



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ολική εκτομή του μεσοορθού με ή χωρίς την συμπληρωματική πλάγια λεμφαδενεκτομή πύελου, για τη θεραπεία του καρκίνου του ορθού. Συγκριτική μελέτη.

ΥΠΟ

Αστερίου Σαμαρά
Γενικού Χειρουργού

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ιωάννης Γαλάνης, Καθηγητής Α.Π.Θ. Επιβλέπων Καθηγητής
Πραματευτάκης Μανούσος-Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Α.Π.Θ., Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Κουκούλης Γεώργιος, Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ., Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2018-2019



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



Total mesorectal excision with or without complementary lateral lymph node dissection for rectal cancer surgery. A comparative study.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	σελ. 4
Περίληψη.....	σελ. 5
Summary	σελ. 7
Εισαγωγή	σελ. 8

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 – Στοιχεία ανατομικής του ορθού.....	σελ 11
1.1 Τοπογραφική ανατομία	
1.2 Μορφολογική ανατομία	
1.3 Το μεσο-ορθό	
1.4 Αγγείωση του ορθού και των οργάνων της πυέλου	
1.4.1 Αρτηριακή άρδευση	
1.4.2 Φλεβική απορροή	
1.5 Νεύρα και νευρικά πλέγματα σχετιζόμενα με την χειρουργική του ορθού	
1.6 Λεμφαγγειακός ιστός	
Κεφάλαιο 2 – Ορθικός καρκίνος.....	σελ. 22
2.1 Επιδημιολογία	
2.1.1 Επίπτωση	
2.1.2 Θνητότητα	
2.2 Παράγοντες κινδύνου	
2.3 Θεραπεία	
2.3.1 Σταδιοποίηση	
2.3.2 Στρατηγικές αντιμετώπισης βάσεις του TNM σταδίου του όγκου	
2.3.2.1 Νεοπλάσματα πολύ πρώιμης εντόπισης	
2.3.2.2 Νεοπλάσματα πρώιμης εντόπισης	
2.3.2.3 Προχωρημένα νεοπλάσματα	
2.3.2.4 Τοπικά προχωρημένα νεοπλάσματα	
2.3.2.5 Ανατολική σχολή αντιμετώπισης	
2.4 Η χειρουργική τεχνική της ολικής εκτομής του μεσο-ορθού (TME)	
2.5 Η χειρουργική τεχνική της πλάγια εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής (LLND)	

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3 – Σκοπός της μελέτης.....	σελ. 36
Κεφάλαιο 4 – Υλικά και μέθοδοι	σελ. 37
Κεφάλαιο 5 – Αποτελέσματα.....	σελ. 38
5.1 Πενταετής επιβίωση	
5.2 Διάστημα ελεύθερο νόσου	
5.3 Θνητότητα και Νοσηρότητα	

- 5.4 Επιπλοκές
- 5.5 Χρόνος επέμβασης
- 5.6 Διεγχειρητική απώλεια αίματος

Κεφάλαιο 6 – Συζήτηση σελ. 48

Συμπεράσματα..... σελ. 52

Βιβλιογραφία σελ. 53

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αφορμή για την συγγραφή της παρούσας μελέτης αποτέλεσε το ενδιαφέρον και η ενασχόλησή μου τα τελευταία χρόνια για την χειρουργική θεραπεία του κολοορθικού καρκίνου, μιας νόσου με μεγάλη συχνότητα στις σύγχρονες κοινωνίες και με αίσια αποτελέσματα, αν αυτή αντιμετωπιστεί εγκαίρως και με τον ενδεδειγμένο τρόπο.

Καταρχάς θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Ιωάννη Γαλάνη, Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής Α.Π.Θ. για την σημαντική βοήθειά του σε όλα τα στάδια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας, από την σύλληψη του θέματος μέχρι την τελική ανάπτυξή του.

Στα μέλη της τριμελούς μου επιτροπής: κύριο Μανούσο – Γεώργιο Πραματευτάκη, Επίκουρο Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής Α.Π.Θ. και κύριο Γεώργιο Κουκούλη, Επιμελητή Β΄ Ε.Σ.Υ. για την τιμή που μου έκαναν με τη συμμετοχή τους στην εκπόνηση και αξιολόγηση της παρούσας εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον κύριο Γεώργιο Τζοβάρα, Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και διευθυντή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Χειρουργική παχέος εντέρου-πρωκτού», ο οποίος καταβάλει άοκνες προσπάθειες για την εκπαίδευση και επιμόρφωση στην χειρουργική όπως και όλους τους συμμετέχοντες στον εν λόγω πρόγραμμα.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, Αλκιβιάδη και Ευφροσύνη για την στήριξή τους σε όλα τα βήματα της ζωής μου και ειδικά για την εξασφάλιση των προϋποθέσεων για την ολοκλήρωση των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του ορθού αντιμετωπίζεται χειρουργικά στην μεν δύση με ολική εκτομή του μεσοορθού, στη δε ανατολή με ολική εκτομή μεσοορθού σε συνδυασμό με πλάγια λεμφαδενεκτομή της πυέλου.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να εκτιμηθεί η πενταετής επιβίωση, το διάστημα ελεύθερο νόσου, η νοσηρότητα και η θνητότητα, η εμφάνιση επιπλοκών, κυρίως από το ουροποιητικό και το γεννητικό σύστημα, ο χρόνος επέμβασης και η διεγχειρητική απώλεια αίματος. Θα γίνει προσπάθεια, μετά από τη σύγκριση των δύο μεθόδων, να αναδειχθούν τα πλεονεκτήματα ή τα μειονεκτήματά τους.

Υλικά και Μέθοδοι: Έγινε συστηματική μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας μέχρι τις 30 Ιουνίου 2018 στις ηλεκτρονικές διεθνείς βάσεις δεδομένων Medline/PubMed, Google Scholar, Scopus και Cochrane Library με τις λέξεις-κλειδιά: lateral pelvic lymph node dissection, extended pelvic lymph node dissection, pelvic sidewall dissection, low rectal cancer, total mesorectal excision, lymph node metastases in rectal cancer. Κριτήρια επιλογής ήταν: μελέτες που ανήκουν στην κατηγορία των τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων δοκιμών (RCT's), των βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων (Reviews), των μετα-αναλύσεων (Meta-analyses) και κεφάλαια βιβλίων στην αγγλική γλώσσα. Εξαίρεση αποτελούσαν: οι μελέτες με αριθμό ασθενών κάτω από 20, οι μελέτες χωρίς παράθεση βιβλιογραφίας ή με βιβλιογραφικές αναφορές που δεν μπορούν να αναζητηθούν και να μελετηθούν, οι μελέτες με αριθμητικά δεδομένα τα οποία είναι αντικρουόμενα ή με αριθμητικά δεδομένα τα οποία δεν οδηγούν στα αναφερόμενα συμπεράσματα καθώς και οι μελέτες των οποίων το πλήρες κείμενο είναι σε άλλη γλώσσα εκτός της αγγλικής.

Αποτελέσματα: Συνολικά ανευρέθηκαν συνολικά 487 άρθρα, εκ των οποίων τα 18 πληρούσαν τα κριτήρια της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Από αυτά, τα 14 αποτελούν τυχαιοποιημένες μελέτες και τα 4 μετα-αναλύσεις.

Συμπεράσματα:

Η ολική εκτομή του μεσοορθού μαζί με πλάγια λεμφαδενεκτομή δεν φαίνεται να παρέχει στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο ορθού, ούτε σαφώς μικρότερο κίνδυνο τοπικοπεριοχικής υποτροπής. Τα ανωτέρω σε συνδυασμό με την υψηλή καμπύλη εκμάθησης που έχει η τεχνική, καθώς αποτελεί πολύωρη και απαιτητική μέθοδο, με αυξημένα ποσοστά διεγχειρητικής αιμορραγίας και μετεγχειρητικών επιπλοκών, καθιστούν

την υιοθέτηση της και την συστηματική εφαρμογή της ανεπαρκώς τεκμηριωμένη και ενδεχομένως επισφαλή από μη έμπειρους και εξειδικευμένους χειρουργούς.

Λέξεις-κλειδιά: πλάγια λεμφαδενεκτομή πυέλου, εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή πυέλου, λεμφαδενεκτομή πλαγίου διαμερίσματος της πυέλου, καρκίνος ορθού χαμηλής εντόπισης, ολική εκτομή μεσο-ορθού, λεμφαδενικές μεταστάσεις σε καρκίνο ορθού.

SUMMARY

Introduction: Rectal cancer is treated surgically with total mesorectal excision in the western countries and total mesorectal excision with lateral lymph node dissection in the eastern countries.

Purpose: The purpose of this study is to assess the 5 year survival, disease free interval, morbidity, mortality, complication rate mainly from the urogenital system, operation time and intraoperative blood loss. After comparing the two methods we will try to show their pros and cons.

Materials and Methods: Systematic review of the international literature was performed until 30th of June 2018, on the international electronic data bases: PubMed, Google Scholar, Scopus and Cochrane Library with key words: lateral pelvic lymph node dissection, extended pelvic lymph node dissection, pelvic sidewall dissection, low rectal cancer, total mesorectal excision, lymph node metastases in rectal cancer. Inclusion criteria were: randomized controlled trials, reviews, and meta-analyses, and chapters of English surgical books. Exclusion criteria were: studies with less than 20 patients, studies without bibliography citation or with literature that cannot be found and assessed, studies with data that were conflicting or with data that do not lead to the referred conclusions as well as non-English literature.

Results: In total 487 papers were found, 18 of which fulfilled the above mentioned criteria. Randomized controlled trials were the 14 of these, and 4 were meta-analyses.

Conclusions: Total mesorectal excision with lateral lymph node dissection does not show statistically significant survival rate in patients with rectal cancer or significantly lower locoregional recurrence rate. The above, in combination with the extended learning curve, as it is very time consuming and demanding method, with high intraoperative bleeding rates and post operative complications, make the adaption and systematic performance of this operation insufficiently justified and maybe precarious to be performed from non specialized and inexperienced surgeons.

Keywords: lateral pelvic lymph node dissection, extended pelvic lymph node dissection, pelvic sidewall dissection, low rectal cancer, total mesorectal excision, lymph node metastases in rectal cancer.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του ορθού αφορά στο 25% όλων των πρωτοπαθών καρκίνων του παχέος εντέρου και του ορθού. Αφορά εξίσου άντρες και γυναίκες (8%) και αποτελεί την τρίτη συχνότερη κατηγορία καρκίνου και για τα δύο φύλα. Το 2015 καταγράφηκαν περίπου 39.610 νέες περιπτώσεις καρκίνου του ορθού και στα δύο φύλα. (1) Παρουσιάζει διαφορετική βιολογική συμπεριφορά από τον καρκίνο του παχέος εντέρου, διότι εμφανίζει τοπικές υποτροπές οι οποίες οφείλονται στην λεμφογενή διασπορά του. Το 40 % των ασθενών με καρκίνο ορθού έχει ήδη διήθηση στους λεμφαδένες του μεσοορθού. (2)

Λόγω της υψηλής επίπτωσης καθώς και της νοσηρότητας που συνεπάγεται η νόσος και η θεραπεία της, έχει γίνει εκτεταμένη έρευνα και προσπάθειες να βελτιωθούν τα ποσοστά επιβίωσης μειώνοντας ταυτόχρονα τα ποσοστά υποτροπών και επιπλοκών.

Προς αυτήν την κατεύθυνση, ο R.J. Heald εισήγαγε το 1990 την ολική εκτομή του μεσοορθού μειώνοντας τα ποσοστά υποτροπών στο 10%, και βελτιώνοντας ταυτόχρονα την επιβίωση. Με την εισαγωγή δε, αργότερα, της προεγχειρητικής, επικουρικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας βελτίωσε ακόμα περισσότερο τα δεδομένα. (3,4)

Ωστόσο, είναι ήδη γνωστό από ανατομικές μελέτες των αρχών του 20^{ου} αιώνα, ότι στην υποτροπή του καρκίνου του ορθού δεν παίζουν μόνο ρόλο οι λεμφαδένες του μεσοορθού, αλλά και οι πλάγιοι λεμφαδένες της πυέλου. (5-7) Οι Koyoma et al. από τις αρχές της 10ετίας του '70 άρχισαν να εφαρμόζουν την εκτεταμένη πλάγια πυελική λεμφαδενεκτομή, ως μέρος του πρωτοκόλλου τους για την χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του ορθού. (8,9)

Έκτοτε δημιουργήθηκε η ασιατική σχολή, κατά την οποία, σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Japanese Society of the Colon and Rectum (JSCCR), συστήνεται για όγκους T3-T4 του κατώτερου ορθού, να πραγματοποιείται ολική εκτομή του μεσοορθού, μαζί με πλάγια λεμφαδενεκτομή της πυέλου. Στις ίδιες οδηγίες αναφέρεται ότι η αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας - ακτινοθεραπείας (CRT) δεν είναι επιβεβαιωμένη (Level of Recommendation C). (10)

Από την άλλη πλευρά, στη δύση, αντιθέτως με την Ιαπωνία, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO (European Society for Medical Oncology) και του NCCN (National Comprehensive Cancer Network) υποστηρίζουν την νέο-επικουρική ακτινο-χημειοθεραπεία, και την καθιερωμένη πλέον διαδικασία της ολικής εκτομής του μεσοορθού. (11,12)

Επί του παρόντος δεν υπάρχει συμφωνία ανάμεσα στις δύο «σχολές» όσον αφορά την καταλληλότητα της θεραπευτικής στρατηγικής. Στην ιαπωνική σχολή, ο πλάγιος λεμφαδενικός καθαρισμός συνεπάγεται σημαντική νοσηρότητα από το ίδιο το χειρουργείο, ενώ στην δυτική σχολή πρέπει να ληφθούν υπόψη οι επιπλοκές – τοξικότητα της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας καθώς επίσης και η επίδραση τους στο χειρουργικό πεδίο.

Σκοπός λοιπόν της παρούσας διατριβής είναι γίνει μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ώστε να καταγραφούν και να συγκριθούν οι 2 πρακτικές ως προς τις επί μέρους παραμέτρους τους.

Θα αποτελείται λοιπόν από ένα Γενικό και ένα Ειδικό μέρος. Στο Γενικό μέρος θα γίνει αναφορά στην ανατομία της περιοχής, και σε πληροφορίες γύρω από την συγκεκριμένη νόσο, δίνοντας μεγαλύτερη βαρύτητα στις στρατηγικές της χειρουργικής θεραπείας.

Στο Ειδικό μέρος, θα γίνει μία αναλυτική παρουσίαση της μεθοδολογίας της παρούσας διατριβής και στη συνέχεια θα πραγματοποιηθεί μία συστηματική ανασκόπηση των δύο διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, με άξονες: την πενταετή επιβίωση, το διάστημα ελεύθερο νόσου, τη νοσηρότητα, την θνητότητα, τις επιπλοκές, τον χρόνο επέμβασης καθώς επίσης και την διεγχειρητική απώλεια αίματος.

Τέλος θα καταγραφούν και θα αναλυθούν τα συμπεράσματα που προκύπτουν από αυτή τη καταγραφή.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

1.1 Τοπογραφική ανατομία

Η γνώση και η κατανόηση της ανατομίας της περιοχής του ορθού παίζει σημαντικό ρόλο στην χειρουργική αντιμετώπιση των χειρουργικών παθήσεων, καθώς επίσης και στον στρατηγικό σχεδιασμό της θεραπείας του.

Το ορθό, αποτελεί συνέχεια του σιγμοειδούς και εκτείνεται κάτω από τον 3^ο ιερό σπόνδυλο, έως την ορθοπρωκτική συμβολή. Η μετάπτωση του σιγμοειδούς σε ορθό, γνωστή και ως ορθοσιγμοειδική συμβολή, ορίζεται από το κάτω πέρασ του μεσοσιγμοειδούς, το οποίο συμπίπτει με το σημείο όπου η άνω ορθική αρτηρία διαιρείται σε δεξιό και αριστερό κλάδο. Από το εσωτερικό του αυλού, η μετάπτωση αυτή γίνεται αντιληπτή από την μετάπτωση του πτυχωτού βλεννογόνου του σιγμοειδούς στον σχετικά πιο λείο βλεννογόνο του ορθού.

Προς τα πίσω το ορθό έρχεται σε σχέση με τους 3 κατώτερους ιερούς σπονδύλους, τον κόκκυγα, τον απιοειδή μυ, τον κοκκυγικό μυ και τον ανεκκτήρα μυ του πρωκτού. Προς τα πρόσω το κατώτερο τμήμα του ορθού, κάτω από το ευθυκυστικό κόλπωμα, έρχεται σε σχέση στους άνδρες με την ουροδόχο κύστη, τις σπερματοδόχες κύστεις και τους σπερματικούς πόρους, την κατώτερη μοίρα των ουρητήρων και τον προστάτη. Στις γυναίκες συνέχεια με την μήτρα και τον κόλπο. (13)

1.2 Μορφολογική ανατομία

Το μέγεθος του ορθού είναι περίπου 12 εκ., και η διάμετρος του αυλού του ποικίλει αναλόγως του περιεχομένου του, τον σωματότυπο του οργανισμού και το ποσοστό καθήλωσης στον μεσο-ορθικό ιστό. Η διάμετρος αυξάνεται βαθμιαία προς τα κάτω με αποτέλεσμα το τμήμα του ορθού που βρίσκεται πριν από την οδοντωτή γραμμή να αποτελεί το ευρύτερο τμήμα του, και ονομάζεται κοπροδόχος λήκυθος.

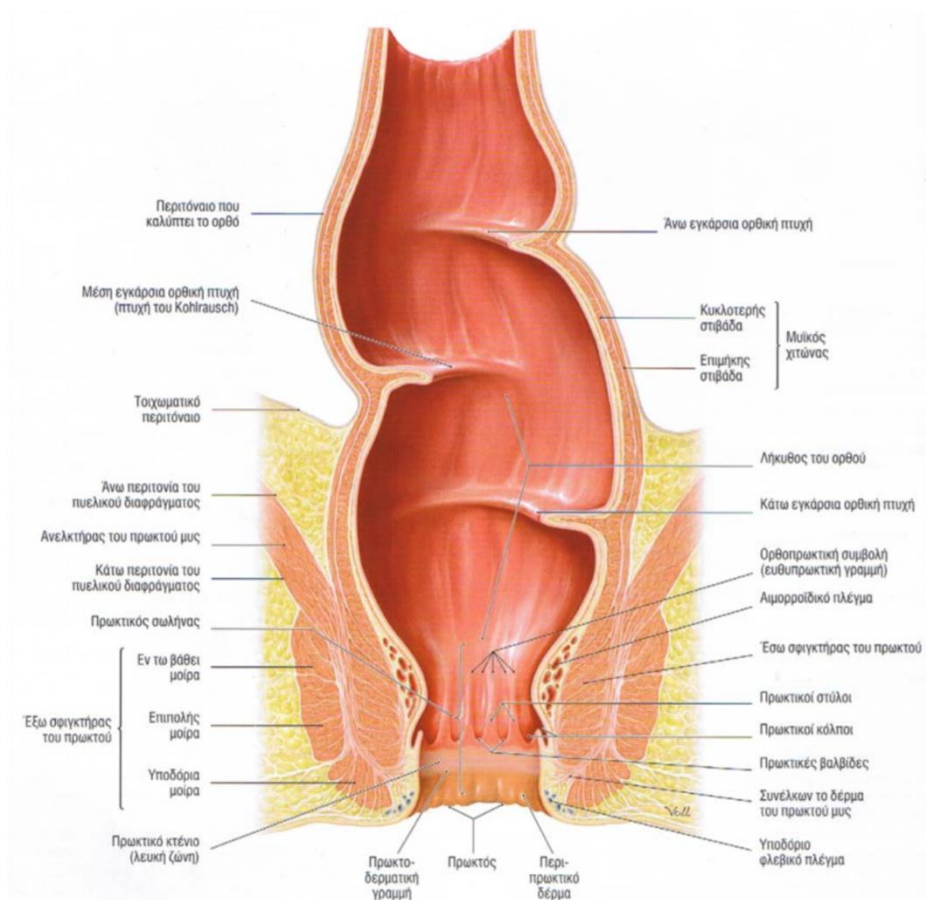
Η διαφορά του ορθού με το υπόλοιπο κόλον είναι ότι στο εξωτερικό του δεν παρουσιάζει κολικές κυψέλες, επιπλοϊκές αποφύσεις και κολικές ταινίες. Το τοίχωμα του ορθού αποτελείται από τα παρακάτω στρώματα τα οποία από μέσα προς τα έξω είναι: ο

βλεννογόνιος χιτώνας, ο υποβλεννογόνιος χιτώνας, ο μυϊκός χιτώνας, και το περικολικό – μεσο-ορθικό λίπος. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι το ορθό στερείται ορογόνου.

