

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ & ΟΡΘΟΥ



ΕΝΔΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ
ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ:
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΤΕΧΝΙΚΩΝ,
ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΖΙΑΜΑΣ - ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΠΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΖΟΒΑΡΑΣ - ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΝ. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ – ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β' ΓΕΝ. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΠΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ - ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΝ.
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΛΑΡΙΣΑ
2018 - 2019

INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY IN COLORECTAL CANCER: SYSTEMIC
REVIEW AND META ANALYSIS OF TECHNIQUES, LONG TERM
OUTCOMES AND COMPLICATIONS

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	ΣΕΛ. 3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	ΣΕΛ. 4-6
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	ΣΕΛ. 7
Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	ΣΕΛ. 8
Η ΦΛΕΒΙΚΗ ΚΑΙ ΛΕΜΦΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΗ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	ΣΕΛ. 8-9
Η ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΟΥ Π.Ε.....	ΣΕΛ. 9
ΟΡΘΟ.....	ΣΕΛ. 9-10
ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ.....	ΣΕΛ. 10
ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΚΑΙ ΦΛΕΒΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ.....	ΣΕΛ. 10-11
ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ.....	ΣΕΛ. 11
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ.....	ΣΕΛ. 11-13
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	ΣΕΛ. 13-20
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ-TNM.....	ΣΕΛ. 21-22
ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΠΕΙΑΣ.....	ΣΕΛ. 23
ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	ΣΕΛ. 24
ΕΝΔΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΙΟΡΤ).....	ΣΕΛ. 25
ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	ΣΕΛ. 25-26
ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	ΣΕΛ. 26
ΙΟΡΤ ΓΙΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΗ ΝΟΣΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	ΣΕΛ. 26
ΙΟΡΤ ΓΙΑ ΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ.....	ΣΕΛ. 27
ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΟΡΘΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	ΣΕΛ. 27-28
ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΣ ΕΠΑΝΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	ΣΕΛ. 28-30
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ.....	ΣΕΛ. 30
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	ΣΕΛ. 30-31
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ.....	ΣΕΛ. 32-37

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αν και υπάρχει εξέλιξη στα μέσα για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου. Καταλαμβάνει την 5η θέση (πολύ συχνός καρκίνος). Με μεγάλο αριθμό νέων περιπτώσεων στην Ευρώπη καθημερινά και ακόμα μεγαλύτερο θανάτων παγκοσμίως.

Αυτό λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης ο καρκίνος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο.

Όμως με την πρόοδο των μέσων και την κατανόηση της παθοφυσιολογίας του όγκου έχουν φέρει αρκετές επιλογές στη θεραπεία.

Η ενδοεγχειρητική ακτινοθεραπεία αποτελεί μια σύγχρονη και πολλά υποσχόμενη μέθοδο κυρίως σε τοπικά προχωρημένους όγκους και υποτροπές.

Η IORT κατά τη διάρκεια του χειρουργείου μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση σε περίπτωση που η R0 εκτομή δεν μπορεί να επιτευχθεί.

Σε αυτό το κείμενο θα αναλύσουμε τα αποτελέσματα της IORT σε πρωτοπαθείς όγκους παχέος εντέρου, τοπικές υποτροπές. Λεμφαδενική προχωρημένη νόσο.

Για την χρήση της IORT σε ορθικούς καρκίνους και αν ευνοεί τους ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε R0 εκτομή. Επίσης για την IORT αποτελεί μια πρόκληση, ασθενείς που έχουν ακτινοβοληθεί παλαιότερα ως μέρος adjuvant θεραπείας.

Τοξικότητα της IORT είναι και αυτή μια κοινή επιπλοκή, αλλά αποτελεί διαχειρίσιμες καταστάσεις χωρίς απώλεια σφαιγκτηριακού μηχανισμού χωρίς να μειώσει την ποιότητα ζωής στους ασθενείς.

SUMMARY

Although there is a development in the means of treating colorectal cancer. It occupies the 5th position (very common cancer). With a large number of new cases in Europe every day and even more deaths worldwide.

This is due to a delayed diagnosis of cancer being advanced.

But with the advancement of the media and understanding of the pathophysiology of the tumor they have brought several options to treatment.

Intraoperative radiotherapy is a modern and promising method mainly in locally advanced tumors and recurrences.

IORT during surgery can improve survival if R0 resection cannot be achieved.

In this paper we will analyze the effects of IORT on primary colon tumors, local recurrences and advanced lymph node disease. For the use of IORT in rectal cancers

and if it favors patients who cannot undergo R0 resection. IORT is also a challenge for patients who have previously been irradiated as part of adjuvant therapy. IORT toxicity is also a common complication, but it is manageable without loss of clamp mechanism without compromising quality of life for patients. Finally, IORT in combination with EBRT + CHEMO is a very useful tool for survival and disease control.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί το 3^ο πιο συχνό καρκίνο στην Ευρώπη, μετά τον καρκίνο του μαστού, απαρτίζει το 13% όλων των καρκίνων και 5^ο παγκοσμίως. Καθημερινά υπολογίζονται 1000 νέες περιπτώσεις στην Ευρώπη και 1000000 παγκοσμίως με 600000 θανάτους, με επικρατέστερους τους άντρες (59%). Ο καρκίνος του παχέος εντέρου έρχεται 2^{ος} σε θνησιμότητα μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα ο ακριβής αριθμός το 2012 ήταν 149.984 εξ αυτών το 53% άντρες και το 47% γυναίκες.

Η διάγνωση του καρκίνου δυστυχώς δεν γίνεται σε πρώιμα στάδια, διότι τα συμπτώματα επέρχονται όταν πλέον ο καρκίνος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο, στάδιο IV 35% των περιπτώσεων με ποσοστό επιβίωσης 9 μήνες.

Με την πρόοδο των μέσων αλλά και την κατανόηση της παθοφυσιολογίας του CRC έχουν φέρει αρκετές επιλογές θεραπείας για την τοπική και προχωρημένη νόσο. Ακτινοθεραπεία, εκτομή, χημειοθεραπεία, αν και το gold standard είναι η ολική εκτομή του όγκου R0.

Η ενδοεγχειρητική ακτινοθεραπεία αποτελεί μια σύγχρονη και πολλά υποσχόμενη μέθοδο κυρίως για τοπικά προχωρημένους όγκους (local advanced colorectal cancer) υποτροπές (local recurrent), αυτό μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση του τοπικού ελέγχου αλλά και σε επιβίωση.

Η IORT στο χειρουργικό τραπέζι κατά τη διάρκεια του χειρουργείου αποτελεί μια μέθοδο που μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση του ασθενή σε περιπτώσεις που η R0 εκτομή δεν έχει επιτευχθεί.

Η έννοια της χρήσης ακτινοθεραπεία κατά την διάρκεια μιας επέμβασης για κακοήθεια προέρχεται πάνω από 100 χρόνια πριν, οι πρώτες μελέτες έγιναν στην Ισπανία, Γερμανία, και Η.Π.Α. Μια από τις αναφορές στη χρήση της IORT για την θεραπεία του ορθικού καρκίνου έχει αναφερθεί το 1937 από το Stanford.

Η έρευνα της IORT ξεκίνησε το 1980 με δημοσιεύσεις τα τελευταία περίπου 20 χρόνια.

Ιστορικά

Τα σχήματα ακτινοβολίας που χρησιμοποιήθηκαν για την θεραπεία του ορθού βασίστηκαν στις φυσιολογικές δόσεις, δόσεις ανοχής των ιστών, παρά στις δόσεις που απαιτείται για τον έλεγχο του όγκου. Στην κοιλιά συνήθως αυτό που περιορίζει τις δόσεις και είναι κινητό είναι το λεπτό έντερο. Οι δόσεις που υπερβαίνουν τα 45-50 Gy σε κλάσματα 1.8-2 Gy συνδέονται με την εμφάνιση στένωσης ή έλκους σε πάνω από το 5%.

Δόσεις 45-50 Gy + 5 FU για αν είναι αποτελεσματικές πρέπει να συνδέονται με R0 εκτομή.

Αντίθετα όταν η δόση ήταν ίδια σε συνδυασμό με R1 ή R2 εκτομή για τοπική υποτροπή η προχωρημένη νόσο ήταν αναποτελεσματική για την επίτευξη του ελέγχου.

Τα αναδρομικά δεδομένα έδειξαν ότι απαιτούνται δόσεις πολύ μεγαλύτερες από 50 Gy για τον έλεγχο μικροσκοπικού ή ακαθόριστου υπολειμματικού κολοορθικού καρκίνου. Στην εμπειρία της κλινικής Mayo οι δόσεις 40-60 Gy μετά την υπολειμματική εκτομή του καρκίνου του ορθού κατέληξαν σε 70% τοπικής υποτροπής σε ασθενείς με R1 (μικροσκοπική νόσο) και 86% τοπική υποτροπή σε ασθενείς με R2 (μείζονα υπολειμματική νόσο).

Σε μια μικρή σειρά μελετών που έγιναν στο Γ.Ν της Μασαχουσέτης υπήρξαν ενδείξεις ανταπόκρισης σε ασθενείς με υπολειμματική νόσο κολοορθικού καρκίνου. μετά από R1 εκτομή παρατηρήθηκε αποτυχία στο 40% των ασθενών που έλαβαν 50-60 Gy. Για ασθενείς με μείζονα υπολειμματική νόσο οι δόσεις 60-70 Gy δεν ήταν αποτελεσματικές με τοπική υποτροπή που παρατηρήθηκε στο 67% των ασθενών. Σε μια μικρή προοπτική μελέτη στη Mayo κλινική μία δόση των 50 Gy για μη ανιχνεύσιμο ή υπολειμματικό υποτροπιάζοντα καρκίνο Π.Ε συνδέεται με την πρόοδο στο τομέα της ακτινοβολίας στο 90% των ασθενών. Απόφραξη λεπτού εντέρου παρατηρήθηκε στο 16% των ασθενών.

Οι σύγχρονες μελέτες απέδειξαν την αναποτελεσματικότητα της μέτριας δόσης ακτινοθεραπείας για τον υπολειπόμενο καρκίνο του παχέος εντέρου. Σε μια μελέτη μια σύντομη δόση 25 Gy σε 5 κλάσματα συγκρίθηκαν με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με R1 εκτομή. Σε εκλεκτική χημειο-ακτινοθεραπεία ο τοπικός ρυθμός υποτροπής ήταν 21%, σε σύγκριση αυτούς που υποβλήθηκαν σε R0 εκτομή 9%. Σε μια ολλανδική μελέτη οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή έλαβαν 50.4 Gy σε 28 κλάσματα εάν είχαν θετικά όρια εκτομής. Μόνο το 47 % των ασθενών έλαβαν τα προκαθορισμένη ακτινοβολία (45-60 Gy). Επανεμφάνιση της νόσου στα 2 χρόνια στο 17% σε αυτούς που έλαβαν ακτινοθεραπεία έναντι 16% αυτών που δεν έλαβαν ακτινοβολία.

