόμη μεγαλύτερης μείωσης τα τελευταία χρόνια σε ποσοστά μεταξύ 3-4% [118, 180]. Αν και η δημιουργία της αποφεύχθηκε εάν ήταν δυνατόν, ωστόσο, κατά την κρίση του χειρουργού, δημιουργήθηκε σε περιπτώσεις που έθεταν σε κίνδυνο την αναστόμωση και αύξαναν τις πιθανότητες αναστομωτικής διαφυγής όπως η κακή ποιότητα των ιστών, η κακή αιμάτωση των εντερικών κολοβωμάτων, η αναστόμωση υπό τάση, η χαμηλή αναστόμωση σε ύψος ≤ 6 εκ από την πρωκτική ανάκαμψη και την οδοντωτή γραμμή. Βιβλιογραφικά υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την συχνότητα αναστομωτικής διαφυγής και την αναγκαιότητα της σταθερής δημιουργίας στομίας παράκαμψης σε παρόμοιες περιπτώσεις. Υποστηρικτές της δημιουργίας της αναφέρουν ποσοστά διαφυγής από 16,9% έως 50% καθώς και την προφυλακτική δράση της στομίας (ποσοστό αναστομωτικής διαφυγής και επανεπέμβασης 0% έναντι 22%, $p < 0,01$) [35, 198]. Οι περισσότεροι συγγραφείς συνιστούν αποφυγή της συστηματικής δημιουργίας στομίας καθώς η πιθανότητα αναστομωτικής διαφυγής περιορίζεται κάτωθεν του 5%, [199] και την εκτέλεση της κατά περίπτωση αναλόγως παραγόντων κινδύνου που περιλαμβάνουν λευκωματίνη ορού < 3 g/dl, περισσότερες από μία εκτομές εντέρου και χαμηλή ορθική εκτομή με αναστόμωση ≤ 6 εκ από το πρωκτικό χείλος [129].

Η προσθήκη της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC) στις επεμβάσεις κυτταρομείωσης (CRS) είχε αρχικά ενοχοποιηθεί για αυξημένη νοσηρότητα και πιθανά για αυξημένα ποσοστά αναστομωτικών διαφυγών γεγονός που επηρέασε την αρχική μας πολιτική σχετικά με την δημιουργία προφυλακτικής στομίας. Ανάλογη στάση περιεγράφηκε και στα αρχικά στάδια εφαρμογής της μεθόδου από άλλα κέντρα όπου ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η χρήση HIPEC για τον καρκίνο των ωοθηκών σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό αναστομωτικής διαφυγής των εκτομών του εντέρου η σημαντικά υψηλότερη

συχνότητα δημιουργίας στομίας εντερικής παράκαμψης στην ομάδα χειρουργικών επεμβάσεων με HIPEC (72% έναντι 43 %, $P=0,04$) θα μπορούσε να αντανakλά απλά την προτίμηση των χειρουργών [166]. Παρά ταύτα και με την απόκτηση εμπειρίας η δημιουργία της περιορίστηκε σημαντικά, γεγονός που υποστηρίχθηκε και από την ανάλυση πρόοδο της βιβλιογραφίας όπου παρά τις αρχικές ανησυχίες η δημιουργία αναστομωτικής διαφυγής με την χρήση HIPEC παραμένει σε επίπεδα μεταξύ 8% -10,5% [200,201], απόλυτα συγκρίσιμα με τα αντίστοιχη συχνότητα διαφυγών σε επεμβάσεις χωρίς την προσθήκη στην HIPEC (10-14%) [49, 50], και χωρίς η HIPEC να αντιπροσωπεύει έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αναστομωτική διαφυγή. Τοιουτοτρόπως και η σταθερή προσθήκη προφυλακτικής ειλεοστομίας επί CRS και HIPEC δεν υποστηρίζεται βιβλιογραφικά [202]. Ως κύριος λόγος δημιουργίας ειλεοστομίας παρέμεινε η αναστόμωση κάτωθεν των 6 εκατοστών από το πρωκτικό χείλος [203].

Με την χρήση της ολικής τοιχωματικής περιτονεκτομής που επιχειρήσαμε σταθερά στο σύνολο των ασθενών της μελέτης μας όπως αυτή έχει περιγραφεί [110] η εξωπεριτοναϊκή διατομή του ορθού γινόταν σε ύψος χαμηλότερο της πρόσθιας περιτοναϊκής ανάκαμψης που στο 33 % ένα τρίτο των ασθενών οδηγούσε σε αναστόμωση του παχέος εντέρου με το ορθό σε απόσταση μικρότερη των 6 εκατοστών από το πρωκτικό χείλος και την ορθοπρωκτική συμβολή. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα όπου ανατομικές μελέτες τοποθετούν την πρόσθια ανάκαμψη του περιτοναίου σε ύψος που στις γυναίκες ασθενείς μπορεί να κυμαίνεται από 6-8 εκατοστά [41,45, 46] (Πίνακας 8)

Στην προσέγγιση της «κυτταρομείωσης μέγιστης προσπάθειας» επιστρατεύθηκε και η προσθήκη της χορήγησης υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής διεγχειρητικής χημειοθεραπείας (HIPEC) κατά την διενέργεια της κυτταρομείωσης με σκοπό την πληρέστερη μικροσκοπική εξάλειψη της υπολειμματικής νόσου. Σειρά τριών προσφάτων τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών και τουλάχιστον δύο μετα-αναλύσεων έχει αποδείξει την θετική συσχέτιση της χρήσης της HIPEC κατά την κυτταρομείωση ενδιάμεσου χρονικού σταδίου μετά την χορήγηση νεοεπικουρικής συστηματικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών όπου απέφερε βελτιωμένα αποτελέσματα στα ποσοστά υποτροπής και στις επιβιώσεις των ασθενών (μέσο όφελος επιβίωσης ελεύθερης νόσου 4,68 μήνες 95% CI 3,49 έως 5,86 μήνες· $I^2 = 95\%$, μέσο όφελος συνολικής επιβίωσης MD 11.81 μήνες (95% CI 9.34 to 14.27 μήνες; $I^2 = 97\%$) [172].

Πίνακας 8 : απόσταση της περιτοναϊκής ανάκαμψης από το πρωκτικό χείλος / ARJ (anorectal junction)

		πρόσθια	πλάγια	οπίσθια	μέσο μήκος του πρωκτικού σωλήνα
<i>Buess et al. 1992</i>		12 cm	15 cm	20 cm	
<i>Najarian et al.</i>	άνδρες	9,7 cm	12,8 cm	15,5 cm	
2004	Γυναίκες	9 cm	12,2 cm	14,8 cm	
<i>Dujovny N et al</i>	δεύτερη ορθική βαλβίδα				
2004	άνδρες	8 cm			
	Γυναίκες	6 cm			
<i>Yun et al 2008</i>	Ανδρες	8,8 ±2,2 cm	10,8 ±2,7 cm	13,8 ±2,5 cm	
	γυναίκες	8,1 ±1,7 cm	11,4 ±1,9 cm	14,0 ±1,9 cm	
	Ανδρες	Ύψος πρόσθιας ανάκαμψης (cm) = $-9.7 + 0.1 \times \text{ύψος (cm)}$;			
	γυναίκες	Ύψος πρόσθιας ανάκαμψης (cm) = $-6.3 + 0.1 \times \text{ύψος (cm)}$.			
<i>Gollub et al 2013</i>		6,7 -6,9 cm			Ανδρες → 4,1 cm
					γυναίκες → 3,6 cm
Total average	άνδρες	→9,06 cm			
	Γυναίκες	→8,38 cm			

Ο βαθμός κυτταρομείωσης που επετεύχθη ήταν πλήρης σε 30 ασθενείς (70%) ενώ βέλτιστη κυτταρομείωση με διαστάσεις εναπομείναντος όγκου κάτωθεν του ενός εκατοστού επετεύχθη άλλους 12 ασθενείς (27%). Μόνο σε έναν ασθενή (3%) η κυτταρομείωση ήταν κατώτερη της βέλτιστης. Τόσο η θνητότητα που περιορίστηκε στο 2,5% όσο και η συνολική νοσηρότητα του 59,1% παρέμειναν συγκρίσιμες με αντίστοιχες επεμβάσεις για προχωρημένο καρκίνο ωοθηκών που συνδύαζαν εντερεκτομές ή/και χρήση υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC) που συνήθως κυμαίνονται μεταξύ 0,9% και 3% για την θνητότητα και μεταξύ 24-60% και 30-93% αντίστοιχα για την νοσηρότητα στα δύο είδη των πρόσθετων παρεμβάσεων. Με αρκετή προσοχή θα πρέπει να ερμηνευθεί το ποσοστό των σοβαρών επιπλοκών σταδίου III και IV κατά Clavien Dindo που αν και παρέμεινε στα αναμενόμενα επίπεδα (26,8%) αντικατοπτρίζει με περισσότερη σαφήνεια την πραγματική περιεγχειρητική νοσηρότητα καθώς το 93,5% που περιγράφεται σαν συνολική περιεγχειρητική νοσηρότητα σε μελέτες με προσθήκη HIPEC περιλαμβάνει με πολύ χαλαρότητα οποιαδήποτε περιγραφόμενη δυσλειτουργία για μία χειρουργική προσέγγιση λόγω αυξημένης χειρουργικής πολυπλοκότητας, συνοδεύεται και από ανάλογη αύξηση της περιεγχειρητικής νοσηρότητας που συχνά καταλήγει σε καθυστέρηση στην έναρξη της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας γεγονός που δημιουργεί ανησυχία για πιθανή συρρίκνωση των οφελών της μεθόδου επί της επιβίωσης των ασθενών και επί της ποιότητας της μετεγχειρητικής τους ζωής [195].

