



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Τοπικά προχωρημένος καρκίνος ορθού και η ανταπόκρισή του στην
προεγχειρητική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία**

Ευδοκία Τουτζιάρη
Γενική Χειρουργός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ελένη Τιμοθεάδου, Διευθύντρια Β' Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ,
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Βασίλειος Παπαδόπουλος, Διευθυντής Α' Χειρουργικής Κλινικής ΑΠΘ,
Καθηγητής, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Σπυρίδων Μηλιαράς, Καθηγητής Α' Χειρουργικής Κλινικής ΑΠΘ,
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 28/02/2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ



**Locally advanced rectal cancer and its regression grade after
neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	5
Περίληψη.....	6
Abstract.....	8
Εισαγωγή.....	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 1- Στοιχεία ανατομικής του ορθού.....	11
1.1 Τοπογραφική ανατομική	
1.2 Μορφολογική ανατομική	
1.3 Το μεσοορθό	
1.4 Αρτηριακή άρδευση	
1.5 Φλεβική απορροή	
1.6 Νεύρωση του ορθού και σχετιζόμενα νευρικά πλέγματα	
1.7 Λεμφικό σύστημα του ορθού	
Κεφάλαιο 2- Ορθικός καρκίνος.....	19
2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία- Παράγοντες κινδύνου	
2.2 Διάγνωση- Σταδιοποίηση	
2.3 Απεικόνιση- Μαγνητική τομογραφία ορθού	
2.4 Τοπικά προχωρημένος καρκίνος ορθού	
2.4.1 Νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία	
2.4.2 Εισαγωγική χημειοθεραπεία	
2.4.3 Χειρουργική αντιμετώπιση	
2.4.4 Παθολογοανατομική εξέταση	
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 3- Σκοπός.....	36
Κεφάλαιο 4- Πληθυσμός μελέτης και μέθοδος.....	37
Κεφάλαιο 5- Αποτελέσματα.....	38

5.1 Ηλικία, φύλο και στάδιο	
5.2 Αγγειακή διήθηση- EMVI	
5.3 Μεσοορθική περιτονία και περιφερικό όριο εκτομής	
5.4 Απόσταση όγκου από τον πρωκτικό δακτύλιο	
5.5 Είδος χειρουργικής εκτομής	
5.6 Βαθμός διαφοροποίησης	
5.7 Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο	
5.8 Είδος χημειοθεραπείας	
5.9 Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση	
5.10 Μεσοδιάστημα μέχρι το χειρουργείο	
5.11 Οριστικό παρασκεύασμα	
5.12 Μετεγχειρητική παρακολούθηση	
Κεφάλαιο 6- Συζήτηση.....	58
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	60

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Όταν ξεκίνησε αυτός ο συναρπαστικός κύκλος μεταπτυχιακών σπουδών με είχε βρει σε διαφορετικό στάδιο της επαγγελματικής μου ζωής, το ιδιαίτερα απαιτητικό στάδιο της ειδικευόμενης ιατρού σε μια ιδιαίτερα μάχιμη ιατρική ειδικότητα, αυτή της Γενικής Χειρουργικής και με το άγχος των επικείμενων εξετάσεων ειδικότητας. Μεσολάβησε μια παρατεταμένη περίοδος κορονοϊού με τις σκληρές επιπτώσεις τόσο στην επαγγελματική όσο και στην προσωπική ζωή όλων μας και μια θέση ως επικουρική ιατρός στη θέση επιμελήτριας Β' στην Α' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ που με φιλοξενεί τα τελευταία 4 χρόνια με διαφορετικές πλέον ευθύνες και αρμοδιότητες. Ένα ωστόσο παρέμεινε σταθερό τα τελευταία έτη. Η αγάπη μου και το ενδιαφέρον για τον ορθοκολικό καρκίνο τα οποία ενισχύθηκαν κατόπιν της συμμετοχής μου στο μεταπτυχιακό αυτό πρόγραμμα. Θα ήθελα λοιπόν να ευχαριστήσω πρωτίστως τα μέλη της τριμελούς επιτροπής της παρούσας διπλωματικής εργασίας για την αμέριστη έμπνευση και στήριξη που μου προσφέρουν απλόχερα όλα αυτά τα χρόνια. Ευχαριστώ ιδιαίτερος την αναπληρώτρια Καθηγήτρια και Διευθύντρια της Β' Παθολογικής Ογκολογικής Κλινικής κυρία Ελένη Τιμοθεάδου που με βοήθησε έμπρακτα τόσο στην επιλογή θέματος της παρούσας διπλωματικής εργασίας όσο και στην ευχερή χρήση των αρχείων της ογκολογικής κλινικής. Η ικανότητα και δυναμικότητά της αποτελούν αξιοθαύμαστο παράδειγμα για κάθε νέα γυναίκα ιατρό. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον διευθυντή μου Καθηγητή Βασίλειο Παπαδόπουλο για την αμέριστη στήριξη όλα αυτά τα χρόνια και την έμφασή που δίνει στην ακαδημαϊκή εξέλιξη όλων των μελών της κλινικής μας καθώς και τον διευθυντή Καθηγητή Σπυρίδωνα Μηλιαρά που έχει υπάρξει μέντορας και ένθερμος υποστηρικτής σε όλα τα βήματά μου. Ιδιαίτερος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Κωνσταντίνο Σπανό για την μετάδοση της αγάπης του για το αντικείμενο του παχέος εντέρου και πρωκτού και την συνεχή του επιμονή στη διαρκή ανανέωση της γνώσης των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τις γραμματείες της Β' Παθολογικής Ογκολογικής Κλινικής κυρία Παναγιώτα Γκαβρά και την κυρία Μάρθα Χαράπη για την μέγιστη βοήθειά τους στη συλλογή δεδομένων των ασθενών. Οφείλω να ευχαριστήσω την κυρία Γραμμάτω Τσιλαλή μαθηματικό που με βοήθησε στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον πρώην επιμελητή μου κύριο Αστέριο Σαμαρά για την μετάδοση γνώσης και αγάπης για την χειρουργική αντιμετώπιση του κολοορθικού καρκίνου. Υπήρξε αφορμή συμμετοχής μου στο παρόν πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερος τον κύριο Γεώργιο Τζοβάρα, Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής και διευθυντή του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών 'Χειρουργική Παχέος Εντέρου και Πρωκτού' για την διεξαγωγή αυτού του ιδιαίτερος εκπαιδευτικού επιμορφωτικού και επικαιροποιημένου προγράμματος καθώς και όλους τους συμμετέχοντες. Είμαι στην ευχάριστη θέση να εφαρμόζω στην καθημέρα κλινική πράξη τις γνώσεις με τις οποίες με προίκισε το παρόν μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος ορθού αντιμετωπίζεται πλέον πρώτα με νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία ή εισαγωγική χημειοθεραπεία και κατόπιν χημειο-ακτινοθεραπεία και ακολούθως χειρουργική εκτομή με ολική εκτομή του μεσοορθού.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να μελετηθεί ο βαθμός ανταπόκρισης του όγκου στην προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία ή εισαγωγική χημειοθεραπεία, να συγκριθούν τα δύο είδη χημειοθεραπείας μεταξύ τους και να μελετηθεί το ποσοστό της πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης στις δύο ομάδες. Επίσης έγινε προσπάθεια συσχέτισης του βαθμού ανταπόκρισης με διάφορα χαρακτηριστικά του όγκου, όπως ο βαθμός διαφοροποίησης, η διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας και το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο.

Μέθοδος και πληθυσμός μελέτης: Καταγράφηκαν δεδομένα από 60 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα ορθού σταδίου III και IV που αντιμετωπίστηκαν στο Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου χρησιμοποιώντας το ηλεκτρονικό αρχείο του Νοσοκομείου και το αρχείο της Β' Παθολογικής Ογκολογικής Κλινικής ΑΠΘ. Κατόπιν τα δεδομένα αναλύθηκαν με χρήση του προγράμματος spss. Επίσης γίνεται μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Αποτελέσματα: Το ποσοστό υποσταδιοποίησης του όγκου έφτασε στο 78,3% των ασθενών του πληθυσμού μελέτης, το 16,7% παρέμεινε σταθερό και μόλις το 5% παρουσίασε πρόοδο σταδίου και νόσου παρά την προεγχειρητική χημειο- ακτινοθεραπεία ή εισαγωγική χημειοθεραπεία. 39 ασθενείς έλαβαν νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία και 21 εισαγωγική χημειοθεραπεία και κατόπιν χημειο-ακτινοθεραπεία. Το ποσοστό πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης στους ασθενείς της πρώτης ομάδας έφτασε στο 12,82% ενώ το 52,38%, οι μισοί δηλαδή ασθενείς της δεύτερης ομάδας είχαν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση.

Συμπεράσματα: Είναι εμφανής η αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού στην υποσταδιοποίηση του με μια πιθανή υπεροχή της εισαγωγικής χημειοθεραπείας που προτείνεται πλέον από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες καθώς οδηγεί σε μεγαλύτερα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης. Είναι μεγάλης προγνωστικής σημασίας ο βαθμός ανταπόκρισης με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας ορθού καθώς και λοιποί παράγοντες όπως η διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου.

Λέξεις κλειδιά: τοπικά προχωρημένος καρκίνος ορθού, νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία, εισαγωγική χημειοθεραπεία, βαθμός ανταπόκρισης όγκου (TRG- tumor regression grade), πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση

ABSTRACT

Introduction: Locally advanced rectal cancer is now treated with neoadjuvant chemoradiotherapy or total neoadjuvant chemotherapy and subsequently with surgical excision with total mesorectal excision.

Purpose: The purpose of this thesis is to study the tumor regression grade to the neoadjuvant chemoradiotherapy or total neoadjuvant chemotherapy, comparing the two methods of chemotherapy, and study the percentage of pathologic complete response in the two groups. Furthermore, an attempt was made to associate the grade of response with the various characteristics of the tumor, such as the histologic tumor grade, the infiltration of the mesorectal fascia and the carcinoembryonic antigen.

Method and patients: Data was selected from 60 patients with locally advanced rectal cancer of stage III and IV, treated in Papageorgiou General Hospital, using the hospital's digital archives and the archives of the Second Oncology Clinic of the Aristotle University of Thessaloniki. Afterwards the data was analyzed using the SPSS program. There is also a brief review of the related international literature.

Results: The percentage of the downstaging reached 78.3% in the studied patients, 16,7% of the patients were stable and only the 5% of the patients presented progress of stage and disease deterioration, despite neoadjuvant chemoradiotherapy or total neoadjuvant chemotherapy. 39 patients received neoadjuvant chemoradiotherapy and 21 total neoadjuvant chemotherapy. The percentage of complete pathologic response of the patients in the first group reached 12.82%, whereas 52.38%, that is half of the patients in the second group had a complete pathological response.

Conclusions: The efficacy of preoperative chemotherapy is evident in locally advanced rectal cancer, leading to downstaging of the disease, with a probable superiority of total neoadjuvant chemotherapy, suggested now by international guidelines as it leads to higher rates of complete pathological response. The tumor regression grade with the use of rectum magnetic resonance imaging has significant prognostic value, as well as other factors such as infiltration of the mesorectal fascia and the histologic tumor grade.

Keywords: locally advanced rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy CRT, total neoadjuvant chemotherapy, tumor regression grade TRG, pathologic complete response pCR

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κολοορθικός καρκίνος αποτελεί την τρίτη συχνότερη κακοήθεια στους άντρες και δεύτερη στις γυναίκες, αποτελώντας το 10% όλων των τύπων καρκίνου παγκοσμίως. [1] Η επίπτωσή του είναι κατά 25% μεγαλύτερη στους άντρες και διαφέρει μεταξύ διαφορετικών χωρών. Αποτελεί την 4η αιτία θανάτου σχετιζόμενη με καρκίνο παγκοσμίως, καθώς υπολογίζονται περίπου 600.000 θάνατοι παγκοσμίως. [2] Φαίνεται ωστόσο ότι τις τελευταίες δεκαετίες τόσο η επίπτωση όσο και η θνητότητα από κολοορθικό καρκίνο μειώνονται. Η μείωση αυτή αποδίδεται στην καλύτερη πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση μέσω screening του γενικού πληθυσμού καθώς και στη βελτιωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση. Υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό περίπου 40% όλων των περιστατικών κολοορθικού καρκίνου αφορά στο ορθό. Αντιπροσωπευτική βελτιωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση αποτελεί και η προεγχειρητική χρήση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας η οποία έχει εδραιωθεί ως gold standard θεραπευτική αντιμετώπιση τις τελευταίες δεκαετίες (επίσημη σύσταση του NCCN από το 2016) στο τοπικά προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα του ορθού με μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης άνευ υποτροπής (disease free survival), ολικής επιβίωσης (overall survival) και καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών. [3,4] Τα τελευταία χρόνια μελετάται σε τοπικά προχωρημένο καρκίνου του ορθού η εισαγωγική χημειοθεραπεία, κατόπιν η προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία και κατόπιν η χειρουργική εκτομή του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού, οδηγώντας σε μεγαλύτερα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης.[5]

Καθοριστικό ρόλο στη σωστή διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού παίζει η σύγχρονη απεικόνιση αυτού με μαγνητική τομογραφία πυέλου με πρωτόκολλο ορθού, στο οποίο μελετώνται ανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου που παίζουν μέγιστο προγνωστικό ρόλο και καθορίζουν την περαιτέρω αντιμετώπιση. [6,7] Οι αναφερόμενοι προγνωστικοί παράγοντες που προκύπτουν από την απεικόνιση του όγκου είναι: α. το στάδιο T του όγκου κατά TNM- η επέκταση του δηλαδή στα τοιχώματα του ορθού και στους γύρω ιστούς, β. ο αριθμός και τα χαρακτηριστικά των ύποπτων παθολογικών λεμφαδένων, δηλαδή το στάδιο N, γ. η απόσταση του όγκου από το ασφαλές περιμετρικό όριο εκτομής- circumferential rectal margin-CRM που απεικονιστικά μεταφράζεται στη διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας, δ. οι εναποθέσεις καρκινικών κυττάρων- tumor deposits, ε. η διήθηση από καρκινικά κύτταρα των αγγείων-extramural vascular infiltration και των νεύρων. [8,9] Η σταδιοποίηση του όγκου με συμπληρωματική αξονική ΘΑΚΚΟ για έλεγχο απομακρυσμένων μεταστάσεων συμπληρωματικά με την MRI πυέλου και τα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου από την προεγχειρητική βιοψία θα καθορίσουν το περαιτέρω θεραπευτικό πλάνο. [3,4] Τα τοπικά πρώιμα αδενοκαρκινώματα ορθού θα αντιμετωπιστούν εξ αρχής με χειρουργική εκτομή κατά TME (Total mesorectal excision), ενώ τα τοπικά προχωρημένα αδενοκαρκινώματα θα αντιμετωπιστούν πρώτα με

προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία. Κατόπιν της προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας εΐθισται να γίνεται επανασταδιοποίηση του όγκου με επαναληπτική μαγνητική πυέλου με πρωτόκολλο ορθού για να φανεί ο βαθμός ανταπόκρισης στην προεγχειρητική θεραπεία- Tumor regression grade. Πολλές φορές πραγματοποιούνται 2 μαγνητικές επανασταδιοποίησης σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα για να αναδειχθεί πρώιμα η ανταπόκριση στη θεραπεία, ιδίως στις περιπτώσεις που ο ασθενής λαμβάνει εισαγωγική χημειοθεραπεία. Κατόπιν παρέλευσης 3-4 εβδομάδων περίπου από το πέρας της ακτινοθεραπείας γίνεται η τελική προεγχειρητική σταδιοποίηση. Ακολουθεί η παρέλευση επιπλέον 3-4 εβδομάδων για την χειρουργική εκτομή. Το οριστικό χειρουργικό παρασκεύασμα είναι που θα καθορίσει τον πραγματικό βαθμό ανταπόκρισης του όγκου στην προεγχειρητική θεραπεία και θα δώσει περισσότερες πληροφορίες στους ογκολόγους για τα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου και την καταλληλότερη περαιτέρω συνέχιση της θεραπείας του ασθενούς. [10] Τα τελευταία έτη μελετάται η αύξηση του χρονικού διαστήματος από 6-8 εβδομάδες σε 8-12 εβδομάδες μεταξύ πέρατος χημειο-ακτινοθεραπείας και χειρουργικής εκτομής του όγκου καθώς υπάρχουν ενδείξεις μεγαλύτερου ποσοστού πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης- pathological complete response (pCR) όταν μεσολαβεί μεγαλύτερο μεσοδιάστημα κατόπιν την ακτινοθεραπεία. [11,12] Μένει ωστόσο να μελετηθεί ο βαθμός χειρουργικών επιπλοκών και η ενδεχομένως χειρότερη ποιότητα ζωής των ασθενών κατόπιν ενός μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος ακτινοθεραπείας-χειρουργείου καθώς μπορεί να επιδεινώνει το σύνδρομο χαμηλής πρόσθιας εκτομής (LARS- Low Anterior Resection Syndrome) το οποίο έχει άμεση σχέση με την ακτινοβολισθείσα περιοχή της πυέλου και την χειρουργική εκτομή του όγκου. [13]

Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη του βαθμού ανταπόκρισης στην προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία, οι δύο πλέον επιλογές θεραπευτικής προσέγγισης είτε με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία είτε με εισαγωγική χημειοθεραπεία, η σύγκριση αυτών των δύο θεραπευτικών επιλογών και τα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης. Επίσης θα γίνει προσπάθεια συσχέτισης λοιπών προγνωστικών παραγόντων με το βαθμό ανταπόκρισης στη θεραπεία όπως είναι ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου, η διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας, το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο. Συνολικά θα μελετηθεί η αντιμετώπιση των τοπικά προχωρημένων καρκίνων ορθού σε ένα κέντρο με την δυνατότητα συνεργασίας όλων των απαραίτητων ειδικοτήτων για την βέλτιστη εξατομικευμένη αντιμετώπιση του σύγχρονου καρκινοπαθούς ασθενούς.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Στοιχεία ανατομικής του ορθού

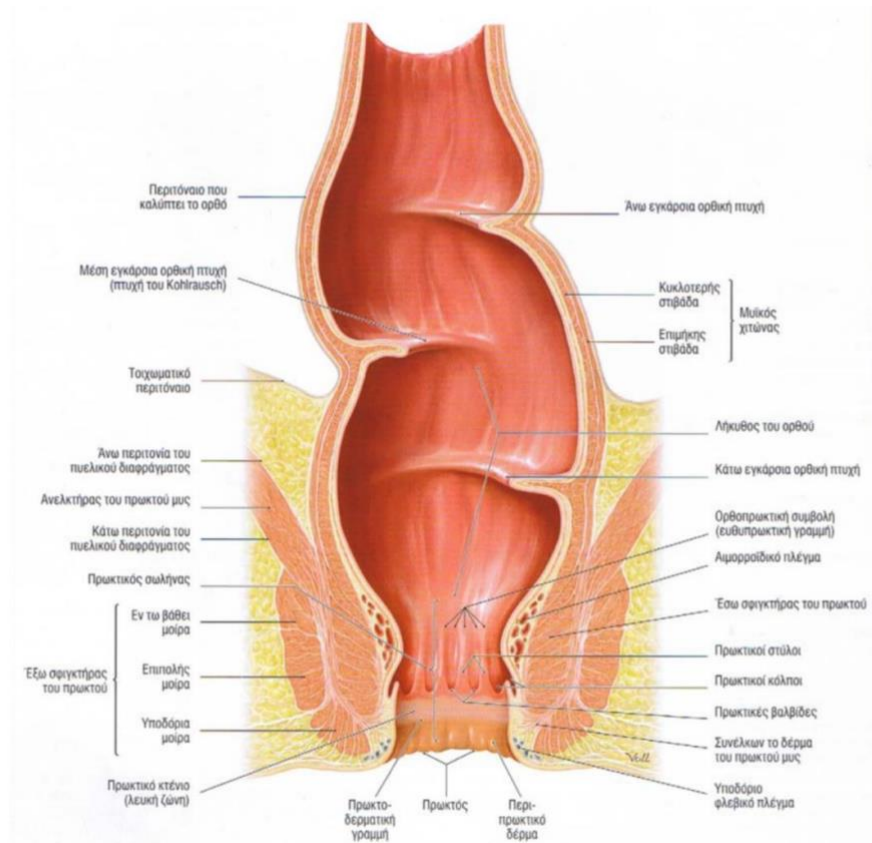
1.1 Τοπογραφική ανατομία

Μείζονος σημασίας αποτελεί η βαθιά γνώση και κατανόηση της ανατομίας του ορθού όχι μόνο από τον γενικό χειρουργό που θα πρέπει να αντιμετωπίσει χειρουργικά ένα αδενοκαρκίνωμα ορθού αλλά και από τις υπόλοιπες ειδικότητες, ξεκινώντας από τον γαστρεντερολόγο, τον ακτινολόγο, τον ακτινοθεραπευτή, τον ογκολόγο και τέλος τον παθολογοανατόμο. Το ορθό, αποτελεί το τελικό στάδιο του εντερικού σωλήνα αμέσως πριν τον πρωκτό, είναι η φυσική συνέχεια του σιγμοειδούς και εκτείνεται κάτω από τον 3ο ιερό σπόνδυλο, έως την ορθοπρωκτική συμβολή. Ως ορθοσιγμοειδική συμβολή ορίζεται η μετάπτωση του σιγμοειδούς σε ορθό, η οποία ανατομικά ξεκινάει από το κάτω πέρασ του μεσοσιγμοειδούς. Το σημείο αυτό συμπίπτει ανατομικά με την διακλάδωση της άνω ορθικής αρτηρίας σε δεξιό και αριστερό κλάδο. Όσον αφορά στο εσωτερικό του εντερικού αυλού, η μετάπτωση του σιγμοειδούς σε ορθό μπορεί να γίνει αντιληπτή από την μεταβολή του πτυχωτού βλεννογόνου του σιγμοειδούς στον σχετικά πιο λείο βλεννογόνο του ορθού. Το οπίσθιο τοίχωμα του ορθού και συγκεκριμένα του μεσοορθού έρχεται σε σχέση με τους 3 κατώτερους ιερούς σπονδύλους, τον κόκκυγα, τον απιοειδή μυ, τον κοκκυγικό μυ και τον ανεκκτήρα μυ του πρωκτού. Το πρόσθιο τοίχωμα του μεσοορθού στο κατώτερο τμήμα του κάτωθεν του ευθυκυστικού κολπώματος διαφέρει σημαντικά στα δύο φύλα. Στους μεν στους άνδρες έρχεται σε σχέση με την ουροδόχο κύστη, τις σπερματοδόχες κύστεις

και τους σπερματικούς πόρους, την κατώτερη μοίρα των ουρητήρων και τον προστάτη. Στις δε γυναίκες συνέχεται με την μήτρα και τον κόλπο. [14]

1.2 Μορφολογική ανατομία

Το συνολικό μήκος του ορθού είναι περίπου 12 εκ. ενώ η διάμετρος του αυλού του μπορεί να διαφέρει αναλόγως του περιεχομένου του, τον σωματότυπο του ασθενή και το ποσοστό καθήλωσης στο μεσοορθό. Η κοπροδόχος λήκυθος είναι το κατώτερο τμήμα του ορθού με την μεγαλύτερη διάμετρο και βρίσκεται αμέσως πριν την οδοντωτή γραμμή. Υπάρχουν στοιχειώδεις μορφολογικές διαφορές που διακρίνουν το ορθό από το υπόλοιπο τμήμα του παχέος εντέρου. Βασική διαφορά η απουσία στο εξωτερικό του ορθού κολικών κυψελών, επιπλοϊκών αποφύσεων και κολικών ταινιών, όλα χαρακτηριστικά σε όλα τα τμήματα του κόλου. Δεύτερη σημαντική διαφορά αποτελεί η απουσία στο ορθό ορογόνου χιτώνα καθώς το τοίχωμά του αποτελείται από τα παρακάτω στρώματα τα οποία είναι: ο βλεννογόνιος χιτώνας, ο υποβλεννογόνιος χιτώνας, ο μυϊκός χιτώνας, και το περικολικό – μεσοορθικό λίπος από μέσα προς τα έξω. Στο εσωτερικό του ορθού παρατηρούνται 3 εσωτερικές αναδιπλώσεις του βλεννογόνου οι οποίες προβάλλουν μέσα στον αυλό του όταν το έντερο είναι διατεταμένο, οι ονομαζόμενες και βαλβίδες του Houston. Αυτές φέρονται κυκλωτερώς στον αυλό καλύπτοντας 25-75% της εσωτερικής περιμέτρου του. Η χαμηλότερη βαλβίδα, βρίσκεται 3-5 εκατοστά πάνω από την ορθοπρωκτική συβολή. Η δεύτερη βαλβίδα, η οποία επίσης καλείται και βαλβίδα Kohlrausch, βρίσκεται συνήθως στο σημείο που αντιστοιχεί στην πρόσθια ανάκαμψη του περιτοναίου. Οι βαλβίδες αυτές αποκτούν χειρουργική σημασία κατά την διενέργεια μιας κολοορθικής αναστόμωσης στην χαμηλή πρόσθια εκτομή καθώς πρέπει να αποφευχθεί η συμπερίληψή τους στην αναστόμωση προς αποφυγή μιας αναστομωτικής διαφυγής. Μία επίσης ενδιαφέρουσα ανατομική καμπύλη του ορθού είναι η ορθή γωνία ανάμεσα στη λήκυθο και το πρωκτικό κανάλι, η οποία φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εγκράτεια και πρέπει να εκτιμάται κατά την δακτυλική εξέταση καθώς και μία ηπιότερη οπίσθια καμπύλη στο κοίλο του ιερού οστού [15].



