

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΟΡΘΟΥ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Τοπική εκτομή σε καρκίνο ορθού T2 – T3 μετά από  
νεοεπικουρική θεραπεία**

Καρώνα Παρασκευή

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Μπαλογιάννης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Επιβλέπων  
Τζοβάρας Γεώργιος, Καθηγητής Χειρουργικής, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής  
Συμεωνίδης Δημήτριος, Χειρουργός, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2019

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΟΡΘΟΥ**

**Local excision in rectal cancer T2-T3 after neoadjuvant therapy**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	Σελ. 4
Abstract	Σελ. 5
Εισαγωγή	Σελ. 6
Γενικό μέρος	
Ανατομία ορθού	Σελ. 8
Καρκίνος ορθού	Σελ. 9
Σταδιοποίηση	Σελ. 10
Θεραπευτική στρατηγική	Σελ. 11
Χειρουργικές τεχνικές	Σελ. 12
Τεχνικές τοπικής εκτομής	Σελ. 14
Ειδικό μέρος	
Σκοπός	Σελ. 17
Υλικό και μέθοδος	Σελ. 17
Αποτελέσματα	Σελ. 18
Συζήτηση	Σελ. 23
Βιβλιογραφία	Σελ. 27

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού, ιδιαίτερα του μέσου και κάτω τριτημορίου, αποτελεί ακόμη και σήμερα μία πρόκληση για το χειρουργό. Θεραπεία εκλογής για όγκους T2-T3 αποτελεί η ολική εκτομή του μεσοορθού, με τη διενέργεια χαμηλής πρόσθιας εκτομής ή κοιλιοπερινεϊκής εκτομής, ανοικτά ή λαπαροσκοπικά. Η παρατήρηση ότι η νεοεπικουρική θεραπεία οδηγεί σε υποσταδιοποίηση, ακόμη και πλήρη υποστροφή της νόσου, σε ποσοστό 15-40%, σε συνδυασμό με την αυξημένη νοσηρότητα των παραπάνω επεμβάσεων, οδήγησε στην αναζήτηση λιγότερο επιθετικών τακτικών. Η διενέργεια τοπικής εκτομής μετά από νεοεπικουρική θεραπεία αποτελεί μία από αυτές.

Στην παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μελετήθηκαν 25 άρθρα τα οποία περιλάμβαναν 1245 ασθενείς με καρκίνο ορθού T2 ή T3 και υπεβλήθησαν σε τοπική εκτομή μετά την εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (63,85%) οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διορθική ενδοσκοπική μικροχειρουργική (TEM). Το μέσο διάστημα παρακολούθησης των ασθενών ήταν 42,32 μήνες και σε ποσοστό 6,84% παρατηρήθηκε τοπική υποτροπή. Το 17,28% των ασθενών παρουσίασε κάποια μετεγχειρητική επιπλοκή. Τριετή επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) παρουσίασε το 83,6% των ασθενών και ολική τριετή επιβίωση το 85,56%.

Πρόκειται, λοιπόν, για μία θεραπευτική προσέγγιση που θα μπορούσε υπό προϋποθέσεις να αποτελεί μία ογκολογικά και λειτουργικά αποδεκτή επιλογή

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:

Καρκίνος ορθού, τοπική εκτομή, νεοεπικουρική θεραπεία, τοπική υποτροπή

## **ABSTRACT**

The treatment of rectal cancer, located in the middle and lower rectum, remains until nowadays a challenge for surgeons. The gold standard for rectal cancer T2-T3 is total mesorectal excision (TME), through lower anterior resection or abdominoperineal resection. The fact that the neoadjuvant therapy leads to complete response of the tumor in 15-40% of cases in combination with the high morbidity of such operations made the need for less aggressive techniques indispensable. One such approach is local excision of the tumor after neoadjuvant therapy.

In this review, 25 studies were included with a total of 1245 patients suffering from rectal cancer T2 or T3, who underwent local excision after neoadjuvant chemoradiation therapy. In the majority of cases (63.85%) transanal endoscopic microsurgery (TEM) was conducted. Mean follow-up was 42.32 months and local recurrence was observed in 6.84% of patients. 17,28% experienced at least one postoperative complication. 3-year disease free survival (DFS) was 83.6% and 3-year overall survival (OS) was 85.56%.

The suggested therapeutic approach seems to be a potential option in the treatment of T2 or T3 rectal cancer, with acceptable oncological and functional outcomes.

## **KEYWORDS:**

Rectal cancer, local excision, neoadjuvant therapy, local recurrence

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κολοορθικός καρκίνος αποτελεί μία από κυριότερες αιτίες θανάτου σχετιζόμενου με κακοήθεια στο Δυτικό κόσμο. Παρά τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου αποτελεί τη 2<sup>η</sup> πιο συχνή μορφή καρκίνου (με εξαίρεση τον καρκίνο του δέρματος εκτός του μελανώματος) καθώς και τη 2<sup>η</sup> αιτία θανάτου από κακοήθεια στην Ευρώπη. Η αντιμετώπισή του εξακολουθεί ακόμη και σήμερα να αποτελεί μια πρόκληση για το χειρουργό.

Η μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση του καρκίνου T2 ή T3 που εντοπίζεται στο μέσο και το κατώτερο ορθό είναι η ολική εκτομή του μεσοορθού, μετά την εφαρμογή νεοεπικουρικής χημειοακτινοθεραπείας. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων διενεργείται χαμηλή πρόσθια εκτομή, είτε ανοικτά είτε λαπαροσκοπικά. Η συγκεκριμένη επέμβαση συνοδεύεται από σημαντικό ποσοστό νοσηρότητας και επιπλοκών. Σε ορισμένες περιπτώσεις δεν είναι δυνατή η διατήρηση των σφιγκτήρων και διενεργείται κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Η τελευταία συνοδεύεται από χειρότερη ποιότητα ζωής.

Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του ορθού είναι πολύπλευρη. Περιλαμβάνει χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και χειρουργική παρέμβαση. Στόχος της συνδυασμένης αυτής προσέγγισης είναι το βέλτιστο ογκολογικό αποτέλεσμα, η διατήρηση της λειτουργικότητας των σφιγκτήρων καθώς και η βέλτιστη ποιότητα ζωής.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον για λιγότερο επιθετικές τεχνικές μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία. Έχει προταθεί η τακτική αναμονής, καθώς και η τοπική εκτομή μετά την υποσταδιοποίηση της νόσου. Η μικρότερη νοσηρότητα, η καλύτερη ποιότητα ζωής και η αποφυγή μόνιμης κολοτομίας καθιστούν τις παραπάνω μεθόδους ιδιαίτερα ελκυστικές.

Η νεοεπικουρική θεραπεία φαίνεται να μειώνει το ποσοστό τοπικής υποτροπής, ενώ σε ποσοστό 25-40% οδηγεί σε πλήρη υποστροφή της νόσου.

Η τοπική εκτομή έγκειται στην ολικού πάχους εκτομή της βλάβης σε υγιή όρια. Πιο συχνά χρησιμοποιείται η διορθική τοπική εκτομή (TAE), ενώ διαδίδονται ταχύτατα πιο πρόσφατες μέθοδοι, όπως είναι η διορθική ενδοσκοπική μικροχειρουργική (TEM), η διαπρωκτική ελάχιστη επεμβατική χειρουργική (TAMIS) και η διαπρωκτική ενδοσκοπική χειρουργική (TEO). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όγκους T1 χωρίς συμμετοχή λεμφαδένων που πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια. Σε καρκίνους T2 ή T3 έχει χρησιμοποιηθεί μόνο σε ασθενείς με αυξημένη συνοσηρότητα που δεν ήταν υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση, καθώς και σε ασθενείς που αρνήθηκαν την ενδεδειγμένη θεραπεία.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της τοπικής εκτομής σε καρκίνο ορθού T2 – T3 μετά την εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας. Έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με στόχο να διευκρινισθεί αν η συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική είναι ογκολογικά αποδεκτή και εάν προσφέρει πλεονέκτημα όσον αφορά τη μετεγχειρητική νοσηρότητα.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ANATOMIA

Το ορθό αποτελεί το τελευταίο τμήμα του παχέος εντέρου. Εκτείνεται από την ορθοσιγμοειδική συμβολή έως τον ορθοπρωκτικό δακτύλιο και έχει μήκος 12-15 εκατοστά. Φέρει 3 πτυχώσεις: δύο προς τα αριστερά (άνω και κάτω) και μία προς τα δεξιά (μέση), αντίστοιχα προς τις βαλβίδες του Houston.

Το τοίχωμά του αποτελείται από 4 χιτώνες: βλεννογόνος, υποβλεννογόνιος, μυική στιβάδα (έσω κυκλοτερής, έξω επιμήκης) και ορογόνος. Ο επιμήκης μυικός χιτώνας, σε αντίθεση με το υπόλοιπο κόλον) είναι πλήρης.

Η αιμάτωση του ορθού και του πρωκτού γίνεται από:

- Την άνω αιμορροϊδική (ορθική) αρτηρία, κλάδο της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας
- Τις μέσες αιμορροϊδικές (ορθικές) αρτηρίες, κλάδους της έσω λαγονίου αρτηρίας
- Τις κάτω αιμορροϊδικές (ορθικές) αρτηρίες, κλάδους της έσω αιδιϊκής αρτηρίας

Η φλεβική παροχέτευση γίνεται από:

- Τις άνω αιμορροϊδικές φλέβες, που εκβάλλουν στην κάτω μεσεντέριο φλέβα
- Τις μέσες και κάτω αιμορροϊδικές φλέβες, που εκβάλλουν στις έσω λαγόνιες φλέβες

Η ορθοσιγμοειδική συμβολή (εγγύς όριο του ορθού) αντιστοιχεί:

- Στον I3 σπόνδυλο
- Στο σημείο που τελειώνει το μεσεντέριο του σιγμοειδούς
- Στο σημείο όπου ενώνονται οι κολικές ταινίες και σχηματίζουν πλήρη χιτώνα
- Στο σημείο διχασμού της άνω αιμορροϊδικής αρτηρίας
- Στην άνω ορθική πτυχή

Το άνω τριτημόριο του ορθού καλύπτεται από περιτόναιο τόσο στην πρόσθια, όσο και στις πλάγιες επιφάνειές του. Το μέσο τριτημόριο καλύπτεται μόνο στην πρόσθια επιφάνειά του. Το κάτω τμήμα είναι πλήρως εξωπεριτοναϊκό. Με τον τρόπο αυτό σχηματίζεται μία οπίσθια και δύο πλάγιες περιτοναϊκές ανακλινόμενες στο άνω τμήμα και μία πρόσθια στο μέσο. Η τελευταία σχηματίζει τον ευθυκυστικό (στους άνδρες) και τον ευθυμητρικό (στις γυναίκες) χώρο.

