



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η έκταση της λεμφαδενεκτομής στον καρκίνο του παχέος εντέρου: Βιβλιογραφική ανασκόπηση

ΤΖΩΤΖΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ

Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Αποστολίδης Στυλιανός, Καθηγητής Χειρουργικής ΑΠΘ, Επιβλέπων Καθηγητής
- Πραματευτάκης Μανούσος-Γεώργιος, Αν. Καθηγητής Χειρουργικής ΑΠΘ, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
- Βασιλειάδης Κωνσταντίνος, Διευθυντής Χειρουργικής ΕΣΥ, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2024



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



The extent of lymphadenectomy in colon cancer: Literature review

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract	6
Εμβρυολογία και στοιχεία ανατομίας του παχέος εντέρου	9
Α) Εμβρυολογία	9
Β) Το μεσεντερικό όργανο	10
Γ) Η προπαγκρεατοδωδεκαδακτυλική περιτονία του Fredet	12
Πρότυπα λεμφαδενικής διασποράς και μετάστασης.....	13
Η αξία της λεμφαδενεκτομής στον καρκίνο του παχέος εντέρου	14
Το ελάχιστο όριο στον αριθμό των λεμφαδένων.....	17
Το μήκος εκτομής στον καρκίνο του παχέος εντέρου	19
Η ολική εκτομή του μεσοκόλου (CME).....	21
Α) Η χειρουργική τεχνική της ολικής εκτομής του μεσοκόλου	21
Β) Αποτελέσματα της μελέτης των Hohenberger et al.....	23
Γ) Το θεωρητικό υπόβαθρο της ολικής εκτομής του μεσοκόλου	24
Δ) Η επίπτωση της CME στο χειρουργικό παρασκεύασμα.....	26
Ε) Η ασφάλεια της CME	27
ΣΤ) Το ογκολογικό όφελος της CME και συγκριτικές μελέτες.....	30
Ζ) Ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες της CME	35
Η τεχνική απομόνωσης του όγκου ‘no-touch’	36
Η χειρουργική εκτομή όγκων στο εγκάρσιο κόλον	38
Α) Η θέση της τμηματικής κολεκτομής στον καρκίνο του εγκαρσίου κόλου.....	38
Β) Οι εξωμεσοκολικοί λεμφαδενικοί σταθμοί.....	41
Η αξία του φρουρού λεμφαδένα στον καρκίνο του παχέος εντέρου	43
Οι Ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες του JSCCR	46
Α) Η Ιαπωνική D3 εκτομή στον καρκίνο του παχέος εντέρου.....	46
Β) Σύγκριση της Ιαπωνικής D3 λεμφαδενεκτομής με την Ευρωπαϊκή CME	48
Συμπεράσματα.....	50

Βιβλιογραφία.....	52
-------------------	----

Περίληψη

Σκοπός: Η ιδανική έκταση της λεμφαδενεκτομής στον καρκίνο του παχέος εντέρου συνεχίζει να αποτελεί αμφιλεγόμενο ζήτημα βιβλιογραφικά. Με την ανάπτυξη χειρουργικών τεχνικών, όπως η ολική εκτομή του μεσοκόλου με κεντρική απολίνωση των αγγείων και την προσπάθεια ευρείας υιοθέτησης τους, εγείρονται ερωτήματα ως προς την ασφάλεια και το όφελος των ριζικών εκτομών. Θα παρουσιαστούν οι αρχές της σύγχρονης ογκολογικής χειρουργικής του παχέος εντέρου συγκριτικά με παλαιότερες τεχνικές και δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια και το ογκολογικό αποτέλεσμα των ασθενών.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων PubMed με λέξεις κλειδιά: “lymphadenectomy AND colon cancer”, “complete mesocolic excision OR CME”, “D3 AND colon cancer” και “sentinel lymph node AND colon”. Μετά τον αρχικό έλεγχο 207 άρθρων μελετήθηκαν μελέτες κοόρτης, συστηματικές ανασκοπήσεις, τρεις ελεγχόμενες-τυχαιοποιημένες μελέτες και οι διαθέσιμες κατευθυντήριες οδηγίες. Καταγράφηκαν δεδομένα σχετικά με την ιδανική έκταση της λεμφαδενεκτομής στον καρκίνο του παχέος εντέρου, τις οδούς μετάστασης και την αξία της λεμφαδενεκτομής. Ακόμη, ορίστηκαν οι σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές της Ιαπωνικής D3 και της ολικής εκτομής του μεσοκόλου, οι οποίες συγκρίθηκαν με την τυπική κολεκτομή.

Συμπεράσματα: Η λεμφαδενεκτομή φαίνεται να αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη σταδιοποίηση και αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η τεχνική της ολικής εκτομής του μεσοκόλου και η Ιαπωνική D3 αποτελούν ασφαλείς στρατηγικές εκτεταμένης περιοχικής λεμφαδενεκτομής, που έχουν παρουσιάσει και ογκολογικό όφελος σε αναδρομικές, κυρίως, μελέτες ασθενών. Πιστεύουμε πως τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων, πολυκεντρικών μελετών, που αναμένονται, θα επιβεβαιώσουν την αντίληψη μας, ότι η ολική εκτομή του μεσοκόλου αποτελεί ανώτερη ογκολογική επέμβαση σε σχέση με την τυπική κολεκτομή.

Λέξεις-κλειδιά: καρκίνος παχέος εντέρου, ολική εκτομή μεσοκόλου, D3 λεμφαδενεκτομή

Abstract

Aim: The ideal extent of lymphadenectomy in colon cancer continues to be a controversial topic in literature. The development of surgical techniques such as complete mesocolic excision with central vascular ligation along with efforts for universal adoption of these techniques, raise questions concerning the safety and benefit of these radical excisions. Thus, the contemporary principles of surgical oncology in colon cancer will be presented in comparison to conventional surgical techniques, along with available data on safety and oncologic results.

Method: Literature search was performed using “PubMed’s” web search engine with the terms: “lymphadenectomy AND colon cancer”, “complete mesocolic excision OR CME”, “D3 AND colon cancer” and “sentinel lymph node AND colon”. After the initial screening of 207 published articles, we studied cohort studies, systematic reviews, three randomized-controlled trials and available society guidelines. Data on the ideal extent of lymphadenectomy in colon cancer, metastatic gateways and the value of lymphadenectomy were gathered. Furthermore, the modern surgical techniques of Japanese D3 and complete mesocolic excision were presented in comparison to conventional colectomy techniques.

Conclusion: Lymphadenectomy is seen as a cornerstone in staging and treating colon cancer. Complete mesocolic excision along with Japanese D3 surgery prove to be safe strategies of extended regional lymphadenectomy, that have presented oncologic benefit in retrospective patient studies. We are convinced that complete mesocolic excision is a superior oncologic technique in comparison to conventional surgery. Results of multicenter randomized trials are anticipated to confirm our impressions.

Keywords: colon cancer, complete mesocolic excision, D3 lymphadenectomy

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Διεθνή Οργανισμό για την Έρευνα του Καρκίνου (IARC) ο καρκίνος του παχέος εντέρου μετρά σχεδόν δύο εκατομμύρια νέα κρούσματα ετησίως, αποτελώντας την τρίτη σε συχνότητα κακοήθεια παγκοσμίως και την δεύτερη συνηθέστερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Ο μηχανισμός που οδηγεί συνηθέστερα σε πρόοδο της νόσου και τον θάνατο των ασθενών με κολικό καρκίνο αφορά την μεταστατική νόσο, με το λεμφαγγειακό σύστημα να αποτελεί μια από τις κυριότερες οδούς μετάστασης. Παραδοσιακά, η λεμφαδενική διασπορά θεωρείται κομβικός δείκτης του μεταστατικού δυναμικού της νόσου. Το γεγονός αυτό καθιστά την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων ακρογωνιαίο λίθο στην ογκολογική διαχείριση των ασθενών και την λήψη αποφάσεων, τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί, πως η θεωρία της γραμμικής εξέλιξης της νόσου από λεμφαδενικές σε απομακρυσμένες μεταστάσεις, τίθεται πλέον υπό αμφισβήτηση. Η εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ασθενείς χωρίς ευρήματα λεμφαδενικής νόσου, καθώς και η αναγνώριση νέων μορφών τοποπεριοχικής νόσου (tumor deposits, μικρομεταστάσεις) θέτουν νέες χειρουργικές και ογκολογικές προκλήσεις (1,2).

Η λεμφαδενεκτομή στον καρκίνο του παχέος εντέρου φαίνεται να εξυπηρετεί 2 κύριους στόχους: αρχικά, τη μείωση του λεμφαδενικού φορτίου νόσου στην περιοχή άρδευσης του όγκου και στη συνέχεια την πληρέστερη σταδιοποίηση της νόσου, τόσο για προγνωστικούς λόγους όσο και για την επικουρική ογκολογική αντιμετώπιση. Ωστόσο, η ιδανική έκταση της λεμφαδενεκτομής παραμένει αντικείμενο διαφωνίας ανάμεσα στους ερευνητές.

Οι σύγχρονες αρχές της χειρουργικής του παχέος εντέρου αποσκοπούν στην πρόληψη των τοπικών υποτροπών και την βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών εισάγοντας την έννοια της ολικής εκτομής του μεσοκόλου (CME) και της εκτεταμένης D3 λεμφαδενεκτομής. Στόχος αποτελεί η πλήρης εκτομή του μεσοκόλου και του λεμφαγγειακού ιστού, ακολουθώντας τα εμβρυολογικά πλάνα παρασκευής, και η συνεκτομή του κεντρικού λεμφαδενικού ιστού στην έκφυση των τροφοφόρων αγγείων (κεντρική απολίνωση αγγείων, CVL) με ικανό μήκος παχέος εντέρου, ώστε να συμπεριληφθούν οι περικολικοί λεμφαδένες (3). Παρόμοια αποτελέσματα επιδιώκονται και στα χειρουργικά κέντρα της Ασίας με τις συστάσεις της Ιαπωνικής Εταιρείας Καρκίνου του Παχέος εντέρου και Ορθού (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum) να ορίζουν την εκτεταμένη D3 λεμφαδενεκτομή, με παρόμοια φιλοσοφία αλλά και ορισμένες διαφοροποιήσεις. Οι παραπάνω τεχνικές μοιράζονται κοινές αρχές με την χειρουργική του καρκίνου του ορθού, όπου η ολική εκτομή του μεσοορθού (TME) έχει βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών και τα ποσοστά υποτροπής της νόσου.

Ακολούθησε η δημοσίευση σημαντικού αριθμού συγκριτικών μελετών, κυρίως αναδρομικού χαρακτήρα, καθώς και συστηματικών ανασκοπήσεων, που προσπάθησαν να συγκρίνουν τις νέες τεχνικές εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής με τις παλαιότερες τεχνικές. Διαπιστώνεται η υπεροχή της ολικής εκτομής του μεσοκόλου αναφορικά με τον αριθμό λεμφαδένων του παρασκευάσματος και το

μήκος των αγγείων, που έχει εκταμεί, με τις νεότερες τεχνικές εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής να παρέχουν καλύτερης ποιότητας παθολογοανατομικά παρασκευάσματα. Από την μελέτη συστηματικών ανασκοπήσεων, ωστόσο, συμπεραίνεται η παρουσία περιορισμών για την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων. Έχουν παρουσιαστεί ερωτήματα ως προς το επίπεδο τεχνικής δυσκολίας που παρουσιάζουν οι εκτεταμένες λεμφαδενεκτομές, καθώς και ως προς την απουσία δεδομένων για την μετεγχειρητική ποιότητα ζωής (QoL) των ασθενών (4). Τέλος, η εισαγωγή της ολικής εκτομής του μεσοκόλου συμβαδίζει με την πρόοδο των ογκολογικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων, γεγονός που επηρεάζει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, αναφορικά με τον μεμονωμένο αντίκτυπο της χειρουργικής τεχνικής στην πρόγνωση των ασθενών.

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας ως προς την έκταση της λεμφαδενεκτομής στον κολικό καρκίνο και τις χειρουργικές τεχνικές. Θα παρουσιαστούν οι αρχές της σύγχρονης ογκολογικής χειρουργικής του παχέος εντέρου συγκριτικά με παλαιότερες τεχνικές και δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια και το ογκολογικό αποτέλεσμα. Τέλος, θα συζητηθούν οι διαφορές μεταξύ ολικής εκτομής του μεσοκόλου με κεντρική απολίνωση των αγγείων και Ιαπωνικής D3 εκτομής στα πλαίσια συγκριτικών μελετών.

Εμβρυολογία και στοιχεία ανατομίας του παχέος εντέρου

A) Εμβρυολογία

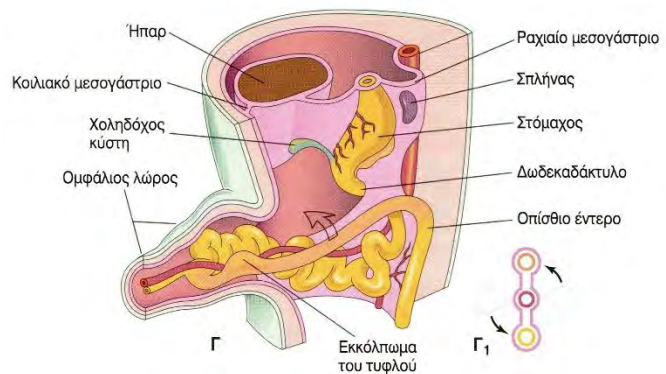
Η σύγχρονη χειρουργική τεχνική ακολουθεί ως βασικό κανόνα τον σεβασμό των πλάνων παρασκευής. Τα πλάνα αυτά αποτελούν τους χώρους εμβρυικής ανάπτυξης και οργανογένεσης, με αποτέλεσμα η ογκολογική χειρουργική των οργάνων του πεπτικού συστήματος να προϋποθέτει, επί της ουσίας, την αναστροφή της εμβρυολογίας για την πλήρη εκτομή της κακοήθους νόσου. Το γεγονός αυτό, καθιστά σημαντική την μελέτη των διαδικασιών, που οδηγούν στην ανάπτυξη και διαμόρφωση των οργάνων του πεπτικού συστήματος κατά την εμβρυική ζωή.

Η αρχή του πεπτικού συστήματος αποδίδεται στην παρουσία ενός επιμήκους σωλήνα κατά την 4^η εμβρυική εβδομάδα ανάπτυξης, που ονομάζεται αρχέγονο έντερο και φέρει στα δύο άκρα του τον στοματοφαρυγγικό και αμαρικό υμένα. Εσωτερικά, καλύπτεται από ενδόδερμα, γεγονός που θα δώσει γέννηση στο μεγαλύτερο τμήμα του επιθηλίου του εντέρου, με εξαίρεση το αρχέγονο στόμα και τον πρωκτό. Το αρχέγονο έντερο χωρίζεται για περιγραφικούς, κυρίως, λόγους σε τρία επιμέρους τμήματα, το πρόσθιο, μέσο και οπίσθιο έντερο. Καθένα από τα τμήματα του εντέρου αιματώνεται από έναν βασικό αρτηριακό κλάδο της αορτής: την αρχέγονη κοιλιακή αρτηρία, την άνω μεσεντέριο και την κάτω μεσεντέριο αρτηρία αντίστοιχα. Τα παράγωγα του εκάστοτε τμήματος έχουν ως εξής:

- Πρόσθιο έντερο: Φάρυγγας, οισοφάγος, στόμαχος, τμήμα του δωδεκαδακτύλου, ήπαρ, πάγκρεας και εξωηπατικοί χοληφόροι πόροι
- Μέσο έντερο: Περιφερικό τμήμα δωδεκαδακτύλου, λεπτό έντερο, τυφλό, σκωληκοειδής απόφυση, ανιόν κόλον και τα κεντρικά 2/3 του εγκάρσιου κόλου
- Οπίσθιο έντερο: Περιφερικό τριτημόριο εγκάρσιου κόλου, κατίον και σιγμοειδές κόλον, ορθό και άνω τμήμα του πρωκτού

Στο πλαίσιο της παρούσας ανασκόπησης θα αναλυθεί η εμβρυολογία του μέσου και οπισθίου εντέρου.

Το μέσο έντερο μεταξύ 6^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας παρουσιάζει πρόσθια επιμήκυνση, που διαμορφώνει μια εντερική αγκύλη σχήματος U με προβολή εντός του ομφαλίου λώρου (φυσική ομφαλοκήλη). Η εντερική αγκύλη αναρτάται από το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα με το αρχέγονο μεσεντέριο, που φέρει την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Το κεφαλικό τμήμα της εντερικής αγκύλης (λεπτό έντερο) αναπτύσσεται



Εικόνα 1. Περιστροφή εντερικής αγκύλης. Από Moore K.L.

σημαντικά ταχύτερα από το ουραίο τμήμα (παχύ έντερο) και παρατηρείται μια αρχική στροφή 90° με

αποτέλεσμα το κεφαλικό τμήμα να μετατίθεται δεξιά και το ουραίο τμήμα αριστερά (Εικόνα 1). Στην 10^η εβδομάδα, πλέον, η εντερική αγκύλη επιστρέφει εντός της κοιλιακής κοιλότητας. Δεν είναι σαφώς τεκμηριωμένος ο παράγοντας που οδηγεί το μέσο έντερο να επιστρέψει ενδοκοιλιακά, ωστόσο φαίνεται πως η αύξηση της ενδοκοιλιακής χωρητικότητας κατά την 10^η εβδομάδα αποτελεί το βασικότερο στοιχείο. Εντός της κοιλίας, η καταβολή του λεπτού εντέρου φέρεται πίσω από την άνω μεσεντέριο αρτηρία και καταλαμβάνει κεντρική θέση στην περιτοναϊκή κοιλότητα, ενώ η καταβολή του παχέος εντέρου συνεχίζει την περιστροφή της κατά 180° μοίρες ακόμη, αντιωρολογιακά. Το λεπτό έντερο και το κόλον λαμβάνουν κατά αυτόν τον τρόπο την οριστική τους θέση. Οι παραπάνω μετακινήσεις προκαλούν σημαντικές μεταβολές στην μορφή του μεσεντερίου, το οποίο αποκτά σχήμα «βεντάλιας» και μετά την προσκόλληση του ραχιαίου πετάλου του ανιόντος μεσοκόλου στο δεξιό οπισθοπεριτόναιο η ρίζα του μεσεντερίου προσφύεται λοξά από το ύψος της νηστιδοδεκαδακτυλικής καμπής και τον κρεμαστήρα σύνδεσμο του Treitz προς την ειλεοτυφλική συμβολή.

Το οπίσθιο έντερο, με βασικό τροφοφόρο αγγείο την κάτω μεσεντέριο αρτηρία, ακολουθεί την περιστροφή του μέσου εντέρου αντιωρολογιακά, οδηγώντας στον σχηματισμό του περιφερικού εγκαρσίου, κατιόντος και σιγμοειδούς κόλου στην αριστερή πλάγια κοιλία. Το τελικό άκρο του οπισθίου εντέρου, που ονομάζεται κλοάκη, θα χωριστεί τελικά από τον ουροορθικό υμένα σε ορθό και ουρογεννητικό κόλπο σχηματίζοντας το περινεϊκό σώμα (5).

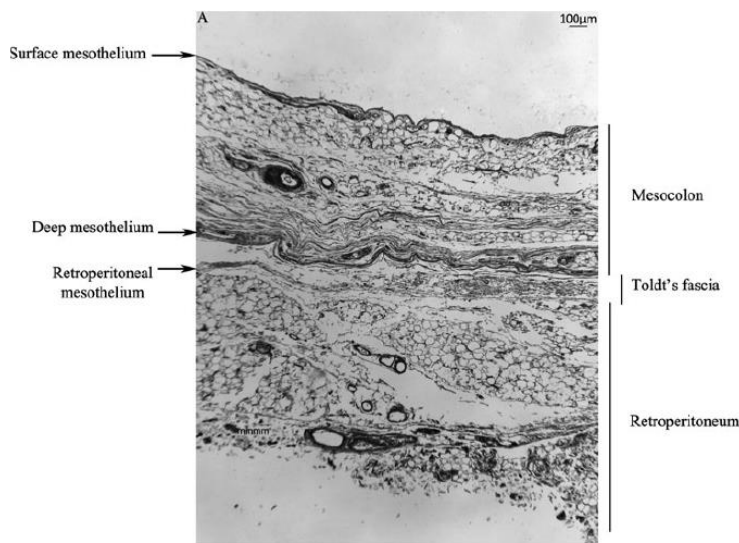
B) Το μεσεντερικό όργανο

Η επανεξέταση των τεχνικών ογκολογικής εκτομής στον ορθοκολικό καρκίνο, καθώς και η προσπάθεια τυποποίησης της χειρουργικής τεχνικής, έφεραν στο προσκήνιο τις δομές του μεσεντερίου και του μεσοκόλου, ή αλλιώς το μεσεντερικό όργανο, όπως πολλές φορές περιγράφεται στη σύγχρονη βιβλιογραφία. Το μεσεντερικό όργανο αποτελεί εμβρυολογικά το κατάλοιπο του ραχιαίου μεσεντερίου, το οποίο αναρτά τον εμβρυικό πεπτικό σωλήνα στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα και φέρει τα τροφοφόρα αγγεία του. Καθαρά για περιγραφικούς λόγους, το τμήμα που τροφοδοτεί το λεπτό έντερο χαρακτηρίζεται ως μεσεντέριο, ενώ το αντίστοιχο τμήμα που τροφοδοτεί το παχύ έντερο ονομάζεται μεσόκολο.

Η έννοια του μεσεντερίου διακρίνεται ήδη από τις απεικονίσεις του Da Vinci το 1504. Η κλασική ανατομική περιγραφή του μεσοκόλου, ωστόσο, προέρχεται από τον Sir Frederick Treves το 1885, ο οποίος θεωρούσε το ανιόν και κατιόν μεσόκολο ως ασταθείς δομές. Συμπέρανε από τις νεκροτομικές μελέτες του πως το δεξιό και αριστερό μεσόκολο παρουσιάζονται μόνο στο 26% και 36% των ενηλίκων αντίστοιχα. Αυτό αποτέλεσε και την βάση των περισσότερων ανατομικών, εμβρυολογικών και χειρουργικών συγγραμμάτων, όπου το μεσεντέριο θεωρείται μια μη συνεχής δομή με το δεξιό και αριστερό μεσόκολο να απουσιάζουν από τις περιγραφές ή να αναφέρονται ως δευτερογενώς οπισθοπεριτοναϊκές δομές, λόγω σύντηξης με το οπισθοπεριτόναιο (6).

Η έννοια της συνέχειας του μεσεντερικού οργάνου σε όλο το μήκος του αποδίδεται στον Carl Toldt, ο οποίος υποστήριζε την διατήρηση του συνόλου του μεσεντερίου κατά την ενήλικη ζωή από το 1879. Περιέγραψε ακόμη την ύπαρξη περιτονίας παρασκευής μεταξύ μεσοκόλου και οπισθοπεριτοναίου. Πιθανότατα οι διαφορές μεταξύ των 2 ανατόμων να οφείλονται σε εννοιολογική ασάφεια, καθώς στην αγγλική ανατομική ορολογία ο όρος μεσόκοιο μπορούσε να χρησιμοποιηθεί μόνο για τις ελεύθερες-ευκίνητες περιτοναϊκές πτυχές του παχέος εντέρου και όχι για τα τμήματα που προσκολλώνται στο οπισθοπεριτόναιο (7). Σε κάθε περίπτωση, όμως, η χειρουργική πρακτική, ήδη πριν από την περιγραφή της ολικής εκτομής του μεσοκόλου, βασίζεται στην παρουσία συνεχούς μεσοκόλου σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου, έως την περιτοναϊκή ανάκαμψη του ορθού.

Οι Culligan et al., με σκοπό να επιβεβαιώσουν την δομική συνέχεια του μεσοκόλου, πραγματοποίησαν εκτενείς ιστολογικές μελέτες σε μεσοκολικά δείγματα από το ανιόν, εγκάρσιο και κατιόν μεσόκοιο ενήλικων πτωματικών παρασκευασμάτων, τόσο πριν όσο και μετά από χειρουργική κινητοποίηση (8). Συμπεράναν πως το μεσόκοιο αποτελεί μια συνεχή διακριτή δομή όμοια σε όλα τα τμήματα της. Ενθυλακώνεται από επιπολής και εν τω βάθει μεσοθηλιακή στοιβάδα («μεσοκολικό πακέτο») και περιλαμβάνει λιπώδη λόβια, τα οποία διαχωρίζονται από λεπτά ινώδη διαφραγμάτια. Η σταθερή παρουσία της εν τω βάθει μεσοθηλιακής στοιβάδας στο ανιόν και κατιόν μεσόκοιο είναι αυτή που επιβεβαιώνει την δομική ακεραιότητα του μεσοκόλου σε όλο το μήκος του και αναιρεί την κλασική ανατομική θεώρηση, πως το μεσόκοιο στις θέσεις αυτές συντήκεται με το οπισθοπεριτόναιο και γίνεται δευτερογενώς οπισθοπεριτοναϊκό. Μεταξύ της εν τω βάθει μεσοθηλιακής στοιβάδας του μεσοκόλου και της οπισθοπεριτοναϊκής μεσοθηλιακής στοιβάδας παρατηρείται μια περιτονία χαλαρού συνδετικού ιστού, όπως αυτή περιγράφηκε από τον Carl Toldt και φέρει το όνομα



Εικόνα 2. Μεσοθηλιακές στοιβάδες ανιόντος μεσοκόλου. Από Culligan et al.

