

## ΑΡΧΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΑΡΧΕΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

### Α. ΑΡΧΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Οι αρχές που πρέπει να διέπουν την ορθή χειρουργική αντιμετώπιση και η φιλοσοφία της θεραπευτικής στρατηγικής στην προσέγγιση των κακοήθων νεοπλασμάτων από τη σκοπιά του χειρουργού αποτελούν αντικείμενο της Χειρουργικής Ογκολογίας. Τελικός στόχος της σύγχρονης χειρουργικής ογκολογίας είναι η αποτελεσματική θεραπεία, ενώ συγχρόνως και η κατά το δυνατόν διατήρηση της λειτουργικότητας και η παραμονή αναλλοίωτης ή και βελτιωμένης της ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών. Η αντιμετώπιση των κακοηθειών σήμερα είναι πολυδύναμη-πολυδιάστατη, διότι απαιτεί την κλειστή και αρμονική συνεργασία πολλαπλών ειδικοτήτων που ασχολούνται με τον καρκίνο, όπως παθολόγων-ογκολόγων, ακτινοθεραπευτών, παθολογοανατόμων, μοριακών βιολόγων-γενετιστών, ψυχολόγων, κοινωνικών λειτουργών, κλπ. Η πολυσυστηματική προσέγγιση του ασθενούς και οι ομαδικές συναντήσεις ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων (ογκολογικό συμβούλιο), αλλά και η δημιουργία κέντρων αναφοράς, που διαθέτουν ειδικούς χειρουργούς ανά όργανο που προσβάλλεται από καρκίνο (χειρουργούς με εξειδίκευση π.χ. στις κακοήθειες του μαστού, του ανώτερου ΓΕΣ, του ορθοκολικού καρκίνου, κλπ) έχουν οδηγήσει στην επίτευξη των καλύτερων δυνατών αποτελεσμάτων στην αντιμετώπιση της δυσίατης αυτής νόσου στις ανεπτυγμένες χώρες.

#### Ρόλος χειρουργού

Δεν περιορίζεται στην εκτομή των κακοήθων όγκων, αλλά, σε συνεργασία με άλλες ειδικότητες, επεκτείνεται σε όλο το φάσμα και τα στάδια αντιμετώπισης του ογκολογικού ασθενούς (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Ο ρόλος του χειρουργού στη διάγνωση και θεραπεία του ογκολογικού ασθενούς

- 
- Διάγνωση
  - Σταδιοποίηση
  - Ριζική θεραπεία
  - Προληπτική-προφυλακτική χειρουργική θεραπεία
  - Επικουρικές θεραπείες
  - Χειρουργική υπολειπόμενης νόσου- υποτροπών
  - Χειρουργική μεταστάσεων
  - Χειρουργική επειγόντων ογκολογικών προβλημάτων
  - Παρηγορική χειρουργική (Χειρουργική ανακούφισης)
  - Επανορθωτική χειρουργική (Χειρουργική αποκατάστασης)
- 

#### Διάγνωση

##### 1. Κλινική εικόνα:

- Ιστορικό: Ανιχνεύονται τα κύρια και τα συνοδά συμπτώματα των ασθενών. Η διάρκεια, η σοβαρότητα και η εξέλιξη των αιτιωμένων συμπτωμάτων στο χρόνο μπορούν να δώσουν ενδείξεις για τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου. Προηγούμενο ιατρικό και χειρουργικό ιστορικό: Ιστορικό χειρουργείου και θεραπείας για καρκίνο, προκαρκινικές καταστάσεις. Κοινωνικό ιστορικό: Κάπνισμα, αλκοόλ, επαγγελματική έκθεση. Οικογενειακό ιστορικό: Κληρονομική γενετική προδιάθεση σε 5-10% των περιπτώσεων καρκίνου

- Αντικειμενική εξέταση: Πλήρης εξέταση κατά συστήματα πρέπει να διενεργείται. Καταβάλλεται προσπάθεια κλινικής σταδιοποίησης της νόσου κατά την εξέταση του ασθενούς. Σημεία προχωρημένου καρκίνου: απώλεια βάρους, καχεξία, έντονος πόνος, ωχρότητα, ίκτερος, κοιλιακή διάταση, δύσπνοια, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοίδημα, κλπ. Αν ο πρωτοπαθής όγκος είναι προσβάσιμος με την επισκόπηση και την

ψηλάφηση, περιγράφονται τα χαρακτηριστικά του. Περιγράφονται διογκώσεις στις αντίστοιχες λεμφαδενικές περιοχές και σημεία μεταστάσεις σε όργανα- στόχους (ήπαρ, πνεύμονας, κλπ). Σχετιζόμενα αρνητικά ευρήματα πρέπει να καταχωρούνται.

## 2. Παρακλινικός έλεγχος, απεικονιστικές και ενδοσκοπικές μέθοδοι:

- Εργαστηριακές εξετάσεις: (α) Βασικές, μη ειδικές, διαγνωστικές εξετάσεις ρουτίνας. (β) Ανίχνευση καρκινικών δεικτών: Ο ιδανικός καρκινικός δείκτης πρέπει να έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:
    - Να αυξάνεται στα πρώιμα στάδια της νόσου, επιτρέποντας πρώιμη διάγνωση και θεραπεία
    - Υψηλή ειδικότητα, αυξανόμενος μόνο σε παρουσία κακοήθειας και όχι σε καλοήθεις καταστάσεις
    - Να παράγεται κατ' αναλογία του μεγέθους του όγκου
    - Η ανίχνευσή του να είναι οικονομική και ευρέως διαθέσιμη δοκιμασία
- Οι κοινά χρησιμοποιούμενοι καρκινικοί δείκτες φαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Καρκινικοί δείκτες