Η απόκτηση εμπειρίας και η βελτίωση της περιεγχειρητικής αντιμετώπισης των ασθενών με χρήση «ρίζικης κυτταρομείωσης» και υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής διεγχειρητικής χημειοθεραπείας (HIPEC) διαμόρφωσε ένα διαφορετικό πεδίο μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ενώ παλαιότερα οι πιο συχνές επιπλοκές αφορούσαν αναστοματωτικές διαρροές και διατρήσεις του εντέρου, πλέον κυριαρχούν οι αιματολογικές τοξικότητες και οι λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου [171]. Στην μελέτη μας διαπιστώθηκε ήπια αύξηση των επιπλοκών σταδίου III και IV σε σχέση με το αναφερόμενο ποσοστό στην βιβλιογραφία από 9,6% έως 20% χωρίς όμως ιδιαίτερη παρουσία αναστοματωικών διαφυγών που περιορίστηκαν στο 4,2%. Μεταξύ των επιπλοκών κυριάρχησαν οι αιματολογικές τοξικότητες λόγω χημειοθεραπείας που όμως ήταν εύκολα αναστρέψιμες με την ανάλογη φαρμακευτική υποστήριξη για να ακολουθήσουν οι λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου, που χρειάστηκαν παρέμβαση στο 3,4%, οι διαταραχές του αναπνευστικού που όμως δεν υποχρέωσαν κανένα ασθενή σε εκ νέου διασωλήνωση και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού πιθανά σχετιζόμενες με ήπια μεγαλύτερη χρήση ουρητηρικών καθετήρων προεγχειρητικά. Τα αποτελέσματα μας συμβαδίζουν με αυτά της βιβλιογραφίας όπου η van Driel και συν το 2018 [166] αναφέρεται ότι η προσθήκη της HIPEC διαφοροποίησε ελάχιστα τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού III ή IV, (25% έναντι 27% $p=0,76$) με την ομάδα της HIPEC να παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα από λοιμώξεις, θρομβοεμβολικά επεισόδια, πνευμονικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Αν και όλοι οι ασθενείς οδηγήθηκαν στην ΜΕΘ βάσει πρωτοκόλλου μετεγχειρητικά η υποχρεωτική αυτή διαδικασία έχει πρόσφατα αμφισβητηθεί καθώς πλέον οι περισσότεροι ασθενείς αποσωληνώνονται άμεσα μετεγχειρητικά στο χειρουργείο, και το 70% δεν χρειάζεται μετεγχειρητική υποστήριξη οργάνων [204]. Η επιλογή αυτή θα πρέπει να βασίζεται στην έκταση των εκτομών που πραγματοποιούνται, τους συνοδούς παράγοντες κινδύνου και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Σε ΜΕΘ προτείνεται να παρακολουθούνται ασθενείς με σημαντικές αιμοδυναμικές, αναπνευστικές και μεταβολικές διαταραχές καθώς και ασθενείς που χρειάζονται αποκατάσταση νορμοβολαιμικού όγκου, διαχείριση χαμηλής λευκωματίνης και διαταραγμένης πηκτικότητας [205]. Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στην σημασία της της επισκληρίδιου αναλγησίας καθώς βοηθάει στην ασφαλή πρώιμη αποσωλήνωση καθώς και στο γεγονός ότι η επίπτωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας είναι ευθέως ανάλογες με τον βαθμό και την έκταση της κυτταρομείωσης, την καμπύλη μάθησης και τη χειρουργική τεχνική και όχι η εφαρμογή χημειοθεραπείας και υπερθερμίας *per se*. [206].

Τα ποσοστά του συνδρόμου ΧΠΕ (LARS) ήταν 55,9% χωρίς σύνδρομο, 13,9% με έλασσον σύνδρομο και 30,2% με μείζον σύνδρομο. Τα ποσοστά της σειράς των ασθενών μας συμβαδίζουν με τα ήδη γνωστά από ανάλογες μελέτες που εξέτασαν την επίπτωση του συνδρόμου σε γυναίκες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χαμηλή πρόσθια εκτομή και εντερεκτομή λόγω αδενοκαρκινώματος των ωοθηκών προσεγγίζοντας όμως τις ανώτερες περιγραφόμενες συχνότητες. Πιο συγκεκριμένα οι Kranawetter και συν περιγράφουν

μετεγχειρητικό σύνδρομο στο 59% των περιπτώσεων (38% μείζον και 21% έλασσον) [207] και οι Imterat και συν στο 47,6% των περιπτώσεων (26,2% μείζον και 21,4% έλασσον) [208]. Μικρότερες συγκριτικά συχνότητες εμφάνισης έχουν περιγραφεί από τους Harpain και συν που περιγράφουν συνολική επίπτωση 34% (16% μείζον και 18% έλασσον) [13], τους Juul και συν που περιγράφουν επιπολασμό ΣΧΠΕ 18,8% σε γυναίκες ηλικίας 50-79 ετών στη Δανία [20], και τους de Smit και συν που περιέγραψαν μόνο τέσσερις περιπτώσεις ΣΧΠΕ επί συνόλου 47 ασθενών (8,5%) [209].

Στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων και στην διάγνωση του ΣΧΠΕ έχουν ελεγχθεί διάφορες παράμετροι καθώς ο ορισμός του εξακολουθεί να παραμένει συναινετικός. Έτσι ιδιαίτερη σημασία αποκτά το γεγονός ότι στην μελέτη των Imterat και συν συμπτώματα τύπου ΣΧΠΕ εμφανίζονται στο ένα τρίτο των ασθενών (33%) με καρκίνο των ωοθηκών προεγχειρητικά, ενώ η προεγχειρητική παρουσία τους ανεξάρτητα από τη βαρύτητα τους αναδείχθηκαν σε ανεξάρτητο στατιστικά σημαντικό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης και σοβαρού μετεγχειρητικού συνδρόμου [208], με τα αποτελέσματα της μελέτης του Harpain και συν να επιτείνουν την πιθανότητα το ΣΧΠΕ να αποτελεί αποτέλεσμα χειρουργικής εκτομής επιβαρύνοντας την ποιότητα ζωής μετεγχειρητικά [13]. Το γεγονός ότι για την συλλογή και βαθμολόγηση των κριτηρίων ΣΧΠΕ χρησιμοποιήθηκε το επικυρωμένο ερωτηματολόγιο LARS-Q οφείλεται στο γεγονός ότι έχει κερδίσει δημοτικότητα στην κλινική πρακτική λόγω της ευκολίας χρήσης του. Οι κατηγορίες βαρύτητας (0–20, 21–29 και 30–42) διευκολύνουν την έγκαιρη ανίχνευση ασθενών που χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση και προσοχή.

Η εξέλιξη στην πορεία της μετεγχειρητικής παρακολούθησης τόσο της παρουσίας όσο και της βαρύτητας του ΣΧΠΕ έχει αναφερθεί από διάφορους μελετητές καθώς καθορίζει και την τακτική αντιμετώπισης του. Οι Harpain και συν [13] ανέφεραν σταθερή επίπτωση του συνδρόμου σε πορεία παρακολούθησης 24 μηνών όπως και οι Kranawetter και συν [207]. Σε αντίθεση η πορεία εμφάνισης τόσο του συνολικού όσο και του μείζονος ΣΧΠΕ υπήρξε φθίνουσα στις ασθενείς της σειράς μελέτης μετά παρέλευση 24 μηνών κατά 14% για την παρουσία του μείζονος συνδρόμου και μικρής αύξησης κατά 3% του ελάσσονος συνδρόμου. Μια πιθανή ερμηνεία θα μπορούσε να είναι ότι η μείωση του μείζονος συνδρόμου ταυτίζεται σε ποσοστό 3% με την αύξηση του ελάσσονος καθώς περιστατικά της πρώτης κατηγορίας μετακινήθηκαν στην δεύτερη. Επίσης θετική επίδραση επί της μείωσης της συχνότητας του μείζονος ΣΧΠΕ μπορεί να είχε το γεγονός της πρώιμης σύγκλεισης (< 6 μήνες) της ειλεοστομίας σε ποσοστό 67,1%. Ανάλογες περιγραφές για την ευεργετική πρώιμη σύγκλειση στομίας επί της βελτίωσης της παρουσίας του ΣΧΠΕ υπάρχουν από μετα-αναλύσεις ασθενών που όμως έπασχαν από καρκίνο του ορθού [17, 54, 210].