του. Αξίζει να σημειωθεί πως μετά από ανοσοιστοχημική μελέτη διαπιστώθηκε η παρουσία λεμφικών πόρων τόσο εντός του μεσοκόλου όσο και στην περιτονία του Toldt, χωρίς οι ερευνητές να μπορέσουν να αναλύσουν την ανατομική και χειρουργική αξία του ευρήματος αυτού. Τέλος, μετά από χειρουργική κινητοποίηση, διαπιστώθηκε πως είναι δυνατή η κινητοποίηση του συνόλου του μεσοκόλου στο επίπεδο

της περιτονίας του Toldt διατηρώντας την πλήρη ακεραιότητα των μεσοθηλιακών στοιβάδων. Μία άμεση συνέπεια της σταθερής παρουσίας της περιτονίας του Toldt είναι η δυνατότητα, κατά την χειρουργική κινητοποίηση, ο διαχωρισμός των περιτονιών να πραγματοποιηθεί είτε μεταξύ εν τω βάθει μεσοθηλιακής στοιβάδας και περιτονίας Toldt (mesofascial separation) είτε μεταξύ περιτονίας του Toldt και οπισθοπεριτοναϊκής μεσοθηλιακής στοιβάδας (retrofascial separation) διατηρώντας το σύνολο της περιτονίας του Toldt στο παρασκεύασμα (8).

Γ) Η προπαγκρεατοδωδεκαδακτυλική περιτονία του Fredet

Η επιμελής κινητοποίηση του ανιόντος μεσοκόλου κατά τη δεξιά κολεκτομή απέκτησε ιδιαίτερη σημασία στην χειρουργική ογκολογία, κυρίως στο πλαίσιο κινητοποίησης ενός ανέπαφου «μεσοκολικού πακέτου». Η παρασκευή του ανιόντος μεσοκόλου κατά μήκος της ανάγχειας περιτονίας του Toldt οδηγεί σε ένα κρίσιμο σημείο διασταύρωσης περιτονιών στο ύψος της δωδεκαδακτυλικής αγκύλης και της κεφαλής του παγκρέατος. Στο σημείο αυτό μπορούν να διακριθούν 3 περιτονίες: η περιτονία του Toldt, η οπισθοπαγκρεατική περιτονία του Treitz και η προδωδεκαδακτυλική περιτονία του Fredet, με την τελευταία να χαρακτηρίζεται ως σημαντικό οδηγό σημείο για την αναίμακτη κινητοποίηση του ανιόντος και την αναγνώριση σημαντικών αγγειακών δομών, ιδιαίτερα με την διάδοση των λαπαροσκοπικών εκτομών.

Η περιτονία του Fredet αποτελεί το επίπεδο διεπαφής μεταξύ της εν τω βάθει μεσοθηλιακής περιτονίας του ανιόντος μεσοκόλου και ηπατικής καμπής με την σπλαχνική περιτοναϊκή στοιβάδα του δωδεκαδακτύλου (2^η μοίρα δωδεκαδακτύλου και περιφερικότερα) και την παγκρεατική κεφαλή. Περιγράφηκε το 1924 από τον Rouviere και θεωρείται απότοκος της εμβρυικής περιστροφής του μέσου εντέρου και καθήλωσης του επί του κοιλιακού και ραχιαίου παγκρέατος. Οι Garcia-Granero et al. μελέτησαν την περιτονία αυτή τόσο σε πτωματικά παρασκευάσματα όσο και σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις διαπιστώνοντας, πως αποτελεί διακριτή περιτονία, η οποία επιτρέπει την παρασκευή ενός ανατομικού χώρου μεταξύ μεσοκόλου και παγκρέατος (ventral space of Fredet) διατηρώντας ακέραιο το μεσόκολο και μειώνοντας τον κίνδυνο τραυματισμού αγγειακών δομών και αιμορραγίας από την άνω μεσεντέριο φλέβα. Ως έσω όριο της προπαγκρεατοδωδεκαδακτυλικής περιτονίας ορίζεται η άνω μεσεντέριος φλέβα και ο γαστροκολικός άξονα του Henle, γεγονός που επιτρέπει την ανάγχεια παρασκευή και αναγνώριση της δεξιάς άνω κολικής φλέβας, σημείο με ιδιαίτερη κλινική σημασία για την πλήρη παρασκευή του μεσοκόλου. Η γνώση του ανατομικού χώρου της περιτονίας του Fredet κρίνεται από τους ερευνητές ως ιδιαίτερα σημαντικό οδηγό σημείο για την αποφυγή τραυματισμών και διεγχειρητικών επιπλοκών, ενώ τίθεται ως ερώτημα για μελλοντική έρευνα εάν οφείλουν να γίνονται προσπάθειες συνεκτομής της περιτονίας αυτής μαζί με το χειρουργικό παρασκεύασμα για ογκολογικούς λόγους (9).

Πρότυπα λεμφαδενικής διασποράς και μετάστασης

Η σημασία της λεμφαδενικής διασποράς του ορθοκολικού καρκίνου αποτελεί αμφιλεγόμενο ζήτημα στη σύγχρονη βιβλιογραφία, καθώς η βιολογική της σημασία είναι αυτή που θα καθορίσει την αξία της λεμφαδενεκτομής. Τίθεται το ερώτημα κατά πόσον η λεμφαδενεκτομή φέρει μόνο καθαρά προγνωστική-διαγνωστική αξία, επιτρέποντας την ορθή σταδιοποίηση της νόσου, ή παρέχει και θεραπευτικό όφελος στο πλαίσιο εκτομής του συνόλου της νόσου και πρόληψης της εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη στον καρκίνο του παχέος εντέρου, ωστόσο αξίζει να σημειωθεί πως κύρια αιτία θανάτου των ασθενών είναι η απομακρυσμένη μεταστατική νόσος. Διαφαίνεται, επομένως, μία αιτιώδης σχέση μεταξύ λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων (10).

Στην προσπάθεια επίλυσης των παραπάνω ερωτημάτων αναπτύχθηκαν 2 μοντέλα διασποράς για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, το γραμμικό και το παράλληλο. Σύμφωνα με το γραμμικό πρότυπο διασποράς, η νόσος επεκτείνεται κατά βήματα πρώτα στους λεμφαδενικούς σταθμούς και στη συνέχεια προς απομακρυσμένους στόχους. Οι λεμφαδένες, επομένως, θεωρούνται προσωρινοί φραγμοί των μεταστατικών οδών και οι προσπάθειες εκτομής του συνόλου των δυνητικά διηθημένων λεμφαδένων προσφέρει ουσιαστικό θεραπευτικό όφελος στον ασθενή, αποτρέποντας την περαιτέρω επέκταση των καρκινικών κυττάρων.

Αντίθετα, το παράλληλο μοντέλο θεωρεί πως η απομακρυσμένη διασπορά στον καρκίνο του παχέος εντέρου συμβαίνει πολύ νωρίς στη φυσική ιστορία της νόσου. Η παρουσία λεμφαδενικής νόσου, συνεπώς, αποτελεί απλά έναν δείκτη της βιολογικής συμπεριφοράς του καρκίνου, με την λεμφαδενεκτομή να αποσκοπεί απλά στην ογκολογική σταδιοποίηση. Το μοντέλο αυτό, βέβαια, δεν μπορεί να εξηγήσει εύκολα την αξία της έγκαιρης χειρουργικής αντιμετώπισης και την σημαντικά καλύτερη πρόγνωση των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή για όγκους σταδίου T1 έναντι όγκων σταδίου T2. Εδώ προτείνεται, πως παρότι η μεταστατική διασπορά επισυμβαίνει από τα αρχικά στάδια της νόσου, η εκδήλωση δευτεροπαθών εντοπίσεων απαιτεί μοριακή σηματοδότηση από τον πρωτοπαθή όγκο. Η θεωρία αυτή θα ικανοποιούσε την σχέση μεταξύ μεγέθους της πρωτοπαθούς βλάβης και εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων (11). Σε κάθε περίπτωση το παράλληλο μοντέλο προόδου της νόσου υποστηρίζεται από:

- μελέτες ανεύρεσης κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα ασθενών κάθε σταδίου
- τον ρυθμό ανάπτυξης της πρωτοπαθούς βλάβης, που είναι παρόμοιος με τον αντίστοιχο ρυθμό των μεταστατικών εστιών
- μελέτες συγκριτικής γενετικής ανάλυσης του DNA μεταξύ πρωτοπαθών όγκων και μεταστατικών εστιών

Σε κάθε περίπτωση, το ερώτημα του μηχανισμού διασποράς στον ορθοκολικό καρκίνο είναι δύσκολο να απαντηθεί με βεβαιότητα. Οι Nexerova et al. μελέτησαν την εξελικτική σχέση μεταξύ λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Προσπάθησαν να προσδιορίσουν με την χρήση μοριακών μεθόδων DNA και την μελέτη φυλογενετικών δέντρων εάν είναι δυνατόν ένας μονήρης υπο-κλώνος της πρωτοπαθούς βλάβης να επεκταθεί αρχικά σε λεμφαδενικούς σταθμούς και στην συνέχεια σε απομακρυσμένες εστίες ή εάν η λεμφαδενική διασπορά και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις εγκαθίστανται ανεξάρτητα από πολλαπλούς υπο-κλώνους. Στο 35% των όγκων που μελετήθηκαν παρατηρήθηκε κοινή γενετική προέλευση μεταξύ λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων, γεγονός που συνάδει με το γραμμικό πρότυπο προόδου της νόσου. Ωστόσο, στο 65% των ασθενών παρατηρήθηκαν πολλαπλοί, γενετικά διακριτοί μεταξύ τους υπο-κλώνοι. Εντός του πρωτοπαθούς όγκου ήταν δυνατόν να εδράζονται πολλαπλοί κλώνοι σε διάφορα στάδια εξέλιξης, οι οποίοι είχαν διασπαρεί σε γενετικά χωριστές απομακρυσμένες εστίες. Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης, πολλές φορές οι λεμφαδενικές μεταστάσεις μπορούν να παρουσιάζουν κοινή προέλευση με απομακρυσμένες εστίες. Στην πλειοψηφία των ασθενών όμως οι δύο αυτές μεταστατικές οδοί είχαν χωριστή γενετική προέλευση. Συμπεραίνεται, επομένως, η σύνθετη εξελικτική σχέση μεταξύ λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων, οι οποίες είναι δυνατόν να παρουσιάζουν κοινή ή χωριστή γενετική προέλευση(12).

Η αξία της λεμφαδενεκτομής στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Ως λεμφαδενεκτομή ορίζεται η εκλεκτική και προφυλακτική εξαίρεση λεμφαδένων που θα μπορούσαν δυνητικά να παρουσιάζουν μεταστατική διήθηση, η οποία συνήθως δεν μπορεί να αναγνωριστεί επισκοπικά ή ψηλαφητικά κατά τη διάρκεια της επέμβασης (13). Η αξία της λεμφαδενεκτομής αναγνωρίζεται ήδη από το 1908 από τον H.S.Clogg, ο οποίος αναφέρει πως: οποιαδήποτε επέμβαση καρκινικής νόσου δεν είναι απλά η εκτομή της πρωτοπαθούς βλάβης, αλλά και η αφαίρεση της λεμφικής απορροής όσο επιμελώς γίνεται, σχετικά με την ανατομία της περιοχής (14). Η μελέτη του Clogg, Cancer of the colon: A study of 72 cases, αποτελεί την πρώτη αναφορά στην σημασία που έχει ο προσδιορισμός του τροφοφόρου αρτηριακού κλάδου κάθε ογκόμορφης βλάβης, καθώς αυτό σχετίζεται άμεσα με το σύστημα άρδευσης των λεμφαδένων. Παρόμοια θεωρητική προσέγγιση ακολουθούν και οι Jamieson και Dobson σε ανακοίνωση τους το 1909. Σύμφωνα με τη δημοσίευσή τους, καμία επέμβαση κακοήθους νόσου δεν μπορεί να θεωρηθεί πλήρης χωρίς λεμφαδενεκτομή, ενώ η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι αδύνατον να προσδιοριστεί από το χειρουργό κατά την επέμβαση. Οι ερευνητές σημειώνουν ότι η παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων δεν συνδέεται πάντοτε με νεοπλασματική διήθηση, καθώς πολλές φορές οι λεμφαδένες της περιοχής παρουσιάζουν φλεγμονώδη αντιδραστικά στοιχεία. Για τους Jamieson και Dobson η παρουσία διηθημένων περιοχικών λεμφαδένων αποτελεί, μαζί με την αιματογενή διασπορά, σημαντικό παράγοντα υποτροπής της νόσου. Για την

πρόληψη της τοπικής υποτροπής θεωρούν πως η ιδανική επέμβαση περιλαμβάνει την αφαίρεση επαρκούς μήκους εντέρου εκατέρωθεν του όγκου μαζί με τα τροφοφόρα αγγεία και τον περιβάλλοντα ιστό των αγγείων αυτών. Την περιοχή αυτή την ονομάζουν λεμφική περιοχή (lymphatic area) και η δημοσίευση τους περιλαμβάνει την πρώτη συστηματική ταξινόμηση των λεμφαδενικών ομάδων σε επικολικούς, παρακολικούς, ενδιάμεσους και κύριους λεμφαδένες (15).

Στην σύγχρονη ογκολογία του πεπτικού συστήματος η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων στην περιοχή άρδευσης ενός όγκου αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους προγνωστικούς δείκτες. Τόσο στο ενδεχόμενο γραμμικής διασποράς ενός όγκου, όσο και στην περίπτωση παράλληλης επέκτασης, οι λεμφαδενικές ομάδες θεωρούνται μονοπάτια διασποράς και δείκτες της βιολογικής συμπεριφοράς του καρκίνου. Το γεγονός αυτό φέρει μεγάλο βάρος στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την διαχείριση των ασθενών. Έτσι, σε ασθενείς με παρουσία λεμφαδενικής διασποράς (στάδιο III) προτείνεται η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας, ενώ για ασθενείς σταδίου II, που δεν παρουσιάζουν λεμφαδενική νόσο, δεν προτείνεται χημειοθεραπεία συμπληρωματικά του χειρουργείου, παρά μόνο σε περιπτώσεις παρουσίας άλλων δυσμενών χαρακτηριστικών (χαμηλή διαφοροποίηση, περινευρικές διηθήσεις, διήθηση αγγείων κ.α.). Γίνεται λοιπόν εύκολα αντιληπτή η σημασία της ορθής λεμφαδενικής σταδιοποίησης των ασθενών. Στο πλαίσιο αυτό, σύμφωνα με της οδηγίες του AJCC Cancer staging manual απαιτείται η εξέταση τουλάχιστον 10-14 λεμφαδένων για την επαρκή λεμφαδενική σταδιοποίηση (16) ενώ κατά το 1990 Working Party Report to the World Congresses of Gastroenterology απαιτούνται 12 λεμφαδένες (17).

Η θετική επίδραση του αριθμού των λεμφαδένων που θα εκταμούν στην επιβίωση των ασθενών φαίνεται να επιβεβαιώνεται τις τελευταίες δεκαετίες από αρκετές κλινικές μελέτες. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να αιτιολογηθεί σε θεωρητικό επίπεδο από 2 μηχανισμούς, κυρίως (10):

- Η εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή μπορεί να οδηγήσει στην ανεύρεση λεμφαδένων με μεταστατική διήθηση, που θα μπορούσαν να παραλειφθούν σε περίπτωση περιορισμένης λεμφαδενεκτομής. Το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίζεται βιβλιογραφικά ως stage migration ή upstaging και συμβάλλει στην ορθότερη σταδιοποίηση των ασθενών.
- Η θεραπευτική επίδραση της αφαίρεσης λεμφαδένων, που φέρουν κύτταρα με νεοπλασματικό δυναμικό (λεμφαδενικές μεταστάσεις, εναποθέσεις όγκου δίκην tumor deposits, μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα Isolated Tumor Cells) και δεν ανιχνεύονται κατά τις συμβατικές μεθόδους ιστολογικής μελέτης των λεμφαδένων.

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί πως έχουν μελετηθεί αρκετοί παράγοντες σχετικά με την βιολογία των ασθενών και του όγκου, και έχουν συσχετιστεί τόσο με τον αριθμό των λεμφαδένων όσο και με την πρόγνωση των ασθενών. Φαίνεται πως με την αύξηση της ηλικίας μειώνεται ο αριθμός των λεμφαδένων που ανευρίσκονται στο χειρουργικό παρασκεύασμα, ενώ και το γυναικείο φύλο έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο αριθμό λεμφαδένων από ορισμένους ερευνητές. Ακόμη, η θέση του όγκου φαίνεται πως

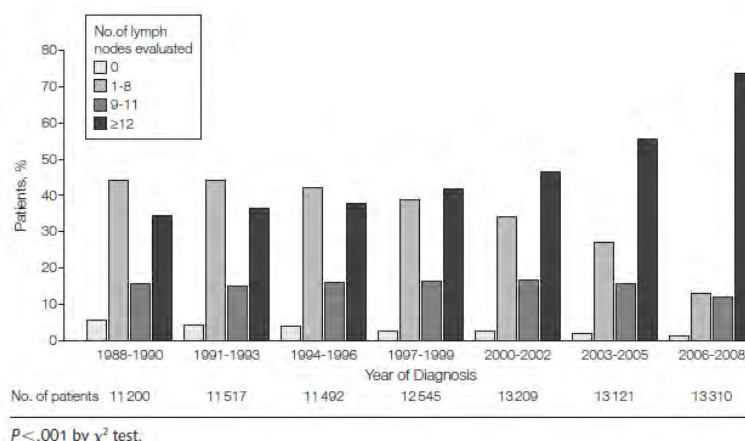
επηρεάζει τον αριθμό των λεμφαδένων, καθώς στα χειρουργικά παρασκευάσματα όγκων του δεξιού κόλου παρατηρείται μεγαλύτερος αριθμός λεμφαδένων. Το γεγονός αυτό συσχετίζεται τόσο με την μεγαλύτερη επιφάνεια του δεξιού μεσοκόλου όσο και με την βιολογική συμπεριφορά του καρκίνου, αφού οι όγκοι στο δεξιό κόλον είναι πιο πιθανό να παρουσιάζουν μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H). Τέλος, το στάδιο νόσου, η παρουσία λεμφοκυτταρικών διηθήσεων, το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου και η βλεννώδης διαφοροποίηση έχουν συσχετιστεί από πολλές μελέτες με υψηλότερο αριθμό λεμφαδένων κατά την εκτομή. Μαζί με όλους αυτούς τους παράγοντες οφείλει να προσμετρηθεί και η εμπειρία του χειρουργού και της ομάδας όπου αντιμετωπίζεται ο ασθενής (10).

Αναφορικά με το φαινόμενο του stage migration θα περίμενε κανείς μια θετική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των λεμφαδένων που εκτέμνονται και του ποσοστού θετικότητας των λεμφαδένων (νόσος σταδίου III) ανά τα έτη, λαμβάνοντας υπ' όψιν την αύξηση του ενδιαφέροντος των χειρουργών για εκτεταμένες λεμφαδενεκτομές. Στο πλαίσιο αυτό, οι Hogan et al. μελέτησαν δεδομένα μεγάλων μελετών πληθυσμού και διαπίστωσαν ότι το ποσοστό θετικότητας των λεμφαδένων για πάνω από 240.000 ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο, σε χρονικό διάστημα 2 δεκαετιών, παρέμεινε σταθερό μεταξύ των μελετών, στο 40% περίπου (18). Φαίνεται, λοιπόν, πως η μελέτη του τρόπου με τον οποίο η λεμφαδενεκτομή παρέχει ογκολογικό όφελος για τους ασθενείς είναι αρκετά δύσκολη μεθοδολογικά.

Σε προσπάθεια να δώσουν απάντηση σε πολλά από τα παραπάνω ερωτήματα οι Chang et al. πραγματοποίησαν συστηματική ανασκόπηση της επίπτωσης του αριθμού των λεμφαδένων στο ογκολογικό αποτέλεσμα για νόσο σταδίου II και III. Μετά τον έλεγχο των μελετών που συγκεντρώθηκαν, οι συγγραφείς κατέληξαν σε 17 μελέτες για την ανασκόπηση τους, εκ των οποίων δύο δημοσιεύσεις αποτελούσαν μεγάλες μελέτες κοόρτης (nested cohort study). Παρά τις μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των μελετών, στις 16 από τις 17 μελέτες διαπιστώθηκε συσχετισμός μεταξύ της αύξησης του αριθμού των λεμφαδένων και της επιβίωσης για νόσο σταδίου II. Παρόμοια επίπτωση στην επιβίωση φάνηκε να έχει η λεμφαδενεκτομή και για ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις σε 4 από τις 6 μελέτες που συμπεριέλαβαν ασθενείς σταδίου III. Οι ερευνητές καταλήγουν, επομένως, πως πρέπει να γίνονται προσπάθειες βελτίωσης της λεμφαδενεκτομής και της μελέτης των λεμφαδένων, καθώς αυτό φαίνεται ότι θα επηρεάσει σημαντικά το κλινικό αποτέλεσμα και αποτελεί δείκτη ποιότητας στην φροντίδα των ασθενών (17).

Οι Parsons et al. μελέτησαν 86.394 ασθενείς από την βάση δεδομένων του SEER(Surveillance, Epidemiology and End Results) μεταξύ 1988 και 2008 σε μελέτη παρατήρησης κοόρτης που δημοσίευσαν. Παρατήσαν πως παρά την σημαντική αύξηση του αριθμού των λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν και μελετήθηκαν από τους ασθενείς στην πάροδο του χρόνου, δεν παρατηρήθηκε ανάλογη αύξηση του ποσοστού των ασθενών με λεμφαδενική νόσο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως θέτοντας το όριο των 12 λεμφαδένων για επαρκή σταδιοποίηση των ασθενών, μεταξύ 1988

και 1990 μόνο το 34,6% των ασθενών υποβλήθηκαν σε επαρκή λεμφαδενεκτομή και μελέτη λεμφαδένων. Το ποσοστό αυτό αυξήθηκε σημαντικά ανά τα έτη και στο χρονικό διάστημα 2006-2008, το 73,6% πληρούσε το κριτήριο των 12 λεμφαδένων (Διάγραμμα 1). Ωστόσο, παρά τη μη σημαντική αύξηση του ποσοστού των ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες, η αύξηση των λεμφαδένων οδήγησε σε μείωση του σχετικού



Διάγραμμα 1. Αριθμός λεμφαδένων ανά τα έτη. Από Parsons et al.

κινδύνου πενταετούς θανάτου (adjusted HR 0,66, 95% CI, 0,62-0,71, 30-39 λεμφαδένες έναντι 1-8 λεμφαδένες). Το όφελος αυτό διατηρείται στατιστικά, μετά από διαστρωμάτωση των ασθενών βάσει θετικότητας των λεμφαδένων, τόσο για ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες όσο και για ασθενείς με λεμφαδενική νόσο (στάδιο III και IV: adjusted HR 30-39 λεμφαδένες έναντι 1-8 λεμφαδένες, 0,73, 95% CI, 0,67-0,79 και στάδιο I και II: adjusted HR 30-39 λεμφαδένες έναντι 1-8 λεμφαδένες, 0,54, 95% CI, 0,48-0,62) (19). Η βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη διηθημένων λεμφαδένων τείνει να απομακρύνει του ερευνητές από την θεωρία του stage migration, οι οποίοι θεωρούν πως η λεμφαδενεκτομή παρέχει άλλο θεραπευτικό όφελος ή ο αριθμός των λεμφαδένων σχετίζεται με χαρακτηριστικά του όγκου και των ασθενών.

Σε κάθε περίπτωση πάντως παρά την εν γένει μεθοδολογική αδυναμία των μελετών να αποδείξουν τους ακριβείς μηχανισμούς με τους οποίους η εκτομή των λεμφαδένων προσφέρει κλινικό όφελος στους ασθενείς, υπάρχουν ισχυρά στατιστικά δεδομένα για την αξία της λεμφαδενεκτομής σε κάθε στάδιο νόσου. Το γεγονός αυτό καθιστά την λεμφαδενεκτομή αναπόσπαστο κομμάτι της χειρουργικής ογκολογίας και κάθε χειρουργική επέμβαση οφείλει να στοχεύει στην πληρέστερη δυνατή εκτομή των λεμφαδένων της περιοχής άρδευσης του όγκου.

Το ελάχιστο όριο στον αριθμό των λεμφαδένων

Σημαντικό αντικείμενο έρευνας και βιβλιογραφικής συζήτησης αποτελεί το ελάχιστο όριο των λεμφαδένων που απαιτούνται για την ικανοποιητική σταδιοποίηση των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή όγκων του παχέος εντέρου. Η μεγάλη ετερογένεια που παρατηρείται στην πρόγνωση ασθενών σταδίου II, καθώς σε ένα ποσοστό των ασθενών η χειρουργική εξαίρεση θα επιτύχει την ίαση ενώ κάποιοι ασθενείς θα παρουσιάσουν υποτροπή της νόσου, αποδεικνύει την σημασία της

ορθής σταδιοποίησης της νόσου. Επιπρόσθετα, το αποδεδειγμένο όφελος στην επιβίωση των ασθενών με παρουσία μεταστατικών λεμφαδένων (στάδιο III) με την διάδοση των χημειοθεραπευτικών σχημάτων με βάση την 5-Φθοριοουρακίλη καθιστά την έγκαιρη διάγνωση της λεμφαδενικής νόσου ακρογωνιαίο λίθο στην πρόληψη των υποτροπών και την βελτίωση της επιβίωσης. Στο πλαίσιο αυτό έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες, χωρίς ωστόσο να υπάρξει ομοφωνία σε ένα συγκεκριμένο όριο για όλους τους ασθενείς (20). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, βάσει των οδηγιών του Working Party Report to the World Congresses of Gastroenterology και του National Cancer Institute, υπάρχει γενικά αποδοχή του αριθμού των 12 λεμφαδένων για την επαρκή σταδιοποίηση, ωστόσο μεταξύ των μελετών δεν παρατηρείται ομοφωνία ως προς τον αριθμό.