Καρκινικός δείκτης	Καρκίνος
CA 15-3 (καρκινικό αντιγόνο)	Μαστός
CA 125	Ωοθηκών
CA 19-9	Παγκρέατος, ορθοκολικός
CEA (καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο)	Ορθοκολικός, μαστός, πνεύμονας, κ.ά.
PSA (ειδικό προστατικό αντιγόνο)	Προστάτης
Βήτα-HCG (χοριακή γοναδοτροφίνη)	Όρχεως
αFP (άλφα-φετοπρωτεΐνη)	Ηπατοκυτταρικός, όρχεως
LDH (γαλακτική δεϋδρογενάση)	Όρχεως, λέμφωμα
Καλσιτονίνη	Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς
Θυρεοσφαιρίνη	Θυρεοειδής

- Απεικονιστικές εξετάσεις. Συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Χρησιμότητα απεικονιστικών εξετάσεων στη διάγνωση του καρκίνου

- Απλές ακτινογραφίες: Θώρακος για καρκίνο πνεύμονα ή πνευμονικών μεταστάσεων. Οστών για οστικές μεταστάσεις ή παθολογικά κατάγματα
- Υπερηχογράφημα (U/S): Διάγνωση αλλοιώσεων μαστού. Εκτίμηση μεταστατικής νόσου στο ήπαρ. Διορθικό U/S: εκτίμηση βάθους διήθησης καρκίνου ορθού. Ενδοσκοπικό, διεγχειρητικό U/S: κακοήθειες ανώτερου γαστρεντερικού, ηπατικές μεταστάσεις
- Αξονική τομογραφία (CT): Έκταση πρωτοπαθούς νόσου. Διήθηση γειτονικών δομών. Κυρίως χρήσιμη στην ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων
- Μαγνητική τομογραφία (MRI): Ορισμός ανατομίας και αγγειακών δομών εντός μαλακών μορίων. Εξέταση εκλογής για σαρκώματα. Έκταση νόσου στην πύελο (καρκίνος ορθού), στον εγκέφαλο, κεφαλή και τράχηλο
- Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan): Χρησιμοποιεί ως ραδιοσήμανση FEDG (2-φθόριο-2-δεοξυγλυκόζη), προκειμένου ανίχνευση περιοχών αυξημένου αερόβιου μεταβολισμού, τυπικών μεταστατικής νόσου. Χρήσιμη στην αξιολόγηση υπολειπόμενης νόσου (π.χ. μετά νεοεπικουρική θεραπεία) και στη διάγνωση υποτροπών (π.χ. υποτροπή καρκίνου ορθού στην πύελο)
- Άλλα σπινθηρογραφήματα: Οστών (θερμό σήμα σε μεταστάσεις, αλλά και φλεγμονές), Ιωδίου (καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα θυρεοειδούς που προσλαμβάνουν ιώδιο), MIBG σπινθηρογράφημα (φαιοχρωμοκύτωμα), Σπινθηρογράφημα οκτρεοτίδης (καρκινοειδές με υποδοχείς σωματοστατίνης), Sestamibi σπινθηρογράφημα (όγκοι παραθυρεοειδών)

- Ενδοσκοπικές μέθοδοι: Οισοφαγογαστροσκόπηση, κολονοσκόπηση, παλλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP), συνδυαζόμενες με λήψη βιοψιών ή υλικού για κυτταρολογική εξέταση

## 3. Χειρουργικές μέθοδοι

- Βιοψία. Οι τεχνικές βιοψίας έχουν ως ακολούθως:
  - Βιοψία εκτομής: Ύποπτη μάζα εξαιρείται χειρουργικά, πλήρως, επί υγιών ορίων, όπως σε μάζες μαστού ή σε μελανωτικές βλάβες (έως 2 εκ) για τη διάγνωση κακοήθους μελανώματος (Εικόνα 1)
  - Βιοψία διατομής: Χειρουργική αφαίρεση τμήματος μόνο της ύποπτης βλάβης για τη διάγνωση και το σχεδιασμό της περαιτέρω χειρουργικής επέμβασης
  - Βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA): Διενεργείται με βελόνα λεπτής διαμέτρου και σύριγγα στα εξωτερικά ιατρεία. Το αναρροφώμενο δείγμα απλώνεται σε καλυπτρίδα και εξετάζεται στο μικροσκόπιο. Πρόκειται για κυτταρολογική εξέταση για την ανίχνευση καρκινικών κυττάρων και η ιστοική αρχιτεκτονική δεν μπορεί να εκτιμηθεί
  - Βιοψία με κόπτουσα χονδρή βελόνα (tru-cut): Εκτελείται υπό τοπική αναισθησία με «όπλο», το οποίο πυροδοτεί βελόνα εντός υπόπτων μαζών. Ο ιστός διατηρείται εντός της βελόνας, παρέχεται καλή ποσότητα δείγματος και διατηρείται η ιστοική αρχιτεκτονική
  - Απεικονιστικά καθοδηγούμενες βιοψίες: Για αλλοιώσεις που αναγνωρίζονται ακτινολογικά αλλά δεν είναι ψηλαφητές ή και μη προσβάσιμες με άλλες τεχνικές βιοψίας. Υπερηχογραφικά ή αξονοτομογραφικά καθοδηγούμενες διά βελόνης βιοψίες σε ύποπτες βλάβες (πρωτοπαθείς ή μεταστατικές) σε πνεύμονα ή ήπαρ. Στερεοτακτική βιοψία με μαμμοτόμο, όπου η βλάβη εντοπίζεται με μαστογραφία σε διάγραμμα τρισδιάστατης εικόνας και, κατευθυνόμενα, λαμβάνεται ιστοικό υλικό από την ύποπτη μη ψηλαφητή αλλοίωση του μαστού.
  - Ενδοσκοπική βιοψία: Με ειδική λαβίδα βιοψίας που εισάγεται π.χ. διά του κολονοσκοπίου για τη λήψη ιστοτεμαχιδίων από ύποπτες βλάβες (Εικόνα 2)
  - Διαγνωστική λαπαροσκόπηση: Λαπαροσκοπική διερεύνηση της κοιλιάς για τον αποκλεισμό μεταστατικών εστιών στο περιτόναιο ή σε συμπαγή όργανα, γεγονός που θα αποκλείσει την ανάγκη εκτέλεσης μεγάλης, «ανοικτής» επέμβασης, ενώ θα επιτρέψει τη λήψη βιοψιών και την εκτέλεση παρηγορικών επεμβάσεων λαπαροσκοπικά (π.χ. γαστροεντεροαναστόμωση σε μη χειρουργήσιμο καρκίνο παγκρέατος).