Το ορθό αποτελείται από 3 εσωτερικές αναδιπλώσεις του βλεννογόνου οι οποίες προβάλλουν μέσα στον αυλό του όταν το έντερο είναι διατεταμένο. Οι αναδιπλώσεις αυτές καλούνται βαλβίδες του Houston, και φέρονται κυκλωτερώς στον αυλό καλύπτοντας 25-75% της εσωτερικής περιμέτρου του. Η χαμηλότερη βαλβίδα, βρίσκεται 3-5 εκατοστά πάνω από την ορθοπρωκτική συμβολή. Η δεύτερη βαλβίδα, η οποία επίσης καλείται και βαλβίδα Kohlrusch, βρίσκεται συνήθως στο σημείο που αντιστοιχεί στην πρόσθια ανάκαμψη του περιτοναίου. Η χειρουργική σημασία των βαλβίδων αυτών είναι ότι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εισαγωγή του διορθικού αναστομωτήρα, καθώς εάν συμπεριληφθούν στην αναστόμωση, θα αποτελέσουν αιτία αναστομωτικής διαφυγής.

Μία επίσης ενδιαφέρουσα καμπύλη του ορθού είναι η ορθή γωνία ανάμεσα στη λήκυθο και το πρωκτικό κανάλι καθώς και μία ηπίοτερη οπίσθια καμπύλη στο κοίλο του ιερού οστού.

Η πρώτη, φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εγκράτεια και πρέπει να εκτιμάται κατά την δακτυλική εξέταση. (14)



Εικόνα 1: Ανατομία ορθοπρωκτικής χώρας

1.3 Το μεσο-ορθό

Στην πλειονότητα των ανθρώπων το ορθό, με εξαίρεση μικρό ποσοστό της πρόσθιας επιφάνειας αυτού, περιβάλλεται από λιπώδη ιστό που ονομάζεται μεσο-ορθό. Το μεσο-ορθό αφορίζεται σαφώς από την ιδίως περιτονία του ορθού (*fascia propria*), και περιέχει ορθικά αγγεία, λεμφαγγειακό ιστό καθώς και νεύρα. (14)

Ο R.J. Heald κατανόησε την διάκριση του μεσο-ορθού ως αυτόνομη ανατομική οντότητα, αξιοποιώντας την ήδη υπάρχουσα γνώση της εμβρυολογίας, ότι το ορθό προέρχεται από το οπίσθιο έντερο, τμήμα του αρχέγονου εντέρου. Έτσι, η ιδίως ορθική περιτονία (*fascia propria recti*) οπισθίως βρίσκεται σε σχέση με την προϊερά περιτονία, γνωστή και ως περιτονία του Waldeyer. Προς τα κάτω οι δύο αυτές περιτονίες, του μεσο-ορθού και του Waldeyer καταλήγουν σε κοινή κατάφυση ως ορθοϊερός σύνδεσμος, ο οποίος θα πρέπει να διατέμνεται κατά την οπίσθια κινητοποίηση του ορθού. (15, 16)

Προς τα εμπρός η πρόσθια επένδυση του μεσο-ορθού καλείται περιτονία του Denonvillier, η οποία στους άρρενες χωρίζει την επιφάνεια του ορθού από τις σπερματοδόχες κύστες, και ενώνεται με την περιτονία που περιβάλλει την οπίσθια επιφάνεια του προστάτη. Στις θήλεις, η συγκεκριμένη περιτονία δεν είναι τόσο διακριτή όσο στους άρρενες. (15)

Το έδαφος της πυέλου καλύπτεται από μία ακόμα ξεχωριστή περιτονία, που καλύπτει το έδαφος και τα πλάγια του πυελικού εδάφους. Προς τα πλάγια της πυέλου, η ενδοπυελική περιτονία επενδύει τους ανελκτήρες μύες του πρωκτού και την τενοντώδη μοίρα των έσω θυροειδών μυών του μηρού.

Τέλος, η πλάγια περιτονία χωρίζει το μεσο-ορθό από το πλάγιο πυελικό διαμέρισμα και μεταπίπτει προς τα εμπρός στην περιτονία του Denonvillier. Η περιτονία αυτή, σχετίζεται στενά με το υπογάστριο νεύρο και το πυελικό πλέγμα, κάτι το οποίο πρέπει να έχει υπόψη ο χειρουργός κατά την παρασκευή του ορθού.

Ο Heald, παρατήρησε ότι ίσως η αιτιολογία για την τοπική υποτροπή του ορθικού καρκίνου να βρίσκεται στην τοπική λεμφογενή διασπορά στο μεσο-ορθό, οπότε ενσωμάτωσε στην χειρουργική του πρακτική την πλήρη εκτομή του μεσο-ορθού ακολουθώντας το πλάνο που ορίζεται ανάμεσα στην ιδίως ορθική περιτονία και στις παραπάνω περιτονίες, του Waldeyer και Denonvillier. Το «ιερό πλάνο» (*holyplane*), είναι ένα ανάγγειο πλάνο το οποίο εξασφαλίζει την πλήρη εκτομή του μεσοορθού, με την ταυτόχρονη διασφάλιση ευγενών ανατομικών στοιχείων περίξ του μεσο-ορθού. Με την πρακτική αυτή, ο Heald έφερε την

επανάσταση στην χειρουργική του ορθού, μειώνοντας τις τοπικές υποτροπές γύρω στο 10%.
(4,16,17)

1.4 Αγγείωση του ορθού και των οργάνων της πυέλου.

1.4.1 Αρτηριακή άρδευση

Το αριστερό κόλον και το ορθό δέχονται αγγείωση από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία. Το ορθό και ο πρωκτός αιματώνονται επίσης και από κλάδους της έσω λαγονίου αρτηρίας.

Η κάτω μεσεντέριος αρτηρία (ΚΜΑ) εκφύεται από την κοιλιακή αορτή, συνήθως 3-4 εκατοστά κάτω από το τρίτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου. Οι νευρικές ίνες του προαορτικού νευρικού πλέγματος βρίσκονται συμπυκνωμένες κάτω από την ΚΜΑ και μπορεί να συμφύονται με αυτήν.

Οι κύριοι κλάδοι της ΚΜΑ είναι η αριστερή κολική αρτηρία, η οποία δίνει δύο κλάδους, έναν προς την σπληνική καμπή, και έναν προς το κατιόν κόλον. Από αυτήν επίσης εκφύονται οι σιγμοειδικές αρτηρίες.

Ένας επίσης σημαντικός κλάδος, είναι η επιχείλιος αρτηρία (Drummond), η οποία συνδέει την άνω με την κάτω μεσεντέριο αρτηρία και παίζει σπουδαίο ρόλο στην αιμάτωση των κολικών αναστομώνσεων.

Σε συνέχεια, η κάτω μεσεντέριος αρτηρία δίνει τους σιγμοειδικούς αρτηριακούς κλάδους οι οποίοι είναι 1-7.

Η άνω ορθική αρτηρία (ΑΟΑ) είναι η συνέχεια της ΚΜΑ. Το αγγείο αυτό βρίσκεται στην βάση του ορθοσιγμοειδικού μεσεντερίου και κοντά στο κόλον στο σημείο της ορθοσιγμοειδικής συμβολής λόγω της φυσικής στένωσης του αυλού κατά τη μετάπτωση. Σε αυτό το σημείο, δίνει τον ορθοσιγμοειδικό κλάδο και ακολουθούν οι άνω ορθικοί κλάδοι οι οποίοι χωρίζονται στους αριστερούς και δεξιούς τελικούς κλάδους που αναστομώνονται με τις μέσες ορθικές αρτηρίες, και μέσω του δικτύου του τοιχώματος του ορθού, με τις κάτω ορθικές αρτηρίες.

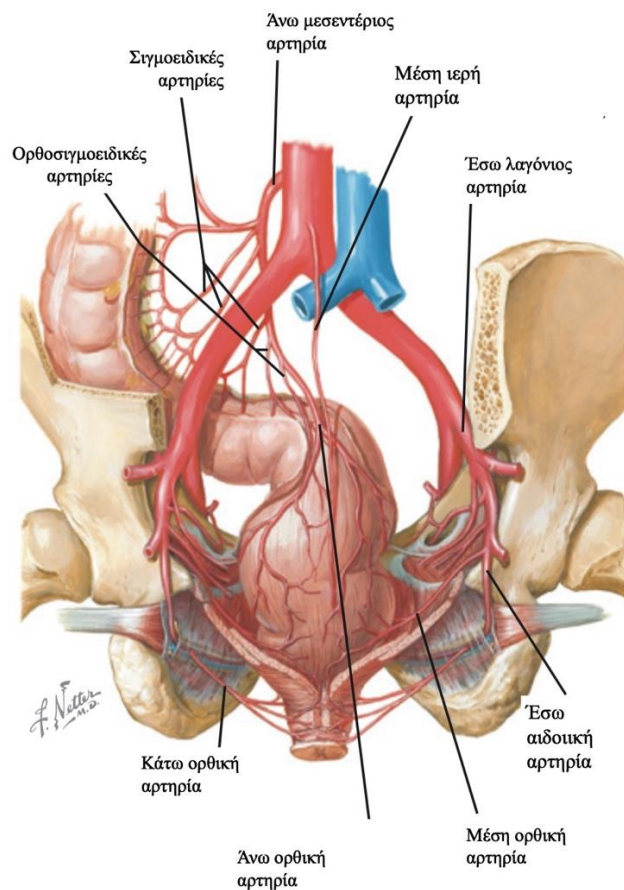
Κλάδους της έσω λαγονίου αρτηρίας αποτελούν οι μέσες ορθικές αρτηρίες (ΜΟΑ), οι οποίες αποτελούν μέρος του ινώδους πλάγιου ιστού που βρίσκεται στο μεσο-ορθό, και αποτελεί τον πλάγιο σύνδεσμο του ορθού.

Οι κάτω ορθικές αρτηρίες (ΚΟΑ), είναι τα κύρια αγγεία τα οποία αιματώνουν το πρωκτικό κανάλι και το σύμπλεγμα των σφιγκτήρων του πρωκτού. Αποτελούν κλάδο της έσω αδοικής

αρτηρίας η οποία εκφύεται από την έσω λαγόνιο και διέρχεται από το κανάλι του Alcock. Παρόλο που εξωτερικά δεν υπάρχει κάποια αναστόμωση με την ΜΟΑ, υπάρχει ένα αποτελεσματικό ενδοτοιχωματικό αγγειακό δίκτυο μεταξύ αυτών των αγγείων.

Οι έσω λαγόνιες αρτηρίες (ΕΛΑ), είναι τα κύρια αγγεία που δίνουν αιμάτωση στην πύελο και τα σπλάγχνα της. Η ΕΛΑ αρδεύει τα τοιχώματα και τα σπλάγχνα της πυέλου, καθώς και τα όργανα του ουρογεννητικού συστήματος. Από την οπίσθια επιφάνεια της ΕΛΑ εκφύονται η λαγονοσφυϊκή αρτηρία, η πλάγια ιερή αρτηρία, και η άνω γλουτιαία αρτηρία. Από την πρόσθια επιφάνεια εκφύονται η αρτηρία του έσω θυροειδούς, η ομφαλική, τα άνω σπερματικά αγγεία, η άνω σπερματική αρτηρία, η μητριαία αρτηρία (στις γυναίκες), η ΜΟΑ, η κάτω γλουτιαία αρτηρία, και, ως τελικός κλάδος, η έσω αιδουική αρτηρία.

Η έσω αιδουική αρτηρία, εκφύεται από το ύψος των απιοειδών μυών, από την ΕΛΑ, διατρέχει το έδαφος της πυέλου, εισέρχεται στο κανάλι του Alcock, και δίνει την ΚΟΑ. (13,14)



Εικόνα 2: Αρτηριακή άρδευση ορθού

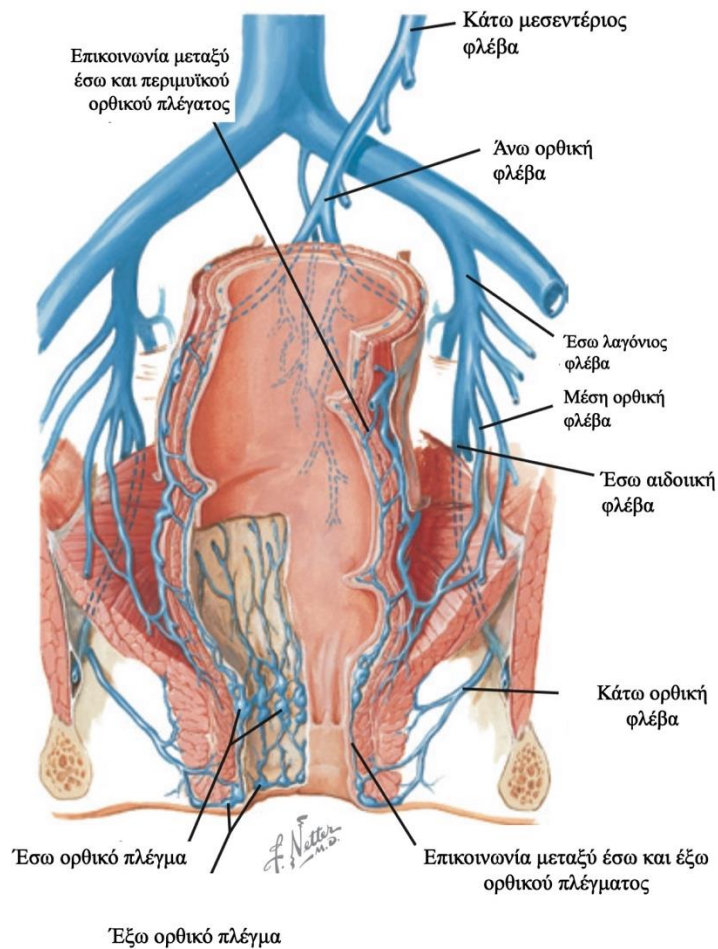
1.4.2 Φλεβική απορροή

Οι φλέβες του αριστερού κόλου γενικά ακολουθούν τις πορείες των αντίστοιχων αρτηριών. Η φλεβική απορροή του αριστερού κόλου, κατευθύνεται μέσω της κάτω μεσεντερίου φλέβας στο πυλαίο σύστημα. Όσον αφορά στο ορθό, η φλεβική απορροή εξυπηρετείται και από την κάτω κοίλη φλέβα (ΚΚΦ) και από το πυλαίο σύστημα.

Οι ορθικές φλέβες (άνω, μέση, κάτω), με την άνω να αποχετεύει την άνω μοίρα του ορθού απευθείας στην κάτω μεσεντερία φλέβα (ΚΜΦ). Οι μέσες ορθικές φλέβες, αποχετεύουν την μέση και κάτω μοίρα του ορθού, καθώς και την άνω μοίρα του πρωκτικού σωλήνα προς τις έσω λαγόνιες φλέβες. Τέλος οι κάτω ορθικές φλέβες αποχετεύουν την κάτω μοίρα του ορθού και το πρωκτικό κανάλι, μέσω των έσω αιδοϊκών φλεβών, στις έσω λαγόνιες φλέβες.

Η κάτω μεσεντερία φλέβα, η οποία σχηματίζεται από τη συμβολή της άνω ορθικής και της αριστερής κολικής φλέβας, αρχικά διατρέχει στη βάση του αριστερού μεσοκόλου, πλάγια της ΚΜΑ. Αφού επιπεύσει την αριστερή κολική αρτηρία, κατευθύνεται κεφαλικά, παράλληλα με τον ανιόντα κλάδο της αριστεράς κολικής αρτηρίας. Περίπου 2-3 εκ. κάτω από το πάγκρεας, λαμβάνει το τελευταίο κλάδο από την σπληνική καμπή. Στην συνέχεια περνάει πλάγια από τον σύνδεσμο του Treitz και πίσω από το σώμα του παγκρέατος, για να εισέλθει στην σπληνική φλέβα.

Η μέση ιερά φλέβα, οι δύο πλάγιες ιερές φλέβες και οι αναστομώσεις μεταξύ αυτών δημιουργούν ένα φλεβικό δίκτυο που καλείται προϊερό φλεβικό πλέγμα. Πρόκειται για ένα φλεβικό σύστημα χωρίς βαλβίδες που επικοινωνεί με το έσω σπονδυλικό φλεβικό σύστημα, με φλεβική πίεση που μπορεί να φτάσει έως και τα 20 cm H₂O. Κατά την παρασκευή και οπίσθια κινητοποίηση του ορθού υπάρχει σοβαρός κίνδυνος για τραυματισμό και πρόκληση αιμορραγίας επικίνδυνης για τη ζωή. (13,14)



Εικόνα 3: Φλεβική απορροή ορθού

1.5 Νεύρα και νευρικά πλέγματα σχετιζόμενα με την χειρουργική του ορθού

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα της πυέλου αποτελείται από συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές ίνες, βρίσκεται σε στενή σχέση με το ορθό και για τον λόγο αυτό υπάρχει κίνδυνος τραυματισμού του κατά την κινητοποίηση του ορθού. Όλα τα νεύρα βρίσκονται στο πλάνο ανάμεσα στο περιτόναιο και την ενδοπυελική περιτονία.

Το κάτω μεσεντέριο και άνω υπογάστριο πλέγμα αποτελούν τη συνέχεια του προαορτικού συμπαθητικού πλέγατος το οποίο βρίσκεται την πρόσθια επιφάνεια της αορτής, με νευρικές ίνες οι οποίες εξορμώνται από Ο1-Ο3 νευροτόμια. Το κάτω μεσεντέριο πλέγμα μάλιστα βρίσκεται κοντά στην έκφυση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Το άνω υπογάστριο πλέγμα βρίσκεται μεταξύ του διχασμού της αορτής και του ακρωτηρίου των μαιευτήρων. Κατά το

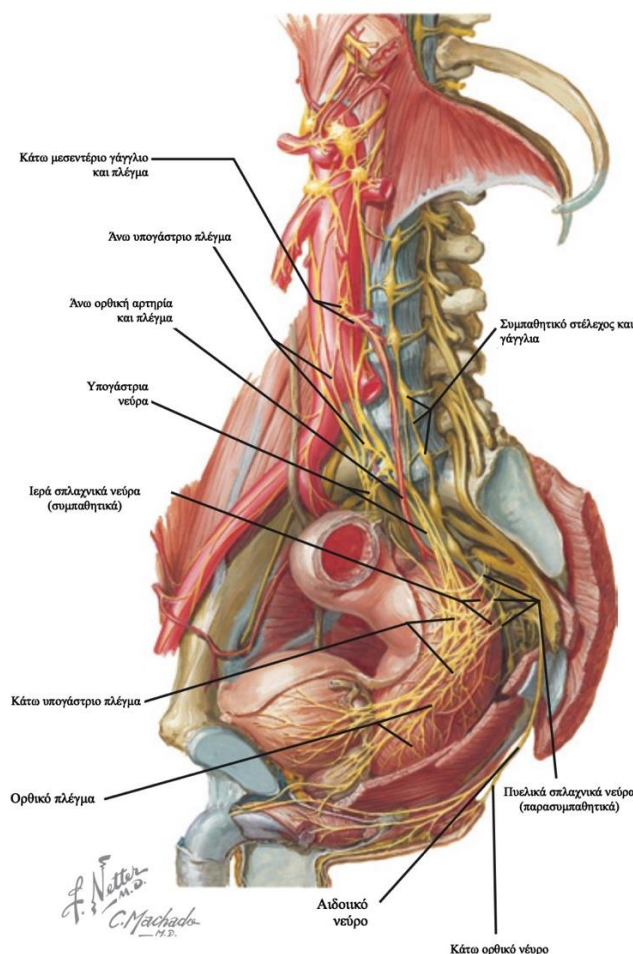
αριστερό μέρος της αορτής, αυτό το νεύρο διατρέχει κατά μήκος της ανάκαμψης του περιτοναίου, και χωρίζει το αριστερό μεσόκολο από το οπισθοπεριτόναιο.

