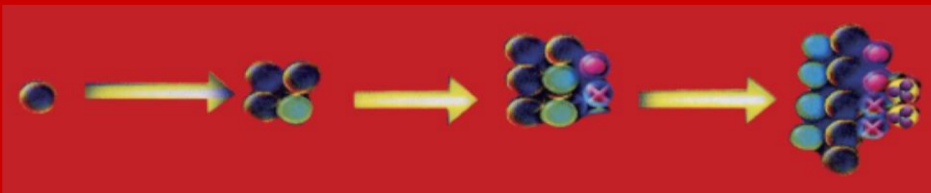


ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- **ΕΠΙΣΗΜΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ – Ε.Ε.Π.Ο.**
- **OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF PREVENTIVE ONCOLOGY – HE.SO.P.O.**



Ε.Ε.Π.Ο.

- Στο ASCO Ιούλιο 2021 επανατοποθετήθηκε η στρατηγική χρήσης αντιορμονών και μπλοκ υποδοχέων στην πρόγνωση πρόληψη και μείωση της θνητότητας του Καρκίνου του Μαστού
Editorial: Δρ. Π. Β. Γκινόπουλος
- Βρογχοπλαστικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση χειρουργικών παθήσεων πνεύμονος
Η. Λαχανάς, Α. Αγάθος, Ι. Τόμος, Α. Λαχανά, Μ. Καζάντζη, Σ. Τσικρικά, Π. Τόμος
- Η μεγάλη συζήτηση: Wait and Watch ή χειρουργική εκτομή για προχωρημένο καρκίνο του ορθού μετά την κλινική πλήρη ανταπόκριση; Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση
Μ. Καζαντζη, Μ. – Μ. Ελευθερίου, Α. Παρασκευά, Α. Παπακωνσταντίνου, Ε. Λαχανάς, Κ. Τούτουζας

ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

Επίσημο περιοδικό της
Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας – Ε.Ε.Π.Ο.

Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο.

Πρόεδρος: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Αντιπρόεδρος: Βασίλειος Β. Γκινόπουλος
Ταμίας: Αφροδίτη Γκισπούλου
Μέλη: Καρβελάς Φώτιος
Κουρούνης Γεώργιος

Εκδότης: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας

Διευθυντής Σύνταξης: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος

Αναπληρωτής: Νικόλαος Μπακάλης

Γενικός Γραμματέας: Βασίλειος Αλιβιζάτος

Σύμβουλος Έκδοσης: Ανδρέας Μαζαράκης

Καλλιτεχνική Διεύθυνση, Γραμματειακή υποστήριξη & Marketing: Τσαγρή Χαραλαμπία

Επιμέλεια Άρθρων: Τσαγρή Χαραλαμπία

Συντακτική Επιτροπή

Αγγελάκης Χρήστος
Αλιβιζάτος Βασίλειος
Αλμπάνη Ελένη
Βήχα Άννα
Γιαννιός Ιωάννης
Γώγος Χαραλάμπος
Δημόπουλος Μελέτιος – Αθανάσιος
Καρβελάς Φώτιος
Κουρέλης Θεόδωρος
Λέντζας Ιωάννης
Μιχαλοπούλου Έλενα
Μπακάλης Νικόλαος
Μπαφαλούκος Δημήτριος
Μπόννας Απόστολος
Παπαγεωργίου Δημήτριος
Παπακωνσταντίνου Χρήστος
Παπαπολυχρονιάδης Κωνσταντίνος
Σαρίδη Μαρία
Σκρουμπής Γεώργιος
Σταράκης Ιωάννης
Τζεναλής Αναστάσιος
Φιλιώτης Νικόλαος
Sacco Rosario
Sammarco Giuseppe
Teodossiu Giovanni

Επιστημονική – Συμβουλευτική Επιτροπή

Πρόεδρος: Μπακάλης Νικόλαος

Αντιπρόεδρος: Γκινόπουλος Παναγιώτης

Κουρέλης Θεόδωρος

Τζεναλής Αναστάσιος

Μιχαλοπούλου Έλενα

Καρβελάς Φώτιος

Κοκκινόπουλος Παντελής

Triggiani Edoardo

Διεύθυνση για αλληλογραφία – Γραμματεία

Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, Τ.Κ. 26442

Τηλ. Επικοινωνίας: 2610-431465, 6977-559518

email: drginop@otenet.gr, site: www.cancerprevention.gr

Επιμέλεια έκδοσης: Ε.Ε.Π.Ο.

CANCER PREVENTION

Official Journal of the
Hellenic Society of Preventive Oncology – HE.SO.P.O.

Board of the HE.SO.P.O.

President: Panagiotis V. Ginopoulos
Vice President: Vasileios P. Ginopoulos
Treasurer: Afroditi Ginopoulou
Members: Karvelas Fotios
Kourounis Georgios

Publisher: Hellenic Society of Preventive Oncology

Editor in Chief: Panagiotis V. Ginopoulos

Associate Editor: Nikolaos Bakalis

Secretary: Vasileios Alivizatos

Editor Consultant: Andreas Mazarakis

Art Director, Secretary &

Marketing: Tsagri Charalampia

Editing of articles: Tsagri Charalampia

Editorial Board

Agelakis Christos
Alivizatos Vasileios
Almpani Eleni
Vicha Anna
Giannios Ioannis
Gogos Charalambos
Dimpoulos Meletios – Athanasios
Karvelas Fotios
Kourelis Theodoros
Lentzas Ioannis
Michalopoulou Elena
Bakalis Nick
Bafaloukos Dimitrios
Bonas Apostolos
Papageorgiou Dimitris
Papakonstantinou Christos
Papapolychroniadis Konstantinos
Saridi Maria
Skroubis Georgios
Starakis Ioannis
Tzenalis Anastasios
Filiotis Nikolaos
Sacco Rosario
Sammarco Gueseppe
Teodossiu Giovanni

Scientific – Consultative Committee

President: Bakalis Nick

Vice President: Ginopoulos Panagiotis

Kourelis Theodoros

Tzenalis Anastasios

Michalopoulou Elena

Karvelas Fotios

Kokkinopoulos Pantelis

Triggiani Edoardo

3

Editorial

Στο ASCO Ιούλιο 2021
επανατοποθετήθηκε η στρατηγική
χρήσης αντιορμονών και μπλοκ
υποδοχέων στην πρόγνωση
πρόληψη και μείωση της θνητότητας του
Καρκίνου του Μαστού
Δρ. Π. Β. Γκινόπουλος

Άρθρα – Ανασκοπήσεις

15

Βρογχοπλαστικές επεμβάσεις για την
αντιμετώπιση χειρουργικών παθήσεων
πνεύμονος
Η. Λαχανάς, Α. Αγάθος, Ι. Τόμος, Α.
Λαχανά, Μ. Καζάντζη, Σ. Τσικρικά, Π.
Τόμος

29

Η μεγάλη συζήτηση: Wait and Watch ή
χειρουργική εκτομή για προχωρημένο
καρκίνο του ορθού μετά την κλινική
πλήρη ανταπόκριση; Μια βιβλιογραφική
ανασκόπηση
Μ. Καζαντζη, Μ. – Μ. Ελευθερίου, Α.
Παρασκευά, Α. Παπακωνσταντίνου, Ε.
Λαχανάς, Κ. Τούτουζας

38

Οδηγίες για τους συγγραφείς

3

Editorial

ASCO July 2021 reintroduces the strategy
of using antibodies and receptor blocks in
the prognosis, prevention and reduction
of Breast Cancer mortality
Dr. P. V. Ginopoulos

Articles – Reviews

15

Bronchoplasty operations for surgical
disease of the lung
E. Lachanas, E. A. Agathos, I. Tomos, E.
Lachanas, M. Kazantzi, S. Tsikrika, P.
Tomos

29

The big debate: Wait and Watch or
surgical resection for advance rectal
cancer after clinical complete response?
A literature review
M. Kazantzi, M.- M. Eleftheriou, A.
Paraskeva, A. Papakonstantinou, E.
Lachanas, K. Toutouzas

38

Instructions to authors



Editorial

Στο ASCO Ιούλιο 2021 επανατοποθετήθηκε η στρατηγική χρήσης αντιορμονών και μπλοκ υποδοχέων στην πρόγνωση πρόληψη και μείωση της θνητότητας του Καρκίνου του Μαστού

ASCO July 2021 reintroduces the strategy of using antibodies and receptor blocks in the prognosis, prevention and reduction of Breast Cancer mortality

Dr. Panagiotis V. Ginopoulos, MD, PhD

Clinical Oncologist

Ex-Chairman of Clinical Oncology Department

General Hospital of Patras

Expert Professor in Magna Græcia University of Catanzaro, Italy

President of the Hellenic Society of Preventive Oncology

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρώτη τεχνολογική αξιολόγηση της ASCO για ενδοκρινικές στοχευμένες παεμβάσεις για τη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού δημοσιεύτηκε πριν από περισσότερα από 20 χρόνια. Εκείνη την εποχή, τα κυριότερα συμπεράσματα ήταν ότι ο επιλεκτικός διαμορφωτής ταμοξιφένη των υποδοχέων οιστρογόνων μείωσε σημαντικά τους υποδοχείς οιστρογόνων (ER) - θετικούς καρκίνους του μαστού αλλά δεν μείωσε τους θανάτους από καρκίνο του μαστού (ο καρκίνος του μαστού ακολουθούμενος από θάνατο που αποδίδεται άμεσα στον καρκίνο), αναμφισβήτητα το πιο σχετικό κλινικό τελικό σημείο.¹

Στη συνέχεια, έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στον εντοπισμό του 5% -10% των καρκίνων του μαστού που εκτιμάται ότι οφείλονται σε κληρονομικό καρκίνο που

σχετίζεται με παθογόνους ή πιθανώς παθογόνους γενετικούς παράγοντες και καθιέρωση αποτελεσματικών παρεμβάσεων για την έγκαιρη ανίχνευση αυτών των καρκίνων, συμπεριλαμβανομένης της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) και μείωση του κινδύνου άμφω μαστεκτομή.² Ωστόσο, για τους περισσότερους καρκίνους του μαστού, η πρόοδος στην πρόληψη ήταν περιορισμένη εάν ο στόχος είναι να μειωθούν οι θάνατοι από καρκίνο του μαστού.

Τώρα, μετά από 20 χρόνια, η πέμπτη και πιο πρόσφατη ενημέρωση της οδηγίας κλινικής πρακτικής ASCO για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού αύξησε το όριο για φαρμακολογική παρέμβαση (από 1,67% σε 3% 5ετής κίνδυνος με το εργαλείο αξιολόγησης κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού [BCRAT] ή σε 5% 10ετής κίνδυνος με

τη Διεθνή Μελέτη Παρέμβασης Μαστού [IBIS] (Tyler-Cuzick Risk Calculator) με συνεχή εστίαση σε ενδοκρινικούς στοχευμένους παράγοντες πρόληψης. Παρόλο που εντοπίστηκαν περισσότεροι παράγοντες, τα ευρήματα αποτελεσματικότητας ήταν όπως αυτά της αρχικής έκθεσης. Οι εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων ταμοξιφαίνη και ραλοξιφαίνη και οι αναστολείς αρωματάσης exemestane και anastrozole μειώνουν στατιστικά σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων του μαστού κυρίως θετικών σε ER, υποδοχέα προγεστερόνης (PR). Ωστόσο, και για τους τέσσερις παράγοντες.³ Για να είμαστε δίκαιοι, μέχρι σήμερα, καμία από τις δοκιμές δεν έχει 100% αποδείξει μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, είναι διδακτικό να αναθεωρηθούν τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με αυτό το ζήτημα.

ΔΟΚΙΜΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Σε μια μετα-ανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων δοκιμών πρόληψης, η ταμοξιφαίνη μείωσε τη σωρευτική συχνότητα εμφάνισης 10ετούς διηθητικού καρκίνου του μαστού κατά 33% ($P < .0001$) και μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνων με ER-θετικό κατά 44% ($P < .0001$), ενώ για τους καρκίνους

αρνητικούς για το ER, παρατηρήθηκε μη σημαντική αύξηση της επίπτωσης κατά 13% ($P = .4$).⁴ Υπάρχουν τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες που αξιολογούν ταμοξιφαίνη με σχετικά μακρά παρακολούθηση με πληροφορίες σχετικά με τους θανάτους από καρκίνο του μαστού: the Royal Marsden Tamoxifen Prevention Trial,⁵ the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) P-1⁶ and the International Breast Cancer Intervention Study I (IBIS-I).⁷ Σε αυτές τις τρεις δοκιμές, όταν άρχισε η στρατολόγηση το 1986 (Royal Marsden) ή το 1992, 23.360 γυναίκες εντάχθηκαν τυχαία σε 5 χρόνια ή 8 χρόνια (Royal Marsden) ταμοξιφαίνης, 20 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Αν και στις ομάδες ταμοξιφαίνης υπήρχαν 226 λιγότερα περιστατικά καρκίνου του μαστού (704 v 478), αντίστοιχα, υπήρξαν εννέα ακόμη θάνατοι από καρκίνο του μαστού στην ταμοξιφαίνη σε σύγκριση με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου (55 v 46, αντίστοιχα).^{6,7} Αυτά τα ευρήματα συνάδουν με την ταμοξιφαίνη που μειώνει κυρίως τους καρκίνους του μαστού με ευνοϊκή πρόγνωση και εκείνες που υπόκεινται σε τρέχουσες θεραπευτικές θεραπείες με περιορισμένο αντίκτυπο στους καρκίνους του μαστού που ενέχουν κίνδυνο θνησιμότητας.⁸ Τα ευρήματα από αυτές τις τρεις δοκιμές και επιλεγμένες άλλες δοκιμές με αναφερόμενους θανάτους από καρκίνο του μαστού περιγράφονται στον Πίνακα 1.^{9,10}

Trial	N	Follow-up*	Breast Cancer Incidence			Deaths From Breast Cancer		
			Tamoxifen	Placebo	RR (95% CI)	Tamoxifen	Placebo	OR (95% CI)
Royal Marsden ^b	2,494	13.2 years	82	104	0.78 (0.58 to 1.04)	12	9	Not reported
NSABP P-1	13,388	74 months (mean)	Tamoxifen	Placebo	HR (95% CI)	Tamoxifen	Placebo	OR (95% CI)
			145	250	0.57 (0.46 to 0.70)	12	11	Not reported
IBIS-1	7,154	16.0 years (median)	Tamoxifen	Placebo	HR (95% CI)	Tamoxifen	Placebo	OR (95% CI)
			251	350	0.71 (0.60 to 0.83)	31	26	1.19 (0.68 to 2.10)
IBIS-II	3,864	131 months (median)	Anastrozole	Placebo	HR (95% CI)	Anastrozole	Placebo	HR (95% CI)
			85	165	0.51 (0.39 to 0.66)	2	3	Not reported
MAP.3	4,560	35 months (median)	Exemestane	Placebo	HR (95% CI)	Exemestane	Placebo	HR (95% CI)
			11	32	0.35 (0.18 to 0.70)	1	0	Not reported
WHI DM	48,835 ^a	19.6 years (median)	Low-fat	Control	HR (95% CI)	Low-fat	Control	HR (95% CI)
			1,299 (0.44%)	2,075 (0.46%)	0.95 (0.89 to 1.02)	132 (0.037%)	251 (0.047%)	0.79 (0.64 to 0.97)
WHI CEE-alone	10,739	20.3 years (median)	CEE	Placebo	HR (95% CI)	CEE	Placebo	HR (95% CI)
			238 (0.30%)	296 (0.37%)	0.78 (0.65 to 0.93)	30 (0.031%)	46 (0.046%)	0.60 (0.37 to 0.97)

NOTE. Reproduced and adapted from Powles et al⁶, Fisher et al⁵, Cuzick et al^{7,12}, Goss et al¹¹, Chlebowski et al.^{29,37} Abbreviations: CEE, conjugated equine estrogen; HR, hazard ratio; RR, relative risk; WHI, Women's Health Initiative.

*Follow-up for deaths from breast cancer end point.

^bThe Royal Marsden trial has updated information on breast cancer incidence after 18.4 years median follow-up: tamoxifen 108 cases versus placebo 134 cases (HR, 0.80; 95% CI, 0.54 to 0.97; $P = .076$). Mortality information was not included in that report.¹⁰

Πίνακας 1 : Παρεμβάσεις και συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού και θάνατοι από καρκίνο του μαστού⁹

Όσον αφορά τους αναστολείς της αρωματάσης και τους θανάτους από καρκίνο του μαστού στο περιβάλλον πρόληψης, είναι διαθέσιμες δύο δοκιμές: η δοκιμή NCIC Clinical Trials Group Mammary Prevention.3 (MAP.3) και η Διεθνής Μελέτη Παρέμβασης για τον Καρκίνο του Μαστού II (IBIS II). Στο MAP.3, 4.560 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τυχαία ανατέθηκαν σε εξεμεστάνη 25 mg/ημέρα για 5 χρόνια ή εικονικό φάρμακο. Μετά από παρακολούθηση 35 μηνών, υπήρξε μείωση κατά 65% της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού ($P = .002$), αλλά η σύντομη παρακολούθηση, η οποία έληξε, αποκλείει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την επιβίωση.¹¹ Στο IBIS II, 3.864 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τυχαίοποιήθηκαν σε 5 χρόνια αναστροζόλης (1 mg/ημέρα) ή εικονικού φαρμάκου και παρακολούθηθηκαν για 131 μήνες. Η αναστροζόλη μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 49% (85 v165 περιπτώσεις, λόγος κινδύνου [HR], 0,51. 95% CI, 0,39 έως 0,66. $P < .0001$) με σημαντική διαφορά σε θετικές για ER αλλά όχι σε ER-αρνητικές περιπτώσεις. Παρατηρήθηκαν μόνο πέντε θάνατοι από καρκίνο του μαστού (δύο στην αναστροζόλη και τρεις στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, Πίνακας 1).¹² Ο περιορισμένος αριθμός θανάτων από καρκίνο του μαστού υποδηλώνει ότι η στρατηγική που χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό των ατόμων με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού εντόπισε κυρίως εκείνους που κινδυνεύουν από καρκίνο του μαστού με ευνοϊκή πρόγνωση και εκείνους που υπόκεινται σε θεραπευτική θεραπεία. Έτσι, η ανάπτυξη ή/και η προώθηση νέων μοντέλων πρόβλεψης που βελτιώνουν την απόδοση προσδιορίζοντας αποτελεσματικότερα τον κίνδυνο για εύκολα θεραπεύσιμους καρκίνους πιθανότατα δεν θα μειώσουν τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού.

ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η απόδοση των κοινών χρησιμοποιούμενων μοντέλων για την πρόβλεψη της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού που επαναπροσδιορίζεται για να προβλέψει επιπλέον τον κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού (θάνατος από καρκίνο του μαστού) είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Καθώς τα μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου αναπτύχθηκαν για την εκτίμηση του συνολικού κινδύνου καρκίνου του μαστού σε πληθυσμούς που ελέγχονται με μαστογραφία, αυτά τα μοντέλα έχουν μεγαλύτερη ακρίβεια στην πρόβλεψη κινδύνου για καρκίνους θετικούς για ER, PR, οι οποίοι διαγιγνώσκονται συχνότερα σε τέτοιους πληθυσμούς.^{13,14} Σε μια μελέτη, στην Κοινοπραξία Επιτήρησης του Καρκίνου του Μαστού με 37.939 διηθητικούς καρκίνους του μαστού, ευρήματα από το BCRA¹⁵ αξιολογήθηκαν για την προγνωστική τους ικανότητα για θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού. Από τους 6.021 θανάτους στην ομάδα, 2.993 (49,7%) αποδόθηκαν σε καρκίνο του μαστού. Οι γυναίκες που είχαν αρχικά προβλεφθεί από το BCRA¹⁵ ότι είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού για 5 χρόνια (67 1,67%) είχαν εκπληκτικά χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με γυναίκες με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης BCRA¹⁵ 5 ετών ($<1,0\%$, HR, 0,72 95% CI, 0,65 έως 0,81).