Γύρω από το ορθό υπάρχει κυτταρολιπώδης ιστός, όπου περικλείονται τα άνω αιμορροϊδικά αγγεία, λεμφαγγεία, λεμφαδένες και νεύρα, ο οποίος αποτελεί το μεσοορθό.

Η λεμφική απορροή από τα εγγύς 2/3 του ορθού γίνεται στους λεμφαδένες κατά μήκος των κάτω μεσεντερίων αγγείων και στη συνέχεια στους παραορτικούς λεμφαδένες. Η λέμφος από το άνω τριτημόριο του ορθού παροχετεύεται είτε κεφαλικά κατά μήκος της άνω αιμορροϊδικής αρτηρίας, είτε πλάγια κατά μήκος της μέσης αιμορροϊδικής αρτηρίας, και εν συνεχεία στους λεμφαδένες της έσω λαγονίου.

Η συμπαθητική νευρώση του ορθού προέρχεται από το επίπεδο των O1-O3. Οι νευρικές αυτές ίνες σχηματίζουν το κάτω μεσεντέριο πλέγμα και μέσω του άνω υπογαστρίου πλέγματος κατέρχονται ως υπογαστρία νεύρα. Υπάρχουν δύο υπογαστρία νεύρα, τα οποία μεταφέρουν συμπαθητικές ίνες στο πυελικό πλέγμα, το οποίο βρίσκεται δίπλα στους πλάγιους συνδέσμους του ορθού. Η παρασυμπαθητική νευρώση του ορθού προέρχεται από τα νεύρα I2-I4, που συμμετέχουν στο πυελικό πλέγμα.



## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΘΟΥ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου από καρκίνο στο Δυτικό κόσμο. (28) Συγκεκριμένα, ο καρκίνος του ορθού παρουσιάζει θνητότητα 4-10/100.000 πληθυσμού ανά έτος. (29)

Η επίπτωση του καρκίνου του ορθού στην Ευρώπη είναι περίπου 125.000 ανά έτος και αναλογεί στο 35% των περιπτώσεων καρκίνου παχέος εντέρου. Αυτό σημαίνει ότι παρατηρούνται 15-25 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού, αριθμός που αναμένεται να αυξηθεί μελλοντικά και στα δύο φύλα. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 70 έτη. (29)

Προδιαθεσικοί παράγοντες για τον καρκίνο του ορθού θεωρούνται ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn του ορθού, καθώς και η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, το κάπνισμα και η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ.

Προστατευτικά φαίνεται να δρουν η άσκηση, η κατανάλωση φυτικών ινών, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και η βιταμίνη D.

Στην πλειοψηφία τους τα καρκινώματα του ορθού αναπτύσσονται μέσω του μονοπατιού της χρωμοσωμικής αστάθειας (CIN). Το 13% οφείλεται σε ελαττωματικά γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (dMMR). Υπάρχει κληρονομική προδιάθεση, σε μικρότερο ποσοστό αναλογικά με τον καρκίνο του κόλου.

Η διάγνωση του καρκίνου του ορθού βασίζεται στη δακτυλική εξέταση και την ενδοσκόπηση. Η λήψη βιοψίας και η ιστολογική εξέταση επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Όγκοι του ορθού θεωρούνται όσοι εκτείνονται έως και 15 εκατοστά από τον πρωκτικό δακτύλιο κατά την ενδοσκόπηση με άκαμπτο ενδοσκόπιο. Ταξινομούνται περαιτέρω σε χαμηλούς (έως τα 5 εκατοστά), μέσους (από 5 έως 10 εκατοστά) και υψηλούς (από έως 15 εκατοστά).

Είναι απαραίτητες περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις, ώστε να εκτιμηθεί η έκταση της νόσου και να γίνει σταδιοποίηση. Αυτές είναι οι ακόλουθες: λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση, εξετάσεις αίματος (γενική αίματος, εκτίμηση ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA)) και αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας για τον έλεγχο τυχόν μεταστάσεων. Η τομογραφία εκτομής ποζιτρονίων δεν ενδείκνυται ως ρουτίνα.

Επιπλέον, πρέπει να διενεργείται άκαμπτη ορθοσκόπηση και ολική κολονοσκόπηση, ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα ύπαρξης σύγχρονου καρκίνου. Σε περίπτωση αδυναμίας προώθησης του ενδοσκοπίου διαμέσου της βλάβης συνιστάται αξονική κολονοσκόπηση.

Η διατοιχωματική έκταση της βλάβης μπορεί να εκτιμηθεί με ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (ERUS) ή μαγνητική τομογραφία πυέλου (MRI). Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα υπερέρχει στην εκτίμηση των T1 όγκων. Η μαγνητική τομογραφία διαθέτει τη μεγαλύτερη ακρίβεια για τον καθορισμό της τοπικής επέκτασης της νόσου. Ανιχνεύει την εξωαυλική φλεβική διήθηση (EMVI), την επέκταση του όγκου στο μυϊκό χιτώνα και την επέκταση στον περιοριστικό ιστό και τα παρακείμενα όργανα (T staging). Επίσης, την απόσταση από το περιμετρικό όριο εκτομής (CRM). Δύναται, λοιπόν, να προβλέψει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής ή εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητη για να αποφασισθεί η έκταση της χειρουργικής επέμβασης, καθώς και η εφαρμογή ή μη νεοεπικουρικής θεραπείας.

Αναφορικά με τη λεμφαδενική σταδιοποίηση προεγχειρητικά, δεν υπάρχει ιδανική αξιόπιστη μέθοδος. Η απόσταση του όγκου από τη μεσοορθική περιτονία (MRF) θεωρείται κρίσιμος και καθοριστικός παράγοντας για τη μέθοδο που θα ακολουθηθεί.

#### ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού κατά TNM, κατά Dukes, καθώς και η 5ετής επιβίωση παρατίθεται στον πίνακα 1.

ΣΤΑΔΙΟ	ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ TNM	ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ DUKES	5-ΕΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗ
I	T1-2N0M0	A	>90%
IIA	T3N0M0	B	60-85%
IIB	T4N0M0	B	60-85%
IIIA	T1-2N1M0	C	55-60%
IIIB	T3-4N1M0	C	35-42%
IIIC	T1-4N2M0	C	25-27%
IV	T1-4N0-2M1	C	5-7%

Πίνακας 1: Σταδιοποίηση κατά TNM, Dukes και εκτιμώμενη 5ετής επιβίωση

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

Η θεραπευτική στρατηγική που θα ακολουθηθεί εξαρτάται από τις εξής παραμέτρους:

- Την εντόπιση του όγκου και την έκτασή του
- Το βάθος διήθησης στο εντερικό τοίχωμα και τη εξωαυλική επέκταση (T σταδιοποίηση)
  - T2: ο όγκος επεκτείνεται στη μυϊκή στιβάδα, αλλά όχι πέραν αυτής
  - T3: ο όγκος διηθεί τη μυϊκή στιβάδα και επεκτείνεται στο περιορθικό λίπος
    - T3a: επέκταση < 1 mm
    - T3b: επέκταση 1-5mm
    - T3c: επέκταση 5-15mm
    - T3d: επέκταση >15mm

Η επέκταση του όγκου στο περιορθικό λίπος αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα και επηρεάζει την επιβίωση.

- Την απόσταση του όγκου από τη μεσοορθική περιτονία (CRM)
  - Θετικό περιμετρικό όριο εκτομής: <1 mm
  - Επαπειλούμενο : 1-2 mm
  - Αρνητικό: >2 mm

Αφορά όγκους κάτωθεν της περιτοναϊκής ανάκαμψης – οπισθίως για όγκους που εντοπίζονται στο ανώτερο τριτημόριο του ορθού, οπισθίως και πλάγια για όγκους του μέσου τριτημορίου και περιμετρικά στο κατώτερο ορθό (σχέση με σφιγκτήρες/ανεκκτήρα). Αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα τοπικής υποτροπής και 5ετούς επιβίωσης.

- Την ύπαρξη παθολογικά διογκωμένων λεμφαδένων
- Την αγγειακή και νευρική διήθηση (EMVI)

Η διήθηση φλεβών εντός του μεσοορθικού λίπους αποτελεί παράγοντα κινδύνου τοπικής, απομακρυσμένης υποτροπής και πτωχής επιβίωσης

- Τη σχέση του όγκου με το σφιγκτήρα

Υπάρχουν οι παρακάτω ομάδες ανάλογα με την τοπική επέκταση (29):

- Πολύ πρώιμος: cT1N0 G1/G2
- Πρώιμος: cT1-2-3a/b, N0 μέσου ή άνω τριτημορίου (ή cN1 άνω), χωρίς διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας, χωρίς EMVI.
- Ενδιάμεσος: cT3a/b πολύ χαμηλός, χωρίς διήθηση του ανεκκτήρα ή της μεσοορθικής περιτονίας ή cT3a/b μέσου ή άνω ορθού cN1-2, χωρίς EMVI.
- Τοπικά προχωρημένος: > cT3b και EMVI +.

## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Οι στόχοι της σύγχρονης χειρουργικής θεραπείας του καρκίνου του ορθού είναι η ογκολογική επάρκεια της επέμβασης και το βέλτιστο λειτουργικό αποτέλεσμα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο καρκίνος του περιφερικού τριτημορίου του ορθού, λόγω ανατομικής σχέσης με το σφιγκτήρα.

Αρχικά, η επέμβαση που διενεργούνταν σε όλους τους καρκίνους του ορθού ήταν η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Η επέμβαση περιλαμβάνει την αφαίρεση του πρωκτού και του σφιγκτήρα και τη δημιουργία μόνιμης τελικής κολοστομίας. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ernest Miles το 1908. Σταδιακά, άρχισε να εφαρμόζεται μόνο για καρκίνους του κατώτερου τριτημορίου του ορθού. Για το ανώτερο και μέσο τριτημόριο εφαρμόστηκε η χαμηλή πρόσθια εκτομή, που δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά το 1948 από τον Claude F. Dixon. Πρόκειται για αφαίρεση του τμήματος του ορθού που φέρει τον όγκο με 5 εκατοστά περιφερικού υγιούς μακροσκοπικά ορθού και τη δημιουργία αναστόμωσης. Κατά τη δεκαετία του 1980 το περιφερικό όριο εκτομής των 5 εκατοστών άρχισε να αναθεωρείται. Η εισαγωγή της νεοεπικουρικής θεραπείας για καρκίνους σταδίου II και III, η παρατήρηση ότι η ενδοτοιχωματική επέκταση του όγκου περιορίζεται 1 εκατοστό περιφερικά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, καθώς και η δημιουργία του κυκλικού αναστομωτήρα που καθιστά πιο εύκολη τη δημιουργία μιας χαμηλής αναστόμωσης, οδήγησαν στην υιοθέτηση της χαμηλής πρόσθιας εκτομής για την αντιμετώπιση του καρκίνου του κατώτερου τριτημορίου του ορθού. Παράλληλα, άρχισε να αναγνωρίζεται η σημασία του περιμετρικού ορίου εκτομής. Η διήθηση των πλάγιων ορίων του παρασκευάσματος αποδείχτηκε πως σχετιζόταν άμεσα με την επίπτωση της τοπικής υποτροπής (Quirke et al). Έτσι, ο Bill Heald περιέγραψε και εφάρμοσε την ολική εκτομή του μεσοορθού. Πρόκειται για την en block αφαίρεση του ορθού, του μεσοορθού και της σπλαχνικής μεσοορθικής περιτονίας. Η παρασκευή γίνεται διαμέσου των εμβρυολογικών πλάνων (holy plane). Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται το βέλτιστο ογκολογικό αποτέλεσμα με διατήρηση του σφιγκτήρα. Σήμερα, η χρήση της κοιλιοπερινεϊκής εκτομής, η οποία εκτελείται πλέον εξωανελεκτηριακά, περιορίζεται στις περιπτώσεις όπου διηθείται ο σφιγκτήρας ή κρίνεται πως δε θα υπάρξει επάρκεια του σφιγκτήρα μετεγχειρητικά.

Η ενδεδειγμένη θεραπεία για πολύ πρώιμο καρκίνο του ορθού με ευνοϊκά χαρακτηριστικά είναι η τοπική εκτομή.

Η διακοιλιακή εκτομή είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία για όλους τους άλλους καρκίνους, ανεξαρτήτως σταδίου. Η εκτομή πρέπει να γίνεται σε υγιή όρια (R0). Ο τύπος της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από την εντόπιση του όγκου. Οι θεμελιώδεις αρχές της χειρουργικής θεραπείας είναι η υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, η εκτομή του σιγμοειδούς και του ορθού και τέλος η ολική εκτομή του μεσοορθού κατά μήκος των εμβρυολογικών πλάνων.

Για όγκους που εντοπίζονται στο ανώτερο ορθό πρέπει να διενεργείται υψηλή εκτομή του ορθού με εκτομή του μεσοορθού με 5 εκατοστά ελεύθερο περιμετρικό όριο. Σε όγκους του μέσου τριτημορίου του ορθού διενεργείται χαμηλή πρόσθια εκτομή με 1 cm ελεύθερο περιφερικό όριο εκτομής. Τέλος, σε όγκους που εντοπίζονται στο κατώτερο τριτημόριο, πάνω από 1 cm από των έξω σφιγκτήρα, διενεργείται διαμεσοσφιγκτηριακή χαμηλή πρόσθια εκτομή, με κολοπρωκτική αναστόμωση. Στην περίπτωση που εκτιμάται πως η τελευταία δε θα είναι λειτουργική διενεργείται διαμεσοσφιγκτηριακή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή.

Οι παραπάνω επεμβάσεις, εκτός από την πιθανότητα μόνιμης κολοστομίας, συνοδεύονται από τις ακόλουθες επιπλοκές: χρόνιος πόνος, ακράτεια κοπράνων, διαταραχές ούρησης. Συγκεκριμένα, μπορεί να εμφανισθεί το σύνδρομο χαμηλής πρόσθιας εκτομής, το οποίο περιλαμβάνει αυξημένη

συχνότητα κενώσεων, αίσθημα πλήρωσης του ορθού, διαβροχή και έπειξη για αφόδευση. Επίσης, τυχόν τραυματισμός του συμπαθητικού πλέγματος κατά την υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας οδηγεί σε παλίνδρομη εκσπερμάτιση, ενώ ο τραυματισμός των παρασυμπαθητικών νεύρων κατά την οπισθοπλάγια κινητοποίηση του ορθού προκαλεί στυτική δυσλειτουργία και διαταραχές ούρησης.

Σήμερα, λοιπόν, η ενδεδειγμένη θεραπεία για τον καρκίνο του ορθού, καθώς και η ογκολογικά πιο αποδεκτή είναι η ολική εκτομή του μεσοορθού (TME). Συνδέεται με χαμηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής και πολύ καλή μακροχρόνια επιβίωση. Ανάλογα με την εντόπιση του όγκου, μπορεί να διενεργηθεί αναστόμωση (χαμηλή πρόσθια εκτομή) ή μόνιμη κολοστομία (κοιλιοπερινεϊκή εκτομή) ανοικτά ή λαπαροσκοπικά. Τα τελευταία χρόνια αρχίζει να εφαρμόζεται και η διαπρωκτική εκτομή του μεσοορθού (ta-TME). (30)

Παρά το βέλτιστο ογκολογικό αποτέλεσμα, η ολική εκτομή του μεσοορθού σχετίζεται με επιπλοκές, όπως: ουρολοίμωξη, αδυναμία σύγκλισης περινεϊκού τραύματος, λειτουργικές διαταραχές, αναστοματική διαφυγή, στένωση κ.α. Επιπροσθέτως, τα ποσοστά τοπικής υποτροπής εντός πενταετίας μετά την επέμβαση κυμαίνονται από 2% έως 8%. Για τους παραπάνω λόγους, έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται, κυρίως στον πρώιμο ορθικό καρκίνο, λιγότερο επεμβατικές τεχνικές με αποδεκτό ογκολογικό αποτέλεσμα και λιγότερες επιπλοκές, όπως είναι οι τεχνικές τοπικής εκτομής. (30)

## ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΟΠΙΚΗΣ ΕΚΤΟΜΗΣ

Η πρώτη αναφορά στη βιβλιογραφία σχετικά με την τοπική εκτομή για πρώιμο καρκίνο του περιφερικού ορθού έγινε από τον Morson, ο οποίος εφάρμοσε την τεχνική το 1977 στο St Mark's Hospital του Λονδίνου, παρουσιάζοντας χαμηλά ποσοστά υποτροπής μετά την εκτομή σε υγιή όρια. (30)

Η τοπική εκτομή έγκειται στην εκτομή ολικού πάχους της βλάβης με περιφερικό όριο υγιούς ορθού, έως το περιοριστικό λίπος, χωρίς απαραίτητα να συμπεριλαμβάνεται λεμφαδενικός ιστός. Οι τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς είναι πολλές. Παλαιότερα, είχε χρησιμοποιηθεί η διασφιγκτηριακή και η διακοκκυγική τεχνική. Σήμερα, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική είναι η διορθική τοπική εκτομή (TAE). Πιο πρόσφατες μέθοδοι είναι η διορθική ενδοσκοπική μικροχειρουργική (TEM), η διαπρωκτική ελάχιστα επεμβατική χειρουργική (TAMIS) και η διαπρωκτική ενδοσκοπική χειρουργική (TEO). Οι τελευταίες προσφέρουν καλύτερη επισκόπηση της περιοχής, καθώς και πρόσβαση στο εγγύς ορθό. (30)

Η τοπική εκτομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε T1 όγκους χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή. Απαιτείται προεγχειρητική σταδιοποίηση, ώστε να επιλεγούν οι ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του ορθού και χαμηλή πιθανότητα συμμετοχής των επιχώριων λεμφαδένων. Τα κριτήρια που καθιστούν μία βλάβη κατάλληλη για τοπική εκτομή αναφέρονται στον πίνακα 2. (30) Η κλασική διορθική εκτομή περιορίζεται στα 6–8 εκατοστά του περιφερικού ορθού, ενώ η TEM και η TAMIS επιτρέπουν την εκτομή εγγύτερων βλαβών (έως και 20 εκατοστά από τον πρωκτικό δακτύλιο). Υποψήφιοι για τοπική εκτομή είναι και οι ασθενείς που λόγω συνοσηρότητας δε δύναται να υποβληθούν σε μείζονα επέμβαση. Ακόμη, υπάρχουν ασθενείς που έχοντας πλήρη γνώση του κινδύνου επιλέγουν την τοπική εκτομή έναντι της μόνιμης κολοστομίας. Τέλος, διενεργούνται μελέτες, όπου οι ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη κλινική υποστροφή μετά τη νεοεπιχειρητική θεραπεία, υποβάλλονται σε τοπική εκτομή. (30)

Περιγραφή της τεχνικής:

Διορθική τοπική εκτομή (transanal excision, TAE):

Συνήθως δεν απαιτείται πλήρης μηχανικός καθαρισμός του εντέρου, αρκεί ένας υποκλυσμός το προηγούμενο βράδυ και το πρωί της επέμβασης. Χορηγείται ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή μία ώρα προ της επέμβασης. Διενεργείται υπό γενική αναισθησία ή συνδυασμό ενδοφλέβιας καταστολής και τοπικής αναισθησίας. Ο ασθενής τοποθετείται σε θέση λιθοτομής, ωστόσο είναι ευκολότερη η αφαίρεση όγκων του προσθίου τοιχώματος του ορθού σε θέση jackknife. Χρησιμοποιείται κατάλληλο ορθοσκόπιο και ο βλεννογόνος γύρω από τη βλάβη μαρκάρεται με ηλεκτροδιαθερμία. Απαιτείται περιφερικό όριο εκτομής ενός εκατοστού. Στη συνέχεια, διενεργείται εκτομή της βλάβης σε όλο το πάχος του τοιχώματος. Είναι ουσιαστικής σημασίας η σήμανση και οριοθέτηση του παρασκευάσματος, αμέσως μετά την αφαίρεσή του. Το έλλειμμα ράβεται εγκάρσια με διακεκομμένες ραφές Vicryl 3-0. Ο ασθενής δύναται να εξέλθει την ίδια μέρα.