Εικόνα 1: ανατομία του ορθού

1.3 Το μεσοορθό

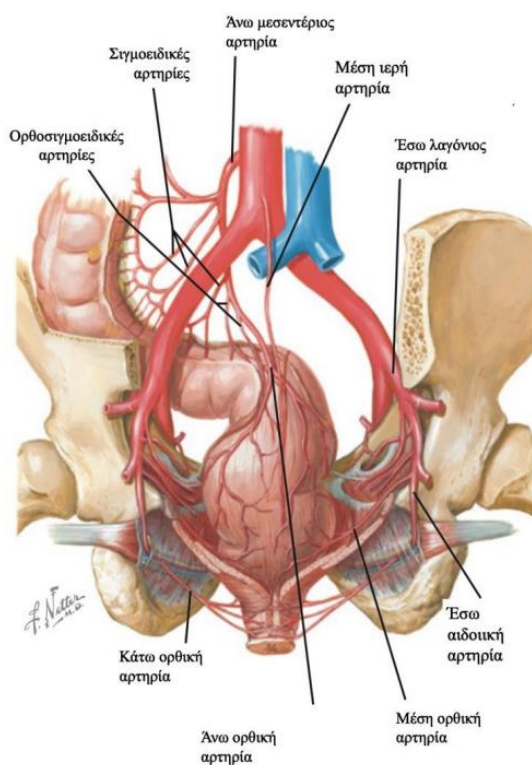
Πρωτοπόρος στην μείζονα χειρουργική σημασία της ανατομικής οντότητας του μεσοορθού υπήρξε ο R.J Heald ο οποίος ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 εφάρμοσε την ολική εκτομή του μεσοορθού στην θεραπευτική χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού. Το μεσοορθό ορίζεται ως ο λιπώδης ιστός που περιβάλλει το ορθό με εξαίρεση το ανώτερο τμήμα της πρόσθιας επιφάνειας αυτού. Το μεσοορθό αφορίζεται σαφώς από την ιδίως περιτονία του ορθού (fascia propria) ή μεσοορθική περιτονία (mesorectal fascia) και περιέχει ορθικά αγγεία, λεμφαγγειακό ιστό καθώς και νεύρα. [15] Ο R.J. Heald αξιοποίησε την ήδη υπάρχουσα γνώση της εμβρυολογίας, ότι το ορθό προέρχεται από το οπίσθιο έντερο, τμήμα του αρχέγονου εντέρου. Έτσι, η ιδίως ορθική περιτονία (fascia propria recti) συνέχεια οπισθίως με την προϊερά περιτονία, ονομαζόμενη και περιτονία του Waldeyer. Προς τα κάτω οι δύο αυτές περιτονίες, του μεσοορθού και του Waldeyer καταλήγουν σε κοινή κατάφυση ως ορθοϊερός σύνδεσμος, ο οποίος θα πρέπει να διατέμνεται κατά την οπίσθια κινητοποίηση του ορθού σύμφωνα με την τεχνική ολικής εκτομής του μεσοορθού. [16,17] Προς τα εμπρός η πρόσθια επένδυση του μεσοορθού καλείται περιτονία του Denonvillier, η οποία διαφέρει στα δύο φύλα καθώς στους άρρενες χωρίζει την επιφάνεια του ορθού από τις σπερματοδόχες κύστες και ενώνεται με την περιτονία που περιβάλλει την οπίσθια επιφάνεια του προστάτη. Στις θήλεις, η συγκεκριμένη περιτονία δεν είναι τόσο

διακριτή όσο στους άρρενες. [16] Αξίζει να σημειωθεί η ύπαρξη μίας ακόμα ξεχωριστής περιτονίας, η οποία καλύπτει το έδαφος και τα πλάγια του πυελικού εδάφους. Η περιτονία αυτή ονομάζεται ενδοπυελική περιτονία και επενδύει τους ανελκτήρες μύες του πρωκτού και την τενοντώδη μοίρα των έσω θυροειδών μυών του μηρού προς τα πλάγια. Επίσης η πλάγια περιτονία χωρίζει το μεσοορθό από το πλάγιο πυελικό διαμέρισμα και μεταπίπτει προς τα εμπρός στην περιτονία του Denonvillier. Η περιτονία αυτή, σχετίζεται στενά με το υπογάστριο νεύρο και το πυελικό πλέγμα τα οποία μπορεί να τραυματιστούν διεγχειρητικά οδηγώντας τον ασθενή στο επιβαρυντικό σύνδρομο χαμηλής πρόσθιας εκτομής (Low anterior resection syndrome). [13] Ο Heald εφάρμοσε την πρακτική της ολικής εκτομής του μεσοορθού καθώς παρατήρησε ότι πιθανά η τοπική υποτροπή του ορθικού καρκίνου να οφειλόταν στην λεμφογενή διασπορά λόγω των διηθημένων λεμφαδένων του μεσοορθού. Εισήγαγε λοιπόν μια νέα χειρουργική οντότητα, το 'ιερό πλάνο' ένα ανάγγειο πλάνο που ορίζεται ανάμεσα στην ιδίως ορθική περιτονία και στις παραπάνω περιτονίες, του Waldeyer και Denonvillier. Η εκτομή του μεσοορθού στο συγκεκριμένο πλάνο εξασφαλίζει την θεραπευτική χειρουργική εκτομή με την ταυτόχρονη διασφάλιση ευγενών ανατομικών στοιχείων περίξ του μεσοορθού. Κατόπιν εδραίωσης αυτής τις τεχνικής το ποσοστό των τοπικών υποτροπών μειώθηκε στο 10%, καθιστώντας πλέον την ολική εκτομή του μεσοορθού την χειρουργική επέμβαση εκλογής στον ορθικό καρκίνο. [17,18,19]

1.4. Αρτηριακή άρδευση

Το ορθό δέχονται δέχεται αγγείωση στο άνω τμήμα του από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία και στο υπόλοιπο τμήμα από κλάδους της έσω λαγονίου αρτηρίας, οι οποίοι αιματώνουν επίσης τον πρωκτό. Η κάτω μεσεντέριος αρτηρία (ΚΜΑ) εκφύεται από την κοιλιακή αορτή, συνήθως 3-4 εκατοστά κάτω από το τρίτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου. Οι νευρικές ίνες του προαορτικού νευρικού πλέγματος βρίσκονται συμπυκνωμένες κάτω από την ΚΜΑ και μπορεί να συμφύονται με αυτήν. Οι κύριοι κλάδοι της ΚΜΑ είναι η αριστερή κολική αρτηρία, η οποία δίνει δύο κλάδους, έναν προς την σπληνική καμπή, και έναν προς το κατιόν κόλον. Από αυτήν επίσης εκφύονται οι σιγμοειδικές αρτηρίες. Ένας επίσης σημαντικός κλάδος, είναι η επιχείλιος αρτηρία (Drummond), η οποία συνδέει την άνω με την κάτω μεσεντέριο αρτηρία και παίζει σπουδαίο ρόλο στην αιμάτωση των κολικών αναστομώνσεων. Σε συνέχεια, η κάτω μεσεντέριος αρτηρία δίνει τους σιγμοειδικούς αρτηριακούς κλάδους οι οποίοι είναι 1-7. Η άνω ορθική αρτηρία (ΑΟΑ) είναι η συνέχεια της ΚΜΑ. Το αγγείο αυτό βρίσκεται στην βάση του ορθοσιγμοειδικού μεσεντερίου και κοντά στο κόλον στο σημείο της ορθοσιγμοειδικής συμβολής λόγω της φυσικής στένωσης του αυλού κατά τη μετάπτωση. Σε αυτό το σημείο, δίνει τον ορθοσιγμοειδικό κλάδο και ακολουθούν οι άνω ορθικοί κλάδοι οι οποίοι χωρίζονται στους αριστερούς και δεξιούς τελικούς κλάδους που αναστομώνονται με τις μέσες ορθικές αρτηρίες, και μέσω του δικτύου του τοιχώματος του ορθού, με τις κάτω ορθικές αρτηρίες. Κλάδους της έσω λαγονίου αρτηρίας αποτελούν οι μέσες ορθικές αρτηρίες (ΜΟΑ), οι οποίες αποτελούν μέρος του ινώδους πλάγιου ιστού που βρίσκεται στο μεσοορθό,

και αποτελεί τον πλάγιο σύνδεσμο του ορθού. Οι κάτω ορθικές αρτηρίες (ΚΟΑ), είναι τα κύρια αγγεία τα οποία αιματώνουν το πρωκτικό κανάλι και το σύμπλεγμα των σφιγκτήρων του πρωκτού. Αποτελούν κλάδο της έσω αδοικής αρτηρίας, η οποία εκφύεται από την έσω λαγόνιο και διέρχεται από το κανάλι του Alcock. Παρόλο που εξωτερικά δεν υπάρχει κάποια αναστόμωση με την ΜΟΑ, υπάρχει ένα αποτελεσματικό ενδοτοιχωματικό αγγειακό δίκτυο μεταξύ αυτών των αγγείων. Οι έσω λαγόνιες αρτηρίες (ΕΛΑ), είναι τα κύρια αγγεία που δίνουν αιμάτωση στην πύελο και τα σπλάγχνα της. Η ΕΛΑ αρδεύει τα τοιχώματα και τα σπλάγχνα της πυέλου, καθώς και τα όργανα του ουρογεννητικού συστήματος. Από την οπίσθια επιφάνεια της ΕΛΑ εκφύονται η λαγονοσφυϊκή αρτηρία, η πλάγια ιερή αρτηρία, και η άνω γλουτιαία αρτηρία. Από την πρόσθια επιφάνεια εκφύονται η αρτηρία του έσω θυροειδούς, η ομφαλική, τα άνω σπερματικά αγγεία, η άνω σπερματική αρτηρία, η μητριαία αρτηρία (στις γυναίκες), η ΜΟΑ, η κάτω γλουτιαία αρτηρία, και, ως τελικός κλάδος, η έσω αιδουική αρτηρία. Η έσω αιδουική αρτηρία, εκφύεται από το ύψος των απιοειδών μυών, από την ΕΛΑ, διατρέχει το έδαφος της πυέλου, εισέρχεται στο κανάλι του Alcock, και δίνει την ΚΟΑ. [14,15]

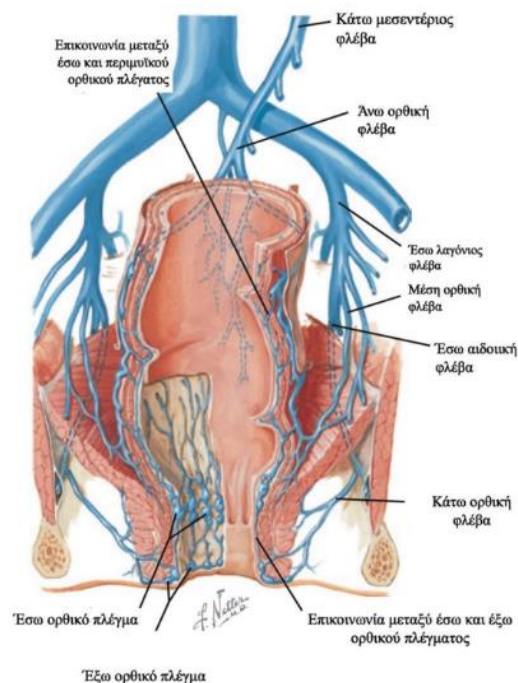


Εικόνα 2: Αρτηριακή άρδευση ορθού

1.4.2 Φλεβική απορροή

Οι φλέβες απορροή του αριστερού κόλου γενικά ακολουθεί τις πορείες των αντίστοιχων αρτηριών με κατεύθυνση μέσω της κάτω μεσεντερίου φλέβας στο πυλαίο σύστημα. Όσον αφορά στο ορθό, η φλεβική

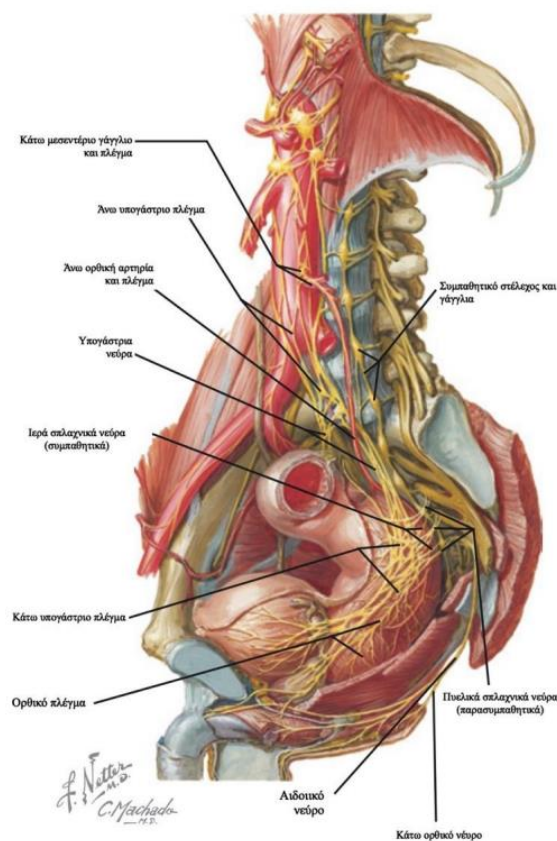
απορροή εξυπηρετείται και από την κάτω κοίλη φλέβα (ΚΚΦ) και από το πυλαίο σύστημα. Οι ορθικές φλέβες διακρίνονται σε άνω, μέση και κάτω με την άνω να αποχετεύει την άνω μοίρα του ορθού απευθείας στην κάτω μεσεντέριο φλέβα (ΚΜΦ). Οι μέσες ορθικές φλέβες, αποχετεύουν την μέση και κάτω μοίρα του ορθού, καθώς και την άνω μοίρα του πρωκτικού σωλήνα προς τις έσω λαγόνιες φλέβες. Τέλος οι κάτω ορθικές φλέβες αποχετεύουν την κάτω μοίρα του ορθού και το πρωκτικό κανάλι, μέσω των έσω αιδοϊκών φλεβών, στις έσω λαγόνιες φλέβες. Η κάτω μεσεντέριος φλέβα, η οποία σχηματίζεται από τη συμβολή της άνω ορθικής και της αριστερής κολικής φλέβας, αρχικά διατρέχει στη βάση του αριστερού μεσοκόλου, πλάγια της ΚΜΑ. Αφού εφιππεύσει την αριστερή κολική αρτηρία, κατευθύνεται κεφαλικά, παράλληλα με τον ανιόντα κλάδο της αριστεράς κολικής αρτηρίας. Περίπου 2-3 εκ. κάτω από το πάγκρεας, λαμβάνει το τελευταίο κλάδο από την σπληνική καμπή. Στην συνέχεια περνάει πλάγια από τον σύνδεσμο του Treitz και πίσω από το σώμα του παγκρέατος, για να εισέλθει στην σπληνική φλέβα. Η μέση ιερά φλέβα, οι δύο πλάγιες ιερές φλέβες και οι αναστομώσεις μεταξύ αυτών δημιουργούν ένα φλεβικό δίκτυο που καλείται προϊερό φλεβικό πλέγμα. Πρόκειται για ένα φλεβικό σύστημα χωρίς βαλβίδες που επικοινωνεί με το έσω σπονδυλικό φλεβικό σύστημα, με φλεβική πίεση που μπορεί να φτάσει έως και τα 20 cm H₂O. Κατά την παρασκευή και οπίσθια κινητοποίηση του ορθού υπάρχει σοβαρός κίνδυνος για τραυματισμό και πρόκληση αιμορραγίας επικίνδυνης για τη ζωή. [14,15]



Εικόνα 3: Φλεβική απορροή ορθού

1.4 Νεύρωση του ορθού και σχετιζόμενα νευρικά πλέγματα

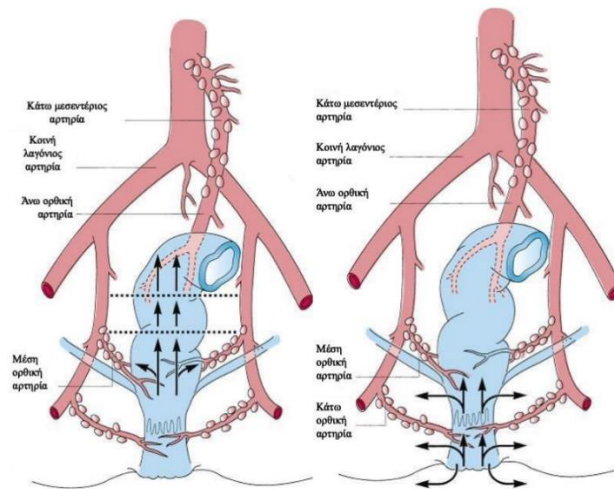
Το αυτόνομο νευρικό σύστημα της πύελου αποτελείται από συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές ίνες, βρίσκεται σε στενή σχέση με το ορθό και για τον λόγο αυτό υπάρχει κίνδυνος τραυματισμού του κατά την κινητοποίηση του ορθού. Όλα τα νεύρα βρίσκονται στο πλάνο ανάμεσα στο περιτόναιο και την ενδοπυελική περιτονία. Το κάτω μεσεντέριο και άνω υπογάστριο πλέγμα αποτελούν τη συνέχεια του προαορτικού συμπαθητικού πλέγματος το οποίο βρίσκεται την πρόσθια επιφάνεια της αορτής, με νευρικές ίνες οι οποίες εξορμώνται από O1-O3 νευροτόμια. Το κάτω μεσεντέριο πλέγμα μάλιστα βρίσκεται κοντά στην έκφυση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Το άνω υπογάστριο πλέγμα βρίσκεται μεταξύ του διχασμού της αορτής και του ακρωτηρίου των μαιευτήρων. Κατά το 19 αριστερό μέρος της αορτής, αυτό το νεύρο διατρέχει κατά μήκος της ανάκαμψης του περιτοναίου, και χωρίζει το αριστερό μεσόκολο από το οπισθοπεριτόναιο. Οι ίνες του άνω υπογαστρίου πλέγματος, στο ύψος του ακρωτηρίου των μαιευτήρων συγχωνεύονται και σχηματίζουν εκατέρωθεν τα δύο υπογαστρικά νεύρα. Αυτές οι δομές βρίσκονται περιφερικά και ενώνονται με το κάτω υπογάστριο πλέγμα. Στη βάση του ορθοσιγμοειδούς μεσοκόλου, τα υπογαστρικά νεύρα βρίσκονται ακριβώς κάτω από το περιτόναιο. Στο ύψος του μέσου ορθού, κάθε υπογαστρικό νεύρο δέχεται παρασυμπαθητικές ίνες από το ιερό πλέγμα (I2-I4) και σχηματίζει το κάτω υπογάστριο ή πυελικό πλέγμα. Το κάτω υπογάστριο ή πυελικό πλέγμα αποτελεί την κύρια νεύρωση των οργάνων της ελάσσονος πύελου. Το πλέγμα αυτό βρίσκεται συνήθως στην πλάγια περιτονία, ακριβώς πάνω από την έκφυση των ανελκτήρων μυών, και σχετίζεται με τους πλάγιους συνδέσμους του ορθού. Αποτελείται από συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες που νευρώνουν τόσο το ορθό όσο και τα υπόλοιπα όργανα της πύελου. Το θυροειδές νεύρο εκφύεται από το οσφυϊκό πλέγμα και εισέρχεται στην πύελο κάτω από την κοινή λαγόνιο αρτηρία και πλάγια από την έσω λαγόνιο και τον ουρητήρα. Αναγνωρίζεται εύκολα στο πλάγιο τοίχωμα της πύελου και αποτελεί σημαντικό οδηγό σημείο κατά τον πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό. Το συγκεκριμένο νεύρο περιέχει αισθητικές ίνες της έσω επιφάνειας του μηρού καθώς και κινητικές ίνες των απαγωγών μυών. Δυσανάλογα προς το όνομα του, δεν νευρώνει παρόλα αυτά τον έσω θυροειδή μυ. Τέλος το αιδοϊκό νεύρο, είναι αυτό που νευρώνει αισθητικά το περίνεο, νευρώνει τους μύες του πυελικού εδάφους και παίζει ρόλο στην εγκράτεια. Προέρχεται από ίνες του ιερού πλέγματος και εξέρχεται από το περίναιο στο ύψος των απιοειδών και των κοκκυγικών μυών. Περιελίσσεται γύρω από τον ιεροσπονδυλικό σύνδεσμο και εισέρχεται στο κανάλι του Alcock όπου συνοδεύει τα ομώνυμα αγγεία. Τελικά παρέχει νευρικές ίνες στον σφιγκτήρα και στην έσω επιφάνεια των μυών του πυελικού εδάφους. Επίσης δίνει αισθητικές ίνες στον πρωκτό, στα έξω γεννητικά όργανα και νευρώνει τους έξω σφιγκτήρες του ορθού και τους σφιγκτήρες της ουρήθρας. [14,15,20]



Εικόνα 4: Νεύρωση ορθού

1.5 Λεμφικό σύστημα του ορθού

Μεγάλη σημασία έχει δοθεί τα τελευταία έτη για τις λεμφικές οδούς του ορθού καθώς σχετίζονται άμεσα με την βιολογική συμπεριφορά του αδενοκαρκινώματος του ορθού, τόσο στην τοπική του επέκταση, όσο και στην εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ήδη από τον προηγούμενο αιώνα ο Gerota χρησιμοποιώντας μπλε χρωστική κατόρθωσε να διακρίνει τις λεμφικές οδούς και να τις χωρίσει σε τρία διακριτά λεμφικά δίκτυα του ορθού: Το ενδοτοιχωματικό, το διάμεσο και το εξωτοιχωματικό τα οποία ακολουθούν την αιματική παροχή. Η συλλογή της λέμφου από την άνω μοίρα του ορθού έως την κοπροδόχο λήκυθο γίνεται με λεμφαγγεία που εκβάλλουν στους λεμφαδένες της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας και συνοδεύουν τα άνω αιμορροϊδικά αιμοφόρα αγγεία. Τα λεμφαγγεία που συλλέγουν την λέμφο από το κατώτερο τμήμα του ορθού και τον πρωκτικό σωλήνα συνοδεύουν τα μέσα αιμορροϊδικά αγγεία και κατευθύνονται στους λεμφαδένες των έσω λαγονίων. Τέλος μικρό ποσοστό της λέμφου κάτωθεν της οδοντωτής γραμμής συλλέγεται από την έσω ομάδα των επιπολής βουβωνικών



Εικόνα 5: Λεμφικές οδοί ορθού

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΟΡΘΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

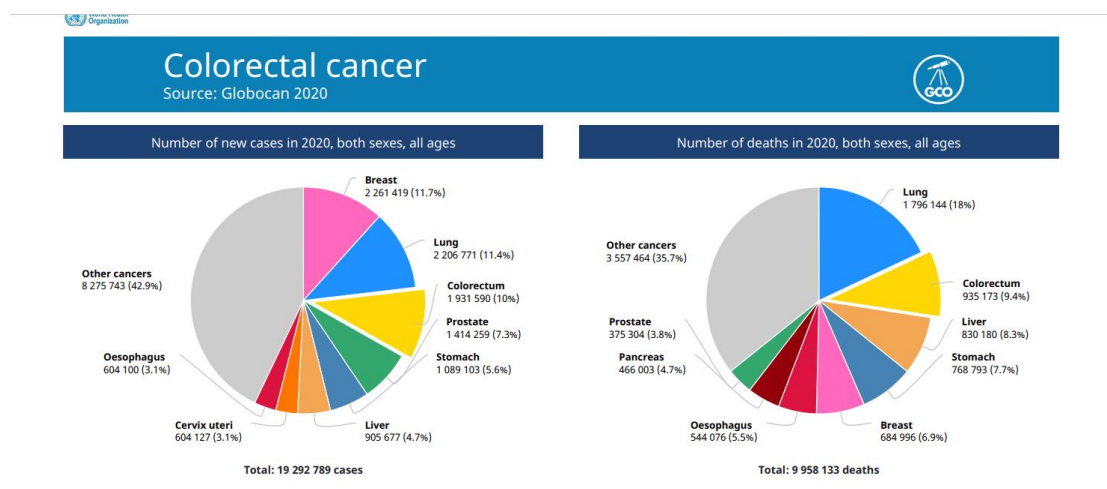
2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία- Παράγοντες κινδύνου