Οι ίνες του άνω υπογαστρίου πλέγματος, στο ύψος του ακρωτηρίου των μαιευτήρων συγχωνεύονται και σχηματίζουν εκατέρωθεν τα δύο υπογαστρικά νεύρα. Αυτές οι δομές βρίσκονται περιφερικά και ενώνονται με το κάτω υπογάστριο πλέγμα. Στη βάση του ορθοσιγμοειδούς μεσοκόλου, τα υπογαστρικά νεύρα βρίσκονται ακριβώς κάτω από το περιτόναιο. Στο ύψος του μέσου ορθού, κάθε υπογαστρικό νεύρο δέχεται παρασυμπαθητικές ίνες από το ιερό πλέγμα (I2-I4) και σχηματίζει το κάτω υπογάστριο ή πυελικό πλέγμα.

Το κάτω υπογάστριο ή πυελικό πλέγμα αποτελεί την κύρια νεύρωση των οργάνων της ελάσσοнос πυέλου. Το πλέγμα αυτό βρίσκεται συνήθως στην πλάγια περιτονία, ακριβώς πάνω από την έκφυση των ανελκτῆρων μυών, και σχετίζεται με τους πλάγιους συνδέσμους του ορθού. Αποτελείται από συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες που νευρώνουν τόσο το ορθό όσο και τα υπόλοιπα όργανα της πυέλου.

Το θυροειδές νεύρο εκφύεται από το οσφυϊκό πλέγμα και εισέρχεται στην πυέλο κάτω από την κοινή λαγόνιο αρτηρία και πλάγια από την έσω λαγόνιο και τον ουρητήρα. Αναγνωρίζεται εύκολα στο πλάγιο τοίχωμα της πυέλου και αποτελεί σημαντικό οδηγό σημείο κατά τον πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό. Το συγκεκριμένο νεύρο περιέχει αισθητικές ίνες της έσω επιφάνειας του μηρού καθώς και κινητικές ίνες των απαγωγών μυών. Δυσανάλογα προς το όνομα του, δεν νευρώνει παρόλα αυτά τον έσω θυροειδή μυ.

Τέλος το αιδοϊκό νεύρο, είναι αυτό που νευρώνει αισθητικά το περίναιο, νευρώνει τους μύες του πυελικού εδάφους και παίζει ρόλο στην εγκράτεια. Προέρχεται από ίνες του ιερού πλέγματος και εξέρχεται από το περίναιο στο ύψος των απιοειδών και των κοκκυγικών μυών. Περιελίσσεται γύρω από τον ιεροσπονδυλικό σύνδεσμο και εισέρχεται στο κανάλι του Alcock όπου συνοδεύει τα ομώνυμα αγγεία. Τελικά παρέχει νευρικές ίνες στον σφιγκτήρα και στην έσω επιφάνεια των μυών του πυελικού εδάφους. Επίσης δίνει αισθητικές ίνες στον πρωκτό, στα έξω γεννητικά όργανα και νευρώνει τους έξω σφιγκτήρες του ορθού και τους σφιγκτήρες της ουρήθρας. (13,14,18)



Εικόνα 4: Νεύρωση ορθού

1.6 Λεμφαγγειακός ιστός

Οι μελέτες για την κατανόηση της κατανομής του λεμφικού ιστού που παροχετεύει το ορθό, χρονολογούνται από τον προηγούμενο αιώνα. Γύρω στο 1800 ο Sappey ξεκίνησε την διερεύνηση με έγχυση υδραργύρου σε πτωματικά παρασκευάσματα, και στη συνέχεια ο Gerota επανέλαβε αντίστοιχα πειράματα με χρήση μπλε χρωστικής που όπως αποδείχθηκε ήταν καταλληλότερη μέθοδος για να διαγράψει την πορεία των λεμφαγγείων. Με τον τρόπο αυτό, ο Gerota χώρισε την λεμφαγγειακή παροχέτευση του ορθού σε 3 διακριτά μεταξύ τους δίκτυα. Το ενδοτοιχωματικό, το διάμεσο και το εξωτοιχωματικό τα οποία ακολουθούσαν την αιματική παροχή. (7,19)

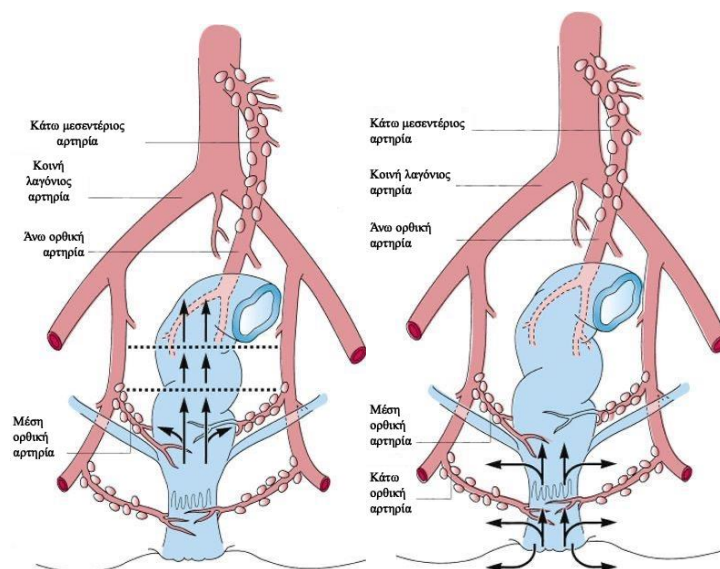
Αργότερα, περί το 1925 η μελέτη των λεμφαγγείων της περιοχής πήγε ένα βήμα παραπέρα με τις εργασίες του Villemijn, ο οποίος υποδιείρεσε το ορθό σε ανώτερο και κατώτερο και υποστήριξε την ιδέα ότι, ενώ το ορθό είναι πυελικό όργανο, η αγγειακή του παροχή προέρχεται κατά βάση από την κοιλιά. Ο Villemijn περιέγραψε πώς τα λεμφαγγεία του ορθού συνοδεύουν τα άνω, μέσα και κάτω ορθικά αγγεία και αναφέρονταν σε αυτά ως άνω, μέσοι και κάτω λεμφικοί κορμοί. Οι δύο τελευταίοι όπως απέδειξε παροχέτευαν την λέμφο στους λεμφαδένες του πλάγιου τοιχώματος της πυέλου. Παρόλα αυτά ο άνω λεμφαγγειακός κορμός, παροχέτευε σε λεμφαδένες οι οποίοι βρίσκονταν ενδοκοιλιακά. Σύμφωνα με τον ίδιο, ο κάτω περινεο-πυελικός κορμός προέρχεται από 3-5 λεμφαγγεία τα οποία έρχονται διά του υποδορίου ιστού του περινέου και την μέση μοίρα του γλουτού και παροχετεύουν στους επιπολής βουβωνικούς λεμφαδένες και στη συνέχεια στους έξω λαγόνιους λεμφαδένες. Επίσης έδειξε ότι η παροχέτευση είναι δυνατό να συμβεί και τους πλάγιους λεμφαδένες της πυέλου καθώς και στους λεμφαδένες κοντά στο ακρωτήριο των μαιευτήρων. Περιστασιακά έδειξε και παροχέτευση στους έσω λαγόνιους λεμφαδένες. Ο μέσος λεμφαγγειακός κορμός παροχέτευε τους λεμφαδένες κατά την πορεία των έσω, έξω και κοινών λαγονίων αρτηριών και λεμφαδένες κοντά στο ακρωτήριο των μαιευτήρων. Οι λεμφαδένες του άνω λεμφαγγειακού κορμού παροχετεύονται από μακρές διακλαδώσεις που βρίσκονται στην κοιλιά, περνούν στους ορθοσιγμοειδικούς λεμφαδένες και ακολουθούνται από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία και την ομάδα των παραορτικών και των λεμφαδένων παρά την ΚΚΦ. Βάση αυτής της περιγραφής ο Villemijn καταλήγει ότι όγκοι του κατώτερου ορθού μεθίστανται δυνητικά σε βουβωνικούς λεμφαδένες. (6)

Αργότερα, ο Collier, παρατήρησε υψηλή επίπτωση μετάστασης στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα, σε όγκους οι οποίοι αφορούσαν στα κατώτερα 3εκ. του ορθού. (20) Το 1950 ο Blair μετά από μελέτες σε πτωματικά παρασκευάσματα νεογνών, μελέτησε την λεμφική παροχέτευση της ορθοπρωκτικής περιοχής και επιβεβαίωσε την μέχρι τώρα διάταξη των λεμφαγγείων, αλλά δε μπόρεσε να αποδείξει τις λεμφικές επικοινωνίες κατά μήκος της οδοντωτής γραμμής. Στη μελέτη του τα απιόντα αγγεία κάτω από την γραμμή αυτή φαίνεται να παροχετεύουν μόνο στους βουβωνικούς λεμφαδένες, ενώ αυτά πάνω από την γραμμή, παροχετεύουν προς τα πάνω. Μία ακόμα σημαντική παρατήρηση είναι ότι τα αγγεία από την κατώτερη μοίρα του ορθού, ποικίλουν σε πορεία και παροχέτευση, ειδικά όταν οι ανώτερες λεμφικοί οδοί παροχέτευσης είναι αποφραγμένες από όγκο. (21)

Πρόσφατες ερευνητικές εργασίες έχουν ενσωματώσει στην χαρτογράφηση με χρήση κυανής χρωστικής και την διενέργεια λεμφοσπινθηρογραφήματος του ορθού. (22–24) Η νέα αυτή τη

τεχνολογία απέδειξε για άλλη μία φορά παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά στην διάταξη των λεμφαγγείων στην πύελο. Ο Arnaud όμως, επεσήμανε ένα ασταθές μοτίβο εμφάνισης της πλάγιας λεμφικής παροχέτευσης στους έσω λαγόνιους λεμφαδένες και, όπως και ο Blair πριν από αυτόν, κατέληξε ότι η εξάπλωση του όγκου προς τα πλάγια της πυέλου μπορεί να είναι αποτέλεσμα ανώτερης απόφραξης των λεμφικών οδών από τον όγκο. (25)

Η ασιατική σχολή, ξεκινά με την εργασία του Senba το 1927, ο οποίος εγχύει σκιαγραφική ουσία σε πρωματικά παρασκευάσματα εμβρύων και αποδεικνύει ότι τα πλάγια λεμφαγγεία της πυέλου εκτείνονται γύρω από τις έσω λαγόνιες αρτηρίες και μέσα στους θυροειδείς χώρους. (26) Έτσι ο λεμφαδενικός καθαρισμός κατά την ιαπωνική σχολή έχει συστηματοποιηθεί και εκτελείται σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα λεμφαδένων είναι αυτοί που βρίσκονται προϊερά, και συνιστούν τον λεμφικό ιστό κάτω από τον διχασμό της αορτής, πίσω από την πυελική περιτονία και ανάμεσα από τους κλάδους των έσω λαγονίων αγγείων. Η δεύτερη ομάδα λεμφαδένων περιλαμβάνει τον λεμφικό ιστό γύρω από τον κύριο κορμό της έσω λαγονίου αρτηρίας και φλέβας, και τους κλάδους τους. Λαμβάνοντας υπόψη τη στενή σχέση του λεμφικού ιστού με το κάτω υπογάστριο πλέγμα, η παρασκευή του χώρου αυτού γίνεται σε δύο φάσεις, μία κεφαλική και μία ουραία από το θυροειδές νεύρο. Η τρίτη ομάδα αφορά στην ομάδα των λεμφαδένων που βρίσκονται στον θυροειδή χώρο, γύρω από τα θυροειδή αγγεία και νεύρα και πλάγια προς την πυελική περιτονία. (27)



Εικόνα 5: Λεμφικές οδοί ορθού

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΟΡΘΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

2.1 Επιδημιολογία

Η επίπτωση και η θνητότητα του καρκίνου του ορθού ποικίλουν σημαντικά ανά τον κόσμο. Παγκοσμίως ο κολο-ορθικός καρκίνος αποτελεί την τρίτη συνηθέστερη αιτία καρκίνου με 1,8 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις και περίπου 861.000 θανάτους σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (GLOBOCAN database). (28) Τα ποσοστά που αφορούν στον καρκίνο του ορθού ποικίλουν αναλόγως με την κατά τόπους κατάταξη των καρκίνων του ορθοσιγμοειδούς.

2.1.1 Επίπτωση

Παγκοσμίως η επίπτωση του κολο-ορθικού καρκίνου σε τοπικό επίπεδο ποικίλει. Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρείται στην Αυστραλία, την Ν. Ζηλανδία, την Ευρώπη και την Β. Αμερική και η χαμηλότερη στην Αφρική και την Νότια και Κεντρική Ασία. (29). Οι διαφορές αυτές φαίνεται να οφείλονται στις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες των συγκεκριμένων πληθυσμών.

Το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό προφίλ της κάθε περιοχής σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κολο-ορθικού καρκίνου, σχεδόν 30% περισσότερο σε σχέση με τις περιοχές με υψηλό προφίλ. (30)

Η επίπτωση στην Αμερική φαίνεται σταδιακά να μειώνεται κατά 2% ανά έτος, (31) και στις περισσότερες δυτικές χώρες έχει σταθεροποιηθεί κατά την ίδια χρονική περίοδο. Αντιθέτως, η επίπτωση αυξήθηκε κατακόρυφα σε χώρες με ιστορικά χαμηλή επίπτωση όπως είναι η Ισπανία, η Ανατολική Ευρώπη και σε κάποιες χώρες της Ανατολικής Ασίας.

Όσον αφορά στην ηλικία, φαίνεται ότι στη Δύση, η επίπτωση του κολο-ορθικού καρκίνου αυξάνεται σε ηλικίες κάτω των 50 και μειώνεται στις μεγαλύτερες ηλικίες. (29,30,32–34) Οι βάσεις δεδομένων αναφέρουν αύξηση της επίπτωσης επίσης σε ηλικίες μεταξύ 20-39 έτη, αν και η απόλυτη επίπτωση εξακολουθεί να είναι χαμηλότερη σε σχέση με τον πληθυσμό άνω των 50 ετών.

Αυτές οι αυξήσεις αφορούν σε αριστερά εντοπιζόμενα νεόπλασμα και σε καρκίνους του ορθού. (35) Η αιτία ακόμα δεν είναι σαφής, αν και ορισμένες μελέτες σχετίζουν αυτή την αυξητική τάση, και ιδιαίτερα του καρκίνου του ορθού, με χαμηλότερα ποσοστά φυσικής άσκησης. (36)

Ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται με καρκίνο κάτω από την ηλικία των 50 είναι συμπτωματικοί κατά την διάγνωση, και βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο. (37)

Μία ενδιαφέρουσα παρατήρηση, αποτελεί η σταδιακή μετατόπιση της επίπτωσης των αριστερά εντοπιζόμενων νεοπλασμάτων, προς το δεξιό κόλον, κάτι το οποίο παρατηρείται τόσο στις Η.Π.Α. όσο και παγκοσμίως. (38–41) Η συχνότερη εντόπιση μάλιστα, φαίνεται να είναι ο καρκίνος εντοπιζόμενος στο τυφλό. (42,43). Ένα πιθανό αίτιο για αυτή την μετατόπιση στην θέση, μπορεί να είναι η βελτίωση στη διάγνωση και τη θεραπεία και ο ολοένα και αυξανόμενος προληπτικός έλεγχος.

2.1.2 Θνητότητα

Η επιβίωση από τον ορθοκολικό καρκίνο έχει βελτιωθεί από το 1980 μέχρι σήμερα στις Δυτικές χώρες. (43,44,45). Η βελτίωση αυτή μπορεί να αιτιολογηθεί από την βελτίωση των μεθόδων πρόληψης που είχε ως αποτέλεσμα την πρόωμη εντόπιση και αφαίρεση πολυπόδων, την εντόπιση των καρκινωμάτων σε αρχικό στάδιο, καθώς επίσης και από την βελτίωση των στρατηγικών θεραπείας.

Παρόλο όμως που η επιβίωση φαίνεται να είναι βελτιωμένη στις ηλικίες μέχρι 75 ετών, πάνω από αυτό το ηλικιακό φράγμα, δεν φαίνεται να αλλάζει η επιβίωση, όπως επίσης και σε αρρώστους με μεταστατική νόσο. (46)

Ενδιαφέρον προκαλεί η παρατήρηση της EUROCARE ότι στην Ευρώπη η επιβίωση των αρρώστων με ορθικό καρκίνο είναι καλύτερη σε σχέση με αυτούς που έχουν άλλη εντόπιση, με την εξαίρεση τις ανατολικές χώρες που παρουσιάζουν παρόμοια πενταετή επιβίωση και για τις δύο ομάδες. (46)

Παγκοσμίως, η χώρα που αναφέρεται με την καλύτερη πενταετή επιβίωση (61%) φαίνεται να είναι οι Η.Π.Α. (47)

2.2 Παράγοντες κινδύνου

Ο καρκίνος του ορθού εξαρτάται από έναν αριθμό παραγόντων κινδύνου οι οποίοι μπορούν να αποφευχθούν, ειδικά στους άρρενες. Το κόκκινο επεξεργασμένο κρέας, (48) το αλκοόλ, (49) το κάπνισμα, (50) η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, η συγκέντρωση σπλαγγχνικού λίπους, αποτελούν παράγοντες κινδύνου που μπορούν να αποφευχθούν. (51)

Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες, καθώς επίσης και η σωματική άσκηση φαίνεται να μειώνουν την πιθανότητα για κολο-ορθικό καρκίνο.

Επίσης ορισμένα φάρμακα έχουν σχετιστεί με κίνδυνο ανάπτυξης κολο-ορθικού καρκίνου, όπως είναι οι στατίνες. (52) Στον αντίποδα, τα από του στόματος αντισυλληπτικά φαίνεται να παίζουν προστατευτικό ρόλο απέναντι σ' αυτού του είδους τον καρκίνο. (53) Τέλος τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαίνεται να παίζουν προστατευτικό ρόλο απέναντι στον καρκίνο, χωρίς βέβαια να υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την χρήση τους. (54) Ιδιαίτερη προσοχή και ανάγκη για συχνό προληπτικό έλεγχο έχουν όλοι οι ασθενείς με γενετικά χρόνια νοσήματα που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη κολο-ορθικού καρκίνου: σύνδρομο Lynch, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (Crohn, ελκώδης κολίτιδα), σύνδρομο Peutz-Jeghers, νεανική και οικογενής πολυποδίαση, πολυποδίαση σχετιζόμενη με το μεταλλαγμένο γονίδιο MUTYH.