Διορθική ενδοσκοπική μικροχειρουργική (Transanal endoscopic microsurgery TEM):

Συνήθως απαιτείται πλήρης μηχανικός καθαρισμός του εντέρου και χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής προεγχειρητικά. Η TEM διενεργήθηκε για πρώτη φορά το 1984 από τον Dr Gerhard Buess. Χρησιμοποιούνται τροποποιημένα ενδοσκοπικά εργαλεία, ένα άκαμπτο πρωκτοσκόπιο ευρέος αυλού, διαμέτρου 4 εκατοστών και μήκους 12 έως 20 εκατοστών και λαπαροσκοπική κάμερα. Απαιτείται ειδικός εξοπλισμός – συγκεκριμένη πλατφόρμα για τη μέθοδο αυτή. Τόσο το κόστος, όσο και η μεγάλη καμπύλη εκμάθησης εμπόδισαν την ευρεία και ταχεία διάδοση της μεθόδου. Η βλάβη πρέπει πάντα να προσανατολίζεται προς το πάτωμα και κατά συνέπεια η θέση του ασθενή τροποποιείται, ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης. Αυτό σημαίνει ότι για μία βλάβη του οπισθίου τοιχώματος ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση, ενώ για βλάβη του προσθίου τοιχώματος σε πρηνή.

Διαπρωκτική ελάχιστα επεμβατική χειρουργική (Transanal minimally invasive surgery TAMIS):

Η TAMIS πρωτοεμφανίστηκε το 2009. Αποτελεί εναλλακτική της TEM με παρόμοιο πλεονέκτημα στην επισκόπηση της βλάβης (ενδοσκοπική όραση σε ευρύ πεδίο) και παρόμοια ευελιξία. Δεν απαιτεί συγκεκριμένο εξοπλισμό. Ακόμη, επιτρέπει την παρασκευή της βλάβης σε όλα τα τεταρτημόρια, χωρίς να απαιτείται αλλαγή θέσης του ασθενή. Ο ασθενής τοποθετείται σε θέση λιθοτομής. Χρησιμοποιείται ένα εύκαμπτο διαπρωκτικό κανάλι εργασίας (single port), διαμέσου του οποίου εισέρχονται κλασικά λαπαροσκοπικά εργαλεία και κάμερα, ενώ δημιουργείται πνευμοορθό με τη συσκευή εμφύσησης αερίου που χρησιμοποιείται στη λαπαροσκοπική χειρουργική. Όπως και στις άλλες τεχνικές, χρησιμοποιείται ηλεκτροδιαθερμία για μαρκάρισμα 1 εκατοστό περιμετρικά της βλάβης και στη συνέχεια εκτομή ολικού πάχους. Προσοχή δίνεται στην οριοθέτηση του παρασκευάσματος, ενώ το χάσμα του τοιχώματος του ορθού κλείνεται με διακεκομμένες ή συνεχόμενη απορροφήσιμη ραφή, εγκάρσια. (30)

Διαπρωκτική ενδοσκοπική χειρουργική (Transanal endoscopic operation TEO):

Πρόκειται για εξέλιξη της TEM. Έχει χαμηλότερο κόστος γιατί χρησιμοποιεί συμβατικά λαπαροσκοπικά εργαλεία και μικρότερη καμπύλη εκμάθησης. (31)

Η νοσηρότητα και οι επιπλοκές της διορθικής τοπικής εκτομής είναι πολύ λιγότερες από αυτές της χειρουργικής επέμβασης. Οι συχνότερες είναι η αιμορραγία, η ουρολοιμώξη και η διάρροια. Σπανίως αναφέρονται λοίμωξη του τραύματος ή απόστημα, θρομβοεμβολικά επεισόδια, στένωση ορθού ή ορθοκολπικό συρίγγιο. Οι συχνότερες επιπλοκές μετά από TEM και TAMIS είναι επίσχεση ούρων, η περιεγχειρητική αιμορραγία και η διάνοιξη του περιτοναίου. Ορθοκολπικό συρίγγιο αναφέρεται σε ποσοστό μικρότερο του 1,5%. Ακράτεια κοπράνων μπορεί να παρατηρηθεί, αλλά συνήθως εξαλείφεται σταδιακά. (30)

Πίνακας 2: Κριτήρια τοπικής εκτομής ορθικού καρκίνου

<i>Ανατομικά</i>	Βλάβη που καταλαμβάνει <50% της περιφέρειας του αυλού
	<4cm σε μέγεθος
	Κινητό μόρφωμα
	Απόσταση από τον πρωκτικό δακτύλιο <8 cm για κλασική τοπική εκτομή και <20cm για TEM ή TAMIS
<i>Ιστολογικά</i>	T1
	Sm1 ή sm2
	Απουσία tumor budding
	Απουσία λεμφαγγειακής διήθησης
	Μέτρια ή καλή διαφοροποίηση

Στάδιο	Απουσία λεμφαδενοπάθειας σε MRI ή ενδοορθικό υπερηχογράφημα
--------	---

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την εφαρμογή της τοπικής εκτομής σε καρκίνο ορθού T2 ή T3 , μετά τη χρήση νεοεπικουρικής θεραπείας.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### Πρωταρχικός στόχος της μελέτης:

Να μελετηθεί η επίπτωση της τοπικής υποτροπής σε ασθενείς με καρκίνο ορθού T2 ή T3 που υποβάλλονται σε τοπική εκτομή μετά από νεοεπικουρική θεραπεία.

### Δευτερεύοντες στόχοι:

Να εκτιμηθεί η επίπτωση τοπικής υποτροπής ανάλογα με το στάδιο T και τη μέθοδο τοπικής εκτομής, οι επιπλοκές, η ολική επιβίωση και η επιβίωση ελεύθερη νόσου.

### Μέθοδος:

Έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στο Pubmed από το 2010 έως το 2019. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ('rectal cancer'[All fields] AND 'local excision'[All fields] AND 'T2 T3'[All fields]).

### Κριτήρια επιλογής:

Επιλέχθηκαν μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με καρκίνο ορθού T2 ή T3 και είχαν υποβληθεί σε τοπική εκτομή μετά από νεοεπικουρική θεραπεία.

Αποκλείστηκαν οι μελέτες που δεν είχαν ολοκληρωθεί έως το Φεβρουάριο του 2019, οι μελέτες στις οποίες οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ολική εκτομή του μεσοορθού, καθώς και αυτές όπου δεν είχε εφαρμοστεί νεοεπικουρική θεραπεία.

### Συλλογή δεδομένων:

Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν είναι: το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, η χώρα και η χρονική περίοδος διεξαγωγής της μελέτης, ο αριθμός ασθενών, η ηλικία και το φύλο, το μέγεθος του όγκου, καθώς και η απόστασή του από τον πρωκτικό δακτύλιο, το αρχικό στάδιο της νόσου, το είδος της νεοεπικουρικής θεραπείας που ακολουθήθηκε, το στάδιο μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία, το διάστημα που μεσολάβησε από την εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας ως την τοπική εκτομή, η μέθοδος τοπικής εκτομής, η ανάγκη μετατροπής της επέμβασης, οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, η τοπική υποτροπή, καθώς και η ανάγκη διενέργειας επέμβασης διάσωσης. Επίσης, μελετήθηκε το

χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου και η ολική επιβίωση. Ακόμη, πραγματοποιήθηκε ανάλυση παλινδρόμησης σε σχέση με την ολική επιβίωση των ασθενών, καθώς και με την τοπική υποτροπή.