Έτσι, η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού που είχε προβλεφθεί από το BCRA¹⁵ δεν συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μαστού. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν με δύο άλλα μοντέλα πρόβλεψης (BCSC-1¹⁶ και BCSC-5, το τελευταίο μοντέλο που ενσωματώνει στη μαστογραφία την πυκνότητα του μαστού¹⁷). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι "τα τρέχοντα μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου έχουν περιορισμένη

χρησιμότητα στο σχεδιασμό μελετών για την αξιολόγηση των στρατηγικών μείωσης της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού".¹⁸ Το αν οι πιο πρόσφατες στρατηγικές για τη βελτίωση της εκτίμησης του κινδύνου καρκίνου του μαστού με την ενσωμάτωση πολυγονιδιακών προφίλ θα βελτιώσουν την πρόβλεψη θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, δεν έχει καθοριστεί.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Με βάση τις εξελίξεις τις τελευταίες δεκαετίες, αρκετές μεγάλες κατηγορίες καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο αντιπροσωπεύουν πλέον ουσιαστικά επιλυμένα προβλήματα, όπου, με την κατάλληλη θεραπεία, ο κίνδυνος θανάτου από καρκίνο του μαστού είναι εξαιρετικά χαμηλός.^{19,20} Ωστόσο, υπάρχουν πιθανές αρνητικές συνέπειες που σχετίζονται με τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και τη σχετική θεραπεία. Η έννοια των επιλυμένων προβλημάτων υποστηρίζεται από το συντονισμένο ενδιαφέρον για στρατηγικές βοηθητικής αποκλιμάκωσης για τέτοιες περιπτώσεις.²¹ Οι κατηγορίες όγκων περιλαμβάνουν αρνητικούς σε μασχαλιαίους λεμφαδένες, ER-θετικούς, PR-θετικούς, ανθρώπινο επιδερμικό αυξητικό παράγοντα υποδοχέα 2 (HER2)-αρνητικούς καρκίνους²⁰ (που αντιπροσωπεύουν περίπου το 44% των πρόσφατα διαγνωσμένων καρκίνων του μαστού στις ΗΠΑ) και ≤ 2 cm, αρνητικό μασχαλιαίο λεμφαδένα HER2 -θετικοί καρκίνοι¹⁹ (αντιπροσωπεύουν περίπου το 10% των καρκίνων του μαστού στις ΗΠΑ^{22,23}). Έτσι, περισσότεροι από τους μισούς καρκίνους του μαστού εντάσσονται σε αυτήν την κατηγορία προβλημάτων και το ποσοστό είναι ακόμη υψηλότερο στις γυναίκες που τηρούν τις κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο μαστογραφίας. Ως θετικοί στην ER, οι θετικοί σε PR καρκίνοι του μαστού είναι οι καρκίνοι που προλαμβάνουν οι ενδοκρινικοί στόχοι, η ευρεία εφαρμογή των σημερινών

στρατηγικών για την εκτίμηση και την παρέμβαση κινδύνου μπορεί να μην μειώσει τους θανάτους από καρκίνο του μαστού.

Οι καρκίνοι του μαστού που δεν αντιπροσωπεύουν επιλυμένα προβλήματα περιλαμβάνουν τριπλούς αρνητικούς καρκίνους (ER-αρνητικοί, PR-αρνητικοί, HER2-αρνητικοί καρκίνοι), που αντιπροσωπεύουν περίπου το 14% των καρκίνων του μαστού στις ΗΠΑ και, όχι καλά αναγνωρισμένους, ER-θετικούς, PR-αρνητικούς, HER2-αρνητικοί καρκίνοι²⁴, που αντιπροσωπεύουν περίπου το 10% των καρκίνων του μαστού στις ΗΠΑ.²² Αυτό το ζήτημα εξετάστηκε σε μια πρόσφατη έκθεση ευρημάτων μεταξύ 826.599 γυναικών με αρνητικό HER2 καρκίνο του μαστού που διαγνώστηκε από το 2010 στην Εθνική Βάση Δεδομένων για τον Καρκίνο στις ΗΠΑ. Σε σύγκριση με γυναίκες με καρκίνο ER-θετικό, PR-θετικό, η συνολική επιβίωση του καρκίνου του μαστού ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε γυναίκες με καρκίνο ER-αρνητικό, PR-αρνητικό και γυναίκες με ER-θετικούς, PR-αρνητικούς καρκίνους (90,6%, 78,1%, και 83,8%, αντίστοιχα, και τα δύο $P < .001$).²² Μια βιολογική βάση για την κακή πρόγνωση καρκίνων θετικών για ER, PR αρνητικών προέρχεται από αναλύσεις στη βάση δεδομένων SEER Oncotype. Εκεί, με 86.033 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, οι βαθμοί υποτροπής υψηλού κινδύνου συνδέθηκαν στατιστικά σημαντικά με τη μαύρη φυλή και την εθνικότητα, το υψηλότερο στάδιο και τους αρνητικούς όγκους PR.²⁵

Η ανάπτυξη μοντέλων πρόβλεψης με κύριο καταληκτικό σημείο τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού θα πρέπει να είναι το επίκεντρο της έρευνας. Τα ευρήματα από τις τρέχουσες δοκιμές μοντέλων πρόβλεψης για καρκίνο του μαστού θα πρέπει να αναφέρουν την απόδοση από προγνωστικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των τριπλά αρνητικών καρκίνων και των θετικών για ER, θετικών PR. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στους καρκίνους θετικούς για ER,

PR-αρνητικούς, καθώς αυτή η κατηγορία έχει λάβει μόνο περιορισμένη προσοχή στο παρελθόν.

ΠΡΩΤΟΒΟΥΛΙΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Οι ερευνητές της Γυναικείας Πρωτοβουλίας Υγείας (WHI) σε 40 αμερικανικά κλινικά κέντρα κατέγραψαν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μεταξύ 1993 και 1998 σε μια σειρά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για να καθορίσουν τους κινδύνους και τα οφέλη από στρατηγικές που ενδεχομένως μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης σημαντικών χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.²⁶ Οι κλινικές δοκιμές WHI απέκλεισαν γυναίκες με προηγούμενο καρκίνο του μαστού και απαιτήθηκε μαστογραφία βάσης μη ύποπτη για καρκίνο. Οι σειριακές μαστογραφίες απαιτήθηκαν (ετησίως στις δοκιμές ορμονοθεραπείας και κάθε 2 χρόνια στη δοκιμή διαιτητικής τροποποίησης [DM]). Όλα τα αποτελέσματα του καρκίνου του μαστού μετρήθηκαν με τυχαία ανάθεση. Οι πληροφορίες θνησιμότητας ήταν διαθέσιμες σε ποσοστό μεγαλύτερο του 98%.

WHI DM TRIAL

Η δοκιμή WHI DM δοκιμάζει μια υπόθεση που διατυπώθηκε πριν από περισσότερα από 50 χρόνια ότι η υψηλότερη πρόσληψη λίπους από τη διατροφή σχετίζεται με υψηλότερη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού.²⁷ Στη δοκιμή WHI DM, 48.835 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τοποθετήθηκαν τυχαία σε ένα διαιτητικό πρότυπο χαμηλών λιπαρών ή σε μια συνήθη ομάδα σύγκρισης δίαιτας με την επίπτωση του καρκίνου του μαστού ως κύριο τελικό σημείο μελέτης. Κατά τη διάρκεια της διαιτητικής παρέμβασης 8,5 ετών, η πρόσληψη λίπους μειώθηκε σημαντικά αλλά μέτρια στο 24,3% της

ενέργειας. Η πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και δημητριακών αυξήθηκε σημαντικά. και το σωματικό βάρος, αν και δεν ήταν στόχος παρέμβασης, μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης.²⁸

Κατά τη διάρκεια της διάμεσης παρακολούθησης 19,6 ετών, αν και η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού ήταν χαμηλότερη στην ομάδα παρέμβασης, το εύρημα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού με θετικό ER, PR αρνητικό μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης μέσω αθροιστικής παρακολούθησης (HR, 0,77, 95% CI, 0,64 έως 0,94). Επιπλέον, η συμμετοχή της ομάδας διαιτητικής παρέμβασης συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο κίνδυνο θανάτων από καρκίνο του μαστού (HR, 0.79, 95% CI, 0.64 έως 0.97, P = .02, Πίνακας 1).²⁹ Τα ευρήματα θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού παρέμειναν αμετάβλητα από αναλύσεις που ενσωμάτωσαν αλλαγή βάρους εξαρτώμενη από το χρόνο. Από τη γνώση μας, η δοκιμή WHI DM είναι η μόνη τυχαιοποιημένη παρέμβαση στον τρόπο ζωής με τον καρκίνο του μαστού ως τελικό σημείο μελέτης για την αναφορά ενός τόσο θετικού αποτελέσματος όσον αφορά το πιο σημαντικό κλινικό αποτέλεσμα. Το εύρημα για τους θανάτους από καρκίνο του μαστού στη δοκιμή WHI DM βασίζεται στην κατανομή 383 θανάτων από καρκίνο του μαστού, ένα συμβάν συνολικά σχεδόν τέσσερις φορές μεγαλύτερο από τους 97 θανάτους από καρκίνο του μαστού που αναφέρθηκαν σε πέντε τυχαιοποιημένες δοκιμές ενδοκρινικής πρόληψης (Πίνακας 1).

Το διαιτητικό πρότυπο χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά WHI, όπως εφαρμόστηκε, αντιπροσωπεύει τη διατροφική μετριοπάθεια, παρόμοια με τη διαιτητική παρέμβαση για τη διακοπή της υπέρτασης (DASH), αποδεδειγμένα εφικτή από πολλούς, όπως αντικατοπτρίζεται σε 19.541 συμμετέχοντες της διαιτητικής ομάδας WHI.²⁹ Οι κατευθυντήριες γραμμές

του Οργανισμού σχετικά με τον τρόπο ζωής και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, σχεδόν αποκλειστικά με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης παρατήρησης, θα πρέπει τώρα να εξετάσουν την ενσωμάτωση ευρημάτων σχετικά με τη μέτρια μείωση της πρόσληψης λίπους με βάση τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές. Όσον αφορά τους πιθανούς μηχανισμούς διαμεσολάβησης, παράγοντες που σχετίζονται με τον ξενιστή, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη και του μεταβολικού συνδρόμου, έχουν συνδεθεί από καιρό με τον καρκίνο του μαστού.^{30,31} Σε μια ανάλυση κοόρτης WHI, τα χαμηλότερα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη, μετρημένα από την εκτίμηση του μοντέλου ομοιόστασης της αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR), συσχετίστηκαν με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (τάση $P = 0,02$).³² Σε αναλύσεις υποομάδων των συμμετεχόντων στη δοκιμή WHI DM, η συμμετοχή της ομάδας παρέμβασης συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HOMA-IR³³ και χαμηλότερη συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου.³⁴ Στη δοκιμή WHI DM, αν και οι συμμετέχοντες με 3-4 συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου κατά την είσοδό τους είχαν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μαστού, όσοι τυχαία ανατέθηκαν στη διαιτητική παρέμβαση είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση αυτού του κινδύνου (HR, 0,31, 95% CI, 0,14 έως 0,69 · παρέμβαση $P = 0,01$). Έτσι, τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου είναι πιθανό να συμβάλλουν στη μείωση των θανάτων από καρκίνο του μαστού.³⁵

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΔΟΚΙΜΗ WHI ΜΕ ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στις δύο τυχαίοποιημένες δοκιμές ορμονικής θεραπείας WHI, ένα κοινό συστατικό ήταν το συζευγμένο οιστρογόνο των ιπποειδών (CEE), εγκεκριμένο από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων για εμπορία το 1942, πριν από

80 χρόνια.³⁶ Παρ'όλα αυτά, η επίδραση της ορμονοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού παραμένει αμφιλεγόμενη με ασυμβίβαστα ευρήματα από μελέτες παρατήρησης σε σύγκριση με τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές.

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΔΟΚΙΜΗ WHI ΜΕ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΕΣΤΙΝΗ

Στη δοκιμή WHI που αξιολόγησε τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη, μεταξύ 27.347 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η επίδραση του CEE συν της μετροξυπρογεστερόνης (MPA) στον καρκίνο του μαστού και σε άλλα αποτελέσματα της υγείας εξετάστηκε σε γυναίκες με μήτρα, ενώ μόνο το CEE εξετάστηκε παρόμοια σε γυναίκες με προηγούμενη υστερεκτομή.³⁷ Και στις δύο δοκιμές, τα προκαθορισμένα από το πρωτόκολλο πρωταρχικά αποτελέσματα παρακολούθησης ήταν η στεφανιαία νόσος προς όφελος και ο καρκίνος του μαστού ως βλάβη.³⁷

Στη δοκιμή οιστρογόνων συν προγεστερόνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μήτρα, 8,506 εκχωρήθηκαν τυχαία για να λάβουν 0,625 mg/d CEE συν 2,5 mg/d MPA και 8,102 εικονικό φάρμακο. Μετά από 5,6 χρόνια διάμεσης παρέμβασης και 20 χρόνια αθροιστικής παρακολούθησης, το CEE συν το MPA συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (HR, 1,28; 95% CI, 1,13 έως 1,45; $P < .001$) με υψηλότερη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού, το οποίο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (HR, 1,35, 95% CI, 0,94 έως 1,95, $P = 0,11$). Η δημοσίευση αυτών των ευρημάτων, μαζί με στοιχεία αρνητικής επίδρασης του CEE συν MPA στη στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο και πνευμονική εμβολή το 2002,³⁸ οδήγησαν σε ταχεία, ουσιαστική και διαρκή πτώση της χρήσης ορμονικής θεραπείας, ειδικά για CEE συν MPA.³⁹ Από τα μέσα του 2002, εμφανίστηκε μια σημαντική μείωση της συχνότητας του καρκίνου του μαστού προσαρμοσμένη

στην ηλικία ^{40,41} με τη χαμηλότερη χρήση ορμονικής θεραπείας και τη χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού μέχρι το 2015.⁴² Πιθανώς να σχετίζεται με τη διαρκή μείωση της χρήσης ορμονικής θεραπείας μία εκτίμηση, σε σύγκριση με το 2002, υπήρξαν 126.000 λιγότερα περιστατικά καρκίνου του μαστού έως το 2012 στις Ηνωμένες Πολιτείες⁴³ μετά την έκθεση WHI για τα ευρήματα οιστρογόνων συν προγεστερόνης.

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΔΟΚΙΜΗ WHI ΜΕ ΜΟΝΟ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Στη δοκιμή μόνο με οιστρογόνα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προηγούμενη υστερεκτομή, 5.310 γυναίκες τυχαία διορίστηκαν για να λάβουν CEE μόνο και 5.429 εικονικό φάρμακο. Μετά από 7,2 χρόνια διάμεσης παρέμβασης και 20,3 χρόνια αθροιστική παρακολούθηση, μόνο το CEE συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (HR, 0,78; 95% CI, 0,65 έως 0,93; P = 0,005) με μεγαλύτερη επίδραση στη φτωχή πρόγνωση ER-θετική, PR-αρνητικοί καρκίνοι (HR, 0,44, 95% CI, 0,27 έως 0,74). Επιπλέον, μόνο το CEE μείωσε σημαντικά τους θανάτους από καρκίνο του μαστού (HR 0,60, 95% CI, 0,37 σε 0,97, P = 0,04).³⁷ Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, η μόνη δοκιμή WHI CEE είναι η μόνη τυχαίοποιημένη φαρμακολογική παρέμβαση με τον καρκίνο του μαστού ως τελικό σημείο για την αναφορά ενός τέτοιου ευρήματος. Παρόλο που αναγνωρίζεται το εύρημα ως υπόθεση, είναι καθυστερημένο ότι μεταξύ των συμμετεχόντων στην υποομάδα ηλικίας 50 έως 59 ετών, το CEE μόνο συνδέθηκε επίσης με μείωση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (HR, 0,79, 95% CI, 0,64 στο 0,96).⁴⁴

Η συζήτηση για το πλήρες φάσμα των αποτελεσμάτων για την υγεία που σχετίζονται μόνο με το CEE και το CEE plus MPA γίνεται αλλού.⁴⁵ Δεδομένου του προφίλ ασφάλειας της χρήσης μόνο από το CEE και της ευνοϊκής επίδρασης στη

θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού, θα μπορούσε να εξεταστεί η περαιτέρω αξιολόγηση της χρήσης μόνο από CEE σε επιλεγμένες νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μεταξύ του 25% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στις ΗΠΑ με προηγούμενη υστερεκτομή. Στη δοκιμή WHI, η δόση CEE ήταν 0,625 mg/ημέρα. Επί του παρόντος, δόσεις CEE τόσο χαμηλές όσο 0,3 mg/ημέρα είναι εγκεκριμένες από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ.⁴⁶ Τα ευρήματα του καρκίνου του μαστού σε τόσο χαμηλές δόσεις είναι άγνωστα.

Όσον αφορά τις μελέτες παρατήρησης, μια μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης με 108.647 μετεμμηνοπαυσιακές περιπτώσεις καρκίνου του μαστού με αντιστοιχισμένους ελέγχους διαπίστωσε ότι τόσο η χρήση CEE όσο και η οιστραδιόλη σχετίζονταν με στατιστικά σημαντικό πλεονάζον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.⁴⁷ Ωστόσο, μικρότερες τυχαίοποιημένες δοκιμές οιστρογόνων μόνο παρέχουν ένα παρόμοιο σήμα σχετικά με τον καρκίνο του μαστού όπως φαίνεται στη δοκιμή WHI. Σε μια μετα-ανάλυση πέντε τυχαίοποιημένων δοκιμών με 2.426 συμμετέχοντες και 45 καρκίνους του μαστού, υπήρχαν λιγότεροι καρκίνοι του μαστού στην ομάδα μόνο για τα οιστρογόνα, ο οποίος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός (σχετικός κίνδυνος, 0,61, 95% CI, 0,34 έως 1,09, P= .15). Ωστόσο, όταν τα ευρήματα συνδυάστηκαν με τυχαίοποιημένα αποτελέσματα δοκιμών WHI μόνο με οιστρογόνα, η χρήση οιστρογόνων μόνο συσχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (σχετικός κίνδυνος, 0,77; 95% CI, 0,64 έως 0,93; P = .01; Πίνακας S17, Συμπληρωματικό παράρτημα).⁴⁷

Μια κορυφαία υπόθεση για τα ευρήματα του καρκίνου του μαστού μόνο με CEE, με προκλινική^{48,49} και κλινική υποστήριξη⁵⁰, είναι ότι μια περίοδος στέρησης οιστρογόνων οδηγεί σε αλλαγές, κατά τις οποίες εμφανίζεται ευαισθησία του όγκου στην απόπτωση που προκαλείται από οιστρογόνα. Νωρίς στη δοκιμή μόνο στο

CEE, η μείωση του καρκίνου του μαστού ήταν μεγαλύτερη σε γυναίκες με χρονικό κενό (χρόνος από την εμμηνόπαυση έως την έναρξη μόνο του CEE) 5 ή περισσότερων ετών.⁵¹ Ωστόσο, με τη σωρευτική παρακολούθηση, αυτό το αποτέλεσμα μειώθηκε, υποδηλώνοντας ότι εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί εκτός από μια περίοδο στέρησης οιστρογόνων.⁵²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι εξελίξεις που επηρεάζουν τις στρατηγικές πρόληψης του καρκίνου του μαστού που παρουσιάζονται σε αυτήν την έκθεση συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Συνολικά, αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν συστάσεις για κλινική πρακτική και έρευνα για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού, οι οποίες δίνονται παρακάτω.