Τέλος, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο φαίνεται να παίζει ρόλο στην αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του ορθού και του κόλου, καθώς επίσης και η ηλικία, όπου παρατηρείται σημαντική αύξηση της επίπτωσης σε αρρώστους άνω των 50 ετών. (32,55)

2.3 Θεραπεία

Οι βασικοί πυλώνες της θεραπείας του καρκίνου του ορθού, είναι η ριζική χειρουργική εκτομή του όγκου, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, συνδυασμένες ή από μόνες τους, είτε πριν είτε μετά το χειρουργείο. Ο συνδυασμός της ακτινοθεραπείας και της χημειοθεραπείας πριν από την επέμβαση έχει δώσει στον χειρουργό το πλεονέκτημα αποτελεσματικότερης εκτέλεσης ολικής εκτομής του ορθού και μείωσε τα ποσοστά των τοπικών υποτροπών ακόμα περισσότερο. Παρακάτω θα αναλυθεί η στρατηγική αντιμετώπισης των νεοπλασμάτων βάσει της σταδιοποίησής τους τόσο στην δυτική όσο και στην ανατολική σχολή.

2.3.1 Σταδιοποίηση

Η θεραπεία του καρκίνου του ορθού βασίζεται στην σταδιοποίηση και στην εντόπισή του. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO, ως καρκίνος του ορθού χαρακτηρίζεται όποιο νεόπλασμα βρίσκεται από 0 έως 15 εκατοστά από την οδοντωτή γραμμή. Στη συνέχεια υφίστανται οι παρακάτω υποδιαιρέσεις: 0-5 εκ. είναι τα νεοπλάσματα του κατώτερου ορθού, 5-10 εκ. τα νεοπλάσματα του μέσου ορθού και 10-15 εκ. είναι τα νεοπλάσματα του ανώτερου ορθού. (11)

Η σταδιοποίηση γίνεται σύμφωνα με το σύστημα TNM, για την πραγματοποίηση του οποίου υπάρχει γενικότερη συμφωνία μεταξύ των κατευθυντηρίων οδηγιών ότι, η εκτίμηση του σταδίου T και N καθώς και η εκτίμηση της προσβολής της μεσο-ορθικής περιτονίας να γίνεται με χρήση MRI. Για την υπόλοιπη σταδιοποίηση (M) συνιστάται αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας. Για την παθολογοανατομική τεκμηρίωση του νεοπλάσματος συνιστάται λήψη ιστοτεμαχίου με ενδοσκοπικές μεθόδους και πλήρης ενδοσκόπηση, μέχρι το τυφλό, για αποκλεισμό σύγχρονης εστίας. (56)

Μετά την χειρουργική εκτομή, ο ελάχιστος αριθμός λεμφαδένων που πρέπει να περιέχει το παρασκευάσμα για την οριστική του σταδιοποίηση και την ικανοποιητική εκτίμηση του σταδίου N είναι 12 λεμφαδένες. (11,57)

Η αναλυτική σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού κατά TNM φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

ΣΤΑΔΙΟ	TNM	Πρωτοπαθής όγκος (T)
0	Tis, N0, M0	Tx: Αδυναμία εκτίμησης του πρωτοπαθή όγκου
I	T1-2, N0, M0	Tis: Καρκίνωμα in situ
II	T3-4, N0, M0	T1: Ο όγκος προσβάλλει τον υποβλεννογόνια στιβάδα
<i>IIA</i>	<i>T3, N0, M0</i>	T2: Ο όγκος προσβάλλει την μυϊκή στιβάδα
<i>IIB</i>	<i>T4a, N0, M0</i>	T3: Ο όγκος διαπερνά την μυϊκή στιβάδα
<i>IIC</i>	<i>T4b, N0, M0</i>	T4: Ο όγκος προσβάλλει τις δομές πέριξ του ορθού T4a: Ο όγκος διαπερνά το σπλαγχνικό περιτόναιο T4b: Ο όγκος διηθεί τις πέριξ ανατομικές δομές.
III	Οποιοδήποτε T, N1-2, M0	Λεμφαδενική διασπορά (N)
<i>IIIA</i>	<i>T1-2, N1, M0</i> <i>T1, N2a, M0</i>	Nx: Η λεμφαδενική διασπορά δεν μπορεί να εκτιμηθεί N1: 1-3 διηθημένοι περιορθικοί λεμφαδένες
<i>IIIB</i>	<i>T1-2, N2b, M0</i> <i>T2-3, N2a, M0</i> <i>T3-4a, N1, M0</i>	N2: ≥4 διηθημένοι περιορθικοί λεμφαδένες N1a: 1 διηθημένος περιορθικός λεμφαδένας N1b: 2-3 διηθημένοι περιορθικοί λεμφαδένες N1c: όγκος εντοπισμένος στον περιορθικό μαλακό ιστό, χωρίς διήθηση λεμφαδένων N2a: 4-6 διηθημένοι περιορθικοί λεμφαδένες N2b: : ≥7 διηθημένοι περιορθικοί λεμφαδένες
<i>IIIC</i>	<i>T3-4a, N2b, M0</i> <i>T4a, N2a, M0</i> <i>T4b, N1-2, M0</i>	Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)
IV	Οποιοδήποτε T και N, M1a-c	Mx: Η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν μπορεί να εκτιμηθεί M0: Χωρίς παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων M1: Απομακρυσμένες μεταστάσεις
<i>IVA</i>	<i>T (οποιοδήποτε),</i> <i>N (οποιοδήποτε),</i> <i>M1a</i>	M1a: Μετάσταση σε 1 απομακρυσμένο όργανο
<i>IVB</i>	<i>T (οποιοδήποτε),</i> <i>N (οποιοδήποτε),</i> <i>M1b</i>	M1b: Μετάσταση σε >1 απομακρυσμένο όργανο
<i>IVC</i>	<i>T (οποιοδήποτε),</i> <i>N (οποιοδήποτε),</i> <i>M1c</i>	M2c: Μετάσταση στο περιτόναιο με ή χωρίς τη συμμετοχή άλλου οργάνου
Σταδιοποίηση κατά TNM σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO. (11)		

2.3.2 Στρατηγικές αντιμετώπισης, βάσει του TNM σταδίου του όγκου

Σημαντικό ρόλο στην ελάττωση των υποτροπών και της ριζικής εκτομής του όγκου παίζουν η προεγχειρητική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Στην παρούσα φάση υπάρχουν δύο διαφορετικές προσεγγίσεις: η βραχεία ακτινοθεραπεία (25 Gy σε 5 συνεδρίες) και η μακρά ακτινοθεραπεία (50,4 Gy σε 28 συνεδρίες) συνδυαζόμενες με χημειοθεραπεία.

Συνοπτικά, οι στρατηγικές θεραπείας οι οποίες ακολουθούνται στην Δύση, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες είναι οι παρακάτω:

2.3.2.1 Νεοπλάσματα πολύ πρώιμης εντόπισης

Αν και τα δεδομένα στην παρούσα φάση είναι περιορισμένα, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι νεοπλάσματα cT1sm1, χαμηλού κινδύνου, μπορούν να αντιμετωπιστούν με τοπική εκτομή, αν αυτό είναι τεχνικά εφικτό. Για τα νεοπλάσματα cT1sm2, χαμηλού κινδύνου, η αντιμετώπιση εκλογής είναι η ολική εκτομή του μεσο-ορθού. Αν η ιστολογική εξέταση μετά από τοπική εκτομή αποδείξει ότι ο όγκος διηθεί βαθύτερα τις στιβάδες του τοιχώματος του ορθού, ή αν υπάρχουν χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου (χαμηλή διαφοροποίηση, λεμφαγγειακή, φλεβική ή νευρική διήθηση) η χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία μπορεί να προστεθεί στις θεραπευτικές επιλογές, με ή χωρίς οριστικό χειρουργείο. (11,56,57)

2.3.2.2 Νεοπλάσματα πρώιμης εντόπισης

Για τα νεοπλάσματα cT1sm3 και T2, η προεγχειρητική θεραπεία δεν είναι υποχρεωτική, αλλά προτείνεται η χειρουργική επέμβαση ολικής εκτομής του ορθού εξαρχής. Για νεοπλάσματα cT3a,b, N0, και περιφερικό όριο εκτομής (CRM) αρνητικό, ή για όγκους του μέσου και άνω ορθού, η θεραπεία που προτείνεται είναι βραχεία ακτινοθεραπεία, και κατόπιν ολική εκτομή του μεσο-ορθού ή μόνο ολική εκτομή του μεσο-ορθού. Αν το χειρουργείο ποιοτικά δεν έχει την επιθυμητή έκβαση, ή η ιστολογική εξέταση δείξει CRM (+), και δεν έχει δοθεί νέο-επικουρική θεραπεία, αυτή προτείνεται μετεγχειρητικά. (11,56,57)

2.3.2.3 Προχωρημένα νεοπλάσματα

Για τα cT3c/d ή cT νεοπλάσματα του μέσου και άνω ορθού, που δεν βρίσκονται κοντά ή δεν διηθούν το CRM, και δεν διηθούν τα περι-ορθικά αγγεία (EMVI), προτείνεται είτε το πλάνο της βραχείας ακτινοθεραπείας είτε της μακράς χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας, και στη συνέχεια ολική εκτομή του μεσο-ορθού. Στην ίδια κατηγορία ανήκουν και οι όγκοι του κατώτερου ορθού cT3a/b, που δεν βρίσκονται κοντά ή δεν διηθούν το CRM, EMVI (-). (11,56,57)

2.3.2.4 Τοπικά προχωρημένα νεοπλάσματα

Για τα cT3, κοντά στο CRM ή CRM(+) και/η EMVI(+) νεοπλάσματα, και φυσικά για του T4 όγκους, προτείνεται μακρά προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία. Αν μετά τη θεραπεία, η ριζική εκτομή είναι εφικτή, η ολική εκτομή του μεσο-ορθού ή πιο εκτεταμένες εκτομές εάν είναι απαραίτητο, είναι οι προτεινόμενες. Διαφορετικά, συνιστάται παρηγορική θεραπεία. Στην συγκεκριμένη κατηγορία συμπεριλαμβάνονται, οι ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες του πλάγιου πυελικού τοιχώματος (θυροειδούς μύος, έσω λαγόνιοι λεμφαδένες), και συνιστάται χημειο- ακτινοθεραπεία προεγχειρητικά. Το χειρουργείο ακολουθεί, εφόσον μπορεί να επιτευχθεί ριζική εκτομή, με ολική εκτομή μεσο-ορθού ή με πιο εκτεταμένες εκτομές (πλάγιος λεμφαδενικός καθαρισμός). (11,56,57)

2.3.2.5 Ανατολική σχολή αντιμετώπισης

Οι Ιάπωνες ακολουθούν το TNM σύστημα ταξινόμησης με διαφορετικό τρόπο σε σχέση με τους δυτικούς. Σύμφωνα με το ιαπωνικό TNM, οι λεμφαδένες που βρίσκονται περίξ του θυροειδούς μύος, τα κοινά, τα έξω και τα έσω λαγόνια αγγεία, θεωρούνται τοπική διασπορά της νόσου, παρά απομακρυσμένη μετάσταση. Παρόλα αυτά, το πλάγια πυελικό διαμέρισμα βρίσκεται εκτός του χειρουργικού πεδίου της ολικής εκτομής του μεσο-ορθού.

Από εργασία των Sugihara et al, με 2916 περιστατικά καρκίνου του ορθού, προέκυψε ότι το ποσοστό των ασθενών που είχαν μεταστάσεις στους λεμφαδένες του πλάγιου πυελικού τοιχώματος, στους οποίους το κατώτερο όριο του όγκου βρισκόταν περιφερικά της ανάκαμψης του περιτοναίου, και ο όγκος διαπερνούσε το τοίχωμα του εντέρου ήταν 20%.

Μετά την εκτέλεση εκτεταμένου πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού βρέθηκε μείωση της υποτροπής κατά 50% και βελτίωση της 5ετούς επιβίωσης κατά 8-9%. (58)

Η έκταση του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού καθορίζεται από τα προεγχειρητικά κλινικά ευρήματα ή από την έκταση των διηθημένων λεμφαδένων και το βάθος της διήθησης του τοιχώματος του εντέρου. Αν υπάρχει υποψία λεμφαδενικής διήθησης διεγχειρητικά, γίνεται εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός. (10)

Η διαφορά της ανατολικής από την δυτική νοοτροπία αντιμετώπισης είναι στη χρήση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας, ενώ όσον αφορά την ακτινοθεραπεία, οι πρακτικές είναι παρόμοιες. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ιαπωνίας δεν συστήνουν την προεγχειρητική χρήση του σχήματος χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας, καθώς θεωρούν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες τους ότι δεν επιβεβαιώνεται η αποτελεσματικότητα της. Και έτσι, για τους καρκίνους T3-4 κάτω από την ανάκαμψη του περιτοναίου, >4 εκ. συστήνεται ακτινοθεραπεία μαζί με ολική εκτομή του μεσο-ορθού και εκτεταμένο πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό, λόγω αυξημένης πιθανότητας διήθησης των τοπικών λεμφαδένων. (59)

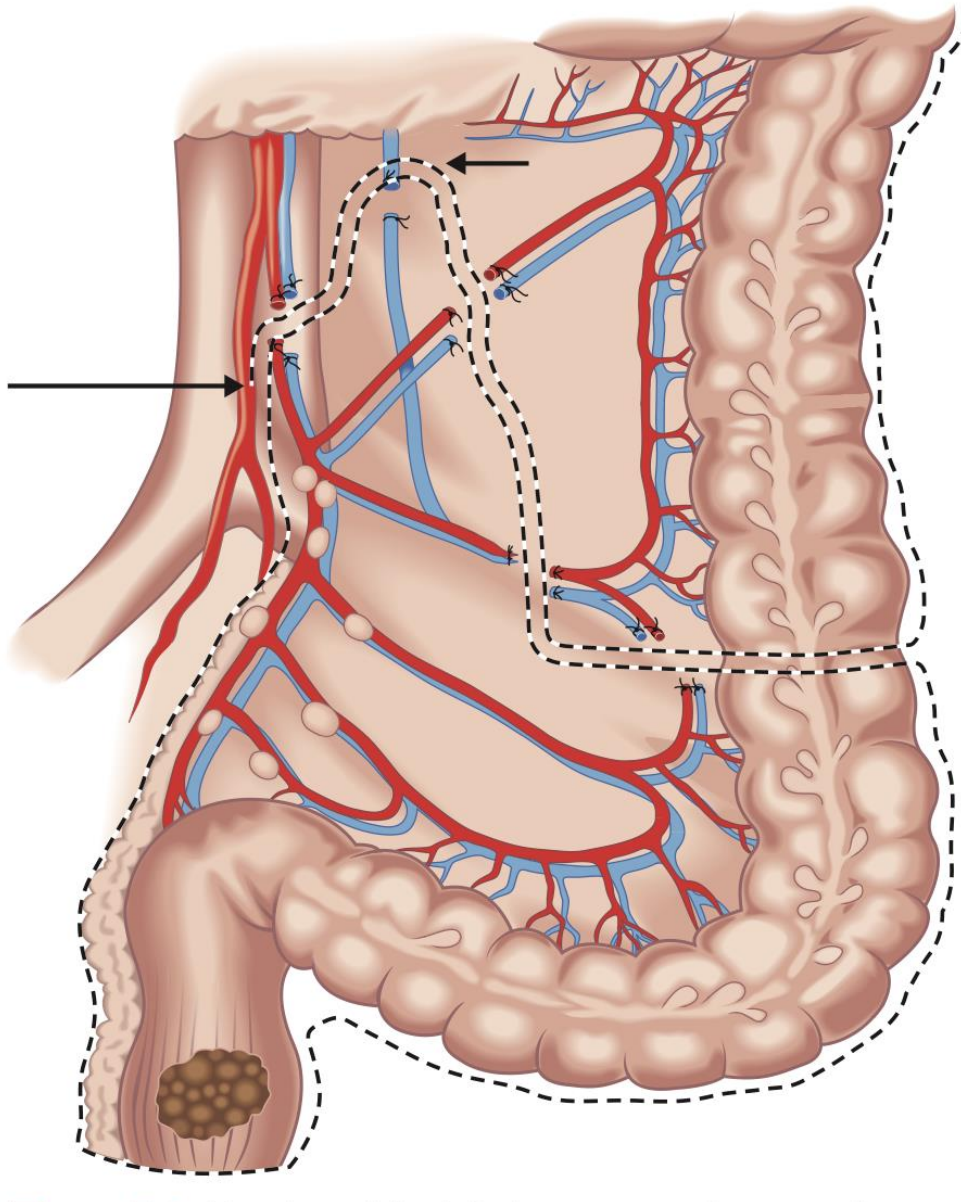
2.4 Η χειρουργική τεχνική της ολικής εκτομής του μεσο-ορθού (TME)

Η ολική εκτομή του μεσο-ορθού (Total Mesorectal Excision – TME) περιγράφηκε το 1982 από τον R.J. Heald. Αν και πλέον η εν λόγω επέμβαση εκτελείται τόσο ανοικτά όσο και λαπαροσκοπικά με συγκρίσιμα αποτελέσματα και ασφάλεια, η αρχική περιγραφή ήταν με την ανοικτή μέθοδο.

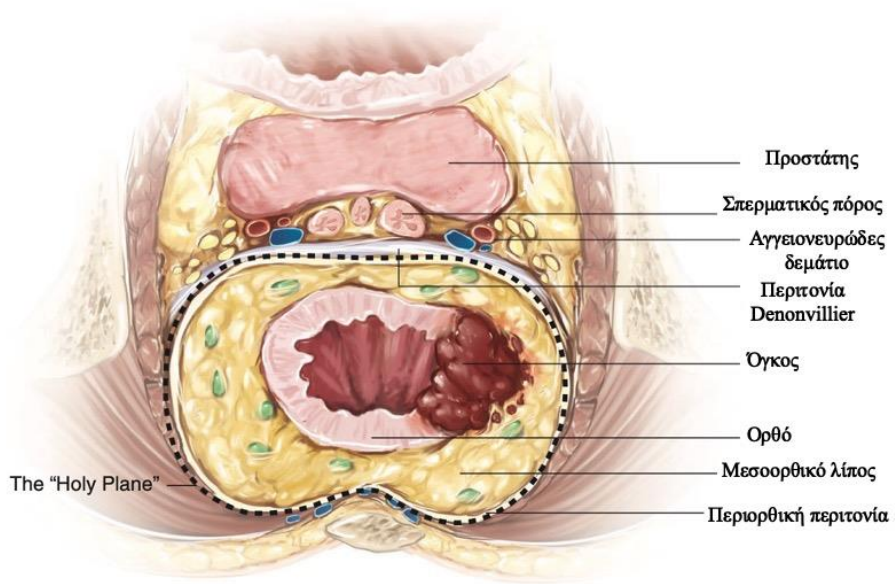
Μετά από μέση υπερ-υπομφάλιο τομή από την ξιφοειδή απόφυση του στέρνου μέχρι την ηβική σύμφυση κινητοποιείται το αριστερό κόλον από την σπληνική καμπή μέχρι το ορθό, πραγματοποιώντας οξεία παρασκευή με ψαλίδι, ως το ύψος των ανελκτήρων μυών. Ακολουθώντας το σωστό πλάνο παρασκευής επί της περιτονίας του μεσο-ορθού, μπροστά από την προ-ιερά περιτονία και την πλάγια πυελική περιτονία, και εκτός της ιδίως περιτονίας που επενδύει τα σπλάχνα της πυέλου, η διαδικασία αυτή είναι γενικά αναίμακτη. Κατά την παρασκευή του μεσο-ορθού αναγνωρίζονται και απολινώνονται επίσης τα ορθικά αγγεία. Η προσοχή του χειρουργού πρέπει να εστιαστεί ιδιαίτερος στην διατήρηση και διαφύλαξη των αυτόνομων νευρικών πλεγμάτων. Η έκταση της παρασκευής πρέπει να περιλαμβάνει το περι-ορθικό λίπος και τον λεμφαγγειακό ιστό έως και 5 εκ. περιφερικά του όγκου.

