



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ**

## **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ  
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΠΟ  
ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ ΠΟΥ ΘΑ  
ΥΠΟΒΛΗΘΟΥΝ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΣΗ ΚΑΙ  
ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Τριανταφύλλου Ευαγγελία  
Ιατρός

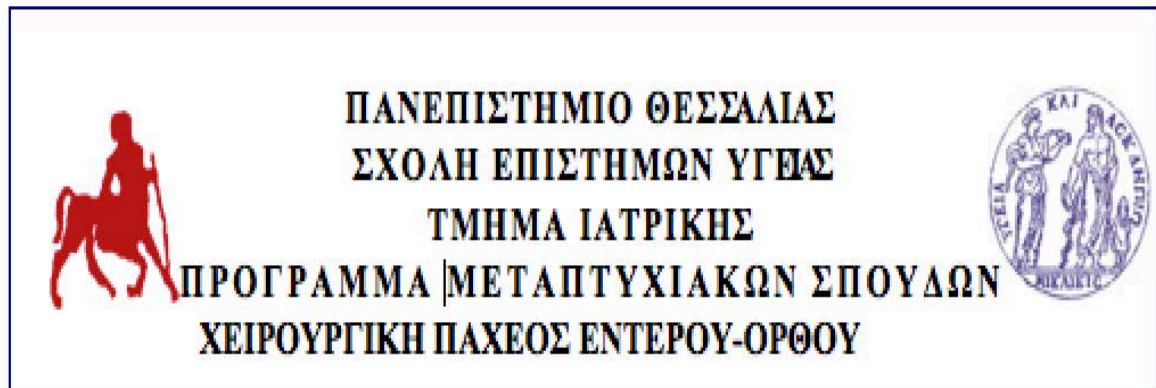
ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Υπεύθυνος καθηγητής: Τζοβάρας Γεώργιος, καθηγητής χειρουργικής

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής: Στάμου Κων/νος, χειρουργός

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής: Αποστολίδης Στυλιανός, καθηγητής χειρουργικής

**Λάρισα, 2019**



DIAGNOSTIC LAPAROSCOPY FOR THE SELECTION OF PATIENTS  
WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS FROM COLORECTAL  
CANCER TO UNDERGO CYTOREDUCTION AND HYPERTHERMIC  
INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b> .....	<b>4</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	<b>7</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>10</b>
1. ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ ...	10
1.1. Παθοφυσιολογία περιτοναϊκών μεταστάσεων .....	10
1.2. Συχνότητα Περιτοναϊκής Καρκινομάτωσης σε ασθενείς με Καρκίνο Παχέος Εντέρου και Ορθού.....	14
2. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ .....	15
2.1. Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή.....	16
2.2. Παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο .....	17
2.3. Παράγοντες που σχετίζονται με την ιατρική ομάδα και το νοσηλευτικό ίδρυμα	24
2.4 Η προσβολή του λεπτού εντέρου ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας...24	
3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗΣ .....	25
4. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ .....	28
4.1 Διάρκεια Διαγνωστικής Λαπαροσκόπησης.....	29
4.2 Συμφυσιόληση .....	29
5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ .....	31
6. Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ .....	32
6.1. Εξοπλισμός .....	32
6.2. Θέση Ασθενούς.....	33
6.3 Τοποθέτηση του πρώτου trocar .....	34
6.4 Διαγνωστική Λαπαροσκόπηση.....	36
7. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	38
8. ΠΟΣΟΣΤΟ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΕΩΝ.....	40
9. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ CRS/HIPEC .....	41
10. ΕΠΙΤΥΧΗΜΕΝΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΛΕΧΘΗΚΑΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗ .....	44
11. ΘΕΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ - POSITIVE PREDICTIVE VALUE - PPR.....	46
12. ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ.....	47
13. ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ..	48
13.1 Επισκόπηση του κάτω μέρους του διαφράγματος.....	48
13.2 Η σημασία της λειτουργίας narrow – band imaging.....	50
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	<b>54</b>
<b>ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ</b> .....	<b>57</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ</b> .....	<b>59</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b> .....	<b>64</b>

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία με τίτλο «Ο ρόλος της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης στην επιλογή ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού που θα υποβληθούν σε κυτταρομείωση και ενδοπεριτοναϊκή υπέρθερμική χημειοθεραπεία» εκπονείται στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Χειρουργική Παχέος Εντέρου και Ορθού» του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Η ιδέα για τη θεματική της εργασίας προέκυψε έπειτα από εκτενή συζήτηση με τον χειρουργό κ. Κωνσταντίνο Στάμου, ο οποίος έχει ασχοληθεί διεξοδικά με την κυτταρομείωση, τόσο σε κλινικό όσο και σε ακαδημαϊκό επίπεδο, και με τον οποίο είχα την τύχη να έχω μια εξαιρετική συνεργασία. Πραγματοποιήσαμε μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και επιλέξαμε να μελετήσουμε και να παρουσιάσουμε εννέα βασικές μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας που ασχολούνται με τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση. Έγινε μία προσπάθεια απομόνωσης και ανάλυσης των στοιχείων που αφορούν συγκεκριμένα τους ασθενείς που έχουν ως πρωτοπαθή εστία κακοήθειας στο παχύ έντερο (συμπεριλαμβανομένης της σκωληκοειδούς απόφυσης) και το ορθό, με στόχο την ανάδειξη της σημασίας της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης ως αξιόπιστης μεθόδου κατηγοριοποίησης των ασθενών και τη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης σε αυτούς που επιλέχθηκαν, μετά από κυτταρομείωση και HIPEC.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά πρώτα- πρώτα τους καθηγητές μου και μέλη της τριμελούς επιτροπής κ. Γεώργιο Τζοβάρα, κ. Κωνσταντίνο Στάμου και κ. Στυλιανό Αποστολίδη για τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγηση που μου προσέφεραν στην εκπόνηση και ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας, καθώς επίσης και την οικογένειά μου, Δημήτρη, Βάγια και Κατερίνα για την υποστήριξή τους στην προσπάθειά μου αυτή. Ένα ιδιαίτερα μεγάλο ευχαριστώ στους φίλους μου Όλγα, Ολίνα, Φένια, Ιωακείμ, Κοραλία, Ντίνο, Θανάση, για την υπομονή και τις ιδέες που μου έδωσαν καθόλη τη διάρκεια της συγγραφής της εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στον συνειδικευμένο μου Δημήτρη Κωνσταντινίδη, για όλες εκείνες τις ημέρες που επωμίστηκε υποχρεώσεις και ταλαιπωρήθηκε, ώστε να παρίσταμαι στα μαθήματα του Μεταπτυχιακού Προγράμματος και να καταφέρω να το ολοκληρώσω επιτυχώς.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κυτταρομειωτική χειρουργική (CRS) σε συνδυασμό με την ενδοπεριτοναϊκή υπερθερμική χημειοθεραπεία ( HIPEC) είναι μια διεθνώς αποδεκτή θεραπευτική μέθοδος που εφαρμόζεται σε ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις από κολοορθικό καρκίνο και καρκίνο της σκωληκοειδούς απόφυσης. Η επιλογή των ασθενών που είναι κατάλληλοι για CRS είναι ιδιαίτερα σημαντική για μια επιτυχή παρέμβαση.

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Medline, Embase και Cochrane Library με τις εξής λέξεις κλειδιά στην αγγλική γλώσσα : “diagnostic laparoscopy, Cytoreduction, HIPEC, colorectal cancer, patient selection, peritoneal carcinomatosis, 5- year survival” σχετικά με τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση και το ρόλο της στη διαχείριση και επιλογή των ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση που είναι υποψήφιοι για κυτταρομείωση και HIPEC. Δύο ανεξάρτητοι ερευνητές πραγματοποίησαν την αναζήτηση, ώστε να περιοριστεί στο ελάχιστο η πιθανότητα παραλείψεων και σφαλμάτων. Όλες οι δημοσιεύσεις που αφορούν μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με εμφυτεύσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού, καθώς επίσης και της σκωληκοειδούς απόφυσης , συμπεριλήφθησαν στην εργασία.

Εννέα δημοσιεύσεις βρέθηκε να πληρούν τις προϋποθέσεις που αναφέρθηκαν, με μόλις μία από αυτές να μελετάει συγκεκριμένα ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο και περιτοναϊκές εμφυτεύσεις. Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση χρησιμοποιείται καθολικά στα θεραπευτικά πρωτόκολλα σε μόλις 3 δημοσιεύσεις. Ο αριθμός των trocars, το σημείο τοποθέτησης του πρώτου διαφέρουν, ενώ όλοι οι συγγραφείς αναφέρουν μία μέση διάρκεια περίπου 30 λεπτών. Η συσχέτιση μεταξύ του PCI που υπολογίζεται κατά τη λαπαροσκόπηση και αυτού κατά τη λαπαροτομία για διενέργεια κυτταρομείωσης έχει αποδειχθεί. Δεν αναφέρεται μετεγχειρητική θνητότητα. Η θετική προγνωστική αξία της μεθόδου υπολογίζεται από 63% έως και 98%, ενώ η αρνητική προγνωστική αξία υπολογίζεται σε μία εκ των εργασιών , σε ένα ποσοστό 100%.

Σύμφωνα με το σύνολο των δημοσιεύσεων που περιλαμβάνονται στη συστηματική αυτή ανάλυση, η διαγνωστική λαπαροσκόπηση είναι μία ασφαλής διαδικασία που μπορεί να ενταχθεί στα πρωτόκολλα διαχείρισης των ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και συμβάλλει στον αποκλεισμό ασθενών από επεμβάσεις με τις οποίες κρίνεται αδύνατη η επίτευξη πλήρους κυτταρομείωσης. Είναι απαραίτητο η διαγνωστική λαπαροσκόπηση να τυποποιηθεί ως διαδικασία ώστε να εφαρμόζεται τόσο στους ασθενείς που εμφανίζουν εμφυτεύσεις από κολοορθικό καρκίνο και καρκίνο της σκωληκοειδούς απόφυσης, όσο και σε αυτούς με υψηλές πιθανότητες να εμφανίσουν μελλοντικά.

## **ABSTRACT**

Cytoreductive Surgery (CRS) in combination with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) is an established treatment modality for patients with peritoneal carcinomatosis (PC) from colorectal and appendiceal cancer. Patient selection is crucial for a successful intervention. We conducted a systematic review of the literature concerning the diagnostic laparoscopy and its role in the management and selection of patients with PC for HIPEC and CRS.

We conducted a systematic review of the literature in Pubmed, Medline, Embase and Cochrane Library for the following keywords: “diagnostic laparoscopy, Cytoreduction, HIPEC, colorectal cancer, patient selection, peritoneal carcinomatosis, 5- year survival”. Two individual researchers reviewed the literature in order to minimize any possible omissions and errors. All papers including patients with PC from colorectal and appendiceal cancer were studied and comparative tables were created for the different aspects of diagnostic laparoscopy and its feasibility, as described in the original papers.

10 publications were found to meet the criteria but only one of them was specific for PC arising from colorectal cancer. Most published series include patients with PM regardless the site of origin. Diagnostic laparoscopy is routinely used in only 3 of these publications. Site of entry and entry technique vary greatly, but mean time of the procedure is around 30min in all papers. Correlation between open surgery Peritoneal Cancer Index (PCI) and laparoscopic PCI has been shown. No postoperative mortality was mentioned. Positive predictive value of diagnostic laparoscopy varies between 63% and 98%, while one paper mentions negative predictive value of 100%.

The original papers included in this systematic analysis agree that diagnostic laparoscopy can be safely incorporated in the management of patients with peritoneal metastases from colorectal and appendiceal cancer, and can be beneficial in excluding patients from attempted incomplete cytoreduction. A standardized technique for diagnostic laparoscopy must be incorporated in the selection procedure of patients suitable to undergo cytoreduction, especially in the light of the recent PRODIGE 7 and COLOPEC studies.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η άθροιση περιτοναϊκών εμφυτεύσεων (δηλαδή καρκινικών εστιών στο περιτόναιο, τη διπέταλη μεμβράνη που καλύπτει το κοιλιακό τοίχωμα και τα ενδοκοιλιακά σπλάχνα), οδηγεί στην εμφάνιση της «περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης», και μπορεί να προέρχεται είτε από ένα πρωτοπαθές νεόπλασμα του περιτοναίου (π.χ. μεσοθηλίωμα περιτοναίου) είτε συνηθέστερα από περιτοναϊκές μεταστάσεις όγκων του πεπτικού ή των έσω γεννητικών οργάνων του θήλεος.

Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από κολορθικό καρκίνο. Η συνολική πρόγνωση της ασθένειας είναι εξαιρετικά πτωχή, με μέση επιβίωση που δεν ξεπερνά τους 5 μήνες. [1]. Στους ασθενείς αυτούς η κυτταρομείωση σε συνδυασμό με υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία είναι μια υποσχόμενη στρατηγική, που σύμφωνα με νεότερα δεδομένα μπορεί να προσφέρει μέση επιβίωση 63 μηνών και 5ετή επιβίωση της τάξης του 51% σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς [2]

Η κυτταρομειωτική χειρουργική περιλαμβάνει την εκτομή τμημάτων του περιτοναίου σε συνδυασμό με εκτομές οργάνων με σκοπό τον καθαρισμό της περιτοναϊκής κοιλότητας από μακροσκοπικά ορατές καρκινικές εμφυτεύσεις (περιτοναϊκές μεταστάσεις). Η εκτομή του τοιχωματικού περιτοναίου πραγματοποιείται με τις τυπικές «περιτοναιοεκτομές», ενώ η εκτομή του σπλαχνικού περιτοναίου περιλαμβάνει συνήθως την εκτομή του αντίστοιχου οργάνου ή μέρους αυτού.

Η τεχνική της κυτταρομειωτικής χειρουργικής, περιγράφηκε συστηματικά από τον P.H. Sugarbaker ο οποίος και συγκέντρωσε ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό εκπαιδευτικό υλικό και το διέδωσε διεθνώς. Το 1995 δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Annals of Surgery η βασική περιγραφή της τεχνικής των περιτοναιοεκτομών που αποτελεί μέχρι και σήμερα σημείο αναφοράς για τη μέθοδο [3]. Μία δεκαετία αργότερα, το 2005, ο P.H. Sugarbaker έχοντας δημοσιεύσει ήδη κλινικά και πειραματικά αποτελέσματα προτείνει ανεπιφύλακτα το συνδυασμό της κυτταρομείωσης με τη διεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή υπερθερμική χημειοθεραπεία. [4]. Η εφαρμογή της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση που υποβάλλονται σε κυτταρομείωση έχει βρεθεί από μελέτες και μεταanalύσεις ότι βελτιώνει το ελεύθερο νόσου διάστημα και πιθανώς βελτιώνει την επιβίωση. Ωστόσο ο συνδυασμός των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθούν και η χρονική διάρκεια χορήγησης του κάθε φαρμάκου αποτελεί μέχρι και σήμερα πεδίο συζήτησης και έρευνας για την ιατρική κοινότητα και διαφέρει ανάλογα με την πρωτοπαθή εστία κακοήθειας.

Οι επεμβάσεις κυτταρομείωσης με ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, όπως

περιγράφηκαν από τον P.H. Sugarbaker και συνεχίζουν να εφαρμόζονται μέχρι σήμερα, είναι πολύωρες, μεγάλης βαρύτητας επεμβάσεις με υψηλή νοσηρότητα και απαιτούν όχι μόνο μια εξειδικευμένη ομάδα ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, αλλά και μια ιδιαίτερα προσεκτική επιλογή ασθενών που θα υποβληθούν σε αυτές. Η ανοσοβιολογική επάρκεια του ασθενούς και η γενική του κατάσταση, αποτελούν προϋπόθεση για την επιτυχία επιθετικών θεραπειών.

Η επιλογή των ασθενών, εκτός από την αξιολόγηση της γενικής τους κατάστασης όπως προαναφέρθηκε, γίνεται και με βάση τον προεγχειρητικό καθορισμό προγνωστικών δεικτών που σχετίζονται με την έκταση της νόσου τόσο από πλευράς ανατομικής εντόπισης όσο και συνολικού όγκου των μεταστάσεων. Ο προγνωστικός παράγοντας που χρησιμοποιείται ευρέως είναι ο Δείκτης Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης (Peritoneal Cancer Index – PCI). Μέχρι σήμερα, για τον προεγχειρητικό καθορισμό του χρησιμοποιείται στα θεραπευτικά πρωτόκολλα κυρίως η αξονική και η μαγνητική τομογραφία, οι οποίες μελετώνται διεξοδικά και σημειώνονται οι ανατομικές περιοχές που έχουν προσβληθεί από τη νόσο.

Παρά τη σημαντική εξέλιξη της ακτινοδιαγνωστικής στον τομέα της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις ασθενών στις οποίες η αξονική «υποσταδιοποιεί» τη νόσο με αποτέλεσμα να οδηγούνται στο χειρουργείο ασθενείς που με βάση τα θεραπευτικά πρωτόκολλα δεν θα ωφεληθούν από την εφαρμογή κυτταρομείωσης και υπερθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας. Αντίστοιχα, άλλοι ασθενείς «υπερσταδιοποιούνται» με αποτέλεσμα να στερούνται της βοήθειας της χειρουργικής επέμβασης. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιείται η διαγνωστική λαπαροσκόπηση για την ορθότερη επιλογή των ασθενών.

Στην παρούσα εργασία θα μελετηθεί η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση ως μεταστατική εκδήλωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, της σκωληκοειδούς αποφύσεως ή και του ορθού. Θα γίνει μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με το ρόλο και της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης για την επιλογή ασθενών με περιτοναϊκές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού που θα υποβληθούν σε κυτταρομειωτικής επέμβαση και ενδοπεριτοναϊκή υπερθερμική χημειοθεραπεία.

Όπως αναλύθηκε και παραπάνω, η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση μπορεί να οφείλεται σε ποικίλες πρωτοπαθείς εστίες. Πηγή των δεδομένων που αναλύονται αποτελούν τα στοιχεία που δημοσιεύτηκαν από το 2006 έως και το 2017 σε 9 εργασίες (παράρτημα 1) . Στην πλειοψηφία αυτών, οι ασθενείς που περιλαμβάνονται πάσχουν από καρκινωμάτωση του περιτοναίου όχι μόνο από κολοορθικό καρκίνο και καρκίνο της σκωληκοειδούς, αλλά και



από καρκίνο του στομάχου, ωοθηκών παγκρέατος κ.α. Πρόκειται συνεπώς για ετερογενείς ομάδες ασθενών. Αρχικά παρουσιάζονται τα στοιχεία από το σύνολο των ασθενών και στο τέλος της εργασίας γίνεται μια προσπάθεια ανάλυσης της υποομάδας ασθενών που πάσχουν από περιτοναϊκές εμφυτεύσεις από κολοορθικό καρκίνο και καρκίνο της σκωληκοειδούς απόφυσης. Επισημαίνεται ότι η διαδικασία της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης για τον καθορισμό του PCI είναι η ίδια επέμβαση και οφείλουν να ακολουθούνται τα ίδια βήματα, ανεξαρτήτως της πρωτοπαθούς εστίας.

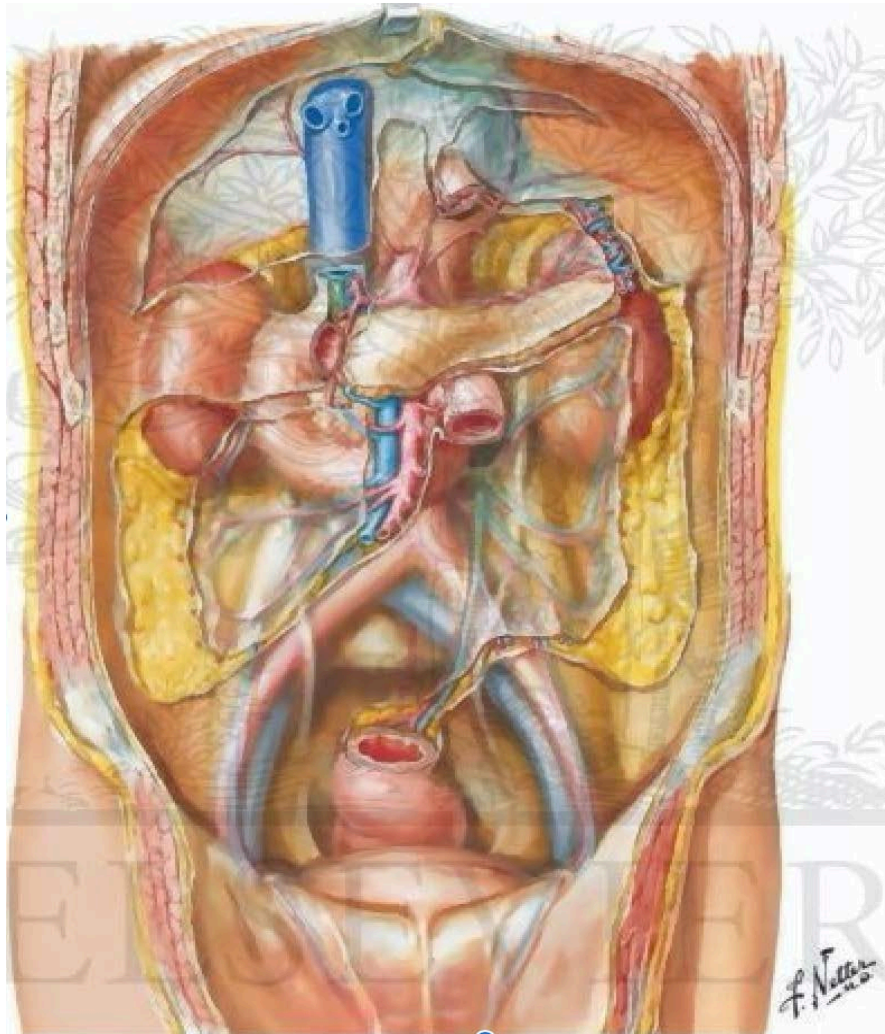
Σκοπός της εργασίας είναι η προβολή της αξίας της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης ως μεθόδου επιλογής των ασθενών που πάσχουν από μεταστατική νόσο στο περιτόναιο από κολοορθικό καρκίνο και καρκίνο της σκωληκοειδούς, οι οποίοι ενδεχομένως θα επωφεληθούν από την εφαρμογή κυτταρομείωσης και ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής χημειοθεραπείας, καθώς επίσης και η τυποποίηση της επέμβασης και παρουσίαση των χρόνων αυτής, ώστε να αποτελέσει το βασικό εργαλείο στη διαχείριση ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ

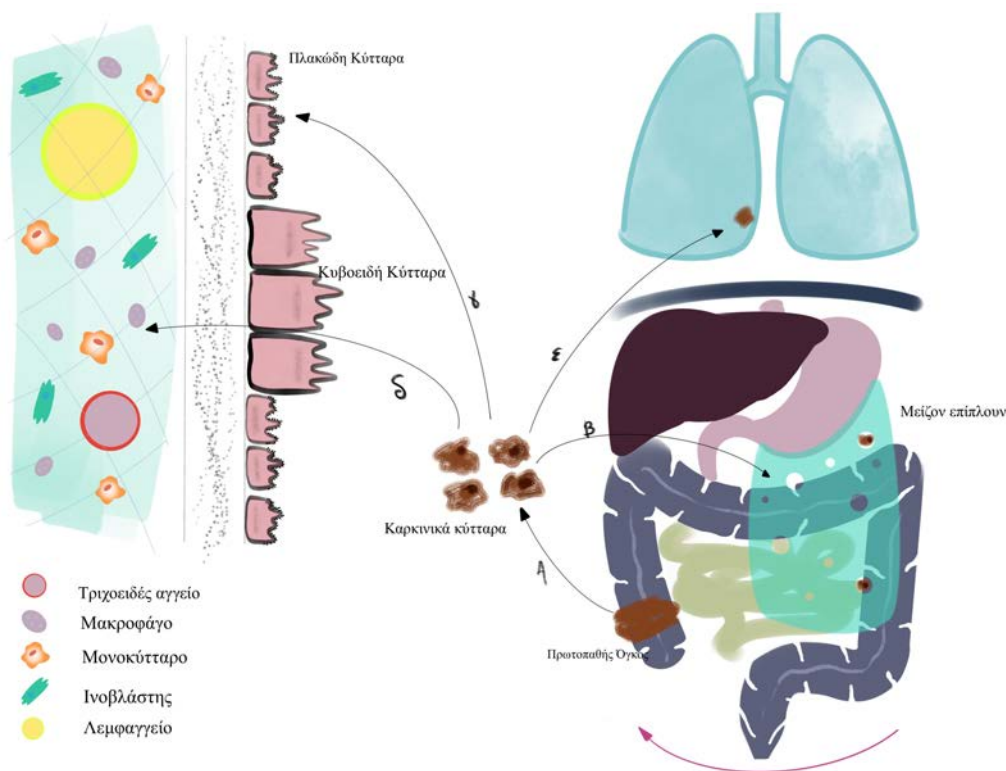
#### 1.1. Παθοφυσιολογία περιτοναϊκών μεταστάσεων

Το περιτόναιο είναι μία πολύπλοκη, ορώδης μεμβράνη, η οποία αποτελείται από δύο πέταλλα. Καλύπτει εκ των έσω το κοιλιακό τοίχωμα (τοιχωματικό περιτόναιο) και τα ενδοκοιλιακά όργανα (σπλαχνικό περιτόναιο) δημιουργώντας έτσι την περιτοναϊκή κοιλότητα. Ανάμεσα στα δύο αυτά πέταλλα υπάρχει μια μικρή ποσότητα υγρού, που ονομάζεται περιτοναϊκό υγρό, και βρίσκεται σε ισορροπία με το πλάσμα [5]. Η κοιλότητα αυτή εμφανίζει διαφορές στα δύο φύλα: στους άνδρες είναι μία κλειστή κοιλότητα ενώ στις γυναίκες επικοινωνεί με τον εξωπεριτοναϊκό χώρο μέσω των σαλπίνγων [6]. Το περιτόναιο θεωρείται πλέον ως ένα ξεχωριστό όργανο του ανθρώπινου οργανισμού, τόσο από άποψη ανατομίας, όσο και φυσιολογίας και λειτουργίας [7]. Το περιτόναιο προσφέρει μία λεία και γυαλιστερή επιφάνεια για την κίνηση των σπλάχνων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας και αποτελεί ένα όργανο άμυνας του ξενιστή. Μέσω των ορογονικών επιφανειών του όχι μόνο γίνεται μεταφορά υγρών και κυττάρων [8] αλλά και ενισχύεται η επούλωση των ιστών χάρη στην παραγωγή αυξητικών παραγόντων [9]



**ΕΙΚΟΝΑ 1. ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟ**

Οι ενδοπεριτοναϊκοί χώροι, οι ανακάμψεις του περιτοναίου που δημιουργούν τους συνδέσμους των οργάνων, το μεσεντέριο, και το επίπλουν οριοθετούν τη ροή του ενδοπεριτοναϊκού υγρού και κατ' επέκταση την εξέλιξη παθολογικών διεργασιών μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η ροή του υγρού εξαρτάται από τη βαρύτητα αλλά καθοδηγείται και προς το διάφραγμα μέσω της αρνητικής ενδοκοιλιακής πίεσης που δημιουργεί η αναπνοή στην άνω κοιλία. Από τους πόρους του διαφράγματος, το υγρό ανακυκλώνεται προς το λεμφικό σύστημα. Οι ενδοπεριτοναϊκοί χώροι και το επίπλουν μπορούν να λειτουργήσουν ως φραγμός αλλά και ως δεξαμενές υλικού για την επέκταση μιας φλεγμονώδους ή νεοπλασματικής νόσου



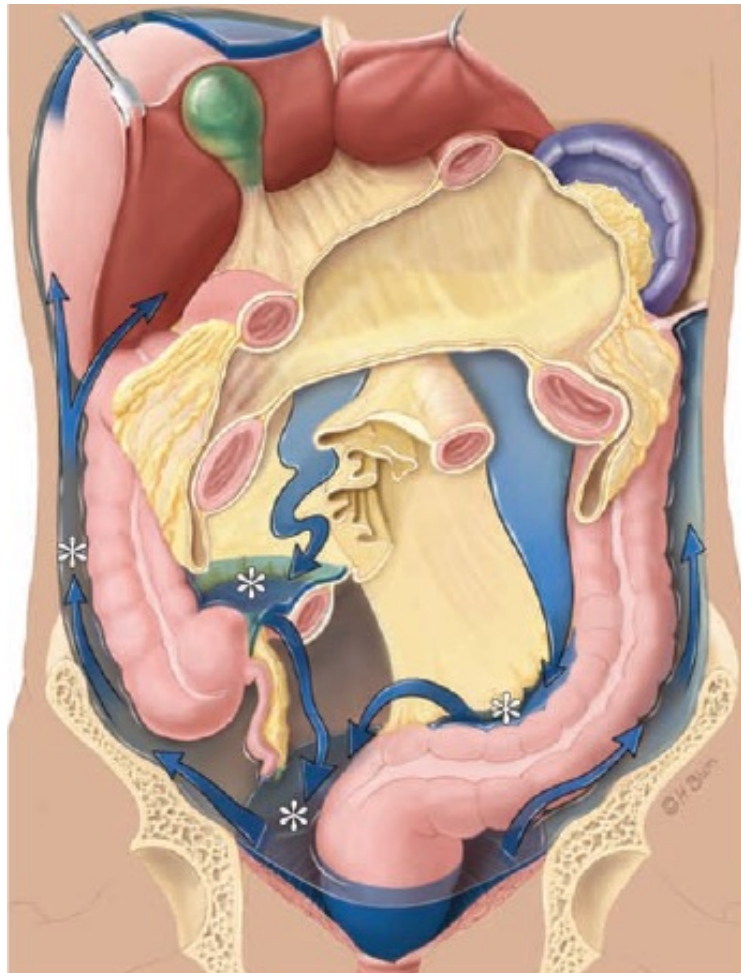
**ΕΙΚΟΝΑ 2. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ**

Υπάρχουν τρεις διακριτοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης περιτοναϊκής κακοήθειας. Με λίγα λόγια, αναγνωρίζονται τρία πρότυπα ανάπτυξης: πρωτοπαθή νεοπλάσματα του περιτοναίου, διασπορά από έναν πρωτοπαθή όγκο και ταυτόχρονη ανεξάρτητη προέλευση πρωτοπαθούς όγκου και περιτοναϊκών εμφυτεύσεων.

Όσον αφορά τον κολορθικό καρκίνο, εκτός από τη λεμφογενή και αιματογενή οδό διασποράς των καρκινικών κυττάρων, συχνά εμφανίζεται και άμεση διασπορά κυττάρων του όγκου από την πρωτοπαθή εστία στην περιτοναϊκή κοιλότητα με τελικό αποτέλεσμα την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση [10].

Η εμφάνιση περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης είναι το αποτέλεσμα ενός μοριακού διαλόγου μεταξύ των κυττάρων του όγκου και στοιχείων του οργανισμού, που περιλαμβάνει καλώς καθορισμένα μοριακά μονοπάτια. Μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα ή και ομάδες καρκινικών κυττάρων αποπίπτουν από τον όγκο και απελευθερώνονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η αποκόλληση των κυττάρων μπορεί να γίνει είτε ιατρογενώς, σε περίπτωση χειρισμών πλησίον του όγκου ή πάνω σε αυτόν, είτε αυτόματα. Η αυτόματη αυτή αποκόλληση (απόπτωση) γίνεται μέσω υπο-ρύθμισης της E-cadherin και λόγω αυξημένης πίεσης του διάμεσου υγρού. Το ελεύθερο καρκινικό φορτίο ακολουθεί τη φυσική οδό μετακίνησης του περιτοναϊκού υγρού μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η κατεύθυνση της μετακίνησης αυτής εξαρτάται από τις αυξομειώσεις της ενδοκοιλιακής πίεσης κατά τη

διάρκεια των αναπνευστικών κινήσεων, από τη βαρύτητα, καθώς επίσης και από την περισταλτικότητα του εντέρου. Προκύπτει έτσι η κατεύθυνση μετακίνησης του περιτοναϊκού υγρού, που ακολουθεί τη φορά των δεικτών του ρολογιού, ξεκινώντας από το κατωφερέστερο τμήμα της κοιλίας, δηλαδή την ελάσσονα πύελο. Τα καρκινικά κύτταρα που έχουν αποκολληθεί από τον όγκο προσκολλώνται στις θέσεις φυσιολογικής απορρόφησης του περιτοναϊκού υγρού, με σημαντικότερη εξ' αυτών το μείζον επίπλουν. [11]



**ΕΙΚΟΝΑ 3. ΡΟΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**

Το μείζον επίπλουν φέρει χαίροντες στην ελεύθερη περιτοναϊκή κοιλότητα λεμφαγγειακούς πόρους, οι οποίοι απορροφώντας περιτοναϊκό υγρό, συναπορροφούν καρκινικά έμβολα. Τα έμβολα αυτά αποφράσσουν τους πόρους, με αποτέλεσμα το μείζον επίπλουν να μετατρέπεται σε μία συμπαγή μάζα, τον επιπλοϊκό πλακούντα (omental cake) [11]

Στους παθοφυσιολογικούς αυτούς μηχανισμούς ανάπτυξης της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει επίσης και η «θεωρία της κίνησης», όπως διατυπώθηκε στις μελέτες του Carmignani [12]. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, ο βαθμός

κινητικότητας ενός σπλάχνου καθορίζει σε μεγάλο βαθμό και τον όγκο κακοήθων εμφυτεύσεων που αναμένεται να βρεθούν στην ορογονική του επιφάνεια. Η θεωρία αναφέρεται κυρίως στο συνεχή περισταλισμό του λεπτού εντέρου και την κίνηση του μεσεντερίου που δεν επιτρέπουν εύκολα στα καρκινικά κύτταρα να εναποτίθενται. Η κλινική σημασία του φαινομένου είναι μεγάλη καθώς το λεπτό έντερο αποτελεί εν πολλοίς και το όριο της κυτταρομειωτικής χειρουργικής. Πρακτικά σχεδόν όλες οι υπόλοιπες εμφυτεύσεις μπορούν να εξαιρεθούν χειρουργικά, εκτός από τις πολλαπλές εμφυτεύσεις στις ορογονικές επιφάνειες του λεπτού εντέρου.

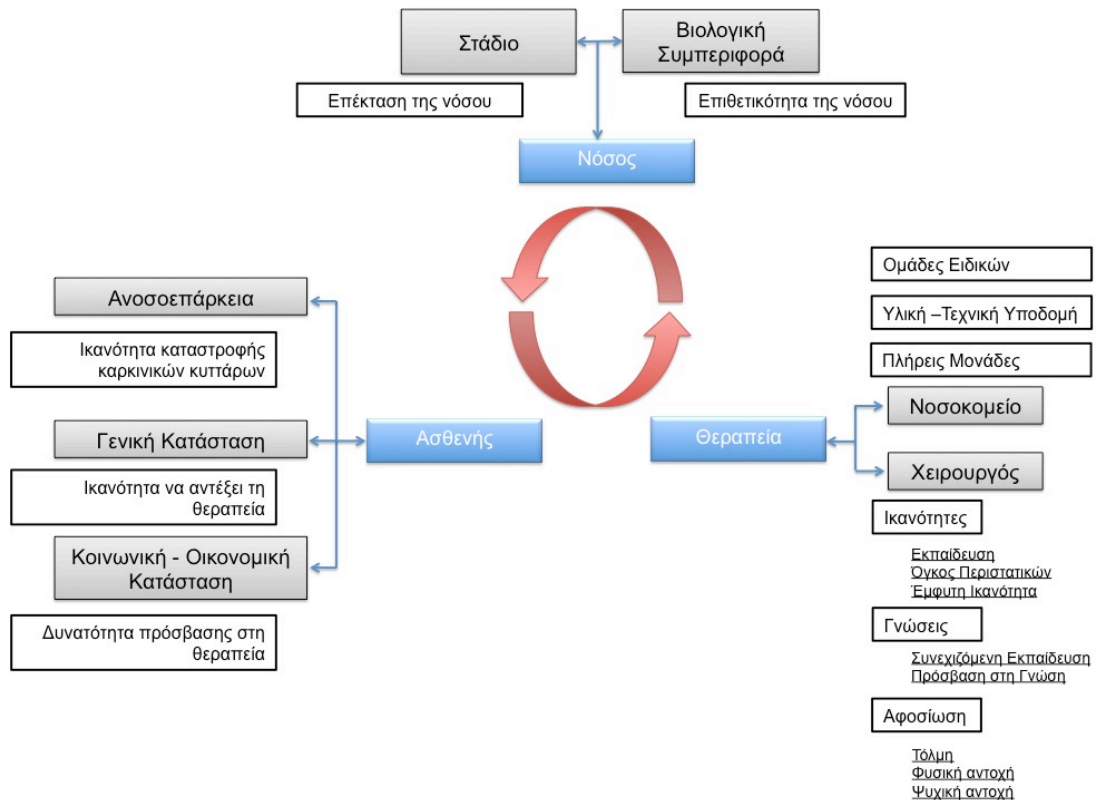
## **1.2. Συχνότητα Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης σε ασθενείς με Καρκίνο Παχέος Εντέρου και Ορθού**

Περίπου το 5-10% των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και το 8% των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου αναπτύσσουν σύγχρονες ή μετάχρονες περιτοναϊκές [13] μεταστάσεις. [14, 15]. Στο 5% των ασθενών, η εντόπιση στο περιτόναιο είναι και η μοναδική μεταστατική εστία κατά τη διάγνωση. Σύγχρονες και μετάχρονες εμφυτεύσεις είναι πιο συχνές σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου παρά σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού (10% έναντι 4%). [14] Περίπου το 20% των ασθενών με υποτροπή καρκίνου παχέος εντέρου αλλά και ορθού θα έχουν και περιτοναϊκές μεταστάσεις και στο 40% των περιπτώσεων αυτών, οι περιτοναϊκές μεταστάσεις είναι η μοναδική εντόπιση [16]. Συνεπώς, οι ασθενείς με περιτοναϊκές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο μπορεί να είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για κυτταρομειωτική επέμβαση και ενδοπεριτοναϊκή υπερθερμική χημειοθεραπεία (HIPEC) όταν δεν συνυπάρχουν αματογενείς μεταστάσεις [13].

Η 5ετής επιβίωση των ασθενών με εμφυτεύσεις στο περιτόναιο δεν υπερβαίνει το 20% χωρίς θεραπεία, και ακόμη και μετά από θεραπεία με συστηματική χημειοθεραπεία, η επιβίωση είναι πτωχή, χειρότερη ακόμη από ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις (12,7 μήνες έναντι 17,6 μήνες σύμφωνα με τους Franko και συνεργάτες [17], [13]. Σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση των Chua και συνεργατών που δημοσιεύτηκε το 2013[18], η επιβίωση ήταν καλύτερη στην υποομάδα που υποβλήθηκε σε κυτταρομείωση και HIPEC (1884 ασθενείς) από ότι στην υποομάδα που υποβλήθηκε σε παρηγορική χειρουργική επέμβαση και συστηματική χημειοθεραπεία (1408 ασθενείς): η μέση επιβίωση ήταν 33,0 μήνες έναντι 12,5 για τη δεύτερη ομάδα ασθενών και η 5ετής επιβίωση 40% έναντι μόλις 13%.

## 2. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η πρόγνωση των ασθενών με περιτοναϊκές μεταστάσεις από κολορθικό καρκίνο που θα υποβληθούν σε κυτταρομειωτική επέμβαση και HIPEC εξαρτάται από παράγοντες που σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή, από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νόσου και την έκτασή της, καθώς επίσης και από την εμπειρία του κέντρου και της ιατρικής ομάδας που αναλαμβάνει την επέμβαση. Σχηματικά, οι παράγοντες αυτοί μπορούν να αποδοθούν σχηματικά στο παρακάτω υπόδειγμα (Κ. Στάμου, υπό έκδοση)



ΕΙΚΟΝΑ 4. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

## 2.1. Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή

Ένας βασικός παράγοντας που καθορίζει την πρόγνωση ενός ασθενούς με περιτοναϊκές μεταστάσεις είναι η κοινωνικοοικονομική του κατάσταση, που του επιτρέπει να έχει πρόσβαση στα εξειδικευμένα κέντρα που προσφέρουν τη θεραπεία. Η γενική κατάσταση του ασθενούς διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο, καθώς καθορίζει την ικανότητά του να ανταπεξέλθει στις αυξημένες απαιτήσεις της θεραπείας (να αντέξει τη θεραπεία).

Η αξιολόγηση της γενικής βιολογικής κατάστασης των ασθενών γίνεται βάση διεθνώς αποδεκτών κριτηρίων και κλιμάκων σταδιοποίησης. Χρησιμοποιείται η κλίμακα ASA (από την Αμερικάνικη Εταιρία Αναισθησιολόγων – American Society of Anesthesiologists), όπως φαίνεται συνοπτικά στον πίνακα 1. Αναλυτικά η κλίμακα αξιολόγησης ασθενών κατά ASA βρίσκεται στο παράρτημα 1.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΜΑΚΑ ASA**

ASA Score	Χαρακτηριστικά ασθενή
ASA 1	Υγιής Ασθενής, μη καπνιστής
ASA 2	Ασθενής με ήπια συστηματική νόσο
ASA 3	Ασθενής με σοβαρή συστηματική νόσο που προκαλεί λειτουργικό περιορισμό
ASA 4	Ασθενής με σοβαρή συστηματική νόσο που αποτελεί συνεχή απειλή για τη ζωή
ASA 5	Ασθενής που δεν αναμένεται να ζήσει περισσότερες από 24 ώρες με ή χωρίς χειρουργική επέμβαση

Ασθενείς ASA 3 και 4 δεν είναι καλοί υποψήφιοι για πραγματοποίηση κυτταρομείωσης και HIPEC, καθώς η πιθανότητα μετεγχειρητικής νοσηρότητας ή θνητότητας αυξάνει σημαντικά.

Μια άλλη κλίμακα που χρησιμοποιείται είναι η κλίμακα Karnofsky, που κατηγοριοποιεί την κατάσταση απόδοσης των ασθενών [19]. Οι ασθενείς βαθμολογούνται σε μία κλίμακα από 0-100, με βάση την ικανότητά τους για συνέχιση της εργασίας και φυσιολογικής δραστηριότητάς τους και την ανάγκη τους για βοήθεια και ιατρική υποστήριξη. (πίνακας 2).



## ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΚΛΙΜΑΚΑ KARNOFSKY

<i>Ικανοί να συνεχίσουν την κανονική δραστηριότητα και εργασία, χωρίς να χρειάζεται ειδική φροντίδα</i>	100	Κανένα ενόχλημα ή σύμπτωμα νόσου
	90	Ικανοί να συνεχίσουν κανονική δραστηριότητα. Ελαφρά συμπτώματα νόσου
	80	Κανονική δραστηριότητα γίνεται με προσπάθεια. Κάποια σημάδια ή συμπτώματα νόσου
<i>Δεν είναι δυνατή η εργασία. Είναι σε θέση να ζουν στο σπίτι και να αναλαμβάνουν τις περισσότερες προσωπικές τους ανάγκες.</i>	70	Αυτοεξυπηρετείται. Είναι σε θέση να εκτελεί κανονική δραστηριότητα ή να πραγματοποιεί έντονη εργασία
	60	Απαιτεί περιστασιακή βοήθεια, αλλά είναι σε θέση να φροντίσει τις περισσότερες προσωπικές του ανάγκες
	50	Απαιτεί σημαντική βοήθεια και συχνή ιατρική περίθαλψη
<i>Δεν είναι δυνατή η αυτοεξυπηρέτηση. Απαιτεί ειδική φροντίδα και βοήθεια ή νοσοκομειακή περίθαλψη. Η νόσος εξελίσσεται με ταχείς ρυθμούς.</i>	40	Άτομα με ειδικές ανάγκες. Απαιτεί ειδική φροντίδα και βοήθεια
	30	Σοβαρή αναπηρία. Εισαγωγή στο νοσοκομείο ενδείκνυται
	20	Πολύ αρρωστος. Απαραίτητη η υποστηρικτική αγωγή
	10	Ετοιμοθάνατος. Οι μοιραίες διαδικασίες προχωρούν με ταχείς ρυθμούς
	0	Νεκρός

Σημαντικός επίσης προγνωστικός παράγοντας για την ικανότητα ενός ασθενούς να αντέξει τη συγκεκριμένη θεραπευτική πρακτική είναι και η ανοσοβιολογική του επάρκεια. Στις γενικές αντενδείξεις για την εφαρμογή περιεγχειρητικής υπερθερμικής χημειοθεραπείας συγκαταλέγονται οι εξής: Λευκά Αιμοσφαίρια <4000/mm<sup>3</sup>, αιμοπετάλια <100.000/mm<sup>3</sup>, ουρία πλάσματος > 50mg/dl και κρεατινίνη >1,5 mg/dl, παθολογική ηπατική βιοχημεία που δεν οφείλεται σε απόφραξη, και τέλος ασθενείς με περιτονίτιδα, με εντερική απόφραξη ή αιμοδυναμική αστάθεια.