Οι κατευθυντήριες γραμμές πρόληψης του καρκίνου του μαστού για άλλους από τους κληρονομικούς καρκίνους δεν έχουν αλλάξει

Τα SERMs και οι αναστολείς αρωματάσης μειώνουν σε μεγάλο βαθμό τους θετικούς στα ER, θετικούς στις δημόσιες σχέσεις καρκίνους και τη μείωση των θανάτων από καρκίνο του μαστού δεν έχει τεκμηριωθεί

Σε μακροχρόνια παρακολούθηση των δοκιμών πρόληψης ταμοξιφαίνης, παρά τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αριθμητικά περισσότεροι θάνατοι από καρκίνο του μαστού παρατηρούνται στην ομάδα ταμοξιφαίνης

Η απόδοση των μοντέλων που προβλέπουν τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού για την πρόβλεψη θανατηφόρων καρκίνων του μαστού είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη

Τώρα, περισσότεροι από τους μισούς καρκίνους του μαστού λύνονται προβλήματα με εξαιρετικά χαμηλό κίνδυνο θανάτου. Δεδομένου ότι πρόκειται για καρκίνους που οι ενδοκρινικοί παράγοντες συνήθως αποτρέπουν, η ευρεία εφαρμογή των τρεχουσών στρατηγικών πρόληψης μπορεί να μην μειώσει τους θανάτους από καρκίνο του μαστού

Τόσο οι τριπλά αρνητικοί όσο και οι er-θετικοί, pr-αρνητικοί καρκίνοι του μαστού έχουν κακή πρόγνωση επιβίωσης

Δοκιμή δοκιμής τυχαίοποιημένη διαιτητικό Μόδιμα στατιστικά σημαντική μείωση σε Er-ουάου, Pr-ουδεμπού καρκίνους του μαστού και μια στατιστικά σημαντική μείωση των θανάτων από καρκίνο του μαστού παρατηρήθηκε στην ομάδα διατροφικής παρέμβασης

Στην τυχαίοποιημένη δοκιμή WHI που αξιολογεί μόνο την ΚΑΕ, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση των er-θετικών, αρνητικών στις δημόσιες σχέσεις καρκίνων του μαστού και μια στατιστικά σημαντική μείωση των θανάτων από καρκίνο του μαστού κατά 40% στην ομάδα παρέμβασης

Συνολικά, αυτές οι αναφορές δείχνουν ότι απαιτείται επανεξετασμός των τρεχουσών στρατηγικών μείωσης του κινδύνου καρκίνου του μαστού

Συντομογραφίες: ΚΑΕ, συζευγμένα οιστρογόνα ιπποειδών. ER, υποδοχέας οιστρογόνων. Δημόσιες σχέσεις, υποδοχέας προγεστερόνης. SERM, εκλεκτικός διαμορφωτής υποδοχέων οιστρογόνων. WHI, Πρωτοβουλία για την Υγεία των Γυναικών.

Πίνακας 2 : Εξελίξεις που επηρεάζουν τις στρατηγικές πρόληψης του καρκίνου του μαστού

Για κλινική πρακτική

Παρόλο που τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι οι ενδοκρινικοί στόχοι δεν μπορούν να μειώσουν τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού, οι αρνητικές ιατρικές, φυσικές και ψυχοκοινωνικές συνέπειες της διάγνωσης του καρκίνου του μαστού και των σχετικών

θεραπειών είναι καλά τεκμηριωμένες.^{53,54} Καθώς υπάρχει κλινικό όφελος από τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού, μπορούν να εγκριθούν οι τρέχουσες οδηγίες για τη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού.^{3,55}

Με βάση τυχαιοποιημένα ευρήματα κλινικών δοκιμών, μπορεί να προταθεί διαιτητική παρέμβαση χαμηλών λιπαρών για τη μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού.

Η χρήση μόνο του CEE, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προηγούμενη υστερεκτομή για τη μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, θα πρέπει να αναμένει τη σύσταση κατευθυντήριων γραμμών του οργανισμού.

Ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με τη χρήση οιστρογόνων και προγεστερόνης θα πρέπει να αναγνωριστεί.

Για την έρευνα για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού

Για μοντέλα πρόβλεψης καρκίνου του μαστού,

1. η αξιολόγηση δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στη συνολική πρόβλεψη του καρκίνου του μαστού,
2. τα αποτελέσματα των μοντέλων πρόβλεψης σχετικά με καρκίνους του μαστού υψηλότερης θνησιμότητας (τριπλά αρνητικά και θετικά στην ER, αρνητικά στο PR) θα πρέπει να αναφέρονται τακτικά και

3. ένα βέλτιστο τελικό σημείο πρόβλεψης πρόβλεψης για τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού θα πρέπει να είναι ο θάνατος από καρκίνο του μαστού.

Για τις κατευθυντήριες γραμμές πρόληψης του καρκίνου του μαστού, τα ευρήματα από τις τυχαιοποιημένες δοκιμές WHI θα πρέπει να αναθεωρηθούν και να ληφθούν υπόψη για να συμπεριληφθούν κατευθυντήριες γραμμές, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων:

1. Το διαιτητικό μοτίβο χαμηλών λιπαρών από τη δοκιμή WHI DM
2. CEE μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προηγούμενη υστερεκτομή από τη δοκιμή WHI HT

Το εύρημα ότι το CEE μόνο σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή πλήρους κλίμακας μείωσε τους θανάτους από καρκίνο του μαστού κατά 40%, ένα εύρημα που δεν έχει αποδειχθεί για καμία άλλη φαρμακολογική παρέμβαση, απαιτεί περαιτέρω κλινική προσοχή (βέλτιστη δόση, πληθυσμός στόχος, αλληλουχία με ενδοκρινική -στοχευμένες θεραπείες, κλπ) για να καθοριστεί πώς αυτή η παρέμβαση θα μπορούσε να ενταχθεί στις στρατηγικές πρόληψης του καρκίνου του μαστού.

REFERENCES

1. Chlebowski RT, Collyar DE, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology technology assessment on breast cancer risk reduction strategies: Tamoxifen and raloxifene. *J Clin Oncol* 17, 1999 (suppl; abstr 1939) Link, Google Scholar
2. Pal T, Agnese D, Daly M, et al: Points to consider: Is there evidence to support BRCA1/2 and other inherited breast cancer genetic testing for all breast cancer patients? A statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 22:681-685, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
3. Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E, et al: Use of endocrine therapy for breast cancer risk reduction: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 37:3152-3165, 2019 Link, Google Scholar
4. Davies C, Godwin J, Gray R, et al: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378:771-784, 2011 Crossref, Medline, Google Scholar
5. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al: Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 99:283-290, 2007 Crossref, Medline, Google Scholar
6. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 97:1652-1662, 2005 Crossref, Medline, Google Scholar
7. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al: Tamoxifen for prevention of breast

- cancer: Extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol* 16:67-75, 2015 Crossref, Medline, Google Scholar
8. Chlebowski RT: IBIS-I tamoxifen update: Maturity brings questions. *Lancet Oncol* 16:7-9, 2015 Crossref, Medline, Google Scholar
 9. Chlebowski RT, Aragaki AK, Prentice RL: Dietary moderation and deaths from breast cancer. *J Clin Oncol* 38:3071-3072, 2020 Link, Google Scholar
 10. Detre SI, Ashley S, Mohammed K, et al: Immunohistochemical phenotype of breast cancer during 25-year follow-up of the Royal Marsden Tamoxifen Prevention Trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 10:171-176, 2017 Crossref, Medline, Google Scholar
 11. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al: Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 364:2381-2391, 2011 Crossref, Medline, Google Scholar
 12. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al: Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet* 395:117-122, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
 13. Burke JP, Power C, Gorey TF, et al: A comparative study of risk factors and prognostic features between symptomatic and screen detected breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 34:149-153, 2008 Crossref, Medline, Google Scholar
 14. Crispo A, Barba M, D'Aiuto G, et al: Molecular profiles of screen detected vs. symptomatic breast cancer and their impact on survival: Results from a clinical series. *BMC Cancer* 13:15, 2013 Crossref, Medline, Google Scholar
 15. Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al: Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 91:1541-1548, 1999 Crossref, Medline, Google Scholar
 16. Anothaisintawee T, Teerawattananon Y, Wiratkapun C, et al: Risk prediction models of breast cancer: A systematic review of model performances. *Breast Cancer Res Treat* 133:1-10, 2012 Crossref, Medline, Google Scholar
 17. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, et al: Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: Development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med* 148:337-347, 2008 Crossref, Medline, Google Scholar
 18. Sherman ME, Ichikawa L, Pfeiffer RM, et al: Relationship of predicted risk of developing invasive breast cancer, as assessed with three models, and breast cancer mortality among breast cancer patients. *PLoS One* 11:e0160966, 2016 Crossref, Medline, Google Scholar
 19. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al: Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 372:134-141, 2015 Crossref, Medline, Google Scholar
 20. Andre F, Ismaila N, Henry NL, et al: Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update-integration of results from TAILORx. *J Clin Oncol* 37:1956-1964, 2019 Link, Google Scholar
 21. Piccart MJ, Hilbers FS, Bliss JM, et al: Road map to safe and well-designed de-escalation trials of systemic adjuvant therapy for solid tumors. *J Clin Oncol* 38:4120-4129, 2020 Link, Google Scholar
 22. Dauphine C, Moazzez A, Neal JC, et al: Single hormone receptor-positive breast cancers have distinct characteristics and survival. *Ann Surg Oncol* 27:4687-4694, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
 23. Alanko J, Tanner M, Vanninen R, et al: Triple-negative and HER2-positive breast cancers found by mammography screening show excellent prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 187:267-274, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
 24. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al: Progesterone receptor loss identifies luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse. *Ann Oncol* 24:661-668, 2013 Crossref, Medline, Google Scholar

25. Hoskins KF, Danciu OC, Ko NY, et al: Association of race/ethnicity and the 21-gene recurrence score with breast cancer-specific mortality among US women. *JAMA Oncol* 7:370-378, 2021 Crossref, Medline, Google Scholar
26. Anderson GL, Manson J, Wallace R, et al: Implementation of the Women's Health Initiative study design. *Ann Epidemiol* 13:S5-S17, 2003 Crossref, Medline, Google Scholar
27. Carroll KK, Gammal EB, Plunkett ER: Dietary fat and mammary cancer. *Can Med Assoc J* 98:590-594, 1968 Medline, Google Scholar
28. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al: Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: The Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 295:629-642, 2006 Crossref, Medline, Google Scholar
29. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, et al: Dietary modification and breast cancer mortality: Long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized trial. *J Clin Oncol* 38:1419-1428, 2021 Link, Google Scholar
30. Goodwin PJ: Host-related factors in breast cancer: An underappreciated piece of the puzzle? *J Clin Oncol* 26:3299-3300, 2008 Link, Google Scholar
31. Lohmann AE, Goodwin PJ, Chlebowski RT, et al: Association of obesity-related metabolic disruptions with cancer risk and outcome. *J Clin Oncol* 34:4249-4255, 2016 Link, Google Scholar
32. Pan K, Nelson RA, Wactawski-Wende J, et al: Insulin resistance and cancer-specific and all-cause mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 112:170-178, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
33. Shikany JM, Margolis KL, Pettinger M, et al: Effects of a low-fat dietary intervention on glucose, insulin, and insulin resistance in the Women's Health Initiative (WHI) Dietary Modification trial. *Am J Clin Nutr* 94:75-85, 2011 Crossref, Medline, Google Scholar
34. Neuhaus ML, Howard B, Lu J, et al: A low-fat dietary pattern and risk of metabolic syndrome in postmenopausal women: The Women's Health Initiative. *Metabolism* 61:1572-1581, 2012 Crossref, Medline, Google Scholar
35. Pan K, Aragaki AK, Neuhaus ML, et al: Low-fat dietary pattern and breast cancer mortality by metabolic syndrome components: A secondary analysis of the Women's Health Initiative (WHI) randomized trial. *Br J Cancer* 10.1038/s41416-021-01379-w [epub ahead of print on May 18, 2021] Google Scholar
36. Stefanick ML: Estrogens and progestins: Background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. *Am J Med* 118:64-73, 2005 (suppl 12B) Crossref, Medline, Google Scholar
37. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al: Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA* 324:369-380, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
38. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333, 2002 Crossref, Medline, Google Scholar
39. Tsai SA, Stefanick ML, Stafford RS: Trends in menopausal hormone therapy use of US office-based physicians, 2000-2009. *Menopause* 18:385-392, 2011 Crossref, Medline, Google Scholar
40. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al: The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 356:1670-1674, 2007 Crossref, Medline, Google Scholar
41. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al: Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med*

- 360:573-587, 2009 Crossref, Medline, Google Scholar
42. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, et al: Forty-year trends in menopausal hormone therapy use and breast cancer incidence among postmenopausal black and white women. *Cancer* 126:2956-2964, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
 43. Roth JA, Etzioni R, Waters TM, et al: Economic return from the Women's Health Initiative estrogen plus progestin clinical trial: A modeling study. *Ann Intern Med* 160:594-602, 2014 Crossref, Medline, Google Scholar
 44. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al: Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 318:927-938, 2017 Crossref, Medline, Google Scholar
 45. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al: Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 310:1353-1368, 2013 Crossref, Medline, Google Scholar
 46. Tang WY, Grothe D, Keshishian A, et al: Pharmacoeconomic and associated cost savings among women who were prescribed systemic conjugated estrogens therapy compared with those without menopausal therapy. *Menopause* 25:493-499, 2018 Crossref, Medline, Google Scholar
 47. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 394:1159-1168, 2019 Crossref, Medline, Google Scholar
 48. Jordan VC: The 38th David A. Karnofsky lecture: The paradoxical actions of estrogen in breast cancer—survival or death? *J Clin Oncol* 26:3073-3082, 2008 Link, Google Scholar
 49. Jordan VC: Molecular mechanism for breast cancer incidence in the Women's Health Initiative. *Cancer Prev Res (Phila)* 13:807-816, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
 50. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al: Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: A phase 2 randomized study. *JAMA* 302:774-780, 2009 Crossref, Medline, Google Scholar
 51. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al: Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: Extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 13:476-486, 2012 Crossref, Medline, Google Scholar
 52. Santen RJ, Yue W: Cause or prevention of breast cancer with estrogens: Analysis from tumor biologic data, growth kinetic model and Women's Health Initiative study. *Climacteric* 22:3-12, 2019 Crossref, Medline, Google Scholar
 53. Moore HCF: Breast cancer survivorship. *Semin Oncol* 47:222-228, 2020 Crossref, Medline, Google Scholar
 54. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al: American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *J Clin Oncol* 34:611-635, 2016 Link, Google Scholar
 55. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al: Medication use to reduce risk of breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 322:857-867, 2019 Crossref, Medline, Google Scholar

ΒΡΟΓΧΟΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Η. Λαχανάς¹, Α. Αγάθος², Ι. Τόμος³, Α. Λαχανά⁴, Μ. Καζάντζη⁵, Σ. Τσικρικά⁶, Π. Τόμος⁷

¹Θωρακοχειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. Σωτηρία, Αθήνα, Ελλάδα.

²Β' Καρδιοχειρουργική Κλινική, Ευρωκλινική Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα.

³2nd Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Χαϊδάρι, Ελλάδα.

⁴Durham University, Durham, Kingdom.

⁵3rd Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Α. Ο Ευαγγελισμός, Αθήνα, Ελλάδα.

⁶Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ΚΑΑ, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. Σωτηρία, Αθήνα, Ελλάδα.

⁷Θωρακοχειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Χαϊδάρι, Ελλάδα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση απαιτεί πολυσυστηματική προσέγγιση. Η χειρουργική στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο αποτελεί βασική αρχή και δύναται να πραγματοποιηθεί προ αλλά και μετά από εισαγωγική χημειοθεραπεία, ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Για τους κεντρικούς όγκους συχνά απαιτείται πνευμονεκτομή, όμως οι περιορισμένες αναπνευστικές εφεδρείες του ασθενούς μπορεί να μην το επιτρέπουν. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι περιορισμένες εκτομές (βρογχοπλαστικές επεμβάσεις), συμπεριλαμβανομένων της κλασικής λοβεκτομής «δίκην περιχειρίδας», της διπλής εκτομής «δίκην περιχειρίδας» και της εκτεταμένης λοβεκτομής «δίκην περιχειρίδας» έχουν ένδειξη, αποφεύγοντας την πνευμονεκτομή και διατηρώντας το πνευμονικό παρέγχυμα του υγιούς τμήματος. Παρουσιάζουν δε, μικρότερη νοσηρότητα και θνητότητα σε σύγκριση με την πνευμονεκτομή αποτελώντας σήμερα την επέμβαση εκλογής. Οι εκτομές «δίκην περιχειρίδας» δεν περιορίζονται μόνο σε περιπτώσεις κακοήθειας,

BRONCHOPLASTY OPERATIONS FOR SURGICAL DISEASE OF THE LUNG

E. Lachanas¹, E. A. Agathos², I. Tomos³, E. Lachanas⁴, M. Kazantzi⁵, S. Tsirikika⁶, P. Tomos⁷

¹Thoracic Surgery Clinic, G.H.D.TH.A. Sotiria, Athens, Greece.

²B' Cardiac Surgery Clinic, Euroclinic of Athens, Athens, Greece.

³2nd University Pulmonary Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, ATTIKON University General Hospital, Chaidari, Greece.

⁴Durham University, Durham, UK.

⁵3rd Surgery Clinic, G.H.A. "Evangelismos", Athens, Greece.

⁶Intensive Care Unit KAA, G.H.D.TH.A. Sotiria, Athens, Greece.

⁷Thoracic Surgery Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, ATTIKON University General Hospital, Chaidari, Greece.