Η κάτω μεσεντέριος αρτηρία παρασκευάζεται και απολινώνεται 1 εκατοστό από την αορτή, και η φλέβα ξεχωριστά, επίσης 1 εκατοστό από την σπληνική φλέβα. Μετά την απαγγείωση

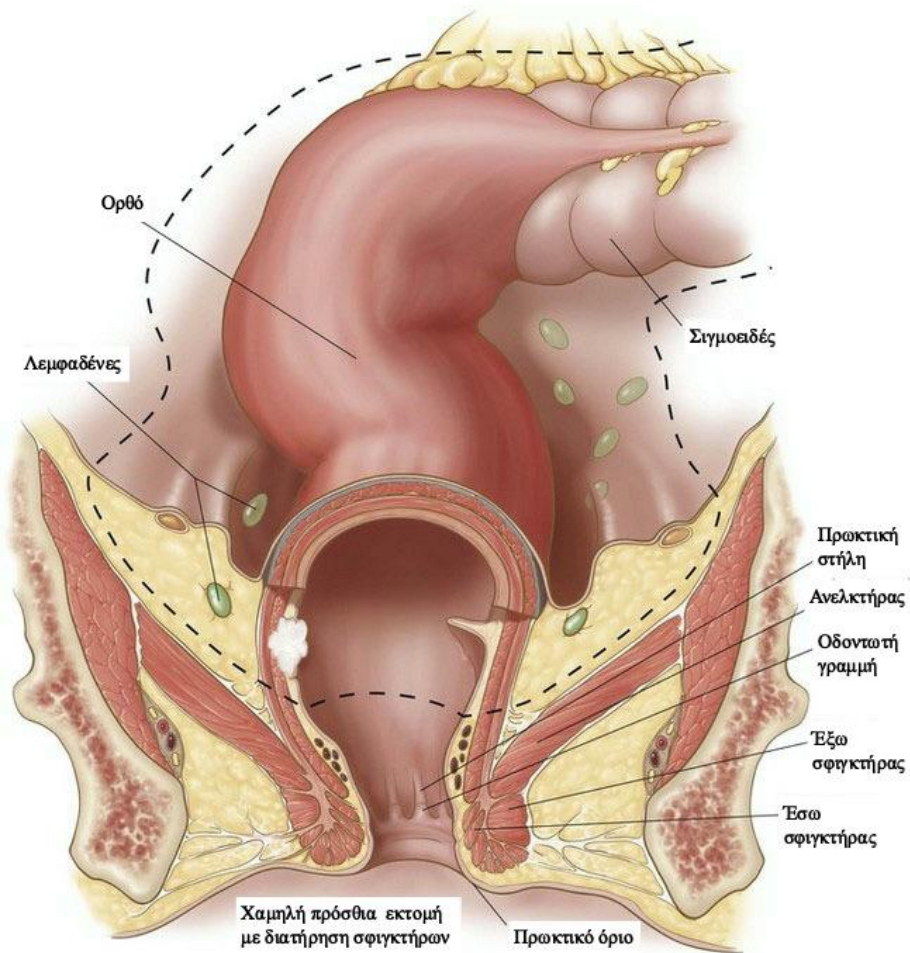
του παρασκευάσματος ακολουθεί η τοποθέτηση λαβίδας περιφερικά του όγκου αν αυτό είναι εφικτό. Τέλος αφαιρείται το παρασκεύασμα και ακολουθεί αναστόμωση. Με τα διαθέσιμα εργαλεία της εποχής, οι αναστομώσεις περιγράφονται στα 5-8 εκ. από το πρωκτικό κανάλι. Σήμερα όμως με τα διαθέσιμα εργαλεία είναι εφικτές πολύ χαμηλές αναστομώσεις έως και 1εκ. από το πρωκτικό κανάλι. (4)



Εικόνα 6: Απολίνωση αγγείων σε ορθοσιγμοειδεκτομή



Εικόνα 7: Εκτομή μεσο-ορθού σε εγκάρσιο επίπεδο



Εικόνα 8: Εκτομή μεσο-ορθού σε οβελιαίο επίπεδο

2.5 Η χειρουργική τεχνική της πλάγιας εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής (LLND)

Η λεμφική αποχέτευση του ορθού έχει 3 κατευθύνσεις:

1. Μια ανοδική λεμφική ροή, η οποία κινείται προς τα πάνω σε σχέση με την κάτω μεσεντέριο αρτηρία και συλλέγεται στους παρααορτικούς λεμφαδένες.
2. Μια πλάγια λεμφική ροή, η οποία διέρχεται μέσω του πυελικού πλέγματος σε σχέση με τη μέση ορθική αρτηρία συνεχίζει μέσω των λεμφαδένων της έσω λαγονίου και της κοινής λαγονίου αρτηρίας και φτάνει στους λεμφαδένες του αορτικού διχασμού.
3. Και μια καθοδική λεμφική ροή, η οποία κινείται σε σχέση με την κάτω ορθική αρτηρία, μέσω του περιτοναίου, υποδόρια, προς τους επιπολής βουβωνικούς λεμφαδένες. (14)

Στην πορεία αυτής της πλάγιας ροής υπάρχουν οι πλάγιοι λεμφαδένες της πυέλου.

Στην Ιαπωνία, οι πλάγιοι λεμφαδένες της πυέλου ορίζονται βάσει της Ιαπωνικής Ταξινόμησης του Κολο-ορθικού Καρκίνου (Japanese Classification of Colorectal Carcinoma) και είναι:

1. Οι λεμφαδένες της έσω λαγονίου (# 263), οι λεμφαδένες που υπάρχουν επί τα εκτός του πλαισίου συνδέσμου του ορθού και του πυελικού πλέγματος, σε σχέση με την έσω λαγόνιο αρτηρία
2. Οι λεμφαδένες του θυροειδούς μυός (# 283) που υπάρχουν στην κοίτη του θυροειδούς μυός, μεταξύ της έξω και της έσω λαγόνιας αρτηρίας
3. Τους λεμφαδένες της έξω λαγονίου (# 293), οι οποίοι βρίσκονται σε σχέση με την έξω λαγόνιο αρτηρία
4. Και οι λεμφαδένες της κοινής λαγονίου (# 273), οι οποίοι βρίσκονται σε σχέση με την κοινή λαγόνιο αρτηρία. (14)

Σύμφωνα με την νεότερη Ιαπωνική Ταξινόμηση του Κολο-ορθικού Καρκίνου (Japanese Classification of Colorectal Carcinoma), η πλάγια λεμφαδενεκτομή της πυέλου θεωρείται ως D3 εκτομή.

Οδηγία σημεία για την πλάγια λεμφαδενεκτομή της πυέλου είναι:

1. Ουρητήρας, υπογαστρικό νευρικό πλέγμα της πυέλου: εσωτερικό όριο
2. Έξω λαγόνια αρτηρία: εξωτερικό όριο
3. Διχασμός έσω/ έξω λαγονίου αρτηρίας: κεφαλικό όριο
4. Κυστεοϋπογάστρια περιτονία, η οποία περιέχει την έσω λαγόνια αρτηρία και κλάδους της, όπως ομφαλική αρτηρία (σύνδεσμος), άνω και κάτω κυστική αρτηρία: διάφραγμα που

οριοθετεί το έξω (λεμφαδένες του έσω θυροειδούς) από το έσω διαμέρισμα (λεμφαδένες της έσω λαγονίου) των πλαγίων λεμφαδένων της πυέλου

5. Ιερό πλέγμα: ραχιαίο όριο

6. Κανάλι του Alcock): ουραίο όριο

7. Μείζων ψοΐτης, έσω θυροειδής, θυροειδές τρήμα: ραχιουραίο όριο. (14)

Η πλάγια λεμφαδενεκτομή της πυέλου ξεκινάει μετά την ολική εκτομή του μεσοορθού (TME). Συνοπτικά τα βήματά της είναι τα εξής:

1. Ο ουρητήρας αναγνωρίζεται και παρασκευάζεται στο επίπεδο της διασταύρωσής του με τα λαγόνια αγγεία ώστε να είναι πλήρως κινητοποιημένος και να επιτρέπει την έλξη του προς τη μέση γραμμή.

2. Υπάρχει μια «περιτονία» που χωρίζει το λίπος από τον ουρητήρα και τα κάτω υπογαστρικά νεύρα από το λίπος του διαμερίσματος των πλαγίων λεμφαδένων που πρέπει να διαχωριστεί προς το ραχιαίο όριο της εκτομής.

3. Αναγνωρίζεται η έξω λαγόνιος αρτηρία και πίσω της η έξω λαγόνιος φλέβα. Ασκώντας ήπια έλξη στην αρτηρία, παρασκευάζεται η έσω επιφάνεια της φλέβας ώστε να αφαιρεθεί όλος ο λιπώδης ιστός μέχρι τον ψοΐτη και τον θυροειδή μυ. Η παρασκευή δεν πρέπει να συνεχιστεί πέρα από τον σπερματικό τόνο/στρογγύλο σύνδεσμο της μήτρας.

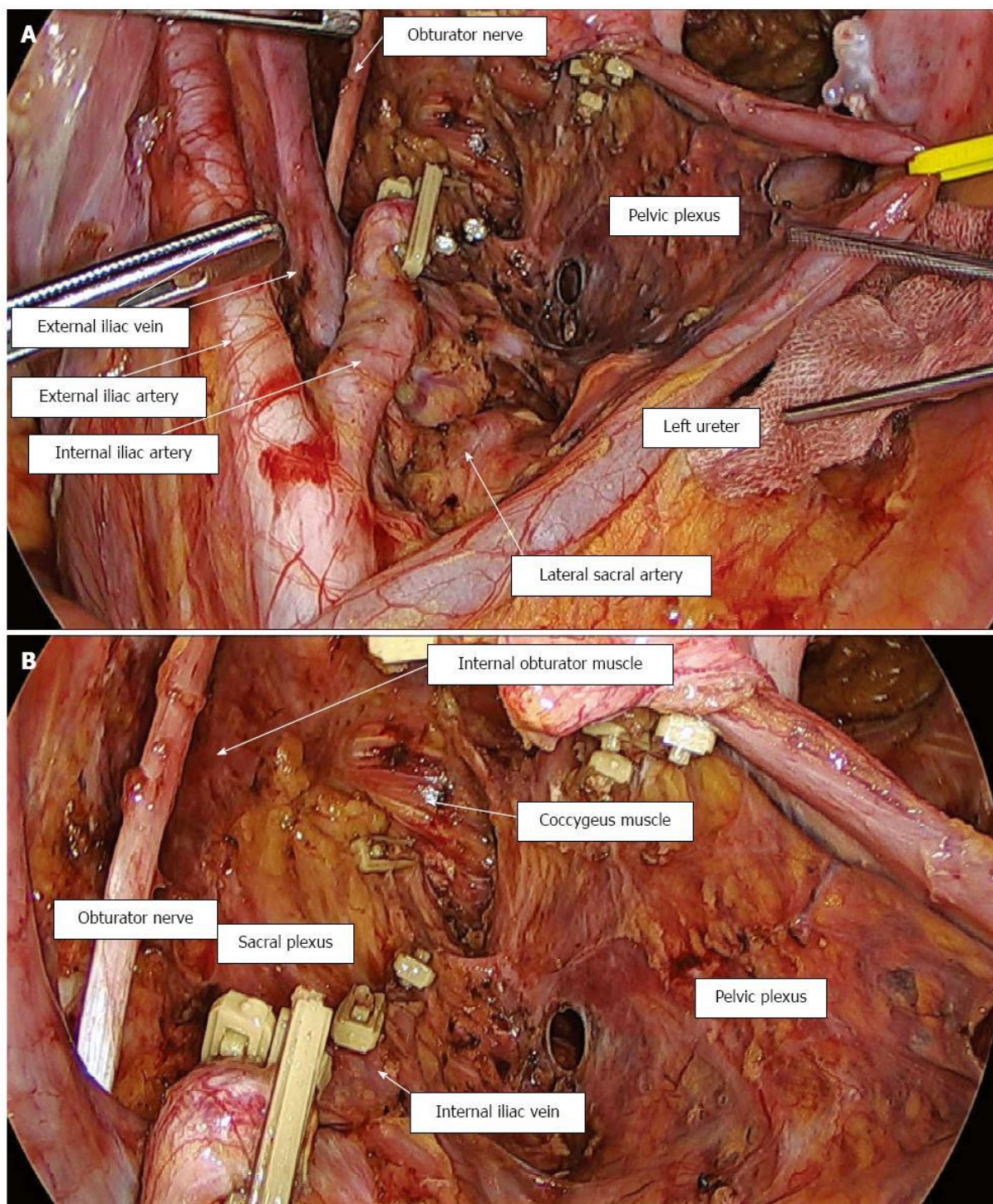
4. Τα θυροειδή αγγεία απολινώνονται και το θυροειδές νεύρο παρασκευάζεται αμβλέως από τον γύρω λιπώδη ιστό μέχρι τον διχασμό της κοινής λαγονίου φλέβας. Όλα τα λεμφαγγεία απολινώνονται για την πρόληψη μετεγχειρητικής λεμφόρροιας.

5. Η ήπια, πρόσθια έλξη στον σπερματικό τόνο/στρογγύλο σύνδεσμο της μήτρας παρέχει βέλτιστη έκθεση της ομφαλικής αρτηρίας. Ο λεμφικός ιστός του πλαγίου διαμερίσματος είναι πλέον προσκολλημένος μόνον στη ραχιαία και πρόσθια πλευρά του. Μέσα του διατρέχει η ομφαλική αρτηρία η οποία διατηρείται, εφόσον είναι δυνατόν, για να αποφευχθεί κυστική δυσλειτουργία. Μετά την σκελετοποίηση της ομφαλικής αρτηρίας ακολουθεί η παρασκευή στο ανάγγειο πλάνο μεταξύ ουροδόχου κύστης και πλάγιου λιπώδους ιστού.

6. Άπω και προς τα πλάγια της ομφαλικής αρτηρίας, η έσω λαγόνιος αρτηρία δίνει τους κατώτερους κυστικού κλάδους. Οι κατώτερες κυστικές αρτηρίες και φλέβες μπορούν να απολινωθούν αμφότερες (όχι υποχρεωτικά) στο επίπεδο της έκφυσής τους από τα αντίστοιχα έσω λαγόνια αγγεία και στο επίπεδο της κύστης.

7. Τέλος παρασκευάζεται η πρόσθια επιφάνεια του πλαγίου διαμερίσματος. Εδώ υπάρχουν τα άνω και κάτω κυστικά αγγεία που πρέπει να απολινωθούν ή να διατηρηθούν ανάλογα με την προηγούμενη στρατηγική. Στο πιο απομακρυσμένο τμήμα της εκτομής υπάρχει το

νευραγγειακό πλέγμα το οποίο πρέπει να διατηρηθεί. Το παρασκεύασμα αφαιρείται ενιαίο.
(60)



Εικόνα 8: Χειρουργικό παρασκεύασμα πλάγιας λεμφαδεκτομής της πυέλου

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύγκριση των αποτελεσμάτων της ολικής εκτομής του μεσοορθού, η οποία εφαρμόζεται από τους δυτικούς, με την ολική εκτομή του μεσοορθού συνδυασμένη με την πλάγια λεμφαδενεκτομή της πυέλου, η οποία εφαρμόζεται κυρίως από τους ασιάτες, για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού. Οι παράγοντες, μετά την εντρύφηση στην προσβάσιμη σε μας βιβλιογραφία, που εκτιμήθηκαν είναι: η πενταετής επιβίωση των ασθενών και το διάστημα ελεύθερο νόσου, η νοσηρότητα και η θνητότητα, η εμφάνιση επιπλοκών, κυρίως από το ουροποιητικό και το γεννητικό σύστημα, ο χρόνος επέμβασης και η διεγχειρητική απώλεια αίματος.

Η παρούσα μελέτη θα προσπαθήσει να καταλήξει σε όσο το δυνατό ασφαλέστερα συμπεράσματα, όσον αφορά στα χειρουργικά και ογκολογικά αποτελέσματα των ασθενών που χειρουργούνται για καρκίνο ορθού με ολική εκτομή μεσοορθού και ολική εκτομή μεσοορθού με πλάγια λεμφαδενεκτομή της πυέλου. Θα γίνει προσπάθεια, μετά από τη σύγκριση των δύο μεθόδων, να αναδειχθούν τα πλεονεκτήματα ή τα μειονεκτήματά τους.

Το βασικό ερώτημα που θα γίνει προσπάθεια να απαντηθεί είναι το αν η πλάγια λεμφαδενεκτομή της πυέλου σε συνδυασμό με την ολική εκτομή του μεσοορθού έχει σημαντική επίπτωση στην επιβίωση χωρίς υποτροπή, στη συνολική επιβίωση των ασθενών και στο διάστημα εμφάνισης υποτροπής της νόσου. Παράλληλα θα αναζητηθεί το εάν η ασιατική τεχνική έχει περισσότερα πλεονεκτήματα σε σχέση με τα διάφορα στάδια της νόσου και την απόσταση του όγκου από την πρωκτοδερματική πτυχή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τους σκοπούς της μελέτης έγινε αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία με τη χρήση των βάσεων δεδομένων Medline/PubMed, Google Scholar, Scopus και Cochrane Library. Αναζητήθηκαν μελέτες που ανήκουν στην κατηγορία των τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων δοκιμών (RCT's), των βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων (Reviews), των μετα-αναλύσεων (Meta-analyses) και κεφάλαια βιβλίων στην αγγλική γλώσσα, τα οποία δημοσιεύτηκαν μέχρι τις 30 Ιουνίου 2018. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: lateral pelvic lymph node dissection, extended pelvic lymph node dissection, pelvic sidewall dissection, low rectal cancer, total mesorectal excision, lymph node metastases in rectal cancer. Από το υλικό που συλλέχθηκε, επισκοπήθηκε και η βιβλιογραφία που χρησιμοποίησαν οι συγγραφείς και ό,τι κρίθηκε σκόπιμο πως θα βοηθήσει χρησιμοποιήθηκε και στην παρούσα μελέτη.

Ως κριτήρια επιλογής των μελετών οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ήταν ο σχεδιασμός τους ως προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες αλλά και τυχαιοποιημένες, καλά σχεδιασμένες αναδρομικές μελέτες. Επίσης, για την ένταξή τους στη μελέτη μας, έπρεπε οι μέθοδοι σχεδιασμού και στατιστικής ανάλυσης να είναι παρόμοιες και η εξαγωγή των αποτελεσμάτων να έχει γίνει με κατάλληλες στατιστικές μεθόδους. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: οι μελέτες με αριθμό ασθενών κάτω από 20, οι μελέτες χωρίς παράθεση βιβλιογραφίας ή με βιβλιογραφικές αναφορές που δεν μπορούν να αναζητηθούν και να μελετηθούν, οι μελέτες με αριθμητικά δεδομένα τα οποία είναι αντικρουόμενα ή με αριθμητικά δεδομένα τα οποία δεν οδηγούν στα αναφερόμενα συμπεράσματα καθώς και οι μελέτες των οποίων το πλήρες κείμενο είναι σε άλλη γλώσσα εκτός της αγγλικής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετώντας τη βιβλιογραφία και χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά που αναφέρθηκαν παραπάνω, ανευρέθησαν συνολικά 487 άρθρα, εκ των οποίων τα 18 πληρούσαν τα κριτήρια της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Από αυτά, τα 14 αποτελούν τυχαιοποιημένες μελέτες και τα 4 μετα-αναλύσεις.