Οι Gleisner et al. μελέτησαν 154.208 ασθενείς μεταξύ 1998 και 2007 που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή για αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου από τη βάση καταγραφής SEER. Διαπίστωσαν ότι μεταξύ των ασθενών χωρίς παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων ο κίνδυνος θανάτου μειώνεται σημαντικά για κάθε επιπλέον λεμφαδένα που θα εξεταστεί ιστολογικά έως το όριο των 20-25 λεμφαδένων. Η συνάρτηση αυτή δεν ήταν γραμμική και πάνω από το επίπεδο των 25 λεμφαδένων δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης (21).

Σχετικά με τους ασθενείς που παρουσίασαν λεμφαδενική νόσο, παρατηρήθηκε αύξηση στον κίνδυνο θανάτου με την αύξηση του αριθμού των θετικών λεμφαδένων. Λαμβάνοντας ως βάση τον αριθμό διηθημένων λεμφαδένων δεν ήταν δυνατόν να ανευρεθεί όριο για το σύνολο των λεμφαδένων που να μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο θανάτου καθώς το όριο παρουσίαζε μεταβολή με την αύξηση των θετικών λεμφαδένων. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψιν τον αριθμό μη διηθημένων λεμφαδένων στο παρασκεύασμα, η αύξηση τους πάνω από το επίπεδο των 10-12 δεν παρουσίαζε αντίκτυπο στον κίνδυνο θανάτου. Φαίνεται, λοιπόν, από την παρούσα μελέτη ότι το όριο των 12 λεμφαδένων, που προτείνεται στις περισσότερες οδηγίες, αποτελεί ικανό όριο για την σταδιοποίηση των N0 ασθενών, κατά TNM. Για ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις η σχέση του αριθμού των λεμφαδένων με την επιβίωση παρουσιάζει σύνθετη συνάρτηση και φαίνεται πως απαιτείται διαφορετικός στόχος λεμφαδένων βάσει του πλήθους των λεμφαδενικών μεταστάσεων (21).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα παραπάνω, θα μπορούσε κανείς να συμπεράνει πως ο αριθμός των λεμφαδένων, που περιλαμβάνονται στο χειρουργικό παρασκεύασμα, παρουσιάζει διαφορετική προγνωστική αξία μεταξύ των ασθενών για διαφορετικά στάδια νόσου και για διαφορετικά μεγέθη πρωτοπαθούς βλάβης. Ωστόσο, σε κάθε περίπτωση μπορεί να θεωρηθεί δείκτης ποιότητας της φροντίδας που παρέχει η εκάστοτε χειρουργική ομάδα και παθολογοανατομικό εργαστήριο.

Το μήκος εκτομής στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Πρωταρχικός σκοπός της ογκολογικής εκτομής στον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι η εκτομή της πρωτοπαθούς βλάβης με αρνητικά όρια εκτομής. Με την αναγνώριση, ωστόσο, επικολικών και παρακολικών λεμφαδενικών ομάδων κατά μήκος του παχέος εντέρου, οι οποίες συχνά αποτελούν και εστίες ανεύρεσης λεμφαδενικών μεταστάσεων, το μήκος εκτομής οφείλει αν περιλαμβάνει και τους περιοχικούς επικολικούς και παρακολικούς λεμφαδένες.

Σύμφωνα με την συστηματική ανασκόπηση των προτύπων λεμφαδενικών μεταστάσεων από τους Bertelsen et al., η εκτομή >10 εκατοστά εκατέρωθεν του όγκου και >5 εκατοστά σε περιπτώσεις περιφερικών όγκων του σιγμοειδούς φαίνεται να μην είναι ωφέλιμη ογκολογικά (22). Φαίνεται, όμως, πως δεν υπάρχει παγκοσμίως αποδεκτός ορισμός των περιοχικών λεμφαδένων και σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Ένωσης Χειρουργών Παχέος Εντέρου και Ορθού (ASCRS) προτείνονται περιφερικά και κεντρικά όρια εκτομής 5-7 εκατοστών αναφορικά με τους παρακολικούς και επικολικούς λεμφαδένες. Αντίστοιχα, στις Ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες εξατομικεύουν το μήκος εκτομής εντέρου βάσει της θέσης του πλησιέστερου τροφοφόρου αγγείου θεωρώντας ως μήκος ασφαλείας τα 10εκ. εκατέρωθεν της βλάβης (23).

Σε μία πρόσφατη μελέτη τους οι Ueno et al. μελέτησαν τα ιδανικά όρια εκτομής στον καρκίνο του ορθού χαρτογραφώντας τους περιοχικούς λεμφαδένες και τα τροφοφόρα αγγεία. Πρόκειται για προοπτική πολυκεντρική μελέτη κοόρτης 2.994 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή, ακολουθώντας ταυτόχρονα τόσο τον κανόνα των 10 εκατοστών όσο και την Ιαπωνική πρακτική κεντρικής απολίνωσης του τροφοφόρου αγγείου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η περιοχή της πρωτοπαθούς βλάβης παρουσίασε τον μεγαλύτερο αριθμό λεμφαδένων, αλλά και λεμφαδενικών μεταστάσεων (27,2%), ενώ ο αριθμός των περικολικών λεμφαδένων συσχετίστηκε σημαντικά με το μέγεθος της πρωτοπαθούς βλάβης και το στάδιο T κατά TNM. Το ποσοστό ανεύρεσης μεταστάσεων σε απόσταση >7 εκατοστά από τον όγκο ήταν κάτω από 1%. Αναφορικά με την απόσταση των 10 εκατοστών, μόλις το 0,1% των ασθενών παρουσίασε μεταστάσεις σε μεγαλύτερη απόσταση και οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό διηθημένων λεμφαδένων συνολικά ή και συμμετοχή των κεντρικών λεμφαδενικών διαμερισμάτων. Η κατανομή των λεμφαδένων δεν παρουσίασε διαφορές μεταξύ των περιφερικών και κεντρικών ομάδων (anal, oral), ενώ η θέση του τροφοφόρου αγγείου δεν παρουσίασε επίπτωση στην κατανομή των παρακολικών λεμφαδένων. Η εγγύτητα του τροφοφόρου αγγείου στον πρωτοπαθή όγκο συσχετίστηκε παρ' όλα αυτά με υψηλότερη πιθανότητα ανεύρεσης ενδιάμεσων και κεντρικών λεμφαδένων. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή, τα ευρήματα της οποίας συνάδουν σε μεγάλο βαθμό με προηγούμενες μελέτες, ο κανόνας των 10 εκατοστών αποτελεί ορθό κριτήριο στον ορισμό των περιοχικών περικολικών λεμφαδένων. Σχετικά με τους ασθενείς που παρουσίασαν διήθηση λεμφαδένα σε μεγαλύτερη απόσταση σημειώνεται πως οι λεμφαδενικές αυτές

ομάδες πιθανά αποτελούν δείκτη συστηματικής νόσου, καθώς 3 από τους 4 ασθενείς παρουσίασαν ταυτόχρονα απομακρυσμένες μεταστάσεις (23).

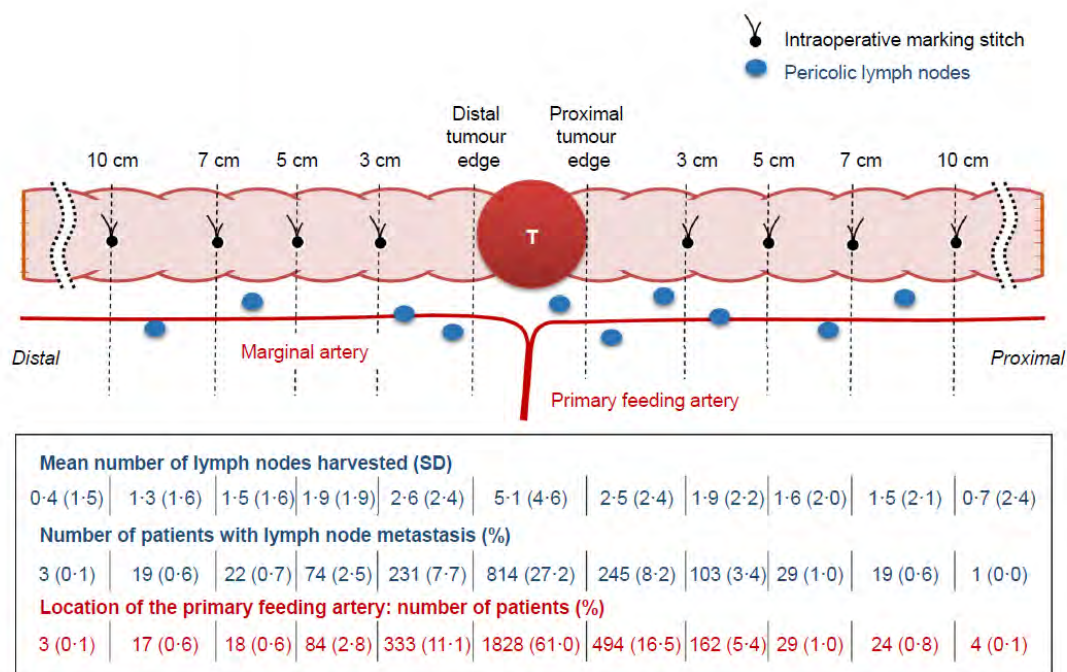


Fig. 2: Actual status of the distribution of pericolic lymph nodes and the primary feeding artery. The number of lymph nodes, incidence of lymph node metastasis and location of the primary feeding artery are shown according to the segments determined by *in vivo* marking stitches made at 3, 5, 7 and 10 cm from the primary tumour. SD: Standard deviation.

Εικόνα 3. Κατανομή περικολικών λεμφαδένων. Από Ueno et al.

Με παρόμοια μεθοδολογία μελετήθηκαν 662 περιστατικά ασθενών μεταξύ 2013 και 2015 από τους Yamaoka et al., οι οποίοι κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα. Αξίζει, ωστόσο να σημειωθεί ότι στους ασθενείς της συγκεκριμένης κοόρτης παρατηρήθηκαν μεταστατικοί λεμφαδένες σε απόσταση μεγαλύτερη των 5 εκατοστών μόνο σε έναν ασθενή με στάδιο νόσου pT1. Τίθεται, επομένως, από τους ερευνητές το ερώτημα διεξαγωγής εκτομών περιορισμένων στα 5 εκατοστά για την συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, χωρίς αυτό βέβαια να βασίζεται σε ισχυρά δεδομένα (24).

Η ολική εκτομή του μεσοκόλου (CME)

A) Η χειρουργική τεχνική της ολικής εκτομής του μεσοκόλου

Η πρώτη συστηματική παρουσίαση της χειρουργικής τεχνικής για την ολική εκτομή του μεσοκόλου, που συνοδεύεται από στατιστική ανάλυση του οφέλους, δημοσιεύτηκε το 2009 από την ομάδα των Hohenberger et al. (3). Με αφορμή την σημαντική βελτίωση της επιβίωσης με την εισαγωγή της ολικής εκτομής του μεσοορθού (TME), η χειρουργική ομάδα του καθηγητή Hohenberger στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Erlangen μετέφερε τη χειρουργική φιλοσοφία της TME στον καρκίνο του παχέος εντέρου και τυποποίησε την χειρουργική της τεχνική μεταξύ 1978 και 2002. Πρόκειται, δηλαδή, για μια διαδικασία που διήρκησε περίπου 3 δεκαετίες. Ιστορικά, οι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου παρουσίαζαν υψηλότερο προσδόκιμο επιβίωσης σε σχέση με ασθενείς, που έπασχαν από καρκίνο του ορθού. Η εφαρμογή της TME, ωστόσο, οδήγησε σε αντιστροφή της σχέσης αυτής και ανέδειξε την ανάγκη βελτιστοποίησης και τυποποίησης της χειρουργικής του παχέος εντέρου.

Η φιλοσοφία της ολικής εκτομής του μεσοκόλου βασίζεται σε 3 άξονες:

1. Οξύς διαχωρισμός της σπλαχνικής περιτονίας του μεσοκόλου από την τοιχωματική περιτονία του οπισθοπεριτοναίου, με αποτέλεσμα την κινητοποίηση ενός ακέραιου μεσοκόλου, που να καλύπτεται και στις δύο επιφάνειες του από περιτονία.
2. Κεντρική απολίνωση των τροφοφόρων αγγείων στην έκφυση τους με λεμφαδενικό καθαρισμό στο επίπεδο αυτό.
3. Εκτομή επαρκούς μήκους παχέος εντέρου.

Η μέθοδος κινητοποίησης του μεσοκόλου εξαρτάται κατά βάση από τη θέση της πρωτοπαθούς βλάβης και οι Hohenberger et al. περιγράφουν αναλυτικά τις κινητοποιήσεις, που απαιτούνται για την εκάστοτε θέση:

- Δεξιό κόλον: Μετά τη διαίρεση των πλάγιων περιτοναϊκών ανακάμψεων και την κινητοποίηση του μεσοκόλου κατά μήκος της περιτονίας του Toldt, απαιτείται κινητοποίηση της κεφαλής του παγκρέατος και της δωδεκαδακτυλικής αγκύλης κατά τον χειρισμό Kocher, ώστε να εκτεθούν η κάτω κοίλη φλέβα και η αορτή με την έκφυση της άνω μεσεντερίου αρτηρίας. Για την επαρκή παρασκευή της άνω μεσεντερίου φλέβας κινητοποιείται η πρόσφυση του μεσοκόλου επί του δωδεκαδακτύλου και της αγκιστροειδούς απόφυσης.
- Αριστερό κόλον: Κινητοποίηση του κατιόντος και σιγμοειδούς μεσοκόλου από το οπισθοπεριτόναιο και κατάσπαση της σπληνικής καμπίης. Ακόμη, απαιτείται κολοεπιπλοϊκή αποκόλληση και είσοδος στον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο, ώστε να επιτευχθεί κινητοποίηση του εγκαρσίου μεσοκόλου από το κάτω χείλος του παγκρέατος.

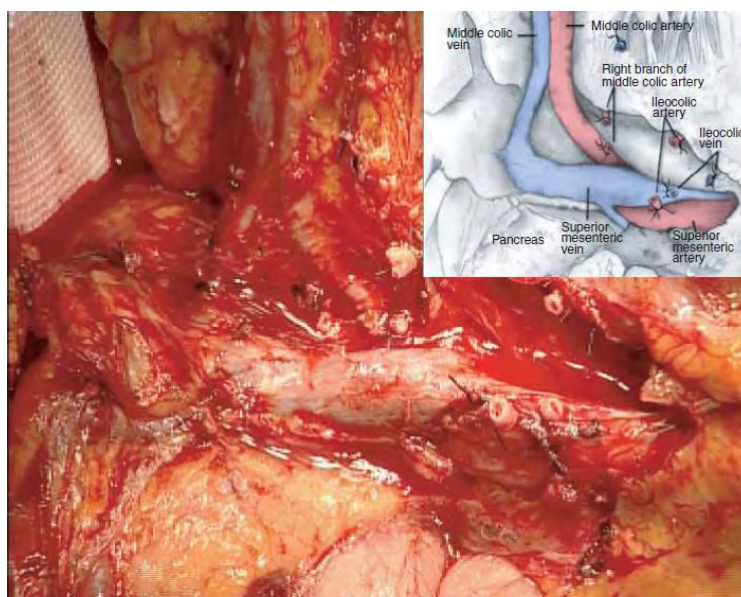
Οι παραπάνω χειρισμοί θέτουν τις προϋποθέσεις για την μέγιστη δυνατή λεμφαδενεκτομή, αλλά και την

έκθεση της έκφυσης των τροφοφόρων αγγείων. Σημειώνεται, πως σε αδενοκαρκινώματα της ηπατικής καμπής πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η πιθανότητα της παρουσίας μεταστατικών λεμφαδένων επί της παγκρεατικής κεφαλής και επί του γαστρεπιπλοϊκού τόξο. Αντίστοιχα, το γαστρεπιπλοϊκό τόξο μπορεί να συμμετέχει στην κακοήγη νόσο και σε όγκους του εγκάρσιου, με τους ερευνητές να προτείνουν την εκτομή του γαστρεπιπλοϊκού τόξου κατά μήκος του μείζονος τόξου του στομάχου για μήκος 10-15 εκατοστά, αντίστοιχα προς τον όγκο. Τέλος, δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρουσία λεμφαδενικής νόσου στην περιοχή της παγκρεατικής ουράς σε όγκους του αριστερού εγκάρσιου και της σπληνικής καμπής.

Σχετικά με την κεντρική απολίνωση των τροφοφόρων αγγείων, ακολουθείται παρόμοια διάκριση, βάσει της θέσης του καρκίνου:

- Τυφλό και ανιόν κόλον: απολίνωση ειλεοκολικών αγγείων, δεξιών κολικών (όταν παρουσιάζονται) και δεξιών κλάδων των μέσω κολικών. Αυτό αποτελεί και το επίπεδο διατομής του εγκάρσιου.
- Κολικές καμπές και εγκάρσιο κόλον: Απαιτείται κεντρική απολίνωση της μέσης κολικής αρτηρίας και ενδεχομένως της δεξιάς γαστρεπιπλοϊκής, ενώ στην περίπτωση της ηπατικής καμπής η εκτομή του εγκάρσιου οφείλει να επεκτείνεται έως σχεδόν την σπληνική καμπή. Αναφέρεται, πως σε όγκους του περιφερικού εγκάρσιου και της σπληνικής καμπής, είναι δυνατή η διατήρηση του εγγύς ανιόντος.
- Κατιόν κόλον: Είναι δυνατή η διατήρηση του στελέχους της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, με απολίνωση της ανιούσας αριστερής κολικής στην έκφυση της και λεμφαδενεκτομή πέρυξ της έκφυσης της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας.
- Περιφερικό κατιόν και σιγμοειδές κόλον: Προτείνεται η κεντρική απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας και περιφερικά η διατομή στο ύψος του άνω ορθού.

Κρίνεται πολύ σημαντική η προσεκτική διαφύλαξη του αυτόνομου νευρικού πλέγματος της άνω μεσεντερίου αρτηρίας και του κάτω υπογαστρίου πλέγματος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας κατά τη λεμφαδενεκτομή για την αποφυγή λειτουργικών διαταραχών του πεπτικού και ουροποιογεννητικού



Εικόνα 4. Χειρουργικό πεδίο μετά από εκτομή όγκου του δεξιού κόλου.

Hohenberger et al.

συστήματος. Ακόμη, σε περιπτώσεις διήθησης γειτονικών οργάνων θεωρείται πως βέλτιστη στρατηγική αποτελεί η μεταφορά του χειρουργικού πλάνου στο αμέσως επόμενο εμβρυολογικό-ανατομικό πλάνο και η en bloc πολυοργανική εκτομή. Σε αρκετές περιπτώσεις ενδέχεται ιστολογικά να μην αποδειχθεί πραγματική νεοπλασματική διήθηση, ωστόσο κάθε προσπάθεια διαχωρισμού των δομών κατά την επέμβαση ενέχει τον κίνδυνο διασποράς της νόσου ενδοπεριτοναϊκά (3).

B) Αποτελέσματα της μελέτης των Hohenberger et al.

Η ομάδα των Hohenberger et al. στην βασική τους δημοσίευση για την τυποποίηση της τεχνικής της CME μελέτησαν προοπτικά 1.438 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή για διηθητικό αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Erlangen μεταξύ 1978 και 2002. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης αποτέλεσε η σχετική με τη νόσο επιβίωση, ενώ ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία μελετήθηκαν η τοποπεριοχική υποτροπή και η μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα.

Ο μέσος αριθμός λεμφαδένων που ανευρέθηκαν στο παρασκεύασμα ήταν 32. Για τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν λεμφαδενικές μεταστάσεις φάνηκε πως το όριο των 28 λεμφαδένων παρουσίαζε προγνωστική αξία, καθώς για ασθενείς με πάνω από 28 εκτομηθέντες λεμφαδένες η πενταετής επιβίωση ανερχόταν στο 96,3% έναντι του 90,7% των ασθενών με λιγότερους λεμφαδένες, με στατιστικά σημαντική διαφορά. Το όριο αυτό των λεμφαδένων παρουσίασε διαφορά και στην πενταετή επιβίωση των ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες (71,7% έναντι 64,6%), χωρίς, ωστόσο, η στατιστική ανάλυση να αποδείξει στατιστικά σημαντική διαφορά.

Σχετικά με την μετεγχειρητική πορεία των ασθενών, η μετεγχειρητική θνητότητα ανήλθε στο 3,1%, ενώ επιπλοκές παρατηρήθηκαν στο 19,7% των ασθενών. Οι συνηθέστερες επιπλοκές ήταν η λοίμωξη χειρουργικού τραύματος (3,4%), ουρολογικές επιπλοκές (3%) και η αναστομωτική διαφυγή (2,6%). Με δεδομένο ότι το 10% των ασθενών αντιμετωπίστηκε χειρουργικά σε επείγουσα βάση, και οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών, οι ερευνητές κατέληξαν πως τα ποσοστά επιπλοκών της μελέτης τους κυμαίνονται εντός των ορίων, που παρουσιάζονται σε άλλες αντίστοιχες μελέτες.

Το συνολικό ποσοστό πενταετούς υποτροπής ήταν 4,9%, ποσοστό το οποίο παρουσίασε σταθερή βελτίωση από το 6,5% στο 3,6% με την τυποποίηση της χειρουργικής τεχνικής και της φροντίδας των ασθενών. Να σημειωθεί ότι το ποσοστό πλήρους, R0, εκτομής των επεμβάσεων ήταν 97%.

Τέλος, σχετικά με την πενταετή επιβίωση σχετική με την νόσο παρατηρήθηκε βελτίωση από 82,1% σε 89,1% από την έναρξη της μελέτης. Το στάδιο T, το στάδιο N, η εξωτοιχωματική διήθηση φλεβών και η ανάγκη επείγουσας επέμβασης αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω, οι Hohenberger et al. κατέληξαν, πως η βελτιστοποίηση της χειρουργικής τεχνικής με την υιοθέτηση της ολικής εκτομής του μεσοκόλου μειώνει τα ποσοστά

υποτροπών και παρέχει όφελος στην επιβίωση των ασθενών. Συγκρίνοντας τα ποσοστά επιβίωσης της μελέτης, μάλιστα, με τα δεδομένα χειρουργικού τμήματος των ερευνητών προ της έναρξης της μελέτης, φαίνεται πως η εφαρμογή της CME βελτίωσε την πενταετή επιβίωση των ασθενών κατά 18% (3). Τα δεδομένα αυτά, αποτέλεσαν μια απτή αφετηρία για την εκπαίδευση των χειρουργών και την εφαρμογή της CME, με περισσότερες συγκριτικές και αναδρομικές μελέτες να παρουσιάζονται στην βιβλιογραφία.

Γ) Το θεωρητικό υπόβαθρο της ολικής εκτομής του μεσοκόλου

Η βάση για την ανάπτυξη της ολικής εκτομής του μεσοκόλου βασίστηκε στη μεταφορά της λογικής της ολικής εκτομής του μεσοορθού (TME), όπως αυτή περιγράφεται από τους Heald et al., στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Βασική διαπίστωση για την υιοθέτηση των αρχών της TME στο μεσόκολο αποτέλεσε το γεγονός, πως το μεσοορθό αποτελεί ουσιαστικά την περιφερική συνέχεια του μεσοκόλου, το οποίο περιβάλλεται από σταθερή περιτονία, όπως ακριβώς το μεσοορθό. Υπάρχουν πλέον ισχυρά ανατομικά και ιστολογικά δεδομένα, όπως έχει ήδη αναλυθεί, για την παρουσία του μεσοκόλου σε ολόκληρο το μήκος του παχέος εντέρου έως ότου αυτό μεταπέσει στο μεσοορθό, βάσει των οποίων οι Hohenberger et al. ανέπτυξαν και παρουσίασαν την τεχνική της ολικής εκτομής του μεσοκόλου. Τα βασικά χαρακτηριστικά του μεσοκόλου, που καθιστούν εφικτή την ολική-ακέραια εκτομή του είναι τα εξής (25):

- Το μεσόκολο αποτελεί συνεχή δομή (συνέχεια του μεσεντερίου) από το ειλεοτυφλικό επίπεδο έως το ορθοσιγμοειδές
- Οι κολικές καμπές αποτελούν απλά την σύντηξη μεσοκολικών, περιτοναϊκών και επιπλοϊκών δομών, που είναι δυνατόν να διαιρεθούν διατηρώντας ανέπαφο το μεσόκολο
- Η περιτονία του Toldt παρουσιάζεται σταθερά στα σημεία όπου το μεσόκολο έρχεται σε επαφή με το οπισθοπεριτόναιο

Μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων των Hohenberger et al. πάνω στην ολική εκτομή του μεσοκόλου, οι Culligan et al. διεξήγαγαν ανοσοϊστοχημική και στερεοτακτική μελέτη των λεμφαγγείων του μεσοκόλου σε πτωματικά παρασκευάσματα. Τα διάφορα τμήματα του μεσοκόλου παρουσίασαν όμοια κατανομή των λεμφαγγείων, τα οποία εντοπίζονται όχι μόνο στο κύριο σώμα του μεσοκόλου αλλά και σε επαφή με την πρόσθια και οπίσθια μεσοθηλιακή επιφάνεια, που περιβάλλει το μεσόκολο. Η παρουσία λεμφαγγειακών δομών ακόμη και σε απόσταση 0,1 χιλιοστών από τη μεσοκολική επιφάνεια, αποδεικνύει τη σημασία της διατήρησης ακέραιου μεσοκολικού πακέτου κατά την εκτομή και πιθανά αιτιολογεί ιστολογικά το όφελος επιβίωσης των εκτομών με ανέπαφο μεσόκολο. Η πορεία των λεμφαγγείων εντός του μεσοκόλου συνόδευε τα αιμοφόρα αγγεία εντός του δικτύου συνδετικού ιστού και κάθε 0,14 χιλιοστά, κατά μέσο όρο, ήταν δυνατό να ανευρεθεί νέο λεμφαγγείο. Ιδιαίτερο εύρημα της μελέτης αυτής, αποτέλεσε η παρουσία λεμφαγγείων εντός της περιτονίας του Toldt. Τα

λεμφαγγεία αυτά διατάσσονται με χαμηλότερη πυκνότητα, η παρουσία τους ωστόσο θέτει το ερώτημα κατά πόσον για την πλήρη λεμφαδενεκτομή είναι απαραίτητη η συνεκτομή της περιτονίας του Toldt μαζί με το παρασκεύασμα. Αυτό προϋποθέτει την κινητοποίηση του μεσοκόλου στο επίπεδο μεταξύ περιτονίας του Toldt και οπισθοπεριτοναϊκής μεσοθηλιακής στοιβάδας (retrofascial separation). Σε κάθε περίπτωση, οι ερευνητές δεν παρατήρησαν επικοινωνία του μεσοκολικού λεμφικού δικτύου με λεμφαγγεία της περιτονίας του Toldt (25).