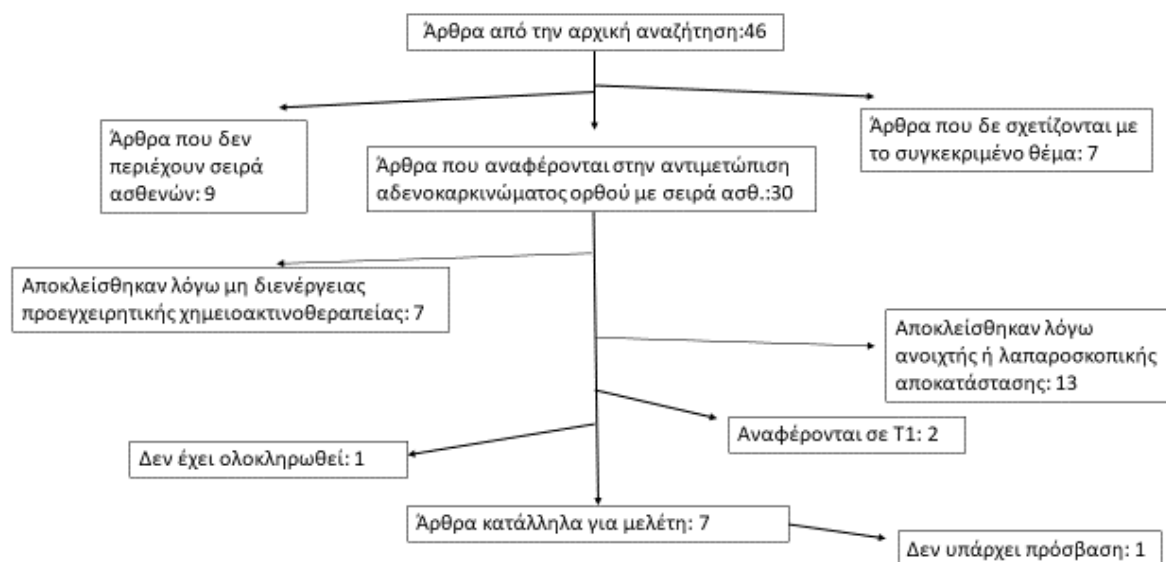
### Στατιστική ανάλυση:

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πακέτο λογισμικού IBMSPSS 25 για Windows.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Επιλογή μελετών:

Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας με τους όρους ('rectal cancer'[All fields] AND 'local excision'[All fields] AND 'T2 T3'[All fields] σε βάθος δεκαετίας, προέκυψαν 46 άρθρα, εκ των οποίων μόνο 6 κρίθηκαν κατάλληλα για τη μελέτη. Το διάγραμμα ροής φαίνεται στην εικόνα 1. Τα υπόλοιπα άρθρα προέκυψαν κυρίως από τις αναφορές των ανωτέρω.



Εικόνα 1: διάγραμμα ροής

### Χαρακτηριστικά μελετών:

Μελετήθηκαν 25 άρθρα, που αφορούσαν την εφαρμογή κάποιας μεθόδου τοπικής εκτομής σε ασθενείς με καρκίνο T2 ή T3, που εντοπιζόταν στο κατώτερο ή μέσο ορθό, μετά την εφαρμογή νεοεπιχειρητικής θεραπείας. Υπήρχαν 14 αναδρομικές μελέτες και 11 προοπτικές. Από αυτές μόνο μία ήταν τυχαιοποιημένη.

Οι βασικές παράμετροι των υπό μελέτη άρθρων αναφέρονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Οι βασικές παράμετροι των άρθρων που μελετήθηκαν

Άρθρο	αρ. ασθ.	T	N1	μεσοδιάστημα	τεχνική	follow up
Rullier E 2017	74	41T2, 33T3	32	60d	23TEM, 50TAMIS	36m
Gérard JP 2019	13			4-6w		36m
D'Ambrosio G 2019	19	14T2, 5T3	0		TEM	36m
Pericay C 2016	15	9T2, 6T3	0	8w	TEM/TEO	38m
Marks J 2013	45	25T2, 20T3		12w	TEM	36,3m
Pigot F 2001	30	8T2, 8T3	0	4w		74m
Kim CJ 2001	26	5T2, 20T3	7			24m
Garcia-Aguilar J 2015	77	77T2	0	4-8w	29TEM, 47TAE	56m
Creavin B 2017	50	50≥T3		10-12w	6 TEM, 28TAE, 6TAMI	29m
Ghiselli R 2017	91				TEM	48m
Guerrieri M 2014	185	185T2	0	40-50d	TEM	53m
Guerrieri M 2014	120	120T3	0	40-50d	TEM	70m
Stipa F 2004	22	14T2, 8T3		4w	TEM	37m
D'Ambrosio G 2016	15	10T2, 5T3	0			
Belluco C 2011	29	29T3	14	6-8w		55,4m
Nair RM 2008	44	10T2, 22T3	11	6w	TAE	64m
Pucciarelli S 2013	63	21T2, 42T3	39	65d	33TEM, 30TAE	36m
Perez RO 2013	27	12T2, 15T3	5		TEM	15m
Lezoche E 2015	100	54T2, 46T3	0		TEM	55m
Verseveld M 2015	45	29T2, 16T3	5	9w	TEM	17m
Martens MH 2016	15	3T2, 12T3	5N1, 4N2	10,7w	TEM	41m
Meadows K 2006	28	12T2, 16T3		4-6w	TAE	40m
Issa N 2018	13			4-6w	TEM	
Yu CS 2013	40	18T2, 22T3	0	7w	18TEM, 22TAE	38m
Serra-Aracil X 2017	24	16T2, 8T3	0	8w	9TEM, 15TEO	45m
Lee BC 2017	35	11T2, 24T3	25		TAMIS	36m

#### Αποτελέσματα:

Τα 25 άρθρα που μελετήθηκαν, περιλάμβαναν 1245 ασθενείς. Όλοι υποβλήθηκαν σε τοπική εκτομή για καρκίνο ορθού T2 ή T3, μετά από νεοεπιχειρητική θεραπεία. Το 36,6% ήταν γυναίκες και η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 66 έτη.

Αναφορικά με το μέγεθος του όγκου, υπάρχουν δεδομένα μόνο για το 50,76% του συνόλου των ασθενών. Από αυτούς, το 18,47% έφεραν όγκο μεγέθους κάτω των 3 εκατοστών, το 22,65% από 3 έως 3,9 εκ., το 4,57% από 4 έως 4,9 εκ. και το 5,06% όγκο μεγαλύτερο ή ίσο των 5 εκ.. Η μέση απόσταση από τον πρωκτικό δακτύλιο είναι 4 εκατοστά.

Προεγχειρητικά, το 46,1% των ασθενών είχαν όγκο T2 και το 38,31% T3. Το 11,57% T2 ή T3 και το 4,02%  $\geq$ T3. Επιπροσθέτως, 11,48% ήταν N1.

Το T μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία αναφέρεται στον πίνακα 4.

Το διάστημα που μεσολάβησε μέχρι την τοπική εκτομή ήταν 4-6 εβδομάδες στο 8,51%, 6-8 εβδομάδες στο 30,36%, 8-10 στο 17,75% και 10-12 στο 8,83%. Για το υπόλοιπο 34,55% των ασθενών δεν υπήρχαν δεδομένα.

Η μέθοδος τοπικής εκτομής που χρησιμοποιήθηκε αναφέρεται στον πίνακα 5.

Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 42,32 μήνες.

#### Πρωταρχικός στόχος:

Αναφορικά με την επίπτωση τοπικής υποτροπής, αυτή είναι 6,84%. Αφορά στο 6% ασθενείς με ypT0, 10,6% ypT1, 43,9% ypT2 και 18,2% ypT3. Το μέσο χρονικό διάστημα εμφάνισης της υποτροπής ήταν 17,38 μήνες. 10% των ασθενών που εμφάνισαν τοπική υποτροπή είχαν ταυτόχρονα απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι ασθενείς με τοπική υποτροπή αντιμετωπίστηκαν στην πλειοψηφία τους με ολική εκτομή του μεσοορθού.

#### Δευτερεύοντες στόχοι:

Τριετή επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) είχε το 88% των ασθενών, ενώ ολική επιβίωση (OS) στα 3 χρόνια το 85,56% και στα 5 χρόνια το 81%. Τα παραπάνω δεδομένα σε πολλές από τις μελέτες αφορούν το σύνολο των ασθενών της μελέτης, πολλοί από τους οποίους ακολούθησαν άλλη θεραπευτική στρατηγική πλην τοπικής εκτομής. Συνεπώς, δε μπορούν να θεωρηθούν αντιπροσωπευτικά για την τοπική εκτομή μετά την εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας.

Δεδομένα σχετικά με τις επιπλοκές υπάρχουν στο 77,27 % των ασθενών. Το 17,28% των ασθενών παρουσίασε κάποια μετεγχειρητική επιπλοκή. Οι συχνότερες επιπλοκές αναφέρονται στον πίνακα 6.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση παλινδρόμησης με σκοπό να βρεθούν στατιστικά σημαντικοί παράγοντες σε σχέση με την ολική επιβίωση των ασθενών καθώς και σε σχέση με την τοπική υποτροπή. Όπως φαίνεται στον πίνακα 7 οι παράγοντες που δεν ήταν στατιστικά σημαντικοί σε σχέση με την ολική επιβίωση των ασθενών ( $p$ -value $>$ 0.05) ήταν η τεχνική που ακολουθήθηκε, το στάδιο νόσου πριν τη θεραπεία καθώς και το μέγεθος του όγκου. Όσο αναφορά το χημειοθεραπευτικό σχήμα που ακολουθήθηκε, οι ασθενείς που έλαβαν καπεσιταμπίνη και οξαλιπλατίνη (CAP + OXA) έχουν διπλάσια πιθανότητα ολικής επιβίωσης (OR 1.95) σε σχέση με τους ασθενείς άλλων θεραπευτικών σχημάτων. Όσον αναφορά την ακτινοθεραπεία, η ολική επιβίωση ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν ακτινοβολία 50.4Gy (OR 1.62).

Όπως φαίνεται στον πίνακα 8, ο παράγοντας που δεν ήταν στατιστικά σημαντικός σε σχέση με την τοπική υποτροπή των ασθενών ( $p$ -value $>$ 0.05) ήταν το στάδιο νόσου πριν τη θεραπεία. Όσον αναφορά το μέγεθος του όγκου, οι ασθενείς με μέγεθος όγκου 3-4.9 έχουν τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο τοπικής υποτροπής (OR 4.2). Τέλος όσον αναφορά την τεχνική τοπικής εκτομής, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TAE έχουν διπλάσιο κίνδυνο τοπικής υποτροπής (OR 2.2).