### 2.2. Παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο

Αναγνωρισμένες μεταβλητές που επηρεάζουν την πρόγνωση και σχετίζονται με τη νόσο είναι τόσο η βιολογική συμπεριφορά του όγκου όσο και το στάδιο κατά τη διάγνωση. Η βιολογική συμπεριφορά του όγκου κυρίως αφορά την τάση για διήθηση των ιστών και τη μεταστατική ικανότητα. Το στάδιο της πρωτοπαθούς εστίας, η ύπαρξη μεταστάσεων, είτε λεμφογενών είτε αιματογενών, κατά τη στιγμή της διάγνωσης επίσης επηρεάζουν την πρόγνωση [20]

Κλινικοί παράγοντες που έχουν προγνωστική σημασία στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και έχουν πλήρως τεκμηριωθεί και μελετηθεί [21] θα αναφερθούν

παρακάτω. Αρχικά, ο βαθμός κακοήθειας του όγκου έχει μέγιστη προγνωστική σημασία σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, καθώς έχει βρεθεί ότι σε χαμηλής κακοήθειας όγκους παρατηρείται καλύτερη επιβίωση από ότι σε ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους υψηλής κακοήθειας [22].

Η έκταση και κατανομή των περιτοναϊκών μεταστάσεων, όπως επίσης και το μεγεθός τους, είναι αποδεδειγμένα ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την πρόγνωση στην περιτοναϊκή κακοήθεια. [20]. Ασθενείς με μικρής έκτασης περιτοναϊκή κακοήθεια έχουν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση από ασθενείς με μεγαλύτερης έκτασης καρκινωμάτωση. Η έκταση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, καθώς επίσης και η κατανομή της στις ανατομικές περιοχές της κοιλιάς, όχι μόνο αποτελούν βασικό παράγοντα που καθορίζει την πρόγνωση, αλλά και καθορίζει την καταλληλότητα ενός ασθενούς για ένταξη στο πρωτόκολλο κυτταρομείωσης και HIPEC.

Για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού χρησιμοποιούνται διάφοροι δείκτες που περιγράφουν την έκταση και κατανομή της νόσου, με σημαντικότερους αυτών το δείκτη σταδιοποίησης περιτοναϊκής κακοήθειας κατά Gilly [23], το δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (Peritoneal Cancer Index –PCI) [4] και τον απλοποιημένο δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (Simplified Peritoneal Cancer Index – SPCI) [24], όπως φαίνεται παρακάτω

Απλοποιημένος Δείκτης Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης SPCI				
Μέγεθος Νόσου	0	<2cm	2-5cm	>5cm
Βαθμός	0	1	2	3
Πύελος				
Δεξιά κάτω κοιλία				
Επίπλουν / Εγκάρσιο				
Λεπτό Έντερο / Μεσεντέριο				
Υψηπατικός Χώρος / Στόμαχος				
Δεξιός Υποδιαφραγματικός Χώρος				
Αριστερός Υποδιαφραγματικός Χώρος				

**ΕΙΚΟΝΑ 5. ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗΣ**

Η κλίμακα κατά Gilly, που χρησιμοποιήθηκε για πάνω από μία δεκαετία, παρότι παρουσιάζει αποδεκτή προγνωστική αξία για την έκταση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, εμφανίζει ορισμένες αδυναμίες [25] , τις οποίες καλύπτει ο Δείκτης Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης , με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται πλέον στην πλειοψηφία των πρωτοκόλλων διαχείρισης ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΚΛΙΜΑΚΑ GILLY

Στάδιο	Περιγραφή περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης
Στάδιο 0	Χωρίς μακροσκοπική νόσο
Στάδιο 1	Κακοήθεις εμφυτεύσεις <5mm σε διάμετρο που εντοπίζονται σε ένα ήμισι της κοιλιάς
Στάδιο 2	Διαχυτες εμφυτεύσεις
Στάδιο 3	Κακοήθεις εμφυτεύσεις μεταξύ 5mm και 2cm
Στάδιο 4	Κακοήθη οζίδια >2cm σε διάμετρο

Είναι απαραίτητο να αναφερθεί πως η κλίμακα Gilly δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως σύστημα σταδιοποίησης της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, καθώς οι ασθενείς σταδιοποιούνται μία φορά, κατά τη διάγνωση της αρχικής νόσου [25]. Ένα ακόμη μειονέκτημα της κλίμακας αυτής που ώθησε στην επικράτηση του PCI, είναι η αδυναμία ποσοτικού προσδιορισμού της έκτασης της νόσου στα στάδια 3 και 4. Εμφυτεύσεις που περιορίζονται σε ένα μέρος της κοιλιάς μπορεί να έχουν εξαιρετική πρόγνωση ακόμη και αν έχουν μεγάλο μέγεθος. Αντίθετα, εάν είναι διάχυτα σε όλη την έκταση της περιτοναϊκής κοιλότητας , η πρόγνωση είναι διαφορετική. [25] Είναι, συνεπώς, απαραίτητη η χρήση μιας κλίμακας που θα προσδιορίζει τόσο το μέγεθος των εμφυτεύσεων , όσο και τον καταμερισμό τους στην κοιλιά, ώστε να αξιολογείται ακριβέστερα η πρόγνωση.

Το κενό αυτό που αφήνει η κλίμακα κατα Gilly ήρθε να καλύψει ο Δείκτης Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης – Peritoneal Cancer Index (ΔΠΚ – PCI ) που προτάθηκε από τον Paul Sugarbaker [4]. Αποτελεί μία μέθοδο ποσοτικής ταξινόμησης της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης , που περιγράφει ταυτόχρονα και την ανατομική κατανομή της. Η κοιλιά, η πύελος και το λεπτό έντερο χωρίζονται σε 13 ανατομικές περιοχές ή αλλιώς διαμερίσματα, και κάθε ένα από τα οποία βαθμολογείται με βάση το καρκινικό φορτίο που φέρει. Σύμφωνα με τον Sugarbaker, αξιολογείται και καταγράφεται το μέγεθος των εμφυτεύσεων (Lesion Size) ως εξής :

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 4. LESION SIZE

LS 0	Δεν υπάρχει ορατός μακροσκοπικά όγκος
LS 1	Μέγιστη διάμετρος εμφυτεύσεων <5mm
LS 2	Μέγιστη διάμετρος εμφυτεύσεων 0.5-5cm
LS 3	Μέγιστη διάμετρος εμφυτεύσεων >5cm ή συρρέουσες εμφυτεύσεις

|

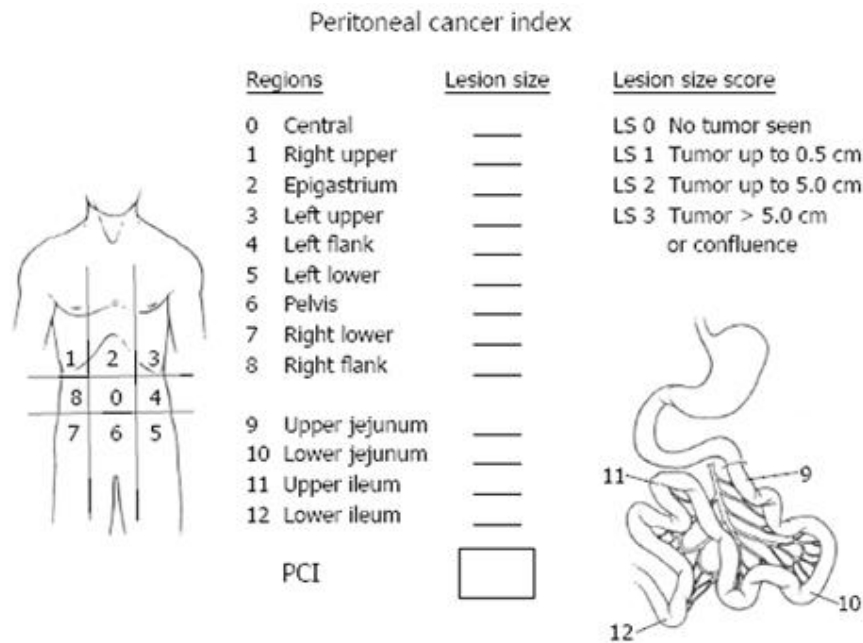
Τα διαμερίσματα (Abdominal Regions ) περιγράφονται ως εξής :

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΚΟΙΛΙΑΚΑ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΑ**

**ABDOMINAL REGIONS**

<b>AR0</b> - <i>Κεντρικό Διαμέρισμα</i>	Μέση τομή, εγκάρσιο κόλον, μείζον επίπλουν
<b>AR1</b> - <i>Δεξιο Άνω Διαμερισμα</i>	Άνω επιφάνεια δεξιού λοβού ήπατος, κάτω επιφάνεια δεξιού ημιδιαφράγματος, θύλακος Morisson
<b>AR2</b> - <i>Επιγάστριο</i>	Επιγαστρικό λίπος, άνω επιφάνεια αριστερού λοβού ήπατος, ελασσον επιπλοϊκός θύλακος, δρεπανοειδής σύνδεσμος του ήπατος
<b>AR3</b> - <i>Αριστερό Άνω Διαμέρισμα</i>	Κάτω επιφάνεια αριστερού ημιδιαφράγματος, σπληνας, ουρά παγκρέατος, πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια στομάχου
<b>AR4</b> - <i>Αριστερή Πλάγια Κοιλία</i>	Αριστερή παρακολική αύλακα, κατιόν κόλον
<b>AR5</b> - <i>Αριστερό Κάτω Διαμέρισμα</i>	Σιγμοειδές κόλον, πλάγιο πυελικό περιτόναιο σιγμοειδούς
<b>AR6</b> - <i>Πύελος</i>	Έσω γεννητικά όργανα θήλεος, οπίσθια επιφάνεια ουροδόχου κύστης, χώρος του Douglas, ορθοσιγμοειδές
<b>AR7</b> - <i>Δεξιό Κάτω Διαμέρισμα</i>	Δεξιό πλάγιο πυελικό τοίχωμα, βάση του τυφλού, σκωληκοειδής απόφυση.
<b>AR8</b> - <i>Δεξιά Πλάγια Κοιλία</i>	Δεξιά παρακολική αύλακα και ανιόν κόλον
<b>AR9</b> - <i>Ανώτερη Νήστιδα</i>	Αρχικό τμήμα νήστιδας
<b>AR10</b> - <i>Κατώτερη Νήστιδα</i>	Κατώτερο τμήμα νήστιδας
<b>AR11</b> - <i>Ανώτερος Ειλεός</i>	Εγγύς τμήμα ειλεού
<b>AR12</b> - <i>Κατώτερος Ειλεός</i>	Άπω τμήμα ειλεού

Παρακάτω φαίνεται ο Δείκτης Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης, όπως περιγράφεται στο βιβλίο του Sugarbaker “Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy” [4]



**ΕΙΚΟΝΑ 6. ΤΡΟΠΟΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ [3]**

Όπως προαναφέρθηκε, κάθε ανατομικό διαμέρισμα βαθμολογείται με βάση το μέγεθος των εμφυτεύσεων, με ελάχιστο το μηδέν και μέγιστο το τρία, και το άθροισμα και των δεκατριών περιοχών αποτελεί το Δείκτη Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης του ασθενή. Μέγιστο είναι το 39 ( 13 ανατομικές περιοχές x 3 lesion size) και ελάχιστο το 0.

Σπουδαίος επίσης προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση των ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση είναι η επάρκεια της κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης (Completeness of Cytoreduction Score – CCS) [4]. Σε εκτομή CC-0 δεν καταλείπεται υπολειμματικός ορατός μακροσκοπικά όγκος. Εκτομή CC-1 σημαίνει την παραμονή μακροσκοπικά ορατού όγκου <2.5mm στη μέγιστη διάμετρό του, ενώ CC-2 παραμονή όγκου με μέγιστη διάμετρο από 2.5mm έως 2.5cm.

Εκτίμηση της Επάρκειας της Κυτταρομείωσης Completeness of Cytoreduction Score (CC-S)	
CC 0	Δεν καταλείπεται υπολειμματικός, ορατός μακροσκοπικά, όγκος
CC 1	Καταλείπεται μακροσκοπικά ορατός όγκος <2.5mm στη μέγιστη διάμετρό του
CC 2	Καταλείπεται μακροσκοπικά ορατός όγκος από 2.5mm έως 2.5cm στη μέγιστη διάμετρό του
CC 3	Καταλείπεται υπολειμματικός όγκος μεγαλύτερος από 2.5cm στη μέγιστη διάμετρό του

**ΕΙΚΟΝΑ 7. ΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΣΗΣ**

Η επάρκεια της κυτταρομείωσης θεωρείται από την ιατρική κοινότητα τόσο σημαντική ώστε να θεωρείται αποδεκτή η πραγματοποίηση κυτταρομείωσης και HIPEC μόνο με την προϋπόθεση ότι πλήρης ή σχεδόν πλήρης εκτομή μπορεί να επιτευχθεί [26]. Σε μια μελέτη των Verwaal και συνεργατών, ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο > 2.5cm (CC-3) είχαν μέση επιβίωση 5 μηνών, ενώ αντίθετα ασθενείς με CC-2 είχαν μέση επιβίωση 17 μήνες και ασθενείς CC-0 εμφάνισαν μια μέση επιβίωση 39 μήνες [27].

Κατά τον Elias, υπάρχει σημαντική και ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της πληρότητας της κυτταρομειωτικής επέμβασης και του Δείκτη Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης. Σε ασθενείς με PCI>20, η 5ετής επιβίωση είναι κάτω του 10%, γεγονός που αποδεικνύει ότι η εκτεταμένη νόσος αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για θεραπεία με κυτταρομείωση και HIPEC [28].

Συγκεκριμένα για τον κολοορθικό καρκίνο και τις περιτοναϊκές εμφυτεύσεις, οι Sugarbaker και Chang δημοσίευσαν τα αποτελέσματά τους σχετικά με την επιβίωση των ασθενών, σύμφωνα με τα οποία η 5ετής επιβίωση έφτανε το 50% σε ασθενείς με PCI μικρότερο από 11, το 20% σε ασθενείς με PCI 11-20 και 0% σε ασθενείς με PCI μεγαλύτερο από 20 [29]. Ο δείκτης PCI συνεπώς, είναι χρήσιμος όχι μόνο ως προγνωστικός δείκτης αλλά και ως ένας οδηγός για διαδοχικούς προσδιορισμούς του όγκου των εμφυτεύσεων με την πάροδο του χρόνου, που επιτρέπει τον υπολογισμό της πιθανότητας επίτευξης μίας πλήρους κυτταρομείωσης σε επανεπέμβαση [25].

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, PCI μεγαλύτερος από 20 θεωρείται σχετική αντένδειξη για εκλεκτική επέμβαση για την καρκινωμάτωση (για διενέργεια δηλαδή κυτταρομείωσης και υπερθερμικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας). Συσχετίζεται με χαμηλή μέση επιβίωση, που προσεγγίζει τη μέση επιβίωση ασθενών που δεν θα υποβληθούν σε κάποιο είδους κυτταρομείωση. Στους ασθενείς αυτούς, με εκτεταμένη περιτοναϊκή νόσο από κολοορθικό καρκίνο, η παρηγορική θεραπεία αποτελεί ένδειξη [25].

Μια εξαίρεση στη χρησιμότητα του PCI μπορεί να γίνει στη διαχείριση ασθενών με ψευδομύξωμα περιτοναίου και ελάχιστα επιθετικό μεσοθελίωμα. Στις δύο αυτές κατηγορίες

ασθενών, καθώς η πρωτοπαθής κακοήθεια δεν εμφανίζει διεισδυτικό χαρακτήρα, ακόμη και ένα PCI 39 μπορεί να μετατραπεί σε 0 με κυτταρομείωση [30].

Με βάση όλα τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας, καταφαίνεται η σημασία τόσο του Δείκτη Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης, όσο και της Πληρότητας της Κυτταρομείωσης για την πρόγνωση και την επιβίωση των ασθενών. Έχει, συνεπώς, μεγάλη η σημασία ο σωστός υπολογισμός του PCI και το CCS, ώστε να αποφευχθούν περιττές επεμβάσεις που θα αυξήσουν τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών χωρίς να προσφέρουν στη συνολική επιβίωση.

### **2.3. Παράγοντες που σχετίζονται με την ιατρική ομάδα και το νοσηλευτικό ίδρυμα**

Την πρόγνωση των ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση επηρεάζει, τέλος, και η ιατρική ομάδα που θα αναλάβει τη θεραπεία του, καθώς επίσης και οι δυνατότητες του νοσηλευτικού ιδρύματος όπου αυτή θα πραγματοποιηθεί. Η εκπαίδευση και εμπειρία των χειρουργών, η τεχνική τους ικανότητα αλλά και η επάρκεια των γνώσεών τους στην χειρουργική ογκολογία, όπως επίσης και η επάρκεια των υλικοτεχνικών υποδομών του ιδρύματος για την εφαρμογή της θεραπείας αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση και οφείλουν να λαμβάνονται υπόψη [31], [32].

### **2.4 Η προσβολή του λεπτού εντέρου ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας**

Ο Beniziri και οι συνεργάτες του το 2012 [33], δημοσιεύοντας στο World Journal of Surgical Oncology, ανέδειξαν τη συμμετοχή του λεπτού εντέρου, και συγκεκριμένα της περιοχής 10 κατά τον Sugarbaker [3], δηλαδή το άπω (κατώτερο) τμήμα της νήστιδας, ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τους ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις από κολοορθικό καρκίνο, οι οποίοι θα υποβληθούν σε κυτταρομείωση και ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Παρουσίασαν μία σειρά 51 κυτταρομειώσεων σε 49 ασθενείς, με 37 CC-0 και 14 CC-1 κυτταρομειώσεις. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων που προέκυψαν από τους ασθενείς που μελετήθηκαν, προέκυψε ότι ο PCI, με  $p < 0,01$ , και η πληρότητα της κυτταρομείωσης, όπως καθορίζεται από το δείκτη CC, με  $p < 0,01$ , αποτελούν στατιστικά σημαντικούς παράγοντες που καθορίζουν την πρόγνωση. Το γεγονός αυτό είναι σύμφωνο και επιβεβαιώνει την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Σε μία ακόμη πολυπαραγοντική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε με βάση του μοντέλου Cox, προέκυψε πως η περιοχή 10 αποτελεί τη μοναδική που συμπεριλαμβάνει ο PCI και επηρεάζει την πρόγνωση. (HR 21,81 CI 95 – 1,42-334,5  $p=0,27$ )

Η προσβολή του λεπτού εντέρου και ανάπτυξη εμφυτεύσεων σε αυτό είναι μία διεθνώς αποδεκτή αιτία ατελούς κυτταρομείωσης, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες η



νόσος ανευρίσκεται στη συμβολή του λεπτού εντέρου με το μεσεντέριό του [34]. Παρόλα αυτά, ακόμη και όταν η επίτευξη πλήρους κυτταρομείωσης είναι εφικτή, η προσβολή αυτή φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της πορείας των ασθενών [33]. Βασισμένοι στα αποτελέσματα αυτά, οι συγγραφείς τονίζουν πως ιδιαίτερα για την περιοχή 10, η αξονική τομογραφία δεν προσφέρει ακριβείς πληροφορίες προεγχειρητικά, εμφανίζει δηλαδή χαμηλή ευαισθησία στον εντοπισμό της προσβολής του λεπτού εντέρου. Αντίθετα, η διαγνωστική λαπαροσκόπηση επιτρέπει την ενδελεχή μελέτη της προσβολής του λεπτού εντέρου, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα για ακριβέστερο υπολογισμό του PCI. Όπως είναι αναμενόμενο, η διαγνωστική λαπαροσκόπηση θα βοηθήσει στην πιο αξιόπιστη κατηγοριοποίηση των ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, καθώς επιτρέπει την αξιολόγηση της περιοχής 10 που αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την επιβίωσή τους.

### **3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗΣ**

Για τον προσδιορισμό του Δείκτη Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης χρησιμοποιείται σήμερα σε όλα τα θεραπευτικά πρωτόκολλα η αξονική τομογραφία (CT), η οποία είναι απαραίτητο να διενεργηθεί πριν ένας ασθενής οδηγηθεί στο χειρουργείο. Εκτός από την αξονική τομογραφία, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί η μαγνητική τομογραφία (MRI) με την ακολουθία διάχυσης (MRI – DW) και η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (18F-FDG PET/CT)

Πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τη διαγνωστική ακρίβεια της αξονικής τομογραφίας και την ευαισθησία και ειδικότητά της ως εξέταση όσον αφορά την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση. Το 1997 δημοσιεύτηκε από τον Jacquet μια έρευνα με 45 ασθενείς [35]. Η αξονική τομογραφία του καθενός από αυτούς μελετήθηκε και υπολογίστηκε ο ΔΠΚ με βάση το πρότυπο του Sugarbaker. Μελετήθηκε η συνολική ευαισθησία της εξέτασης, όσο και η ευαισθησία της σε κάθε ένα από τα διάφορα ανατομικά διαμερίσματα. Η συνολική ευαισθησία ήταν 79%. Στο δεξιό κάτω διαμέρισμα η ευαισθησία ήταν πάνω από 80%, όπως επίσης και στο αριστερό κάτω διαμέρισμα, και την αριστερή και δεξιά πλάγια κοιλία. Η χαμηλότερη ευαισθησία της εξέτασης φάνηκε να αφορά την πύελο, όπου υπολογίστηκε σε μόλις 60%. Σε πιο πρόσφατη μελέτη του Esquivel, το 2010, η ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας υπολογίστηκε σε 88% [36]. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες που περιγράφουν ευαισθησία 11-48% σε καρκινικούς όγκους κάτω από 5mm [37]. Η αναντιστοιχία μεταξύ αξονικής τομογραφίας και ερευνητικής λαπαροτομίας είναι συχνότερη στα διαμερίσματα που περιλαμβάνουν το λεπτό έντερο, όπου παρά την αρνητική CT, παρατηρήθηκαν ευρήματα περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης κατά τη λαπαροτομία σε 23-35% των περιστατικών.

Η αξονική τομογραφία παρέχει πληροφορίες σχετικά με μορφολογικά χαρακτηριστικά των ιστών, επιτρέποντας έτσι τον εντοπισμό οζιδίων και μαζών στο περιτόναιο, καθώς επίσης και την παρουσία ασκίτη, ως τα πιο συχνά σημεία ύπαρξης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης [38]. Η διαφοροποίηση όμως του ουλώδους ιστού από μικροοζώδεις εναποθέσεις καρκινικών κυττάρων, συνεπώς από την ύπαρξη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, είναι ιδιαίτερα δυσχερής με τις συνήθεις τεχνικές που βασίζονται στη μορφολογία των ιστών. [39].