5.1 Πενταετής επιβίωση

Η πενταετής επιβίωση μελετήθηκε από 12 ερευνητικές ομάδες με τα αποτελέσματα να ποικίλουν σημαντικά.

Αρχικά, οι Stearns and Deddish δημοσίευσαν το έτος 1958 τα ευρήματα τους από την εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή που διενήργησαν σε 122 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα ορθού ή περιφερικού τμήματος σιγμοειδούς (έως 20 εκ. από τον πρωκτό). Η πενταετής επιβίωση που επέδειξαν οι ασθενείς τους ανήλθε συνολικά στο 54%. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς σταδίου A κατά Dukes είχαν επιβίωση 83%, ενώ του σταδίου B και C, 58% και 40%, αντίστοιχα. Οι συγγραφείς παρέθεσαν μάλιστα συγκριτικά τα αντίστοιχα ευρήματα τους από σειρά 442 ασθενών, που υπεβλήθησαν σε εκτομή χωρίς ευρεία λεμφαδενεκτομή. Φαίνεται ότι η επιβίωση σε αυτούς τους ασθενείς υπολείπεται με τιμές που ανέρχονται στο 46% για τη συνολική επιβίωση και στο 72%, 58% και 23% για τους ασθενείς σταδίου A, B και C. (61)

Ακολούθησαν οι Hojo και Koyama το 1982, που υπέβαλλαν 119 ασθενείς με ορθοπρωκτικό καρκίνο σε συμβατική επέμβαση εκτομής και 113 σε εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή. Η πενταετής επιβίωση που επιτεύχθηκε για Dukes B ήταν 67,8% και 90,3% για την πρώτη και δεύτερη ομάδα, αντίστοιχα. Όσο αφορά ασθενείς Dukes C, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 37,8% και 51,6%. Ωστόσο, οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικώς σημαντικές μόνο για τους ασθενείς σταδίου B. (9)

Το 1984, οι Koyama et al, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα επιβίωσης που αναδείχθηκαν μετά εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή σε 74 από σύνολο 164 ασθενών με καρκίνο ορθού Dukes B και σε 89 από σύνολο 213 ασθενών που χαρακτηρίστηκαν Dukes C. Φάνηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο θεραπευτικών στρατηγικών, όπου για σταδίου B ασθενείς η επιβίωση ανήλθε σε 83,2% έναντι 63,7% και για σταδίου C σε 52,5% έναντι 30,8%, με σαφή υπεροχή της ευρείας λεμφαδενεκτομής. (8)

Η επόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1989, από τους Moriya et al, αφορούσε σε 324 ασθενείς με νεόπλασμα ορθού, 102 εκ των οποίων υπεβλήθησαν σε συμβατική εκτομή και 232 σε εκτομή με LLND. Η συνολική επιβίωση στην πρώτη ομάδα ήταν 67,4% έναντι 69,4%, χωρίς η μικρή αυτή διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική. Μη στατιστικώς σημαντικές διαφορές αναδείχθηκαν και στις επιμέρους σταδιοποιήσεις κατά Dukes. (63)

Σε πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις, όπως των Nagawa et al (2001), που διενήργησε D1 και D2, όπως της χαρακτηρίζει, εκτομές σε 22 και 23 ασθενείς με ορθικό καρκίνο, αντίστοιχα, και οι οποίες είναι επί της ουσίας απλή TME και TME συνδυασμένη με LLND εκτομή, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές επιβίωσης μεταξύ των δύο ομάδων. (64)

Η πρώτη μετα-ανάλυση που ασχολήθηκε με το ζήτημα, ήρθε το 2009 από τους Georgiou et al, οι οποίοι σε σύνολο 20 μελετών που συμπεριέλαβαν, εκτίμησαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική πενταετή επιβίωση των χειρουργηθέντων με ή χωρίς εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό. Ο αριθμός μάλιστα των ασθενών που μελετήθηκε ανέρχονταν σε 1261 και 999, αντίστοιχα. (65) Δύο χρόνια μετά, νέα μετα-ανάλυση των Cheng et al, επιβεβαίωσε το παραπάνω εύρημα σε 2383 ασθενείς, συνολικά. (66)

Οι Yokoyama et al, διενήργησαν σε 131 ασθενείς ολική εκτομή μεσοορθού και LLND και απέδειξαν ότι η μετάσταση σε περισσότερους από έναν πλάγιους λεμφαδένες συνδέεται με σημαντική μείωση της συνολικής επιβίωσης. Έτσι, κατέληξαν στην υπόθεση ότι η εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή είναι ωφέλιμη για μεταστάσεις στην έσω λαγόνια και θυροειδή αρτηρία. (67)

Το 2017, οι Georgiou et al, εκτίμησαν τριετή επιβίωση μετά από LLND σε 17 ασθενείς έναντι 24 χωρίς και το ποσοστό ανήλθε σε 60,7% και 75,2 %, αντίστοιχα. Η διαφορά αυτή ωστόσο δεν φάνηκε να είναι στατιστικώς σημαντική. (68) Την ίδια χρονιά, οι Fujita et al αφού τυχαιοποίησαν 701 ασθενείς σε γκρουπ TME μόνο και TME σε συνδυασμό με LLND, ανίχνευσαν σημαντική διαφορά στην πενταετή επιβίωση (92,6 vs 90,2%, αντίστοιχα). (69)

Τέλος, δύο ακόμη πρόσφατες μετα-αναλύσεις ήρθαν να προστεθούν στη διεθνή βιβλιογραφία. Η μεν πρώτη από τους Yang et al, συμπεριέλαβε 8 δημοσιευμένες μελέτες με συνολικό αριθμό ασθενών τους 1896 και δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στην συνολική επιβίωση των ασθενών με νεόπλασμα ορθού που υπεβλήθη σε ακτινοθεραπεία και TME με ή χωρίς LLND. (70) Όσον αφορά σε αυτή των Wang et al, με 5 μελέτες και τα δεδομένα συνολικής επιβίωσης 3490 ασθενών, πάλι δεν ανευρέθη σημαντική διαφορά μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων. (71)

5.2 Διάστημα ελεύθερο νόσου

Από την βιβλιογραφική μας μελέτη προέκυψαν συνολικά 9 δημοσιεύσεις που μελέτησαν την παράμετρο του ελεύθερου νόσου διαστήματος. Από αυτές οι 3 αφορούσαν σε μετα-αναλύσεις και οι υπόλοιπες σε τυχαιοποιημένες μελέτες.

Από τις τελευταίες, η μελέτη των Nagawa et al, δεν ανέδειξε σημαντική βελτίωση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης μετά από LLND. (64) Επίσης, ενδιαφέρον παρουσιάζει αυτή των Fujita et al (2003), όπου και πάλι φάνηκε ότι η ελεύθερη νόσου επιβίωση των ασθενών με καρκίνο ορθού σταδίου II και III δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στην ομάδα που υπεβλήθη σε LLND (n=204) και σε αυτήν που όχι (n=42). Διαφορά όμως εμφανίστηκε σε συγκεκριμένες υποομάδες, όπως στους ασθενείς με pN1 λεμφαδενικές μεταστάσεις, όπου οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε LLND εμφάνισαν ελεύθερη νόσου πενταετή επιβίωση σε ποσοστό 73,3% έναντι 35,3% αυτών που χειρουργήθηκαν μόνο με TME. (72)

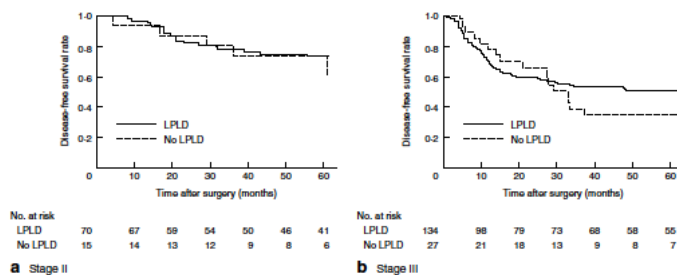


Fig. 1 Disease-free survival curves of patients with a stage II and b stage III disease who did or did not undergo lateral pelvic lymph node dissection (LPLD). There was no difference in disease-free survival between groups for stage II ($P = 0.326$) or stage III ($P = 0.537$) disease (log rank test)

Η μετα-ανάλυση των Georgiou et al (2009), περιέλαβε 4 επιστημονικές προσπάθειες να διερευνηθεί η ελεύθερη νόσου πενταετής επιβίωση με συνολικό αριθμό ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή 394 έναντι 250 που υποβλήθηκαν σε συμβατική εκτομή. Δεν φάνηκε από την ανάλυση τους στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο γκρουπ (HR 1.23, 95% CI 0.75-2.03; $p=0.41$). (65)

Η μελέτη των Yokoyama et al του 2014 κατέληξε, όπως και με τη συνολική επιβίωση, ότι η μετάσταση σε περισσότερους από έναν πλάγιους λεμφαδένες συνδέεται με σημαντική μείωση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης κι επομένως έχει νόημα η εφαρμογή της LLND. (67)

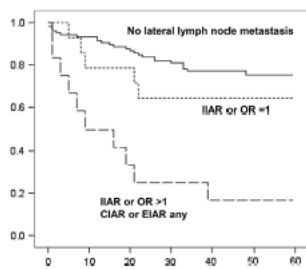


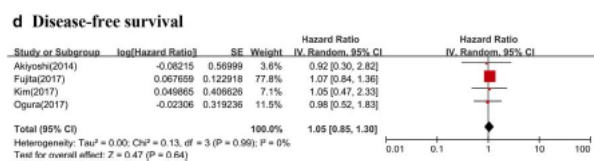
Fig. 2 Lateral lymph node metastasis and disease-free survival. IIAR internal iliac artery region, OR obturator region, CIAR common iliac artery region, EIAR external iliac artery region, IAR or OR = 1, only one lateral lymph node involved in the internal iliac artery or obturator region; IAR or OR > 1, more than one lateral lymph node involved in the internal iliac artery or obturator region; CIAR or EIAR any lateral lymph node involvement of the common iliac artery region or external iliac artery region, (<0.001 vs. no lateral lymph node metastasis group; 0.009 vs. a single lateral lymph node metastasis in the internal iliac artery region or the obturator region)

Το 2014 οι Akiyoshi et al, ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα τους μετά από παρακολούθηση 89 ασθενών που υποβλήθηκαν σε TME και 28 ασθενών που υποβλήθηκαν σε TME και LLND ταυτόχρονα. Σε ότι λοιπόν αφορούσε την επιβίωση ελεύθερη νόσου διαπίστωσαν ότι στην ομάδα TME, η τριετής επιβίωση άνευ υποτροπής ανήλθε στο 74,6%, ενώ στην ομάδα TME και LLND στο 83,8% ($p=0,1315$). Αξιοσημείωτο ήταν το εύρημα τους ότι δεν παρατηρούνταν σημαντική διαφορά στο διάστημα ελεύθερο νόσου ούτε κι όταν οι ασθενείς βρισκόνταν μετά την ιστοπαθολογική εξέταση με θετικούς πλάγιους λεμφαδένες. (73)

Παρομοίως, μη στατιστικώς σημαντικές διαφορές στην ελεύθερη νόσου επιβίωση σημειώθηκαν και στη δημοσίευση των Georgiou et al (2017) όπου οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εκτεταμένη πλάγια λεμφαδενεκτομή και παρέμειναν χωρίς υποτροπή στους 12, 24 και 36 μήνες ανέρχονταν σε ποσοστό 78,5%, 71,4% και 53,6%, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τους ασθενείς χωρίς LLND ήταν 66,7%, 60% και 51,4%. (68)

Τα αποτελέσματα των Fujita et al που ανακοινώθηκαν την ίδια χρονιά με την προηγούμενη ερευνητική ομάδα και αφορούσε 351 ασθενείς που εντάχθηκαν στην ομάδα της TME και LLND και 350 ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα της TME μόνο, επίσης δεν απέδωσαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ελεύθερη νόσου πενταετή επιβίωση, αφού 73,4% έναντι 73,3% παρέμειναν χωρίς υποτροπή στα 5 χρόνια, αντίστοιχα. (69)

Τέλος, ούτε η μετα-ανάλυση των Yang et al που συμπεριέλαβε 5 μελέτες ούτε αυτή των Wang et al που συμπεριέλαβε 4 μελέτες ανέδειξαν σημαντική βελτίωση στο διάστημα ελεύθερο νόσου μετά από LLND σε ασθενείς με καρκίνο ορθού. (70,71)



Wang et al

5.3 Θνητότητα και Νοσηρότητα

Τη θνητότητα και νοσηρότητα που συνοδεύουν τις επεμβάσεις που περιλαμβάνουν LLND έλεγξαν 11 μελέτες, εκ των οποίων οι 7 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και οι 4 μετα-αναλύσεις.

Αρχικά, οι Stearns and Deddish οι οποίοι το 1958 διενήργησαν εκτεταμένες λεμφαδενεκτομές σε 122 ασθενείς, ενημέρωσαν για θνητότητα περίπου 3%. (61) Λίγα χρόνια αργότερα, οι Koyama et al, ανακοίνωσαν 4 θανάτους (σε σύνολο 198 ασθενών) μετά επέμβαση συμβατικής εκτομής ορθικού νεοπλάσματος και 1 (σε σύνολο 163) μετά από συνδυασμό με εκτεταμένο πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό. (8) Εξίσου χαμηλή θνητότητα εμφάνισε κι άλλη ερευνητική ομάδα το 1989 όπου σε σύνολο 324 ασθενών είχε 1,6% θανάτους εντός των πρώτων 30 μετεγχειρητικών ημερών, με το ποσοστό αυτό να είναι ακόμη χαμηλότερο στην ομάδα όπου είχε διενεργηθεί συμπληρωματικά LLND (0,4%, 1/232 ασθενείς). (63)

Σε πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις, όπως των Nagawa et al (2001), που διενήργησαν συμβατική TME ή TME συνδυασμένη με LLND εκτομή, η θνητότητα ήταν 0% και για τις δύο ομάδες, ενώ η νοσηρότητα 50% και 57%, αντίστοιχα. (64) Οι Fujita et al σε δείγμα 204 ασθενών που υπεβλήθησαν σε LLND ανέφεραν μόλις ένα θάνατο, ενώ το ποσοστό επιπλοκών ανήλθε σε 32,4% σε αντίθεση με την ομάδα χωρίς LLND όπου οι επιπλοκές κυμάνθηκαν στο 21% χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να εμφανίζει στατιστική σημαντικότητα ($p=0,161$). (72) Σε επόμενη δημοσίευση των ίδιων ερευνητών με δείγμα πλέον 701 ασθενών (350 TME / 351 TME + LLND), οι διαφορές στη νοσηρότητα ήταν και πάλι μη σημαντικές (16% vs 22% αντίστοιχα, $p=0,66$), ενώ αναφέρθηκε μόλις ένας θάνατος στο γκρουπ LLND. (74) Τέλος, ούτε η τυχαιοποιημένη μελέτη των Georgiou et (2017), ανέδειξε σημαντική επιβάρυνση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε LLND, αφού επιπλοκές εμφανίστηκαν σε 4 από τους 17 ασθενείς (23,52%) έναντι 9/24 (37,5%) των υπολοίπων ($p=0,344$). (68)

Όσον αφορά στις μετα-αναλύσεις που εξέτασαν τις δύο παραμέτρους, η πρώτη που εμφανίστηκε το 2009 δεν ανίχνευσε σε σύνολο 1814 ασθενών σημαντική διαφορά στη νοσηρότητα, ούτε βέβαια και στη θνητότητα σε συνολικό δείγμα 540 χειρουργηθέντων. (65)

Η επόμενη ωστόσο μετα-ανάλυση από την ομάδα των Cheng et al, που ανέλυσε 5 διαφορετικές μελέτες με 1260 περιπτώσεις ορθικού καρκίνου έδειξε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών στην ομάδα που περιλάμβανε και LLND (OR=1.57, 95% CI 1.06-2.33, $p=0.02$). (66)

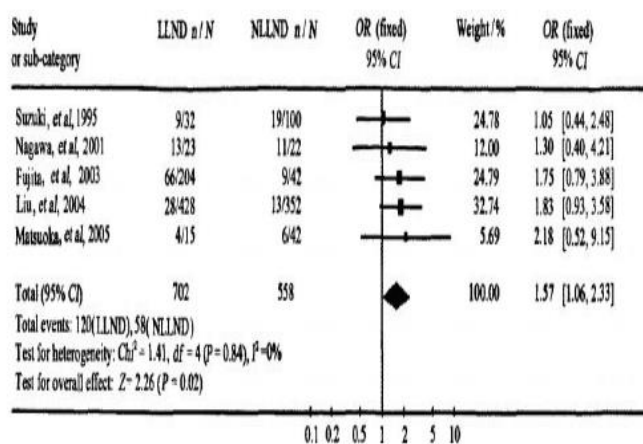


Figure 1. Comparison of Perioperative Morbidity Between LLND and NLLND Groups

Cheng et al.

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από τη μετα-ανάλυση των Wang et al, που ανέδειξε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών στο γκρουπ TME + LLND (OR=1.48, 95% CI 1.07-2.03, $p = 0.02$). (71)

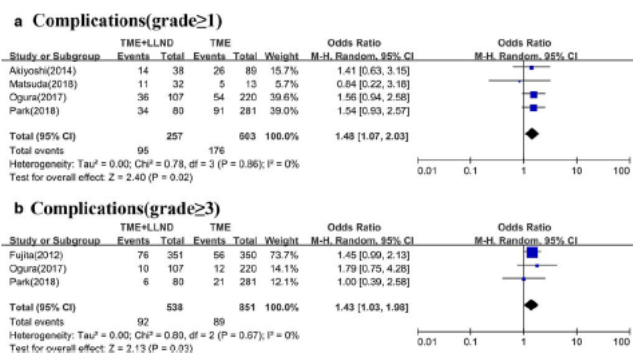


Fig. 4 Forest plot of the comparative results on complications between TME + LLND and TME on rectal cancer patients. **a** For complications' grades ≥ 1. **b** For complications' grades ≥ 3. Complications' grades classification was based on the Clavien-Dindo classification of surgical complications

Wang et al.

5.4 Επιπλοκές

Οι επιπλοκές που συνοδεύουν τις επεμβάσεις που συνδυάζουν LLND περιγράφονται λεπτομερώς σε 10 ανακρινόμενες ερευνητικές προσπάθειες, 4 μετα-αναλύσεις και 6 τυχαιοποιημένες μελέτες.

