

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ - ΟΡΘΟΥ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**“Νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού: ανασκόπηση της βιβλιογραφίας”**

**Γκανάπης Ε. Ιωάννης, MD,  
Επιμελητής β, Γενικός Χειρουργός  
Γ.Ν. Καρδίτσας**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Κύργιας Γεώργιος, Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής**

**Τόλια Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής**

**Θεοδώρου Κυριακή, Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής**

**Λάρισα, 2019**

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ - ΟΡΘΟΥ**

**“Neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal  
cancer: article review”**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Εξώφυλλο</b>	<b>σελ. 1</b>
<b>Σελίδα τίτλου</b>	<b>σελ. 2</b>
<b>Περιεχόμενα</b>	<b>σελ. 3</b>
<b>Ελληνική Περίληψη</b>	<b>σελ. 5</b>
<b>Αγγλική Περίληψη</b>	<b>σελ. 6</b>
<b>1. Εισαγωγή</b>	<b>σελ. 7</b>
<b>2. Επιδημιολογία</b>	<b>σελ. 8</b>
2.1. Αιτιολογία - προδιαθεσικοί παράγοντες - παράγοντες κινδύνου	σελ. 10
2.1.1. Αποδεδειγμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες -παράγοντες κινδύνου	σελ. 11
2.1.2. Επαρκώς τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου	σελ. 13
2.1.3. Ασαφείς παράγοντες κινδύνου	σελ. 14
2.2. Προστατευτικοί μηχανισμοί	σελ. 16
<b>3. Ανατομία</b>	<b>σελ. 17</b>
3.1. Ορισμοί – σχέσεις - ανατομικοί χώροι	σελ. 17
3.2. Οι μύες του πυελικού εδάφους και του πρωκτικού σωλήνα	σελ. 22
3.3. Η αρτηριακή αιμάτωση του Ορθού και του Πρωκτού	σελ. 24
3.4. Η φλεβική και λεμφική απορροή του ορθού και του πρωκτού	σελ. 25
3.5. Η Νεύρωση του ορθού και του πρωκτού	σελ. 27
<b>4. Κλινική εικόνα</b>	<b>σελ. 30</b>
4.1. Συμπτώματα από τον όγκο	σελ. 30
4.2. Σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις	σελ. 31
4.3. Συμπτώματα και πρόγνωση	σελ. 32
4.4. Ορισμός σύγχρονου και μετάχρονου καρκίνου	σελ. 33
<b>5. Διάγνωση και σταδιοποίηση</b>	<b>σελ. 34</b>
5.1. Διαγνωστικά μέσα για αρχική σταδιοποίηση (προ ακτινοχημειοθεραπείας)	σελ. 34
5.1.1. Προσδιορισμός T σταδίου (κατά TNM)	σελ. 34
5.1.2.Κυκλοτερή Όρια Εκτομής (CRM)	σελ. 36
5.1.3. N σταδιοποίηση	σελ. 36
5.1.4. M σταδιοποίηση	σελ. 38
5.2. Διαγνωστικά μέσα μετά τη ακτινοχημειοθεραπεία	σελ. 39
<b>6. Χειρουργική θεραπεία</b>	<b>σελ. 44</b>
6.1. Μη αποφρακτική αλλοίωση	σελ. 45
6.1.1. Διακοιλιακή εκτομή – Χειρουργικές αρχές	σελ. 46
6.1.2. Λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη κολεκτομή	σελ. 48
6.1.3. Διαπρωκτική εκτομή	σελ. 48

6.2. Υποτροπιάζων καρκίνος του ορθού	σελ. 49
6.3. Τοπικά προχωρημένος πρωτοπαθής καρκίνος του ορθού	σελ. 51
<b>7. Προεγχειρητική Ακτινοχημειοθεραπεία</b>	<b>σελ. 52</b>
7.1. Ακτινοθεραπεία	σελ. 52
7.1.1. Short course radiotherapy (5x5Gy)	σελ. 52
7.1.2. Long – course preoperative CRT	σελ. 54
7.1.3. Ακτινοθεραπεία – Τεχνική	σελ. 55
7.2. Επιλογή προεγχειρητικής θεραπείας	σελ. 57
7.3. Pre- vs postoperative chemoradiation	σελ. 57
<b>8. Μετεγχειρητική επικουρική θεραπεία</b>	<b>σελ. 58</b>
<b>9. Στρατηγική και διαχείριση σύγχρονου μεταστατικού καρκίνου του ορθού</b>	<b>σελ. 60</b>
<b>10. Συμπεράσματα</b>	<b>σελ. 61</b>
<b>Βιβλιογραφικές αναφορές</b>	<b>σελ. 63</b>

## ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας - ακτινοθεραπείας, που σήμερα εφαρμόζεται, μελετήθηκε για πρώτη φορά στον καρκίνο του ορθού. Το όφελος της συμπληρωματικής θεραπείας για τον τοπικά εκτεταμένο καρκίνο του ορθού (T3 ή T4), με ή χωρίς θετικούς λεμφαδένες, έχει αποδειχθεί καθαρά σε διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες.

Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου χωρίς καμία άλλη συμπληρωματική θεραπεία αποδίδει ένα πενταετές διάστημα ελεύθερο νόσου της τάξεως του 55% περίπου, ενώ τα ποσοστά της τοπικής υποτροπής ανέρχονται στο 35-50%. Μετά τα θετικά αποτελέσματα των μελετών που προσέθεσαν τη συνδυασμένη θεραπεία, το NCI (National Cancer Institute) ανακοίνωσε το 1991 ότι η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία θα αποτελούσαν την ενδεδειγμένη θεραπεία για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού (pT3 και/ή N1-2 νόσο).

Η δράση της ακτινοθεραπείας εντοπίζεται σε τρεις κυρίως τομείς:

1) Αύξηση του τοπικοπεριοχικού ελέγχου με την εξαφάνιση της υπολειμματικής μικροσκοπικής νόσου γύρω από τον πρωτοπαθή όγκο και τους λεμφαδένες.

2) Σημαντική υποχώρηση του όγκου όταν η ακτινοθεραπεία χορηγείται προεγχειρητικά σε τοπικά προχωρημένη νόσο. Ως αποτέλεσμα, ένας μεγάλος όγκος μπορεί να καταστεί εγχειρήσιμος ή να δοθεί η δυνατότητα διατήρησης του σφιγκτήρα.

3) Ανακουφιστικά, για τα συμπτώματα από τη διήθηση πυελικών δομών ή μεταστατικής νόσου. Οι προγνωστικοί παράγοντες για τον καρκίνο του ορθού περιλαμβάνουν το στάδιο, τη θέση του όγκου και το βαθμό επέκτασης. Οι παράγοντες αυτοί παραπέμπουν στην ύπαρξη μικροσκοπικής υπολειμματικής νόσου, η οποία μπορεί να αντιμετωπιστεί με ακτινοθεραπεία στο 90% των περιπτώσεων. Η επέκταση του όγκου στο περιορθικό λίπος ή τα παρακείμενα όργανα αυξάνει το ποσοστό τοπικής υποτροπής στο 30% και τα ποσοστά διήθησης των λεμφαδένων σε περισσότερο από 50% όταν χρησιμοποιείται μόνο η χειρουργική επέμβαση. Τα ποσοστά αυτά μειώνονται σημαντικά με την προσθήκη της ακτινοθεραπείας.

Η συγκεκριμένη εργασία στοχεύει στην συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με το ρόλο και τη χρησιμότητα της προεγχειρητικής ακτινοχημειοθεραπείας, αναδεικνύοντας τη σημασία και τη συμβολή της προεγχειρητικής ακτινοχημειοθεραπείας σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού.

Λέξεις κλειδιά: κατώτερο πεπτικό, ορθό, καρκίνος ορθού, προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία, μετεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία

## ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Combined chemotherapy and radiotherapy which is commonly applied today, was studied for the first time for the case of rectum cancer. The benefit of the complementary therapy for the locally extensive rectum cancer (T3 or T4), with or without positive lymph nodes, it is clearly proven that exist in many different randomized studies.

The surgical removal of tumor without any other complementary therapy has an impact of a five year tumor less gap approximately at the rate of 55%, while the rate of the local relapse is at 35-50%. After the positive results of the studies added in the combined therapy, the NCI (National Cancer Institute) in 1991 announced that the complementary radiotherapy and chemotherapy would be the appropriate therapy for the locally advanced rectum cancer (pT3 and/or N1-2 disease).

The effectiveness of radiotherapy appears in three basic sections:

- 1) Increase of the local-area control combined with the extinction of residual microscopic disease around the primary tumor and lymph nodes.
- 2) Significant retreat of tumor when the radiation therapy is applied before surgery in a locally advanced tumor. As a result, a big tumor can be under surgery or the possibility keeping the constrictor would be given.
- 3) Palliatively, for the symptoms caused by the invasion of pelvic structures or metastatic disease.

The prognosis factors for rectum cancer include the stage, the position of tumor and the level of extension. These factors refer / lead to the existence of a microscopic residual disease which can be treated with radiotherapy in the 90% of the cases. The tumor extension in the mesorectal fat or adjacent organs increase the proportion of local relapse to 30 % and the rate of lymph nodes invasion in more than 50% when it is only used the surgical operation.

These rates fall significantly by adding radiotherapy.

This particular study aims to the systemical review of the international bibliography related to the role and the utility of the pre-surgery chemoradiotherapy, highlighting the importance and the contribution of pre-surgery chemoradiotherapy to patients with locally advanced rectum cancer.

**Key words:** low gastrointestinal, rectum, rectal cancer, neoadjuvant chemoradiation, postoperation chemoradiation.

## 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου, ορθού και πρωκτού είναι ευρέως διαδεδομένες κλινικές οντότητες σε ολόκληρο τον κόσμο. Η υπάρχουσα διεθνής βιβλιογραφία αυξάνεται με ιλιγγιώδεις ρυθμούς, ενώ η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση τους θεωρείται επιβεβλημένη. Η έλλειψη ποιοτικού ελέγχου εξάλλου συμβάλλει στην ελαχιστοποίηση των αποτελεσμάτων. Στο περιβάλλον αυτό ο χειρουργός δεν είναι δυνατόν να αντιμετωπίζει τον ασθενή με προσωπικές πρακτικές, αλλά θα πρέπει να βασίζεται σε τεκμηριωμένες γνώσεις (evidence based medicine).

Η έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών είναι στενά συνυφασμένη με αυτό που συλλήβδην ονομάζουμε ιατρική βασισμένη σε αποδείξεις.

Οι αποδείξεις για ένα θέμα στην ιατρική προέρχονται από διάφορες δημοσιεύσεις και βασίζονται κυρίως σε μελέτες πάνω στο υπό συζήτηση θέμα. Όπως είναι λογικό η βαρύτητα μιας μελέτης πάνω σε ένα γνωστικό αντικείμενο εξαρτάται από το είδος και την ποιότητα της μελέτης.

Ο κλάδος της ιατρικής έχει παρουσιάσει σημαντικές εξελίξεις κατά τη διάρκεια του χρόνου. Ταυτόχρονα και ο κόσμος της βιομηχανίας τείνει να ανακαλύπτει και να εφευρίσκει νέα μηχανήματα προς ιατρική χρήση. Ο ιατρικός κλάδος συνυπάρχει με τον βιομηχανικό κλάδο προσφέροντας σύγχρονες τεχνικές με τελικό αποδέκτη τον ασθενή.

Με την αλματώδη αύξηση των γνώσεων στην ογκολογία δημιουργήθηκε μια τεράστια συσσώρευση νέων στοιχείων και δεδομένων, όχι μόνο γενικά για τις νεοπλασματικές παθήσεις αλλά και για κάθε όγκο ξεχωριστά.

Συγκεκριμένα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού έλαβε χώρα μια μικρή επανάσταση που αφορούσε τον προσυμπτωματικό έλεγχο, τη μοριακή βιολογία, τα κληρονομικά σύνδρομα, την απεικονιστική προσέγγιση, την επικουρική θεραπεία και τη συνδυασμένη προεγχειρητική αγωγή, τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου, τα αποτελέσματα από την εκτομή ή την καταστροφή της μεταστατικής νόσου, τα νέα φάρμακα και προγράμματα χημειοθεραπείας, τις σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας και τις στοχεύουσες θεραπείες

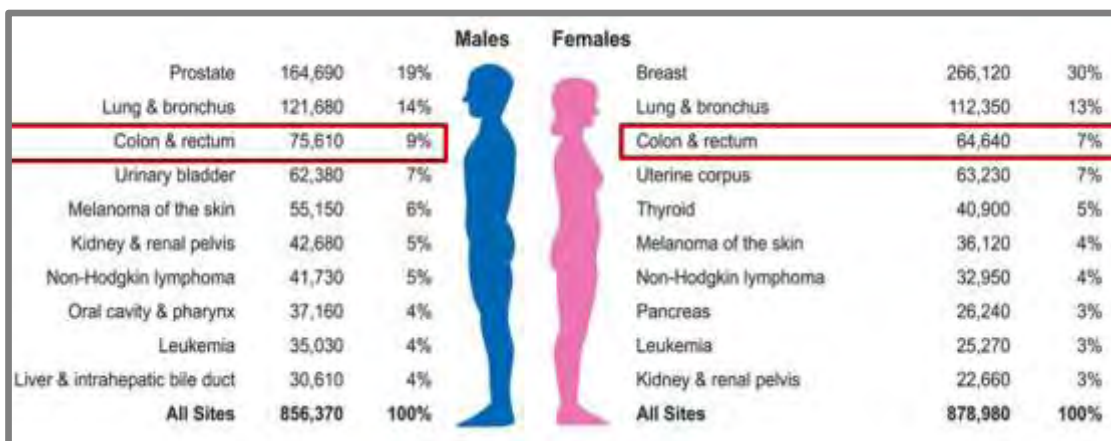
Η δομή της παρούσας έρευνας θα επικεντρωθεί στην μελέτη της νέο-επικουρικής ακτινοχημειοθεραπείας σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού. Θα γίνει εισαγωγική ανάπτυξη των κακοηθών νεοπλασιών και πιο συγκεκριμένα του ορθού. Ακολούθως, θα γίνει ανάλυση των επιμέρους κεφαλαίων, επιδημιολογία της νόσου, ανατομία, κλινική εικόνα, σταδιοποίηση, διάγνωση, και θεραπευτική προσέγγιση, χειρουργικές επεμβάσεις, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία.

## 2.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

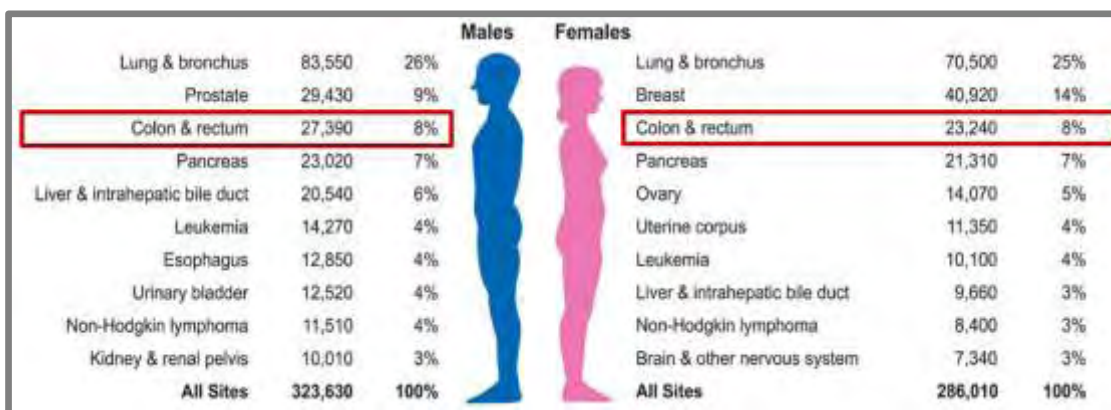
Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού (ΚΠΕ-Ο) είναι μια συχνή και θανατηφόρα ασθένεια αν δεν υπάρξει θεραπεία.

Στις ΗΠΑ αποτελεί τον 3<sup>ο</sup> σε συχνότητα καρκίνο καθώς και τον 3<sup>ο</sup> σε θνησιμότητα καρκίνο και στα δύο φύλα.

### ΗΠΑ: Νέοι Καρκίνοι 2018



### ΗΠΑ: Θάνατοι από Καρκίνο



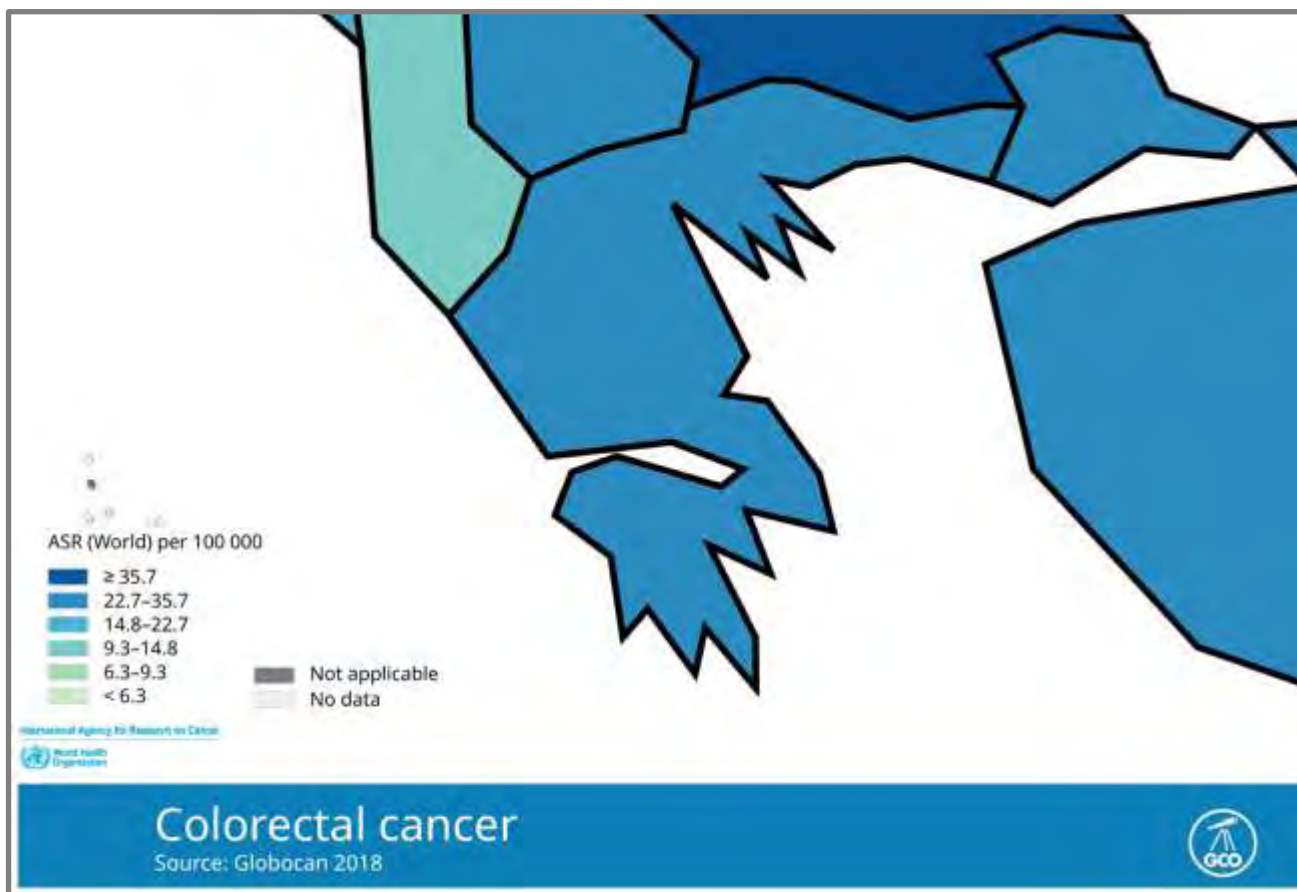
Εκτιμάται ότι περίπου 140.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου διαγιγνώσκονται ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκ των οποίων τα 2/3 είναι περιπτώσεις παχέος εντέρου και το 1/3 περιπτώσεις ορθού. Περίπου 50.000 Αμερικανοί αναμένεται να πεθάνουν από καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού κάθε χρόνο αντιπροσωπεύοντας το 8% των θανάτων από καρκίνο σε άνδρες και γυναίκες. Αν και η θνησιμότητα του ΚΠΕ-Ο έχει μειωθεί σταδιακά από το 1990 σε ποσοστό περίπου 3% ετησίως, τα τελευταία 15 χρόνια εξακολουθεί να παραμένει η τρίτη πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η επίπτωση του ΚΠΕ-Ο στις περισσότερες δυτικές χώρες είναι όμως σταθερή ή αυξάνεται ελαφρώς κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Αντίθετα, τα ποσοστά αυξήθηκαν ραγδαία σε πολλές περιοχές και σε



κράτη που ιστορικά είχαν χαμηλό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης της Ισπανίας, όπως και σε πολλές χώρες στην Ανατολική Ασία και την Ανατολική Ευρώπη.[1]

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση έχουμε περίπου 125.000 νέα περιστατικά καρκίνου του ορθού ανά έτος, δηλαδή περίπου το 35% του συνολικού αριθμού κολο-ορθικού καρκίνου, που αντιστοιχεί κατά μέσο όρο σε 15-25 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμό και ανά έτος. Ο αριθμός αυτός προβλέπεται να αυξηθεί και στα δύο φύλα. Η θνησιμότητα είναι 4-10/100.000/έτος. Η μέση ηλικία στη διάγνωση είναι τα 70 έτη.[1]

Παγκόσμια, η συχνότητα και η θνησιμότητα με συγκεκριμένες χώρες είναι διαθέσιμες από τη βάση δεδομένων της WHO (Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας). Βλέπουμε ότι η Ελλάδα ανήκει στις χώρες με τον υψηλότερο επιπολασμό κολο-ορθικού καρκίνου σύμφωνα με τα δεδομένα της WHO. Αυτές οι γεωγραφικές διαφορές που εμφανίζονται μπορεί να αποδοθούν στις διατροφικές και περιβαλλοντικές διαφορές και σε γενετικά διαφορετικούς πληθυσμούς.



Εικόνα: Στατιστικά για τον ΚΠΕ-Ο στην Ελλάδα

Η νόσος είναι σπάνια πριν την ηλικία των 40 ετών, η επίπτωσή της προοδευτικά αυξάνεται μεταξύ 40 και 50 ετών, γίνεται δε πολύ μεγαλύτερη για κάθε δεκαετία στη συνέχεια. Η νόσος παρουσιάζεται με αυξημένη επίπτωση στους άνδρες (αναλογία ανδρών/ γυναικών για καρκίνο παχέος εντέρου 1,2:1 και αναλογία ανδρών/γυναικών για καρκίνο ορθού 1,8:1). Ο μέσος

κίνδυνος εμφάνισης ΚΠΕ-Ο καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου είναι 5%, με το 90% των περιπτώσεων να εμφανίζονται μετά την ηλικία των 50 ετών.[2]

Πιο πρόσφατα δεδομένα από τη βάση δεδομένων SEER των ΗΠΑ αλλά και αρχεία νεοπλασιών από χώρες τις ΕΕ δείχνουν ότι ο ΚΠΕ-Ο και ειδικά αυτός του ορθού αυξάνεται στις ηλικίες κάτω των 50, ενώ μειώνεται σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Επίσης υπάρχει μια αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου, ακόμη και στους νεαρούς ενηλίκους 20 έως 39 ετών, αν και η απόλυτη συχνότητα στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα παραμένει πολύ χαμηλότερη από ό,τι για ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω.[3]

Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι από το 1998 και εντεύθεν, τόσο στις ΗΠΑ όσο και διεθνώς, καταγράφεται μια σταδιακή αύξηση του καρκίνου του εγγύς παχέος εντέρου (κεντρικότερα από τη σπληνική καμπή και ιδιαίτερα στο τυφλό), ο οποίος πλέον αποτελεί το 55% του συνόλου των περιπτώσεων. Η αλλαγή αυτή στην ανατομική κατανομή του ΚΠΕ-Ο μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στη βελτίωση των μεθόδων διάγνωσης, αλλά μπορεί να αντανάκλα και σε μια πραγματική αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του ανιόντος κόλου και του τυφλού.[3]

Γεωγραφικές διαφορές καταγράφονται παγκοσμίως και ως προς τη συνολική επιβίωση από τη νόσο, με το μεγαλύτερο ποσοστό 5ετούς επιβίωσης να καταγράφεται στις ΗΠΑ (61%) και το μικρότερο στην Κίνα (32%)[2,3]. Η βελτίωση αυτή του προσδόκιμου επιβίωσης στο Δυτικό κόσμο μπορεί να αποδοθεί στην ευρεία εφαρμογή στο γενικό πληθυσμό τεχνικών έγκαιρης διάγνωσης της νόσου σε πολύ πρώιμο ή ακόμη και ασυμπτωματικό στάδιο ή/και στη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των συμπληρωματικών θεραπειών, με την ανακάλυψη και κλινική εφαρμογή δραστικότερων χημειοθεραπευτικών σχημάτων.

Ο ΚΠΕ-Ο συνήθως διαγιγνώσκεται μετά την έναρξη των συμπτωμάτων η λόγω λανθάνουσας αιμορραγίας στην πλειονότητα των ασθενών. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για ΚΠΕ-Ο είναι πάρα πολύ σημαντικός και όλες οι σύγχρονες πολιτείες έχουν τέτοια προγράμματα. Πρέπει όμως να πούμε ότι σε όλο τον δυτικό κόσμο, ενώ βελτιώνεται σταθερά η συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές του προσυμπτωματικού ελέγχου, αυτή είναι ακόμη σχετικά χαμηλή.

## **2.1. Αιτιολογία - προδιαθεσικοί παράγοντες- παράγοντες κινδύνου**

Ο ΚΠΕ-Ο αποτελεί κατ' εξοχήν σποραδική νόσο (60-85% των περιπτώσεων), η οικογενής εμφάνιση παρατηρείται στο 10-30% των περιπτώσεων, ενώ τα διάφορα γενετικά σύνδρομα ενοχοποιούνται για λιγότερο από το 5% του συνόλου των περιπτώσεων[4]. Η παγκόσμια Ιατρική κοινότητα παρακολουθεί όλους αυτούς τους παράγοντες και συνεχώς προκύπτουν νέα δεδομένα.

### 2.1.1. Αποδεδειγμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες -παράγοντες κινδύνου

Είναι οι παράγοντες που παρέχουν ένα επαρκώς υψηλό κίνδυνο ικανό να αλλάξει τις συστάσεις διαλογής για προσυμπτωματικό έλεγχο ΚΠΕ-Ο:

α) Η ηλικία

β) Κληρονομικά σύνδρομα ΚΠΕ-Ο:

Υπάρχουν μερικές ειδικές γενετικές διαταραχές, οι περισσότερες των οποίων κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και συνδέονται με πολύ υψηλό κίνδυνο για ΚΠΕ-Ο, όμως αποτελούν λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων κολορθικού καρκίνου και αυτές είναι:

1) Η οικογενής πολυποδίαση (Familial adenomatous polyposis .FAP)

Η Familial adenomatous polyposis (FAP) και οι παραλλαγές της (Gardner's syndrome, Turcot's syndrome, και attenuated familial adenomatous polyposis) εξετάζονται μαζί και ενοχοποιούνται για λιγότερο του 1% του συνόλου των περιπτώσεων. Στο τυπική FAP, πολυάριθμα αδενώματα του παχέος εντέρου εμφανίζονται κατά την παιδική ηλικία. Τα συμπτώματα εμφανίζονται στην ηλικία των 16 ετών και ο καρκίνος παχέος εντέρου εμφανίζεται σε > 90% των ασθενών, περίπου στην ηλικία των 45. Η έκφραση του γονιδίου οδηγεί στη διάχυτη εμφάνιση πολλαπλών αδενωματωδών πολυπόδων (> 100) παχέος εντέρου.[5]

Η FAP προκαλείται από βλαστικές μεταλλάξεις στο γονίδιο APC (adenomatous polyposis coli) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5. Το ίδιο γονίδιο εμπλέκεται στην AFAP, αλλά οι περιοχές με τις μεταλλάξεις του γονιδίου APC είναι διαφορετικές.[5]

2) MUTYH-associated polyposis (MAP)

Η MAP είναι ένα σύνδρομο, που μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε αλληλόμορφες βλαστικές μεταλλάξεις στο γονίδιο διόρθωσης εκτομής βάσεων στο ομόλογο mutY (MUTYH), με συνέπεια το γονίδιο APC να αποκτά εύκολα σωματικές μεταλλάξεις[5]. Συνήθως το σύνδρομο παρουσιάζεται με λιγότερα από 500 αδενώματα στο παχύ έντερο. Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών δείχνουν ότι οι βλαστικές μεταλλάξεις στο γονίδιο MUTYH μπορεί να ευθύνονται για ένα σημαντικό μέρος των οικογενών ΚΠΕ-Ο που εμφανίζονται χωρίς να προϋπάρχει ένα κυρίαρχο κληρονομικό οικογενές σύνδρομο, και ότι ένας σημαντικός αριθμός των αλληλόμορφων φορέων μπορεί να παρουσιάζουν καρκίνο χωρίς να συνδέονται με πολυποδίαση, καθιστώντας τον φαινότυπο πολύ δύσκολο να εντοπιστεί. Νέα γονίδια πολυποδίασης (POLE και POLD1, και NTHL-associated polyposis [NAP]) είναι τώρα μέρος της επόμενης γενιάς μελετών στον κληρονομικό ΚΠΕ-Ο.[5]

3)Ο κληρονομικός μη πολυποειδικός ΚΠΕ-Ο (HNPCC). Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer [HNPCC])

Το σύνδρομο Lynch είναι ένα αυτοσωματικό κυρίαρχο σύνδρομο που είναι πιο συχνό από την FAP και αντιπροσωπεύει περίπου το 3% όλων των αδενοκαρκινωμάτων του παχέος εντέρου. Ο όρος σύνδρομο Lynch τώρα συνήθως προορίζει τις οικογένειες που είναι γενετικά προσδιορισμένες να έχουν ένα ελάττωμα σε ένα από τα γονίδια επιδιόρθωσης της αναντιστοιχίας του DNA (hMLH1, hMSH2, hMSH6 ή PMS2 κ.α).[6]

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από: νεαρή ηλικία εμφάνισης, νεοπλασματικές αλλοιώσεις και μικροδορυφορική αστάθεια (MSI).[7]

Υποψία του συνδρόμου Lynch μπορεί να τεθεί, με βάση ένα ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ-Ο, καρκίνου του ενδομητρίου, και άλλες μορφές καρκίνου.Μπορεί κάποιος να χρησιμοποιήσει τα κριτήρια της Revised Bethesda ή Amsterdam II (1998).[7]

γ) Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό σποραδικού ΚΠΕ-Ο ή αδενωμάτων πολυπόδων

1)Το ατομικό ιστορικό ΚΠΕ-Ο.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτομή ΚΠΕ-Ο, αναπτύχθηκε μετάχρονος ΚΠΕ-Ο σε ποσοστό 1,5-3% εντός των πρώτων 5 μετεγχειρητικών ετών.

2)Το ατομικό ιστορικό μεγάλου (>1 cm) αδενωμάτων πολυπόδα με λαχνωτή ή σωληνολαχνωτή ιστολογική εικόνα η με υψηλού βαθμού δυσπλασία ιδιαίτερα αν είναι πολλαπλοί πολύποδες, αυξάνει το σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο περίπου κατά 3,5-6,5 φορές στους ασθενείς αυτούς, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.[8]

3)Το οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ-Ο.

Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΚΠΕ-Ο σε άτομα που στο οικογενειακό τους περιβάλλον και σε 1ου βαθμού συγγενή διεγνώσθη αδενωμάτωσης πολυπόδας ή ΚΠΕ-Ο, είναι περίπου διπλάσιος σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό[8]. Ο κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο εάν σε δύο 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς ανευρεθεί ΚΠΕ-Ο ή εάν η νόσος διαγνωσθεί σε ηλικία μικρότερη των 50-60 ετών[8]. Έτσι μερικές χώρες προτείνουν στις κατευθυντήριες οδηγίες προσυμπτωματικού ελέγχου, ότι οι ασθενείς με τέτοιο ιστορικό πρέπει να αρχίζουν τον έλεγχο στα 40 έτη.

Δ)Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου.

#### 1)Ελκώδης κολίτιδα (Ulcerative colitis)

Ο αυξημένος κίνδυνος (5-15 φορές) ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο παρατηρείται 10 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση της νόσου σε περιπτώσεις πανκολίτιδας και 15-20 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση της νόσου σε περιπτώσεις τμηματικής προσβολής (συνήθως στο αριστερό κόλον) του παχέος εντέρου (3 φορές αυξημένος κίνδυνος για νόσο στο αριστερό κόλον). Ο κίνδυνος δεν φαίνεται να αυξάνεται αισθητά με την πρωκτίτιδα ή με τη νόσο γενικά του περιφερικού ΠΕ-Ο. Η επίπτωση του ΚΠΕ-Ο ανέρχεται περίπου στο 0,5% ανά έτος για ασθενείς με διάρκεια νόσου μεταξύ 10 και 20 ετών και στο 1% για κάθε έτος μετά την 20ετία.[9]

#### 2)Νόσος του Crohn

Αν και προς το παρόν υπάρχουν λίγα στοιχεία, φαίνεται πως και η νόσος του Crohn σχετίζεται με παρόμοιο σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΠΕ-Ο, όπως και η ελκώδης κολίτιδα ειδικά όταν πρόκειται για πανκολίτιδα. Συστάσεις από ομάδες εμπειρογνομόνων ποικίλλουν για τη νόσο του Crohn, όπου υπάρχει λιγότερη συμμετοχή του παχέος εντέρου αλλά οι περισσότερες οδηγίες συνιστούν επιτήρηση τουλάχιστον όταν το > 1/3 του βλεννογόνου του παχέος εντέρου συμμετέχει στη νόσο.[10]

Ε) Η προηγηθείσα ακτινοβολία στην περιοχή της πυέλου (για καρκίνο προστάτη, λέμφωμα κ.λπ.)

Σχετίζεται με υψηλότερη επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου μετά από διάστημα 5-10 ετών. Οι κατευθυντήριες γραμμές από ομάδες Ογκολογίας Παιδών συστήνουν κολονοσκόπηση κάθε 5 χρόνια για τους επιζώντες του καρκίνου παιδικής ηλικίας που έλαβαν 30 Gy ή περισσότερα στην κοιλιακή χώρα, με αρχή 10 χρόνια μετά από ακτινοβολία ή σε ηλικία 35 ετών, εφόσον αυτό είναι μεταγενέστερο. Σε αντίθεση με την ομάδα ενηλίκων επιζώντων καρκίνου παιδικής ηλικίας, η αυξημένη επιτήρηση δεν συνιστάται σήμερα σε ενήλικες που ακτινοβολήθηκαν.[11]

### 2.1.2. Επαρκώς τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου

Στους παράγοντες που μπορεί να αλλάξουν τις συστάσεις διαλογής για προσυμπτωματικό έλεγχο για ανάπτυξη ΚΠΕ-Ο ανήκουν:

#### 1)Φυλή και φύλο

Οι Αφροαμερικανοί έχουν τα υψηλότερα ποσοστά ΚΠΕ-Ο όλων των εθνοτικών ομάδων στις ΗΠΑ. Η θνησιμότητα του ΚΠΕ-Ο είναι περίπου 20% υψηλότερη σε Αφροαμερικανούς από ό,τι στους λευκούς Αμερικανούς. Επιπλέον, ο ΚΠΕ-Ο εμφανίζεται σε νεαρότερη ηλικία και

υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα του ΚΠΕ-Ο κάτω από την ηλικία των 50 σε αфроαμερικανούς[1]. Φαίνεται επίσης να εντοπίζεται πιο συχνά στο δεξιό κόλον (ο ΚΠΕ-Ο και τα αδενώματα) σε Αφροαμερικανούς. Δεν είναι σαφές κατά πόσον αυτές οι φυλετικές διαφορές είναι βιολογικές ή οφείλονται στα χαμηλότερα ποσοστά πρόσβασης σε προσυμπτωματικό έλεγχο και σε πολυεκτομή μεταξύ των Αφροαμερικανών στις ΗΠΑ.

Η θνησιμότητα του ΚΠΕ-Ο είναι περίπου 25% υψηλότερη στους άνδρες παρά στις γυναίκες, και τόσο τα αδενώματα του παχέος εντέρου και ο ΚΠΕ-Ο εμφανίζονται να έχουν μια πιο εγγύς κατανομή (δεξιό κόλον) στις γυναίκες, ιδιαίτερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες[2,3]. Επίσημα δεν συστήνεται στις ΗΠΑ η διαλογή να είναι στρωματοποιημένη κατά φύλο, αλλά μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι αυτό πρέπει να εξεταστεί, ή ακόμα πιστεύουν ότι η σιγμοειδοσκόπηση είναι μια ανεπαρκής διαγνωστική εξέταση σε γυναίκες.

## 2)Οι ασθενείς με ακρομεγαλία

Φαίνεται πως αναπτύσσουν πολλαπλούς αδενωματοώδεις πολύποδες εγγύς της σπληνικής καμπής, η προκαρκινωματώδης φύση των οποίων πιθανόν να προδιαθέτει σε ανάπτυξη ΚΠΕ-Ο. Ταυτόχρονα η μειωμένη έκφραση του γονιδίου PPAR έχει ενοχοποιηθεί για την ογκογένεση ιδιαίτερα στους ασθενείς με μη ελεγχόμενη νόσο.[12]

## 3)Μεταμόσχευση νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού, σε συνδυασμό με μακροπρόθεσμη ανοσοκαταστολή, έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου.[13]

### 2.1.3. Ασαφείς παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες που δεν αλλοιώνουν τις συστάσεις διαλογής γιατί πιστεύεται ότι παρέχουν μικρό ή αβέβαιο μέγεθος κινδύνου για ανάπτυξη ΚΠΕ-Ο αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα μιας και η σχέσης αιτίου-αιτιατού είναι σε μεγάλο βαθμό αναπόδεικτες:

#### 1)Η Παχυσαρκία

Η Παχυσαρκία είναι παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν 1,5 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο σε σχέση με αυτούς που έχουν φυσιολογικό βάρος σώματος.[14]

#### 2)Ο σακχαρώδης διαβήτης και η αντίσταση στην ινσουλίνη

Αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ΚΠΕ-Ο. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο στους διαβητικούς ασθενείς είναι 1,30 και αποδίδεται στην υπερινσουλιναίμια. Η χρόνια θεραπεία με ινσουλίνη μπορεί επίσης να αυξήσει

τον κίνδυνο για ΚΠΕ-Ο στους διαβητικούς ασθενείς, καθώς διαπιστώθηκε κίνδυνος σχετιζόμενος με την ηλικία και το φύλο 2,1 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη πάνω από 1 έτος.[15]

3) Η μακροχρόνια κατανάλωση κόκκινου ή τυποποιημένου κρέατος

Η κατανάλωση τέτοιου κρέατος έχει ιδιαίτερη σχέση με τους όγκους του αριστερού κόλου. Το 2015, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ, WHO) επεξεργάστηκε νέα στοιχεία που συνδέουν την πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι συστάσεις της ΠΟΥ (προς το παρόν) είναι ότι υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την καρκινογένεση από την κατανάλωση κόκκινου κρέατος (δηλαδή, βόειο κρέας, χοιρινό, αρνί, μοσχάρι, πρόβειο κρέας, άλογο, κατσίκι) και τα τρόφιμα αυτά ταξινομούνται ως ομάδα 2α καρκινογόνες ουσίες (πιθανή συσχέτιση).[13]

4) Καπνός

Το Κάπνισμα έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα και η θνησιμότητα από ΚΠΕ-Ο.[16]

5) Η λήψη αλκοόλ.

Κατανάλωση περισσότερων από 45 gr οινοπνεύματος ημερησίως, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο (1,45) ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο, γεγονός που αποδίδεται σε πλημμελή πρόσληψη ή δυσαπορρόφηση του φυλλικού οξέος, αν και μικρότερες ποσότητες ενοχοποιούνται.[13]

6) Η θεραπεία με αντιαδρογόνα.[13]

7) Η προηγηθείσα χολοκυστεκτομή.

Φαίνεται να σχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου (1,16%) ανάπτυξης καρκίνου στο δεξιό, αλλά όχι και στο αριστερό κόλον. Ο μηχανισμός πιθανά να σχετίζεται με αλλαγές στη σύνθεση των χολικών οξέων στο παχύ έντερο μετά από χολοκυστεκτομή.[17]

8) Οι ουρητηροκολικές αναστομώσεις, μετά από ριζική κυστεκτομή,

Σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νεοπλασίας στο εγγύς όριο του ουρητηρικού στόματος για αυτό και σήμερα διενεργούνται σπάνια.[13]

9) Διάφορα

Άλλες σχέσεις του ΚΠΕ-Ο με διάφορους παράγοντες όπως η κατανάλωση καφεΐνης, η συνύπαρξη οισοφάγου Barrett, οι μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA, η στεφανιαία νόσος και η HIV λοίμωξη και άλλες ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις έχει υποστηριχθεί ότι υπάρχουν αλλά δεν έχει αποδειχθεί μέχρι τώρα με τις ανάλογες μελέτες.

Το Χαμηλό κοινωνικό/οικονομικό επίπεδο (SES) συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου.

## **2.2. Προστατευτικοί μηχανισμοί.**

Δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και με χαμηλή περιεκτικότητα σε κόκκινο κρέας, ζωικό λίπος ή χοληστερόλη, καθώς επίσης και η ελαφρά φυσική άσκηση φαίνεται να έχουν προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη ΚΠΕ-Ο[13]. Σε προοπτικές και αναδρομικές μελέτες, έχει αναζητηθεί ο πιθανός προστατευτικός ρόλος πλήθους παραγόντων, αλλά η δημοσίευση αντικρουόμενων μεταξύ τους αποτελεσμάτων, δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Ενδεικτικά αναφέρεται ο πιθανός προστατευτικός ρόλος των φυτικών ινών, του φυλλικού οξέος, της βιταμίνης Β , του ασβεστίου, του μαγνησίου, της ασπιρίνης, των NSAID, της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, των στατινών και των αντιοξειδωτικών ουσιών.

### **Ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ (NSAIDs)**

Ειδική μνεία θα κάνουμε για την ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ (NSAIDs). Πολλά στοιχεία και μελέτες δείχνουν ότι η ασπιρίνη και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) προστατεύουν από την ανάπτυξη αδενωμάτων του παχέος εντέρου και του καρκίνου. Η τακτική χρήση της ασπιρίνης και άλλων ΜΣΑΦ συνδέεται με 20-40% μείωση του κινδύνου του αδενώματα του παχέος εντέρου και του καρκίνου του παχέος εντέρου σε άτομα που βρίσκονται στο μέσο όρο του κινδύνου ειδικά μετά από χρήση πέντε ετών. Ο κίνδυνος μειώνεται κατά 50% (όχι μόνο για τον ΚΠΕ-Ο αλλά και για άλλους καρκίνους). Χαμηλές και υψηλές δόσεις ασπιρίνης ήταν προστατευτικές, και το αποτέλεσμα ήταν εντονότερο για αδενοκαρκινώματα του εγγύς παχέος εντέρου και με μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας με ασπιρίνη. Αποδεικτικά στοιχεία για μια προστατευτική επίδραση της ασπιρίνης σε 600 mg/ημέρα σε σύνδρομο Lynch έχει προκύψει από την μελέτη CAPP2. Το πως δρα η ασπιρίνη ή η θεραπεία με ΜΣΑΦ ως μέσο προστασίας του ΚΠΕ-Ο δεν είναι καλά κατανοητό. Προτεινόμενες εξηγήσεις είναι αυξημένη απόπτωση και εξασθένιση της κυτταρικής ανάπτυξης του όγκου με αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-2.[18]



### 3. ANATOMIA

#### 3.1. Ορισμοί – σχέσεις – ανατομικοί χώροι

Το παχύ έντερο και το ορθό είναι ένας σωλήνας μεγάλης χωρητικότητας ο οποίος περιβάλλει περιφερικά το λεπτό έντερο, εκτείνεται από το τυφλό έως τον πρωκτό (μαζί με το ορθό) και αποτελείται από το τυφλό, το ανιόν, το εγκάρσιο, το κατιόν, το σιγμοειδές, το ορθό και τον πρωκτό. Το τυφλό, το ανιόν και η ηπατική καμπή (δεξιό εγκάρσιο κόλον) απαρτίζουν μια χειρουργική οντότητα **το δεξιό κόλον**, ενώ το αριστερό εγκάρσιο, η σπληνική καμπή, το κατιόν και το σιγμοειδές κόλον απαρτίζουν με τη σειρά τους μια ξεχωριστή χειρουργική οντότητα, **το αριστερό κόλον**.

Ως **ορθό** χαρακτηρίζεται το τμήμα που αφορά τα τελευταία 12-15 cm του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά τα όριά του αποτελούν αμφιλεγόμενο θέμα συζήτησης μεταξύ χειρουργών και ανατόμων. Πιο συγκεκριμένα, κατά τους ανατόμους το κεντρικό όριο οριοθετείται στην ορθοσιγμοειδική καμπή στο ύψος του τρίτου ιερού σπονδύλου (I3) και το περιφερικό όριο, στην οδοντωτή γραμμή (pectinate line, dentate line). Οι δε χειρουργοί έχουν ορίσει ως κεντρικό όριο, το ακρωτήριο των μαιευτήρων και περιφερικό όριο, τον ορθοπρωκτικό δακτύλιο που πιθανότατα είναι το σωστό από λειτουργικής απόψεως. [19]

Το ορθό καταλαμβάνει την κυρτότητα του ιερού οστού και τερματίζει 2-3 cm προσθίως και κάτω από το άκρο του κόκκυγα. Στο σημείο αυτό εμφανίζει μια απότομη οπίσθια οξεία γωνία για να διέλθει μέσω των ανελκτήρων και να καταλήξει στον πρωκτικό σωλήνα. Το ορθό συνέχεται κατά την πρόσθια επιφάνειά του στις μεν γυναίκες με το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου και τον τράχηλο της μήτρας, στους δε άνδρες με το οπίσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, τις σπερματοδόχες ληκύθους, τον προστάτη και το σπερματικό πόρο. Κατά την οπίσθια επιφάνειά του συνέχεται με τα μέσα ιερά αγγεία και τις ρίζες του ιερού πλέγματος.

Κατά την πορεία του παρουσιάζει τρεις καμπές: την άνω (με το κυρτό προς τα δεξιά, 12-13 cm από τον πρωκτικό δακτύλιο), τη μέση (με το κυρτό προς τα αριστερά, 9-10 cm από τον πρωκτικό δακτύλιο) και την κάτω (με το κυρτό προς τα δεξιά, 7-8 cm από τον πρωκτικό δακτύλιο). Οι καμπές αυτές ενδοσκοπικά αντιστοιχούν στις πτυχές ή βαλβίδες του Houston. Η μέση πτυχή ή βαλβίδα (πτυχή του Kohlrausch) είναι η πιο σταθερή σε παρουσία και ανατομική θέση, αντιστοιχεί δε στην πρόσθια ανάκαμψη του περιτοναίου.

Το ορθό χαρακτηρίζεται από την απουσία κολικών ταινιών, επιπλοϊκών αποφύσεων, και κολικών κυψελών, με τις ανατομικές έννοιες που δίδονται για το υπόλοιπο παχύ έντερο. Ο αυλός του έχει σχετικά μεγάλη διάμετρο και διατείνεται εύκολα. Καθώς το περιτόναιο ανακάμπτει περίπου στα 7-9 cm από το δακτύλιο του πρωκτού στους άνδρες και στα 5-7 cm στις γυναίκες, χωρίζει το ορθό σε άνω τριτημόριο το οποίο καλύπτεται από περιτόναιο κατά την πρόσθια και τις πλάγιες επιφάνειές του, μέσο τριτημόριο το οποίο καλύπτεται από περιτόναιο μόνο κατά την πρόσθια επιφάνειά του και το κάτω τριτημόριο, το οποίο είναι αμιγώς

εξωπεριτοναϊκό καθώς καμία επιφάνειά του δεν καλύπτεται από περιτόναιο. Είναι λοιπόν προφανές ότι το ορθό κατά την οπίσθια επιφάνειά του δεν καλύπτεται από περιτόναιο και είναι στενά συμφυρόμενο στην κυρτότητα του ιερού οστού.

Ο όρος **μεσοορθό**, αν και έχει επικρατήσει, είναι ανατομικά ανακριβής. Η πρόσθεση της έκφρασης «μέσο» αναφέρεται στα δύο πέταλα του περιτοναίου που αναρτούν ένα όργανο και χρησιμεύουν ως υπόστρωμα για τη μεταφορά ανατομικών στοιχείων προς αυτό, όπως αγγεία και νεύρα κατά το ανάλογο του μεσοκόλου. Στη χειρουργική πρακτική ο όρος μεσοορθό αναφέρεται στον περιοριστικό κυτταρολιπώδη ιστό, ο οποίος είναι πυκνότερος στην οπίσθια επιφάνεια και περιέχει τελικούς κλάδους της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Στις επεμβάσεις για καρκίνο του ορθού το μεσοορθό πρέπει να αφαιρείται εξ ολοκλήρου (total mesorectal excision), καθώς αποτελεί τη συχνότερη θέση εντόπισης της τοπικής υποτροπής. [19]

Η τοιχωματική ενδοπυελική περιτονία επενδύει τα τοιχώματα και το έδαφος της πυέλου και συνεχίζει στα ενδοπυελικά όργανα ως σπλαγγχνική πυελική περιτονία. Συνεπώς, η ιδίως περιτονία του ορθού είναι η επέκταση της πυελικής περιτονίας η οποία περικλείει το ορθό, καθώς επίσης και λίπος, νεύρα, αγγεία και λεμφαγγεία. Η περιτονία αυτή είναι πιο εμφανής κατά την οπίσθια και τις πλάγιες επιφάνειες του ορθού.

Οι **πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού** αποτελούν παχύνσεις της πυελικής περιτονίας, οι οποίες σχηματίζουν τριγωνικούς σχηματισμούς με τη βάση τους στα πλάγια τοιχώματα της πυέλου και την κορυφή τους στα πλάγια τοιχώματα του ορθού. Οι πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού περιέχουν λιπώδη ιστό και νεύρα, αλλά όχι τα μέσα αιμορροϊδικά αγγεία. Κλάδοι των μέσων αιμορροϊδικών αγγείων περιέχονται μόνο στο 25% των περιπτώσεων. Παρ' ότι οι πλάγιοι σύνδεσμοι δεν εμπεριέχουν σημαντικά ανατομικά στοιχεία, η μέση αιμορροϊδική αρτηρία και το πυελικό πλέγμα ευρίσκονται σε στενή σχέση με αυτούς καθώς διατρέχουν, υπό διαφορετικές γωνίες, ακριβώς από κάτω τους. [19]

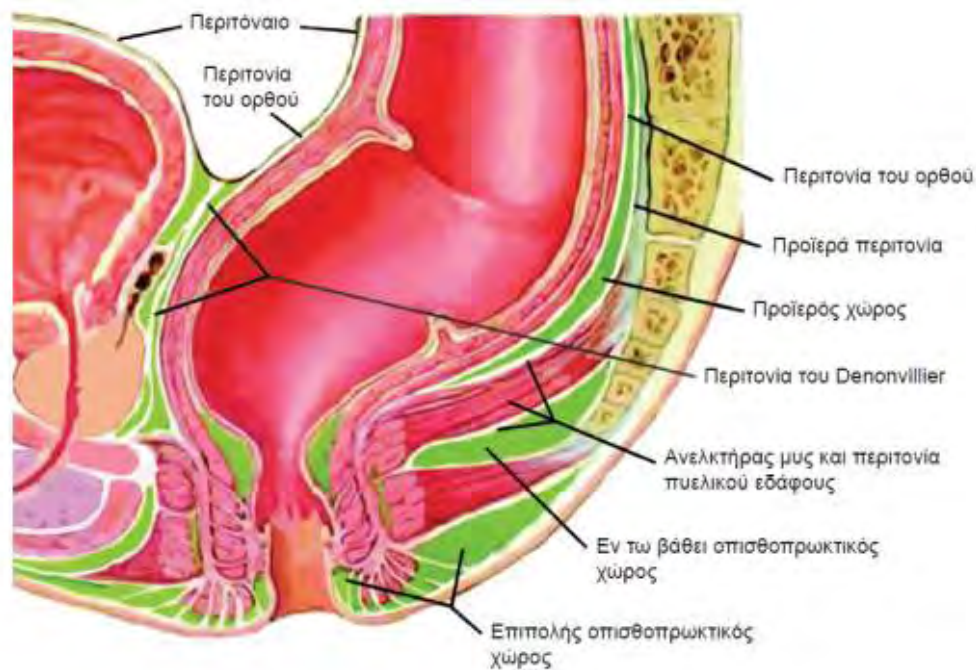
Η **προϊερά περιτονία** αποτελεί ένα πεπαχυσμένο τμήμα της τοιχωματικής ενδοπυελικής περιτονίας και καλύπτει την κυρτότητα του ιερού οστού και του κόκκυγα, τα νεύρα, τη μέση ιερή αρτηρία και τις προϊερές φλέβες.

Η **περιτονία του Waldeyer ή ορθοϊερά περιτονία** αποτελεί μια πεπαχυσμένη ανάκαμψη της προϊεράς περιτονίας στο ύψος του τέταρτου ιερού σπονδύλου, η οποία φερόμενη προς τα πρόσω και κάτω, μεταπίπτει στην ιδίως περιτονία του ορθού, περίπου στο επίπεδο του ορθοπρωκτικού δακτυλίου.

Η **περιτονία του Denonvillier** ή σπλαγγχνική πυελική περιτονία είναι μια ισχυρή περιτονία που διαχωρίζει το εξωπεριτοναϊκό ορθό από τον προστάτη και τις σπερματοδόχες ληκύθους στους άνδρες και το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου στις γυναίκες.

Η παρουσία πλήθους ανατομικών στοιχείων στην ορθοπρωκτική περιοχή, δημιουργεί διάφορους χώρους, **ορθοπρωκτικοί χώροι**. Χώροι με ιδιαίτερη κλινική σημασία, καθώς εκεί μπορούν να αναπτυχθούν συλλογές και αποστήματα, είναι δε οι ακόλουθοι: [19]

1. Ο χώρος άνωθεν του ανελκτήρα του πρωκτού αφορίζεται προς τα άνω από το περιτόναιο, προς τα κάτω από τους ανελκτήρες, προς τα έσω από το ορθό και προς τα έξω από τη θυροειδή περιτονία.
2. Ο ευθυϊσχιακός χώρος έχει σχήμα πυραμίδας και αφορίζεται προς τα πλάγια από το πλάγιο πυελικό τοίχωμα και προς τα έσω από το κατώτερο ορθό και τον πρωκτικό σωλήνα. Η βάση του είναι ο περιπρωκτικός χώρος και η κορυφή του η συμβολή του ανελκτήρα με τη θυροειδή περιτονία. Οι δύο ευθυϊσχιακοί χώροι επικοινωνούν οπισθίως διά του οπισθοσφιγκτηριακού χώρου. Περιέχουν λίπος και τα κάτω αιμορροϊδικά αγγεία και νεύρα.
3. Ο περιπρωκτικός χώρος (χώρος του Milligan) περιβάλλει τον πρωκτό, περιλαμβάνει δε το έξω αιμορροϊδικό πλέγμα, την υποδόρια μοίρα του έξω σφιγκτήρα, το περιφερικό τμήμα του έσω σφιγκτήρα και ίνες του επιμήκη μυός. Σε αυτόν το χώρο τυπικά αναπτύσσονται αιματώματα, αποστήματα και συρίγγια. Ο περιπρωκτικός χώρος στα πλάγια επικοινωνεί με το υποδόριο λίπος και προς τα έσω με το διασφιγκτηριακό χώρο.
4. Ο διασφιγκτηριακός χώρος βρίσκεται μεταξύ του έξω και του έσω σφιγκτήρα. Έχει ιδιαίτερη σημασία για την ανάπτυξη των περιεδρικών αποστημάτων, καθώς στο χώρο αυτό καταλήγουν οι περισσότεροι πρωκτικοί αδένες.
5. Ο υποβλεννογόνιος χώρος αποτελεί το χώρο μεταξύ έσω σφιγκτήρα και βλεννογονοδερματικού ορίου του πρωκτικού σωλήνα. Προς τα άνω συνέχεια με τον υποβλεννογόνο του ορθού, ενώ προς τα κάτω καταλήγει στην οδοντωτή γραμμή και περιέχει το έσω αιμορροϊδικό πλέγμα.
6. Ο επιπολής οπισθοπρωκτικός χώρος βρίσκεται ανάμεσα στον πρώκτο-κοκκυγικό σύνδεσμο και το δέρμα.
7. Ο εν τω βάθει οπισθοπρωκτικός χώρος (οπισθοσφιγκτηριακός χώρος του Courtney) βρίσκεται μεταξύ του πρώκτο-κοκκυγικού συνδέσμου και της πρώκτο-κοκκυγικής ραφής. Οι δύο αυτές περιοχές επικοινωνούν με τον ευθυϊσχιακό χώρο και είναι το μέρος που συναντώνται τα πεταλοειδή συρίγγια και αποστήματα.
8. Ο οπισθοορθικός χώρος βρίσκεται ανάμεσα στην ιδίως περιτονία του ορθού και την προϊερά περιτονία. Πλάγια αφορίζεται από τους πλάγιους συνδέσμους του ορθού και προς τα κάτω από τον ορθοϊερό σύνδεσμο, ενώ προς τα πάνω είναι συνεχόμενος με τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο.



**Εικόνα:** Οι πελδικές περιτονίες

Σύμφωνα με την WHO και την AJCC, ως πρωκτικός σωλήνας (anal canal) ορίζεται το τελικό τμήμα του παχέος εντέρου το οποίο περιβάλλεται από τον έσω σφιγκτήρα μυ ή ακριβέστερα το τμήμα εκείνο του ορθού το οποίο εκτείνεται από το έδαφος της πυέλου (δηλαδή το σημείο όπου οι ανεκτήρες μύες εισχωρούν εντός του τοιχώματος του ορθού) μέχρι το πρωκτικό χείλος (δηλαδή το σημείο όπου ο βλεννογόνος του πρωκτού μεταπίπτει σε πολύστοιβο πλακώδες κερατινοποιημένο επιθήλιο). Έτσι λοιπόν πιο απλά ο πρωκτικός σωλήνας είναι το πιο τερματικό τμήμα του κατώτερου πεπτικού, που βρίσκεται μεταξύ του πρωκτικού χείλους (πρωκτικό στόμιο, πρωκτός, anal verge) στο περίνεο περιφερικά (από κάτω) και το ορθό κεντρικά.

Το πρωκτικό χείλος (πρωκτικό στόμιο, πρωκτός, anal verge) είναι το περιφερικό άκρο του πρωκτικού σωλήνα, σχηματίζοντας μια μεταβατική ζώνη μεταξύ του επιθηλίου του πρωκτικού καναλιού και του περιπρωκτικού δέρματος, και δεν πρέπει να συγχέεται με την οδοντωτή (pectinate, dentate) γραμμή.

Ο ανατομικός ή εμβρυολογικός πρωκτικός σωλήνας έχει μήκος περίπου 2 cm, εκτείνεται δε από τον πρωκτικό δακτύλιο μέχρι την οδοντωτή γραμμή, ενώ ο χειρουργικός ή λειτουργικός πρωκτικός σωλήνας είναι μακρύτερος (περίπου 4 cm) και εκτείνεται μέχρι τον ορθοπρωκτικό δακτύλιο (ανεκτήρες ορθού). Ο ορθοπρωκτικός δακτύλιος βρίσκεται περίπου στο απώτερο όριο της ληκύθου του ορθού και αποτελεί την περιοχή της υψηλότερης ενδοαυλικής πίεσης. Αυτό είναι χρήσιμο κατά τη δακτυλική, υπερηχογραφική και μανομετρική μελέτη της περιοχής.

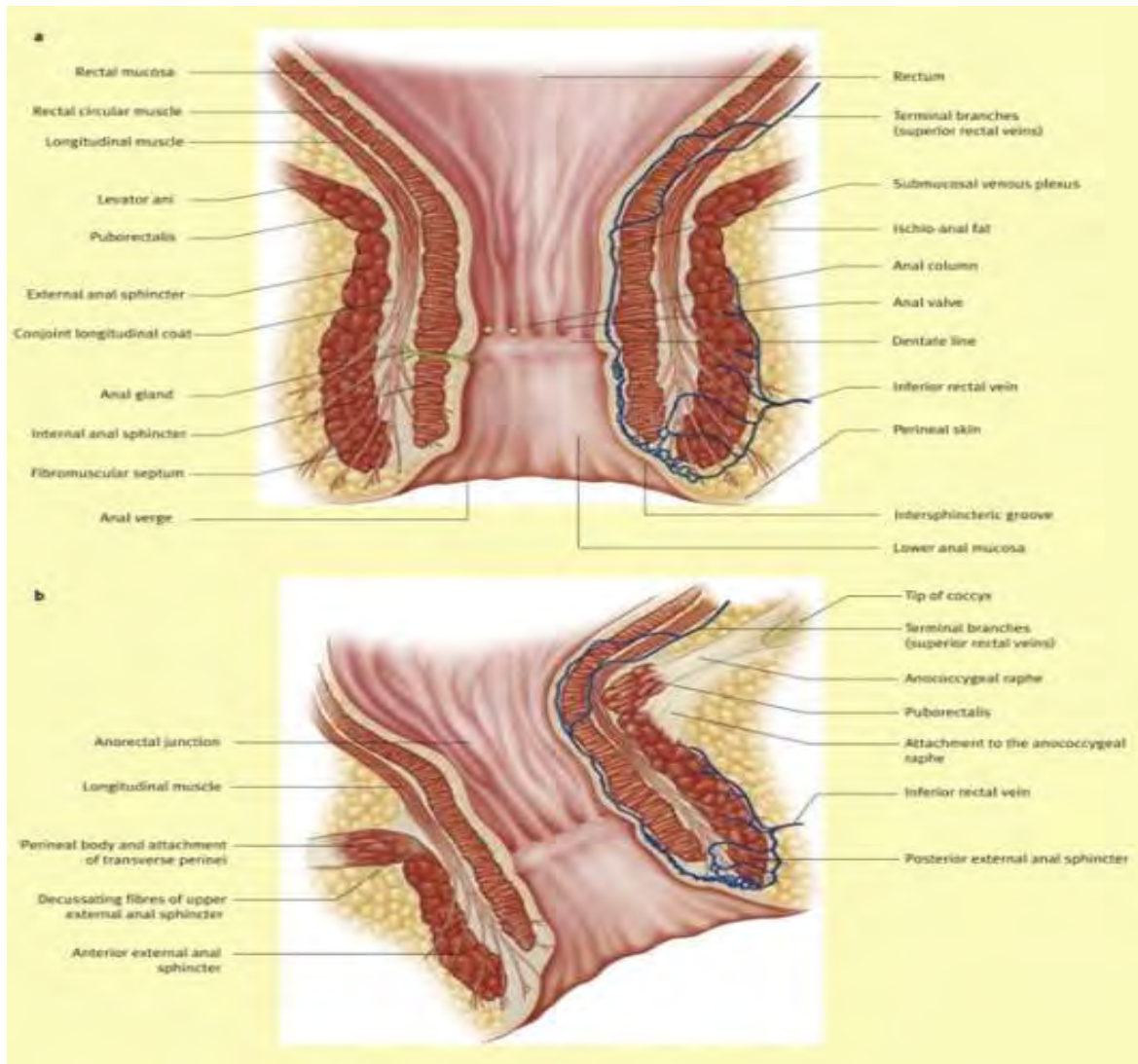
Ο πρωκτικός σωλήνας συνέχεται προς τα πίσω με τον κόκκυγα και προς τα πρόσω με το κατώτερο τμήμα του οπίσθιου τοιχώματος του κόλπου στις γυναίκες και της ουρήθρας στους άνδρες. Το ισχίο και ο ευθυϊσχιακός βόθρος βρίσκονται σε κάθε πλευρά. Ο ευθυϊσχιακός βόθρος περιέχει λίπος και τα κάτω ορθικά αγγεία και νεύρα, τα οποία τον διατρέχουν για να εισχωρήσουν στο τοίχωμα του πρωκτικού σωλήνα.

Ως πρωκτικό όριο (anal margin), ορίζεται δερματική περιοχή ακτίνας 5 cm περίξ του πρωκτικού στομίου. Το πρωκτικό στόμιο αποτελεί μια προσθιοοπίσθια δερματική οπή η οποία μαζί με τον πρωκτικό σωλήνα παραμένουν κλειστοί σε κατάσταση ηρεμίας, ως αποτέλεσμα τονικών κυκλοτερών συσπάσεων των σφιγκτήρων.

Ο πρωκτικός δακτύλιος αποτελεί το ακροτελεύτιο όριο του πρωκτικού σωλήνα, οριοθετείται δε ισοϋψώς προς τη διασφιγκτηριακή εντομή (πρωκτοδερματική γραμμή του Hilton). Το επιθήλιο περιφερικά της γραμμής χαρακτηρίζεται από θύλακους τριχών, αδένες και άλλα φυσιολογικά χαρακτηριστικά του δέρματος που συχνά αποτελούν πηγή φλεγμονών (π.χ. ιδραδενίτιδα).

Ο ορθοπρωκτικός δακτύλιος (όρος που καθιερώθηκε από τους Milligan και Morgagni) αποτελεί ένα ισχυρό μυϊκό δακτύλιο φερόμενο κυκλοτερώς, αντίστοιχα προς το άνω όριο του έξω σφιγκτήρα και συγκεκριμένα στο όριο ηβοορθικού και έσω σφιγκτήρα μυός. Ο ορθοπρωκτικός δακτύλιος αποτελεί ένα εύκολα αναγνωρίσιμο ανατομικό όριο του πρωκτικού σωλήνα κατά τη φυσική εξέταση. Αυτό προσδίδει κλινική σημασία σε ότι αφορά την αποφυγή διατομής των ανατομικών αυτών στοιχείων κατά τη διάρκεια επεμβάσεων για περιεδρικά αποστήματα και συρίγγια, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ακράτεια.

Η ορθοπρωκτική γωνία είναι το αποτέλεσμα της ανατομικής διαμόρφωσης του ηβοορθικού μυός γύρω από την ορθοπρωκτική συμβολή. Η γωνία αυτή φαίνεται να είναι υπεύθυνη για την εγκράτεια των κοπράνων, ενώ για την αντίστοιχη των αερίων και των υγρών το ρόλο αυτό επωμίζονται οι σφιγκτήρες. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη λειτουργία αυτή της ορθοπρωκτικής γωνίας και του ηβοορθικού μυός αλλά φαίνεται πως τον κυριότερο ρόλο παίζει μια συνεχής σφιγκτηριακή δράση του ηβοορθικού μυός.



Εικόνα: Η ανατομία του πρωκτικού σωλήνα.

### 3.2. Οι μύες του πυελικού εδάφους και του πρωκτικού σωλήνα

#### 1. Ανελκτήρας του πρωκτού.

Το πυελικό έδαφος αποτελείται από τον ηβοκοκκυγικό, τον λαγονοκοκκυγικό και τον ηβοορθικό μυ, οι οποίοι ως ενιαία ομάδα σχηματίζουν τον ανελκτήρα του πρωκτού. Το «πυελικό χάσμα» συνιστά ένα άνοιγμα των μυϊκών ινών του ηβοκοκκυγικού μύος διαμέσου του οποίου διέρχονται στους μεν άνδρες ο πρωκτικός σωλήνας και η ουρήθρα, στις δε γυναίκες ο πρωκτικός σωλήνας, η ουρήθρα και ο κόλπος[19].

Ο ηβοκοκκυγικός μυς αποτελείται από γραμμωτές μυϊκές ίνες ευρισκόμενες σε μόνιμη σύσπαση, οι οποίες περιβρογχίζουν το ορθό σε σχήμα U, ακριβώς πάνω από το επίπεδο των σφιγκτήρων του πρωκτού. Η χάλαση του ηβοορθικού μύος ευθιάζει την ορθοπρωκτική γωνία και ευνοεί την απόδευση, ενώ η σύσπασή του ενισχύει την εγκράτεια. Ο ηβοκοκκυγικός και ο λαγονοκοκκυγικός μυς συμμετέχουν επίσης στην εγκράτεια ασκώντας πιθανόν πλάγια πίεση, ώστε να στενέψουν το τρήμα του ανελκτήρα. Ο ανελκτήρας του πρωκτού νευρώνεται κατά την

πυελική του επιφάνεια από ρίζες των I2, I3, I4 και κατά την κάτω επιφάνειά του από τον περινεϊκό κλάδο του αιδοϊκού νεύρου[19].

Αν και εμβρυολογικά ο ηβοορθικός μυς προέρχεται από κοινή καταβολή με το λαγονοκοκκυγικό και ηβοκοκκυγικό μυ και δεν σχετίζεται σε κανένα στάδιο της εμβρυογένεσης με το έξω σφιγκτήρα, ανατομικές, φυλογεννητικές και νευροφυσιολογικές μελέτες δεν μπορούν να διαχωρίσουν εάν ανήκει στον ανελκτήρα ή τον έξω σφιγκτήρα. Λόγω των διαφωνιών αυτών σήμερα πιστεύεται ότι ο ηβοορθικός μυς ανήκει και στις δύο μυϊκές ομάδες[19].

## 2.Επιμήκης μύς.

Σχηματίζεται από ίνες της έξω επιμήκους μυϊκής στιβάδας του ορθού και του ανελκτήρα στο επίπεδο του ορθοπρωκτικού δακτυλίου, πορεύεται δε μεταξύ έσω και έξω σφιγκτήρα. Τελικώς, μερικές από τις ίνες του καταλήγουν στο περιπρωκτικό δέρμα. Μπορεί να δέχεται ίνες από τον ηβοορθικό και τον ηβοκοκκυγικό μυ[19].

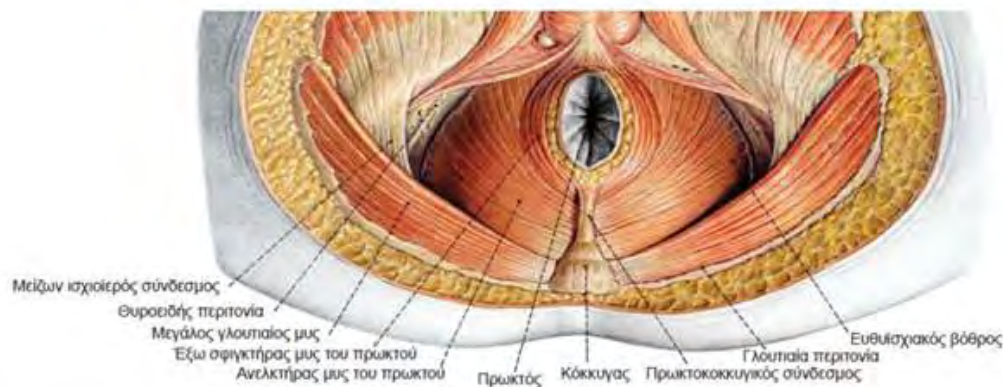
## 3.Έσω σφιγκτήρας του πρωκτού.

Αποτελεί τα τελευταία 2,5-4 cm της έσω κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας του ορθού. Αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες και βρίσκεται σε διαρκή σύσπαση, δημιουργώντας ένα φυσιολογικό φραγμό στην ακούσια απώλεια αερίων και κοπράνων. Το κατώτερο άκρο του έσω σφιγκτήρα είναι ψηλαφητό κατά τη δακτυλική εξέταση, περίπου 1,5 cm περιφερικότερα από την οδοντωτή γραμμή. Η αυλάκωση που παρατηρείται μεταξύ έσω και έξω σφιγκτήρα ονομάζεται διασφιγκτηριακή αύλακα και είναι εύκολα ορατή και ψηλαφητή[19].

## 4.Έξω σφιγκτήρας.

Αποτελεί έναν ελλειπτικό κύλινδρο από γραμμωτές μυϊκές ίνες ο οποίος εκτείνεται επί τα εκτός και περιφερικότερα του έσω σφιγκτήρα. Σύμφωνα με την παραδοσιακή ανατομική φέρεται να αποτελείται από τρεις μοίρες: την εν τω βάθει, την επιπολής και την υποδόριο. Προσφύεται οπισθίως στον κόκκυγα και προσθίως στο περινεϊκό σώμα. Το άνω ήμισυ του έξω σφιγκτήρα επενδύεται στην πρόσθια επιφάνειά του από τον επιμήκη μυ του ορθού, ενώ στο κάτω ήμισυ διατιτράινεται από μυϊκές ίνες αυτού[19].

Ο έξω σφιγκτήρας όπως και οι μύες του πυελικού εδάφους, σε αντίθεση με τους υπόλοιπους σκελετικούς μυς οι οποίοι συνήθως είναι ανενεργοί σε κατάσταση ηρεμίας, διατηρούν μια συνεχή ηλεκτρική δραστηριότητα σε κατάσταση ηρεμίας μέσω του αντανεκλαστικού τόξου της ιππουρίδας. Ιστολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο έξω σφιγκτήρας, ο ανελκτήρας και ο ηβοορθικός μυς αποτελούνται από μυϊκές ίνες τύπου 1, χαρακτηριστικό των σκελετικών μυών που διατηρούν τονική συσπαστική δραστηριότητα[19].



Εικόνα: Οι μύες του πυελικού εδάφους

### 3.3. Η αρτηριακή αιμάτωση του Ορθού και του Πρωκτού

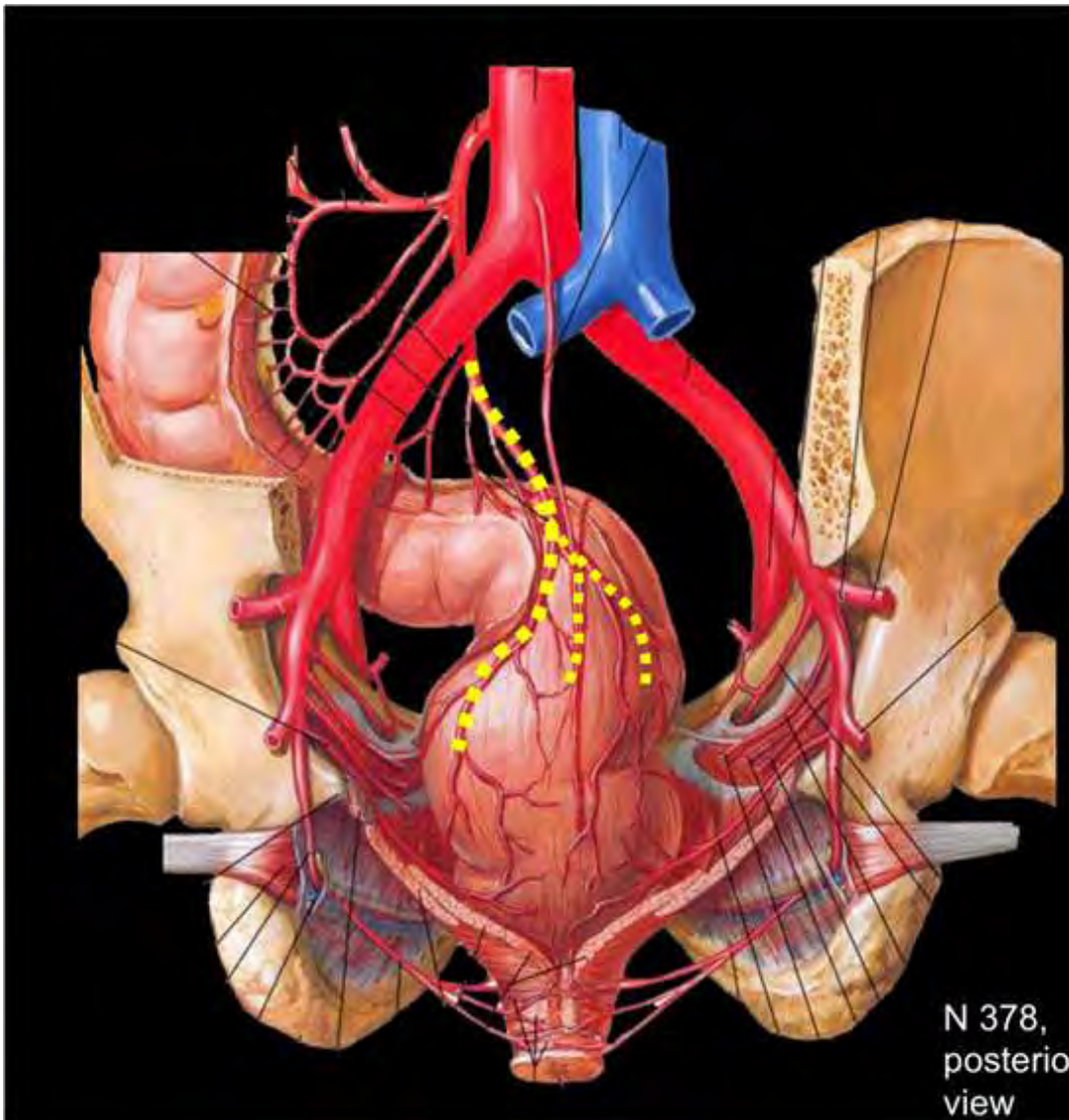
Η κάτω μεσεντέριος αρτηρία συνεχίζει ως άνω αιμορροϊδική αρτηρία στο ύψος των αριστερών λαγόνιων αγγείων. Η αρτηρία κατέρχεται στο μεσοσιγμοειδές στο ύψος του τρίτου ιερού σπονδύλου και στη συνέχεια στο οπίσθιο τμήμα του ορθού. Στο 80% των περιπτώσεων διαχωρίζεται σε δεξιό και αριστερό τελικό κλάδο, με το δεξιό να είναι συνήθως ευρύτερος. Αμφότεροι αποτελούν τελικούς κλάδους. Στο 17% των περιπτώσεων ανευρίσκονται πολλαπλοί κλάδοι. Οι κλάδοι αυτοί όταν εισέρχονται στην υποβλεννογόνιο στιβάδα του ορθού διατρέχουν με φορά προς τα κάτω για να αιματώσουν το κατώτερο ορθό και τον πρωκτικό σωλήνα. Περίπου 5 κλάδοι φτάνουν το επίπεδο των στύλων του Morgagni όπου αναστομώνονται μεταξύ τους, σχηματίζοντας τριχοειδικά πλέγματα, κυρίως στο δεξιό πρόσθιο, δεξιό οπίσθιο και αριστερό πλάγιο τοίχωμα, δημιουργώντας τα έσω αιμορροϊδικά πλέγματα. [19]

Η συμμετοχή της μέσης αιμορροϊδικής αρτηρίας στην αρτηριακή άρδευση του ορθού εξαρτάται από το μέγεθος της άνω αιμορροϊδικής. Η παρουσία της, σύμφωνα με διάφορους συγγραφείς, ποικίλλει. Άλλοι αναφέρουν ότι απουσιάζει στο 40-88% των περιπτώσεων, ενώ άλλοι την αναγνωρίζουν στο 94-100% των παρασκευασμάτων. Εκφύεται από τον πρόσθιο κλάδο της έσω λαγονίου ή την αιδουική αρτηρία, φτάνει δε στο ορθό προσθιοπλάγια, κοντά στο επίπεδο του πυελικού εδάφους και βαθιά στην περιτονία του ανεκκτήρα. Η μέση αιμορροϊδική αρτηρία είναι ευάλωτη σε τραυματισμούς κυρίως κατά τη χαμηλή πρόσθια εκτομή, κατά την παρασκευή του προστάτη, των σπερματοδόχων ληκύθων ή του άνω τμήματος του κόλπου από την προσθιοπλάγια επιφάνεια του ορθού. Το ορθό διαθέτει πλούσιο ενδοτοιχωματικό αναστομωτικό δίκτυο, το οποίο συμβάλλει αποφασιστικά στην αιμάτωσή του όταν η άνω και η μέση αιμορροϊδική απολινώνονται, με συνέπεια να μην νεκρώνεται.

Η κάτω αιμορροϊδική αρτηρία είναι κλάδος της έσω αιδουικής η οποία με τη σειρά της προέρχεται από την έσω λαγόνιο αρτηρία. Εκφύεται στον αιδουικό σωλήνα και είναι εξωπυελική σε όλη της την πορεία. Διατρέχει τη θυροειδή περιτονία, τον ευθυϊσχακό βόθρο



και τον έξω σφιγκτήρα, για να φτάσει τον υποβλεννογόνιο του πρωκτού και να ανέλθει σε αυτό το επίπεδο. [19]



Εικόνα: Η αρτηριακή άρδευση του ορθού και του πρωκτού

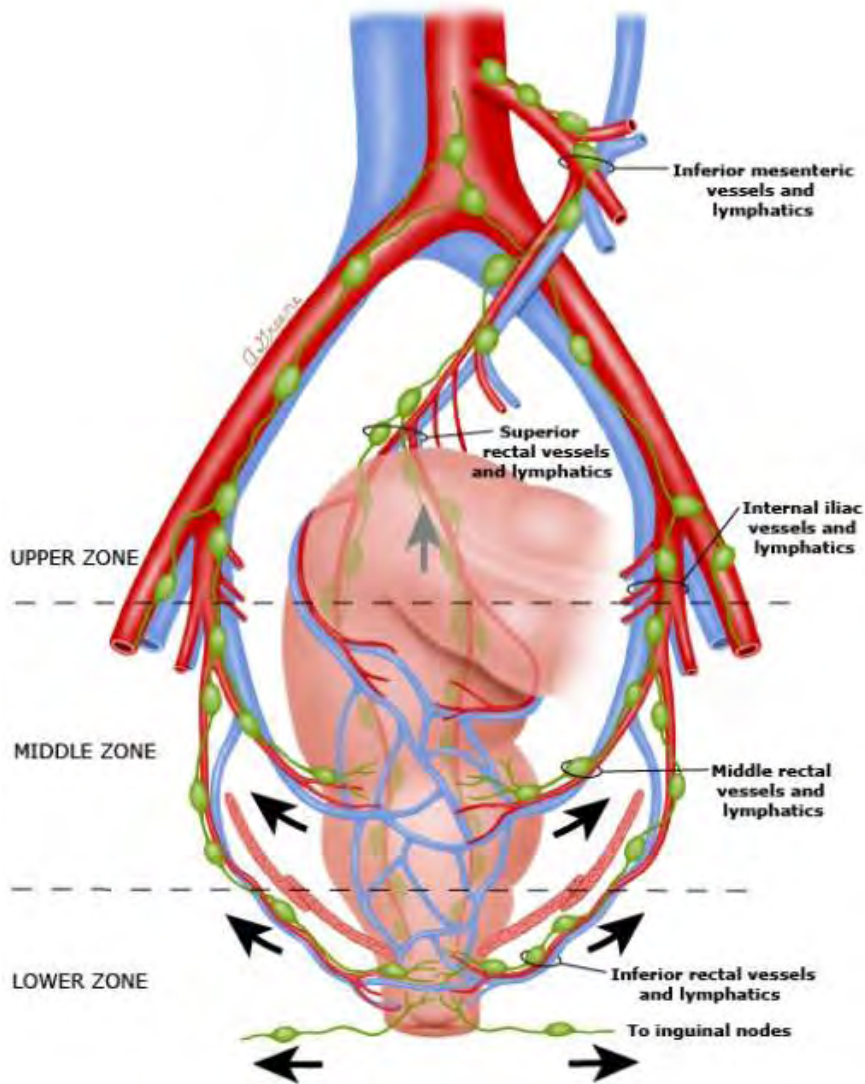
### 3.4. Η φλεβική και λεμφική απορροή του ορθού και του πρωκτού

Η φλεβική απορροή του ορθού και του πρωκτού πραγματοποιείται είτε μέσω της άνω αιμορροϊδικής φλέβας (μονήρης) προς την κάτω μεσεντέριο και την πυλαία είτε μέσω των μέσων και κάτω αιμορροϊδικών φλεβών (διφυείς) προς την έσω λαγόνιο και την κάτω κοίλη φλέβα. Όλες τους ξεκινούν από τα τρία ορθοπρωκτικά αρτηριοφλεβικά (αιμορροϊδικά) πλέγματα: το έξω, το οποίο βρίσκεται κάτω από την οδοντωτή γραμμή στον υποδόριο χώρο, το έσω, το οποίο κείται στον υποβλεννογόνιο πάνω από την οδοντωτή γραμμή και το περιορθικό το οποίο παροχετεύει στις μέσες και κάτω αιμορροϊδικές φλέβες. [19]

Μια αιτία αιμορραγίας (4-7%) κατά τη χειρουργική παρασκευή της περιοχής, είναι η κάκωση των προιερών φλεβών, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς. Οι

προϊερές φλέβες στερούνται βαλβίδων και επικοινωνούν με το έσω σπονδυλικό φλεβικό σύστημα μέσω αναστομωτικών φλεβών στην βάση των σπονδύλων. Ο έξω χιτώνας των αναστομωτικών αυτών φλεβών συμφύεται ισχυρά προς το περίοστεο του ιερού οστού στο επίπεδο του I3-I4, καθώς αυτές εισέρχονται στα τρήματα του ιερού οστού. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο οι προϊερές φλέβες μετά τη διατομή τους συστέλλονται. Με τον ασθενή όμως σε θέση λιθοτομής, οι προϊερές φλέβες αποκτούν υψηλές τιμές υδροστατικής πίεσης (17-23 cm H<sub>2</sub>O), δύο με τρεις φορές μεγαλύτερες από την υδροστατική πίεση της κάτω κοίλης φλέβας, γεγονός που ευνοεί την εξαγγείωση του αίματος.

Η λέμφος από τα εγγύς 2/3 του ορθού παροχετεύει στους λεμφαδένες που βρίσκονται κατά μήκος των κάτω μεσεντερίων αγγείων και στη συνέχεια στους παραορτικούς λεμφαδένες. Η λεμφική απορροή του περιφερικού 1/3 του ορθού ακολουθεί δύο κατευθύνσεις: κεφαλικά προς την άνω αιμορροϊδική και την κάτω μεσεντέριο αρτηρία και πλάγια κατά μήκος της μέσης αιμορροϊδικής αρτηρίας προς τους λεμφαδένες της έσω λαγονίου[19]. Σπινθηρογραφικές μελέτες, απέτυχαν να αναδείξουν επικοινωνία μεταξύ του κάτω μεσεντερίου και του έσω λαγονίου λεμφικού συστήματος. Στον πρωκτικό σωλήνα η οδοντωτή γραμμή αποτελεί τη διαχωριστική γραμμή μεταξύ δύο διαφορετικών λεμφικών συστημάτων: πάνω από τη γραμμή προς τους κάτω μεσεντέριους και έσω λαγόνιους λεμφαδένες και κάτω από αυτή κατά μήκος των κάτω ορθικών λεμφαγγείων προς τους επιπολής βουβωνικούς λεμφαδένες ή λιγότερο συχνά προς τους λεμφαδένες της κάτω αιμορροϊδικής. Στις γυναίκες, 5 cm πάνω από την οδοντωτή γραμμή, η λεμφική απορροή μπορεί να γίνει στο οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου, τον τράχηλο, τη μήτρα, τις ωοθήκες, τον πλατύ σύνδεσμο, τις σάλπιγγες και το δουλγασσειο, ενώ 10 cm πάνω από το δακτύλιο φαίνεται να διασπείρεται μόνο προς το δουλγασσειο και τον πλατύ σύνδεσμο. [19]



Εικόνα: Η λεμφική απορροή του ορθού

### 3.5. Η Νεύρωση του ορθού και του πρωκτού

Η συμπαθητική νεύρωση του αριστερού κόλου και του ανώτερου ορθού ξεκινά από το επίπεδο των O1-O3, από όπου προγαγγλιακές ίνες μεταφέρουν τα ερεθίσματα μέσω των οσφυϊκών συμπαθητικών νέρων στα προαορτικά γάγγλια και από εκεί οι μεταγαγγλιακές ίνες ακολουθώντας τους κλάδους της κάτω μεσεντερίου και της άνω αιμορροϊδικής αρτηρίας τα μεταφέρουν στο αριστερό κόλον και το ανώτερο ορθό. [19]

Η συμπαθητική νεύρωση του κατώτερου ορθού και του πυελικού εδάφους ξεκινά από τα προϊερά νεύρα, τα οποία σχηματίζονται από τη σύντηξη του αορτικού πλέγματος και των οσφυϊκών σπλαγχνικών νέρων. Ακριβώς κάτω από το ακρωτήριο των μαιευτήρων, τα προϊερά νεύρα σχηματίζουν το υπογάστριο πλέγμα. Δύο κύρια υπογάστρια νεύρα (ένα σε κάθε πλευρά του ορθού), μεταφέρουν συμπαθητικές ίνες από το υπογάστριο στο πυελικό πλέγμα. Το πυελικό πλέγμα βρίσκεται στα πλάγια της πυέλου στο επίπεδο του κατώτερου ορθού, δίπλα από τους πλάγιους συνδέσμους. [19]

Η παρασυμπαθητική νεύρωση του ορθού ξεκινά από τα I2-I4 νεύρα και ακολούθως τα ερεθίσματα μεταφέρονται μέσω των νεύρων της στύσης (nervi erigentes), τα οποία καθώς ανέρχονται συναντώνται με τα συμπαθητικά υπογάστρια νεύρα στο πυελικό πλέγμα. Από το πυελικό πλέγμα, μεικτές μεταγαγγλιακές παρασυμπαθητικές και συμπαθητικές ίνες διανέμονται μέσω του κάτω μεσεντερίου πλέγματος στο αριστερό κόλον και το ανώτερο ορθό και απευθείας στο κατώτερο ορθό και στον άνω πρωκτικό σωλήνα. Το περιπροστατικό πλέγμα (υποδιαίρεση του πυελικού πλέγματος) βρίσκεται στη περιτονία του Denonvillier και νευρώνει τον προστάτη, τις σπερματοδόχους ληκύθους, την ουρήθρα, το σπερματικό πόρο, τα σπυραγγώδη σώματα του πέους, τον εκσπερματιστικό πόρο και τους βολβουρηθραίους αδένες. [19]

Η σεξουαλική λειτουργία ελέγχεται και ρυθμίζεται από εγκεφαλονωτιαία, συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά συστήματα νευρώνων. Η στυτική λειτουργία επικουρείται από παρασυμπαθητικές ίνες που προκαλούν διαστολή σε επίπεδο αρτηριολίων και συμπαθητικών ινών, που προκαλούν αναστολή της αγγειοσύσπασης.

Όλα τα πυελικά νεύρα βρίσκονται μεταξύ του περιτοναίου και της ενδοπυελικής περιτονίας, είναι δε ευάλωτα σε κακώσεις κατά τη διάρκεια χειρισμών για την παρασκευή του ορθού. Οι κακώσεις των πυελικών νεύρων μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε επίπεδο, είναι συχνότερες σε ογκολογικές επεμβάσεις, όπου οι εκτελούμενοι χειρουργικοί χειρισμοί οφείλουν να είναι ριζικότεροι, είναι δε δυνατό να προκαλέσουν βλάβες όπως μόνιμη πάρεση της ουροδόχου κύστης, ανικανότητα και στυτική δυσλειτουργία.

Απολίνωση της κάτω μεσεντερίας αρτηρίας στην έκφυση της, κοντά στην αορτή, μπορεί να προκαλέσει κάκωση στα συμπαθητικά προαορτικά γάγγλια και το αντίστοιχο πλέγμα.

Διατομή του υπογαστρίου πλέγματος και των υπογαστρίων νεύρων είναι δυνατόν να συμβεί στο επίπεδο του ακρωτηρίου των μαιευτήρων ή στην προϊερά χώρα. Σε αυτή την περίπτωση, και καθώς τα στυτικά νεύρα παραμένουν άθικτα προκαλείται παλίνδρομη εκσπερμάτιση και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης.

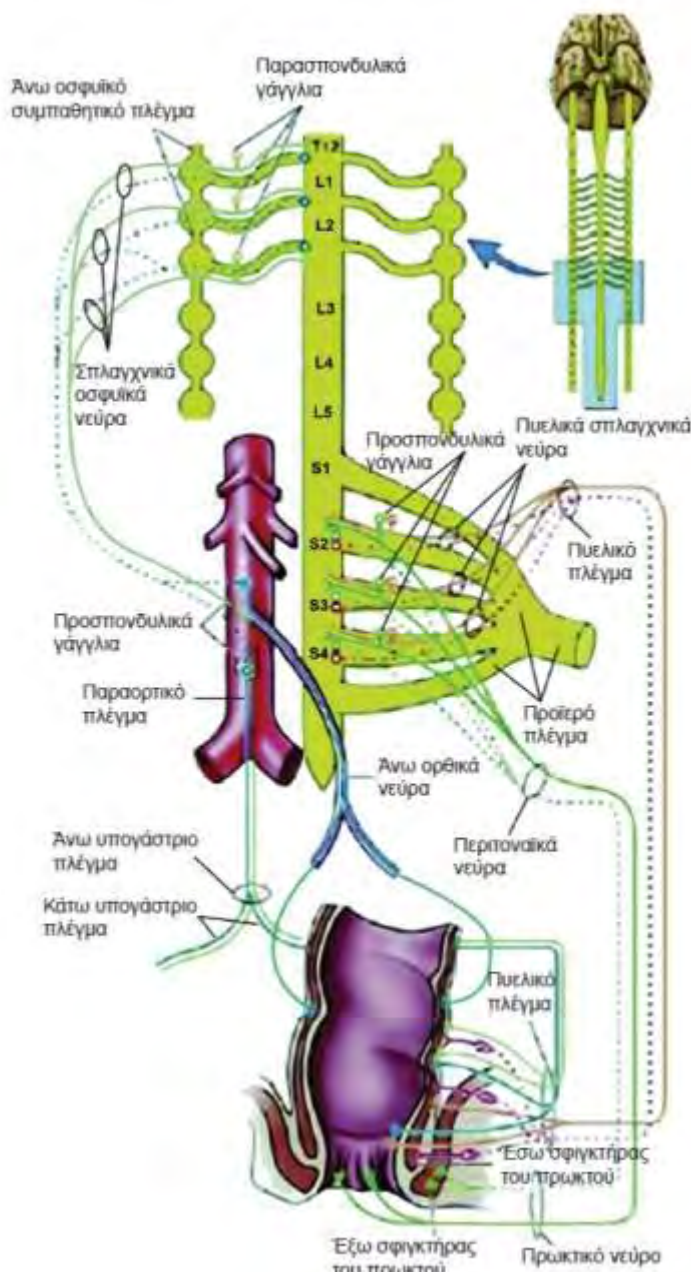
Η κάκωση των στυτικών νεύρων οδηγεί σε απώλεια της στυτικής ικανότητας. Το πυελικό πλέγμα μπορεί να υποστεί κακώσεις κατά τη διάρκεια έντονης πλάγιας έλξης του ορθού ή λόγω της διατομής των πλάγιων συνδέσμων πολύ κοντά στα πλάγια τοιχώματα της πύελου. Χειρουργικοί χειρισμοί κοντά στις σπερματοδόχους ληκύθους και τον προστάτη μπορεί να προκαλέσουν κακώσεις στο περιπροστατικό πλέγμα, με συνέπεια μεικτή συμπαθητική και παρασυμπαθητική βλάβη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη στυτική ανικανότητα όπως και τη δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης (νευρογενής κύστη).

Οι σεξουαλικές δυσλειτουργίες είναι κλινικά εμφανείς στους άνδρες γι' αυτό και διαγιγνώσκονται εύκολα, ενώ στις γυναίκες μάλλον υποδιαγιγνώσκονται.

Ο έσω σφιγκτήρας του πρωκτού νευρούται από συμπαθητικές (O5) και παρασυμπαθητικές (I2-I4) ίνες ακολουθώντας την ίδια πορεία με τα νεύρα για το ορθό. Ο έξω σφιγκτήρας νευρούται σε κάθε πλευρά από τον κάτω ορθικό κλάδο του αιδοϊκού νεύρου(I2-I3) και τον περινεϊκό

κλάδο του I4. Παρά το γεγονός ότι ο ηβοορθικός μυς και ο έξω σφιγκτήρας έχουν διαφορετική νεύρωση, ενεργούν ως αδιαίρετη κινητική μονάδα. Σε ετερόπλευρη κάκωση του αιδουικού νεύρου, η λειτουργία του έξω σφιγκτήρα διατηρείται λόγω χιασμού των ιών στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού.

Η αισθητική λειτουργία του πρωκτού μεταφέρεται από τον κάτω ορθικό κλάδο του αιδουικού νεύρου και παίζει μεγάλο ρόλο στο μηχανισμό της εγκράτειας. Ο εγγύς πρωκτικός σωλήνας περιέχει ένα πλούσιο δίκτυο από ελεύθερες και οργανωμένες νευρικές αισθητικές απολήξεις, περισσότερο συγκεντρωμένες στις βαλβίδες του Houston. Οι οργανωμένες νευρικές απολήξεις αποτελούνται από σωματίδια Meissner (αφή), Krause (κρύο), Golgi Mazzoni (πίεση) και τα γεννητικά σωματίδια (τριβή). [19]



Εικόνα: Η νεύρωση του ορθού.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Δεν υπάρχουν συμπτώματα στους περισσότερες ασθενείς με πρώιμο στάδιο ΚΠΕ-Ο και αυτοί οι ασθενείς διαγιγνώσκονται σε όλο το Δυτικό κόσμο ως αποτέλεσμα της διαλογής (Screening). Όμως, στην Ελλάδα, οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.

Τα συμπτώματα της ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο δημιουργούνται συνήθως λόγω της αύξησης του όγκου εντός του αυλού του οργάνου, η λόγω επέκτασης σε άλλα όργανα της κοιλίας, και ως εκ τούτου, η συμπτωματική εκδήλωση του ΚΠΕ-Ο, αντανακλά συνήθως σχετικά προχωρημένη νόσο.

Συνεπώς η νόσος μπορεί να παρουσιαστεί με τρεις τρόπους:

1. Με ύποπτα σημεία και συμπτώματα
2. Σε τυχαίο ή προσυμπτωματικό έλεγχο σε ασθενείς με μεσαίο (average) κίνδυνο
3. Ως επείγουσα κατάσταση όταν εκδηλωθεί με εντερική απόφραξη, περιτονίτιδα ή σπάνια, μια οξεία αιμορραγία πεπτικού (ΟΑΠ).

##### 4.1. Συμπτώματα από τον όγκο

Τυπικά συμπτώματα/σημεία που συνδέονται με ΚΠΕ-Ο είναι τα εξής:[20,21]

1. αιματοχεσία(ορθο,σιγμοειδες) ή μέλαινες κενώσεις,
2. κοιλιακό άλγος,
3. σιδηροπενική αναιμία, ή/και
4. αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου και
5. απώλεια βάρους.

Λιγότερο συχνά παρουσιάζονται συμπτώματα που περιλαμβάνουν την κοιλιακή διάταση, ή/και ναυτία και έμετο, που μπορεί να είναι δείκτες της απόφραξης.

Είναι προφανές, ότι σε κάποιους ασθενείς η νόσος εκδηλώνεται με περισσότερα από ένα σύμπτωμα. Τα στοιχεία αυτά, ωστόσο, αντανακλούν τον αυξανόμενο ρυθμό του προσυμπτωματικού ελέγχου. Σε μια πιο πρόσφατη εκτίμηση > 30% των ΚΠΕ-Ο είχαν διαγνωσθεί με προσυμπτωματικό έλεγχο σε ασυμπτωματικά άτομα .

Η αιματοχεσία είναι πιο συχνή στον καρκίνο του ορθού και του σιγμοειδούς, παρά του λοιπού κόλου. Η λανθάνουσα αιμορραγία εξαρτάται από τη θέση αλλά όχι από το στάδιο του καρκίνου. Όγκοι στο τυφλό και το ανιόν κόλον χαρακτηρίζονται από τετραπλάσια ημερήσια απώλεια αίματος (9 ml/ημέρα) έναντι όγκων σε άλλες θέσεις.

Η σιδηροπενική αναιμία οδηγεί στην αποκάλυψη ΚΠΕ-Ο, καθυστερημένα.

Το κοιλιακό άλγος μπορεί να οφείλεται σε επεισόδια ατελούς εντερικής απόφραξης, περιτοναϊκή διασπορά ή διάτρηση εντέρου και συνοδό γενικευμένη περιτονίτιδα.

Ο τεινεσμός μπορεί να οφείλεται σε διήθηση των μυών του εδάφους της πυέλου ή σε διήθηση του ισχιακού και του θυρεοειδούς νεύρου σε περιπτώσεις τοπικά εκτεταμένης νόσου.

Αλλαγή των εντερικών συνηθειών παρατηρείται συνήθως σε όγκους του αριστερού κόλου. Αντίθετα με τους όγκους του δεξιού κόλου που έχουν την τάση να σχηματίζουν πολύποδες ή να αναπτύσσονται ταχέως, οι όγκοι του αριστερού κόλου αναπτύσσονται συνήθως κυκλωτερώς ή δακτυλιοειδώς, προκαλώντας μείωση της διαμέτρου του εντερικού αυλού με συνέπεια δυσκοιλιότητα, διάρροια ή εντερική απόφραξη, ενώ περιγράφεται ως σύμπτωμα των όγκων του ορθού και η μείωση της διαμέτρου των κοπράνων. Άλλα πιθανά συμπτώματα αποτελούν η κοιλιακή διάταση, η ναυτία, οι έμετοι, η απώλεια βάρους και η κόπωση.

Στους συμπτωματικούς ασθενείς, κλινικές εκδηλώσεις διαφέρουν ανάλογα με τη ανατομική θέση των όγκων .

#### Symptomatology of colorectal cancers based upon anatomic site

	Right colon	Left colon	Rectum
<b>Number of patients</b>	54	59	140
Mean hemoglobin at presentation	10.5 g/dL	11.6 g/dL	11.4 g/dL
<b>Symptoms at diagnosis (percent)</b>			
Rectal bleeding	21	44	79
Tenesmus	12	16	31
Abdominal pain	77	84	60
Intestinal obstruction	15	27	44
Mucus discharge	0	7	24
Changed bowel habit	64	86	66

Data from: Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East Afr Med J* 2008; 85:259.

#### 4.2. Σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις

- Η τοπική διήθηση και περιορισμένη διάτρηση προς γειτονικά όργανα όπως η ουροδόχος κύστη (με συνέπεια πνευματουρία: έξοδος αέρα κατά την ούρηση) ή το λεπτό έντερο και η δημιουργία συριγγίου, [20,21]
- Ο πυρετός αγνώστου αιτιολογίας[20,21] και
- Ο σχηματισμός ενδοκοιλιακών, οπισθοπεριτοναϊκών ή τοιχωματικών αποστημάτων. Παρόμοια συμπτώματα κάνει και η εκκολπωματίτιδα και πρέπει με προσοχή ο ΚΠΕ-Ο να διαφοροδιαγνωστεί από αυτή πράγμα που καμιά φορά είναι αδύνατο. [20,21]

Βακτηριαμία ή/και σηψαιμία από στρεπτόκοκκο ή κλωστηρίδιο μπορεί να οφείλονται σε υποκείμενη κακοήθεια του παχέος εντέρου στο 10-25% των ασθενών. Ο ΚΠΕ-Ο αποτελεί το 6% των αδενοκαρκινωμάτων αγνώστου πρωτοπαθούς προέλευσης, ενώ μπορεί ακόμη να μιμηθεί την κλινική εικόνα εκκολπωματίτιδας (ενδοκοιλιακή φλεγμονή). [20,21]

Ακόμα ο ΚΠΕ-Ο μπορεί να ανιχνευθεί τυχαία από την ανεύρεση ηπατικών μεταστάσεων που παρεμπιπτόντως εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια απεικονιστικών εξετάσεων για άλλους λόγους (πχ χολολιθίαση κλπ.).

### 4.3. Συμπτώματα και πρόγνωση

Ασθενείς συμπτωματικοί κατά τη στιγμή της διάγνωσης έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς (πενταετής επιβίωση 49% και 71%, αντίστοιχα).[22]

Ασθενείς οι οποίοι είναι συμπτωματικοί κατά τη διάγνωση, συνήθως έχουν πιο προχωρημένη νόσο και χειρότερη πρόγνωση ( $\geq T3$ : σχετικό κίνδυνο [RR] 1,96), μεγαλύτερη λεμφαδενική συμμετοχή (RR 1.92), και παρούσα μεταστατική νόσο (RR 3.37). Επιπλέον, οι ασθενείς που δεν έχουν διαγνωστεί μέσω προσυμπτωματικού ελέγχου είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θανάτου (RR 3,02) και ποσοστά υποτροπών (RR 2.19) καθώς και μικρότερη επιβίωση και διάστημα ελεύθερο νόσου[22]. Αντίθετα, ο συνολικός αριθμός ή η διάρκεια των συμπτωμάτων δεν αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες.

Απόφραξη ή/και διάτρηση, σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση ανεξαρτήτως σταδίου της νόσου, ενώ όγκοι που εκδηλώνονται με αιμορραγία πιστεύεται ότι έχουν καλύτερη πρόγνωση εξαιτίας της τάσης να διαγιγνώσκονται νωρίτερα. Η αιμορραγία όμως δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα της έκβασης. Μεταξύ των ασθενών με ΚΠΕ-Ο και αρνητικούς λεμφαδένες, η απόφραξη ή διάτρηση είναι κακός προγνωστικός παράγον που μπορεί να επηρεάσει την απόφαση για την άσκηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας. Για ίδια στάδια νόσου, καρκίνοι περιφερικότερα της περιτοναϊκής ανάκαμψης (ορθοσιγμοειδές-ορθό) έχουν χειρότερη πενταετή επιβίωση έναντι των κεντρικότερων καρκίνων, ενώ οι περιφερικοί όγκοι του ορθού εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση από τους κεντρικούς για το ίδιο στάδιο.[21,22]

Αιμορραγία από το ορθό παρατηρείται συχνότερα με περιφερικούς όγκους, και το μεγαλύτερο ποσοστό των περιφερικών όγκων του ορθού είναι σε πιο πρώιμο στάδιο σε σύγκριση με τους κεντρικότερους όγκους. Έτσι οι όγκοι που εμφανίζονται με αιμορραγία από το ορθό (συνήθως αυτοί που αφορούν τα περιφερικά τμήματα του παχέος εντέρου και του ορθού) θεωρείται ότι έχουν καλύτερη πρόγνωση λόγω της τάσης τους να διαγνωσθούν σε προγενέστερο στάδιο. Ωστόσο, η αιμορραγία δεν είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της έκβασης.



#### **4.4. Ορισμός σύγχρονου και μετάχρονου καρκίνου**

Ως σύγχρονος ΚΠΕ-Ο ορίζονται δύο ή περισσότεροι πρωτοπαθείς όγκοι μεταξύ των οποίων παρεμβάλλεται φυσιολογικό έντερο και δεν οφείλονται σε άμεση επέκταση ή μετάσταση. Παρατηρείται στο 3-5% των ΚΠΕ-Ο, αν και η συχνότητά τους είναι λίγο μικρότερη (περίπου 2,5%) εάν εξαιρεθούν οι ασθενείς με HNPCC. Οι σύγχρονοι καρκίνοι έχουν την ίδια πρόγνωση με τους μονήρεις, όταν συγκρίνονται τα υψηλότερα (μεγαλύτερα) στάδια.

Ως μετάχρονοι καρκίνοι ορίζονται οι μη αναστομωτικοί νέοι πρωτοπαθείς όγκοι που αναπτύσσονται εντός 6 μηνών από την αρχική αντιμετώπιση και στο 1,5-3% των ασθενών στα πρώτα 5 μετεγχειρητικά χρόνια.

## 5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

### 5.1. Διαγνωστικά μέσα για αρχική σταδιοποίηση (προ ακτινοχημειοθεραπείας)

Η ακριβής διάγνωση της τοπικής επέκτασης του όγκου, της θέσης, του σταδίου N και η πιθανότητα θετικότητας του κυκλοτερούς ορίου εκτομής (circumferential resection margin) είναι σημαντικά για τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής.

Τυπικά, η πρωτοπαθής αλλοίωση προσδιορίζεται μέσω άκαμπτης ή εύκαμπτης ενδοσκόπησης μετά βιοψίας. Στις τρέχουσες τεχνικές προεγχειρητικής σταδιοποίησης περιλαμβάνονται η δακτυλική εξέταση του ορθού, η εξέταση του ορθού με διορθικό υπερηχογράφημα (US) και η αξονική τομογραφία (CT). Εντούτοις, οι παραπάνω μέθοδοι απεικόνισης αποτελούν φτωχούς δείκτες όσον αφορά τη σχέση μεταξύ του όγκου και του CRM, ενώ δεν έχει αποδειχθεί ότι επιτρέπουν ακριβή μέτρηση της τοπικής σε βάθος διασποράς του όγκου.[23]

#### 5.1.1. Προσδιορισμός T σταδίου (κατά TNM)

Η υποκατηγοριοποίηση των καρκίνων T1 σταδίου βασίζεται στο βάθος της εισβολής στην υποβλεννογόνια στιβάδα: sm1: επιπολής τριτημόριο, sm2: μεσαίο τριτημόριο και sm3: εν τω βάθει τριτημόριο.

Ο διορθικός υπέρηχος (ERUS) και η ενδοορθική μαγνητική τομογραφία διαθέτουν παρόμοια ακρίβεια ως προς τη διάκριση μεταξύ T1 sm1/ sm2 και sm3 και, επιπλέον, μεταξύ των επιφανειακών (T1 και/ή T2) και των εν τω βάθει (T3) όγκων. Η απεικόνιση διά μαγνητικής τομογραφίας με χρήση διορθικού πηνίου προσφέρει τη μέγιστη ποσότητα πληροφοριών με μία μόνο απεικονιστική μέθοδο στη σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού [24]. Η διορθική απεικόνιση δεν επαρκεί ως μέθοδος για την αξιολόγηση της τοπικής επέκτασης σε T3 και T4 όγκους μεγάλου μεγέθους. Η διήθηση του σφιγκτήρα μπορεί να μετρηθεί με συγκρίσιμη ακρίβεια διά διορθικού υπέρηχου ή μαγνητικής τομογραφίας. Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, η σταδιοποίηση διά ενδοαυλικού υπέρηχου οδήγησε σε προεγχειρητική υπερσταδιοποίηση και επακόλουθη υπερ-θεραπεία. Η ανάπτυξη ακριβούς προεγχειρητικού συστήματος σταδιοποίησης, ως εκ τούτου, είναι σημαντική [25].

Το EUS τείνει να υπερεκτιμά το βάθος του όγκου [26], εξαιτίας της λόξωσης του ανιχνευτή σε σχέση με την αλλοίωση και της δυσκολίας διάκρισης φλεγμονής περίξ του όγκου ή ίνωσης από τον αληθινό όγκο. Εκτός του ότι πρόκειται για εξέταση εξαρτώμενη από τον χειριστή, προβλήματα ανακύπτουν και κατά τη σάρωση των υψηλών αλλοιώσεων. Είναι δύσκολο για τον EUS όχι μόνον να εκτιμήσει το CRM ή να αναγνωρίσει λεμφαδένες πλησίον της μεσοορθικής περιτονίας (διότι η μεσοορθική περιτονία δεν αναγνωρίζεται στο ενδοαυλικό υπερηχογράφημα), αλλά και να απεικονίσει άλλα προγνωστικά χαρακτηριστικά, όπως η εξωτοιχωματική αγγειακή διήθηση.

Ακριβέστερη αξιολόγηση των όγκων του ορθού έχει καταστεί εφικτή με τη χρήση τυποποιημένων κριτηρίων απεικόνισης, μαγνητικής τομογραφίας λεπτής τομής με τομές των 3mm και μικρού οπτικού πεδίου. Οι μαγνητικές τομογραφίες μπορούν πλέον να χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση αρκετών προγνωστικών παραμέτρων οι οποίες θα επιτρέψουν καλύτερη επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από πιο εντατική θεραπεία [27]. Η μαγνητική τομογραφία και η multidetector-row CT (mdrCT) διαθέτουν την ίδια ακρίβεια ως προς τη διάκριση μεταξύ T3 και T4 όγκων στο μέσο ή υψηλότερο ορθό [28]. Εντούτοις, η mdrCT δεν συσχετίζεται αρκετά με τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας, προκειμένου να την αντικαταστήσει στη σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού [29].

Η αξονική τομογραφία έχει περιορισμούς ως προς τη διαφοροποίηση και διάκριση των στιβάδων του τοιχώματος του ορθού και ως προς την απεικόνιση της μεσοορθικής περιτονίας [28]. Η μαγνητική τομογραφία υπερέχει στην απεικόνιση όγκων του κάτω ορθού, ιδίως στην περιοχή του συμπλέγματος του σφιγκτήρα, και για την εκτίμηση της διήθησης της περιτονίας του μεσοορθού.

Τα δύο κύρια πλεονεκτήματα της μαγνητικής τομογραφίας λεπτής τομής είναι η ικανότητα διαφοροποίησης κακοήθους ιστού από τον μυϊκό χιτώνα και η σαφής οριοθέτηση της μεσοορθικής περιτονίας, που αποτελεί και το όριο της περιφερειακής εκτομής [30].

Η μαγνητική τομογραφία δεν δύναται να διακρίνει επαρκώς μεταξύ των T2 και οριακών T3, κυρίως λόγω υπερσταδιοποίησης [31].

Το στοιχείο T του συστήματος ταξινόμησης TNM αποτελεί την παραδοσιακή μέθοδο διαστρωμάτωσης, ως προς την πρόγνωση των ασθενών, αλλά η προσέγγιση αυτή έχει περιορισμούς. Ο κύριος περιορισμός της T σταδιοποίησης είναι ότι οι T3 όγκοι περιλαμβάνουν την πλειονότητα των καρκίνων του ορθού κατά την αρχική διάγνωση και αποτελούν μια πολύ ανομοιογενή ομάδα ως προς τα ποσοστά τοπικής υποτροπής και επιβίωσης, διότι η έκβαση των ασθενών με αυτούς τους όγκους εξαρτάται από το βάθος της εξωτοιχωματικής διασποράς.

Από τις υπάρχουσες παθολογοανατομικές μελέτες, καθίσταται σαφές ότι πρέπει να εντοπίζονται οι ασθενείς με εξωτοιχωματική διασπορά μεγαλύτερη των 5mm, διότι έχουν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση από ασθενείς με T3 όγκους και εξωτοιχωματική εξάπλωση 5mm ή μικρότερη [32]. Επομένως, η διάκριση μεταξύ T2 και T3 σταδίου δεν είναι ιδιαίτερα σημαντική σε περίπτωση που η εξωτοιχωματική διασπορά του T3 όγκου είναι μικρότερη των 2mm. Ως εκ τούτου, η διάκριση μεταξύ T2 και οριακά T3 όγκου μέσω μαγνητικής τομογραφίας δεν θα προκαλέσει μείζονα προβλήματα στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διαχείριση των ασθενών, εφ' όσον αμφότεροι οι όγκοι θα λάβουν την ίδια θεραπεία (χειρουργική επέμβαση) ελλείψει άλλου αρνητικού προγνωστικού παράγοντα.

Η μαγνητική τομογραφία έχει αποδειχθεί ότι προσδιορίζει με ακρίβεια το βάθος της εξωτοιχωματικής διήθησης, την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων, την εξωτοιχωματική αγγειακή διήθηση και τη διήθηση του CRM. Η μελέτη MERCURY, με την επίδειξη της

ακριβούς μέτρησης του βάθους της εξωτοιχωματικής διασποράς του όγκου, έκανε δυνατή την ακριβή προεγχειρητική πρόγνωση [23].

Οι καρκινικοί όγκοι του κατώτερου τριτημορίου του ορθού χρήζουν ειδικής προσοχής, διότι έχουν χειρότερη πρόγνωση λόγω της ιδιαίτερης ανατομίας του μεσοορθού στο ύψος των ανελκτήρων. Επομένως, το συμβατικό σύστημα σταδιοποίησης διά μαγνητικής τομογραφίας ενδέχεται να οδηγήσει σε αντιφάσεις. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνει ειδική μνεία στην έκθεση της μαγνητικής τομογραφίας που αφορά τη σχέση του ορίου διήθησης του όγκου με τους ανελκτήρες, το μεσοσφιγκτηριακό επίπεδο (intersphincteric plane) και τον εξωτερικό σφιγκτήρα [27]. Οι όγκοι του χαμηλού ορθού που χρήζουν κοιλιοπερινεϊκής εκτομής (APR) και, ως εκ τούτου, βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο διήθησης των CRM, θα πρέπει να σταδιοποιούνται με ακρίβεια με μαγνητική τομογραφία, προκειμένου να προσδιορισθεί η ανάγκη για νεοεπικουρική θεραπεία ή τροποποιημένη χειρουργική εκτομή [33].

### **5.1.2.Κυκλοτερή Όρια Εκτομής (CRM)**

Η στρατηγική της θεραπείας εξαρτάται επίσης από την κατάσταση των CRM. Η εμπλοκή των CRM είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την πυελική υποτροπή και την κακή επιβίωση [34]. Η μαγνητική τομογραφία είναι η μέθοδος εκλογής για την πρόβλεψη της θετικότητας των CRM. Η αξονική τομογραφία πολλαπλών ανιχνευτών φαίνεται να είναι μια εναλλακτική λύση έναντι της μαγνητικής τομογραφίας, σε όγκους στο μέσο ή το άνω τριτημόριο του ορθού, όταν η δεύτερη δεν είναι διαθέσιμη.

Ως δυνητικά θετικό περιθώριο CRM ορίζεται όγκος ευρισκόμενος εντός απόστασης 1mm (< 1mm) από την περιτονία του μεσοορθού [23]. Επίσης, διενεργούνται μετρήσεις του κυρίως όγκου, των ύποπτων λεμφαδένων, της εξωτοιχωματικής αγγειακής διήθησης και των εναποθέσεων όγκου ή των δορυφορικών οζιδίων εντός ή εκτός των περιοχών του μεσοορθού.

Η εξωτοιχωματική αγγειακή διήθηση είναι άλλο ένα σημαντικό ανεξάρτητο προγνωστικό χαρακτηριστικό που μπορεί εύκολα να εντοπιστεί σε μαγνητική τομογραφία [35].

Η συζήτηση σε διεπιστημονική ομάδα (MDT) σχετικά με τη μαγνητική τομογραφία και την εφαρμογή προεγχειρητικής θεραπείας καταλήγει σε σημαντικά μειωμένα θετικά CRM σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού [36].

### **5.1.3. Ν σταδιοποίηση**

Ο προσδιορισμός της λεμφαδενικής νόσου παραμένει διαγνωστικό πρόβλημα για τους ακτινολόγους. Η πρόβλεψη των λεμφαδενικών μεταστάσεων παραδοσιακά βασίζεται στο μέγεθος. Λεμφαδένες > 8mm στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα ορίζονται ως κακοήθης. Η μαγνητική τομογραφία και η αξονική τομογραφία πολλαπλών τομών (multislice CT) είναι

ισοδύναμες ως προς την ανίχνευση ύποπτων λεμφαδένων στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα, που ορίζονται από μέγεθος >8mm. Πρόσφατη μετα- ανάλυση κατέδειξε την απουσία σημαντικών διαφορών μεταξύ του διορθικού υπερηχογραφήματος, της αξονικής τομογραφίας και της μαγνητικής τομογραφίας για τη σταδιοποίηση των λεμφαδένων χρησιμοποιώντας κριτήρια μεγέθους [28]. Αρκετές μελέτες που χρησιμοποίησαν μαγνητική τομογραφία και ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα έχουν δείξει τις ανακρίβειες της χρησιμοποίησης μόνο των κριτηρίων του μεγέθους, για τη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων λεμφαδένων, διότι το μέγεθος δεν είναι ένας καλός προβλεπτικός δείκτης της κακοήθειας. Ιδιαίτερα για τους λεμφαδένες του μεσοορθού, μια οριακή τιμή των 10mm ως όριο παρέχει υψηλή ειδικότητα αλλά χαμηλή ευαισθησία, ενώ το αντίθετο είναι αληθές εάν εφαρμοσθεί η τιμή αποκοπής των 3mm [37]. Λεμφαδένες με διάμετρο μικρότερη από 5mm και δυσκολία στην εξερεύνηση όλου του μεσοορθού, αποτελούν περιοριστικούς παράγοντες για τη χρήση ενδοαυλικού υπερηχογραφήματος για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού [38]. Ωστόσο, μορφολογικά χαρακτηριστικά της μαγνητικής τομογραφίας υψηλής ανάλυσης με βάση το περίγραμμα και την ένταση του σήματος των λεμφαδένων έχουν αποδειχθεί ότι είναι πιο αξιόπιστα [39].

Δύο μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι, για τον προσδιορισμό λεμφαδενικής νόσου, όλες οι τρέχουσες μέθοδοι απεικόνισης στερούνται επαρκούς ακρίβειας για τη λήψη κλινικών αποφάσεων. Η ευαισθησία του ενδοαυλικού υπερηχογραφήματος, της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MR) και της αξονικής τομογραφίας (CT) εκτιμήθηκε σε 67%, 55% και 66% αντιστοίχως, ενώ οι αντίστοιχες εκτιμήσεις για την ειδικότητα ανέρχονται σε 78%, 74% και 76 τοις εκατό [28].

Οι λεμφαδένες κρίνονται ως ύποπτοι εάν έχουν ακανόνιστα όρια, μικτή ένταση του σήματος ή αμφότερα, και εν συνεχεία σημειώνεται ο αριθμός τους. Οποιοσδήποτε λεμφαδένας ευρισκόμενος εντός απόστασης 1mm από το περιφερικό όριο της εκτομής καταγράφεται και κατόπιν προσδιορίζεται περαιτέρω βάσει των ύποπτων χαρακτηριστικών. Τα ίδια κριτήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για λεμφαδένες ευρισκόμενους στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα. Αξιολογώντας τη μορφολογία των λεμφαδένων στη μαγνητική τομογραφία, οι κακοήθεις λεμφαδένες μπορούν να ανιχνευθούν με μεγαλύτερη ευαισθησία (85%,95% CI, 74-92%) και ειδικότητα (97%,95% CI, 95-99%), σε σύγκριση με τη μέτρηση του μεγέθους των λεμφαδένων [39].

Έχει αποδειχθεί η καλή απόδοση της MR απεικόνισης ενισχυμένης με USPIO, για τη σταδιοποίηση των λεμφαδένων σε ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο του ορθού με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα περίπου 95% για την ανίχνευση των κακοήθων λεμφαδένων [40].

Η FDG-PET έδειξε απογοητευτικά αποτελέσματα για τη N σταδιοποίηση, ιδίως στην περιτονία του μεσοορθού. Η απεικόνιση με PET-CT θα μπορούσε να έχει πιθανό ρόλο στον εντοπισμό πλάγιας διασποράς προς τους λεμφαδένες κατά μήκος της έσω λαγόνιας αλυσίδας [41].

#### 5.1.4. Μ σταδιοποίηση

Για την ανίχνευση ή τον αποκλεισμό απομακρυσμένων μεταστάσεων, συνιστάται αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας. Η πραγματική αξία της αξονικής τομογραφίας έγκειται στην ακρίβεια ανίχνευσης απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η μαγνητική τομογραφία συμβάλλει στον περαιτέρω χαρακτηρισμό ύποπτων για μετάσταση ηπατικών αλλοιώσεων, που έχουν διαγνωστεί με αξονική τομογραφία. Η απεικόνιση με MR είναι η προτιμώμενη μέθοδος πρώτης γραμμής για την αξιολόγηση ηπατικών μεταστάσεων σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση [42], η ευαισθησία της μαγνητικής τομογραφίας ως προς την ανίχνευση μεταστάσεων καρκίνου του παχέος εντέρου ήταν υψηλότερη από εκείνη της αξονικής τομογραφίας, ιδίως όσον αφορά αλλοιώσεις μικρότερες των 10 χιλιοστών.

Η εξέταση FDG-PET θα μπορούσε να θεωρηθεί χρήσιμη για την ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων και περιτοναϊκής νόσου, όταν υπάρχει κλινική, βιοχημική ή ακτινολογική υπόνοια συστηματικής νόσου [43]. Η εξέταση FDG-PET είναι κατά κύριο λόγο χρήσιμη για την εκτίμηση της τοπικής υποτροπής και της μεταστατικής νόσου όταν η συμβατική απεικόνιση δεν είναι χρήσιμη [44].

Επί του παρόντος, δεν χρησιμοποιείται ως κύρια μέθοδος σταδιοποίησης καρκίνων του ορθού.

Σπινθηρογράφημα οστών και εγκεφαλογράφημα απαιτούνται μόνο επί κλινικών συμπτωμάτων.

TNM Clinical Classification	
<b>T—Primary tumour</b>	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ (invasion of lamina propria) <sup>a</sup>
T1	Tumour invades submucosa
T2	Tumour invades muscularis propria
T3	Tumour invades subserosa or into non-peritonealised pericolic or perirectal tissues
T4	Tumour directly invades other organs or structures <sup>b,c,d</sup> and/or perforates visceral peritoneum
T4a	Tumour perforates visceral peritoneum
T4b	Tumour directly invades other organs or structures
<b>N—Regional lymph nodes</b>	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1–3 regional lymph nodes
N1a	Metastasis in 1 regional lymph node
N1b	Metastasis in 2–3 regional lymph nodes
N1c	Tumour deposits <sup>e</sup> , (i.e. satellites, <sup>f</sup> in the subserosa, or in non-peritonealised pericolic or perirectal soft tissue without regional lymph node metastasis
N2	Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
N2a	Metastasis in 4–6 regional lymph nodes
N2b	Metastasis in 7 or more regional lymph nodes
<b>M—Distant metastasis</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Metastasis confined to one organ (liver, lung, ovary, non-regional lymph node(s)) without peritoneal metastases
M1b	Metastasis in more than one organ
M1c	Metastasis to the peritoneum with or without other organ involvement

## 5.2. Διαγνωστικά μέσα μετά τη ακτινοχημειοθεραπεία

Η επανασταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού μετά από τη ακτινοχημειοθεραπεία με τη χρήση διαφόρων απεικονιστικών διαγνωστικών μέσων υπήρξε το αντικείμενο πολλών μελετών, οι περισσότερες εκ των οποίων καταλήγουν στο ότι καμία από τις διαθέσιμες απεικονιστικές μεθόδους (διορθικό υπερηχογράφημα, μαγνητική τομογραφία, FDG-PET, αξονική τομογραφία) δεν είναι επαρκώς ακριβής για την αναγνώριση της πλήρους ύφεσης, με θετική προγνωστική αξία που κυμαίνεται από 17 έως 50% [45,46,47]. Αν και με τις μεθόδους αυτές μπορεί να αξιολογηθεί η μείωση του μεγέθους του όγκου, η ακρίβεια για τον προσδιορισμό του T σταδίου είναι σχετικά χαμηλή. Αποκλειστικά και μόνο με συγχρονισμένες συστοιχίες μαγνητικής τομογραφίας μπορούν να διακριθούν με ακρίβεια η pT0-2 από την T3 και την T4 νόσο και να αξιολογηθεί η διείδυση στην περιτονία του μεσοορθού. Ο μαγνητικός συντονισμός με χρήση τεχνικών μοριακής διάλυσης (diffusion-weighted MRI) αυξάνει την ειδικότητα της εκτίμησης της ανταπόκρισης εάν χρησιμοποιηθεί πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία. Εντούτοις, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν η διαθεσιμότητα και η τεχνογνωσία, όταν χρησιμοποιούνται σύγχρονες τεχνικές απεικόνισης για την επανασταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού μετά τη ακτινοχημειοθεραπεία.

Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είναι πλέον ευρέως αναγνωρισμένη ως η καθιερωμένη θεραπεία για τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού. Δεδομένου ότι η μεγάλη πυελική χειρουργική επέμβαση για τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού συσχετίζεται με υψηλό ποσοστό μετεγχειρητικής νοσηρότητας της τάξεως του 40-50% [48], η επιλογή ασθενών για τοπική εκτομή κατόπιν ακτινοχημειοθεραπείας είναι απαραίτητη από πλευράς του χειρουργού και μια μεγάλη πρόκληση για τον ακτινολόγο, με την έννοια ότι είναι ασθενείς τόσο με υπολειμματικό όγκο (yp T0-2), που περιορίζεται στο τοίχωμα του εντέρου, όσο και με αρνητικούς λεμφαδένες (yp N0). Το κλινικό ερώτημα που προκύπτει είναι πώς να χειριστεί κανείς μια καλή ανταπόκριση κατόπιν συνδυασμένης ακτινοχημειοθεραπείας.

Οι περισσότεροι όγκοι μετά από θεραπεία συρρικνώνονται, ενώ η ακτινοχημειοθεραπεία με σχήμα που περιλαμβάνει 45-50,4 Gy και χημειοθεραπεία με βάση την 5 φθοριοουρακίλη οδηγεί σε πλήρη ύφεση στο 15-30% των περιπτώσεων και σε μερική ανταπόκριση του πρωτοπαθούς όγκου σε 50% των περιπτώσεων. Εξάλειψη του όγκου στους λεμφαδένες προκύπτει κατά προσέγγιση στους μισούς ασθενείς [25].

Η συρρίκνωση του καρκίνου του ορθού μετά από ακτινοθεραπεία με σύγχρονη χημειοθεραπεία σε ypT0-2 όγκο μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια χρησιμοποιώντας απεικόνιση MR με υψηλή θετική προγνωστική αξία (PPV) με κόστος χαμηλότερης αρνητικής προγνωστικής αξίας (NPV), λόγω της διάχυτης ίνωσης που μπορεί παρατηρηθεί μετά την ακτινοθεραπεία και επειδή δεν μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ ίνωσης με ή άνευ φαλεών καρκινικών κυττάρων (αν και η προγνωστική σημασία αυτών των φαλεών μένει να καθοριστεί). Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η

MRI συγχρονισμένων συστοιχιών διατίθεται πλέον περισσότερο απ' ό,τι παλαιότερα, η επανασταδιοποίηση με MRI θα μπορούσε να είναι χρήσιμο εργαλείο για τους κλινικούς γιατρούς προκειμένου να εξετάσουν σε εκείνους τους ασθενείς που έχουν καλή ανταπόκριση μετά τη ακτινοχημειοθεραπεία τη δυνατότητα τοπικής εκτομής του καρκίνου του ορθού, θεραπεία που χαρακτηρίζεται από μικρότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα από ό,τι μία τυπική χειρουργική επέμβαση [49]. Η ίδια μελέτη αποκάλυψε ότι η ογκομετρική ανάλυση μπορεί να βοηθήσει στην επανασταδιοποίηση, δηλαδή όταν το αρχικό μέγεθος του όγκου είναι μικρότερο από 50cm<sup>3</sup> και η μείωση σε όγκο μετά τη ακτινοχημειοθεραπεία είναι μεγαλύτερη από 75%, τότε το yp T0-2 μπορεί να προβλεφθεί.

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η MRI μπορεί να εντοπίσει την παρουσία υπολειμματικών εστιών όγκου με καλό βαθμό συμφωνίας ανάμεσα στον βαθμό υποστροφής του όγκου (tumor regression grade), όπως εκτιμάται από την MRI, και την ιστοπαθολογική εξέταση. Η ερμηνεία αυτών των εικόνων γίνεται όλο και πιο σημαντική, διότι ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία· υπάρχει συνεχής μελέτη σε αυτόν τον τομέα.

Πριν από την υποβολή της έκθεσης της MRI επανασταδιοποίησης μετά τη προ-εγχειρητική θεραπεία θα πρέπει να ανασκοπηθούν οι προ της θεραπείας εικόνες. Ιδανικά, πριν και μετά τη ακτινοχημειοθεραπεία, οι μαγνητικές τομογραφίες θα πρέπει να γίνουν με το ίδιο βελτιστοποιημένο πρωτόκολλο υψηλής ανάλυσης, χρησιμοποιώντας τις ίδιες παραμέτρους. Αυτό επιτρέπει να εκτιμηθεί ακριβέστερα η υποχώρηση του όγκου, η πιθανή εξαιρεσιμότητά του και ο τύπος της χειρουργικής επέμβασης που θα μπορούσε να εφαρμοστεί. Παράμετροι που πρέπει να αξιολογηθούν είναι ιδιαίτερα: α) το ύψος της εντόπισης του όγκου για την αφαίρεση του κεφαλουραίου μήκους το οποίο μπορεί να έχει επιπτώσεις στην επιλογή της επέμβασης και β) το νέο ενδεχόμενο CRM που θα πρέπει να είναι ελεύθερο από τις περιοχές της ίνωσης, η οποία αποτελεί πλέον τα περιθώρια της εκτομής, παρά τα περιθώρια του όγκου (όπου έχει συμβεί η υποχώρηση μετά από τη CRT) και μπορεί να αποτελεί ακόμα καταφύγιο για κακοήθη κύτταρα [33].

Εντούτοις, η επιλογή ασθενών για τοπική διαπρωκτική εκτομή κατόπιν ακτινοχημειοθεραπείας δεν είναι μόνο θέμα ακριβούς πρόβλεψης του ypT0-2, αλλά και ακριβούς πρόβλεψης των αλλοιώσεων ypN0. Η ακριβής επανασταδιοποίηση των λεμφαδένων μετά τη ακτινοχημειοθεραπεία μπορεί να είναι πολύ σημαντική για τη διαδικασία λήψης θεραπευτικής απόφασης, διότι αυτή η ελάχιστη επεμβατική θεραπεία θα μπορούσε να είναι μια ασφαλής εναλλακτική λύση εφ' όσον υπάρχει καλή ανταπόκριση και αρνητικοί λεμφαδένες, αν και αυτές οι εναλλακτικές θεραπείες είναι ακόμη υπό συζήτηση [50]. Ακριβής, μη επεμβατική εκτίμηση με μαγνητική τομογραφία του βαθμού ανταπόκρισης μιας N2 νόσου κακής πρόγνωσης σε N0 ή N1 μπορεί να σημαίνει ότι η θεραπεία είναι αποτελεσματική. [51].

Οι πιο αξιόπιστοι τρόποι πρόβλεψης για τον εντοπισμό καλοήθων λεμφαδένων σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού κατά την επανασταδιοποίηση μετά από CRT, είναι η



εκτίμηση με μαγνητική τομογραφία ενισχυμένη με USPIO του ποσοστού της λευκής περιοχής του λεμφαδένα (30%) και η αναλογία A. Η μεγάλη συμφωνία και στα δύο κριτήρια μεταξύ ενός πιο έμπειρου και ενός λιγότερο έμπειρου αναγνώστη δείχνει επαναληψιμότητα των μετρήσεων σε συνηθισμένες συνθήκες [52]. Η ειδικότητα, η ευαισθησία, η NPV και PPV της USPIO ενισχυμένης μαγνητικής τομογραφίας σε μία πολυκεντρική μελέτη ομάδων είναι: 80%, 90% 95% και 65% [53]. Το υψηλό NPV στην παρούσα μελέτη δείχνει ότι η χρήση των σκιαγραφικών είναι χρήσιμη για την ασφαλή λήψη κλινικών αποφάσεων. Το μειονέκτημα της χρήσης του USPIO είναι ότι στην Ευρώπη δεν είναι ακόμη διαθέσιμο στην αγορά.

Είναι ενδιαφέρον ότι η ανταπόκριση του πρωτοπαθούς όγκου συχνά συμβαδίζει με την ανταπόκριση του λεμφαδένα, όπως αποκαλύπτεται από το χειρουργικό δείγμα και τις πρόσφατες μελέτες [51,54]. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία για σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου, μετρήσεις μεγέθους επί των κλασσικών 2D T2-weighted fast spin-echo εικόνων προσφέρουν αρκετά καλή ακρίβεια για τον εντοπισμό καλοήθων λεμφαδένων, μετά από ακτινοθεραπεία με ταυτόχρονη χημειοθεραπεία. Η γνώση που προέρχεται από την ιστοπαθολογία, ότι οι λεμφαδένες που είναι ακόμη κακοήθεις μετά τη ακτινοχημειοθεραπεία είναι οι μεγαλύτεροι και ότι οι αρχικά μικροί λεμφαδένες συχνά είναι καλοήθεις μετά τη θεραπεία, μπορεί να αυξήσει την εμπιστοσύνη του ακτινολόγου στην επανασταδιοποίηση των μικρότερων λεμφαδένων [52].

Το ερώτημα για τον χειρουργό παραμένει, εάν ένα NPV μεταξύ 80-90% για την υποχώρηση των λεμφαδένων μπορεί να γίνει αποδεκτό με ασφάλεια, όταν σχεδιάζεται τοπική εκτομή μετά από μια καλή ανταπόκριση του καρκίνου του ορθού στη ακτινοχημειοθεραπεία. Αυτό το ερώτημα δεν ισχύει για την υποσταδιοποίηση, σε ένα ποσοστό 10-20% του βάθους της διήθησης του υπολειπόμενου όγκου, διότι μετά από τοπική εκτομή ο όγκος θα εξετασθεί ιστολογικά και ενδεχομένως ο ασθενής να υποβληθεί σε μια τυπική TME εκτομή. Ως προς τη συμμετοχή των λεμφαδένων και την επιλογή της τοπικής εκτομής αυτό το ερώτημα είναι πιο δύσκολο να απαντηθεί γιατί θα υπάρχει ένας κίνδυνος 10% να μην αφαιρεθούν οι μεταστατικοί λεμφαδένες του μεσοορθού [53].

Η πλέον αξιολογημένη πολυκεντρική προοπτική μελέτη στον τομέα αυτό [55], αποτίμησε την προγνωστική σημασία της MRI στην αξιολόγηση μετά από νεοεπικουρική θεραπεία του σταδίου του όγκου, της κατάστασης των λεμφαδένων, του CRM, του βαθμού υποστροφής του όγκου (mrTRG) στη μελέτη MERCURY (Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer European Equivalence Study). Αυτή η μελέτη κατέδειξε για πρώτη φορά συσχέτιση μεταξύ του ακτινολογικού προσδιορισμού της ανταπόκρισης του όγκου και των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων και έχει δείξει ότι η εκτίμηση του βαθμού υποστροφής του όγκου μέσω της μαγνητικής τομογραφίας μετά από προεγχειρητική θεραπεία προβλέπει τη συνολική επιβίωση, την ελεύθερη νόσου επιβίωση και την πρόγνωση του ασθενούς. Επομένως, τα πρωτόκολλα μαγνητικής τομογραφίας υψηλής ανάλυσης για την αξιολόγηση του TRG και CRM, η ποιότητα

των οποίων εξασφαλίζεται με σεμινάριο κατάρτισης των ακτινολόγων, μπορούν να βοηθήσουν αποτελεσματικά τη διεπιστημονική ομάδα για να εξατομικεύσει τις επιλογές θεραπείας προ της οριστικής χειρουργικής επέμβασης.

Ο μαγνητικός συντονισμός με χρήση τεχνικών μοριακής διάχυσης (DWI) χρησιμοποιεί διαφορές στην κίνηση του νερού, προκειμένου να διακρίνει μεταξύ ιστών διαφορετικής κυτταροβρίθειας και μπορεί να καταστεί πολύτιμη τεχνική ογκολογικής απεικόνισης. Ο υπολειμματικός όγκος διαθέτει υψηλή κυτταροβρίθεια και υψηλό σήμα επί της DWMRI, ενώ η ίνωση με χαμηλή κυτταρική πυκνότητα δίνει χαμηλό σήμα στις εικόνες διάχυσης υψηλής b-value (b 1000) [56].

Με τον συνδυασμό μορφολογικών και λειτουργικών πληροφοριών απεικόνισης, οι MRI και DWI μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την ευαισθησία για την επιλογή εκείνων των ασθενών που ανταποκρίθηκαν πλήρως και επομένως να μειώσουν τις δυσκολίες ερμηνείας, όταν ο αρχικός όγκος έχει καταστεί ινώδης μετά την ακτινοθεραπεία, με αποτέλεσμα μικρότερη υπερεκτίμηση του όγκου σε ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση. Εντούτοις, λάθη ερμηνείας μπορεί να εξακολουθούν να συμβαίνουν με την DWIMRI. Επιπλέον, η ειδικότητα είναι 90%, που καταδεικνύει ότι ο κίνδυνος για υποεκτίμηση και υποθεραπεία του υπολειπόμενου όγκου μπορεί να γίνει λιγότερο από 10% [57]. Προσθέτοντας την DWIMRI στην T2- απεικόνιση μπορεί να βελτιωθεί η πρόβλεψη της εξέλιξης του όγκου στην περιτονία του μεσοορθού κατόπιν προεγχειρητικής ακτινοχημειοθεραπείας, συγκρινόμενη με σκέτη T2-weighted απεικόνιση σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού [58]. Ωστόσο, η πρόκληση της ανίχνευσης μικρών εστιών του όγκου, που είναι δύσκολο να ανιχνευθούν ακόμα και μέσω της ιστολογίας, παραμένει πέρα από την ικανότητα ανίχνευσης κάθε τεχνικής απεικόνισης.

Η αξονική τομογραφία, το ενδοαυλικό υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία είναι γνωστό ότι είναι ανεπαρκώς ακριβή για τη σταδιοποίηση των λεμφαδένων του ορθού μετά από ακτινοχημειοθεραπεία, με ευαισθησίες και ειδικότητες της τάξεως του 55-78% αν και μερικοί συγγραφείς έχουν αναφέρει πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα μετά τη CRT [28,52,47]. Το κύριο κέρδος από την προσθήκη της DWI για τον χαρακτηρισμό των λεμφαδένων στον καρκίνο του ορθού μετά τη CRT είναι μια αύξηση του αριθμού των λεμφαδένων, που ανιχνεύονται (καλοήθων και κακόηθων) και μια βελτιωμένη PPV για τον προσδιορισμό των μεταστατικών λεμφαδένων. Εντούτοις, αυτό δεν βελτιώνει τη συνολική διαγνωστική απόδοση και μετά από τη CRT η T2W-MRI από μόνη της είναι ήδη ικανοποιητικής ακρίβειας [50].

Αν και το PET που χρησιμοποιεί 18-φθοριο-δεοξυγλυκόζη (FDG) ως ανιχνευτή μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση και την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία, το PET είναι λιγότερο αξιόπιστο στον εντοπισμό των ασθενών εκείνων που έχουν ανταποκριθεί πλήρως μετά την ολοκλήρωση της ακτινοχημειοθεραπείας και δεν μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροποίηση μεταξύ των όγκων ypT0-2 και ypT3-4 ή στην περίπτωση της ίνωσης, με ή χωρίς όγκο. Αγνοώντας το 55% των υπολειπόμενων όγκων, οι ασθενείς λανθασμένα θεωρούνται ως πλήρως

ανταποκριθέντες και τελούν υπό τον κίνδυνο της υποθεραπείας [59]. Το PET χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει μεταστάσεις ή υποτροπή της νόσου, αλλά ο ρόλος του για την αξιολόγηση των λεμφαδένων του μεσοορθού δεν έχει προσδιορισθεί, διότι οι λεμφαδένες του μεσοορθού βρίσκονται συχνότερα στο επίπεδο του όγκου και η αθρόα μεταβολική πρόσληψη του ανιχνευτή  $^{18}\text{F}$ FDG εντός του πρωτοπαθούς όγκου συσκοτίζει την απεικόνιση των λεμφαδένων [60]. Επομένως, το PET παίζει μικρό ρόλο στην αξιολόγηση πριν ή μετά τη ακτινοχημειοθεραπεία των διηθημένων λεμφαδένων. [61].

## 6. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι εντοπισμένοι καρκίνοι του ορθού (cT 1-2 N0 crm) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται εκ των προτέρων είτε με τοπική εκτομή είτε με διακοιλιακή εκτομή (+/-TME). Η έκταση της χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη, για να διατηρηθεί η λειτουργία του σφιγκτήρος και, επομένως, η ποιότητα ζωής. Η καθιερωμένη θεραπεία για τοπικά προχωρημένους όγκους στο χαμηλό ή μέσο ορθό είναι η προεγχειρητική θεραπεία, είτε με ακτινοθεραπεία είτε συνδυασμένη με χημειοθεραπεία. Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία προορίζεται για εκείνους τους ασθενείς που δεν έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία και αντιμετωπίζουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής (στάδιο II/III). Η προεγχειρητική θεραπεία πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με  $\geq$ cT3 και/ή N+ νόσο. Η επικουρική (adjuvant) χημειοθεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται για όλους τους ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου.

Οι καρκίνοι του ορθού μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες: πολύ πρώιμοι (μερικοί cT1), πρώιμοι (cT1-2, κάποιοι cT3), περισσότερο προχωρημένοι (cT3, κάποιοι cT4) και τοπικά προχωρημένοι (cT4). Άλλοι παράγοντες, εκτός από κλινικό T- στάδιο, που είναι επίσης σχετικοί είναι η θέση του όγκου, η εγγύτητα στο CRM, το στάδιο-cN και η αγγειακή και νευρική διήθηση. Προς το παρόν, δεν είναι δυνατόν να δοθεί ακριβής ορισμός σε ποια υποστάδια T και N ανήκουν αυτές οι ομάδες.

Οι όροι «ευνοϊκός ή πρώιμος ή καλός», «ενδιάμεσος ή κακός» και «τοπικά προχωρημένος ή άσχημος» μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ταξινομηθούν οι καρκίνοι του ορθού σε αυτές τις κλινικές υποομάδες. Στην κλινική πρακτική και σε μερικές πρόσφατες μελέτες ο όρος «τοπικά προχωρημένος» έχει συχνά χρησιμοποιηθεί για την «ενδιάμεση/κακή» ομάδα, αλλά είναι καλύτερα να διατηρείται για τους πραγματικά «τοπικά» προχωρημένους/άσχημους καρκίνους.

Η ακριβής σταδιοποίηση είναι απαραίτητη προκειμένου να προσδιορισθεί η ανάγκη για νεοεπικουρική θεραπεία ή ενισχυμένη χειρουργική επέμβαση. Η μελέτη MERCURY έδειξε την ακρίβεια, τη σκοπιμότητα και τη δυνατότητα αναπαραγωγής της μαγνητικής τομογραφίας στη σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαστρωμάτωση, προκειμένου να γίνει ο διαχωρισμός των ασθενών με υψηλή ακρίβεια σύμφωνα με το TNM και άλλους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες, που συνδέονται με τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού και κατά συνέπεια, για να γίνει η στόχευση προεγχειρητικών θεραπειών [23]. Το πιο σημαντικό είναι ότι η μαγνητική τομογραφία μπορεί να καθοδηγήσει τον χειρουργό στο κατάλληλο επίπεδο της εκτομής, προκειμένου να επιτύχει ένα καθαρό όριο εκτομής, προσφέροντας έναν «οδικό χάρτη» της έκτασης του όγκου κατά μήκος των ανατομικών δομών της πυέλου.

Παρά τις παραλλαγές στη χρήση της προεγχειρητικής θεραπείας υπάρχει ευρεία συμφωνία ότι σε όλους τους ασθενείς με πιθανή διήθηση του CRM στη μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να

προσφέρεται προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία, διότι η συζήτηση προ της εγχείρησης των εικόνων MR στις συναντήσεις MDT και η εφαρμογή αυτού του προγράμματος θεραπείας οδήγησε σε μείωση του ποσοστού θετικών ορίων εκτομής [36] που ορίζεται ως όγκος εντός 1 mm από την περιτονία του μεσοορθού ή ως T2 όγκος όταν εντοπίζεται από το επίπεδο της έκφυσης των ανελκτήρων μυών και κάτω [36].

Η διαστρωμάτωση της θεραπείας βασίστηκε στα εξής στοιχεία :

α) 5ετή ποσοστά επιβίωσης 85% για ασθενείς με καρκίνο του ορθού με T3 όγκους με <5mm βάθος εξωτοιχωματικής επέκτασης έναντι 54% επιβίωσης, για περιπτώσεις με όγκους T3 με επέκταση >5mm [62].

β) Η περιτοναϊκή διήθηση αποτελεί γνωστό αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για τους καρκίνους του ορθού [63].

γ) Ο αυξανόμενος αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων μειώνει τη συνολική επιβίωση στον καρκίνο του παχέος εντέρου [64].

δ) Η EMVI έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός παράγοντας στον καρκίνο του παχέος εντέρου [65]. Το ποσοστό θετικών CRM μπορεί να μειωθεί, αλλά μόνο με την παρουσία καλής σταδιοποίησης, με MRI με προεγχειρητική συζήτηση σε MDT όλων των εξετάσεων σταδιοποίησης, με βέλτιστη χειρουργική επέμβαση, με αποτελεσματικές προεγχειρητικές θεραπείες και τυποποιημένη ιστοπαθολογική έκθεση με όλα τα απαιτούμενα δεδομένα [36].

### **6.1. Μη αποφρακτική αλλοίωση**

Η τυπική θεραπεία του καρκίνου του ορθού είναι η διακοιλιακή εκτομή. Υπάρχει ένα μεγάλο φάσμα χειρουργικών διαδικασιών που αποσκοπούν να θεραπεύσουν τον καρκίνο του ορθού. Ο ακριβής τύπος της τεχνικής εξαρτάται από την περιοχή και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου. Σε κάθε περίπτωση η χειρουργική εκτομή θα πρέπει να είναι θεραπευτική (R0). Είναι υψίστης σημασίας να εντοπισθεί ακριβώς η θέση του όγκου (απόσταση από το πρωκτικό χείλος, πρόσθια, οπίσθια, πλάγια θέση) και αυτό επιτυγχάνεται με την άκαμπτη πρωκτοσκόπηση. Οι διαθέσιμες διαδικασίες περιλαμβάνουν:

- υψηλή πρόσθια εκτομή του ορθού (HARR),
- χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθού (LARR),
- ultra-LARR,
- διασφιγκτηριακή εκτομή του ορθού (IS-LARR),
- διαφορετικούς τύπους κοιλιοπερινεϊκών εκτομών του ορθού (APR) και
- τοπική εκτομή του όγκου (ανοικτή ή διαπρωκτική ή διαπρωκτική ενδοσκοπική μικροχειρουργική- TEM).

Σε περίπτωση προεγχειρητικής θεραπείας υπό μορφή σύντομης ακτινοθεραπείας, ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι τη χειρουργική επέμβαση είναι 1-2 εβδομάδες [66,67,68]. Μετά από μία μακράς διάρκειας ακτινοχημειοθεραπείας, ο ακριβής χρόνος που μεσολαβεί μέχρι τη χειρουργική επέμβαση δεν έχει προσδιορισθεί και κυμαίνεται από 6 έως 12 εβδομάδες [25,69]. Αυτό εξαρτάται από τον βαθμό ανταπόκρισης του όγκου στη νεοεπικουρική θεραπεία. Ακόμα και αν διαπιστωθεί πλήρης ανταπόκριση στην πυελική MRI στις 6 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας θα πρέπει να ακολουθεί εκτομή του ορθού.

Αναβολή της χειρουργικής επέμβασης στην περίπτωση πλήρους ανταπόκρισης επιτρέπεται μόνο εντός πλαισίου ερευνητικού πρωτοκόλλου (πολιτική «watch and wait»).

Πράγματι, μία «watch and wait» θεραπευτική στρατηγική για επιλεγμένους ασθενείς με καρκίνο ορθού που παρουσίασαν μία πλήρη κλινική ανταπόκριση στην νέο-επικουρική ακτινοχημειοθεραπεία, έδωσε ενδιαφέροντα αποτελέσματα σε κάποιες μελέτες [70]. Αυτή η στρατηγική συχνά προσφέρει εξαιρετικής ποιότητας διατήρηση του σφιγκτήρα και έλεγχο της νόσου σε πυελικό (λεμφαδενικό) επίπεδο. Ταυτόχρονα όμως, σε αυτούς τους ασθενείς η εμφάνιση τοπικής υποτροπής συνοδεύτηκε με μεγαλύτερη συχνότητα απομεμακρυσμένων μεταστάσεων. [70]

#### **6.1.1. Διακοιλιακή εκτομή – Χειρουργικές αρχές**

Οι αρχές που διέπουν τη χειρουργική πρακτική της ριζικής διακοιλιακής εκτομής για τον καρκίνο του ορθού περιλαμβάνουν:

Κεντρική απολίνωση και διατομή της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας (IMA), απολίνωση και διατομή της κάτω μεσεντέριας φλέβας (IMV) ακριβώς κάτω από το πάγκρεας, κινητοποίηση της σπληνικής καμπής, εάν είναι απαραίτητο, και en bloc εκτομή του μεσοορθού και του ορθού το οποίο καλύπτεται από τον ανέπαφο εμβρυολογικό «φάκελο», που είναι η οπίσθια περιτονία του μεσοορθού και η περιτονία του Denonvillier. Αυτό επιτυγχάνεται με ακριβή τομή στα σαφώς καθορισμένα εμβρυολογικά επίπεδα με διατήρηση του αυτόνομου πυελικού νευρικού πλέγματος [71,72]. Η μακροσκοπική αξιολόγηση της ποιότητας του δείγματος σύμφωνα με τις ειδικές προδιαγραφές είναι υποχρεωτική [73,74,75]. Ένα πλήρες παρασκεύασμα TME με άθικτη περιτονία και χωρίς coning προς το τοίχωμα του εντέρου (διατομή εντός του μεσοορθού ή του μυϊκού χιτώνα), είναι ισχυρός θετικός προγνωστικός παράγοντας για την πρόληψη της τοπικής υποτροπής [76], όπως είναι και το αρνητικό περιμετρικό όριο εκτομής (CRM) εντός 1-2mm [73]. Η περιφερικότερα του όγκου διατομή του ορθού επιτυγχάνεται είτε διακοιλιακά είτε διαπρωκτικά και η κολο-πρωκτική αναστόμωση εκτελείται αντίστοιχα με τη χρήση εργαλείου κυκλικής συρραφής ή με το χέρι.

Συνιστάται ιδιαίτερα προσωρινή στομία εκτροπής προκειμένου να προστατευθεί η αναστόμωση, ειδικά στην περίπτωση πολύ χαμηλής κολο-πρωκτικής αναστόμωσης, στην

αναστόμωση του παχύσαρκου άρρενος ασθενούς και μετά από προεγχειρητική θεραπεία [77,78]. Η προσωρινή στομία μπορεί να κλείσει 3 έως 6 μήνες αργότερα, αρκεί η αναστόμωση να είναι πλήρης και να μην διαπιστώνεται διαφυγή μετά από την πρωκτοσκόπηση ή με σκιαγράφιση διπλής αντίθεσης.

- Άνω τριτημόριο ορθού

Για όγκους ευρισκόμενους στο άνω τριτημόριο του ορθού και στην ορθοσιγμοειδική συμβολή συνιστάται υψηλή πρόσθια εκτομή (HARR). Η διαδικασία περιλαμβάνει την προαναφερθείσα κεντρικά προς τον όγκο διατομή του εντέρου με ένα καθαρό χειρουργικό όριο εκτομής τουλάχιστον 5 εκ. Συνιστάται η TME, αν και η μερική εκτομή του μεσοορθού (PME) μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή. Είναι προτιμότερη η συρραφή της κολοπρωκτικής αναστόμωσης με αναστομωτήρα. Επίσης, συνιστάται στομία εκτροπής στην περίπτωση της προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας.

- Μέσο τριτημόριο ορθού

Για όγκους που βρίσκονται στο μέσον του ορθού (6-10 εκ. από το πρωκτικό χείλος) ενδείκνυται η χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθού (LARR) με TME και η διατήρηση του πλέγματος των πυελικών νεύρων. Απαιτείται ένα καθαρό χειρουργικό όριο τουλάχιστον 1 εκ. Είναι προτιμότερη συρραφή της κολοπρωκτικής αναστόμωσης με αναστομωτήρα. Συνιστάται, επίσης, πάντα στομία εκτροπής.

- Κάτω τριτημόριο ορθού

Για τους T1N0 όγκους ή T2-3 N0 που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική θεραπεία και ανταποκρίθηκαν και στους οποίους το περιφερικό χειρουργικό όριο του εντέρου σε έκταση >1cm δεν περιλαμβάνει το μεγαλύτερο τμήμα του έξω σφιγκτήρα του πρωκτού, συνιστάται LARR με TME και διασφιγκτηριακή περιφερική εκτομή και κολο-πρωκτική αναστόμωση με συρραφή με το χέρι [79,80,81]. Για τις περιπτώσεις με τα παραπάνω χαρακτηριστικά του όγκου αλλά στις οποίες μια κολοπρωκτική αναστόμωση αναμένεται να συνδέεται με κακά λειτουργικά αποτελέσματα, συνιστάται διασφιγκτηριακή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού (APR) [82].

Για όγκους του κατώτερου ορθού στους οποίους το χειρουργικό όριο του εντέρου σε απόσταση >1cm συμπεριλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του εξωτερικού σφιγκτήρα του πρωκτού ενδείκνυται κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού (APR). Στοιχεία από τα σουηδικά μητρώα [83] και μια ανασκόπηση [84] δείχνουν ότι η συνήθως εφαρμοζόμενη APR για τους T3,4 καρκίνους του ορθού σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό υποτροπής και χειρότερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με την LARR. Αυτή η διαφορά θα μπορούσε αρχικά να αποδοθεί στο ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται στην APR έχουν όγκους που έχουν εξελιχθεί περισσότερο και παρουσιάζουν διαφορετική «συμπεριφορά» υποτροπής [85,86]. Εντούτοις, υποστηρίζεται ότι η συνήθως εφαρμοζόμενη APR επιτυγχάνει ένα ατελές χειρουργικό παρασκεύασμα με το CRM να απειλείται στο επίπεδο του ανελκτήρα του πρωκτού. Αυτό μεταφράζεται σε αυξημένο ποσοστό

υποτροπής [87]. Για τον λόγο αυτό, συνιστάται πιο εκτεταμένης μορφής APR: η λεγόμενη «extralevator» ή «κυλινδρική» APR [88] από την οποία λαμβάνεται άρτιο χειρουργικό παρασκευάσμα εκτομής [89]. Η διαδικασία ολοκληρώνεται με τελική κολοστομία.

Υπάρχει η υπόθεση ότι η αυξημένη τοπική υποτροπή μετά την APR για τον καρκίνο που βρίσκεται χαμηλά στο ορθό είναι το αποτέλεσμα της πλευρικής παρά της προς τα άνω λεμφικής παροχέτευσης. Αντιθέτως, η προς τα άνω λεμφική παροχέτευση χαρακτηρίζει τους καρκίνους του ορθού που εντοπίζονται στο μεσαίο και άνω ορθό [90]. Για αυτόν τον λόγο υποστηρίζεται η εκτέλεση μαζί με την TME και εκτεταμένης πλευρικής πυελικής λεμφαδενεκτομής. Εντούτοις, μια πρόσφατη μετα- ανάλυση δεν κατέδειξε διαφορά στην υποτροπή και τα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ της εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής και της τυπικής TME για τον καρκίνο που εντοπίζεται χαμηλά στο ορθό. Επιπλέον, η προηγούμενη διαδικασία σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά δυσλειτουργίας του ουροποιητικού και σεξουαλική δυσλειτουργία [91]. Η πυελική λεμφαδενεκτομή θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε εμφανή διήθηση των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων.

### **6.1.2. Λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη κολεκτομή**

Σύμφωνα με την πολυκεντρική μελέτη «CLASSIC» [92,93] και τρεις μετα-αναλύσεις μελετών περιορισμένης ποιότητας [94,95,96], η λαπαροσκοπική TME είναι εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική με την ανοικτή εγχείρηση, τόσο από την άποψη των άμεσων μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων όσο και των ογκολογικών αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η λαπαροσκόπηση σχετίζεται με ταχύτερη ανάρρωση [97]. Επιπλέον, η ποιότητα της χειρουργικής επέμβασης και του παρακευάσματος είναι συγκρίσιμη μεταξύ των δύο προσεγγίσεων [98,99].

Εντούτοις, ειδικά για τη λαπαροσκοπική προσέγγιση, υπάρχουν μερικά τεχνικά προβλήματα. Η εκτομή του ορθού σε παχύσαρκους άρρηνες ασθενείς είναι δυσχερής λόγω της περιορισμένης δυνατότητας επισκόπησης βαθιά μέσα στην πύελο. Επίσης, η διατομή του ορθού περιφερικότερα του όγκου από την πυελική πλευρά του ανελκτήρα του ορθού και η συρραφή της κολο-πρωκτικής αναστόμωσης είναι τεχνικά δύσκολη ειδικά για τους παχύσαρκους άρρηνες ασθενείς. Αυτές οι δυσκολίες μεταφράζονται σε αυξημένα ποσοστά μετατροπής της επέμβασης σε ανοικτή και ποσοστά αναστομωτικής διαρροής συγκρινόμενα με τις συνθήκες ανοικτής χειρουργικής επέμβασης [100]. Για τους παραπάνω λόγους, η λαπαροσκοπική TME χειρουργική επέμβαση για τον καρκίνο του ορθού θα έπρεπε να πραγματοποιείται μόνον από έμπειρες χειρουργικές ομάδες.

### **6.1.3. Διαπρωκτική εκτομή**

Η διαπρωκτική εκτομή συνιστάται για αλλοιώσεις T1N0-x ή T2N0-x -στην τελευταία περίπτωση μετά από προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία που είναι μικρές (<3cm),



εμπλέκουν λιγότερο από 30% της περιφέρειας του αυλού και εντοπίζονται κατά προτίμηση πλάγια ή οπισθίως και εντός 8cm από το πρωκτικό χείλος. Με την εφαρμογή της διαπρωκτικής ενδοσκοπικής μικροχειρουργικής (TEM), ακόμα και οι όγκοι που εντοπίζονται υψηλότερα από 8cm από το πρωκτικό χείλος μπορούν να αφαιρεθούν με επιτυχία. Η τοπική εκτομή θα πρέπει να είναι πλήρους πάχους και κάθετη προς το τοίχωμα του ορθού, καθώς και να περιλαμβάνει το παρακείμενο περιορθικό λίπος, με ελεύθερο το τοίχωμα του ορθού και όρια λίπους τουλάχιστον 3mm. Είναι σημαντικό να τοποθετηθεί το παρασκευάσμα με σωστό προσανατολισμό και να σταθεροποιηθεί σε μια επιφάνεια από φελλό προτού σταλεί στο παθολογοανατομικό. Αν η παθολογοανατομική εξέταση δείχνει θετικά όρια, κακή διαφοροποίηση του όγκου, περινευρική διήθηση, εξωτοιχωματική φλεβική διήθηση ή λεμφαγγειακή διήθηση, συνιστάται ριζική διακοιλιακή εκτομή.

Η διαπρωκτική εκτομή έχει τα πλεονεκτήματα της διατήρησης του σφιγκτήρα, ελάχιστη νοσηρότητα, καθόλου θνησιμότητα και γρήγορη ανάρρωση [101]. Το μειονέκτημα της διαδικασίας είναι η έλλειψη παθολογικής σταδιοποίησης των περιφερειακών λεμφαδένων και έλλειψη πληροφόρησης για τις μικρομεταστάσεις των λεμφαδένων, που τείνουν να είναι πιο κοινοί στις πρώιμες αλλοιώσεις [102]. Όσον αφορά τα μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα, οι εκθέσεις από μελέτες μάλλον κακής ποιότητας είναι αντικρουόμενες. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η τοπική εκτομή των όγκων T1N0 και T2N0 μετά από προεγχειρητική θεραπεία συνδέεται με ποσοστό υποτροπής παρόμοιο με της ριζικής εκτομής [103,104,105]. Αντίθετα είναι τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από άλλους [106], οι οποίοι παρουσίασαν ποσοστό υποτροπής της τάξεως του 13,2% μετά από τοπική εκτομή σε σύγκριση με το 2,7% μετά από ριζική εκτομή σε 282 ασθενείς με T1 όγκο του ορθού. Βρήκαν επίσης ένα ποσοστό 20% συμμετοχής των λεμφαδένων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική εκτομή. Αυτά τα αποτελέσματα απεικονίζουν την αδυναμία να σταδιοποιηθεί με ακρίβεια η νόσος μετά από τοπική εκτομή. Αναμένοντας τα αποτελέσματα των πολλών εν εξελίξει μελετών, που εξετάζουν την ογκολογική ασφάλεια της τοπικής εκτομής, η διαδικασία δεν συνιστάται ακόμη και για όγκους T1, με εξαίρεση τους ασθενείς που αρνούνται μια ριζική εκτομή ή εκείνους με κακή γενική κατάσταση [107].

## **6.2. Υποτροπιάζων καρκίνος του ορθού**

Μετά την εισαγωγή της προεγχειρητικής θεραπείας και την εκτέλεση της TME με ελεύθερο κυκλοτερές όριο εκτομής (CRM), η τοπική υποτροπή του καρκίνου του ορθού πέφτει από το 30% σε ποσοστό 10% [108].

Προγνωστικοί παράγοντες για τοπική υποτροπή της καρκίνου του ορθού είναι η εμπειρία του χειρουργού για την εκτέλεση της TME και ο αντίστοιχος αριθμός των περιπτώσεων, η

αρτιότητα της TME με ελεύθερο CRM και άπω χειρουργικό όριο και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του όγκου, όπως η διαφοροποίηση και η λεμφική διήθηση [34,64,71,73,80,109,110]. Το ιστορικό, η κλινική εξέταση και η αύξηση του CEA εγείρουν υποψίες για την τοπική υποτροπή, η οποία επιβεβαιώνεται με απεικόνιση της πυέλου (CT, MRI, PET/CT) και θετική βιοψία της μάζας [111].

Μόνο ασθενείς σε καλή γενική κατάσταση θα πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω εξετάσεις για την εκτίμηση της τοπικής έκτασης της νόσου και την εξακρίβωση πιθανών απομακρυσμένων μεταστάσεων. Αυτή η διαδικασία θα πρέπει να αναλαμβάνεται μόνον από διεπιστημονική ομάδα σε εξειδικευμένα κέντρα. [80,112]. Υπάρχουν διάφορες ταξινομήσεις της υποτροπής του καρκίνου του ορθού, που βασίζονται στην απεικόνιση. Αυτή που προτείνεται είναι του Memorial Sloan Kattering Group [113], σύμφωνα με την οποία η τοπική υποτροπή έχει ταξινομηθεί ως κεντρικού άξονα (επί της αναστόμωσης, στο μεσορθό, στο περίνεο), πρόσθια (συμμετοχή του ουρογεννητικού συστήματος της πυέλου), οπίσθια (συμμετοχή της προϊεράς περιτονίας και του ιερού οστού) και, πλάγια, (συμμετοχή των μαλακών ιστών της πυέλου και της έξω οστικής λεκάνης).

Εφόσον η προεγχειρητική θεραπεία δεν χορηγήθηκε στην πρωταρχική χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να χορηγηθεί πριν από την απόπειρα εκτομής της υποτροπής της νόσου. Ακόμα και αν χορηγήθηκε προεγχειρητική θεραπεία στην πρωταρχική χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να χορηγηθεί μία επιπλέον δόση 30-40Gy [114]. Επίσης, εφόσον είναι διαθέσιμη, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί διεγχειρητική ακτινοβολία της πυέλου [115].

Η μόνη θεραπευτική αγωγή ενός τοπικά υποτροπιάζοντος καρκίνου του ορθού είναι η πλήρης R0 εκτομή, η οποία είναι δυνατή σε λιγότερο από το 50% των περιπτώσεων. Η χειρουργική ομάδα του παχέος εντέρου θα πρέπει να περιλαμβάνει χειρουργούς, ορθοπεδικό σπονδυλικής στήλης, χειρουργό του ουροποιογεννητικού συστήματος και πλαστικούς χειρουργούς. Απόλυτες αντενδείξεις για την εκτομή είναι η συμμετοχή των έξω λαγόνιων αγγείων, η εξάπλωση του όγκου στην ισχιακή εντομή, οίδημα των κάτω άκρων που προέρχεται από φλεβική ή λεμφική απόφραξη και κακή γενική κατάσταση του ασθενούς. Σχετική αντένδειξη για εκτομή είναι οι απομακρυσμένες μεταστάσεις, το αρχικό στάδιο IV της νόσου, η εκτενής συμμετοχή του πλάγιου πυελικού τοιχώματος, η επέκταση του όγκου στον S2 σπόνδυλο και η προβλεπόμενη R1 ή R2 εκτομή. [111]. Συνιστάται ακτινοχημειοθεραπεία μετά από θεραπευτική χειρουργική επέμβαση, αν και δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις. Η άμεση μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι 15-80 % και 0-8% αντίστοιχα. Μετά την R0 εκτομή, τα ποσοστά της 5ετούς επιβίωσης αναφέρθηκαν περίπου στο 35% [112].

Σε ανεγχείρητο καρκίνο του ορθού, ο θεραπευτικός στόχος είναι η ανακούφιση. Δεν συνιστάται παρηγορητική χειρουργική επέμβαση, δεδομένου ότι επιφέρει αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Θα πρέπει να εξετάζεται η εκδοχή της συστηματικής χημειοθεραπείας. Πρόσθετες παρηγορητικές επεμβατικές επιλογές μπορεί να περιλαμβάνουν α) ακτινοθεραπεία

για τον έλεγχο του τοπικού πόνου και της αιμορραγίας [116,117], β) θερμοπηξία, εφαρμογή λέιζερ, αρτηριακό εμβολισμό και τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) για αποφρακτικές αλλοιώσεις, προκειμένου να βελτιωθούν τα τοπικά συμπτώματα [118], γ) εγγύς κολοστομία (proximal colostomy) για την ανακούφιση απόφραξης και δ) σε επιλεγμένες περιπτώσεις, τοπική ενδαρτηριακή υποξική χημειοθεραπεία κατόπιν απομόνωσης της αγγείωσης (isolated hypoxic chemotherapeutic perfusion) [119,120].

### **6.3. Τοπικά προχωρημένος πρωτοπαθής καρκίνος του ορθού**

Ομοίως με την περίπτωση του υποτροπιάζοντα καρκίνου του ορθού, συνιστάται μια πολυπαραγοντική προσέγγιση από μια άκρως εξειδικευμένη διεπιστημονική ομάδα, για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου πρωτοπαθούς καρκίνου του ορθού. Το πρωταρχικό βήμα είναι η ακριβής σταδιοποίηση της νόσου και η εξακρίβωση της ανατομικής σχέσης του όγκου με τα όργανα της πυέλου με διαδικασίες απεικόνισης. Η προεγχειρητική θεραπεία στοχεύει στη συρρίκνωση και την υποσταδιοποίηση της τοπικής νόσου [121]. Εφόσον η ανταπόκριση είναι ευνοϊκή, όπως εκτιμάται μετά από απεικόνιση της πυέλου, μπορεί να επιτευχθεί θεραπευτική εκτομή (R0). Ο τύπος της εκτομής εξαρτάται από την έκταση της τοπικής νόσου και ποικίλλει από TME με LARR ή APR σε πυελική εξεντέρωση και/ή εκτομή του ιερού οστού, παρόμοια με εκείνη του υποτροπιάζοντος καρκίνου του ορθού. Εάν η R0 εκτομή δεν είναι δυνατή, μπορούν να ληφθούν παρηγορητικά μέτρα [122].

## 7. ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σκοπός της προεγχειρητικής θεραπείας είναι η μείωση του κινδύνου τοπικής υποτροπής, η βελτίωση της εξαιρεσιμότητας ως προς τη λειτουργία, ιδιαίτερα σε όγκους που βρίσκονται χαμηλά, και η R0 εκτομή σε CRM+νόσο.

### 7.1. Ακτινοθεραπεία

Οι επιλογές προεγχειρητικής θεραπείας για τον καρκίνο του ορθού περιλαμβάνουν μόνο ακτινοθεραπεία (σύντομης διάρκειας RT) ή ένα συνδυασμό με χημειοθεραπεία και RT (μακράς διάρκειας CRT). Τα πιθανά πλεονεκτήματα της προεγχειρητικής θεραπείας είναι η πιθανή σμίκρυνση του όγκου ή και η υποσταδιοποίησή του, η πρόληψη της διασποράς των καρκινικών κυττάρων και η αυξημένη ακτινο-ευαισθησία του όγκου, που προκύπτει από την αυξημένη οξυγόνωση των κυττάρων του όγκου και μειωμένη τοξικότητα σε σύγκριση με τη μετεγχειρητική CRT [25]. Το κύριο μειονέκτημα της προεγχειρητικής CRT είναι η υπερθεραπεία των ασθενών σε πρώιμο στάδιο της νόσου (T1-2, N0), ως αποτέλεσμα της υπερσταδιοποίησης με συμβατικές μεθόδους απεικόνισης. Στη γερμανική μελέτη [25], το 18% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μετεγχειρητική CRT και αρχικά είχαν σταδιοποιηθεί με τοπικά προχωρημένους όγκους, βρέθηκαν να έχουν νόσο σταδίου I. Ωστόσο, με τη χρήση του διορθικού (endorectal) υπερήχου και της υψηλής ανάλυσης phased-array μαγνητικής τομογραφίας (MRI) το μειονέκτημα αυτό έχει σταδιακά αποκτήσει μικρότερη σημασία λόγω της βελτιωμένης ακρίβειας αξιολόγησης της τοπικής έκτασης της νόσου [123]. Επιπλέον, η MRI αξιολογεί με ακρίβεια την πιθανότητα διήθησης του κυκλοτερούς ορίου εκτομής (CRM) [23,28,31].

#### 7.1.1. Short course radiotherapy (5x5Gy)

Περισσότερες από 15 τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής RT αποκλειστικά σε ασθενείς με εξαιρεσιμο καρκίνο του ορθού. Σε όλες τις προαναφερθείσες μελέτες εφαρμόστηκαν μέτριες δόσεις RT και στις περισσότερες αποδείχθηκε βελτίωση του τοπικού ελέγχου της νόσου [123]. Τρεις μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η προεγχειρητική RT οδηγεί σε σημαντική μείωση της τοπικής υποτροπής σε βιολογικά δραστικές δόσεις άνω των 30 Gy. Εντούτοις, τα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά την επιβίωση είναι αντικρουόμενα [124,125]

Οι μελέτες που καθιέρωσαν τη βραχείας διάρκειας προεγχειρητική RT (5 x 5Gy) είναι αυτές του Folkesson κ.ά. [67] και του Kariteijn [68]. Και οι δύο μελέτες δείχνουν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στον τοπικό έλεγχο με την προσθήκη της RT έναντι της χειρουργικής

επέμβασης και μόνο. Επιπλέον, η σουηδική μελέτη [67] έδειξε όφελος επιβίωσης, η οποία μπορεί να ήταν το αποτέλεσμα της μη βέλτιστης χειρουργικής επέμβασης, που δεν εφαρμόζε ολική μεσορθητική εκτομή (TME) του ορθού [67]. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η ανάλυση υποομάδων των δύο μελετών έδειξε ότι η προεγχειρητική RT είναι πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με όγκους σταδίου II και III που βρίσκονται στο μέσον και χαμηλό ορθό και σε περιπτώσεις με ελεύθερο CRM [67,68,126,127].

Σε μια αξιόλογη πολυκεντρική μελέτη, που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο (MRC CR 07) [128], ασθενείς με καρκίνο του ορθού με νόσο σταδίου I-III τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε προεγχειρητική RT βραχείας διάρκειας (5x5Gy) ακολουθούμενη από TME, είτε TME και επιλεκτική μετεγχειρητική CRT, για την περίπτωση απειλούμενου CRM (<1mm). Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μια μείωση κατά 61% του σχετικού κινδύνου της τοπικής υποτροπής για τους ασθενείς που λαμβάνουν προεγχειρητική RT. Επιπλέον, υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση κατά 24% για την ίδια ομάδα ασθενών. Καμία διαφορά δεν σημειώθηκε, ωστόσο, στη συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων.

Η σύντομη προεγχειρητική ακτινοθεραπεία χορηγείται για 5 διαδοχικές ημέρες σε μία συνολική δόση 25Gy (5 Gy ανά κλάσμα). Η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να λάβει χώρα μέσα σε μία εβδομάδα από την ολοκλήρωση της θεραπείας [68,126,127,128]. Λόγω του μικρού χρονικού διαστήματος ανάμεσα στην εγχείρηση και την RT, δεν αναμένεται καμία συρρίκνωση/υποσταδιοποίηση του όγκου και συνεπώς η σύντομη πορεία της RT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις με εμπλοκή CRM ή T4 νόσο.

Δύο μελέτες συνέκριναν τη βραχεία προεγχειρητική RT με τη μακράς διάρκειας CRT (με χημειοθεραπεία βασισμένη σε 5FU). Στην πρώτη μελέτη [66], είχαν συμπεριληφθεί οι ασθενείς με εξαιρετικό T3 ή T4 καρκίνο του ορθού, και αποδείχθηκε ότι και οι δύο τρόποι αντιμετώπισης έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα ως προς την 4ετή επιβίωση (67,2% στην ομάδα RT έναντι 66,2% στην ομάδα CRT) την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (58,4% έναντι 55,6% αντίστοιχα) και την τοπική υποτροπή (9% έναντι 14,2% αντίστοιχα). Η πρόωμη τοξικότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα CRT, ενώ τα ποσοστά της όψιμης τοξικότητας μεταξύ των δύο ομάδων ήταν συγκρίσιμα. Στη δεύτερη μελέτη του Braendengen κ.ά.[129], οι ασθενείς με μη χειρουργήσιμο καρκίνο του ορθού έλαβαν είτε RT είτε CRT [129]. Αποδείχθηκε ότι η CRT ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από την RT σε ό,τι αφορά τον τοπικό έλεγχο (82% έναντι 67% στα 5 έτη,  $p=0,03$ ), τον χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας (63% έναντι 44%,  $p=0,003$ ), την ειδική ως προς τον καρκίνο επιβίωση (72% έναντι 55%,  $p=0,02$ ) και τη συνολική επιβίωση (66% έναντι 53%,  $p=0,09$ ). Η οξεία τοξικότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της CRT.

### 7.1.2. Long – course preoperative CRT

Η μακράς διάρκειας προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία συνιστάται για τοπικά προχωρημένους όγκους του ορθού (cT3-T4 ή N+) για τους οποίους είναι επιθυμητή η σμίκρυνση προ του χειρουργείου [25,126]. Η μακράς διάρκειας προεγχειρητική CRT αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματική με τη βραχεία προεγχειρητική RT για τους ασθενείς με χειρουργήσιμους καρκίνους του ορθού από την άποψη του τοπικού ελέγχου και της επιβίωσης [66], αλλά ανώτερη της βραχείας RT για ασθενείς με μη χειρουργήσιμη νόσο [129]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μια ακριβής σταδιοποίηση με MRI μπορεί να επιτρέψει μια επιλογή ασθενών με πρόωμη νόσο σταδίου III (στάδιο T3a/b), για τους οποίους η προεγχειρητική θεραπεία μπορεί να μην είναι απαραίτητη [Taylor κ.ά., 2011]. Η μελέτη που καθιέρωσε την προεγχειρητική CRT έναντι της μετεγχειρητικής CRT είναι αυτή του Sauer κ.ά., στην οποία οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένους καρκίνους του ορθού (cT3-T4 ή N+) έλαβαν είτε προεγχειρητική είτε μετεγχειρητική CRT [25].

Κατά τη διάρκεια της μακράς διάρκειας προεγχειρητικής CRT χορηγείται μία συνολική δόση ακτινοβολίας των 45-46Gy στον όγκο-στόχο (clinical target volume, CTV) (1,8-2,0Gy ανά κλάσμα). Μπορεί να χορηγηθεί μία ώση προς την ευρύτερη περιοχή του όγκου (gross tumor volume, GTV) έως τη συνολική δόση των 50,4Gy. Οι υψηλότερες δόσεις μπορεί να σχετίζονται με βελτιωμένο τοπικό έλεγχο, αλλά υπάρχει ένας σημαντικός κίνδυνος για υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών και τοξικότητας. Η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να ακολουθήσει σε 6-8 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της CRT.

Μπορεί να πραγματοποιηθεί διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (IORT) μέχρι τα 10-20Gy σε μία μοναδική δόση στους ανεγχείρητους ή στους υποτροπιάζοντες όγκους, προκειμένου να βελτιωθεί ο τοπικός έλεγχος [123]. Αν και οι IORT μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει ευνοϊκή επίδραση στους ανεγχείρητους ασθενείς, τα αποτελέσματα για τις περιπτώσεις υποτροπής είναι αντικρουόμενα [123]. Στην τεχνική αυτή, οι ελεύθεροι διήθησης ιστοί, όπως και οι ιστοί/όργανα που περιορίζουν τη χορηγούμενη δόση, μετατοπίζονται πριν από την ακτινοβολία.

Στη μακράς διάρκειας CRT, η RT μπορεί να συνδυαστεί με φθοριοπυριμιδίνες/LV.

Διατίθενται οι ακόλουθες επιλογές:

- 5-FU 350 mg/m<sup>2</sup> + LV 20mg/m<sup>2</sup> d1-5 (bolus), εβδομάδα 1 και 5
- 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> d1-5 (CI), εβδομάδα 1 και 5
- Καπεσιταβίνη 850 mg/m<sup>2</sup>, δις ημερησίως, ημέρες 1-5

Συνδυασμός της RT με χημειοθεραπευτικά φάρμακα πλην φθοριοπυριμιδινών ή στοχευμένων παραγόντων θα πρέπει να γίνει μόνο στο πλαίσιο των κλινικών μελετών, καθώς τα πρώτα στοιχεία δεν δείχνουν κανένα όφελος, ενώ αναμένονται και τα αποτελέσματα από μεγάλες μελέτες.

### 7.1.3. Ακτινοθεραπεία-Τεχνική

Χρησιμοποιείται τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3DCRT) ή Διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία (IMRT). Ο ασθενής υποβάλλεται σε ΑΚΘ 5 ημέρες/εβδομάδα για 5-6 εβδομάδες, με ημερήσια δόση 1.8Gy ανά συνεδρία φθάνοντας τη συνολική δόση των 50.4Gy.

Πιο αναλυτικά οι ανατομικές δομές και οι περιοχές ενδιαφέροντος που ορίζονται κατά τον σχεδιασμό μιας θεραπείας (ICRU Reports) είναι οι παρακάτω:

Gross Tumour Volume(GTV): Ο ορατός μακροσκοπικά κακοήθης όγκος (ευρήματα κολονοσκόπησης, υπερήχου, CT, MRI)

Clinical Target Volume(CTV): Περιλαμβάνει το GTV μαζί με οποιοδήποτε σημείο μπορεί να περιέχει μικροσκοπικά κακοήθη κύτταρα (GTV και οι περιοχές σε υψηλό κίνδυνο για μικροσκοπική νόσο, νόσος + μεσοορθό, περικολικό λίπος και προιερά χώρα, σε T3 νόσο συμπεριλαμβάνονται και οι έσω λαγόνιοι, σε T4 νόσο και οι έξω λαγόνιοι)

Planning Target Volume(PTV): Εμπεριέχει το CTV και ένα περιθώριο για τυχόν ανακρίβειες κατά την τοποθέτηση, μηχανικές ανοχές των συστημάτων θεραπείας καθώς και διαφορές στη γεωμετρία από συνεδρία σε συνεδρία (GTV και 1.5cm-2.5cm)

Ο όγκος-στόχος θα πρέπει να περιλαμβάνει τον όγκο ή την κοίτη του όγκου (tumor bed), με περιθώριο 2-5 εκ., τους έσω λαγόνιους λεμφαδένες μέχρι S1-S2 και τους λεμφαδένες του μεσοορθού. Η συνολική δόση θα πρέπει να είναι 45-46Gy (1,8-2,0 Gy ανά συνεδρία).

Εάν ο όγκος βρίσκεται >10 εκ. από το πρωκτικό όριο, οι θυροειδείς λεμφαδένες θα πρέπει να εξαιρεθούν.

Επίσης συνιστάται ενισχυτική δόση boost στην περιοχή του όγκου ή στο GTV με 2cm περιθώριο μέχρι 5,4Gy σε 3 κλάσματα.

Επιπλέον των λεμφαδένων του μεσοορθού, θα πρέπει να συμπεριληφθούν και οι προϊεροί λεμφαδένες κατά μήκος του S1-2 επιπέδου.

Οι έξω λαγόνιοι λεμφαδένες θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται μόνο εφόσον διηθείται πρόσθιο πυελικό όργανο, όπως η ουροδόχος κύστη, ο προστάτης ή τα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα.

Η ορθοϊσχιακή κοιλότητα θα πρέπει να περιλαμβάνεται μόνον όταν εμπλέκονται οι ανελκτήρες μύες και οι εσωτερικοί και εξωτερικοί σφιγκτήρες.

Οι έσω βουβωνικοί λεμφαδένες χρειάζεται να συμπεριληφθούν μόνον όταν ο όγκος αναπτύσσεται στην οδοντωτή γραμμή ή κάτω από αυτήν.

Μετά από κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, η περινεϊκή ουλή του θα πρέπει επίσης να ακτινοβοληθεί.

**Organs at Risk(OAR)**

Ως OAR ορίζονται εκείνοι οι φυσιολογικοί ιστοί όργανα τα οποία δεν πρέπει να υπερβούν ορισμένη δόση.

ΛΕΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ: όχι πάνω από 180cc του οργάνου πάνω από 35Gy, όχι πάνω από 100cc του οργάνου πάνω από 40Gy, όχι πάνω από 65cc του οργάνου πάνω από 45Gy, κανένα σημείο του οργάνου πάνω από 50Gy.

ΚΕΦΑΛΕΣ ΜΗΡΙΑΙΩΝ: όχι πάνω από 40% πάνω από 40Gy, όχι πάνω από 25% πάνω από 45Gy, κανένα σημείο του οργάνου πάνω από 50Gy

ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ: όχι πάνω από 40% του όγκου της κύστης πάνω από 40Gy, όχι πάνω από 15% πάνω από 45Gy, κανένα σημείο του οργάνου πάνω από 50Gy

Ως καθιερωμένη προεγχειρητική CRT θεωρείται μία δόση 46-50,4Gy μαζί με 5FU που χορηγείται είτε ως ενέσιμη έγχυση με λευκοβορίνη (6-10 χορηγήσεις κατά τη διάρκεια της ακτινοβολίας) όπως στις μελέτες που αποδεικνύουν ότι η CRT παρέχει καλύτερο τοπικό έλεγχο από τη μονοθεραπεία με RT, είτε ως παρατεταμένη, συνεχή έγχυση (πιθανά καλύτερη από την bolus έγχυση) ή με από του στόματος καπεσιταβίνη ή ουρακίλη-tegafur (UFT).

-Χημειοθεραπευτικές επιλογές για ταυτόχρονη ακτινοχημειοθεραπεία είναι οι εξής:

5-FU 350mg/m<sup>2</sup>+LV 20mg/m<sup>2</sup> d1-5 (bolus), την εβδομάδα 1 και 5 (μελέτη EORTC)

5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> d1-5 (CI), την εβδομάδα 1 και 5 (μελέτη CAO/ARO/AIO-94)

Καπεσιταβίνη 1650mg/m<sup>2</sup> d1-33, 5 ημέρες την εβδομάδα, σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία (PETACC 6)

-Έχει διερευνηθεί ο συνδυασμός με οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη σε μελέτες φάσης II και III ως προς την τοπική ανταπόκριση. Παρά τα πρόωρα ελπιδοφόρα αποτελέσματα για 5 FU/οξαλιπλατίνη ή καπεσιταβίνη/οξαλιπλατίνη, η τοπική πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση δεν είναι καλύτερη σε σύγκριση με μονοθεραπεία με φθοριοπυριμιδίνη. Εντούτοις, τα πιο σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά την τοπική υποτροπή και την απομακρυσμένη υποτροπή εκκρεμούν (δεδομένα 2011-2013, τέσσερις μεγάλες δοκιμές). Ως εκ τούτου, η CRT με μόνο φθοριοπυριμιδίνες παραμένει η καθιερωμένη θεραπεία. Με βάση τα προκαταρκτικά δεδομένα της δοκιμής NSABP (σύγκριση 5-FU και καπεσιταβίνης), για πρακτικούς/οικονομικοτεχνικούς λόγους η καπεσιταβίνη θα έπρεπε/ θα μπορούσε να προτιμάται.

-Ο συνδυασμός με στοχευμένους παράγοντες (μπεβασιζουμάμπη, κετουξιμάμπη) είναι ακόμα υπό διερεύνηση. Πολλά υποσχόμενα πρώιμα δεδομένα έχουν ανακοινωθεί από την προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης, αλλά υπάρχουν απογοητευτικά αποτελέσματα για τις κετουξιμάμπη /πανιτουμουμάμπη που υποδεικνύουν πιθανή αρνητική αλληλεπίδραση με χημειοθεραπεία. Εκτός των κλινικών ερευνών, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στοχευμένα φάρμακα σε συνδυασμό με ακτινοβολία.



## 7.2. Επιλογή προεγχειρητικής θεραπείας

Οι θεραπευτικές επιλογές είναι είτε μόνον ακτινοθεραπεία είτε βραχεία ή μακρά ακτινοχημειοθεραπεία. Το πλεονέκτημα της μικρού χρονικού διαστήματος ακτινοβολίας είναι η βραχεία φάση προεγχειρητικής θεραπείας συγκρινόμενη με την μακρά CRT· το μειονέκτημα είναι ότι η συρρίκνωση του πρωτοπαθούς όγκου δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί, εφόσον η χειρουργική επέμβαση εκτελείται 2-3 ημέρες μετά την ακτινοβολία. Εντούτοις, πρόσφατα αποδείχθηκε ότι μετά από σύντομη ακτινοθεραπεία μπορεί να αναμένεται συρρίκνωση, εφόσον η χειρουργική επέμβαση καθυστερείται μέχρι 6-8 εβδομάδες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτή η προσέγγιση παραμένει πειραματική (σε εξέλιξη δοκιμή του Nordic Group). Αν χρησιμοποιείται μακράς διάρκειας ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με παράλληλη χημειοθεραπεία υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα για συρρίκνωση, βελτιωμένη εξαιρεσιμότητα, ενδεχομένως διατήρηση της λειτουργίας του εντέρου, στην περίπτωση όγκων που εντοπίζονται χαμηλά και μειωμένου ποσοστού υποτροπής. Επομένως, η σύντομη ακτινοθεραπεία και η ακτινοχημειοθεραπεία είναι ισοδύναμες σε εκείνους τους όγκους όπου δεν είναι απαραίτητη η συρρίκνωση. Εντούτοις, η σύντομη θεραπεία είναι ευκολότερη και περισσότερο αποδοτική. Για όγκους που εντοπίζονται χαμηλά, μεγάλους όγκους και τοπικά προχωρημένους όγκους (π.χ. CRM+) η ακτινοχημειοθεραπεία είναι υποχρεωτική.

## 7.3. Pre- vs postoperative chemoradiation

Έχει αποδειχθεί (δοκιμή CAO/ARO/AIO-94) ότι η προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία ακολουθούμενη από επικουρική χημειοθεραπεία, σε σύγκριση με τη μετεγχειρητική επικουρική ακτινοχημειοθεραπεία, ελαττώνει σημαντικά την τοπική υποτροπή, έχει λιγότερη οξεία και μακροπρόθεσμη τοξικότητα και επιπλέον επιτρέπει ένα υψηλότερο ποσοστό διάσωσης του σφιγκτήρος λόγω της συρρίκνωσης του όγκου και, ως εκ τούτου, βελτιώνει τη λειτουργικότητα στους όγκους που βρίσκονται χαμηλά. Εντούτοις, το ποσοστό απομακρυσμένης υποτροπής και η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια και για τις δύο προσεγγίσεις. Η προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής για όλους τους ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής και είναι υποψήφιοι για ακτινοχημειοθεραπεία (κλινικό στάδιο II/III).

## 8. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε αντίθεση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, τα διαθέσιμα δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες για τον καρκίνο του ορθού, που διερευνούν την αξία της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας εκτός από την προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία και τη χειρουργική επέμβαση, είναι πολύ περιορισμένα (μόνο μία μελέτη μικρής ισχύος της EORTC). Πάντως, το όφελος της επικουρικής μονοθεραπείας με 5-FU μετά από προηγούμενο χειρουργείο σε συνδυασμό με μετεγχειρητική ακτινοβολία έχουν δείξει σαφώς ότι η επικουρική θεραπεία με 5-FU βελτιώνει την επιβίωση, πράγμα σύμφωνο με τα αποτελέσματα της μελέτης QUASAR της υποομάδας του καρκίνου του ορθού, που δείχνει μια σημαντική υπεροχή με περίπου 50% μείωση για οποιαδήποτε υποτροπή. Η μελέτη της EORTC έδειξε μια μη σημαντική τάση για βελτίωση του DFS μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση, η οποία είναι σύμφωνη με τα ευρήματα της QUASAR αλλά με λιγότερο αριθμό ασθενών. Μια οριστική απάντηση, στον καρκίνο του παχέος εντέρου δεν θα επιτευχθεί, δεδομένου ότι όλες οι εν εξελίξει μελέτες ή οι μεγάλες μελέτες που έχουν κλείσει (STAR, PRODIGE, NSABP, CAO / ARO, PETACC 6) δεν έχουν σκέλος ελέγχου χωρίς επικουρική χημειοθεραπεία, αλλά χρησιμοποιούν μόνοθεραπεία με 5-FU ή καπεσιταβίνη ως έλεγχο, με εξαίρεση τη μελέτη SCRIPT, η οποία συγκρίνει τη μη-χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας έναντι της μόνοθεραπείας με καπεσιταβίνη μετά από σύντομης διάρκειας ακτινοβολία και TME.

Στις ΗΠΑ, η καθιερωμένη επικουρική θεραπεία για τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού είναι η 5-FU/LV ή η καπεσιταβίνη ή το FOLFOX.

Η μετεγχειρητική ΧΜΘ επιτυγχάνει σημαντική μείωση των τοπικών ποσοστών υποτροπής μετά από θεραπευτική εκτομή [125]. Επιπλέον, το 1990 η διάσκεψη συναίνεσης του NCI [128] αναφέρει ότι η ΧΜΘ θα πρέπει να είναι η καθιερωμένη αντιμετώπιση για τους ασθενείς με pT3 και / ή pN + νόσο.

Εντούτοις, όπως ήδη αναφέρθηκε, η γερμανική δοκιμή [25] κατέδειξε την υπεροχή της προεγχειρητικής CRT έναντι της μετεγχειρητικής CRT, τόσο σε ό,τι αφορά τον τοπικό έλεγχο όσο και στα ποσοστά οξείας και όψιμης τοξικότητας. Η συνιστώμενη δόση είναι 45Gy σε 25 κλάσματα προς τον όγκο-στόχο και ώση της τάξεως των 5,4 Gy σε 3 κλάσματα στην κοίτη του όγκου. Θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα χημειοθεραπεία με βάση την φθοριοπυριμιδίνη. Η μετεγχειρητική CRT και η χημειοθεραπεία χορηγούνται για 6 μήνες, και αποτελούνται από 6 κύκλους χημειοθεραπείας με 5-FU (bolus ή συνεχούς έγχυσης) με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία (π.χ. 50Gy, 1,8-2,0Gy/κλάσμα) είτε κατά τη διάρκεια των κύκλων 1 και 2 ή 3 και 4. Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας η 5-FU θα πρέπει να χορηγείται ως συνεχής έγχυση. Προφανώς το κύριο πλεονέκτημα της μετεγχειρητικής προσέγγισης είναι η καλύτερη επιλογή των ασθενών που βασίζεται στην παθολογική σταδιοποίηση· μειονεκτήματα περιλαμβάνουν αυξημένη τοξικότητα που σχετίζεται με τμήματα του λεπτού εντέρου ή με την ουλή του περινέου μετά

από APR στο πεδίο ακτινοβολίας και μια δυνητικά πιο ακτινο-ανθεκτική υποξική μετεγχειρητική περιοχή.

## **9.ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΓΧΡΟΝΟΥ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ**

Η θεραπευτική στρατηγική για τον σύγχρονο μεταστατικό καρκίνο του ορθού θα πρέπει να βασίζεται στην δυνατότητα της R0 εκτομής (είτε αρχικά είτε μετά από θεραπεία εφόδου-induction therapy), για την συστηματική νόσο και το τοπικό στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου (PT). Για τον αρχικά χειρουργήσιμο όγκο η προεγχειρητική χημειοθεραπεία θα μπορούσε να είναι μια πιθανή προσέγγιση. Η χημειοθεραπεία θα έπρεπε επίσης να χορηγείται σε ασθενείς με αρχικά μη χειρουργήσιμο όγκο. Η εκτομή του πρωτοπαθούς καρκίνου του ορθού με θεραπευτική πρόθεση θα έπρεπε να αποφασίζεται μόνον στην περίπτωση της δυνητικής R0 εξαιρέσιμης συστηματικής νόσου, είτε εξαρχής είτε μετά από χημειοθεραπεία. Η προεγχειρητική θεραπεία για τον πρωτοπαθή όγκο θα έπρεπε να βασίζεται στον αλγόριθμο για τη M0 νόσο. Επομένως, θα μπορούσε να μελετηθεί είτε προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία, είτε μικρής διάρκειας ακτινοθεραπεία για την εντοπισμένη τοπικά νόσο, ή προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία για τον μη χειρουργήσιμο καρκίνο του ορθού, προκειμένου να αποφευχθεί τοπική βλάβη. Για τη χειρουργήσιμη νόσο μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε σύγχρονη χειρουργική επέμβαση, είτε σε δύο χρόνους, είτε εξαρχής είτε μετά από θεραπεία. Θα πρέπει να χορηγηθεί επικουρική χημειοθεραπεία μετεγχειρητικά για 6 μήνες στην περίπτωση R0 εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου και των μεταστάσεων. Η παρηγορική χειρουργική επέμβαση, η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης ή η ακτινοχημειοθεραπεία, σε περίπτωση μη χειρουργήσιμης νόσου, ακόμα και μετά από συστηματική θεραπεία θα πρέπει να είναι κατά το δυνατόν ελάχιστα επεμβατικές.

## 10.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο καρκίνος του ορθού απαιτεί ιδιαίτερη διεπιστημονική προσέγγιση .

Η θεραπευτική στρατηγική και η αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού πρέπει να γίνονται από εξειδικευμένη ομάδα γαστρεντερολόγου, χειρουργού, ακτινοθεραπευτή-ογκολόγου, παθολόγου- ογκολόγου, ακτινολόγου και παθολογοανατόμου.

Η θεραπεία του πρώιμου/ τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού καθορίζεται από την κλινική και απεικονιστική σταδιοποίηση του ασθενούς. Παράγοντες που συνυπολογίζονται είναι η θέση του όγκου, το μέγεθος του όγκου, η παρουσία λεμφαδένων, καθώς και η ηλικία, συννοσηρότητα αλλά και η προτίμηση του ασθενούς.

Η εισαγωγή της MRI πυέλου για την σταδιοποίηση της προεγχειρητικής ακτινοχημειοθεραπείας και της ολικής εκτομής του μεσο-ορθού στην χειρουργική αντιμετώπιση έχουν αλλάξει ριζικά την πρόγνωση του καρκίνου του ορθού, ελαττώνοντας τον δείκτη τοπικής υποτροπής σε επίπεδα χαμηλότερα του 10%. Η MRI του πυελικού εδάφους σε πολλαπλά επίπεδα είναι η εξέταση εκλογής για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού, κυρίως του σταδίου T, όπου η αξιοπιστία της μεθόδου υπερβαίνει το 90%. Τα απεικονιστικά κριτήρια μεταξύ καρκίνου του μέσου και αυτού του κατωτέρου τριτημορίου του ορθού διαφέρουν, αφού στην δεύτερη περίπτωση απουσιάζει προσθίως και πλαγίως το μεσοορθό.

Η επέκταση των εμβρυολογικών περιτονιών και περιτοναϊκών ανακάμψεων στην πύελο καθορίζει επακριβώς τα πεδία παρασκευής κατά την χειρουργική εκτομή του ορθού, όπου όμως είναι απαραίτητη η διατήρηση της ακεραιότητας της νεύρωσης των οργάνων της πυέλου. Τα πεδία αυτά ευρίσκονται προσθίως της περιτονίας του Denonvillier και μεταξύ της τοιχωματικής πυελικής περιτονίας και της οπισθίας μεσοορθικής περιτονίας οπισθίως. Η υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντέριου αρτηρίας με διατήρηση ακεραίου του υπογαστρίου πλέγματος, η OEM με παρασκευή οπισθίως της οπισθίας μεσοορθικής περιτονίας και προσθίως της περιτονίας του Denonvillier και η διατομή του ορθού τουλάχιστον 1 cm περιφερικώς του όγκου είναι απαραίτητοι παράγοντες για την αφαίρεση ακεραίου του μεσοορθού και του ορθού και την επίτευξη μιας άρτιας ογκολογικής επέμβασης.

Σε όγκους του κατωτέρου τριτημορίου του ορθού, όπου το στάδιο αποκλείει την εκτέλεση διασφιγκτηριακής εκτομής εκτελείται κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού.

Πλήρη κάθαρση επιτυγχάνει η εξω-ανελκτηριακή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού.

Η λαπαροσκοπική προσέγγιση για την εκτέλεση ΧΠΕΟ-OEM είναι τεχνικώς εφικτή και ασφαλής.

Η θεραπεία του καρκίνου του ορθού έχει βελτιωθεί αισθητά με την προσθήκη της συνδυασμένης θεραπείας. Οι κλινικές μελέτες έχουν εδραιώσει τον ρόλο της ακτινοθεραπείας στην βελτίωση του τοπικού ελέγχου και στην επιβίωση.

Η νέο-επικουρική ακτινοχημειοθεραπεία θεωρείται σήμερα η θεραπεία εκλογής για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού προσφέροντας καλύτερη ποιότητα ζωής, με λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με την συμπληρωματική μετεγχειρητική ακτινο-χημειοθεραπεία.

Η συνδυασμένη ακτινοχημειοθεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού, με οριακά εξαιρέσιμους ( $T_3$ ,  $N_0$  ή  $T_{1-3}$ ,  $N_{1-2}$ ) και ανεγχείρητους όγκους ( $T_4$ ). Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία φαίνεται πως ωφελεί περισσότερο τους ασθενείς με καρκίνο του ορθού με  $\geq T_3$  ή  $N_{1-2}$  όγκους έπειτα από χειρουργική εκτομή και χορηγείται για διάστημα 6 μηνών.

Ενώ η συχνότητα των μεταστάσεων και συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του ορθού εξαρτάται από την βιολογική συμπεριφορά του όγκου και το στάδιο της νόσου, η τοπική υποτροπή είναι συνάρτηση της τοπικής σταδιοποίησης του όγκου, της προεγχειρητικής θεραπείας και της ποιότητας της χειρουργικής επέμβασης. Λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων τοπικής υποτροπής είναι δυνατόν να υποβληθούν σε θεραπευτική επέμβαση.

Οι τεχνολογικές εξελίξεις, που είναι ραγδαίες τα τελευταία χρόνια στον τομέα της απεικόνισης αλλά και της ακτινοθεραπείας, αναμένεται να επιτύχουν καλύτερα αποτελέσματα στις κλινικές μελέτες του μέλλοντος. Οι σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές με δυνατότητες ελέγχου της σωστής θέσης θεραπείας Image-guided radiotherapy-IGRT αναμένεται να βελτιώσουν τα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας λόγω της δυνατότητας ελέγχου της σωστής θέσης θεραπείας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx224.
2. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(6):1695-8.
3. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, et al. *Am Surg* 2003; 69(10):866-72.
4. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, et al. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(5):259-63.
5. Familial adenomatous polyposis patients without an identified APC germline mutation have a severe phenotype. Bisgaard ML, Ripa R, Knudsen AL, Bulow S (2004) *Gut* **53**: 266-270
6. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, et al. *JAMA* 2008; 299(9):1027-1035.
7. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96(4):261-268.
8. Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. Balmana J, Castells A, Cervantes A (2010) *Ann Oncol* **21 Suppl 5**: v78-v81
9. The significance of sessile serrated polypw in inflammatory bowel disease. WE Jackson, JP Achkar, C Macaron et al. *Inflamm. Bowel Dis.*2016 Sep 01;22(9)2213-2220
10. Inflammatory bowel disease: a model of chronic inflammation-induced cancer. Yang GY,
11. Second malignancies in High-Dose Areas of Previous Tumor Radiotherapy. Welte B, Suhr P, Bottke D, et al. *Strahlenther Onkol* 2010 feb 22.
12. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulou P, et al. *World J Gastroenterol* 2008;14:3484-89.
13. Acquired risk factors for colorectal cancer. Lin OS. *Methods Mol Biol* 2009;472:361-372.

14. Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. Pais R, Siloghi H, Siloghi AC, et al. *World J Gastroenterol* 2009;15:5141-48.
15. Diabetes and cancer. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. *Endocr Relat cancer* 2009;16:1103-23
16. Gene-smoking interaction on colorectal adenoma and cancer risk: review and meta-analysis. Raimondi S, Botteri E, Iodice S, et al. *Mutat Res* 2009;670:6-14.
17. Cholecystectomy and the risk of colon cancer. Todoroki I, Friedman GD, Slattery ML, et al. *Am J Gastroenterol* 1999;94:41-46
18. Aspirin and non steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. Cuzick J, Otto F, Baron JA, et al. *Lancet Oncol* 2009;10:501-507.
19. Skandalakis Surgical Anatomy. The embryologic and anatomic basis of modern surgery. Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS (eds). Athens:Paschalidis Medical Publications 2004.
20. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestation. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, et al. *South Med J* 1991;84:575-578.
21. Prognostic indicators of colon cancer. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, et al. *Cancer* 1986;57:1866-1870.
22. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
23. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. MERCURY (2007), *Radiology* **243**: 132-139
24. Preoperative staging of rectal cancer. Kwok H, Bissett IP, Hill GL (2000) *Int J Colorectal Dis* **15**: 9-20
25. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R (2004) *N Engl J Med* **351**: 1731-1740
26. Limitations and pitfalls of transrectal ultrasonography for staging of rectal cancer. Akasu T, Sugihara K, Moriya Y, Fujita S (1997) *Dis Colon Rectum* **40**: S10-S15
27. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. Taylor FG, Swift RI, Blomqvist L, Brown G (2008) *AJR Am J Roentgenol* **191**: 1827-1835
28. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J (2004) *Radiology* **232**: 773-783



29. Can CT replace MRI in preoperative assessment of the circumferential resection margin in rectal cancer? Maizlin ZV, Brown JA, So G, Brown C, Phang TP, Walker ML, Kirby JM, Vora P, Tiwari P (2010) *Dis Colon Rectum* **53**: 308-314
30. High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. Brown G, Kirkham A, Williams GT, Bourne M, Radcliffe AG, Sayman J, Newell R, Sinnatamby C, Heald RJ (2004) *AJR Am J Roentgenol* **182**: 431-439
31. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van BH, De BA, von Meyenfelddt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM (2001) *Lancet* **357**: 497-504
32. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C (2000) *Arch Pathol Lab Med* **124**: 979-994
33. MRI staging of low rectal cancer. Shihab OC, Moran BJ, Heald RJ, Quirke P, Brown G (2009) *Eur Radiol* **19**: 643-650
34. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, Abbott CR, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Quirke P (2002) *Ann Surg* **235**: 449-457
35. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G (2008) *Br J Surg* **95**: 229-236
36. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D (2006) *Br J Cancer* **94**: 351-357
37. Accuracy of staging rectal tumors with contrast-enhanced transrectal MR imaging. Vogl TJ, Pegios W, Mack MG, Hunerbein M, Hintze R, Adler A, Lobbeck H, Hammerstingl R, Wust P, Schlag P, Felix R (1997) *AJR Am J Roentgenol* **168**: 1427- 1434
38. Preoperative lymph node staging in rectal cancer: a difficult challenge. Detry RJ, Kartheuser AH, Lagneaux G, Rahier J (1996) *Int J Colorectal Dis* **11**: 217-221
39. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, Williams GT (2003) *Radiology* **227**: 371-377
40. USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: predictive criteria. Lahaye MJ, Engelen SM, Kessels AG, de Bruine AP, von

- Meyenfeldt MF, van Engelshoven JM, van d, V, Beets GL, Beets-Tan RG (2008) *Radiology* **246**: 804-811
41. Nodal staging in rectal cancer. Koh DM, Brown G, Husband JE (2006) *Abdom Imaging* **31**: 652-659
  42. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. Nielke MC, Bipat S, Stoker J (2010) *Radiology* **257**: 674-684
  43. Current trends in staging rectal cancer. Samee A, Selvasekar CR (2011) *World J Gastroenterol* **17**: 828-834
  44. Accuracy of MRI and 18F-FDG PET/CT for restaging after preoperative concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer. Cho YB, Chun HK, Kim MJ, Choi JY, Park CM, Kim BT, Lee SJ, Yun SH, Kim HC, Lee WY (2009) *World J Surg* **33**: 2688- 2694
  45. Accurate prediction of pathological rectal tumor response after two weeks of preoperative radiochemotherapy using (18)Ffluorodeoxyglucose- positron emission tomography-computed tomography imaging. Janssen MH, Ollers MC, Riedl RG, van den BJ, Buijsen J, van Stiphout RG, Aerts HJ, Lambin P, Lammering G (2010) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **77**: 392-399
  46. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han JK, Choi BI (2009) *Radiology* **253**: 116-125
  47. Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer. Suppiah A, Hunter IA, Cowley J, Garimella V, Cast J, Hartley JE, Monson JR (2009) *Colorectal Dis* **11**: 249-253
  48. Prognostic factors after preoperative irradiation and surgery for locally advanced rectal cancer. Larsen SG, Wiig JN, Dueland S, Giercksky KE (2008) *Eur J Surg Oncol* **34**: 410-417
  49. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumor confined to the rectal wall? Dresen RC, Beets GL, Rutten HJ, Engelen SM, Lahaye MJ, Vliegen RF, de Bruine AP, Kessels AG, Lammering G, Beets-Tan RG (2009) *Radiology* **252**: 71-80
  50. Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer-a per lesion validation study. Lambregts DM, Maas M, Riedl RG, Bakers FC, Verwoerd JL, Kessels AG, Lammering G, Boetes C, Beets GL, Beets-Tan RG (2011a) *Eur Radiol* **21**: 265-273

51. Evaluating mesorectal lymph nodes in rectal cancer before and after neoadjuvant chemoradiation using thin-section T2-weighted magnetic resonance imaging. Koh DM, Chau I, Tait D, Wotherspoon A, Cunningham D, Brown G (2008) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **71**: 456-461
52. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part II. What are the criteria to predict involved lymph nodes? Lahaye MJ, Beets GL, Engelen SM, Kessels AG, de Bruine AP, Kwee HW, van Engelshoven JM, van d, V, Beets-Tan RG (2009) *Radiology* **252**: 81-91
53. MRI after chemoradiotherapy of rectal cancer: a useful tool to select patients for local excision. Engelen SM, Beets-Tan RG, Lahaye MJ, Lammering G, Jansen RL, van Dam RM, Konsten J, Leijtens JW, van d, V, Beets GL (2010) *Dis Colon Rectum* **53**: 979-986
54. Can pathological complete response in the primary tumour following pre-operative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for sterilisation of pelvic lymph nodes, a low risk of local recurrence and the appropriateness of local excision? Hughes R, Glynne-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, Ashford R, Harrison RA, Livingstone JI, McDonald PJ, Meyrick TJ, Mitchell IC, Northover JM, Phillips R, Wallace M, Windsor A, Novell JR (2006) *Int J Colorectal Dis* **21**: 11-17
55. Magnetic Resonance Imaging-Detected Tumor Response for Locally Advanced Rectal Cancer Predicts Survival Outcomes: MERCURY Experience. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, Quirke P, Sebag- Montefiore D, Moran B, Heald R, Guthrie A, Bees N, Swift I, Pennert K, Brown G (2011) *J Clin Oncol* **29**: 3753-3760
56. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. Vandecaveye V, De KF, Nuyts S, Deraedt K, Dirix P, Hamaekers P, Vander P, V, Delaere P, Hermans R (2007) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **67**: 960-971
57. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FC, Lambrecht M, Maas M, Haustermans K, Valentini V, Beets GL, Beets-Tan RG (2011b) *Ann Surg Oncol* **18**: 2224-2231
58. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor clearance of the mesorectal fascia after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. Park MJ, Kim SH, Lee SJ, Jang KM, Rhim H (2011) *Radiology* **260**: 771-780

59. Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET. Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, Crepaldi G, Carpi A, Nicolini A, Mandoliti G, Polico C (2004) *Biomed Pharmacother* **58**: 451-457
60. Nodal staging in rectal cancer. Koh DM, Brown G, Husband JE (2006) *Abdom Imaging* **31**: 652-659
61. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez-Sainz J, Gomez-Rio M, Bellon-Guardia M, Ramos-Font C, Rebollo-Aguirre AC, Cabello-Garcia D, Ferron-Orihuela A (2007) *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **34**: 859-867
62. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P (2001) *Int J Colorectal Dis* **16**: 298-304
63. Influence of local peritoneal involvement on pelvic recurrence and prognosis in rectal cancer. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB (1995) *J Clin Pathol* **48**: 849-855
64. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, O'Connell MJ, Tepper JE, Krook JE, Beart R, Jr. (2001) *J Clin Oncol* **19**: 3895-3902
65. Diagnosis and staging of colorectal cancers. Conroy T, Guillemain F, Stines J, Denis B (1994) *Rev Prat* **44**: 2706-2713
66. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M (2006) *Br J Surg* **93**: 1215-1223
67. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U (2005) *J Clin Oncol* **23**: 5644-5650
68. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van d, V (2001) *N Engl J Med* **345**: 638-646
69. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevich-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC (2006) *N Engl J Med* **355**: 1114-1123
70. BIBL: Smith JJ, JAMA Oncol. 2019;5(4):e185896. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5896  
Published online January 10, 2019.
71. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? Heald RJ, Husband EM, Ryall RD (1982) *Br J Surg* **69**: 613-616

72. Optimal total mesorectal excision for rectal cancer is by dissection in front of Denonvilliers' fascia. Heald RJ, Moran BJ, Brown G, Daniels IR (2004) *Br J Surg* **91**: 121-123
73. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van d, V, van Krieken JH (2002a) *Am J Surg Pathol* **26**: 350-357
74. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. Nagtegaal ID, van d, V, van der WE, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH (2002b) *J Clin Oncol* **20**: 1729-1734
75. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS (1986) *Lancet* **2**: 996-999
76. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D (2009) *Lancet* **373**: 821-828
77. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. Huser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, Friess H (2008) *Ann Surg* **248**: 52-60
78. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW (2009b) *Br J Surg* **96**: 462-472
79. Intersphincteric resection with direct coloanal anastomosis for ultralow rectal cancer: the experience of People's Republic of China. Han JG, Wei GH, Gao ZG, Zheng Y, Wang ZJ (2009) *Dis Colon Rectum* **52**: 950-957
80. Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphincteric resection for low rectal cancer. Tilney HS, Tekkis PP (2008) *Colorectal Dis* **10**: 3 15
81. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. Yamada K, Ogata S, Saiki Y, Fukunaga M, Tsuji Y, Takano M (2009) *Dis Colon Rectum* **52**: 1065- 1071
82. The influence of abdomino-peranal (intersphincteric) resection of lower third rectal carcinoma on the rates of sphincter preservation and locoregional recurrence. Hohenberger W, Merkel S, Matzel K, Bittorf B, Papadopoulos T, Gohl J (2006) *Colorectal Dis* **8**: 23-33
83. The Swedish rectal cancer registry. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, Dahlberg M, Lindmark G, Sjordahl R, Ojerskog B, Damber L, Johansson R (2007) *Br J Surg* **94**: 1285-1292

84. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. den Dulk M., Putter H, Collette L, Marijnen CA, Folkesson J, Bosset JF, Rodel C, Bujko K, Pahlman L, van d, V (2009) *Eur J Cancer* **45**: 1175-1183
85. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. Kusters M, Marijnen CA, van d, V, Rutten HJ, Lahaye MJ, Kim JH, Beets-Tan RG, Beets GL (2010) *Eur J Surg Oncol* **36**: 470-476
86. Histopathologic tumor spread in very low rectal cancer treated with abdominoperineal resection. Shirouzu K, Ogata Y (2009) *Dis Colon Rectum* **52**: 1887-1894
87. Patients with low rectal cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection. Shihab OC, Brown G, Daniels IR, Heald RJ, Quirke P, Moran BJ (2010) *Dis Colon Rectum* **53**: 53-56
88. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. Holm T, Ljung A, Haggmark T, Jurell G, Lagergren J (2007) *Br J Surg* **94**: 232-238
89. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. West NP, Anderin C, Smith KJ, Holm T, Quirke P (2010a) *Br J Surg* **97**: 588-599
90. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. Steup WH, Moriya Y, van d, V (2002) *Eur J Cancer* **38**: 911-918
91. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a metaanalysis. Georgiou P, Tan E, Gouvas N, Antoniou A, Brown G, Nicholls RJ, Tekkis P (2009) *Lancet Oncol* **10**: 1053-1062
92. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomized controlled trial. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM (2005) *Lancet* **365**: 1718-1726
93. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM, Heath RM, Brown JM (2007) *J Clin Oncol* **25**: 3061-3068
94. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T, Purkayastha S, Paraskeva P, Darzi AW, Heriot AG (2006) *Ann Surg Oncol* **13**: 413-424
95. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. Breukink S, Pierie J, Wiggers T (2006) *Cochrane Database Syst Rev* CD005200

96. A meta-analysis of laparoscopy compared with open colorectal resection for colorectal cancer. Ma Y, Yang Z, Qin H, Wang Y (2010) *Med Oncol*
97. Laparoscopic or open surgery for the cancer of the middle and lower rectum short-term outcomes of a comparative non-randomised study. Gouvas N, Tsiaoussis J, Pechlivanides G, Zervakis N, Tzortzinis A, Avgerinos C, Dervenis C, Xynos E (2009c) *Int J Colorectal Dis* **24**: 761-769
98. Quality of surgery for rectal carcinoma: comparison between open and laparoscopic approaches. Gouvas N, Tsiaoussis J, Pechlivanides G, Tzortzinis A, Dervenis C, Avgerinos C, Xynos E (2009b) *Am J Surg* **198**: 702-708
99. Lymph node clearance after total mesorectal excision for rectal cancer: laparoscopic versus open approach. Pechlivanides G, Gouvas N, Tsiaoussis J, Tzortzinis A, Tzardi M, Moutafidis M, Dervenis C, Xynos E (2007) *Dig Dis* **25**: 94-99
100. Laparoscopic approach in surgical treatment of rectal cancer. Laurent C, Leblanc F, Gineste C, Saric J, Rullier E (2007) *Br J Surg* **94**: 1555-1561
101. Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review. Middleton PF, Sutherland LM, Maddern GJ (2005) *Dis Colon Rectum* **48**: 270-284
102. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, Shia J, Guillem JG, Temple LK, Paty PB, Weiser MR (2007) *Dis Colon Rectum* **50**: 1520-1525
103. Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer. Borschitz T, Wachtlin D, Mohler M, Schmidberger H, Junginger T (2008) *Ann Surg Oncol* **15**: 712- 720
104. Outcome of transanal endoscopic microsurgery and adjuvant radiotherapy in patients with T2 rectal cancer. Duek SD, Issa N, Hershko DD, Krausz MM (2008) *Dis Colon Rectum* **51**: 379-384
105. Longterm 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 SA, Lezoche G (2005) *Br J Surg* **92**: 1546-1552
106. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, Temple LK, Shia J, Gonen M, Wong WD, Paty PB (2009) *Dis Colon Rectum* **52**: 577-582
107. Transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer: time for a trial? Suppiah A, Maslekar S, Alabi A, Hartley JE, Monson JR (2008) *Colorectal Dis* **10**: 314-327
108. Prospective audit following the introduction of short course preoperative radiotherapy for rectal cancer. Heriot AG, Kumar D (2000) *Br J Surg* **87**: 965

109. Assessing the evidence for an association between circumferential tumour clearance and local recurrence after resection of rectal cancer. Dent OF, Haboubi N, Chapuis PH, Chan C, Lin BP, Wong SK, Bokey EL (2007) *Colorectal Dis* **9**: 112-121
110. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, Cohen AM, Guillem JG (2003) *Ann Surg Oncol* **10**: 80-85
111. Clinical algorithms for the surgical management of locally recurrent rectal cancer. Mirnezami AH, Sagar PM, Kavanagh D, Witherspoon P, Lee P, Winter D (2010) *Dis Colon Rectum* **53**: 1248-1257
112. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers GJ, niels-Gooszen AW, van den Brule AJ, van den Berg HA, Rutten HJ (2008) *Ann Surg Oncol* **15**: 1937-1947
113. Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability. Moore HG, Shoup M, Riedel E, Minsky BD, Alektiar KM, Ercolani M, Paty PB, Wong WD, Guillem JG (2004) *Dis Colon Rectum* **47**: 1599-1606
114. Recurrent rectal cancer. The pre-irradiated primary tumour: can more radiotherapy be given? Glimelius B (2003) *Colorectal Dis* **5**: 501-503
115. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. Haddock MG, Gunderson LL, Nelson H, Cha SS, Devine RM, Dozois RR, Wolff BG (2001) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **49**: 1267-1274
116. Aggressive multimodality treatment for locally advanced irresectable rectal cancer. Farouk R, Nelson H, Gunderson LL (1997) *Br J Surg* **84**: 741-749
117. Symptomatic recurrences of carcinoma of the rectum and sigmoid. The influence of radiotherapy on the quality of life. Pacini P, Cionini L, Pirtoli L, Ciatto S, Tucci E, Sebaste L (1986) *Dis Colon Rectum* **29**: 865-868
118. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC (2002) *Br J Surg* **89**: 1096-1102
119. Hypoxic pelvic perfusion with mitomycin C using a simplified balloon-occlusion technique in the treatment of patients with unresectable locally recurrent rectal cancer. Guadagni S, Fiorentini G, Palumbo G, Valenti M, Russo F, Cantore M, Deraco M, Vaglini M, Amicucci G (2001) *Arch Surg* **136**: 105-112
120. Isolated chemotherapeutic perfusion of the pelvis for advanced rectal cancer. Wanebo HJ, Belliveau J, Begossi G, Levy A (2003) *Colorectal Dis* **5**: 508-514



121. Accelerated hyperfractionation field-involved re-irradiation combined with concurrent capecitabine chemotherapy for locally recurrent and irresectable rectal cancer. Sun DS, Zhang JD, Li L, Dai Y, Yu JM, Shao ZY (2011) *Br J Radiol*
122. Optimal surgical treatment of locally advanced low rectal cancer. Liska D, Weiser MR (2010) *Minerva Chir* **65**: 181-196
123. The multidisciplinary rectal cancer treatment: main convergences, controversial aspects and investigational areas which support the need for an European Consensus. Valentini V, Glimelius B, Minsky BD, Van CE, Bartelink H, Beets-Tan RG, Gerard JP, Kosmidis P, Pahlman L, Picciocchi A, Quirke P, Tepper J, Tonato M, van d, V, Cellini N, Latini P (2005) *Radiother Oncol* **76**: 241-250
124. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M (2000) *JAMA* **284**: 1008-1015
125. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Colorectal Cancer Collaborative Group (2001) *Lancet* **358**: 1291-1304
126. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, van d, V, Leer JW (2003) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55**: 1311-1320
127. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van d, V (2007) *Ann Surg* **246**: 693-701
128. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de MC, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M (2009) *Lancet* **373**: 811-820
129. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, Wiig JN, Bystrom P, Bujko K, Glimelius B (2008) *J Clin Oncol* **26**: 3687-3694
130. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. NIH Consensus (1990) *JAMA* **264**: 1444-1450