Σε μια συγκριτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Low και τους συνεργάτες του σχετικά με τη διαγνωστική ακρίβεια της MRI συγκριτικά με τη CT [40], προκύπτει ότι η MRI είναι ανώτερη από την αξονική. Η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας υπολογίστηκε σε 95% και 70% αντίστοιχα, ενώ για την αξονική τομογραφία 55% και 86% αντίστοιχα. Σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017 [41] βρέθηκε ότι η προσθήκη της μαγνητικής τομογραφίας στις απεικονιστικές εξετάσεις και η συγκριτική μελέτη των αποτελεσμάτων των δύο αυτών εξετάσεων αυξάνει την ευαισθησία όσον αφορά τον καθορισμό του PCI κυρίως στην περιοχή 3 (δεξιά άνω κοιλία). Οι απεικονιστικές εξετάσεις μελετήθηκαν από 2 ανεξάρτητους ακτινολόγους. Όσον αφορά τον πρώτο, η ευαισθησία αυξήθηκε από 63% στο 81%, ενώ στην περίπτωση του δεύτερου ακτινολόγου η ευαισθησία αυξήθηκε από 44% σε 81%, με την ταυτόχρονη μελέτη αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας. Αντίθετα για άλλες περιοχές, όπως για την περιοχή 0 (κεντρική), 6 (πύελος) και 9 (ανώτερο τμήμα νήστιδας) παρατηρήθηκε αύξηση στην συνολική ευαισθησία προσδιορισμού του PCI μόνο κατά τον πρώτο ερευνητή [40].

Ιδιαίτερα σε όγκους < 1cm, η διαγνωστική ακρίβεια της αξονικής δεν ξεπερνάει το 33%, ενώ αντίθετα με τη μαγνητική τομογραφία το ποσοστό αυτό φτάνει το 90% [42]

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, με τη χρήση της 18 φλουοδοεοξυγλυκόζης (18F-FDG) παρέχει πληροφορίες σχετικά με το μεταβολισμό των ιστών, επιτρέποντας την ταυτοποίηση κακοήθειας από τον αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης που παρουσιάζει [38]

Τόσο η MRI όσο και η 18F-FDG PET, είναι μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό του PCI και έχουν μάλλον καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με την αξονική τομογραφία, καθώς επιτρέπουν τη διαφοροποίηση της κακοήθειας από άλλες αλλοιώσεις με βάση την αυξημένη αγγείωση και τον αυξημένο μεταβολισμό που παρουσιάζεται στις κακοήθεις εστίες [43]. Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για τον εντοπισμό περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης μικροοζώδους μορφής, όπως επίσης και για την αξιολόγηση πιθανής συμμετοχής του λεπτού εντέρου [38].

Παρά την πρόοδο της τεχνολογίας και τις βελτιώσεις που πραγματοποιούνται στα διάφορα μηχανήματα, εμφανίζει μια ευαισθησία όχι μεγαλύτερη του 90% όσον αφορά τη διάγνωση περιτοναϊκών εμφυτεύσεων στους ασθενείς. Το γεγονός αυτό αποτελεί παράγοντα που επιβαρύνει όχι μόνο ασθενείς, που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση χωρίς αποτέλεσμα, αλλά και το σύστημα υγείας, αυξάνοντας έτσι τόσο τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση λόγω της καθυστέρησης έναρξης της συστηματικής θεραπείας, όσο και το συνολικό κόστος της μεθόδου. Για το λόγο αυτό, η προσθήκη της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης μπορεί να λειτουργήσει επικουρικά στη διαδικασία επιλογής των ασθενών για εφαρμογή CRS και HIPEC [44]

Παρακάτω αναφέρονται επιγραμματικά τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των διάφορων μεθόδων απεικόνισης που χρησιμοποιούνται κατά τη διερεύνηση των ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις, συμπεριλαμβανομένης της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης, όπως παρουσιάστηκαν από τον Tristan D. Yan, το 2006 [45].

Η αξονική τομογραφία (CT) αποτελεί ένα διαγνωστικό μέσο οικείο για την πλειοψηφία των ιατρών, είναι άμεσα διαθέσιμη και εφικτή η πραγματοποίησή της σε σύντομο χρονικό διάστημα. Η εικόνα επηρεάζεται λιγότερο από την κίνηση. Στα μειονεκτήματα περιλαμβάνεται η χαμηλή ευαισθησία για όγκους μικρού μεγέθους και για τις εναποθέσεις καρκινικού φορτίου στο μεσεντέριο.

Όσον αφορά τη μαγνητική τομογραφία (MRI), θεωρείται ανώτερη όσον αφορά την ανάλυση αντίθεσης, δίνει τη δυνατότητα πολλαπλών διαφορετικών ειδών απεικόνισης και επιτρέπει την τροποποίηση του σήματος και των αντιθέσεων που προκαλεί. Παρόλα αυτά εμφανίζει και αυτή χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση μικρών όγκων, απαιτεί μεγαλύτερο χρόνο για τη διενέργεια της εξέτασης, επηρεάζεται ιδιαίτερα από τις κινήσεις του ασθενούς ενώ είναι και σημαντικά ακριβότερη εξέταση.

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με την αξονική (PET/CT), παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία, δίνουν τη δυνατότητα ανάδειξης απόκρυφων μεταστάσεων και αναδεικνύουν τη λειτουργική δραστηριότητα των καρκινικών εμφυτεύσεων. Από την άλλη πλευρά και η PET- PET/CT παρουσιάζει και αυτή χαμηλή ευαισθησία για μικρούς όγκους, έχει μικρή ειδικότητα και υψηλό κόστος και η διαθεσιμότητά της είναι περιορισμένη.

Τέλος, η διαγνωστική λαπαροσκόπηση δίνει τη δυνατότητα άμεσης – σχεδόν-όρασης στην περιτοναϊκή κοιλότητα, εμφανίζει υψηλή ευαισθησία ακόμη και για μικρούς όζους, συμπληρώνει τις πληροφορίες που αποκτώνται από τις μη – επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους απεικόνισης, και προσφέρει τη δυνατότητα λήψης βιοψιών. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου αυτής, που θεωρείται επεμβατική, περιλαμβάνεται η τεχνική δυσκολία που ίσως προκύψει λόγω των συμφύσεων, η αδυναμία επισκόπησης του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, ο

πιθανός κίνδυνος διασποράς της νόσου στα σημεία εισόδου των trocars , καθώς και το υψηλό κόστος της μεθόδου. [45].

#### **4. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ**

Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση δεν αποτελεί θεραπευτική, αλλά διαγνωστική πράξη, όπως υποδηλώνεται και από το όνομά της. Στόχος της πραγματοποίησης μιας διαγνωστικής λαπαροσκόπησης είναι ο ενδεδειγμένος έλεγχος της περιτοναϊκής κοιλότητας και ο υπολογισμός του δείκτη PCI , ώστε, σε συνδυασμό με τις απεικονιστικές εξετάσεις, να αποφασισθεί ή όχι η διενέργεια κυτταρομείωσης. Καθώς αποτελεί μια επεμβατική διαγνωστική μέθοδο, οφείλει να διέπεται από ορισμένες αρχές, ώστε να είναι προς όφελος των ασθενών.

Πρέπει να είναι σύντομη και να μην επιβαρύνει τον οργανισμό που ήδη πάσχει με το στρες ενός μεγάλου χειρουργείου. Πρέπει να τηρεί τους κανόνες της ελάχιστη επεμβατικής χειρουργικής, ώστε οι τραυματισμοί στο δέρμα να ελαχιστοποιούνται, και κατά συνέπεια να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα διασποράς καρκινικών κυττάρων στα σημεία εισόδου των trocars. Επιπλέον, ειδικά για τους ασθενείς που έχουν υποστεί στο παρελθόν χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα πρέπει να υπολογίζεται η ύπαρξη ενδοκοιλιακών συμφύσεων. Οι χειρισμοί στους ιστούς και η λύση συμφύσεων θα πρέπει να πραγματοποιούνται με προσοχή, τόσο για την ελαχιστοποίηση διεγχειρητικών συμβαμάτων και επιπλοκών, όσο και για την ελαχιστοποίηση διασποράς περιτοναϊκών κυττάρων εξαιτίας των χειρισμών.

#### 4.1 Διάρκεια Διαγνωστικής Λαπαροσκόπησης

Ο μέσος χρόνος της διαδικασίας, όπως προκύπτει από τη μετα-ανάλυση 9 εργασιών, είναι 33 λεπτά.

Συγκεκριμένα, ο χρόνος επέμβασης φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ**

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ	ΜΕΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ (min)	ΕΥΡΟΣ(min)
Pomel et al, 2005[46]	38	23-75
Valle et al,2006[47]	30	15-45
Garofalo et al, 2009[48]	30	15-45
Valle et al, 2012[49]	30	15-45
Iversen et al, 2013[50]	NS	NS
Jayakrishnan et al, 2014[51]	NS	NS
Tabrizian et al, 2015[44]	NS	NS
Marmor et al, 2015[52]	NS	NS
VonBreitenbuch et al, 2017[53]	37	11-78

Αναλύοντας τα δεδομένα όλων των παραπάνω ερευνών, προκύπτει ο μέσος όρος χρόνου επέμβασης ίσος με 33 λεπτά. Ο von Breitenbuch και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν και μια ανάλυση του μέσου χρόνου της παρέμβασης σε δυο υποομάδες ασθενών: σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε κάποιου είδους επέμβαση στην κοιλιά και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενες επεμβάσεις. Συμπεραίνουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης στις δύο αυτές υποομάδες (38 λεπτά για την πρώτη, 37 για τη δεύτερη με  $p= 0,817$ )[53]. Αυτό δικαιολογείται από το γεγονός ότι αποφεύχθηκε η εκτεταμένη συμφυσιόλυση στη σειρά ασθενών που μελέτησε η συγκεκριμένη ομάδα.

#### 4.2 Συμφυσιόλυση

Σύμφωνα με όλους τους ερευνητές που έχουν ασχοληθεί με τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, η συμφυσιόλυση οφείλει να πραγματοποιείται μόνο στα σημεία εκείνα που κρίνεται απαραίτητο για την απόκτηση οπτικής εικόνας και την ολοκλήρωση του ελέγχου σε όλα τα διαμερίσματα, όπως

περιγράφηκαν από τον Sugarbaker [54]. Εκτεταμένη συμφυσιόλυση προσθέτει στο συνολικό χρόνο της επέμβασης και αυξάνει τον κίνδυνο τραυματισμού του εντέρου, συνεπώς και των μετεγχειρητικών επιπλοκών [54]. Ο Iversen και οι συνεργάτες του αποφεύγουν επίσης τη συμφυσιόλυση [50]. Ο Valle στην αρχική μελέτη που δημοσίευσε αναφέρει συγκεκριμένα ότι η συμφυσιόλυση οφείλει να γίνεται πριν την έναρξη της διαδικασίας σταδιοποίησης «Adhesiolysis should be performed prior to the staging procedure» [47]. Παρόλα αυτά, στη δεύτερη μεγάλη εργασία που δημοσίευσε σχετικά με το θέμα της επιλογής ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση για κυτταρομείωση και HIPEC, το 2012 [49], τονίζει ότι η συμφυσιόλυση πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο, ώστε να αποφευχθεί τραυματισμός στα ενδοκοιλιακά όργανα.

Στην πιο πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2018 από τον Von Breitenbuch και τους συνεργάτες του [53], γίνεται μια πιο συστηματική προσπάθεια κατηγοριοποίησης των συμφύσεων. Συγκεκριμένα, αναγνωρίζονται 2 κατηγορίες όσον αφορά τις συμφύσεις : Grade I και Grade II. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι ασθενείς που εμφανίζουν συμφύσεις σε πάνω από 2 τεταρτημόρια της κοιλιάς και στο μεγαλύτερο μέρος του λεπτού εντέρου. 88% των ασθενών που είχαν ιστορικό προηγούμενου χειρουργείου ανήκαν στην κατηγορία αυτή, ενώ για ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε κάποιο χειρουργείο, το ποσοστό ήταν 70%. Ασθενείς με συμφύσεις σε περισσότερα διαμερίσματα κατηγοριοποιήθηκαν ως Grade II. Στην κατηγορία αυτή, ανήκε ένα ποσοστό 30% από αυτούς τους ασθενείς χωρίς προηγηθείσες χειρουργικές επεμβάσεις στο ιστορικό τους και 12% στην ομάδα των ασθενών με προηγούμενες επεμβάσεις στην κοιλιά. Στους ασθενείς Grade I, το 86% αυτών θεωρήθηκαν υποψήφιοι για κυτταρομείωση και HIPEC ενώ στην ομάδα των ασθενών Grade II όσον αφορά τις συμφύσεις, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν της τάξης του 80%. Από τη στατιστική ανάλυση της συγκεκριμένης εργασίας[53] δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.634$ ).

## 5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ

Στο consensus που δημοσιεύτηκε το 2008 από τον Esquivel και τους συνεργάτες του, με βάση την άποψη ειδικών στο θέμα της επιλογής των ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις που θα υποβληθούν σε CRS και HIPEC και τις απαντήσεις τους σε συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο [36], σημειώνουν ότι η διαγνωστική λαπαροσκόπηση συμβάλλει στον υπολογισμό του PCI σε ασθενείς με ελλειπίες ή ανακριβείς πληροφορίες σταδιοποίησης (παράρτημα 2). Στις διάφορες μελέτες που έχουν δημοσιευθεί με σειρές ασθενών που πάσχουν από περιτοναϊκές εμφυτεύσεις, γίνεται αναφορά στις ενδείξεις διενέργειας διαγνωστικής λαπαροσκόπησης.

Ο Garofalo και οι συνεργάτες του στην αναδρομική μελέτη που δημοσίευσαν το 2009 [48] με 197 περιστατικά περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης συγκεκριμενοποιούν τις ενδείξεις για τη διενέργεια λαπαροσκόπησης. Ως πρώτη ένδειξη αναφέρεται η σταδιοποίηση περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης που ήδη έχει διαγνωστεί με τη βοήθεια κάποιας μεθόδου απεικόνισης ( αξονικής τομογραφίας ή μαγνητικής τομογραφίας, ) θέτοντας έτσι τη βάση για την καθολική χρήση της λαπαροσκόπησης στα πρωτόκολλα διαχείρισης όλων των ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις. Ορίζει επίσης ως ενδείξεις τη σταδιοποίηση καρκινωμάτωσης από άγνωστη πρωτοπαθή εστία, μέσω της λήψης βιοψιών, την επανασταδιοποίηση σε περιπτώσεις όπου οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν προσφέρουν σαφείς πληροφορίες, καθώς επίσης και την επανασταδιοποίηση των ασθενών έπειτα από την εφαρμογή πρωτοκόλλων επικουρικής και νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας. Το 2012 ο Valle [49] επιβεβαιώνει το άρθρο του Garofalo (στην μελέτη υπήρξε και αυτός ερευνητής) ορίζοντας σαφώς τις ενδείξεις διαγνωστικής λαπαροσκόπησης σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση.

Ο Iversen και οι συνεργάτες του [50] χρησιμοποίησαν (στη δεύτερη περίοδο της μελέτης τους από το 2010 έως και το 2012) τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση για τη σταδιοποίηση όλων των ασθενών, εκτός από τις περιπτώσεις εκείνες που από την αξονική τομογραφία αναδεικνύεται η ύπαρξη μεγάλης ποσότητας βλέννης στην περιτοναϊκή κοιλότητα, λόγω ψευδομυξώματος περιτοναίου. Η Jayakrishnan στο άρθρο της το 2014 [51] δεν αναφέρεται συγκεκριμένα σε ενδείξεις διενέργειας λαπαροσκόπησης, αλλά τονίζει στη μεθοδολογία της πως όλοι οι ασθενείς που επιλέχθηκαν με βάση τις απεικονιστικές μεθόδους για κυτταρομειωτική επέμβαση και ενδοπεριτοναϊκή υπερθερμική χημειοθεραπεία υποβλήθηκαν και σε λαπαροσκόπηση.

Στην εργασία των Tabrizian και Jayakrishnan [44], που αντλεί ασθενείς από δύο τριτοβάθμια ιατρικά κέντρα, η επιλογή των ασθενών για λαπαροσκόπηση γίνεται με βάση τα εξής κριτήρια : i) ασθενείς με χαμηλού βαθμού (low grade) κακοήθεια που χρειάζονται αξιολόγηση της περιτοναϊκής κοιλότητας (για παράδειγμα νεόπλασμα της σκωληκοειδούς απόφυσης που έχει ραγεί), ii) ασθενείς με χαμηλόβαθμη κακοήθεια στους οποίους υπάρχουν

αμφιβολίες για την πληρότητα της κυτταρομείωσης, και iii) ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειες, στους οποίους είναι απαραίτητη η ακριβής σταδιοποίηση και ο καθορισμός της ανάγκης για συστηματική χημειοθεραπεία.

Ο Marmor και οι συνεργάτες του [52] χρησιμοποιούν τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για κυτταρομείωση και ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία με μεταστάσεις από υψηλού βαθμού πρωτοπαθή κακοήθεια (μέτρια ή ελάχιστα διαφοροποιημένα νεοπλάσματα της σκωληκοειδούς απόφυσης ή αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και ορθού) που φαίνεται να είναι εξαιρεσιμες με βάση τις απεικονιστικές εξετάσεις. Διαγνωστική λαπαροσκόπηση προσφέρεται επίσης σε ασθενείς με άγνωστη πρωτοπαθή εστία, καθώς επίσης και σε αυτούς με πρωτοπαθή εστία που δίνει μεταστάσεις στο περιτόναιο, χωρίς όμως ένδειξη περιτοναϊκής νόσου στις απεικονίσεις, για επιβεβαίωση αυτών. Για τους ασθενείς της τελευταίας αυτής κατηγορίας προέκυψαν σημαντικά αποτελέσματα από τη μελέτη που προαναφέρθηκε, τα οποία και θα αναλυθούν παρακάτω.

Με την πάροδο των ετών και την εκπόνηση εργασιών με μεγαλύτερο όγκο ασθενών καταδεικνύεται η σημασία της διενέργειας διαγνωστικής λαπαροσκόπησης τόσο στο σύνολο των ασθενών που πάσχουν από περιτοναϊκή καρκινωμάτωση όσο και σε αυτούς που έχουν μεγάλες πιθανότητες να αναπτύξουν μεταστάσεις στο περιτόναιο. Συνεπώς, η διαγνωστική λαπαροσκόπηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί καθολικά, για τη σταδιοποίηση των ασθενών.

## 6. Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ

### 6.1. Εξοπλισμός

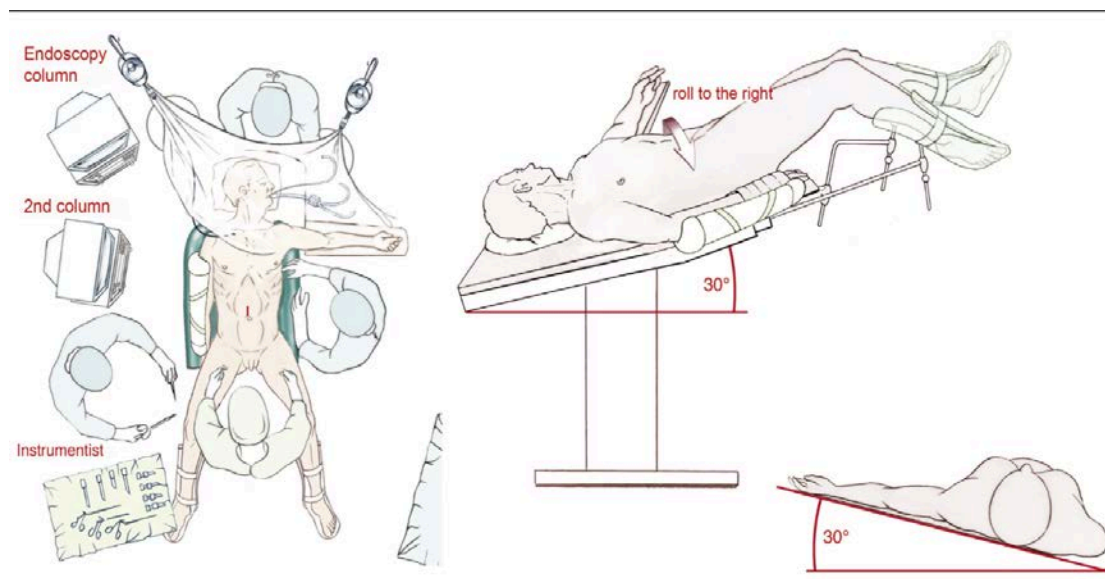
Σε ένα πρόσφατο άρθρο που δημοσιεύτηκε το 2017 από τη Hobeica και τους συνεργάτες της [55] περιγράφεται, με βάση τα πιο πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, ο απαραίτητος εξοπλισμός που απαιτείται για την πραγματοποίηση της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης. Χρειάζεται ένας λαπαροσκοπικός πύργος, με συσκευή εγγραφής βίντεο και δυνατότητα λήψης φωτογραφιών και μία κάμερα, διαμέτρου 10mm, όπως σε κάθε λαπαροσκοπική επέμβαση, η οποία μπορεί να είναι είτε 30° ή 0°, ή εύκαμπτη κάμερα. Όσον αφορά τα τροκάρ που χρησιμοποιούνται, προτείνεται η χρήση 2 τροκάρ 5mm και ένα τροκάρ 12mm, για την οπτική κάμερα, καθώς από τη βιβλιογραφία περιγράφεται η χρήση 1 έως 3 τροκάρ με βάση τις προτιμήσεις του κάθε χειρουργού [48, 56]. Πρέπει επιπλέον, να είναι διαθέσιμες για χρήση 2 λαβίδες συλλήψεως, ένα διπολικό ψαλίδι, μία συσκευή ενέργειας (διπολική διαθερμία ή ψαλίδι υπερήχων), και σάκοι αφαίρεσης παρασκευασμάτων, σε περίπτωση που κριθεί απαραίτητη η λήψη βιοψιών, ώστε να είναι δυνατή χωρίς τον κίνδυνο διασποράς καρκινικών κυτάρων στα σημεία των τροκάρ.



## 6.2. Θέση Ασθενούς

Για τη διενέργεια της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης ο ασθενής τοποθετείται υπό γενική αναισθησία στο χειρουργικό κρεβάτι σε ύπτια θέση λιθοτομής, με το δεξί του χέρι παράλληλα με το σώμα, ενώ το αριστερό σε έκταση 90° από το σώμα. Ο λαπαροσκοπικός πύργος τοποθετείται στο δεξιό ώμο του ασθενούς. Καθώς η επέμβαση περιλαμβάνει την επισκόπηση όλων των τμημάτων της κοιλίας, η θέση τόσο του χειρουργού όσο και των βοηθών του, τροποποιείται κατά τη διάρκεια του χειρουργείου (Hobeica). Το χειρουργικό τραπέζι μετακινείται σε 4 τουλάχιστον θέσεις: αντι-Trendelenburg και αριστερή στροφή, αντι-Trendelenburg και δεξιά στροφή, θέση Trendelenburg και αριστερή στροφή, θέση Trendelenburg και δεξιά στροφή [47]. Η αλλαγή μεταξύ αυτών των θέσεων, καθώς και η δεξιά και αριστερή στροφή του τραπέζιου ευνοεί επίσης και τη μετακίνηση του λεπτού εντέρου με τη βοήθεια της βαρύτητας και επιτρέπει την εξέταση όσο το δυνατόν μεγαλύτερου μήκους λεπτού εντέρου.