Ο πρωτοπόρος Stearns αναφέρει μεγαλύτερη συχνότητα μειζόνων επιπλοκών σχετιζόμενων με το ουροποιητικό για τους ασθενείς της ομάδας LLND. Χαρακτηριστικά αναφέρει αρκετές κακώσεις/συρίγγια ουρητήρα που αντιμετωπίστηκαν με νεφροστομία ή διαδερμική ουρητηροστομία, αρκετές περιπτώσεις προστατεκτομής, ενώ καταλήγει ότι πρακτικά όλοι οι άρρνες ασθενείς είχαν μετεγχειρητικά στυτική δυσλειτουργία. (61)

Η ερευνητική ομάδα των Nagawa et al, περιέγραψε διαφόρου βαθμού λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου (SSI) σε ποσοστό 34%, ρήξη αναστόμωσης στο 9% και μετεγχειρητικό ειλεό στο 13% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε LLND. Παρόμοιες ωστόσο επιπλοκές περιγράφηκαν και στην ομάδα TME. Οι επιπλοκές όμως που προεξάρχουν σημαντικά στην ομάδα LLND είναι αυτές του ουροποιητικού (15% vs 6%) και της στυτικής λειτουργίας (12% vs 5%). Παρόμοιες ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν και οι διαταραχές στις κενώσεις των ασθενών, που κυμάνθηκαν στο 5%, περίπου. (64)

Στην δημοσίευση των Fujita et al, το 2003, περιγράφηκαν μετεγχειρητικά της LLND εκτομής, ειλεός σε 11/204 ασθενείς, επιμόλυνση χειρουργικού τραύματος (40/204), διαφυγή αναστόμωσης (14/204) και αιμορραγία (4/204). (72) Τα ευρήματα των ίδιων ερευνητών, το 2012, και πάλι ανέφεραν τις ίδιες επιπλοκές σε χαμηλότερα ποσοστά ωστόσο, και πάλι όμως χωρίς σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα TME αποκλειστικά και TME με LLND. (74) Δύο χρόνια αργότερα, οι Akiyoshi et al, ανέφεραν τα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβαμάτων μετά LLND, όπως διαφυγή από την αναστόμωση (2,6%), SSI (26,4%), εντερική απόφραξη (2,6%), επίσχεση ούρων (5,3%) και σχετιζόμενες με τη στομία επιπλοκές (2,6%). (73)

Οι Ito et al, μελέτησαν και ανακοίνωσαν το 2018 την επίδραση που είχε ο συνδυασμός LLND με TME στη λειτουργία του ουροποιητικού 351 ασθενών έναντι 350 ασθενών που υποβλήθηκαν μόνο σε TME. Καταγράφοντας λοιπόν τους υπολειπόμενους όγκους της ουροδόχου κύστης των χειρουργηθέντων, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη δυσλειτουργία του ουροποιητικού μεταξύ των ομάδων, όμως η επιπλοκή αυτή είναι αρκετά συχνή σε ποσοστό ως και 59%. (75)

Η μετα-ανάλυση των Georgiou et al, ανέδειξε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ουρολογικής διαταραχής μετά από εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή σε σύνολο 139 περιπτώσεων. Η επίσχεση και η ακράτεια ούρων προσέγγισαν τη στατιστική σημαντικότητα, με την μεγαλύτερη επιβάρυνση βεβαίως στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε LLND. Δεν φάνηκε διαφορά στις διαταραχές αφόδευσης, ενώ δεν κατέστη δυνατή η ανάλυση των διαταραχών στύσης. (65) Η επόμενη μετα-ανάλυση των Cheng et al (2011), ανέδειξε επίσης σαφώς δυσμενέστερες επιπτώσεις στο ουροποιογεννητικό σύστημα των ασθενών μετά LLND. (66)

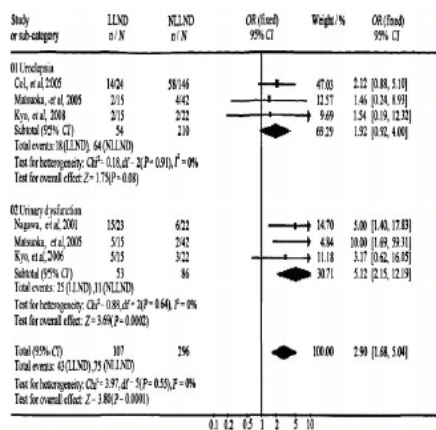


Figure 4. Comparison of Urinary and Sexual Dysfunction Between LLND and NLLND Groups

Σε παρόμοια ευρήματα έφτασε και η μετα-ανάλυση των Yang et al που εντόπισε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκρινόμενες ομάδες, μόνο για τις επιπλοκές του ουροποιητικού. (70)

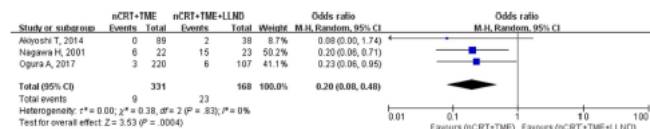
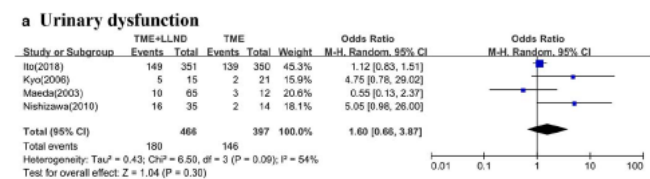


FIGURE 12 Forest plot of the urinary dysfunction in the overall population

Τέλος, η μετα-ανάλυση των Wang et al, ανέλυσε επισταμένως κυρίως τη μετεγχειρητική δυσλειτουργία του ουροποιητικού και τη σεξουαλική. Για τη μεν πρώτη, σε δείγμα από 4 μελέτες, καμία σημαντική διαφορά δεν εντοπίστηκε μεταξύ των ομάδων. Όσον αφορά τη δεύτερη, τα δεδομένα θεωρήθηκαν μη επαρκή για μετα-ανάλυση αλλά έδειξαν τάση προς μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών, όπως μερική ή πλήρη στυτική δυσλειτουργία, παλίνδρομη εκσπερμάτιση, απώλεια λίμπιντο και άλλες για το γκρουπ της πλάγιας λεμφαδενεκτομής. (71)



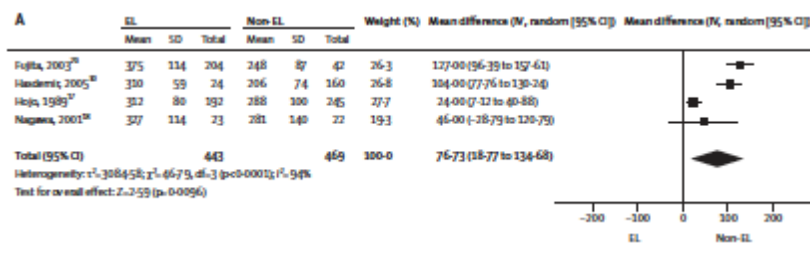
5.5 Χρόνος επέμβασης

Ο χρόνος της επέμβασης υπολογίστηκε σε 8 μελέτες συνολικά, 3 μετα-αναλύσεις και 5 τυχαιοποιημένες.

Από τους πρώτους που εκτίμησαν την παραπάνω παράμετρο, οι Moriya et al (1989), ανέφεραν μέσο χρόνο επέμβασης στους ασθενείς με LLND 393 (εύρος 213-733) min, έναντι 317 (εύρος 120-650) min στους υπόλοιπους (p<0,01). (63) Ακολούθως, οι Nagawa et al εμφάνισαν μετεγχειρητικό χρόνο 281 ± 140 min για τους 22 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε

D1, όπως τη χαρακτήρισαν οι ίδιοι, εκτομή και 327 ± 114 min για τους 23 ασθενείς με D2 εκτομή. Οι διαφορές που αναφέρθηκαν, δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές. (64) Αντίθετα, σημαντικές ήταν οι διαφορές των Fujita et al (2003), όπου οι αντίστοιχοι χρόνοι ήταν 248 (εύρος 100-496) min και 375 (εύρος 170-999) min. (72)

Επίσης σημαντικές διαφορές ανέδειξαν οι δύο μετα-αναλύσεις που ακολούθησαν και οι οποίες κατέληξαν ότι η προσθήκη LLND στη χειρουργική πρακτική επιμηκώνει σημαντικά το χρόνο επέμβασης. (65,66)



Georgiou et al.

Η μεγάλη RCT μελέτη των Fujita et al με δείγμα ασθενών 701, ανέδειξε επίσης σημαντική επιβάρυνση στην διάρκεια της επέμβασης που συμπεριλαμβάνει LLND καθώς εκτοξεύει τον χρόνο από 254 (210-307) min στα 360 (296-429) min. (74) Ενδιαφέρον παρουσίασε και η δημοσίευση των Georgiou et al (2017) με μέσο χρόνο χειρουργείου 9 (3-13) h και 8 (4-15) h για την ομάδα του εκτεταμένου λεμφαδενικού καθαρισμού και την ομάδα της συμβατικής εκτομής, αντίστοιχα, χωρίς να τεκμηριώνεται βέβαια σημαντικότητα. (68)

Τέλος, η μετα-ανάλυση των Yang et al, που μελέτησε 3 ερευνητικές δημοσιεύσεις, ανέδειξε παράταση του χειρουργικού χρόνου κατά μέσο όρο κατά 138,63 min στην ομάδα που περιλάμβανε LLND (MD, -138.63; 95% CI, -219.66 to -57.60; P < .0). (70)

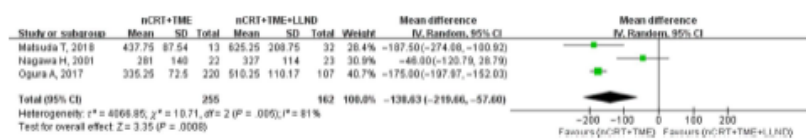


FIGURE 6 Forest plot of the operation time in the overall population

5.7 Διεγχειρητική απώλεια αίματος

Η τελευταία παράμετρος που αναζητήσαμε στη βιβλιογραφία αφορούσε την απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια της επέμβασης και η αναζήτησή μας κατέληξε σε 9 συνολικά δημοσιεύσεις, 3 μετα-αναλύσεις και 6 RCTs.

Ξεκινώντας με αυτή των Stearn and Reddish που πρωτοπεριέγραψαν και τη μέθοδο που μελετούμε, οι συγγραφείς ανέφεραν, χωρίς περαιτέρω λεπτομέρειες, ότι παρατήρησαν μεγαλύτερη απώλεια αίματος όταν διενεργούνταν LLND με αποτέλεσμα να χρήζουν οι

ασθενείς μετάγγισης με κατά μέσο όρο 4-5 μονάδες παραγώγων αίματος έναντι μόλις 1-2 για όσους υποβάλλονταν σε συμβατική εκτομή. (61) Οι Moriya et al υπήρξαν πιο σαφείς στην ανακοίνωση τους, όπου ανέφεραν απώλεια αίματος κατά μέσο όρο 1528 (εύρος 210-6300) ml στους ασθενείς με συμβατική εκτομή vs 2128 (εύρος 370-6000) ml στους ασθενείς με πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό ($p < 0,01$). (63)

Λίγο πιο πρόσφατα, συγκεκριμένα το 2001, οι Nagawa et al, σε δείγμα 45 συνολικά ασθενών που κατατάχθηκαν σε ομάδα με ή χωρίς LLND, η διεγχειρητική απώλεια ανήλθε σε 1336 ± 997 ml και 773 ± 588 ml, αντίστοιχα. Η διαφορά ήταν και πάλι στατιστικά σημαντική. (64)

Την ίδια περίπου χρονική περίοδο, άλλη ερευνητική ομάδα, των Fujita et al, ανακοίνωσε επίσης σημαντικά αυξημένη απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια LLND σε δείγμα 246 ασθενών [1066 (εύρος 70-7720) ml vs 418 (εύρος 50-1450) ml]. (72)

Τα παραπάνω ευρήματα τεκμηριώθηκαν περαιτέρω και από τη μετα-ανάλυση των Georgiou et al, όπου με στοιχεία που αντλήθηκαν από 3 μελέτες και δείγμα ασθενών 728, παρουσίασαν σημαντικά αυξημένη διεγχειρητική αιμορραγία (WMD 536.5 mL, 95% CI 353.7–719.2; $p < 0.0001$). (65) Αντίθετα, η μετα-ανάλυση των Cheng et al επίσης από 3 μελέτες, με δείγμα 1071 περιπτώσεων, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά, παρά το γεγονός ότι παρατηρούνταν μεγαλύτερη απώλεια κατά τη διάρκεια LLND. (66)

Επιπρόσθετα, παρά το γεγονός ότι μία από τις μεγαλύτερες RCT με 701 συνολικά χειρουργηθέντες ασθενείς ανέδειξε διαφορά απώλειας αίματος 576 (352-900) ml έναντι 337 (170-566) ml, όπου $p < 0,0001$, η τυχαιοποιημένη μελέτη των Georgiou et al, με αρκετά ωστόσο μικρότερο δείγμα ($n=41$), ανέφερε μη σημαντική διαφορά. Η απώλεια ωστόσο που αναφέρεται σε αυτή τη μελέτη εμφανίζεται αρκετά χαμηλότερα, δηλαδή στα 1,5 (0,3-7) lt για την ομάδα με LLND και 1,6 (0,25-17) lt για την ομάδα της συμβατικής εκτομής. (68, 74)

Τέλος, η πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση των Yang et al που συμπεριέλαβε 3 μελέτες με δείγμα 417 περιπτώσεων, δεν ανέδειξε και πάλι σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. (70)

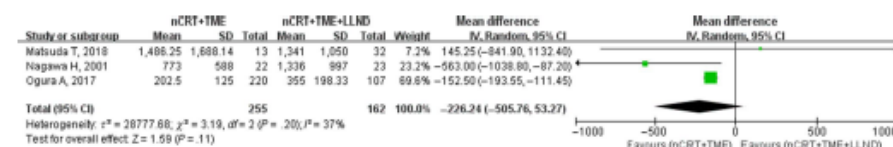


FIGURE 7 Forest plot of the blood loss in the overall population

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ολική εκτομή του μεσοορθού (TME) είναι η χρυσή επιλογή στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μέσου και κάτω ορθού. (76) Η λεμφική αποχέτευση των όγκων του άνω και μέσου ορθού συμβαίνει κατά κύριο λόγο επιμήκως. Τα νεοπλάσματα του κατώτερου ορθού, ωστόσο, δύνανται να επεκταθούν στους πλάγιους λεμφαδένες κατά μήκος των μέσων ορθικών αρτηριών, της έσω λαγονίου και θυροειδούς αρτηρίας. (77) Η ιδέα της συμπληρωματικής πλάγιας λεμφαδενεκτομής διαμορφώθηκε και υλοποιήθηκε αρχικά στην Ιαπωνία με στόχο την ολοκλήρωση της R0 εκτομής για όγκους με λεμφαδενική συμμετοχή πέραν αυτής του μεσοορθού. (78)

Η LLND εκτομή και η χημειοακτινοθεραπεία μπορούν να προστεθούν στην TME για την επιτυχή αντιμετώπιση της πλάγιας λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου σε περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου του κάτω ορθού. (79) Στις Ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες, η LLND ενδείκνυται για τους καρκίνους κατώτερου ορθού, κάτωθεν της ανάκαμψης του περιτοναίου και με διήθηση πέραν της μυϊκής στιβάδας (T3-T4 όγκοι). (80) Αντίθετα, η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και η TME χωρίς όμως LLND είναι η επέμβαση εκλογής για τον προχωρημένο καρκίνο του κατώτερου ορθού σύμφωνα με τις αμερικάνικες και ευρωπαϊκές οδηγίες. (81)

Τα επίπεδα τοπικών υποτροπών έχουν μειωθεί σημαντικά με τη συστηματική χρήση της ακτινοθεραπείας και την καθιέρωση της TME. Παρόλα αυτά, οι τοπικές υποτροπές παραμένουν ένα σημαντικό ζήτημα και τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι στην πλειοψηφία τους αφορούν πλάγιες θέσεις. (82) Και έτσι, αφού οι πυελικές λεμφαδενικές μεταστάσεις συνεχίζουν να συμβαίνουν παρά την προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία, ακόμη και σε περιπτώσεις φαινομενικά πλήρους απάντησης του όγκου, η νέο-επικουρική θεραπεία δείχνει ανεπαρκής. Για το λόγο αυτό, στην Ιαπωνία πολύ συχνά συστήνεται η προφυλακτική LLND με στόχο τη μείωση της πιθανότητας τοπικής υποτροπής. (83)

Η σημασία της διήθησης των πλάγιων λεμφαδένων στον ορθικό καρκίνο παραμένει αμφιλεγόμενη, γι' αυτό άλλωστε παρατηρείται κι αυτή η διαφορά ανάμεσα στις οδηγίες που προέρχονται από Ασία σε σχέση με τις αντίστοιχες της Ευρώπης και των ΗΠΑ. Ο στόχος της δικής μας μελέτης ήταν να μελετήσουμε επισταμένως την τρέχουσα βιβλιογραφία και να προσπαθήσουμε να καταλήξουμε σε ένα, όσο το δυνατόν, πιο ασφαλές συμπέρασμα σχετικά

με τα χειρουργικά και ογκολογικά αποτελέσματα από την υιοθέτηση της LLND στη φαρέτρα μας, καθώς και για τις τυχόν δυσμενείς επιπτώσεις ή επιβαρύνσεις που μπορεί να κρύβει για τον ίδιο τον ασθενή.

Η έρευνα μας κατέληξε σε πλήθος δημοσιευμένων εργασιών, που περιορίστηκαν αισθητά στον αριθμό των 18 μετά την εφαρμογή των φίλτρων και κριτηρίων μας. Από αυτές, οι 14 μελέτες αφορούσαν τυχαιοποιημένες προοπτικές ή και αναδρομικές μελέτες, ενώ οι υπόλοιπες 4 σε μετα-αναλύσεις.

Ξεκινώντας με την επίδραση της διενέργειας LLND στο χρόνο χειρουργείου, διαπιστώσαμε ότι από τις πέντε τυχαιοποιημένες μελέτες που ερεύνησαν την συγκεκριμένη παράμετρο, οι τρεις εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη παράταση του μέσου χρόνου επέμβασης, που διακυμάνθηκε από 75-125 min περίπου. (63,72,74) Στις υπόλοιπες δύο, παρότι δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, φάνηκε ότι η LLND προσέθεσε αρκετά στο χρόνο χειρουργείου, με την απόκλιση να είναι 46 και 60 επιπλέον λεπτά. (64,68) Και οι τρεις μετα-αναλύσεις ωστόσο, επιβεβαίωσαν τη σαφή επιβάρυνση της LLND στο χειρουργικό χρόνο. (65,66,70)

Σημαντικά μεγαλύτερη ήταν και η διεγχειρητική απώλεια αίματος όταν διενεργούνταν LLND μετά από TME, όπως αναδείχθηκε σε πέντε από τις έξι RCTs που μέτρησαν την παραπάνω συνιστώσα. Συγκεκριμένα, ανέδειξαν αύξηση της μέσης απώλειας αίματος κατά 240 ως και 650ml. (61,63,64,68,72,74) Το εν λόγω εύρημα, εμφανίστηκε μόνο σε μία μετα-ανάλυση, ενώ άλλες δύο, παρά το γεγονός ότι έδειχναν αυξημένη αιμορραγία κατά τη διάρκεια LLND, δεν στοιχειοθέτησαν στατιστική σημαντικότητα. (65,66,70)

Εντύπωση προξένησε, επίσης, το δεδομένο που ανέδειξαν όλες οι τυχαιοποιημένες μελέτες που ερεύνησαν την νοσηρότητα που προκύπτει από μία επέμβαση που περιλαμβάνει LLND. Οι περισσότερες, αν και έδειξαν υπερέχουσα νοσηρότητα σε σχέση με την ομάδα ασθενών που υποβάλλονται μόνο σε TME, δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά. (64,68,72,74) Ομοίως και η πρώτη μετα-ανάλυση των Georgiou et al. (65) Τα δεδομένα ανέτρεψαν μόνο οι δύο νεότερες μετα-αναλύσεις που αμφότερες, σε δείγμα άνω των 1200 ασθενών, ανέφεραν σαφή επιβάρυνση των ασθενών με LLND, κάτι που φαίνεται να ταιριάζει περισσότερο και με το δεδομένο της παράτασης χρόνου και διεγχειρητικής αιμορραγίας, που είναι παράγοντες επιβαρυντικοί. (66,71)

Οι κοινές επιπλοκές που αναμένονται από τέτοιου είδους επεμβάσεις, όπως η ρήξη αναστόμωσης, οι λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου και ο μετεγχειρητικός ειλεός, δεν φαίνεται να διαφέρουν ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες. Διαφορά εμφανίζουν μόνο στις

διαταραχές/επιπλοκές που αφορούν στο ουροποιητικό, η οποία αποτυπώνεται σαφώς σε τρεις μετα-αναλύσεις, αλλά όχι στις RCTs. (65,66,70) Νεότερη, όμως, μετα-ανάλυση από τους Wang et al, αμφισβητεί και το τελευταίο δεδομένο, ενώ κλίνει στο να περιγράψει αισθητά αυξημένο κίνδυνο διαταραχών στη σεξουαλική δραστηριότητα των ασθενών μετά από LLND, χωρίς όμως να το τεκμηριώνει επαρκώς. (71)

Κλείνοντας το κομμάτι των συγκρίσεων στις παραμέτρους που έχουν σχέση με το χειρουργείο και την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, αναφορά θα γίνει στη θνητότητα που συνοδεύει την συμβατική TME και την TME + LLND. Κι ενώ θα ανέμενε κανείς ότι η προσθήκη LLND που αποτελεί εξαιρετικά απαιτητική και πολύωρη επέμβαση σε περιοχές που βρithουν ευγενών και ευαίσθητων δομών, θα οδηγούσε σε αυξημένη θνητότητα, κάτι τέτοιο δεν στοιχειοθετείται από καμία από τις συνολικά 11 μελέτες που ασχολήθηκαν με τη συγκεκριμένη παράμετρο.