ABSTRACT

Lung cancer is a leading cause of death. Treatment includes a multifaceted approach. Surgery for non-small cell lung cancer is fundamental and may be pre- or post- chemotherapy depending on stage. For centrally-located lung lesions often a pneumonectomy is required, but cardio-pulmonary reserves do not permit it. Lung parenchymal sparing procedures, such as sleeve lobectomy, make it possible to overcome this obstacle. Classical- and classical double sleeve resections as well as extended- and extended double sleeve resections are performed for this purpose. Presenting even less morbidity and mortality compared to pneumonectomy, nowadays they are the procedures of choice. Sleeve resections are not limited only to cancer cases but are also indicated in the case of benign tumours, stenoses and infections. This paper makes brief mention of the procedures so that the reader can easily comprehend the early and late

αλλά ενδείκνυται επίσης στην αντιμετώπιση καλοήθων όγκων, στενώσεων και λοιμώξεων. Η ανασκόπηση αυτή έχει ως στόχο να περιγράψει εν συντομία τις τεχνικές αυτές ώστε ο αναγνώστης να κατανοήσει σε μεγαλύτερο βαθμό τις πρώιμες αλλά και τις μεταγενέστερες επιπλοκές τους. Επιπρόσθετα, παρουσιάζουμε τα μακροχρόνια τους αποτελέσματα σχετικά με την επιβίωση και την τοπική υποτροπή, τόσο όσον αφορά την λοβεκτομή δίκην περιχειρίδος όσο και την πνευμονεκτομή..

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος του πνεύμονα, καλοήθεις πνευμονικές βλάβες, λοβεκτομή «δίκην περιχειρίδας», βρογχοπλαστική.

complications discussed herein. In addition, we review the long-term results regarding survival and loco regional recurrence in the case of both sleeve lobectomy and pneumonectomy.

Key words: lung cancer, lung benign lesions, sleeve lobectomy, sparing procedures, bronchoplasty.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εξέχουσα θέση στην αντιμετώπιση για τα πρώιμα στάδια του μη μικροκυτταρικού καρκίνου έχει η χειρουργική, όταν αυτή ενδείκνυται ογκολογικά λόγω σταδιοποίησης, αλλά και όταν μπορεί να γίνει λόγω των συνοδών προβλημάτων και εφεδρειών του ασθενή. Η κλασική ογκολογική επέμβαση είναι η λοβεκτομή ή η πνευμονεκτομή, με λεμφαδενικό καθαρισμό. Σε ασθενείς με περιορισμένες εφεδρίες, η κακοήθεια μπορεί να αφαιρεθεί με σφηνοειδή εκτομή ή ακόμα καλύτερα με τυπική τμηματεκτομή του νοσούντος βρογχοπνευμονικού τμήματος με καλά αποτελέσματα, αλλά με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της νόσου. Οι τελευταίες, δεν μπορούν να γίνουν σε κεντρικούς όγκους με ενδοβρογχική διήθηση του λοβαίου βρόγχου που επεκτείνεται κεντρικά στον αεραγωγό, με αποτέλεσμα να απαιτούν πνευμονεκτομή. Οι βρογχοπλαστικές επεμβάσεις σχεδιάστηκαν για να καλύψουν αυτό το κενό, δηλαδή εκτομή του νοσούντος λοβού αποφεύγοντας την πνευμονεκτομή διατηρώντας όμως το πνευμονικό παρέγχυμα του υγιούς τμήματος. Οι Böllükbas S κ.α, την έχουν χαρακτηρίσει ως αυτομεταμόσχευση με διάσωση του υγιούς και λειτουργικού παρεγχύματος¹. Είναι σημαντικό στα πλαίσια της πολυσυστηματικής προσέγγισης του καρκίνου πνεύμονα, ο πνευμονολόγος-φυματιολόγος να γνωρίζει τις βασικές αρχές των κύριων θωρακοχειρουργικών επεμβάσεων και των ενδεχόμενων επιπλοκών τους.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο πρώτος που πραγματοποίησε λοβεκτομή «δίκην περιχειρίδας» (sleeve lobectomy S.L.) ήταν ο Price-Thomas²⁻³. Στην αρχή επειδή είχε θεωρηθεί σαν δύσκολη και απαιτητική επέμβαση, πολλοί θωρακοχειρουργοί που δεν ήταν εξοικειωμένοι με την τεχνική, την απόφευγαν. Ενώ ξεκίνησε σαν επέμβαση για καλοήθεις όγκους, οι J. Jensik κ.α. το 1972 δημοσιεύουν την εμπειρία τους με 57 περιστατικά με κακοήθεια, 38 εκ των οποίων είχαν λάβει προεγχειρητική ακτινοβολία, το ένα μάλιστα ήταν επέμβαση στο ετερόπλευρο ημιθώρακιο, μετά από προηγηθείσα δεξιά διλοβεκτομή, που έγινε με μερική υποστήριξη

εξωσωματικής κυκλοφορίας με μηρο-μηριαίο by pass. Η νοσηρότητα, οι πρώιμες και απώτερες επιπλοκές ήταν χαμηλές ενώ η 5ετής και 10ετής επιβίωση ήταν καλύτερη από πνευμονεκτομή⁴. Η απόδειξη ότι μπορεί, και έχει καλά αποτελέσματα ακόμη και στην κακοήθεια άνοιξε τον δρόμο στο να γίνει επέμβαση στην καθημερινή χειρουργική πράξη. Η πρόοδος της τεχνολογίας, έφερε το 2002, την πρώτη Βίντεο-υποβοηθούμενη Θωρακοσκοπική επέμβαση για αριστερή κάτω sleeve λοβεκτομή (V.A.T.S.), σε θήλυ, 15 ετών, με βλενοεπιδερμοειδή όγκο⁵. Αργότερα, πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ακόμη και με μία οπή (uniportal V.A.T.S)⁶. Εξέλιξη της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής είναι η ρομποτικά-υποβοηθούμενη θωρακοσκοπική επέμβαση (robot-assisted thoracoscopic surgery-RATS) με πρώτη βιβλιογραφική αναφορά το 2011 από τους Thomas Schmid κ.α.⁷.

ΟΡΙΣΜΟΙ-ΕΙΔΗ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ-ΚΑΤΑΤΑΞΗ

Κλασική λοβεκτομή «δίκην περιχειρίδας»

ονομάζεται η εκτομή του νοσούντος λοβού μαζί με τον σύστοιχο βρόγχο, και επανασύνδεση του αεραγωγού. Η επέμβαση γίνεται για κεντρικούς όγκους, όταν διηθείται το στόμιο του λοβαίου βρόγχου ή και επεκτείνεται κεντρικά στον αεραγωγό και η εκτομή επι υγιών ορίων δεν μπορεί να επιτευχθεί με κλασική λοβεκτομή. Έτσι, χωρίζεται σε δεξιά και αριστερή άνω, κάτω, δεξιά μέση και δεξιά διλοβεκτομή.

Αν η εκτομή περιλαμβάνει και εκτομή, είτε «δίκην δακτυλίου» (ή μανσέτας) με τελικοτελική αναστόμωση, είτε σφηνοειδή η κατ' εφαπτομένη εκτομή τμήματος της πνευμονικής αρτηρίας, τότε ονομάζεται **διπλή εκτομή «δίκην περιχειρίδας» η βρογχοαγγειακή λοβεκτομή. (Ενδείξεις, πίνακας 1).**

Εκτεταμένη λοβεκτομή «δίκην περιχειρίδας»

χαρακτηρίζεται όταν υπάρχει συναφαίρεση περισσότερο του ενός λοβού. Οι Okada κ.α⁸, έχουν κατατάξει τις εκτεταμένες εκτομές σε τρία είδη ανάλογα με τον τύπο βρογχικών αναστομώνσεων. Έτσι, στην τύπου Α έχουμε την εκτομή του δεξιού άνω και μέσου λοβού με συναφαίρεση του κορυφαίου βρογχοπνευμονικού τμήματος του κάτω λοβού (S₆) και αναστόμωση του δεξιού στελεχιαίου με τον βρόγχο για τα βασικά

τμήματα διατηρώντας κατ' αυτόν τον τρόπο βρογχοπνευμονικά τμήματα του κάτω λοβού. Στον τύπο Β αφαιρείται ο αριστερός άνω λοβός μαζί με το S₆ του κάτω λοβού. Η βρογχική αναστόμωση επιτελείται μεταξύ αριστερού στελεχιαίου και βρόγχου για τα βασικά τμήματα του αριστερού κάτω λοβού και άρα διατηρούνται τα βασικά του τμήματα. Τέλος, ο τύπος C περιλαμβάνει την αριστερή κάτω λοβεκτομή μαζί με την γλωσσίδα. Η αναστόμωση λαμβάνει χώρα μεταξύ του αριστερού στελεχιαίου και της άνω διακλάδωσης του βρόγχου. Με αυτόν τον τρόπο, τα τμήματα του άνω λοβού έχουν διατηρηθεί.

Οι Tae Hee Hong κ.α.⁹ έχουν κατατάξει τις εκτεταμένες εκτομές σε τέσσερις κατηγορίες ανάλογα με τις βρογχικές αναστομώσεις. Τύπου I αναστόμωση δεξιού στελεχιαίου και βρόγχων για τον κάτω λοβό με δεξιά άνω μέση λοβεκτομή. Τύπου II, δεξιού στελεχιαίου με τον βρογχικό κλάδο για τον άνω λοβό με δεξιά μέση και κάτω διλοβεκτομή. Τύπου III αναστόμωση του αριστερού στελεχιαίου και βρόγχου των βασικών τμηματικών του κάτω λοβού με αριστερή άνω λοβεκτομή και τμηματεκτομή του κορυφαίου του κάτω λοβού και τέλος ο Τύπος IV, που περιλαμβάνει την αναστόμωση του αριστερού στελεχιαίου και την άνω διακλάδωση των βρόγχων με σύγχρονη εκτομή του κάτω λοβού και της γλωσσίδας.

Η εκτομή τμήματος της πνευμονικής αρτηρίας κατατάσσεται σε δύο κατηγορίες. Την *σφηνοειδή ή κατ' εφαπτομένη εκτομή* της πνευμονικής αρτηρίας και στην *εκτομή «δίκην περιχειρίδας»*, υπό την έννοια της αφαίρεσης σαν κύλινδρο, ακολουθούμενη από τελικό-τελική αναστόμωση. Αυτή με την σειρά της, ανάλογα με την έκταση και εντόπιση χωρίζεται σε κλασική και εκτεταμένη.

Η δεξιά κλασική περιλαμβάνει την εκτομή από το στέλεχος της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας μέχρι τον κλάδο για τον μέσο λοβό και άρα αφαιρείται εκείνο το κομμάτι της ενδοπαρεγχυματικής πνευμονικής αρτηρίας, που χορηγεί τους κλάδους για τον άνω λοβό, ήτοι τον κορυφοπρόσθιο κορμό και τον κλάδο για τον οπίσθιο του άνω λοβού. Η αριστερή κλασική περιλαμβάνει την εκτομή από το στέλεχος της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας μέχρι και τον κλάδο της γλωσσίδας. Μερικές φορές τα τελευταία αγγεία μπορεί να απολινωθούν και να διαταμούν

παραμένοντας τα στόμια στην θέση τους, έτσι ώστε να περιοριστεί το μήκος της αρτηριεκτομής. Η δεξιά εκτεταμένη περιλαμβάνει και τα αγγεία του μέσου λοβού όταν διενεργείται και μέση λοβεκτομή, ενώ η αριστερή εκτεταμένη τελειώνει περιφερικότερα των αγγείων της γλωσσίδας και μπορεί να συμπεριλάβει και τον κλάδο για τον κορυφαίο του κάτω λοβού¹⁰.

ΤΕΧΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η προσπέλαση λαμβάνει χώρα είτε με κλασική πλάγια θωρακοτομή είτε με τις νεότερες ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές V.A.T.S. ή R.A.S.T. Ανεξάρτητα της προσπέλασης, τα διεγχειρητικά στάδια είναι κοινά και περιλαμβάνουν: τον λεμφαδενικό καθαρισμό, την απολίνωση της φλεβικής αποχέτευσης, την βρογχική και αρτηριακή αναστόμωση (όταν εκείνη περιλαμβάνεται) και την κινητοποίηση των στοιχείων για να μην υπάρχει τάση στις αναστομώσεις.

ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΒΡΟΓΧΟΥ

Ο χειρισμός του βρόγχου είναι υψίστης σημασίας, όχι μόνο από ογκολογικής πλευράς αλλά και χειρουργικής, καθώς οι περισσότερες επιπλοκές άρχονται του σημείου αυτού.

Η απόσταση υγιών ορίων από τον όγκο θεωρείται ικανοποιητική όταν περιλαμβάνει το διάστημα των 0.5 εκατοστών για κακοήθειες και των 0.3 εκατοστών για τις υπόλοιπες αιτίες. Όλοι οι συγγραφείς θεωρούν δεδομένη την ταχεία βιοψία^{8,9,10,11} και εφόσον αυτή δεν αντιστοιχεί στα παραπάνω όρια, συνιστούν ευρύτερη εκτομή για την μείωση της πιθανότητας τοπικής υποτροπής ή διάσπασης της αναστόμωσης.

Όσο αφορά τις ιδίως άμεσες επιπλοκές, αυτές εστιάζουν στην καλή αιμάτωση των χειλέων των κολοβωμάτων. Για τον λόγο αυτό, αποφεύγεται η άσκοπη τοπική λεμφαδενεκτομή καθώς μπορεί να επηρεαστεί η ροή του αίματος¹¹ ιδιαίτερα στο δεξιό ημιθώρακιο, λόγω της ύπαρξης μίας βρογχικής αρτηρίας¹². Επίσης, η διατομή συστήνεται με νυστέρι και όχι με διαθερμία¹²⁻¹³ για το ενδεχόμενο τοπικού θερμικού εγκαύματος.

Η τελικό-τελική αναστόμωση πρέπει να μην έχει τάση και αναντιστοιχία μεγέθους. Η

κινητοποίηση του βρόγχου, η λύση του κάτω πνευμονικού συνδέσμου και η διάνοιξη του περικαρδίου με τομή σχήματος U γύρω από την πνευμονική φλέβα, είναι οι κινήσεις που πρέπει να εκτελέσει ο χειρουργός⁹⁻¹².

Όσον αφορά την ανισομέρεια των κολοβωμάτων έχουν προταθεί διάφορες τεχνικές ισοσκελισμού της αναστόμωσης, όπως η λοξή διατομή⁹ και η πύκνωση της μεμβρανώδους μοίρας, ή/και η τηλεσκοπική τροποποιημένη συρραφή¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶.

Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την τεχνική της βρόγχο-ραφής ή τα ράμματα που πρέπει να χρησιμοποιηθούν. Η συρραφή του βρόγχου μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους, ξεκινώντας πάντοτε από τη λιγότερο προσβάσιμη πλευρά, στην περιοχή μετάπτωσης της χόνδρινης στην μεμβρανώδη μοίρα με ένα οδηγό ράμμα, όπου η έλξη του θα μειώνει την τάση¹²⁻¹⁷. Η συρραφή δύναται να γίνει είτε με απορροφήσιμα¹⁶ ή μη¹³ ράμματα με συνεχόμενη ή διακεκομμένη ραφή¹⁶ στη μεμβρανώδη και στη χόνδρινη μοίρα είτε με συνδυασμό των παραπάνω τεχνικών¹¹⁻¹⁶. Αρκετοί συγγραφείς έχουν προτείνει την τηλεσκοπική ή την τροποποιημένη τηλεσκοπική ραφή¹⁵. Όμως, όλοι συρράπτουν τους κόμπους εκτός αυλού.

Η χρήση κρημονού για να καλυφθεί η αναστόμωση κρίνεται από πολλούς χρήσιμη έως και απαραίτητη, ειδικά αν έχει γίνει αγγειοπλαστική. Έχουν χρησιμοποιηθεί, οι μεσοπλεύριοι μύες, (η παρασκευή τους γίνεται πριν την τοποθέτηση του διαστολέα), το επίπλου, ο θύμος αδένας και μισχωτό περικαρδιακό λίπος¹¹. Ο κρημνός προστατεύει από ενδεχόμενο βρόγχο-αγγειακό ή βρόγχο-πλευρικό συρίγγιο¹³. Μετά το πέρας, η αναστόμωση ελέγχεται για πιθανή διαφυγή αέρα με 25-40εκατοστά μέγιστης εισπνεόμενης πίεσης αεραγωγού¹¹⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹ στον αναπνευστήρα.

ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ.

Η κύρια πνευμονική αρτηρία πρέπει παρασκευαστεί κεντρικά, ακόμη και για ενδεχόμενη ενδοπερικαρδιακή σύγκλιση, και ανάλογα με την απόσταση που θα αντικατασταθεί μέχρι το ύψος της μεσολόβου. Έτσι θα υπάρχει ο κεντρικός έλεγχος, αλλά θα μειωθεί και η τάση μετά στην αναστόμωση. Στις επεμβάσεις στο δεξιό ημιθώρακιο, βοηθάει η διατομή της αζύγου

φλεβός. Από αριστερά, λόγω της παρουσίας του αορτικού τόξου η διατομή του αρτηριακού πόρου και η διάνοιξη τοπικά του περικαρδίου είναι χρήσιμη¹². Ακολουθεί τελικό-τελική αναστόμωση με prolene 4-0 ή 5-0 ή 6-0 ανάλογα με το μέγεθος των αγγείων και τις προτιμήσεις του χειρουργού.

Πολλοί συγγραφείς αναφέρουν την χορήγηση ηπαρίνης σε δόσεις των 2000- 5000 U εφάπαξ⁹⁻¹³⁻²⁰, για ενδεχόμενη τοπική θρόμβωση με ή δίχως αναστροφή με προταμίνη μετά το πέρας της αναστόμωσης¹⁸⁻²³. Η τελικό-τελική αναστόμωση προτιμάται από την κατ'εφαπτομένη εκτομή, διότι δύναται να προκαλέσει στένωση και για την πρόληψη αυτής χρησιμοποιείται εμβάλωμα από αυτόλογο περικάρδιο²⁴, χοίριο²⁰, ή σαφηνή φλέβα ακόμα και η άνω πνευμονική φλέβα αν είναι ελεύθερη διηθήσεως²⁰⁻²⁵⁻²⁶.

Στις εκτεταμένες (με μεγαλύτερη των 2.5 εκατ. έλλειμα ή διήθηση του μισού η περισσοτέρου της περιφέρειας του αγγείου) έχει δοκιμαστεί η αντικατάσταση με σωληνωτό μόσχευμα²¹ (PTFE graft) ή χρησιμοποιώντας την σαφηνή φλέβα²²⁻²³, την πνευμονική φλέβα²⁶, αυτόλογο, βόειο ή χοίριο περικάρδιο¹². Αυτοί οι ασθενείς χρήζουν μετεγχειρητικά για 7 ημέρες χορήγηση ηπαρίνης αλλά όχι μακροπρόθεσμη αντιπηκτική αγωγή.

Σπάνια, έχει χρησιμοποιηθεί κρυο-μόσχευμα πνευμονικής ή αορτής, το οποίο χρήζει μακροχρόνια λήψη αντιπηκτικών με τις όποιες επιπλοκές αυτά δύναται να έχουν²². Τα μακροχρόνια αποτέλεσμα βατότητας είναι άριστα.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΒΡΟΓΧΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι επιπλοκές από τις S.L. μπορεί να προέρχονται από την βρόγχο- αναστόμωση, την πνευμονική αρτηρία μετά από ή δίχως παρέμβαση σε αυτήν, είτε και από τις δύο. Να είναι άμεσες η όψιμες.