Μία δεύτερη πιθανή ερμηνεία για το φαινόμενο αυτό της σταδιακής αποκλιμάκωσης του μείζονος ΣΧΠΕ μπορεί να αποδοθεί στην παροδική επίδραση του χημειοθεραπευτικού που χορηγείται ενδοπεριτοναϊκά στην κινητικότητα του εντέρου, η οποία διαταράσσεται προσωρινά για να παρουσιάσει σημεία ανάκαμψης

σταδιακά από τους 6 πρώτους μετεγχειρητικούς μήνες και μετά, όπως και αλλού έχει αναφερθεί για την συστηματική βέλτεια χορήγηση χημειοθεραπείας. Στην μελέτη των Qiulu Zhang και συν. η στατιστικά σημαντική βελτίωση των δεικτών εντερικής λειτουργικότητας μεταξύ ενός, 3 και 6 μηνών μετεγχειρητικά, ενισχύει την άποψη της μη συμμετοχής της χημειοθεραπείας στην εμφάνιση του ΣΧΠΕ μπορεί να είναι μια πιθανή θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για LARS [29]. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε γενικότερα στο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την χειρουργική επέμβαση έως την εκτίμηση της ποιότητας της μετεγχειρητικής εντερικής λειτουργίας καθώς επικρατούσε η αντίληψη ότι τα εμφανιζόμενα συμπτώματα μπορεί να οφείλονται σε απλή εντερική δυσλειτουργία οφειλόμενη στην χορήγηση χημειοθεραπείας και όχι στην χαμηλή πρόσθια εκτομή (ΣΧΠΕ) και να υποχωρούν σχετικά σύντομα. Πράγματι σε μελέτες του 2015 η εντερική δυσλειτουργία μετά ΧΠΕ και χορήγηση επικουρικής συστηματικής χημειοθεραπείας δεν φάνηκε να ξεπερνά το πρώτο μετεγχειρητικό έτος και αποδόθηκε στην προκαλούμενη από την χημειοθεραπεία εντερική δυσλειτουργία [30]

Στην προσπάθεια αναγνώρισης παραγόντων κινδύνου που να συνδέονται με την ανάπτυξη συνδρόμου ΣΧΠΕ σε ασθενείς με χειρουργημένο ωοθηκικό καρκίνο δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ($p < 0.05$) για καμιά από τις εξετασθείσες μεταβλητές. Μόνο η ανάπτυξη αναστομωτικής διαφυγής που υποχρέωσε τελικά στην διενέργεια ολικής κολεκτομής και ειλεο-ορθικής αναστόμωσης παρουσίασε τάση στατιστικής σημαντικότητας, κάτι όμως που όπως έχει αναφερθεί είναι αναμενόμενο λόγω της φύσης της αναστόμωσης [17].

Επίσης την μικρότερη τιμή αν και μη στατιστικά σημαντική παρουσίασε η διενέργεια δεξιάς κολεκτομής. Το συγκεκριμένο εύρημα θα πρέπει να σχολιασθεί καθώς σειρά μελετών αποκαλύπτουν ότι ανάλογα συμπτώματα δυσλειτουργίας και δυσυνέργειας του παχέος εντέρου αναγνωρίζονται και σε ασθενείς με διαφορετικό εντοπισμό της χειρουργικής αφαίρεσης. Έτσι ΣΧΠΕ έχει περιγραφεί και σε δεξιά κολεκτομή σε ποσοστό έως 20,6% και η δεξιά κολεκτομή αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, με πιο έντονη επίδραση στους άνδρες παρά στις γυναίκες [47] γεγονός που αποκτά ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με εκτεταμένη διασπορά ωοθηκικού καρκίνου καθώς η πιθανότητα δεξιάς κολεκτομής περιεγράφηκε σε ποσοστό περίπου με μέσο όρο 21%.

Το ποσοστό υποτροπής (73,7%) κυμάνθηκε στα γνωστά από την βιβλιογραφία επίπεδα μεταξύ 50% και 85% (M.O = 60.5%), παρουσιάζοντας όμως ποσοστό ενδοπεριτοναϊκής υποτροπής 12,3% επί 5 ασθενών, σχεδόν διπλάσιο από το αναμενόμενο 2%-6% που περιγράφεται μειωμένο σε περιπτώσεις μετά ριζική κυτταρομείωση για καρκίνο των ωοθηκών [211].

Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 47,9 μήνες και η 3ετής συνολική επιβίωση ήταν 68,9% (95% CI, 59 έως 78,8). Η μέση επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου ήταν 19,8 μήνες και η 3ετής επιβίωση χωρίς υποτροπή

της νόσου ήταν 29,6% (95% CI, 20,6 έως 38,6). Οι αναφερόμενες επιβιώσεις της ομάδας εργασίας μας παρουσιάζουν τιμές ανάλογες με τις γνωστές από την βιβλιογραφία για ασθενείς με περιτοναϊκή νόσο από καρκίνο των ωοθηκών που αντιμετωπίστηκαν με «ριζική κυτταρομείωση» σε ενδιάμεσο χρονικό σημείο και χρήση HIPEC μετά από την χορήγηση νεοεπικουρικής συστηματικής χημειοθεραπείας. Στον συγκεκριμένο αυτό πληθυσμό η μέση συνολική επιβίωση κυμαίνεται στους 45,7 έως 52 μήνες και η 3ετής συνολική επιβίωση από 62% έως 69%. Αντίστοιχα η μέση και η 3ετής επιβίωση χωρίς υποτροπή νόσου κυμαίνονται από 14,2 -18 μήνες και από 17%-38,8% αντίστοιχα [166, 167 168].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι οι εργασίες που περιγράφουν τις αντίστοιχες 3ετείς επιβιώσεις των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ενδιάμεση κυτταρομείωση χωρίς την χρήση HIPEC παρουσιάζουν ποσοστά συγκρίσιμα με τους βραχίονες των ασθενών που δεν έλαβαν HIPEC στις προαναφερόμενες προοπτικές μελέτες κύρια στην συνολική επιβίωση (53%) αλλά σημαντικά πιο περιορισμένα στην επιβίωση ελεύθερη νόσου (20%), υπογραμμίζοντας την ωφέλεια από την προσθήκη της HIPEC στην βελτίωση των επιβιώσεων των ασθενών [178].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι η προσθήκη υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής διεγχειρητικής χημειοθεραπείας (HIPEC) δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τουλάχιστον σταθερά και μακροπρόθεσμα την επίπτωση της παρουσίας ΣΧΠΕ σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωοθηκών σταδίου IIIC FIGO, που υποβάλλονται σε ενδιάμεση «ριζική» κυτταρομείωση (CRS) μετά από χορήγηση νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Η επίπτωση του συνδρόμου παραμένει στα αναμενόμενα από τη βιβλιογραφία επίπεδα μειούμενη σταδιακά μετά παρέλευση 6μήνου πιθανά λόγω της παρέλευσης της επίδρασης του χημειοθεραπευτικού παράγοντα στην κινητικότητα του εντέρου.

Η διάσπαση της εντερικής αναστόμωσης και η αναστομωτική διαφυγή παραμένει πάντα κύριος προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΣΧΠΕ.

Αν και η σημασία των πολλαπλών εντερικών εκτομών έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη του συνδρόμου, στην συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών η θέση της δεξιάς κολεκτομής οφείλει να επανεκτιμηθεί, καθώς αν και συχνά κρίνεται απαραίτητη διεγχειρητικά, η πιθανή συμμετοχή της στην δημιουργία ΣΧΠΕ, λόγω ταχύτερης διακίνησης του εντερικού περιεχομένου και της μη επαναρρόφησης των χολικών αλάτων όταν μετά παρέλευση μπορεί να αυξήσει σημαντικά την μετεγχειρητική νοσηρότητα.