Όσον αφορά στα ογκολογικά αποτελέσματα, που είναι και το πλέον ζητούμενο από ένα debate, όπως αυτό ανάμεσα στους υποστηρικτές της LLND εκτομής ή μη, τα δεδομένα δυστυχώς δεν φαίνεται να διαφωτίζουν επαρκώς. Συγκεκριμένα, στο πεδίο των τυχαιοποιημένων μελετών τα αποτελέσματα υπήρξαν μοιρασμένα. Οι πρώτες τρεις δημοσιεύσεις έδειξαν ανωτερότητα της LLND στην πενταετή επιβίωση, σε περίοδο ωστόσο που ακόμη δεν είχε ενσωματωθεί στην συστηματική πρακτική ούτε η προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία αλλά δεν είχαν αποσαφηνιστεί πλήρως και όλες οι αρχές της TME. (9,61,78) Οι τέσσερις που ακολούθησαν την αμέσως επόμενη περίοδο, ανέδειξαν ασάφεια ως προς την υπεροχή της LLND με μικρής σημασίας διαφορές. (63,64,67,68) Ωστόσο, η μεγάλη RCT των Fujita et al, με αρκετά μεγάλο δείγμα ασθενών (n=701) απέδειξε μικρή αλλά σημαντική διαφορά στην επιβίωση των δύο ομάδων (92,6% vs 90%). (69)

Οι τέσσερις μετα-αναλύσεις που ερευνήσαν την επιβίωση που παρέχει η LLND εκτομή, με μεγάλους αριθμούς περιπτώσεων δεν κατάφεραν να επιδείξουν σημαντική υπεροχή. Ειδικότερα, οι μελέτες αυτές κατέληξαν μετά από δείγμα 1261, 2383, 1896 και 3490 περιπτώσεων, αντίστοιχα, ότι το όφελος στην επιβίωση τους ήταν ασήμαντο συγκριτικά με αυτών που υπεβλήθησαν σε TME. Όπως ωστόσο αναφέρουν και οι συγγραφείς τους, στις περισσότερες των περιπτώσεων υπήρξε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών. (65,66,70,71) Έτσι, οι προσδοκίες από τις πρώτες ερευνητικές προσπάθειες και τη μεγάλη RCT των Fujita et al δεν κατάφεραν να επιβεβαιωθούν επαρκώς. (69)

Στο ερώτημα, τέλος, αν ο συνδυασμός της TME με LLND μπορεί να προσφέρει στην παράταση του, ελεύθερου νόσου, διαστήματος επιβίωσης έναντι της TME μόνης, και πάλι τα

αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά. Από τις έξι συνολικά τυχαιοποιημένες μελέτες, μόνο μία έδειξε υπεροχή για συγκεκριμένη υποομάδα, που αφορούσε ασθενείς με pN1 στην ιστολογική εξέταση, (72) ενώ άλλη μία επίσης ανέφερε, χωρίς σαφή τεκμηρίωση, όφελος όταν οι ασθενείς είχαν έναν, μόνο, θετικό πλάγιο λεμφαδένα στην έσω λαγόνια αρτηρία ή θυροειδή βόθρο του παρασκευάσμάτος τους. (67) Όταν αντίθετα υπήρχε διήθηση των λεμφαδένων της κοινής ή έξω λαγόνιας, η κατάσταση του ασθενούς κρίνονταν εξαιρετικά προχωρημένη για να υπάρξει οποιαδήποτε δυνατότητα βελτίωσης του ογκολογικού αποτελέσματος. (67)

Τα αποθαρρυντικά αυτά ευρήματα από την εφαρμογή της LLND στη θεραπευτική στρατηγική του καρκίνου του κατώτερου ορθού, δεν διαψεύστηκαν δυστυχώς ούτε από τις τρεις μετα-αναλύσεις που εξέτασαν πιθανή επίδραση στην καθυστέρηση εμφάνισης υποτροπής και την παράταση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης. Συμπεριλαμβάνοντας η καθεμία 4-5 διαφορετικές μελέτες, δεν κατόρθωσαν να επιδείξουν σημαντική υπεροχή της LLND, ενώ και πάλι η ετερογένεια αυτών ήταν σημαντική. (65,70,71)

Το πρωτόκολλο μας, αδιαμφισβήτητα, χαρακτηρίστηκε από αρκετά συστηματικά σφάλματα (bias), όπως το γεγονός ότι πολλά από τα άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν αποτελούσαν αναδρομικές μελέτες. Επιπλέον, διέφερε σημαντικά μεταξύ των άρθρων η ένδειξη για τη διενέργεια LLND, η χειρουργική τεχνική, ο αριθμός και η θέση των λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν με τα παρασκευάσματα, όπως και η διατήρηση της αυτόνομης νεύρωσης. Άλλο σφάλμα που εντοπίσαμε ήταν η ετερογένεια των χαρακτηριστικών που είχαν οι ασθενείς (θέση όγκου, τρόπος σταδιοποίησης και νεοεπικουρική θεραπεία). Τέλος, η βιβλιογραφική μας ανασκόπηση συμπεριέλαβε μόνο δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα, παρά το γεγονός ότι η LLND εφαρμόζεται κυρίως από asiάτες, με τον κίνδυνο να μην είναι δυνατό να μελετηθούν πολλά από τα άρθρα τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πλάγια λεμφαδενεκτομή συμπληρωματικά με την ολική εκτομή του μεσοορθού δεν φαίνεται να παρέχει, με τις υπάρχουσες βιβλιογραφικές αναφορές, στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο ορθού, ούτε σαφώς μικρότερο κίνδυνο τοπικοπεριοχικής υποτροπής. Συνολικά, τα πλεονεκτήματα της μεθόδου δεν είναι απολύτως σαφή και διαπιστωμένα και θα απαιτηθούν περαιτέρω τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες ώστε να διευκρινιστεί τόσο η στρατηγική (LLND vs χημειοακτινοθεραπεία ή συνδυασμός τους), όσο και οι ενδείξεις με τις οποίες θα πρέπει να αποφασίζεται.

Τα ανωτέρω σε συνδυασμό με την υψηλή καμπύλη εκμάθησης που έχει η τεχνική, καθώς αποτελεί πολύωρη και απαιτητική μέθοδο, με αυξημένα ποσοστά διεγχειρητικής αιμορραγίας και μετεγχειρητικών επιπλοκών, καθιστούν την υιοθέτηση της και την συστηματική εφαρμογή της ανεπαρκώς τεκμηριωμένη και ενδεχομένως επισφαλής από μη έμπειρους και μη εξειδικευμένους χειρουργούς.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
2. Matteo GD, Mascagni D, Tarroni D. Radical surgery for rectal cancer. *J Surg Oncol.* 1991;48(S2):32–5.
3. Heald RJ. The “Holy Plane” of rectal surgery. *J R Soc Med.* 1988 Sep;81(9):503–8.
4. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982 Oct;69(10):613–6.
5. Senba Y. An anatomical study of lymphatic system of the rectum (in Japanese). *J Hukuoka Med Coll.* 1927;20:1213–68.
6. Villemin F, Huard P, Montagn'e M. Recherches anatomiques sur les lymphatiques du rectum et de l'anus: leur applications dans le traitement chirurgical du cancer. *Rev Chir.* 1925;63:39–80.
7. Gerota D. Die Lymphgefasse des Rectums und des Anus. *Arch Anat Physiol.* 1895;240.
8. Koyama Y, Moriya Y, Hojo K. Effects of extended systematic lymphadenectomy for adenocarcinoma of the rectum--significant improvement of survival rate and decrease of local recurrence. *Jpn J Clin Oncol.* 1984 Dec;14(4):623–32.
9. Hojo K, Koyama Y. The effectiveness of wide anatomical resection and radical lymphadenectomy for patients with rectal cancer. *Jpn J Surg.* 1982 Mar;12(2):111–6.
10. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012 Feb;17(1):1–29.
11. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22–40.
12. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jul;16(7):874–901.
13. Αλέξανδρος Ε. Άγιος. Περιγραφική και Εφαρμοσμένη Ανατομική, Τα σπλάγχνα. 1st ed. Vol. 2nd. University Studio Press; 1997.
14. Rectal cancer: modern approaches to treatment. 1st edition. New York, NY: Springer Science+Business Media; 2017.

15. Heald RJ, Moran BJ. Embryology and anatomy of the rectum. *Semin Surg Oncol*. 1998 Sep;15(2):66–71.
16. Heald RJ. The “Holy Plane” of rectal surgery. *J R Soc Med*. 1988 Sep;81(9):503–8.
17. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet Lond Engl*. 1986 Jun 28;1(8496):1479–82.
18. Church JM, Raudkivi PJ, Hill GL. The surgical anatomy of the rectum — a review with particular relevance to the hazards of rectal mobilisation. *Int J Colorectal Dis*. 1987 Sep;2(3):158–66.
19. Sappey C. Description et Iconographie des Vaisseaux Lymphatiques Considérés Chez L’homme et les Vertebrés. Delahaye Paris. 1885;
20. Coller FA, Kay EB, Macintyre RS. REGIONAL LYMPHATIC METASTASES OF CARCINOMA OF THE COLON. *Ann Surg*. 1941 Jul;114(1):56–67.
21. Blair JB, Holyoke EA, Best RR. A note on the lymphatics of the middle and lower rectum and anus. *Anat Rec*. 1950 Dec;108(4):635–44.
22. Bucci L, Salfi R, Meraviglia F, Mazzeo F. Rectal lymphoscintigraphy. *Dis Colon Rectum*. 1984 Jun;27(6):370–5.
23. Kaplan WD. Iliopelvic lymphoscintigraphy. *Semin Nucl Med*. 1983 Jan;13(1):42–53.
24. Miscusi G, Masoni L, Montori A. Endoscopic lymphoscintigraphy. A new tool for target surgery of rectal cancer. *Surg Endosc*. 1987;1(2):113–7.
25. Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M, Ollier JC, Haegele P, Grob JC, et al. Progress in the assessment of lymphatic spread in rectal cancer. Rectal endoscopic lymphoscintigraphy. *Dis Colon Rectum*. 1990 May;33(5):398–401.
26. Senba Y. An anatomical study of lymphatic system of the rectum. *J Hukuoka Med Coll*. 1927;20:1213–68.
27. Canessa CE, Miegge LM, Bado J, Silveri C, Labandera D. Anatomic Study of Lateral Pelvic Lymph Nodes: Implications in the Treatment of Rectal Cancer: *Dis Colon Rectum*. 2004 Mar;47(3):297–303.
28. Cancer today [Internet]. [cited 2019 Jul 12]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
29. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):524–48.

30. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer*. 2012 Jul 15;118(14):3636–44.
31. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone A-M, Howlander N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2018 Jul 1;124(13):2785–800.
32. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):7–34.
33. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, Schootman M, Zauber AG, Hollenbeck AR, et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Sep 19;104(18):1353–62.
34. Willett WC. Diet and cancer: an evolving picture. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):233–4.
35. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyre J, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc*. 2014 Feb;89(2):216–24.
36. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, Limburg PJ, Cima RR, Bakken JL, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine (Baltimore)*. 2008 Sep;87(5):259–63.
37. Nguyen LH, Liu P-H, Zheng X, Keum N, Zong X, Li X, et al. Sedentary Behaviors, TV Viewing Time, and Risk of Young-Onset Colorectal Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2018 Nov;2(4):pky073.
38. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer*. 1999 Apr 15;85(8):1670–6.
39. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer*. 1996 Aug 15;78(4):918–26.
40. Thörn M, Bergström R, Kressner U, Sparén P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control CCC*. 1998 Mar;9(2):145–52.
41. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, Isbister WH. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum*. 1983 Oct;26(10):658–60.

42. Mamazza J, Gordon PH. The changing distribution of large intestinal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1982 Sep;25(6):558–62.
43. Vukasin AP, Ballantyne GH, Flannery JT, Lerner E, Modlin IM. Increasing incidence of cecal and sigmoid carcinoma. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer*. 1990 Dec 1;66(11):2442–9.
44. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017 01;109(9).
45. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009 Dec;59(6):366–78.
46. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: The EURO CARE study. *Int J Cancer*. 2012;131(7):1649–58.
47. SEER Cancer Statistics Review 1973-1995 - Previous Version - SEER Cancer Statistics [Internet]. SEER. [cited 2019 Jul 12]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1973_1995/index.html
48. Domingo JL, Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2017 Jul;105:256–61.
49. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Sep;22(9):1958–72.
50. Liang PS, Chen T-Y, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2406–15.
51. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer 2017. :111.
52. Browning DRL, Martin RM. Statins and risk of cancer: A systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer*. 2007;120(4):833–43.
53. Fernandez E, Vecchia CL, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2001 Mar;84(5):722.
54. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2011 Jan 1;377(9759):31–41.
55. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J, Rosenberg PS, et al. Colorectal

Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013. *J Natl Cancer Inst.* 2017 01;109(8).

56. van de Velde CJH, Boelens PG, Borras JM, Coebergh J-W, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer.* 2014 Jan;50(1):1.e1-1.e34.

57. Gouvas N. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Aug 12];29(2). Available from: <http://www.annalsgastro.gr/index.php/annalsgastro/article/view/2359/1723>

58. Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006 Nov;49(11):1663–72.

59. Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, Ito M, Kinugasa Y, Komori K, et al. Mesorectal Excision With or Without Lateral Lymph Node Dissection for Clinical Stage II/III Lower Rectal Cancer (JCOG0212): A Multicenter, Randomized Controlled, Noninferiority Trial. *Ann Surg.* 2017 Aug;266(2):201–7.

60. Perez RO, São Julião GP, Vailati BB, Fernandez LM, Mattacheo AE, Konishi T. Lateral Node Dissection in Rectal Cancer in the Era of Minimally Invasive Surgery: A Step-by-Step Description for the Surgeon Unacquainted with This Complex Procedure with the Use of the Laparoscopic Approach. *Dis Colon Rectum.* 2018 Oct;61(10):1237–40.

61. Stearns MW, Deddish MR. Five-year results of abdominopelvic lymph node dissection for carcinoma of the rectum: *Dis Colon Rectum.* 1959 Mar;2(2):169–72.

62. Hojo K, Koyama Y. The effectiveness of wide anatomical resection and radical lymphadenectomy for patients with rectal cancer. *Jpn J Surg.* 1982 Mar;12(2):111–6.

63. Moriya Y, Hojo K, Sawada T, Koyama Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection: *Dis Colon Rectum.* 1989 Apr;32(4):307–15.

64. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T, et al. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy: *Dis Colon Rectum.* 2001 Sep;44(9):1274–80.

65. Georgiou P, Tan E, Gouvas N, Antoniou A, Brown G, Nicholls RJ, et al. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Nov;10(11):1053–62.

66. Cheng H, Deng Z, Wang Z, Zhang W, Su J. Lateral Lymph Node Dissection with Radical Surgery versus Single Radical Surgery for Rectal Cancer: a Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(10):2517-21.
67. Yokoyama S, Takifuji K, Hotta T, Matsuda K, Watanabe T, Mitani Y, et al. Survival benefit of lateral lymph node dissection according to the region of involvement and the number of lateral lymph nodes involved. *Surg Today.* 2014 Jun;44(6):1097–103.
68. Georgiou PA, Mohammed Ali S, Brown G, Rasheed S, Tekkis PP. Extended lymphadenectomy for locally advanced and recurrent rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Mar;32(3):333–40.
69. Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, Ito M, Kinugasa Y, Komori K, et al. Mesorectal Excision With or Without Lateral Lymph Node Dissection for Clinical Stage II/III Lower Rectal Cancer (JCOG0212): A Multicenter, Randomized Controlled, Noninferiority Trial. *Ann Surg.* 2017 Aug;266(2):201–7.
70. Yang X, Yang S, Hu T, Gu C, Wei M, Deng X, et al. What is the role of lateral lymph node dissection in rectal cancer patients with clinically suspected lateral lymph node metastasis after preoperative chemoradiotherapy? A meta-analysis and systematic review. *Cancer Med.* 2020 Jul;9(13):4477–89.
71. Wang X, Qiu A, Liu X, Shi Y. Total mesorectal excision plus lateral lymph node dissection vs TME on rectal cancer patients: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2020 Jun;35(6):997–1006.
72. Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Lateral pelvic lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. *Br J Surg.* 2003 Dec;90(12):1580–5.
73. Akiyoshi T, Ueno M, Matsueda K, Konishi T, Fujimoto Y, Nagayama S, et al. Selective Lateral Pelvic Lymph Node Dissection in Patients with Advanced Low Rectal Cancer Treated with Preoperative Chemoradiotherapy Based on Pretreatment Imaging. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jan;21(1):189–96.
74. Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, Saito N, Kinugasa Y, Kanemitsu Y, et al. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jun;13(6):616–21.
75. Ito M, Kobayashi A, Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer surgery: Results from a randomized trial comparing mesorectal

- excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or III lower rectal cancer (Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0212). *Eur J Surg Oncol*. 2018 Apr;44(4):463–8.
76. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24:vi81–8.
77. Wang Z, Loh KY, Tan K-Y, Woo EC-H. The role of lateral lymph node dissection in the management of lower rectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Mar;397(3):353–61.
78. Hojo K, Sawada T, Moriya Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy: *Dis Colon Rectum*. 1989 Feb;32(2):128–33.
79. Hida J, Okuno K, Tokoro T. Distal dissection in total mesorectal excision, and preoperative chemoradiotherapy and lateral lymph node dissection for rectal cancer. *Surg Today*. 2014 Dec;44(12):2227–42.
80. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018 Feb;23(1):1–34.
81. Shinagawa T, Tanaka T, Nozawa H, Emoto S, Muro K, Kaneko M, et al. Comparison of the guidelines for colorectal cancer in Japan, the USA and Europe. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018 Jan;2(1):6–12.
82. Kusters M, Holman FA, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers G-J, Daniels-Gooszen AW, et al. Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. *Radiother Oncol*. 2009 Aug;92(2):221–5.
83. Lim S-B, Yu CS, Kim CW, Yoon YS, Park SH, Kim TW, et al. Clinical implication of additional selective lateral lymph node excision in patients with locally advanced rectal cancer who underwent preoperative chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Dec;28(12):1667–74.