Η πιο σοβαρή και σχεδόν πάντοτε θανατηφόρα είναι το βρόγχο-αγγειακό συρίγγιο, δηλ. η διάβρωση και επικοινωνία μεταξύ βρόγχου και πνευμονικής αρτηρίας, η οποία παρουσιάζεται αρχικά ως αιμόφυρτα πτύελα και εξελίσσεται τάχιστα σε ραγδαία και θανατηφόρα αιμόπτυση. Η συχνότητα της εκτιμάται από 0.9% έως 1.8% και έχει αναφερθεί ενδοοσκοπικώς την 4^η – 10^η

είτε και αργότερα έως την 32^η μετεγχειρητική (μ.τ.χ.) ημέρα¹³⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹. Πιο σπάνια είναι η θρόμβωση της πνευμονικής αρτηρίας²⁷⁻³⁰, ενώ η διάβρωση και αιμορραγία της πνευμονικής αρτηρίας έχει αναφερθεί περιστασιακά σε ποσοστό 5.1%³³.

Συχνότερες είναι οι επιπλοκές που προέρχονται από την βρόγχο-αναστόμωση και έχουν αναφερθεί σε συχνότητα έως 21.4%²⁷⁻³¹. Ατελεκτασία και πνευμονία αποτελούν την συχνότερη επιπλοκή (5.2 και 9.9% αντίστοιχα) και αφορούν κυρίως ασθενείς με κακοήθεια²⁷⁻²⁹⁻³².

Η βρογχοϋπεζωκοτική επικοινωνία αναφέρεται ως διάσπαση της αναστόμωσης και ως βρογχοπλευρικό συρίγγιο. Είναι παρόμοιας αιτιολογίας με διαφορετική βαρύτητα κλινικής εικόνας, χρόνο ανίχνευσης, αντιμετώπισης και εξέλιξη της δεύτερης προς την πρώτη.

Η επικοινωνία μεταξύ βρόγχου και υπεζωκοτικής κοιλότητας, διακρίνεται σε οξεία, υποξία και χρόνια. Συνήθως παρουσιάζεται μετά την 8^η μετεγχειρητική ημέρα (συρίγγιο). Αν παρουσιαστεί πριν την 4^η μ.τ.χ. ημέρα τότε κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται σε διάσπαση του βρόγχου³⁴. Η άμεσα μετεγχειρητική παρουσιάζεται με διαφυγή αέρα, υποδόριο εμφύσημα ή και σοβαρή καρδιοαναπνευστική συνδρομή ανάλογα με την ποσότητα διαφυγής - παροχέτευσης του αέρα και την παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου που προκαλείται, ενώ με βήχα, εμπύρετο και υδραερικό επίπεδο στην ακτινογραφία θώρακος, αν είναι όψιμη²⁷⁻³⁴. Η διάσπαση έχει αναφερθεί σε ποσοστό από 0%-6.4%³¹⁻³³⁻³⁵. Σε αυτές τις περιπτώσεις η παρέμβαση είναι άμεση και μόνον χειρουργική²⁷⁻³¹⁻³³⁻³⁵⁻³⁶.

Οι διαφυγές που παρουσιάζονται καθυστερημένα συνήθως αφορούν βρογχοπλευρικό συρίγγιο που κυμαίνεται από 1.37%-3.8%²⁷⁻³¹⁻³³⁻³⁵⁻³⁶, ενώ έχει αναφερθεί έως και 5.6%²⁷, έχουν ηπιότερη κλινική εικόνα και η συχνότητα του είναι χαμηλότερη από ότι επί πνευμονεκτομής³⁷. Η βιβλιογραφία πάντως είναι συγχυτική σχετικά με την κατάταξη. Οι Ludwig και Stoelben έχουν προτείνει μια κατάταξη πέντε σταδίων, με βάση τα βρογχοσκοπικά ευρήματα παρουσίας ινώδους, ισχαιμίας περιφερικά της αναστόμωσης, νέκρωσης, αστάθειας και διάτρησης αυτής³⁸.

Η αντιμετώπιση της διαφυγής αέρα στον υπεζωκότα είναι πολυπαραγοντική. Μικρές διαφυγές μπορεί να σταματήσουν με απλή παροχέτευση, ενώ μεγαλύτερες και ανάλογα του χρόνου που παρουσιάζονται, αντιμετωπίζονται χειρουργικά με επανασυρραφή, ή με νέο-αναστόμωση μετά από νεαροποίηση των χηλιών και κάλυψη με μυϊκό κρημό ή με επιπλοπλαστική, μέχρι και συμπληρωματική πνευμονεκτομή εάν ο ασθενής διαθέτει τις καρδιοαναπνευστικές εφεδρείες, εναλλακτικά δε, με θωρακοστομία ή με θωρακοπλαστική και κατάληψη του χώρου με μυϊκό κρημό²⁷⁻³¹⁻³⁵⁻³⁶. Τα τελευταία χρόνια η επεμβατική βρογχοσκόπηση έχει δώσει λύση ποικιλοτρόπως στα βρογχοπλευρικά συρίγγια.

ΣΤΕΝΩΣΗ ΒΡΟΓΧΟΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ

Η στένωση της βρόγχο-αναστόμωσης διαγιγνώσκεται κατά κανόνα με την βρογχοσκόπηση, έχει καλή πρόγνωση και γενικά δεν σχετίζεται με θνητότητα αλλά μόνον με νοσηρότητα. Η αντιμετώπιση της εξαρτάται από την αιτία που την προκάλεσε όπως ουλώδης ιστός, αντιδραστικό κοκκίωμα και υποτροπή της νόσου. Οι Yielzi et al³⁵ αναφέρουν τη συχνότητα της στο 3.5%, ανεξάρτητα την αιτιολογία ή την υποκείμενη νόσο. Το μη μικροκύτταρο καρκίνωμα, το καρκινοειδές και η ιαθείσα βρογχοϋπεζωκοτική επικοινωνία αποτελούν τις συχνότερες αιτίες. Παρόμοια συχνότητα αναφέρουν και άλλοι συγγραφείς²⁷⁻²⁸.

Ο Van Schil κ.α. αναφέρουν συχνότητα 13,1% και αποτελεί την πιο συχνή αιτία για συμπληρωματική πνευμονεκτομή, υπολογίζοντας όμως και την τοπική υποτροπή, είτε άμεσα λόγω θετικού κολοβώματος στην τελική βιοψία, είτε σαν απώτερη υποτροπή με θνητότητα 15,3% κυρίως από καρδιοαναπνευστικά αίτια. Προδιαθετικό παράγοντα για την καλοήγη στένωση, που χρειάστηκε πνευμονεκτομή, θεωρεί την χρήση μη απορροφήσιμου ράματος³⁹. Η αντιμετώπιση των όψιμων ουλωδών στενώσεων είναι κυρίως με διαστολές έστω και επαναλαμβανόμενες ή και με την χρήση νάρθηκα. Οι κοκκιωματώδεις έχουν άριστη πρόγνωση και θεραπεύονται βρογχοσκοπικά με εκτομή με laser²⁷⁻²⁸⁻³⁹.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η βρογχοπλαστική S.L., έχει ένδειξη (Πίνακας 1.) σε χαμηλού και διάμεσου βαθμού κακοήθειες, καλοήθειες όγκους, στενώσεις διάφορης αιτιολογίας και μετά από τραυματισμό⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁻⁴³. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του πνεύμονα σύμφωνα με την κατατάξη του WHO (World health Organization) 2015 μεταξύ άλλων περιλαμβάνουν, το τυπικό καρκινοειδές με χαμηλού βαθμού, και το άτυπο με διάμεσου βαθμού κακοήθειας⁴⁴.

Αν και αποτελούν σπάνιες μορφές όγκων του πνεύμονα, οι Kutlu, και Goldstraw, έχουν αναφέρει 18 εκτομές για τυπικό και 4 για άτυπο καρκινοειδές με πολυ καλά αποτελέσματα⁴⁰ καθώς και άλλοι συγγραφείς⁴². Ομοίως, έχει πραγματοποιηθεί σε σπάνιους ενδοβρογχικούς όγκους όπως σβάνωμα, φλεγμονώδη ψευδοόγκο, βλενώδες αδένωμα, βλενοεπιδερμικό και μυοινοβλαστικό όγκο⁴²⁻⁴⁵⁻⁴⁶.

Μεταξύ των στενώσεων οφειλόμενες σε ενδοβρογχική φυματίωση, εκτός από επανεπέμβαση, οι ασθενείς ελάμβαναν για τρείς μήνες πρό και 3-6 μήνες μετεγχειρητικά πλήρη αντιφυματική αγωγή. Τα άμεσα μετεγχειρητικά και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ήταν άριστα, με βελτίωση των μετρήσεων της σπειρομέτρησης⁴⁷⁻⁴⁸⁻⁴⁹. Σήμερα παραμένει ως ένδειξη επί αποτυχίας της επεμβατικής βρογχοσκόπησης⁵⁰.

Ως επί το πλείστον οι βρογχοπλαστικές επεμβάσεις πραγματοποιούνται, για τον βρογχογενή καρκίνο του πνεύμονα με κεντρική εντόπιση, είτε γιατί ο ασθενής δεν διαθέτει τις κατάλληλες εφεδρίες για πνευμονεκτομή «*απόλυτη ένδειξη*», είτε σαν «*επέμβαση εκλογής*», σε αυτούς που αντέχουν πνευμονεκτομή. Η τελευταία συνοδεύεται με άμεσες και αργότερες επιπλοκές, τόσο από την ίδια την νόσο για την οποία έγινε, δηλαδή την κακοήθεια, αλλά και από την επανομαζόμενη «*νόσο πνευμονεκτομής*»⁵¹.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται τα άμεσα αποτελέσματα, επιπλοκές, θνητότητα αλλά και τα μακροχρόνια αποτελέσματα όπως, υποτροπή της νόσου και η 5ετής και 10ετής επιβίωση, σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο από 6 μεγάλες δημοσιευμένες σειρές

32-36-51-52-53-54-55

Η ενδονοσοκομειακή (έως την 30ή μετεγχειρητική ημέρα) θνητότητα για βρογχοπλαστική επέμβαση είναι γύρω στο 3.85% (0%-11.9%). Όσο πιο πρόσφατη η δημοσίευση τόσο χαμηλότερη η θνητότητα λόγω καλύτερων τεχνικών και εμπειρίας. Οι Terzi κ.α.⁵² αναφέρουν συνολική θνητότητα 11,9% σε βάθος εμπειρίας δεκαετιών, όμως αυτή μειώθηκε από 14,6 % στο 6% την τελευταία δεκαετία πριν την δημοσίευση. Οι Okada και Hanagiri⁵¹⁻⁵³ σε 60 και 24 περιστατικά αντίστοιχα, αναφέρουν μηδενική θνητότητα.

Το ποσοστό των μετεγχειρητικών επιπλοκών είναι δύσκολο να καταγραφεί με ακρίβεια, διότι κάθε συγγραφέας τις περιγράφει από διαφορετική καταγραφή και τρόπο. Χειρουργικές ή μη, άμεσες ή μακροχρόνιες, μερικοί δε, συμπεριλαμβάνουν και την τοπική υποτροπή ακόμη και μετά από χρόνια. Συνολικά αναφέρονται σε ποσοστό 13,3%-36,8%.

Μεταξύ των επιπλοκών που σχετίζονται με την ενδονοσοκομειακή θνητότητα αναφέρονται η αναπνευστική ανεπάρκεια, τα καρδιαγγειακά αίτια (έμφραγμα του μυοκαρδίου και περιφερικές εμβολές), η ατελεκτασία με ή δίχως πνευμονία, η πνευμονική εμβολή, το εμπύημα, η νέκρωση του πνεύμονα, το βρογχοπεζωκοτικό και βροχοαγγειακό συρίγγιο (Πίνακας 3).

Η αναπνευστική ανεπάρκεια αναφέρεται σε πολύ μεγάλο ποσοστό έως 20.8% στην ανασκόπηση του Tedder, η οποία αν και συμπεριέλαβε πολλαπλά περιστατικά, ως περιορισμός της εν λόγω μελέτης αποτελούν τα παλαιότερα δεδομένα και η μη αναφορά στο γενεσιουργό αίτιο³². Σε μεταγενέστερες σειρές, λόγω καλύτερης επιλογής ασθενών, σταδιοποίησης, και εμπειρίας η αναπνευστική ανεπάρκεια εμφανίζεται σε χαμηλότερο ποσοστό ή καθόλου³⁶⁻⁵³.

Τα συρίγγια αν και σπάνια σχετίζονται με υψηλή θνητότητα. Εμφανίζονται είτε άμεσα με αιμόπτυση, αναπνευστική ανεπάρκεια, είτε μετά από εμπύημα καθώς και επανεπέμβαση επιδιόρθωσης εμφανίζοντας μία θνησιμότητα έως και 8.8%³².

Ο Tertzi αναφέρει σημαντική μείωση της θνητότητας λόγω συριγγίου την τελευταία δεκαετία (0.66%)⁵². Πνευμονία και καρδιογγειακά αίτια επίσης κατέχουν υψηλή θέση στην αιτία θανάτου. Η θνητότητα για το στάδιο I είναι 8.3 %, το II 11.5% και για το

στάδιο III 16%. Η ηλικία άνω των 70 ετών δεν αποτελεί στατιστικά σημαντική αιτία θνητότητας ($P < 0.001$)⁵².

Εκτός των σοβαρών και βαρέων επιπλοκών που οδηγούν στον θάνατο υπάρχουν και πολλές άλλες που αυξάνουν την νοσηρότητα, όπως στένωση ή ρήξη βρογχοαναστόμωσης, αγγειακή θρόμβωση σε διπλή πλαστική, αιμοραγία, πλευριτική συλλογή και παράλυση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Η παρατεταμένη διαφυγή αέρα (>7 ημέρες), που δεν χρήζει χειρουργικής αντιμετώπισης είναι συχνή και έχει αναφερθεί σε 10-25.3%⁵⁴⁻²⁶.

Η 5ετής επιβίωση ήταν 49.6% (38.8%-70%) ενώ η 10ετής ήταν 33.3% (20-36%) (Πίνακας 4 και 5). Η 5-ετής επιβίωση ανάλογα με το στάδιο ήταν για stage I 58.5% (52%-63%), για stage II 39.25% (34%-45.5%) και για stage III 23.1%(21%-28%).

Η συσχέτιση 5-ετής επιβίωση ανάλογα με την παρουσία λεμφαδένων ήταν, για N0 68.86% (42%-100%), για N1 49.34% (33%-87.5%) και για N2 28.3% (21%-41%). Εξετάζοντας τα στοιχεία συνολικά ως προς N0 και N1, η συνολική επιβίωση για N0 και N1 διαμορφώνεται στο 63%. Οι Takeshi, Hanagiri κ.α. αναφέρουν στην 5-ετή επιβίωση, την υπεροχή του πλακώδους 83% σε σχέση με το αδενοκαρκίνωμα 45,7%.

ΠΝΕΥΜΟΝΕΚΤΟΜΗ

Η βρογχοπλαστική έχει ως σκοπό την αποφυγή της πνευμονεκτομής, η οποία έχει υψηλή θνητότητα, νοσηρότητα, αλλά και επίπτωση στην ποιότητα ζωής. Σε πρόσφατες δημοσιεύσεις φέρεται να έχει ενδονοσοκομειακή θνητότητα 3.2% - 10.8%⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸⁻⁵⁹. Οι Gu κ.α. αναφέρουν σχεδόν διπλασιασμό της θνητότητας εντός 90 ημερών από 3.2% σε 6,2%. Οι επιπλοκές άμεσες ή απότερες, χειρουργικές ή μη, μείζονες ή ελάσσονες είναι αυξημένες και εκτός από την νοσηρότητα συντελούν και στην αυξημένη θνητότητα.

Πολυκεντρική μελέτη στην Μεγάλη Βρετανία με 312 πνευμονεκτομές⁵⁷ αναφέρει 133 σοβαρές επιπλοκές σε 99 ασθενείς (31.7%). Οι Marret κ.α. αναφέρουν 107 επιπλοκές σε 129 πνευμονεκτομές ενώ η σειρά των Gu κ.α. αναφέρει 299 σε 406 πνευμονεκτομές.

Η κολλική μαρμαρυγή αποτελεί το 25% των επιπλοκών και αντιμετωπίζεται

φαρμακευτικά. Συχνές σοβαρές επιπλοκές είναι: η αναπνευστική ανεπάρκεια με ή δίχως πνευμονία, το ARDS (σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του ενήλικος), το μετά-πνευμονεκτομή πνευμονικό οίδημα, και το έμφραγμα του μυκαρδίου, ενώ χειρουργικές είναι η αιμοραγία και το βρογχοπλευρικό συρίγγιο⁵⁸. Yazgan S κ.α. πρόσφατα δημοσίευσαν επί 250 πνευμονεκτομών (5,6%) πρώιμης επανεπέμβασης, κυρίως για αιμοραγία και βρογχοπεζωκοτικό συρίγγιο με θνητότητα 28% και με συνολική θνητότητα 30 και 90-ημερών 6.4% και 7.6%, αντίστοιχα⁶⁰.

Στις μακροχρόνιες επιπλοκές συγκαταλέγονται το οισοφαγοπλευρικό και βρογχοπεζωκοτικό συρίγγιο, το εμπύημα, η πνευμονία, η περικαρδίτιδα και η υπερδιάταση του πνευμονα⁶¹⁻⁶²⁻⁶³⁻⁶⁴.

Η πνευμονεκτομή επιφέρει αλλαγή της καρδιοαναπνευστικής παθοφυσιολογίας με μείωση της FEV1 και FVC κατά 30%, μικρή αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, με αποτέλεσμα η ενδεχόμενη ελαφρά δύσπνοια να μην προκαλεί σημαντική αναπηρία⁶⁵.

Οι Bryant κ.α. μελέτησαν την ποιότητα ζωής ενός έτους μετά την πνευμονεκτομή και δεν βρήκαν μείωση στην νοητική κατάσταση σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό εν' αντιθέσει με άλλες νόσους, ενώ σημαντική ήταν και η μείωση της φυσικής κατάστασης⁶⁶.

Οι Yazgan κ.α. αναφέρουν 250 πνευμονεκτομές (175 αριστερές), σε βάθος οκταετίας, που αντιπροσωπεύουν το 19.8% των επεμβάσεων για μη μικροκυτταρικό καρκίνο με το 72,8% να είναι πλακώδες. Οι 72 είχαν λάβει εισαγωγική χημειοθεραπεία (neoadjuvant chemotherapy), με 27 να έχουν λάβει και μετεγχειρητική, ενώ συνολικά 106 είχαν λάβει μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Η 5ετής επιβίωση επηρεαζόταν από την ηλικία >70 ετών, το N2 και την neoadjuvant (24,1%, 28%,39,1% αντίστοιχα). Κατά την διάρκεια του follow-up, πρόοδο νόσου παρουσίασε το (32%), είτε ως τοπική υποτροπή είτε ως μετάσταση είτε και τα δύο (16.2%,22,5%,61,2%). Κατά την ώρα της μελέτης οι μισοί (126/250) κατέληξαν με το 55.5% εξ αυτών (70 θανόντες), να οφείλεται στην κακοήθεια. Το υπόλοιπο 45,6% ήταν ελεύθερο νόσου⁶⁰.