Επειδή ο όγκος φυσιολογικού ιστού που περιλαμβάνεται σε ένα πεδίο IORT είναι μικρός και επειδή ευαίσθητα όργανα όπως το λεπτό έντερο μπορούν να κινητοποιηθούν εκτός του πεδίου IORT, υπάρχει ένα ισχυρό σκεπτικό για τη

διερεύνηση του IORT ως μέσου αύξησης της αποτελεσματικής δόσης ακτινοβολίας . Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του παχέος εντέρου, η IORT λαμβάνεται υπόψη όταν μόνο η χειρουργική επέμβαση οδηγεί σε μη αποδεκτό τοπικό έλεγχο και απαιτείται αποτελεσματική δόση εξωτερικής δέσμης άνω των 60-70 Gy για τον τοπικό έλεγχο. Η IORT χορηγείται τη στιγμή της προγραμματισμένης διαδικασίας και συνήθως περιορίζεται σε ασθενείς χωρίς μεταστατική νόσο ή σε ασθενείς με περιορισμένη μεταστατική νόσο που υποβάλλονται σε θεραπεία.

IORT ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή με ή χωρίς adjuvant χημειοθεραπεία. Δεν καθιερώθηκε ο ρόλος της ακτινοθεραπείας ρουτίνας στην adjuvant θεραπεία στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Ένα γκρουπ μελετήθηκε με την χρήση του 5-FU και με ή χωρίς ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με R0 εκτομή. Επιλέχθηκαν ασθενείς όπου ο όγκος προσκολλούσε ή εισχωρούσε σε παρακείμενες δομές ή όγκοι T3N+ του ανιόντος και κατιόντος κόλου. Η ακτινοβολία ήταν κλάσματα 1.8 Gy (δόση 45-50Gy) δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση.

Αν και η ακτινοθεραπεία ρουτίνας δεν ενδείκνυται. Μπορεί να παίζει ένα σημαντικό ρόλο για του ασθενείς με τοπική υποτροπή της νόσου ή σε ασθενείς που ήταν αδύνατη η R0 εκτομή.

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το παχύ έντερο είναι 1-1.5 μ, συνέχεια του ειλεού, εκτείνεται από την ειλεοτυφλική ως το πρωκτό. Το μεγαλύτερο κομμάτι του Π.Ε εντέρου βρίσκεται στην κοιλιακή χώρα με το τελευταίο τμήμα του μέσα στην πύελο.

Το Π.Ε αποτελείται από το τυφλό (μαζί με την σκωληκοειδή απόφυση), το ανιόν, το εγκάρσιο, το κατιόν, το σιγμοειδές, το ορθό και τον πρωκτό. Το τυφλό, ανιόν και το δεξιό εγκάρσιο ή ηπατική καμπή **απαρτίζουν** μια χειρουργική οντότητα το **δεξιό κόλον**, ενώ το αριστερό εγκάρσιο, σπληνική καμπή, κατιόν, σιγμοειδές **απαρτίζουν** με τη σειρά τους το **αριστερό κόλον**, ενώ η διάμετρος του μπορεί να μειώνεται προοδευτικά από τα 7.5 στα 2.5 εκατοστά και σε απόφραξη μπορεί να αυξηθεί το μέγεθος του θεαματικά.

Οι βασικές ανατομικές ιδιαιτερότητες του Π.Ε: επιπλοϊκές αποφύσεις, κολικές ταινίες, Haustra(κολικές κυψέλες) είναι από τα βασικά χαρακτηριστικά του Π.Ε που το κάνουν να ξεχωρίζει από το Λ.Ε μετά φυσικά από τη διάμετρο του.

1. Επιπλοϊκές αποφύσεις μικρές λιπώδεις προσεκβολές.
2. Κολικές ταινίες τρεις λωρίδες λείου μυ και αποτελούν την επιμήκη μυϊκή στιβάδα του παχέος εντέρου. Διατρέχουν όλο το μήκος του παχέος εντέρου και στο ορθό διευρύνονται και το καλύπτουν ολόκληρο. Αυτές δημιουργούν τις κυψέλες.
3. Κολικές κυψέλες (Haustra) σακοειδείς σχηματισμοί στα τοιχώματα το παχέος εντέρου.
4. Σκωληκοειδής απόφυση αποτελεί ένα εκκόλπωμα που εξορμάται από το οπίσθιο κεντρικό τμήμα του τυφλού με μήκος από 8-10 εκατοστά και διάμετρο 5 χιλιοστά αν και μπορεί να λάβει οποιαδήποτε θέση συνήθως (62%) οπισθοτυφλική.
5. Τυφλό πρόκειται για το αρχικό τμήμα του παχέος εντέρου με μήκος 6-8 εκατοστά το οποίο εκτείνεται και χαμηλότερα από την ειλεοτυφλική βαλβίδα περιβάλλεται εξ' ολοκλήρου από περιτόναιο και βρίσκεται στο δεξιό λαγόνιο βόθρο είναι ακίνητο και στέκεται στη θέση του από να βραχύ μεσόκολο, αποτελεί τη συνέχεια του εντέρου και τη «γέφυρα» μεταξύ του παχέος εντέρου και του λεπτού.
6. Ανιόν έχει μήκος 15 εκατοστά εκτείνεται από την ειλεοτυφλική συμβολή μέχρι την δεξιά κολική καμπή πορεύεται πλάγιως του ψοίτη και προσθίως του λαγόνιου μυός. Η ανάκαμψη του περιτοναίου στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα ονομάζεται γραμμή του Toldt και αποτελεί χρήσιμο ανατομικό στοιχείο κατά την κινητοποίηση του ανιόντος κόλου. Το ανιόν ανακάμπτει απότομα προς τα έσω και κάτω σχηματίζοντας την ηπατική καμπή. Η ηπατική καμπή υποστηρίζεται από το νεφροκολικό σύνδεσμο, βρίσκεται ακριβώς μπροστά στο κατώτερο τμήμα του δεξιού νεφρού και της κάθετης μοίρας του δωδεκαδακτύλου.
7. Εγκάρσιο κόλον αποτελεί το μεγαλύτερο τμήμα του παχέος εντέρου με μήκος 45 εκατοστά. Περιβάλλεται από περιτόναιο και στην πρόσθια άνω επιφάνεια συμφύεται το επίπλουν. Η αριστερή κολική καμπή βρίσκεται πίσω από τον κάτω πόλο του σπλήνα και καθλώνεται από τον φρενοκολικό σύνδεσμο σε αντίθεση με την κολική καμπή η σπληνική καμπή βρίσκεται πιο πάνω και σχηματίζει οξεία γωνία.

8. Κατιόν κόλον μήκος 25 εκατοστά, εκτείνεται από την σπληνική καμπή μέχρι την είσοδο του στη πύελο, στην οπίσθια επιφάνεια το κατιόν έρχεται σε επαφή με το αριστερό νεφρό.
9. Σιγμοειδές σχήμα S μήκος 35-40 εκατοστά καλύπτεται από περιτόναιο σχήματος ανεστραμμένου V, ακριβώς κάτω από την σιγμοειδικό βόθρο βρίσκεται ο ουρητήρας ο οποίος διασταυρώνεται με τα σπερματικά, τα αριστερά κολικά και τα σιγμοειδικά αγγεία. Το σιγμοειδές και το ορθό θεωρούνται η δεξαμενή των κοπράνων και η ορθοσιγμοειδική «βαλβίδα» ρυθμίζει την προώθηση τους στο ορθό που σχεδόν πάντα είναι άδειο.

Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το παχύ έντερο αιματώνεται από την άνω και κάτω μεσεντέριο αρτηρία οι οποίες εκφύονται από την αορτή. Η άνω μεσεντέριος αρτηρία εκφύεται από το άνω χείλος του παγκρέατος στο ύψος Ο1 σπονδύλου και αφού περάσει, σε επαφή με την αγκιστροειδή απόφυση και μπροστά από την 3^η μοίρα του 12δακτύλου συνεχίζει προς τα κάτω και δεξιά (αρδεύει το λεπτό έντερο ,το τυφλό, το ανιόν τα 2/3 του εγκαρσίου) χορηγεί στην δεξιά κολική, την ειλεοκολική και την μέση κολική τα 2/3 αυτής.

Η κάτω μεσεντέριος αρτηρία εκφύεται από την αορτή 3-4 εκατοστά πάνω από τον διχασμό και κατέρχεται προς την πύελο, χορηγεί την αριστερή κολική και την σιγμοειδική (8-10 κλάδους) και το υπόλοιπο 1/3 της μέσης κολικής (2/3 της μέσης κολικής και το 1/3 ενώνονται από το τόξο του riolan).

Η επιχείλιος αρτηρία του Drummond σχηματίζεται από μία σειρά αναστομοτικών τόξων μεταξύ των κλάδων της ειλεοκολικής της δεξιάς κολικής, της μέσης κολικής και της σιγμοειδικής. Πορεύεται παράλληλα με το μεσεντέριο τοίχωμα του παχέος εντέρου 1-8 εκατοστά.

Σημείο Griffith ορίζεται ως η επικοινωνία της αριστερής κολικής με την επιχείλιο αρτηρία του Drummond και η γέφυρα μεταξύ του αριστερού και δεξιού κόλου, στη σπληνική καμπή. Το σημείο Griffith παίζει μεγάλο ρόλο στην αιμάτωση στην περιοχή καθώς είναι παρόν μόνο στο 48-50% των ασθενών και υπεύθυνο για την εμφάνιση ισχαιμικής κολίτιδας στη σπληνική καμπή.

Η ΦΛΕΒΙΚΗ ΚΑΙ ΛΕΜΦΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΗ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Η φλεβική αποχέτευση ακολουθεί την αρτηριακή παροχή.
Οι κολοορθικοί λεμφαδένες ταξινομούνται σε 4 ομάδες:

1. Επικολικούς (βρίσκονται στις επιπλοϊκές αποφύσεις, οι περισσότεροι βρίσκονται συγκεντρωμένοι στο σιγμοειδές και λέγονται οζίδια του Gerota)
 2. Παρακολικούς (βρίσκονται κατά μήκος της επιχειλίου αρτηρίας)
 3. Ενδιάμεσους (βρίσκονται κατά μήκος των κυρίων κολικών αγγείων)
 4. Κύριους (βρίσκονται κοντά στην άνω και κάτω μεσεντέριο αρτηρία).
- Η λεμφική αποχέτευση ακολουθεί την αρτηριακή άρδευση του Π.Ε.

Η ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΟΥ Π.Ε

Η συμπαθητική νεύρωση του δεξιού κόλου προέρχεται από τα 6 κατώτερα θωρακικά νωτιαία τμήματα. Η συμπαθητική νεύρωση του αριστερού κόλου και του ορθού προέρχεται από τα νωτιαία τμήματα Ο1-Ο3 και ακολουθούν την πορεία των αρτηριών.

Η παρασυμπαθητική νεύρωση του Π.Ε προέρχεται από το δεξιό πνευμονογαστρικό και το κοιλιακό πλέγμα. Οι ίνες του παρασυμπαθητικού πηγαίνουν παράλληλα με την άνω μεσεντέριο, σχηματίζον συνάψεις με κύτταρα του αυτόνομου πλέγματος στο τοίχωμα του εντέρου.

ΟΡΘΟ

Χαρακτηρίζεται το τμήμα που αφορά τα τελευταία 15 εκατοστά του παχέος εντέρου. Τα όρια του σύμφωνα με τους χειρουργούς : κεντρικό ακρωτήριο των μαιευτήρων και το περιφερικό ορθοπρωκτικό δακτύλιο.

Το ορθό τερματίζει 2-3 εκατοστά προσθίως κάτω από το άκρο του κόκκυγα. Σε αυτό το σημείο εμφανίζει μια απότομη οξεία γωνία διέρχεται μέσα από του ανελκτήρες και καταλήγει στο πρωκτικό σωλήνα.

Στην πρόσθια επιφάνεια του ορθού στις μεν γυναίκες βρίσκεται το οπίσθιο τοίχωμα τη του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας, στους δε άντρες το οπίσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, τις σπερματικές ληκύθους, τον προστάτη και το σπερματικό πόρο, στην οπίσθια επιφάνεια συνδέεται με τα ιερά αγγεία και τις ρίζες του ιερού πλέγματος.

Παρουσιάζεις 3 καμπές: την άνω 12-13 εκατοστά από το πρωκτικό δακτύλιο, τη μέση 9-10 εκατοστά από τον πρωκτικό δακτύλιο και τη κάτω 7-8 εκατοστά από τον πρωκτικό δακτύλιο. Οι καμπές αυτές αντιστοιχούν με τις βαλβίδες του Houston, η μέση βαλβίδα ή πτυχή του kohlrausch είναι και η πιο σταθερή και αντιστοιχεί στην πρόσθια ανάκαμψη του περιτοναίου.

Κύριο χαρακτηριστικό του ορθού είναι η απουσία των κολικών ταινιών, των κολικών κυψελών και των επιπλοϊκών αποφύσεων.

Το ορθό χωρίζεται σε τριτημόρια : άνω τριτημόριο καλύπτεται από περιτόναιο στο πρόσθιο και στις πλάγιες επιφάνειες του, το μέσο το οποίο καλύπτεται από περιτόναιο μόνο στη πρόσθια επιφάνεια του και το κάτω το οποίο είναι έξωπεριτοναϊκό.

Μεσοορθό: είναι ένας ανακριβής όρος και αναφέρεται σε δύο πέταλα περιτοναίου όπου περνάνε ανατομικά στοιχεία όπως αγγεία και νεύρα. Στις επεμβάσεις του καρκίνου το μεσοορθό πρέπει να αφαιρεθεί καθώς είναι και η συχνότερη θέση της υποτροπής.

Προϊερά περιτονία: τμήμα τοιχώματος πεπαχυσμένο το οποίο καλύπτει τον κόκκυγα, τα νεύρα, τις προϊερές φλέβες και τη μέση ιερή αρτηρία.

Ορθοϊερά περιτονία ή waldeyer είναι μια πεπαχυσμένη ανάκαμψη στο ύψος του I4 σπονδύλου της προϊεράς περιτονίας.

Περιτονία του Denonviller χωρίζει το έξωπεριτοναϊκό ορθό από τον προστάτη στις σπερματοδόχες ληκύθους, και το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου στις γυναίκες.

ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ

Το ορθό αιματώνεται από : την άνω αιμορροϊδική αρτηρία που είναι συνέχεια της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, τη μέση αιμορροϊδική αρτηρία που εκφύεται από τον κλάδο της έσω λαγονίου ή την αιδοϊκή και τέλος από την κάτω αιμορροϊδική αρτηρία κλάδος της έσω λαγονίου.

ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΚΑΙ ΦΛΕΒΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Άνω αιμορροϊδική φλέβα από την άνω μεσεντέριο φλέβα και εν συνέχεια στη πυλαία, μέση και κάτω αιμορροϊδικές φλέβες από την έσω λαγόνιο και την κάτω κοίλη φλέβα.

Η λέμφος του ορθού ακολουθεί δύο κατευθύνσεις: τα πρώτα 2/3 παροχετεύει στους λεμφαδένες των κάτω μεσεντερίων και έπειτα στους παραορτικούς. Το υπόλοιπο 1/3 έχει δύο κατευθύνσεις κεφαλικά προς την άνω αιμορροϊδική αρτηρία και εν συνέχεια στη κάτω μεσεντέριο, πλάγια κατά μήκος της μέσης αιμορροϊδικής αρτηρίας προς την έσω λαγόνιο.

Στον πρωκτικό σωλήνα η οδοντωτή γραμμή αποτελεί το όριο μεταξύ δύο διαφορετικών λεμφικών συστημάτων. Στις γυναίκες 5εκατοστά πάνω από την οδοντωτή γραμμή η λεμφική απορροή μπορεί να γίνει στο οπίσθιο τοίχωμα το κόλπου, τη μήτρα, τις σάλπιγγες, το δουλγάσσειο. Ενώ 10 εκατοστά από το δακτύλιο η λεμφική απορροή διοχετεύεται προς το δουλγάσσειο.

ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ

Συμπαθητική νεύρωση ξεκινά από O1-O3 όπου ίνες μεταφέρουν τα ερεθίσματα μέσω των οσφυϊκών νευρών στα προαορτικά γάγγλια και από εκεί στους κλάδους της κάτω μεσεντερίου και της άνω αιμορροϊδικής αρτηρίας στο άνω ορθό.

Η συμπαθητική νεύρωση του κατώτερου ορθού και της πυέλου ξεκινά από τα προϊερά νεύρα, ακριβώς κάτω από το ακρωτήριο των μαιευτήρων, τα οποία με τη σειρά τους σχηματίζουν το υπογαστρικό πλέγμα.

Η παρασυμπαθητική νεύρωση του ορθού ξεκινά από I2-I4 όπου μέσα από τα νεύρα της στύσης τα οποία συναντώνται με το πυελικό πλέγμα (συμπαθητικό υπογάστριο).

Το περιπροστατικό πλέγμα βρίσκεται μέσα στην περιτονία του Denonviller και νευρώνει τον προστάτη στις σπερματοδόχες ληκύθους, την ουρήθρα το σπερματικό πόρο, το εκσπερματικό πόρο και τους βολβουρηθραίους αδένες (έλεγχος της σεξουαλικής λειτουργίας).

Ο έσω σφιγκτήρας του πρωκτού νευρώνεται από συμπαθητικές ίνες O5 και παρασυμπαθητικές ίνες I2-I4 ακολουθούν την πορεία με τα νεύρα του ορθού.

Ο έξω σφιγκτήρας νευρώνεται από κλάδους του αιδοϊκού νεύρου I2-I3 και τον περινεϊκό κλάδο I4. Η αισθητική λειτουργία του πρωκτού παίζει μεγάλο ρόλο, στην εγκράτεια, και μεταφέρεται από κλάδο του αιδοϊκού νεύρου.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Το κόλον απορροφά φυσιολογικά με παθητική μεταφορά 1-2 λίτρα ύδατος ημερησίως ενώ σε πολύ ακραίες καταστάσεις μπορεί να φτάσει και τα 5 λίτρα, όταν το παχύ ξεπεράσει την ημερήσια δυνατότητα απορρόφησης τότε επέρχονται οι διάρροιες. Το ποσό που αποβάλλεται από τα κόπρανα σε ύδωρ είναι 100-150 ml.

Ηλεκτρολύτες: το κόλον επαναρροφά Na και Cl προς το εντερικό κύτταρο και αποβάλλει K και HCO₃⁻ προς τον αυλό. Το Na επαναρροφάται με μηχανισμό ενεργητικής απορρόφησης μέσω της αντλίας Na-K-ATPάση, με αυτό τον τρόπο 400 mEq νατρίου απορροφώνται καθημερινά.

K(κάλιο) απεκκρίνεται ενεργητικά στον αυλό και απορροφάται παθητικά.

Cl(χλώριο) απορρόφηση αυτού μέσω της αντλίας Cl-HCO₃⁻

NH₃(αμμωνία) από τη διάσπαση της ουρίας και των πρωτεϊνών, με την βοήθεια των μικροβίων, αμμωνία απορροφάται παθητικά από το ήπαρ.

Μεταβολισμός

Η ζύμωση των υδατανθράκων λαμβάνει χώρα στο εγκάρσιο και στο δεξιό κόλον παράγοντας λιπαρά οξέα όπως βουτυρικό το οποίο είναι συμβάλει στη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό του κυττάρου, το προπιονικό το οποίο χρησιμοποιείται για την γλυκονογένεση και τέλος το ακετικό το οποίο με τη σειρά του είναι πηγή ενέργειας για τους μύς

Ένα χαρακτηριστικό το οποίο του παχέος εντέρου είναι η δυνατότητα του να προσαρμόζεται στις ανάγκες, έτσι μετά από δεξιά κολεκτομή το εγκάρσιο προσαρμόζεται και αντικαθιστά τον ρόλο του αφαιρεθέντος δεξιού κόλου.

Χλωρίδα του Π.Ε και τα αέρια

Το 30% των κοπράνων αποτελείται από αναερόβια βακτήρια τα κυριότερα από αυτά είναι bacteroides fragilis & E.coli, η χλωρίδα του παχέος εντέρου είναι απαραίτητη για το μεταβολισμό των υδατανθράκων, πρωτεϊνών, των χολικών αλάτων, των οιστρογόνων και της χοληστερόλης. Επίσης στο Π.Ε σχηματίζεται και η βιταμίνη K.

Ένας άλλος σημαντικός ρόλος είναι η καταστολή παθογόνων μικροοργανισμών όπως το clostridium difficile.

Ο αέρας που σχηματίζεται μέσα στο Π.Ε είναι είτε καταπνόμενος είτε από το μεταβολισμό των μικροοργανισμών κυρίως είναι N₂, H₂, CO₂, O₂, NH₄. Περίπου 400-1200ml αερίων αποβάλλονται ημερησίως ανάλογα με τις τροφές που καταναλώνουμε.

1. **N₂, O₂ από καταπνόμενο αέρα.**
2. **CO₂ από την πέψη των λιπαρών οξέων.**
3. **Ενώ το NH₄ & H₂ παράγονται από τη χλωρίδα του εντέρου.**

Κινητικότητα

Αντίθετα από τον Λ.Ε (κυκλική κινητικότητα) το Π.Ε εμφανίζει διαλείπουσες συσπάσεις που χωρίζονται σε μικρού ή μεγάλου μήκους, μικρού μήκους συσπάσεις εμφανίζονται κατά δέσμες στο εγκάρσιο, στο κατión και το σιγμοειδές. Μεγάλου μήκους συσπάσεις εμφανίζονται στο εγκάρσιο κόλον, το πρωί και μετά τα γεύματα (4 φορές την ημέρα, ταχύτητα 1cm/sec), οι συσπάσεις αυτές αυξάνονται κυρίως στις φλεγμονώδεις καταστάσεις.

Εγκράτεια, μηχανισμός

Η ακεραιότητα του σφιγκτηριακού μηχανισμού (έσω και έξω σφιγκτήρα) αποτελούν τον κυρίαρχο ρόλο στην εγκράτεια, καθώς ο έσω σφιγκτήρας είναι υπεύθυνος στη διατήρηση της πίεσης ηρεμίας (resting pressure), ο έξω είναι υπεύθυνος για τον εκούσιο τόνο του σφιγκτήρα (squeeze pressure).

Η ορθοπρωκτική γωνία κατά την αφόδευση εξαλείφεται με αποτέλεσμα ευθυσμίας αυτής, ασκούνται και κάθετες δυνάμεις που διευκολύνουν την αφόδευση.

Αφόδευση

Αφόδευση ξεκινάει με τη διάταση του ορθού, η διάταση αυτή προκαλεί αντανακλαστικά την χάλαση του έσω σφιγκτήρα και τη σύσπαση του έξω, αυτό συμβαίνει όταν ο όγκος των κοπράνων υπερβαίνουν τα 100-150 ml κοπράνων όπου αυξάνεται η πίεση σταθερά και επέρχεται η έπειξη για αφόδευση.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ο καρκίνος του κατώτερου πεπτικού μπορεί να εμφανιστεί στο παχύ έντερο ή και στο ορθό γνωστός και ως κολοορθικός καρκίνος, χωρίζεται σε διάφορους τύπους ,εξαρτάται από το σημείο πρωτοεμφάνισης του και τα είδη κυττάρων που προσβάλλει. Με αυτό τον τρόπο μπορούμε να αποφασίσουμε στη σωστή θεραπεία που χρειάζεται ο ασθενής.

Είδη κολοορθικού καρκίνου:

Αδενοκαρκίνωμα

Παράγεται στα κύτταρα που εκκρίνουν βλέννη. Η βλέννη αυτή παράγεται στο τοίχωμα του εντέρου με σκοπό την πιο εύκολη μετακίνηση των κοπράνων στο έντερο. Το αδενοκαρκίνωμα είναι ο πιο κοινός καρκίνος του παχέος εντέρου.

Στατιστικά : γυναίκες >50. Σε περιοχές με δίαιτα χαμηλή σε φυτικές ίνες (Ευρώπη, Αμερική, Αυστραλία).

Παράγοντες κινδύνου : ασθενείς με κληρονομικότητα όπως FAP(familial Adenomatous polyposis) ή Hereditary non polyposis colorectal cancer. Πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενούς με κολοορθικό καρκίνο έχουν αυξημένο κίνδυνο κολοορθικού καρκίνου σε μικρή ηλικία. Επίσης ασθενείς με πολύποδες στο κόλον (αδενώματα) υπάρχει κίνδυνος μετάλλαξης σε κακοήθεια. Για αυτό πρέπει να υποβάλλονται συχνά σε κολονοσκόπησης. Ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ελκώδη κολίτιδα) έχουν δεκαπλάσια πιθανότητα κολοορθικού καρκίνου. Ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου είναι η παχυσαρκία (δίαιτα χαμηλή σε φυτικές ίνες).

Μετάδοση της νόσου: ο καρκίνος μεταδίδεται μέσω του τοιχώματος του εντέρου περνάει τον μυϊκό χιτώνα και εισέρχεται στο λεμφικό σύστημα, έπειτα μέσω της κυκλοφορίας μπαίνει στο σπύκτι όπου είναι και η πιο πιθανή μετάσταση, σε προχωρημένες καταστάσεις η νόσος μπορεί να εξαπλωθεί και στους πνεύμονες, σε πιο σπάνιες συνθήκες η νόσος περνάει και στα οστά, ακόμα πιο σπάνια στον εγκέφαλο.

Διάγνωση : ο ασθενής αναφέρει απώλεια βάρους, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα λόγω απόφραξης, αιματηρές κενώσεις, αναιμία, επηρεασμένη ηπατική λειτουργία που μπορεί να οδηγήσει μεταβολή στη πηκτικότητα (INR), καρκινικοί δείκτες CEA (καρκινικό εμβρυικό αντιγόνο) που επαληθεύουν την διάγνωση. Αν και η πλειοψηφία είναι ασυμπτωματικοί.

Πρόγνωση: σε πρώιμα στάδια έχει καλή πρόγνωση, η χειρουργική αφαίρεση του όγκου είναι το gold standard, με 5ετή επιβίωση στο 60%. Αν υπάρχουν μεταστάσεις όπως ήπαρ, πνεύμονες η 5ετής επιβίωση μειώνεται δραματικά στο 10%.

Θεραπεία: χειρουργική εκτομή του όγκου, χημειοθεραπεία αν υπάρχει και λεμφαδενική συμμετοχή (εξάπλωση του όγκου στο λεμφικό σύστημα του εντέρου). Επίσης η ακτινοθεραπεία σε πιο απομακρυσμένες μεταστάσεις (οστά, ήπαρ) αποτελούν ένα πολύ σημαντικό παράγοντα για τον έλεγχο της νόσου.

Η adjuvant θεραπεία για τον κολοορθικό καρκίνο είναι 5-FU & calcium folinate για 6 μήνες, για τον μεταστατικό καρκίνο είναι irinotecan, 5 FU & leucovorin.

2 είδη αδενοκαρκινώματος :

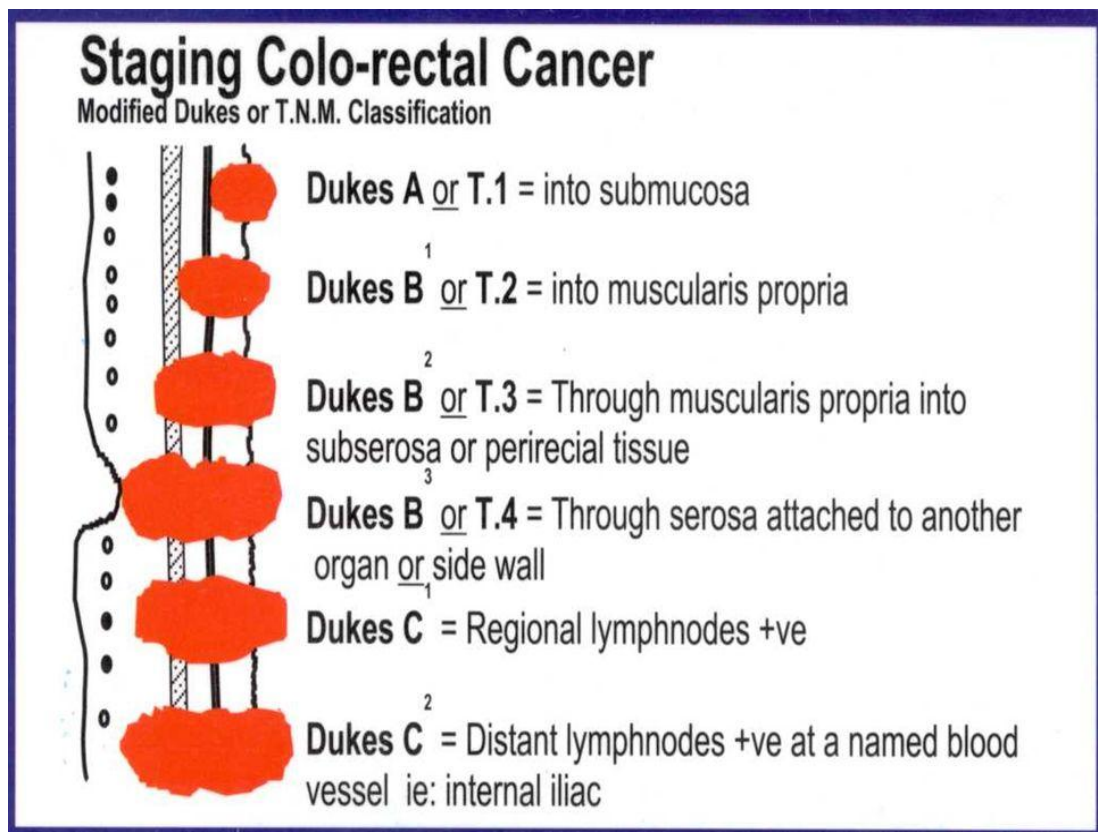
- Βλεννώδες καρκίνος

- Και signet ring Signet ring είναι ένας τύπος επιθηλιακών κυττάρων ονομάζονται έτσι για την εικόνα που έχουν στο μικροσκόπιο.

Πλακώδες καρκίνωμα

Τα πλακώδη κύτταρα αποτελούν την εσωτερική επένδυση του εντέρου. Είναι μια σπάνια μορφή καρκίνου. Φαίνεται ότι σχετίζεται με χρόνιες φλεγμονές. Η συσχέτιση με HPV(Human Papilloma Virus) δεν έχει σταθερά καθιερωθεί. Οι ασθενείς παρουσιάζονται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο.

Το πλακώδες καρκίνωμα του ορθού προσβάλλει άτομα ηλικίας 39-93 με μια μέση ηλικία τα 57 έτη, η ασθένεια είναι πιο συχνή στις γυναίκες 66% και στους άνδρες 34%. Οι ασθενείς κατά την διάγνωση τους είναι στάδιο III ή Dukes C.



Οι συνηθέστερες υποκατηγορίες που σχετίζονται με την λοιμογόνο νόσο περιλαμβάνουν HPV 16, 18, 31, 33.

Λόγω του μικρού ποσοστού των περιστατικών δεν μπορεί να δοθεί μια σαφή απάντηση αν ο HPV σχετίζεται με το πλακώδες καρκίνο του ορθού.

Ανίχνευση του HPV: PCR (polymerase chain reaction) gold standard.

Θεραπεία : χειρουργική εκτομή. Τοπική εκτομή του όγκου για T1 και T2 με τον δεύτερο να χρήζει ο ασθενείς στενή παρακολούθηση (follow ups), σε πιο προχωρημένους όγκους T3, T4, χαμηλή πρόσθια εκτομή (LAR) και κοιλιοπερινεϊκή (APR) είναι η θεραπεία επιλογής.

5ετης επιβίωση κυμαίνεται στο 32% με σημαντικές παραλλαγές ανάλογα πάντα το στάδιο της νόσου (Dukes B 50%, Dukes C 33%, Dukes D 0%). Με την προσθήκη της χημειοθεραπείας αυτά τα νούμερα μπορούν να βελτιωθούν. Επίσης με την ακτινοθεραπεία η διατήρηση του σφιγκτηριακού μηχανισμού παρουσίασε αύξηση από το 67% στο 71%.

Καρκινικός δείκτης : SCC Ag (squamous cell carcinoma antigen)

Καρκινοειδείς και νευροενδοκρινείς όγκοι του παχέος εντέρου και του ορθού

Καρκινοειδείς και νευροενδοκρινείς όγκοι του παχέος εντέρου και του ορθού προκύπτουν από APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) κύτταρα του εντέρου και βρίσκονται στη σκωληκοειδή απόφυση, ειλεό, πρωκτό, στομάχι και κόλον. Η πλειοψηφία τους είναι ασυμπτωματικοί και ανακαλύπτονται τυχαία κατά την ενδοσκόπηση. Η διαχείριση αυτών των όγκων εξαρτάται από το μέγεθος τους και των μεταστάσεων.

Όγκοι μικρότεροι του 1cm μπορούν να αντιμετωπιστούν τοπικά (ενδοσκοπικά ή μεσοορθικά). Όγκοι μεγαλύτεροι 2cm χρήζουν ογκολογικής εκτομής. Adjuvant θεραπεία μόνο για μεταστατικούς όγκους.

Ιστορικά : οι καρκινοειδείς και νευροενδοκρινείς όγκοι προέρχονται από τα νευροενδοκρινοί κύτταρα γνωστά ως clear cells ή APUD (amine precursor uptake decarboxylation) cells, αυτοί οι όγκοι είναι ικανοί για εκκρίσεις κυτοκινών και ορμονών. Η ποικιλομορφία των υποτύπων όγκων αντανακλάται στην περίπλοκη ονοματολογία για την ταξινόμηση, (adenocarcinoid, goblet cells, crypt cells, mucous cells, and mixed).

NETs ταξινομούνται σε midgut/foregut/hindgut by Williams and Sandler in 1963

- Midgut επιθετικοί όγκοι στον ειλεό, στο ανιόν κόλον, σκωληκοειδή απόφυση.
- Hindgut όγκοι περιφερικό ορθό, και περιφερικό κόλον (εγκάρσιο, κατιόν) συνήθως είναι όγκοι ασυμπτωματικοί.

Η αιτιολογία των όγκων αυτών παραμένει άγνωστη, είναι σποραδικοί με οικογενή σύνδρομα όπως η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 1 που οδηγεί κατά κύριο λόγο στους foregut όγκους. Γενετική απώλεια στο χρωμόσωμα 18q πιστεύεται ότι είναι η γένεση πολλών midgut όγκων ε απώλεια του 16q ή απόκτηση του 4p ή και τα δύο συχνά εμφανίζεται σε μεταστατικούς όγκους.

Επίσης αδρανοποίηση κατασταλτικών γονιδίων στο χρωμόσωμα 11q έχει αναφερθεί για midgut καρκίνους

Διάγνωση και κλινική εικόνα

Η πλειοψηφία συμπτωματικοί κατά την διάγνωση.

Οι πιο κοινοί δείκτες 5-HIAA(hydroxyindole acetic acid) στα ούρα με 88% ειδικότητα και δεν είναι πάντα διαγνωστικοί.

Chromogranin A ο καλύτερος δείκτης και συχνά είναι 50-100% πάνω από το φυσιολογικό (n.v less than 39ng/l). Απεικονιστικά μέσα CT & MRI.

Το 34.5-48% των όγκων εντοπίζονται στο **ανιόν κόλον και στο τυφλό**, είναι συμπτωματικοί στη διάγνωση τους και ο όγκος ξεπερνάει τα 5cm σε διάμετρο, ως αποτέλεσμα εμφάνιση και μεταστάσεων στα 2/3 αυτών.

Το 80% αυτών των ασθενών με midgut όγκους να εμφανίζουν και μεσεντερική ίνωση την ώρα του χειρουργείου λόγω απόφραξης.

Όγκοι hindgut περιφερικού κόλου (εγκάρσιο, κατιόν) αύξηση σε ασθενείς στο 70έτος της ηλικίας, πιο συχνά τους άντρες από τις γυναίκες, αναλογία 2:1. Το 6% των όγκων στο εγκάρσιο και το 11% στο κατιόν. όγκοι <2cm μικρότερες πιθανότητες μετάστασης.

5ετή επιβίωση 33-42% λόγω του μεγάλου μεγέθους και των μεταστάσεων κατά την διάγνωση.

Χειρουργική θεραπεία παραμένει το gold standard.

Καρκινοειδής όγκος του ορθού:

Διάγνωση : σε κολονοσκόπηση ρουτίνας με μέσο όρο ηλικίας τα 50 έτη υψηλότερη επίπτωση συνήθως άνδρες (African-American). Ασυμπτωματικός καρκίνος, πιο συχνά συμπτώματα είναι δυσκοιλιότητα και αιμορραγία.

Το 20% αυτών είναι μεταστατικοί όγκοι με 53τή επιβίωση 88.3-98.3%. όγκοι <1cm μόνο το 3.7% παρουσιάζουν μεταστάσεις.

Θεραπεία: σωματοστατίνη, ΧΜΘ μόνο το 33% ανταποκρίνεται στο 5-FU και το 15% στην ιντερφερόνη-α, ΑΚΘ περιορισμένη δράση. Η χειρουργική μείωση του όγκου ειδικά σε ηπατικές μεταστάσεις μπορεί να επιφέρει μείωση των συμπτωμάτων ακόμα και παρατεταμένη επιβίωση.

Πρωτογενής Κολοορθικό σάρκωμα

ετερογενής όγκος μεσεγχυματικής προέλευσης με πολλαπλούς υποτύπους: λειομυοσάρκωμα, ιστιοκύτωμα, μικρά δεσμοπλαστικά κύτταρα.

Θέση του καρκίνου

1. 70.7% κόλον
2. 25.4% ορθό
3. 3.9% ορθοσιγμοειδές

Ιστολογική ταξινόμηση

1. High 40.4%
2. Low 21.0%
3. Unknown 38.6%

Μόνο στο 10% των περιπτώσεων θετικοί λεμφαδένες.

Το λειομυοσάρκωμα αποτελεί τον πιο συχνό καρκίνο (90%) με μέση ηλικία τα 59 έτη. Σπάνιος καρκίνος 0.1% όλων των καρκίνων του παχέος εντέρου, χαμηλή 5ετής επιβίωση 43%.

Θεραπεία: πλήρης χειρουργική εκτομή αποτελεί η κύρια θεραπεία.

Adjuvant χημειο-ακτινο μόνο σε δύσκολες περιπτώσεις όπου είναι αδύνατη η πλήρης εκτομή του όγκου και υπάρχουν θετικοί λεμφαδένες.

GISTs (στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού σωλήνα)

Ταξινομούνται ως σαρκώματα του παχέος εντέρου, άσχετα αν ταξινομούνται διαφορετικά.

Προέλευση : κύτταρα του Cajal.

Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: ατρακτοειδή GIST που αντιπροσωπεύουν το 70% και τα επιθηλιοειδή GIST που αντιπροσωπεύουν το 20%. Το άλλο 10% είναι μικτού τύπου.

Διάγνωση : υπερέκφραση του cKIT (tyrosine kinase receptor) και λιγότερο του CD 34.

Το 55% των GIST εντοπίζονται στο στομάχι, το 30% στο Λεπτό έντερο και το 6% στο παχύ έντερο, ένα ποσοστό 1% εντοπίζεται στον οισοφάγο.

Το GIST του παχέος εντέρου έχει το χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης.

Θεραπεία : χειρουργική εκτομή και imatinib (glivec).

Όγκοι με >10 μετώσεις είναι υψηλού κινδύνου.

Όγκοι με μεταλλάξεις στο εξόνιο 11 ανταποκρίνονται καλύτερα στο imatinib (ποσοστό ανταπόκρισης 83%). Όγκοι με μεταλλάξεις στο εξόνιο 9 δεν ανταποκρίνονται καλά στο imatinib (ποσοστό ανταπόκρισης 48%).

Πρωτογενές λέμφωμα του κόλου

Αποτελεί μόνο το 0.2-1.2% όλων των καρκίνων του GI.

Πιο συχνός καρκίνος **non-Hodgkin lymphoma (NHL)** στο στομάχι (50-60%) ακολουθεί το Λ.Ε (20-30%), Π.Ε και ορθό (10-20%) κυρίως προσβάλλει τους άνδρες.

Θεραπεία : ολική εκτομή του όγκου και πολύ-χημειοθεραπεία στα πρώιμα στάδια του όγκου(CHOP-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, prednisolone).

Ακτινοθεραπεία μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις.

Πρωτογενές κολοορθικό μελάνωμα

Το μελάνωμα του GI είναι συνήθως μεταστατικό. Με πρωτογενές μελάνωμα να είναι ασύνηθες. Το πρωτογενές μελάνωμα έχει επαληθευθεί για τον οισοφάγο, στομάχι, λεπτό έντερο, ορθοπρωκτικό σωλήνα με δημοσιεύσεις. Παρόλα αυτά είναι κάτι σπάνιο λόγω της απουσίας των μελανοκυττάρων από το παχύ έντερο.

επιδημιολογία 7000 θανάτους από το δερματικό μελάνωμα. Μέσος όρος ηλικίας 60.4 έτη. Προσβάλλει το ίδιο άνδρες και γυναίκες. Δεξιό κόλον και το τυφλό τα πιο κοινά σημεία του πρωτογενούς μελανώματος.

Συμπτώματα

Κοιλιακό άλγος, ναυτία, εμετικά επεισόδια, διαρροϊκές κενώσεις, αναιμία, μέλαινες κενώσεις.

Διάγνωση

Κολονοσκόπηση παραμένει η πιο αξιόπιστη εξέταση

Διαχείριση-θεραπεία

Η χειρουργική εκτομή με μεγάλα όρια εκτομής παραμένει η μόνη θεραπεία.

Χημειοθεραπεία και ακτινοβολία αποτελούν παρηγορητική επιλογή.

Το μελάνωμα θεωρείται ένας καρκίνος με μεγάλη ανοχή στη χημειοθεραπεία.

Ανταπόκριση (10-25%).

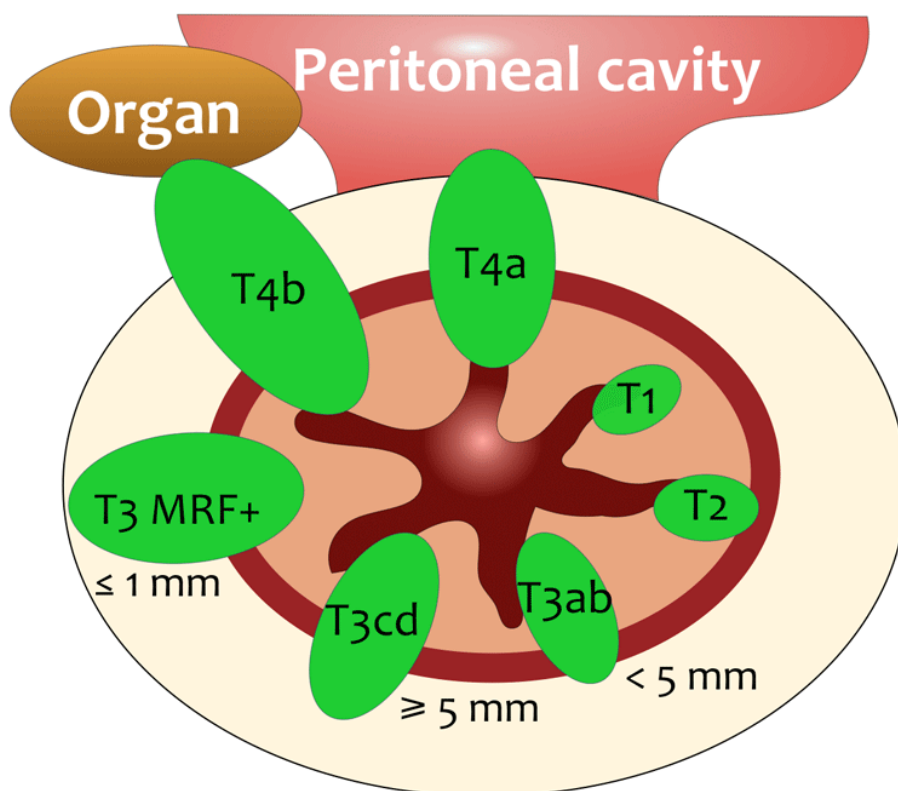
Πρόγνωση επιθετικός, με θνησιμότητα 47%, 1 χρόνο και 5ετή επιβίωση 60% και 33% αντίστοιχα.

Συμπέρασμα αναγνωρίζεται ότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την τεκμηρίωση της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης, επιβίωσης και διαχείρισης ασθενών με πρωτογενές καρκίνο του παχέος εντέρου.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ-TNM

Σταδιοποίηση για τον καρκίνο του ορθού

Rectal cancer MR-report	
Morphology	Polyp - Solid tumor - Mucinous tumor
Length	Measure in cm
Level	Distance from anorectal junction to lower border of tumor - low rectum : 0-5cm - mid rectum : 5-10cm - high rectum : 10-15cm
Location	Circumference : ... - ...o'clock or description
cT-stage	T1 or T2 : limited to bowel wall T3a : <1 mm beyond muscularis propria T3b : 1-5 mm T3c : 5-15 mm T3d : > 15 mm T4a : involvement peritoneal reflection T4b : ingrowth in organ
MRF	Shortest distance to mesorectal fascia - MRF involved : distance \leq 1mm - MRF not involved : distance > 1mm
cN-stage	N0 : no suspicious lymph nodes N1 : 1-3 suspicious lymph nodes N2 : \geq 4 suspicious lymph nodes



TNM-ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

AJCC stage	TNM stage	TNM stage criteria for colorectal cancer
Stage 0	Tis N0 M0	Tis: Tumor confined to mucosa; cancer-in-situ
Stage I	T1 N0 M0	T1: Tumor invades submucosa
Stage I	T2 N0 M0	T2: Tumor invades muscularis propria
Stage II-A	T3 N0 M0	T3: Tumor invades subserosa or beyond (without other organs involved)
Stage II-B	T4 N0 M0	T4: Tumor invades adjacent organs or perforates the visceral peritoneum
Stage III-A	T1-2 N1 M0	N1: Metastasis to 1 to 3 regional lymph nodes. T1 or T2.
Stage III-B	T3-4 N1 M0	N1: Metastasis to 1 to 3 regional lymph nodes. T3 or T4.
Stage III-C	any T, N2 M0	N2: Metastasis to 4 or more regional lymph nodes. Any T.
Stage IV	any T, any N, M1	M1: Distant metastases present. Any T, any N.

ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Κατά την διάρκεια του II παγκοσμίου πολέμου το προσωπικό του ναυτικού που είχε εκτεθεί σε υπερίτη κατά των πολεμικών επιχειρήσεων φάνηκε ότι είχε τοξικές αλλαγές στον μυελό των οστών. Την ίδια περίοδο ο αμερικάνικος στρατός μελετούσε μια σειρά χημικών ουσιών με βάση τον υπερίτη για να αναπτύξουν πιο αποτελεσματικούς παράγοντες για τον πόλεμο και να αναπτύξουν επίσης προστατευτικά μέτρα. Κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης μια ουσία ο αζωτούχος υπερίτης μελετήθηκε και βρέθηκε ότι δούλευε κατά του καρκίνου των λεμφαδένων γνωστός και ως λέμφωμα. Αυτός ο παράγοντας χρησιμοποιήθηκε ως μοντέλο για την χρήση πιο αποτελεσματικών όπως οι αλκυλικοί, όπου με τη σειρά τους σκότωναν πιο γρήγορα τα καρκινικά κύτταρα καταστρέφοντας το DNA τους.

Μετά την ανακάλυψη του αζωτούχου υπερίτη ο Sidney Farber από την Βοστώνη απέδειξε ότι μια ουσία με που σχετίζεται με το φολικό οξύ η αμινοπτερίνη (aminopterin) παράγουν ύφεση στα παιδιά με οξεία λευχαιμία. Η αμινοπτερίνη παράγει μπλοκάρει την αναπαραγωγή του DNA. Αυτή η ουσία ήταν ο προκάτοχος της μεθοτρεξάτης. Από τότε και άλλες χημειοθεραπευτικές ουσίες χρησιμοποιήθηκαν, και η εποχή της χημειοθεραπείας ξεκίνησε.

Μεταστατικός καρκίνος θεραπεύτηκε το 1956 όπου η χρήση της μεθοτρεξάτης έγινε για τη θεραπεία χοριοκαρκινώματος, επίσης το 1960 για πρώτη φορά υπήρχαν αναφορές για ύφεση και θεραπεία ασθενών με Hodgkin αλλά και παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL).

Σήμερα διάφορες προσεγγίσεις είναι διαθέσιμες για την μείωση των παρενεργειών των χημειοθεραπευτικών ουσιών:

1. Νέα φάρμακα, νέοι συνδυασμοί και νέες τεχνικές.
2. Νέες προσεγγίσεις των φαρμάκων με στόχο μόνο τα καρκινικά κύτταρα για λιγότερες παρενέργειες.
3. Φάρμακα για την μείωση των παρενεργειών και αντι-εμετικά φάρμακα.
4. Παράγοντες που υπερνικούν την αντοχή των καρκινικών κυττάρων στα χημειοθεραπευτικά.

Τέλος η χημειοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε για την καταπολέμηση υπολειμματικής νόσου, εκεί που η χειρουργική εκτομή και η ακτινοβολία δεν έχουν καμία χρήση. Adjuvant χημειοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στον καρκίνο του μαστού (για τα εναπομεινάντα καρκινικά κύτταρα) και στη συνέχεια για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, για τον ορχικό καρκίνο και άλλους καρκίνους.

ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Το 1896 ένας Γερμανός φυσικός καθηγητής Wilhelm Conrad Roentgen παρουσίασε μια εξαιρετική διάλεξη με τίτλο «Concerning a New kind of Ray» ο Roentgen ονόμασε την X-ray με X ένα σύμβολο με απροσδιόριστη ποσότητα. Αμέσως υπήρχε παγκόσμιος ενθουσιασμός. Μέσα σε κάποιους μήνες η ακτινογραφία χρησιμοποιήθηκε για την διάγνωση και σε 3 χρόνια η ακτινοβολία για την θεραπεία του καρκίνου.

Το 1901 ο Roentgen παρέλαβε το βραβείο Νόμπελ. Η ακτινοθεραπεία ξεκίνησε με τη χρήση του radium.

Στη Γαλλία ανακαλύφθηκε πως η καθημερινή δόση ακτινοθεραπείας για εβδομάδες βελτιώνει τις πιθανότητες ίασης σε ασθενείς με καρκίνο.

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα αμέσως μετά την ένταξη της ακτινοβολίας στη διάγνωση και θεραπεία, βρέθηκε πως η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει τον καρκίνο όπως και να τον θεραπεύσει.

Η πρόοδος της φυσικής ακτινοβολίας και της τεχνολογίας των υπολογιστών κατά το τελευταίο τέταρτο του 20^{ου} αιώνα κατέστησε δυνατή την ακριβέστερη στοχοθέτηση της ακτινοβολίας. Η συμβατική ακτινοθεραπεία χρησιμοποίησε εικόνες αξονικής για να χαρτογραφήσει ακριβώς τον καρκίνο σε 3 διαστάσεις. Οι δέσμες ακτινοβολίας ταίριαζαν με το σχήμα του όγκου και παραδίδονταν στον όγκο από διάφορες κατευθύνσεις. Η ακτινοθεραπεία με ρυθμιζόμενη ένταση (IMRT) είναι σαν τη συμβατική ακτινοθεραπεία (CRT), αλλά μαζί με τις δέσμες φωτονίων που στοχεύουν από πολλές κατευθύνσεις, η ένταση μπορεί να ρυθμιστεί. Αυτό έδινε μεγαλύτερο έλεγχο και η δόση ήταν μεγαλύτερη στον όγκο και όχι σε υγιή ιστό.

Η συμβατική ακτινοβολία με πρωτόνια χρησιμοποίησε μια παρόμοια τεχνική και προσέγγιση στοχευμένης ακτινοβολίας στον όγκο, με την χρήση πρωτονίων. Τα πρωτόνια προκαλούν μικρότερες βλάβες στα υγιή κύτταρα και περνούν μέσα από τους ιστούς και καταστρέφουν τα στοχευμένα κύτταρα στο πέραςμα τους.

Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, η χρήση της περιγράφει μια τεχνική μεγάλων δόσεων ακτινοβολίας σε μικρούς όγκους, όπως οι όγκοι του εγκεφάλου. Ένας γραμμικός επιταχυντής, όπως το cyber knife ή το Gamma knife χρησιμοποιούνται για αυτή τη θεραπεία.

Ενδοεγχειρητική ακτινοθεραπεία (IORT) παραδίνει ακτινοβολία κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Η ακτινοβολία στοχεύει απευθείας τον όγκο ή κοντινούς ιστούς έπειτα από την εκτομή του όγκου. Χρησιμοποιείται σε ενδοκοιλιακούς ή πνευλικούς καρκίνους και σε υποτροπές. Η IORT ελαχιστοποιεί τον ιστό που εκτίθεται σε ακτινοβολία επιτρέποντας έτσι μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας στον όγκο.

ΕΝΔΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (IORT)

Οι πρώτες τεχνικές της IORT χρησιμοποίησαν γραμμικούς επιταχυντές οι οποίοι βρίσκονταν μακριά από το χειρουργικό τραπέζι. Ασθενείς υπό αναισθησία μεταφέρονταν από το χειρουργείο σε ειδικά θωρακισμένους χώρους αυτό δεν ήταν εφικτό για αρκετά κέντρα. Η πιο σύγχρονη προσέγγιση έγινε από τον Abe et al στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Kyoto στην Ιαπωνία το 1960. Μετά από 10 χρόνια ειδικές εγκαταστάσεις με γραμμικούς επιταχυντές δημιουργήθηκαν στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Howard στις Η.Π.Α και στην Μασαχουσέτη. Το 1990 κινητοί γραμμικοί επιταχυντές ηλεκτρονίων και μικροσκοπικές μηχανές χαμηλής ενέργειας εισήχθησαν σε όλο τον κόσμο. Η έρευνα συνεχίζεται και ο αριθμός ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία μεγαλώνει με την χρήση της IORT.

Τέλος η IORT σε συνδυασμό με την EBRT+CHEMO είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για την επιβίωση και τον έλεγχο της νόσου.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Η IORT ξεκίνησε να μελετάτε ως μέθοδος θεραπείας στην τοπική υποτροπή από την κλινική Mayo το 1981. Schield et al παρουσίασαν μια σειρά από 103 ασθενείς οι οποίοι πήραν θεραπεία από το 1974 μέχρι το 1994 όπου περίπου οι μισοί από αυτούς υποβλήθηκαν σε R1 εκτομή. Αυτοί οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με EBRT(external beam radiation) και 5-FU. Η μέση δόση της ακτινοβολίας ήταν 50.4 Gy σε 28 κλάσματα, 3 από τους οποίους δέχτηκαν μεγαλύτερη δόση 60 Gy. 11 ασθενείς αυτών υποβλήθηκαν σε IORT με μέση δόση 15Gy. Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε EBRT με δόση > 50 Gy τα δεδομένα δεν σχετίστηκαν με την βελτίωση αλλά σχετίστηκαν με την απόφραξη του λεπτού εντέρου. Ασθενείς που δέχτηκαν ενδοεγχειρητική ακτινοθεραπεία (IORT) παρουσίασαν βελτίωση στον τοπικό έλεγχο, απομακρυσμένο έλεγχο και επιβίωση σε σχέση με αυτούς που δέχτηκαν μόνο EBRT.

ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Αποτελέσματα πολύτροπης θεραπείας συμπεριλαμβανομένης και της IORT σε προχωρημένη τοπική υποτροπή έχουν αναφερθεί από την Mayo κλινική σε μια μελέτη 607 ασθενών το 2011. Αυτό συμπεριλάμβανε 180 ασθενείς με τοπική υποτροπή καρκίνου παχέος εντέρου όπου αντιμετωπίστηκαν το 1981 μέχρι 2008. Υποβλήθηκαν σε EBRT, 5-FU και IORT με μέση δόση τα 15 Gy. Τα 2/3 των ασθενών υποβλήθηκαν σε μερική εκτομή του όγκου. Η υποτροπή αυτών των ασθενών έφτασε το 16% στα 5 και 10 χρόνια και η 5ετής επιβίωση το 34%.

ΙORT ΓΙΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΗ ΝΟΣΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ασθενείς με λεμφαδενική υποτροπή αποτελούν ένα ευνοϊκό σύνολο για την χρήση της IORT και για την πολύτροπη θεραπεία. 37 ασθενείς με λεμφαδενική νόσο μελετήθηκαν από το 1981 ως το 200 από τη κλινική Mayo όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ακτινοβολία(50.4 Gy σε 28 κλάσματα), 5-FU και IORT με μέση δόση τα 12.5 Gy. 5ετής επιβίωση στο 40%, 3ετής τοπική υποτροπή στο 14%, 36% απομακρυσμένη υποτροπή, υποτροπή μετά από IORT στο 7%. Οι ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο (R0 & R1) 5ετής επιβίωση ανέρχεται στο 49% με 53 μήνες μέσω όρο.

ΙORT ΓΙΑ ΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Οι περισσότεροι ασθενείς με ορθικό καρκίνο δεν ευνοούνται από την χρήση της ΙORT. Σε μία μελέτη στην Βόρεια Αμερική η τυπική χημειο-ακτινο σχετίζεται σε ποσοστό 10% υποτροπής σε T3N0 ή T1-2 N1. Σε ασθενείς με T4 και λεμφαδενική συμμετοχή η υποτροπή παρουσιάστηκε στο 20-30% αυτών των ασθενών με χημειο-ακτινο και R0 εκτομή. Μια μελέτη της MERCURY έδειξε ενοϊκά αποτελέσματα για όγκους T3 σύμφωνα με MRI Σταδιοποίηση, CRM>5, χωρίς συμμετοχή του μεσοορθού, EMVI-, ή διήθηση του μεσοσφιγκτηρικού μηχανισμού. Έδειξε ότι αυτή η ομάδα έχει τοπική υποτροπή στο 2% χωρίς ακτινοθεραπεία.

Η επιλογή των ασθενών είναι το κλειδί για την σωστή χρήση της ΙORT. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν ήταν T3 και T4 ή με λεμφαδενική διήθηση, όπου R0 εκτομή δεν μπορούσε να επιτευχθεί. 90% των ασθενών ήταν T3 και το 66% με λεμφαδένες θετικούς. Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ήταν 40 Gy σε 20 κλάσματα και η δόση της ΙORT ήταν 18 Gy. Ο τοπικός έλεγχος σε 5 χρόνια ήταν 93% σε ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε ΙORT και 92% σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ΙORT. Καμία σημαντική διαφορά δεν φάνηκε σε απομακρυσμένη υποτροπή, ελεύθερο νόσου, επιβίωση, και τοξικότητα ανάμεσα στις ομάδες.

Η ΙORT μπορεί να είναι κατάλληλη για ασθενείς με R0 εκτομή και επικίνδυνα όρια ή όταν ο ασθενείς ανταποκρίνεται στη προεγχειρητική χημειοθεραπεία και υπάρχει κίνδυνος υπολειμματικής νόσου. Όμως τώρα με τα απεικονιστικά μέσα ο ασθενείς που κινδυνεύει για μερική εκτομή του όγκου πρέπει να αναγνωρίζεται και να υποβάλλεται σε προεγχειρητική χημειο-ακτινο θεραπεία (45-50Gy σε 1.8-2Gy κλάσματα και 5-FU ή capecitabine. Τυπικά 4-8 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας πρέπει να γίνεται το χειρουργείο η δόση της Ενδοεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (IORT) κυμαίνεται από 10-20Gy. Απομακρυσμένες υποτροπές φτάνει το 25-50% και 5ετής επιβίωση 50-80%.

ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΟΡΘΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Παρόλο τις εξελίξεις στην χειρουργική τεχνική και τη χημειο-ακτινο θεραπεία που βοηθούν στον έλεγχο της πυέλου. Η διαχείριση των τοπικών υποτροπών παραμένει ένα πρόβλημα. Η αποτυχία στις υποτροπές της πυέλου μπορεί να οδηγήσει σε πόνο, αιμορραγία απόφραξη ουροποιητικού και ορθού και αποτελεί αιτία θανάτου, χωρίς μεταστατική νόσο

Όπως στο πρωτοπαθή ορθικό καρκίνο ο πιο σημαντικός παράγοντας στο έλεγχο της νόσου είναι η χειρουργική εκτομή.

Στους ασθενείς που επιτυγχάνεται μια R0 ο έλεγχος της νόσου κυμαίνεται στο 60-80% και η 5ετής επιβίωση στο 40-50% εν συνεχεία σε ασθενείς με υπολειμματική νόσο R1 ο έλεγχος κυμαίνεται στο 30-60% και η 5ετής επιβίωση στο 20-30%, τη περίπτωση R2 ο έλεγχος είναι στο 30-50% και 5ετής επιβίωση 15-25%.

Απομακρυσμένες υποτροπές αναφέρονται σε >70% σε όλους τους ασθενείς με μακροσκοπική νόσο.

Σε μια έρευνα από την κλινική Mayo σε παρηγορητικές εκτομές, 3ετή επιβίωση αναφέρεται στο 44% και 40% στις τοπικές υποτροπές σε R2 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε IORT σε σύγκριση με το 15% και 93% αντίστοιχα σε non-IORT ασθενείς.

ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΣ ΕΠΑΝΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μια μεγάλη πρόκληση αποτελούν οι ασθενείς που έχουν ακτινοβοληθεί ως μέρος adjuvant θεραπείας για πρωτοπαθή όγκο ή άλλη πρωτοπαθή εστία. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε IORT χωρίς EBRT παρουσίασαν πολύ φτωχά αποτελέσματα.

Στη Παμπλόνα της Ισπανίας μια σειρά παρουσίασε αποτελέσματα με IORT (10-20Gy) σε υποτροπές της πυέλου με ή χωρίς EBRT:

- 3ετής τοπικός έλεγχος 0% με IORT
- 3ετής επιβίωση 12% με IORT

IORT+EBRT

- 3ετής επιβίωση 38%
- 3ετής τοπικός έλεγχος 30%

Ίδια αποτελέσματα στην Λυών της Γαλλίας σε 50 ασθενείς

- 3ετής τοπικός έλεγχος 0% μόνο IORT
- 3ετής επιβίωση 25% μόνο IORT

- 3ετής τοπικός έλεγχος 61% IORT+EBRT
- 3ετής επιβίωση 68% IORT+EBRT

Παρόλο το ρίσκο της τοξικότητας σε ασθενείς με προηγούμενο ακτινοβολημένο όγκο. Επιπρόσθετη EBRT μπορεί να χορηγηθεί με αποδεκτή νοσηρότητα. Οι επιλεγμένοι ασθενείς ήταν αυτοί με μεγάλους όγκους.

Στις Η.Π.Α και συγκεκριμένα στο Κεντάκι 103 ασθενείς υποβλήθηκαν σε 2^η φάση ακτινοβολίας η δόση ήταν 34.8Gy+5FU. Μόνο το 1/3 των ασθενών χειρουργήθηκε. Οι επιπλοκές δεν ήταν σημαντικές, χρόνιες διάρροιες 17% και απόφραξη εντέρου 15% σε 22 ασθενείς ποσοστό 21%.

Επίσης στη Ρώμη της Ιταλίας η 2^η φάση 59 ασθενών με EBRT για καρκίνο του ορθού με δόση 40.8Gy (1.2Gy +5FU) μόνο 1 ασθενείς παρουσίασε απόφραξη ως επιπλοκή.

Μέθοδοι του IORT

Χρησιμοποιήθηκαν αρκετές μέθοδοι για την IORT. (Electron beam IORT/IOERT), X-rays (KV IORT), high dose brachytherapy (HDR-IORT).

Electron beam (IOERT)

Η εισαγωγή στην IOERT έγινε το 1960, όμως οι ασθενείς έπρεπε να μεταφερθούν από το τραπέζι του χειρουργείου στο γραμμικό επιταχυντή και αυτό αποτελούσε ένα μεγάλο

πρόβλημα καθώς ο ασθενής μεταφερόταν από τον αποστειρωμένο χώρο του χειρουργείου σε διαδρόμους του νοσοκομείου υπό αναισθησία σε ειδικά διαμορφωμένους χώρους για την χρήση του γραμμικού επιταχυντή, όπου περιόριζε τη χρήση του σε λίγα κέντρα στο κόσμο λόγω του υψηλού κόστους.

Το 1990 μειώνοντας το μέγεθος και το κόστος έγινε δυνατό για πολλά άλλα κέντρα. Όμως δεν ήταν δυνατή η χρήση σε στενά σημεία και στην πύελο, αυτό έγινε εφικτό με τη χρήση ορθογώνιου εφαρμοστή σχήματος D (squircle = square + circle).

HDR-IORT

Η χρήση της βραχυθεραπείας προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα. Έχει τη δυνατότητα να ελευθερώνει μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας χωρίς να προσβάλει τα παρακείμενα όργανα. Τα μειονεκτήματα της ήταν το μικρό βάθος (0.5-1 cm) και η παρατεταμένη χρήση σε σχέση με την IOERT.

KV-IORT

Το 1980 orthovoltage X-ray χρησιμοποιήθηκε αλλά η μεγάλη δόση ακτινοβολίας στα οστά, ανομοιόμορφη δόση και η παρατεταμένη θεραπεία μείωσε το ενδιαφέρον. Πρόσφατα low-kv (20-50 kv) απέκτησε δημοσιότητα. Με μειονέκτημα το βάθος της διείσδυσης (0.5-1cm).

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Επειδή όλες οι θεραπείες είναι πολυπαραγοντικές είναι δύσκολο να προσδιορίσουμε την τοξικότητα ως ενιαία μορφή. Σε μια συστηματική ανάλυση 3003 ασθενών με προχωρημένη νόσο, υπήρξε αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών στις χειρουργικές τομές με ποσοστό που φτάνει το 25%.

Οι νευροπάθειες αποτελούν την πιο κοινή επιπλοκή μετά από ενδοεγχειρητική ακτινοθεραπεία (IORT) στην πύελο χωρίς όμως απώλεια λειτουργικότητας, ο πόνος σε αρκετές περιπτώσεις χρόνιος και απλά διαχειρίσιμος με gabapentin & pregabalin (Lyrica & Neurontin). Ο πόνος σχετίζεται με την δόση της IORT και όχι με EBRT ακόμα και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 2^ο κύκλο ακτινοβολίας. Ασθενείς που δέχτηκαν δόση IORT των 15 Gy σχετίστηκαν με 2-3 βαθμού νευροπάθειες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ενδοεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για ασθενείς με προχωρημένη νόσο (τοπικά και απομακρυσμένη).

Σε περιπτώσεις που η R0 εκτομή δεν μπορεί να επιτευχθεί η IORT και EBRT + χημειοθεραπεία μπορεί να επιφέρει έλεγχο στη νόσο και επιβίωση και σε περιπτώσεις η δυνατότητα δεύτερου χειρουργείου με R0 εκτομή. Οι ασθενείς με υποτροπή ή για άλλη πρωτοπαθή εστία που πήραν ακτινοβολία ως μέρος adjuvant θεραπείας μπορούν να υποβληθούν και σε 2^η φάση ακτινοβολίας σε συνδυασμό με EBRT+CHEMO. Η νευροπάθεια και οι επιπλοκές στις χειρουργικές τομές σχετίζεται με την τοξικότητα της IORT ειδικά σε δόσεις >15Gy.

Η απομακρυσμένες υποτροπές, ο έλεγχος της πύελου και οι μεταστάσεις αποτελούν μια πρόκληση όμως με τη συστηματική θεραπεία επιτυγχάνεται σημαντικά η επιβίωση και ο έλεγχος της νόσου.

Η IORT Ακτινοβολεί περιοχές της κοιλιάς κατά τη διάρκεια του χειρουργείου μειώνοντας την ποσότητα ακτινοβολίας που θα εκτεθούν υγιείς ιστοί διότι με αυτόν τον τρόπο όργανα και ιστοί μπορούν να μετακινηθούν από την περιοχή ενδιαφέροντος κατά την διάρκεια του χειρουργείου και να θωρακισθούν, επιτρέποντας μεγαλύτερη δόση ακτινοβολίας στον όγκο. Ο στόχος της έρευνας είναι να βρεθούν ειδικοί τροποποιητές αλλά και ουσίες που να επιτρέπουν στην ακτινοβολία να είναι πιο αποτελεσματική στον όγκο προστατεύοντας τα υγιή κύτταρα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ

History of chemotherapy and radiotherapy.
(DeVita and Chu 2008)

Evolution of Cancer Treatments: Radiation June 12, 2014.

Intraoperative radiation therapy references.

(Eloesser 1937, O'Connell, Childs et al. 1982, 1985, Gunderson and Martenson 1988, Allee, Tepper et al. 1989, Schild, Martenson et al. 1989, Krook, Moertel et al. 1991, Willett, Shellito et al. 1991, Suzuki, Gunderson et al. 1995, Bussieres, Gilly et al. 1996, Suzuki, Dozois et al. 1996, Gunderson, Nelson et al. 1997, Mohiuddin, Marks et al. 1997, Schild, Gunderson et al. 1997, Eble, Lehnert et al. 1998, Nakfoor, Willett et al. 1998, Martinez-Monge, Nag et al. 1999, Salo, Paty et al. 1999, Alektiar, Zelefsky et al. 2000, Lindel, Willett et al. 2001, Mohiuddin, Marks et al. 2002, Wiig, Tveit et al. 2002, Haddock, Nelson et al. 2003, Hashiguchi, Sekine et al. 2003, Marijnen, Nagtegaal et al. 2003, Martenson, Willett et al. 2004, Sadahiro, Suzuki et al. 2004, Sauer, Becker et al. 2004, Valentini, Morganti et al. 2006, Roeder, Treiber et al. 2007, Dresen, Gosens et al. 2008, Mathis, Nelson et al. 2008, Sebag-Montefiore, Stephens et al. 2009, Valentini, Coco et al. 2009, Ferlay, Shin et al. 2010, Kavanaugh, Pan et al. 2010, Kusters, Valentini et al. 2010, Dubois, Bussieres et al. 2011, Gunderson, Calvo et al. 2011, Haddock, Miller et al. 2011, Haddock, Nelson et al. 2011, Taylor, Quirke et al. 2011, Mirnezami, Chang et al. 2013, Alberda, Verhoef et al. 2014, Sole, Calvo et al. 2014, Siegel, Miller et al. 2015, Zhang, Tey et al. 2015)

Uncategorized References

(1985). "Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal cancer." N Engl J Med **312**.

Alberda, W. J., et al. (2014). "Intraoperative Radiation Reduces Local Recurrence Rates in Patients With Microscopically Involved Circumferential Resection Margins After Resection of Locally Advanced Rectal Cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **88**.

Alektiar, K. M., et al. (2000). "High-Dose-Rate Intraoperative Brachytherapy for Recurrent Colorectal Cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **48**.

Allee, P. E., et al. (1989). "Postoperative radiation therapy for incompletely resected colorectal carcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys **17**.

Bussieres, E., et al. (1996). "Recurrences of Rectal Cancer: Results of a Multimodal Approach with Intraoperative Radiation Therapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **34**.

DeVita, V. T., Jr. and E. Chu (2008). "A history of cancer chemotherapy." Cancer Res **68**(21): 8643-8653.

The use of chemotherapy to treat cancer began at the start of the 20th century with attempts to narrow the universe of chemicals that might affect the disease by developing methods to screen chemicals using transplantable tumors in rodents. It was, however, four World War II-related programs, and the effects of drugs that evolved from them, that provided the impetus to establish in 1955 the national drug development effort known as the Cancer Chemotherapy National Service Center. The ability of combination chemotherapy to cure acute childhood leukemia and advanced Hodgkin's disease in the 1960s and early 1970s overcame the prevailing pessimism about the ability of drugs to cure advanced cancers, facilitated the study of adjuvant chemotherapy, and helped foster the national cancer program. Today, chemotherapy has changed as important molecular abnormalities are being used to screen for potential new drugs as well as for targeted treatments.

Dresen, R. C., et al. (2008). "Radical Resection After IORT-Containing Multimodality Treatment is the Most Important Determinant for Outcome in Patients Treated for Locally Rectal Cancer." Ann Surg Oncol **115**.

Dubois, J. B., et al. (2011). "Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: Results of the French multi-institutional randomized study." Radiother Oncol **98**.

Eble, M. J., et al. (1998). "Moderate dose intraoperative and external beam radiotherapy for locally recurrent rectal carcinoma." Radiother Oncol **49**.

Eloesser, L. (1937). "The treatment of some abdominal cancers by irradiation through the open abdomen combined with cauterly excision." Ann Surg **106**.

Ferlay, J., et al. (2010). "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008." Int J Cancer **127**.

Gunderson, L. L., et al. (2011). Recurrent Colorectal Cancer. Intraoperative Irradiation. L. L. Gunderson, C. G. Willett and F. Calvo. New York, Humana Press.

Gunderson, L. L. and J. A. Martenson (1988). "Irradiation of adenocarcinomas of the gastrointestinal tract malignancies." Front Radiat Ther Oncol **22**.

Gunderson, L. L., et al. (1997). "Locally Advanced Primary Colorectal Cancer: Intraoperative Electron and External Beam Irradiation +/- 5-FU." Int J Radiat Oncol Biol Phys **37**.

Haddock, M. G., et al. (2011). "Combined Modality Therapy Including Intraoperative Electron Irradiation for Locally Recurrent Colorectal Cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **79**.

Haddock, M. G., et al. (2003). "Intraoperative electron radiotherapy as a component of salvage therapy for patients with colorectal cancer and advanced nodal metastases." Int J Radiat Oncol Biol Phys **56**.

Haddock, M. G., et al. (2011). Recurrent Colorectal Cancer. Intraoperative Irradiation. L. L. Gunderson, C. G. Willett and F. Calvo. New York, Humana Press.

Hashiguchi, Y., et al. (2003). "Indicators for Surgical Resection and Intraoperative Radiation Therapy for Pelvic Recurrence of Colorectal Cancer." Dis Colon Rectum **46**.

Kavanaugh, B. D., et al. (2010). "Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel." Int J Radiat Oncol Biol Phys **76**.

Krook, J. E., et al. (1991). "Effective Surgical Adjuvant Therapy for High-Risk Rectal Carcinoma." N Engl J Med **324**.

Kusters, M., et al. (2010). "Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: Adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases." Ann Oncol **21**.

Lindel, K., et al. (2001). "Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer." Radiother Oncol **58**.

Marijnen, C. A. M., et al. (2003). "Radiotherapy Does Not Compensate For Positive Resections Margins In Rectal Cancer Patients: Report of a Multicenter Randomized Trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **55**.

Martenson, J. A., et al. (2004). "Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared to adjuvant chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130." J Clin Oncol **22**.

Martinez-Monge, R., et al. (1999). "Three Different Intraoperative Radiation Modalities (Electron Beam, High-Dose-Rate Brachytherapy, and Iodine-125 Brachytherapy) in the Adjuvant Treatment of Patients with Recurrent Colorectal Adenocarcinoma." Cancer **86**.

Mathis, K. L., et al. (2008). "Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy." Ann Surg **248**.

Mirnezami, R., et al. (2013). "Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications." Surg Oncol **22**.

Mohiuddin, M., et al. (2002). "Long-Term Results of Reirradiation for Patients with Recurrent Rectal Carcinoma." Cancer **95**.

Mohiuddin, M., et al. (1997). "Curative surgical resection following re-irradiation for recurrent rectal cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **39**.

Nakfoor, B. M., et al. (1998). "The Impact of 5-Fluorouracil and Intraoperative Electron Beam Radiation Therapy on the Outcome of Patients with Locally Advanced Primary Rectal and Rectosigmoid Cancer." Ann Surg **228**.

O'Connell, M. J., et al. (1982). "A Prospective Controlled Evaluation of Combined Pelvic Radiotherapy and Methanol Extraction Residue of BCG (MER) For Locally Unresectable or Recurrent Rectal Carcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys **8**.

Pilar, A., et al. (2017). "Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results." Ecancermedicalsecience **11**: 750.

Roeder, F., et al. (2007). "Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **67**.

Sadahiro, S., et al. (2004). "Preoperative radio/chemo-radiotherapy in combination with intraoperative radiotherapy for T3-4Nx rectal cancer." EJSO **30**.

Salo, J. C., et al. (1999). "Surgical Salvage of Recurrent Rectal Carcinoma after Curative Resection: A 10-Year Experience." Ann Surg Oncol **6**.

Sauer, R., et al. (2004). "Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer." N Engl J Med **351**.

Schild, S. E., et al. (1997). "The treatment of locally advanced colon cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **37**.

Schild, S. E., et al. (1989). "Long-term Survival and Patterns of Failure after Postoperative Radiation Therapy for Subtotally Resected Rectal Adenocarcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys **16**.

Sebag-Montefiore, D., et al. (2009). "Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicenter randomised trial." Lancet **373**.

Siegel, R. L., et al. (2015). "Cancer Statistics 2015." CA Cancer J Clin **65**.

Sole, C. V., et al. (2014). "Post-chemoradiation intraoperative electron-beam radiation therapy boost in resected locally advanced rectal cancer: Long term results focused on topographic pattern of locoregional relapse." Radiother Oncol **112**.

Suzuki, K., et al. (1996). "Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer." Dis Colon Rectum **39**.

Suzuki, K., et al. (1995). "Intraoperative Irradiation after Palliative Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer." Cancer **75**.

Taylor, F. G. M., et al. (2011). "Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II and III rectal cancer best managed by surgery alone." Ann Surg **253**.

Valentini, V., et al. (2009). "Outcomes of clinical T4M0 extraperitoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: A prospective evaluation of a single institutional experience." Surgery **145**.

Valentini, V., et al. (2006). "Preoperative Hyperfractionated Chemoradiation For Locally Recurrent Rectal Cancer in Patients Previously Irradiated to the Pelvis: A Multicentric Phase II Study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **64**.

Wiig, J. N., et al. (2002). "Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy (IORT) be of additional benefit? A prospective study." Radiother Oncol **62**.

Willetts, C. G., et al. (1991). "Intraoperative Electron Beam Radiation Therapy for Primary Locally Advanced Rectal and Rectosigmoid Carcinoma." J Clin Oncol **9**.

Zhang, Q., et al. (2015). "Adjuvant Chemoradiation Plus Intraoperative Radiotherapy Versus Adjuvant Chemoradiation Alone in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer." Am J Clin Oncol **38**.

Methods of IORT references.

(Pilar, Gupta et al. 2017).