Ο κολοορθικός καρκίνος αποτελεί την τρίτη συχνότερη κακοήθεια στους άντρες και δεύτερη στις γυναίκες, αποτελώντας το 10% όλων των τύπων καρκίνου παγκοσμίως. Η επίπτωσή του είναι κατά 25% μεγαλύτερη στους άντρες και διαφέρει μεταξύ διαφορετικών χωρών. Αποτελεί την 4η αιτία θανάτου σχετιζόμενη με καρκίνο παγκοσμίως, καθώς υπολογίζονται περίπου 600.000 θάνατοι παγκοσμίως[1]. Η διαφορετική γεωγραφική κατανομή αποδίδεται στις ‘δυτικές’ συνήθειες κάποιων χωρών, οι οποίες είναι η καθιστική ζωή με έλλειψη επαρκούς σωματικής άσκησης, η παχυσαρκία με διατροφή χαμηλή σε φυτικές ίνες αλλά πλούσια σε κόκκινο κρέας και λιπαρά, το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλης. Πέρα από τους συμπεριφορικούς προδιαθεσικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω κύριος αμετάβλητος παράγοντας εμφάνισης σποραδικού κολοορθικού καρκίνου παραμένει η ηλικία με την επίπτωση της νόσου να εμφανίζεται σε ασθενείς άνω των 65 ετών σε περίπου 70% των νέων περιστατικών. Η νόσος παραμένει σπάνια κάτω των 40 ετών εκτός από συγκεκριμένα σύνδρομα με κληρονομική προδιάθεση που θα αναφερθούν παρακάτω. Βέβαια, έχει προβληματίσει ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα το γεγονός ότι έχει αυξηθεί η επίπτωση στην ηλικιακή ομάδα 40-45 ετών. Τα

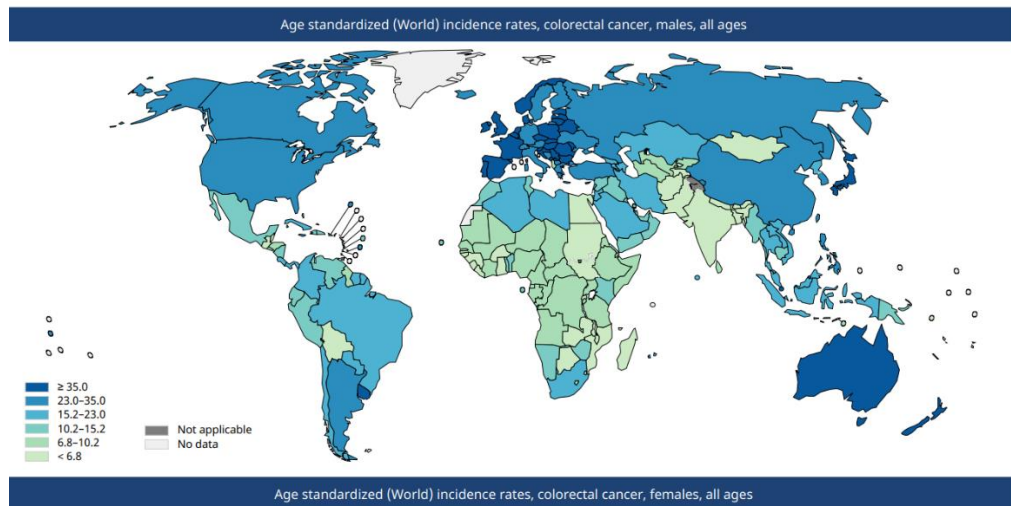
τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για το μικροβίωμα του παχέος εντέρου που οι διαφορές του σε διαφορετικούς πληθυσμούς μπορούν να προδιαθέσουν σε καρκινογένεση. Δυστυχώς αναμένεται αύξηση της επίπτωσης και των θανάτων μέχρι το 2030 με τον αριθμό των νέων περιστατικών να προσεγγίζει τα 2.200.000 και τους θανάτους από κολοορθικό καρκίνο το 1.100.000. Φαίνεται ότι έχουν σταθεροποιηθεί τα ποσοστά επίπτωσης και θανάτων στις χώρες με αυξημένο δείκτη ανθρωπίνης ανάπτυξης – χώρες δηλαδή με αυξημένο βιοτικό επίπεδο (επονομαζόμενος Δυτικός Κόσμος) παραμένοντας ωστόσο οι πιο πληγείσες περιοχές. Αυξητικές τάσεις παρουσιάζουν όμως και οι χώρες με χαμηλό και μεσαίο δείκτη ανθρωπίνης ανάπτυξης τόσο στην επίπτωση όσο και στη θνητότητα και ίσως πρέπει να δοθεί επιπλέον προσοχή στις μεθόδους πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης. [1,2] Παράγοντες που φαίνεται να έχουν προφυλακτική δράση αποτελούν: η συστηματική λήψη ασπιρίνης, η χρήση οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση και πιθανόν η λήψη βιταμίνης D.

ΔΕΙΚΤΗΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ

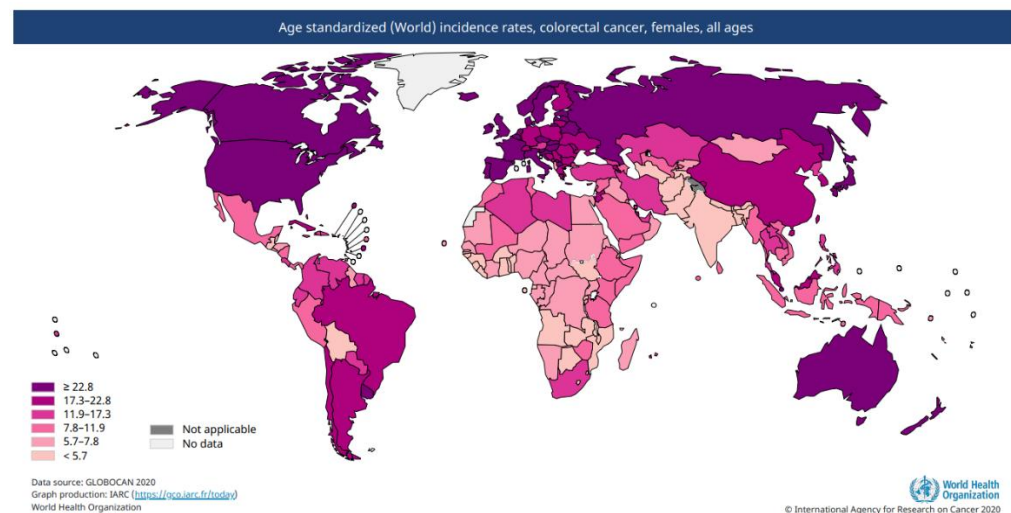
Ο δείκτης θνητότητας στην Ευρωπαϊκή Ένωση κυμαίνεται στους 15-20 θανάτους ανά 100.000 κατοίκων στους άνδρες και 9-14 θανάτους ανά 100.000 στις γυναίκες. Φαίνεται ωστόσο ότι τις τελευταίες δεκαετίες τόσο η επίπτωση όσο και η θνητότητα από κολοορθικό καρκίνο μειώνονται. Η μείωση αυτή αποδίδεται στην καλύτερη πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση μέσω screening του γενικού πληθυσμού καθώς και στη βελτιωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης κυμαίνονται από 28% έως 57% στους άνδρες και από 31% έως 60% στις γυναίκες. [1,2]



Εικόνα 6: επίπτωση και θνητότητα του κολοορθικού καρκίνου το έτος 2020



Εικόνα 7: γεωγραφική κατανομή της επίπτωσης του κολορθικού καρκίνου σε άνδρες



Εικόνα 8: γεωγραφική κατανομή της επίπτωσης του κολορθικού καρκίνου σε γυναίκες

2.2 Διάγνωση- Σταδιοποίηση

Ο κολορθικός καρκίνος εμφανίζεται με ποικίλη συμπτωματολογία με συχνότερη την εναλλαγή/μεταβολή των κενώσεων (εναλλαγή δυσκοιλιότητας με υδαρείς κενώσεις), βυσσινόχρωες κενώσεις ή αιματοχεσία συχνότερα σε όγκους του ορθού, αίσθημα τεινισμού, ανορεξία και απώλεια σωματικού βάρους, άτυπο κοιλιακό άλγος, αδυναμία και καταβολή κυρίως λόγω της αναιμίας και της ανεπάρκειας σιδήρου. Τα συνηθέστερα συμπτώματα που θα θορυβήσουν τον ασθενή και τον κλινικό ιατρό είναι η αναιμία και η παρουσία αίματος στις κενώσεις.

Η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του κολορρθικού καρκίνου είναι η κολοσκόπηση με λήψη βιοψιών των ύποπτων πολύποδων. Θα πρέπει να ληφθεί αρκετός αριθμός ιστοτεμαχίων από πολλαπλά σημεία της εξεργασίας ώστε να διαπιστωθεί η ύπαρξη κακοήθειας καθώς είναι σύνηθες να συνυπάρχει στον ίδιο όγκο τμήμα με εξαλλαγή και τμήματα με υψηλόβαθμη δυσπλασία. Για την αποφυγή ψευδώς αρνητικής βιοψίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά ο ενδοσκοπικός υπέρηχος που θα αναδείξει επέκταση του όγκου σε βαθύτερα στρώματα του εντερικού τοιχώματος (υποβλεννογόνιος, μυικός χιτώνας). Η μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο ορθού ωστόσο θα ολοκληρώσει την σταδιοποίηση του όγκου. [6-9]

Η σταδιοποίηση που χρησιμοποιείται διεθνώς από όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της ESMO (European Society for Medical Oncology) όσο και της AJCC (American Joint Committee on Cancer) είναι το TNM, ένα σύστημα που κατατάσσει τους όγκους σε διαφορετικά στάδια αξιολογώντας τρία στοιχεία: το μέγεθος του όγκου δηλαδή την επέκτασή του στους διαφορετικούς χιτώνες του εντερικού τοιχώματος με το T, τον αριθμό των ύποπτων ή διηθημένων λεμφαδένων με το N και τον αριθμό των μεταστάσεων με το M. [3,4, 21] Συγκεκριμένα για τον καρκίνο του ορθού η σταδιοποίηση για το T και το N γίνεται με τη μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο ορθού, ενώ για τον έλεγχο μεταστάσεων χρησιμοποιείται αξονική θώρακος και κοιλίας και συνεπικουρικά σπινθηρογράφημα σε περιπτώσεις δύσκολης διαφορικής διάγνωσης. Προηγείται της σταδιοποίησης η επιβεβαίωση της εξεργασίας με ενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών. Επίσης τα αδενοκαρκινώματα του ορθού διακρίνονται σε 3 ομάδες αναλόγως την απόστασή τους από τον πρωκτικό δακτύλιο. Έτσι χωρίζονται σε καρκίνο του κατώτερου ορθού από 0 έως 5 εκ, μέσου ορθού από 5 έως 10 εκ και ανώτερου ορθού από 10 έως 15 εκ. Άνωθεν των 15 εκ θεωρούνται και αντιμετωπίζονται ως αδενοκαρκινώματα κόλου. Τέλος υπάρχει η διαφοροποίηση σε κλινικό στάδιο κατά TNM με το μικρό λατινικό γράμμα c (πχ cT2N0), η απεικονιστική σταδιοποίηση με το γράμμα y, πχ με την μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο ορθού και η οριστική παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος με το γράμμα p (πχ pT3N2). Θα πρέπει να επισημανθεί ότι είναι πολύ σύνηθες να υπάρχει διαφορετική σταδιοποίηση προεγχειρητικά με τη χρήση της MRI ορθού και μετεγχειρητικά με το οριστικό παρασκεύασμα τόσο στο στάδιο T όσο και στο N. Ο ελάχιστος αριθμός λεμφαδένων που χρειάζεται για την σταδιοποίηση του αδενοκαρκινώματος ορθού κατόπιν μιας TME χαμηλής πρόσθιας εκτομής είναι 12. Ωστόσο έχει παρατηρηθεί ότι ο αριθμός των λεμφαδένων κατόπιν προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας μειώνεται συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν εξαρχής σε χειρουργική αντιμετώπιση. Επίσης ο αριθμός των λεμφαδένων εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, από τον ίδιο τον ασθενή με ενδείξεις καλύτερου προσδόκιμου σε ασθενείς που έχουν περισσότερους αντιδραστικούς λεμφαδένες, διότι πιθανά μεταφράζεται ως καλύτερη απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος στον καρκίνο.

ΣΤΑΔΙΟ	TNM	Πρωτοπαθής όγκος (T)
0	Tis, N0, M0	Tx: Αδυναμία εκτίμησης του πρωτοπαθή όγκου
I	T1-2, N0, M0	Tis: Καρκίνωμα in situ
II	T3-4, N0, M0	T1: Ο όγκος προσβάλλει τον υποβλεννογόνια στιβάδα
<i>IIA</i>	<i>T3, N0, M0</i>	T2: Ο όγκος προσβάλλει την μυϊκή στιβάδα
<i>IIB</i>	<i>T4a, N0, M0</i>	T3: Ο όγκος διαπερνά την μυϊκή στιβάδα
<i>IIC</i>	<i>T4b, N0, M0</i>	T4: Ο όγκος προσβάλλει τις δομές πέριξ του ορθού T4a: Ο όγκος διαπερνά το σπλαγχνικό περιτόναιο T4b: Ο όγκος διηθεί τις πέριξ ανατομικές δομές.
III	Οποιοδήποτε T, N1-2, M0	Λεμφαδενική διασπορά (N)
<i>IIIA</i>	<i>T1-2, N1, M0</i> <i>T1, N2a, M0</i>	Nx: Η λεμφαδενική διασπορά δεν μπορεί να εκτιμηθεί N1: 1-3 διηθημένοι περιορθικοί λεμφαδένες N2: ≥4 διηθημένοι περιορθικοί λεμφαδένες
<i>IIIB</i>	<i>T1-2, N2b, M0</i> <i>T2-3, N2a, M0</i> <i>T3-4a, N1, M0</i>	N1a: 1 διηθημένος περιορθικός λεμφαδένας N1b: 2-3 διηθημένοι περιορθικοί λεμφαδένες N1c: όγκος εντοπισμένος στον περιορθικό μαλακό ιστό, χωρίς διήθηση λεμφαδένων N2a: 4-6 διηθημένοι περιορθικοί λεμφαδένες N2b: : ≥7 διηθημένοι περιορθικοί λεμφαδένες
<i>IIIC</i>	<i>T3-4a, N2b, M0</i> <i>T4a, N2a, M0</i> <i>T4b, N1-2, M0</i>	Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)
IV	Οποιοδήποτε T και N, M1a-c	Mx: Η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν μπορεί να εκτιμηθεί M0: Χωρίς παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων M1: Απομακρυσμένες μεταστάσεις
<i>IVA</i>	<i>T (οποιοδήποτε),</i> <i>N (οποιοδήποτε),</i> <i>M1a</i>	M1a: Μετάσταση σε 1 απομακρυσμένο όργανο
<i>IVB</i>	<i>T (οποιοδήποτε),</i> <i>N (οποιοδήποτε),</i> <i>M1b</i>	M1b: Μετάσταση σε >1 απομακρυσμένο όργανο
<i>IVC</i>	<i>T (οποιοδήποτε),</i> <i>N (οποιοδήποτε),</i> <i>M1c</i>	M2c: Μετάσταση στο περιτόναιο με ή χωρίς τη συμμετοχή άλλου οργάνου

Εικόνα 9: Σταδιοποίηση κατά TNM

Αναλόγως το διαφορετικό στάδιο αλλάζει και η αντιμετώπιση του ορθικού καρκίνου. Παρατίθενται συνοπτικά οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO. [4]

Στον πρώιμο καρκίνο σταδίου I pT1 εφόσον υπάρχει η δυνατότητα μπορεί ακόμα και να γίνει en bloc ενδοσκοπική εκτομή. Αναλόγως του παρασκευάσματος και εφόσον έχει αφαιρεθεί σε υγιή όρια μπορεί να συνεχιστεί στενή παρακολούθηση χωρίς περαιτέρω χειρουργική εκτομή ή συμπληρωματική χημειο-ακτινοθεραπεία. Εάν υπάρχουν χαρακτηριστικά του όγκου που υποδηλώνουν επιθετικότητα, όπως είναι η αγγειακή ή περινευρική διήθηση, η χαμηλή-grade 3 διαφοροποίηση ή tumor budding εφόσον αυτό έχει μελετηθεί, τότε συνιστάται χειρουργική εκτομή και περαιτέρω παρακολούθηση.

Στο στάδιο II δηλαδή T1-2 N0 M0 η προεγχειρητική θεραπεία δεν είναι υποχρεωτική, αλλά προτείνεται η χειρουργική επέμβαση ολικής εκτομής του ορθού εξαρχής. Για νεοπλάσματα cT3a,b, N0, και περιφερικό όριο εκτομής (CRM) αρνητικό, ή για όγκους του μέσου και άνω ορθού, η θεραπεία που προτείνεται είναι βραχεία ακτινοθεραπεία, και κατόπιν ολική εκτομή του μεσο-ορθού ή μόνο ολική εκτομή του μεσο-ορθού. Αν το χειρουργείο ποιοτικά δεν έχει την επιθυμητή έκβαση, ή η ιστολογική εξέταση δείξει CRM (+), και δεν έχει δοθεί νεοεπικουρική θεραπεία, αυτή προτείνεται μετεγχειρητικά.

Στο στάδιο III- οποιοδήποτε T αλλά με λεμφαδενική διασπορά και στάδιο IV με μεταστάσεις συνιστάται προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία και στη συνέχεια ολική εκτομή του μεσοορθού είτε εισαγωγική χημειοθεραπεία κατόπιν χημειο-ακτινοθεραπεία και τέλος TME εκτομή.

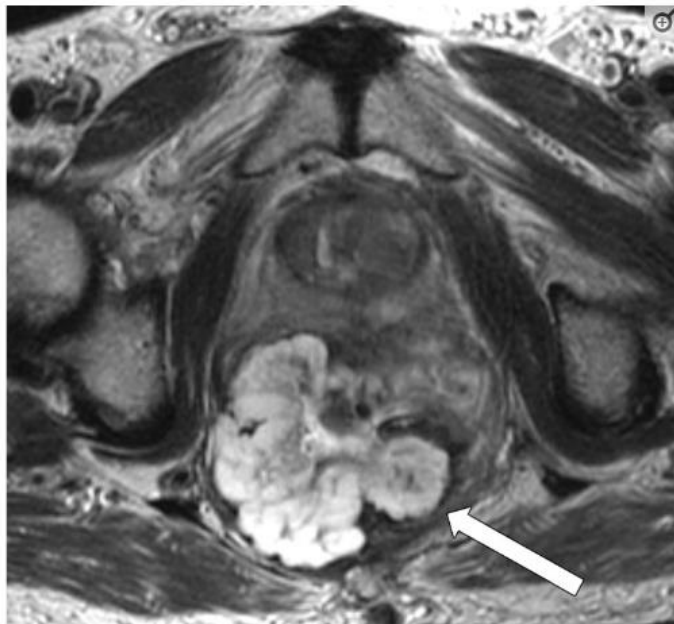
2.3 Απεικόνιση- Μαγνητική τομογραφία ορθού

Gold standard απεικόνιση εκλογής για τον καρκίνο ορθού αποτελεί η μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο ορθού, η οποία παρέχει πληροφορίες τόσο για την αρχική σταδιοποίηση του όγκου, άρα και την περαιτέρω διαχείρισή του, όσο και για τον βαθμό ανταπόκρισης αυτού στην προεγχειρητική ή εισαγωγική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.[6-9] Δεν αποτελεί δηλαδή η μαγνητική τομογραφία ορθού απλά ένα εργαλείο απεικόνισης του όγκου αλλά συμμετέχει στο συνολικό θεραπευτικό πλάνο επηρεάζοντας την αρχική σταδιοποίηση, το είδος της θεραπείας, την περαιτέρω αντιμετώπιση αναλόγως της ανταπόκρισης και εν κατακλείδι το συνολικό προσδόκιμο και την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Τα τελευταία έτη με την έναρξη της εισαγωγικής χημειοθεραπείας στα τοπικά προχωρημένα αδενοκαρκινώματα του ορθού και την πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση αυτών η μαγνητική τομογραφία μπορεί να συμβάλει στην τακτική watch and wait και να αποφευχθεί ένα ιδιαίτερα επιβαρυντικό χειρουργείο στον ασθενή. [24]

Συγκεκριμένα όσον αφορά στην αρχική σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού η μαγνητική τομογραφία παρέχει το κάτωθι σύνολο πληροφοριών [6]:

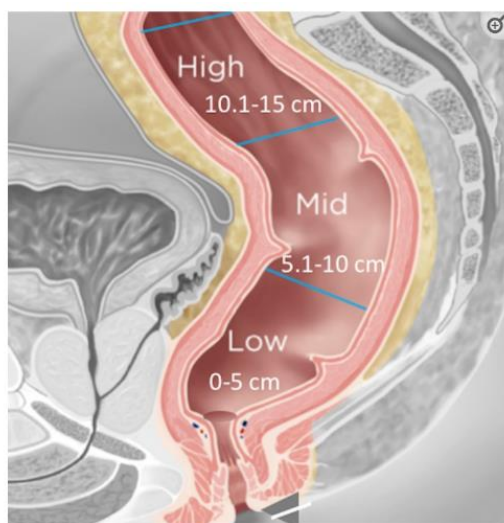
A. περιγραφή της μορφολογίας του όγκου (πολυποειδής, ελκωτικός, κυκλοτερής ή ημικυκλοτερής) και την παρουσία ή όχι βλέννης καθώς τα βλεννώδη αδενοκαρκινώματα έχουν δείξει χειρότερη πρόγνωση

με μεγαλύτερη μεταστατική ικανότητα και μεγαλύτερο στάδιο κατά τη διάγνωση συγκριτικά με τα μη βλεννώδη. Τα βλεννώδη αδενοκαρκινώματα αναγνωρίζονται με υψηλής έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες. [8,9]



Εικόνα 10:Βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα σε T2 ακολουθία- παθογνωμονικό σήμα υψηλής έντασης

Β. τοπογραφία του όγκου σε άνω- μέσο και κατώτερο ορθό, που μεταβάλλει το χειρουργικό πλάνο και το είδος της επέμβασης

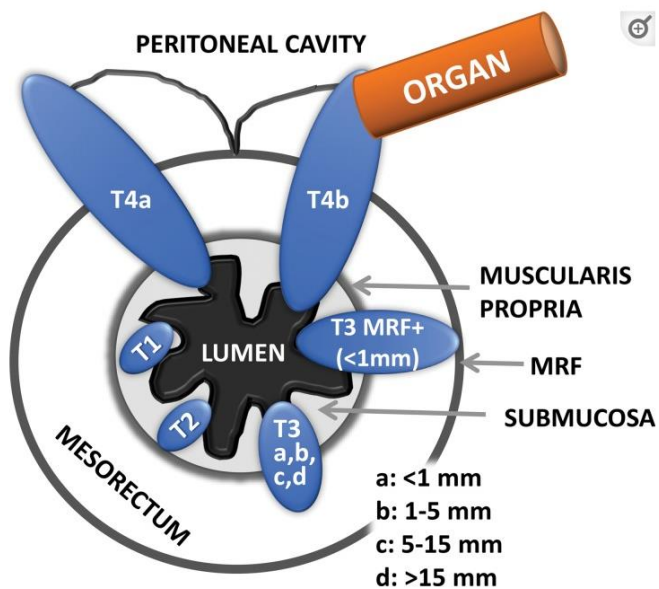


Εικόνα 10: διάκριση σε όγκους άνω, μέσου και κατώτερου ορθού



Εικόνα 11: Παράδειγμα όγκου άνω ορθού σε στεφανιαία τομή

Γ. Σταδιοποίηση κατά TNM -συγκεκριμένα ορίζει τα στάδια T και N



Εικόνα 12: Εγκάρσια διατομή του ορθού και ορισμός σταδίου T κατά TNM, όπου lumen αυλός, submucosa υποβλεννογόνιος, όπου muscularis propria μυϊκός χιτώνας, όπου MRF μεσοορθική περιτονία, όπου mesorectum μεσοορθό.