Δύο διαφορετικά κέντρα από την Γαλλία⁶⁷ δημοσίευσαν δεδομένα συγκεντρωτικής

εικοσαετής εμπειρίας με 1466 πνευμονεκτομές για μη μικροκυτταρικό καρκίνο, με 345 από αυτές να είναι εκτεταμένες και αφού είχε παρέλθει δεκαετία από την επέμβαση. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές ήταν 27%, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα 6,3% ενώ η 5ετής και 10ετής επιβίωση ήταν 32% και 19% αντίστοιχα. Οι 250 (17,1%) που επιβίωσαν τουλάχιστον για δέκα έτη, ανήκαν σε όλα τα στάδια ακόμα και IV αλλά κυρίως στο Stage IIIA 117 (46.8%) και Stage IB 66 (26.4%). T2 είχαν οι 117, (36.8%) και νόσο N1 οι 105 (42%) ασθενείς αντίστοιχα. Εισαγωγική και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία είχαν λάβει 41 (16.4%) και 97 ασθενείς (38.8%). Από τους 124 που ζούσαν κατά την διεξαγωγή της μελέτης μόνο 3 είχαν υποβληθεί σε επανεπέμβαση στον εναπομείναντα πνεύμονα για όζο, ενώ από τους 126 που απεβίωσαν μετά την δεκαετία, μόνο σε 14 ο θάνατος σχετίστηκε με κακοήθεια και μόνο οι 3 εξ αυτών των 14 με καρκίνο του πνεύμονα.

Οι Aure'lie Janet-Vendroux κ.α.⁶⁸ δημοσίευσαν 350 πνευμονεκτομές για NSCLC, που δεν μπορούσε να αφαιρεθεί με βρογχοπλαστική εκ των οποίων το 44% ήταν δεξιές. Το 32,08% (111 ασθενείς), είχε λάβει εισαγωγική χημειοθεραπεία και μόνο το 27 % ήταν N0 στάδιο νόσου. Η θνητότητα στις 30 ημέρες ήταν 12.82% και 5.29% για δεξιά και αριστερή πνευμονεκτομή αντίστοιχα. Η εισαγωγική χημειοθεραπεία δε φάνηκε να συμβάλει στην θνητότητα. Η επιβίωση στους 3 μήνες, 1, 3, 5, και 7 έτη ήταν 89.8 %, 76.8 %, 46.4%, 34.5%, και 29.7% αντίστοιχα (μέσος όρος επιβίωσης 28 μήνες).

Συμπερασματικά, η βρογχοπλαστική αποτελεί μια επέμβαση που τεχνικά μπορεί να γίνει για κεντρικούς όγκους είτε καλοήθεις είτε κακοήθεις, εκτός και αν ο όγκος εισβάλλει στο παρακείμενο λοβό, έχει εκτεταμένη διήθηση του βρόγχου ή των αγγείων και δεν μπορεί να αφαιρεθεί επι υγιών ορίων ούτε με εκτεταμένη διπλή βρογχοπλαστική. Επίσης, δύναται να πραγματοποιηθεί και σε περιφερικούς όγκους που υπάρχει διήθηση

πυλαίων λεμφαδένων ή διηθούνται τα ενδοπαρεγχυματικά στοιχεία.

Σήμερα, η βρογχοπλαστική δεν θεωρείται ως εναλλακτική της πνευμονεκτομής, αλλά επέμβαση εκλογής, καθώς καταγράφει παρόμοια ή και καλύτερα αποτελέσματα από ογκολογικής πλευράς, ενώ μπορεί να γίνει με ασφάλεια και μετά από εισαγωγική χημειοθεραπεία. Εν κατακλείδι, η βρογχοπλαστική έχει χαμηλότερη θνητότητα και νοσηρότητα σε σχέση με την πνευμονεκτομή και επηρεάζει λιγότερο την καρδιοαναπνευστική λειτουργία, καθώς δύναται να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με περιορισμένες αναπνευστικές εφεδρείες προσφέροντας τους με αυτό το τρόπο δυνατότητα καλύτερης κατάστασης λειτουργικής δραστηριότητας (performance status P.S.).

Συνομογραφίες:

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second = Δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο

FVC: Forced Vital Capacity= Δοκιμασία της δυναμικά εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας

N: Node= Λεμφαδένες

NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer= Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

P: p-value= Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

RATS: Robot-Assisted Thoracoscopic Surgery= Ρομποτικά-υποβοηθούμενη Θωρακοσκοπική επέμβαση

S: Segment= Τμήμα

S.L.: Sleeve Lobectomy Λοβεκτομή= «δίκην περιχειρίδας»

S: Stage= Στάδιο

T: Tumor= Όγκος

U: Units= Μονάδες

V.A.T.S: Video-Assisted Thoracic Surgery= Βίντεο - υποβοηθούμενη Θωρακοσκοπική επέμβαση

ΚΑΛΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ Η ΧΑΜΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ	ΒΡΟΓΧΟΓΕΝΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΣΤΕΝΩΣΕΙΣ
ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΕΣ ΒΛΕΝΟΕΠΙΔΕΡΜΟΣ ΟΓΚΟΣ ΙΝΩΔΕΣ ΙΣΤΙΟΚΥΤΤΩΜΑ ΑΜΑΡΤΩΜΑ ΑΔΕΝΟΚΥΣΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Λόγω θέσης για ασφαλή όρια • Σε διήθηση περιβρογχικών λεμφαδένων • Περιορισμένες εφεδρείες 	ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΛΟΙΜΩΔΗΣ

Πίνακας 1: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΒΡΟΓΧΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ	ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ 30 ΗΜΕΡΕΣ	5ΕΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗ	10ΕΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗ
Tedder ³²	1992	1995	29.7%	12,5%	5,5%		
Terzi ⁵²	2000	160#151 NSLC	21,1%	10.5%	11.9% 6-14,6%	38,8	20%
Kazumichi ³⁶	2008	201	36.8%		1.4%	57,8	44,5
Hanagiri T ⁵³	2007	24	25%		0%	70 %	
D Ludwig ⁵⁴	2005	116	27.5 %		4.3%	39%	
Okada ⁵¹	2000	60	13.3%	8.3%	0%	48%	36%
Merritt ⁵⁵	2009	125		4.8%		44	

Πίνακας 2: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΡΟΓΧΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	Ε	Α	Α.Α.	Κ.Α.	Π.Ν.	Π.Ε.	Σ.Β/ Υ	Σ.Β/Α	ΕΜ.	Α.	Π.Ε.	Ν. Π.
Tedder ³²	92		20,9%	19,8%	15,4%	14,3%	8,8%	5,5 %	2,2%			
Tertzi ⁵²	00	151		1,98%		066%	5,9%	1,98%		1,32%		
Kazumichi ³⁶		201	0.49%							0.99%		
Hanagiri ⁵³	07	24	0	0	0	0	0	0	0	0		
Ludwig ⁵⁴	05			0.8%			1.72 %				0,8%	0,8%

Ε. Έτος δημοσίευσης. Α ΝΟ Ασθενών. Α.Α. Αναπνευστική Ανεπάρκεια. Κ.Α. Καρδικά Αίτια. Πν. Πνευμονία. Σ.Β/ Υ Βρογχοπνευμονικό Συρίγγιο. Σ.Β/Α. Βρογχοαγγειακό Συρίγγιο. ΕΜ. Εμπύημα. Α, Άλλο αίτιο. Π.Ε. Πνευμονική Εμβολή. Ν.Π. Νέκρωση Πνεύμονα.

Πίνακας 3: ΑΙΤΙΑ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΕ 30 ΗΜΕΡΕΣ

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΣΤΑΔΙΟ 1	ΣΤΑΔΙΟ 2	ΣΤΑΔΙΟ 3	ΓΙΑ N0	ΓΙΑ N1	ΓΙΑ N2
Tedder ³²	1992		63%	37%	21%	60%		
Tertzi ⁵²	2000	150	62 %	34%	22	42%	33%	22%
Kazumichi ³⁶		194				72,6	48,9	32,9
Hanagiri ⁵³	2007	24				100	87.5	41.7
Ludwig ⁵⁴	2005	116	57	40	28	56	38	24
Okada ⁵⁰	2000	60				70% ΚΑΙ N1	70% ΚΑΙ N0	21%
Merritt ⁵⁵	2009	123	52%	45.5	21.5	52.6	39.3	

Πίνακας 4: 5-ΕΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ Η ΤΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

	ΣΤΑΔΙΟ I	ΣΤΑΔΙΟ II	ΣΤΑΔΙΟ III	N0	N1	N2
Terzi ⁵²	31%	27%	0%	33%	22%	0%
Kazumichi ³⁷				60,3	35,3	19,2
Okada ⁵⁰				36 ΚΑΙ N1	36 ΚΑΙ N0	21%

Πίνακας 5: 10-ΕΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ Η ΤΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

REFERENCES

- Bölükbas S, Baldes N, Bergmann T, Eberlein M, Beqiri S. Standard and extended sleeve resections of the tracheobronchial tree. J Thorac Dis. 2020 Oct;12(10):6163-6172.
- C.P. Tomas. Conservative resection of the bronchial tree. J R Coll Surg Edinb. 1956 Mar 1(3):169-186
- Tomas CP. The present position relating to cancer of the lung. Lobectomy with sleeve resection. Thorax 1960 Mar 15:9-11 .
- Robert J. Jensik, M.D., L. Penfield Faber, M.D., Frank J. Milloy, M.D. Sleeve lobectomy for carcinoma A ten-year experience. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Volume No 4 Number 3 September, 1972.
- Santambrogio L, Cioffi U, De Simone M, et al. Video-Assisted Sleeve Lobectomy for Mucoepidermoid Carcinoma of the Left Lower Lobar Bronchus. A Case Report. Chest. 2002 Feb;121(2):635-6.
- Gonzalez-Rivas D, Fernandez R, Fieira E, Rellan L. Uniportal video-assisted thoracoscopic bronchial sleeve lobectomy: first report. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Jun;145(6):1676-7.
- Schmid T, Augustin F, Kainz G, Johann Pratschke, et al. Hybrid Video-Assisted Thoracic Surgery-Robotic Minimally Invasive Right Upper Lobe Sleeve Lobectomy. [The Annals of Thoracic Surgery Volume 91, Issue 6](#), June 2011, Pages 1961-1965
- Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. Extended sleeve lobectomy for lung cancer: the avoidance of pneumonectomy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999 Oct;118(4):710-3.
- Hong TH, Cho JH, Shin S, et al. Extended sleeve lobectomy for centrally located non-

- small-cell lung cancer: a 20-year single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Jul 1; 54(1):142-148.
10. Vogt-Moykopf I, Toomes H, Heinrich S. Sleeve resection of the bronchus and pulmonary artery for pulmonary lesions. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 Aug;31(4):193-8.
 11. Ludwig C, Stoelben E, Olschewski M, Hasse J. Comparison of morbidity, 30-day mortality, and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2005 Mar;79(3):968-73
 12. Predina JD, Kunkala M, Aliperti LA, et al. Sleeve lobectomy: current indications and future directions. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Oct;16(5):310-8.
 13. Yildizeli B, Fadel E, Mussot S, et al. Morbidity, mortality, and long-term survival after sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Jan;31(1):95-102.
 14. Hamasaki H, Shirakami C, Yamada T, et al. Specific techniques for right sleeve lower lobectomy: four case reports. *Surg Case Rep.* 2021; 7(1):38.
 15. Schröder C, Scholl F, Daon E, Goodwin A, Frist WH, Roberts JR, Christian KG, Ninan M, Milstone AP, Loyd JE, Merrill WH, Pierson RN 3rd. A modified bronchial anastomosis technique for lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jun;75(6):1697-704.
 16. Maurizi G, D'Andrilli A, Venuta F, Rendina EA. Bronchial and arterial sleeve resection for centrally-located lung cancers. *J Thorac Dis.* 2016 Nov;8(Suppl 11):S872-S881. doi: 10.21037/jtd.2016.06.48.
 17. Palade E, Holdt H, Passlick B. Bronchus anastomosis after sleeve resection for lung cancer: does the suture technique have an impact on postoperative complication rate? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Jun;20(6):798-804. doi: 10.1093/icvts/ivv058.
 18. Hollaus PH, Wilfing G, Wurnig PN, Pridun NS. Risk factors for the development of postoperative complications after bronchial sleeve resection for malignancy: a univariate and multivariate analysis. *Ann Thorac Surg.* 2003 Mar;75(3):966-72.
 19. Ashiku S, DeCamp M. Parenchymal-Sparing Procedures in Lung Cancer: Sleeve Resection of the Lung for Proximal Lesions Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery Vol. 11 Issue 4p295–309 Published in issue: Winter, 2006
 20. Konstantinou M, Potaris K, Sakellaridis T, Chamalakis G. Sleeve lobectomy for patients with non-small-cell lung cancer: a simplified approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Dec;36(6):1045-9.
 21. D'Andrilli A, Maurizi, G Anna Maria Ciccone A.M., et al. Long-segment pulmonary artery resection to avoid pneumonectomy: long-term results after prosthetic replacement, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 53, Issue 2, February 2018, Pages 331–335.
 22. Berthet J.P., Boada M, Marina Paradelo M., et al. Pulmonary sleeve resection in locally advanced lung cancer using cryopreserved allograft for pulmonary artery replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Nov;146(5):1191-7.
 23. Solli P, Spaggiari L, Grasso F, Ugo Pastorino U. Double prosthetic replacement of pulmonary artery and superior vena cava and sleeve lobectomy for lung cancer, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 20, Issue 5, November 2001, Pages 1045–1048,
 24. Alifano M, Cusumano G, Strano S, et al. Lobectomy with pulmonary artery resection: morbidity, mortality, and long-term survival. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2009 Jun;137(6):1400-1405. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.11.002.
 25. Read R.C, Ziomek S, Ranval T, et al. Pulmonary Artery Sleeve Resection for Abutting Left Upper Lobe Lesions. *Ann Thorac Surg.* Volume 55, Issue 4, April 1993, Pages 850-854.
 26. Puma F, Capozzi R, Daddi N, et al. Experience with the autologous pulmonary vein for pulmonary arterioplasty. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Sep;40(3):e107-11. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.05.012.
 27. Kawahara K, Akamine S, Takahashi T, et al. Management of anastomotic complications after sleeve lobectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1994 Jun;57(6):1529-32; discussion 1532-3.
 28. Krüger M, Uschinsky K, Hässler K, Engelmann C. Postoperative complications after bronchoplastic procedures in the treatment of bronchial malignancies. *Eur J*

- Cardiothorac Surg. 1998 Jul;14(1):46-52; discussion 52-3.
29. Suen HC, Meyers BF, Guthrie T, et al. Favorable results after sleeve lobectomy or bronchoplasty for bronchial malignancies. *Ann Thorac Surg.* 1999 Jun;67(6):1557-62.
 30. Nakajima D, Oda H, Chen-Yoshikawa TF, Date H. Emergent surgical treatment for acute thrombosis caused by pulmonary artery kinking after left upper sleeve lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Sep 1; 29(3):481-483..
 31. Bylicki O, Vandemoortele T, Orsini B, et al. Incidence and management of anastomotic complications after bronchial resection: a retrospective study. *Ann Thorac Surg.* 2014 Dec;98(6):1961-7
 32. Tedder M, Anstadt M.P., Tedder S.D., BS, Lowe J.E. Current Morbidity, Mortality, and Survival After Bronchoplastic Procedures for Malignancy *Ann Thorac Surg.* 1992 Aug;54(2):387-91.
 33. Krüger M, Uschinsky K, Hässler K, Engelmann C. Postoperative complications after bronchoplastic procedures in the treatment of bronchial malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998 Jul;14(1):46-52; discussion 52-3
 34. Lois M, Noppen M. Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest.* 2005 Dec;128(6):3955-65.
 35. Yildizeli B, Fadel E, Mussot S, et al. Morbidity, mortality, and long-term survival after sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Jan;31(1):95-102.
 36. Yamamoto K., Miyamoto Y., Ohsumi A. et al. Sleeve lung resection for lung cancer: analysis according to the type of procedure, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, vol. 136 (pg.1349-1356).
 37. Takeda S, Maeda H, Koma M, et al. Comparison of surgical results after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer: trends over time and 20-year institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Mar;29(3):276-80.
 38. Ludwig C, Stoelben E. A new classification of bronchial anastomosis after sleeve lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Oct ;144 (4):808-12.
 39. Van Schil PE, Brutel de la Rivière A, Knaepen PJ, et al. Completion pneumonectomy after bronchial sleeve resection: incidence, indications, and results. *Ann Thorac Surg.* 1992 Jun;53(6):1042-5.
 40. Kutlu CA, Goldstraw P. Tracheobronchial sleeve resection with the use of a continuous anastomosis: results of one hundred consecutive cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Jun;117(6):1112-7.
 41. Pagès PB, Mordant P, Renaud S et al. Epithor Project (French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery). Sleeve lobectomy may provide better outcomes than pneumonectomy for non-small cell lung cancer. A decade in a nationwide study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:184–95.e3
 42. Takeda S., Hashimoto T., Kusu T. Management and surgical resection for tracheobronchial tumors- institutional experience with 12 patients, *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007, vol. 6 (pg. 484-489).
 43. Bölükbas S, Schirren J. Parenchyma-sparing bronchial sleeve resections in trauma, benign and malign diseases. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Feb;58(1):32-7.
 44. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(5):513-529.
 45. Pan W, Du L, Wu Y, Cai W. Successful sleeve lobectomy of inflammatory myofibroblastic tumor in a 4-year-old child. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 20 Suppl:430-3. doi: 10.5761/atcs.cr.12.02143. Epub 2013 Feb 28. PMID: 23445794.
 46. Noah MA, Gorecha M, Firmin RK. Primary benign bronchial schwannoma presenting as asthma. *J Asthma.* 2009 Oct;46(8):856-7.
 47. Watanabe Y, Murakami S, Oda M, et al. Treatment of bronchial stricture due to endobronchial tuberculosis. *World J Surg.* 1997 Jun;21(5):480-7.
 48. Yano M, Arai T, Inagaki K, et al. Functional Results of Sleeve Lobectomy for Tuberculous Bronchial Stenosis. *The Journal of the Japan Society for Respiratory Endoscopy* 1995 vol.17 no 7 pages 561-564.1995
 49. Kato R, Kakizaki T, Hangai N, et al. Bronchoplastic procedures for tuberculous bronchial stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Dec;106(6):1118-21.