### **Σταδιοποίηση**

Η ανάγκη για την ύπαρξη και η χρησιμότητα συστήματος σταδιοποίησης των διαφόρων καρκίνων του ανθρώπινου σώματος συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

#### Πίνακας 4: Χρησιμότητα συστήματος σταδιοποίησης του καρκίνου

- Συνδυάζονται καθιερωμένοι προγνωστικοί παράγοντες για το σχηματισμό ομάδων ασθενών με διακριτά αποτελέσματα επιβίωσης (κάθε στάδιο έχει διαφορετικό μέσο ποσοστό σχετιζόμενης με τον καρκίνο συνολικής 5ετούς επιβίωσης)
- Βοηθά στην εξατομίκευση και στην επιλογή της ιδανικής θεραπείας του ασθενούς
- Διευκολύνει στην εκτίμηση της πρόγνωσης και του θεραπευτικού αποτελέσματος
- Επιτρέπει τη σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ διαφόρων κέντρων
- Διευκολύνει το συγχρονισμό πολυκεντρικών μελετών

Η διεθνής ένωση ενάντια στον καρκίνο (Union International Contre le Cancer, UICC) σε συνεργασία με άλλους οργανισμούς, όπως της Αμερικανικής Ένωση Καρκίνου (American Joint Committee on Cancer, AJCC) έχουν συμφωνήσει και δημοσιεύσει συστήματα σταδιοποίησης για τους διάφορους καρκίνους, που βασίζονται στο γενικώς, σήμερα, αποδεκτό σύστημα TNM. Για τις κακοήθειες του γαστρεντερικού σωλήνα η σταδιοποίηση TNM φαίνεται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Σταδιοποίηση TNM για τους καρκίνους του γαστρεντερικού σωλήνα

<i>Πρωτοπαθής όγκος (T)</i>	
Tis	Καρκίνος in situ, ενδοεπιθηλιακός
T1	Διήθηση υποβλεννογονίου
T2	Διήθηση του ιδίως μυϊκού χιτώνα
T3	Διήθηση του ορογόνου
T4	Διήθηση παρακείμενων ιστών
<i>Μεταστάσεις σε περιοχικοί λεμφαδένες (N)</i>	
N0	Χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις
N1	Παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
<i>Απομακρυσμένες μεταστάσεις σε άλλα όργανα (ήπαρ, πνεύμονες, κλπ) (M)</i>	
M0	Χωρίς μεταστάσεις
M1	Παρουσία μεταστάσεων

Το στάδιο της νόσου καθορίζεται σε 3 φάσεις:

- Το κλινικό (προεγχειρητικό) στάδιο: Σταδιοποίηση που αντλεί πληροφορίες από την κλινική εξέταση και τον προεγχειρητικό απεικονιστικό έλεγχο (προστίθεται το γράμμα c, π.χ. cT2N0M0)
- Το διεγχειρητικό στάδιο: Προκύπτει από την εκτίμηση του χειρουργού κατά την διερεύνηση της κοιλιάς (ύπαρξη ψηλαφητικά αντιληπτών μεταστάσεων) και από όσες πληροφορίες μπορούν να ληφθούν από τη μακροσκοπική κυρίως εικόνα του όγκου
- Το παθολογοανατομικό (μετεγχειρητικό) στάδιο: Προκύπτει από την ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος μετά την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και των λεμφαδένων που παροχετεύουν την αντίστοιχη περιοχή (προστίθεται το γράμμα p, π.χ. pT2N0M0). Αποτελεί το επίσημο στάδιο της νόσου, από το οποίο λαμβάνονται οι βασικές προγνωστικές πληροφορίες και στο οποίο στηρίζεται η απόφαση για επικουρική θεραπεία. Έτσι ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις (στάδιο III για καρκίνους πεπτικού) και απομακρυσμένες μεταστάσεις (στάδιο IV) χρήζουν συμπληρωματικής χημειοθεραπείας

### Θεραπεία, αρχές χειρουργικής θεραπείας στην ογκολογία

Οι θεραπευτικές μέθοδοι που έχουν κεντρικό ρόλο στην αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασιών συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Η σειρά χορήγησης, ο χρόνος και ο συνδυασμός των θεραπευτικών χειρισμών έχει σημαντική επίδραση στο ογκολογικό αποτέλεσμα και είναι υποκείμενο διαρκούς μελέτης (Πίνακας 7).

