

**Δ' ΠΑΝ/ΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ Ε.Κ.Π.Α. ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΑΡΚΑΔΟΠΟΥΛΟΣ**

ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ : ΕΥΓΕΝΙΑ ΧΑΛΚΙΑ
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΑΡΚΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ : Ν.ΑΡΚΑΔΟΠΟΥΛΟΣ, Δ.ΨΥΡΡΗ, Χ.ΧΡΕΛΙΑΣ

ΘΕΜΑ ΔΙΑΤΡΡΙΒΗΣ : **ΜΕΛΕΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ
ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κακοήθεις παθήσεις που αναπτύσσονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα και στην πύελο διασπείρονται μέσω τριών διαφορετικών οδών : με αιματογενείς μεταστάσεις, λεμφογενείς μεταστάσεις και μεταστάσεις στις περιτοναϊκές επιφάνειες. Σε αρκετούς ασθενείς μπορεί να συμβεί πρόοδος της νόσου στα σημεία της χειρουργικής εκτομής ή διασπορά στο περιτόναιο. Εξαλείφοντας την διασπορά του όγκου στις περιτοναϊκές επιφάνειες βοηθάμε δραματικά στην επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης αυτών των ασθενών των οποίων η ζωή απειλείται άμεσα από τις περιτοναϊκές μεταστάσεις. Πριν από την εφαρμογή της συνδυαστικής θεραπείας της κυτταρομείωσης και της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας, η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση ήταν μία θανατηφόρος, τελικού σταδίου πάθηση κατά κοινή ομολογία, που σύντομα κατέληγε σε εντερική απόφραξη (σε μήνες ή σε λίγα έτη) με πολύ δυσμενούς πρόγνωσης εξέλιξη της ενδοπεριτοναϊκής κακοήθειας. Η νέα αυτή θεραπευτική προσέγγιση με τον συνδυασμό της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση των περιτοναϊκών μεταστάσεων, προσφέρει ελπίδα για μακροχρόνια επιβίωση σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

Αυτή η συνδυασμένη θεραπεία ξεκινά με την κυτταρομείωση. Η χειρουργική αυτή επέμβαση οι οποία περιλαμβάνει σπλαχνικές εκτομές και περιτονεκτομές, ιδανικά καταλήγει στην πλήρη εκτομή της ορατής νόσου διεγχειρητικά, τόσο στην κοιλιά όσο και στην πύελο. Οι χειρουργικές αυτές εκτομές περιλαμβάνουν, την ολική κοιλιακή τοιχωματική περιτονεκτομή, την περιτονεκτομή του αριστερού άνω τοιχωματικού περιτόναιου, την εκτομή του μείζονος επιπλόου μαζί με σπληνεκτομή, την περιτονεκτομή του δεξιού άνω τοιχωματικού περιτόναιου, την εκτομή του πυελικού περιτόναιου μαζί με την εκτομή του ορθοσιγμοειδούς και την χολοκυστεκτομή μαζί με την εκτομή του ελάσσονος

επιπλοικού θυλάκου. Επίσης μπορεί να χρειαστεί να γίνει και δεξιά κολεκτομή ή ολική κολεκτομή ανάλογα με την έκταση της νόσου.

Στο τέλος της κυτταρομείωσης, ακολουθεί η χορήγηση της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC) ως αναπόσπαστο στοιχείο αυτής της συνδυαστικής χειρουργικής προσέγγισης. Η κατανόηση αυτής της θεραπευτικής παρέμβασης απαιτεί αλλαγές στον τρόπο που αντιλαμβανόμαστε, και την οδό χορήγησης της χημειοθεραπείας και την χρονική στιγμή κατά την οποία χορηγούμε την χημειοθεραπεία. Η ενδοπεριτοναϊκή οδός χορήγησης της χημειοθεραπείας εξασφαλίζει μία πολύ υψηλή συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου στις περιτοναϊκές επιφάνειες, ενώ η περιεγχειρητική χρονική στιγμή της χορήγησης (timing) κρύβει πολλά πλεονεκτήματα. Στην μέθοδο HIPEC η υπερθερμία χρησιμοποιείται προκειμένου να επιτευχθεί η κυτταροτοξικότητα, αλλά και η διείσδυση του φαρμάκου στους ιστούς. Επιπλέον, ο χειρουργός μπορεί με την βοήθεια των χεριών του να συμβάλλει στην κατανομή του χημειοθεραπευτικού διαλύματος διεγχειρητικά μέσα στην κοιλιά (ανοικτή μέθοδος) ή εξωτερικά (κλειστή μέθοδος) να διευκολύνει την διέλευση του ζεστού χημειοθεραπευτικού διαλύματος, βελτιώνοντας την ανταπόκριση του ασθενή στην χημειοθεραπεία και μειώνοντας το ποσοστό των επιπλοκών. Η χημειοθεραπεία αυτή, χορηγείται μετά το πέρας της κυτταρομείωσης, οπότε έχει ήδη εξαιρεθεί όλη η ορατή νόσος ενδοπεριτοναϊκά, εκτός από την μικροσκοπική νόσο -που δεν είναι αντιληπτή από το γυμνό μάτι- και ίσως ελάχιστα μικροσκοπικά οζίδια στην επιφάνεια του λεπτού εντέρου. Επομένως, στο σημείο αυτό, η χημειοθεραπεία μπορεί να καταπολεμήσει κάθε καρκινικό κύτταρο ενδοπεριτοναϊκά, παρόλο που η ικανότητα διείσδυσης στους ιστούς είναι μικρή (περίπου 1mm). Τέλος, η χημειοθεραπεία χορηγείται πριν από την ολοκλήρωση τυχόν εντερικών αναστομώνσεων, διότι έτσι αποφεύγεται η υποτροπή της νόσου στα σημεία των ραφών της αναστόμωσης σε μεταγενέστερο χρόνο.

ABSTRACT

Cancers that occur within the abdomen or pelvis can disseminate by three different routes: hematogenous metastases, lymphatic metastases, and metastases to peritoneal surfaces. In many patients, disease progression at the resection site or spread to peritoneal surfaces may occur. Eliminating peritoneal surface spread will impact on the survival of these cancer patients, in whom a prominent cause of death is peritoneal metastases. Prior to the use of the combined treatment of cytoreductive surgery (CRS) and perioperative chemotherapy, peritoneal metastases were uniformly fatal, eventually resulting in intestinal obstruction over months or years and a fatal outcome with progression of intra-abdominal cancer. The new approach of combining CRS with perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases offers hope for long-term survival in this group of patients.

This new combined treatment begins with CRS. This intervention, which includes visceral resections and peritonectomy procedures, optimally results in the complete, visible resection of all cancer within the

abdomen and pelvis. These dissections include total parietal peritonectomy, left upper quadrant peritonectomy, greater omentectomy plus splenectomy, right upper quadrant peritonectomy, pelvic peritonectomy plus rectosigmoid colon resection, and cholecystectomy plus lesser omentectomy with peritonectomy of the omental bursa. A right colon resection or total abdominal colectomy may also be required.

Following CRS, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is an integral part of the surgical procedure. This approach involves conceptual changes in both the route and timing of chemotherapy administration. The intraperitoneal route assures a high concentration of anticancer therapy at the peritoneal surfaces, and the perioperative timing has several advantages. With HIPEC, hyperthermia can be used to enhance cytotoxicity and improve drug penetration. In addition, the surgeon manually distributes the chemotherapy solution either from within the peritoneal space (open method) or externally (closed method) to facilitate the distribution of heat and drugs, thereby improving response and reducing complications. Because chemotherapy is administered after CRS, all of the malignancy, except microscopic residual disease or tiny nodules on small bowel surfaces, has already been surgically removed. Therefore, the limited penetration of chemotherapy (approximately 1 mm into tissues) may eradicate all tumor cells. Finally, chemotherapy is used prior to the construction of any anastomoses, which may eliminate suture line recurrences.