Τέλος, η προσθήκη της HIPEC στο θεραπευτικό οπλοστάσιο της αντιμετώπισης του εκτεταμένου καρκίνου των ωοθηκών και σε συνδυασμό με εκτεταμένη κυτταρομείωση εξακολουθεί παρά τις αρχικές ανησυχίες να θεωρείται και ασφαλής και αποτελεσματική καθώς μειώνει τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και δεν επηρεάζει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών, τον τύπο ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού III ή IV και τα αποτελέσματα ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την ασφάλεια και την υγεία. Με βάση τα κριτήρια ασφαλείας του Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών (NSQIP), η νοσηρότητα και προκαλούμενη θνητότητα κυμαίνεται σε επίπεδα ανάλογα αν όχι μικρότερα από αυτά που αναλογούν σε αντίστοιχες ογκολογικές επεμβάσεις παρόμοιου κινδύνου όπως η οισοφαγεκτομή, η παγκρεατεκτομή και η ηπατεκτομή. Η αυστηρή επιλογή ασθενών και η τήρηση της καμπύλης εκμάθησης αποτελούν τα βασικά μέσα για την επίτευξη των παρατηρούμενων αποτελεσμάτων, ενώ η χρήση της δεν θα πρέπει να παρακωλύεται στις προβλεπόμενες ενδείξεις. Η υψηλή νοσηρότητα των πρώτων εφαρμογών έχει βελτιωθεί και αποσαφηνισθεί ότι εξαρτάται κύρια από την κυτταρομειωτική διαδικασία και όχι από την προσθήκη της χημειοθεραπείας

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Bryant CL, P.J. Lunniss, C.H. Knowles, et al. Anterior resection syndrome *Lancet Oncol.*, 13 (2012), pp. e403-408.
- 2 Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2012; 255: 922–8
- 3 Denost Q, C. Laurent, M. Capdepon, F. Zerbib, E. Rullier Risk factors for fecal incontinence after intersphincteric resection for rectal cancer *Dis Colon Rectum*, 54 (2011), pp. 963-968
- 4 Keane C, Fearnhead NS, Bordeianou LG, et al. International Consensus Definition of Low Anterior Resection Syndrome. *Dis Colon Rectum* 2020; 63(3):274-284
- 5 Chen TY, L.M. Wiltink, R.A. Nout, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial *Clin. Colorectal Cancer*, 14 (2015), pp. 106-114
- 6 Juul, M. Ahlberg, S. Biondo, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study *Dis. Colon Rectum*, 57 (2014), pp. 585-591
- 7 Lai X, F.K.Y. Wong, S.S.Y. Ching Review of bowel dysfunction of rectal cancer patients during the first five years after sphincter-preserving surgery: a population in need of nursing attention *Eur J Oncol Nurs*, 17 (2013), pp. 681-692
- 8 Scheer AS, R.P. Boushey, S. Liang, S. Doucette, A.M. O'Connor, D. Moher The long-term gastrointestinal functional outcomes following curative anterior resection in adults with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis *Dis Colon Rectum*, 54 (2011), pp. 1589-1597
- 9 Sandberg, D. Asplund, T. Bisgaard, et al. Low anterior resection syndrome in a Scandinavian population of patients with rectal cancer: a longitudinal follow-up within the QoLIRECT study *Colorectal Dis.*, 22 (2020), pp. 1367-1378
- 10 Temple LK, Bacik J, Savatta SG, Gottesman L, Paty PB, Weiser MR, et al. The development of a validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1353–65
- 11 Felipe F. Quezada-Diaz, Hossam Elfeki, Katrine J. Emmertsen, Emmanouil P. Pappou, Rosa Jimenez-Rodriguez, Sujata Patil Søren Laurberg, and Julio Garcia-Aguilar Comparative analysis of the Memorial Sloan Kettering Bowel Function Instrument and the Low Anterior Resection Syndrome Questionnaire for assessment of bowel dysfunction in rectal cancer patients after low anterior resection *Colorectal Dis.* 2021 Feb; 23(2): 451–460

- 12 Ruijia Zhang, Wenqin Luo, Yulin Qiu, Fan Chen, Dakui Luo, Yufei Yang, Weijing He, Qingguo Li and Xinxiang Li Clinical Management of Low Anterior Resection Syndrome: Review of the Current Diagnosis and Treatment *Cancers* 2023, 15, 5011
- 13 Harpain F, Kranawetter M, Zott T, Lazaridis II, Guenin MO, Ninkovic M, Kronberger IE, Tapiolas I, Basany EE, Dauser B, Herbst F, Koh C, Stift A, Teleky B, Reinthaller A, Grimm C, Riss S. Low anterior resection syndrome (LARS) in ovarian cancer patients - A multi-centre comparative cohort study. *Int J Surg.* 2020 Jun;78:97-102. doi: 10.1016/j.ijso.2020.04.019. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32304899.
- 14 Berek JS, Renz M, Kehoe S, et al.: Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 155 (Suppl 1): 61-85, 2021.
- 15 Iavazzo C, Fotiou A, Psomiadou V, Lekka S, Katsanos D, Spiliotis J. Small Bowel PCI Score as a Prognostic Factor of Ovarian Cancer Patients Undergoing Cytoreductive Surgery (CRS) with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC), a Retrospective Analysis of 130 Patients. *Indian J Surg Oncol.* 2021 Jun;12(2):258-265.
- 16 Λιάπη Α, Μαυραντώνης Κ, Λαζαρίδης Π, Κουρκούνη Ε, Θεοδωρόπουλος Γ Διερεύνηση παραγόντων κινδύνου για το σύνδρομο χαμηλής πρόσθιας εκτομής σε Έλληνες ασθενείς με καρκίνο του ορθού Αναδρομική με μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση - 120 ασθενείς : 2012-2017
- 17 Croese AD, Lonie JM, Trollope AF, Vangaveti VN, Ho YH. A meta-analysis of the prevalence of Low Anterior Resection Syndrome and systematic review of risk factors. *Int J Surg.* 2018 Aug;56:234-241
- 18 Pieniowski, C Nordenvall, G Palmer, A Johar, S Tumlin Ekelund, P Lagergren, M Abraham-Nordling Prevalence of low anterior resection syndrome and impact on quality of life after rectal cancer surgery: population-based study *BJS Open*, Volume 4, Issue 5, October 2020, Pages 935–942,
- 19 Ri H, Kang H, Xu Z, Kim K, Ren Y, Gong Z, Chen X. The risk factors of low anterior resection syndrome after colorectal cancer surgery: A retrospective study of 566 patients in a single institution in China. *Front Surg.* 2022 Aug 25;9:990702
- 20 .Juul T, Elfeki H, Christensen P, Laurberg S, Emmertsen KJ, Bager P. Normative data for the low anterior resection syndrome score (LARS score). *Ann Surg* 2018; 269: 1124–1128.
- 21 Bryant CL, P.J. Lunniss, C.H. Knowles, et al. Anterior resection syndrome *Lancet Oncol.*, 13 (2012), pp. e403-408.

- 22 van Duijvendijk, J.F. Slors, C.W. Taat, et al. Prospective evaluation of anorectal function after total mesorectal excision for rectal carcinoma with or without preoperative radiotherapy *Am. J. Gastroenterol.*, 97 (2002), pp. 2282-2289
- 23 Tabe, E. Mochiki, H. Ando, et al. Correlation between colonic motility and defecatory disorders after anterior resection of the rectum in canine models *Neuro Gastroenterol. Motil.*, 20 (2008), pp. 1174-1184.
- 24 M. Szczepkowski, T. Banasiewicz, A. Kobus Diversion colitis 25 years later: the phenomenon of the disease *Int. J. Colorectal Dis.*, 32 (2017), pp. 1191-1196
- 25 Haas, P.M. Faaborg, M. Gram, et al. Cortical processing to anorectal stimuli after rectal resection with and without radiotherapy *Tech. Coloproctol.*, 24 (2020), pp. 721-730
- 26 Lee, Y.S. Park Serial evaluation of anorectal function following low anterior resection of the rectum *Int. J. Colorectal Dis.*, 13 (1998), pp. 241-246
- 27 Schrag D, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, Goldberg J, Al Baghdadi T, Goodman KA, McWilliams RR, Farma JM, George TJ, Kennecke HF, Shergill A, Montemurro M, Nelson GD, Colgrove B, Gordon V, Venook AP, O'Reilly EM, Meyerhardt JA, Dueck AC, Basch E, Chang GJ, Mamouni HJ. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389:322-334 PROSPECT ClinicalTrials.gov,
- 28 Quezada-Diaz, R.M. Jimenez-Rodriguez, E.P. Pappou, et al. Effect of neoadjuvant systemic chemotherapy with or without chemoradiation on bowel function in rectal cancer patients treated with total mesorectal excision *J Gastrointest Surg : Off J Soc Surg Alimentary Tract*, 23 (2019), pp. 800-807
- 29 Qiulu Zhang, Limin An, Ruixuan Yu, Jing Peng , Kexin Yu , Mingjun Huang, Xiaodong Wang The impact of neoadjuvant chemotherapy on low anterior resection syndrome after rectal cancer resection: A 6 Months longitudinal follow-up *Asian Journal of Surgery* 44 (2021) 1260-1265
- 30 Wells CI, Vather R, Chu MJ, Robertson JP, Bissett IP. Anterior resection syndrome--a risk factor analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015 Feb;19(2):350-9. Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol.* 2006 Feb;33(1):106-20.
- 31 Pieniowski, C Nordenvall, G Palmer, A Johar, S Tumlin Ekelund, P Lagergren, M Abraham-Nordling Prevalence of low anterior resection syndrome and impact on quality of life after rectal cancer surgery: population-based study *BJS Open*, Volume 4, Issue 5, October 2020, Pages 935–942
- 32 Benli S, Çolak T, Türkmenoğlu MÖ. Factors influencing anterior/low anterior resection syndrome after rectal or sigmoid resections. *Turk J Med Sci.* 2021 Apr 30;51(2):623-630