Δ. Παρέχει πληροφορίες για τη σχέση του όγκου με τις γύρω ανατομικές δομές, δηλαδή την μεσοορθική περιτονία (mesorectal fascia-MRF) ή αλλιώς το CRM status (circumferencial rectal margin) , τον σφιγκτηριακό μηχανισμό και το πλάγιο πυελικό έδαφος

Ε. Αναγνωρίζει την εξωαυλική διήθηση αγγειακών δομών από καρκινικά κύτταρα (extra mural vascular invasion-EMVI) που αποτελεί επίσης δυσμενή προγνωστικό παράγοντα.[25]

Τα ανωτέρω περιγραφόμενα στοιχεία για τον όγκο θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στο πόρισμα μια μαγνητικής τομογραφίας με πρωτόκολλο ορθού.

Η διαγνωστική ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα μιας υψηλής ανάλυσης μαγνητικής ορθού στην απεικόνιση του σταδίου T κατά TNM προσεγγίζουν το 85%, 87% και 75% αντιστοίχως.

Το standard πρωτόκολλο μαγνητικής τομογραφίας ορθού αποτελεί η δυο διαστάσεων (2D) T2- weighed ακολουθίες χωρίς καταστολή του λίπους, μικρό οπτικό πεδίο και πάχος διαδοχικών λήψεων 3 χιλιοστών (υψηλής ανάλυσης). Οι λήψεις διενεργούνται σε 3 άξονες:

1. Εγκάρσιο: κάθετο στον όγκο, καθώς λανθασμένο πλάνο μπορεί να μεταβάλει την απεικόνιση της μυϊκής στιβάδας και να δώσει λανθασμένο στάδιο T.
2. Οβελιαίο: καθορίζεται από τον επιμήκη άξονα του όγκου
3. Στεφανιαίο: παράλληλο στον πρωκτικό σωλήνα σημαντικό για τους όγκους του κατώτερου ορθού και για την πιθανή συμμετοχή του σφιγκτηριακού μηχανισμού.

Οι ανωτέρω ακολουθίες έχει διαπιστωθεί ότι προσεγγίζουν με 90-100% ακρίβεια την πιθανή επέκταση του όγκου στην μεσοορθική περιτονία και στα πέριξ όργανα και συνιστώνται από το MERCURY group (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer Equivalence Group).

Επίσης συνιστάται η χρήση πηνίων πυέλου τα οποία καλύπτουν την ανατομική περιοχή από τον διχασμό της αορτής έως τον πρωκτικό δακτύλιο.

CRM status

Ως περιφερικό όριο εκτομής (circumferencial resection margin-CRM) ορίζεται το όριο εκτομής του μεσοορθού που περιλαμβάνει το τμήμα του ορθού το οποίο δεν καλύπτεται από περιτόναιο. Η μαγνητική τομογραφία ορθού αποτελεί την εξέταση εκλογής εκτίμησης του CRM εκτιμώντας την μεσοορθική περιτονία (mesorectal fascia) και την διήθηση αυτής από τον όγκο ή την απόσταση της από αυτόν. Ως θετικό περιφερικό όριο εκτομής ορίζεται όταν η απόσταση του όγκου από την μεσοορθική περιτονία είναι μικρότερη από ένα χιλιοστό και επαπειλούμενο όταν η απόσταση είναι μεταξύ ενός και δύο χιλιοστών. Το περιφερικό όριο εκτομής δεν υφίσταται στο τμήμα του ορθού που είναι ενδοπεριτοναϊκό οπότε και δεν καλύπτεται από μεσοορθική περιτονία.

	Illustration	T2-Weighted MR Images	Anatomical Landmark	Definition	Clinical Relevance
A			MRF (arrowheads)	A thin low signal intensity line surrounding the mesorectum; CRM is measured by the shortest distance between the tumor and MRF (< 1 mm = positive; 1–2 mm = threatened).	CRM is the surgical margin of TME; a positive CRM is a strong predictor of local recurrence and poor survival.
			Mesorectum (*)	Fatty tissue surrounding the rectum, with lymph nodes and lymphatic vessels.	T-staging: tumor that extends beyond the muscularis propria (> T3a) enters into the mesorectum.
		 Visible layers at T2-weighted MRI include the mucosa (innermost thin hypointense area); submucosa (middle hypointense area); and muscularis propria (outer hypointense area).	Rectal wall layers		Assessment of the depth of the tumor penetration within the wall at T staging (T1: up to the submucosa; T2: up to the muscularis propria; T3: beyond the muscularis propria).
			Anterior peritoneal reflection (curved arrow)	Hypointense line of the peritoneum attached to the anterior wall of the rectum in a V-shape (seagull sign). In the sagittal plane, this is seen above the top of the seminal vesicle in the sagittal plane in men and in the plane of the uterocervical region in women.	A tumor that invades the peritoneum is T4a, and the prognostic factors include poor survival and independent risk of intraperitoneal recurrence after surgery.
B			Retrorectal space (red *)	Virtual space between the posterior aspect of the MRF and presacral fascia.	Posterior plane of dissection in TME.
			Anorectal ring (red arrow)	Muscular structure at the anorectal junction, on the top of the puborectalis muscle.	Distance from the inferior edge of the tumor to the anal verge defines the tumor location as low, mid-, or high rectum.
			Anal verge (red arrowhead)	Lower edge of the anal canal.	Inferior edge of tumor in relation to the anal verge indicates high, mid-, or low rectal cancer.
C			Internal sphincter (gray arrow)	Continuation of the circular muscular layer of the rectum (smooth muscle).	Helps determine the stage of low rectal cancer; a higher risk of involvement of the CRM (narrow mesorectum); involvement indicates worse outcomes; provides relevant information for determining whether to perform a sphincter-sparing surgery.
			External sphincter complex (green arrow)	Mainly the continuation of the levator ani with the puborectalis sling (skeletal muscle).	
			Intersphincteric groove (red line)	Plane between the external and internal sphincter.	

Εικόνα 13: διαφορετικά ανατομικά στοιχεία που αναγνωρίζει η MRI ορθού αναλόγως του άξονα

Figure 5.

Rectal Cancer Primary Staging MRI Report Template	
Clinical information:	
Technique:	
Comparison:	
Tumor location and morphology:	
Location from the anal verge:	
☐ Low (0–5 cm) - Distance of inferior border of the tumor to anal verge: [] cm ☐ Mid (5.1–10 cm) ☐ High (10.1–15 cm)	
Distance of inferior border of the tumor to anorectal junction: [] cm	
Relationship to anterior peritoneal reflection: ☐ Above ☐ Straddles ☐ Below	
Craniocaudal length: [] cm	
Circumferential location (o'clock position):	
Morphology: ☐ Polypoid ☐ Ulcerating ☐ (Semi-)circumferential	
Mucinous: ☐ No ☐ Yes	
T-category: ☐ Tx ☐ T1-2 ☐ T3a ☐ T3b ☐ T3c ☐ T3d ☐ T4a ☐ T4b	
If T4b, describe structures with possible invasion:	
Genitourinary: ☐ Bladder ☐ [Left/Right] Ureter ☐ Cervix ☐ Uterus ☐ Vagina ☐ Prostate ☐ Seminal vesicle ☐ Urethra	
Vessels: ☐ [Left/Right] Internal iliac vessels ☐ [Left/Right] External iliac vessels	
Nerves: ☐ Lumbosacral nerve roots	
Pelvic muscles: ☐ Obturator internus ☐ Piriformis ☐ Ischiococcygeus	
Pelvic floor (levator ani): ☐ Pubococcygeus ☐ Iliococcygeus ☐ Puborectalis	
Bones: ☐ Sacrum ☐ Coccyx ☐ Ilium ☐ Ischium ☐ Pubis	
* Low rectal tumors:	
Invasion of sphincter complex: ☐ No ☐ Yes	
If yes:	
☐ Internal sphincter only ☐ + Intersphincteric plane ☐ + External sphincter	
Length of anal canal: [] cm	
EMVI: ☐ No ☐ Yes	
CRM (for T3 only):	
Shortest distance of tumor to MRF (or anticipated CRM): [] cm - location (o'clock position)	
☐ Not applicable (peritonealized portion of the rectum)	
Separate tumor deposit, suspicious lymph node, or EMVI threatening (≤ 2 mm) or invading (≤ 1 mm) the MRF:	
☐ No ☐ Yes [If yes, note location and distance]	
Suspicious mesorectal lymph nodes and/or tumor deposits: ☐ No ☐ Yes	
Number of suspicious lymph nodes: []	
Distance from tumor deposit to mesorectal fascia: [] cm	
Extrameresorectal lymph nodes: ☐ No ☐ Yes [If yes, note location.]	
Other findings/Additional comments:	
Impression:	
- Stage: T [] N []	
- CRM: ☐ Clear ☐ Threatened ☐ Involved	
- Suspicious node and/or EMVI near CRM: ☐ Yes ☐ No	
- Sphincter involvement: ☐ Absent ☐ Present	
- Suspicious extra mesorectal nodes: ☐ Yes ☐ No	

Εικόνα 14: πρότυπο πόρισμα μαγνητικής τομογραφίας με πρωτόκολλο ορθού

Στάδιο N

Όσον αφορά την σταδιοποίηση των λεμφαδένων η μαγνητική τομογραφία δεν παρέχει την ίδια ακρίβεια με την σταδιοποίηση του όγκου. Τόσο το μέγεθος όσο και ορισμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά των λεμφαδένων λαμβάνονται υπόψιν. Μέγεθος λεμφαδένα μεγαλύτερο από 8 χιλιοστά καθώς και το στρογγυλό σχήμα, η ανομοιογένεια του σήματος και το ακανόνιστο σχήμα με ασαφή όρια θεωρούνται ύποπτα για θετικούς λεμφαδένες. Ως λεμφαδένες ορθού ορίζονται οι λεμφαδένες του μεσοορθού, οι άνω ορθικοί, οι μέσοι ορθικοί, οι κάτω ορθικοί, οι μεσεντερικοί λεμφαδένες του σιγμοειδούς, οι λεμφαδένες της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, οι πλάγιοι ιεροί λεμφαδένες, οι προίεροί και οι λεμφαδένες του ακρωτηρίου των μαιευτήρων και τέλος οι έσω λαγόνιοι λεμφαδένες. Λεμφαδένες εκτός αυτών των

ομάδων θεωρούνται απομακρυσμένες μεταστάσεις και ορίζονται ως M1 κατά το στάδιο κατά TNM. [3,4]

Σημαντικό είναι εφόσον υπάρχουν λεμφαδένες εκτός μεσοορθού στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα να περιγραφούν καθώς φαίνεται ότι αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Με τη σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση που εφαρμόζεται στο Δυτικό Κόσμο (Ευρώπη και Αμερική) δεν εκτελείται πλάγιος πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός. Τέλος, ομάδες καρκινικών κυττάρων που δεν σχετίζονται με λεμφικό ή αγγειακό ιστό ονομάζονται εναποθέσεις όγκου- tumor deposits και περιγράφονται ως N1c κατά TNM. [3,4]

ΕΠΑΝΑΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Στα τοπικά προχωρημένα αδενοκαρκινώματα ορθού η λήψη επικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας μπορεί να υποσταδιοποιήσει τον όγκο στο 50% περίπου των ασθενών. Προσφέρει επίσης τη δυνατότητα διατήρησης του σφιγκτηριακού μηχανισμού και σε ποσοστό 15-38% μπορεί ακόμη και να επιφέρει πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση και να δώσει τη δυνατότητα για μη χειρουργική αντιμετώπιση με την τεχνική watch and wait.[24] Κλινικά η ανταπόκριση στην επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία μπορεί να εξετασθεί με τη δακτυλική εξέταση σε χαμηλούς όγκους του ορθού, με κολοσκόπηση και ακόμη ενδοσκοπικό υπέρηχο. Όλοι ωστόσο οι αναφερόμενοι τρόποι εξέτασης έχουν περιορισμούς και δεν δύνανται να επαναπροσδιορίσουν με τη λεπτομέρεια και ακρίβεια που χρειάζεται τα χαρακτηριστικά της νόσου (TNM, MRF, EMVI) τα οποία μόνο η μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο ορθού μπορεί να επανεξετάσει. Συνήθως στο μεσο της θεραπείας πραγματοποιείται μια δεύτερη μαγνητική ορθού στην οποία μελετάται η ανταπόκριση του όγκου στην θεραπεία.[6-9,22,25] Συγκεκριμένα εκτιμώνται τα κάτωθι χαρακτηριστικά:

1. Επανεκτίμηση του σταδίου κατά TNM
2. Επανεκτίμηση του μεγέθους του όγκου
3. Επανελέγχος για διηθημένη μεσοορθική περιτονία MRF- επαπειλούμενο CRM
4. Έλεγχος για διήθηση του σφιγκτηριακού μηχανισμού
5. Έλεγχος για θετικό EMVI- εξωαυλική αγγειακή διήθηση

Το τοίχωμα του ορθού μετά την επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία μπορεί να εμφανίζει πάχυνση του υποβλεννογόνιου χιτώνα με ενδιάμεσο έως υψηλής έντασης σήμα στις T2 ακολουθίες και να δίνει λανθασμένα την εντύπωση υπολειπόμενου όγκου. Επίσης ο όγκος μπορεί να εμφανίζεται αμετάβλητος συγκριτικά με την MRI διάγνωσης ή να εμφανίζεται ρικνωμένος ή ίνωτικός. Αυτό εξαρτάται από το βαθμό ανταπόκρισης του όγκου.

Όσον αφορά στον υπολοιπόμενο όγκο αυτός εμφανίζεται με σήμα ενδιάμεσης έντασης στις T2 ακολουθίες ενώ η ίνωση και ο ουλώδης ιστός εμφανίζονται με σήμα υψηλής έντασης. Το διαγνωστικό

πρόβλημα έγκειται στις περιπτώσεις που μπορεί να υπάρχει όγκος μέσα στον ουλώδη ιστό. Εδώ φαίνεται πως βοηθάει η DWI- diffusion weighted imaging ακολουθία στην οποία ο υπολοιπούμενος όγκος εμφανίζεται με υψηλής έντασης σήμα ενώ ο ουλώδης ιστός με χαμηλής και μπορεί να βοηθήσει διαφοροδιαγνωστικά. Συνιστάται να πραγματοποιείται ένας χαμηλός υποκλυσμός στο ορθό προ της εξέτασης διότι ο αέρας ενδορθικά μπορεί να δημιουργήσει artifacts στις συγκεκριμένες ακολουθίες.

Η παρουσία βλέννης στον όγκο μπορεί να εμφανιστεί με 3 μορφές στην μαγνητική επανασταδιοποίησης αυτού:

A. ύπαρξη βλέννης ή κολλοειδής εκφύλιση σε όγκους οι οποίοι δεν ήταν βλεννώδεις προ της επικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας, σηματοδοτεί ανταπόκριση στη θεραπεία και καλύτερο προγνωστικό δείκτη

B. ύπαρξη ακυτταρικής βλέννης σε ένα βλεννώδες αδenoκαρκίνωμα αποτελεί παθολογοανατομική ανταπόκριση ωστόσο δε φαίνεται να επηρεάζει το προσδόκιμο επιβίωσης χωρίς τοπική υποτροπή (recurrence free survival)

Γ. βλεννώδης όγκος που παραμένει βλεννώδης χωρίς μεταβολή, παρουσιάζει μεγάλα ποσοστά υποτροπής και γενικότερα έχει πτωχή πρόγνωση

Λοιπά χαρακτηριστικά που επανεκτιμώνται στην μαγνητική επανασταδιοποίησης αποτελούν η μεσοορθική περιτονία MRF και η απόστασή της από τον όγκο ώστε να εκτιμηθεί η ασφάλεια του περιφερικού ορίου εκτομής- CRM status.

Η μεταβολή των λεμφαδένων συγκριτικά με την μαγνητική σταδιοποίησης τόσο στον αριθμό όσο και στο μέγεθός τους είναι επίσης απαραίτητη στην επανασταδιοποίηση. Ως αρνητικοί για κακοήθεια λεμφαδένες θεωρούνται οι λεμφαδένες μικρότεροι από 2,5 χιλιοστά στον κοντό άξονά τους, μείωση του μεγέθους στο 70% των λεμφαδένων και απουσία λεμφαδένων στην DWI ακολουθία.

Συγκριτικά με την πρώτη μαγνητική σταδιοποίησης του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού η μαγνητική επανασταδιοποίησης μετά την λήψη χημειο-ακτινοθεραπείας δεν έχει την ίδια ακρίβεια και θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται μαζί με την κλινική εξέταση και την επαναληπτική κολοσκόπηση στην τελική εκτίμηση της ανταποκρισης του όγκου στη θεραπεία.

Για το σκοπό αυτό έχουν δημιουργηθεί κλίμακες μέτρησης της ανταποκρισης στον όγκο που ονομάζονται TRG- tumor regression grade. Υπάρχουν 4 διαφορετικά μοντέλα κλίμακας TRG με μικρές διαφοροποιήσεις: το TRG της AJCC, το Dworak TRG system, το Ryan και το τροποποιημένο Dworak TRG system που περιλαμβάνει και τους λεμφαδένες πέρα από τον όγκο.[26-28] Αυτό που θα χρησιμοποιηθεί σε αυτή την διπλωματική εργασία θα είναι το TRG κατά AJCC (American Joint Committee on Cancer).

	Dworak	Mandard	Ryan	AJCC	Modified Dworak (pT+pN) ^{a)}
Complete regression	No tumor cells (TRG 4)	No residual cancer cells (TRG 1)	No viable cancer cells, or single cells, or small groups of cancer cells (TRG 1)	No viable cancer cells (TRG 0)	No tumor cells (TRG 4)
Near complete regression	Very few tumor cells (TRG 3)	Rare residual cancer cells (TRG 2)	-	Single or small groups of tumor cells (TRG 1: moderate response)	Very few tumor cells (one or two microscopic foci of < 0.5 cm in diameter) (TRG 3)
Moderate regression	Dominantly fibrotic changes with few tumor cells or groups (TRG 2)	Predominant fibrosis with increased number of residual cancer cells (TRG 3)	Residual cancer outgrown by fibrosis (TRG 2)	Residual cancer outgrown by fibrosis (TRG 2: minimal response)	Dominantly fibrotic changes with few tumor cells or groups (TRG 2)
Minimal regression	Dominant tumor mass with obvious fibrosis (TRG 1)	Residual cancer outgrowing fibrosis (TRG 4)	Significant fibrosis outgrown by cancer, or no fibrosis with extensive residual cancer (TRG 3)	Minimal or no tumor cells killed (TRG 3: poor response)	Dominant tumor cell mass (> 50%) with obvious fibrosis or no regression (TRG 1)
No regression	No regression (TRG 0)	No regressive change (TRG 5)	-	-	-

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

^{a)}Modified Dworak TRG was used to evaluate both the primary tumor and regional lymph nodes as a whole.

Εικόνα 15: τα 4 διαφορετικά TRG συστήματα που χρησιμοποιούνται

2.4 Τοπικά προχωρημένος καρκίνος ορθού

Όπως προαναφέρθηκε η αντιμετώπιση ποικίλει αναλόγως του σταδίου. Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος του ορθού δηλαδή τα στάδια III και IV οπότε θα αναφερθούν συνοπτικά οι διαφορετικές επιλογές θεραπευτικής προσέγγισης.

2.4.1 Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες θεωρείται gold standard θεραπευτική προσέγγιση στον τοπικά προχωρημένο καρκίνου του ορθού η νεοεπικουρική χημιοακτινοθεραπεία και κατόπιν η TME χειρουργική εκτομή του μεσοορθού. Τα οφέλη είναι ποικίλα και συνοψίζονται:

A. υποσταδιοποίηση του όγκου και ευκολότερη TME εκτομή με δυνατότητα διατήρησης του σφιγκτηριακού μηχανισμού

B. μικρότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής (recurrence free survival)

Γ. μεγαλύτερο ποσοστό ολικής επιβίωσης (overall survival)

Οι ασθενείς λαμβάνουν συνηθέστερα καπεσιταμίνη ταυτόχρονα με συνεδρίες ακτινοθεραπείας συνήθως μακρά ακτινοθεραπεία με καθημερινές συνεδρίες στην πύελο για 3 εβδομάδες και boost στο σημείο του όγκου για άλλη μία εβδομάδα. Σύνολο 28 συνεδρίες.[29]

2.4.2 Εισαγωγική χημειοθεραπεία

Τα τελευταία χρόνια έχει εισαχθεί η εισαγωγική χημειοθεραπεία στα τοπικά προχωρημένα αδενοκαρκινώματα ορθού δίνοντας υποσχόμενα αποτελέσματα.[5,12,30,31] Ακολουθείται από χημειοακτινοθεραπεία και κατόπιν από χειρουργική εκτομή. Σε σημαντικό ποσοστό που μπορεί να φτάσει

μέχρι το 30% μπορεί να έχει πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση του όγκου με αντικατάσταση αυτού από ουλώδη ιστό, δίνοντας έτσι την επιλογή της τακτικής watch and wait, της στενής παρακολούθησης δηλαδή με αποφυγή της βαρύτητας ενός χειρουργείου.

Τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται είναι:

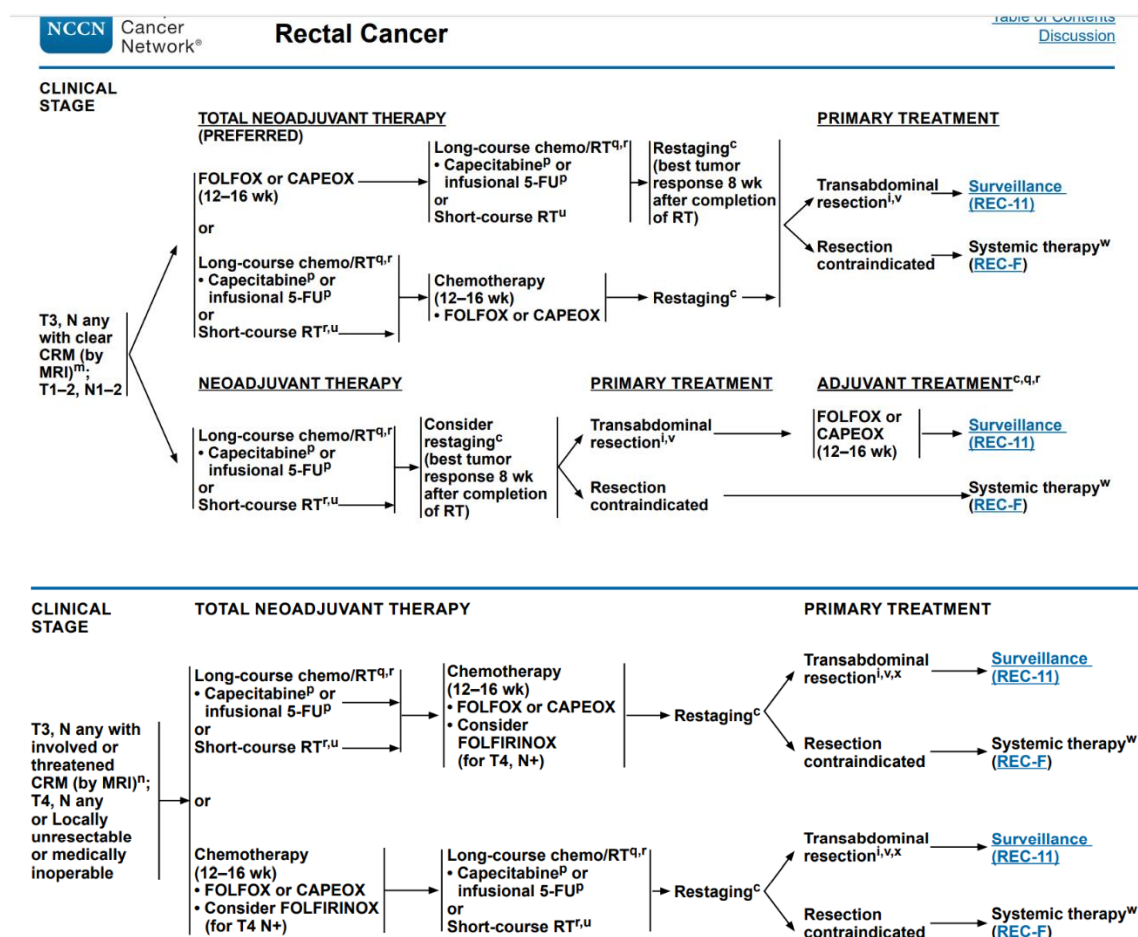
Folfox (leukovorin calcium/fluorouracil/oxaliplatin)

Folfiri (leucovorin calcium/fluorouracil/irinotecan)

Cetuximab/capecitabine

Capox (capecitabine/oxaliplatin)

Συμφωνα με το NCCN προτιμάται η εισαγωγική θεραπεία από την νεοεπικουρική χωρίς η δεύτερη να μην ενδείκνυται πλέον.