Σύμφωνα με τους Gao et al. η ολική εκτομή του μεσοορθού απαιτεί την πλήρη κατανόηση από τον χειρουργό της ύπαρξης 2 ξεχωριστών περιτονιών στις θέσεις όπου το κόλον προσκολλάται στο οπισθοπεριτόναιο. Πρόκειται για την σπλαχνική περιτονία του κόλου/μεσοκόλου και την τοιχωματική περιτονία, που καλύπτει το οπισθοπεριτόναιο. Στο πλαίσιο αυτό πραγματοποίησαν ανατομική και ιστολογική μελέτη για να επιβεβαιώσουν τη σταθερή παρουσία των περιτονιών, αλλά και την λειτουργική αξία της σπλαχνικής περιτονίας ως φραγμό των καρκινικών κυττάρων. Μελέτησαν ανατομικές παρασκευές σε 60 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε CME με κεντρική απολίνωση των αγγείων, ενώ για τη μελέτη της λειτουργίας φραγμού της περιτονίας του μεσοκόλου πραγματοποίησαν έγχυση λεμφικού δείκτη nano-carbon διεγχειρητικά στην περιοχή του όγκου παρατηρώντας την διάχυση του. Σχετικά με την κινητοποίηση του μεσοκόλου διαπίστωσαν την παρουσία λευκής γραμμής στις πλάγιες τοιχωματικές ανακάμψεις του περιτοναίου, μετά την διατομή της οποίας γινόταν εμφανές το πλάνο διαχωρισμού μεταξύ μεσοκόλου και οπισθοπεριτοναίου, με παρουσία χαλαρού συνδετικού ιστού δίχην «μαλλιών αγγέλου». Στο επίπεδο αυτό, της περιτονίας του Toldt, δεν παρατηρήθηκαν μακροσκοπικά αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα, ενώ η σπλαχνική περιτονία που καλύπτει το μεσοκόλο γινόταν πυκνότερη στο πλάγιο και κατωφερέστερο τμήμα της. Η τοιχωματική περιτονία του οπισθοπεριτοναίου παρέμενε άθικτη στο χειρουργικό πεδίο, και μόνο τα άνω και κάτω μεσεντέρια αγγεία τη διαπερνούσαν. Κατά την ιστολογική μελέτη των παρασκευασμάτων οι λεμφαδένες και τα αγγεία καλύπτονταν πάντοτε από την σπλαχνική περιτονία του μεσοκόλου με τους ερευνητές να συμπεραίνουν, πως η ακέραιη εκτομή του μεσοκόλου επιτρέπει την μέγιστη δυνατή συνεκτομή των περιοχικών λεμφαδένων. Αναφορικά με την λειτουργία της σπλαχνικής περιτονίας ως φραγμό κυττάρων, δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν ασθενή διάχυση του δείκτη, που εγχύθηκε, στο οπισθοπεριτόναιο. Ταυτόχρονα, οι ερευνητές τοποθέτησαν τμήμα της σπλαχνικής περιτονίας σε ειδικό αντιδραστήριο μελέτης της κυτταρικής μετανάστευσης (transwell cell migration assay) διαπιστώνοντας, πως η παρουσία της μεσοκολικής περιτονίας αποτρέπει και σε κυτταρικό επίπεδο την μετανάστευση των επιθηλιακών κυττάρων του αδενοκαρκινώματος (26).

Συνδυάζοντας τις ανατομικές και ιστολογικές παρατηρήσεις των παραπάνω μελετών με την τεκμηριωμένη αξία της λεμφαδενεκτομής, αφού η αύξηση των λεμφαδένων που εκτέμνονται παρέχει όφελος στην επιβίωση των ασθενών, γίνεται σαφές πως η τεχνική της ολικής εκτομής του μεσοκόλου, όπως περιγράφεται από τους Hohenberger et al., παρέχει την μέγιστη δυνατή συγκομιδή των περιοχικών

λεμφαδένων. Στο πλαίσιο αυτό αξίζει να αναφερθεί η μελέτη της κατανομής του πρώτου μεταστατικού λεμφαδένα των Tan et al., οι οποίοι μελέτησαν τη θέση των μεταστατικών λεμφαδένων σε ασθενείς με μόλις μία λεμφαδενική μετάσταση. Διαπίστωσαν ότι στο 48,4% των ασθενών ο πρώτος μεταστατικός λεμφαδένας δεν βρισκόταν πλησίον της πρωτοπαθούς βλάβης, ενώ στο 1/5 των περιπτώσεων ο διηθημένος λεμφαδένας παρατηρήθηκε πάνω από 5 εκατοστά μακριά του όγκου. Από την μελέτη 2 μεταβλητών δεν εντοπίστηκε παράγοντας που να δύναται να προβλέψει την θέση του πρώτου μεταστατικού λεμφαδένα, καθώς ούτε το στάδιο T της βλάβης φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τη θέση (27). Φαίνεται, λοιπόν, πως η ριζική εκτεταμένη εκτομή των τοποπεριοχικών λεμφαδένων είναι απαραίτητη για όλους τους ασθενείς, καθώς πιο περιορισμένες εκτομές ενέχουν τον κίνδυνο υποσταδιοποίησης και παράλειψης μεταστατικών λεμφαδένων, που δύναται να οδηγήσουν σε υποτροπή.

Δ) Η επίπτωση της CME στο χειρουργικό παρασκεύασμα

Η ποιότητα του χειρουργικού παρασκευάσματος αποτελεί καθοριστικό δείκτη της χειρουργικής τεχνικής και του τελικού αποτελέσματος. Ακολουθώντας τον μεγάλο αριθμό δημοσιευμένων μελετών για την ποιοτική βελτίωση του χειρουργικού παρασκευάσματος με την διάδοση της ολικής εκτομής του μεσοορθού, οι West et al. μελέτησαν την επίπτωση του επιπέδου παρασκευής κατά την εκτομή όγκων του παχέος εντέρου στην επιβίωση των ασθενών. Χρησιμοποίησαν σύστημα ταξινόμησης της ποιότητας του παρασκευάσματος βασισμένο στο αντίστοιχο σύστημα ταξινόμησης εκτομών του ορθού. Σύμφωνα, λοιπόν, με το σύστημα ταξινόμησης αυτό, μπορούν να διακριθούν 3 επίπεδα εκτομής:

- Μεσοκολικό επίπεδο εκτομής: Αποτελεί το βέλτιστο επίπεδο παρασκευής του μεσοκόλου. Παρουσιάζει λείες περιτοναϊκές επιφάνειες, χωρίς σημαντικά ελλείμματα της σπλαχνικής περιτονίας.
- Διαμεσοκολικό επίπεδο εκτομής: Παρουσία ελλειμμάτων στην επιφάνεια του μεσοκόλου, χωρίς αυτά να αποκαλύπτουν τον μυϊκό χιτώνα του παχέος εντέρου.
- Μυϊκό επίπεδο εκτομής: Παρατηρούνται διαταραχές της μεσοκολικής επιφάνειας, οι οποίες επεκτείνονται έως το μυϊκό χιτώνα του κόλου.

Οι West et al. ταξινόμησαν βάσει του συστήματος αυτού 399 χειρουργικά παρασκευάσματα μεταξύ 1997 και 2002, αναδρομικά, στο Leeds του Ηνωμένου Βασιλείου. Πρόκειται για θεραπευτικές και παρηγορικές εκτομές όγκων του παχέος εντέρου. Τα συνολικά ποσοστά για το εκάστοτε επίπεδο εκτομής ήταν 24% εκτομές στο επίπεδο του μυϊκού χιτώνα, 44% σε διαμεσοκολικό επίπεδο και 32% σε μεσοκολικό επίπεδο. Παρατηρήθηκε, ωστόσο, τριπλάσια αύξηση της συχνότητας των μεσοκολικών εκτομών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτικές επεμβάσεις. Στην χρονική περίοδο της μελέτης οι συμμετέχοντες χειρουργοί δεν ακολουθούσαν τις αρχές της ολικής εκτομής του μεσοκόλου με υψηλή απολίνωση των αγγείων, όπως αυτές παρουσιάστηκαν από τους Hohenberger et al., και αυτό φαίνεται

να συνετέλεσε στην σημαντικά συχνότερη διατήρηση του μεσοκολικού πλάνου εκτομής σε όγκους του αριστερού κόλου σε σχέση με το δεξιό και εγκάρσιο κόλον. Σχετικά με την πενταετή επιβίωση των ασθενών, διαπιστώθηκε 15% πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο για το μεσοκολικό πλάνο εκτομής, συγκριτικά με το μυϊκό επίπεδο, ενώ το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 27% για την υποομάδα των ασθενών με νόσο σταδίου III. Σύμφωνα με την μελέτη, λοιπόν, οι ασθενείς με παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων φαίνεται να παρουσιάζουν το μέγιστο όφελος από την βελτιστοποίηση της χειρουργικής τεχνικής (28).

Η ίδια ομάδα ερευνητών, έχοντας ήδη αποδείξει πως η προσεκτική εκτομή του μεσοκόλου με παραμονή στο μεσοκολικό επίπεδο παρέχει σημαντικό όφελος επιβίωσης, μελέτησε συγκριτικά χειρουργικά παρασκευάσματα του Erlangen της Γερμανίας, όπου ακολουθείται η CME με κεντρική απολίνωση των αγγείων, με παρασκευάσματα του Leeds (Ηνωμένο Βασίλειο), όπου οι χειρουργοί δεν είχαν υιοθετήσει την ολική εκτομή του μεσοκόλου (29). Τα παρασκευάσματα των χειρουργών του Erlangen παρουσίασαν περισσότερους λεμφαδένες τόσο σε όγκους του δεξιού όσο και του αριστερού κόλου. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο επίπεδο εκτομής μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς οι ασθενείς του Erlangen παρουσίασαν σταθερά υψηλότερα ποσοστά μεσοκολικού επιπέδου εκτομής. Αυτό θεωρήθηκε από τους ερευνητές ότι οφείλεται στην τυποποίηση της χειρουργικής τεχνικής και την επιμελή διατήρηση των εμβρυολογικών πλάνων εκτομής στην CME. Σε κάθε περίπτωση, ανεξαρτήτως θέσης όγκου, η ομάδα του Erlangen αφαιρούσε μορφομετρικά περισσότερο ιστό, γεγονός που συσχετίστηκε και με υψηλότερο αριθμό λεμφαδένων, ενώ οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CME με κεντρική απολίνωση αγγείων παρουσίασαν μεγαλύτερη απόσταση του ύψους απολίνωσης του τροφοφόρου αγγείου από το πλησιέστερο εντερικό τοίχωμα και τον όγκο. Η μελέτη αυτή, εν ολίγοις, επιβεβαιώνει τη θετική επίδραση της CME στις μετρήσιμες παραμέτρους του παρασκευάσματος, με τους συγγραφείς, ωστόσο, να παρουσιάζουν το ερώτημα, εάν οι εκτεταμένες ριζικές επεμβάσεις είναι κατάλληλες για το σύνολο των ασθενών, ανεξαρτήτως συννοσηροτήτων.

E) Η ασφάλεια της CME

Μετά τη δημοσίευση των πρώτων ογκολογικών αποτελεσμάτων από την εφαρμογή της ολικής εκτομής του μεσοκόλου, μια από τις βασικές χειρουργικές ανησυχίες αποτέλεσε η ασφάλεια της χειρουργικής τεχνικής που προτάθηκε από την ομάδα των Hohenberger et al.. Η πλήρης εκτομή του μεσοκόλου με κεντρική απολίνωση των αγγείων απαιτεί κινητοποίηση του μεσεντερικού οργάνου έως τη ρίζα του, πάνω στην άνω μεσεντέριο φλέβα και αρτηρία. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός και οι χειρισμοί πέριξ των μείζονων αγγειακών δομών εγείρουν θεωρητικά ερωτήματα ως προς τον κίνδυνο αγγειακών ή λεμφαγγειακών κακώσεων αλλά και κάκωσης των περιαγγειακών νευρικών πλεγμάτων. Ακόμη, τίθενται προβληματισμοί ως προς τη μετεγχειρητική πορεία των ασθενών, που υποβάλλονται σε εκτεταμένες χειρουργικές κινητοποιήσεις, και την ασφάλεια διεξαγωγής τέτοιων επεμβάσεων

ανεξαρτήτου ηλικίας ή γενικής κατάστασης των ασθενών. Οι Hohenberger et al. στη βασική μελέτη τους, όπου παρουσιάστηκε συστηματικά η ολική εκτομή του μεσοκόλου, παρατήρησαν μετεγχειρητικές επιπλοκές στο 19,7% των ασθενών ενώ η συνολική θνητότητα της μετεγχειρητικής περιόδου ήταν 3,1%. Τα ποσοστά αυτά, σύμφωνα με τους ερευνητές, συμβαδίζουν με τα ποσοστά που παρατηρούνται κατά την χειρουργική εκτομή όγκων του παχέος εντέρου σε μελέτες που δεν εφαρμόζουν τη CME (3). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και από τους Bertelsen et al. σε μια από τις πρώτες αναδρομικές συγκριτικές μελέτες μεταξύ CME και μη-CME επεμβάσεων, όπου τα ποσοστά επιπλοκών ανήλθαν σε 22,6% και 20% αντίστοιχα, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Σύμφωνα με τους ερευνητές η υιοθέτηση της CME δεν οδήγησε σε αύξηση των επιπλοκών ή της άμεσης μετεγχειρητικής θνητότητας (30).

Οι Wang et al. δημοσίευσαν μετα-ανάλυση πάνω στην ασφάλεια της CME. Σύμφωνα με τα δεδομένα που συνέλεξαν, η εφαρμογή της ολικής εκτομής του μεσοκόλου συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικής νοσηρότητας, χωρίς όμως αυτό να μεταφράζεται σε υψηλότερη μετεγχειρητική θνητότητα. Βασική επιπλοκή, σύμφωνα με την μετα-ανάλυση αυτή, αποτελεί η αύξηση της συχνότητας διεγχειρητικής αιμορραγίας και κάκωσης αγγειακών δομών, με τον γαστροκολικό άξονα του Henle να αποτελεί την συνηθέστερη εστία αιμορραγίας. Άλλες θέσεις αγγειακής κάκωσης και αιμορραγίας αποτέλεσε η άνω μεσεντέριος φλέβα και ο σπλήνας, ενώ η εφαρμογή της CME συσχετίστηκε και με διατάραξη του κοιλιακού νευρικού πλέγματος και μετεγχειρητική διάρροια (31). Η ίδια ομάδα ερευνητών πραγματοποίησαν μεταξύ 2012 και 2016 προοπτική διπλή τυφλή μελέτη συμπεριλαμβάνοντας 330 ασθενείς. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης αποτελούσε η ελεύθερη νόσου πενταετής επιβίωση, ενώ ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο μελετήθηκε η ασφάλεια της CME. Η ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε CME παρουσίασαν μικρότερη διεγχειρητική απώλεια αίματος και συντομότερο χρονικά διάστημα νοσηλείας, αποβολής αερίων και αφαίρεσης της παροχέτευσης. Η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Στη μελέτη αυτή, οι ερευνητές παρατήρησαν υψηλά ποσοστά μετεγχειρητικής λεμφόρροιας στην ομάδα της CME (5% έναντι 0,9%) χωρίς η διαφορά αυτή να φτάνει σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Η αύξηση της λεμφόρροιας συσχετίζεται με την εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή και παρά το γεγονός πως η διαχείριση της είναι συνήθως επιτυχής συντηρητικά, η παρουσία λεμφόρροιας καθυστερεί την επανασίτιση των ασθενών, καθώς και την έναρξη της επικουρικής χημειοθεραπείας (32).

Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη που διεξήχθη σε τέσσερα νοσοκομεία της Δανίας, οι Bertelsen et al. σύγκριναν δεδομένα διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών σε 2.230 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CME και μη-CME εκτομή. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η βασική διαφορά μεταξύ των εκτομών παρουσιάστηκε στα υψηλότερα ποσοστά διεγχειρητικής κάκωσης οργάνων κατά την ολική εκτομή του μεσοκόλου. Πρόκειται κυρίως για κακώσεις της άνω μεσεντερίου

φλέβας (1,7% έναντι 0,2%, $p < 0,001$), του σπληνός (3,2% έναντι 1,2%, $p = 0,004$) και άλλων τμημάτων του παχέος εντέρου (1,1% έναντι 0,2%, $p = 0,015$). Τα διεγχειρητικά αυτά συμβάματα θεωρούνται απότοκα των εκτενών κινητοποιήσεων από τους ερευνητές, ενώ σύμφωνα με την εμπειρία τους οι κακώσεις της άνω μεσεντερίου φλέβας είναι εύκολα διαχειρίσιμες με αιμοστατικά υλικά. Σχετικά με τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, διαφορές παρατηρήθηκαν μόνο σε μη χειρουργικές επιπλοκές με την CME να παρουσιάζει υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικής αναπνευστικής ανεπάρκειας και σήψης (ινότροπη υποστήριξη για πάνω από 24 ώρες μετεγχειρητικά). Σημειώνεται, ωστόσο, πως οι διαφορές αυτές μεταξύ των ομάδων δεν επηρέασαν σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο την συνολική μετεγχειρητική θνητότητα 30 και 90 ημερών (33). Αναφορικά με τις μετεγχειρητικές αναπνευστικές επιπλοκές, οι Prevost et al. κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα, καθώς οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική εκτομή του μεσοκόλου παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας (7% έναντι 0%, $p = 0,019$) και υψηλότερη μετεγχειρητική θνητότητα. Αναπνευστικές επιπλοκές παρατηρήθηκαν κυρίως μετά από επεισόδια εισρόφησης των ασθενών. Συνεπώς, η εκτεταμένη κινητοποίηση της μεσεντερικής ρίζας έως την παγκρεατική κεφαλή και την δωδεκαδακτυλονηστιδική συμβολή θεωρήθηκε ότι οδηγεί σε παράταση της μετεγχειρητικής γαστροπάρεσης, προδιαθέτοντας σε φαινόμενα εισρόφησης κατά τους συγγραφείς (34).

Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της CME, που πραγματοποίησε η ομάδα των Seow-En και Chen, αναλύθηκαν οι διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τον θεωρητικό κίνδυνο διεγχειρητικής αιμορραγίας και κάκωσης αγγειακών δομών, που συνεπάγεται η εκτεταμένη κινητοποίηση του μεσοκόλου, συγκεντρώθηκαν δεδομένα πρόσφατων μετα-αναλύσεων, η πλειοψηφία των οποίων δεν παρατήρησε διαφορά στα συνολικά ποσοστά επιπλοκών μεταξύ CME και μη-CME εκτομών. Ομοίως, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην διεγχειρητική απώλεια αίματος, ενώ από την βιβλιογραφική ανασκόπηση προκύπτουν και μελέτες όπου η CME συσχετίζεται με μικρότερη απώλεια αίματος. Πρακτικά, η απογύμνωση της άνω μεσεντερίου φλέβας κατά την κινητοποίηση του μεσοκόλου κατέχει κρίσιμη σημασία στην ασφάλεια της επέμβασης, αφού θεωρείται πως οδηγεί σε ασφαλέστερη απολίνωση των φλεβικών συνιστωσών, επιτρέποντας την έγκαιρη αναγνώριση των συχνών ανατομικών παραλλαγών της φλεβικής άρδευσης του παχέος εντέρου. Η εκτεταμένη κινητοποίηση του μεσοκόλου και μεσεντερίου και η κεντρική απολίνωση των αγγείων, ωστόσο, δύναται να διαταράξει την λεμφική απορροή και να οδηγήσει σε κακώσεις λεμφαγγείων πλησίον της χυλοφόρου δεξαμενής (cisterna chyli), σύμφωνα με τις δημοσιεύσεις που συγκέντρωσαν οι Seow-En και Chen, οι οποίες αναφέρουν ποσοστά μετεγχειρητικού χυλώδους ασκίτη έως στο 41% των ασθενών. Η μετεγχειρητική λεμφόρροια αντιμετωπίζεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων επιτυχώς συντηρητικά, ενώ υπάρχουν αναφορές πως η εισαγωγή ειδικού μετεγχειρητικού διαιτολογίου, χαμηλού σε λιπαρά, μειώνει σημαντικά τα ποσοστά λεμφόρροιας. Τελικά, οι συγγραφείς καταλήγουν πως η ολική εκτομή του μεσοκόλου με κεντρική απολίνωση των αγγείων κρίνεται ασφαλής (35).

Table 4

Summary of intra- and postoperative outcomes from meta-analyses comparing CME to conventional colectomy.

Author, year	Operative time	Operative blood loss	Overall complications	Anastomotic leakage	Post-op ileus	Post-op mortality	Post-op duration of hospital stay
Dai, 2020 [14]	NS (WMD = 5.79, $P = 0.48$)	Favour CME (WMD = -12.01, $P < 0.001$)	NS (OR = 0.94, $P = 0.62$)	NS (OR = 0.36, $P = 0.16$)	NS (OR = 1.35, $P = 0.67$)	NA	NS (WMD = -0.15, $P = 0.73$)
Ow, 2020 [15]	Favour non-CME (WMD = 25.1, $P = 0.002$)	NS (WMD = -6.64, $P = 0.47$)	NS (OR = 1.11, $P = 0.20$)	NS (OR = 0.97, $P = 0.86$)	NS (OR = 0.91, $P = 0.74$)	NS (OR = 0.73, $P = 0.17$)	NS (WMD = -0.11, $P = 0.24$)
Simoni, 2020 [16]	Favour non-CME (MD = 27.6, $P = 0.02$)	Favour CME (MD = -109.4, $P = 0.02$)	NS (OR = 1.13, $P = 0.34$)	NS (OR = 0.89, $P = 0.81$)	NA	NA	NS (WMD = -0.89, $P = 0.15$)
Kong, 2020 [17]	NS (SMD = 0.22, $P = 0.409$)	NS (SMD = -0.21, $P = 0.649$)	Favour non-CME (OR = 1.21, $P = 0.006$)	NS (OR = 1.12, $P = 0.483$)	NS (OR = 1.04, $P = 0.956$)	NA	NS (SMD = -0.36, $P = 0.255$)
Crane, 2021 [18]	Favour non-CME (WMD = 27.7, $P = 0.041$)	NS (WMD = 3.50, $P = 0.34$)	NS (RR = 1.06, $P = 0.189$)	NS (RR = 1.02, $P = 0.849$)	NA	NS (RR = 0.96, $P = 0.925$)	NA
Balciscueta, 2021 [19]	NS (MD = 13.1, $P = 0.20$)	NS (MD = -70.5, $P = 0.12$)	NS (RR = 0.98, $P = 0.84$)	NS (OR = 1.50, $P = 0.41$)	NS (OR = 0.85, $P = 0.79$)	NS (OR = 1.36, $P = 0.25$)	NS (MD = 0.28, $P = 0.78$)
Ferri, 2021 [20]	Favour non-CME (MD = 33.7, $P < 0.01$)	NS (MD = 5.33, $P = 0$)	NS (RR = 0.93, $P = 0.01$)	NS (RR = 1.14, $P = 0.63$)	NS (RR = 0.78, $P = 0.70$)	NS (RR = 1.06, $P = 0.39$)	NS (MD = -0.67, $P < 0.01$)
Díaz-Vico, 2021 [21]	Favour non-CME (SMD = 0.61, $P < 0.01$)	NA	Favour non-CME (RR = 1.13, $P = 0.58$)	NS (RR = 1.11, $P = 0.65$)	Favour non-CME (RR = 1.35, $P < 0.01$)	NS (RR = 1.35, $P = 0.06$)	NA
Anania, 2021 [22]	Favour non-CME (MD = 16.4)	NS (MD = -32.5, $P = 0.34$)	NS (RR = 0.82)	NS (RR = 0.82)	NA	NA	NA

CME: complete mesocolic excision, NA: not analysed, NS: not significant.

Πίνακας 1. Διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά δεδομένα. Από Seow-En et al.

Εν κατακλείδι, ο μεγαλύτερος όγκος δεδομένων αναφορικά με την ασφάλεια της CME προέρχεται από αναδρομικές μελέτες και συγκέντρωση περιστατικών από βάσεις δεδομένων. Οι αρχικές ανησυχίες, ωστόσο, της χειρουργικής κοινότητας ως προς την ασφάλεια των εκτεταμένων κινητοποιήσεων και της κεντρικής λεμφαδενεκτομής φαίνεται ολοένα και περισσότερο να μην επιβεβαιώνονται από τα δεδομένα των μελετών. Τα υψηλότερα ποσοστά αγγειακών κακώσεων και διεγχειρητικής κάκωσης άλλων οργάνων δεν αποτελούν σταθερό εύρημα μεταξύ των διαθέσιμων μελετών, ενώ η διαχείριση των επιπλοκών δεν παρουσιάζει συνήθως δυσκολίες σε κέντρα με εμπειρία στην χειρουργική του παχέος εντέρου. Σε κάθε περίπτωση, οι περισσότερες ανασκοπήσεις καταλήγουν πως η ολική εκτομή του μεσοκόλου κρίνεται εξίσου ασφαλής με συμβατικές, περιορισμένες, εκτομές, ενώ με την πάροδο των ετών παρουσιάζονται και μελέτες, όπου η εφαρμογή της CME οδήγησε σε ελάττωση της διεγχειρητικής απώλειας αίματος και βελτίωση της μετεγχειρητικής πορείας των ασθενών. Σημαντικός προγνωστικός παράγοντας και προϋπόθεση ασφάλειας αποτελεί η εμπειρία της χειρουργικής ομάδας και φαίνεται, πως όσο αυξάνεται η ενασχόληση των χειρουργών με την τεχνική της CME ανά τα έτη τόσο θα πληθαίνουν και οι μελέτες που επιβεβαιώνουν την ασφάλεια της.