- 33 Q. Qin, B. Huang, W. Cao, et al. Bowel dysfunction after low anterior resection with neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy alone for rectal cancer: a cross-sectional study from China *Dis Colon Rectum*, 60 (2017), pp. 697-705
- 34 Juul, N. Battersby, P. Christensen, et al. Validation of the English translation of the low anterior resection syndrome score *Colorectal Dis.*, 17 (2015), pp. 908-916].
- 35 Nicotera Antonella, Ezio Falletto, Alberto Arezzo, Massimiliano Mistrangelo, Roberto Passera, Mario Morino Risk factors for Low Anterior Resection Syndrome (LARS) in patients undergoing laparoscopic surgery for rectal cancer *Surgical Endoscopy* (2022) 36:6059–6066
- 36 Miacci FLC, Guetter CR, Moreira PH, Sartor MC, Savio MC et al. Predictive factors of low anterior resection syndrome following anterior resection of the rectum. *Revistado Colegio Brasileiro de Cirurgioes* 2020; 46 (6).
- 37 KupschJ, Jackisch T, Matzel KE, Zimmer J, Schreiber A et al. Outcome of bowel function following anterior resection for rectal cancer-an analysis using the low anterior resection syndrome (LARS) score. *International Journal of Colorectal Disease* 2018; 33 (6): 787-798
- 38 Buess G, Mentges B, Manncke K, et al. Technique and results of transanal endoscopic microsurgery in early rectal. *Am J Surg.* 1992;163:63–9
- 39 Michalik M, Bobowicz M, Frask S, et al. Transumbilical laparoendoscopic single-site total mesorectal excision for rectal carcinoma. *Videosurgery Miniinv.* 2012;7:118–21.
- 40 Dujovny N, Quiros RM, Saclarides TJ. Anorectal anatomy and embryology. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004;13:277–93
- 41 Gollub, Monique Maas, Martin Weiser, Geerard L. Beets, Karyn Goodman, Lotte Berkers, and Regina G. H. Beets-Tan Recognition of the Anterior Peritoneal Reflection at Rectal MRI *Gastrointestinal Imaging* January 14, 2013
- 42 Najarian MM, Belzer GE, Cogbill TH, et al. Determination of the peritoneal reflection using intraoperative proctoscopy. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:2080–5
- 43 Sadahiro S, Ohmura T, Yamada Y, et al. Analysis of length and surface area of each segment of the large intestine according to age, sex and physique. *Surg Radiol Anat.* 1992;14:251–7
- 44 Torkzad MR, Blomqvist L. The mesorectum: morphometric assessment with magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2005;15:1184–91
- 45 Yun HR, Chun HK, Lee WS, et al. Intra-operative measurement of surgical lengths of the rectum and the peritoneal reflection in Korean. *J Korean Med Sci.* 2008;23:999–1004
- 46 Kenig Jakub, Piotr Richter Definition of the rectum and level of the peritoneal reflection – still a matter of debate? *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2013 Sep; 8(3): 183–186.

- 47 Buchli C, Martling A, Sjövall A. Low anterior resection syndrome after right- and left-sided resections for colonic cancer. *BJS Open*. 2018 Dec 17;3(3):387-394
- 48 Paun BC, Cassie S, Maclean AR, Dixon E, Buie WD. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg*. 2010;251:807–18.
- 49 Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection. *Ann Surg*. 2013;257:108–13.
- 50 Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (LCSSG), Kockerling F, Rose J, et al. Laparoscopic colorectal anastomosis: risk of postoperative leakage. *Surg Endosc*. 2014;13:639–44.
- 51 Jung SH, Yu CS, Choi PW, et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:902–8.
- 52 Makela JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:653–60.
- 53 Bregendahl, K.J. Emmertsen, J. Lous, et al. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study *Colorectal Dis.*, 15 (2013), pp. 1130-1139
- 54 Hughes, J. Cornish, C. Morris, et al. Functional outcome following rectal surgery – predisposing factors for low anterior resection syndrome *Int. J. Colorectal Dis.*, 32 (2017), pp. 691-697 E.
- 55 Hain, G. Manceau, L. Maggiori, et al. Bowel dysfunction after anastomotic leakage in laparoscopic sphincter-saving operative intervention for rectal cancer: a case-matched study in 46 patients using the Low Anterior Resection Syndrome score *Surgery*, 161 (2017), pp. 1029-1039
- 56 J. Keane, P. Sharma, L. Yuan, et al. Impact of temporary ileostomy on long-term quality of life and bowel function: a systematic review and meta-analysis *ANZ J. Surg.*, 90 (2020), pp. 687-692
- 57 Bondeven, K.J. Emmertsen, S. Laurberg, et al. Neoadjuvant therapy abolishes the functional benefits of a larger rectal remnant, as measured by magnetic resonance imaging after restorative rectal cancer surgery *Eur. J. Surg. Oncol.*, 41 (2015), pp. 1493-1499
- 58 Sturiale, J. Martellucci, L. Zurli, et al. Long-term functional follow-up after anterior rectal resection for cancer *Int. J. Colorectal Dis.*, 32 (2017), pp. 83-88
- 59 Van Heinsbergen, J.A.G. van der Heijden, L.P. Stassen, et al. The low anterior resection syndrome in a reference population: prevalence and predictive factors in The Netherlands *Colorectal Dis.*, 22 (2020), pp. 46-52
- 60 Al-Saidi, S.J. Verkuyl, S. Hofker, et al. How should the low anterior resection syndrome score be interpreted? *Dis. Colon Rectum*, 63 (2020), pp. 520-526
- 61 Huttner, S. Tenckhoff, K. Jensen, et al. Meta-analysis of different reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer *Br. J. Surg.*, 102 (2015), pp. 735-745.

- 62 Parc, R. Ruppert, A. Fuerst, et al. Better function with a colonic J-pouch or a side-to-end anastomosis? A randomized controlled trial to compare complications, functional outcome, and quality of life in patients with low rectal cancer after a J-pouch or a side-to-end anastomosis *Ann. Surg.*, 269 (2019), pp. 815-826
- 63 J. Park, A.K. Danielsen, E. Angenete, et al. Quality of life in a randomized trial of early closure of temporary ileostomy after rectal resection for cancer (EASY trial) *Br. J. Surg.*, 105 (2018), pp. 244-251
- 64 Jimenez-Rodriguez, J.J. Segura-Sampedro, I. Rivero-Belenchon, et al. Is the interval from surgery to ileostomy closure a risk factor for low anterior resection syndrome? *Colorectal Dis.*, 19 (2017), pp. 485-490
- 65 Koda, N. Saito, K. Seike, et al. Denervation of the neorectum as a potential cause of defecatory disorder following low anterior resection for rectal cancer *Dis. Colon Rectum*, 48 (2005), pp. 210-217
- 66 D. Kverneng Hultberg, A.A. Afshar, J. Rutegard, et al. Level of vascular tie and its effect on functional outcome 2 years after anterior resection for rectal cancer *Colorectal Dis.*, 18 (2017), pp. 987-995
- 67 Hajibandeh, S. Hajibandeh, A. Maw Meta-analysis of trial sequential analysis of randomized controlled trials comparing high and low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery *Dis. Colon Rectum*, 63 (2020), pp. 988-999
- 68 Staller, M. Song, F. Grodstein, et al., Increased long-term dietary fiber intake is associated with decreased risk of fecal incontinence in older women, *Gastroenterology* 155 (2018) 661–667.
- 69 Stephens, P.J. Hewett, Clinical trial assessing VSL#3 for the treatment of anterior resection syndrome, *ANZ J. Surg.* 82 (2012) 420–427
- 70 Lazarki, G. Chatzimavroudis, P. Katsinelos, Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome, *World J. Gastroenterol.* 20 (2014) 8867–8885
- 71 Wedlake, K. Thomas, A. Lalji, et al., Effectiveness and tolerability of colesevelam hydrochloride for bile-acid malabsorption in patients with cancer: a retrospective chart review and patient questionnaire, *Clin. Therapeut.* 31 (2009) 2549–2558
- 72 Liang, W. Ding, W. Chen, et al., Therapeutic evaluation of biofeedback therapy in the treatment of anterior resection syndrome after sphincter-saving surgery for rectal cancer, *Clin. Colorectal Cancer* 15 (2016) e101–107.