Πίνακας 6: Θεραπεία κακοήθων νεοπλασμάτων

Τοπικο-επιχώρια νόσος	Χειρουργική Ακτινοθεραπεία
Συστηματική νόσος	Χημειοθεραπεία Ορμονοθεραπεία Ανοσοθεραπεία Στοχευμένη θεραπεία Γονιδιακή θεραπεία

Πίνακας 7: Χρόνος χορήγησης της συμπληρωματικής θεραπείας σε σχέση με τη χειρουργική

Επικουρική διαδοχική χημειο-ακτινοθεραπεία	Χειρουργική --> Χημειοθεραπεία --> Ακτινοθεραπεία
Επικουρική σύγχρονη	Χειρουργική --> Χημειο-ακτινοθεραπεία

χημειο-ακτινοθεραπεία	
Νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία	Χημειο- ή/και ακτινοθεραπεία --> Χειρουργική

## **Χειρουργική θεραπεία**

### **Ριζικές εκτομές**

- Η χειρουργική είναι η παλαιότερη μέθοδος τοπικής θεραπείας καρκίνου
- Οι χειρουργικές επεμβάσεις έχουν ως στόχο την «ίαση» ή τη σημαντική παράταση ζωής καρκινοπαθούς
- Οι επεμβάσεις με «θεραπευτικό» σκοπό πρέπει να είναι R0 (απουσία μικροσκοπικής ή μακροσκοπικής νόσου μετά την αφαίρεση του παρασκευάσματος). (R1: υπολειπόμενη μικροσκοπική νόσος, R2: υπολειπόμενη μακροσκοπική νόσος)
- Σκοπός της χειρουργικής εκτομής είναι η αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς εστίας, η αντιμετώπιση της επιχωρίου νόσου/ λεμφαδένων και η αντιμετώπιση μεταστάσεων
- Βασική αρχή της χειρουργικής: Ενιαία αφαίρεση όλου του όγκου μαζί με τον περίξ υγρή ιστό/όργανο που φέρει τον όγκο σε επαρκή, ελεύθερα κακοήθειας όρια, χωρίς καταστροφή/ ρήξη του οργάνου που φέρει τον όγκο- Επαρκής λεμφαδεκτομή-Μεταστασεκτομή (όπου ενδείκνυται)
- Η «ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις» («evidence-based medicine» και οι σύγχρονες υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, όπως αυτές έχουν διαμορφωθεί από τη συγκεντρωμένη βιβλιογραφική γνώση που έχει προσφέρει η διεθνής κλινική εμπειρία, η οποία και έχει συστηματοποιηθεί σε «συστάσεις», βασιζόμενη στις διαφόρων τύπων μελέτες, με έμφαση στις πλέον «ισχυρές» προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, έχουν καθορίσει το ελάχιστο μήκος του υγιούς ορίου που πρέπει να συναφαιρείται περίξ του όγκου και τον ελάχιστο αριθμό λεμφαδένων που πρέπει να συναφαιρείται, αναλόγως της προέλευσης του νεοπλάσματος. Π.χ. Καρκίνος παχέος εντέρου: 5 εκ ελεύθερα εγγύς και άπω όρια, τουλάχιστον 12 λεμφαδένες. Στις τάσεις που χαρακτηρίζουν τη σύγχρονη χειρουργική ογκολογία επικρατεί το «ιδεώδες», «ιδανικό», «αναγκαίο» (optimum) όριο εκτομής, νούμερο αφαιρεθέντων λεμφαδένων. Η ριζικότητα και η έκταση των ογκολογικών επεμβάσεων έχει περιοριστεί και λόγοι για αυτό είναι οι παρακάτω:
  - Η διάγνωση του καρκίνου είναι πρωιμότερη
  - Οι κλινικές αποφάσεις που βασίζονται στην «ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις» και σε τυχαιοποιημένες μελέτες δεν υποστηρίζουν τη διενέργεια υπερ-ριζικών επεμβάσεων
  - Πέραν του θεραπευτικού αποτελέσματος έμφαση δίνεται και στην «ποιότητα ζωής» του ογκολογικού ασθενούς, τη λειτουργικότητά του μετά την επέμβαση και το κοσμητικό αποτέλεσμα (βλέπε καρκίνος μαστού και συντηρητικές εκτομές του καρκίνου με διατήρηση του μαστού)
  - Η συμπληρωματική θεραπεία, ιδιαίτερα η νεο-επικουρική, προεγχειρητική χορήγησή της, με την υποσταδιοποίηση και τη συρρίκνωση του όγκου που προκαλεί, επιτυγχάνει τη διενέργεια πιο επιθυμητών και ανατολειτουργικά μη ακρωτηριαστικών επεμβάσεων (βλέπε προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του ορθού που οδηγεί στην επίτευξη σφιγκτηροδιασωστικών επεμβάσεων)
  - Η ενσωμάτωση μοντέρνων τεχνικών (απεικονιστικές μέθοδοι σταδιοποίησης, λαπαροσκοπική σταδιοποίηση, ανίχνευση φρουρού λεμφαδένα)
  - Η βελτίωση της χειρουργικής τεχνικής, που έγινε περισσότερο «ανατομική», όπως στην εισαγωγή της λαπαροσκοπικής κολεκτομής για καρκίνο, όπου η διενέργεια της επέμβασης είναι ανέφικτη αν δεν ακολουθηθούν αυστηρά καθορισμένα ανατομικά πλάνα ή στην καθολική αποδοχή της προτυποποιημένης ολικής εκτομής του μεσοορθού, η οποία, ακολουθώντας σαφή «εμβρυολογικά» πλάνα, οδήγησε στην κατακόρυφη ελάττωση των τοπικών υποτροπών από τον καρκίνο του ορθού