#### **Πίνακας 4:**

<b>ypT</b>	<b>Ποσοστό ασθενών</b>
ypT0	34,3%
ypTis	0,7%

ypT0-is	3,5%
ypT1	10%
ypT2	29,1%
ypT3	9,4%
Δεν αναφέρεται	13%

**Πίνακας 5:** Μέθοδος τοπικής εκτομής

Μέθοδος	Ποσοστό ασθενών
TEM	65,06%
TAE	20%
TAMIS	3,29%
TEO	1,20%
TEO/TEM	1,20%
Άγνωστη	9,23%

**Πίνακας 6:** Μετεγχειρητικές επιπλοκές

Επιπλοκή	Ποσοστό ασθενών
Διάσπαση γραμμής συρραφής / διαφυγή	17,22%
Ακράτεια αερίων – κοπράνων	15,56%
Τοπικό άλγος	7,78%
Αιμορραγία	7,78%
Πνευλικό απόστημα	2,78%
Στένωση	2,78%

**Πίνακας 7:** Ανάλυση παλινδρόμησης σε σχέση με την ολική επιβίωση των ασθενών

		Odds (95% CI)	Ratio	p- value
Τεχνική	TEM	0.9 (0.4-2.1)		0.542
	TAE	1.3 (0.5-3.3)		
	TEM/TEO	1.0 (ref)		
Θεραπευτικό σχήμα	CAP + OXA	1.9 (0.5-7.2)		0.019
	5FU	0.6 (0.1-2.1)		
	CAP	1.0 (ref)		
Είδος ακτινοβολίας				0.05
	50.4Gy	1.6 (0.9-2.7)		

Στάδιο νόσου πριν τη θεραπεία	45Gy	1.0 (ref)	0.1
	T2	1.1 (0.2-5.2)	
	T3	0.2(0.0-1.2)	
	>T3	1.0 (ref)	
Μέγεθος όγκου	<2.9	0.42 (0.1-1.1)	0.288
	3-3.9	0.45 (0.1-1.1)	
	4-4.9	0.46 (0.1-1.4)	
	>4.9	1.0 (ref)	

**Πίνακας 8:** Ανάλυση παλινδρόμησης σε σχέση με την τοπική υποτροπή των ασθενών

		Odds Ratio (95% CI)	p- value
Τεχνική	TEM	0.8 (0.2-2.6)	0.019
	TAE	2.2 (0.6-8.4)	
	TEM/TEO	0.2 (0.0-2.8)	
	TAMIS	1.0 (ref)	
Στάδιο νόσου πριν τη θεραπεία	T2	0.8 (0.2-2.9)	0.79
	T3	1.1(0.2-4.4)	
	>T3	1.0 (ref)	
Μέγεθος όγκου	<2.9	1.3 (0.2-6.2)	0.002
	3-3.9	4.1 (0.9-17.8)	
	4-4.9	4.2 (0.8-21.4)	
	>4.9	1.0 (ref)	

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρόλο που ο προσυμπτωματικός έλεγχος είναι αρκετά διαδεδομένος τα τελευταία χρόνια, ο κολοορθικός καρκίνος εξακολουθεί να αποτελεί τη 2<sup>η</sup> πιο συχνή μορφή καρκίνου και τη 2<sup>η</sup> αιτία θανάτου από καρκίνο στην Ευρώπη. Η χειρουργική εξαίρεση στον καρκίνο του ορθού εξακολουθεί να αποτελεί τη μόνη θεραπευτική μέθοδο, ενώ η ολική εκτομή του μεσοορθού μετά από νεοεπικουρική θεραπεία, αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε καρκίνους T2-T3. (3) Η αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού αποτελούσε ανέκαθεν μία πρόκληση για το χειρουργό. Υπάρχουν δύο βασικοί στόχοι κατά τη χειρουργική θεραπεία : το άρτιο ογκολογικό αποτέλεσμα και η διατήρηση της ποιότητας ζωής. Ιδιαίτερα απαιτητική είναι η χειρουργική αντιμετώπιση των βλαβών που εντοπίζονται σε κατώτερο τριτημόριο του οργάνου. (5)

Στις αρχές του 1900, ο Ernest Miles εισήγαγε την κοιλιοπερινεϊκή εκτομή (APR), που αποτέλεσε για πολλά χρόνια τη θεραπεία εκλογής για τον καρκίνο του κατώτερου τριτημορίου του ορθού. Τη δεκαετία του 1980, ο Heald περιέγραψε την ολική εκτομή του μεσοορθού (TME), ως τη βέλτιστη ογκολογική εκτομή για τον ορθικό καρκίνο.(5) . Η πρόσθια εκτομή με ολική εκτομή του μεσοορθού (TME), μετά από νεοεπικουρική θεραπεία αποτελεί σήμερα την επέμβαση εκλογής. Η διενέργεια της TME λαπαροσκοπικά προσφέρει τεχνικό πλεονέκτημα στη διατήρηση των νεύρων και κατά συνέπεια στο καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα. Παρά την εξέλιξη των τεχνικών, το ποσοστό των επιπλοκών μετά από χειρουργική επέμβαση του ορθού παραμένει υψηλό και συμπεριλαμβάνει ακράτεια κοπράνων, σεξουαλική δυσλειτουργία και δυσλειτουργία του ουροποιητικού. (3)

Με την πάροδο των ετών και την παράλληλη ανάπτυξη νέων τεχνικών, η στρατηγική στην αντιμετώπιση της νόσου άρχισε σταδιακά να αλλάζει. Παρατηρείται στροφή από την κοιλιοπερινεϊκή εκτομή και κατ'επέκταση τη διενέργεια μόνιμης κολοστομίας σε τεχνικές διατήρησης του σφιγκτήρα και ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, όπως είναι η λαπαροσκοπική κολεκτομή και η διαπρωκτική ενδοσκοπική μικροχειρουργική (TEM). (5)

Η εγγύτητα του όγκου από τον πρωκτικό δακτύλιο αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη δυσλειτουργίας και κατ' επέκταση επηρεάζει την ποιότητα ζωής. (3) Τα χαρακτηριστικά της ιδανικής θεραπευτικής παρέμβασης στον καρκίνο του ορθού είναι η αποφυγή κολοστομίας, η λιγότερο παρεμβατική τεχνική, καθώς και η ελάχιστη δυνατή νοσηρότητα και θνητότητα. Στις περιπτώσεις που η βλάβη εντοπίζεται στο κατώτερο ορθό, και κυρίως στα τελευταία 3 cm, η πιθανότητα αποφυγής μόνιμης κολοστομίας μειώνεται κατά πολύ. Είναι πολύ σημαντικό να δοθεί έμφαση στο συνδυασμό αυξημένης δόσης χημειοακτινοθεραπείας και παρατεταμένης περιόδου

αναμονής πριν τη χειρουργική επέμβαση, καθώς και να εκτιμηθούν τα χαρακτηριστικά της βλάβης μετά τη διενέργεια της ακτινοθεραπείας. (5)

Κατά το παρελθόν, περιφερικό όριο εκτομής, αρχικά 5cm και μετά 2cm θεωρούνταν επαρκές ογκολογικά στο μη ακτινοβολημένο ορθό. Νεότερες μελέτες έδειξαν πως το άπω όριο διασποράς του όγκου μετά από νεοεπικουρική θεραπεία δεν ξεπερνά το 1cm. Ως εκ τούτου, περιφερικό όριο εκτομής 1cm, θεωρείται ογκολογικά επαρκές σε καρκίνους του κατώτερου ορθού. (5)

Η διατήρηση του ορθού σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο αναφέρεται για πρώτη φορά το 2004 από τη Harb-Gama. (1)

Σε καρκίνους T2-T3, η Harb-Gama απέδειξε πως η νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία με το συνδυασμό 54Gy και καπεσιταμίνη προκαλεί πλήρη κλινική ανταπόκριση του όγκου, σε ποσοστό 15-40%. Μετά από την εφαρμογή της τακτικής αναμονής παρατηρείται ποσοστό τοπικής υποτροπής 25-30%. Έτσι, εγείρεται το ερώτημα αν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται λιγότερο επεμβατικές μέθοδοι, με μεγαλύτερη πιθανότητα διατήρησης του σφιγκτήρα στους ασθενείς αυτούς. (5)

Η τοπική εκτομή για όγκους του ορθού αποτελεί αποτελεσματική εναλλακτική με μικρότερη περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και αποφυγή στομίας. Απαιτούνται, ωστόσο, επαρκείς διαγνωστικές μέθοδοι για τη σωστή αξιολόγηση των λεμφαδένων.(4)

Η διαπρωκτική ενδοσκοπική μικροχειρουργική (TEM) προτάθηκε το 1983 από τον Gerard Buess για τη θεραπεία επίπεδων αδενωμάτων και T1 ορθικού καρκίνου. (3)

Θεραπεία εκλογής σε καρκίνους ορθού T2-T3N0M0 που εντοπίζονται στο κάτω και μέσο τριτημόριο του ορθού παραμένει η ολική εκτομή του μεσοορθού. Δυστυχώς, η τεχνική συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά νοσηρότητας. Για το λόγο αυτό, γίνεται προσπάθεια ανεύρεσης λιγότερο επιθετικών τεχνικών με παρόμοιο ογκολογικό αποτέλεσμα και καλύτερη ποιότητα ζωής για τους ασθενείς. Η TME χαρακτηρίζεται από την πιθανότητα τοπικής υποτροπής σε ποσοστό 2-11%, συστηματικής υποτροπής 2-13%, μετεγχειρητική νοσηρότητα 30-40% και θνητότητα 2%. (4)

Οι περιορισμοί της τεχνικής TEM στον καρκίνο του ορθού είναι τα υψηλότερα ποσοστά τοπικής ή συστηματικής υποτροπής, σε σχέση με τις ριζικές χειρουργικές επεμβάσεις. Το ποσοστό υποτροπής είναι ανάλογο του αριθμού των διηθημένων πυελικών λεμφαδένων. Ο κίνδυνος διήθησης των επιχώριων λεμφαδένων ανάλογα με το στάδιο T είναι : 0-12% για βλάβες T1, 12-28% για T2 και 36-79% για T3. Κατά συνέπεια, έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε ασθενείς, που δεν ήταν κατάλληλοι να υποβληθούν σε μείζονα επέμβαση. Τα τελευταία χρόνια η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί ως ελάχιστα επεμβατική εναλλακτική λύση, για τη θεραπεία πρώιμου καρκίνου του ορθού, ακόμη και T2 ή T3 μετά από νεοεπικουρική θεραπεία.(5)