50. Pathak V, Shepherd RW, Shojaee S. Tracheobronchial tuberculosis. *J Thorac Dis.* 2016;8(12):3818-3825.
51. Okada M, Yamagishi H, Satake S, et al. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Apr;119(4 Pt 1):814-9.
52. Terzi A., Lonardon A., Falezza G., et al. Sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer and carcinoids: results in 160 cases, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 21, Issue 5, May 2002, Pages 888–893
53. Hanagiri T, Baba T, Ichiki Y, et al.. Sleeve lobectomy for patients with non-small cell lung cancer. *Int J Surg.* 2010; 8(1):39-43..
54. Ludwig C, Stoelben E, Olschewski M, Hasse J. Comparison of morbidity, 30-day mortality, and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2005 Mar;79(3):968-73.
55. Merritt RE, Mathisen DJ, Wain JC, et al. Long-term results of sleeve lobectomy in the management of non-small cell lung carcinoma and low-grade neoplasms. *Ann Thorac Surg.* 2009 Nov;88(5):1574-81; discussion 1581-2.
56. Gu C, Wang R, Pan X, Huang Q, et al. Comprehensive study of prognostic risk factors of patients underwent pneumonectomy. *J Cancer.* 2017 Jul 5;8(11):2097-2103
57. Powell ES, Pearce AC, Cook D, et al. UK pneumonectomy outcome study (UKPOS): a prospective observational study of pneumonectomy outcome. *J Cardiothorac Surg.* 2009 Jul 30; 4:41.
58. Alloubi I, Jougon J, Delcambre F, et al. Early complications after pneumonectomy: retrospective study of 168 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Aug;11(2):162-5.
59. Marret E, Miled F, Bazelly B, et al. Risk and protective factors for major complications after pneumonectomy for lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Jun;10(6):936-9.
60. Yazgan S, Gursoy S, Ucvet A, et al. Pneumonectomy; a risky type of resection in non-small cell lung cancer: survival and mortality analysis. *Curr Thorac Surg* 2018;3(3): 102-109.
61. Massard G, Ducrocq X, Hentz JG, et al. Esophagopleural fistula: an early and long-term complication after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 1994 Nov;58(5):1437-40; discussion 1441.
62. Wright CD, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HC. Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factors, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Nov;112(5):1367-71.
63. Chandrashekhara SH, Bhalla AS, Sharma R, et al.. Imaging in postpneumonectomy complications: a pictorial review. *J Cancer Res Ther.* 2011 Jan-Mar;7(1):3-10.
64. Lachanas E, Papamichalis G, Tomos P, Liberopoulos K. An Unusual Case of Herniation. *Respiration* 2007;74:334–334
65. Deslauriers J, Ugalde P, Miro S, et al. Adjustments in cardiorespiratory function after pneumonectomy: results of the pneumonectomy project. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Jan;141(1):7-15.
66. Bryant AS, Cerfolio RJ, Minnich DJ. Survival and quality of life at least 1 year after pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Nov;144(5):1139-43.
67. Riquet M, Mordant P, Pricopi C, et al. A review of 250 ten-year survivors after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 May;45(5):876-81.
68. Janet-Vendroux A, Loi M, Bobbio A, et al.. Which is the Role of Pneumonectomy in the Era of Parenchymal-Sparing Procedures? Early/Long-Term Survival and Functional Results of a Single-Center Experience. *Lung.* 2015 Dec;193(6):965-73.

Η μεγάλη συζήτηση: Wait and Watch ή χειρουργική εκτομή για προχωρημένο καρκίνο του ορθού μετά την κλινική πλήρη ανταπόκριση; Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση

M. Καζαντζή¹, M. – M. Ελευθερίου², A. Παρασκευά¹, A. Παπακωνσταντίνου³, E. Λαχανάς⁴, K. Τούτουζας²

¹Γ Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός».

²Α Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο».

³Δ Μαιευτική κλινική, ΓΝΑ «Έλενα Βενιζέλου».

⁴Θωρακοχειρουργική κλινική, ΓΝΑ «ΣΩΤΗΡΙΑ»

The big debate: Wait and Watch or surgical resection for advance rectal cancer after clinical complete response? A literature review

M. Kazantzi¹, M.- M. Eleftheriou², A. Paraskeva¹, A. Papakonstantinou³, E. Lachanas⁴, K. Toutouzas²

¹3rd Surgical Department, GHA “Evangelismos”

²1st Department of Propaedeutic Surgery, University of Athens, GHA “Ippokrateio”

³1nd Department of Propaedeutic Surgery, University of Athens, GHA “Ippokrateio”

⁴Department of Thoracic Surgery, GHA “Sotiria”

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του πρωκτικού σωλήνα αυξάνεται δραματικά μετά την οικονομική ανάπτυξη και εκβιομηχάνιση. Επί του παρόντος, είναι η τρίτη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο ανάμεσα στα δύο φύλα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, ενώ στην Ελλάδα κατέχει την τέταρτη θέση με την υψηλότερη επίπτωση και δεύτερη σε θνησιμότητα. Τα αδενοκαρκινώματα αποτελούν τη συντριπτική πλειονότητα (98%) καρκίνων του παχέος εντέρου.

Ο πρωκτικός σωλήνας βρίσκεται σε ένα δύσκολο ανατομικό σημείο στη πύελο με αποτέλεσμα ο διαχωρισμός του από τα άλλα όργανα της πυέλου να είναι δυσχερής. Κατά συνέπεια, η πλήρης χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου του πρωκτικού σωλήνα αποτελεί πρόκληση, είναι εξαιρετικά περίπλοκη και επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Προκειμένου να μειωθούν τα ποσοστά υποτροπής του όγκου, συχνά απαιτείται επικουρική ή νέοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία ή ακόμα και οι δύο τύποι θεραπειών. Στο παρελθόν η μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών με καρκίνο στον πρωκτικό σωλήνα ήταν κάτι ασυνήθιστο, ακόμη και μετά από εκτεταμένη θεραπεία. Εξαιτίας όμως της προόδου στα θεραπευτικά μέσα και μεθόδους τα τελευταία τριάντα χρόνια, σε πολλές περιπτώσεις ο καρκίνος του πρωκτικού σωλήνα μπορεί πλέον να θεραπευτεί. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ποσοστών επιβίωσης.

ABSTRACT

The incidence of rectal cancer has been rising dramatically following economic development and industrialization. Currently, is the third leading cause of cancer deaths in both sexes in the United States while in Greece, has the fourth highest incidence and second highest mortality rate. Adenocarcinomas comprise the vast majority (98%) of rectal cancers.

The rectum sits in a tight space, hardly separated from other organs and structures in the pelvic cavity. As a result, complete surgical removal of rectal cancer is challenging, highly complex and affects patients quality of life. Additional treatment, with chemotherapy concomitant to radiotherapy, in order to reduce tumor recurrence is often required before or after surgery, or both. In the past, long-term survival was uncommon for people with rectal cancer, even after extensive treatment. Thanks to treatment advances over the past 30 (thirty) years, it can now, in many cases, be cured. Rectal cancer management has significantly improved in the last decade leading to increased survival in all stages.

Pathological complete response is seen in approximately two fifth of rectal cancer patients following neoadjuvant

Παθολογική πλήρης ανταπόκριση παρατηρείται στα δύο περίπου πέμπτα των ασθενών με καρκίνο του πρωκτικού σωλήνα μετά από νεοεπιχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία. Εφόσον οι ασθενείς αυτοί έχουν άριστα ογκολογικά αποτελέσματα, αναπτύχθηκε ένα μεγάλο ενδιαφέρον για τη διατήρηση του οργάνου με την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς έχουν καταφέρει κλινική πλήρη ανταπόκριση. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήσαμε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με ένα νέο πρωτόκολλο με το όνομα wait and watch, το οποίο προέρχεται από τη Βραζιλία και στοχεύει στη διατήρηση του πρωκτικού σωλήνα. Επικεντρωθήκαμε σε όλες τις πτυχές αυτού του αμφιλεγόμενου θέματος, συμπεριλαμβανομένου του ποιος πρέπει να συμπεριληφθεί στο πρωτόκολλο, ποιος είναι ο πιο δόκιμος τρόπος να ερμηνεύσουμε την ανταπόκριση στην θεραπεία και ποια είναι τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

Λέξεις κλειδιά: Χειρουργική εκτομή, καρκίνος ορθού, παρακολούθηση, wait and watch

chemoradiation. Since these patients have excellent oncological outcomes, there has been a rapidly growing interest in organ preservation for those who develop a clinical complete response. We conducted a literature review about the wait-and-watch strategy, a recent protocol originated in Brazil, which targets organ preservation. We focused on all aspects of this controversial topic, including who should be considered for this approach, how should we identify treatment response and what are the expected outcomes.

Key words: Surgical resection, rectal cancer, following, wait and watch

INTRODUCTION

Colorectal Cancer is the third most frequent diagnosed cancer and fourth most common cancer leading to death in both male and female. It was diagnosed about 141,425 new cases in United States and 499,667 in Europe in 2018 ^[1,2,3,4]. Due to the similarity of histopathology of colon and rectal cancer they had been commonly discussed together but in our literature review we are focusing only in rectal cancer ^[8]. One of the most frequent question that the patient will ask after diagnosed with rectal cancer is, "What should I do next?", in other words what is the therapeutical options. And followed by "How long will I live?", meaning the life expectancy. Therefore, survival estimation and treatment options are the most common discussion among doctors and patients currently. In 1982 TME (total mesorectal excision) had been described and became a standard technique for treatment of colorectal cancer. In fact, it became the "gold standard" to treat rectal cancer in West Europe. Subsequently, another approach, anterior resection with partial mesorectal excision was suggested. Nowadays, Total Mesorectal Excision (TME) is even widely accepted as the standard of surgery for patients with primary rectal cancer. These treatment techniques have not only reduced local recurrence rates, but may also have changed the clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer ^[6, 7]. Despite this fact, no one will disagree that these techniques are amputated too. Patients have to deal with new habits and adjust themselves in a new image of their self. Sexual and urological disorders, loss of tonic excitatory sympathetic discharge to the internal anal sphincter via middle and inferior rectal plexuses, low anterior resection syndrome are some of the side effects coming from surgeries for rectal cancer ^[8, 9]. Two decades ago, Dr. Habr Gama suggested a new protocol named "wait and watch" for rectal cancer patients which actually gives them the quality of life they would want. The wait and watch strategy supports the non-surgical treatment of LARC in patients who achieve a complete clinical response (cCR), defined as the absence

of clinically-detectable residual tumor, after neoadjuvant therapy.

The purpose of our literature review is to collect studies related on this topic and the metrics they used to measure its effectiveness related to the overall survival of the patients.

MATERIALS AND METHODS

This project was performed over a 6 months period (August 2020-January 2020). Firstly, 73 articles published from 2011-2019 were assessed, we searched articles about the wait and watch protocol in locally advanced rectal cancer, from which 28 had irrelevant topic, 12 were chemotherapy drug studies, 10 were duplicated studies and 4 had no outcomes. We found the articles through Google scholar, Medscape, Medline and Research gate. Other key words used for the research were "non-operative", "watchful waiting", "chemoradiation in advanced rectal cancer". We also checked the latest guidelines about the management of rectal cancer from ESMO-2020 and NCCN-2018. Our inclusion criteria were the year of the article publication, we preferred the time period of 2014-2019, without limitation about the type of the article or the country from which the article was originated. Also, we encountered articles with adult population (>18 years old) of both sexes. Our exclusion criteria were studies with few patients (under twenty) and those which did not include local regrowth rates. After careful reading all the articles we made an excel file in which we categorized them in the following sections: title, article origin, date of publication, type of study, number of patients, TNM stage, percentage of patients with clinical complete response, failure (regrowth, metastases), first follow-up after achieving clinical complete response, salvage treatment, median follow-up until tumor regression or distant metastasis, type of surgery, if patients received chemotherapy and what agents were used, if they received radiotherapy and what was the scheme followed, if adjuvant treatment was necessary and the estimation of the 5 (five) year overall survival and disease free survival.

The purpose of our project was to prove that the wait and watch protocol is feasible with favorable results.

RESULTS

We conducted a literature review including 19 articles. Most of the articles were published on 2015 and originated from United States. Our project included 6 (six) systematic reviews, 2 (two) review-metanalysis, 3 (three) prospective studies, 3 (three) observational retrospective studies, 1 (one) propensity score matched cohort analysis, 1 (one) clinical investigation, 1 (one) matched controlled study and 1 (one) international multicenter registry study. About the number of the patients in each study, the largest number was included in a multicentric study published in 2018 performed by Netherlands, Portugal, Brazil, UK with 1000 (one thousand) patients, and the smallest group was from Taiwan with an observational retrospective study published in 2015 with 44 (fourty-four) patients. Moreover, about TNM staging, all the articles included patients with T2-4, Nany, MO, stage III/IV. All patients in all articles received neoadjuvant chemoradiotherapy. Concerning the clinical complete response, from a systematic review published in 2016 from USA entitled "Watch and Wait: is surgery always necessary for rectal cancer:"^[10] in which 6 (six) studies were included from Harb-Gama et al, Lim et al, Hughes et al, Dalton et al, Maas et al, Appelt et al and Renehan et al the percentage of patients who achieved clinical complete response are respectively:

- ✚ Harb-Gama et al: from 265 (two hundred sixty-five) patients-26.8%
- ✚ Lim et al: from 48 (fourty-eight) patients-56%
- ✚ Hughes et al: from 58(fifty-eight) patients-17%
- ✚ Dalton et al: from 49 (fourty-nine) patients-12%
- ✚ Maas et al: from 192 (one hundred ninty-two) patients-11%
- ✚ Appelt et al: from 51 (fifty-one) patients-78%
- ✚ Renehan et al- from 129 (one hundred twenty-nine) patients-100%
- ✚ Harb-Gama et al: from 70(seventy) patients-68%

From another review-metanalysis published in 2017 from Canada entitled "A watch and wait approach for locally advanced rectal cancer

after a clinical complete response following neoadjuvant crt: a systematic review and meta-analysis"^[20], in which 23 (twenty-three) studies were included, with a total number of patients 867 (eight hundred sixty-seven), 6 (six) of them had no TNM staging reported and 7 (seven) studies of the remaining did not present a proportion of patients with clinical complete response. The rest studies showed the following:

- ✚ Appelt et al-78% of patients had clinical complete response
- ✚ Brooker et al-18%
- ✚ Habr-Gama et al-68%
- ✚ Lai et al-16.5%
- ✚ Li et al-13.6%
- ✚ Perez et al-16%
- ✚ Renehan et al-12%
- ✚ Seshardi et al-11.3%
- ✚ Torres-Mesa et al-14.7%

A prospective study, published in 2019 from Turkey, from 61 (sixty-one) patients enrolled, achieved 22.8% clinical complete response.^[17]

An observational retrospective study, published in 2015 from Taiwan, showed 100% ccr.^[21]

A propensity score matched cohort analysis, published in 2016 from UK (Manchester), from 98 (ninty-eight) patients, obtained 31.6% ccr.^[12]

A systematic review, published in 2019 from Germany, included 3 (three) studies which showed accordingly^[25]:

- ✚ Maas et al: from 21(twenty-one) patients involved-95.2% achieved ccr
- ✚ GRECCAR 2 tral: from 145 (one hundred fourty-five) patients involved-0% achieved ccr
- ✚ Martens et al: from 100 patients involved - 100% had ccr.

A prospective study which took place in Ireland and published in 2011, involved 220 (two hundred twenty) patients. After neoadjuvant chemoradiation all the patients underwent surgery and from the histopathologic report 10.9% of them were described as clinical complete responders.^[24]

Another retrospective study which took place in USA and published in 2012, involved 297 (two hundred ninty-seven) patients from whom 10.7% had ccr.^[11]

An additional study from Habr-Gama et al published in 2011, included 173 (one hundred seventy-three) patients from whom 39% obtained ccr. ^[18]

A further clinical investigation from Sao Paulo-Brazil revealed that from 183 (one hundred eighty-three) patients involved, the 49% of them accomplished ccr. ^[19]

An extra observational retrospective study from Denmark, published in 2015 with 55(fifty-five) patients had 72.7% of them achieving ccr. ^[28]

A matched controlled study from Netherlands, published in 2017, involved 82 (eighty-two) patients from whom 50% were clinical complete responders. ^[27]

A systematic review including 15 (fifteen) studies, published in 2017 from Texas, contained 920 (nine hundred twenty) patients and 62.5% of them had ccr. ^[22]

Another review coming from Romania, published in 2019, included 27 (twenty-seven) studies reported 25% of patients achieving ccr. ^[26]

A supplementary review from USA, published in 2015, involved 4 (four) studies from which two of them did not report any percentage about ccr whereas the other two showed a 68% and 10.9% of patients being clinical complete responders respectively. ^[13]

From an international multicenter registry released in 2018 and involving 1000 (one

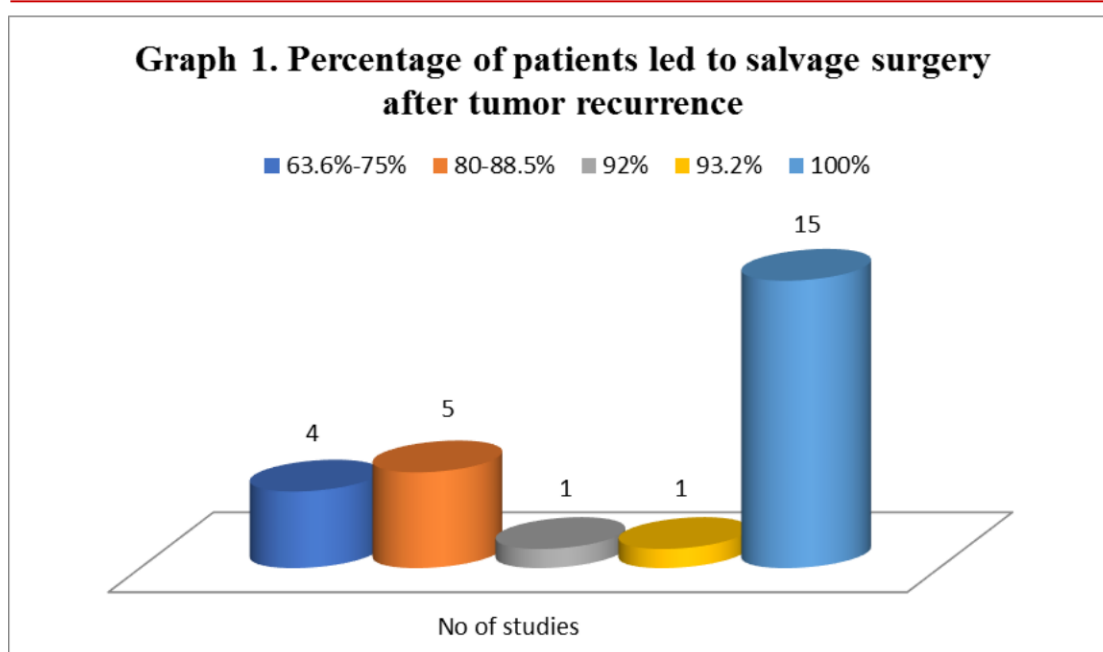
thousand) patients, 88% of them obtained ccr. ^[15]

A prospective study in Brazil, presented in 2016 with 118 (one hundred eighteen) patients displayed a 5% of them as clinical complete responders. ^[23]

Furthermore, a multicentric metaanalysis published in 2018 with 608 (six hundred and eight) patients showed a 100% ccr. ^[16]

Finally, a systematic review from UK released in 2015 which included 5 (five) studies lead to the following percentages compared to the ccr patients showed in each of them: 25.4%, 26.7%, 27.3%, 27.4% and 38.7%. ^[14]

Last but not least, we investigated the percentage of patients who were clinical complete responders and eventually had a salvage surgery after a local recurrence of the tumor. It is described in 15 (fifteen) studies that 100% of the patients who appeared with a tumor regression after the “follow-up” protocol, had a salvage surgery. One study from Texas reveals that 93.2% of the patients with a tumor recurrence were led to the surgical table. ^[22] Another study by Habr Gama et al shows 92% of patients having salvage surgery, while 5 (five) studies outline 80-88.5% of the patients going to the operative theatre. ^[18] Lastly, 4 (four) studies described 63.6-75% of patients having an operation after tumor regression. The following graph explains the above statements:



Another important factor was the type of surgery used in patients who needed salvage therapy after tumor regrowth. In 16 (sixteen) studies TME (total mesorectal excision) was the surgery preferred as salvage. In 6 (six) studies APR (abdominoperitoneal resection) was most preferable, in 2 (two) LAR (lower anterior resection), in 1 (one) LAR plus diverted loop stoma, subtotal colectomy, Hartmans' and transanal resection plus brachytherapy respectively.