ΣΤ) Το ογκολογικό όφελος της CME και συγκριτικές μελέτες

Η ανάπτυξη της χειρουργικής τεχνικής ολικής εκτομής του μεσοορθού (TME) αποτέλεσε σημείο καμπής στην αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο του ορθού, καθώς η υιοθέτηση της οδήγησε όχι μόνο σε βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών, αλλά και σε χαμηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα. Πρόκειται, δηλαδή, για μια χειρουργική τεχνική που σέβεται τα εμβρυολογικά πλάνα και αποτελεί λιγότερο ακρωτηριαστική επέμβαση συγκριτικά με παλαιότερες εκτομές, οι οποίες συχνά επέφεραν

διαταραχές του ουροποιογεννητικού συστήματος και επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Βασική ανησυχία μετά την παρουσίαση της τεχνικής της CME από την ομάδα του Hohenberger αποτελεί το γεγονός, πως η ολική εκτομή του μεσοκόλου περιλαμβάνει θεωρητικά μια πιο ακρωτηριαστική χειρουργική τεχνική σχετικά με τις συμβατικές κολεκτομές, αφού απαιτεί εκτεταμένες κινητοποιήσεις και χειρισμούς πλησίον μείζονων αγγειακών δομών. Το γεγονός αυτό καθιστά ακόμη σημαντικότερη την απόδειξη του ογκολογικού οφέλους και της βελτίωσης της επιβίωσης των ασθενών, ώστε να εδραιωθεί και να υιοθετηθεί καθολικά η τεχνική αυτή. Σύμφωνα με τα ογκολογικά δεδομένα της βασικής μελέτης των Hohenberger et al. (3), η εφαρμογή της CME οδήγησε σε βελτίωση των ποσοστών τοπικής υποτροπής από 6,5% στο 3,6% και η πενταετής επιβίωση σχετική νόσου (disease-related) ανήλθε τελικά στο 89,1%.

Η ίδια χειρουργική ομάδα από το Erlangen της Γερμανίας συνέχισε την συλλογή δεδομένων πάνω στην εφαρμογή της CME και ανακοίνωσε τα αποτελέσματα της για το χρονικό διάστημα από 1978 έως 2014 συμπεριλαμβάνοντας 685 νέους ασθενείς μετά το 2002, όπου η χειρουργική τεχνική είχε πλέον τυποποιηθεί. Σύμφωνα, λοιπόν, με τη δημοσίευση των Merkel et al. το ποσοστό ανεύρεσης πάνω από 12 λεμφαδένων στο παρασκεύασμα κατά την τελευταία χρονική περίοδο της μελέτης ανήλθε στο 100%, ενώ το ποσοστό πενταετούς τοποπεριοχικής υποτροπής υποχώρησε στο 2,1% από 6,7%. Η μείωση των ποσοστών υποτροπής παρουσιάστηκε πιο σημαντικά σε ασθενείς με νόσο σταδίου III, καθώς στην τελευταία χρονική περίοδο (2003-2009) μόλις το 4,1% των ασθενών παρουσίασε τοποπεριοχική υποτροπή έναντι του 14,8% της περιόδου 1978-1984 ($p=0,046$). Αντίθετα, σε ασθενείς σταδίων I και II δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p=0,574$), αλλά τα ποσοστά υποτροπής παρέμειναν σταθερά κάτω από 3% για όλες τις χρονικές περιόδους της μελέτης. Ομοίως, η επίπτωση της ολικής εκτομής του μεσοκόλου ήταν ισχυρότερη στην ομάδα ασθενών σταδίου III, αναφορικά με την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων (στάδιο III: 35,5% στην περίοδο 1978-1984 έναντι 25,4% στην περίοδο 2003-2009, $p=0,091$). Η βελτίωση των ποσοστών τοπικής υποτροπής δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο, ωστόσο η σχετική νόσου πενταετής επιβίωση (cancer-related) βελτιώθηκε σημαντικά από 78,9% σε 90,6% ($p=0,001$). Από την μελέτη των Merkel et al., επομένως, διαφαίνεται πως το μεγαλύτερο όφελος της CME με κεντρική απολίνωση των αγγείων αφορά τα ποσοστά τοποπεριοχικής υποτροπής, ενώ αξίζει να σημειωθεί πως ακόμη και στο πλαίσιο της επείγουσας χειρουργικής η CME κρίθηκε εφικτή και αποτελεσματική στον τοπικό έλεγχο της κακοήθους νόσου (36).

Μια από τις πρώτες δημοσιεύσεις που παρουσίασε τα αποτελέσματα της κατά την υιοθέτηση της CME, μετά από εκπαίδευση πάνω στην τεχνική από την ομάδα του Erlangen, ήταν αυτή της ομάδας των Bertelsen et al.. Παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των λεμφαδένων που εκτέμνονται, ειδικά σε όγκους του περιφερικού ανιόντος, της ηπατικής καμπής και του εγκαρσίου κόλου, καθώς και σημαντική αύξηση της απόστασης απολίνωσης του τροφοφόρου αγγείου από τον όγκο, τόσο σε ανοικτές όσο και

λαπαροσκοπικές επεμβάσεις (30). Οι ίδιοι ερευνητές δημοσίευσαν αναδρομική μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου στο κέντρο τους, ακολουθώντας τις αρχές της CME, σε σύγκριση με τρία κέντρα, όπου οι χειρουργοί δεν εφαρμόζουν αυτήν την χειρουργική τεχνική. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η εφαρμογή της CME οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά εκτομών σε μεσοκολικό επίπεδο και επίτευξη εκτομής πάνω από 12 λεμφαδένων στο 99% των ασθενών, σε αντίθεση με το 89% των μη-CME εκτομών. Ακόμη, τα ποσοστά υποτροπής ήταν σταθερά καλύτερα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική εκτομή του μεσοκόλου, για όλα τα στάδια νόσου, με το συνολικό ποσοστό υποτροπής στις CME εκτομές να είναι 11,3% και σε μη-CME εκτομές 16,2% ($p=0,028$). Να τονιστεί πως δεν παρατηρήθηκε καμία υποτροπή ασθενούς με νόσο σταδίου I στην ομάδα της CME, και υποτροπή του 6,5% των ασθενών με νόσο σταδίου II. Συγκριτικά, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συμβατική, μη-CME, εκτομή παρουσίασαν υποτροπή στο 6% των περιστατικών σταδίου I και στο 12,4% των περιστατικών σταδίου II. Κατά την πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση, η CME αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για το σύνολο των ασθενών, αλλά και για τις υποομάδες των σταδίων I και II. Σχετικά με τους ασθενείς σταδίου III, η CME αποτέλεσε πάλι προγνωστικό παράγοντα, χωρίς ωστόσο να παρουσιάζει τόσο ισχυρή επίδραση. Η παρατήρηση αυτή αποδόθηκε πρωτίστως στην θετική επίδραση της επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μεταστατική λεμφαδενική νόσο (37).

Τα δεδομένα της από την έναρξη εφαρμογής της CME παρουσίασε η ομάδα των Storli et al., στο πλαίσιο προοπτικής μελέτης. Η μελέτη διεξήχθη σε 3 Νοσοκομεία της Νορβηγίας, όπου στο ένα από αυτά εφαρμόστηκαν οι αρχές της CME, έπειτα από εκπαίδευση των χειρουργών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ομάδα της CME παρουσίασε υψηλότερη συνολική επιβίωση και επιβίωση ελεύθερης νόσου (DFS) σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο. Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε κυρίως στην υποομάδα των ασθενών με νόσο σταδίων I και II, επιβεβαιώνοντας τις παρατηρήσεις άλλων ερευνητών, πως η εφαρμογή της CME επιφέρει σημαντικότερη βελτίωση της επιβίωσης ασθενών με πρόιμη νόσο (στάδιο I και II) σε σχέση με ασθενείς σταδίου III. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός ασθενών που μελετήθηκαν (189 ασθενείς) από τους Storli et al. και η απουσία τυποποίησης των επεμβάσεων που πραγματοποιήθηκαν στην ομάδα των συμβατικών εκτομών δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων από τη μελέτη αυτή (38).

Στην προοπτική, μη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη των Gao et al. μελετήθηκαν τα ογκολογικά αποτελέσματα 218 ασθενών που υποβλήθηκαν σε CME εκτομή συγκριτικά με 107 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τυπική, μη-CME, εκτομή. Η ολική εκτομή του μεσοκόλου συσχετίστηκε με μεγαλύτερο συνολικό αριθμό λεμφαδένων (24 έναντι 20, $p=0,002$), χωρίς, όμως, να παρατηρηθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ολική επιβίωση. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς της ομάδας της CME παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής της νόσου (επιβίωση ελεύθερη τοπικής υποτροπής 100% έναντι 90,2%, $p<0,001$), γεγονός που επιβεβαιώθηκε και στην μελέτη των

υποομάδων σταδίου II και III χωριστά. Αξιοσημείωτη παρατήρηση της μελέτης των Gao et al. αποτελεί η παρουσία λεμφαδενικής μετάστασης στο επίπεδο των κύριων λεμφαδένων (D3) στο 13,8% των ασθενών, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο από αυτό προηγούμενων μελετών. Οι παρουσία διηθημένων κύριων λεμφαδένων συσχετίστηκε στατιστικά με την παρουσία λεμφαγγειακών διηθήσεων στο παρασκεύασμα και με τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η παρουσία μεταστάσεων στο επίπεδο των κύριων λεμφαδένων σε τόσο υψηλά ποσοστά καθιστά την ολική εκτομή του μεσοκόλου με κεντρική λεμφαδενεκτομή του επιπέδου D3 επιβεβλημένη για ασθενείς σταδίου III. Πρόκειται, λοιπόν, για μία προοπτική μελέτη, η οποία προσδίδει αξία στην CME και για ασθενείς με νόσο σταδίου III σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες μελέτες, όπου το μέγιστο όφελος παρατηρήθηκε στα πρώιμα στάδια της νόσου (32).

Οι Killeen et al., το 2014, σε συστηματική ανασκόπηση 21 μελετών της CME αναφέρουν, πως ο μέσος αριθμός λεμφαδένων ήταν σημαντικά μεγαλύτερος μετά από CME εκτομή, συγκριτικά με την τυπική κολεκτομή (27,3 έναντι 18,8 λεμφαδένων), ενώ ανάλογη βελτίωση παρατηρείται και στα πενταετή ποσοστά τοπικής υποτροπής (4,5% στην CME έναντι 7,8% στις τυπικές κολεκτομές). Οι συγγραφείς παρουσιάζουν, παρόλα αυτά, αρκετές ανησυχίες ως προς την εφαρμογή της CME. Χαρακτηριστικά αναφέρουν πως η μεγαλύτερη συμβολή, από άποψη αριθμού περιστατικών, στην ανασκόπηση τους είναι αυτή της ομάδας του Hohenberger, ενώ με τον αποκλεισμό των δεδομένων της ομάδας του Erlangen από τη μελέτη, το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης νόσου για την CME υποχωρεί στο 71,9%. Το ποσοστό αυτό κρίνεται ανάλογο με τα ποσοστά που παρουσιάζουν οι εκτομές χωρίς ολική εκτομή του μεσοκόλου, με τους Killeen et al. να καταλήγουν πως απαιτούνται περισσότερα δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες πριν την καθολική υιοθέτηση της CME (39). Μετά την δημοσίευση αυτής της συστηματικής ανασκόπησης, ωστόσο, θα ακολουθήσει χρονικά η διεξαγωγή περισσότερων συγκριτικών μελετών, μετα-αναλύσεων και συστηματικών ανασκοπήσεων, που φαίνεται να αναλύουν το πραγματικό όφελος της CME με μεγαλύτερο όγκο διαθέσιμων δεδομένων.

Σε συστηματική ανασκόπηση των Gounas et al. συμπεριλήφθηκαν τόσο μελέτες σειράς ασθενών όσο και συγκριτικές μελέτες. Σύμφωνα με τα ευρήματα της ανασκόπησης αυτής τα παρασκευάσματα της CME παρουσιάζουν περίπου 30 λεμφαδένες σε όγκους του δεξιού κόλου και 25 σε όγκους στο αριστερό κόλον, αριθμοί σημαντικά μεγαλύτεροι σε σύγκριση με συμβατικές κολεκτομές. Ακόμη, η ολική εκτομή του μεσοκόλου παράγει σταθερά μεγαλύτερο παρασκεύασμα, υψηλότερα ποσοστά πλήρους μεσοκολικής εκτομής και μεγαλύτερη απόσταση απολίνωσης του τροφοφόρου αγγείου από τον όγκο. Αναμένεται, λοιπόν, πως τα ανώτερα ιστολογικά χαρακτηριστικά των CME εκτομών θα επιφέρουν και ογκολογικό όφελος. Πράγματι, φαίνεται να επιβεβαιώνεται από την ανασκόπηση των Gounas et al. μέρος των παρατηρήσεων της ομάδας του Hohenberger. Σύμφωνα με τις συγκριτικές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, η CME παρουσιάζει μείωση των ποσοστών τοπικής υποτροπής, χωρίς παρ' όλα αυτά να διαπιστώνεται διαφορά στην εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η βελτίωση του

ογκολογικού αποτελέσματος γίνεται σε γενικές γραμμές εμφανής κυρίως σε ασθενείς σταδίου I και II. Η διαφορά αυτή, συγκριτικά με την νόσο σταδίου III, αποδίδεται από τους συγγραφείς σε δύο κυρίους παράγοντες. Η εφαρμογή των επικουρικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων φαίνεται πως περιορίζει τις διαφορές μεταξύ των χειρουργικών τεχνικών, στις μελέτες σύγκρισης των οποίων συνήθως αποκλείονται από το δείγμα οι R2 εκτομές. Ακόμη, η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων στο επίπεδο έκφυσης των τροφοφόρων αγγείων ταξινομεί τους ασθενείς των CME επεμβάσεων στο στάδιο III. Πρόκειται, δηλαδή, για λεμφαδένες που παραλείπονται συνήθως σε συμβατικές κολεκτομές, με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να τοποθετούνται στο στάδιο II κατά την διεξαγωγή των συγκριτικών μελετών. Τελικά, οι συγγραφείς της ανασκόπησης καταλήγουν πως υπάρχουν περιορισμένες αποδείξεις για την αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου μετά από ολική εκτομή του μεσοκόλου και απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός μελετών, υψηλής αξίας (40).

Στους ενδοιασμούς της χειρουργικής κοινότητας, καθώς και στην αδυναμία των ανασκοπήσεων του παρελθόντος να εξάγουν ασφαλή συμπεράσματα, επιχειρεί να δώσει απάντηση και η πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των Seow-En et al.. Συνολικά μελετήθηκαν εννέα συστηματικές ανασκοπήσεις με μετα-ανάλυση, με τους συγγραφείς να σημειώνουν την συνολική υπεροχή της CME σε σχέση με την επιβίωση και το ογκολογικό αποτέλεσμα. Παρατηρήθηκε μείωση των τοπικών υποτροπών, ενώ στη μετα-ανάλυση των Kong et al. (41) σημειώθηκε και βελτίωση στα ποσοστά εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων. Εν ολίγοις, η συστηματική ανασκόπηση των Seow-En et al. καταλήγει πως η πλειοψηφία των μετα-αναλύσεων παρουσιάζει όφελος της CME στη συνολική επιβίωση, αλλά και στην ελεύθερη νόσου επιβίωση των ασθενών, χαρακτηρίζοντας την ολική εκτομή του μεσοκόλου ως ανώτερη ογκολογική επέμβαση (35).

Table 3
Summary of survival outcomes from meta-analyses comparing CME to conventional colectomy.

Author, year	3-year OS	5-year OS	1-year DFS	3-year DFS	5-year DFS	LR	DR
Dai, 2020 [14]	NA	NA	NA	NA	NS (HR = 0.90, $P = 0.66$)	NA	NA
Ow, 2020 [15]	Favour CME (OR = 1.56, $P = 0.004$)	Favour CME (OR = 1.29, $P = 0.03$)	Favour CME (OR = 2.14, $P = 0.005$)	Favour CME (OR = 1.45, $P = 0.005$)	Favour CME (OR = 1.61, $P = 0.007$)	Favour CME (OR = 0.26, $P = 0.05$)	NS
Simoni, 2020 [16]	Favour CME (OR = 1.57, $P = 0.003$)	Favour CME (OR = 1.41, $P = 0.02$)	NA	NS (OR = 2.16, $P = 0.06$)	Favour CME (OR = 1.99, $P = 0.002$)	NA	NA
Kong, 2020 [17]	NA	Favour CME (RR = 0.82, $P < 0.001$)	NA	NS (RR = 0.92, $P = 0.174$)	NS (RR = 0.99, $P = 0.827$)	Favour CME (OR = 0.66, $P < 0.001$)	Favour CME (OR = 0.73, $P < 0.01$)
Crane, 2021 [18]	Favour CME (RR = 0.69, $P = 0.016$)	Favour CME (RR = 0.78, $P = 0.011$)	Favour CME (RR = 0.60, $P < 0.001$)	Favour CME (RR = 0.72, $P = 0.001$)	Favour CME (RR = 0.67, $P < 0.001$)	NA	NA
Balciscueta, 2021 [19]	Favour CME (HR = 0.53, $P = 0.004$)	Favour CME (HR = 0.57, $P = 0.003$)	NA	NS (HR = 0.88, $P = 0.69$)	Favour CME (HR = 0.56, $P = 0.03$)	Favour CME (HR = 0.17, $P = 0.001$)	NA
Ferri, 2021 [20]	NA	Favour CME (RR = 2.77, $P < 0.01$)	NA	NA	Favour CME (RR = 1.88, $P < 0.01$)	NA	NA
Díaz-Vico, 2021 [21]	Favour CME (RR = 1.09, $P < 0.01$)	Favour CME (RR = 1.05, $P = 0.02$)	NA	Favour CME (RR = 1.10, $P = 0.28$)	NS (RR = 1.01, $P < 0.01$)	NS (RR = 0.35, $P = 0.07$)	NS (RR = 0.71, $P = 0.18$)
Anania, 2021 [22]	Favour CME (RR = 0.42, $P = 0.0002$)	NA	NA	Favour CME (RR = 0.36, $P = 0.007$)	NA	NA	NA

CME: complete mesocolic excision, NA: not analysed, NS: not significant, OS: overall survival, DFS: disease-free survival, LR: local recurrence, DR: distant recurrence.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα επιβίωσης μετα-αναλύσεων. Από Seow-En et al..

Z) Ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες της CME

Η πλειοψηφία των διαθέσιμων δεδομένων πάνω στην ολική εκτομή του μεσοκόλου προέρχεται από αναδρομικές ή προοπτικές μελέτες κοόρτης και καταγραφές βάσεων δεδομένων, με τις περισσότερες μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις να τονίζουν την έλλειψη δεδομένων από ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες (RCT). Ορισμένοι ερευνητές, ακόμη, θεωρούν πρακτικά αδύνατη τη διεξαγωγή μελετών επιπέδου 1 για την σύγκριση της CME με τη συμβατική κολεκτομή, αφού η δεύτερη δεν αποτελεί τυποποιημένη και σαφώς ορισμένη τεχνική (40). Στην παρούσα χρονική στιγμή, ωστόσο, διεξάγονται σε ορισμένα κέντρα ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες πάνω στην τεχνική της ολικής εκτομής του μεσοκόλου, ορισμένες από τις οποίες έχουν δημοσιεύσει μέρος των αποτελεσμάτων τους.

Η μελέτη RELARC αποτελεί στον σχεδιασμό της ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη ανωτερότητας, φάσης 3, που διεξάγεται σε 17 χειρουργικά κέντρα της Κίνας. Συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα μόνο στο δεξιό κόλον έως το εγγύς τριτημόριο του εγκαρσίου και χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 σκέλη, την λαπαροσκοπική D2 εκτομή και την λαπαροσκοπική CME. Βασική διαφορά των δύο επεμβάσεων αποτελεί η λεμφαδενεκτομή περίξ της άνω μεσεντερίου φλέβας και αρτηρίας στην ομάδα της CME. Μέχρι στιγμής είναι διαθέσιμα μόνο τα βραχυπρόθεσμα δεδομένα νοσηρότητας και θνητότητας. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, η διάρκεια των επεμβάσεων ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της CME, ενώ η διεγχειρητική απώλεια αίματος δεν διέφερε. Οι συγγραφείς αναφέρουν 0% ποσοστό περιεγχειρητικής θνητότητας εντός 30 ημερών, παρά το γεγονός πως στην ομάδα της CME προκλήθηκαν περισσότερες διεγχειρητικές κακώσεις αγγείων. Σημειώνεται ότι η CME παρουσίασε σημαντικά λιγότερες επιπλοκές αυξημένης βαρύτητας Grade III-IV κατά Clavien-Dindo ($p=0,022$). Μεταστάσεις σε κύριους λεμφαδένες παρατηρήθηκαν στο 3% των ασθενών της CME, αλλά πρόκειται αποκλειστικά για ασθενείς σταδίου T3 και T4, ενώ κανένας ασθενής δεν παρουσίασε αποκλειστικά μετάσταση κατά άλμα σε κύριο λεμφαδένα. Παραδόξως, η ποιοτική ταξινόμηση των χειρουργικών παρασκευασμάτων ανέδειξε υπεροχή της D2 εκτομής ως προς το επίπεδο παρασκευής (Grade I ποιότητα παρασκευάσματος στο 92% της CME έναντι 97% στην D2, $p=0,002$). Το γεγονός αυτό αποδόθηκε από τους ερευνητές στην ευκολότερη διαφύλαξη του μεσοκολικού πλάνου εκτομής κατά την απολίνωση των αγγείων στο δεξιό χείλος της άνω μεσεντερίου φλέβας στην επέμβαση της D2 ομάδας. Συμπερασματικά, η CME με κεντρική απολίνωση των αγγείων δεν φάνηκε να αυξάνει σημαντικά τις διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ αναμένονται τα μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα της τριετούς επιβίωσης (42).

Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν από την προσωρινή ανάλυση της μελέτης CoME-in, που διεξάγεται σε εννέα κέντρα στην Ιταλία. Τυχαιοποιήθηκαν 258 ασθενείς μεταξύ 2020 και 2022 σε CME και μη-CME εκτομές. Ο αριθμός λεμφαδένων ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα της CME (25

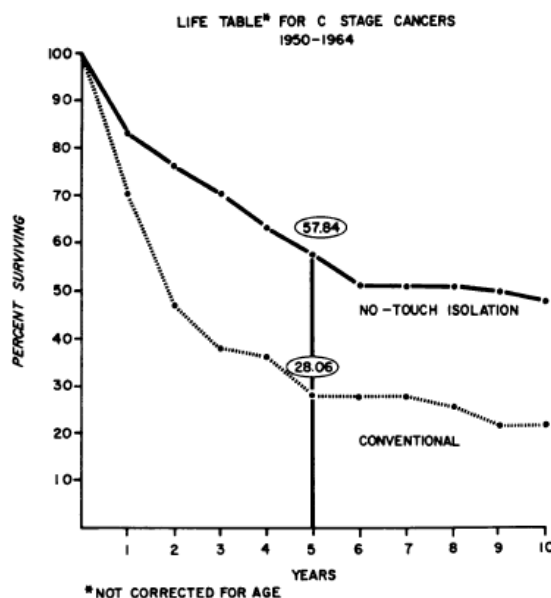
έναντι 20) και ομοίως μεγαλύτερη ήταν και η επιφάνεια του παρασκευάσματος. Σχετικά με τα διεγχειρητικά συμβάματα και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές. Η μετεγχειρητική νοσηλεία, ωστόσο, διήρκεσε πάνω από πέντε ημέρες σε περισσότερους ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε μη-CME εκτομή ($p=0,039$) (43).

Η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη ανωτερότητας της CME COLD διεξάγεται σε κέντρα της Ρωσίας και παρουσιάζει παρόμοιο σχεδιασμό με τις προηγούμενες δύο μελέτες. Σύμφωνα με τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην νοσηρότητα μεταξύ των ομάδων της D2 και D3 εκτομής (44).

Πραγματοποιώντας συνολική αποτίμηση των παραπάνω τυχαιοποιημένων μελετών η CME αποδεικνύεται αδρά εξ' ίσου ασφαλής με τις τυπικές κολεκτομές σε επίπεδο διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών, παρέχοντας, ωστόσο, υψηλότερο αριθμό εκτομηθέντων λεμφαδένων και μεγαλύτερη επιφάνεια μεσοκόλου στο χειρουργικό παρασκεύασμα. Αναμένονται τα οριστικά αποτελέσματα επιβίωσης των ασθενών που συμμετέχουν στις μελέτες αυτές, ώστε να διαπιστωθούν και τα μακροπρόθεσμα οφέλη της ολικής εκτομής του μεσοκόλου.

Η τεχνική απομόνωσης του όγκου 'no-touch'

Από τις πρώτες δεκαετίες εξέλιξης της ογκολογικής χειρουργικής πολλοί ερευνητές προβληματίστηκαν για την επίπτωση των χειρουργικών χειρισμών, κατά την κινητοποίηση των όγκων, στη διασπορά της νόσου. Στο πλαίσιο αυτό ο Rupert B. Turnbull ανέπτυξε την τεχνική απομόνωσης του όγκου, γνωστή και ως no-touch τεχνική, για όγκους του παχέος εντέρου. Σύμφωνα με την τεχνική αυτή η απολίνωση των τροφοφόρων αγγείων και των λεμφαγγειακών οδών προηγείται της κινητοποίησης του παχέος εντέρου και της πρωτοπαθούς βλάβης. Το 1967 η ομάδα των Turnbull et al. ανακοίνωσε τα αποτελέσματα συγκριτικής μελέτης που διεξήγαγε για την no-touch τεχνική. Η μελέτη περιλάμβανε 664 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά από τον R.B. Turnbull, σύμφωνα με τις αρχές της τεχνικής απομόνωσης του όγκου, σε σύγκριση με 232 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν από 5 άλλους χειρουργούς συμβατικά. Διαπιστώθηκε



Διάγραμμα 2. Ποσοστά επιβίωσης ασθενών σταδίου C.
Turnbull et al.

ποσοστό επιβίωσης 50,86% για τους ασθενείς του Turnbull έναντι 34,82% για τους ασθενείς των συμβατικών εκτομών. Συγκρίνοντας την επιβίωση των ασθενών στα διάφορα στάδια νόσου δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα στάδια A (όγκος εντός του εντερικού τοιχώματος) και B (επέκταση στο περικολικό λίπος). Το πραγματικό όφελος της τεχνικής απομόνωσης, σύμφωνα με τους Turnbull et al., έγινε εμφανές στους ασθενείς σταδίου C (διήθηση περιοχικών λεμφαδένων, χωρίς παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων). Στους ασθενείς αυτούς η συχνότητα θανάτου από ηπατική μεταστατική νόσο εντός της πρώτης διετίας ήταν διπλάσια στην ομάδα που δεν αντιμετωπίστηκε από τον Turnbull με την τεχνική απομόνωσης (Διάγραμμα 2). Με βάση αυτήν την παρατήρηση θεωρήθηκε πως η ηπατική διασπορά της νόσου στους ασθενείς αυτούς ήταν απότοκη της αιματογενούς διασποράς κατά τους διεγχειρητικούς χειρισμούς επί του όγκου (45).

Οι Wiggers et al., με αφορμή τα παραπάνω αποτελέσματα, διεξήγαγαν ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη, με συμμετοχή 236 ασθενών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, τα οποία δημοσιεύθηκαν το 1988, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα μεταξύ της τεχνικής απομόνωσης και των συμβατικών κολεκτομών. Αναφορικά με την υποτροπή νόσου και την εμφάνιση μεταστάσεων, στην ομάδα που εφαρμόστηκε η τεχνική no-touch παρατηρήθηκαν λιγότερες ηπατικές μεταστάσεις, οι οποίες εμφανίστηκαν και σε μεταγενέστερο χρονικό διάστημα. Οι διαφορές αυτές, ωστόσο, δεν παρουσίασαν στατιστική σημαντικότητα ($p=0,14$). Η μοναδική σημαντική διαφορά υπέρ της τεχνικής απομόνωσης παρατηρήθηκε στα χαμηλότερα ποσοστά ηπατικών μεταστάσεων όγκων του σιγμοειδούς και σε περιστατικά με αγγειακή διήθηση. Σε κάθε περίπτωση, η τεχνική απομόνωσης παρουσίασε καλύτερα ποσοστά σε όλες τις μεταβλητές που μελετήθηκαν, ωστόσο, η στατιστική ανάλυση του ποσοστού θνητότητας και των σχετικών με τη νόσο θανάτων δεν απέδειξε σημαντικές διαφορές. Τα αποτελέσματα αυτά διαφέρουν σημαντικά από τις παρατηρήσεις των Turnbull et al., με τους συγγραφείς να τα αποδίδουν στο διαφορετικό σύστημα σταδιοποίησης που χρησιμοποιήθηκε και στο ενδεχόμενο ο Turnbull εκτός από την τεχνική απομόνωσης να πραγματοποιούσε και πιο εκτεταμένες λεμφαδενεκτομές στους ασθενείς του. Παρά την απουσία στατιστικά σημαντικών διαφορών, τα παρόμοια ποσοστά επιπλοκών και μετεγχειρητικής θνητότητας οδήγησαν τους συγγραφείς στη σύσταση για υιοθέτηση της τεχνικής no-touch, όταν αυτό είναι εφικτό (46).

Σε αντίστοιχα συμπεράσματα με τη μελέτη των Wiggers et al. φαίνεται να καταλήγουν και οι Ishizuka et al. σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τους. Σύμφωνα με την μελέτη τους, δεν παρατηρήθηκε ογκολογικό όφελος της τεχνικής απομόνωσης, καθώς η συνολική πενταετής επιβίωση, η ελεύθερη νόσου επιβίωση και τα ποσοστά υποτροπής δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (47).

Συμπερασματικά, φαίνεται πως τα έως σήμερα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποδεικνύουν ανωτερότητα της τεχνικής απομόνωσης του όγκου στο παχύ έντερο. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπ' όψιν τα θετικά

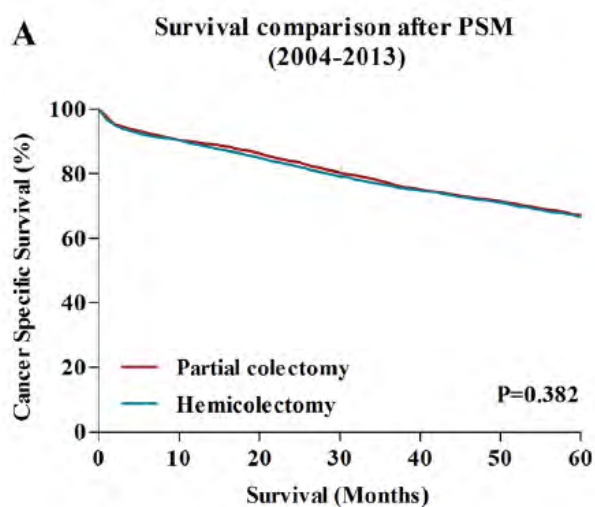
αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια της τεχνικής, κρίνεται δόκιμη, σε θεωρητικό επίπεδο τουλάχιστον, η προσπάθεια ελαχιστοποίησης των χειρισμών επί του όγκου, πριν την απολίνωση της λεμφικής και αγγειακής άρδευσης.

Η χειρουργική εκτομή όγκων στο εγκάρσιο κόλον

Α) Η θέση της τμηματικής κολεκτομής στον καρκίνο του εγκαρσίου κόλου

Τα αδενοκαρκινώματα του εγκαρσίου κόλου αποτελούν μόλις το 10% περίπου του συνόλου των κολορρθικών καρκίνων. Ωστόσο, η αντιμετώπιση των όγκων αυτών συνιστά ιδιαίτερη χειρουργική πρόκληση. Το εγκάρσιο κόλον κατέχει ξεχωριστή θέση ως το σταυροδρόμι των εμβρυικών καταβολών του πεπτικού σωλήνα, ενώ η κεντρική του θέση σχετίζεται με την ξεχωριστή τεχνική δυσκολία της λεμφαδενεκτομής των μέσω κολικών αγγείων και της αποκατάστασης της συνέχειας του παχέος εντέρου μετά από εκτομή. Όλα τα παραπάνω οδήγησαν συχνά τους ερευνητές στον αποκλεισμό των ασθενών με καρκίνο του εγκαρσίου κόλου από τις μελέτες της ολικής εκτομής του μεσοκόλου, ειδικά στην περίπτωση της λαπαροσκοπικής χειρουργικής, όπου η εγκαρσιεκτομή θεωρούνταν αρχικά ιδιαίτερα απαιτητική επέμβαση στο ελάχιστο επεμβατικό περιβάλλον. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτή στρατηγική στην αντιμετώπιση των όγκων του εγκαρσίου.

Στο πλαίσιο αυτό οι Guan et al. μελέτησαν 10.344 ασθενείς με καρκίνο του εγκαρσίου από τη βάση δεδομένων SEER. Συνέκριναν τα χειρουργικό αποτέλεσμα και την μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών ταξινομώντας τους σε δύο ομάδες, την ομάδα της εκτεταμένης ημικολεκτομής και την ομάδα της τμηματικής κολεκτομής. Σχετικά με την λεμφαδενεκτομή, παρά το γεγονός ότι οι εκτεταμένες ημικολεκτομές παρουσίαζαν σταθερά μεγαλύτερους αριθμούς εκτομηθέντων λεμφαδένων (διάμεση τιμή 19,9 λεμφαδένες έναντι 14,3 λεμφαδένων) και υψηλότερα ποσοστά ανεύρεσης πάνω από 12 λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα, δεν φάνηκε η τμηματική κολεκτομή να οδηγεί σε υποσταδιοποίηση των ασθενών. Το ποσοστό θετικής λεμφαδενικής νόσου ανήλθε στο 34,4% και για τις δυο επεμβάσεις. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τμηματική κολεκτομή παρουσίαζαν πιο συχνά πρώιμους όγκους σταδίου T1 και T2 σε σχέση με τους ασθενείς



Διάγραμμα 3. Πενταετής επιβίωση ασθενών μετά από PSM. Guan et al.

που υποβλήθηκαν σε εκτεταμένη ημικολεκτομή. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο επεμβάσεων στην επιβίωση των ασθενών ακόμη και μετά από αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης (propensity score matching) (Διάγραμμα 3). Κατά την μελέτη υποομάδων, ωστόσο, διαπιστώθηκε ογκολογικό όφελος επιβίωσης των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτεταμένη ημικολεκτομή και έφεραν όγκους μεγαλύτερους των 5 εκατοστών. Φαίνεται, λοιπόν, από την αναδρομική αυτή μελέτη πως η τμηματική κολεκτομή όγκων του εγκαρσίου παρέχει ισάξιο ογκολογικό αποτέλεσμα με πιο εκτεταμένες εκτομές στις περισσότερες περιπτώσεις (48).

Σε συμφωνία με τα παραπάνω ευρήματα φαίνεται να καταλήγει και η μελέτη των Chong et al.. Πρόκειται για αναδρομική μελέτη της χειρουργικής εκτομής όγκων του εγκαρσίου που αντιμετωπίστηκαν μεταξύ 1995 και 2013 σε κέντρο της Νότιας Κορέας. Η σύγκριση πραγματοποιήθηκε μεταξύ εγκαρσιεκτομής, εκτεταμένης δεξιάς κολεκτομής και αριστερής κολεκτομής και σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές στην επιβίωση των ασθενών μεταξύ των επεμβάσεων. Οφείλει να ληφθεί υπ' όψιν, ωστόσο, πως οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εγκαρσιεκτομή παρουσίαζαν και σε αυτήν τη σειρά ασθενών μικρότερους όγκους και είχαν διαγνωστεί σε πρωιμότερο στάδιο (49).

Ιδιαίτερη θέση μεταξύ των όγκων του εγκαρσίου κόλου κατέχει η περιοχή της σπληνικής καμπής. Πρόκειται για ξεχωριστής σημασίας περιοχή, καθώς αποτελεί το εμβρυολογικό όριο μεταξύ του μέσου και του οπίσθιου εντέρου. Η αγγειακή άρδευση της περιοχής παρουσιάζει συχνά παραλλαγές και παρά το γεγονός, πως στην πλειοψηφία των περιπτώσεων βασίζεται στην κάτω μεσεντέριο αρτηρία, μέσω της αριστερής κολικής αρτηρίας, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις κύριας άρδευσης από την μέση κολική αρτηρία ή δεξιούς κλάδους της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (ειλεοκολικά, δεξιά κολική), κυρίως επί απουσίας μέσων κολικών αγγείων (50). Παρόμοια πολυπλοκότητα παρουσιάζει και η λεμφική απορροή της περιοχής, γεγονός που προκαλεί προβληματισμούς στην ογκολογική χειρουργική.

Η σπληνική καμπή αποτελεί ασυνήθη εντόπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου, γεγονός που καθιστά δύσκολη την διεξαγωγή δοκιμών με επαρκές δείγμα περιστατικών. Χαρακτηριστικά, στην αναδρομική μελέτη παρατήρησης των Arévalo et al. μόλις το 7,3%, από το σύνολο των 2.330 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή όγκων του παχέος εντέρου σε κέντρο της Ισπανίας, παρουσίασαν όγκο της σπληνικής καμπής. Οι ασθενείς αυτοί ταξινομήθηκαν βάσει της χειρουργικής επέμβασης στην οποία υποβλήθηκαν σε τρεις ομάδες: εκτεταμένη δεξιά κολεκτομή, τμηματική κολεκτομή και αριστερή κολεκτομή. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στα ποσοστά συνολικών επιπλοκών ή σοβαρών επιπλοκών (επανεπέμβαση, ρήξη αναστόμωσης). Ακόμη, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην ολική επιβίωση και την ελεύθερη νόσου επιβίωση των ασθενών. Η απουσία στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων παρέμενε και μετά από αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης (51).

Η ιδιαίτερη πολυπλοκότητα στην λεμφαγγειακή διασπορά των όγκων της σπληνικής καμπής γίνεται εμφανής στη μελέτη των Manceau et al.. Στη μελέτη αυτή παρουσιάστηκε η κατανομή των

μεταστατικών λεμφαδένων σε περιστατικά καρκίνου της σπληνικής καμπής, που αντιμετωπίστηκαν εκλεκτικά με υφολική κολεκτομή και ειλεοσιγμοειδική αναστόμωση. Οι λεμφαδένες στην περιοχή άρδευσης της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (μέση και δεξιά κολική αρτηρία) χαρακτηρίστηκαν ως απομακρυσμένοι και παρουσίαζαν διήθηση στο 9% των ασθενών. Πρόκειται αποκλειστικά για ασθενείς σταδίου T3 και T4, οι οποίοι παρουσίασαν ταυτόχρονα και περιοχικούς διηθημένους λεμφαδένες. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν τους ερευνητές στην σύσταση για διενέργεια εκτεταμένης κολεκτομής σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη νόσο ή σύγχρονες μεταστάσεις, που δύναται να εξαιρεθούν πλήρως χειρουργικά (R0) (52).

Η μελέτη των de'Angelis et al. αποτελεί ευρωπαϊκή, πολυκεντρική δοκιμή, όπου μελετήθηκαν 399 ασθενείς με καρκίνο της σπληνικής καμπής. Η ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκε σε εκτεταμένη δεξιά κολεκτομή παρουσίασε περισσότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές και υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικού ειλεού, ενώ πάνω από 12 λεμφαδένες συμπεριλήφθηκαν στο χειρουργικό παρασκεύασμα του 80% των ασθενών, χωρίς διαφορές μεταξύ των επεμβάσεων για το όριο αυτό. Αναμενόμενα, η εκτεταμένη δεξιά κολεκτομή παρουσίαζε υψηλότερο μέσο αριθμό λεμφαδένων. Σχετικά με το ογκολογικό αποτέλεσμα, πάντως, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε ποσοστά υποτροπής, ολικής επιβίωσης και ελεύθερης νόσου επιβίωσης μεταξύ εκτεταμένων και τμηματικών επεμβάσεων (53).

Παρόμοια συμπεράσματα φαίνεται πως εξάγονται και από πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη κοόρτης σε 15 κέντρα της Γαλλίας. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη μετεγχειρητική νοσηρότητα μεταξύ υφολικής κολεκτομής, τμηματικής εκτομής σπληνικής καμπής και αριστερής κολεκτομής. Ομοίως, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ούτε στις παραμέτρους επιβίωσης των ασθενών. Η τμηματική εκτομή της σπληνικής καμπής, βέβαια, παρουσίαζε λιγότερους από 12 λεμφαδένες σε ποσοστό 29% των ασθενών και εμφάνισε εξ' ίσου υψηλά ποσοστά επιμήκους ορίου εκτομής κάτω από 5 εκατοστά. Τα ποσοστά αυτά, ωστόσο, δεν συσχετίστηκαν τελικά με υποσταδιοποίηση των ασθενών ή αύξηση των ποσοστών υποτροπής, με τους ερευνητές να καταλήγουν πως η τμηματική εκτομή αποτελεί εφικτή και ασφαλή, ογκολογικά, εναλλακτική στην αντιμετώπιση όγκων σπληνικής καμπής (54).

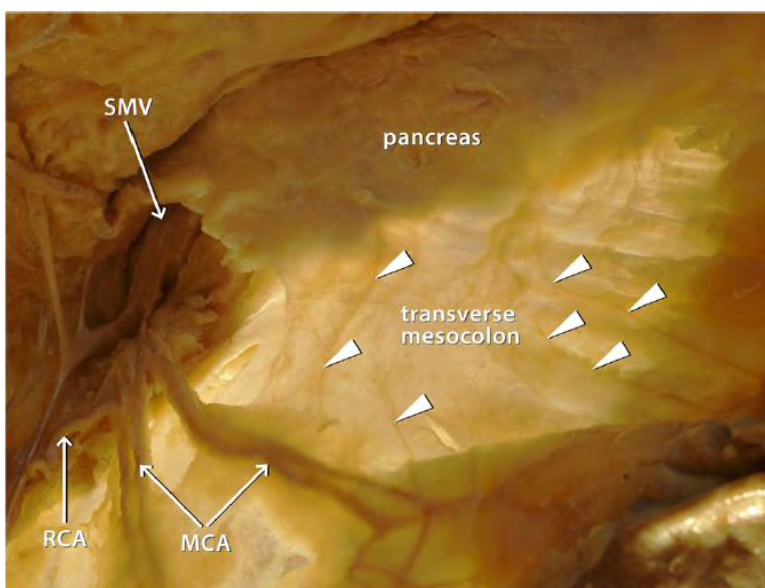
Σε μία συλλογική αποτίμηση των παραπάνω μελετών, παρά την απουσία προοπτικών, τυχαιοποιημένων μελετών με ικανοποιητικό μέγεθος δείγματος, μπορεί κανείς να διακρίνει μια τάση της βιβλιογραφίας προς υποστήριξη των τμηματικών εκτομών στους όγκους του εγκαρσίου και της σπληνικής καμπής. Σε κάθε περίπτωση, βέβαια, οφείλει κανείς να διατηρεί πάντοτε τις αρχές της ολικής εκτομής του μεσοκόλου, με σεβασμό στα εμβρυικά πλάνα παρασκευής και κεντρική απολίνωση των τροφοφόρων αγγείων.

B) Οι εξωμεσοκολικοί λεμφαδενικοί σταθμοί

Σε γενικές γραμμές, σύμφωνα με τις περισσότερες ανατομικές μελέτες, οι περιοχικοί λεμφαδένες ακολουθούν την πορεία των τροφοφόρων αγγειακών στελεχών. Στην περίπτωση μεταστατικών υποπυλωρικών λεμφαδένων, καθώς και λεμφαδένων του μείζονος επιπλόου ή του κάτω χείλους του παγκρέατος, λοιπόν, θεωρείται πως στοιχειοθετείται απομακρυσμένη μεταστατική νόσος σταδίου IV, καθώς τα γαστρεπιπλοϊκά αγγεία δεν συμμετέχουν άμεσα στην άρδευση του παχέος εντέρου. Ωστόσο, από την μελέτη της σύγχρονης βιβλιογραφίας φαίνεται πως οι μεταστατικές οδοί ακολουθούν σύνθετη πορεία, ειδικά στην περίπτωση του εγκαρσίου κόλου, το οποίο αποτελεί θέση τομής τριών εμβρυικών καταβολών (πρόσθιο, μέσο και οπίσθιο έντερο) με αποτέλεσμα οι υποπυλωρικοί και γαστρεπιπλοϊκοί λεμφαδένες να αποτελούν έκτοπη θέση περιοχικών μεταστάσεων, δεδομένης της ανατομικής πολυπλοκότητας του κοιλιακού παγκρέατος και του γαστροκολικού άξονα του Henle.

Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις η ομάδα των Stelzner et al. πραγματοποίησε νεκροτομική μελέτη. Μετά από διενέργεια κολοεπιπλοϊκής αποκόλλησης μεταξύ εγκαρσίου κόλου και μείζονος επιπλόου παρατήρησαν τα εξής:

- Στις θέσεις της ηπατικής και σπληνικής καμπής υπήρχαν μακροσκοπικά ορατά αγγεία μεταξύ του εντερικού τοιχώματος και του μείζονος επιπλόου.
- Κατά μήκος της γραμμής πρόσφυσης του εγκαρσίου μεσοκόλου στο οπισθοπεριτόναιο, οπισθίως του κάτω χείλους του παγκρέατος, διαπιστώθηκε η παρουσία αγγειακών δομών μεταξύ εγκαρσίου μεσοκόλου και κάτω παγκρεατικού χείλους.
- Η φλεβική απορροή του εγγύς εγκαρσίου καταλήγει συνήθως σε δύο κύρια φλεβικά στελέχη, τη δεξιά άνω κολική φλέβα και τη δεξιά κολική φλέβα, οι οποίες μετά και τη



Εικόνα 5. Αγγεία μεταξύ εγκαρσίου κόλου και κάτω χείλους παγκρέατος.
Stelzner et al.

συμβολή γαστρεπιπλοϊκών και παγκρεατοδωδεκαδακτυλικών κλάδων εκβάλλουν στην άνω μεσεντέριο φλέβα. Πρόκειται, δηλαδή, για σύνθετη αγγειακή επικοινωνία του δικτύου του παχέος εντέρου με το γαστρεπιπλοϊκό και παγκρεατοδωδεκαδακτυλικό δίκτυο. Το σημείο αυτό, που συχνά σχηματίζει στέλεχος γνωστό και ως γαστροκολικός άξονας του Henle, αποτελεί

ιδιαίτερα σημαντική διεπαφή εμβρυολογικών πλάνων παρασκευής στην ογκολογική χειρουργική του παχέος εντέρου.

Η παρουσία των αγγειακών, αυτών, επικοινωνιών θα μπορούσε σύμφωνα με τους ερευνητές να αποτελεί οδό αιματογενούς και λεμφικής διασποράς (55).

Τις παρατηρήσεις της πάνω στους εξωμεσοκολικούς λεμφαδενικούς σταθμούς μετάστασης δημοσίευσε η ομάδα του Erlangen μετά την χειρουργική αντιμετώπιση 45 ασθενών με καρκίνο του εγκαρσίου κόλου και των κολικών καμπών μεταξύ 2010-2013. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε CME με κεντρική απολίνωση των αγγείων, σκελετοποίηση του μείζονος τόξου του στομάχου, εκτομή του γαστρεπιπλοϊκού τόξου και λεμφαδενεκτομή επί της παγκρεατικής κεφαλής και του κάτω παγκρεατικού χείλους. Σύμφωνα με τα ευρήματα τους, ήταν δυνατή η ανεύρεση μεταστατικών λεμφαδένων κατά μήκος της γαστρεπιπλοϊκής αρτηρίας στο 12,5% των ασθενών με νόσο σταδίου III. Ακόμη υψηλότερο ήταν το ποσοστό διηθημένων υποπαγκρεατικών λεμφαδένων (20%) στην ομάδα των ασθενών αυτών. Σημειώνεται, βέβαια, πως στους ασθενείς με καρκίνο σπληνικής καμπής δεν παρατηρήθηκαν μεταστάσεις σε γαστρεπιπλοϊκούς λεμφαδένες ή λεμφαδένες κατά μήκος του κάτω χείλους του παγκρέατος. Οι Perrakis et al., τελικά, τονίζουν την ανάγκη συνεκτομής των εξωμεσοκολικών λεμφαδένων, τους οποίους χαρακτηρίζουν και ως λεμφαδένες «τρίτης διάστασης», κατά την ριζική λεμφαδενεκτομή όγκων του εγκαρσίου (56).

Ομοίως, οι Sun et al. πραγματοποίησαν εκτομή των υποπυλωρικών λεμφαδένων, πλησίον της έκφυσης της δεξιάς γαστρεπιπλοϊκής αρτηρίας, σε 140 ασθενείς με καρκίνο στο δεξιό κόλον (έως το εγγύς τρίτο του εγκαρσίου). Παρά την εκτομή κατά μέσο όρο τριών υποπυλωρικών λεμφαδένων ανά ασθενή, μόλις ένας ασθενής (1/140) παρουσίασε μετάσταση στον λεμφαδενικό σταθμό αυτόν. Το μικρό ποσοστό μεταστάσεων που εντοπίστηκαν δεν αιτιολογεί σύμφωνα με τους ερευνητές την τυπική εκτομή των υποπυλωρικών λεμφαδένων σε όλους τους ασθενείς. Τελικά, προτείνεται η συνεκτομή των λεμφαδένων υποπυλωρικά, χωρίς απολίνωση των γαστρεπιπλοϊκών αγγείων, σε περιπτώσεις ισχυρής υποψίας διήθησης κατά την προεγχειρητική σταδιοποίηση και σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένους όγκους της ηπατικής καμπής (57). Η σύσταση αυτή έρχεται σε συμφωνία και με τη δημοσίευση των Lin et al., οι οποίοι διαπίστωσαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά διήθησης των υποπυλωρικών λεμφαδένων (3,9%). Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις, όμως, παρατηρήθηκαν αποκλειστικά σε πρωτοπαθείς όγκους σταδίου T3 και T4. Το γεγονός αυτό οδήγησε τους ερευνητές στην σύσταση για λεμφαδενεκτομή κατά μήκος των δεξιών γαστρεπιπλοϊκών αγγείων μόνο σε όγκους σταδίων T3 και T4 (58). Σε κάθε περίπτωση, οφείλει κανείς να λάβει υπ' όψιν και την δυσκολία κλινικής σταδιοποίησης του βάθους διήθησης του νεοπλάσματος, τόσο προεγχειρητικά όσο και διεγχειρητικά.

Η παρουσία διηθημένων υποπυλωρικών και γαστρεπιπλοϊκών λεμφαδένων σε όγκους εγκαρσίου κόλου και ηπατικής καμπής μελετήθηκε προσφάτως σε συστηματική ανασκόπηση των Piozzi et al.. Μεταξύ των μελετών που συμπεριλήφθηκαν παρατηρήθηκαν ποσοστά θετικότητας των λεμφαδένων αυτών από 8,5% έως 33,3% σε ασθενείς σταδίου III. Τα ποσοστά αυτά κρίνονται υψηλά. Ακόμη, μελετήθηκαν τα

διαθέσιμα δεδομένα νοσηρότητας και θνητότητας μετά από ριζική λεμφαδενεκτομή των εξωμεσοκολικών λεμφαδένων. Παρά την παρουσία περιορισμένου όγκου δεδομένων για ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων, δεν δίδεται η εντύπωση, πως η συνεκτομή αυτών των επιπρόσθετων λεμφαδενικών ομάδων αυξάνει την περιεγχειρητική νοσηρότητα (59).

Εν ολίγοις, η παρουσία διηθημένων υποπυλωρικών ή γαστρεπιπλοϊκών λεμφαδένων φαίνεται να συσχετίζεται με την βιολογική συμπεριφορά και επιθετικότητα της νόσου. Η αντίστοιχη λεμφαδενεκτομή των εξωμεσοκολικών λεμφαδένων προτείνεται, επομένως, επί υποψίας μεταστατικής διήθησης, ειδικά σε όγκους πλησίον της ηπατικής καμψής.

Ακολουθώντας την ίδια λογική, θεωρήθηκε πιθανή από ορισμένους ερευνητές η περιοχική λεμφαδενική διήθηση στην πύλη του σπληνός και την παγκρεατική ουρά από μάζες της σπληνικής καμψής, ενώ διατυπώθηκε και η άποψη για διενέργεια περιφερικής παγκρεατοσπληνεκτομής στην αντιμετώπιση των όγκων αυτών. Σύμφωνα με την μελέτη των Nakagoe et al., ωστόσο, δεν επιβεβαιώθηκε η παρουσία λεμφαδενικής διήθησης στις θέσεις αυτές, ούτε αυξημένα ποσοστά τοπικής υποτροπής, ακόμη και σε περιπτώσεις προσκόλλησης του όγκου στην σπληνική πύλη ή την ουρά του παγκρέατος. Φαίνεται, συνεπώς, πως η διενέργεια περιφερικής παγκρεατεκτομής ή σπληνεκτομής για κακοήθεις βλάβες της σπληνικής καμψής, που δεν διηθούν κατά συνέχεια ιστών τα όργανα αυτά, κρίνεται περιττή (60).

Η αξία του φρουρού λεμφαδένα στον καρκίνο του παχέος εντέρου

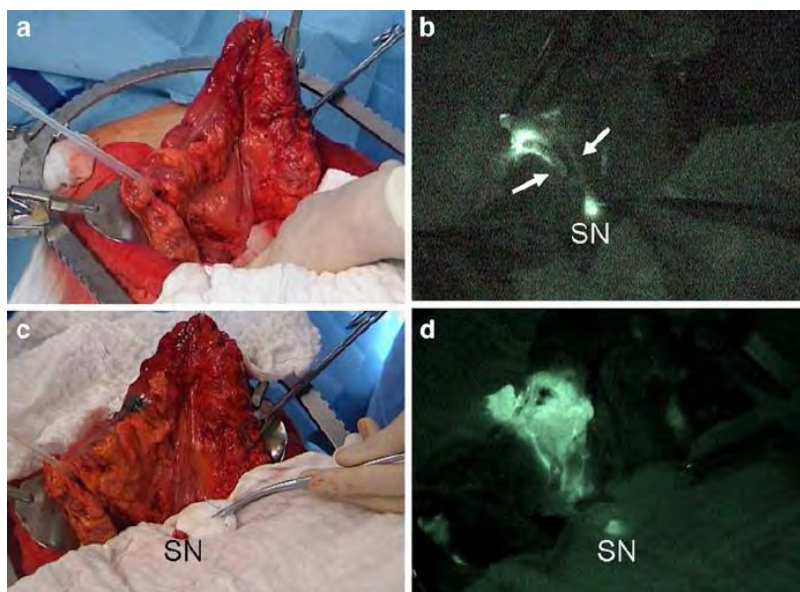
Ως φρουρός λεμφαδένας (SLN) ονομάζεται ουσιαστικά ο πρώτος λεμφαδενικός σταθμός της άρδευσης ενός όγκου. Η χρήση της βιοψίας του φρουρού λεμφαδένα αποτελεί ευρέως διαδεδομένη στρατηγική για την διεγχειρητική σταδιοποίηση και την εξατομίκευση της αντιμετώπισης νεοπλασμάτων του μαστού και του δέρματος, κυρίως του μελανώματος. Τις τελευταίες δεκαετίες, η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα φαίνεται να αποκτά θέση και στην αντιμετώπιση όγκων του πεπτικού σωλήνα, όπως στην περίπτωση του γαστρικού καρκίνου. Ο ρόλος του φρουρού λεμφαδένα, ωστόσο, στην διαχείριση του καρκίνου του παχέος εντέρου δεν έχει οριστεί πλήρως έως σήμερα.

Βασική μελέτη στην εφαρμογή της βιοψίας φρουρού λεμφαδένα στο καρκίνο του παχέος αποτελεί η μελέτη των Bembenek et al.. Πρόκειται για προοπτική πολυκεντρική μελέτη με διεγχειρητική χρήση μπλε χρωστικής, όπου συμμετείχαν 315 ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο. Το συνολικό ποσοστό ανεύρεσης SLN ήταν 85%, ωστόσο αυτό φάνηκε να βρίσκεται σε άμεση συνάρτηση με την εμπειρία της χειρουργικής ομάδας. Ο αριθμός των 22 περιστατικών αποδείχθηκε στατιστικά ως όριο, όπου η επιτυχία ανεύρεσης του φρουρού λεμφαδένα ανέρχεται στο 91% από 76,4%, ενώ ο δείκτης μάζας-σώματος (BMI) επηρέασε σημαντικά τα ποσοστά αυτά. Η συνολική ευαισθησία της μεθόδου ήταν 54%, όμως για τους ασθενείς με νόσο σταδίου II, ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος του SLN οδήγησε στην

ανεύρεση μικρομεταστάσεων (MM) ή μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων (ITC) στο 24,2% των περιστατικών. Οι συγγραφείς, τελικά, κατέληξαν πως η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα φαίνεται να παρουσιάζει προοπτική στην ανεύρεση ασθενών σταδίου II με MM/ITC. Το δεδομένο αυτό, βέβαια, οφείλει κανείς να το μελετήσει με επιφύλαξη, καθώς δεν είναι γνωστό το ποσοστό ανεύρεσης αντίστοιχων μικρομεταστατικών εστιών στους μη-φρουρούς λεμφαδένες (61).

Κατά πόσον ο φρουρός λεμφαδένας αποτελεί αντιπροσωπευτικό δείγμα για την ανίχνευση μικρομεταστάσεων ή μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων είχε ήδη επιχειρήσει να διερευνήσει η ίδια ομάδα ερευνητών από τη Γερμανία. Οι Bembenek et al. μελέτησαν φρουρούς και μη-φρουρούς λεμφαδένες ασθενών, που δεν παρουσίαζαν λεμφαδενικές μεταστάσεις (N0) με την χρήση των συμβατικών χρώσεων αιματοξυλίνης-ηωσίνης, και παρατήρησαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά παρουσίας MM/ITC σε φρουρούς λεμφαδένες (20%) σε σχέση με τους υπόλοιπους λεμφαδένες (4%). Η συνολική ευαισθησία της μεθόδου του SLN στην ανεύρεση των μικρομεταστάσεων, συνολικά, ήταν 92%. Το δείγμα, βέβαια, της μελέτης περιλάμβανε μόνο 33 ασθενείς και 1.011 λεμφαδένες συνολικά (62).

Στη μελέτη των Hirche et al. μελετήθηκε η αξία του φρουρού λεμφαδένα με διεγχειρητική έγχυση πράσινου της ινδοκυανίνης (ICG) σε 26 ασθενείς. Στους SLN χωρίς παρουσία μεταστατικής διήθησης πραγματοποιήθηκε επιπρόσθετη ανοσοϊστοχημική μελέτη. Στο 96% των ασθενών ήταν δυνατός ο εντοπισμός του φρουρού λεμφαδένα, ενώ μεταξύ των ασθενών με λεμφαδενικές μεταστάσεις το 82% παρουσίασε και διήθηση του SLN (ευαισθησία). Συνεπώς, το ποσοστό ψευδώς αρνητικού φρουρού λεμφαδένα ήταν 18%, όμως να σημειωθεί πως υπήρξαν περιστατικά με διήθηση μόνο του φρουρού λεμφαδένα. Ιδιαίτερο σημείο της μελέτης αποτελεί η ανεύρεση τριών ασθενών με μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα εντός του SLN μετά από ανοσοϊστοχημική ανάλυση. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν



Εικόνα 6. Εκτομή φρουρού λεμφαδένα με χρήση ICG. Hirche et al.

επικουρική χημειοθεραπεία, ενώ βάσει των συμβατικών μεθόδων ιστολογικής εξέτασης θα είχαν υποσταδιοποιηθεί (63).

Υψηλά ποσοστά επιτυχούς ανεύρεσης του φρουρού λεμφαδένα παρατηρήθηκαν και στην μελέτη των Wood et al. μετά την διεγχειρητική, αλλά και ex vivo, έγχυση μπλε χρωστικής. Στο 90% των ανοικτών και στο 100% των λαπαροσκοπικών επεμβάσεων ήταν δυνατός ο εντοπισμός του SLN, με τους συγγραφείς να σημειώνουν, πως τα περιστατικά αποτυχίας ανεύρεσης του SLN συσχετίζονται με την καμπύλη εκμάθησης των πρώτων 50 περιστατικών. Σε έναν μόνο ασθενή ήταν αδύνατη η ανεύρεση SLN, ο οποίος παρουσίασε εκτεταμένη μεταστατική λεμφαδενική νόσο. Επιπλέον, στο 8% των ασθενών διαπιστώθηκε έκτοπη θέση του SLN με αποτέλεσμα την τροποποίηση της έκτασης της λεμφαδενεκτομής, ενώ 2 από τους έκτοπους SLN αποτελούσαν τους μοναδικούς διηθημένους λεμφαδένες του παρασκευάσματος. Σχετικά με την ευαισθησία της μεθόδου, αυτή ανήλθε στο 95%, με τους ερευνητές να αναφέρουν μείωση της ευαισθησίας καθώς αυξάνει το λεμφαδενικό φορτίο. Χαρακτηριστικά, σε ασθενή με ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα εντοπίστηκε λεμφαδένας με πλήρη κατάληψη από μεταστατικό όγκο. Τέτοιου είδους διήθηση, πιθανώς, τροποποιεί τη λεμφική ροή, οδηγώντας σε ανακριβή προσδιορισμό του φρουρού λεμφαδένα (64).

Οι Saha et al. χρησιμοποίησαν την τεχνική του φρουρού λεμφαδένα για να μελετήσουν τη παρουσία έκτοπης λεμφικής ροής, τροποποιώντας την έκταση της επέμβασης τους αναλόγως. Συνολικά εντοπίστηκε έκτοπη λεμφική ροή στο 22% των ασθενών, στους οποίους παρατηρήθηκε και υψηλότερο ποσοστό διήθησης λεμφαδένων στο παρασκεύασμα (62% έναντι 43%). Τελικά, στο 9,8% των ασθενών με τροποποίηση του χειρουργικού σχεδιασμού εντοπίστηκε διήθηση των έκτοπων λεμφαδένων (65).

Η βιβλιογραφία πάνω στην εφαρμογή του φρουρού λεμφαδένα στον κολοορθικό καρκίνο περιλαμβάνει σημαντικά ετερογενείς μελέτες, που χρησιμοποιούν διαφορετικά είδη χρωστικών και μεθόδων. Σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση των μελετών αυτών από τους Van Der Zaag et al. το συνολικό ποσοστό επιτυχούς ανεύρεσης του SLN μεταξύ των μελετών ανέρχεται στο 92,4%, με την πλειοψηφία των μελετών να αναφέρουν ποσοστό άνω του 90%. Το ποσοστό ευαισθησίας στην ανεύρεση λεμφαδενικής μετάστασης ήταν 69,6%, ποσοστό σημαντικά χαμηλό ώστε να υποστηρίξει κανείς τον περιορισμό της έκτασης της λεμφαδενεκτομής με βάση την απουσία μετάστασης στον φρουρό λεμφαδένα. Ωστόσο, η πραγματική αξία της μεθόδου διαφαίνεται στα ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά μικρομεταστατικής διήθησης. Σχεδόν στο 20% των ασθενών, συνολικά, ήταν δυνατή η ανεύρεση κρυπτιγώνων καρκινικών κυττάρων μετά από αναλυτικότερη εξέταση του SLN, με χρήση ανοσοϊστοχημείας και RT-PCR (66).

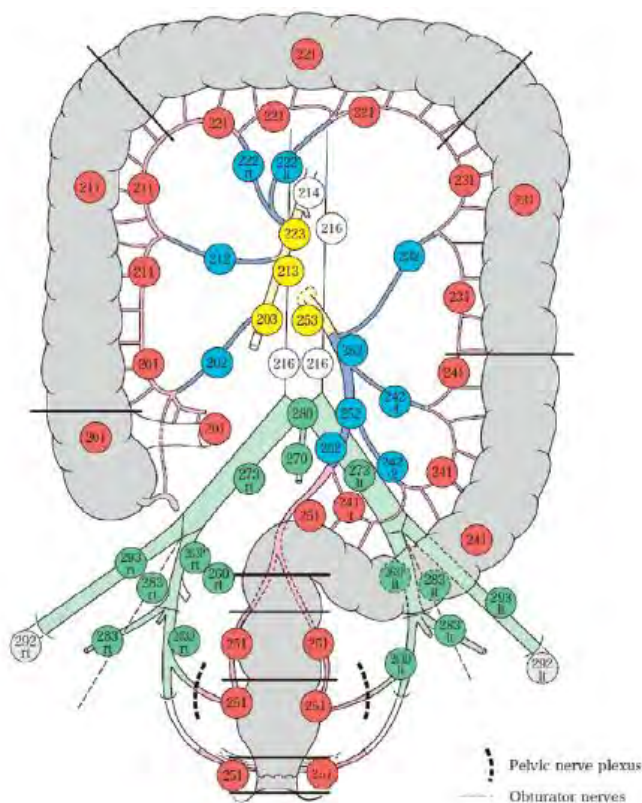
Συμπερασματικά, φαίνεται πως στην περίπτωση του παχέος εντέρου η βιοψία του φρουρού λεμφαδένα δεν στοχεύει στη μείωση της έκτασης της λεμφαδενεκτομής, αλλά περισσότερο στην ανάδειξη έκτοπων λεμφαδένων και την πληρέστερη ιστολογική εξέταση του πρώτου λεμφαδενικού σταθμού (ultrastaging). Αντίθετα με τις περιπτώσεις του μελανώματος και του μαστού, λοιπόν, η χρήση του SLN

στον κολοορθικό καρκίνο δύναται συχνά να οδηγήσει σε επέκταση του πεδίου της λεμφαδενεκτομής, λόγω έκτοπου λεμφαδενικού ιστού. Πράγματι, μετά την εκτομή του φρουρού λεμφαδένα, η χρήση επιπρόσθετων μεθόδων ιστολογικά φαίνεται να οδηγεί στην ανεύρεση μικρομεταστάσεων και μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων. Η αξία των ευρημάτων αυτών και το όφελος της έγκαιρης ογκολογικής αντιμετώπισης των ασθενών, που φέρουν τέτοιες μεταστατικές αλλοιώσεις, μένουν να αποδειχθούν.

Οι Ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες του JSCCR

Α) Η Ιαπωνική D3 εκτομή στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες του 2019, της Ιαπωνικής Εταιρείας Καρκίνου του Παχέος Εντέρου και Ορθού (JSCCR), προσδίδουν ιδιαίτερη σημασία στην αξία της λεμφαδενεκτομής κατά την εκτομή όγκων του παχέος εντέρου, όπως ακριβώς και στην περίπτωση της ολικής εκτομής του μεσοκόλου. Βασική προϋπόθεση στην κατανόηση της λογικής με την οποία γίνεται η διαχείριση του κολικού καρκίνου στις οδηγίες της JSCCR αποτελεί ο ορισμός των περιοχικών λεμφαδενικών σταθμών. Έτσι, στην περίπτωση του παχέος εντέρου πάνω από το επίπεδο του ορθοσιγμοειδούς, οι περιοχικοί λεμφαδένες διακρίνονται σε τρεις βασικές κατηγορίες, τους περικολικούς, ενδιάμεσους και κύριους λεμφαδένες. Ταυτόχρονα, καθορίζονται και πέντε κύριες-τροφοφόρες αρτηρίες άρδευσης των όγκων: η ειλεοκολική, η δεξιά κολική, η μέση κολική, η αριστερή κολική και οι σιγμοειδικές αρτηρίες. Η τοπογραφική σχέση του όγκου με τις κύριες αυτές αρτηρίες άρδευσης θα αναδείξει και το όριο των περικολικών λεμφαδένων. Κατά αυτόν τον τρόπο διαχωρίζονται σαφώς καθορισμένοι, λεμφαδενικοί σταθμοί κατά μήκος του παχέος εντέρου και του μεσοκόλου,



Σχήμα 1. Θέση λεμφαδενικών σταθμών στο Ιαπωνικό σύστημα ταξινόμησης. JSCCR Classification

όπου κάθε σταθμός λαμβάνει ένα μοναδικό τριψήφιο αριθμό. Το δεύτερο ψηφίο κάθε αριθμού αναφέρεται στην τροφοφόρο αρτηρία της περιοχής, ενώ το τρίτο ψηφίο ταξινομεί τους περικολικούς (XX1), ενδιάμεσους (XX2) και κύριους λεμφαδένες (XX3) (Σχήμα 1).

Ο ορισμός των ενδιάμεσων και κύριων λεμφαδένων ακολουθεί απλή λογική, αφού οι ενδιάμεσοι λεμφαδένες εντοπίζονται εντός του μεσοκόλου, κατά μήκος του τροφοφόρου αγγείου και οι κύριοι λεμφαδένες είτε περιμετρικά της έκφυσης των τροφοφόρων αρτηριών από την άνω μεσεντέριο αρτηρία, είτε πέριξ του στελέχους της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας επί της αορτής. Σχετικά με τους περικολικούς λεμφαδένες, τηρείται σε γενικές γραμμές ο κανόνας των 10 εκατοστών, ακολουθώντας τακτική εξατομίκευσης με βάση την σχετική θέση όγκου και κύριας αρτηρίας. Στις περιπτώσεις, όπου το τροφοφόρο αγγείο δεν βρίσκεται ακριβώς στο επίπεδο του όγκου, εντοπίζεται, αρχικά, η πλησιέστερη κύρια αρτηρία και βάσει αυτής οριοθετείται το περικολικό λεμφαδενικό όριο στα 5 εκατοστά από την αρτηρία. Προς την αντίθετη κατεύθυνση, ως περικολικοί λεμφαδένες θεωρούνται οι λεμφαδενικές ομάδες εντός των πρώτων 10 εκατοστών (67).

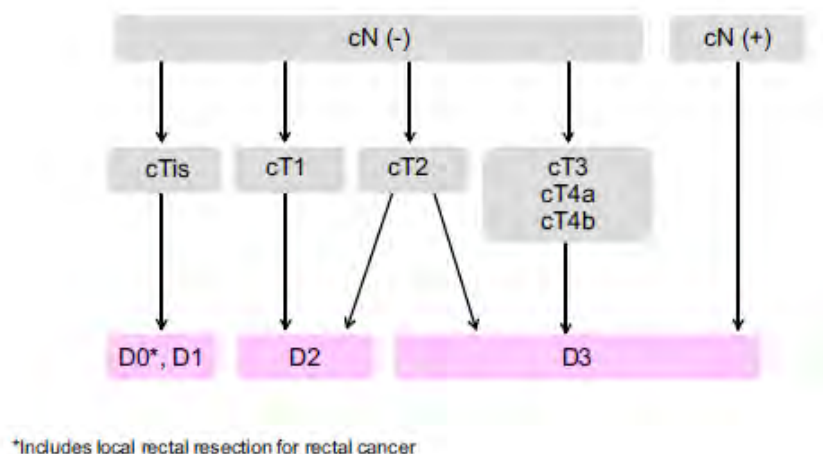
Σύμφωνα με την παραπάνω ταξινόμηση μπορεί κανείς να ορίσει 5 επίπεδα λεμφαδενεκτομής:

- D0: Χωρίς λεμφαδενεκτομή
- D1: Περικολικοί λεμφαδένες
- D2: Περικολικοί και ενδιάμεσοι λεμφαδένες
- D3: Περικολικοί, ενδιάμεσοι και κύριοι λεμφαδένες
- D4: D3 λεμφαδενεκτομή με εκτομή κεντρικών λεμφαδένων κατά μήκος της αορτής-αορτοκοιλικού συνδέσμου

Βασική διαφορά των κατευθυντήριων οδηγιών της JSCCR σε σχέση με την Ευρωπαϊκή-Δυτική χειρουργική τακτική, και ειδικότερα την τεχνική της CME, αποτελεί η εξατομίκευση της χειρουργικής εκτομής, βάσει κλινικής σταδιοποίησης. Σύμφωνα με τις Ιαπωνικές οδηγίες, το είδος της λεμφαδενεκτομής που πραγματοποιείται, εξαρτάται από την προεγχειρητική και διεγχειρητική σταδιοποίηση του όγκου. Συνεπώς, επί απουσίας πιθανών λεμφαδενικών μεταστάσεων, το είδος της λεμφαδενεκτομής που προτείνεται σχετίζεται με το κλινικό στάδιο T (βάθος διήθησης) κατά TNM, ενώ στην περίπτωση παρουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων προτείνεται πάντοτε D3 λεμφαδενεκτομή (68).

Συνοπτικά (Διάγραμμα 4):

- Για ενδοβλεννογόνια (Tis) νεοπλάσματα δεν απαιτείται λεμφαδενεκτομή.
- T1: Προτείνεται D2 λεμφαδενεκτομή, καθώς έως και 10% των όγκων δύναται να παρουσιάσει λεμφαδενική μετάσταση έως τους ενδιάμεσους λεμφαδένες.
- T2: Τουλάχιστον D2 λεμφαδενεκτομή, με την D3 να αποτελεί επιλογή, αφού έως στο 1% των T2 όγκων μπορούν να παρουσιαστούν διηθημένοι κύριοι λεμφαδένες της D3 περιοχής.
- T3 και T4: Σύσταση για D3 λεμφαδενεκτομή.



Διάγραμμα 4. Προτεινόμενη λεμφαδενεκτομή. JSCCR Guidelines (2019)

Στη λήψη αποφάσεων για την αντιμετώπιση των ασθενών σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες, οφείλει να λαμβάνεται υπ' όψιν η συχνή δυσκολία προεγχειρητικής και διεγχειρητικής εκτίμησης του βάθους διήθησης ενός όγκου.

B) Σύγκριση της Ιαπωνικής D3 λεμφαδενεκτομής με την Ευρωπαϊκή CME

Η Ιαπωνική D3 λεμφαδενεκτομή, όπως αυτή προτείνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες του JSCCR (2019) (68) για όγκους σταδίου T2 και άνω ή επί παρουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων, ακολουθεί τις ίδιες ογκολογικές αρχές ως προς το μεσοκολικό επίπεδο κινητοποίησης του παχέος εντέρου και ως προς την στρατηγική κεντρικής απολίνωσης των αγγείων. Η βασικότερη διαφορά μεταξύ των δύο επεμβάσεων, σε θεωρητικό επίπεδο τουλάχιστον, φαίνεται να αφορά τον ορισμό των περικολικών λεμφαδένων και το μήκος εκτομής του παχέος εντέρου, με την Ιαπωνική ταξινόμηση να οδηγεί, υπό συνθήκες, σε πιο περιορισμένη εκτομή. Η διαφορά, αυτή, των δύο τεχνικών γίνεται πιο εμφανής στην περίπτωση όγκων του τυφλού, όπου σύμφωνα με τη CME διενεργείται δεξιά ημικολεκτομή και κεντρική απολίνωση των αγγείων από τα ειλεοτυφλικά αγγεία έως τους δεξιούς κλάδους των μέσων κολικών αγγείων. Αντιθέτως, στην Ιαπωνική D3 απαιτείται απολίνωση μόνο των ειλεοκολικών και δεξιών κολικών αγγείων, επί παρουσίας των τελευταίων. Ακολουθώντας παρόμοια λογική, ο καρκίνος του εγκάρσιου κόλου μπορεί να αντιμετωπιστεί με εγκαρσιεκτομή και απολίνωση των μέσων κολικών αγγείων κατά την D3, ενώ η κλασική θεώρηση της CME επιβάλλει την εκτεταμένη δεξιά κολεκτομή (69).

Οι West et al. ανακοίνωσαν το 2012 μελέτη σύγκρισης της D3 με την CME μόλις λίγα χρόνια μετά τη δημοσίευση της βασικής μελέτης πάνω στην ολική εκτομή του μεσοκόλου από τους Hohenberger et al.. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση 136 περιστατικών του κέντρου του Erlangen με 149 περιστατικά από δύο κέντρα του Τόκιο. Η σύγκριση αφορούσε μετρήσιμες παραμέτρους του χειρουργικού

παρασκευάσματος και εκτίμηση της ποιότητας του. Παρατηρήθηκε διαφύλαξη της ακεραιότητας του μεσοκόλου στο 88% των περιστατικών της CME και στο 73% της ομάδας των D3 εκτομών ($P=0,002$). Η διαφορά αυτή φάνηκε να αφορά όγκους στο δεξιό κόλον, ως επί το πλείστον. Η CME παρουσίαζε σταθερά μεγαλύτερη επιφάνεια μεσοκόλου στο παρασκεύασμα, ωστόσο, η απόσταση των αγγειακών απολινώσεων από το τοίχωμα του εντέρου (ύψος απολίνωσης) δεν εμφάνισε διαφορές μεταξύ των επεμβάσεων. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει, πως η CME αποτελεί ριζικότερη επέμβαση ως προς το επίμηκες όριο εκτομής του κόλου. Το ίδιο, όμως, δεν ισχύει και για την κεντρική ριζικότητα απολίνωσης των τροφοφόρων αγγείων. Αναμενόμενα, λοιπόν, η ομάδα της CME παρουσίαζε σταθερά μεγαλύτερο αριθμό λεμφαδένων στο παρασκεύασμα (32 έναντι 18, $p<0,001$), κάτι που δεν μεταφράστηκε παρ' όλα αυτά σε υψηλότερα ποσοστά ανεύρεσης διηθημένων λεμφαδένων. Λαμβάνοντας τα δεδομένα αυτά υπ' όψιν, φαίνεται να επιβεβαιώνεται το εύρημα των Ιαπωνικών μελετών, πως η επιμήκης διασπορά των όγκων σε περικολικούς λεμφαδένες άνω των 10 εκατοστών αποτελεί σπάνιο φαινόμενο (70).

Η ίδια ομάδα παρουσίασε στη συνέχεια μελέτη σύγκρισης της CME και της Ιαπωνικής D3 με την συμβατική κολεκτομή. Τα παρασκευάσματα προήλθαν από την Αγγλία, το Erlangen της Γερμανίας και το Τόκυο, όπου η εκάστοτε επέμβαση αποτελούσε και την τεχνική εκλογής στη ρουτίνα των χειρουργών. Τα ευρήματα των ερευνητών συμβάδίζουν με τις παρατηρήσεις της προηγούμενης μελέτης τους, με την τυπική κολεκτομή να παρουσιάζει σταθερά μικρότερο αριθμό εκτομηθέντων λεμφαδένων, τόσο σε όγκους του δεξιού, όσο και του αριστερού κόλου. Παρόμοια ευρήματα παρουσιάστηκαν και για την διατήρηση του μεσοκολικού πλάνου εκτομής, υπέρ της CME. Τελικά, όπως ήταν αναμενόμενο βάσει του διαφορετικού τρόπου που ορίζει η εκάστοτε επέμβαση τους περιοχικούς λεμφαδένες, η CME παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερο μήκος εκτομής εντέρου, με δεύτερη την τυπική, μη-CME, κολεκτομή (71).

Η αναζήτηση της καταλληλότερης επέμβασης στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου φαίνεται πως δεν έχει ολοκληρωθεί. Ωστόσο, δύο διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές, που αναπτύχθηκαν από διαφορετικές ομάδες ερευνητών, φαίνεται να μοιράζονται κοινές ογκολογικές αρχές ως προς τον τρόπο κινητοποίησης του μεσοκόλου, την ανάγκη διαφύλαξης της ακεραιότητας των μεσοκολικών επιφανειών και την κεντρική ριζικότητα στην απολίνωση των αγγείων. Σε κάθε περίπτωση, όμως, το ιδανικό μήκος εκτομής του εντέρου καθώς και η αξία της εκτομής των κύριων D3 λεμφαδένων φαίνεται να παραμένουν εν μέρει αναπάντητα. Μελλοντικές μελέτες υψηλής αποδεικτικής αξίας, ορισμένες από τις οποίες διεξάγονται ήδη, καλούνται να συγκεράσουν τις διαφορές της CME με την Ιαπωνική D3.

Συμπεράσματα

Παρά την εκτενή έρευνα των μηχανισμών μετάστασης του κοιλικού καρκίνου, δεν υπάρχει σαφής απάντηση ως προς τον τρόπο διασποράς της νόσου σε περιοχικούς λεμφαδένες και απομακρυσμένες εστίες. Είναι πιθανό η λεμφαδενική διασπορά να παρουσιάζεται χρονικά από τα πρώτα στάδια νόσου, ωστόσο η θετική συσχέτιση του αριθμού των λεμφαδένων, που εκτέμνονται, με την πρόγνωση των ασθενών, τόσο στο στάδιο II όσο και στο στάδιο III, δίνει στην λεμφαδενεκτομή χαρακτήρα όχι μόνο διαγνωστικό-προγνωστικό, αλλά και πιθανά θεραπευτικό.

Η ομάδα των Hohenberger et al., επεκτείνοντας μεθοδολογικά την λογική της TME, παρουσίασε την τυποποιημένη τεχνική της ολικής εκτομής του μεσοκόλου, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα ως προς την επιβίωση και τα ποσοστά υποτροπής. Πράγματι, η αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου, σε έμπειρα χέρια και σύμφωνα με τις αρχές της CME, έχει αποδειχθεί ασφαλής, επιδεικνύοντας άριστα ογκολογικά και μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Βασική παράμετρος της προσδοκώμενης επιτυχίας από την καθολική υιοθέτηση της CME αποτελεί η τυποποίηση της χειρουργικής τεχνικής, με την άνοδο της ποιότητας στην χειρουργική φροντίδα, που αυτή συνεπάγεται. Ωστόσο, πρέπει κανείς να μην αγνοεί του κινδύνους των εκτενών κινητοποιήσεων και χειρουργικών χειρισμών που απαιτεί η εκτομή του μεσοκόλου και η κεντρική απολίνωση των αγγείων. Για το λόγο αυτό, η τεχνική της CME οφείλει να ακολουθείται μόνο από κατάλληλα εκπαιδευμένες και εξοικειωμένες χειρουργικές ομάδες. Ιδιαίτερα ελπιδοφόρα, στις προσπάθειες βελτίωσης των τεχνικών λεμφαδενεκτομής, παρουσιάζεται η προοπτική της βιοψίας φρουρού λεμφαδένα (SLN). Τα ανεπαρκή ποσοστά ευαισθησίας της μεθόδου, ωστόσο, επιβάλλουν τη χρήση του SLN μόνο επικουρικά, και όχι με στόχο τον περιορισμό του πεδίου λεμφαδενεκτομής. Βέβαια, η δυνατότητα συμπληρωματικού ελέγχου του φρουρού λεμφαδένα για παρουσία μικρομεταστάσεων και μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων αποτελεί πολλά υποσχόμενη στρατηγική, αφού, όμως, διαπιστωθεί πρώτα η πραγματική αξία των ιστολογικών αυτών ευρημάτων στη πρόγνωση των ασθενών. Απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός μελετών στον προσδιορισμό του κατάλληλου ιχνηθέτη και της βέλτιστης μεθόδου για την αποδοχή της βιοψίας φρουρού λεμφαδένα στην καθημερινή πρακτική, εκτός του πλαισίου μελετών.

Η παρουσία διαφορών στον ορισμό των χειρουργικών επεμβάσεων οδηγεί πολλές φορές στην σύγχυση των διαφόρων τεχνικών μεταξύ τους. Οι όροι CME, κολεκτομή, D3 και κεντρική απολίνωση των αγγείων πολλές φορές παρουσιάζονται ταυτόχρονα στη βιβλιογραφία, παρ' ότι αποτελούν διαφορετικές οντότητες εννοιολογικά. Το γεγονός αυτό οφείλεται στις μεγάλες ομοιότητες μεταξύ CME και Ιαπωνικής D3 ως προς τις βασικές ογκολογικές αρχές, που τηρούν. Ουσιαστικά, στόχος της χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκίνου του παχέος εντέρου αποτελεί η πλήρης εκτομή του περιοχικού λεμφικού, αγγειακού και νευρικού ιστού. Οι τεχνικές της CME και της D3 φαίνεται, εκ πρώτης όψεως, να προσεγγίζουν με διαφορετικό τρόπο τον στόχο αυτό, ωστόσο πολύ συχνά

καταλήγουν σε όμοιες χειρουργικές επεμβάσεις, γεγονός ενδεικτικό των κοινών τους αρχών.

Τελικά, ορισμένοι ερευνητές θέτουν υπό αμφισβήτηση την θεραπευτική αξία της εκτενούς λεμφαδεκτομής, θεωρώντας πως η διασπορά της νόσου επισυμβαίνει νωρίς στην πορεία της και η αύξηση των εκτομηθέντων λεμφαδένων δεν παρέχει ουσιαστικό όφελος επιβίωσης. Πράγματι, η αυστηρή προσκόλληση στον αριθμό των λεμφαδένων δεν αποτελεί αυτοσκοπό, όμως η CME και η Ιαπωνική D3 αποτελούν σαφώς ορισμένες και τυποποιημένες τεχνικές, οι οποίες σέβονται τις αρχές της χειρουργικής ογκολογίας και τα ανάγγεια, εμβρυολογικά επίπεδα παρασκευής. Στο πλαίσιο αυτό, ο μεγαλύτερος αριθμός μελετών και ανασκοπήσεων καταλήγουν, πως αποτελούν ασφαλείς στρατηγικές, που παρέχουν άρτιο χειρουργικό παρασκεύασμα και μετεγχειρητική πορεία. Το ογκολογικό όφελος των τεχνικών αυτών έχει παρουσιαστεί σε αναδρομικές σειρές ασθενών και αναμένονται τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μεγάλων ελεγχόμενων-τυχαιοποιημένων μελετών για την οριστική απόδειξη της αξίας τους στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Βιβλιογραφία

1. Brouwer NPM, Hugén N, Nagtegaal ID. More extensive lymphadenectomy in colon cancer; how far are we willing to go for a biomarker? *Tech Coloproctology*. Ιούλιος 2020;24(7):761–4.
2. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 15 Ιούλιος 2016;6(1):29765.
3. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. Μάιος 2009;11(4):354–64.
4. Emmanuel A, Haji A. Complete mesocolic excision and extended (D3) lymphadenectomy for colonic cancer: is it worth that extra effort? A review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. Απρίλιος 2016;31(4):797–804.
5. Moore KL, Persaud TVN. THE DEVELOPING HUMAN. 1η ελληνική έκδοση. Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης; 2009.
6. Coffey JC, Sehgal R, Culligan K, Dunne C, McGrath D, Lawes N, κ.ά. Terminology and nomenclature in colonic surgery: universal application of a rule-based approach derived from updates on mesenteric anatomy. *Tech Coloproctology*. Σεπτέμβριος 2014;18(9):789–94.
7. Culligan K, Remzi FH, Soop M, Coffey JC. Review of nomenclature in colonic surgery – Proposal of a standardised nomenclature based on mesocolic anatomy. *The Surgeon*. Φεβρουάριος 2013;11(1):1–5.
8. Culligan K, Walsh S, Dunne C, Walsh M, Ryan S, Quondamatteo F, κ.ά. The Mesocolon: A Histological and Electron Microscopic Characterization of the Mesenteric Attachment of the Colon Prior to and After Surgical Mobilization. *Ann Surg*. Δεκέμβριος 2014;260(6):1048–56.
9. Garcia-Granero A, Pellino G, Frasson M, Fletcher-Sanfeliu D, Bonilla F, Sánchez-Guillén L, κ.ά. The fusion fascia of Fredet: an important embryological landmark for complete mesocolic excision and D3-lymphadenectomy in right colon cancer. *Surg Endosc*. Νοέμβριος 2019;33(11):3842–50.
10. Willaert W, Mareel M, Van De Putte D, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P, Ceelen W. Lymphatic spread, nodal count and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon. *Cancer Treat Rev*. Απρίλιος 2014;40(3):405–13.
11. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. Απρίλιος 2009;9(4):302–12.
12. Naxerova K, Reiter JG, Brachtel E, Lennerz JK, Van De Wetering M, Rowan A, κ.ά. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science*. 7 Ιούλιος 2017;357(6346):55–60.
13. Kessler H, Hohenberger W. Extended Lymphadenectomy in Colon Cancer is Crucial. *World J*

Surg. Αύγουστος 2013;37(8):1789–98.

14. Clogg HS. CANCER OF THE COLON: A STUDY OF 72 CASES. The Lancet. 3 Οκτώβριος 1908;172(4440):1007–12.

15. Jamieson JK, Dobson JF. VII. Lymphatics of the Colon: With Special Reference to the Operative Treatment of Cancer of the Colon. Ann Surg. Δεκέμβριος 1909;50(6):1077–90.

16. Edge SB, American Joint Committee on Cancer, επιμελητές. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010. 648 σ.

17. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph Node Evaluation and Survival After Curative Resection of Colon Cancer: Systematic Review. JNCI J Natl Cancer Inst. 21 Μάρτιος 2007;99(6):433–41.

18. Hogan NM, Winter DC. A Nodal Positivity Constant: New Perspectives in Lymph Node Evaluation and Colorectal Cancer. World J Surg. Απρίλιος 2013;37(4):878–82.

19. Parsons HM, Tuttle TM, Kuntz KM, Begun JW, McGovern PM, Virnig BA. Association Between Lymph Node Evaluation for Colon Cancer and Node Positivity Over the Past 20 Years.

20. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, MacDonald JS, κ.ά. Accuracy of Determining Nodal Negativity in Colorectal Cancer on the Basis of the Number of Nodes Retrieved on Resection. Ann Surg Oncol. Απρίλιος 2003;10(3):213–8.

21. Gleisner AL, Mogal H, Dodson R, Efron J, Gearhart S, Wick E, κ.ά. Nodal Status, Number of Lymph Nodes Examined, and Lymph Node Ratio: What Defines Prognosis after Resection of Colon Adenocarcinoma? J Am Coll Surg. Δεκέμβριος 2013;217(6):1090–100.

22. Bertelsen CA, Kirkegaard-Klitbo A, Nielsen M, Leotta SMG, Daisuke F, Gögenur I. Pattern of Colon Cancer Lymph Node Metastases in Patients Undergoing Central Mesocolic Lymph Node Excision: A Systematic Review. Dis Colon Rectum. Δεκέμβριος 2016;59(12):1209–21.

23. Ueno H, Hase K, Shiomi A, Shiozawa M, Ito M, Sato T, κ.ά. Optimal bowel resection margin in colon cancer surgery: prospective multicentre cohort study with lymph node and feeding artery mapping. Lancet Reg Health - West Pac. Απρίλιος 2023;33:100680.

24. Yamaoka Y, Kinugasa Y, Shiomi A, Yamaguchi T, Kagawa H, Yamakawa Y, κ.ά. The distribution of lymph node metastases and their size in colon cancer. Langenbecks Arch Surg. Δεκέμβριος 2017;402(8):1213–21.

25. Culligan K, Sehgal R, Mulligan D, Dunne C, Walsh S, Quondamatteo F, κ.ά. A detailed appraisal of mesocolic lymphangiology – an immunohistochemical and stereological analysis. J Anat. Οκτώβριος 2014;225(4):463–72.

26. Gao Z, Ye Y, Zhang W, Shen D, Zhong Y, Jiang K, κ.ά. An anatomical, histopathological, and molecular biological function study of the fascias posterior to the interperitoneal colon and its associated mesocolon: their relevance to colonic surgery. J Anat. Αύγουστος 2013;223(2):123–32.

27. Tan KY, Kawamura YJ, Mizokami K, Sasaki J, Tsujinaka S, Maeda T, κ.ά. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Dis.* Ιανουάριος 2010;12(1):44–7.
28. West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol.* Σεπτέμβριος 2008;9(9):857–65.
29. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete Mesocolic Excision With Central Vascular Ligation Produces an Oncologically Superior Specimen Compared With Standard Surgery for Carcinoma of the Colon. *J Clin Oncol.* 10 Ιανουάριος 2010;28(2):272–8.
30. Bertelsen CA, Bols B, Ingeholm P, Jansen JE, Neuenschwander AU, Vilandt J. Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision?: Colonic surgery improved by standardization of surgical technique. *Colorectal Dis.* Οκτώβριος 2011;13(10):1123–9.
31. Wang C, Gao Z, Shen K, Shen Z, Jiang K, Liang B, κ.ά. Safety, quality and effect of complete mesocolic excision vs non-complete mesocolic excision in patients with colon cancer: a systemic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* Νοέμβριος 2017;19(11):962–72.
32. Gao Z, Wang C, Cui Y, Shen Z, Jiang K, Shen D, κ.ά. Efficacy and Safety of Complete Mesocolic Excision in Patients With Colon Cancer: Three-year Results From a Prospective, Nonrandomized, Double-blind, Controlled Trial. *Ann Surg.* Μάρτιος 2020;271(3):519–26.
33. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, Wilhelmsen M, κ.ά. Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with ‘conventional’ colonic cancer surgery. *Br J Surg.* 16 Μάρτιος 2016;103(5):581–9.
34. Prevost GA, Odermatt M, Furrer M, Villiger P. Postoperative morbidity of complete mesocolic excision and central vascular ligation in right colectomy: a retrospective comparative cohort study. *World J Surg Oncol.* Δεκέμβριος 2018;16(1):214.
35. Seow-En I, Chen WTL. Complete mesocolic excision with central venous ligation/D3 lymphadenectomy for colon cancer – A comprehensive review of the evidence. *Surg Oncol.* Ιούνιος 2022;42:101755.
36. Merkel S, Weber K, Matzel KE, Agaimy A, Göhl J, Hohenberger W. Prognosis of patients with colonic carcinoma before, during and after implementation of complete mesocolic excision. *Br J Surg.* 18 Ιούλιος 2016;103(9):1220–9.
37. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, κ.ά. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol.* Φεβρουάριος 2015;16(2):161–8.
38. Storli KE, Søndena K, Furnes B, Nesvik I, Gudlaugsson E, Bukholm I, κ.ά. Short term results

of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I-II. *Tech Coloproctology*. Ιούνιος 2014;18(6):557–64.

39. Killeen S, Mannion M, Devaney A, Winter DC. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. Αύγουστος 2014;16(8):577–94.

40. Gouvas N, Agalianos C, Papaparaskeva K, Perrakis A, Hohenberger W, Xynos E. Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. *Int J Colorectal Dis*. Σεπτέμβριος 2016;31(9):1577–94.

41. Kong JC, Prabhakaran S, Choy KT, Larach JT, Heriot A, Warriar SK. Oncological reasons for performing a complete mesocolic excision: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*. Ιανουάριος 2021;91(1–2):124–31.

42. Xu L, Su X, He Z, Zhang C, Lu J, Zhang G, κ.ά. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Oncol*. Μάρτιος 2021;22(3):391–401.

43. Degiuli M, Aguilar AHR, Solej M, Azzolina D, Marchiori G, Corcione F, κ.ά. A Randomized Phase III Trial of Complete Mesocolic Excision Compared with Conventional Surgery for Right Colon Cancer: Interim Analysis of a Nationwide Multicenter Study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network (CoME-in trial). *Ann Surg Oncol*. Μάρτιος 2024;31(3):1671–80.

44. Karachun A, Panaiotti L, Chernikovskiy I, Achkasov S, Gevorkyan Y, Savanovich N, κ.ά. Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing D2 *versus* D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial). *Br J Surg*. 18 Μάρτιος 2020;107(5):499–508.

45. Turnbull RB, Watson FR. Cancer of the Colon: The Influence of the No-Touch Isolation Technique on Survival Rates. *Ann Surg*. 1967;(3).

46. Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, Brinkhorst AP, Kluck HM, Luyk CI, κ.ά. No-Touch isolation technique in colon cancer: A controlled prospective trial. *Br J Surg*. 7 Δεκέμβριος 2005;75(5):409–15.

47. Ishizuka M, Shibuya N, Hachiya H, Nishi Y, Fujita J, Ihara K, κ.ά. Influence of the no-touch isolation technique on oncologic outcomes for patients with colon cancer undergoing curative surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. Οκτώβριος 2023;50:101972.

48. Guan X, Zhao Z, Yang M, Chen H, Chen W, Liu Z, κ.ά. Whether partial colectomy is oncologically safe for patients with transverse colon cancer: a large population-based study. *Oncotarget*. 3 Νοέμβριος 2017;8(54):93236–44.

49. Chong CS, Huh JW, Oh BY, Park YA, Cho YB, Yun SH, κ.ά. Operative Method for Transverse Colon Carcinoma: Transverse Colectomy Versus Extended Colectomy. *Dis Colon Rectum*. Ιούλιος

2016;59(7):630–9.

50. Griffiths JD. Surgical Anatomy of the Blood Supply of the Distal Colon. *Ann R Coll Surg Engl*. Οκτώβριος 1956;19(4):241–56.

51. Martín Arévalo J, Moro-Valdezate D, García-Botello SA, Pla-Martí V, Garcés-Albir M, Pérez Santiago L, κ.ά. Propensity score analysis of postoperative and oncological outcomes after surgical treatment for splenic flexure colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. Σεπτέμβριος 2018;33(9):1201–13.

52. Manceau G, Mori A, Bardier A, Augustin J, Breton S, Vaillant J, κ.ά. Lymph node metastases in splenic flexure colon cancer: Is subtotal colectomy warranted? *J Surg Oncol*. Νοέμβριος 2018;118(6):1027–33.

53. de' Angelis N, Martínez-Pérez A, Winter DC, Landi F, Vitali GC, Le Roy B, κ.ά. Extended right colectomy, left colectomy, or segmental left colectomy for splenic flexure carcinomas: a European multicenter propensity score matching analysis. *Surg Endosc*. Φεβρουάριος 2021;35(2):661–72.

54. Manceau G, Alves A, Meillat H, Benhaïm L, Ouaïssi M, Panis YH, κ.ά. What Is the Optimal Elective Colectomy for Splenic Flexure Cancer: End of the Debate? A Multicenter Study From the GRECCAR Group With a Propensity Score Analysis. *Dis Colon Rectum*. Ιανουάριος 2022;65(1):55–65.

55. Stelzner S, Hohenberger W, Weber K, West NP, Witzigmann H, Wedel T. Anatomy of the transverse colon revisited with respect to complete mesocolic excision and possible pathways of aberrant lymphatic tumor spread. *Int J Colorectal Dis*. Φεβρουάριος 2016;31(2):377–84.

56. Perrakis A, Weber K, Merkel S, Matzel K, Agaimy A, Gebbert C, κ.ά. Lymph node metastasis of carcinomas of transverse colon including flexures. Consideration of the extramesocolic lymph node stations. *Int J Colorectal Dis*. Οκτώβριος 2014;29(10):1223–9.

57. Sun Y, Zhang D, Feng Y, Wang Y, Xu Z, Tang J, κ.ά. Infrapyloric lymph node dissection in right hemicolectomy for colon cancer: Should prophylactic resection be recommended? *J Surg Oncol* [Διαδίκτυο]. Μάιος 2021 [παράγεται 20 Ιούλιος 2024];123(S1). Διαθέσιμο στο: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.26388>

58. Liu J, Su Y, Liu X, Zhuang J, Yang Y, Guan G. Clinical analysis of metastatic characteristics of infrapyloric lymph nodes (No.206) and terminal ileum lymph nodes in patients with right colon cancer. *World J Surg Oncol*. Δεκέμβριος 2021;19(1):310.

59. Piozzi GN, Rusli SM, Baek SJ, Kwak JM, Kim J, Kim SH. Infrapyloric and gastroepiploic node dissection for hepatic flexure and transverse colon cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. Απρίλιος 2022;48(4):718–26.

60. Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Jibiki M, Ohbatake M, Nanashima A, κ.ά. Surgical Treatment and Subsequent Outcome of Patients with Carcinoma of the Splenic Flexure. *Surg Today*. 8 Μάρτιος 2001;31(3):204–9.

61. Bembenek AE, Rosenberg R, Wagler E, Gretscher S, Sendler A, Siewert JR, κ.ά. Sentinel Lymph Node Biopsy in Colon Cancer: A Prospective Multicenter Trial. *Ann Surg*. Ιούνιος 2007;245(6):858–63.
62. Bembenek A, Schneider U, Gretscher S, Fischer J, Schlag PM. Detection of Lymph Node Micrometastases and Isolated Tumor Cells in Sentinel and Nonsentinel Lymph Nodes of Colon Cancer Patients. *World J Surg*. Σεπτέμβριος 2005;29(9):1172–5.
63. Hirche C, Mohr Z, Kneif S, Doniga S, Murawa D, Strik M, κ.ά. Ultrastaging of colon cancer by sentinel node biopsy using fluorescence navigation with indocyanine green. *Int J Colorectal Dis*. Μάρτιος 2012;27(3):319–24.
64. Wood TF, Turner RR, Bilchik AJ. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: Detection of missed micrometastases. *Gastrointest Surg*. 2002;6(3).
65. Saha S, Johnston G, Korant A, Shaik M, Kanaan M, Johnston R, κ.ά. Aberrant drainage of sentinel lymph nodes in colon cancer and its impact on staging and extent of operation. *Am J Surg*. Μάρτιος 2013;205(3):302–6.
66. Van Der Zaag ES, Bouma WH, Tanis PJ, Ubbink DT, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic Review of Sentinel Lymph Node Mapping Procedure in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. Οκτώβριος 2012;19(11):3449–59.
67. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3d English Edition [Secondary Publication]. *J Anus Rectum Colon*. 30 Οκτώβριος 2019;3(4):175–95.
68. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, κ.ά. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. Ιανουάριος 2020;25(1):1–42.
69. Kobayashi H, West NP. CME versus D3 Dissection for Colon Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. Νοέμβριος 2020;33(06):344–8.
70. West NP, Kobayashi H, Takahashi K, Perrakis A, Weber K, Hohenberger W, κ.ά. Understanding Optimal Colonic Cancer Surgery: Comparison of Japanese D3 Resection and European Complete Mesocolic Excision With Central Vascular Ligation. *J Clin Oncol*. 20 Μάιος 2012;30(15):1763–9.
71. Kobayashi H, West NP, Takahashi K, Perrakis A, Weber K, Hohenberger W, κ.ά. Quality of Surgery for Stage III Colon Cancer: Comparison Between England, Germany, and Japan. *Ann Surg Oncol*. Ιούνιος 2014;21(S3):398–404.