- 73 Cuicchi, F. Di Fabio, A. Guido, et al., Randomized pilot trial of percutaneous posterior tibial nerve stimulation versus medical therapy for the treatment of Low Anterior Resection Syndrome: one-year follow-up, *Dis. Colon Rectum* 63 (2020) 1602–1609.
- 74 Pieniowski Aspects of Low Anterior Resection Syndrome; prevalence, risk factors and treatment Thesis for doctoral degree (Ph.D.) 2022 Colorectal Surgery Research group Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- 75 Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jul;69(4):280-304
- 76 Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024 Jan-Feb;74(1):12-49
- 77 Cabasag CJ, Fagan PJ, Ferlay J, Vignat J, Laversanne M, Liu L, van der Aa MA, Bray F, Soerjomataram I. Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and Human Development Index using GLOBOCAN 2020. *Int J Cancer.* 2022 Nov 01;151(9):1535-1541
- 78 Kurman R.J., Shih Ie M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: Revisited, revised, and expanded. *Am. J. Pathol.* 2016;186:733–747
- 79 Pietragalla A, Arcieri M, Marchetti C, Scambia G, Fagotti A. Ovarian cancer predisposition beyond BRCA1 and BRCA2 genes. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Nov;30(11):1803-1810
- 80 Varier L, Sundaram SM, Gamit N, Warriar S. An Overview of Ovarian Cancer: The Role of Cancer Stem Cells in Chemoresistance and a Precision Medicine Approach Targeting the Wnt Pathway with the Antagonist sFRP4. *Cancers (Basel).* 2023 Feb 17;15(4)
- 81 Hereditary Cancer Syndromes and Risk Assessment: ACOG COMMITTEE OPINION SUMMARY, Number 793. *Obstet Gynecol.* 2019 Dec;134(6):1366-1367. Shih IM, Wang Y, Wang TL. The Origin of Ovarian Cancer Species and Precancerous Landscape. *Am J Pathol.* 2021 Jan;191(1):26-39
- 82 Vito AC, Uccella S, Sozzi G, Ceccaroni M, Mautone D, Armano G, Franchi M, Chiantera V, Berretta R. Primary site disease and recurrence location in ovarian cancer patients undergoing primary debulking surgery vs interval debulking surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47:1075–82.
- 83 . Yousefi M, Dehghani S, Nosrati R, Ghanei M, Salmaninejad A, Rajaie S, et al.. Current insights into the metastasis of epithelial ovarian cancer - hopes and hurdles. *Cell Oncol* 2020; 43: 515–38
- 84 Pradeep S, Kim SW, Wu SY, Nishimura M, Chaluvally-Raghavan P, Miyake T, et al.. Hematogenous metastasis of ovarian cancer: rethinking mode of spread. *Cancer Cell* 2014; 26: 77–91

- 85 Visvanathan K., Wang T.L., Shih I.M. Precancerous Lesions of Ovarian Cancer-A US Perspective. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018;110:692–693
- 86 Moss N.M., Barbolina M.V., Liu Y., Sun L., Munshi H.G., Stack M.S. Ovarian cancer cell detachment and multicellular aggregate formation are regulated by membrane type 1 matrix metalloproteinase: A potential role in I. p. metastatic dissemination. *Cancer Res.* 2009;69:7121–7129. doi: 10.1158/0008-5472
- 87 Tamori Y., Suzuki E., Deng W.M. Epithelial Tumors Originate in Tumor Hotspots, a Tissue-Intrinsic Microenvironment. *PLoS. Biol.* 2016;14:e1002537.
- 88 Ahmed N., Stenvers K.L. Getting to know ovarian cancer ascites: Opportunities for targeted therapy-based translational research. *Front. Oncol.* 2013;3:256.
- 98 Farsinejad S, Cattabiani T, Muranen T, Iwanicki M. Ovarian Cancer Dissemination-A Cell Biologist's Perspective. *Cancers (Basel).* 2019 Dec 6;11(12):1957
- 99 Trimbos JB. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:60-70
- 100 Bristow RE. Primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer: indications for radical resection. *Cancerol* 2007;2 suppl 1:s31-6.
- 101 Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol.* 2009 Apr;113(1):75-82
- 102 Nasioudis D, Mulugeta-Gordon L, McMinn E, Frey MK, Chapman-Davis E, Holcomb K. Fertility sparing surgery for patients with FIGO stage I clear cell ovarian carcinoma: a database analysis and systematic review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Sep;30(9):1372-1377
- 103 Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 suppl 6:vi24-32 Version 3.2024 © 2024 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- 104 Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, et al. Ovarian Cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16061
- 105 Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol* 2012;125:483-492.
- 106 du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-44

- 107 Chase, D.M., Mahajan, A., Scott, D.A. et al. The impact of varying levels of residual disease following cytoreductive surgery on survival outcomes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC Women's Health* 24, 179 (2024).
- 108 Cardillo N, Devor E, Calma C, et al. Investigating the effect of optimal cytoreduction in the context of platinum sensitivity in high-grade serous ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022; 101: 1085-1092. Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer Guidelines NCCN Guidelines Version 3.2024
- 109 Leebmann H, Häusler S, Harter P, Piso P. Extraperitoneal Approach During Peritonectomy in the Right Upper Quadrant for Peritoneal Metastases from Ovarian Malignancies. *In Vivo.* 2022 Jan-Feb;36(1):341-349
- 110 Kyriazanos I, Papageorgiou D, Zoulamoglou M, Maroungkas M, Stamos N, Ivros N, Kalles V. Total extraperitoneal access for parietal peritonectomy for peritoneal surface malignancy: The 'cocoon' technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Aug;251:258-262
- 111 Bebia, Alicia Hernández, Juan Gilabert-Estalles, Silvia Franco-Camps, Javier de la Torre, Jaime Segrist, Anca Chipirliu, Silvia Cabrera, Assumpció Pérez-Benavente, Antonio Gil-Moreno. Surgical complications comparing extraperitoneal vs transperitoneal laparoscopic aortic staging in early stage ovarian and endometrial cancer *Gynecologic Oncology* 160, 1,2021, 83-90
- 112 Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin WC. “Optimal” cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol Oncol.* 2006;103:329–335
- 113 Jaeger W, Ackermann S, Kessler H, Katalinic A, Lang N. The effect of bowel resection on survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;83:286–91.
- 114 Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie ovarian Cancer study group (AGO-OVAR) *Gynecol Oncol.* 2007;106:69–74.
- 115 Dottino JA, He W, Sun CC, Zhao H, Fu S, Rauh-Hain JA, Suidan RS, Lu KH, Giordano SH, Meyer LA. National trends in bowel and upper abdominal procedures in ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30:1195–202.
- 116 Casarin, Jvan Artuso, Valeria Cromi, Antonella Ghezzi, Fabio The role of multiple bowel resections in advanced ovarian cancer: survival and surgical outcomes—a narrative review *Gynecology and Pelvic Medicine; 2021_Vol 4* (December 25, 2021
- 117 Aletti GD , Dowdy SC , Podratz KC , et al . Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:676.e1–676.e7

- 118 Ye, S., Wang, Y., Chen, L. et al. The surgical outcomes and perioperative complications of bowel resection as part of debulking surgery of advanced ovarian cancer patients. *BMC Surg* 22, 81 (2022).
- 119 McNamara, Rosa Guerra, Jennifer Qin, Amaranta D. Craig, Lee-may Chen, Madhulika G. Varma, Jocelyn S. Chapman, Survival impact of bowel resection at the time of interval cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer, *Gynecologic Oncology Reports*, Volume 38, 2021
- 120 Tozzi R, Casarin J, Baysal A, et al. Morbidity of multiple bowel resection compared to single bowel resection after debulking surgery for ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;240:215-9
- 121 Sebastian A, Thomas A, Varghese G, Yadav B, Chandy R, Peedicayil A. Outcome of Bowel Resection in Women with Advanced Ovarian Carcinoma. *Indian J Surg Oncol*. 2018 Dec;9(4):511-518
- 122 Bristow RE, Del Carmen MG, Kaufman HS, Montz FJ. Radical oophorectomy with primary stapled colorectal anastomosis for resection of locally advanced epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg*. 2003;197:565–574
- 123 Bristow, R.S. Tomacruz, D.K. Armstrong, E.L. Trimble, F.J. Montz Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis *J Clin Oncol*, 20 (5) (2002), pp. 1248-1259
- 124 Chang, M. Hodeib, J. Chang, R.E. Bristow Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis *Gynecol Oncol*, 130 (3) (2013), pp. 493-498
- 125 Peiretti M, Bristow RE, Zapardiel I, Gerardi M, Zanagnolo V, Biffi R, Landoni F, Bocciolone L, Aletti GD, Maggioni A. Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes. *Gynecol Oncol*. 2012 Aug;126(2):220-3
- 126 McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg* 2015;102:462-79
- 127 Kalogera E, Dowdy SC, Mariani A, et al. Multiple large bowel resections: potential risk factor for anastomotic leak. *Gynecol Oncol* 2013;130:213-8
- 128 Chi DS, Zivanovic O, Levinson KL, Kolev V, Huh J, Dottino J, Gardner GJ, Leitao MM, Jr, Levine DA, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Brown CL, Barakat RR. The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2010;119:38–42

- 129 Lago V, Fotopoulou C, Chiantera V, Minig L, Gil-Moreno A, Cascales-Campos PA, Jurado M, Tejerizo A, Padilla-Iserte P, Malune ME, Di Donna MC, Marina T, Sanchez-Iglesias JL, Olloqui A, Garcia-Granero A, Matute L, Fornes V, Domingo S. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection in ovarian cancer surgery: a multi-centre study. *Gynecol Oncol*. 2019;153:549–554.
- 130 Fournier M, Huchon C, Ngo C, Bensaid C, Bats AS, Combe P, le FrereBelda MA, Fournier L, Berger A, Lecuru F. Morbidity of rectosigmoid resection in cytoreductive surgery for ovarian cancer. Risk factor analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:750–753.
- 131 Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, et al. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006878
- 132 Mourton SM, Temple LK, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Sonoda Y, Bochner BH, et al. Morbidity of rectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;99:608–614
- 133 Seah DW, Ibrahim S, Tay KH. Hartmann procedure: is it still relevant today? *ANZ J Surg*. 2005;75:436–440
- 134 Gockley A.A., Fiascone S., Courant K.H. Clinical characteristics and outcomes after bowel surgery and ostomy formation at the time of debulking surgery for advanced-stage epithelial ovarian carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2019;29
- 135 Philip CA, Pelissier A, Bonneau C, Hequet D, Rouzier R, Pouget N. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on the Rate of Bowel Resection in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Anticancer Res*. 2016 Sep;36(9):4865-71.
- 136 Hertel, H. Diebolder, J. Herrmann, C. Köhler, R. Kühne-Heid, M. Possover, et al. Is the decision for colorectal resection justified by histopathologic findings: a prospective study of 100 patients with advanced ovarian cancer *Gynecol Oncol*, 83 (3) (2001), pp. 481-484
- 137 Spirtos, S.M. Eisenkop, J.B. Schlaerthm, S.C. Ballon Second-look laparotomy after modified posterior exenteration: patterns of persistence and recurrence in patients with stage III and stage IV ovarian cancer *Am J Obstet Gynecol*, 182 (6) (2000), pp. 1321-1327
- 138 Aletti, K.C. Podratz, M.B. Jones, W.A. Cliby Role of rectosigmoidectomy and stripping of pelvic peritoneum in outcomes of patients with advanced ovarian cancer *J Am Coll Surg*, 203 (4) (2006), pp. 521-526
- 139 Cuadra, Jose Domingo Sardon , Baltasar Cermeno , Julene Argaluz Inaki Lete Bowel Resection during Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma *Oncological Outcomes Clinics in Surgery*, 2021: Volume 6 | Article 3360

- 140 Schmeler KM, Tao X, Frumovitz M, et al. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2010;116:269-73.
- 141 Mueller JJ, Lajer H, Mosgaard BJ, et al. International study of primary mucinous ovarian carcinomas managed at tertiary medical centers. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:915-24.
- 142 Gouy S, Saidani M, Maulard A, et al. Staging surgery in early-stage ovarian mucinous tumors according to expansile and infiltrative types. *Gynecol Oncol Rep* 2017;22:21-5
- 143 Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699.
- 144 Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: a comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1407-1414.
- 145 Chiyoda T, Sakurai M, Satoh T, et al. Lymphadenectomy for primary ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2020;31:e67
- 146 Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, et al. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol* 1995;56:328-337.
- 147 Dell' Anna T, Signorelli M, Benedetti-Panici P, et al. Systematic lymphadenectomy in ovarian cancer at second-look surgery: a randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2012;107:785-792.
- 148 Zhou J, Shan G, Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:718-726
- 149 Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 2019;380:822-832.
- 150 NCCN Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 3.2024 — July 15, 2024
- 151 Aletti GD, Powless C, Bakkum-Gamez J, et al. Pattern of retroperitoneal dissemination of primary peritoneum cancer: basis for rational use of lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2009;114:32-36.
- 152 Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560-566
- 153 Cummings M, Nicolais O, Shahin M. Surgery in Advanced Ovary Cancer: Primary versus Interval Cytoreduction. *Diagnostics*. 2022; 12(4):988

- 154 Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol* 2018;19:1680-1687.
- 155 Onda T, Satoh T, Ogawa G, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomized trial. *Eur J Cancer* 2020;130:114-25
- 156 Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1657-64
- 157 Tzanis Alexander A. , Iavazzo Christos , Hadjivasilis Alexandros , Tsouvali Hara , Antoniou George A. , Antoniou Stavros A. Neoadjuvant Chemotherapy Versus Primary Debulking Surgery in FIGO Stage III and IV Epithelial Ovarian, Tubal or Peritoneal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis *Oncology Reviews* 16, 2022,
- 158 Meyer L, Cronin A, Sun CC, et al. Use of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(55_Suppl):5563 Meyer L, Cronin A, Sun CC, et al. Use of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(55_Suppl):5563.,
- 159 Nagao S, Tamura J, Shibutani T, Miwa M, Kato T, Shikama A, Takei Y, Kamiya N, Inoue N, Nakamura K, Inoue A, Yamamoto K, Fujiwara K, Suzuki M. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: GOTIC-019 study. *Int J Clin Oncol.* 2023 Jun;28(6):804-815
- 160 Andreas du Bois et al., Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *JCO* 37, 2398-2405(2019).
- 161 van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, Vergote I, Kenter GG, Mol BW, Buist MR, Bossuyt PM. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer 55971 randomized trial. *Eur J Cancer.* 2013 Oct;49(15):3191-201
- 162 Rawert FL, Luengas-Würzinger V, Claßen-Gräfin von Spee S, Baransi S, Schuler E, Carrizo K, Dizdar A, Mallmann P, Lampe B. The importance of the Peritoneal Cancer Index (PCI) to predict surgical outcome after neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Nov;306(5):1665-1672.
- 163 Walker JL, Brady MF, Wenzel L, et al: Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 37:1380-1390, 2019.

- 164 Graham, R., MacDonald, N.D., Mould, T.A. and Kotsopoulos, I.C. (2024), Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the management of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 26: 76-83
- 165 Hassan, S. Dritsas, S.T. O'Dwyer, O. Aziz, P. Sutton, X. Wang, R. Fish, A.G. Renehan, M. Wilson, C. Selvasekar, H. Clouston, J. Wild, M. Mathur, Open versus Closed technique for administration of heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): Morbidity and Mortality outcomes from a high-volume centre, *European Journal of Surgical Oncology*, 49,9, 2023,106924
- 166 van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, de Hingh IHJT, van der Velden J, Arts HJ, Massuger LFAG, et al: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 378:230–240. 2018
- 167 Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH and Park SY: HIPEC for Ovarian Cancer Collaborators. Survival after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and primary or interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 157:374–383. 2022
- 168 Cascales Campos Pedro Antonio, González Gil Alida, Gil Gómez Elena, González Sánchez Rocío, Martínez García Jerónimo , Alonso Romero José Luis, Nieto Díaz Aníbal , Barceló Valcárcel Francisco , Gómez Ruiz Álvaro Jesús Ramírez Romero Pablo, Gil Martínez José. Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer: A Phase 3 Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* 29, 2617–2625 (2022)
- 169 Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-325.
- 170 Lee YJ, Lee JY, Cho MS, et al. Incorporation of paclitaxel-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: a protocol-based pilot study. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e3. A
- 171 Filis, P.; Mauri, D.; Markozannes, G.; Tolia, M.; Filis, N.; Tsilidis, K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open*. 2022, 7, 100586
- 172 Della Corte, L; Conte, C.; Palumbo, M.; Guerra, S.; Colacurci, D.; Riemma, G.; De Franciscis, P.; Giampaolino, P.; Fagotti, A.; Bifulco, G.; et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): New Approaches and Controversies on the Treatment of Advanced Epithelial Ovarian Cancer—Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 7012.

- 173 Oliveira LRLB, Horvat N, Andrieu PIC, Panizza PSB, Cerri GG, Viana PCC. Ovarian cancer staging: What the surgeon needs to know. *Br J Radiol*. 2021 Sep 01;94
- 174 .. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, Shostrom V, Hall B, Neilsen B, Bartlett D, Smith L. Morbidity and Mortality Rates Following Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared With Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 4;2(1):e186847. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6847. PMID: 30646202; PMCID: PMC648487
- 175 Hotza, G., Karageorgos, M., Pastourmatzi, V. et al. Morbidity and mortality of patients with peritoneal malignancy following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Discov Onc* 15, 106 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12672-024-00968-4>
- 176 Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet*. 2014;384:1376–1388
- 177 Takahashi O, Tanaka T. Intestinal surgery in advanced ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19:10–14
- 178 Lluca M, Ibañez MV, Climent MT, Serra A, Lluca A; MUAPOS and OSRG Working Group. Effectiveness of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Associated with Cytoreductive Surgery in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2023 Jan 30;13(2):258
- 179 Terzioğlu SG, Kılıç MÖ, Çetinkaya N, Baser E, Güngör T, Adıgüzel C. The outcomes of intestinal resection during debulking surgery for ovarian cancer. *Turk J Surg*. 2017 Jun 1;33(2):96-99.
- 180 Joo-Hyuk Son MD, Tae-Wook Kong MD, Jiheum Paek MD, PhD, Suk-Joon Chang MD, PhD, Hee-Sug Ryu MD, PhD Perioperative outcomes of extensive bowel resection during cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer *J SurgOncol* 2019;119;1011-1015
- 181 Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomized trial. *Lancet* 2010;376:1155-1163..
- 182 Kyriazanos I, Papageorgiou D, Zoulamoglou M, Maroungkas M, Stamos N, Ivros N, Kalles V. Total extraperitoneal access for parietal peritonectomy for peritoneal surface malignancy: The 'cocoon' technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Aug;251:258-262
- 183 Halkia, E., Tsochrinis, A., Vassiliadou, D. T., Pavlakou, A., Vaxevanidou, A., Datsis, A., Efstathiou, E., Spiliotis, J., Peritoneal Carcinomatosis: Intraoperative Parameters in Open (Coliseum) versus Closed Abdomen Hipec, *International Journal of Surgical Oncology*, 2015, 610597
- 184 Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, Giassas S. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1570-5

- 185 Juul T, Ahlberg M, Biondo S, Espin E, Jimenez LM, Matzel KE, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 585–91
- 186 Houvenaeghel G, Gutowski M, Buttarelli M, et al. Modified Posterior Pelvic Exenteration for Ovarian Cancer *International Journal of Gynecologic Cancer* 2009;19:968-973.
- 187 Steffen T, Häller L, Bijelic L, Glatzer M, Glehen O, Goéré D, de Hingh I, Li Y, Moran BJ, Morris DL, Piso P, Quadros CA, Rau B, Sugarbaker P, Yonemura Y, Putora PM. Decision-Making Analysis for Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer: A Survey by the Executive Committee of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Oncology*. 2021;99(1):41-48
- 188 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. (2009) 45:228–47
- 189 Gallotta, F. Fanfani, G. Vizzielli, G. Panico, C. Rossitto, M.L. Gagliardi, P.A. Margariti, M.G. Salerno, G.F. Zannoni, F. Pacelli, G. Scambia, A. Fagotti, Douglas peritonectomy compared to recto-sigmoid resection in optimally cytoreduced advanced ovarian cancer patients: Analysis of morbidity and oncological outcome, *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, Volume 37, Issue 12, 2011, Pages 1085-1092,
- 190 Sinukumar S, Rajan F, Mehta S, Damodaran D, Zaveri S, Kammar P, Bhatt A. A comparison of outcomes following total and selective peritonectomy performed at the time of interval cytoreductive surgery for advanced serous epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer - A study by INDEPSO. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jan;47(1):75-81. doi: 10.1016/j.ejso.2019.02.031. Epub 2019 Feb 23.
- 191 Bhatt A, Sinukumar S, Parikh L, Mehta S, Shaikh S, Jumle N, Kammar P. Total parietal peritonectomy performed during interval cytoreductive surgery for advanced epithelial serous ovarian cancer results in a low incidence of platinum resistant recurrence- results of a prospective multi-centre study. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Aug;47(8):2150-2157
- 192 Sugarbaker, Paul H. "Technical handbook for the integration of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical management of gastrointestinal and gynecologic malignancy." Ludann Company, Grand Rapids, Michigan 5 (2005): 12-24
- 193 Leah A. Marsh, Teresa H. Kim, Mingyan Zhang, Kari Kubalanza, Charisse Liz Treece, Dana Chase, Sanaz Memarzadeh, Ritu Salani, Beth Karlan, Jianyu Rao, Gottfried E. Konecny,

- Pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer and its association with outcome: A surrogate marker of survival, *Gynecologic Oncology*, Volume 177, 2023,173-179
- 194 Lampe B, Kroll N, Piso P, Forner DM, Mallmann P. Prognostic significance of Sugar baker's peritoneal cancer index for the operability of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(1):135–144
 - 195 Tewarie N.B., van Driel W., van Ham M., Wouters M., Kruitwagen R., Kruse A., Yigit R., van der Aa M., Mens J., Stam T., et al. Postoperative outcomes of primary and interval cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer registered in the Dutch Gynecological Oncology Audit (DGOA) *Gynecol. Oncol*. 2021;162:331–338
- Kose, Snehal. (2023). Role of Computed Tomography in the Evaluation of Peritoneal Carcinomatosis. *Journal of the Belgian Society of Radiology*. 107. 10.5334/jbsr.2921.
- 197 Carmignani CP, Sugarbaker T, Bromley CM, et al: Intraperitoneal cancer dissemination: Mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev* 22:465-472, 2003.
 - 198 Koscielny Arne, Anna Ko, Eva k. Egger, Walter Kuhn, Jörg c. Kalff, Mignon-Denise Keyver-Paik Prevention of Anastomotic Leakage in Ovarian Cancer Debulking Surgery and Its Impact on Overall Survival *Anticancer Research* September 2019, 39 (9) 5209-5218
 - 199 Xinlin He, Li Zhengyu Ostomy Does Not Lead to Worse Outcomes After Bowel Resection With Ovarian Cancer: A Systematic Review *Frontiers in Oncology* 12'2022, DOI=10.3389/fonc.2022.892376 ISSN=2234-943X
- Feenstra TM, Verberne CJ, Kok NF, Aalbers AGJ. Anastomotic leakage after cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2022 Dec;48(12):2460-2466
- 201 Chouliaras K, Levine EA, Fino N, Shen P, Votanopoulos KI. Prognostic factors and significance of gastrointestinal leak after cytoreductive surgery (CRS) with heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) *Ann Surg Oncol*. 2017;24:890–7
 - 202 Matthew D. Whealon, John V. Gahagan, Sarath Sujatha-Bhaskar, Michael P. O'Leary, Matthew Selleck, Sinziana Dumitra, Byrne Lee, Maheswari Senthil, and Alessio Pigazzi, Is Fecal Diversion Needed in Pelvic Anastomoses During Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)? *Ann Surg Oncol* (2017) 24:2122–2128
 - 203 Richardson DL, Mariani A, Cliby WA: Risk factors for anastomotic leak after recto-sigmoid resection for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 103(2): 667-672, 2006
 - 204 Cooksley, T.J., Haji-Michael, P. Post-operative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Onc* 9, 169 (2011). <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-169>

- 205 Padmakumar AV. Intensive Care Management of Patient After Cytoreductive Surgery and HIPEC - A Concise Review. *Indian J Surg Oncol*. 2016 Jun;7(2):244-8
- 206 López-Basave HN, Morales-Vasquez F, Mendez-Herrera C, Namendys-Silva SA, Luna-Ortiz K, Calderillo-Ruiz G, Cabrera Rojas J, Ruiz-Garcia E, Herrera-Gomez A, Ruiz-Molina JM, Meneses Garcia A. Intensive care unit admission after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Is it necessary? *J Oncol*. 2014;2014:307317
- 207 Kranawetter M, Ataseven B, Grimm C, et al.: Low anterior resection syndrome (LARS) in patients with epithelial ovarian cancer after primary debulking surgery. *Gynecol Oncol*. 2019, 154:577-82.
- 208 Imterat Majdi, du Bois Andreas, Heitz Florian, Traut Alexander, Harter Philipp, Ataseven Beyhan. Low anterior resection syndrome and their impact on life quality in ovarian cancer patient: A prospective longitudinal study. *Gynecologic Oncology* 166/S1 (2022) S3–S291
- 209 de Smit Noa S, CE Fioole Lisanne, Stiekema Anna, Kusters Miranda, Hompes Roel, J (Annemijn) WM Aarts, Mignon DJM van Gent. Prevalence of low anterior resection syndrome in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer *Int J Gynecol Cancer* 2022;32(Suppl 2):A1–A504 10.1136/ijgc-2022-ESGO.608
- 210 Varghese C, Wells CI, O'Grady G, Christensen P, Bissett IP, Keane C; on behalf of the Longitudinal LARS Group. The Longitudinal Course of Low-anterior Resection Syndrome: An individual Patient Meta-analysis. *Ann Surg*. 2022 Jul 1;276(1):46-54
- 211 Tate S, Nishikimi K, Matsuoka A, Shozu M. Aggressive surgery for advanced ovarian cancer decreases the risk of intraperitoneal recurrence. *Int J Clin Oncol*. 2020 Sep;25(9):1726-1735