Η αντιμετώπιση του ορθικού καρκίνου μόνο με χειρουργική επέμβαση παρουσιάζει ποσοστό τοπικής υποτροπής 15-45%. Επιπροσθέτως, η χειρουργική επέμβαση με ολική εκτομή του μεσοορθού συνοδεύεται από νοσηρότητα 30-40% και θνητότητα 2%. (1,4) Σε συνδυασμό με νεοεπικουρική θεραπεία, το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 4-17%. Επίσης, δίνεται η δυνατότητα υποσταδιοποίησης της νόσου και διατήρησης του σφιγκτήρα. (5)

Μελετήθηκαν 25 άρθρα, που αφορούσαν την εφαρμογή κάποιας μεθόδου τοπικής εκτομής σε ασθενείς με καρκίνο T2 ή T3, που εντοπιζόταν στο κατώτερο ή μέσο ορθό, μετά την εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας. Υπήρχαν 14 αναδρομικές μελέτες και 11 προοπτικές. Από αυτές μόνο μία ήταν τυχαιοποιημένη. Κυρίως μελετήθηκαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τοπική εκτομή, λόγω πλήρους ή σχεδόν πλήρους κλινικής υποστροφής του όγκου, καθώς και ασθενείς με αυξημένη συνοσηρότητα που ήταν ακατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση ή ασθενείς που αρνήθηκαν ριζική χειρουργική επέμβαση. Το γεγονός αυτό αποτελεί το βασικό περιορισμό της μελέτης.



Το ποσοστό τοπικής υποτροπής που παρατηρήθηκε ήταν 6,84% και το μέσο διάστημα παρακολούθησης 43,32 μήνες. Η τοπική υποτροπή εμφανίστηκε σε ασθενείς με ypT0 και ypT1 σε ποσοστό 6 και 10,6% αντίστοιχα, σε αντίθεση με τους ασθενείς με ypT2 και ypT3, που αφορούν το 43,9% και 18,2% των τοπικών υποτροπών αντίστοιχα. Η υποσταδιοποίηση των ασθενών σε ypT0 ή ypT1 παρουσιάζει μικρή πιθανότητα ύπαρξης διηθημένων λεμφαδένων (λιγότερο από 5%), ενώ σε ypT2 περίπου 20%. (10) Φαίνεται λοιπόν πως ο καθορισμός της υποσταδιοποίησης της νόσου, αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την επιλογή της μεθόδου που θα ακολουθηθεί (τοπική εκτομή ή ολική εκτομή του μεσοορθού).(10) Η επίπτωση τοπικής υποτροπής σε ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση στους οποίους εφαρμόστηκε τακτική αναμονής εκτιμάται περίπου 16%. (32)

Το ποσοστό τοπικής υποτροπής σε αντιμετώπιση της νόσου μόνο με τοπική εκτομή εκτιμάται περίπου μεταξύ 17 και 50% για ασθενείς με T2 και T3. (25) Η μέθοδος άρχισε να γίνεται ελκυστική μόνο με την προϋπόθεση της υποσταδιοποίησης με προεγχειτηρική θεραπεία.(25) Η καλή ανταπόκριση στη νεοεπικουρική θεραπεία σχετίζεται επίσης με καλύτερη διάρκεια επιβίωσης ελεύθερης νόσου και ολική επιβίωση. (32)

Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα της τοπικής εκτομής έναντι της τακτικής αναμονής μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία, αποτελεί το γεγονός ότι η πρώτη επιτρέπει την ακριβή σταδιοποίηση, μετά την ολικού πάχους εκτομή του σημείου της βλάβης. (10) Πρέπει βέβαια πάντα να λαμβάνεται υπ' όψιν η πιθανή νοσηρότητα της τοπικής εκτομής σε ιστό που έχει ακτινοβοληθεί. (10) Είναι γεγονός, ότι υπάρχει μεγάλη δυσαναλογία μεταξύ της κλινικής και παθολογοανατομικής πλήρους υποστροφής της νόσου, μετά την εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας. (11) Η ενδοσκοπική βιοψία είναι ακριβής σε ποσοστό μικρότερο του 25%. (11)

Στην πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης διενεργήθηκε η τεχνική της διορθικής ενδοσκοπικής μικροχειρουργικής (TEM). Το ένα πέμπτο των ασθενών υποβλήθηκε σε διορθική τοπική εκτομή (TAE) και λιγότερο από 5% σε διαπρωκτική ελάχιστη επεμβατική χειρουργική (TAMIS) ή διαπρωκτική ενδοσκοπική χειρουργική (TEO). Η διορθική ενδοσκοπική μικροχειρουργική επιτρέπει την ολικού πάχους τοπική εκτομή, προσφέροντας καλύτερη ορατότητα σε σχέση με την κλασική τοπική εκτομή, στο μέσο και άνω τριτημόριο του ορθού. (12) Παρατηρήθηκε πως οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διορθική τοπική εκτομή είχαν διπλάσιο κίνδυνο τοπικής υποτροπής, σε σχέση με τους υπόλοιπους. Φαίνεται, λοιπόν, πως η TEM υπερτερεί της TAE όσον αφορά την επίπτωση τοπικής υποτροπής. Ωστόσο, οι διαφορετικές τεχνικές εφαρμόστηκαν σε διαφορετικά κέντρα, με διαφορετικά κριτήρια επιλογής των ασθενών και από διαφορετικούς χειρουργούς, γεγονός που είναι περιοριστικό για γενίκευση του συμπεράσματος.

Είναι γεγονός πως η διενέργεια τοπικής εκτομής σε καρκίνο ορθού προσφέρει μειωμένη νοσηρότητα συγκριτικά με τη ριζική χειρουργική επέμβαση και κατ'επέκταση καλύτερη ποιότητα ζωής. (25) Σε περίπτωση βέβαια που κριθεί απαραίτητη η συμπληρωματική εκτομή του μεσοορθού το πλεονέκτημα αυτό χάνεται. (1) Σε ποσοστό 17,28% παρατηρήθηκε επιπλοκή μετά την τοπική εκτομή. Οι συχνότερες από αυτές ήταν η διάσπαση της γραμμής συρραφής και η ακράτεια αερίων – κοπράνων. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η ακράτεια περιορίστηκε αισθητά μετά την πάροδο δύο έως έξι μηνών από την τοπική εκτομή.

Επιπροσθέτως, όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, η αντιμετώπιση της διαφυγής από τη γραμμή συρραφής αντιμετωπίζεται επιτυχώς, ως επί το πλείστον συντηρητικά. (5) Συγκεκριμένα για την TEM, αναφέρεται στη βιβλιογραφία, πως παρατηρείται υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών μετά την εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας. Ειδικότερα, 27-54% των ασθενών εμφανίζουν κάποια επιπλοκή αν έχουν υποβληθεί σε νεοεπικουρική θεραπεία, συγκριτικά με 5,3-23% που παρατηρείται χωρίς να έχει προηγηθεί ακτινοβολήση της περιοχής.(21)

Τριετή επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) είχε το 88% των ασθενών, ενώ ολική επιβίωση (OS) στα 3 χρόνια το 85,56% και στα 5 χρόνια το 81%. Ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα στην DFS και την OS από αντίστοιχη μελέτη με τακτικές διατήρησης του ορθού μετά από νεοεπικουρική θεραπεία. (32)

Συμπερασματικά, λοιπόν, η τοπική εκτομή μετά την εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας θα μπορούσε υπό προϋποθέσεις να αποτελεί μια ογκολογικά αποδεκτή επιλογή. Φαίνεται πως η σταδιοποίηση της νόσου μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την αποτελεσματικότητα της τοπικής εκτομής. Επιπροσθέτως, η τεχνική υπερτερεί έναντι της ολικής εκτομής του μεσοορθού όσον αφορά τις επιπλοκές και τη μετεγχειρητική νοσηρότητα γενικότερα. Τέλος, η τεχνική της διαπρωκτικής ενδοσκοπικής μικροχειρουργικής (TEM) φαίνεται να υπερτερεί όσον αφορά το ογκολογικό αποτέλεσμα έναντι της κλασικής διορθικής εκτομής.

Ωστόσο, υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στην παρούσα μελέτη, οι οποίοι θα πρέπει να σημειωθούν. Στην πλειοψηφία τους οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν ήταν αναδρομικές. Από τις προοπτικές μόνο μία ήταν τυχαιοποιημένη. Δεδομένου ότι πρόκειται για διαφορετικά κέντρα και ποικίλη χρονολογία, υπάρχει ποικιλομορφία όσον αφορά τις διαγνωστικές μεθόδους που οδήγησαν στη σταδιοποίηση, το είδος και τη δόση της νεοεπικουρικής θεραπείας καθώς και την τεχνική τοπικής εκτομής που ακολουθήθηκε.

Επιπροσθέτως, υπάρχει ανομοιογένεια κατά την επιλογή των ασθενών. Σε ορισμένες μελέτες ακολουθήθηκε η μέθοδος μόνο σε ασθενείς με πλήρη υποστροφή κλινική ή παθολογοανατομική μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία, σε άλλες σε ασθενείς με σχεδόν πλήρη υποστροφή και σε ορισμένες συμπεριλαμβάνονται ασθενείς οποιασδήποτε ανταπόκρισης, οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για επέμβαση ή όσοι αρνήθηκαν το ριζικό χειρουργείο.

Τέλος, τα δεδομένα που αφορούν την ολική επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο νόσου σε ορισμένες από τις μελέτες αφορούν το σύνολο των ασθενών της μελέτης, πολλοί από τους οποίους ακολούθησαν άλλη θεραπευτική στρατηγική πλην τοπικής εκτομής. Συνεπώς, δε μπορούν να θεωρηθούν αντιπροσωπευτικά για την τοπική εκτομή μετά την εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας.

Είναι λοιπόν ενδεδειγμένο να διενεργηθούν πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες που θα αφορούν το συγκεκριμένο θέμα, στο βαθμό που αυτό είναι εφικτό.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.  
Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, Faucheron JL, Jafari M, Portier G, Meunier B, Sileznieff I, Prudhomme M, Marchal F, Pocard M, Pezet D, Rullier A, Vendrely V, Denost Q, Asselineau J, Doussau A.  
*Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):469-479.
2. Planned organ preservation for early T2-3 rectal adenocarcinoma: A French, multicentre study.  
Gérard JP, Barbet N, Gal J, Dejean C, Evesque L, Doyen J, Coquard R, Gugenheim J, Benizri E, Schiappa R, Baudin G, Benezery K, François E.  
*Eur J Cancer*. 2019 Feb;108:1-16.
3. Quality of life in patients with loco-regional rectal cancer after ELRR by TEM versus VLS TME after nChRT: long-term results.  
D'Ambrosio G, Picchetto A, Campo S, Palma R, Panetta C, De Laurentis F, La Rocca S, Lezoche E.  
*Surg Endosc*. 2019 Mar;33(3):941-948.
4. Further evidence for preoperative chemoradiotherapy and transanal endoscopic surgery (TEM) in T2-3s, N0, M0 rectal cancer.  
Pericay C, Serra-Aracil X, Ocaña-Rojas J, Mora-López L, Dotor E, Casalots A, Pisa A, Saigí E.  
*Clin Transl Oncol*. 2016 Jul;18(7):666-71.
5. Sphincter-sparing surgery for adenocarcinoma of the distal 3 cm of the true rectum: results after neoadjuvant therapy and minimally invasive radical surgery or local excision.  
Marks J, Nassif G, Schoonyoung H, DeNittis A, Zeger E, Mohiuddin M, Marks G.  
*Surg Endosc*. 2013 Dec;27(12):4469-77.
6. Transanal Endoscopic Microsurgery with or without Completion Total Mesorectal Excision for T2 and T3 Rectal Carcinoma.  
Leijtens JWA, Koedam TWA, Borstlap WAA, Maas M, Doornebosch PG, Karsten TM, Derksen EJ, Stassen LPS, Rosman C, de Graaf EJR, Bremers AJA, Heemskerk J, Beets GL, Tuynman JB, Rademakers KLJ.  
*Dig Surg*. 2019;36(1):76-82.
7. [Local excision with postoperative radiotherapy for T2 or T3 distal rectal cancer. Long-term results].  
Pigot F, Dernaoui M, Castinel A, Juguet F, Chaume JC, Faivre J.  
*Ann Chir*. 2001 Sep;126(7):639-43.
8. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation.

- Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D, Trotti A, Williams B, Barthel JS, Dinwoodie W, Karl RC, Marcet J.  
Ann Surg. 2001 Sep;234(3):352-8; discussion 358-9.
9. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial.  
Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, Thomas CR Jr, Chan E, Cataldo PA, Marcet JE, Medich DS, Johnson CS, Oommen SC, Wolff BG, Pigazzi A, McNevin SM, Pons RK, Bleday R.  
Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1537-1546.
  10. Organ preservation with local excision or active surveillance following chemoradiotherapy for rectal cancer.  
Creavin B, Ryan E, Martin ST, Hanly A, O'Connell PR, Sheahan K, Winter DC.  
Br J Cancer. 2017 Jan 17;116(2):169-174.
  11. Functional outcomes after TEM in patients with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy.  
Ghiselli R, Ortenzi M, Cardinali L, Skrami E, Gesuita R, Guerrieri M.  
Surg Endosc. 2017 Jul;31(7):2997-3003.
  12. Treatment of rectal cancer by transanal endoscopic microsurgery: experience with 425 patients. Guerrieri M, Gesuita R, Ghiselli R, Lezoche G, Budassi A, Baldarelli M.  
World J Gastroenterol. 2014 Jul 28;20(28):9556-63.
  13. Local excision of rectal cancer with transanal endoscopic microsurgery (TEM).  
Stipa F, Lucandri G, Ferri M, Casula G, Ziparo V.  
Anticancer Res. 2004 Mar-Apr;24(2C):1167-72.
  14. Quality of life in non-early rectal cancer treated by neoadjuvant radio-chemotherapy and endoluminal loco-regional resection (ELRR) by transanal endoscopic microsurgery (TEM) versus laparoscopic total mesorectal excision.  
D'Ambrosio G, Paganini AM, Balla A, Quaresima S, Ursi P, Bruzzone P, Picchetto A, Mattei FI, Lezoche E.  
Surg Endosc. 2016 Feb;30(2):504-511.
  15. Neoadjuvant chemoradiation followed by transanal local excision for T2 rectal cancer confers equivalent survival benefit as traditional transabdominal resection.  
Jawitz OK, Adam MA, Turner MC, Gilmore BF, Migaly J.  
Surgery. 2019 Jun;165(6):1193-1198.
  16. Long-term outcome of patients with complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for cT3 rectal cancer: implications for local excision surgical strategies.  
Belluco C, De Paoli A, Canzonieri V, Sigon R, Fornasarig M, Buonadonna A, Boz G, Innocente R, Perin T, Cossaro M, Polesel J, De Marchi F.  
Ann Surg Oncol. 2011 Dec;18(13):3686-93.
  17. Long-term results of transanal excision after neoadjuvant chemoradiation for T2 and T3 adenocarcinomas of the rectum.  
Nair RM, Siegel EM, Chen DT, Fulp WJ, Yeatman TJ, Malafa MP, Marcet J, Shibata D.  
J Gastrointest Surg. 2008 Oct;12(10):1797-805; discussion 1805-6.
  18. Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial.  
Pucciarelli S, De Paoli A, Guerrieri M, La Torre G, Maretto I, De Marchi F, Mantello G, Gambacorta MA, Canzonieri V, Nitti D, Valentini V, Coco C.  
Dis Colon Rectum. 2013 Dec;56(12):1349-56.

19. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT0-2) following neoadjuvant chemoradiation therapy: another word of caution.  
Perez RO, Habr-Gama A, Lynn PB, São Julião GP, Bianchi R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J.  
*Dis Colon Rectum*. 2013 Jan;56(1):6-13.
20. Long-term results in patients with T2-3 N0 distal rectal cancer undergoing radiotherapy before transanal endoscopic microsurgery.  
Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, Baldarelli M, De Sanctis A, Lezoche G.  
*Br J Surg*. 2005 Dec;92(12):1546-52.
21. Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study).  
Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C, van Meerten E, Punt CJ, de Hingh IH, Nagtegaal ID, Nuyttens JJ, Marijnen CA, de Wilt JH; CARTS Study Group.  
*Br J Surg*. 2015 Jun;102(7):853-60.
22. Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer.  
Martens MH, Maas M, Heijnen LA, Lambregts DM, Leijtens JW, Stassen LP, Breukink SO, Hoff C, Belgers EJ, Melenhorst J, Jansen R, Buijsen J, Hoofwijk TG, Beets-Tan RG, Beets GL.  
*J Natl Cancer Inst*. 2016 Aug 10;108(12).
23. Preoperative radiotherapy alone or combined with chemotherapy followed by transanal excision for rectal adenocarcinoma.  
Meadows K, Morris CG, Rout WR, Zlotecki RA, Hochwald SN, Marsh RD, Copeland EM, Mendenhall WM.  
*Am J Clin Oncol*. 2006 Oct;29(5):430-4.
24. Laparoscopic Total Mesorectal Excision Following Transanal Endoscopic Microsurgery for Rectal Cancer.  
Issa N, Fenig Y, Gingold-Belfer R, Khatib M, Khoury W, Wolfson L, Schmilovitz-Weiss H.  
*J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Aug;28(8):977.
25. Local excision after neoadjuvant chemoradiation therapy in advanced rectal cancer: a national multicenter analysis.  
Yu CS, Yun HR, Shin EJ, Lee KY, Kim NK, Lim SB, Oh ST, Kang SB, Choi WJ, Lee WY; Colorectal Cancer Study Group, Korean Society of Coloproctology.  
*Am J Surg*. 2013 Oct;206(4):482-7.
26. Neoadjuvant therapy and transanal endoscopic surgery in T2-T3 superficial, N0, M0 rectal tumors. Local recurrence, complete clinical and pathological response.  
Serra-Aracil X, Pericay C, Mora-Lopez L, Garcia Pacheco JC, Latorraca JI, Ocaña-Rojas J, Casalots A, Ballesteros E, Navarro-Soto S  
*Cir Esp*. 2017 Apr;95(4):199-207.
27. Transanal Minimally-Invasive Surgery for Treating Patients With Regressed Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy.  
Lee BC, Oh S, Lim SB, Yu CS, Kim JC.  
*Ann Coloproctol*. 2017 Apr;33(2):52-56.
28. Transanal Endoscopic Operation for Benign Rectal Lesions and T1 Carcinoma.  
D'Hondt M, Yoshihara E, Dedrye L, Vindevoghel K, Nuytens F, Pottel H.  
*JSLs*. 2017 Jan-Mar;(21):1.
29. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee.

- Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv22-iv40.
30. Local Excision of Rectal Cancer.  
Young DO, Kumar AS  
Surg Clin North Am. 2017 Jun;97(3):573-585.
31. Local excision by transanal endoscopic surgery.  
García-Flórez LJ, Otero-Diez JL  
World J Gastroenterol. 2015 Aug 21;21(31):9286-96.
32. Advances in organ preserving strategies in rectal cancer patients.  
Stijns RCH, Tromp MR, Hugen N, de Wilt JHW.  
Eur J Surg Oncol. 2018 Feb;44(2):209-219.