Lastly, two fundamental parameters reviewed were the 5-year overall survival and disease free survival among patients enrolled in the wait and watch protocol. In 5 (five) articles these features weren't analyzed.

From the remaining, the results were as follow:

Study Author	5 year overall survival	5 year disease free survival
Sami A Chadi et al	87%	81.3%
Gurel Nessar et al	100%	100%
Maxime J M van der Valk et al	85%	94%
Habr-Gama et al	96%	72%
Habr-Gama et al	91%	68%
Fahima Dossa et al	95%	95%
Chien-Liang Lai et al	100%	93%
Habr-Gama et al	100%	92%
R.Hughes et al	93%	85%
Habr-gama et al	96%	72%
Tarik Sammour et al	91.7%	82.7%

Additionally, some studies used a 3 (three) year overall survival and disease free survival for the assessment of the wait and watch group.

The following outcomes were observed:

Study Authors	3 year overall survival	3 year disease free survival
Andrew G Renehan et al	88%	96%
Marcos E Pozo et al	90%	72%

Finally, in 3 (three) studies the 2 (two) year overall survival and disease free survival was tested.

The results were as follow:

Study Author	2 year overall survival	2 year disease free survival
James D Smith et al	96%	88%
Alexander t Hawkins et al	100%	89%
Ane L Appelt et al	100%	90%

DISCUSSION

Our project shows that the "wait and watch" protocol gives creditably results about the 5 (five) year overall survival and disease free survival in patients who had clinical complete response and followed the protocol. Overall survival ranged between 87%-100% (100% achieved by Nessar et al, Habr-Gama et al, Lai et al^[17, 18, 21]), while disease free survival between 72%-100% (100% obtained by Gurel Nessar et al^[17]). In some studies 2 (two) and 3 (three) year overall or disease free survival was estimated, again giving satisfactory results. Fahima Dossa et al states that there was no difference in OS and DFS between the wait and watch patients and the ones treated with surgery as a first line treatment^[20], James D.Smith et al finds small differences between the two groups (OS: 88% w-w vs 98% surgery, DFS: 96% w-w vs 100% surgery)^[11], while Glynne-Jones et al states similar results for both groups. All the rest articles in this project come in agreement with the above.

We focused on 19 (nineteen) articles from which 8 (eight) were systematic reviews. Beginning with the TNM staging, patients with T2-4, Nany, M0, stage III/IV were included. Another factor we took into account was the distance of the tumor from the anal verge, most of the studies used 4-8cm distance while one study from Taiwan used 10cm.^[21] The chemotherapeutical agent mostly used was 5-FU alone according to 12 (twelve) studies and radiotherapy scheme most preferable was 50.4Gy given in 28 fractions. The highest percentage of clinical complete responders was 100% according to Renehan et al, Martens et al, Lai et al and a multicentric analysis published on 2018.^[12, 21, 16] Appelt et al gave good results too with 78% of the patients having ccr.^[28] On the other hand the lowest percentage was 0% in GRECCAR 2 trial in which patients after chemoradiation had a residual tumor <2cm so they then followed local excision or TME^[29], a 5% of clinical complete responders found from a study in Brazil 2016 by Sergio Carlos et al and 11% achieved from Smith et al, Seshardi et al and Maas et al.^[23, 24, 11] The median follow up most patients followed until tumor regression or the appearance of metastasis was between 31-49 months in 36% of the studies. After tumor recurrence in the majority of the studies 100% of patients had a salvage surgery. The surgery type mostly used was TME, described in 16 (sixteen) studies while adjuvant chemotherapy was not preferred. For a long time surgical approach was the only option to manage rectal cancer, but in the early 90's by utilizing chemo-radiotherapy after surgery (adjuvant therapy) had highly decreased the risk of metastasis and recurrence rate. Later, a new approach to use chemo-radiotherapy before surgery (neo-adjuvant therapy) had been suggested. As a result, it helped to shrink the tumor and gave a better outcome compared to adjuvant therapy. Furthermore, some of the patients even achieved clinical complete response. Angelita Habr-Gama was the first surgeon who came up with the idea that radical resection was too much surgery to offer to patients with no cancer left, so she started the "wait-and-watch" protocol.^[19] According to this protocol, patients with rectal cancer (tumor location no more than 7 (seven) cm from anal

verge) after completion of chemoradiation scheme are evaluated 8 (eight) weeks later with digital rectal examination, rigid proctoscopy, CEA levels, radiologic staging by chest X-Ray, abdominopelvic CT scans, pelvic MRI and/or endorectal ultrasound (ERUS). If there is absence of residual ulceration, mass or mucosal irregularity at clinical/endoscopic assessment and no extrarectal residual disease at radiologic imaging then patients have achieved a clinical complete response. Whitening of the mucosa and presence of neovasculature (teleangiectasia) are accepted features for clinical complete response. After ensuring that a patients has no residual tumor behind, an intense follow-up starts, including visits every 1 (one) to 2 (two) months to an experienced colorectal surgeon, with clinical and digital rectal examination in addition to rigid proctoscopy. CEA levels should be obtained every 2(two) to 3 (three) months. After a year of follow-up, patients are examined every 3 (three) months and every 6 (six) months after 3 (three) years. A radiologic imaging modality is used to rule out mesorectal disease and for systemic follow-up after 6 (six) months and yearly thereafter.^[18] Angelita Habr-Gama and her colleagues reported 88% of patients with clinical complete response given observation instead of surgery and were alive after 5 (five) years. At her later studies even better results were obtained.

The bias of this project is that we did not include articles focused more in the difference between overall and disease free survival among the wait and watch patients and the ones who had surgery as a first line option. Furthermore, in order to have more precise results we should have targeted a specific tumor stage, ex. T2N0M0 or T3NanyM0.

CONCLUSION

In conclusion, wait and watch is a feasible and much promising protocol which still needs to be tested for its safety, even though the statistics so far are encouraging. We should put our patients health first but also think the quality of life we offer to them. A BMJ editorial from 1999 stated: *"Good surgeons know how to operate, better ones when to operate, and the best when not to operate"*.

REFERENCES

1. **Burt Cagir, MD, FACS and Chief Editor: N Joseph Espat, MD, MS,** rectal cancer epidemiology. medscape. [Online] <http://emedicine.medscape.com/article/281237-overview#a6>.
2. **Macrae, Finlay A.** Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. Uptodate. [Online] <http://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>.
3. **Fatima A Haggga MD, PhD.** Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *PMC*. [Online] 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2796096/>.
4. **Burt Cagir, MD.** rectal cancer-mortality/morbidity. Medscape. [Online] <http://emedicine.medscape.com/article/281237-overview#a7>.
5. Histology of colon and rectum cancer. ONCOLEX. [Online] <http://oncolex.org/Colorectal-cancer/Background/Histology.aspx>.
6. Rectal Cancer Treatment. national cancer institute website. [Online] [Cited: June 30, 2015.] <http://www.cancer.gov/types/colorectal/patient/rectal-treatment-pdq>.
7. Colorectal Cancer: Treatment Options. Cancer.Net. [Online] 08 2015. <http://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/treatment-options>.
8. Birgisson H et. Late gastrointestinal disorders after rectal cancer surgery with and without preoperative radiation therapy. *Pubmed*, 2008, 95, Vol.II.206-213
9. Enker WE et. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer. *Pubmed*, 1999, 230. 544-552
10. Watch and Wait: Is surgery always necessary for rectal cancer? **Hawkins, Alexander T.** Washington : Springer, 2016.
11. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. **al, James D. Smith et.** New York : Annals of surgery, 2012, Vol. 256. 6.
12. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. **al, Andrew G Renehan et.** Manchester : Lancet Oncol, 2016, Vol. 17. 174-83.
13. Watch and wait approach to rectal cancer: A review. **al, Marcos E Pozo et.** 11, US : *WJGS*, 2015, Vol. 7. 306-312.
14. Complete response after chemoradiotherapy in rectal cancer (wait and watch): Have we cracked the code? **al, R. Glynne Jones et.** Northwood,UK : ELSEVIER, 2015. 1-9.
15. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the international watch & wait database (IWWD): an international multicentre registry study. **al, Maxime J M van der Valk et.** multicentric study : *Lancet*, 2018, Vol. 391.
16. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCore consortium): an individual participant data-analysis. **al, Sami A Chadi et.** 18, muticentric study : *Lancet*, 2018.
17. "watch and wait" approach in rectal cancer patients following complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy does not compromise oncologic outcomes. **al, Gurel Nessar et.** 11, Ankara/Turkey : turkish society of gastroenterology, 2019, Vol. 30. 951-956.
18. Nonoperative Approaches to Rectal Cancer: A critical evaluation. , **Habr Gama et. al,** 11, Sao Paolo : ELSEVIER, 2011. 1053-4296.
19. Local Recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: Impact of salvage therapy on local disease control. **al, Habr-Gama et.** Sao Paolo/Brazil : *Radiation Oncol*, 2014. 1-7.
20. A watch and wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systemic review and meta-analysis. **al., Fahima Dossa et.** 2, Toronto : *Lancet*, 2017. 501-513.
21. Rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, or "watch and wait". **al, Chien-Liang Lai et.** Taiwan : SPRINGER, 2015.

22. Nonoperative management or "watch and wait" for rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy: A critical appraisal. **al, Tarik Sammour et.** Texas : SURGICAL ONCOL, 2017.
23. Pathologic Complete response in rectal cancer: Can we detect it? Lessons Learned from a proposed randomized trial of watch-and-wait treatment of rectal cancer. **al, Sergio Carlos Nahas et.** 4, Sao Paolo : Diseases of the colon and rectum, 2016, Vol. 59. 255-263.
24. The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. **al, F.M.Smith et.** 13, Dublin : British journal of surgery, 2012.
25. Watchful waiting after radiochemotherapy in rectal cancer: when is it feasible? **al, Cihan Gani et.** 35, Germany : Visceral Medicine, 2019. 119-123.
26. Watch and Wait strategy for rectal cancer: 15 years after the first publised study. Are we any closer to the non-operative management of rectal cancer? **al, adrian Tulin et.** 114, Bucharest : Chirurgia, 2019. 174-178.
27. Quality of life in rectal cancer patients after chemoradiation: watch-and-wait policy versus standard resection a matched controlled study. **al, Britt J.P. Hupkens et.** 60, Netherlands : ASCR, 2017. 1032-1040.
28. High dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal cancer: a prospective observational st udy. **al, Anel L Appelt et.** 15, Denmark : Lancet Oncol, 2015.
29. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. **al., Prof Eric Rullier et.** 5, Multicentric : The Lancet, 2020, Vol. 5. 465-474.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Είδη εργασιών

Στο «Καρκίνου Πρόληψις - Cancer Prevention» γίνονται δεκτές εργασίες με θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό την εξής μορφή:

Πρωτότυπων εργασιών βασικής ή κλινικής έρευνας, ή επιδημιολογικού χαρακτήρα. Οι εργασίες δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Ανασκοπήσεων σε έκταση που να μη ξεπερνά τις 6.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Ενδιαφερόντων περιστατικών για σύντομη (1-3 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου, εκδήλωσης, ασυνήθους κλινικής πορείας ή περιπτώσεων με ενδιαφέρον από άποψη διαγνωστικής προσπέλασης.

Ειδικά θέματα γενικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, εργασίες που δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, έκτασης μέχρι 5.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Γράμματα αναγνωστών έκτασης 500 λέξεων, με κρίσεις για δημοσιευμένη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία, κ.λ.π.

Πρακτικά σεμιναρίων, συμποσίων, στρογγυλών τραπεζιών, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται και μεταδημοσιεύει εργασίες υπό τη μορφή σύντομων αναφορών, έκτασης έως 2.500 λέξεων κυρίως κειμένου, με την ανάλογη δομή. Στη περίπτωση αυτή, αναφέρεται υποχρεωτικώς, στη σελίδα του τίτλου, το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.

Υποβολή εργασίας

Οι εργασίες υποβάλλονται ηλεκτρονικά με e-mail σε αρχείο Word στην ηλεκτρονική διεύθυνση: drginop@otenet.gr. Σε συνοδευτική σελίδα, αναγράφεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα πλήρη στοιχεία του (δ/νση, τηλέφωνο, φαξ, email). Η υποβολή εργασίας δεν συνεπάγεται και δημοσίευσή της. Τα πλήρη στοιχεία επικοινωνίας για οποιαδήποτε ενημέρωση είναι: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας, Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, ΤΚ 26442, τηλ/φαξ: 2610-431465, www.cancerprevention.gr

Δομή εργασίας

Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική, η Αγγλική και η Ιταλική. Το κείμενο της εργασίας θα πρέπει να είναι γραμμένο με γραμματοσειρά Times New Roman σε μέγεθος χαρακτήρων 12pt, σε διπλό διάστημα με αρίθμηση σελίδων.

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. **Σελίδα τίτλου**, η οποία περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων (το αρχικό γράμμα του ονόματος ακολουθούμενο από το επώνυμο) και την ιδιότητά τους, το τμήμα από το οποίο προέρχεται η εργασία (Τμήμα/κλινική/εργαστήριο, νοσοκομείο/ ίδρυμα, πόλη, χώρα), και ένα βραχύ τίτλο της εργασίας. Αν πρόκειται για περισσότερα του ενός τμήματα, σημειώνεται, με

αριθμητικές ενδείξεις, σε ποιο από αυτά ανήκει ο κάθε συγγραφέας. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

2. **Περίληψη και λέξεις κλειδιά** (keywords). Σύντομη παρουσίαση της εργασίας έως 250 λέξεις δομημένη σε διακριτά μέρη ανάλογα με το είδος της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης θα πρέπει να αναγράφονται 3-7 λέξεις-κλειδιά. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

3. **Κυρίως κείμενο**, ανάλογα με τον τύπο της εργασίας: πρωτότυπη εργασία: εισαγωγή, σκοπό, υλικό-μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση-συμπεράσματα, ενδιαφέρον περιστατικό: εισαγωγή, περιγραφή περιστατικού και συζήτηση. Σε περίπτωση ανασκόπησης, η εργασία θα χωρίζεται σε κεφάλαια με αντίστοιχους τίτλους ανάλογα με το θέμα και κατά την κρίση των συγγραφέων.

4. **Βιβλιογραφίες**, οι οποίες μέσα στο κείμενο αναγράφονται με διαδοχική σειρά με αραβική αρίθμηση υπό μορφή εκθέτη. Ο κατάλογος των βιβλιογραφιών συντάσσεται με αριθμητική σειρά σύμφωνα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο. Για άρθρα περιοδικών αναγράφονται τα επώνυμα των συγγραφέων ακολουθούμενα από τα αρχικά των ονομάτων χωρίς τελείες (Byrne TA), ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό (αναγραφή σύντμησης με βάση το Index Medicus), η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και οι σελίδες του άρθρου. Αναγράφονται όλοι συγγραφείς όταν είναι τρεις ή λιγότεροι. Σε αντίθετη περίπτωση, αναγράφονται οι τρεις πρώτοι ακολουθούμενοι από τις λέξεις «et al» ή «και συν».

5. **Πίνακες και εικόνες**, τα οποία αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα. Οι πίνακες αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς και έχουν βραχύ επεξηγηματικό τίτλο του περιεχομένου τους στο άνω μέρος. Όλα τα διαγράμματα, σχήματα, κ.λ.π. φέρονται στις εργασίες ως εικόνες και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς. Όλες οι εικόνες πρέπει να έχουν βραχύ τίτλο και τις απαραίτητες επεξηγήσεις. Το μέγεθος των εικόνων στη τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης.

Άλλες πληροφορίες

- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται
- Οι προς δημοσίευση εργασίες υποβάλλονται σε κρίση από δύο κριτές.
- Οι εργασίες που δημοσιεύονται στο περιοδικό, αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση, μερική ή ολική, επιτρέπεται μόνον ύστερα από έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από πλευράς της ΕΕΠΟ, η οποία δεν ευθύνεται για το περιεχόμενο των δημοσιευμένων άρθρων.

Αριθμ. ΔΥ2α/Γ.Π. οικ. 37483 (3)
Αναγνώριση επιστημονικού περιοδικού.

**Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ**

Έχοντας υπόψη:

1. Το π.δ. 95/2000 «Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας και Κοιν. Αλληλεγγύης» (Φ.Ε.Κ. 76/10.3.2000 τ.Α') όπως τροποποιήθηκε μεταγενέστερα.

2. Τις διατάξεις της παρ.2 του άρθρου 1 του ν. 2256/1994 «Συμβούλια κρίσης και επιλογής Ιατρικού και Οδοντιατρικού προσωπικού και άλλες διατάξεις» (Φ.Ε.Κ. 196/Α/1994) με τις οποίες επανήλθαν σε ισχύ οι διατάξεις των παραγράφων 4 (εκτός της περίπτωσης δ') και 5 του άρθρου 27 του ν. 1397/1983 «Εθνικό Σύστημα Υγείας» (Φ.Ε.Κ. 143/Α/1983).

3. Τη γνώμη του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας (ΚΕ.Σ.Υ.), όπως διατυπώνεται με την υπ' αριθμ. 664/10.2.2009.

4. Το γεγονός ότι, από τις διατάξεις αυτής της Απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Στα περιοδικά με Εθνική αναγνώριση στα οποία οι δημοσιευμένες εργασίες των γιατρών, αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου γιατρών Ε.Σ.Υ. προστίθεται και το περιοδικό «ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ», που εκδίδεται από την Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 16 Μαρτίου 2009

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ
ΔΗΜ. ΑΒΡΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

Πάτρα: 4 / 3 / 2020

Αριθμ. Πρωτοκόλλου: 863 / 8469

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Μεγάλου Αλεξάνδρου 1 Κουκούλι Τ.Κ. 26334

Γραμματεία

Πληροφορίες: Μπακογιάννη Μαρία

Τηλ.: 2610369130 -114-131

Telefax: 2610369175

E-mail: nursingsecr@upatras.gr

ΠΡΟΣ: Ελληνική Εταιρία Προληπτικής
Ογκολογίας

Σε απάντηση της από 17-02-2020 πρόσκλησή σας, σας ενημερώνουμε ότι σύμφωνα με την υπ' αριθ. 26/19-02-2020 απόφαση της Γενικής Συνέλευσης του Τμήματος Νοσηλευτικής εγκρίθηκε η σύναψη συνεργασίας με το περιοδικό ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ που εκδίδει η «Ελληνική Εταιρία Προληπτικής Ογκολογίας» με το Τμήμα Νοσηλευτικής.

Αποφασίσθηκε επίσης η προώθηση του περιοδικού και η συμμετοχή των παρακάτω μελών του Τμήματος στην Συντακτική Επιτροπή ως κάτωθι:

1. Δρ. Μπακάλης Νικόλαος, Αναπλ. Καθηγητής (Πρόεδρος του Τμήματος)
2. Δρ. Τζεναλής Αναστάσιος, Επίκ. Καθηγητής
3. Δρ. Αλμπάνη Ελένη, Επίκ. Καθηγήτρια
4. Δρ. Μιχαλοπούλου Ελένη, Ε.ΔΙ.Π
5. Δρ. Βήχα Άννα, Α.Υ.

Ευελπιστούμε σε μια παραγωγική συνεργασία.

Ο Πρόεδρος του Τμήματος Νοσηλευτικής

Μπακάλης Νικόλαος

Αναπλ. Καθηγητής