Εικόνα 16: κατευθυντήριες οδηγίες τοπικά προχωρημένου καρκίνου ορθού με ή χωρίς διηθημένο περιφερικό όριο εκτομής (CRM) κατά NCCN

2.4.3 Χειρουργική αντιμετώπιση

Αναλόγως της απόστασης του όγκου από τον πρωκτικό δακτύλιο αποφασίζεται αν είναι δυνατή η ασφαλής R0 εκτομή του αδενοκαρκινώματος του ορθού με ταυτόχρονη διατήρηση του σφιγκτηριακού μηχανισμού. Αυτό επιτυγχάνεται ευχερώς σε όγκους του μέσου και του άνω ορθού, σε όγκους δηλαδή άνωθεν των 5 εκατοστών από τον πρωκτικό δακτύλιο με την διενέργεια χαμηλής πρόσθιας εκτομής με ολική εκτομή του μεσοορθού και κολοορθική αναστόμωση με ή χωρίς προφυλακτική ειλεοστομία ή κολοστομία αγκύλης προς αποφυγή αναστομωτικής διαφυγής. Σε όγκους κάτωθεν των 5 εκατοστών προτιμάται η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή με ολική εκτομή του μεσοορθού και τελική κολοστομία αν και δεν είναι απαγορευτική η διενέργεια χαμηλής πρόσθιας εκτομής εφόσον είναι επιτρεπτά τα όρια εκτομής. Ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο της ανατομίας στην διατήρηση του ανάγγειου ιερού πλάνου (holy plane) που περιέγραψε ο Heald προς αποφυγή κάκωσης κρίσιμων ανατομικών στοιχείων με ταυτόχρονη ογκολογική χειρουργική εκτομή και μείωση της συχνότητας της τοπικής υποτροπής στην πύελο. Και οι δυο βασικές χειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να εκτελεστούν είτε ανοιχτά, είτε λαπαροσκοπικά αναλόγως της εξοικείωσης της χειρουργικής ομάδας με την εκάστοτε τεχνική.

Συγκεκριμένα για την ανοικτή μέθοδο μετά από μέση υπερ-υπομφάλιο τομή από την ξιφοειδή απόφυση του στέρνου μέχρι την ηβική σύμφυση κινητοποιείται το αριστερό κόλον από την σπληνική καμπή μέχρι το ορθό, πραγματοποιώντας οξεία παρασκευή με ψαλίδι, ως το ύψος των ανελκτήρων μυών. Ακολουθώντας το σωστό πλάνο παρασκευής επί της περιτονίας του μεσοορθού, μπροστά από την προ-ιερά περιτονία και την πλάγια πυελική περιτονία, και εκτός της ιδίως περιτονίας που επενδύει τα σπλάχνα της πύελου, η διαδικασία αυτή είναι γενικά αναίμακτη. Κατά την παρασκευή του μεσο-ορθού αναγνωρίζονται και απολινώνονται επίσης τα ορθικά αγγεία. Η προσοχή του χειρουργού πρέπει να εστιαστεί ιδιαίτερος στην διατήρηση και διαφύλαξη των αυτόνομων νευρικών πλεγμάτων. Η έκταση της παρασκευής πρέπει να περιλαμβάνει το περιοριστικό λίπος και τον λεμφαγγειακό ιστό έως και 5 εκ. περιφερικά του όγκου. Η κάτω μεσεντέριος αρτηρία παρασκευάζεται και απολινώνεται 1 εκατοστό από την αορτή, και η φλέβα ξεχωριστά, επίσης 1 εκατοστό από την σπληνική φλέβα. Μετά την απαγγείωση 31 του παρασκευάσματος ακολουθεί η τοποθέτηση λαβίδας περιφερικά του όγκου αν αυτό είναι εφικτό. Τέλος αφαιρείται το παρασκεύασμα και ακολουθεί αναστόμωση. Με τους διαθέσιμους σύγχρονους κυκλικούς αναστομωτήρες, οι αναστομώσεις είναι εφικτές έως και 1εκ. από το πρωκτικό κανάλι.

2.4.4 Παθολογοανατομική εξέταση

Το οριστικό χειρουργικό παρασκεύασμα με την ιστολογική εξέταση θα δώσουν το πραγματικό στάδιο που μπορεί να διαφέρει από το απεικονιστικό που μας παρέχει η μαγνητική τομογραφία. Τα στοιχεία που πρέπει να περιλαμβάνει μια έκθεση ιστολογικής εξέτασης είναι τα κάτωθι [10]:

- μορφολογική περιγραφή του παρασκευάσματος
- είδος χειρουργικής επέμβασης που πραγματοποιήθηκε
- ορισμός της θέσης και του μεγέθους του όγκου
- παρουσία ή απουσία μακροσκοπικά ορατής διάτρησης του όγκου
- ιστολογικό τύπο και βαθμό διαφοροποίησης (grade)
- επέκταση του όγκου στο εντερικό τοίχωμα και στα γειτονικά όργανα- στάδιο T
- απόσταση του όγκου από τα όρια εκτομής (κεντρικό, περιφερικό)
- παρουσία ή όχι εναποθέσεων καρκινικών κυττάρων (tumor deposits)
- αγγειακή ή περινευρική διήθηση
- παρουσία ή όχι tumor budding
- αριθμός και τοπογραφία λεμφαδένων και διευκρίνηση πόσων από αυτούς είναι διηθημένοι από καρκινικά κύτταρα- στάδιο N
- διήθηση από καρκινικά κύτταρα περιτοναίου ή άλλων οργάνων (πχ βιοψία ηπατικού παρεγχύματος)- στάδιο M
- δορυφορική αστάθεια (Microsatellite instability)/ mismatch repair στάτους του όγκου

Το παθολογοανατομικό στάδιο κατά TNM θα πρέπει να δίδεται σύμφωνα με την Ένωση για Διεθνή Έλεγχο Καρκίνου (Union for International Cancer Control- UICC)-τελευταία αναθεωρημένη 8^η έκδοση. Δυσμενή προγνωστικά στοιχεία της παθολογοανατομικής εξέτασης θα συζητηθούν στο ογκολογικό συμβούλιο (MDT- multidisciplinary team) και θα επηρεάσουν την περαιτέρω διαχείριση του ασθενούς.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη της ανταπόκρισης του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού σταδίου III και IV κατά TNM σύμφωνα με την AJCC (American Joint Committee on Cancer) στην προεγχειρητική λήψη χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Αναζητήθηκαν ασθενείς που έχουν αντιμετωπιστεί με την άνωθεν θεραπευτική προσέγγιση στην Πανεπιστημιακή Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας ΑΠΘ, την Α' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, την Ακτινοθεραπευτική Κλινική καθώς και το Ακτινολογικό και Παθολογοανατομικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Παπαγεωργίου. Βασικό ερευνητικό ερώτημα της διπλωματικής εργασίας αποτελεί ο βαθμός ανταπόκρισης του όγκου- Tumor Regression Grade (TRG) κατόπιν της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, ο οποίος εκτιμάται με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας ορθού στο στάδιο διάγνωσης συγκριτικά με τη μαγνητική τομογραφία επανασταδιοποίησης κατόπιν της προεγχειρητικής θεραπείας όπως επίσης και η οριστική υποσταδιοποίηση του καρκίνου σύμφωνα με το οριστικό στάδιο που καθορίζεται κατόπιν παθολογοανατομικής εξέτασης του μετεγχειρητικού παρασκευάσματος. Επιπλέον ερευνητικό ερώτημα που θα προσπαθήσει να απαντήσει η διπλωματική εργασία είναι η διαφορά του βαθμού ανταπόκρισης του όγκου στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική χημειοθεραπεία επιπλέον της προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας που έλαβαν όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς. Τέλος θα αναζητηθεί το ποσοστό της πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης pCR (pathological complete response), η διαφορά αυτού του ποσοστού στις δύο διαφορετικές ομάδες χημειοθεραπείας (νεοεπικουρική και εισαγωγική) και θα εξετασθούν ορισμένοι προγνωστικοί δείκτες όπως ο βαθμός διαφοροποίησης, η αγγειακή διήθηση κλπ και οι συσχέτιση αυτών με τον βαθμό ανταπόκρισης.

Επίσης η μελέτη στοχεύει στην παρουσίαση της ολοκληρωμένης αντιμετώπισης ενός ασθενή με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού από ένα κέντρο με όλες τις συνεργαζόμενες ειδικότητες που

χρειάζονται για τη σωστή διαχείριση καθ'όλα τα βήματα από την αρχική διάγνωση μέχρι την παρηγορική φροντίδα (γαστρεντερολόγος, ακτινολόγος, παθολογοανατόμος, γενικός χειρουργός, ογκολόγος και ακτινοθεραπευτής). Τέλος ανατρέχει στη σύγχρονη βιβλιογραφία για νέες θεραπευτικές κατευθύνσεις δίνοντας αφορμή για περαιτέρω συζήτηση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Χρησιμοποιήθηκε το ηλεκτρονικό αρχείο του Γενικού Νοσοκομείου Παπαγεωργίου καθώς και το αρχείο της Πανεπιστημιακής Παθολογικής Ογκολογικής Κλινικής ΑΠΘ για αναζήτηση ασθενών με επιβεβαιωμένο κατόπιν βιοψίας αδενοκαρκίνωμα ορθού κλινικού σταδίου III και IV (cT3 cT4) κατόπιν και απεικόνισης αυτού με μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο ορθού κατά τα έτη 2019,2020 και 2021. Ανευρέθησαν 111 ασθενείς που πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια. Από αυτούς 22 ασθενείς χειρουργήθηκαν πρώτα και κατόπιν έλαβαν χημειο-ακτινοθεραπεία και 6 ασθενείς αρνήθηκαν χειρουργικής αντιμετώπισης και έλαβαν μόνο περιοχική ακτινοθεραπεία με ή χωρίς χημειοθεραπεία. 23 ασθενείς χειρουργήθηκαν σε άλλο νοσοκομείο ή ιδιωτικό κέντρο έχοντας έτσι ελλιπή δεδομένα όπως το πρακτικό χειρουργικής επέμβασης και το οριστικό παθολογοανατομικό παρασκεύασμα. 60 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής με cT3-cT4 (τοπικά προχωρημένο) αδενοκαρκίνωμα του ορθού και υπεβλήθησαν σε προεγχειρητική ακτινο-χημειοθεραπεία και κατόπιν σε χειρουργική αντιμετώπιση. Από αυτούς τους 60 ασθενείς 21 ασθενείς έλαβαν εισαγωγική χημειοθεραπεία που πλέον προτείνεται από το NCCN ως συνιστώμενη θεραπευτική αντιμετώπιση με βελτιωμένη επιβίωση των ασθενών με τοπικά προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα ορθού, κατόπιν συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία και κατόπιν την παρέλευση 6-8 εβδομάδων (υπήρξαν διαφοροποιήσεις σχετικά και με το διάστημα μέχρι το χειρουργείο) υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή. Οι πλείστοι ωστόσο ασθενείς της μελέτης υπεβλήθησαν σε προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία, εν συνεχεία χειρουργική εκτομή και κατόπιν περαιτέρω ογκολογική αντιμετώπιση αναλόγως του τελικού ιστολογικού παρασκευάσματος και του βαθμού ανταπόκρισης.

Δημιουργήθηκε μια βάση καταγραφής δεδομένων των ασθενών με χρήση του προγράμματος Excel του Office 2021 με επιδημιολογικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο), το στάδιο κατά τη διάγνωση κατά TNM, την πρώτη μαγνητική τομογραφία σταδιοποίησης, ορισμένα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου (βαθμός διαφοροποίησης- grade), λεμφική, αγγειακή ή περινευριδική διήθηση εφόσον ήταν δυνατή, την διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας, tumor deposits και tumor budding εφόσον αναφερόταν είτε στην μαγνητική τομογραφία είτε στην παθολογοανατομική έκθεση, τα επίπεδα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου κατά τη διάγνωση, το είδος χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, η μαγνητική επανασταδιοποίησης, ο βαθμός ανταπόκρισης του όγκου σύμφωνα με αυτήν, το χρονικό

μεσοδιάστημα μέχρι την χειρουργική αντιμετώπιση, το είδος χειρουργικής εκτομής (χαμηλή πρόσθια εκτομή με ή χωρίς ειλεοστομία αγκύλης ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή), το χειρουργικό παρασκεύασμα, συνέχιση ή όχι της χημειοθεραπείας και το follow-up στο σύντομο χρονικό διάστημα που ακολούθησε.

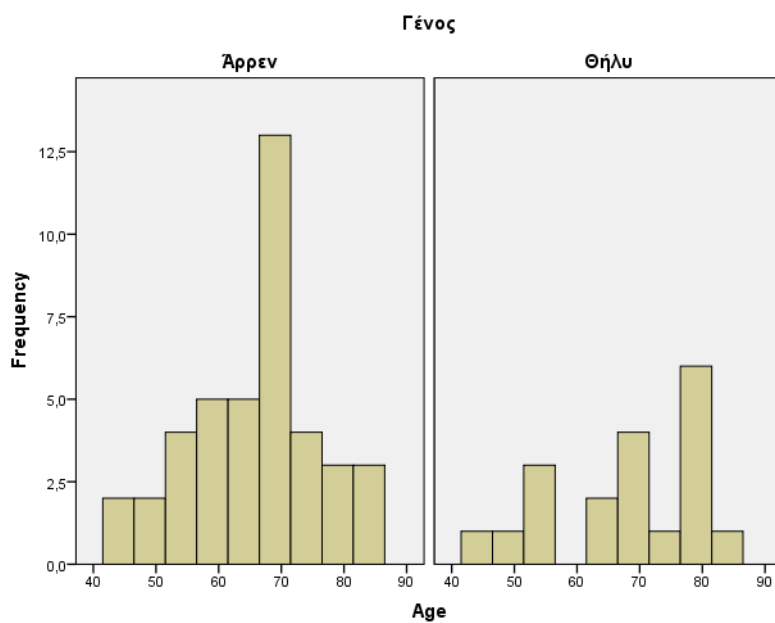
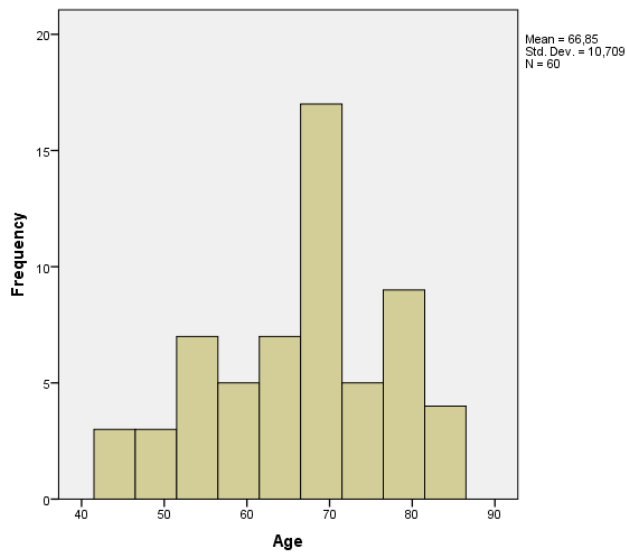
Έγινε ανάλυση των ανωτέρω δεδομένων με χρήση του spss 2021 και αναλύθηκαν τα αποτελέσματα. Επίσης γίνεται μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας κυρίως στο γενικό μέρος της μελέτης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

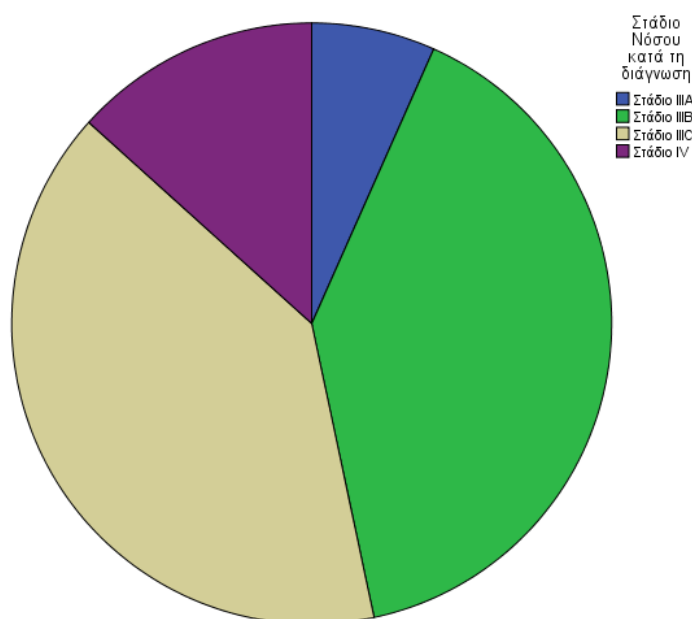
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Ηλικία, φύλο και στάδιο

Ξεκινώντας από τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης όσον αφορά στην ηλικία εμφάνισης του αδενοκαρκινώματος αυτή κυμαίνεται από 44 έως 85 ετών με μια μέση τιμή τα 66,85 έτη, ηλικία που θεωρείται αντίστοιχη στη μέση ηλικία εμφάνισης του αδενοκαρκινώματος στο γενικό πληθυσμό σύμφωνα και με τα παγκόσμια στατιστικά στοιχεία. Όσον αφορά στα δύο φύλα, 41 ασθενείς του πληθυσμού μελέτης είναι άντρες και 19 γυναίκες. Η διαφορά ηλικίας στα δύο φύλα απεικονίζεται στο δεύτερο πίνακα με μέγιστο αριθμό εμφάνισης στους άντρες τα 70 έτη ενώ εμφανίζεται μεγαλύτερη ηλικία εμφάνισης στις γυναίκες περίπου στα 80 έτη. Παρατηρείται η σχετικά αυξημένη επίπτωση στον ανδρικό γενικό πληθυσμό παρά τον περιορισμένο σε αριθμό πληθυσμό μελέτης.

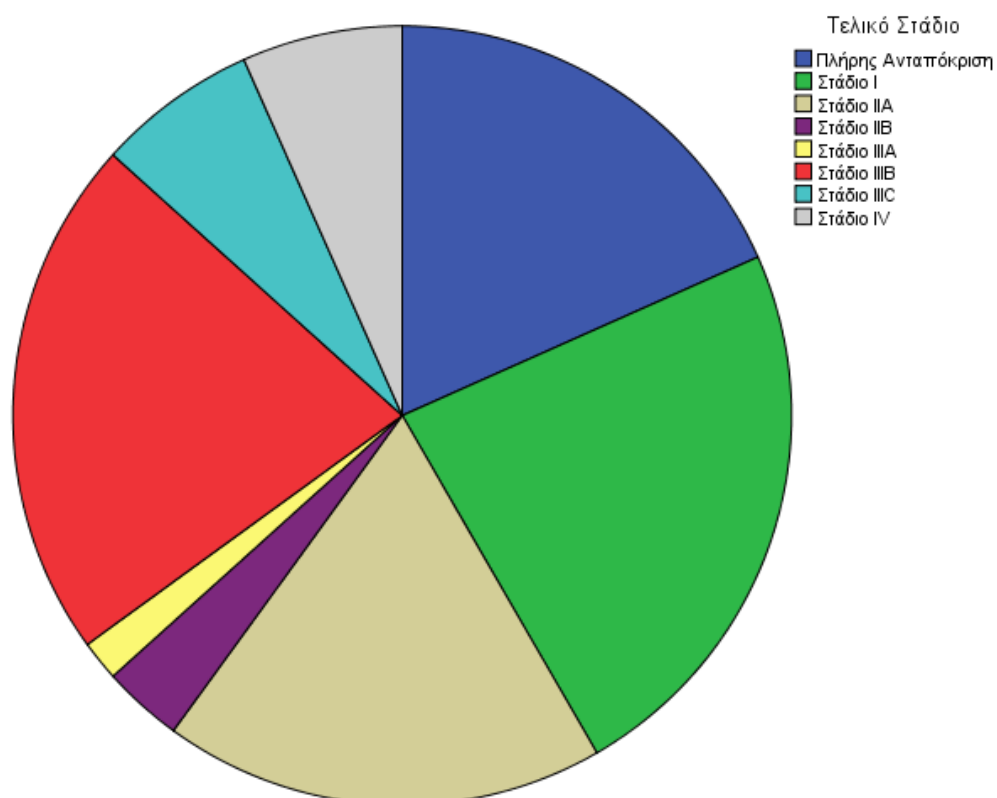
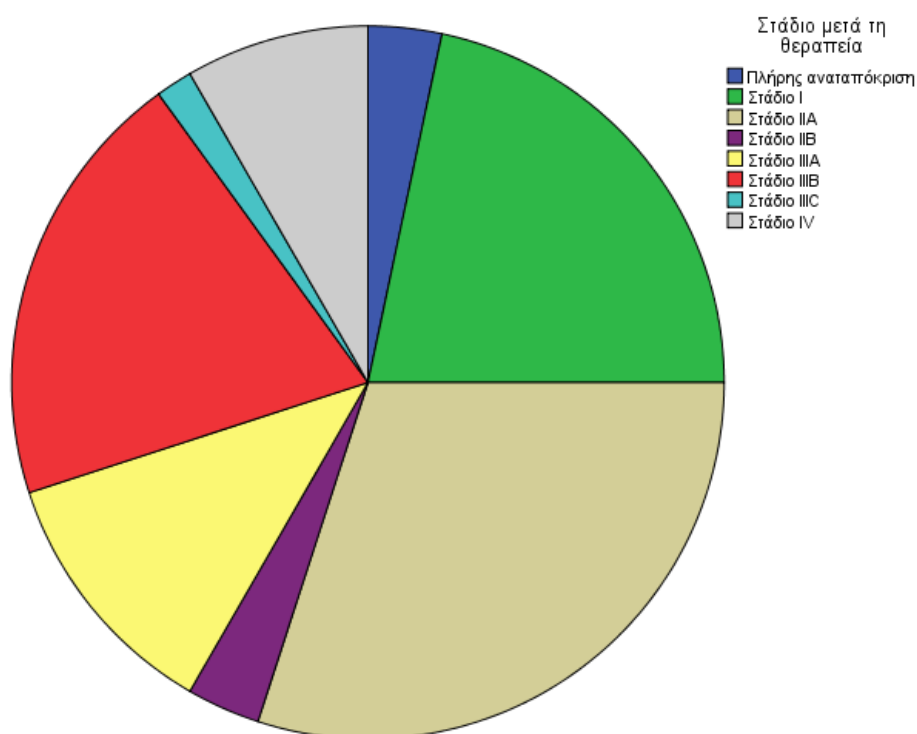


Όσον αφορά στο στάδιο εμφάνισης το σύνολο του πληθυσμού ανήκουν στο στάδιο III και IV και συγκεκριμένα τα ποσοστά σε στάδιο IIIA, στάδιο IIIB, στάδιο IIIC και στάδιο IV φαίνονται στο κάτωθι διάγραμμα πίτας. Παρατηρούμε ότι το μεγαλύτερο μερίδιο κατέχουν τα στάδια III B και III C.



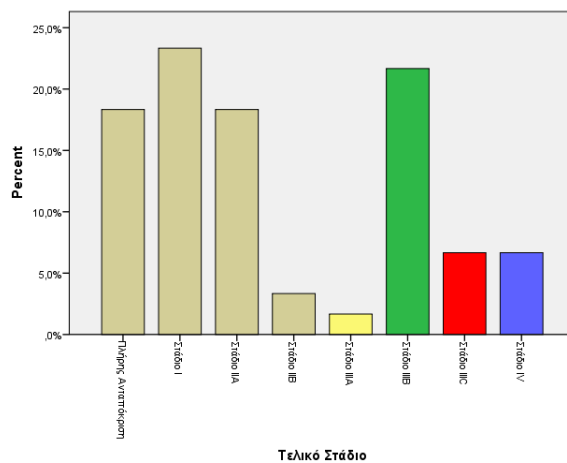
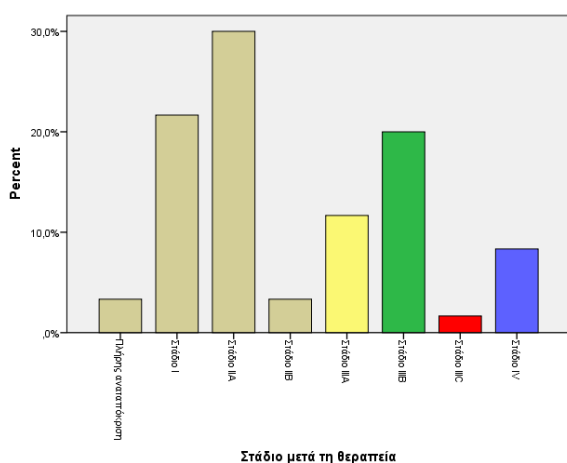
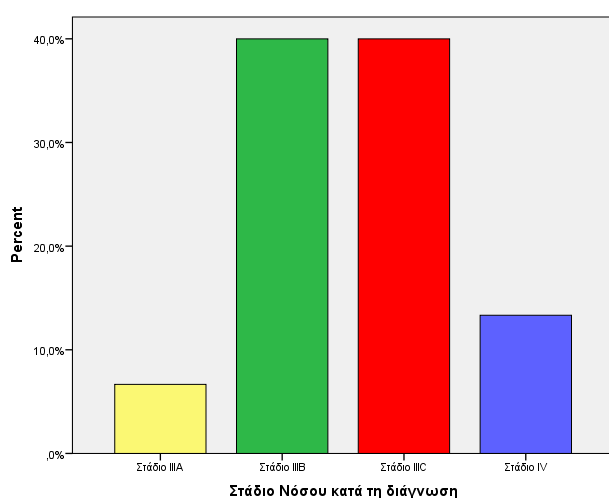
Συγκριτικά με το απεικονιστικό στάδιο που προκύπτει από την μαγνητική επανασταδιοποίησης κατόπιν την νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία ή την εισαγωγική χημειοθεραπεία και κατόπιν την χημειο-ακτινοθεραπεία φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα πίτας ότι εμφανίζονται πλέον λόγω της υποσταδιοποίησης, της σμίκρυνσης δηλαδή του όγκου και της μείωσης του αριθμού των λεμφαδένων μικρότερα στάδια που δεν προϋπήρχαν στην αρχική διάγνωση καθώς στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με τοπικά προχωρημένα αδενοκαρκινώματα σταδίου III και IV. Βλέπουμε την εμφάνιση επιπλέον σταδίου I και II A, II B καθώς και ένα μικρό ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης, τουλάχιστον απεικονιστικά, TRG 0. Τα στάδια III B και III C που κατείχαν το μεγαλύτερο ποσοστό στο αρχικό στάδιο έχουν πλέον αντικατασταθεί από τα στάδια I και II A γεγονός που αποδεικνύει την ουσιαστική συμβολή της χημειοθεραπείας στην ανταπόκριση του όγκου. Παραμένει αρκετά ικανό ποσοστό των ασθενών στο στάδιο III A και III B, ωστόσο έχουν μειωθεί σημαντικά τα πολύ προχωρημένα στάδια III C και IV.