Λόγω της συνεχούς αλλαγής θέσης, είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν αντιολισθητικά υλικά στο χειρουργικό κρεβάτι και ο ασθενής να δεθεί με τις ειδικές ζώνες. Μια θερμαινόμενη κουβέρτα μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο ανώτερο τμήμα του σώματος του ασθενούς, πάνω από τη νοητή γραμμή που ενώνει τις θηλές. Κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης για την αποφυγή θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι επίσης απαραίτητο να τοποθετούνται πριν την έναρξη της λαπαροσκόπησης.



ΕΙΚΟΝΑ 8. ΘΕΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ [55]

### 6.3 Τοποθέτηση του πρώτου trocar

Η επιλογή της θέσης τοποθέτησης του πρώτου trocar, για την είσοδο της οπτικής κάμερας εξαρτάται από την προτίμηση της εκάστοτε χειρουργικής ομάδας που πραγματοποιεί τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση. Εξαρτάται και καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από προηγηθείσες επεμβάσεις. Προτείνεται είτε η τοποθέτηση στο επίπεδο του ομφαλού, είτε στο δεξί ή και αριστερό υποχόνδριο, κυρίως σε προηγηθείσες επεμβάσεις στην κοιλιά. Μερικοί συγγραφείς προτιμούν την είσοδο του πρώτου trocar στο δεξί ή αριστερό λαγόνιο βόθρο.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η επιλογή της τοποθέτησης του πρώτου trocar, καθώς και η μέθοδος εκλογής για την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα στις 9 σπουδαιότερες μελέτες σχετικά με τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΣΗΜΕΙΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΠΡΩΤΟΥ TROCAR**

<u>Δημοσίευση</u>	<u>No</u>	<u>Θέση 1<sup>ο</sup> trocar</u>	<u>Τεχνική</u>
<i>Pomel et al, 2005[46]</i>	11	Διομφαλικά	Veress 9/11, Hasson 2/11
<i>Valle et al, 2006[47]</i>	97	Διομφαλικά	Hasson 97/97
<i>Garofalo et al, 2006[48]</i>	197	Δεξιά/ Αριστερό Λαγόνιο Βόθρο	Hasson , 197/197
<i>Iversen et al, 2013[50]</i>	43	Nil	Hasson 43/43
<i>Valle et al, 2012[49]</i>	351	Δεξιά/ Αριστερό Λαγόνιο Βόθρο	Hasson 351/351
<i>Jayakrishnan et al, 2014[51]</i>	73	Διομφαλικά (23/73)	Hasson 18/73
		Αριστερό Υποχόνδριο 38/73	Visual Entry System 43/73
<i>Tabrizian et al, 2015[44]</i>	211	nil	Hasson 124/211
			Visual Entry System 10/211
			Veress 83/211
<i>Marmor et al, 2015[52]</i>	145	nil	Hasson 8/145
			Optical Trocar 36/145
			Veress needle 102/145
<i>vonBreitenbuch et al , 2017[53]</i>	102	nil	

Όπως φαίνεται και στον πίνακα, σε 2 από τις παραπάνω εργασίες, οι οποίες αποτελούν τις πρώτες, χρονολογικά, ολοκληρωμένες μελέτες σχετικά με το αντικείμενο, που υπάρχουν στη βιβλιογραφία η είσοδος στην περιτοναϊκή κοιλότητα πραγματοποιήθηκε διαμέσω του ομφαλού (Pomel et al, Valle et al). Στο άρθρο των Jayakrishnan και συνεργατών χρησιμοποιείται ως θέση τόσο ο ομφαλός όσο το αριστερό υποχόνδριο του ασθενούς. Σε 2 άλλες μελέτες το πρώτο τροκάρ τοποθετείται στο δεξιό ή αριστερό λαγόνιο βόθρο ενώ σε 4 μελέτες δεν γίνεται συγκεκριμένη αναφορά για τον τρόπο τοποθέτησής του.

Η μέθοδος Hasson φαίνεται να προτιμάται για την είσοδο του πρώτου trocar στην περιτοναϊκή κοιλότητα, ανεξάρτητα από το σημείο εισόδου. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί η βελόνα Veress, καθώς επίσης οπτικό trocar.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την είσοδο του πρώτου trocar είναι η προσεκτική μελέτη των προεγχειρητικών απεικονιστικών εξετάσεων ώστε να αποφευχθεί η τοποθέτησή του σε σημείο με πολλαπλές συμφύσεις ενδοκοιλιακά [48].

Ο von Breitenbuch και οι συνεργάτες του, στο άρθρο τους που δημοσιεύτηκε το 2017 λαμβάνουν υπόψιν τυχόν προηγηθείσες επεμβάσεις για την επιλογή του σημείου τοποθέτησης του πρώτου trocar. Σε ασθενείς χωρίς ιστορικό επεμβάσεων στην κοιλιακή χώρα επιλέγουν τη μέση γραμμή, στο ύψος του ομφαλού, ενώ όταν έχουν προηγηθεί επεμβάσεις το αριστερό υποχόνδριο του ασθενούς.

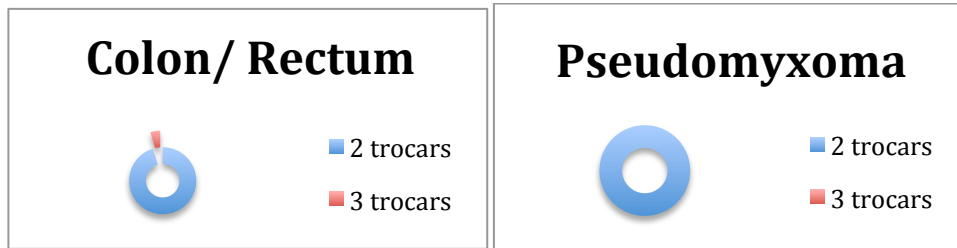
Από τη μελέτη των δεδομένων των 9 μελετών που φαίνονται στον παραπάνω πίνακα, προκύπτει ένας αριθμός 1128 ασθενών, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση. Από αυτούς, στους 185, που αντιστοιχεί σε ένα ποσοστό 16.4%, η είσοδος του πρώτου trocar πραγματοποιήθηκε με τη χρήση βελόνας Veress, σε 97 ασθενείς, δηλαδή σε 8,6% του συνόλου, με οπτικό trocar, και σε 842 ασθενείς, δηλαδή σε ποσοστό 75%, η είσοδος στην περιτοναϊκή κοιλότητα πραγματοποιήθηκε με το μέθοδο Hasson.

Όσον αφορά τον αριθμό των trocars που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου και της σκωληκοειδούς απόφυσης, αναφέρεται η χρήση 2 ή 3 trocars. Συνήθως η προσθήκη επιπλέον trocar γίνεται για την ασφαλή λύση συμφύσεων και μεταχείριση των ενδοκοιλιακών σπλάχνων, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ιατρογενείς κακώσεις.

Σε 3 από τις παραπάνω εργασίες [47-49] αναφέρεται αναλυτικά η χρήση των trocars στα περιστατικά που αφορούν ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού, καθώς επίσης και της σκωληκοειδούς απόφυσης (συμπεριλαμβάνοντας το ψευδομυξώμα περιτοναίου). Από την επεξεργασία των δεδομένων των εργασιών αυτών προκύπτει ο παρακάτω συγκεντρωτικός πίνακας.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΩΝ TROCARS

Primary Site	No of Patients	2 trocars	3 trocars
Colon / Rectum	125	119(95.2%)	6 (4.8%)
Pseudomyxoma	46	46 (100%)	0 (0%)



ΕΙΚΟΝΑ 9. ΧΡΗΣΗ TROCARS ΣΕ ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΑΙ ΨΕΥΔΟΜΥΞΩΜΑ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ

Φαίνεται λοιπόν ότι, σε ασθενείς με περιτοναϊκές μεταστάσεις από καρκίνο παχέος εντέρου και πρωκτού, η διαγνωστική λαπαροσκόπηση ολοκληρώνεται με τη χρήση 2 trocars σε ένα ποσοστό της τάξης του 95,2%, ενώ μόνο σε 4,8% των περιπτώσεων κρίνεται απαραίτητη η χρήση και ενός τρίτου. Αντίθετα, σε όλους τους ασθενείς με ψευδομοίξωμα περιτοναίου, η διαδικασία της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης πραγματοποιήθηκε με 2 trocars εργασίας στο 100% των περιπτώσεων.

### 6.4 Διαγνωστική Λαπαροσκόπηση

Με τον ασθενή σε θέση ύπτια, γίνεται η εγκατάσταση του πνευμοπεριτοναίου κατά προτίμηση με ανοικτή τεχνική. Καταβάλλεται προσπάθεια οι πύλες εισόδου να βρίσκονται στη μέση γραμμή ώστε αυτές να αφαιρεθούν κατά την επέμβαση κυτταρομείωσης. Η έλλειψη τριγωνισμού δημιουργεί δυσκολίες κατά την λαπαροσκόπηση ώστε εάν τελικά απαιτηθεί, να τοποθετηθούν και νέα trocar.

Η λαπαροσκόπηση έχει σκοπό να αναδείξει την έκταση της νόσου μέσω του υπολογισμού του PCI αλλά και να υποδείξει σημεία που ενδεχομένως καθιστούν την πλήρη κυτταρομείωση αδύναμη. Απαραίτητη είναι και η καταγραφή Ο έλεγχος της κοιλίας περιλαμβάνει αποτύπωση της πρωτοπαθούς εστίας (εάν είναι σαφής) κυρίως όμως την κατανομή των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων.

Απεικονίζονται κατά σειρά και ελέγχονται συνήθως με ωρολογιακή φορά:

1. Στρογγύλος και δρεπανοειδής σύνδεσμος του ήπατος
2. Δεξιό πλάγιο τοιχωματικό περιτόναιο
3. Άνω επιφάνεια του δεξιού λοβού του ήπατος (κάψα του Glisson)
4. Περιτόναιο δεξιού ημιδιαφράγματος
5. Περιτόναιο αριστερού ημιδιαφράγματος
6. Μείζον επίπλουν
7. Έλασσον επίπλουν
8. Ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος
9. Περιτόναιο αριστερού διαφράγματος
10. Σπλην
11. Αριστερό πλάγιο τοιχωματικό περιτόναιο
12. Σύνδεσμος του Treitz
13. Αρχόμενη νήστιδα – Άπω νήστιδα (ορογονικές επιφάνειες)
14. Αρχόμενος ειλεός – Άπω ειλεός (ορογονικές επιφάνειες)
15. Ειλεοτυφική περιοχή
16. Παχύ έντερο
17. Πυελικό περιτόναιο – Θύλακος Douglass
18. Έσω γεννητικά όργανα (Θήλεος)

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η επέμβαση συνοδεύεται από κυτταρολογική εξέταση του ασκτικού υγρού (εάν υπάρχει) ή του εκπλύματος της κοιλίας καθώς και από βιοψίες εμφυτεύσεων.

Στόχος της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης είναι η διαπίστωση της πιθανότητας επίτευξης πλήρους κυτταρομείωσης. Εάν αυτή κριθεί αδύνατη εξ' αρχής (π.χ.: πολλαπλές εμφυτεύσεις στον ορογόνο του λεπτού εντέρου) δεν υπάρχει λόγος να παραταθεί η επέμβαση. Σε περιπτώσεις πολλαπλών συμφύσεων από παλαιότερες επεμβάσεις, λύονται οι συμφύσεις όπου είναι απαραίτητο ώστε να εκτιμηθεί η πιθανότητα κυτταρομείωσης.

## 7. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ

Από τις διάφορες σειρές ασθενών που έχουν μελετηθεί, έχουν αναφερθεί ορισμένες επιπλοκές έπειτα από τη διενέργεια διαγνωστικής λαπαροσκόπησης σε ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις. Στην πλειοψηφία των εργασιών που ασχολούνται με το συγκεκριμένο θέμα, περιγράφονται κυρίως οι διεγχειρητικές επιπλοκές. Το ποσοστό των επιπλοκών κυμαίνεται από 0 – 2,2% [54]

Ο Garofalo και οι συνεργάτες του [48] αναφέρουν 4 επιπλοκές στο σύνολο των 197 διαγνωστικών λαπαροσκοπήσεων που πραγματοποίησαν (2,08%), από τις οποίες δύο συνέβησαν διεγχειρητικά. Παρατηρήθηκε μία διάτρηση του διαφράγματος κατά την προσπάθεια βιοψίας, που αντιμετωπίστηκε με συρραφή λαπαροσκοπικά, και μία αιμορραγία άμεσα μετεγχειρητικά, για την οποία κρίθηκε απαραίτητη η μετάγγιση του ασθενούς. Οι άλλες 2 επιπλοκές αφορούν τη μετέπειτα μετεγχειρητική πορεία των ασθενών και περιλαμβάνουν λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος στα σημεία των τομών, η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς και στις δύο περιπτώσεις έπειτα από αντιβιοτική αγωγή.

Οι Iversen et al [50] αναφέρουν μόνο ένα περιστατικό με άμεση μετεγχειρητική αιμορραγία, η οποία αντιμετωπίστηκε με μετάγγιση, ως τη μοναδική επιπλοκή από τις λαπαροσκοπήσεις ( 1/43, δηλαδή 2,2%).

Ο Marmor και οι συνεργάτες του, στο άρθρο που δημοσίευσαν το 2015 [52] ασχολήθηκαν ιδιαίτερα με την περιγραφή και ανάλυση των μετεγχειρητικών επιπλοκών έπειτα από τις 145 διαγνωστικές λαπαροσκοπήσεις που πραγματοποίησαν. Από αυτές, οι 140 πραγματοποιήθηκαν σαν χειρουργείο μίας ημέρας ( outpatient procedures), ενώ σε 5 ασθενείς (3,44%) κρίθηκε απαραίτητη η νοσηλεία στο νοσοκομείο άμεσα μετεγχειρητικά. Διεγχειρητικά υπήρξαν επιπλοκές σε 4 περιστατικά ( 2,7%). Παρατηρήθηκε ένα επεισόδιο εμβολής από αέρα (0,7%), δύο τραυματισμοί στο λεπτό έντερο (1,4%) και ένας τραυματισμός στο ήπαρ (0,7%). Η εμβολή από αέρα διαγνώστηκε άμεσα διεγχειρητικά και η λαπαροσκόπηση διακόπηκε. Ο ασθενής επαναπρογραμματίστηκε για διαγνωστική λαπαροσκόπηση. Ο τραυματισμός του ήπατος διαγνώστηκε επίσης διεγχειρητικά και η αιμορραγία που προέκυψε αντιμετωπίστηκε με τη χρήση διαθερμίας. Οσον αφορά τα 2 περιστατικά τραυματισμού του λεπτού εντέρου, το ένα διαγνώστηκε και αντιμετωπίστηκε άμεσα, διεγχειρητικά, με τη διενέργεια hand-assisted αναστόμωσης, ενώ το δεύτερο διαγνώστηκε μετεγχειρητικά την ημέρα της λαπαροσκόπησης και ο ασθενής οδηγήθηκε εκ νέου στο χειρουργείο.

Μετεγχειρητικά, παρατηρήθηκαν 9 επιπλοκές (6,20%). Στο άρθρο του ο Marmor και οι συνεργάτες [52], κατηγοριοποίησαν τις επιπλοκές με βάση τη βαρύτητά τους σύμφωνα με

την κλίμακα Clavien (παράρτημα). Υπήρξαν 4 Clavien Grade I επιπλοκές (2,75%) : εξάνθημα, μυκητιασική λοίμωξη του σημείου εισόδου trocar, δυσκοιλιότητα και επίσχεση ούρων που λύθηκε αυτόματα. 3 ασθενείς εμφάνισαν επιπλοκές Clavien Grade II (κυτταρίτιδα, επίσχεση ούρων που αντιμετωπίστηκε με τοποθέτηση ουροκαθετήρα, και πνευμονική εμβολή σε έναν ασθενή με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής, ο οποίος δεν συμμορφώθηκε στην προφύλαξη με αντιπηκτική αγωγή. Ως Clavien Grade III κατηγοριοποιήθηκε ο ασθενής στον οποίο συνέβη τραυματισμός του λεπτού εντέρου και οδηγήθηκε στο χειρουργείο μετά το πέρας της λαπαροσκόπησης. Τέλος, ένας ασθενής υπέστη παροδικό ισχαμικό επεισόδιο και χρειάστηκε να νοσηλευτεί στη μονάδα εντατικής νοσηλείας για 24 ώρες (Clavien Grade IV).

Οι Pomel [46] και Valle [47] αναφέρουν 2 επιπλοκές , 1,8% και 2,06% αντίστοιχα, οι οποίες περιλαμβάνουν ορογονικό τραυματισμό του λεπτού εντέρου, εκροή ασκίτικού υγρού από σημείο εισόδου ενός trocar [46] και διαπύση στις χειρουργικές τομές [47].

Σύμφωνα με τον von Breitenbuch[53] και τους συνεργάτες του, σε ένα σύνολο 102 διαγνωστικών λαπαροσκοπήσεων σε ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις (διαφόρων πρωτοπαθών εστιών), υπήρξαν μόλις 2 επιπλοκές (1,9%). Μία αφορούσε ασθενή με καρκίνο του στομάχου, ο οποίος ανέπτυξε υποδόριο εμφύσημα. Στο δεύτερο ασθενή πάρθηκε βιοψία μεταστατικής εστίας πλησίον του εγκαρσίου κόλου, με αποτέλεσμα τη διάτρηση αυτού, γεγονός που αντιμετωπίστηκε με επανεπέμβαση 3 ημέρες μετά, έπειτα από συμπτώματα σήψης που εκδήλωσε.

Η Tabrizian [44] σε ένα σύνολο 217 διαγνωστικών λαπαροσκοπήσεων αναφέρει μία διεγχειρητική επιπλοκή και 16 μετατροπές σε διαγνωστική λαπαροτομία (ανοιχτή επέμβαση ) λόγω των εκτεταμένων συμφύσεων.

Σε όλες τις σειρές ασθενών που έχουν δημοσιευθεί η θνητότητα έπειτα από διαγνωστική λαπαροσκόπηση είναι 0%. Συνεπώς, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η διαγνωστική λαπαροσκόπηση αποτελεί μία ασφαλή μέθοδο που μπορεί να συμπεριληφθεί στα διαγνωστικά πρωτόκολλα για την επιλογή ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις που θα οδηγηθούν σε κυτταρομείωση και υπερθεμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Αυτό το συμπέρασμα εξάγεται από μία δεξαμενή ασθενών με εμφυτεύσεις από ποικίλες πρωτοπαθείς εστίες, στις οποίες περιλαμβάνεται και ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού, καθώς επίσης και της σκωληκοειδούς απόφουσης.

## 8. ΠΟΣΟΣΤΟ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΕΩΝ

Στις 9 σειρές ασθενών που έχουν δημοσιευθεί από το 2005 έως και το 2018 αναφέρεται το ποσοστό των επιτυχημένων διαγνωστικών λαπαροσκοπήσεων στο σύνολο αυτών που πραγματοποιήθηκαν στους ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις. Με τον όρο επιτυχημένη λαπαροσκόπηση ορίζεται η χειρουργική επέμβαση κατά την οποία καθίσταται εφικτή η πλήρης επισκόπηση της περιτοναϊκής κοιλότητας και ο προσδιορισμός του δείκτη PCI με βάση την αξιολόγηση των εμφυτεύσεων σε όλες τις περιοχές όπως ορίζονται σύμφωνα με το δείκτη αυτό, χωρίς να χρειαστεί ο πρόωρος τερματισμός της επέμβασης λόγω επιπλοκών ή μειωμένης ορατότητας από εκτεταμένες συμφύσεις ή εκτεταμένη καρκινωμάτωση.

Το ποσοστό ολοκληρωμένων λαπαροσκοπήσεων φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 9. ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΕΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΕΙΣ**

Άρθρο	Αριθμός ολοκληρωμένων διαγνωστικών λαπαροσκοπήσεων (Ποσοστό %)
<i>Pomel et al, 2005[46]</i>	11 (100%)
<i>Valle et al, 2006[47]</i>	96(98,9%)
<i>Garofalo et al, 2006[48]</i>	196 (99,4%)
<i>Iversen et al, 2013[50]</i>	43 (95,5%)
<i>Valle et al, 2012[49]</i>	350 (99,7 %)
<i>Jayakrishnan et al, 2014[51]</i>	63 (86,3%)
<i>Tabrizian et al, 2015[44]</i>	211 (92,6)
<i>Marmor et al, 2015[52]</i>	
<i>vonBreitenbuch et al , 2017[53]</i>	102 (100%)*

\*Ο von Breitenbuch και οι συνεργατες του πραγματοποιούν μια περαιτέρω ανάλυση των ασθενών στους οποίους ολοκληρώθηκε η διαγνωστική λαπαροσκόπηση. Στους 102 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση, ολόκληρη η περιτοναϊκή κοιλότητα αξιολογήθηκε σε ένα ποσοστό 48%. Στο 70% του συνόλου των περιπτώσεων κατέστη



δυνατός ο έλεγχος τουλάχιστον δύο τεταρτημορίων της κοιλιάς, καθώς επίσης και του μεγαλύτερου τμήματος του λεπτού εντέρου.

## 9. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ CRS/HIPEC

Από τις σειρές ασθενών οι οποίοι έχουν σταδιοποιηθεί με τη χρήση διαγνωστικής λαπαροσκόπησης προκύπτουν διάφορες αιτίες αποκλεισμού αυτών από τη διενέργεια κυτταρομείωσης και την εφαρμογή ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν παρηγορική αγωγή και συστηματική χημειοθεραπεία και ανάλογα με το πρωτόκολλο που εφαρμόζεται επανασταδιοποιούνται έπειτα από το τέλος των κύκλων χημειοθεραπειών.

Στη μελέτη του Romel [46] από τους 11 ασθενείς, αποκλείστηκαν 3. Στις αιτίες αποκλεισμού οι συγγραφείς αναφέρουν διάχυτη καρκινωμάτωση στο τοίχωμα του λεπτού εντέρου και εστίες που διηθούν τους μυς του διαφράγματος και εκτεταμένη, διάχυτη νόσος σε όλα τα κοιλιακά διαμερίσματα όπως περιγράφονται από τον Sugarbaker. Το 2006, στην εργασία του Valle [47], από τους 96 ασθενείς στους οποίους η διαγνωστική λαπαροσκόπηση ολοκληρώθηκε, 16 αποκλείστηκαν από την κυτταρομείωση, λόγω εκτεταμένης νόσου στο σύνολο του λεπτού εντέρου και την ύπαρξη νόσου και διήθησης της ρίζας του μεσεντερίου, όπως απεικονίστηκε κατά τη λαπαροσκόπηση. Από ένα σύνολο 196 επιτυχημένων λαπαροσκοπήσεων, σύμφωνα με τον Garofalo και τους συνεργάτες του [48], μόλις 4 ασθενείς αποκλείστηκαν από την κυτταρομείωση. Βασική αιτία ήταν και πάλι η μαζική διήθηση του λεπτού εντέρου και οι αποφράξεις που οι διάφορες εστίες μεταστάσεων δημιουργούσαν.