- Η κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου μέσα από κλινικές μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης ασθενών και μελέτες βασικής έρευνας που ανέλυσαν στη φαινοτυπική συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων. Ο καρκίνος είναι χρόνια, συστηματική, γενετική νόσος. Μελέτες μοριακής βιολογίας και εξειδικευμένες ιστοπαθολογικές έχουν αναδείξει την παρουσία καρκινικών κυττάρων, με τη μορφή μικρομεταστάσεων στο μυελό των οστών και σε λεμφαδένες. Ο πραγματικός κλινικός και προγνωστικός ρόλος των μικρομεταστάσεων είναι αμφιλεγόμενος. Από την άλλη, η μηχανιστική θεώρηση των παλαιών, «υπερ-ριζικών» χειρουργών Handley και Halsted έχει σημαντικά αμφισβητηθεί, αφού απομακρυσμένες μεταστάσεις μπορούν να υπάρξουν χωρίς να προηγηθεί διήθηση των επιχωρίων λεμφαδένων. Επίσης, σύγχρονες μελέτες έχουν επαναθεωρήσει το ρόλο των λεμφαδενεκτομών, που πολλές φορές σχετίζονται με μετεγχειρητική νοσηρότητα. Στη γνωστή τυχαιοποιημένη μελέτη του Fisher και συν (N Engl J Med, 2002), όπου συγκρίθηκαν 3 ομάδες ασθενών με καρκίνο μαστού και κλινικά μη διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες που υποβλήθηκαν σε ριζική μαστεκτομή (με λεμφαδενικό καθαρισμό) ή σε ολική μαστεκτομή (χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό) και ακτινοθεραπεία ή, απλά, σε ολική μαστεκτομή, φάνηκε ότι η λεμφαδενεκτομή ελαττώνει τη συχνότητα της περιοχικής υποτροπής, αλλά δεν αυξάνει την επιβίωση των ασθενών. Η αναθεώρηση του ρόλου των λεμφαδένων και της λεμφαδενεκτομής φαίνεται στον Πίνακα 8. Ο ρόλος της αφαίρεσης των λεμφαδένων συνοψίζεται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 8: Η «παλαιά» και η «μοντέρνα» άποψη για τους λεμφαδένες

<i>Handley &amp; Halsted</i>	<i>Fisher</i>
Λεμφαδένες: φίλτρα που εμποδίζουν εξάπλωση καρκινικών κυττάρων	Λεμφαδένες: πορώδη όργανα με αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα
Όγκος αρχικά εξαπλώνεται σε περιοχικούς λεμφαδένες και έπειτα σε απομακρυσμένες θέσεις	Βιολογική θεωρία: καρκίνος συστηματική νόσος από την αρχή
Λεμφαδενεκτομή προλαμβάνει περαιτέρω εξάπλωση	Διηθημένοι λεμφαδένες: δείκτης μεταστατικού δυναμικού

Πίνακας 9: Ρόλος της λεμφαδενεκτομής

- 
- Σταδιοποίηση νόσου
  - Προγνωστική αξία (διηθημένοι λεμφαδένες αυξάνουν το στάδιο και ελαττώνουν την επιβίωση)
  - Καθορισμός επικουρικής θεραπείας (διηθημένοι λεμφαδένες είναι ένδειξη χορήγησης χημειοθεραπείας)
  - Έλεγχος περιοχικής νόσου
  - Πρόληψη τοπικής υποτροπής
  - Βελτίωση συνολικής επιβίωσης (ανάλογα με όργανο)
- 

### **Λεμφαδένας φρουρός**

Λεμφαδένας φρουρός είναι ο λεμφαδένας που αποτελεί την πρώτη θέση συλλογής της λέμφου στη σύστοιχη λεμφαδενική αλυσίδα απορροής από την περιοχή του όγκου. Αν ο πρώτος αυτός λεμφαδένας στην αλυσίδα δεν έχει προσβληθεί από καρκίνο, μπορεί να συμπεραίνεται ότι και οι υπόλοιποι λεμφαδένες είναι αρνητικοί. Εκτιμά στάδιο νόσου πριν τη λεμφαδενεκτομή, αποκλείοντας την ανάγκη για τυπική λεμφαδενεκτομή αν είναι αρνητικός. Αν ο λεμφαδένας αυτός είναι θετικός, τότε και οι υπόλοιποι πρέπει να αφαιρεθούν και να εξεταστούν για να διαπιστωθεί αν εμπλέκονται. Η παρουσία ή απουσία μεταστάσεων στο λεμφαδένα φρουρό εκπροσωπεί την κατάσταση όλων των επιχωρίων λεμφαδένων.

Η ανίχνευσή του γίνεται με την έγχυση μιας μπλε χρώματος χρωστικής ή ενός ραδιενεργού ανιχνευτή ή και των δύο στην περιοχή του όγκου του μαστού ή στο κακόηθες μελάνωμα (τα δύο νεοπλάσματα στα οποία φαίνεται η τεχνική να έχει τη μεγαλύτερη χρησιμότητα) και δίνεται χρόνος, ώστε να φθάσουν στη

λεμφαδενική δεξαμενή. Ο λεμφαδένας φρουρός αναγνωρίζεται με το μπλε χρώμα του ή με ανιχνευτή τύπου Geiger, και αποστέλλεται για βιοψία (Εικόνα 3).