Συγκριτικά τώρα με το οριστικό στάδιο όπως αυτό προκύπτει από την παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος τα αποτελέσματα δείχνουν ακόμη μεγαλύτερη παθολογοανατομική ανταπόκριση. Στο παρακάτω διάγραμμα πίτας είναι εμφανής η πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση που καταλαμβάνει ικανό ποσοστό, αρκετά μεγαλύτερο από το ποσοστό της απεικονιστικής ανταπόκρισης και ακολουθούν σε ικανά ποσοστά τα στάδια I και II A. Συνολικά αυτά τα τρία στάδια που δεν προϋπήρχαν στην αρχική διάγνωση και θεωρούνται πρώιμα στάδια του καρκίνου του ορθού καταλαμβάνουν πλέον ποσοστό περίπου 60% του πληθυσμού μελέτης. Παραμένει ικανό ποσοστό σταδίου III B ωστόσο έχουν μειωθεί σημαντικά τα στάδια III C και IV.

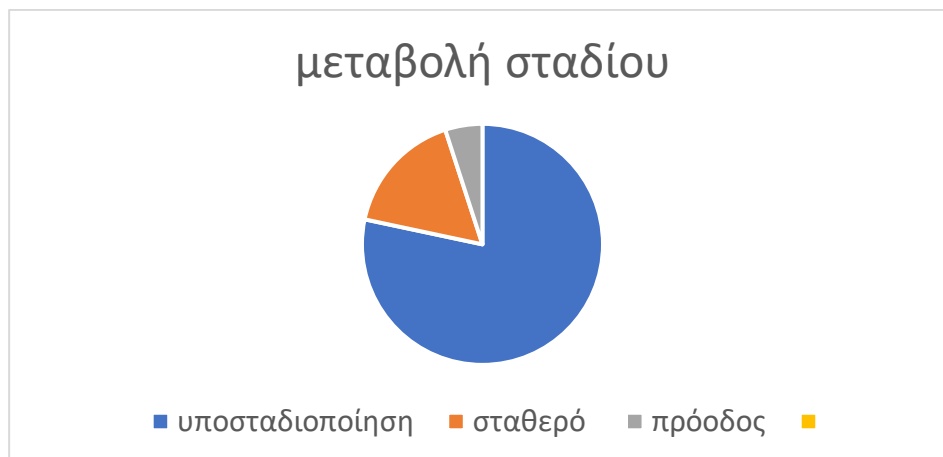


Τέλος αν συγκρίνουμε το απεικονιστικό στάδιο κατόπιν της χημειο-ακτινοθεραπείας ή κατόπιν της εισαγωγικής χημειοθεραπείας με το οριστικό στάδιο της παθολογοανατομικής εξέτασης θα δούμε ότι

αποκλίνουν αρκετά ιδίως όσον αφορά στα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη δυσχερή διαφορική διάγνωση της μετακτινικής δεσμοπλαστικής αντίδρασης του όγκου από εναπομείναντα όγκο στην επαναληπτική μαγνητική τομογραφία επανασταδιοποίησης. Άλλωστε είναι γνωστό ότι η ακρίβεια της επαναληπτικής μαγνητικής τομογραφίας είναι μικρότερη συγκριτικά με αυτήν της αρχικής διάγνωσης στην οποία ο όγκος δεν έχει υποστεί μετακτινικές αλλοιώσεις και μεταβολές από την χημειοθεραπεία. Στα παρακάτω ραβδογράμματα φαίνεται για άλλη μια φορά η σημαντική υποσταδιοποίηση των όγκων τόσο στο στάδιο της επανασταδιοποίησης όσο και στο οριστικό μετεγχειρητικό στάδιο.



Συνολικά το 78,3% των ασθενών του πληθυσμού μελέτης υποσταδιοποιήθηκε, το 16,7% παρέμεινε σταθερό και μόλις το 5% παρουσίασε πρόοδο σταδίου και νόσου παρά την προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία ή εισαγωγική χημειοθεραπεία όπως δείχνει σχηματικά και το παρακάτω διάγραμμα πίτας.



5.2 Αγγειακή διήθηση- EMVI

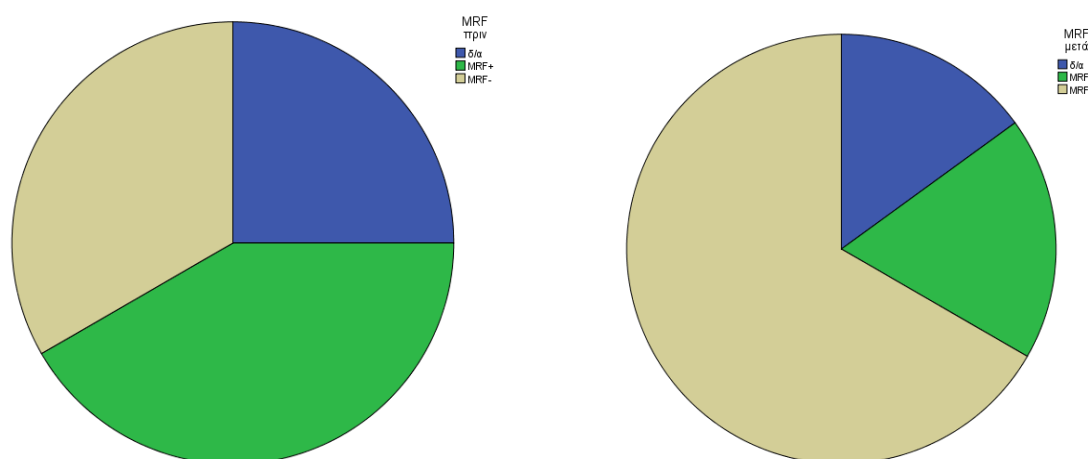
Στην καταγραφή του αρχικού σταδίου συμπεριλήφθηκε με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας με πρωτόκολλο ορθού η εξωαυλική αγγειακή διήθηση (EMVI- extramural vascular invasion) εφόσον συμπεριλαμβανόταν στην περιγραφή καθώς και η διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας (MRF- mesorectal fascia), καθώς αποτελούν έκαστες σημαντικό επιβαρυντικό προγνωστικό παράγοντα όπως έχει συζητηθεί παραπάνω. Όσον αφορά στο στάδιο N κατά TNM οι πλείστοι ασθενείς με ποσοστό 95% (57 από τους 60) είχαν λεμφική διήθηση με τρεις εξαιρέσεις: έναν ασθενή στον οποίο δεν κατέστη δυνατή η αρχική σταδιοποίηση με μαγνητική τομογραφία λόγω βηματοδότη, ο οποίος ωστόσο στο οριστικό παρασκεύασμα δεν είχε θετικούς λεμφαδένες, μια 85χρονη με μαγνητική επανασταδιοποίησης μόνο με N0 (αρνητικούς λεμφαδένες) και πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση στο οριστικό παρασκεύασμα και έναν 73 άρρενα ασθενή με σύγχρονο T3N0 αδενοκαρκίνωμα ορθού και T3N2 αδενοκαρκίνωμα λάρυγγα με αρνητικούς λεμφαδένες στην αρχική διάγνωση.

Το ποσοστό αγγειακής διήθησης EMVI αναφέρεται θετικό σε 21 ασθενείς από τους 25 στους οποίους περιγράφεται στην μαγνητική σταδιοποίησης. Στην επαναληπτική μαγνητική τομογραφία επανασταδιοποίησης το EMVI περιγράφεται σε 21 ασθενείς, εξ αυτών οι 10 παρουσίαζαν θετικό EMVI το οποίο αρνητικοποιήθηκε, ποσοστό που προσεγγίζει το 50% , σε ένα ασθενή που είχε αρνητικό EMVI αυτό θετικοποιήθηκε στη συνέχεια, γεγονός που πιθανά να υποδηλώνει πρόοδο νόσου και στους λοιπούς ασθενείς παρέμεινε αμετάβλητο, θετικό ή αρνητικό. Παρά το μικρό δείγμα των ασθενών το οποίο δεν επιτρέπει ένα στατιστικά ασφαλές συμπέρασμα, δεν παύει να είναι εμφανής η ανταπόκριση στην χημειο-ακτινοθεραπεία με την αρνητικοποίηση της αγγειακής διήθησης, την εξαφάνιση δηλαδή των καρκινικών κυττάρων. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η περιγραφή της αγγειακής διήθησης EMVI δεν έχει εδραιωθεί ως απαραίτητη αναφορά στο πόρισμα της μαγνητικής τομογραφίας ορθού, μην επιτρέποντας τοιουτοτρόπως την συλλογή επαρκών δεδομένων ώστε να αναχθεί ένα έγκυρο συμπέρασμα. Επιπλέον, τίθεται στη συνάρτηση και η υποκειμενικότητα της εξέτασης που εξαρτάται από τον εκάστοτε ακτινολόγο. Συνεπικουρικά με τους λοιπούς προγνωστικούς παράγοντες (στάδιο κατά

TNM, θετική μεσοορθική περιτονία, βαθμός διαφοροποίησης) παίζει και η αγγειακή διήθηση μείζονα ρόλο στην αρχική απόφαση θεραπευτικής διαχείρισης των ασθενών με τοπικά προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα ορθού.

5.3 Μεσοορθική περιτονία και περιφερικό όριο εκτομής

Η διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας αναφέρεται στην επέκταση του όγκου εκτός του εντερικού αυλού με απειλούμενο περιφερικό όριο εκτομής (circumferential resection margin). Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο γενικό μέρος μια επισφαλής ή θετική για διήθηση από καρκινικά κύτταρα μεσοορθική περιτονία δεν επιτρέπει μια ασφαλή R0 χειρουργική εκτομή με ολική εκτομή του μεσοορθού (TME-total mesorectal excision) που αποτελεί και την θεραπευτική χειρουργική επέμβαση εκλογής ώστε να αποφευχθεί τόσο η τοπική υποτροπή στην πύελο όσο και η συστηματική υποτροπή του ασθενούς. Στη μελέτη καταγράφηκε τόσο στην μαγνητική τομογραφία σταδιοποίησης όσο και στην επανασταδιοποίηση η διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας. Από τους 60 ασθενείς στην πρώτη διάγνωση στους 46 αναφέρεται η διήθηση ή μη της μεσοορθικής περιτονίας. Από τους 46 αυτούς ασθενείς θετική μεσοορθική περιτονία είχαν οι 26 προ της χημειο-ακτινοθεραπείας, ποσοστό που ανέρχεται σε 56,5%. Κατόπιν της νεοεπικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας ή της εισαγωγικής χημειοθεραπείας στην επαναληπτική μαγνητική τομογραφία περιγράφεται σε 50 ασθενείς η μεσοορθική περιτονία. Από τους 26 ασθενείς που είχαν θετική MRF παρατηρήθηκε αρνητικοποίηση της διήθησης αυτής στους 15, δηλαδή ποσοστό που ανέρχεται σε 57,7%. Σε 10 ασθενείς παρέμεινε θετική, ποσοστό 38,46% και σε έναν ασθενή θετικοποιήθηκε ενώ στην αρχική μαγνητική περιγραφόταν μη διηθημένη. Στα παρακάτω διαγράμματα πίτας φαίνεται η σημαντική μείωση του θετικού MRF κατόπιν της λήψης της χημειο-ακτινοθεραπείας ή της εισαγωγικής χημειοθεραπείας.



Θα πρέπει να σημειωθεί η μικρότερη διαγνωστική ακρίβεια της μαγνητικής τομογραφίας του ορθού στην επανασταδιοποίηση των ασθενών που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικά ή θετικά αποτελέσματα όσον αφορά και στη διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας. Η οριστική απάντηση θα

δοθεί από το πόρισμα της παθολογοανατομικής εξέτασης που θα εξετάσει λεπτομερώς την διήθηση του μεσοορθού από καρκινικά κύτταρα και την επίτευξη R0 εκτομής.

5.4 Απόσταση όγκου από τον πρωκτικό δακτύλιο

Οι ασθενείς που μελετήθηκαν παρουσιάζουν αδενοκαρκίνωμα ορθού σε ποικίλη απόσταση από τον πρωκτικό δακτύλιο που κυμαίνεται από μόλις 1 εκατοστό έως και 15 εκατοστά που αποτελεί και το ανατομικό όριο του ορθού, άνωθεν των 15 εκατοστών από τον πρωκτικό δακτύλιο οι όγκοι αντιμετωπίζονται ως αδενοκαρκινώματα σιγμοειδούς. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε 3 ομάδες αναλόγως της απόστασης από τον πρωκτικό δακτύλιο: στην ομάδα από 1 έως 3 εκατοστά που χρήζει κοιλιοπερινεϊκής εκτομής με TME, στην ομάδα από 3 έως 5 εκατοστά που μπορεί να γίνει προσπάθεια χαμηλής πρόσθιας εκτομής με TME εφόσον καθίσταται ασφαλές το κατώτερο όριο εκτομής με διατήρηση του σφιγκτηριακού μηχανισμού και στην ομάδα άνω των 5 εκατοστών. 11 ασθενείς από τους 60 παρουσίασαν το αδενοκαρκίνωμα σε απόσταση μικρότερη των 3 εκατοστών, ποσοστό 18,3% του πληθυσμού μελέτης. 15 ασθενείς παρουσίασαν τον όγκο σε απόσταση ίση ή μεγαλύτερη των 3 εκατοστών μέχρι 5 εκατοστά από τον πρωκτικό δακτύλιο, ποσοστό 25%. Τέλος οι πλείστοι ασθενείς- απόλυτος αριθμός 34 σε ποσοστό 56,7% παρουσίασαν το αδενοκαρκίνωμα σε απόσταση άνωθεν των 5 εκατοστών από τον πρωκτικό δακτύλιο. Στο παρακάτω διάγραμμα πίτας φαίνονται τα διαφορετικά ποσοστά απόστασης από τον πρωκτικό δακτύλιο.



Για την συλλογή αυτών των δεδομένων αντλήθηκαν πληροφορίες κυρίως από τη μαγνητική τομογραφία σταδιοποίησης συνεπικουρικά με τις κολοσκοπήσεις. Να σημειωθεί ότι πολλές φορές υπάρχει διαφορά στην αναφερόμενη απόσταση του όγκου από τον πρωκτικό δακτύλιο στο πόρισμα της κολοσκόπησης, συχνά αυτό οφείλεται στην διάταση του εντερικού αυλού με την εμφύσηση αέρα και την μηχανική του

προώθηση με το ενδοσκόπιο. Αυτό πολλές φορές δημιουργεί αναγκαστική αλλαγή του εγχειρητικού πλάνου, πχ από μια προγραμματισμένη χαμηλή πρόσθια εκτομή με TME να προκύψει διεγχειρητικά μια κοιλιοπερινεϊκή εκτομή με TME εφόσον τα όρια εκτομής του όγκου είναι επισφαλής. Αυτή η αλλαγή χειρουργικού πλάνου βέβαια μπορεί να προκύψει και για άλλους λόγους που σχετίζονται με τη χειρουργική τεχνική, όπως είναι μια επισφαλής αναστόμωση με διαφυγή στο leak test και αδυναμία επανάληψης της αναστόμωσης λόγω ανατομικών περιορισμών (ανεπαρκές υγιές έδαφος εντερικού αυλού). Για όλους αυτούς τους λόγους θα πρέπει ο χειρουργός να μην επαναπαύεται στο πόρισμα μόνο της κολονοσκόπησης, αλλά να επιβεβαιώνει πρώτον με κλινική εξέταση την ανατομική θέση του όγκου, είτε αυτός είναι κλινικά ψηλαφητός με δακτυλική εξέταση, είτε με χρήση ορθοσιγμοειδοσκοπίου, τόσο στην πρώτη επαφή και κλινική εξέταση του ασθενούς, όσο και άμεσα προεγχειρητικά. Όταν δη έχει προηγηθεί νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία η κλινική επανεξέταση θα δώσει νέες πληροφορίες για τη πιθανή μείωση του όγκου και συνεπώς την μεγαλύτερη απόστασή του από τον πρωκτικό δακτύλιο. Όπως προαναφέρθηκε στο γενικό μέρος της παρούσας διπλωματικής εργασίας, η υποσταδιοποίηση του όγκου αποτελεί και ένα από τα βασικότερα οφέλη της νεοεπικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας ή της εισαγωγικής χημειοθεραπείας ακολουθούμενης από νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία καθώς μπορεί να καταστήσει δυνατό ένα χειρουργείο διατήρησης του σφιγκτηριακού μηχανισμού, το οποίο θα ήταν αδύνατο πριν την σμίκρυνση του όγκου. Πέρα ωστόσο από την ενδοσκόπηση και την κλινική εξέταση δεν πρέπει να ξεχνάμε την μέγιστη σημασία της μαγνητικής τομογραφίας στην ανατομική θέση του όγκου τόσο στην αρχική σταδιοποίηση, όσο και στην επανασταδιοποίηση.

Αναλόγως της απόστασης από τον πρωκτικό δακτύλιο διενεργήθηκαν και διαφορετικές χειρουργικές εκτομές, οι οποίες θα αναλυθούν παρακάτω.

5.5 Είδος χειρουργικής εκτομής

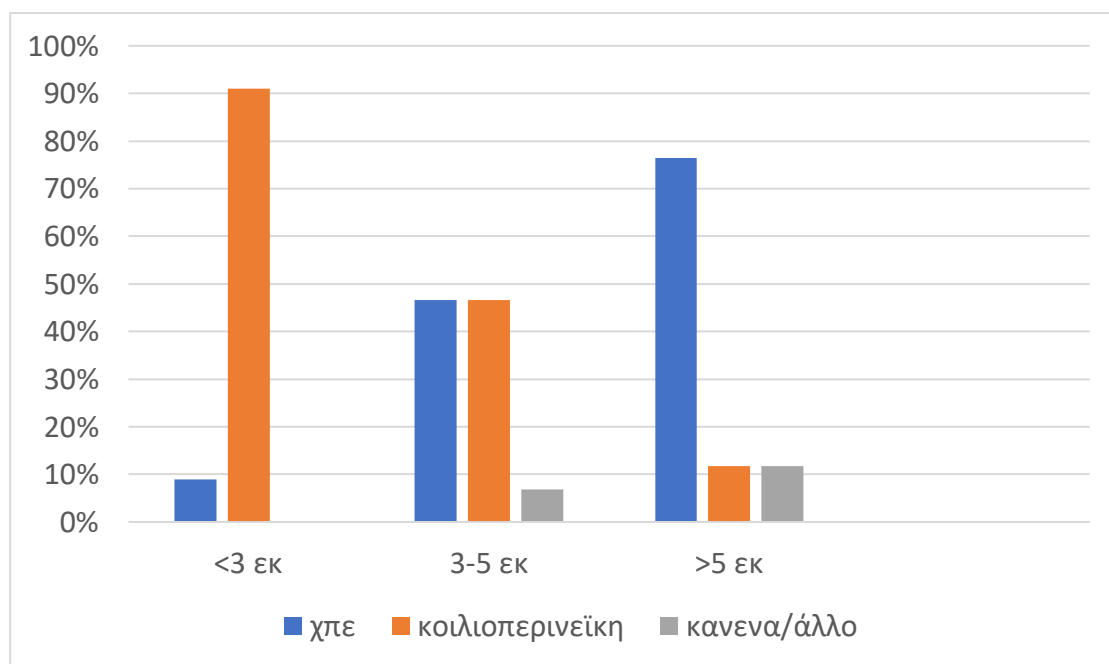
Τα δύο βασικά είδη χειρουργικής επέμβασης στα οποία υπεβλήθη ο πληθυσμός μελέτης είναι η χαμηλή πρόσθια εκτομή με ολική εκτομή του μεσοορθού (TME- total mesorectal excision) και η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή με ολική εκτομή του μεσοορθού - TME και τελική ειλεοστομία. Από τους 60 ασθενείς της μελέτης οι 34 υποβλήθηκαν σε χαμηλή πρόσθια εκτομή, δηλαδή ποσοστό 56,6%. Οι 21 ασθενείς υποβλήθηκαν σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, δηλαδή ποσοστό 35%. Από τους υπόλοιπους 5 ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε καμία από τις παραπάνω θεραπευτικές χειρουργικές εκτομές ο ένας ασθενής άρρεν 83 ετών παρουσίασε πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση στην επαναληπτική κολονοσκόπηση κατόπιν της εισαγωγικής χημειοθεραπείας που έλαβε και αποφάσισε συνέχιση της χημειοθεραπείας χωρίς χειρουργική εκτομή. Ο δεύτερος ασθενής άρρεν 71 ετών παρουσίασε πρόοδο της νόσου από στάδιο III B σε στάδιο IV λόγω εμφάνισης μεταστατικών εστιών παρά την νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία και απεβίωσε λόγω οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου πριν προλάβει κάποια

περαιτέρω θεραπευτική παρέμβαση. Ο τρίτος ασθενής άρρεν 81 ετών παρουσίασε επίσης πρόοδο νόσου με εμφάνιση μεταστατικών εστιών παρά την εισαγωγική χημειοθεραπεία και αποφασίστηκε η διενέργεια μόνο ανακουφιστικής σιγμοειδοστομίας προς αποφυγή πλήρους απόφραξης του εντερικού αυλού από τον όγκο. Η τέταρτη ασθενής θήλυ 69 ετών αρχικού σταδίου IV A παρότι έλαβε εισαγωγική χημειοθεραπεία με οξαλιπλατίνη (3 κύκλοι) και νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία και στην δεύτερη μαγνητική επανασταδιοποίησης φάνηκε να έχει μέτρια ανταπόκριση με TRG 2 και στάδιο III A όταν οδηγήθηκε στο χειρουργείο ανευρέθησαν περιτοναϊκές εμφυτεύσεις- στάδιο IV και αποφασίστηκε η διενέργεια ανακουφιστικής κολοστομίας. Ο πέμπτος ασθενής άρρεν 83 ετών με αρχικό στάδιο κατά τη διάγνωση III C έλαβε νεοεπικουρική χημειο- ακτινοθεραπεία την οποία ολοκλήρωσε τον 10 του 2019 χωρίς μαγνητική επανασταδιοποίησης αλλά με μια αξονική κοιλίας που δεν περιέγραφε αξιόλογη μεταβολή ως προς τον όγκο (αν και δεν αποτελεί εξέταση εκλογής), αρνήθηκε τη χειρουργική αντιμετώπιση και συνέχισε την χημειοθεραπεία. Στη συνέχιση της παρακολούθησής του στο ογκολογικό ιατρείο ανεβρέθη υποτροπή της βλάβης σε PET που διενεργήθηκε , ωστόσο ο ασθενής επιβίωσε χωρίς χειρουργική αντιμετώπιση σχεδόν 2,5 χρόνια μετά το πέρας της νεοεπικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας, συγκεκριμένα 51 μήνες μετά. Το τελευταίο αυτό παράδειγμα ασθενούς αποτελεί απόδειξη ότι επιβάλλεται στις μέρες μας, που έχουμε τόσα όπλα στην φαρέτρα μας πέρα από τη χειρουργική αντιμετώπιση, η εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση κάθε ασθενούς, η ενημέρωση του ιδίου και του οικείου περιβάλλοντος για τις θεραπευτικές επιλογές και τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα αυτών και τέλος την ενεργό συμμετοχή του στην οριστική απόφαση της θεραπείας που θα ακολουθήσει. Στο παρακάτω διάγραμμα πίτας φαίνονται οι διαφορετικές χειρουργικές επιλογές.



Ενδιαφέρον έχει και η αναφορά των επιμέρους διαφορών στις δύο κύριες χειρουργικές επεμβάσεις που διενεργήθηκαν. Είναι σχετικώς αναμενόμενο οι ασθενείς με τους όγκους του κατώτερου ορθού (κάτωθεν των 5 εκατοστών) να υποβλήθηκαν σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή και οι ασθενείς με όγκου του μέσου (5 με 10 εκατοστά από τον πρωκτικό δακτύλιο) και του ανώτερου ορθού (10 με 15 εκατοστά) να

υποβλήθηκαν σε χαμηλή πρόσθια εκτομή. Ωστόσο δεν αντενδείκνυται η προσπάθεια διενέργειας χαμηλής πρόσθιας εκτομής σε χαμηλότερους όγκους, πχ 3 με 5 εκατοστά εφόσον υπάρχουν ασφαλή όρια εκτομής με διατήρηση του σφιγκτηριακού μηχανισμού. Συγκεκριμένα από τους 11 ασθενείς της πρώτης ομάδας με απόσταση από τον πρωκτικό δακτύλιο από 1 έως 3 εκατοστά οι δέκα από αυτούς υποβλήθηκαν σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή και μόλις ένας ασθενής υποβλήθηκε σε χαμηλή πρόσθια εκτομή με προφυλακτική κολοστομία. Από τη δεύτερη ομάδα των 15 ασθενών με απόσταση του όγκου στα 3 με 5 εκατοστά από τον πρωκτικό δακτύλιο οι 7 ασθενείς υποβλήθηκαν σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, οι 7 σε χαμηλή πρόσθια εκτομή και ένας ασθενής δεν χειρουργήθηκε. Παρατηρούμε εδώ ότι τα είδη των επεμβάσεων είναι ισόποσα μοιρασμένα. Από την τρίτη ομάδα ασθενών με απόσταση όγκου από τον πρωκτικό δακτύλιο άνωθεν των 5 εκατοστών θα ήταν αναμενόμενο να έχουν υποβληθεί οι πλείστοι τουλάχιστον σε χαμηλή πρόσθια εκτομή. Από τους 34 αυτούς ασθενείς οι 4 δεν υποβλήθηκαν σε θεραπευτική χειρουργική αντιμετώπιση όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Από τους λοιπούς 30 ασθενείς οι 26 υποβλήθηκαν σε χαμηλή πρόσθια εκτομή και οι 4 σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Επιβεβαιώνεται οπότε η σχετικά αναμενόμενη προτίμηση και επιτυχής διενέργεια της χαμηλής πρόσθιας εκτομής σε όγκους άνωθεν των 5 εκατοστών. Παρακάτω φαίνεται ένα διάγραμμα των διαφορετικών ειδών χειρουργικής επέμβασης αναλόγως της απόστασης από τον πρωκτικό δακτύλιο.

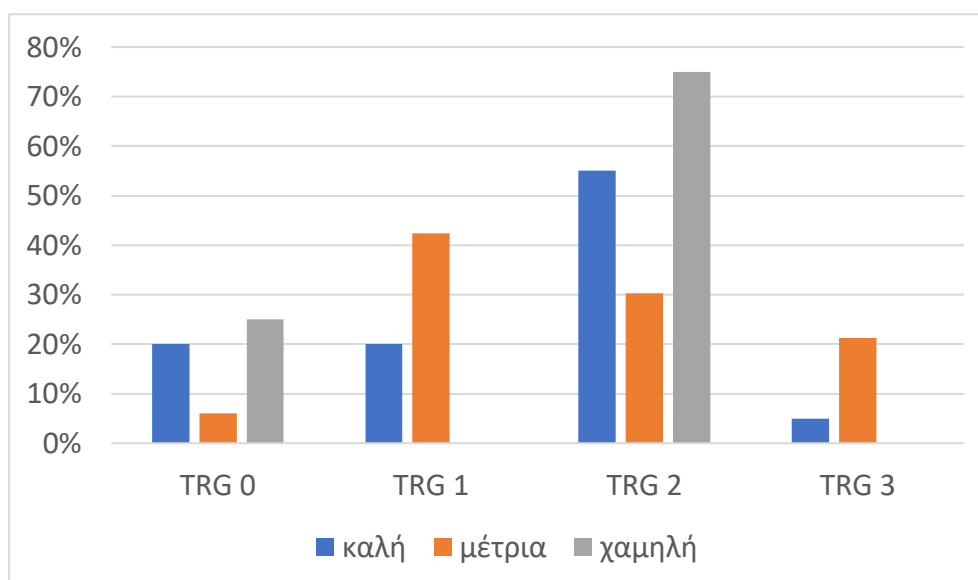
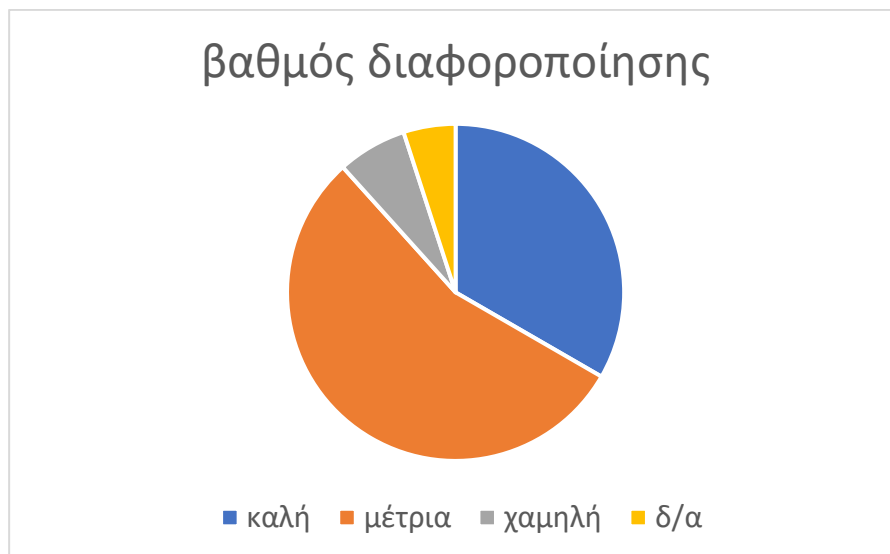


Υπήρξαν και σχετικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά στο είδος της χαμηλής πρόσθιας εκτομής αλλά και της κοιλιοπερινεϊκής εκτομής. Συγκεκριμένα από τις 34 συνολικά χαμηλές πρόσθιες εκτομές στις 9 διενεργήθηκαν προφυλακτικά loop ειλεοστομίες, είτε κολοστομίες προς διασφάλιση αναστομωτικής διαφυγής. Σε 2 επεμβάσεις διενεργήθηκαν επίσης και μεταστασιεκτομής ηπατικών μεταστάσεων και σε μια και δε κολεκτομή λόγω παρουσίας ευμεγέθους πολύποδα στο ανιόν. Μία μόνο χαμηλή πρόσθια

εκτομή διενεργήθηκε λαπαροσκοπικά. Εκ των δυο μεταστασιεκτομών η μία διενεργήθηκε λαπαροσκοπικά. Από τις 21 κοιλιοπερινεϊκές εκτομές μόνο η μία διενεργήθηκε λαπαροσκοπικά, συγκεκριμένα ο κοιλιακός χειρουργικός χρόνος.

5.6 Βαθμός διαφοροποίησης

Όσον αφορά στο βαθμό διαφοροποίησης των αδενοκαρκινωμάτων καταγράφηκαν τα δεδομένα των παθολογοανατομικών εξετάσεων κατόπιν λήψης βιοψιών κατά τη διάρκεια της κολοσκόπησης στην διάγνωση. Για να είναι έγκυρη και αντιπροσωπευτική η βιοψία θα πρέπει να ληφθούν πολλαπλά ιστοτεμάχια από τη συνολική έκταση του όγκου, καθώς μπορεί να υπάρχει ετερογένεια και σε άλλα σημεία να εμφανίζεται αδένωμα με υψηλόβαθμη δυσπλασία ενώ σε άλλα διηθητικό αδενοκαρκίνωμα. Καταγράφηκε οπότε ο αναφερόμενος βαθμός διαφοροποίησης της νεοεξεργασίας σε καλής, μέτριας και χαμηλής διαφοροποίησης με τον τελευταίο να έχει το χειρότερο προσδόκιμο. Τέλος έγινε προσπάθεια συσχέτισης του βαθμού διαφοροποίησης του όγκου με τον βαθμό ανταπόκρισης στην προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία ή στην εισαγωγική χημειοθεραπεία. Από τους 60 ασθενείς που μελετήθηκαν οι 20 δηλαδή το 1/3 εξ αυτών είχαν αδενοκαρκίνωμα καλής διαφοροποίησης, οι 33, δηλαδή πάνω από τους μισούς είχαν μέτριας διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα, 4 παρουσίαζαν χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα και σε 3 ασθενείς δεν περιγράφηκε ο βαθμός διαφοροποίησης στο πόρισμα της παθολογοανατομικής εξέτασης. Όσον αφορά στη συσχέτιση του βαθμού διαφοροποίησης με την ανταπόκριση του όγκου στην προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία παρατηρήθηκε ότι από τους 20 ασθενείς με καλής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα και θεωρητικά καλύτερη βιολογική συμπεριφορά του όγκου οι 4 παρουσίασαν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση, δηλαδή TRG 0, οι 4 παρουσίασαν καλή ανταπόκριση, δηλαδή TRG 1, οι 11 παρουσίασαν μέτρια ανταπόκριση, δηλαδή TRG 2 και μόλις ένας ασθενής παρουσίασε πτωχή ανταπόκριση, δηλαδή TRG 3. Αντιθέτως από τους 4 ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα οι 3 είχαν μέτρια ανταπόκριση, δηλαδή TRG 2, ωστόσο σε έναν εξ αυτών διεγχειρητικά ανευρέθηκαν περιτοναϊκές εμφυτεύσεις και μόλις ένας είχε πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση. Προφανώς ο βαθμός ανταπόκρισης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και ο πληθυσμός μελέτης είναι περιορισμένος σε αριθμό αλλά διαφαίνεται μια μικρή τάση καλύτερης ανταπόκρισης των καλώς διαφοροποιημένων αδενοκαρκινωμάτων.

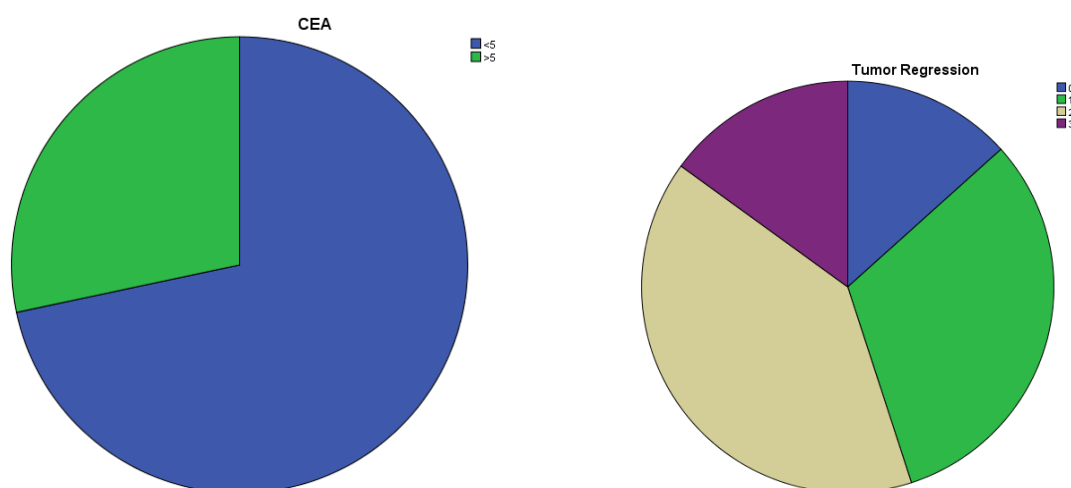


5.7 CEA carcinoembryonic antigen – καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο

Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο- ca αποτελεί έναν από τους συχνότερους καρκινικούς δείκτες που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση των ογκολογικών ασθενών. Φυσιολογικά αποτελεί γλυκοπρωτεΐνη που εκκρίνεται από το γαστρεντερικό σύστημα του εμβρύου κατά την περίοδο της κύησης και στους ενήλικες βρίσκεται σε πολύ χαμηλές τιμές πλην των περιπτώσεων κακοήθειας του πεπτικού συστήματος. Ωστόσο δεν αποτελεί ειδικό δείκτη για την διάγνωση του ορθοκολικού καρκίνου παρά μόνο χρησιμοποιείται για την ογκολογική παρακολούθηση των ασθενών καθώς αύξηση του CEA μπορεί να υποδηλώνει τοπική ή συστηματική υποτροπή της νόσου και μείωσή του ανταπόκριση στην θεραπεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο και αυξημένες τιμές CEA προ της θεραπείας έχουν χειρότερη πρόγνωση, ωστόσο η μείωση αυτού κατόπιν της νεοεπιχειρητικής

χημειο-ακτινοθεραπείας ανέδειξε καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης στους ασθενείς, καθιστώντας το CEA έγκυρο προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης του όγκου. [33] Βέβαια σε αυτές τις μελέτες υπάρχει καταγραφή και παρακολούθηση των τιμών του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου τόσο πριν την έναρξη της θεραπείας όσο και κατόπιν αυτής. Επίσης υπολογίζεται ο λόγος των δύο αυτών τιμών και χρησιμοποιείται ως προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης στην θεραπεία. [34]

Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκαν οι πρώτες μετρηθείσες τιμές του CEA κατά την αρχική διάγνωση των ασθενών. Στο ανοσολογικό εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Παπαγεωργίου στο οποίο έγιναν οι πλείστες μετρήσεις πλην ελάχιστων εξαιρέσεων ως ανώτερη φυσιολογική τιμή ορίζονται τα 5 mg/dl. Διαχωρίστηκαν οπότε οι ασθενείς που μελετήθηκαν σε δύο ομάδες. Σε αυτούς με τιμή CEA μικρότερη των 5 mg/dl και σε αυτούς με τιμή μεγαλύτερη των 5 mg/dl. Φυσιολογική τιμή CEA είχαν 45 ασθενείς παρά το τοπικά προχωρημένο καρκίνου ορθού. Οι λοιποί 15 ασθενείς είχαν παθολογικές τιμές CEA.



CEA * Tumor Regression Crosstabulation

Count		Tumor Regression				Total
		0	1	2	3	
CEA	<5	8	12	17	6	43
	>5	0	7	7	3	17
Total		8	19	24	9	60

Στον παραπάνω πίνακα βλέπουμε ότι από τους ασθενείς με πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση κανένας δεν είχε παθολογικά αυξημένη τιμή καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου.

5.8 Είδος χημειοθεραπείας

Ο πληθυσμός μελέτης διακρίνεται σε δύο μεγάλες ομάδες που έλαβαν η πρώτη μόνο νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία με σύγχρονη χορήγηση capecitabine με συνεδρίες ακτινοθεραπείας στην πύελο και boost συνεδρίες στον όγκο, και η δεύτερη έλαβε εισαγωγική χημειοθεραπεία και κατόπιν την νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία.

39 ασθενείς έλαβαν μόνο νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία ενώ 21 ασθενείς έλαβαν εισαγωγική χημειοθεραπεία πρώτα, σύμφωνα με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN. Χορηγήθηκαν ποικίλλα χημειοθεραπευτικά παράγωγα. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν:

Folfox (leukovorin calcium/fluorouracil/oxaliplatin) έλαβαν 8 ασθενείς

Folfiri (leucovorin calcium/fluorouracil/irinotecan) έλαβε 1 ασθενής μαζί με cetuximab

Cetuximab/capecitabine έλαβαν 2 ασθενείς

Capox (capecitabine/oxaliplatin) έλαβαν 6 ασθενείς

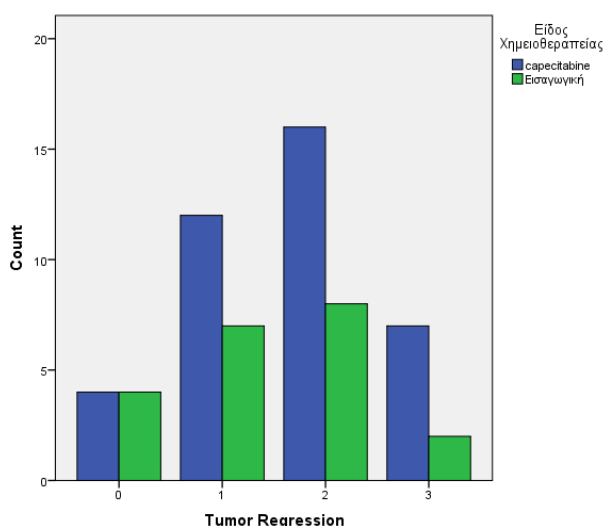
5-FU (fluorouracil) έλαβαν 4 ασθενείς

Οι ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική χημειοθεραπεία κατόπιν ολοκλήρωσης συγκεκριμένων κύκλων σύμφωνα με την οδηγία του εκάστοτε θεράποντα ογκολόγου έλαβαν κανονικά την νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν έχουν προτίμηση στη σειρά της θεραπείας, συστήνουν είτε πρώτα την εισαγωγική και κατόπιν την νεοεπικουρική, είτε το αντίστροφο. Στον πληθυσμό μελέτης εφαρμόστηκε πρώτα η εισαγωγική χημειοθεραπεία, κατόπιν έγινε μια πρώτη μαγνητική επανασταδιοποίησης για να φανεί ο βαθμός ανταπόκρισης στη θεραπεία και κατόπιν εφαρμόστηκε η νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία. Με την ολοκλήρωση αυτής πραγματοποιήθηκε δεύτερη μαγνητική τομογραφία επανασταδιοποίησης και κατόπιν προγραμματίστηκε το χειρουργείο.

Ο αριθμός των ασθενών που υποβλήθηκαν σε δυο διαδοχικές μαγνητικές τομογραφίες στον πληθυσμό μελέτης είναι μόλις 4, έστω όμως και σε αυτό το μικρό αριθμό είναι εντυπωσιακή η υποσταδιοποίηση του όγκου μεταξύ πρώτης, δεύτερης και τρίτης μαγνητικής τομογραφίας ορθού. Παράδειγμα ασθενούς με αρχικό στάδιο III C T3cd N2 EMVI+ CRM- υπεβλήθη σε νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία με capecitabine και στην πρώτη μαγνητική τομογραφία επανασταδιοποίησης παρουσίαζε στάδιο yT1-2 N1-2 EMVI+ CRM- ενώ στην οριστική έφτασε σε στάδιο I yT0N0 EMVI- CRM- με βαθμό ανταπόκρισης TRG 0. Στο οριστικό παθολογοανατομικό παρασκεύασμα αναγνωρίστηκε στάδιο I-T1N0.

Η συσχέτιση του βαθμού ανταπόκρισης TRG σε σχέση με τις δύο ομάδες διαφορετικής χημειοθεραπείας φαίνονται στο παρακάτω ραβδόγραμμα στο οποίο παρατηρείται συγκριτικά η διαφορά

των δύο ομάδων σε κάθε διαφορετικό TRG βαθμό, από 0 που είναι η πλήρης ανταπόκριση έως 3 που είναι η πτωχή ανταπόκριση. Παρατηρούμε εδώ ότι ίσος αριθμός ασθενών που έλαβαν τα δυο είδη χημειοθεραπείας είχαν πλήρη ανταπόκριση, ενώ καλή και μερική ανταπόκριση παρουσίασαν εμφανώς περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία. Ωστόσο θα πρέπει να προσμετρηθεί το γεγονός ότι σχεδόν δυπλάσιοι ασθενείς έλαβαν μόνο νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία.



5.9 Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση

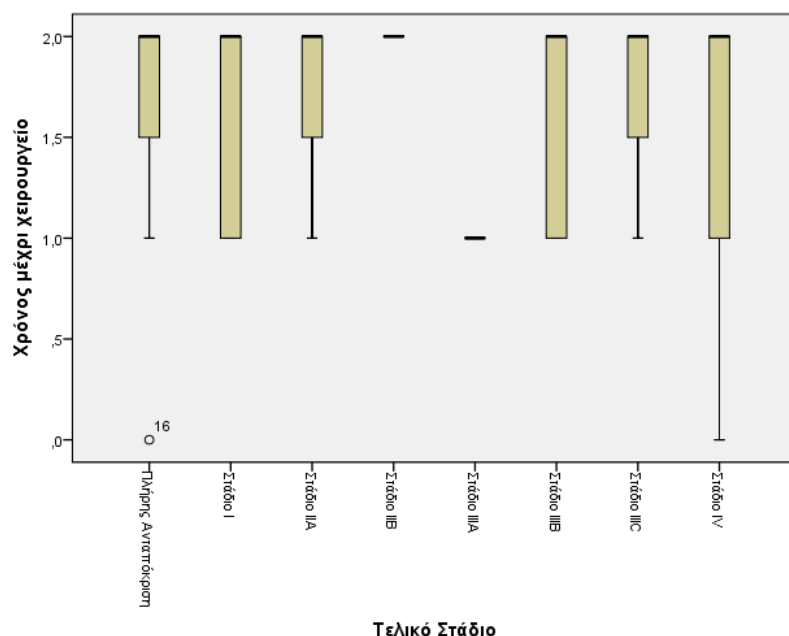
Το ποσοστό πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης είναι 18,3% (11 ασθενείς από τους 60 που μελετήθηκαν). Από τους 11 αυτούς ασθενείς με την πλήρη ανταπόκριση οι 6 έλαβαν εισαγωγική χημειοθεραπεία και CRT χημειο-ακτινοθεραπεία και οι 5 έλαβαν μόνο νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία. Συνολικά από τους 21 ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική χημειοθεραπεία ένα ποσοστό 52,38%, οι μισοί δηλαδή ασθενείς είχαν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση. Στους λοιπούς 39 ασθενείς που έλαβαν μόνο νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία το ποσοστό της πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης ανέρχεται στο 12,82 %, σημαντικά μικρότερο συγκριτικά με την άλλη ομάδα ασθενών.

5.10 Μεσοδιάστημα μέχρι το χειρουργείο

Το gold standard των τελευταίων ετών ήταν να παρέλθει χρονικό διάστημα 6 με 8 εβδομάδων κατόπιν την ολοκλήρωση της χημειο-ακτινοθεραπείας ώστε να υπάρχει το βέλτιστο αποτέλεσμα της δράσης κυρίως της ακτινοθεραπείας στον όγκο τοπικά. Ωστόσο έχει αρχίσει να κερδίζει έδαφος η αύξηση αυτού του χρονικού διαστήματος από 8 έως και 12 εβδομάδες καθώς μελέτες δείχνουν καλύτερα αποτελέσματα στην υποσταδιοποίηση του όγκου[11]. Οι ασθενείς της μελέτης διαχωρίστηκαν οπότε σε 2 ομάδες, σε αυτούς που χειρουργήθηκαν σε διάστημα ίσο ή μικρότερο από 8 εβδομάδες και σε αυτούς

που χειρουργήθηκαν σε διάστημα μεγαλύτερο από 8 εβδομάδες από το πέρας της χημειο-ακτινοθεραπείας. 36 ασθενείς ανήκουν στην πρώτη ομάδα και 19 ασθενείς ανήκουν στην δεύτερη ομάδα. 3 ασθενείς δεν χειρουργήθηκαν καθόλου και 2 υποβλήθηκαν σε ανακουφιστική στομία. Από την δεύτερη ομάδα ασθενών θα γίνει προσπάθεια συσχέτισης πιθανά καλύτερης ανταπόκρισης τόσο συγκρίνοντας το μεσοδιάστημα μέχρι το χειρουργείο με το οριστικό στάδιο στο χειρουργικό παρασκεύασμα. Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η κατανομή των οριστικών σταδίων συγκριτικά με τον χρόνο μέχρι το χειρουργείο. Είναι σαφές ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών με πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση και μικρότερα στάδια I και II στους ασθενείς με χρόνο χειρουργείου πάνω από οκτώ εβδομάδες.

Count		Τελικό Στάδιο								Total
		Πλήρης Ανταπόκριση	Στάδιο I	Στάδιο IIA	Στάδιο IIB	Στάδιο IIIA	Στάδιο IIIB	Στάδιο IIIC	Στάδιο IV	
Χρόνος μέχρι χειρουργείο	δεν χειρουργήθηκε	1	0	0	0	0	0	0	1	2
	<8 εβδομάδες	2	5	3	0	1	4	1	0	16
	>8 εβδομάδες	8	9	8	2	0	9	2	3	41
Total		11	14	11	2	1	13	3	4	59



Στο παραπάνω θηκόγραμμα επιβεβαιώνεται ότι η πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση επιτεύχθηκε σε ασθενείς με χρόνο χειρουργείου μεγαλύτερο των 8 εβδομάδων.

5.11 Οριστικό παρασκεύασμα

Στο οριστικό χειρουργικό παρασκεύασμα όπως έχει αναφερθεί και στο γενικό μέρος υπάρχουν συγκεκριμένα στοιχεία που οφείλουν να περιγραφούν. Στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης περιγράφηκαν το στάδιο κατά TNM, η μορφολογία και η απόσταση του όγκου από τα όρια εκτομής, η ποιότητα του μεσοορθού ώστε να ελεγχθεί η σωστή ολική εκτομή αυτού κατά TME καθώς και λοιπά μορφολογικά στοιχεία που θα περιγραφούν παρακάτω. Δυστυχώς η παθολογοανατομική έκθεση, όπως όλες οι ιατρικές πράξεις δεν παύει να έχει τον υποκειμενικό παράγοντα και έγκειται στο πόρισμα του εκάστοτε παθολογοανατόμου ποια μορφολογικά στοιχεία του αδενοκαρκινώματος θα αναγνωριστούν και θα περιγραφούν.

Περινευρική διήθηση

Η περινευρική διήθηση έχει φανεί να αποτελεί έναν επιπλέον επιβαρυντικό παράγοντα, μπορεί να μελετηθεί στο οριστικό παρασκεύασμα και στην τρέχουσα μελέτη αναφερόταν μόλις σε 27 παθολογοανατομικές εκθέσεις, σε λιγότερους δηλαδή από τους μισούς ασθενείς. Εξ αυτών μόνο οι 6 ασθενείς παρουσίαζαν περινευρική διήθηση. Ο αριθμός των ασθενών είναι περιορισμένος ώστε να γεννηθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα. Θα ήταν δηλαδή επισφαλές να υποθέσουμε ότι όπου δεν περιγράφεται περινευρική διήθηση αυτή είναι αρνητική. Αυτό το σενάριο θα κατέληγε σε περινευρική διήθηση σε μόλις 6 στους 55 ασθενείς περίπου αν υπολογίσουμε στην εξίσωση ότι 5 ασθενείς δεν υποβλήθηκαν σε θεραπευτική χειρουργική εκτομή του αδενοκαρκινώματος, ποσοστό δηλαδή λιγότερο από 10%. Θα μπορούσε αυτό να αποτελεί επιπλέον δείκτη ανταπόκρισης στην προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία ή εισαγωγική χημειοθεραπεία.

Έγινε προσπάθεια καταγραφής των tumor deposits και του tumor budding όπου αυτά αναφέρονταν είτε στη μαγνητική τομογραφία είτε στο πόρισμα της παθολογοανατομικής εξέτασης. Δυστυχώς δεν ανευρέθησαν πολλές καταγραφές ικανές να συμπεριληφθούν στη μελέτη ώστε να βγει κάποιο συμπέρασμα. Μόλις 14 περιγραφές tumor deposits καταγράφηκαν είτε στην μαγνητική είτε στο παρασκεύασμα, ενώ ακόμη λιγότερες είναι οι αναφορές στο tumor budding, 2 στον αριθμό.

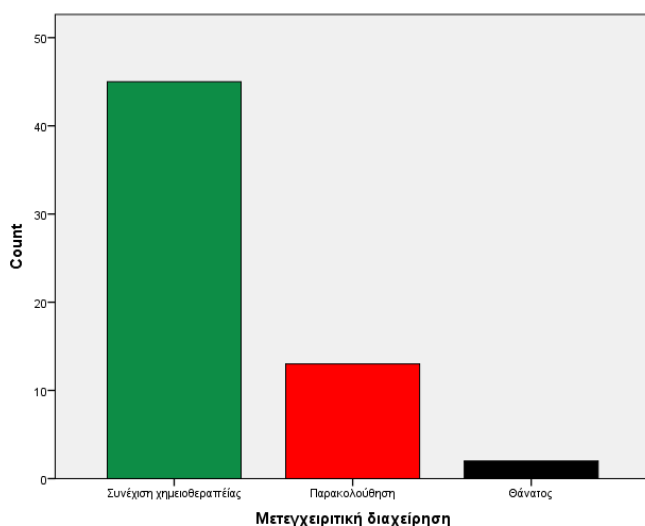
Αριθμός λεμφαδένων

Όσον αφορά στον αριθμό των λεμφαδένων στο οριστικό παρασκεύασμα οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ελάχιστο αριθμό λεμφαδένων κατόπιν ολικής εκτομής του μεσοορθού είτε με χαμηλή πρόσθια εκτομή είτε με κοιλιοπερινεϊκή εκτομή τους 12 λεμφαδένες.[3,4,27,32] Στον πληθυσμό μελέτης υπάρχει αρκετή διαφοροποίηση από τον αριθμό αυτό με αρκετά παρασκευάσματα να μην αναφέρουν τον ακριβή αριθμό λεμφαδένων που ανευρέθηκαν αλλά να αναφέρουν ότι όσοι λεμφαδένες αναγνωρίστηκαν ήταν αρνητικοί, σε ένα μάλιστα χειρουργικό παρασκεύασμα δεν αναγνωρίστηκε κανένας λεμφαδένας, στάδιο Nx κατά TNM. Σε αρκετά παρασκευάσματα ανευρέθη αριθμός μικρότερος των 12 λεμφαδένων και μόλις σε 2 έχουν αναγνωριστεί 12 λεμφαδένες, ενώ σε ένα παρασκεύασμα

έχουν αναγνωρισθεί 10 λεμφαδένες και 8 tumor deposits. Να σημειωθεί ότι είναι σύνηθες να μειώνεται ο αριθμός των λεμφαδένων κατόπιν της νεοεπικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας ή της εισαγωγικής χημειοθεραπείας συγκριτικά με ασθενείς που χειρουργούνται πριν οποιαδήποτε θεραπεία. Παραμένει ωστόσο πολυπαραγοντικό ζήτημα που εξαρτάται και από την υποκειμενικότητα της παθολογοανατομικής έκθεσης.

5.12 Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Ως μετεγχειρητική παρακολούθηση ορίστηκε η περίοδος παρακολούθησης των ασθενών τόσο μετεγχειρητικά σε όσους χειρουργήθηκαν, όσο και η συνέχιση παρακολούθησης σε όσους δεν επιθυμούσαν χειρουργείο. Από τους 60 ασθενείς της μελέτης οι 12 μόλις συνέχισαν παρακολούθηση στο ογκολογικό ιατρείο χωρίς περαιτέρω θεραπεία, 2 ασθενείς απεβίωσαν (ένας στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο και ένας προεγχειρητικά) και οι λοιποί 36 ασθενείς ολοκλήρωσαν τους κύκλους της εισαγωγικής θεραπείας σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για συμπλήρωση 6 μηνών περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας μοιρασμένης προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά ή έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία στην περίπτωση που είχαν λάβει νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία. Οι αποφάσεις για την περαιτέρω θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών γίνονται κατόπιν μελέτης και συζήτησης του εκάστοτε περιστατικού σε εβδομαδιαίας βάσης ογκολογικό συμβούλιο που διεξάγεται κυρίως μεταξύ της Α' Χειρουργικής Κλινικής ΑΠΘ και της Β' Παθολογικής Ογκολογικής Κλινικής ΑΠΘ με κατά περίπτωση συμμετοχή συνάδελφων παθολογοανατόμων, ακτινοθεραπευτών και ακτινολόγων. Είθισται να συζητάται εξατομικευμένα κάθε περίπτωση ασθενούς από την πρώτη διάγνωση και κατόπιν της χειρουργικής επέμβασης με το οριστικό παθολογοανατομικό παρασκεύασμα που δίνει τις τελικές πληροφορίες για την πραγματική ανταπόκριση του όγκου στην θεραπεία και την ενδεδειγμένη περαιτέρω συνέχιση της θεραπείας. Στο παρακάτω ραβδόγραμμα φαίνεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών συνέχισε την χημειοθεραπεία, αναμενόμενη εξέλιξη αν λάβουμε υπόψιν το αρχικά προχωρημένο στάδιο III και IV που ανήκουν οι ασθενείς της μελέτης.



Από τους ασθενείς που συνέχισαν θεραπεία είτε παρακολούθηση αντλήθηκαν από το ηλεκτρονικό αρχείο του Γενικού Νοσοκομείου Παπαγεωργίου πληροφορίες για την εξέλιξη της πορείας τους από τις μετέπειτα απεικονιστικές τους εξετάσεις και για την περαιτέρω διαχείριση τους από το αρχείο των ασθενών στο ογκολογικό ιατρείο. Λόγω του σχετικά πρόσφατου χρονικού διαστήματος από την διάγνωση του καρκίνου καθώς έχουν μελετηθεί ασθενείς από το 2019, 2020 και 2021 σε πολλούς από αυτούς συνεχίζεται η παρακολούθηση και εξέλιξη της πορείας νόσου αυτών. Από τους 60 ασθενείς οι 35 έχουν επανελεγχθεί με μία ή περισσότερες απεικονιστικές εξετάσεις κυρίως μαγνητική τομογραφία πυέλου με πρωτόκολλο ορθού για αν ελεγχθεί τυχόν τοπική υποτροπή, αξονική τομογραφία ΘΑΚΚΟ για να ελεγχθεί το πνευμονικό και ηπατικό παρέγχυμα και PET scan για να αποσαφηνιστεί η κακοήθης ή μη φύση κάποιας ύποπτης μάζας. Στους 19 ασθενείς δεν ανευρέθηκε τοπική υποτροπή στην πύελο, ωστόσο ένας υπέστη οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική, μια ασθενής απεβίωσε μετεγχειρητικά κατόπιν χειρουργείου σύγκλεισης κολοστομίας ένα χρόνο μετά την χαμηλή πρόσθια εκτομή και αρκετοί ασθενείς, 6 στο σύνολο εμφάνισαν μεταστατικές εστίες παρά τον τοπικό έλεγχο της νόσου. Συγκεκριμένα ένας ασθενής εμφάνισε μεταστατικές εστίες εγκεφάλου, 3 ασθενείς μεταστατικές εστίες στο ήπαρ, στη μία ασθενή είχε προηγηθεί μεταστασιεκτομή ήπατος κατά το χειρουργείο χαμηλής πρόσθιας εκτομής και επανεμφανίστηκαν νέες ηπατικές μεταστάσεις. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν μεταστάσεις στον πνευμονικό παρέγχυμα, ένας εξ αυτών ταυτόχρονα με ηπατικές μεταστάσεις. Ένας ασθενής εμφάνισε δεύτερο πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονα, ενώ ένας ασθενής είχε από την πρώτη διάγνωση δεύτερο πρωτοπαθές καρκίνωμα λάρυγγα για το οποίο συνέχισε τις ακτινοθεραπείες. Οι μεταστατικές εστίες αντιμετωπίστηκαν είτε με χειρουργική εκτομή, συγκεκριμένα σε έναν ασθενή με εστία στο πνευμονικό παρέγχυμα, είτε με ablation όταν είχαν μικρό μέγεθος στο ήπαρ και στο πνευμονικό παρέγχυμα, είτε με κλιμάκωση του χημειοθεραπευτικού σχήματος. Σε 4 ασθενείς παρουσιάστηκε τοπική υποτροπή στην πύελο, ένας εξ αυτών επέλεξε να μη χειρουργηθεί όπως συζητήθηκε παραπάνω. Συμπερασματικά παρατηρείται ότι παρά την νεοεπικουρική χημειο-

ακτινοθεραπεία, την εισαγωγική χημειοθεραπεία και την θεραπευτική χειρουργική αντιμετώπιση σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών με τοπικά προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα ορθού δεν επέρχεται ίαση και απαιτείται διαρκής αγώνας τόσο από τον ίδιο τον ασθενή όσο και από την ομάδα των θεράποντων ιατρών ώστε να υπάρχει μια αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης με όσο τον δυνατόν καλύτερη ποιότητα ζωής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο τοπικά προχωρημένος καρκίνος του ορθού αποτελεί μια πολύπλοκη νόσο στην οποία είναι σημαντικό να ληφθούν οι σωστές αποφάσεις καθ'όλα τα στάδια της νόσου, από την πρώτη διάγνωση με την πρώτη κλινική υποψία, την κολοσκόπηση με την λήψη βιοψίας, την σωστή σταδιοποίηση με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας με πρωτόκολλο ορθού και την ομαδική απόφαση για τον καταλληλότερο θεραπευτικό χειρισμό των ασθενών εξατομικευμένα σε συμβούλια αποτελούμενα από όλες τις εμπλεκόμενες ειδικότητες (MDT- multidisciplinary team) σε κάθε σύγχρονο κέντρο αντιμετώπισης ογκολογικών ασθενών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί η ανάγκη ύπαρξης εξειδικευμένων κέντρων με όλες τις ειδικότητες στελεχωμένες από ιατρούς που έχουν λάβει την κατάλληλη εξειδίκευση για την αντιμετώπιση του κολοορθικού καρκίνου.

Η αναδρομική αυτή μελέτη έχει ως σκοπό να καταδειχθεί η ολοκληρωμένη αντιμετώπιση του ασθενή με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού σε ένα κέντρο με όλες τις απαραίτητες ειδικότητες που χρειάζονται για τη βέλτιστη έκβαση της πορείας νόσου αυτού. Το κύριο ερευνητικό ερώτημα, η ανταπόκριση δηλαδή του τοπικά προχωρημένου καρκίνου ορθού κατόπιν της χρήσης της προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας ή της εισαγωγικής χημειοθεραπείας έχει απαντηθεί από την εμφανή υποσταδιοποίηση του μεγαλύτερου ποσοστού του πληθυσμού μελέτης. Επιβεβαιώνονται οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες που συνιστούν την συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση με χημειο-ακτινοθεραπεία πρώτα και κατόπιν χειρουργική εκτομή. Επιβεβαιώνεται επίσης παρά τον περιορισμένο πληθυσμό μελέτης η υπεροχή της εισαγωγικής χημειοθεραπείας καθώς επιφέρει μεγαλύτερα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης. Άλλωστε συνιστάται ως προτιμώμενη πλέον θεραπευτική προσέγγιση από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού. Μένει λοιπόν να συμμορφωθούμε περισσότερο στις κατευθυντήριες οδηγίες εφόσον αυτό είναι εφαρμόσιμο.

Δεύτερο ερευνητικό ερώτημα είναι ο βαθμός ανταπόκρισης του όγκου (TRG- tumor regression grade) όπως προκύπτει από την χρήση της μαγνητικής τομογραφίας αρχικής σταδιοποίησης και επανασταδιοποίησης κατόπιν της θεραπείας. Διαπιστώθηκε στη μελέτη αυτή η προγνωστική σημασία του δείκτη TRG και η συσχέτιση του με διάφορους προγνωστικούς παράγοντες. Να σημειωθεί η

μείζονα σημασία της μαγνητικής τομογραφίας ορθού που έφερε επανάσταση στη σταδιοποίηση και επιλογή θεραπευτικής προσέγγισης σε αυτούς τους ασθενείς. Χρειάζεται ωστόσο και σε αυτήν εξειδίκευση και καταγραφή όλων των απαραίτητων στοιχείων που συστήνονται από τα πρότυπα πορίσματα. Δυστυχώς δεν υπήρξε λεπτομερής καταγραφή όλων των επιθυμητών στοιχείων στην παρούσα μελέτη. Επίσης, εμπλέκεται ο υποκειμενικός παράγοντας της εξέτασης όπως και στην περίπτωση της παθολογοανατομικής έκθεσης. Υπήρξαν ελλιπή στοιχεία στα οριστικά παρασκευάσματα που περιόρισαν την καταγραφή περαιτέρω στοιχείων. Καταλήγοντας, είναι θεμιτή η εξειδικευμένη προσέγγιση από όλες τις ειδικότητες, πράγμα που δεν έχει ακόμη συμβεί στα ελληνικά νοσοκομεία ακόμη. Ο καρκινοπαθής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται εξατομικευμένα, ύστερα από συζήτηση και ανάλυση των θεραπευτικών επιλογών που έχει με την δική του συμμετοχή στην οριστική απόφαση. Πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη όλες οι θεραπευτικές επιλογές με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους προσαρμοσμένες πάντα στον εκάστοτε ασθενή σύμφωνα με τις συννοσηρότητες και τις επιθυμίες του.

Ο καρκίνος του ορθού δεν θεωρείται πια μια ανίατη νόσος. Με τη σύγχρονη φαρέτρα με την οποία είμαστε εξοπλισμένοι μπορεί να ιαθεί πλήρως ή ακόμη και να προσφέρει το βέλτιστο προσδόκιμο επιβίωσης με καλή ποιότητα ζωής για τον ασθενή. Οφείλουμε ως ιατροί να κάνουμε το καλύτερο δυνατόν για την αντιμετώπιση των ασθενών μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality Melina Arnold,¹ Mónica S Sierra,¹ Mathieu Laversanne,¹ Isabelle Soerjomataram,¹ Ahmedin Jemal,² Freddie Bray Gut. 2017;66:683-691
2. Globocan 2020, colorectal cancer, International Agency for research on Cancer, WHO
3. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up G. Argilés¹, J. Tabernero², R. Labianca³, D. Hochhauser⁴, R. Salazar⁵, T. Iveson⁶, P. Laurent-Puig^{7,8,9}, P. Quirke¹⁰, T. Yoshino¹¹, J. Taieb^{7,8,9,12}, E. Martinelli¹³ & D. Arnold¹⁴, on behalf of the ESMO Guidelines Committee
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer Version 4.2022 — January 25, 2023
5. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Anup Kasi, Saqib Abbasi, Shivani Handa, Raed Al-Rajabi, Anwaar Saeed, Joaquina Baranda, Weijing Sun. JAMA Netw Open 2020 Dec 1;3(12)
6. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. Natally Horvat, Camila Carlos Tavares Rocha, Brunna Clemente Oliveira, Iva Petkovska, Marc J Gollub. Radiographics. 2019 Mar-Apr;39(2):367-387.doi: 10.1148/rg.2019180114. Epub 2019 Feb 15
7. MRI for Rectal Cancer: Staging, mrCRM, EMVI, Lymph Node Staging and Post-Treatment Response. David D B Bates, Maria El Homsy, Kevin J Chang, Neeraj Lalwani, Natally Horvat, Shannon P Sheedy. Clin Colorectal Cancer. 2022 Mar;21(1):10-18.doi: 10.1016/j.clcc.2021.10.007.
8. Staging and Restaging of Rectal Cancer with MRI: A Pictorial Review. Adam Wetzel, Satish Viswanath, Emre Gorgun, Ilker Ozgur, Daniela Allende, David Liska, Andrei S Purysko. Semin Ultrasound CT MR. 2022 Dec;43(6):441-454.doi: 10.1053/j.sult.2022.06.003
9. MRI for Rectal Cancer Primary Staging and Restaging After Neoadjuvant Chemoradiation Therapy: How to Do It During Daily Clinical Practice. Roberta Cianci, Giulia Cristel, Andrea Agostini, Roberta Ambrosini, Linda Calistri, Giuseppe Petralia, Stefano Colagrande. Eur J Radiol. 2020 Oct;131:109238.doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109238.
10. Prognostic value of final pathological stage in colon adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy: A propensity score-matched study. Xiang M, Liang Z, Gao Y, Feng X, Yao X, Front Surg. 2022; 9: 1022025
11. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer has no influence in surgical approach or short-term clinical outcomes. Nuno Figueiredo, Sofoklis Panteleimonitis, Sotiris Popeskou, Jose F Cunha, Tahseen Qureshi, Geerard L Beets, Richard J Heald, Amjad Parvaiz. Eur J Surg Oncol 2018 Apr;44(4):484-489
12. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. Emmanouil Fokas, Anke Schlenska-Lange, Buelent Polat, Gunther Klautke, Gerhard G Grabenbauer, Rainer Fierkau, Thomas Kuhnt, Ludger Staib, Thomas Brunner, Anca-Ligia Grosu, Simon Kirste, Lutz Jacobasch, Michael Allgaeuer, Michael Flentje, Christoph-Thomas Germer, Robert Gruetzmann, Guido Hildebrandt, Matthias Schwarzbach, Wolf O Bechstein, Heiko Suelberg, Tim Friede, Jochen Gaedcke, Michael Ghadimi, Ralf-Dieter Hofheinz, Claus Roedel. German Rectal Cancer Study Group. JAMA Oncol 2022 Jan 1;8(1):e215445
13. Low Anterior Resection Syndrome, Theresa H Nguyen, Reena V Chokshi. Curr Gastroenterol Rep 2020 Aug 4;22(10):48
14. Αλέξανδρος Ε. Άγιος. Περιγραφική και Εφαρμοσμένη Ανατομική, Τα σπλάγχνα. 1st ed. Vol. 2nd. University Studio Press; 1997.

15. Rectal cancer: modern approaches to treatment. 1st edition. New York, NY: Springer Science+Business Media; 2017.
16. Heald RJ, Moran BJ. Embryology and anatomy of the rectum. *Semin Surg Oncol*. 1998 Sep;15(2):66–71.
17. Heald RJ. The “Holy Plane” of rectal surgery. *J R Soc Med*. 1988 Sep;81(9):503–8.
18. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet Lond Engl*. 1986 Jun 28;1(8496):1479–82
19. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982 Oct;69(10):613–6.
20. Church JM, Raudkivi PJ, Hill GL. The surgical anatomy of the rectum — a review with particular relevance to the hazards of rectal mobilisation. *Int J Colorectal Dis*. 1987 Sep;2(3):158–66
21. radiopaedia.org
22. The importance of MRI for rectal cancer evaluation. Maria Clara Fernandes, Marc J Gollub, Gina Brown. *Surg Oncol* 2022 Aug;43:101739.
23. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A., 3rd . *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010
24. Watch and Wait: Is Surgery Always Necessary for Rectal Cancer? Alexander T Hawkins, Steven R Hunt. *Curr Treat Options Oncol* 2016 May;17(5):22
25. MRI-Diagnosed Tumor Deposits and EMVI Status Have Superior Prognostic Accuracy to Current Clinical TNM Staging in Rectal Cancer. Amy C Lord, Nigel D’Souza, Annabel Shaw, Zena Rokan, Brendan Moran, Muti Abulafi, Shahnawaz Rasheed, Anuradha Chandramohan, Alison Corr, Ian Chau, Gina Brown. *Ann Surg*. 2022 Aug 1;276(2):334-344
26. What Is the Ideal Tumor Regression Grading System in Rectal Cancer Patients after Preoperative Chemoradiotherapy? Soo Hee Kim, Hee Jin Chang, Dae Yong Kim, Ji Won Park, Ji Yeon Baek, Sun Young Kim, Sung Chan Park, Jae Hwan Oh, Ami Yu, Byung-Ho Nam. *Cancer Res Treat* 2016 Jul;48(3):998-1009.
27. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Saltz LB, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2008;113:57–64.
28. Hermanek P, Merkel S, Hohenberger W. Prognosis of rectal carcinoma after multimodal treatment: ypTNM classification and tumor regression grading are essential. *Anticancer Res*. 2013;33:559–66.
29. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. Yi Li, Ji Wang, Xiaowei Ma, Li Tan, Yanli Yan, Chaofan Xue, Beina Hui, Rui Liu, Hailin Ma, Juan Ren. *Int J Biol Sci* 2016 Jul 17;12(8):1022-31.
30. Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1245–53
31. Non- operative management of rectal cancer: understanding of tumor biology. Iris H Wei, Julio Garcia-Aguilar, *Minerva Chir* 2018 Dec;73(6):601-618
32. Lee SD, Kim TH, Kim DY, Baek JY, Kim SY, Chang HJ, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:478–83
33. Predictors and histological effects of preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer and control of lateral lymph node metastasis. Hiroshi Miyakita, Lin Fung Chan, Kazutake Okada, Hajime Kayamo, Masaki Mori, Sotaro Sadahiro, Seiichiro Yamamoto. *BMC Gastroenterol*. 2022; 22: 334
34. CEA Decline Predicts Tumor Regression and Prognosis in Locally Advanced Rectal Cancer Patients with Elevated Baseline CEA, Zerong Cai, Lingyu Huang, Yufeng Chen, Xiaoyu Xie, Yifeng Zou, Ping Lan, Xiaojian Wu, *J Cancer* 2020 Sep 23;11(22):6565-6570