Από τους 45 ασθενείς του Iversen [50] που υποβλήθηκαν σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση, οι 18 αποκλείστηκαν (40%). Σε εννέα από αυτούς, περιτοναϊκές εμφυτεύσεις εντοπίστηκαν σε τουλάχιστον έξι κοιλιακά διαμερίσματα κατά τον Sugarbaker και είχαν όλοι εκτεταμένη νόσο στο μεσεντέριο του λεπτού έντερου. Ένας ασθενής φάνηκε επίσης να έχει και εμφυτεύσεις στην πύλη του ήπατος. Ένας ασθενής είχε όγκο ο οποίος ήταν προσκολλημένος στην έξω λαγόνιο αρτηρία με ταυτόχρονη διήθηση του πυελικού εδάφους. 3 ασθενείς αποκλείστηκαν καθώς δεν είχαν εμφανή νόσο κατά τη λαπαροσκόπηση. Από τους 3 αυτούς ασθενείς 2 δεν είχαν εικόνα νόσου σε κανέναν απ τους δύο επανελέγχους που πραγματοποιήθηκαν με αξονική τομογραφία, στους 6 και 12 μήνες μετά τη λαπαροσκόπηση ,

ενώ ο τρίτος βρέθηκε να έχει μεταστάσεις στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες, καθώς επίσης και ηπατικές μεταστάσεις, αλλοιώσεις οι οποίες φάνηκαν στην PET-CT , 6 μήνες μετά τη λαπαροσκόπηση. Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο και καρκίνο της σκωληκοειδούς απόφυσης μελετώνται και ξεχωριστά από το σύνολο των ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις. Όταν στην ανάλυση συμπεριλαμβάνονται μόνο αυτοί οι συγκεκριμένοι ασθενείς που προαναφέρθηκαν, 17 από τους 36 (47,2%) αποκλείονται από ερευνητική λαπαροτομία.

Στην εργασία των Jayakrishnan και συνεργατών [51], το 27,7% των ασθενών αποκλείστηκε (18 από τους 63 με επιτυχή διαγνωστική λαπαροσκόπηση). Ασθενείς με PCI πάνω από 19 όσον αφορά τον κολοορθικό καρκίνο (εκτεταμένη νόσος), καθώς επίσης και ασθενείς χωρίς υποψία για περιτοναϊκή καρκινωμάτωση αποκλείστηκαν από την εφαρμογή CRS και HIPEC.

Για την Tabrizian και τους συνεργάτες της [44] απόλυτες αντενδείξεις για να οδηγηθεί ένας ασθενής σε κυτταρομείωση ήταν η διήθηση της ρίζας του μεσεντερίου, η προσβολή του λεπτού εντέρου σε έκταση μεγαλύτερο του 1/3 του συνολικού μήκους και αδυναμία για πραγματοποίηση κυτταρομείωσης τουλάχιστον CC-2. Με βάση τα κριτήρια αυτά 68 από τους 149 ασθενείς αποκλείστηκαν. Σε 47 εξ αυτών (69,1%) ο PCI υπολογίστηκε υψηλός και στους υπόλοιπους 18 δεν εντοπίστηκαν εστίες περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης.

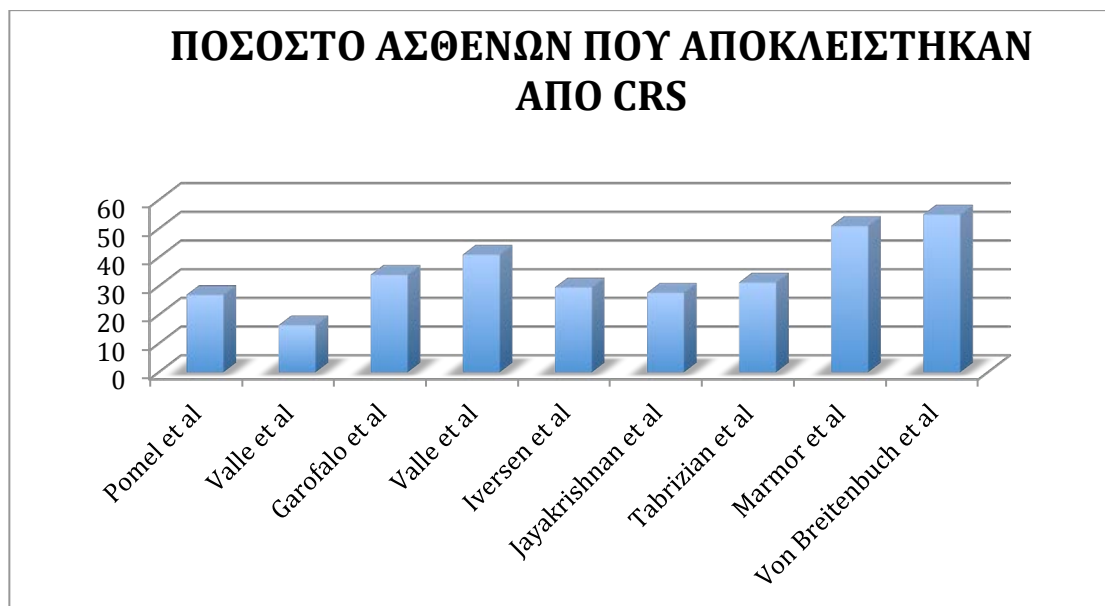
Στην αναδρομική μελέτη κοόρτης των Marmor και των συνεργατών του [52], από τις 145 διαγνωστικές λαπαροσκοπήσεις που πραγματοποιήθηκαν, οι 66 ασθενείς, δηλαδή ποσοστό 51,2%, αποκλείστηκαν, καθώς θεωρήθηκε ότι δεν μπορεί να επιτευχθεί CC-0 ή CC-1 εκτομή, χωρίς να γίνεται συγκεκριμένη αναφορά στα κριτήρια αποκλεισμού.

Στα αποτελέσματα που δημοσιεύτηκαν το 2017 από τον Von Breitenbuch [53], 46 ασθενείς αποκλείστηκαν με βάση τα ευρήματα της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης, δηλαδή 45% των ασθενών. Σε 42 από αυτούς βρέθηκε μαζική διήθηση του λεπτού εντέρου και του μεσεντερίου, και χαρακτηρίστηκαν σαν TMSI grade 2 (διάχυτη διήθηση λεπτού εντέρου). 2 ασθενείς με PCI πάνω από 19 είχαν καρκίνο του στομάχου, γεγονός που δεν αφορά τη συγκεκριμένη εργασία. Σε 2 ασθενείς αναγνωρίστηκε χρόνια περιτονίτιδα, πιθανόν παρανεοπλασματικής προέλευσης, γεγονός που οδήγησε και στον αποκλεισμό τους. Σε 9 ασθενείς , η υποψία περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης δεν επιβεβαιώθηκε από τις βιοψίες. Τέλος, σε έναν ασθενή η ιστολογική εξέταση ανέδειξε καλοήγη πάθηση (Σύνδρομο Erdheim – Chester ).

Με βάση τα κριτήρια που προαναφέρθηκαν και αναλύθηκαν, προκύπτει ένας αριθμός ασθενών που αποκλείστηκαν από την εφαρμογή κυτταρομειωτικής επέμβασης και HIPEC. Ο αριθμός των ασθενών αυτών και το ποσοστό επί τοις εκατό φαίνονται παρακάτω.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 10. ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΑΠΟ CRS**

	Ασθενείς που αποκλείστηκαν από CRS	Ποσοστό ασθενών
Pomel[46]	3	27
Valle[47]	16	16,4
Garofalo[48]	67	34
Iversen[50]	18	41
Valle[49]	104	29,6
Jayakrishnan[51]	18	27,7
Tabrizian[44]	68	31,3
Marmor[52]	66	51
von Breitenbuch[53]	56	55



**ΕΙΚΟΝΑ 10. ΓΡΑΦΗΜΑ ΠΟΣΟΣΤΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΣΗ**

Στον άξονα των y φαίνεται το ποσοστό ασθενών επί τοις εκατό, ενώ στον άξονα των x η αντίστοιχη δημοσίευση.

Η διενέργεια διαγνωστικής λαπαροσκόπησης συνέβαλε συνεπώς στον αποκλεισμό του 16,4-55% των ασθενών, ανάλογα με τα κριτήρια και το σχεδιασμό της κάθε έρευνας.

Είναι απαραίτητο να αναφερθεί πως στη δημοσίευση του Iversen και των συνεργατών του[50], παρότι στο γενικό σύνολο των ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις κρίθηκε αδύνατη μία πλήρης κυτταρομειωτική επέμβαση σε ένα ποσοστό 41%, όταν μελετήθηκε ξεχωριστά η υποομάδα ασθενών που είχαν ως πρωτοπαθή εστία καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού, 17 από τους 36 ασθενείς κρίθηκαν ανεγχείρητοι, δηλαδή ένα ποσοστό 47,2%. Εξάγεται συνεπώς το συμπέρασμα πως όταν πρόκειται για ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση λόγω μεταστάσεων κολοορθικού καρκίνου, η διαγνωστική λαπαροσκόπηση αποδεικνύεται ακόμη πιο σημαντική, καθώς μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών φαίνεται να αποκλείεται από την κυτταρομείωση και την εφαρμογή ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής χημειοθεραπείας και να αποφεύγονται με τον τρόπο αυτό περιττές επεμβάσεις που αυξάνουν το κόστος και ελαττώνουν τη συνολική επιβίωση των ασθενών.

## 10. ΕΠΙΤΥΧΗΜΕΝΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΛΕΧΘΗΚΑΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗ

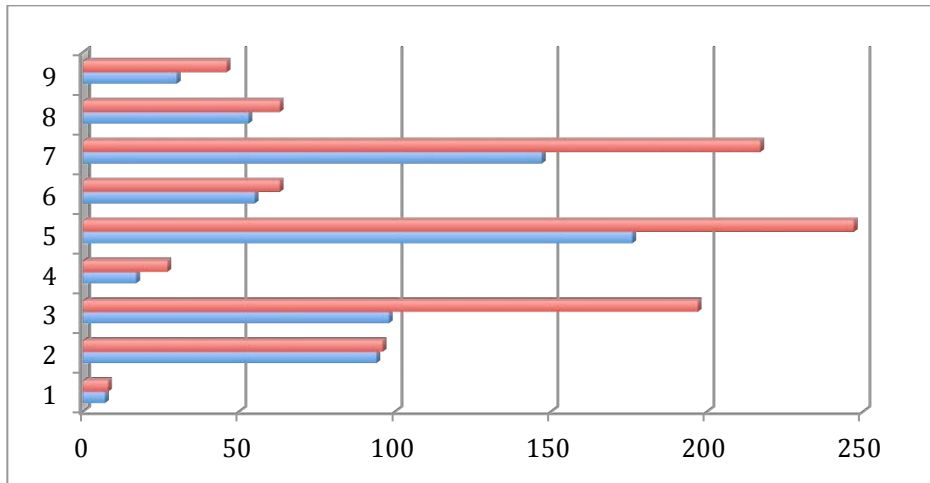
Διαφορετικά ποσοστά από τους ασθενείς που επιλέχτηκαν για να υποβληθούν σε κυτταρομείωση και ενδοπεριτοναϊκή υπερθερμική χημειοθεραπεία με βάση τα ευρήματα της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης αναφέρονται στις 9 εργασίες που μελετώνται. Οι απόλυτοι αριθμοί και τα ποσοστά επιτεύξης κυτταρομείωσης CC-0 και CC-1 κυτταρομείωσης φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 11. ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΦΙΚΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΣΕΩΝ**

	CRS candidates my DL	CRS Possible
Pomel[46]	8	7 (87,5%)
Valle[47]	96	94 (98,9%)
Garofalo[48]	197	98 (49,7%)
Iversen[50]	27	17 (62,9%)
Valle[49]	247	176(71,3%)
Jayakrishnan[51]	63	55(87,3%)
Tabrizian[44]	217	149 (68,7%)
Marmor[52]	63	53 (84,1%)
Von Breitenbuch[53]	46	30(65,2%)
<b>Total</b>	<b>964</b>	<b>679(70,4%)</b>

DL : diagnostic Laparoscopy = Διαγνωστική Λαπαροσκόπηση

CRS : cytoreduction = Κυτταρομείωση

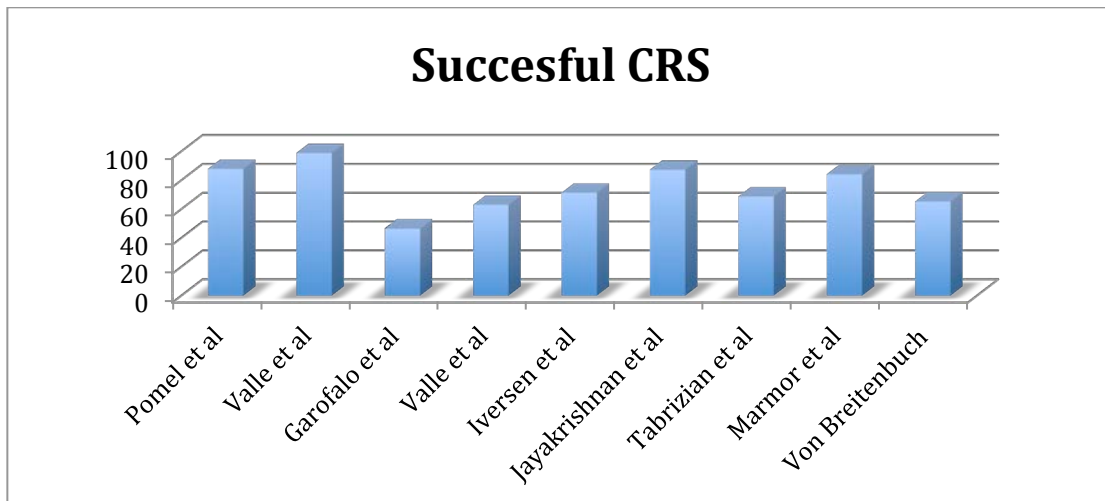


**ΕΙΚΟΝΑ 11. ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΦΙΚΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΣΕΩΝ**

Στην προηγούμενη εικόνα απεικονίζεται με κόκκινο χρώμα το σύνολο των ασθενών που επιλέχθηκαν με βάση τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση ως υποψήφιοι για κυτταρομείωση και με μπλε χρώμα οι ασθενείς στους οποίους ήταν τελικά εφικτή η κυτταρομείωση.

Ο υπολογισμός των ποσοστών έγινε μεμονωμένα σε κάθε εργασία, υπολογίστηκε δηλαδή το ποσοστό των κυτταρομειώσεων που ήταν εφικτές επί του συνόλου των ατόμων που επιλέχθηκαν με βάση τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση. Η στρωγγυλοποίηση έγινε με βάση το 3<sup>ο</sup> δεκαδικό ψηφίο.

Παρατηρείται λοιπόν ποσοστό επίτευξης κυτταρομείωσης από 49,7% έως και 98,9%, με μέσο όρο 62,9%.



**ΕΙΚΟΝΑ 12. ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΠΙΤΕΥΞΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΙΩΣΗΣ**

Στον άξονα των y φαίνεται το ποσοστό ασθενών επί τοις εκατό, ενώ στον άξονα των x αναφέρεται η αντίστοιχη δημοσίευση.

## 11. ΘΕΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ – POSITIVE PREDICTIVE VALUE - PPR

Σύμφωνα με το θέμα της παρούσας εργασίας, δηλαδή για τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση, ως θετική προγνωστική αξία ορίζεται το ποσοστό των ασθενών που με βάση τη λαπαροσκόπηση κρίθηκαν υποψήφιοι για να υποβληθούν σε κυτταρομείωση προς τους ασθενείς στους οποίους ήταν τελικά εφικτή μία πλήρης κυτταρομείωση.

Η θετική προγνωστική αξία υπολογίζεται στη στατιστική ανάλυση που πραγματοποιείται στην πλειοψηφία των δημοσιεύσεων που μελετώνται στην παρούσα εργασία, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 12. ΘΕΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ**

Θετική Προγνωστική Αξία	
Pomel[46]	87,50%
Valle[47]	98%
Iversen[50]	63%
Jayakrishnan[51]	85,40%
Tabrizian	91,90%
Marmor	82,90%
von Breitenbuch	85%

Η θετική προγνωστική αξία της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης υπολογίζεται από 63% έως 98%. Ο Iversen [50] αναφέρει συγκεκριμένα πώς η διαγνωστική λαπαροσκόπηση προέβλεψε ορθά τη δυνατότητα επίτευξης μίας πλήρους κυτταρομείωσης μόλις στο 27% των ασθενών με υποτροπιάζουσα κακοήθεια του παχέος εντέρου και ορθού, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τα ποσοστά 33%, 80% και 87,5% που υπολογίζονται για ασθενείς με μεσοθηλίωμα περιτοναίου, ψευδομύζωμα του περιτοναίου και πρωτοεμφανιζόμενο κολοορθικό καρκίνο αντίστοιχα[54].

## 12. ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ

Το υψηλού βαθμού ( High Grade) αδενοκαρκίνωμα της σκωληκοειδούς απόφυσης, δηλαδή αδενοκαρκίνωμα μέτριας και χαμηλής διαφοροποίησης έχει μελετηθεί διεξοδικά και αποκλειστικά σε μια προοπτική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017 από τον Grotz και τους συνεργάτες του[57].

Οι συγγραφείς, τονίζοντας την ανομοιογένεια των δειγμάτων των ερευνών που ανεβρίσκονται στην υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση και την περιτοναϊκή καρκινώματωση, μελέτησαν αποκλειστικά ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα της σκωληκοειδούς, με σκοπό τη βελτίωση των θεραπευτικών αλγορίθμων για την πάθηση.

Από 178 ασθενείς που μελετήθηκαν , 66% ( 118 ασθενείς) είχαν ευρήματα και εμφανή νόσο στις απεικονιστικές εξετάσεις ενώ το 34% ( 60 ασθενείς) όχι. Όλοι οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση. Από τους 60 ασθενείς χωρίς εμφανή νόσο , οι 25, δηλαδή το 42% βρέθηκε να έχουν περιτοναϊκό φορτίο και κρίθηκαν υποψήφιοι για κυτταρομείωση και HIPEC. Από τους 118 ασθενείς με θετική απεικόνιση, 52 ( 44%) οδηγήθηκαν απευθείας σε κυτταρομείωση, 25 βρέθηκε να έχουν radiologic occult νόσο και επιλέχθηκαν έπειτα από τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση, ενώ 27 κρίθηκαν απορρίφθηκαν λόγω high burden volume disease στη λαπαροσκόπηση. Με βάση τα αποτελέσματα της ανάλυσης των ερευνητών,  $PCI \leq 20$  συσχετίστηκε με μέση επιβίωση 65 μηνών, ενώ αντίθετα ασθενείς με  $PCI \geq 20$  βρέθηκε να έχουν μέση επιβίωση μόλις 28 μήνες.

Από τους 25 ασθενείς που βρέθηκε να έχουν νόσο με τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση, ενώ είχαν αρνητικές απεικονιστικές εξετάσεις, η μέση τιμή του PCI ήταν 8 , με εύρος 4-11. Σε αυτούς τους ασθενείς ήταν εφικτή μια CCO κυτταρομείωση στο 92% και CC1 στο 8%.

Παρατηρήθηκε επίσης στη συγκεκριμένη μελέτη ότι στους ασθενείς με εμφανή νόσο στις απεικονιστικές εξετάσεις ο μέσος όρος PCI υπολογίστηκε σε 14,5 ( με εύρος 9-20,75), τιμή που έχει στατιστικά σημαντική διαφορά από την τιμή PCI 8 που υπολογίστηκε στους ασθενείς χωρίς εμφανή νόσο στην απεικόνιση, αλλά με θετική διαγνωστική λαπαροσκόπηση (  $p < 0,001$ ). Η 3ετής και 5ετής επιβίωση υπολογίστηκε σε 60,7% και 37,3% για την πρώτη ομάδα ασθενών , ενώ για τη δεύτερη σε 83% και 56% αντίστοιχα.

Οι συγγραφείς, με τη μελέτη αυτή [57], κατέδειξαν πως ακόμη και οι νεότερης τεχνολογίας και υψηλής ποιότητας απεικονιστικές μέθοδοι υποεκτιμούν την έκταση της περιτοναϊκής νόσου σε υψηλού βαθμού κακοήθειας αδενοκαρκινώματος της σκωληκοειδούς απόφυσης. Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση αναδείχθηκε ιδιαίτερα χρήσιμη για τους ασθενείς χωρίς εμφανή νόσο, εφόσον χωρίς λαπαροσκόπηση 25 ασθενείς από τους 178 θα είχαν αποκλειστεί από κυτταρομείωση ενώ αποτελούν εξαιρετικούς υποψηφίους για CCO και CC1 κυτταρομείωση.

Η συγκεκριμένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Grotz και τους συνεργάτες του, τονίζει την ετερογένεια των δειγμάτων που χρησιμοποιούνται στην πλειονότητα των μελετών που αφορούν ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις και καταδεικνύει όχι μόνο τη σημασία της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης για την αντιμετώπιση ασθενών με εμφυτεύσεις από υψηλού βαθμού κακοήθειας αδενοκαρκίνωμα της σκωληκοειδούς, αλλά και την ανάγκη για σχεδιασμό και πραγματοποίηση και άλλων μελετών με ομοιγενή δείγματα ασθενών, για την ασφαλέστερη εξαγωγή συμπερασμάτων.

## **13. ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗ**

### **13.1 Επισκόπηση του κάτω μέρους του διαφράγματος**

Παρά την αρκετά υψηλή συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ διαγνωστικής λαπαροσκόπησης και λαπαροτομίας κατά την κυτταρομείωση, υπάρχουν ορισμένες περιοχές, όπως η κάτω επιφάνεια του διαφράγματος και ο σπλήνας, οι οποίες είναι δύσκολο να αξιολογηθούν με τη χρήση ενός ενδοσκοπίου 0° [58]. Σύμφωνα με μια δημοσίευση του Fagotti [59] το 2005, η οποία βέβαια αναφέρεται σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, μελετάει όμως το ρόλο της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης, η θετική προγνωστική αξία της λαπαροσκόπησης για περιτοναϊκές μεταστάσεις που ανευρίσκονται στο θόλο του διαφράγματος υπολογίστηκε σε μόλις 82%, ενώ για την περιοχή του σπλήνα δεν υπάρχει συγκεκριμένη αναφορά σε ποσοστό. Παρότι υπάρχουν, εκτός από ενδοσκόπια 0ο και 30°, και εύκαμπτα ενδοσκόπια που έχουν σχεδιαστεί για χειρουργική μέσω των φυσικών οπών, δεν είναι γνωστή η συνεισφορά των ενδοσκοπίων αυτών στη βελτιστοποίηση την προγνωστικής αξίας την διαγνωστικής λαπαροσκόπησης στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση. Ο Le Brune και οι συνεργάτες του διερευνούν τα διάφορα ενδοσκόπια, προσπαθώντας να καθορίσουν την καταλληλότητά τους, συγκεκριμένα για την επισκόπηση του άνω ημιμορίου της κοιλίας [58].