### **Ποιότητα ζωής, παρηγορικές επεμβάσεις**

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (2002) δίνει τον παρακάτω ορισμό για την παρηγορική θεραπεία: «Ιατρική φροντίδα με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και των οικογενειών αυτών, που αντιμετωπίζουν ασθένειες απειλητικές για τη ζωή, μέσω της πρόληψης και της ανακούφισης από τα βασανιστικά συμπτώματα καθώς και της πρόωμης αναγνώρισης, της αξιολόγησης και της θεραπείας του πόνου και των λοιπών σωματικών, ψυχικών και πνευματικών προβλημάτων».

Η «Σχετιζόμενη με την Υγεία» Ποιότητα Ζωής («Health Related» Quality of Life, HRQL) ενέχει κεντρικό ρόλο στη σύγχρονη ογκολογία. Συμπτώματα της κακοήθους νόσου (απώλεια βάρους, ανορεξία, καταβολή), λειτουργικές διαταραχές από τις εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. διάρροιες, δυσασπορρόφηση μετά από εκτομές εντέρου), αλλαγή της ανατομίας και της εμφάνισης (π.χ. δημιουργία στομίας για θεραπευτικούς ή ανακουφιστικούς λόγους), οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειο-ακτινοθεραπείας και το ψυχολογικό βάρος της διάγνωσης έχουν βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη επίπτωσή στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Στην Εικόνα 4 και στον Πίνακα 10 συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά και οι ιδιότητες της ποιότητας ζωής.

**Πίνακας 10: Χαρακτηριστικά της «ποιότητας ζωής»**

- 
- Πολυδιάστατη
  - Ενσωματώνει ποικίλες παραμέτρους
  - Με σημαντική ατομική/ υποκειμενική αξία
  - Εξαρτάται από την υποκειμενική αντίληψη συμπτωμάτων
  - Επηρεάζεται από το επίπεδο εκπαίδευσης
  - Επηρεάζεται από την κουλτούρα και το κοινωνικο-πολιτισμικό υπόβαθρο του ασθενούς
  - Σχετίζεται με την υπάρχουσα κοινωνική υποστήριξη
- 

Η ποιότητα ζωής πρέπει κατά το δυνατόν να διασφαλίζεται και να βελτιώνεται σε κάθε φάση αντιμετώπισης του ογκολογικού ασθενούς. Η επιτυχία της ογκολογικής θεραπείας (χειρουργικής και μη) δεν κρίνεται μόνο από το θεραπευτικό αποτέλεσμα και την επιμήκυνση του χρόνου ζωής των ασθενών, αλλά και από το επίπεδο της ποιότητας ζωής τους. Η ποιότητα ζωής, ως παράμετρος αξιολογείται με εργαλεία-ερωτηματολόγια βαθμολόγησης τα οποία περιλαμβάνουν ερωτήσεις σχετικές, δεν επιφέρουν ψυχολογικό βάρος στους ασθενείς, είναι έγκυρα, αξιόπιστα, και τυγχάνουν γενικότερης αποδοχής σε βιβλιογραφικές μελέτες. Παραδείγματα:

- Ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC-C30)
- Δείκτης ποιότητας ζωής που σχετίζεται με τη γαστροεντερική λειτουργία (Gastrointestinal Quality of Life Index, GIQLI)
- Γενικό ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής (Medical Outcomes Study Short-Form 36, SF-36)

Παράλληλα με την ογκολογική επιτήρηση και την παρακολούθηση (follow-up) των ογκολογικών ασθενών, σε πολλά ιατρεία κέντρων αναφοράς, διεθνώς, από ομάδες ογκολόγων ή/και χειρουργών, πραγματοποιείται η συχνή παρακολούθηση της ποιότητας ζωής με τη βοήθεια τέτοιων προτυποποιημένων ερωτηματολογίων.

Σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με καρκίνο, η διενέργεια ριζικών, δυνητικά θεραπευτικών επεμβάσεων δεν είναι εφικτή, διότι ο όγκος δεν είναι χειρουργικά πλήρως εξαιρέσιμος (π.χ. διήθηση ζωτικών ιστικών δομών, πολλαπλές μεταστάσεις κλπ). Η εκτέλεση παρηγορικών επεμβάσεων και η χορήγηση παρηγορικής χημειο-ή/και ακτινοθεραπείας έχουν ως στόχο τη βελτίωση της λειτουργικότητας του ασθενούς, την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την εξασφάλιση ενός ανεκτού επιπέδου ζωής για τον καρκινοπαθή. Πέραν της χειρουργικής, ενδοσκοπικές επεμβατικές μέθοδοι έχουν προσφέρει αρωγή στην παρηγορική θεραπεία των ασθενών. Παραδείγματα:

- Τοποθέτηση εναπόθεσης (stent) για την ανακούφιση της δυσφαγίας σε ανεγχείρητο καρκίνο οισοφάγου

- Τοποθέτηση εναπόθεσης (stent) ή παρηγορική γαστρεκτομή για ένα προχωρημένο, αλλά τεχνικά αφαιρέσιμο καρκίνο στομάχου
- Τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) με τη βοήθεια της ERCP ή χολοπεπτική αναστόμωση για την ανακούφιση από τον ίκτερο σε έναν χειρουργικά μη εξαιρέσιμο καρκίνο παγκρέατος
- Δημιουργία ανακουφιστικής ειλεο- ή κολοστομίας σε έναν αποφρακτικό καρκίνο του παχέος εντέρου με περιτοναϊκές μεταστάσεις

### ***Επανορθωτική χειρουργική***

Περιλαμβάνει χειρουργικές τεχνικές αποκατάστασης για τον εξωραϊσμό του αισθητικού αποτελέσματος και την ελάττωση των λειτουργικών ελλειμμάτων, που μπορεί να προκύψουν από τη ριζικότητα των χειρουργικών επεμβάσεων. Παραδείγματα: Δερματικά μοσχεύματα για την κάλυψη δερματικών ελλειμμάτων μετά από χειρουργική αφαίρεση κακοήθους μελανώματος, μυοδερματικοί κρημνοί ορθού κοιλιακού μυός για την αποκατάσταση του αφαιρεθέντος μαστού (TRAM flap) ή για την κάλυψη περινεϊκών ελλειμμάτων μετά από κοιλιοπερινεϊκές εκτομές για ορθοπρωκτικούς καρκίνους (VRAM flap), κλπ

### ***Προληπτική- προφυλακτική χειρουργική***

Παραδείγματα: Η εκτέλεση αφοτερόπλευρης μαστεκτομής σε γυναίκα με καρκίνο μαστού, ισχυρή κληρονομική προδιάθεση και σαφή γενετική επιβάρυνση (μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA), η εκτέλεση ολικής κολεκτομής σε προκακοήθεις καταστάσεις ή σύνδρομα με αναγνωρισμένη καρκινική εξαλλαγή (ελκώδης κολίτιδα, οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση)

### ***Ρόλος χειρουργού στην επικουρική θεραπεία***

- Χειρουργική τοποθέτηση καθετήρων που φέρουν ειδικό κώδωνα (port-a-cath) στην υποκλείδιο φλέβα για τη διευκόλυνση της ενδοφλέβιας χορήγησης της χημειοθεραπείας (αποφυγή συχνού ερεθισμού περιφερικών φλεβών). Διεγχειρητική τοποθέτηση καθετήρων έγχυσης χημειοθεραπευτικών σε αγγεία , όπως η ηπατική αρτηρία (σε μεταστατική νόσο του ήπατος)
- Σημαντικότερη συμβολή του χειρουργού: Η επιτήρηση της ογκολογικής θεραπείας στη μετεγχειρητική φάση, η παραπομπή του ασθενούς για επικουρική θεραπεία μετά τη γνωστοποίηση της παθολογοανατομικής έκθεσης του χειρουργικού παρασκευάσματος, η αρμονική συνεργασία του με άλλες «ογκολογικές» ειδικότητες (νεοεπικουρικά σχήματα χημειο-ακτινοθεραπείας σε τοπικά προχωρημένους όγκους) και η ενεργός συμμετοχή του σε ογκολογικά συμβούλια όπου λαμβάνονται και οι τελικές αποφάσεις για την καλύτερη δυνατή θεραπευτική προσέγγιση του ογκολογικού ασθενούς

## **B. ΑΡΧΕΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

### ***Χημειοθεραπεία***

Ο καρκίνος είναι αποτέλεσμα της απώλειας ελέγχου του κυτταρικού κύκλου που οδηγεί σε ανώμαλο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η χημειοθεραπεία καταστρέφει τα κύτταρα επεμβαίνοντας στον κυτταρικό κύκλο. Μερικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες δρουν σε πολύ συγκεκριμένο σημείο του κυτταρικού κύκλου, ενώ άλλοι δεν είναι ειδικοί για καμία φάση του. Τα σχήματα συνήθως συνδυάζουν παράγοντες, οι οποίοι δρουν σε διαφορετικές φάσεις του κύκλου. Τα σχήματα χορηγούνται σε κύκλους. Κάθε κύκλος καταστρέφει ένα ποσοστό καρκινικών κυττάρων. Όγκος 1 γρ. περιέχει  $10^8$ - $10^9$  κύτταρα. Κάθε κύκλος προκαλεί 2 λογαριθμικές μειώσεις, δηλαδή περιορισμό του όγκου σε  $10^6$ - $10^7$  κύτταρα. Επαναλαμβανόμενοι κύκλοι, με τον καθένα να επιφέρει 2 λογαριθμικές μειώσεις, απαιτούνται για να καταστραφούν όλα τα καρκινικά κύτταρα. Το μήκος του κύκλου εξαρτάται από τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των παραγόντων και από το χρόνο που απαιτείται για να ανακάμψει ο φυσιολογικός ιστός.

Η συνδυαστική χημειοθεραπεία:



- Μεγιστοποιεί τη δυνατότητα εξολόθρευσης του όγκου, με παράγοντες από διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων με συνεργό δράση
  - Ελαχιστοποιεί την τοξικότητα στο φυσιολογικό ιστό
  - Προστατεύει από την ανάπτυξη αντοχής στη χημειοθεραπεία
- Στον Πίνακα 11 συνοψίζονται οι βασικές κατηγορίες χημειοθεραπευτικών παραγόντων και στον Πίνακα 12 οι ανεπιθύμητες δράσεις της χημειοθεραπείας.

Πίνακας 11: Κατηγορίες χημειοθεραπευτικών παραγόντων

<i>Κατηγορία</i>	<i>Μηχανισμός δράσης</i>	<i>Παραδείγματα</i>
Αλκυλιούντες παράγοντες	Προσκολλώνται στο DNA και εμποδίζουν αντιγραφή κυττάρων	Κυκλοφωσφαμίδη Μελφαλάνη Μιτομυσίνη C Βουσουλφάνη
Αντικαρκινικά αντιβιοτικά	Παρεμβάλλονται στο DNA	Ανθρακυκλίνες Δοξορουβικίνη Επιρουβικίνη Μιτοξαντρόνη
Φυσικά παράγωγα	Αναστολή τοποϊσομεράσης I, II	Ιρινοτεκάνη Τοποτεκάνη Ετοποσίδη Βινκριστίνη Πακλιταξέλη
Αντιμεταβολίτες	Παρεμβαίνουν στους μεταβολίτες της κυτταρικής διαίρεσης (πυριμιδίνες, πουρίνες, φυλικό οξύ)	Μεθοτρεξάτη 5-φθοριοουρακίλη 6-μερκαπτοπουρίνη
Μη κλασσικοί αλκυλιωτές	Σχηματίζουν διασταυρούμενους δεσμούς με έλικες DNA	cis-πλατίνη Καρβοπλατίνη Δακαρβαζίνη

Πίνακας 12: Ανεπιθύμητες δράσεις χημειοθεραπείας

<i>Άμεση τοξικότητα</i>	<i>Απώτερες επιπλοκές</i>
Ναυτία, έμετος	Δευτεροπαθείς κακοήθειες
Αλωπεκία	Υπογονιμότητα
Διάρροια	Καρδιοπάθεια
Αναιμία	Πνευμονοπάθεια
Κίνδυνος λοιμώξεων	Νεφροπάθεια

Η μυελοκαταστολή αποτελεί σοβαρή επιπλοκή και μπορεί να επηρεάσει κάποια ή όλες τις κυτταρικές σειρές των προγονικών κυττάρων, με αποτέλεσμα αναιμία και λοιμώξεις από τη λευκοπενία. Διέγερση των κυτταρικών σειρών επιτυγχάνεται με τη χορήγηση αυξητικών παραγόντων: ερυθροποιητίνης για την αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και παραγόντων αποικισμού των κοκκιοκυττάρων για την αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων.

### **Στοχευμένη θεραπεία**

Αφορά τη χρήση βιολογικών προϊόντων, κυττάρων ή πρωτεϊνών και είναι αποτέλεσμα της ανάπτυξης της σύγχρονης βιοτεχνολογίας με την αναγνώριση συγκεκριμένων στόχων, όπως υποδοχέων ή/και πρωτεϊνικών αντιγόνων των καρκινικών κυττάρων.

### **Ορμονοθεραπεία**

Η τροποποίηση ορμονικών μονοπατιών σε καρκίνους που είναι ορμονικά καθοδηγούμενοι (π.χ. του μαστού) ασκεί αντινεοπλασματική δράση. Παραδείγματα:

- Ταμοξιφένη, που συνδέεται εκλεκτικά με τον υποδοχέα των οιστρογόνων, δρώντας ως αγωνιστής ή ανταγωνιστής
- Αναστολείς της αρωματάσης, ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση των οιστρογόνων από τα ανδρογόνα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

### **Κοτταροκίνες**

Πρωτεΐνες υπεύθυνες για ανοσολογικές και φλεγμονώδεις απαντήσεις. Ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και προάγουν την αντικαρκινική απάντηση. Παραδείγματα:

- Ιντερλευκίνες (ιντερλευκίνη-2 στη θεραπεία καρκίνου του νεφρού)
- Ιντερφερόνες (α, β, γ): Χρησιμοποιούνται στις αιματολογικές κακοήθειες και στον καρκίνο του νεφρού

### **Μονοκλωνικά αντισώματα**

Κατευθύνονται εναντίον πολύ ειδικών αντιγονικών στόχων- υποδοχέων. Παραδείγματα:

- Έναντι του HER2-neu: Trastuzumab (καρκίνος μαστού)
- Έναντι του αγγειακού αυξητικού παράγοντα (VEGF): Bevacizumab (Avastin) (μεταστατικός ορθοκολικός καρκίνος)
- Έναντι του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF): Cetuximab (Erbix) (μεταστατικός ορθοκολικός καρκίνος, καρκίνος πνεύμονα)

### **Ανοσοθεραπεία, εμβόλια κατά τον καρκίνο**

Ένα ειδικό, σχετιζόμενο με τον καρκίνο αντιγόνο εκλύει μια ανοσολογική απάντηση που έχει ως στόχο τον ίδιο τον καρκίνο. Το όφελος των εμβολίων δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί, αλλά έχουν θεωρητικά πλεονεκτήματα (στοχεύουν ειδικά αντιγόνα του όγκου, χωρίς τοξικότητα).

### **ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. American Cancer Society. Statistics for 2007. [www.cancer.org](http://www.cancer.org)
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer V.I.2009. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
3. American Joint Committee on Cancer 2010. [www.cancerstaging.org](http://www.cancerstaging.org)
4. Noguchi M. Role of breast surgeons in evolution of the surgical management of breast cancer. Breast Cancer. 2007; 14(1):1-8
5. Eyre HJ, Lange D, Morris LB. Informed Decisions. 2nd Ed. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2002:159-70
6. Fleming, ID. Surgical therapy. In: Lenhard RE, Osteen RT, Gansler T, eds. Clinical Oncology. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2001:160-165
7. Pollock RE, Morton DL. Principles of surgical oncology. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, Frei E III, eds. Cancer Medicine. 6th Ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2003:569-583
8. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med. 2002 Aug 22;347(8):567-75
9. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, Calvo FA, García-Aguilar J, Glynne-Jones R, Haustermans K, Mohiuddin M, Pucciarelli S, Small W Jr, Suárez J, Theodoropoulos G, Biondo S, Beets-Tan RG, Beets GL. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2010 Sep;11(9):835-44
10. Theodoropoulos GE, Papailiou JG, Stamopoulos PL, Golemati C, Tsamis D, Zagouri F, Michalopoulos NV, Leandros E. Prospective evaluation of health-related quality of life in a homogeneous Mediterranean group of colorectal cancer patients. Am Surg. 2010 May;76(5):502-8