Χρησιμοποιήθηκαν 7 πτωματικά παρασκευάσματα (γυναίκες χωρίς προηγηθείσες χειρουργικές επεμβάσεις, χωρίς κακοήθεια ή καχεξία). Έγινε επισκόπηση της περιτοναϊκής κοιλότητας, διαδοχικά, με ενδοσκόπια 0°, 30°, και εύκαμπο ενδοσκόπιο. Έπειτα από την εγκατάσταση πνευμοπεριτοναίου και τοποθέτηση των υπόλοιπων troacrs, η κάτω επιφάνεια των δύο ημιδιαφραγμάτων εξετάστηκαν προσεκτικά. Λήφθηκαν φωτογραφίες καθώς επίσης και βίντεο των περιοχών που εξετάστηκαν. Τα όρια των περιοχών που μπορούσαν να διακριθούν με καθένα από τα 3 είδη ενδοσκοπίων σημάνθηκαν με τη χρήση κλιπ. Στη συνέχεια, το διαφραγματικό περιτόναιο αφαιρέθηκε σύμφωνα με τις περιτοναϊκτομές όπως περιγράφηκαν από τον Sugarbaker [3]. Τα στοιχεία αυτά καταγράφηκαν ηλεκτρονικά στον υπολογιστή και έπειτα πραγματοποιήθηκε η επεξεργασία των δεδομένων.

Με το άκαμπτο ενδοσκόπιο των 0°, η παρατήρηση και εξέταση της περιτοναϊκής κοιλότητας περιορίστηκε κυρίως στο κατώτερο τμήμα του δεξιού λοβού του ήπατος. Ο κάτω πόλος του σπλήνα ήταν δυνατόν να απεικονιστεί μόλις στα μισά παρασκευάσματα. Οι θόλοι του διαφράγματος ήταν δυνατόν να παρατηρηθούν μέχρι το άνω τμήμα του δεξιού λοβού του στα δεξιά και τον κάτω πόλο του σπλήνα στα αριστερά.

Με το ενδοσκόπιο των 30°, η δυνατότητα απεικόνισης της δεξιάς και αριστερής παρακοιλιακής αύλακας βελτιώθηκε κατά 2-3 cm σε σύγκριση με το ενδοσκόπιο των 0°, ενώ η απεικόνιση των διαφραγματικών επιφανειών επεκτάθηκε μέχρι το τμήμα του περιτοναίου επάνω από τον τρίγωνο σύνδεσμο του ήπατος.

Η βέλτιστη ορατότητα παρατηρήθηκε με το εύκαμπο ενδοσκόπιο, όπου ήταν δυνατή η πλήρης παρατήρηση του περιτοναίου, δηλαδή το 100% της έκτασής του.

Από την άλλη πλευρά, με το ενδοσκόπιο των 30° ήταν δυνατή η παρατήρηση και του 85% της συνολικής επιφάνειας του περιτοναίου (της άνω κοιλίας), ενώ με το 0° μόλις το 65% της επιφάνειας ήταν δυνατόν να απεικονιστεί.

Καθώς το εύκαμπο ενδοσκόπιο, παρά τη δυνατότητα πλήρους απεικόνισης του περιτοναίου της άνω κοιλίας, παρουσιάζει υψηλό κόστος και ιδιαιτερότητες στη χρήση, προτείνεται από τους συγγραφείς η χρήση ενδοσκοπίου 30° για τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις [58].

### 13.2 Η σημασία της λειτουργίας narrow – band imaging

Καθώς παρατηρείται πρόοδος της τεχνολογίας, συνεπώς και του εξοπλισμού που είναι διαθέσιμος για την πραγματοποίηση μιας διαγνωστικής λαπαροσκόπησης, εμφανίζονται νέες δυνατότητες όσον αφορά την τεχνολογία εικόνας, που βελτιώνουν τον εντοπισμό περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Παρακάτω παρατείνεται μία προοπτική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2018 [60] και χρησιμοποιεί μεθόδους που συνήθως χρησιμοποιούνται από γαστρεντερολόγους κατά τη διενέργεια κολονοσκόπησης, συγκρίνει δηλαδή εξελιγμένες τεχνικές απεικόνισης με την τυπική “white light” για τον εντοπισμό περιτοναϊκών εμφυτεύσεων από κολοορθικό καρκίνο. Αυτές είναι οι τεχνικές narrow-band imaging (NBI), near-infrared indocyanine green fluorescent imaging (NIR-ICG), και spray-dye chromoendoscopy (SDCE).

Δύο κλίμακες χρησιμοποιήθηκαν για την κατηγοριοποίηση των μεταστάσεων σε κάθε τεχνική απεικόνισης: κατηγοριοποίηση σε καλοήθεις – κακοήθεις βλάβες, και το σκορ Visual Analog Scale (VAS), ορίζοντας έως 1 – σίγουρα καλοήθης βλάβη και 10 – σίγουρα κακοήθης. Οι καλοήθεις βλάβες είχαν VAS 1-4 ,οι πιθανόν κακοήθεις βλάβες 5-6 και κακοήθεις 7-10.

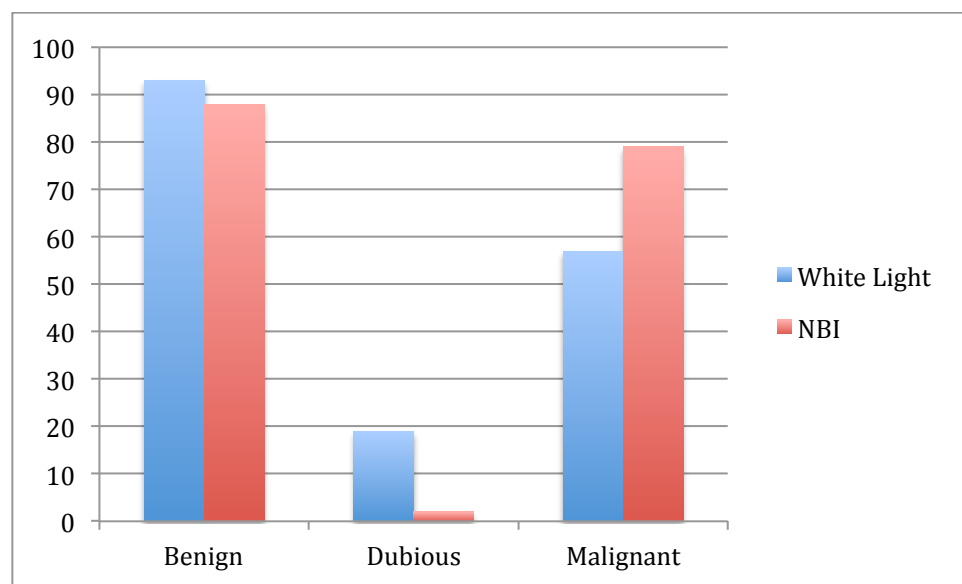
Η κλίμακα VAS βασίζεται στην πιθανότητα ένας χειρουργός να κατατάξει την εκάστοτε βλάβη σε καλοήθη ή κακοήθη, με βάση διεθνώς αναγνωρισμένες οδηγίες (Guidelines). Οι εστίες περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης αφαιρέθηκαν και στάλθηκαν για βιοψία, αφού φωτογραφήθηκαν. Οι φωτογραφίες αξιολογήθηκαν από δύο ανεξάρτητους χειρουργούς και στις βιοψίες πραγματοποιήθηκε παθολογοανατομική ανάλυση με τυφλή μέθοδο.

Από τους 40 ασθενείς που επιλέχθηκαν αρχικά, 28 κρίθηκαν κατάλληλοι για να συμπεριληφθούν στην αναδρομική μελέτη, οι οποίοι είχαν περιτοναϊκές μεταστάσεις από κολοορθικό καρκίνο. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε παρενέργειες από οποιαδήποτε μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε και καμία από τις λαπαροσκοπήσεις δεν τερματίστηκε πρόωρα λόγω της παρουσίας συμφύσεων. Η χρήση φίλτρου λευκού φωτός στην οπτική κάμερα και NBI εφαρμόστηκαν σε όλους τους ασθενείς. 0.25mg/kgBΣ (βάρους σώματος) χορηγήθηκε στους ασθενείς 3 ώρες πριν το χειρουργείο ( σε 4 ασθενείς), ή 12 ώρες πριν (σε 3 ασθενείς). Διπλή δόση ICG (0,5ml/kgBΣ) χορηγήθηκε 3 ώρες πριν την επέμβαση στους τελευταίους 3 ασθενείς. Παρόλα αυτά , μετά το 10<sup>ο</sup> ασθενή σταμάτησε να εφαρμόζεται καθώς με κανένα συνδιασμό δόσεων και διαστημάτων χορήγησης δεν παρατηρήθηκε φθορισμός των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Η SDCE επίσης σταμάτησε να εφαρμόζεται έπειτα από 10 λαπαροσκοπήσεις, καθώς η χρώση ολόκληρου του περιτοναίου ήταν ιδιαίτερα

χρονοβόρα και όχι πρακτική για να εφαρμόζεται σε ολόκληρη την περιτοναϊκή κοιλότητα, δημιουργώντας επίσης δυσκολίες στην αναγνώριση των ενδοκοιλιακών οργάνων.

Από το σύνολο των λαπαροσκοπήσεων προέκυψαν 169 βιοψίες, από τις οποίες οι 77 λήφθηκαν ως μάρτυρες και οι 92 λόγω υποψίας για κακοήθεια. 6 βιοψίες (με SD = 1,8) λήφθηκαν ανά ασθενή. Η παθολογοανατομική εξέτασε ανέδειξε 50 κακοήθειες και 119 καλοήθειες εστίες, με μέσο μέγεθος 5,1mm και 7,3mm αντίστοιχα. Με βάση το χαρακτηρισμό των βλαβών σε καλοήθειες και κακοήθειες, προέκυψε ότι η ευαισθησία βελτιώθηκε σε 96% συγκριτικά με το 80% που προσφέρει η τεχνική white light, ενώ παράλληλα η ειδικότητα δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο μεθόδων. Μεταξύ των άλλων δύο μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν, καμία δεν συνέβαλε στην αύξηση της ευαισθησίας στη διάγνωση περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Πιο συγκεκριμένα, με την εφαρμογή της λειτουργίας NBI 8 επιπλέον εστίες κατηγοριοποιήθηκαν ως κακοήθειες συγκριτικά με τη λειτουργία white light.

Όσον αφορά το χαρακτηρισμό των βλαβών με βάση την κλίμακα VAS σε καλοήθειες, αμφίβολες, και κακοήθειες, προκύπτουν τα εξής ποσοστά με τη χρήση white light και NBI



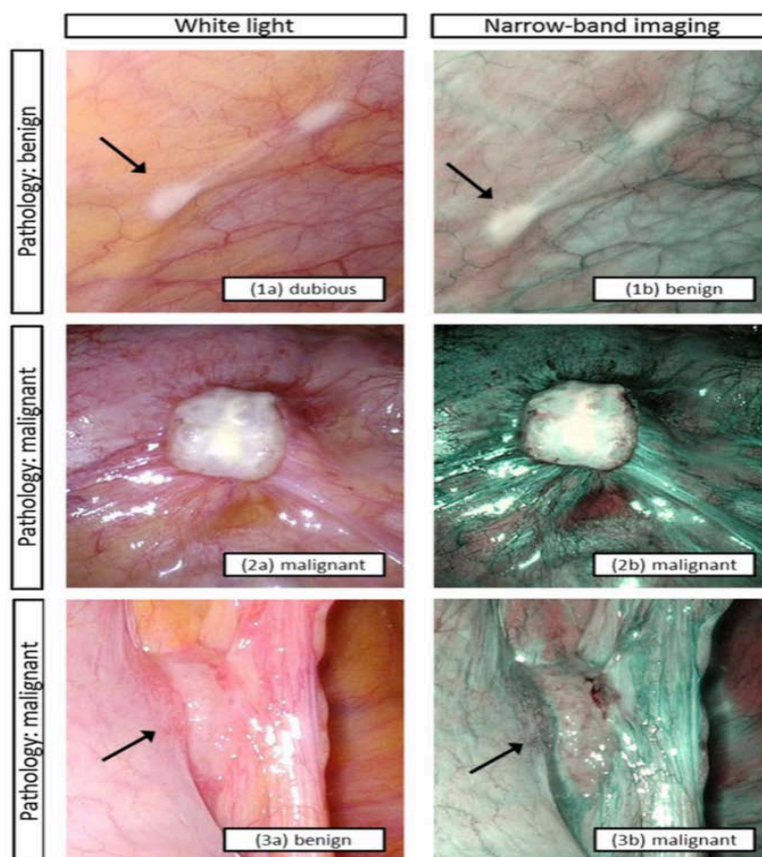
**ΕΙΚΟΝΑ 13. ΠΟΣΟΣΤΟ ΒΛΑΒΩΝ ΟΠΩΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΗΚΑΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΔΥΟ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ - ΛΕΥΚΟΥ ΦΩΤΟΣ ΚΑΙ NARROW - BAND IMAGING**

Από τις βλάβες που χαρακτηρίστηκαν ως καλοήθειες με την τεχνική white light και NBI, 5,4% και 2,3% αντίστοιχα βρέθηκαν να είναι κακοήθειες με βάση την ιστοπαθολογική έκθεση. 36,8% των αμφιβόλων με βάση το white light ήταν επίσης κακοήθειες. Είναι

σημαντικό να αναφερθεί ότι όλες αυτές οι βλάβες χαρακτηρίστηκαν ως κακοήθειες με βάση το NBI. Από τις βλάβες που χαρακτηρίστηκαν ως κακοήθειες, 66,7% και 60,8% επιβεβαιώθηκαν ως κακοήθειες από την παθολογοανατομική εξέταση.

Καθίσταται συνεπώς σαφές, με βάση τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης εργασίας που παρατέθηκαν παραπάνω, ότι υπάρχει μια σαφής υπεροχή της λειτουργίας NBI έναντι της white light. Η συγκεκριμένη λειτουργία είναι διαθέσιμη στα περισσότερα λαπαροσκοπικά συστήματα και εφαρμόζεται ήδη στις κολονοσκοπήσεις για τον εντοπισμό βλαβών [61]. Μια ακόμη παρατήρηση που προκύπτει από την προδρομική μελέτη των Sluiter και συνεργατών, είναι το γεγονός ότι ο συνδυασμός white light και NBI οδηγεί σε ένα υψηλότερο ποσοστό ψευδώς θετικών κακοήθων βλαβών. [60].

Παρακάτω παρατείνεται μια ενδεικτική φωτογραφία των διαφορών που προκύπτουν στη σταδιοποίηση με τη χρήση της narrow-band imaging τεχνικής, όπως δημοσιεύτηκε από τους Sluiter et al [60].



**ΕΙΚΟΝΑ 14. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΒΛΑΒΩΝ**

Παρά το γεγονός ότι οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν στο παρελθόν σχετικά με την αξία του NBI στη διάκριση εστιών περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης δεν αποδεικνύουν υπεροχή της μεθόδου, τα περιστατικά που συμπεριλήφθηκαν σε αυτές αφορούν ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών [62, 63], η εργασία των Sluiter et al είναι η πρώτη που ασχολείται συγκεκριμένα με ασθενείς που πάσχουν από κολορθικό καρκίνο και αναδεικνύουν σαφώς την υπεροχή της NBI όσον αφορά την ευαισθησία της μεθόδου.

|

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι παράγοντες που αποδεδειγμένα καθορίζουν την εξαιρεσιμότητα των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων από κολορθικό καρκίνο είναι η έκταση της καρκινωμάτωσης και ο καταμερισμός της στα κοιλιακά διαμερίσματα, όπως υπολογίζεται με βάση το Δείκτη Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης (PCI), η δυνατότητα πλήρους κυτταρομείωσης (CC0), καθώς επίσης και η υπολογιζόμενη μετεγχειρητική ποιότητα ζωής του ασθενούς. Με λίγα λόγια, η επιλογή των ασθενών βασίζεται σε αντικειμενικά κριτήρια αλλά παράλληλα εξατομικεύεται σε κάθε περίπτωση, αφού λαμβάνεται υπόψη και η συνολική εικόνα του ασθενούς, η μετεγχειρητική ποιότητα ζωής και η δυνατότητα κάθε οργανισμού για ανταπόκριση στη θεραπεία και αποκατάσταση.

Συνοπτικά, έξι τύποι διήθησης και προσβολής είναι καθοριστικοί στην επιτυχή κυτταρομείωση και πρέπει να καθορίζονται σαφώς κατά τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση. Η μαζική προσβολή της δωδεκαδακτυλονηστικής συμβολής ή του λεπτού εντέρου στο μεσεντερικό χείλος, που δεν επιτρέπει τη διατήρηση τουλάχιστον 2 μέτρων λεπτού εντέρου έπειτα από εκτομή των τμημάτων που πάσχουν, αποτελεί βασικό στοιχείο που ελέγχεται κατά τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση. Όπως αποδεικνύεται από τις ήδη υπάρχουσες μελέτες, το σημείο αυτό είναι δύσκολο να αξιολογηθεί με την όραση και μόνο, καθώς μπορεί να υπάρχουν εμφυτεύσεις που δύσκολα διακρίνονται με γυμνό μάτι. Η αφή διευκολύνει περισσότερο, όπως χαρακτηριστικά αναφέρουν οι Hobeika και οι συνεργάτες της[55]. Η ομάδα αυτή, σε περιπτώσεις αμφιβολιών, προτείνει την εκτέλεση μιας μίνι λαπαροτομίας, ή τη χρήση του σημείου εισόδου του trocar που χρησιμοποιείται σε επεμβάσεις μίας οπής, ώστε να υπάρχει δυνατότητα εκτίμησης του λεπτού εντέρου μέσω της αφής. Στο σημείο αυτό διευκολύνει τη διάκριση εμφυτεύσεων η εφαρμογή της NBI λειτουργίας της εικόνας της οπτικής κάμερας που χρησιμοποιείται κατά τη λαπαροσκόπηση[60] και είναι δυνατόν να αποφευχθεί το επιπλέον χειρουργικό στρες λόγω της λαπαροτομίας.

Άλλα στοιχεία που πρέπει να αξιολογηθούν κατά τη διενέργεια διαγνωστικής λαπαροσκόπησης είναι η προσβολή της ρίζας του μεσεντερίου και η μαζική διήθηση του χώρου του Douglas, γεγονός που θα σημαίνει ανάγκη για μία ολική πυελική περιτοναϊκτομή, η διήθηση των θόλων του διαφράγματος που πιθανόν να χρειαστεί εκτομή τμήματος του διαφράγματος για να αντιμετωπιστεί σε συνδυασμό με ενδοθωρακική υπερθερμική χημειοθεραπεία, καθώς επίσης και η προσβολή της ηπατικής πύλης και/ή των ηπατικών φλεβών, σημείων δηλαδή που δεν είναι προσβάσιμα για την επίτευξη μίας πλήρους κυτταρομείωσης. Η προσβολή του αρτηριακού δικτύου στο μείζον και έλασσον τόξο του στομάχου, και ιδίως η διήθηση της αριστερής γαστρικής φλέβας είναι ένα στοιχείο που

υποδηλώνει την πιθανή ανάγκη πραγματοποίησης ολικής γαστρεκτομής και η εκτεταμένη διήθηση του παχέος εντέρου υποδηλώνει την ανάγκη πραγματοποίησης ολικής κολεκτομής. Τα στοιχεία αυτά πρέπει να προσδιορίζονται κατά τη λαπαροσκόπηση. Τέλος, ο χειρισμός των βλαβών και η προσπάθεια αποκόλλησής τους, δίνει και ένα μέτρο της διηθητικότητας των εμφυτεύσεων.

Συνοπικά, η μέση διάρκεια της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης υπολογίζεται σε 33 λεπτά και πραγματοποιείται με τη χρήση δύο ή τριών trocars, στην πλειονότητα των περιπτώσεων και ανάλογα με την κρίση του εκάστοτε χειρουργού. Η συμφυσιόλυση πραγματοποιείται ώστε να είναι δυνατή η πλήρης απεικόνιση όλων των κοιλιακών διαμερισμάτων όπως περιγράφηκαν από τον Sugarbaker [4], λαμβάνοντας υπόψιν πως η εκτεταμένη λύση συμφύσεων αυξάνει τον κίνδυνο τραυματισμών του λεπτού εντέρου.

Όσον αφορά τις επιπλοκές που παρατηρούνται έπειτα από τη διενέργεια διαγνωστικής λαπαροσκόπησης, η πιο συχνή φαίνεται να είναι ο τραυματισμός και διάτρηση του λεπτού εντέρου, καθώς επίσης και οι λοιμώξεις του χειρουργικού τραύματος, δηλαδή τα σημεία εισόδου των trocars. Οι επιπλοκές που παρατηρήθηκαν και αναφέρονται στις εργασίες που μελετήθηκαν φαίνονται συγκεντρωτικά στον παρακάτω πίνακα.

#### **ΠΙΝΑΚΑΣ 13. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ**

<b>ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ</b>	<b>ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ</b>
Διατρηση Διαφράγματος	1
Αιμορραγία	2
Λοίμωξη Χειρουργικού Τραύματος*	5
Εμβολή με αέρα	1
Τραυματισμός Λεπτού Εντέρου	4
Τραυματισμός Ήπατος	1
Διάτρηση Εγκαρσίου Κόλου	1
Μετεγχειρητικό Εξάνθημα	1
Επίσχεση Ούρων	1
Πνευμονική Εμβολή	1
Υποδόριο Εμφύσημα	1
Παροδικό Ισχαιμικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	1
Εκροή Ασκιτικού Υγρού από Τράυμα	1

Σημειώνεται ότι στις λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος συμπεριλαμβάνεται και μία περίπτωση μυκητίασης των χειρουργικών τομών[52].

Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση είναι εφικτή σε ποσοστό έως 100% [46, 53] και η επίτευξη κυτταρομείωσης CC-0 στους ασθενείς που επιλέχθηκαν φτάνει το 98,9% [47], ενώ η χρήση της λειτουργίας Narrow Band Imaging για τη διάκριση των εμφυτεύσεων φαίνεται να βελτιώνει την αξιοπιστία όσον αφορά τον προσδιορισμό του PCI σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο [60]. Τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών από κυτταρομείωση και HIPEC, με βάση τη λαπαροσκόπηση έχουν καθοριστεί σαφώς.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας που πραγματοποιήθηκε από τη Jayakrishnan και την ομάδα της [51], η εφαρμογή της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης στα πρωτόκολλα διαχείρισης των ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις φάνηκε να προσφέρει κυρίως στους ασθενείς χωρίς νόσο, καθώς παρατηρήθηκε μία ελάττωση στις μη-θεραπευτικές λαπαροτομίες σε ένα ποσοστό 38,9%. Επωφελούνται επίσης και οι ασθενείς με μεγάλο φορτίο της νόσου και ιστολογική εξέταση που υποδεικνύει υψηλόβαθμη δυσπλασία, καθώς είναι δυνατόν να λάβουν συστηματική χημειοθεραπεία, με σκοπό την υποσταδιοποίηση. Οι ασθενείς αυτοί ήταν δυνατό να υποβληθούν σε κυτταρομείωση και HIPEC σε δεύτερο χρόνο μετά από χημειοθεραπεία, έχοντας κερδίσει χρόνο και την ίδια στιγμή έχοντας αποφύγει μια χειρουργική επέμβαση που θα ήταν ανέφικτη.

Όπως είναι προφανές, η διαγνωστική λαπαροσκόπηση προσφέρει τη δυνατότητα για έναν αξιόπιστο προσδιορισμό του PCI και οδηγεί στον αποκλεισμό από κυτταρομείωση ασθενών με εκτεταμένη νόσο που δεν είναι εμφανής με τις λοιπές απεικονιστικές εξετάσεις. Ειδικά για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού, ασθενείς με PCI >19 [64] θεωρούνται κακοί υποψήφιοι για κυτταρομείωση. Παρόλα αυτά, έπειτα από τη χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας μπορεί να επιτευχθεί υποσταδιοποίηση της καρκινωμάτωσης και να είναι δυνατή η κυτταρομείωση σε δεύτερο χρόνο. Προκύπτει δηλαδή ένα διπλό όφελος: ασθενείς με εκτεταμένη νόσο είτε οδηγούνται άμεσα για συστηματική χημειοθεραπεία και επανασταδιοποιούνται, κερδίζοντας χρόνο, είτε οδηγούνται για παρηγορική θεραπεία. Το συνολικό αποτέλεσμα είναι ο αποκλεισμός ασθενών από μία πολύωρη και απαιτητική χειρουργική επέμβαση που εάν εφαρμοστεί στο σύνολο των ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση θα αυξήσει τη συνολική θνητότητα και θνησιμότητα.



## ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση σε ασθενείς που πάσχουν από κολοορθικό καρκίνο αποτελεί, συνεπώς, ένα πεδίο της ιατρικής που αναπτύσσεται τα τελευταία χρόνια, καθώς μεγάλες πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες για το θέμα μόνο πρόσφατα έχουν αρχίσει να δημοσιεύονται και να εντάσσουν ασθενείς. Με βάση όλα τα δεδομένα που υπάρχουν από τις δημοσιεύσεις που αναλύθηκαν στο γενικό μέρος της εργασίας αυτής, προκύπτει πως η σταδιοποίηση των ασθενών με υπολογισμό του PCI από τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση, οδηγεί στην καλύτερη επιλογή εκείνων των ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από την πραγματοποίηση κυτταρομειωτικής επέμβασης.

Είναι εμφανές από τα στοιχεία των ερευνών που μελετώνται και αναλύονται στην παρούσα εργασία, πως δεν υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις που μελετάνε συγκεκριμένα το ρόλο της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού. Η μόνη μελέτη που περιλαμβάνει ασθενείς συγκεκριμένα με την πάθηση αυτή και διερευνά την προγνωστική αξία της λαπαροσκόπησης είναι η μελέτη του Iversen , το 2013 [50]. Σύμφωνα με τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στη συγκεκριμένη δημοσίευση, η προσθήκη της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης αύξησε το ποσοστό επίτευξης μίας πλήρους κυτταρομείωσης από 56% σε 70%. Επιπροσθέτως, από τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης προέκυψε πως η διαγνωστική λαπαροσκόπηση ήταν λιγότερο αξιόπιστη όσον αφορά τον προσδιορισμό του PCI σε ασθενείς με υποτροπή κολοορθικού καρκίνου. Παρά τα σημαντικά συμπεράσματα που προέκυψαν από τη μελέτη αυτή, ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός και η μελέτη παρουσίασε περιορισμούς ως προς το σχεδιασμό της.

Είναι λοιπόν απαραίτητος ο σχεδιασμός και η διενέργεια τυχαιοποιημένων προοπτικών πολυκεντρικών μελετών που θα περιλαμβάνουν ασθενείς με περιτοναϊκές μεταστάσεις από καρκίνο παχέος εντέρου, συμπεριλαμβανομένης και της σκωληκοειδούς απόφυσης, και ορθού, οι οποίες θα αξιολογούν το ρόλο της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης στην επιλογή των ασθενών με τις μεταστάσεις των πρωτοπαθών αυτών εστιών , που θα υποβληθούν σε κυτταρομείωσης και - πιθανόν -ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής χημειοθεραπείας.

Η έρευνα που πραγματοποιείται στον τομέα της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, και ιδιαίτερα της κυτταρομείωσης και της εφαρμογής ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής χημειοθεραπείας, εμφανίζει μία ιδιαίτερη αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες, ιδιαίτερα έπειτα από τις δημοσιεύσεις του Sugarbaker το 1995 [3] και 2005 [4], οπότε και παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά απτά δεδομένα για τη βελτίωση των ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις

έπειτα από την εφαρμογή κυτταρομείωσης και HIPEC. Με έναυσμα τα αρχικά αυτά δεδομένα, γίνονται σήμερα μελέτες σχετικά με τα αποτελέσματα CC-0 CC-1 CC-2 κυτταρομειώσεων, με το είδος της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας που πρέπει να χρησιμοποιηθεί με βάση τα στοιχεία του αρχικού όγκου, δηλαδή το είδος της κακοήθειας, το στάδιο και την επιθετικότητά της, αλλά και με βάση τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Ιδιαίτερα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, η αναγκαιότητα χρήσης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, εκτός από τις κυτταρομειωτικές επεμβάσεις, αμφισβητείται.

Μάλιστα, υπάρχουν δύο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες που βρίσκονται στη φάση ένταξης ασθενείς, η PRODIGE 7 [65] και COLOPEC που ελκύουν διεθνές ενδιαφέρον. Σύμφωνα με τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της COLOPEC TRIAL[66], μιας τυχαιοποιημένης πολυκεντρικής μελέτης σταδίου III για την ανάγκη επικουρικής χορήγησης HIPEC, εκτός της συστηματικής χημειοθεραπείας, σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο, (T4 ή διατρηθέν όγκο παχέος εντέρου), δεν φαίνεται να υπάρχει βελτίωση της ελεύθερης – περιτοναϊκών μεταστάσεων περιόδου ( peritoneal metastasis – free survival ) στους 18 μήνες. Η PRODIGE 7 είναι η πρώτη μελέτη που ασχολείται και προσπαθεί να αξιολογήσει το ρόλο της εφαρμογής HIPEC μετά από κυτταρομείωση, στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο που προέρχεται από το παχύ έντερο. Προέκυψε το συμπέρασμα ότι η κυτταρομείωση βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών, ενώ η προσθήκη ενδοπεριτοναϊκής υπερθερμικής χημειοθεραπείας με οξαλιπλατίνη δεν επηρεάζει την επιβίωση [66]. Συνεπώς, είναι ιδιαίτερα κρίσιμη η ορθή επιλογή ασθενών που θα υποβληθούν σε κάποια χειρουργική επέμβαση κυτταρομείωσης, ώστε να εξασφαλισθεί το μέγιστο όφελος.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Sadeghi, B., et al., *Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study*. Cancer, 2000. **88**(2): p. 358-63.
2. Elias, D., et al., *Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. J Clin Oncol, 2009. **27**(5): p. 681-5.
3. Sugarbaker, P.H., *Peritonectomy procedures*. Ann Surg, 1995. **221**(1): p. 29-42.
4. Sugarbaker, P.H., *Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy*. 4th ed. 2005, Michigan, United States: TheGrand Rapids. 67.
5. Capobianco, A., et al., *The peritoneum: healing, immunity, and diseases*. J Pathol, 2017. **243**(2): p. 137-147.
6. Moore, K., *The Developing Human. Clinical Oriented Embryology*. 2nd ed. 1977, Philadelphia: W. B. Saunders Co.
7. Coffey Calvin J. , O.I.P.D., *Defining the mesentery as an organ and what this means for understanding its roles in digestive disorders*. Expert Review of Gastroenterology and Hepatology, 2017. **11**(8).
8. Fedorko, M.E., J.G. Hirsch, and B. Fried, *Studies on transport of macromolecules and small particles across mesothelial cells of the mouse omentum. II. Kinetic features and metabolic requirements*. Exp Cell Res, 1971. **69**(2): p. 313-23.
9. Di Paolo, N. and G. Sacchi, *Atlas of peritoneal histology*. Perit Dial Int, 2000. **20 Suppl 3**: p. S5-96.
10. Koppe, M.J., et al., *Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies*. Ann Surg, 2006. **243**(2): p. 212-22.
11. Lemoine, L., P. Sugarbaker, and K. Van der Speeten, *Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(34): p. 7692-707.
12. Carmignani, C.P., et al., *Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread*. Cancer Metastasis Rev, 2003. **22**(4): p. 465-72.
13. Spiliotis, J., E. Halkia, and E. de Bree, *Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy-current perspectives*. Curr Oncol, 2016. **23**(3): p. e266-75.
14. Segelman, J., et al., *Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer*. Br J Surg, 2012. **99**(5): p. 699-705.
15. Thomassen, I., et al., *Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer*. Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(5): p. 511-4.
16. van Gestel, Y.R., et al., *Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer*. Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(8): p. 963-9.
17. Franko, J., et al., *Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841*. J Clin Oncol, 2012. **30**(3): p. 263-7.

18. Chua, T.C., et al., *Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer*. J Surg Oncol, 2013. **107**(6): p. 566-73.
19. Schag, C.C., R.L. Heinrich, and P.A. Ganz, *Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines*. J Clin Oncol, 1984. **2**(3): p. 187-93.
20. Carlomagno, C., et al., *Multiple treatment lines and prognosis in metastatic colorectal cancer patients*. Cancer Metastasis Rev, 2018.
21. Enblad, M., L. Ghanipour, and P.H. Cashin, *Prognostic scores for colorectal cancer with peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Int J Hyperthermia, 2018. **34**(8): p. 1390-1395.
22. Jimenez, W., et al., *Predictive and prognostic survival factors in peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(13): p. 4218-25.
23. Gilly, F.N., et al., *Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis*. Hepatogastroenterology, 1994. **41**(2): p. 124-9.
24. Witkamp, A.J., et al., *Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. Eur J Cancer, 2001. **37**(8): p. 979-84.
25. Harmon, R.L. and P.H. Sugarbaker, *Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer*. Int Semin Surg Oncol, 2005. **2**(1): p. 3.
26. Mo, S. and G. Cai, *Multidisciplinary Treatment for Colorectal Peritoneal Metastases: Review of the Literature*. Gastroenterol Res Pract, 2016. **2016**: p. 1516259.
27. Verwaal, V.J., et al., *Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Br J Surg, 2004. **91**(6): p. 739-46.
28. Elias, D., et al., *Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(1): p. 63-8.
29. Sugarbaker, P.H., *Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer*. Cancer Chemother Pharmacol, 1999. **43 Suppl**: p. S15-25.
30. Sugarbaker, P.H., *Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role*. Langenbecks Arch Surg, 1999. **384**(6): p. 576-87.
31. Kee, F., et al., *Influence of hospital and clinician workload on survival from colorectal cancer: cohort study*. BMJ, 1999. **318**(7195): p. 1381-5.
32. Mella, J., et al., *Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit*. Br J Surg, 1997. **84**(12): p. 1731-6.
33. Benizri I Emmanuel, B.J.-L., Rahili Amine, Benchimol Daniel, Bereder Jean-Marc, *Small bowel involvement is a prognostic factor in colorectal*

- carcinomatosis treated with complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* World Journal of Surgical Oncology, 2012(10:56).
34. Elias, D., et al., *Preoperative criteria of incomplete resectability of peritoneal carcinomatosis from non-appendiceal colorectal carcinoma.* Gastroenterol Clin Biol, 2005. **29**(10): p. 1010-3.
  35. Jacquet, P., et al., *Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis.* Cancer, 1993. **72**(5): p. 1631-6.
  36. Esquivel, J., et al., *Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study.* J Surg Oncol, 2010. **102**(6): p. 565-70.
  37. Baratti, D., S. Kusamura, and M. Deraco, *The Fifth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy (Milan, Italy, December 4-6, 2006): methodology of disease-specific consensus.* J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 258-62.
  38. Klumpp, B.D., et al., *Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI.* Abdom Imaging, 2013. **38**(1): p. 64-71.
  39. Iafrate, F., et al., *Peritoneal carcinomatosis: imaging with 64-MDCT and 3T MRI with diffusion-weighted imaging.* Abdom Imaging, 2012. **37**(4): p. 616-27.
  40. Low, R.N., R.M. Barone, and J. Lucero, *Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures.* Ann Surg Oncol, 2015. **22**(5): p. 1708-15.
  41. Dohan, A., et al., *Evaluation of the peritoneal carcinomatosis index with CT and MRI.* Br J Surg, 2017. **104**(9): p. 1244-1249.
  42. Low, R.N., et al., *Peritoneal tumor: MR imaging with dilute oral barium and intravenous gadolinium-containing contrast agents compared with unenhanced MR imaging and CT.* Radiology, 1997. **204**(2): p. 513-20.
  43. Satoh, Y., et al., *Diagnosis of peritoneal dissemination: comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT.* AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(2): p. 447-53.
  44. Tabrizian, P., et al., *Incorporation of diagnostic laparoscopy in the management algorithm for patients with peritoneal metastases: A multi-institutional analysis.* J Surg Oncol, 2015. **111**(8): p. 1035-40.
  45. Yan, T.D., J. Sim, and D.L. Morris, *Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy.* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(6): p. 1807-17.
  46. Pomel, C., et al., *The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(5): p. 540-3.
  47. Valle, M. and A. Garofalo, *Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies.* Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(6): p. 625-7.
  48. Garofalo, A. and M. Valle, *Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis.* Cancer J, 2009. **15**(3): p. 190-5.
  49. Valle, M., O. Federici, and A. Garofalo, *Patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, and role of*

- laparoscopy in diagnosis, staging, and treatment.* Surg Oncol Clin N Am, 2012. **21**(4): p. 515-31.
50. Iversen, L.H., P.C. Rasmussen, and S. Laurberg, *Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis.* Br J Surg, 2013. **100**(2): p. 285-92.
  51. Jayakrishnan, T.T., et al., *Role of laparoscopy in patients with peritoneal metastases considered for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).* World J Surg Oncol, 2014. **12**: p. 270.
  52. Marmor, R.A., et al., *Laparoscopy is Safe and Accurate to Evaluate Peritoneal Surface Metastasis Prior to Cytoreductive Surgery.* Ann Surg Oncol, 2016. **23**(5): p. 1461-7.
  53. von Breitenbuch, P., et al., *Laparoscopy as a useful selection tool for patients with prior surgery and peritoneal metastases suitable for multimodality treatment strategies.* Surg Endosc, 2018. **32**(5): p. 2288-2294.
  54. Seshadri, R.A. and E. Hemanth Raj, *Diagnostic Laparoscopy in the Pre-operative Assessment of Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and HIPEC for Peritoneal Surface Malignancies.* Indian J Surg Oncol, 2016. **7**(2): p. 230-5.
  55. Hobeika, C., et al., *Laparoscopic exploration for peritoneal carcinomatosis: Surgical technique.* J Visc Surg, 2017. **154**(6): p. 430-435.
  56. Laterza, B., et al., *Role of explorative laparoscopy to evaluate optimal candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal mesothelioma.* In Vivo, 2009. **23**(1): p. 187-90.
  57. Grotz, T.E., et al., *Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Moderately and Poorly Differentiated Appendiceal Adenocarcinoma: Survival Outcomes and Patient Selection.* Ann Surg Oncol, 2017. **24**(9): p. 2646-2654.
  58. Le Brun, J.F., et al., *Laparoscopic observation of the diaphragm undersurface in the staging of peritoneal carcinomatosis: comparison of three optical systems.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. **164**(1): p. 65-8.
  59. Fagotti, A., et al., *Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study.* Gynecol Oncol, 2005. **96**(3): p. 729-35.
  60. Sluiter, N.R., et al., *Narrow-Band Imaging Improves Detection of Colorectal Peritoneal Metastases: A Clinical Study Comparing Advanced Imaging Techniques.* Ann Surg Oncol, 2019. **26**(1): p. 156-164.
  61. Wanders, L.K., et al., *Diagnostic performance of narrowed spectrum endoscopy, autofluorescence imaging, and confocal laser endomicroscopy for optical diagnosis of colonic polyps: a meta-analysis.* Lancet Oncol, 2013. **14**(13): p. 1337-47.
  62. Schnelldorfer, T., et al., *Laparoscopic narrow band imaging for detection of occult cancer metastases: a randomized feasibility trial.* Surg Endosc, 2016. **30**(4): p. 1656-61.

63. Aloisi, A., et al., *Prospective Comparative Study of Laparoscopic Narrow Band Imaging (NBI) Versus Standard Imaging in Gynecologic Oncology*. Ann Surg Oncol, 2018. **25**(4): p. 984-990.
64. Bakrin, N., et al., *Primary peritoneal serous carcinoma treated by cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. A multi-institutional study of 36 patients*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(7): p. 742-7.
65. Quenet, F., Elias D. , Roca L. , Goere D., Ghouti L., Pocard M., Facy O., Arvieux C., Lorimier G., Pezet D., Marchal F., Loi V., De Forges H. , Stanbury T., Paineau J., Glehen O., *A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7*. Journal of Clinical Oncology, 2018.
66. Louise Klaver C.E, W.D., Punt C.J.A, Snaebjornsson P, Crezee J, Aalbers A, Bemelman W.A, Brandt A., Bremers A, Burger J.W.A, van Grevenstein W.M.U, Hemmer P.H.J, de Hingh I, Kok N, Tuynman J, Wiezer M.J, de Wilt J.H.W, Dijkgraaf M, Tanis P.J, *Adjuvant HIPEC in patients with colon cancer at high risk of peritoneal metastases: Primary outcome of the COLOPEC multicenter randomized trial*. 2019.
67. Esquivel, J., et al., *Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination*. J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 263-7.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### 1. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ	ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ
Pomel et al	2005
Valle et al	2006
Garofalo et al	2009
Valle et al	2012
Iversen et al	2013
Jayakrishnan et al	2014
Tabrizian et al	2015
Marmor et al	2015
Von Breitenbuch et al	2017



## 2. ASA Scale

ASA PS Classification	Definition	Examples, including, but not limited to:
<b>ASA I</b>	A normal healthy patient	Healthy, non-smoking, no or minimal alcohol use
<b>ASA II</b>	A patient with mild systemic disease	Mild diseases only without substantive functional limitations. Examples include (but not limited to): current smoker, social alcohol drinker, pregnancy, obesity (30 < BMI < 40), well-controlled DM/HTN, mild lung disease
<b>ASA III</b>	A patient with severe systemic disease	Substantive functional limitations; One or more moderate to severe diseases. Examples include (but not limited to): poorly controlled DM or HTN, COPD, morbid obesity (BMI ≥40), active hepatitis, alcohol dependence or abuse, implanted pacemaker, moderate reduction of ejection fraction, ESRD undergoing regularly scheduled dialysis, premature infant PCA < 60 weeks, history (>3 months) of MI, CVA, TIA, or CAD/stents.
<b>ASA IV</b>	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	Examples include (but not limited to): recent (< 3 months) MI, CVA, TIA, or CAD/stents, ongoing cardiac ischemia or severe valve dysfunction, severe reduction of ejection fraction, sepsis, DIC, ARD or ESRD not undergoing regularly scheduled dialysis
<b>ASA V</b>	A moribund patient who is not expected to survive without the operation	Examples include (but not limited to): ruptured abdominal/thoracic aneurysm, massive trauma, intracranial bleed with mass effect, ischemic bowel in the face of significant cardiac pathology or multiple organ/system dysfunction
<b>ASA VI</b>	A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes	

**3. Ερωτηματολόγιο που απαντήθηκε στο Consensus του 2008 για τους ασθενείς με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις από κολορθικό καρκίνο [67].**

Do you think there should be a PCI determination on CT scan?	
Yes	50%
Not sure	33%
No	16%
Should a Peritoneal Cancer Index > 20 be an absolute exclusion criteria for CRS + HIPEC?	
Yes	33%
No	66%
Should Liver Metastases be an absolute exclusion criteria for CRS + HIPEC?	
Yes	0%
No	66%
Cannot answer	33%
Should ALL asymptomatic patients with CRC with PC receive systemic chemotherapy prior to CRS + HIPEC?	
Yes	41.7%
No	58.3%

**T 4 N 0 M 1 (limited peritoneal dissemination)**

Best systemic therapy followed by surgery only to relieve symptoms	0%
Best systemic therapy × 3months followed by CRS + HIPEC and BST	8.3%
CRS + HIPEC upfront followed by best systemic therapy	91.6%

**T 4 N 2 (8/12) M1 (limited peritoneal dissemination)**

Best systemic therapy followed by surgery only to relieve symptoms	0%
Best systemic therapy × 3 months followed by CRS + HIPEC and BST	50%
CRS + HIPEC upfront followed by best systemic therapy	50%

Asymptomatic patient with large omental cake, ascites, minimal small bowel involvement.

---

Best systemic therapy followed by surgery only to relieve symptoms	0%
Best systemic therapy × 3 months followed by CRS + HIPEC and BST	33%
CRS + HIPEC upfront followed by best systemic therapy	66%

---

### **Future Investigations**

---

Do you think it is necessary to perform a large Phase III trial in order to make CRS + HIPEC standard of care?	
Yes	75%
No	25%

---

Of the following trials, which one would you recommend?

---

CRS and then HIPEC vs. no HIPEC both followed by best systemic therapy	81.82%
Best systemic therapy vs. CRS + HIPEC	36.36%
Best systemic therapy vs. CRS + HIPEC vs. CRS with no HIPEC with the last two arms followed by best systemic therapy	18.18%

---

Would you favor the following Phase II trial over a Phase III trial?

---

Best systemic therapy for 3 months followed by CRS + HIPEC if a complete cytoreduction is achieved and then BST for 3 more months	
Yes	33%
No	66%

---

#### 4. Η κλίμακα Clavien – Dindo για την κατηγοριοποίηση των διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών

<b>Grade</b>	<b>Definition</b>
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are as follows: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than those allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic, or radiological intervention
IIIa	Intervention not under general anesthesia
IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
IVa	Single-organ dysfunction (including dialysis)
IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient