



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΛΗΡΗΣ ΕΚΤΟΜΗ ΜΕΣΟΚΟΛΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΔΕΞΙΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

ΔΡΟΣΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ

**ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΓΝΙ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΜΠΑΛΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ, ΑΝΑΠ.ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΜΗΤΣΗΣ ΜΙΧΑΗΛ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ-ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΛΙΑΝΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, ΕΠΙΚ.ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**COMPLETE MESOCOLIC EXCISION FOR
RIGHT SIDED COLON CANCER
REVIEW OF LITERATURE**

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract	5
Ευχαριστίες.....	6
Εισαγωγικά.....	7
Γενικό μέρος.....	9
Υλικό μεθοδος.....	9
Επιδημιολογικά στοιχεία.....	10
Κλινικοπαθολογικά και Μοριακά Χαρακτηριστικά.....	11
Πρόληψη.....	13
Σταδιοποίηση.....	13
Ο ρόλος του Ογκολογικού Συμβουλίου.....	15
Χειρουργική αντιμετώπιση.....	15
Επικουρική Χημειοθεραπεία.....	16
Πρόγνωση.....	18
Εμβρυολογία-Ανατομία.....	18
Μονοπάτια μετάστασης για τον καρκίνο του παχέος εντέρου.....	21
Εμβρυολογία και Ανατομία λεμφικού συστήματος παχέος εντέρου.....	22
Tumor deposits.....	25
Παρα-αορτικοί λεμφαδένες.....	25
Περιγραφή της CME.....	26
Αγγειακή Ανατομία Δεξιού κόλου-παραλλαγές και σημασία της πλήρους μεσοκολικής εκτομής.....	32
Επιλοκές της CME.....	36
Ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από τη CME;.....	37
Αξιολόγηση Παρασκευάσματος.....	39

Ακεραιότητα μεσοκόλου.....	39
Απόσταση Όγκου-Κεντρικής Αγγειακής Απολίωσης.....	41
Μήκος εντέρου.....	42
Λεμφαδενεκτομή.....	43
Lymph node ratio.....	44
Φωτογράφιση παρασκευάσματος.....	45
Συμπεράσματα.....	45
Πλήρης Μεσοκολική Εκτομή vs Συμβατική δεξιά ημικολεκτομή.....	47
Πλήρης Μεσοκολική Εκτομή vs Ιαπωνική D3.....	50
Λαπαροσκοπική vs ανοιχτή Πλήρη Μεσοκολική Εκτομή.....	53
Βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα.....	54
Specimen Quality.....	55
Survival Outcomes.....	56
Περιγραφή τεχνικής Λαπαροσκοπικής CME.....	59
Αγγειακή Ανατομία στη Λαπαροσκοπική Δεξιά ημικολεκτομή.....	60
Είναι ασφαλής η CME+CVL;.....	62
Ρομποτική CME.....	63
Τροποποιημένη Πλήρης Εκτομή Μεσοκόλου (mCME).....	66
Συμπεράσματα.....	67
Βιβλιογραφία.....	68

Περίληψη

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CC) είναι μια από τις συχνότερες μορφές καρκίνου και σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου σχετιζόμενη με καρκίνο σε νέους ασθενείς. Με βάση τα προηγούμενα δεδομένα εγείρεται το ερώτημα, αν η χειρουργική του παχέος εντέρου μπορεί να βελτιωθεί με την εφαρμογή της χειρουργικής κατά μήκος των εμβρυικών πλάνων με αποτέλεσμα τη μείωση των υποτροπών και τη βελτίωση της επιβίωσης. Με βάση τα αποτελέσματα της Ολικής Μεσοορθικής Εκτομής, έγινε προσπάθεια επίτευξης αυτών στον καρκίνο του παχέος εντέρου δημιουργώντας προ δώδεκα ετών την παράλληλη έννοια της Πλήρους Μεσοκολικής Εκτομής (CME), η οποία περιλαμβάνει την οξεία παρασκευή και διαχωρισμό του σπλαγγικού από το τοιχωματικό εμβρυικό πλάνο, καθώς και την κεντρική απολίνωση των αντίστοιχων τροφοφόρων κολικών αρτηριών. Με τη μέθοδο αυτή εξασφαλίζεται η ακεραιότητα ενός εμβρυολογικού περιβλήματος περίξ του μεσοκόλου, δίκην φακέλου, εξασφαλίζοντας έτσι τη μέγιστη λεμφαδενεκτομή. Τα αποτελέσματα των μελετών που συγκρίνουν τη CME με την παραδοσιακή κολεκτομή είναι διαφορούμενα όσο αφορά την έκταση της λεμφαδενεκτομής και την ασφάλεια της μεθόδου, λαμβάνοντας όμως υπόψη το συνολικό όφελος της βελτίωσης της επιβίωσης, και της εξάλειψης της πιθανότητας ύπαρξης λεμφαδενικών μικρομεταστάσεων. Στη φαρέτρα των χειρουργικών μεθόδων υπάρχει η ελάχιστη επεμβατική χειρουργική που ελαχιστοποιεί τους διεγχειρητικούς κινδύνους της ανοιχτής χειρουργικής με ικανοποιητικά βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common forms of cancer and according to the latest data it is the leading cause of cancer-related death in young patients. Based on the previous data, the question arises whether colorectal surgery can be improved by implementing surgery along the embryological planes resulting in a reduction of recurrence and improved survival. Based on the results of Total Mesorectal Excision, an attempt was made to achieve the same in colon cancer by creating, twelve years ago, the parallel concept of Complete Mesocolic Excision (CME), which involves the acute dissection and separation of the visceral from the parietal

embryological plane and central ligation of the respective trophic colonic arteries. This method ensures the integrity of an embryological envelope around the mesocolon, in the form of a folder, thus ensuring maximum lymphadenectomy. The results of studies comparing CME with traditional colectomy are ambiguous with regard to the extent of lymphadenectomy and the safety of the method, but considering the overall benefit of improved survival, and the elimination of the possibility of lymph node micro-metastases. In the quiver of surgical methods there is minimally invasive surgery that minimises the intraoperative risks of open surgery with satisfactory short and long-term results.

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε το διάστημα μεταξύ Σεπτεμβρίου 2022 και Φεβρουαρίου 2023 στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος στη Χειρουργική Παχέος Εντέρου-Πρωκτού της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Ως την ελάχιστη δυνατή μνεία, με την παρούσα παράγραφο οφείλω να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της και ιδιαίτερα: την επιβλέπουσα της εργασίας-Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ Μπαλή Χριστίνα, για την πολύτιμη υποστήριξή της, τις παραγωγικές υποδείξεις της και το πολύ καλό κλίμα συνεργασίας, συμβάλλοντας τα μέγιστα για την κατάρτιση της διπλωματικής μου εργασίας. Τον Διευθυντή του ΠΜΣ κ Τζοβάρια Γεώργιο, Καθηγητής Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Εθνικός Αντιπρόσωπος της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Κολοπρωκτολογίας, που μου έδωσε τη δυνατότητα να παρακολουθήσω το συγκεκριμένο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών. Επίσης ευχαριστίες απευθύνω στα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής μου κ Μήτση Μιχαήλ, Καθηγητής Χειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και κ Λιανό Γεώργιο, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους αγαπημένους ανθρώπους και μη, που με στήριξαν και με υπέμειναν σε όλα τα στάδια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Εισαγωγικά

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο τρίτος καρκίνος στους άνδρες (10% του συνόλου) και ο δεύτερος στις γυναίκες (9.2% του συνόλου) με 1.360.000 νέες περιπτώσεις παγκοσμίως. Στην Ελλάδα εκτιμάται ότι το 2020 σημειώθηκαν 6529 νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου, και 3431 θάνατοι που σχετίζονται με καρκίνο του κόλου. Η θεραπεία ποικίλει ανάλογα με την εντόπιση του όγκου και το στάδιο κατά τη διάγνωση. Η χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με την επιλεκτική χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας είναι οι κύριες μέθοδοι αντιμετώπισης καρκίνου του παχέος εντέρου (Global Cancer Observatory-WHO).

Η εισαγωγή της ολικής εκτομής του μεσοορθού (Total Mesorectal Excision - TME) από τους Heald και συνεργάτες το 1986 έφερε επανάσταση στη χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού, αφού παρατήρησαν ότι η τοπική υποτροπή θα μπορούσε να προκύψει από υπολειμματικές εναποθέσεις στο περιφερικό μεσοορθό, το οποίο συσχετίστηκε με υψηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής και φτωχότερο πλάνο χειρουργικής εκτομής. Η καθιέρωση της μεθόδου την έχει καταστήσει ως επέμβαση εκλογής, καθώς έχει μειώσει θεαματικά τα ποσοστά τοπικής υποτροπής. Η ολική εκτομή του μεσοορθού αφαιρεί ένα άθικτο παρασκεύασμα, δίνοντας έμφαση στα εμβρυολογικά χειρουργικά πλάνα [1].

Η προτυποποίηση της χειρουργικής εκτομής για τον καρκίνο του ορθού οδήγησε σε καλύτερη πρόγνωση και ογκολογικά αποτελέσματα. Επομένως ήταν επιθυμητή η καταλληλότερη πρακτική χειρουργικής εκτομής για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Ο Hohenberger και οι συνεργάτες του, το 2009, περιέγραψαν για πρώτη φορά την πλήρη εκτομή του μεσοκόλου (Complete Mesocolic Excision) σε συνδυασμό με την κεντρική αγγειακή απολίνωση (Central Vascular Ligation – CVL) και έδωσαν έμφαση στην οξεία διατομή της σπλαχνικής από τη σωματική περιτονία. Συγκεκριμένα, οι συγγραφείς ανέλυσαν δεδομένα 1329 ατόμων που υπεβλήθησαν σε R0 εκτομή παχέος εντέρου. Ο Hohenberger που εισήγαγε την έννοια της CME, αναφέρει μείωση ποσοστού τοπικής υποτροπής από 6.5% σε 3.6% και αύξηση του ποσοστού πενταετούς επιβίωσης σχετιζόμενο με καρκίνο από 82.1% σε 89.1% [2].

Οι υποστηρικτές της CME αναφέρουν ότι βελτιώνει τα ποσοστά επιβίωσης και ελαττώνει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής και ότι θα πρέπει να προτυποποιηθεί ως μέθοδος εκλογής στις κατευθυντήριες οδηγίες της χειρουργικής αντιμετώπισης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Αντίθετα, οι αναφορές που θα αναφερθούν παρακάτω είναι διαφορούμενες ως προς την ανάγκη

τόσο εκτεταμένης εκτομής, λαμβάνοντας υπόψη το αυξημένο ποσοστό επιπλοκών. Η ιδέα της CME υποστηρίχθηκε περαιτέρω από την μελέτη των Hohenberger και West, όπου συνέκριναν δείγματα CME με δείγματα συμβατικής κολεκτομής, και παρατήρησαν ότι η εκτομή κατά CME αφαίρεσε μεγαλύτερη περιοχή μεσοκόλου και πέτυχε υψηλότερα ποσοστά εκτομής λεμφαδένων [3].

Μετά τα εξαιρετικά αυτά αποτελέσματα που εκδόθηκαν από τον Hohenberger, πολλά ιδρύματα υιοθέτησαν τη CME-CVL ως την επέμβαση εκλογής για την αντιμετώπιση καρκίνου του παχέος εντέρου. Στην Ιαπωνία, η εκτομή D3 (εκτομή των περικολικών, ενδιάμεσων και κύριων λεμφαδένων) είναι η καθιερωμένη χειρουργική πρακτική από ετών. Αν και οι έκταση της λεμφαδενεκτομής καθορίζεται από τα προεγχειρητικά κλινικά ευρήματα, την έκταση της λεμφαδενικής διασποράς καθώς και τη διήθηση του πρωτοπαθούς όγκου που εκτιμάται διεγχειρητικά, σύμφωνα με τις Ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες του 2019, συνιστάται D3 λεμφαδενεκτομή για τον κολικό καρκίνο pT1 επειδή η συχνότητα μετάστασης στους λεμφαδένες είναι περίπου 10% και το 2% συνοδεύεται από λεμφαδενική μετάσταση. Αν και δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να περιγράφουν την έκταση της λεμφαδενικής εκτομής για τον καρκίνο cT2, είναι απαραίτητη τουλάχιστον η D3 εκτομή επειδή το 1% του cT2 συνοδεύεται από μεταστάσεις στους κύριους λεμφαδένες και η προεγχειρητική διάγνωση βάθους διήθησης δεν είναι ακριβής. Εάν αναγνωρίζεται λεμφαδενική μεταστατική νόσος με βάση τα προεγχειρητικά ή διεγχειρητικά ευρήματα τότε αποφασίζεται απευθείας D3 εκτομή [4],[5],[6].

Η λαπαροσκοπική χειρουργική για τον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει σαφή βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, για παράδειγμα λιγότερο μετεγχειρητικό άλγος, λιγότερες λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου και μειωμένο χρόνο μετεγχειρητικής νοσηλείας εν συγκρίσει με τη συμβατική κολεκτομή. Παρά ταύτα η λαπαροσκοπική χειρουργική έχει ογκολογική ασφάλεια σύμφωνα με μεγάλες κλινικές δοκιμές.

Αν και το κόστος των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών όπως η ρομποτική χειρουργική είναι υψηλό, υπάρχουν ορισμένα στοιχεία στην τρέχουσα βιβλιογραφία που σχετίζονται με τη βελτιωμένη μετεγχειρητική νοσηρότητα και τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα [7].

Προς το παρόν, υπάρχει σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών στην υπάρχουσα βιβλιογραφία όσο αφορά τον ορισμό της CME κολεκτομής ιδιαίτερα όσο αφορά το δεξί παχύ έντερο αλλά και τα σαφή αποτελέσματα βραχυπρόθεσμα και μη [8-19].

Ως εκ τούτου, ο στόχος αυτής της μελέτης είναι να πραγματοποιήσει μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αφορά τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της CME και των εφαρμογών της στην ελάχιστα επεμβατική χειρουργική, σε ασθενείς με καρκίνο του δεξιού παχέος εντέρου. Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να αναλυθούν τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη δεξιά ημικολεκτομή με πλήρη εκτομή μεσοκόλου έναντι της συμβατικής όσον αφορά την ασφάλεια, τη σκοπιμότητα και τα ογκολογικά αποτελέσματα και να προσπαθήσει να ορίσει τον ρόλο αυτής της χειρουργικής επέμβασης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υλικό-Μέθοδος

Η μελέτη αυτή αφορά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την ολική μεσοκολική εκτομή στον καρκίνο του δεξιού παχέος εντέρου. Τα αποτελέσματά της προκύπτουν μετά από εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε διεθνείς βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων με τους όρους «complete mesocolic excision», «CME», «right colon cancer», «laparoscopic CME», «robotic CME». Συγκεκριμένα, η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στο διάστημα μεταξύ Σεπτεμβρίου του 2022 έως και Ιανουάριος του 2023 και ανευρέθησαν στο Pubmed 333 εργασίες και 67 μελέτες στην Cochrane Database. Στη συγκεκριμένη εργασία καταγράφησαν τα αποτελέσματα 193 μελετών, συμπεριλαμβανομένων τυχαιοποιημένων προοπτικών κλινικές μελετών, μετα-αναλύσεων, συστηματικών ανασκοπήσεων, μελετών κοόρτης (cohort studies), αναδρομικές μελέτες και μελέτες πτωματικών παρασκευασμάτων.

Το βασικό ερώτημα που διερευνάται είναι η υπεροχή της CME έναντι της συμβατικής δεξιάς ημικολεκτομής για καρκίνους δεξιού παχέος εντέρου, όσο αφορά την ογκολογική επάρκεια, την ασφάλεια και την επιβίωση των ασθενών. Τα δευτερεύοντα ερωτήματα πραγματεύονται την εφαρμογή της CME με τις ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές της λαπαροσκοπικής και

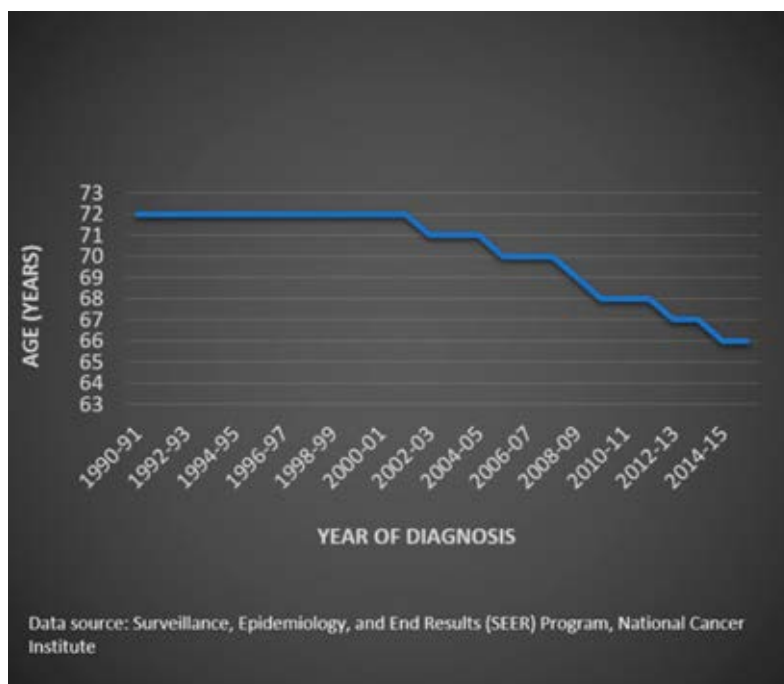
ρομποτικής χειρουργικής συγκρίνοντας τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CC) είναι μια από τις κύριες αιτίες θανάτου που σχετίζονται με τον καρκίνο στον κόσμο και η επιβίωση των ασθενών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το στάδιο του όγκου κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως και αντιπροσωπεύει το 10,7% όλων των νέων περιπτώσεων ορθοκολικού καρκίνου για το 2020. Ο καρκίνος παχέος εντέρου επηρεάζει έως και το 10.1% του Ελληνικού πληθυσμού, με 6529 νέες περιπτώσεις το 2020-GLOBOCAN. Περίπου 3431 άνθρωποι στην Ελλάδα πεθαίνουν από κολικό καρκίνο ετησίως. Περίπου το 40% των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν εντοπισμένο καρκίνο που μπορεί να αντιμετωπιστεί χειρουργικά. Η 5ετής σχετική επιβίωση των ασθενών με εντοπισμένο CC είναι 90% [20-23].

Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης των ασθενών με μεταστατικό CC είναι 13,8%. Υπολογίζεται ότι το 64,5% των ατόμων με κολικό καρκίνο επιβιώνει 5 χρόνια ή περισσότερο. Περίπου το 5% των ανθρώπων που αναπτύσσουν καρκίνους του παχέος εντέρου έχουν κληρονομική σχέση. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου διαγιγνώσκεται συχνότερα σε άτομα ηλικίας 65-74 ετών με τη μέση ηλικία διάγνωσης να είναι τα 66 έτη και τη διάμεση ηλικία θανάτου τα 73 έτη. Στις Ηνωμένες πολιτείες, η συχνότητα εμφάνισης και κατ' επέκταση θνησιμότητα του κολικού καρκίνου έχει μειωθεί από τη δεκαετία του 1970, λόγω του πληθυσμιακού ελέγχου και των βελτιώσεων στη θεραπεία του [24-26].

Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε νεαρούς ενήλικες (ηλικία <50 ετών-early onset (EO-CC) που ονομάζεται κολικός καρκίνος πρώιμης έναρξης, αυξάνεται από το 1995. Προβλέπεται ότι η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου θα αυξηθεί κατά 90% για ασθενείς ηλικίας 20-34 ετών και κατά 27.7% για ασθενείς ηλικίας 35 έως 49 ετών έως το 2030. Μάλιστα αποτελεί, πλέον, την πρώτη αιτία θανάτου σχετιζόμενη με καρκίνο στους νέους κάτω των 50 ετών [27].



Μελέτη που βασίζεται στη ACCENT-βάση δεδομένων και συμπεριλαμβάνει 35713 ασθενείς σταδίου ΙΙΙ κολικού καρκίνου αναδεικνύει το διακριτό μοριακό προφίλ του ΕΟ-CC εν συγκρίσει με τους ασθενείς με όψιμη έναρξης κολικό καρκίνο (LO-CC). Η ηλικία εμφάνισης έχει δευτερεύοντα ρόλο σε μια πολυπαραγοντική μελέτη, υποδηλώνοντας ότι η βιολογία του όγκου είναι ο ισχυρότερος μοριακός βιοδείκτης [20]

Κλινικοπαθολογικά και Μοριακά Χαρακτηριστικά

Είναι πλέον κοινή γνώση πως ο πρώιμης έναρξης κολικός καρκίνος είναι διαφορετική ασθένεια από τον όψιμης έναρξης όσο αφορά την επιδημιολογία, κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά και μοριακά βιολογικά χαρακτηριστικά. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου σε νέους ασθενείς παραμένουν οι ίδιοι όπως στον όψιμης έναρξης, υποδηλώνοντας την κοινή παθογένεια, εξακολουθώντας όμως να υπάρχει ανάγκη περαιτέρω έρευνας της συσχέτισης της έκθεσης των νέων ασθενών και της εμφάνισης του κολικού καρκίνου. Οι ανωτέρω παράγοντες αφορούν τη διαίτα χαμηλή σε φυτικές ίνες και λαχανικά, κάπνισμα, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, αυξητικές ορμόνες, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης [33,34], στρες και εναλλαγές

στο μικροβίωμα που σχετίζονται με αντιβιοτικά [21]. Η παχυσαρκία αυξάνεται παγκοσμίως και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κολικού καρκίνου λόγω της εντερικής δυσβίωσης και φλεγμονής. Προστατευτική δράση φαίνεται να έχει η πρόσληψη φυτικών ινών, ψαριών, ασβεστίου, ασπιρίνης [35,36,37] καθώς και η φυσική δραστηριότητα. Μια άλλη ομάδα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη κολικού καρκίνου είναι ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου αποτελώντας το 1-2% του συνόλου στο γενικό πληθυσμό με τον κίνδυνο να αυξάνεται περαιτέρω με την πρόωμη έναρξη της νόσου, τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της φλεγμονής [28-40].

Ακόμη μία μεγάλη κατηγορία στον πρώιμο κολικό καρκίνο συμπεριλαμβάνει τον κληρονομούμενο. Το 15% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες με τον κυριότερο, το οικογενειακό ιστορικό. Τα κληρονομικά σύνδρομα αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων με τις πιο κοινές μορφές να αφορούν το σύνδρομο Lynch και την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση, που φέρουν αμφότερα αυτοσωμικά επικρατή γονίδια. Περίπου το 24% των κληρονομούμενων κολικών καρκίνων ανευρίσκεται στο δεξί παχύ έντερο. Ο κίνδυνος εμφάνισης κατά τη διάρκεια της ζωής είναι διπλάσιος μεταξύ εκείνων με συγγενή πρώτου βαθμού με κληρονομικό καρκίνο και ο κίνδυνος αυξάνεται τέσσερις φορές εάν η διάγνωση τεθεί πριν την ηλικία των 45 ετών. Το σύνδρομο Lynch - Κληρονομικός Μη Πολυποσικός Καρκίνος Παχέος εντέρου (HNPCC) αποτελεί το 1-3% όλων των περιπτώσεων και προκαλείται από μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης DNA (MMR-mismatch repair- MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2). Ο κολικός καρκίνος στην περίπτωση αυτή εμφανίζεται σε μέση ηλικία 45 ετών και μπορεί να προκύψει αυξημένος κίνδυνος κακοήθους ανάπτυξης και σε όργανα πέραν του κόλου (ενδομήτριο, ωοθήκες, στομάχου, λεπτού εντέρου). Η Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση (FAP) αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 1% του συνόλου του καρκίνου του παχέος εντέρου και παθογενετικά οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου APC στο χρωμόσωμα 5. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από πρόωμη εμφάνιση πολλαπλών ορθοκολικών αδενωματωδών πολυπόδων πριν τα 20 έτη. Αδενώματα μπορεί να εμφανιστούν στην ανώτερη γαστρεντερική οδό και μπορεί να προσβληθούν επιπλέον όργανα του παχέος εντέρου. Εάν το κόλον και το ορθό δεν αφαιρεθούν, ο κίνδυνος εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου είναι >90% και συχνά εμφανίζεται πριν την ηλικία των 40 ετών [41-47].

Πρόληψη

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος είναι ο έλεγχος νόσου σε φαινομενικά υγιείς ανθρώπους, προκειμένου να εντοπιστεί η ασθένεια σε πρώιμο στάδιο, επιτρέποντας έτσι την επιτυχή θεραπεία. Επί του παρόντος πραγματοποιούνται διάφορες μέθοδοι προσυμπτωματικού ελέγχου για CC, συμπεριλαμβάνοντας την ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας στα κόπρανα (guaiac Fecal Occult Blood Test-gFOBT), ανοσοχημικές εξετάσεις κοπράνων (FIT) και ανίχνευση DNA στα κόπρανα. Σε περίπτωση θετικών αποτελεσμάτων ο ασθενής παραπέμπεται σε διαγνωστική κολοσκόπηση. Μια εναλλακτική λύση αντί της ενδοσκόπησης αποτελεί η CT-κολοσκόπηση με το μειονέκτημα της μη λήψης ιστού από τον όγκο. (Se 88-100%, Sp 90-96% για βλάβες >1εκ, δυσχέρεια ανάδειξης μικρών επίπεδων πολυπόδων) [48].

Σταδιοποίηση

Ο ασθενής υποβάλλεται σε Υπολογιστική Τομογραφία (CT) Κοιλίας και θώρακος για την αναζήτηση της επέκτασης του όγκου (σταδιοποίηση). Η ακρίβεια της προεγχειρητικής CT στη σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου ήταν σε ανασκόπηση 73-83%, 59-71% για τα στάδια T, N αντίστοιχα, καθώς και Se 74-84% για το στάδιο M, αλλά δεν μπορεί να αναδείξει την ακριβή τοιχωματική διήθηση και να αξιολογήσει τους ύποπτους λεμφαδένες [49-51]. Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί την επόμενη μέθοδο σταδιοποίησης σε περιπτώσεις που δεν πραγματοποιείται Αξονική Τομογραφία με T1/T2 vs T3/T4 Se 72-91%, Sp 84-89% ή σε περιπτώσεις περαιτέρω διερεύνησης ύποπτων εστιών σε άλλα όργανα (ήπαρ). [52-53].

Το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση κολικού καρκίνου, αλλά χρησιμοποιείται στην μετεγχειρητική παρακολούθηση ανταπόκρισης του ασθενούς στην εκτομή και τη συστηματική χημειοθεραπεία αλλά και την ανίχνευση υποτροπής ή μετάστασης [54-57].

Το 1936, ο Βρετανός παθολόγος Cuthbert Dukes πρότεινε την ταξινόμηση όγκων του ορθού, που εν συνεχεία έγινε ευρέως γνωστή και για το κόλον βαθμολογώντας τα νεοπλάσματα σε Dukes A, B, C, D. Αργότερα αντικαταστάθηκε από το σύστημα TNM.

T-stage

TX – Primary tumor cannot be assessed

T0 - No evidence of primary tumor

Tc_{is} - Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria

T1 - Tumor invades submucosa

T2 - Tumor invades muscularis propria

T3 - Tumor invades through the muscularis propria into the pericorectal tissues

T3a – Minimal invasion: <1mm beyond the borders of the muscularis propria

T3b – Slight invasion: 1-5mm beyond the borders of the muscularis propria

T3c – Moderate invasion: >5-15mm beyond the borders of the muscularis propria

T3d – Extensive invasion: >15mm beyond the borders of the muscularis propria

T4a - Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum

T4b - Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures

N-stage

NX - Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 – No regional lymph node metastasis

N1 - Metastasis in 1-3 regional lymph nodes

N1a - Metastasis in 1 regional lymph node

N1b - Metastasis in 2-3 regional lymph nodes

N1c - Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis

N2 - Metastasis in 4 or more lymph nodes

N2a - Metastasis in 4-6 regional lymph nodes

N2b - Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

M-stage

MX – Distant metastasis cannot be assessed

M0 - No distant metastasis

M1 - Distant metastasis

M1a - Metastasis confined to 1 organ or site

M1b - Metastases in more than 1 organ/site or the peritoneum

Stage	T	N	M
0	Tis	0	0
I	1-2	0	0
II A	3	0	0
II B-C	4a-b	0	0
III	1-4	1-2	0
IV	1-4	0-2	1

Ο ρόλος του Ογκολογικού Συμβουλίου

Ο θεσμός του Ογκολογικού Συμβουλίου (MDT-MultiDisciplinary Team) έχει επικρατήσει πλέον να πραγματοποιείται στον καρκίνο του ορθού. Στην κλινική πράξη οι ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου συζητούνται στο ογκολογικό συμβούλιο, κυρίως μετεγχειρητικά, για την απόφαση λήψης συστηματικής θεραπείας. Υπάρχει ανάγκη τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σχετικά με την επιρροή των αποφάσεων του συμβουλίου στην επιβίωση του ασθενούς. Προσφάτως όμως καθιερώθηκε από τις κατευθυντήριες οδηγίες να τίθεται υπό συζήτηση προεγχειρητικά η προβλεπόμενη βέλτιστη αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου.

Χειρουργική αντιμετώπιση

Η χειρουργική επέμβαση είναι ο βασικός πυλώνας της θεραπείας του μη μεταστατικού CC.

Η ογκολογικά ορθή χειρουργική επέμβαση για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και συγκεκριμένα του δεξιού βασίζεται στην εντόπιση και την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου, ακολουθώντας τα εμβρυικά πλάνα, προσπαθώντας για την επίτευξη πλήρους εξαίρεσης του όγκου και της λεμφαγγειακής διασποράς με σκοπό τα αρνητικά εγγύς και άπω όρια εκτομής και εξαίρεση του υγιούς ιστού σε απόσταση πέντε εκατοστών κεντρικά και περιφερικά [58].

Υπάρχουν πλέον τυποποιημένα είδη επεμβάσεων, ανάλογα με την εντόπιση του όγκου. Οι τύποι των εκτομών βασίζονται στη γνώση της αγγειακής ανατομίας και τη γνώση της ανατομίας των λεμφαδένων.

Η δεξιά ημικολεκτομή είναι ο τύπος επέμβασης για καρκίνους του τυφλού, ανιόντος κόλου, στην ηπατική καμπή και στο εγγύς τμήμα του εγκάρσιου κόλου. Στην τελευταία περίπτωση πραγματοποιείται εκτεταμένη δεξιά ημικολεκτομή. Η διαδικασία περιλαμβάνει απολίνωση της ειλεοκολικής, της δεξιάς κολικής αρτηρίας και του δεξιού κλάδου της μέσης κολικής. Εν συνεχεία αναστόμωση μεταξύ του τελικού ειλεού και του εγκάρσιου κόλου πλαγιοπλάγια με συρραφή ή αυτόματο κοπτοράπτη.

Το μήκος του εντέρου που αφαιρείται εξαρτάται από τη λεμφική απορροή του εν λόγω τμήματος. Το μεσόκολο του κόλου πρέπει να αφαιρείται άθικτο με το τροφοδοτικό αγγείο, που περιέχει τους επιχώριους λεμφαδένες. Η πλήρης εκτομή των λεμφαδένων που συμπεριλαμβάνονται στο μεσόκολο επιτρέπει τη θεραπευτική εκτομή και την ακριβή σταδιοποίηση της νόσου. Συνιστάται η συλλογή τουλάχιστον 12 λεμφαδένων για την απόδοση του N σταδίου (American Joint Committee on Cancer (AJCC)). Η ερευνητική λαπαροτομία ή λαπαροσκόπηση περιλαμβάνει την ψηλαφητική ή οπτική εκτίμηση της περιτοναϊκής κοιλότητας και των κοιλιακών οργάνων για την ανίχνευση ή τον αποκλεισμό σύγχρονων βλαβών προχωρημένου σταδίου ή συνυπάρχουσες παθολογίες. Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού τυπικά δεν έχει θέση στη χειρουργική του παχέος εντέρου. Τοποπεριοχική υποτροπή μπορεί να συμβεί σε ποσοστό έως και 12% και ταξινομείται σε 4 κατηγορίες: αναστομωτική, μεσεντερική / λεμφαδενική, οπισθοπεριτοναϊκή και περιτοναϊκή.

Επικουρική Χημειοθεραπεία

Η θεραπεία του κολικού καρκίνου (CC) ποικίλλει ανάλογα με τη σταδιοποίηση του όγκου και είναι συχνά πολυπαραγοντική. Εάν η ιστοπαθολογική έκθεση αναδείξει θετικούς λεμφαδένες, ο όγκος κατατάσσεται στο στάδιο III και χορηγείται επικουρική χημειοθεραπεία σε μια προσπάθεια να εξαλειφθούν οι μικροσκοπικές μεταστάσεις και να μειωθεί έτσι ο κίνδυνος τοπικής και συστηματικής υποτροπής. Η επικουρική χημειοθεραπεία συνιστάται σε ασθενείς

με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου III, χωρίς αντενδείξεις, καθώς το ποσοστό υποτροπής κυμαίνεται μεταξύ 15% και 50% [59].

Τα πλεονεκτήματα της επικουρικής χημειοθεραπείας είναι πλέον ξεκάθαρα αφού μειώνουν το ποσοστό υποτροπής κατά 30% και θνητότητας κατά 22-32%. Για τον καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου II, η επικουρική θεραπεία εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη: ωστόσο, σε ομάδες υψηλού κινδύνου για υποτροπή με συγκεκριμένα κλινικοπαθολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά (dMMR, T4 όγκος, φτωχά διαφοροποιημένος όγκος, λεμφαγγειακή διήθηση, περινευρική διήθηση, αποφρακτικός όγκος ή διατετριμμένος, R1 ή R2 εκτομή, μη επαρκής λεμφαδενεκτομή, υψηλό προεγχειρητικό CEA, μικρομεταστάσεις, κύτταρα “δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου”) προσφέρεται εξατομικευμένη θεραπεία, παρόλο που τα οφέλη αυτής δεν είναι απόλυτα αποδεδειγμένα. (QUASAR trial, MOSAIC trial). Ήδη από το 1990, υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν τη βελτίωση συνολικής επιβίωσης και ελεύθερης νόσου με τη χορήγηση φθοριοουρακίλης (FU) σε συνδυασμό με λευκοβορίνη (Lv) σε ασθενείς σταδίου III [60-62].

Η προσθήκη οξαλιπλατίνης στο FU/Lv (FOLFOX) αυξάνει την 5ετή επιβίωση χωρίς νόσο από 67,4% σε 73,3% και την βετή συνολική επιβίωση σε ασθενείς σταδίου III από 68,7% σε 72,9% και μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής κατά 20% [63,64].

Επί του παρόντος, σύμφωνα με τις οδηγίες η θεραπεία εκλογής είναι η FU/Lv μόνη της ή σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη για 6 μήνες για ασθενείς ηλικίας έως 75 ετών που ανέχονται τη χημειοθεραπεία. Σε ειδικές περιπτώσεις χορηγείται από του στόματος φθοριοπυριμιδίνη, ή καπεσιταμπίνη, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, η οποία έχει ισοδύναμη επίδραση με την ενδοφλέβια χορηγούμενη FU/Lv και με λιγότερη τοξικότητα [65].

Σε μια προσπάθεια ανακούφισης των συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τον όγκο ή παράταση της επιβίωσης προσφέρεται παρηγορική εκτομή ή παρακαμπτήριος επέμβαση και χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό κολικό καρκίνο ή επιπλεγμένο κολικό καρκίνο.

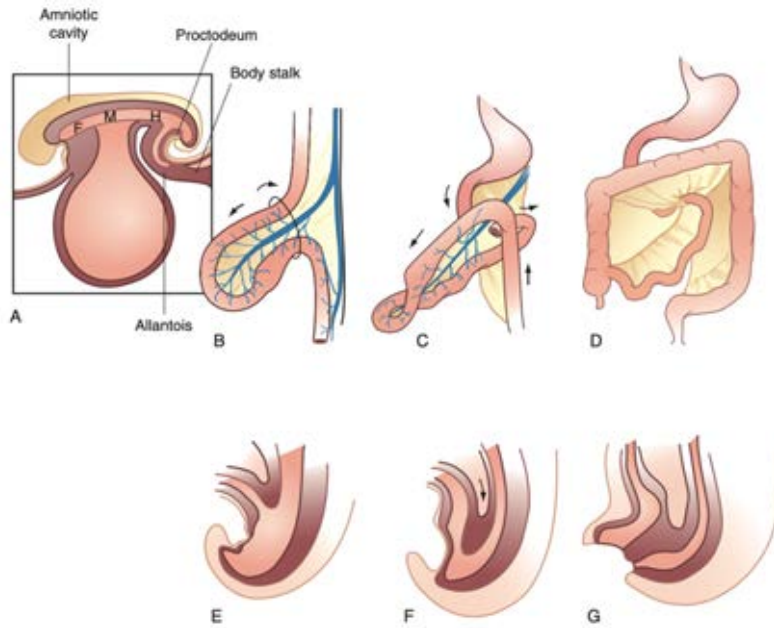
Πρόγνωση

Η επιβίωση του καρκίνου του δεξιού παχέος εντέρου εξαρτάται από το στάδιο. Πιο συγκεκριμένα η πενταετής επιβίωση είναι >90% για το στάδιο I, για το στάδιο II 60-85%, για το στάδιο III 45-65% κι 5-7% για το στάδιο IV. Κατά τη στιγμή της διάγνωσης το 20-25% των ασθενών έχουν ήδη μικρομεταστατική νόσο. Τις τελευταίες δεκαετίες, η βελτίωση των χειρουργικών δεξιοτήτων και η ογκολογική θεραπεία είχε σημαντικό αντίκτυπο στην επιβίωση [66].

Εμβρυολογία-Ανατομία

Η γνώση της αναπτυξιακής ανατομίας του πρόσθιου, του μέσου και του οπίσθιου εντέρου δημιουργεί ένα πλαίσιο μέσα στο οποίο μπορούν να εξεταστούν οι ώριμες πλέον δομικές και λειτουργικές ανατομικές σχέσεις. Από το ενδόδερμα προκύπτει ο αρχέγονος εντερικός σωλήνας. Στην αρχή της τρίτης εβδομάδας ανάπτυξης, ο εντερικός σωλήνας χωρίζεται σε τρεις περιοχές- το μέσο έντερο, το οποίο αναπτύσσεται κοιλιακά, τοποθετείται μεταξύ του πρόσθιου εντέρου στην κεφαλική πτυχή και του οπίσθιου εντέρου στην ουραία πτυχή. Η ανάπτυξη προάγεται μέσω των σταδίων της φυσιολογικής κήλης, της περιστροφής στην κοιλιά και της σταθεροποίησης. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου πραγματοποιείται η απόκτηση μήκους και ο σχηματισμός αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων.

Οι δομές που προέρχονται από το πρόσθιο έντερο αποδίδουν τα όργανα έως τη δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου και αιματώνονται από την κοιλιακή αρτηρία. Το μέσο έντερο, που εκτείνεται από τη δωδεκαδακτυλική αγκύλη έως τη μεσότητα του εγκάρσιου κόλου αρδρεύεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία (SMA). Το άνω τρίτο του εγκάρσιου κόλου, το κατión παχύ έντερο, το σιγμοειδές και το ορθό προέρχονται από το οπίσθιο έντερο και αιματώνονται από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία (IMA). Τα φλεβικά και λεμφικά αγγεία αντιστοιχούν στα αρτηριακά και ακολουθούν τα ίδια εμβρυολογικά πλάνα.



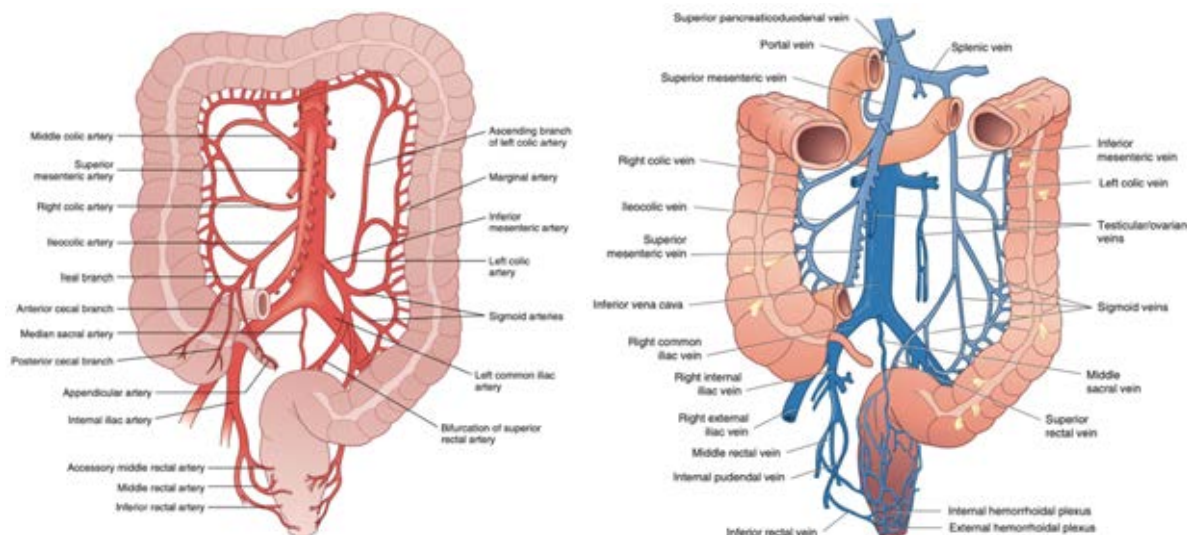
«Corman ML., Colon and rectal surgery, ed 4, Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven, page 2»

Το τυφλό είναι το πρώτο τμήμα του ανιόντος. Ο τελικός ειλεός εκβάλλει στο τυφλό έντερο μέσω μιας πεπαχυσμένης, θηλοειδούς εκβλάστησης, της ειλεο-τυφλικής βαλβίδας. Το τυφλό είναι ένα ευρύχωρο τμήμα με μέση διάμετρο 7,5εκ και μήκος 10εκ και βρίσκεται χαμηλότερα από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Γενικά θεωρείται ενδοπεριτοναϊκή δομή λόγω της κινητικότητάς του, παρόλο που κανονικά δεν αναρτάται στην περιτοναϊκή κοιλότητα με μεσεντέριο. Η σκωληκοειδής απόφυση προσφύεται στο οπίσθιο ουραίο τοίχωμα του τυφλού εντέρου ακριβώς κάτω από το άκρο του ειλεού.

Το ανιόν κόλον, μήκους περίπου 15 cm, εκτείνεται προς τα άνω έως την ηπατική κολική καμπή. Η οπίσθια επιφάνεια συμφύεται με το οπισθοπεριτόναιο, ενώ η πλάγια και η πρόσθια επιφάνεια είναι ενδοπεριτοναϊκές δομές.

Η ειλεοκολική αρτηρία (ICA) αρδρεύει τον τελικό ειλεό και το τυφλό. Εντοπίζεται σε όλες τις περιπτώσεις και περίπου οι μισές ICA εκβάλλουν κοιλιακά με κατεύθυνση την άνω μεσεντέριο φλέβα (SMV) (Hamabe et al., 2018). Απαραίτητη για την ασφαλή ανίχνευση της έκφυσης της ICA και για την πλήρη εκτομή των κύριων λεμφαδένων της είναι η Παρασκευή της άνω μεσεντερίου φλέβας. Η ICA, η δεξιά κολική αρτηρία (RCA) ή και οι δύο αυτές αρτηρίες μπορεί να είναι τα κύρια υπεύθυνα αγγεία που αιματώνουν το νεόπλασμα στο ανιόν

κόλον. Η RCA εντοπίζεται στο 30% περίπου των περιπτώσεων και πάνω από το 90% των RCA διατρέχουν κοιλιακά την SMV (Hamabe et al., 2018). Η αποκάλυψη της SMV είναι απαραίτητη όχι μόνο για τον εντοπισμό της έκφυσης της ICA και της RCA αλλά και για την en-bloc αφαίρεση των κύριων λεμφαδένων στη SMV.



Gordon PH, Nivatvongs S., «Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus», ed 2, St. Louis, 1999, Quality Medical Publishing, pages 23 and 30

Το περιτόναιο είναι μια διπλή μεμβράνη που επενδύει την περιτοναϊκή κοιλότητα. Η έξω μεμβράνη ονομάζεται σωματικό πέταλο και νευρώνεται από σωματικά νεύρα ενώ η εσωτερική μεμβράνη ονομάζεται σπλαχνικό πέταλο, καλύπτει τα όργανα της κοιλιάς και νευρώνεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Το σπλαχνικό πέταλο επενδύει το μεσόκολο, ένα λιπώδες στρώμα ιστού που αναρτά το παχύ έντερο στην περιτοναϊκή κοιλότητα και περιέχει τα αιμοφόρα αγγεία, τα λεμφικά αγγεία και νεύρα που το τροφοδοτούν και αποχετεύουν αντίστοιχα. Κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, η περιστροφή του εντέρου έχει ως αποτέλεσμα το κόλον διαιρείται σε αυτό που προέρχεται από το μέσο έντερο και αιματώνεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία και το οπίσθιο έντερο που αρδρευεται από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία. Η φλεβική απορροή πραγματοποιείται μέσω της άνω και κάτω μεσεντερίου αντίστοιχα με τις αρτηρίες.

Η λεμφική παροχέτευση του βλεννογόνου του κόλου γίνεται μέσω ενός πυκνού λεμφικού δικτύου. Η χαρτογράφηση των λεμφαδένων από τους Ιάπωνες ήταν επιμελής και είχε ως αποτέλεσμα την ταξινόμηση αυτών σε σταθμούς εντός του μεσοκόλου. Οι επικολικοί βρίσκονται παρά του τοιχώματος του κόλου, οι περικολικοί λεμφαδένες, ακολουθούμενοι από τους μεσεντερικούς/ενδιάμεσους και τους κεντρικούς ανευρίσκονται κατά μήκος της πορείας του τροφοφόρου αγγείου, έως τους παρα-αορτικούς λεμφαδένες.

Μονοπάτια μετάστασης για τον καρκίνο του παχέος εντέρου

Οι μεταστάσεις του παχέος εντέρου μπορεί να επισυμβούν μέσω της αιματογενούς, λεμφαδενικής και περινευρικής οδού, καθώς και κατά συνέχεια ιστού ή διασπορά στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι από τους ισχυρότερους παράγοντες σταδιοποίησης αλλά και επιβίωσης. Σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση του 2007 διαπιστώθηκε ότι στην πλειονότητα των μελετών ασθενών, ο αυξημένος αριθμός λεμφαδένων στο ιστολογικό παρασκεύασμα κολεκτομής για καρκίνο σταδίου II σχετιζόταν με καλύτερη επιβίωση. Σε ασθενείς σταδίου III, 4 από τις 6 μελέτες αναδεικνύουν επίσης θετική συσχέτιση αποδίδοντας το αποτέλεσμα αυτό σε μια πιο ενδελεχή και ποιοτική χειρουργική εκτομή, εκτομή μικρομεταστάσεων μεσοκόλου (tumor buddings, tumor deposits) ώστε να μειωθεί η πιθανότητα υποτροπής και μετάστασης, ενισχυμένο ανοσοποιητικό σύστημα σε ασθενείς με υψηλό αριθμό εκταμηθέντων λεμφαδένων καθώς και ανεύρεση T-κυττάρων μνήμης στο παρασκεύασμα το οποίο έχει συσχετισθεί με μειωμένα ποσοστά λεμφαγγειακής και περινευρικής διήθησης και βελτιωμένη συνολική επιβίωση. Εναλλακτικά οι λεμφαδενικές μεταστάσεις αντανακλούν στη φτωχή βιολογία του όγκου, που η εκτομή αυτών συνήθως δε βελτιώνει την επιβίωση αλλά επιτυγχάνει σταδιοποίηση [67].

Εμβρυολογία και Ανατομία λεμφικού συστήματος παχέος εντέρου

Εν συγκρίσει με τα αιμοφόρα αγγεία, η ανατομία του λεμφικού ιστού είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και ποικίλη. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει έως και 1000 λεμφαδένες και λεμφαγγεία που μαζί σχηματίζουν ένα μεγάλο δίκτυο διαπλεκόμενων αγγείων και λεμφαδένων. Σε αντίθεση με το αγγειακό σύστημα, τα λεμφαγγεία δεν διαθέτουν αντλία προώθησης αλλά περιέχουν συσταλτά διαμερίσματα που ονομάζονται λεμφαγγεία, τα οποία προωθούν το υγρό που ονομάζεται λέμφος μέσω ενός μονόδρομου συστήματος αποχέτευσης χαμηλής πίεσης. Το σύστημα αυτό ξεκινά τυφλά από τον διάμεσο χώρο και περιέχει πολυάριθμα ανεξάρτητα διαμερίσματα, τα οποία συνενώνονται και εκβάλλουν στη φλεβική κυκλοφορία με σκοπό τη συλλογή και την επιστροφή του πλεονάζοντος διάμεσου υγρού από τους μαλακούς ιστούς. Πρόσφατα στοιχεία αποκαλύπτουν ότι το λεμφικό ενδοθήλιο διαδραματίζει ενεργό ρόλο στην ανοσολογική ρύθμιση τόσο μέσω της έκφρασης ανοσοτροποποιητικών γονιδίων όσο και μέσω της παρουσίασης αντιγόνων [68].

Τα λεμφαγγεία του παχέος εντέρου απουσιάζουν από το βλεννογόνο μεταξύ των κρυπτών του Lieberkuhn και φαίνεται να ξεκινούν ως πλέγμα γύρω από τον μυϊκό χιτώνα, με επέκταση των λεμφαγγείων έως τη βάση των κρυπτών. Στο επίπεδο του τοιχώματος του παχέος εντέρου, τα λεμφαγγεία συνενώνονται αμέσως σε περικολικούς λεμφαδένες που βρίσκονται αμέσως κάτω από το περιτόναιο. Επειδή οι λεμφαδένες που βρίσκονται στο τοίχωμα του εντέρου είναι περιορισμένοι σε αριθμό, ένα μεγάλο μέρος της λέμφου του παχέος εντέρου εύλογα τους παρακάμπτει και ρέει μέσω μικρών λεμφαγγείων σε αδένες που βρίσκονται μέσα στο μεσόκολο (ενδιάμεσοι λεμφαδένες) κατά μήκος των αιμοφόρων αγγειακών κλάδων, έως τους κύριους λεμφαδένες στην έκφυση των τροφοφόρων αγγείων. Στο δεξί παχύ έντερο, το φαινόμενο της απευθείας απορροής στους ενδιάμεσους λεμφαδένες είναι εντονότερο.

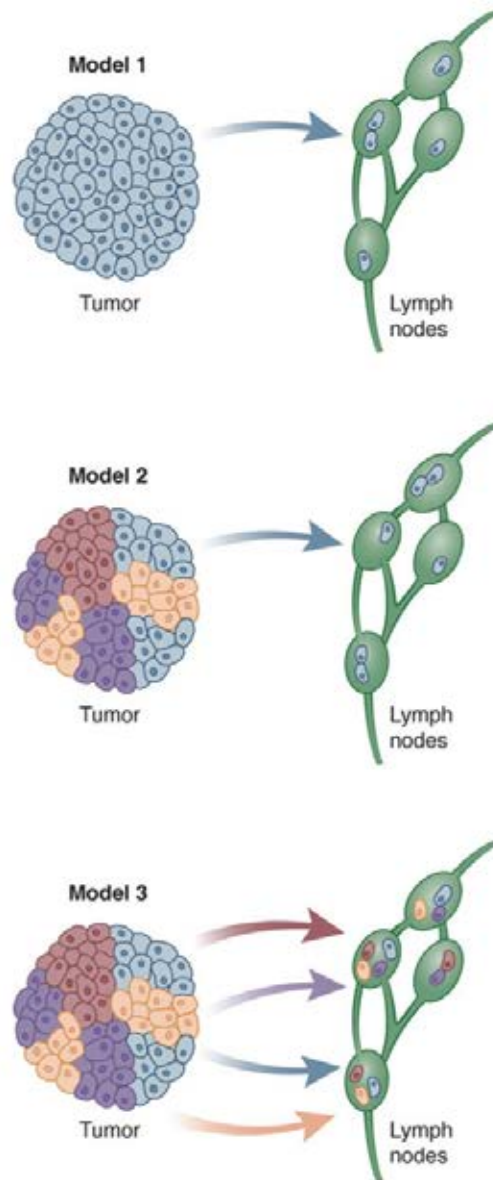
Οι Culligan et al. περιέγραψαν ένα πολύπλοκο πλέγμα συνδετικού ιστού εντός του μεσοκόλου, που περιλαμβάνει υποπεριτοναϊκές στιβάδες και διαφραγμάτια που διαμερισματοποιούν τα μεσοκολικά λιποκύτταρα, αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία. Συγκεκριμένα, υπάρχει ένα πλούσιο δίκτυο λεμφαγγείων με διάμετρο 1-20 μm που βρίσκονται σε απόσταση 0,1 mm τόσο από την πρόσθια όσο και από την οπίσθια περιτοναϊκή

επιφάνεια. Μέσα σε αυτό το πυκνό δίκτυο λεμφαδένων και αγγείων, υπάρχει ένας λεμφαγγειακός πόρος κάθε 0,15-0,17 mm. (Culligan, Sehgal 2014, Culligan, Walsh, 2014). Πρόσφατες μελέτες για την ανατομία του δεξιού παχέος εντέρου επιβεβαίωσαν την ύπαρξη πολλαπλών μακρών λεμφαγγείων που διατρέχουν λίγα χιλιοστά από την ειλεοκολική, τη δεξιά και τη μέση κολική αρτηρία ως μέρος μιας λεμφαγγειακής δέσμης που φθάνουν σε λεμφαδένες στην άνω μεσεντέριο αρτηρία (Nesgaard et al 2018). Παρά τη χαμηλότερη πυκνότητα λεμφικών αγγείων, λεμφαγγεία βρέθηκαν επίσης εντός της περιτονίας του Toldt που παρεμβάλλεται μεταξύ του μεσοκόλου και του οπισθοπεριτοναίου.(Culligan, Sehgal 2014, Culligan, Walsh 2014) [69-71].

Η εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων στους λεμφαδένες είναι ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Η πρώτη ένδειξη της προχωρημένης νόσου θεωρείται ότι είναι η παρουσία κακοήθων κυττάρων στους περιφερικούς λεμφαδένες. Οι μηχανισμοί του τρόπου και του χρόνου εξάπλωσης του καρκίνου στους λεμφαδένες είναι ασαφείς. Ο μηχανισμός θεωρήθηκε αρχικά παθητικός, αλλά τώρα θεωρείται ότι ρυθμίζεται από κυτταροκίνες και ανοσοτροποποιητικά κύτταρα. Αρχικά, τα λεμφαγγεία προσελκύουν τα καρκινικά κύτταρα προκειμένου να τα εκθέσουν στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να καταστραφούν, αλλά όταν η διαδικασία αυτή γίνεται ανεξέλεγκτη οδηγεί στην εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, δεν είναι σαφές ποια καρκινικά κύτταρα εξαπλώνονται στους λεμφαδένες και αν είναι γενετικά διαφορετικά από τα κύτταρα που δεν κάνουν μετάσταση. Για το λόγο αυτό υπάρχουν τρία μοντέλα εξέλιξης και προόδου του όγκου που μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε γραμμικά και παράλληλα [72].

Γραμμικό Μοντέλο 1

Τα μοντέλα εξάπλωσης των μεταστάσεων χωρίζονται σε γραμμικά και παράλληλα και μέσα σε αυτά υπάρχουν τρία μοντέλα που περιγράφουν τη δυνατότητα λεμφαδενικής εξάπλωσης του όγκου. Το πρώτο και παλαιότερο μελετημένο σύστημα είναι η γραμμική επέκταση, το οποίο υποδηλώνει ότι ο πρωτοπαθής όγκος είναι γενετικά ομοιογενής, αλλά στην εξέλιξη του αποκτά μια γενετική αλλοίωση και στη συνέχεια τα καρκινικά κύτταρα εξαπλώνονται στους λεμφαδένες μέσω των λεμφαγγείων κατά σειρά εγγύτητας από την πρωτοπαθή εστία (Fearon & Vogelstein, 1990).



«Three models of lymph node metastasis»

Kandagatla, P., Maguire, L. H., & Hardiman, K. M. (2018). «Biology of nodal spread in colon cancer: Insights from molecular and genetic studies»

Γραμμικό Μοντέλο 2

Τα τελευταία χρόνια οι ερευνητές επιβεβαίωσαν την υπόθεση της ενδο-ογκικής ετερογένειας που υποδηλώνει τις πολλές διαφορετικές μεταλλάξεις σε διαφορετικές περιοχές εντός του όγκου, σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Η ανακάλυψη της ετερογένειας του όγκου, απαιτούσε ένα νέο μοντέλο εξάπλωσης των κυττάρων, το οποίο βασίζεται στις συνεχείς μεταλλάξεις που υφίσταται ένας κλώνος κυττάρων και τελικά τον καθιστά ικανό για μετάσταση στους επιχώριους και λεμφαδένες αλλά κ απομακρυσμένους. Όμως τα τελευταία έτη λόγω της πολυπλοκότητας του μηχανισμού της λεμφαδενικής μετάστασης τα δύο ανωτέρω υποθέσεις δεν υπερτερήσαν.

Μοντέλο 3-Παράλληλο Μοντέλο

Το δεύτερο σύστημα εξάπλωσης του όγκου είναι παράλληλο και έχει μόνο ένα μοντέλο, που ονομάζεται μοντέλο παράλληλης εξέλιξης. Αυτό προτείνει ότι οι υποκλώνοι του όγκου μπορούν να κάνουν μεταστάσεις νωρίς στην καρκινογένεση και να εξελίσσονται παράλληλα σε κάθε περιοχή με τον πρωτοπαθή όγκο (Ulitz et al., 2018). Το μοντέλο αυτό προτείνει ότι υπάρχουν πολλαπλά κύματα πρώιμων και όψιμων μονοκλωνικών και πολυκλωνικών συμβάντων, όπου τα κύτταρα εξέρχονται από τον ετερογενή όγκο παράλληλα με την ανάπτυξη και την εξέλιξη του πρωτογενούς όγκου. Οι υποκλώνοι εγκαθίστανται στους λεμφαδένες και εξελίσσονται προσωρινά παράλληλα με τον πρωτοπαθή όγκο, αλλά υπό διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες [73].

Tumor deposits

Κατά τη μελέτη της λεμφαδενικής σταδιοποίησης στον κοιλικό καρκίνο, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε την ύπαρξη των tumor deposits ή ροζέτες καρκινικών κυττάρων λόγω της στενής τους σχέσης με τη λεμφαδενική διήθηση. Είναι διακριτά μακροσκοπικά ή μικροσκοπικά συσσωματώματα καρκινικών κυττάρων στο λιπώδη ιστό του μεσοκόλου χωρίς συνέχεια από το πρωτοπαθές νεόπλασμα. Ιστολογικά στοιχεία λεμφαδένα ή αναγνωρίσιμων αγγειακών ή νευρικών δομών δεν ανευρίσκονται. Σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες, δημιουργήθηκε μια νέα υποκατηγορία στη σταδιοποίηση κατά TNM, σε περίπτωση απουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων, τα tumor deposits ταξινομούνται ως N1c, και φαίνεται ότι είναι

δυσμενής προγνωστικός παράγοντας συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης νόσου. Nagtegaal 2017)(Lino-Silva 2019, Liu 2019, Wong-Chong 2018, Zheng 2020) [74-78].

Παρα-αορτικοί λεμφαδένες

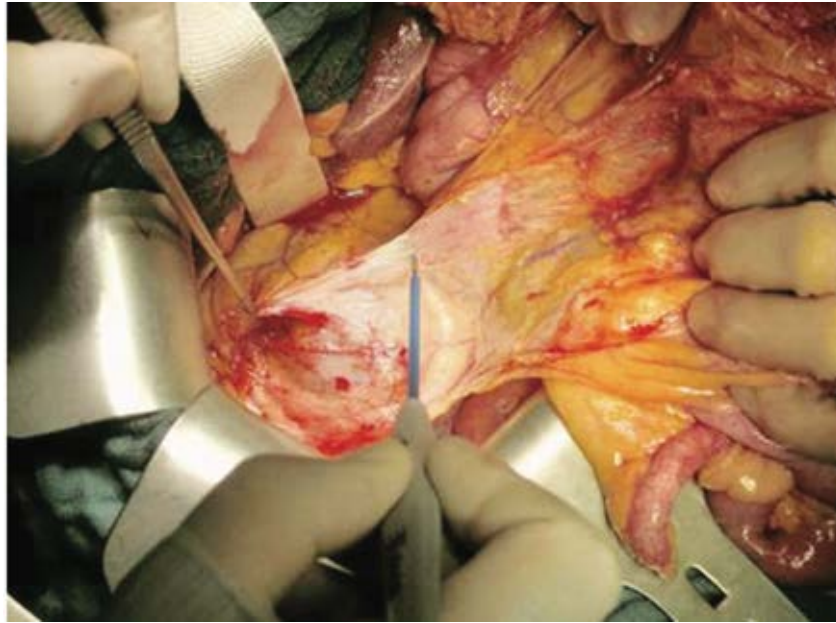
Οι παρα-αορτικοί λεμφαδένες βρίσκονται μεταξύ των νεφρικών φλεβών και του διχασμού της αορτής σε κοινές λαγόνιες αρτηρίες κατά μήκος της αορτής. Διήθηση του παρά-αορτικού λεμφαδένα έχει περιγραφεί από αρκετούς συγγραφείς ως ισχυρός παράγοντας κινδύνου μεταστάσεων. (Kang et al., 2011; Tsai et al., 2019). Συνολικά, το ποσοστό προσβολής του παρα-αορτικού λεμφαδένα κυμαίνεται περίπου 3-6%. Είναι δυνατόν να υπάρχει κεντρικότερος διηθημένος λεμφαδένας χωρίς να υπάρχει προσβολή περιφερικότερα, γνωστή ως "skip metastases". Αυτό είναι ασυνήθιστο, καθώς συμβαίνει στο 0,8% έως 2% όλων των ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο υποσταδιοποίησης λόγω ανεπαρκούς μεσεντέριας εκτομής. Η προσβολή παρά-αορτικού λεμφαδένα θεωρείται από ορισμένους ότι συμπεριφέρεται βιολογικά με τρόπο παρόμοιο με μια απομακρυσμένη μετάσταση και όχι με μια μετάσταση σε περικολικό λεμφαδένα. Η επιβίωση των ασθενών αυτών είναι σημαντικά χειρότερη από εκείνη των ασθενών με λεμφαδενική συμμετοχή των συγκεκριμένων λεμφαδένων και ίδια με εκείνη των ασθενών με απομακρυσμένες μεταστάσεις [79,80].

Περιγραφή της CME

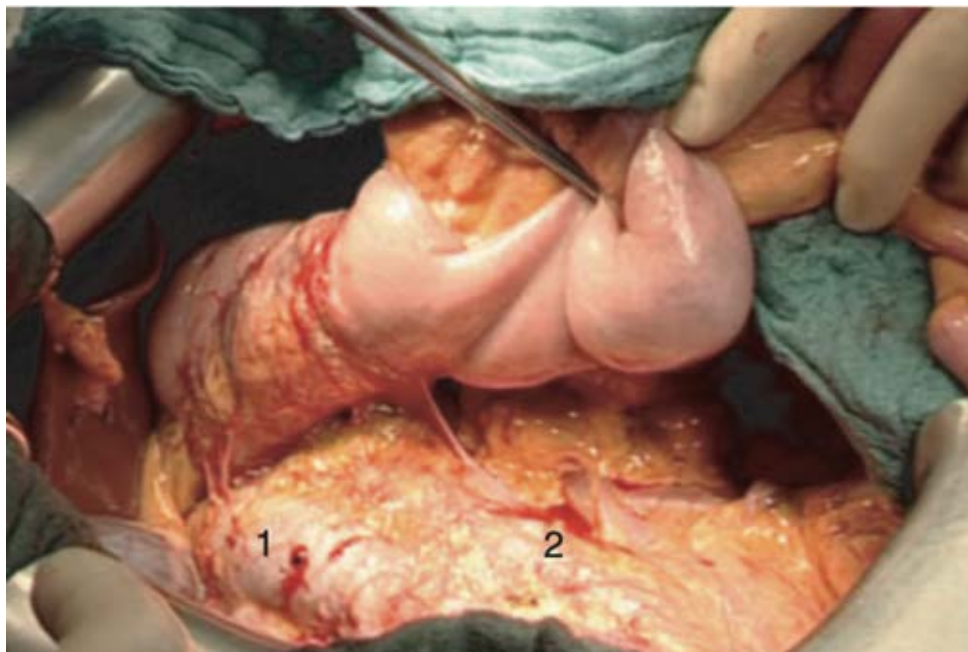
Η πλήρης μεσοκολική εκτομή (CME) περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον καθηγητή Werner Hohenberger του Πανεπιστημίου Erlangen της Γερμανία το 2009, βασισμένος στην πρωτοποριακή πρόταση του Heald, που πλέον υιοθετήθηκε παγκοσμίως για την ολική μεσοορθική εκτομή (TME). Η πρώτη περιγραφή για εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή στη δεξιά ημικολοκτομή προέρχεται από τον Tagliacozzo, το 1997 σε μια αναδρομική μελέτη που ανέλυσε 169 ασθενείς, με τους 60 από αυτούς να έχουν υποβληθεί σε εκτομή μεσοκόλου και εκτομή λεμφαδένων παρα-αορτικά και οπισθοπαγκρεατικά. Παρόμοια περιγραφή, αλλά με την ονομασία "κινητοποίηση κατά μήκος ανατομικών επιπέδων" προέρχεται από τον καθηγητή Bokey στην Αυστραλία. Για αρκετές δεκαετίες, από το 1967 συγκεκριμένα,

χρησιμοποιείται η τεχνική των Turnbull et al “no-touch isolation technique”. Η φιλοσοφία ήταν ότι όλα τα αγγεία (αιμοφόρα και λεμφαγγεία) που τροφοδοτούν/αποχετεύουν τον όγκο έπρεπε να απολιθωθούν πριν από οποιαδήποτε κινητοποίηση ή άλλους χειρισμούς για την αποφυγή διασποράς καρκινικών κυττάρων και να βελτιωθεί η πρόγνωση. Έτσι, η συμβατική χειρουργική δεν ορίστηκε ποτέ λεπτομερώς και περιελάμβανε ένα ευρύ φάσμα παραλλαγών. Δεκαετίες αργότερα εξακολουθούσε να υπάρχει διακύμανση αποτελεσμάτων επιβίωσης μετά από συμβατικές τεχνικές. Οι διαφορές αυτές ήταν ενδεικτικές ελλείπει τυποποίησης της ογκολογικά ορθής κολεκτομής [1,2,81,82,83].

Η χειρουργική επέμβαση CME βασίζεται σε ακριβή ανατομική και οξεία διατομή κατά μήκος των εμβρυολογικών πλάνων μεταξύ των ενδοκοιλιακών οργάνων, που καλύπτονται από μια συνεχή μεσεντερική περιτονία και την οπισθοπεριτοναϊκή περιτονία, η οποία καλύπτει επίσης τα οπισθοπεριτοναϊκά όργανα και τα μεγάλα αγγεία, δηλαδή την αορτή και την κοίλη φλέβα. Ο ιστός αυτός περιγράφηκε από τον Toldt ως "λευκή γραμμή". Όπως αναφέρεται συχνά, αλλά ωστόσο λανθασμένα, δεν περιέγραψε ποτέ τον ιστό αυτό ως περιτονία. Τέλος, οι δύο αυτές περιτονίες ενώνονται στη συμβολή των ηπατικών φλεβών στην κοίλη φλέβα καθώς και στην έκφυση του αλλήρειου τρίποδα και της άνω/κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Μια παραμελημένη ανατομική δομή, η επίγνωση και η γνώση της θέσης της μπορεί να αποβεί χρήσιμη για το χειρουργό στη μείωση της διεγχειρητικής αιμορραγίας από την άνω μεσεντέριο φλέβα είναι η περιτονία σύντηξης του Fredet, η οποία περιγράφεται ως το επίπεδο πρόσφυσης μεταξύ του ανιόντος μεσοκόλου και της σπλαχνικής περιτονίας του δωδεκαδακτύλου και παγκρέατος [84,85].



Werner Hohenberger-CME Concept, 2022-«Αποκόλληση της μεσοκολικής από την οπισθοπεριτοναϊκή περιτονία κατά μήκος της περιτονίας του Toldt»



Hohenberger et al-«Κινητοποίηση δεξιού κόλου, δωδεκαδακτύλου με την παγκρεατική κεφαλή και της ρίζας του μεσεντερίου αποκαλύπτοντας οπισθοπεριτοναϊκές δομές όπως η κάτω κοίλη φλέβα και η αορτή.»

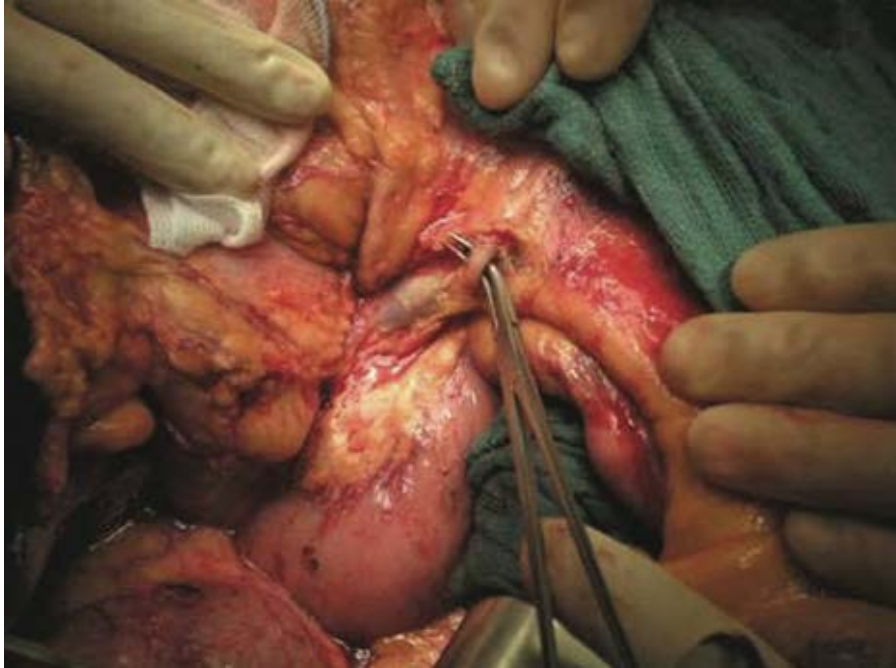
Το δεύτερο βήμα μετά την κινητοποίηση των κοιλιακών οργάνων είναι να διατάμουμε τις συμφύσεις του μεσοδωδεκαδακτύλου από την ανιούσα μεσοκολική περιτονία, για να αποκτήσουμε πρόσβαση στην άνω μεσεντέριο φλέβα και αρτηρία που βρίσκονται από πίσω

(surgical trunk of Gillot). Η διατομή κατά μήκος αυτής της περιτονίας επιτυγχάνεται με οξεία διατομή, εφαρμόζοντας πάντοτε μόνιμη έλξη και αντιέλξη, με διατήρηση της ακεραιότητας όλων των περιτονιών. Το δεξί κόλον μπορεί πλέον να περιστραφεί με φορά “δεικτών ρολογιού” και να επιτευχθεί εύκολη πρόσβαση στο κεντρικό τμήμα της άνω μεσεντερίου φλέβας και αρτηρίας. Ο τελευταίος χρόνος είναι απαραίτητος για το επόμενο απαραίτητο βήμα της CME, το οποίο είναι η πλήρης παρασκευή των κεντρικών λεμφαδένων με προσέγγιση από τα πλάγια προς τα έσω. Το αντίθετο συμβαίνει στη λαπαροσκοπική CME.

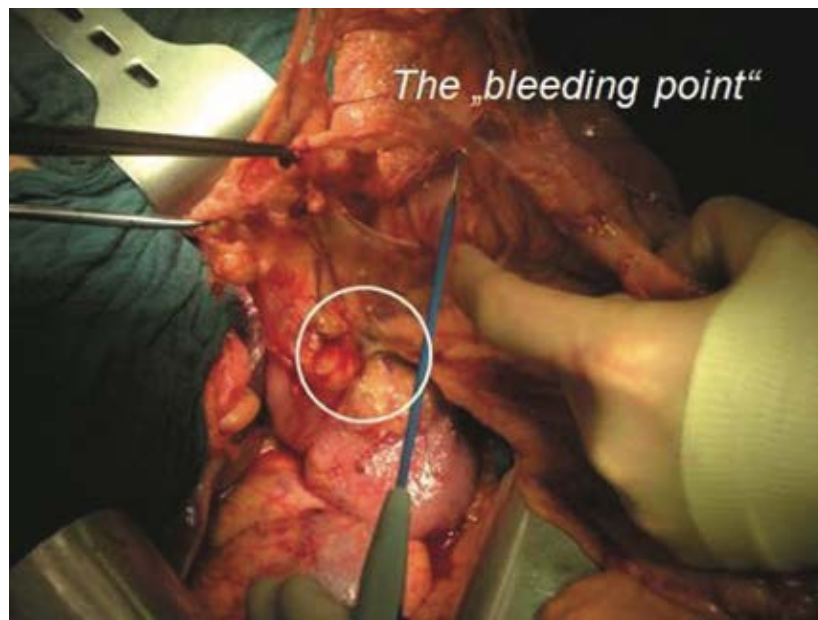
Εν συνεχεία διατομή μεσεντερίου που καλύπτει την άνω μεσεντέριο φλέβα (SMV) εκατέρωθεν για την αποκάλυψη της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (SMA). Η απολίνωση της δεξιάς κολικής φλέβας γίνεται πρώτη προς αποφυγή αιμορραγίας. Αν η ειλεοκολική αρτηρία διέρχεται κάτω από την SMA διαιρείται πρώτη. Μετά τις φλέβες απολινώνονται και κεντρικά και οι αρτηρίες. Προσεκτική παρασκευή νευρικού πλέγματος για την αποφυγή επιπλοκών. Αν οι λεμφαδένες της κεφαλής του παγκρέατος διηθούνται, συμπεριλαμβάνονται στο παρασκεύασμα με την κεντρική απολίνωση της δεξιάς γαστρεπιπλοϊκής αρτηρίας.

Σε περίπτωση διήθησης παρακειμένων οργάνων, η παρασκευή γίνεται στο επόμενο μη διηθημένο εμβρυικό πλάνο και η εκτομή γίνεται en bloc για την αποφυγή διασποράς στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

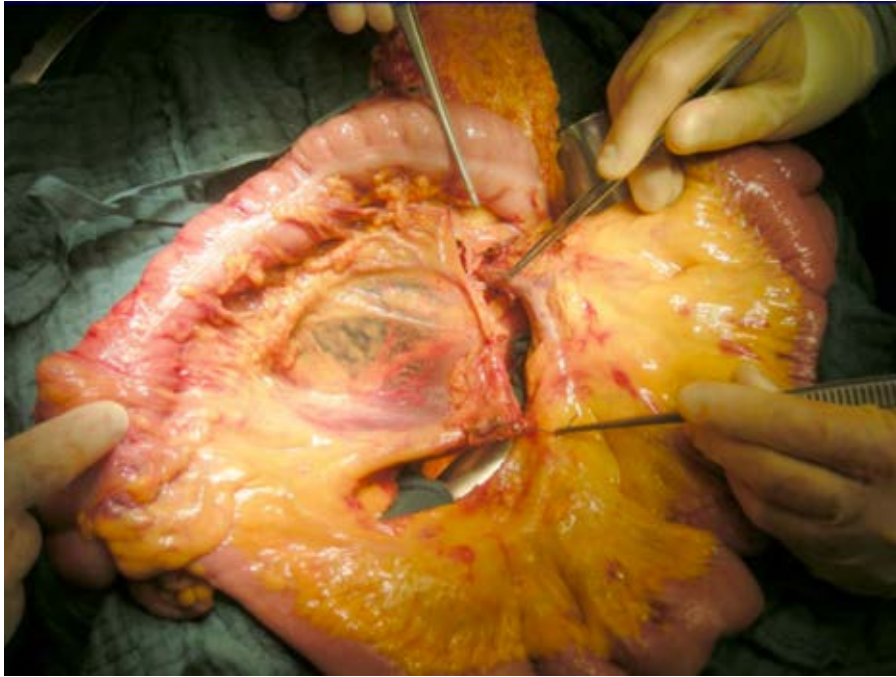
Συμπερασματικά, οι βασικές αρχές στην τεχνική της πλήρους εκτομής μεσοκόλου με κεντρική αγγειακή απολίνωση αφορούν τα παρακάτω: Οξεία παρασκευή μεταξύ του μεσοκόλου και του οπισθοπεριτοναίου, ακολουθώντας τα εμβυολογικά πλάνα που ορίζονται από τη σύντηξη των περιτονιών του Toldt και του Fredet. Στη συνέχεια αφαίρεση του μεσοκόλου μέσα σε έναν πλήρη φάκελο, που απαρτίζεται από τη ακέραιη μεσοκολική περιτονία και το τοιχωματικό περιτόναιο, και περιέχει όλους τους λεμφαδένες που παροχετεύουν την περιοχή του όγκου, με αποφυγή διασποράς καρκινικών κυττάρων. Κεντρική αγγειακή απολίνωση ειλεοκολικών αγγείων, δεξιάς κολικής αρτηρίας εάν υπάρχει και δεξιό κλάδο μέσης κολικής αρτηρίας ώστε να αφαιρεθούν πλήρως όλοι οι κεντρικοί λεμφαδένες στην κατεύθυνση του τροφοφόρου αγγείου. Διατομή του λεμφικού ιστού που καλύπτει την κεφαλή του παγκρέατος μετά την απολίνωση της δεξιάς άνω κολικής φλέβας πριν τη γαστροκολική συμβολή του Henle. Εκτομή ογκολογικά επαρκούς μήκους εντέρου, ώστε να αφαιρεθούν οι εμπλεκόμενοι λεμφαδένες κατά τον επιμήκη άξονα.



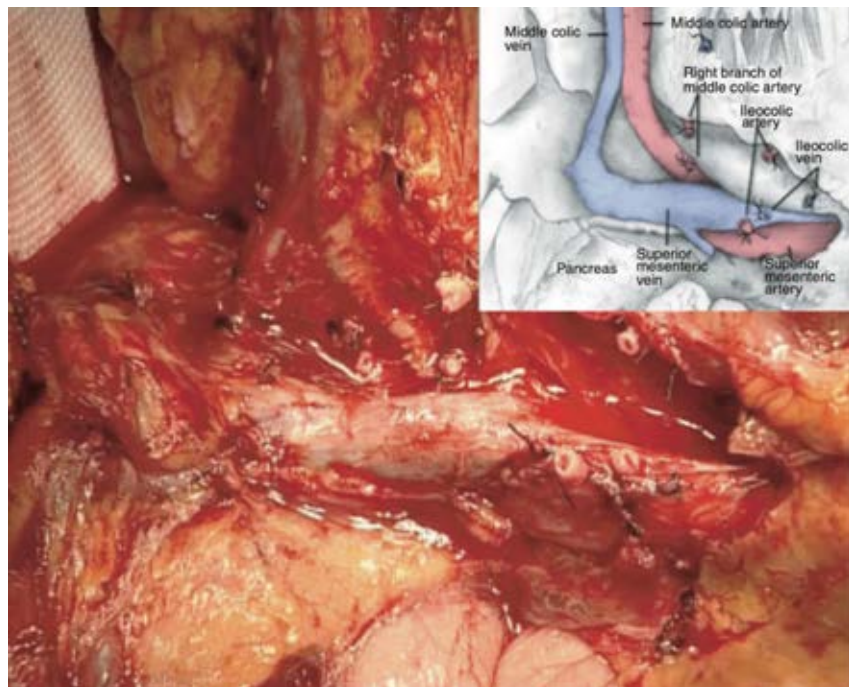
Werner Hohenberger-CME Concept, 2022-«Προετοιμασία για διατομή της ειλεοκολικής αρτηρίας, η οποία διασχίζει την άνω μεσεντέριο φλέβα από κάτω»



Werner Hohenberger-CME Concept, 2022-«Η δεξιά άνω κολική φλέβα διασχίζει το επίπεδο διατομής για την κινητοποίηση της ηπατικής καμπής. Εάν αυτή η συμβολή δεν είναι πλήρως ορατή, προκύπτει αιμορραγία με μη ελεγχόμενη αιμόσταση.»



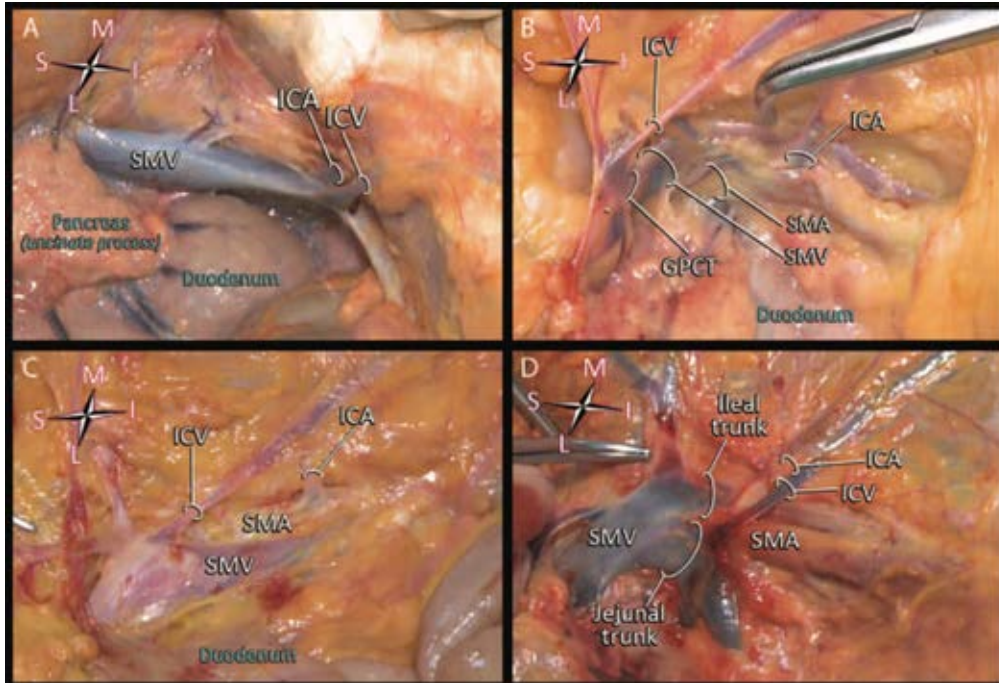
Hohenberger et al



«Hohenberger et al-To τελικό αποτέλεσμα μετά από δεξιά ημικολεκτομή κατά CME-CVL»

Αγγειακή Ανατομία Δεξιού κόλου-παραλλαγές και σημασία της πλήρους μεσοκολικής εκτομής

Οι χειρουργικές προκλήσεις κατά τον χειρισμό ενός καρκίνου του δεξιού κόλου περιλαμβάνουν την εκτομή κοντά στο πάγκρεας και το δωδεκαδάκτυλο και μια πιο σύνθετη αγγειακή ανατομία στην περιοχή της δεξιάς κολικής καμπής ή πίσω από αυτή, λόγω της στενής σχέσης με την κεφαλή του παγκρέατος και το δωδεκαδάκτυλο. Αρκετοί συγγραφείς έχουν πραγματοποιήσει ανατομές πτώματων προκειμένου να μελετήσουν την αγγειακή ανατομία που σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση του δεξιού παχέος εντέρου. Σε αυτές τις μελέτες, η ειλεοκολική αρτηρία είναι πάντα παρούσα, εκφύεται πάντα από την άνω μεσεντέριο αρτηρία και μπορεί να διέρχεται τόσο πρόσθια όσο και οπίσθια της άνω μεσεντερίου φλέβας. Κοινή είναι η περιγραφή του γαστροκολικού άξονα Henle (GTH), μπροστά από την κεφαλή του παγκρέατος, ο οποίος αποχετεύει τη συμβολή της άνω δεξιάς κολικής φλέβας (SRCV) και της δεξιάς γαστροεπιπλοϊκής φλέβας (RGEV) και με τη σειρά του αποχετεύεται στην άνω μεσεντέριο φλέβα. Ο GHT υπόκειται σε εκτεταμένες ανατομικές παραλλαγές. Γνωστές για τους χειρουργούς παχέος εντέρου είναι οι επικίνδυνες αιμορραγίες που μπορεί να εμφανιστούν στην περιοχή της δεξιάς καμπής/κεφαλής παγκρέατος, που συχνά προκαλούνται από υπερβολική έλξη κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Αυτές οι αιμορραγίες προέρχονται συχνά από τη SRCV. Η δεξιά κολική αρτηρία απουσιάζει σε πολλούς ανθρώπους και συνεπώς η SRCV δεν έχει αντίστοιχη αρτηρία. Η μέση κολική φλέβα αποχετεύεται στην άνω μεσεντέριο φλέβα αλλά στο 25% περίπου των ατόμων δεν συμβάλει ως ένα στέλεχος πριν εισέλθει στην SMV. Σε μελέτη με 111 πτώματα που δημοσιεύθηκε το 2017, και αποτελεί τη μεγαλύτερη μελέτη πτωματικών παρασκευασμάτων ανέδειξαν την πολυπλοκότητα και ανατομική ποικιλία παραλλαγών στο δεξί παχύ έντερο. Συγκεκριμένα, η συμβολή του Henle ανευρίσκεται στο 46-100% των παρασκευασμάτων. Ένα από τα κύρια ευρήματα της μελέτης ήταν η απουσία της κλασικής γαστροκολικής συμβολής του Henle, ενώ η συχνότητα εμφάνισης της γαστροπαγκρεατοκολικής και της γαστροκολικής συμβολής ήταν 78,4% και 21,6%.

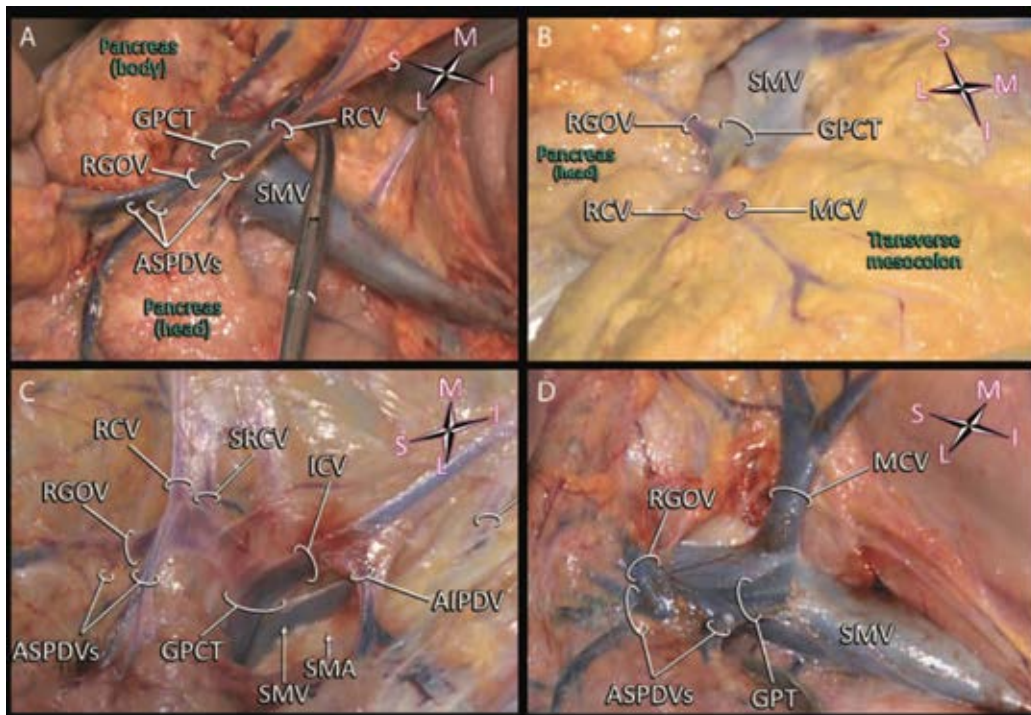


«Αποκόλληση μεσοκόλου από την κεφαλή του παγκρέατος. Αποκάλυψη άνω μεσεντερίου φλέβας και ειλεοκολικών φλεβών. Παραλλαγές της ειλεοκολικής φλέβας: (A) συνοδεύει ειλεοκολική αρτηρία (B) Η ειλεοκολική φλέβα αποχετεύεται στον γαστροπαγκρεατοκολικό άξονα (C) Αποχετεύεται απευθείας με κεφαλική κατεύθυνση στην άνω μεσεντέριο φλέβα and (D) Εκβάλλει σε νησιδικό φλεβικό κλάδο. SMV = άνω μεσεντέριος φλέβα, SMA = άνω μεσεντέριος αρτηρία, ICV = ειλεοκολική φλέβα, ICA = Ειλεοκολική αρτηρία, GPCT = Γαστροπαγκρεατοκολικός άξονας»

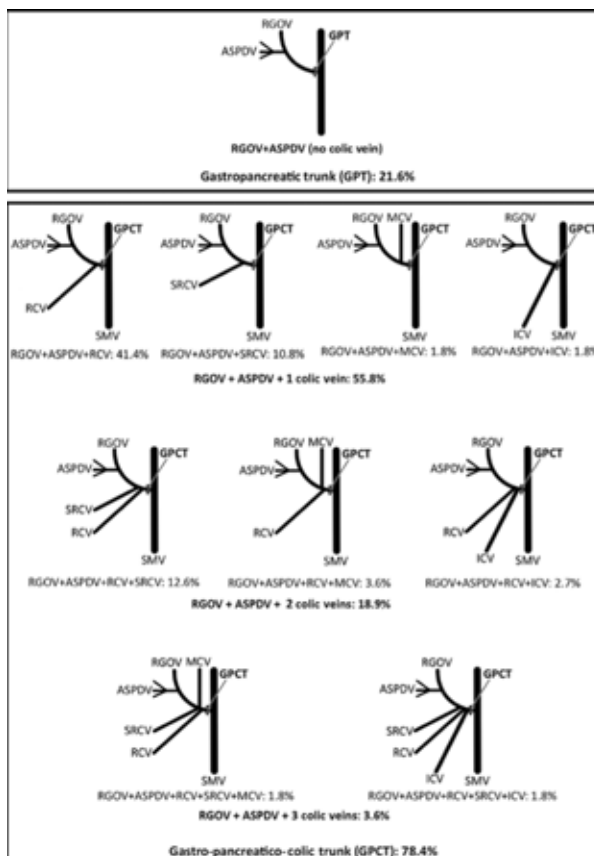
Kuzu et al: VasCulaR Anatomy of RiGHT Colon

Η ανίχνευση της γαστροπαγκρεατοκολικής έναντι της κλασικής γαστροκολικής συμβολής υποστηρίζεται από την ανεύρεση της γαστροπαγκρεατοκολικής συμβολής στο 37.8%-89,0% σε σύγκριση με της γαστροκολικής συμβολής σε 8%-21,4% σε μελέτες. Οι οπίσθιες άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικές φλέβες είναι από τα σταθερά στελέχη της συμβολής του Henle.

Η οπίσθια άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική φλέβα καταλήγει είτε στη γαστροπαγκρεατοκολική είτε στη γαστροκολική συμβολή στο 100% των περιπτώσεων, εκτός από τη δεξιά γαστροεπιπλοική φλέβα. Οι Jin και συνεργάτες ανέφεραν για πρώτη φορά μια άλλη κλινικά σημαντική παραλλαγή, η οποία αφορά τη δεξιά κολική φλέβα και τη μέση κολική φλέβα που σχηματίζουν κοινή συμβολή και στη συνέχεια εκβάλλουν στον άξονα Henle. Μέχρι πρόσφατα, ήταν γνωστό ότι η ειλεοκολική φλέβα συνοδευόταν από την ειλεοκολική αρτηρία ωστόσο, αξιολογώντας τις φλεβικές παραλλαγές του δεξιού κόλου με τη χρήση προεγχειρητικής τρισδιάστατης αξονικής τομογραφίας, οι Ogino και συνεργάτες τεκμηρίωσαν ότι η ειλεοκολική φλέβα καταλήγει στην άνω μεσεντέριο φλέβα στο 98% των περιπτώσεων, ενώ καταλήγει στη γαστροκολική συμβολή του Henle στο 2% των περιπτώσεων [86-91].



«Οι κλάδοι του γαστροκολικού άξονα Henle κατά την αποκόλλση του μεσοκόλου.: A. RGOV, ASPDV, και RCV σχηματίζουν το γαστροπαγκρετοκολικό άξονα. B. RGOV, ASPDV, RCV, και MCV σχηματίζουν GPCT. C. RGOV, ASPDV, RCV, SRCV, και ICV σχηματίζουν τον GPCT. D. RGOV και ASPDV σχηματίζουν GPT.. SMV = άνω μεσεντέριος φλέβα, SMA = άνω μεσεντέριος αρτηρία, GPCT = γαστροπαγκρετοκολικός άξονας, GPT = γαστροπαγκρετικός άξονας, ICV = ειλεοκολική φλέβα, RCV = δεξιά κολική φλέβα, MCV = μέση κολική φλέβα, SRCV = άνω δεξιά κολική φλέβα, RGOV δεξιά γαστροεπιπλοική φλέβα, ASPDV = πρόσθια άνω παγκρετοδοδεκαδακτυλική φλέβα, AIPDV = πρόσθια κάτω παγκρετοδοδεκαδακτυλική «Kieu et al: *Vascular anatomy of RiGHt Colon*



«SMV: Άνω μεσεντέριος φλέβα, ICV: Ειλεοκολική φλέβα, RCV: Δεξιά κολική φλέβα, MCV: Μέση κολική φλέβα, SRCV: Άνω δεξιά κολική φλέβα, RGOV: Δεξιά γαστροεπιπλοική φλέβα, ASPDV: Πρόσθια άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική φλέβα»

Kuzu et al: VasCulaR Anatomy of RIGHT Colon



«Κολικοί κλάδοι άνω μεσεντερίου αρτηρίας»

Kuzu et al: VasCulaR Anatomy of RIGHT Colon

Από την άλλη η ειλεοκολική αρτηρία είναι σταθερός κλάδος της άνω μεσεντερίου αρτηρίας, χωρίς παραλλαγές. Ωστόσο διασχίζει οπισθίως την άνω μεσεντέριο φλέβα στο 55%, και προσθίως στο 45%. Η δεξιά κολική αρτηρία έχει τις περισσότερες παραλλαγές μεταξύ των κολικών αρτηριών και μέχρι πρότινος έχουν αναφερθεί τρία διαφορετικά μοτίβα διακλάδωσης. Το πρώτο αφορά την έκφυση της δεξιάς κολικής απευθείας από την άνω μεσεντέριο αρτηρία στο 33% των ασθενών, ωστόσο η ύπαρξη της ποικίλει από 10.7-63.3% σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [93,94,95]. Στο 26% των περιπτώσεων ανευρίσκεται απουσία της δεξιάς κολικής και ύπαρξη κολικής αρτηρίας που αιματώνει τη δεξιά κολική καμπή. Το δεύτερο μοτίβο ανευρίσκεται στο 19% των ασθενών με την έκφυση της δεξιάς κολικής από τη μέση κολική. Στο τρίτο η δεξιά κολική είναι κλάδος της ειλεοκολικής στο 14% [97]. Εν αντιθέσει με τη δεξιά κολική αρτηρία, η μέση κολική ανευρίσκεται σε όλους τους ασθενείς, και μάλιστα στο 11.7% παρατηρείται και τουλάχιστον μία επικουρική της. Ένας ανεξάρτητος κλάδος της μέσης κολικής προερχόμενος από την άνω μεσεντέριο, κοιλιακή αρτηρία, κοινή ηπατική αρτηρία έχει αναφερθεί στο 8-41% [92-98].

Επιπλοκές της CME

Από τεχνικής πλευράς η CME θεωρείται πιο απαιτητική από τη συμβατική κολεκτομή για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Μελέτες αναφέρουν ότι η CME σχετίζεται με αυξημένη διεγχειρητική απώλεια αίματος, σε σύγκριση με τη συμβατική κολεκτομή (Galizia 2014, Wang 2017). Συγκεκριμένα για το δεξί παχύ έντερο απαιτείται οξεία διατομή μέχρι την έκφυση του δεξιού κλάδου της μέσης κολικής αρτηρίας και φλέβας και επακόλουθη κεντρική απολίνωση, με κίνδυνο την στρώση της άνω μεσεντερίου φλέβας στο 1.6% των περιπτώσεων (Freund et al 2016). Οι πιθανοί μηχανισμοί τρώσης περιλαμβάνουν τις πολλές ανατομικές παραλλαγές των αγγείων καθώς και την σχάση της μέσης κολικής φλέβας λόγω υπερβολικής έλξης. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση διαπίστωσε ότι η CME σχετίζεται με περισσότερες μετεγχειρητικές χειρουργικές επιπλοκές όπως αναστομωτικές διαφυγές, ενδοκοιλιακό απόστημα, διαπύση του τραύματος και μετεγχειρητικό ειλεό (Wang et al 2017). Ωστόσο,

ορισμένες μελέτες που συνέκριναν τη CME και τη συμβατική χειρουργική επέμβαση δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές στα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα (Bertelsen et al 2016, 2011). Άλλες επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν μετά από CME περιλαμβάνουν βλάβες σε οπισθοπεριτοναϊκές δομές, όπως ο ουρητήρας και το δωδεκαδάκτυλο καθώς και δυσλειτουργία του ουροποιητικού συστήματος, σεξουαλική δυσλειτουργία, λεμφόρροια και ανθεκτική διάρροια (Gouvas et al 2012, Koh & Tan 2019). Σημαντικό στοιχείο είναι η παράταση νοσηλείας και κατ' επέκταση καθυστέρηση επικουρικής θεραπείας. Κρίσιμο είναι ότι δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά στη μετεγχειρητική θνησιμότητα μετά από ολική μεσοκολική εκτομή (Bertelsen et al 2016, Kim et al 2016, Merkel et al 2016, Wang et al 2017). Ένα άλλο όφελος από την ευρεία υιοθέτηση της CME είναι η τυποποίηση της χειρουργικής τεχνικής, η οποία με τη σειρά της θα οδηγήσει στη βελτίωση της ποιότητας των δειγμάτων (Emmanuel & Haji 2016, West, Hohenberger et al 2010, West, Sutton, et al 2010) [99-109].

Ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από τη CME;

Ασαφής παραμένει η επιλογή των ασθενών που θα επωφεληθούν από τη CME. Με βάση τις αρχές τις μεθόδου, η CME θα πρέπει να είναι πιο επωφέλης για τους ασθενείς με νόσο σταδίου III, καθώς διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο διασποράς του καρκίνου κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης. Τα δεδομένα μελετών αξιολόγησης ογκολογικής έκβασης στον καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου III δεν είναι απολύτως σαφή σχετικά με το όφελος της CME. Μια μελέτη δεν διαπίστωσε καμία σημαντική βελτίωση στην τετραετή επιβίωση χωρίς νόσο μεταξύ CME και συμβατικής στο στάδιο III (Bertelsen et al 2015). Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση από τους Wang et al. διαπίστωσε ότι η CME σχετίζεται με βελτιωμένη τριετή επιβίωση για το στάδιο III (λόγος κινδύνου (HR) 0,69, 95% CI 0,60-0,80), ευρήματα παρόμοια με άλλα αποτελέσματα μελετών (Bernhoff et al 2015, Galizia et al 2014, Merkel et al 2016, Wang et al 2017). Όμως, η χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας στους περισσότερους ασθενείς με στάδιο III μπορεί να λειτουργήσει ως συγχυτικός παράγοντας, καθώς μπορεί να μειώσει το μικρομεταστατικό φορτίο σε λεμφαδένες που δεν αφαιρούνται κατά τη συμβατική χειρουργική επέμβαση με αποτέλεσμα την υποεκτίμηση της επίδρασης

της CME στην επιβίωση στον καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου III (Wang et al 2017) [99, 100, 110,111, 115].

Η εν λόγω ριζική χειρουργική επέμβαση για ασθενείς με νόσο σταδίου I-III έχει αμφισβητηθεί από ορισμένους (Hashiguchi et al 2020), ωστόσο, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου I-III θα καταλήξει με υποτροπιάζουσα νόσο (πενταετής επιβίωση είναι 84% στο στάδιο II και 92% στο στάδιο I, σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο (Office for National Statistics, 2019). Μια πιθανή εξήγηση για την τοπική υποτροπή είναι η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων που παραλείπονται, όπου ο μεταστατικός όγκος υπάρχει στους παρά-αορτικούς λεμφαδένες, αλλά δεν έχει εντοπιστεί στους παρακολικούς ή ενδιάμεσους (skip metastases) (Wang et al 2017). Η CME αυξάνει τις πιθανότητες εντοπισμού skip μεταστάσεων λόγω της ευρύτερης λεμφαδεκτομής, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε upstaging, επικουρική χημειοθεραπεία και έτσι στη βελτίωση της πρόγνωσης και της επιβίωσης (Liang et al 2007, Tan et al 2010) [4, 100, 112].

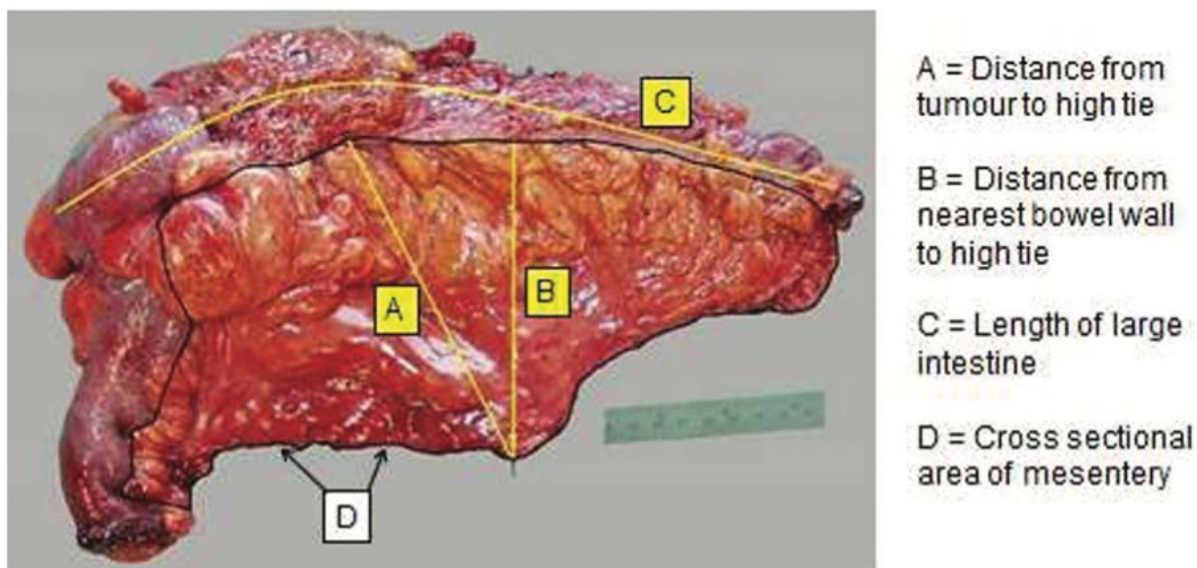
Μια περαιτέρω εξήγηση για την υποτροπή της νόσου στα στάδια I και II είναι η παρουσία άλλων χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου που σχετίζονται με την τοπική και απομακρυσμένη διασπορά. Η CME μπορεί να προσδώσει πρόσθετο όφελος σε αυτούς τους ασθενείς "υψηλού κινδύνου" σταδίου II, καθώς η αφαίρεση ενός άθικτου μεσοκόλου είναι πιθανότερο να απομακρύνει πλήρως την περιαγγειακή ή περινευρική νόσο, ενώ η συμβατική χειρουργική επέμβαση θα μπορούσε ενδεχομένως να αφήσει υπολειμματική νόσο.

Δύο πολυκεντρικές μελέτες έδειξαν ότι η CME ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την τριετή και τετραετή επιβίωση χωρίς νόσο σε ασθενείς με νόσο σταδίου I και II (Bertelsen et al 2015, Storli et al 2014). Οι Bertelsen et al, διαπίστωσαν ότι η τετραετής επιβίωση χωρίς νόσο στο στάδιο I ήταν 100% στην ομάδα CME έναντι 89,8% (95% CI 83,1-96,6) στην ομάδα συμβατικής κολεκτομής (P=.046). Σε ασθενείς σταδίου II, η τετραετής επιβίωση χωρίς νόσο ήταν 91,9% (95% CI 87,2-96,6) στην ομάδα CME έναντι 77,9% (95% CI 71,6-81,4) στην συμβατική κολεκτομή (P=.0033) (Bertelsen και συν 2015). Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν έδειξαν σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης στο στάδιο I ή II της νόσου (Merkel et al 2016) [113-115].

Αξιολόγηση Παρασκευάσματος

Η τεκμηρίωση της πλήρους μεσοκολικής εκτομής πραγματοποιείται με τα παρακάτω:

- Μήκος εντέρου (τα όρια του παρασκευάσματος πρέπει να μετρώνται σε νωπό δείγμα)
- Απόσταση κεντρικής απολίνωσης (CVL) από τον όγκο (εκατοστά)
- Απόσταση υψηλής απολίνωσης (CVL) από το κοντινότερο σημείο του εντέρου (εκατοστά)
- Επιφάνεια περιτοναίου και ποιότητα αυτής
- Φωτογραφίες περιτοναϊκής και τοιχωματικής επιφάνειας (διεγχειρητικά και μετά την εκτομή του παρασκευάσματος καθώς και από τον παθολογοανατόμο προ και μετά της Παρασκευής του, Μετεγχειρητική Αξονική τομογραφία-(όχι σύνθηες)



«Werner Hohenberger-CME Concept, 2022»

Ακεραιότητα μεσοκόλου

Ένα βέλτιστο παρασκεύασμα εκτομής του καρκίνου του παχέος εντέρου θα πρέπει να περιλαμβάνει τον πρωτοπαθή όγκο και το αντίστοιχο μεσόκολο που περιέχει όλες τις δομές που σχετίζονται με την τοπική εξάπλωση του όγκου σε ένα άθικτο περιτοναϊκό φάκελο. Ένα

άθικτο μεσόκολο που περιέχει τα σχετικά λεμφαγγεία, τους λεμφαδένες και τα αιμοφόρα αγγεία αποτελεί βασική αρχή της χειρουργικής του CME, όπως περιγράφεται από τον Hohenberger (Hohenberger et al., 2009- Jamieson & Dobson, 1909). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει βελτιωμένη έκβαση των ασθενών μετά από χειρουργική επέμβαση CME ή D3 (Hohenberger et al., 2009; Kitano et al., 2017), και η πλειονότητα αυτού του οφέλους θεωρείται ότι οφείλεται στη διατήρηση του μεσοκόλου, αποτρέποντας έτσι την απόπτωση καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα ή την παραμονή τμημάτων του με αποτέλεσμα την ενδοκοιλιακή υποτροπή (West et al., 2008). Η διατήρηση του μεσοκόλου άθικτου με καθόλου ή μόνο πολύ μικρές επιφανειακές βλάβες φάνηκε ότι μεταφράζεται σε πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης 15% στα 5 έτη σε σύγκριση με χειρουργική επέμβαση που παρουσιάζει βλάβες μέχρι τον μυϊκό ιστό (muscularis propria) σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη ενός κέντρου (West et al., 2008). Αυτό το πλεονέκτημα επιβίωσης αυξήθηκε περαιτέρω σε 27% όταν εξετάστηκαν οι ασθενείς με νόσο σταδίου III, πιθανότατα επειδή αυτοί οι ασθενείς έχουν μεσοκολική λεμφαδενική διασπορά πέραν του τοιχώματος του εντέρου [116-118].

Η βαθμολόγηση του επιπέδου χειρουργικής επέμβασης σε δείγματα καρκίνου του παχέος εντέρου αποτελεί επομένως ένα κρίσιμο στοιχείο κατά την αξιολόγηση της ποιότητας του χειρουργικού δείγματος, παρέχοντας άμεση πληροφορία σχετικά με την πιθανή πρόγνωση και υποτροπή. Αρχικά αναπτύχθηκε ένα σύστημα ταξινόμησης τριών επιπέδων για τη μελέτη MRC CLASICC (Guillou et al., 2005), το οποίο βασίστηκε σε μεγάλο βαθμό στο σύστημα ταξινόμησης του μεσοορθού που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη MRC CR07 (Heald et al., 1982- Kapiteijn et al., 2002- Martling et al., 2000- Quirke et al., 2009- West et al., 2008- Wibe et al., 2002). Η αξιολόγηση του επιπέδου της χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να γίνεται αρχικά στο άθικτο νωπό παρασκεύασμα αλλά και μετά τη σταθεροποίηση με φορμόλη με επιβεβαίωση της παρουσίας ελλειμμάτων. Οι κατηγορίες ελλειμμάτων αποτελούνται από: το μεσοκολικό επίπεδο-mesocolic plane (το βέλτιστο επίπεδο), όπου το δείγμα έχει άθικτη περιτοναϊκή επιφάνεια και μεσόκολο με επιτρεπόμενες μόνο επιφανειακά ελλειμματα (όχι μεγαλύτερα από 5 mm σε βάθος)- το ενδομεσοκολικό επίπεδο-intramesocolic plane, όπου το δείγμα έχει σημαντικά ελλείμματα στο μεσόκολο σε βάθος μεγαλύτερο από 5 mm, αλλά χωρίς να επεκτείνεται μέχρι το μυϊκό χιτώνα, και το επίπεδο του μυϊκού χιτώνα-intramuscularis plane (κακής ποιότητας), όπου το δείγμα έχει τουλάχιστον ένα ελάττωμα που

εκθέτει τον μυϊκό χιτώνα ή πέραν αυτού στον υποβλεννογόνο ή τον βλεννογόνο, συμπεριλαμβανομένων ιατρογενών διατρήσεων (West et al 2008) [1,119-124].

Απόσταση Όγκου-Κεντρικής Αγγειακής Απολίωσης

Η κεντρική απολίωση των αρτηριών και των φλεβών του παχέος εντέρου επιτρέπει τη μέγιστη συλλογή λεμφαδένων, συμπεριλαμβανομένων και των κεντρικών λεμφαδένων. Η γραμμική απόσταση μεταξύ του άκρου του όγκου και του κεντρικού σημείου απολίωσης της αρτηρίας είναι ένα αναγνωρισμένο μέτρο ποιότητας. Σε μια μελέτη που συνέκρινε τη συμβατική χειρουργική στο Ηνωμένο Βασίλειο με τη CME στη Γερμανία διαπιστώθηκε σημαντικά μεγαλύτερη απόσταση μεταξύ του όγκου και της απολίωσης των αγγείων σε ασθενείς που ακολούθησαν CME για όγκους δεξιού παχέος εντέρου, όταν μετρήθηκε στο φρέσκο δείγμα *ex vivo* (81,4 mm έναντι 128,7 mm)- αυτό συσχετίστηκε επίσης σημαντικά με αυξημένη εκτομή λεμφαδένων (West, Hohenberger, et al., 2010- West, Sutton, et al., 2010). Αυτά τα ευρήματα έχουν αποτυπωθεί σε άλλες μελέτες που συγκρίνουν τη CME και τη συμβατική χειρουργική (Galizia et al., 2014- Kobayashi et al., 2014- West, Hohenberger, et al., 2010- West, Sutton, et al., 2010). Τα δείγματα με μεσοκολικό επίπεδο εκτομής έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με μεγαλύτερη απόσταση μεταξύ του όγκου και υψηλής απολίωσης καθώς και με αυξημένη ποσοστό εκταμηθέντων λεμφαδένων (Bae et al., 2014- Han et al., 2013- Munkedal et al., 2014- Shin et al., 2018- Siani et al., 2017- Storli et al., 2013- West et al., 2014) [17,99,108,109,125-129].

Μήκος εντέρου

Η εκτομή επαρκούς μήκους εντέρου αποτελεί βασική αρχή της CME, όπως περιγράφεται από τον Hohenberger- ο κύριος σκοπός είναι η αποτροπή της διαμήκους εξάπλωσης και η συλλογή των διαμήκων λεμφαδένων που μπορεί ενδεχομένως να φιλοξενούν μεταστάσεις. Ωστόσο, πρόκειται για μια πολύ διαφορετική προσέγγιση από εκείνη που χρησιμοποιείται στην Ιαπωνία, όπου η κυριαρχεί ο "κανόνας των 10 cm". Μια πολυκεντρική μελέτη των Kobayashi και συνεργατών συνέκρινε διαφορετικές τεχνικές για τον καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου III, συμπεριλαμβανομένης της συμβατικής χειρουργικής (ημικολεκτομή με χαμηλή αγγειακή σύνδεση), της CME με CVL και της D3 εκτομής που πραγματοποιήθηκε στην Αγγλία, το Erlangen και την Ιαπωνία αντίστοιχα (Kobayashi et al., 2014). Αυτή η

μελέτη έδειξε ότι η χειρουργική επέμβαση CME απέδωσε σημαντικά μεγαλύτερο μήκος παχέος εντέρου από την ιαπωνική D3 (διάμεσο 355 mm έναντι 184 mm σε όγκους δεξιού παχέος εντέρου), ωστόσο δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο ύψος της κεντρικής απολίνωσης (διάμεσο 115 mm έναντι 103 mm). Συγκριτικά, η συμβατική χειρουργική επέμβαση απέδωσε επίσης σημαντικά μεγαλύτερο μήκη παχέος εντέρου σε σύγκριση με την εκτομή D3, αλλά το ύψος της κεντρικής απολίνωσης ήταν σημαντικά μικρότερο (διάμεσο ύψος κεντρικής απολίνωσης 81 mm έναντι 103 mm) και το ποσοστό χειρουργικής επέμβασης στο μεσοκολικό επίπεδο ήταν χαμηλότερο (47% έναντι 72%) (Kobayashi et al., 2014). Αυτό καταδεικνύει ότι το μήκος του εντέρου που έχει αφαιρεθεί μπορεί να μην αντικατοπτρίζει απαραίτητα τη συνολική ποιότητα του δείγματος (όπως κρίνεται από το μεσοκολικό επίπεδο και την κεντρική απολίνωση) και, επομένως, από μόνο του δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατος δείκτης για την ποιότητα της χειρουργικής επέμβασης. Οι Kobayashi και συνεργάτες έδειξαν επίσης ότι το μήκος του εκτοπισμένου παχέος εντέρου ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας που επηρέαζε τον αριθμό των ανακτηθέντων λεμφαδένων ($P < .0001$), εύρημα που αντανακλάται και σε άλλες μελέτες (Kobayashi και συν., 2014- West και συν., 2008- West, Hohenberger και συν., 2010, 2012- West, Sutton και συν., 2010). Ωστόσο, η αύξηση του ποσοστού εκτομή των λεμφαδένων δεν οδήγησε σε αύξηση των διηθημένων λεμφαδένων (Kobayashi et al., 2014- West et al., 2012). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η διαμήκης εξάπλωση του όγκου είναι πολύ σπάνια (Morikawa et al., 1994- Toyota et al., 1995). Η ογκολογική σημασία του μήκους του κόλου που εκτέμνεται διερευνάται προοπτικά στη διεθνή μελέτη T-REX (NCT02938481) (Shiozawa et al., 2020). Η δειγματοληψία της T-REX έχει ως στόχο περισσότερους από 4000 ασθενείς με προεγχειρητικό καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου I, II ή III και αποσκοπεί στην αξιολόγηση της κατανομής των μεταστατικών λεμφαδένων και στον προσδιορισμό του βέλτιστου μήκους της εκτομής του εντέρου και της κεντρικής απολίνωσης στη χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου (Shiozawa et al., 2020) [6, 125,130-132].

Λεμφαδενεκτομή

Η εκτομή των λεμφαδένων έχει βρεθεί να είναι σταθερά υψηλότερη σε CME έναντι συμβατικής κολεκτομής (Alhassan et al., 2019) και έχει συσχετιστεί με αύξηση κατά μέσο όρο από 18-30 λεμφαδένες (West, Hohenberger, et al., 2010- West, Sutton, et al., 2010. Η πλειονότητα αυτών των πρόσθετων λεμφαδένων είναι πιθανό να είναι παρακολικοί και

ενδιάμεσοι λόγω του πρόσθετου μήκους του εντέρου και του μεσεντερίου που αφαιρείται με την CME, όπως υποδεικνύεται στις μελέτες CME έναντι μη CME (West, Hohenberger, et al., 2010- West, Sutton et al., 2010). Η επαρκής συλλογή και εξέταση των λεμφαδένων είναι απαραίτητη για να καταστεί δυνατή η ακριβής σταδιοποίηση, η ριζικότητα του χειρουργείου και να διασφαλιστεί ο εντοπισμός των ασθενών που ενδέχεται να ωφεληθούν από την επικουρική χημειοθεραπεία. Οι κατευθυντήριες γραμμές του Βασιλικού Κολλεγίου Παθολόγων προτείνουν ότι πρέπει να αναγνωρίζονται και να εξετάζονται όλοι οι λεμφαδένες εντός του δείγματος, με το κατώτατο όριο λεμφαδένων τους 12. (Loughrey et al., 2018) [133,134].

Ο αριθμός των λεμφαδένων που εντοπίζονται στα δείγματα επηρεάζεται από διάφορους κλινικοπαθολογικούς παράγοντες, όπως το στάδιο της νόσου, με τους όγκους υψηλότερου σταδίου να σχετίζονται με αυξανόμενο ποσοστό λεμφαδένων (Morris et al., 2007), την ηλικία του ασθενούς, με τον αριθμό των λεμφαδένων να μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας (Morris et al., 2007), τη διάμετρο του όγκου, με περισσότερους λεμφαδένες να ανευρίσκονται σε μεγαλύτερους όγκους (Bertelsen et al., 2016- Kim et al., 2016- Merkel et al., 2016- Wang et al., 2017)- και σε όγκους με μικροδορυφορική αστάθεια, η οποία σχετίζεται με μεγαλύτερο αριθμό λεμφαδένων (Kim et al., 2013). Ο αριθμός των λεμφαδένων ποικίλλει επίσης ανάλογα με τη θέση του όγκου- για παράδειγμα, περισσότεροι λεμφαδένες υπάρχουν σε δείγματα όγκων που βρίσκονται στο τυφλό, ανιόν και εγκάρσιο εν συγκρίσει με του αριστερού κόλου (Kobayashi et al., 2014). Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τον αριθμό των λεμφαδένων συνίστανται από τη χρήση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας, παρουσία MSI, και παράγοντες του όγκου όπως Ιντερλευκίνη-10, transforming growth factor-b, Vascular Endothelial Growth Factor [100,106, 115, 125, 135-137].

Τα πρόσθετα οφέλη επιβίωσης μετά τη χειρουργική επέμβαση CME πιστεύεται ότι σχετίζονται εν μέρει με την εκτεταμένη εκτομή λεμφαδένων και συνεπώς με την ακριβέστερη σταδιοποίηση. Όταν ο Hohenberger περιέγραψε για πρώτη φορά την CME, απέδειξε ότι η εκτομή περισσότερων από 28 λεμφαδένων σχετιζόταν ανεξάρτητα με βελτιωμένη 5-ετή επιβίωση που σχετίζεται με τον καρκίνο (96,3% έναντι 90,7%, P=.018) σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες (Hohenberger et al., 2009). Στη μελέτη SEER με 11.044 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου T3, οι πιθανότητες θετικών λεμφαδένων αυξήθηκαν όταν έγινε εκτομή αυξημένου αριθμού λεμφαδένων όμως μέχρι τους 13, ωστόσο πέραν αυτού, οι

πιθανότητες περισσότερων θετικών λεμφαδένων στην πραγματικότητα μειώθηκαν. Οι συγγραφείς ονόμασαν την έννοια "φαινόμενο οροφής", πέραν του οποίου η ποσοτική αύξηση της λεμφαδενεκτομής δεν αυξάνει πλέον το ποσοστό θετικών λεμφαδένων (Baxter et al).

Επιπλέον, μια δανική πολυκεντρική μελέτη διαπίστωσε ότι η CME σχετίζεται με σημαντικά βελτιωμένη επιβίωση χωρίς νόσο σε ασθενείς με νόσο σταδίου I και II σε σύγκριση με τη συμβατική χειρουργική επέμβαση για τον καρκίνο του παχέος εντέρου (Bertelsen et al., 2015). Η έννοια του πηλίκου των διηθημένων λεμφαδένων προς τους συνολικά εκταμηθέντες λεμφαδένες έχει επίσης συσχετισθεί με την πρόγνωση (Sjo et al., 2012) [110, 138, 139].

Lymph node ratio

Η αναλογία θετικών λεμφαδένων σε σχέση με τους συνολικούς λεμφαδένες που έχουν εκταμεί, είναι ανώτερος δείκτης για τον απόλυτο αριθμό λεμφαδένων και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης νόσου. Απαραίτητη προϋπόθεση για τα ανωτέρω είναι η ποσοτικά και ποιοτικά επαρκής λεμφαδενεκτομή. Μια μελέτη στηριζόμενη στη βάση δεδομένων SEER κατέδειξε σημαντική μείωση της πενταετούς επιβίωσης με την αύξηση του LNR και ανεξάρτητη συσχέτιση (Baxter et al). Οι Berger και συνεργάτες ήταν μία από τις πρώτες ομάδες που διερεύνησαν τον ρόλο του λόγου θετικών λεμφαδένων προς τους συνολικούς συλλεγόμενους λεμφαδένες στον καρκίνο του παχέος εντέρου (Berger et al., 2005). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η 5ετής OS για έναν ασθενή με N1 νόσο με LNR >40% ήταν χειρότερη από τους ασθενείς με N2 νόσο με LNR <20% (60% έναντι 73%, αντίστοιχα), συμπεραίνοντας ότι το LNR είναι περισσότερο προγνωστικό από τον απόλυτο αριθμό των θετικών λεμφαδένων που συλλέγονται. Το 2016 οι Chang και συνεργάτες σύγκριναν ασθενείς μετά από νεοεπικουρική θεραπεία με ασθενείς που έλαβαν μόνο χειρουργική επέμβαση ως προς τη χρήση του λόγου της λεμφαδενεκτομής. Η κοόρτη που έλαβε νεοεπικουρική θεραπεία είχε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό εκτομής λεμφαδένων σε σύγκριση με την κοόρτη της χειρουργικής επέμβασης (6,68 έναντι 11,54, P<.01). Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι δεν μπορεί να προβλεφθεί η DFS ή η OS με βάση το LNR (Chang et al., 2016). Οι Xu και συνεργάτες, επίσης, δεν διαπίστωσαν σημαντική διαφορά στο λόγο θετικών λεμφαδένων μεταξύ εκείνων που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία και εκείνων που δεν έλαβαν (0,812 και 0,813, P=.97) στην αξιολόγησή των 25.500 ασθενών με καρκίνο του ορθού. Προσφάτως, η ομάδα του

Wang πρότεινε ένα τροποποιημένο σύστημα σταδιοποίησης TNM συμπεριλαμβάνοντας το LNR με βάση τα αποτελέσματα επιβίωσης στη μελέτη τους, η χρήση του στη σταδιοποίηση δεν έχει επιβεβαιωθεί και είναι περιορισμένη, καθώς σχετίζεται ανεξάρτητα μόνο σε ασθενείς σταδίου III [140-143].

Φωτογράφιση παρασκευάσματος

Η φωτογράφιση του δείγματος εκτομής είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων του καρκίνου του παχέος εντέρου, καθώς αποτυπώνει και παρέχει ένα μόνιμο αρχείο της ποιότητας του δείγματος, το οποίο μπορεί να ανατροφοδοτηθεί στη χειρουργική ομάδα. Οι Munkedal και συν. (2014) απέδειξαν ότι το ποσοστό εκτομής του μεσοκολικού επιπέδου μπορούσε να αυξηθεί σημαντικά με τη διεξαγωγή συνεδριάσεων Ογκολογικού συμβουλίου με ανασκόπηση της φωτογραφίας του δείγματος (52%-76%, $P=.02$). Η φωτογράφιση του δείγματος είναι επίσης καθοριστικής σημασίας στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών, καθώς επιτρέπει την κεντρική επισκόπηση των δειγμάτων από πολλά κέντρα, μειώνοντας έτσι τη διαπαρατηρητική διακύμανση που σχετίζεται με την ταξινόμηση του μεσοκολικού επιπέδου, όπως περιγράφηκε προηγουμένως (Kobayashi et al., 2014- West, Hohenberger, et al., 2010- West et al., 2012- West, Sutton, et al., 2010) [6, 108, 109, 125, 126].

Συμπεράσματα

Η συνεχής βελτίωση των αποτελεσμάτων του καρκίνου του ορθού κατά τα τελευταία 20-30 χρόνια αποδίδεται εν μέρει στην αντίστοιχη βελτίωση της ποιότητας της χειρουργικής επέμβασης μετά την ευρεία εισαγωγή της TME. Πιστεύουμε ότι υπάρχουν παρόμοια σημαντικά οφέλη που μπορούν να επιτευχθούν με τη βελτίωση και την τυποποίηση της χειρουργικής του καρκίνου του παχέος εντέρου, εστιάζοντας ιδίως στη βελτίωση του ποσοστού των όγκων που εκτέμνονται με μεσοκολικό πλάνο παρασκευάσματος. Μελέτες που περιλαμβάνουν μια ανεξάρτητη αξιολόγηση της ποιότητας του χειρουργικού δείγματος, ειδικά μέσω της βαθμολόγησης του μεσοκολικού επιπέδου, έχουν δείξει σταθερά ότι η χειρουργική επέμβαση με CME είναι πιθανότερο να παράγει ένα άθικτο δείγμα στο μεσοκολικό επίπεδο από τη συμβατική μη CME χειρουργική επέμβαση, καθώς και βελτίωση στους άλλους προτεινόμενους δείκτες χειρουργικής ποιότητας, συμπεριλαμβανομένης της

αυξημένης απόδοσης λεμφαδένων και του ύψους κεντρικής απολίνωσης (Kobayashi et al., 2014- West et al., 2008- West, Hohenberger, et al., 2010- West et al., 2012). Παρά ταύτα, πολλές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα και συγκρίνουν τη CME με τη συμβατική χειρουργική του καρκίνου του παχέος εντέρου δεν έχουν εκτιμήσει τη σημασία της ανεξάρτητης παθολογοανατομικής αξιολόγησης της ποιότητας του χειρουργικού δείγματος για την επικύρωση της χειρουργικής τεχνικής. Δεδομένης της έλλειψης διεθνούς τυποποίησης στον ακριβή ορισμό της CME, πιστεύουμε ότι αυτό θα πρέπει να αποτελεί βασικό συστατικό όλων των μελετών CME στο μέλλον.

Μια πρόσφατη διεθνής συνάντηση συνέστησε ότι οι τεχνικές εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής θα πρέπει να αποτελούν την τυπική διαδικασία για τη χειρουργική του καρκίνου του παχέος εντέρου (Søndenaa et al., 2014). Ωστόσο, το πλεονέκτημα επιβίωσης της CME έναντι της μη CME εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενο και πολλοί συγγραφείς αμφισβητούν την καταλληλότητάς της για χρήση σε όλους τους ασθενείς, ιδίως σε εκείνους με νόσο σε πρώιμο στάδιο ή σημαντική συνοσηρότητα. Παρά το γεγονός ότι πολλές μελέτες δείχνουν βελτίωση των ογκολογικών αποτελεσμάτων κατά τη σύγκριση της CME ή της D3 λεμφαδενεκτομής και της συμβατικής ή της D2 χειρουργικής επέμβασης, τα ευρήματα αυτά δεν αντικατοπτρίζονται σε όλες τις μελέτες και είναι σημαντικό να σημειωθούν οι περιορισμοί τους. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που να συγκρίνουν τη χειρουργική επέμβαση CME με τη μη CME με τυποποίηση και ανεξάρτητη επιβεβαίωση της εκτομής στο μεσοκολικό επίπεδο. Είναι πιθανό ότι δεν θα ωφεληθούν σημαντικά όλοι οι ασθενείς από την υψηλή απολίνωση και ορισμένες σειρές έχουν αναφέρει αύξηση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας. Η ιδέα του εντοπισμού των εμπλεκόμενων λεμφαδένων διερευνήθηκε διεγχειρητικά σε μελέτες όπως η πολυκεντρική μελέτη GLiSten (Next-Generation intraoperative lymph node staging for Stratified colon cancer surgery), η οποία χρησιμοποίησε 5-αμινολεβουλινικό οξύ (5-ALA) ως φθορίζοντα ανιχνευτή (Andrew et al., 2016). Δυστυχώς, η χρήση του 5-ALA για την ανίχνευση λεμφαδενικών μεταστάσεων ήταν ανεπιτυχής, ωστόσο, η ιδέα της χρήσης ενός πιο ευαίσθητου φθορίζοντος ανιχνευτή για την ανίχνευση των εμπλεκόμενων λεμφαδένων στον καρκίνο του παχέος εντέρου παραμένει και θα μπορούσε να επιτρέψει μια προτυποποιημένη προσέγγιση στη χειρουργική του καρκίνου του παχέος εντέρου στο μέλλον [144,145].

Πλήρης Μεσοκολική Εκτομή vs Συμβατική Δεξιά ημικολεκτομή

Τα οφέλη της CME μέχρι πρόσφατα παρέμεναν ασαφή λόγω έλλειψης δοκιμών και προοπτικών μελετών. Σε μια πρόσφατη μεταανάλυση του 2019 από τους Alhassan et al, αναφέρονται σε 14 συγκριτικές αναδρομικές μελέτες από 825 παραπομπές αρχικά με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA και MINORS (methodological index for non-randomized studies). Τέσσερις εργασίες ανέφεραν το επίπεδο διατομής, με τη CME να επιτυγχάνεται σε ποσοστό 85,8% (95% CI 79,8-91,7). Ο μέσος χρόνος χειρουργείου στην ομάδα CME ήταν 167 λεπτά (163-171) και 138 λεπτά (135-142) στη συμβατική ομάδα. Οι επιπλοκές ήταν λίγο λιγότερες στη συμβατική συγκεκριμένα 22,5% (95% CI 18.4–26.6, I²=83.4%) για τη CME, έναντι 19,6% (95% CI 13.6–25.5, I²=90.0%) για τη μη-CME χειρουργική. Ακόμη ανευρέθη τριπλάσιο ποσοστό διεγχειρητικής κάκωσης οργάνων στη CME (CME 9.1% έναντι 3.6% non-CME, $p < 0.001$), ειδικά κάκωση σπληνός και άνω μεσεντερίου φλέβας. Η αναστομωτική διαφυγή δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Με τη CME συλλέχθηκαν περισσότεροι λεμφαδένες, το μήκος εντέρου και η απόσταση της απολίνωσης από αυτό ήταν μεγαλύτερα σε όλες τις μελέτες. Εννέα μελέτες συνέκριναν τα μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα και μόνο τρεις ανέφεραν στατιστικά σημαντική υψηλότερη επιβίωση χωρίς νόσο και συνολική επιβίωση υπέρ της CME. Η τοπική υποτροπή ήταν χαμηλότερη μετά από CME σε δύο από τις τέσσερις μελέτες. Το συνολικό όμως ποσοστό χειρουργικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών δε διέφερε [133].

Αν και η CME αναμένεται να βελτιώσει τις ογκολογικές εκβάσεις, προηγούμενες μετα-αναλύσεις των Alhassan και συνεργατών δεν μπόρεσαν να καταλήξουν οριστικά στο συμπέρασμα ότι η CME παρέχει στατιστικά σημαντική βελτίωση των μακροπρόθεσμων ογκολογικών αποτελεσμάτων σε σχέση με την τυπική κολεκτομή, ενώ οι Wang et al αναλύοντας 12 μελέτες που περιελάμβαναν 8586 ασθενείς αναφέρουν ότι η CME θα μπορούσε να βελτιώσει την ογκολογική έκβαση συγκεκριμένα την τριετή επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου III. Συμπερασματικά στη μελέτη αυτή η CME είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά περιεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών σε σχέση με τη συμβατική επέμβαση [100].

Οι Gouvas και συνεργάτες ανέλυσαν 32 μελέτες και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η CME στη χειρουργική του καρκίνου του παχέος εντέρου επιτρέπει μια πιο εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή, όμως αναφέρθηκαν επίσης στην έλλειψη πλεονεκτήματος της CME όσον αφορά το DFS και OS. Μόνο στη μετα-ανάλυση των O_w και συνεργατών σε μια μελέτη 20.000 ασθενών, το 2020, δεν διαπίστωσαν διαφορές στα ποσοστά μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των ομάδων CME και μη CME αλλά ανέφεραν ότι τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς νόσο ευνοούσαν την ομάδα CME [146,147].

Σε μετα-ανάλυση του 2021, οι Ferri et al, επανεξέτασαν την υπάρχουσα βιβλιογραφία και δημοσίευσαν την πρώτη μετά-ανάλυση που ξεκαθαρίζει πλέον τα ογκολογικά οφέλη της ολικής μεσοκολικής εκτομής εν συγκρίσει με τη συμβατική κολεκτομή για τον καρκίνο του δεξιού παχέος εντέρου, χωρίς να αυξάνει τη θνητότητα και θνησιμότητα. Οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ήταν 17, συμπεριλαμβανομένων 1474 ασθενών στη CME κατηγορία και 2444 ασθενείς στη no-CME. Τα πρωταρχικά αποτελέσματα αφορούσαν τη πενταετή επιβίωση ελεύθερης νόσου (DFS) και την πενταετή συνολική επιβίωση (OS), όπου τα αποτελέσματα ήταν ανώτερα για την CME (84,1%) σε σχέση με την ομάδα της συμβατικής κολεκτομής (79,7%) για την DFS-συνολικός RR:1,88 (95% CI 1,02-3,45). Η συνολική πενταετή επιβίωση αναφέρθηκε σε επτά μελέτες και συνολικά 2224 ασθενείς και κατέληξαν στην αυξημένη OS στην ομάδα CME (86%) συγκριτικά με την ομάδα no-CME (70.8%)-συνολικό RR 2,77 (95% CI 1,33-5,74) όμως με υψηλή ετερογένεια I = 84%.

Τα ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας ως δευτερεύοντα αποτελέσματα αναζητήθηκαν σε εννέα μελέτες και συνολικά 2324 ασθενείς με μικρή όμως διαφορά CME (3%) και χωρίς CME (3,5%)-RR:1,06 (95% CI 0,61-1,87). Η επίπτωση των συνολικών επιπλοκών διερευνήθηκε σε 12 μελέτες και τα αποτελέσματα ήταν 21% στην ομάδα CME και 24% στην ομάδα no-CME, συνολικό RR: 0,93 (95% CI 0,65- 1,32) με μέτρια ετερογένεια (I² = 53%). Έτσι, δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ της δεξιάς ολικής μεσοκολικής εκτομής και της τυπικής δεξιάς ημικολεκτομής. Τέλος, δεν βρέθηκαν διαφορές στις μείζονες επιπλοκές μεταξύ των ομάδων με CME και no-CME με OR 1,02 (0,73-1,43).

Ο μέσος χειρουργικός χρόνος ήταν 184,45 λεπτά στην ομάδα CME και 154,06 λεπτά στην ομάδα non-CME. Η μέση διεγχειρητική αιμορραγία αναφέρεται σε οκτώ μελέτες, χωρίς

μεγάλη διαφορά. Αναστομωτική διαφυγή προέκυψε στο 2% των ασθενών με CME και στο 2% των ασθενών της ομάδας χωρίς CME, όπως αναφέρθηκε σε 13 μελέτες (RR:1,14 (95% CI 0,62-2,66). Μετεγχειρητικός ειλεός εμφανίστηκε στο 4% των ασθενών και στις δύο ομάδες, χωρίς διαφορά (RR: 0,78 (95% CI 0,36-1,68), χωρίς ετερογένεια (I2 = 0). Αναπνευστικές επιπλοκές αναφέρθηκαν σε έξι μελέτες, με επίπτωση 5% στην ομάδα CME και 3% στην ομάδα της συμβατικής κολεκτομής.

Παρά την ετερογένεια (I2 = 89%), οι μέθοδοι δεν παρουσίασαν καμία διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας, ωστόσο η CME εμφάνισε υψηλότερο ποσοστό εξαιρεθέντων λεμφαδένων σε σχέση με τη συμβατική ομάδα, συγκεκριμένα 28,1 λεμφαδένες μετά από CME και 19,9 μετά από συμβατική κολεκτομή, σύμφωνα με αρκετούς συγγραφείς [148].

Μελέτες	Galizia et al 2014	Wang et al 2017	Alhassal 2018	Ferri et al 2021
Ασθενείς	45	8586	2111	3918
Μέσος χρόνος χειρουργείου(min)	CME>non CME	CME>non CME	167/138	184/154
Διεγχειρητικές Κακώσεις	CME>non CME	CME>non CME	22.5%/19.6%	Χωρίς διαφορά
Αναστομωτική διαφυγή		CME>non CME	6%	2%
Συνολικές Επιπλοκές		CME>non CME	CME 22.5% / 19.6% non CME	CME 21% - 24% non CME
Μετεγχειρητικός Ειλεός				4%
Αριθμός Λεμφαδένων		CME>non CME	CME>non CME	CME 28,1 - non CME 19,9
Tumor Deposits	CME 20% - 5% non CME			
Απόσταση Αγγειακής Απολίνωσης	CME>non CME	CME>non CME	CME>non CME	
Μήκος Εντέρου	Χωρίς διαφορά	CME>non CME	CME>non CME	
OS		3ετή-5ετή για στάδιο III::CME>non CME	CME>non CME	CME 86% - 70.8% non CME
DFS	CME 90% - Non CME 74%		CME>non CME	CME 84.1% / 79.7% non CME
Θνητότητα	CME 7% - Non CME 24%	CME=non CME		
Τοπική υποτροπή	CME 13% - Non CME 24%		CME(2/4 μελέτες)	
Διάρκεια Νοσηλείας				Χωρίς διαφορά

Συνοψίζοντας, η CME θεωρείται γενικά πιο δύσκολη τεχνικά σε σύγκριση με τη συμβατική κολεκτομή, απαιτώντας μια καμπύλη εκμάθησης, ώστε να μην αυξάνεται ο κίνδυνος επιπλοκών διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, βελτιώνοντας έτσι σημαντικά τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα. Αν και τα αποτελέσματα της CME είναι μόνο ενθαρρυντικά, θα πρέπει να επικυρωθούν σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών

ανάλογα το στάδιο. Απαιτούνται αποτελέσματα προοπτικών πολυκεντρικών μελετών για να επαληθευτεί η CME ως η τυπική χειρουργική επέμβαση για τον καρκίνο δεξιού κόλου.

Πλήρη Μεσοκολική Εκτομή vs Ιαπωνική D3

Στην Ιαπωνία, η διατομή D3 είναι η συνήθης διαδικασία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου εδώ και αρκετές δεκαετίες. Οι Ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες του 2019 για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου συνιστούν D2 εκτομή για όγκους T1 και D3 εκτομή για όγκους T2 έως T4 [4].

Η λεμφαδενεκτομή D3 θεωρείται συχνά παρόμοια με την ολική μεσοκολική εκτομή (CME). Παρόλο που και οι δύο χειρουργικές τεχνικές μοιάζουν, υπάρχουν αξιοσημείωτες διαφορές. Πρώτα απ' όλα, η έννοια της αγγειακής απολίνωσης είναι διαφορετική μεταξύ των δύο. Η τεχνική της CME ορίζεται ως οξεία διατομή κατά μήκος των εμβρυολογικών πλάνων για τη διατήρηση μιας άθικτης σπλαχνικής περιτονίας του μεσοκόλου, η έννοια της οποίας προέρχεται από εκείνη της TME (Heald & Ryall 1986, Heald et al 1982). Η κεντρική απολίνωση των αγγείων απαιτείται στη CME, ωστόσο, δεν είναι ακριβής στην έκφυση των αγγείων. Από την άλλη πλευρά, η ιαπωνική D3 διατομή ορίζεται ως η αφαίρεση όλων των περιοχικών λεμφαδένων στο μεσόκολο, καθώς και τους κύριους λεμφαδένες στην έκφυση των αγγείων [149].

Επιπλέον, διαφέρει το μήκος του εντέρου που εκτέμνεται. Στην Ιαπωνία, το μήκος του προς εκτομή εντέρου ακολουθεί τον "κανόνα των 10 cm". Η CME αφαιρεί ευρύτερο τμήμα κόλου επειδή γίνεται απολίνωση του επόμενου τροφοφόρου αγγείου πέραν του περιθωρίου των "10 cm". Οι West και συνεργάτες συνέκριναν το παρασκεύασμα που η εκτομή του έγινε με CME σε γερμανικά κέντρα και με ιαπωνική D3 λεμφαδενεκτομή σε ιαπωνικά κέντρα. Τα ιαπωνικά δείγματα ήταν σημαντικά μικρότερα σε μέγεθος, με μικρότερο μεσεντέριο και μικρότερο αριθμό συλλεγμένων λεμφαδένων ($P < 0,001$, $P < 0,001$ και $P < 0,001$, αντίστοιχα) σε σύγκριση με τα δείγματα της CME. Η απόσταση από την κεντρική αγγειακή απολίνωση έως το τοίχωμα του εντέρου ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο (West 2012) [6].

Επιπλέον η έκταση της λεμφαδενεκτομής στην περιοχή των κύριων λεμφαδένων και εγγύτερα διαφέρει μεταξύ των δύο μεθόδων. Για παράδειγμα, οι εξω-μεσοκολικοί λεμφαδένες, όπως τα γαστροεπιπλοϊκά αγγεία και οι λεμφαδένες κατά μήκος της κεφαλής του παγκρέατος εκτέμνονται στη διαδικασία CME, όταν ο όγκος εντοπίζεται στην ηπατική καμπή διότι φαίνεται να διηθούνται στο 4% και 5% αντίστοιχα (Hohenberger et al., 2009). Στην Ιαπωνία, η εκτομή των γαστροεπιπλοϊκών και υποπυλωρικών λεμφαδένων πραγματοποιούταν στην καθημερινή πράξη έως το 2020, λόγω πιθανής εξάπλωσης του καρκίνου στο εξωμεσοκολικό λεμφικό δίκτυο γύρω από τον άξονα του Henle. Ωστόσο, πλέον η εκτομή αυτών των εξωμεσεντέριων λεμφαδένων δεν πραγματοποιείται συστηματικά, διότι σύμφωνα με τους Hashiguchi et al., 2020, οι μεταστάσεις σε αυτούς τους εξωμεσεντέριους λεμφαδένες είναι σπάνιες (Hashiguchi et al., 2020). Όταν ο όγκος δεν εισβάλλει στο πάγκρεας ή στο δωδεκαδάκτυλο, ο ελιγμός Kocher για κινητοποίηση του δωδεκαδακτύλου και της κεφαλής του παγκρέατος για την αποκάλυψη της έκλυσης της άνω μεσεντέριας αρτηρίας συνήθως δεν εκτελείται στην Ιαπωνία [4].

Οι West et al (2012) διερεύνησαν τις διαφορές μεταξύ της ιαπωνικής D3 και της ευρωπαϊκής CME-CVL συγκρίνοντας 165 περιπτώσεις από δύο ιαπωνικά κέντρα και 143 περιπτώσεις από ένα ευρωπαϊκό κέντρο (περιπτώσεις καρκίνου όλων των σταδίων). Το πλάνο εκτομής ήταν το μεσοκολικό και στις δύο ομάδες και παρόμοια η απόσταση κεντρικής απολίνωσης έως το τοίχωμα του εντέρου (100 έναντι 99 mm). Τα δείγματα που ελήφθησαν από εκτομές με την ιαπωνική D3 ήταν σημαντικά μικρότερα (162 έναντι 324 mm) και η ιαπωνική D3 οδήγησε σε μικρότερη ποσότητα μεσεντερίου (8309 έναντι 17.957 mm²) και σε μικρότερη απόδοση λεμφαδένων (18 έναντι 32), ωστόσο, ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων ήταν παρόμοιος. Αντίθετα, το μήκος του εκταμηθέντος εντέρου ήταν σημαντικά μικρότερο στην εκτομή D3 από ό,τι στην CME με CVL [6].

Οι Kobayashi και συνεργάτες (2014) διερεύνησαν τις διαφορές μεταξύ τριών τύπων χειρουργικών επεμβάσεων για τον καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου 3 συγκρίνοντας 19 περιπτώσεις από ένα κέντρο στην Αγγλία, 26 περιπτώσεις από ένα κέντρο στη Γερμανία και 60 περιπτώσεις από δύο κέντρα στην Ιαπωνία. Η συμβατική χειρουργική επέμβαση ήταν η παραδοσιακή ημικολεκτομή στην Αγγλία, η CME-CVL στη Γερμανία και η D3 διατομή στην Ιαπωνία. Το μήκος του εκταμηθέντος εντέρου και η επιφάνεια του μεσεντερίου των ευρωπαϊκών δειγμάτων ήταν σημαντικά μεγαλύτερα από εκείνα των ιαπωνικών δειγμάτων. Η

απόσταση της κεντρικής απολίνωσης με το τοίχωμα του εντέρου ήταν παρόμοια μεταξύ των γερμανικών και των ιαπωνικών δειγμάτων, το οποίο ήταν μεγαλύτερο από αυτό των αγγλικών δειγμάτων. Ο αριθμός των συλλεγμένων λεμφαδένων στην ομάδα της CME-CVL ήταν ο υψηλότερος μεταξύ των τριών ομάδων- ωστόσο, ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων ήταν παρόμοιος. Τα ποσοστά χειρουργικής επέμβασης σε μεσοκολικό επίπεδο ήταν υψηλότερα στα γερμανικά και ιαπωνικά δείγματα (88,5% και 71,7%) από ό,τι στα αγγλικά δείγματα (47,4%) [150].

Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλοί Ασιάτες συγγραφείς έχουν υιοθετήσει τον όρο και τη λογική της CME, ενώ άλλοι συμπύσσουν τους 2 όρους σε CME/D3 με αποτέλεσμα τη σύγχυση των αποτελεσμάτων τους σε σχέση με την ακριβή ακολουθούμενη τεχνική.

Σε μια πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε το 2021 από τους Mazzarella et al, επανεξετάστηκαν 110 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής από 919 συνολικά, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA, και αφορούσαν 5931 δεξιές κολεκτομές συγκρίνοντας τη CME αναλύοντας τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα, την υποτροπή και τη συνολική επιβίωση. Συγκεκριμένα μετεγχειρητικές επιπλοκές αναφέρθηκαν σε 28 μελέτες σε ποσοστό του 1.8% των CME δεξιών κολεκτομών, αναστομωτική διαφυγή ανευρέθη στο 0.92% μετά από εκτομές CME στις 27 μελέτες που το ανέφεραν. Μια σημαντική επιπλοκή επίσης αφορούσε τον παρατεταμένο μετεγχειρητικό ειλεό στο 4,71% των CME (20 μελέτες). Η γαστροπληγία αναφέρθηκε ως τη λιγότερο αναφερόμενη επιπλοκή εκ των μελετών. Τέλος η επανεπέμβαση αναφέρθηκε σε 18 μελέτες με ποσοστό 1.51% σε ασθενείς με CME. Στη συστηματική αυτή ανασκόπηση, υπήρχαν 16 εργασίες με μέσο όρο συνολικής επιβίωσης 85% των ασθενών στα 5 έτη. Η μέση 5ετής OS ήταν 93,05% σε ασθενείς σταδίου I (n = 358), 89,76% σε ασθενείς σταδίου II (n = 775) και 79,65% σε ασθενείς σταδίου III (n = 683), τρεις μελέτες ανέφεραν 100% OS σε ασθενείς σταδίου I, μία μελέτη ανέφερε 100% OS σε ασθενείς σταδίου II, και μία μελέτη ανέφερε 100% OS σε ασθενείς σταδίου III που υποβλήθηκαν σε CME.

Η τοπική και απομακρυσμένη υποτροπή αναφέρθηκε σε 21 μελέτες (4900 ασθενείς), αναφέροντας ποσοστό 12,25% μετά από CME. Η 5ετής ήταν 5,8% στους ασθενείς σταδίου I, 7,68% στους ασθενείς σταδίου II και 15,69% στους ασθενείς σταδίου III, πέντε μελέτες

ανέφεραν 0% σε ασθενείς σταδίου I, δύο μελέτες ανέφεραν 0% σε ασθενείς σταδίου II και δύο μελέτες ανέφεραν 0% σε ασθενείς σταδίου III που υποβλήθηκαν σε CME [151].

Τόσο στην Ιαπωνική D3 όσο και στην ευρωπαϊκή CME-CVL δίδεται σημασία στην πλήρη εκτομή του μεσοκόλου και στην υψηλή απολίνωση των αγγείων στην έκφυσή τους. Τα μέχρι πρότινος αποτελέσματα συγκρίνοντας τις δύο μεθόδους αποδίδουν μεγαλύτερο μήκος εντέρου και περισσότερους συλλεγμένους λεμφαδένες στη CME, αλλά παρόμοια αποτελέσματα διηθημένων λεμφαδένων.

Λαπαροσκοπική vs ανοιχτή Πλήρη Μεσοκολική Εκτομή

Τα οφέλη σχετικά με τη λαπαροσκοπική χειρουργική του παχέος εντέρου έχουν εξελιχθεί και αποσαφηνιστεί τα τελευταία πενήντα έτη. Από τους αρχικούς ενδιασμούς σχετικά με την ογκολογική ασφάλεια που παρέχει, πολλαπλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCT) παγκοσμίως και σειρές μικρότερων τυχαιοποιημένων μελετών επιβεβαίωσαν την ογκολογική ασφάλεια και επάρκεια και κατέδειξαν οφέλη στα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα. Τα ευρήματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί σε πολλές μετα-αναλύσεις, που υποστηρίζουν ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική για τον καρκίνο του παχέος εντέρου αποτελεί τη μέθοδο εκλογής. Το ερώτημα που γεννήθηκε, δεδομένου των αποτελεσμάτων της CME+CVL αφορά τη διατήρηση της ποιότητας του μεσοκολικού επιπέδου διατομής λαπαροσκοπικά, καθώς και την ασφάλεια της κεντρικής απολίνωσης και κατά συνέπεια λεμφαδενεκτομής. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα που απασχόλησαν τους μελετητές απορούσαν την πιθανή τοπική και απομακρυσμένη υποτροπή, το διάστημα ελεύθερο νόσου αλλά και τη συνολική επιβίωση.

Μέχρι σήμερα πολλαπλές συγκριτικές μελέτες ελέγχου, αναδρομικές και προοπτικές, και αλλά και τυχαιοποιημένες μελέτες διερευνούν τα ανωτέρω ερωτήματα, με τις μετά-αναλύσεις που ακολούθησαν να συνδυάζουν και αναλύουν τα αποτελέσματα αυτών.

Βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα

Οι μετα-αναλύσεις όσο αφορά τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα έδωσαν παρόμοια αποτελέσματα με την τυχαιοποιημένη και τις μελέτες κοόρτης. Συγκεκριμένα λιγότερη απώλεια αίματος (Yamamoto et al, Bae et al, Zhao et al, Han, Wang, Huang, Guan, Cong, Negroi, Gavriilidis)95,155-163, λιγότερες μεταγγίσεις αίματος (Negoi et al) και καμία διαφορά στα συνολικά ποσοστά διεγχειρητικών κακώσεων οργάνων (Yamamoto et al). Μία μελέτη ανέδειξε χαμηλότερο ποσοστό λεμφόρροιας μετά από λαπαροσκοπική κολεκτομή (Bae et al), ενώ δύο μελέτες δεν είχαν καμία διαφορά στο αποτέλεσμα (Wang et al, Cong et al). Η λαπαροσκοπική κολεκτομή σχετίζεται με λιγότερη χρήση αναλγητικών (Yamamoto, Huang), ταχύτερη αποκατάσταση της εντερικής λειτουργίας (Yamamoto, Bae et al, Zhao et al, Han, Wang, Huang, Guan, Cong, Negroi, Gavriilidis, Kim) και στις περισσότερες μελέτες με μικρότερη νοσηλεία. Στη μετα-ανάλυση των Athanasiou et al. δεν υπήρξε διαφορά στην μετεγχειρητική νοσηλεία. Η μετα-ανάλυση των Gavriilidis και συνεργατών. έδειξε σημαντική αύξηση του μέσου χειρουργικού χρόνου έως 32 λεπτά. Το ποσοστό μετατροπής κυμαινόταν από 2,8 έως 6,6%, γεγονός ενδεικτικό της εξειδικευμένης εκπαίδευσης για την πραγματοποίηση της CME-CVL. (Yamamoto, Zhao, Han) [16,17,128,152-163].

Η συνολική νοσηρότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη μετά από λαπαροσκοπική χειρουργική σε αρκετές μελέτες [16,128,153,160-162] και δεν διέφερε σε άλλες [17,152, 154-156]. Στη μετα-ανάλυση των Negroi και συνεργατών υπήρχαν λιγότερες συνολικές επιπλοκές μετά από λαπαροσκόπηση [158]. Η συνολική νοσηρότητα μετά από λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση δεν ανεδείχθη σε καμία εκ των μελετών, ενώ μόνο σε μια μελέτη αναφέρεται το χαμηλότερο ποσοστό επανεπέμβασης μετά από τη λαπαροσκοπική μέθοδο [161].

Οι επιπλοκές του τραύματος (διάσπαση του τραύματος [161] και λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου [154, 128] εμφανίζονταν συνήθως λιγότερο συχνά μετά τη λαπαροσκοπική κολεκτομή [16], αν και δεν υπήρχε διαφορά σε ορισμένες μελέτες (διάσπαση τραύματος [154] και λοιμώξεις του τραύματος [157]). Η μετα-ανάλυση των Athanasiou και συνεργατών διαπίστωσε χαμηλότερο ποσοστό λοιμώξεων του τραύματος μετά από λαπαροσκοπική δεξιά ημικολεκτομή [163]. Όσο αφορά την περιεγχειρητική θνησιμότητα δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των μελετών [16,17, 152,128]. Μια μελέτη ανέφερε κάτω από 1% πιθανότητα μετάστασης στα σημεία εισόδου των trocars, (Zanghi et al) [164] το οποίο είναι

παρόμοιο με το ποσοστό μετάστασης στο κοιλιακό τοίχωμα μετά από ανοιχτή κολεκτομή, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν ληφθεί όλα τα απαραίτητα διεγχειρητικά μέτρα. Τα μέτρα αυτά προτάθηκαν από την εταιρία SAGES για την αποφυγή αναπτύξεως τοιχωματικών μεταστάσεων. Αναλυτικότερα πρέπει να αποφεύγονται οι πολλές έξοδοι των εργαλείων από τα trocars, και οι πολλοί χειρισμοί στην περιοχή του όγκου, να χρησιμοποιείται προστατευτικό κάλυμμα στο τραύμα από όπου εξέρχεται το χειρουργικό παρασκεύασμα, να γίνεται έκπλυση των θέσεων εισαγωγής των trocars με ιωδιούχο ποβιδόνη, 5FU ή doxorubicin, σύγκλιση του περιτοναίου όλων των κοιλιακών τραυμάτων >10χιλ, καθώς και αναρρόφηση και όχι αποσυμπίεση του πνευμοπεριτοναίου.

Specimen Quality

Πολλαπλές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ποιότητα των δειγμάτων μεταξύ λαπαροσκοπικής και ανοιχτής CME είναι παρόμοια [17]. Τρεις μόνο μελέτες έδειξαν υψηλότερο ποσοστό εκταμηθέντων λεμφαδένων στην ανοιχτή κολεκτομή [104,128,165] ενώ αντίθετα μόνο μία διαπιστώνει περισσότερα παρασκευάσματα με κεντρικούς λεμφαδένες στη λαπαροσκοπική χειρουργική [153]. Η πλειονότητα, όμως, των μελετών αναδεικνύει ότι ποσοτικά δε διαφέρουν οι μέθοδοι όσο αφορά την εκτομή λεμφαδένων [16,17,152-157,161,162,166,167]. Αναλυτικότερα οι Shin και συνεργάτες διαπίστωσαν υψηλότερο μέσο όρο εκταμηθέντων λεμφαδένων μετά από ανοιχτή χειρουργική επέμβαση [128], ενώ στις μετα-ανάλυσεις των Athanasiou και Negoï δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά στον μέσο όρο [158,163].

Οι περισσότερες μελέτες δεν κατέδειξαν καμία διαφορά στα εγγύς ή άπω όρια [160,166] ή στο μήκος του δείγματος [152-155,160,167] αν και μία μελέτη διαπίστωσε ότι τα παρασκευάσματα ανοιχτής χειρουργικής είχαν μεγαλύτερο μήκος εντέρου [161].

Η απόσταση από τον όγκο ή το τοίχωμα του εντέρου έως την υψηλή απολίνωση αποδείχθηκε μεγαλύτερη μετά από ανοιχτή χειρουργική σε μία μελέτη [104] ενώ ήταν μεγαλύτερη μετά από λαπαροσκόπηση σε μία άλλη (αν και δεν υπήρχε διαφορά στην περιοχή του εκταμημένου μεσοκόλου)[167]. Στη μετα-ανάλυση των Negoï και συν. δεν υπήρχε διαφορά στην απόσταση όγκου έως την υψηλή απολίνωση ενώ η περιοχή του μεσοκόλου ήταν μεγαλύτερη μετά από λαπαροσκοπική CME [158]. Σε μία μελέτη δεν αναφέρεται καμία διαφορά στο ποσοστό εκτομής R0 [152].

Survival Outcomes

Μια κορεάτικη αναδρομική μελέτη συνέκρινε τα αποτελέσματα 128 ασθενών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική CME και 137 που υποβλήθηκαν σε ανοικτό χειρουργείο. Η πενταετής OS ήταν 77,8% μετά από ανοικτή κολεκτομή και 90,3% μετά από λαπαροσκοπική CME ($p=0,028$). Δεν υπήρχε διαφορά στην 5ετή DFS ή στο ποσοστό υποτροπής. Ενώ οι Storli και συν. (2013) ανέφεραν ότι η τριετής OS για τους ασθενείς σταδίου II ευωδόνοταν από τη λαπαροσκοπική CME, το αποτέλεσμα δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντικό ($p=0,052$) [161]. Η αναδρομική μελέτη κοόρτης της Νότιας Κορέας είχε τα ίδια αποτελέσματα με την ομάδα του Shin όπου διαπίστωσαν σημαντική βελτίωση της OS (94,7% έναντι 83,7%), της DFS (88,7% έναντι 82,7%) και της ειδικής για τη νόσο επιβίωσης (94,7% έναντι 83,7%) για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική CME + D3 [128]. Δεν ανεδείχθη σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των μελετών. Συγκεκριμένα, δεν υπήρχε διαφορά στην πενταετή συνολική επιβίωση, 153, 157, 166, 168 πενταετή επιβίωση ελεύθερης νόσου [157], τριετή συνολική επιβίωση [153,160,161] τριετή επιβίωση ελεύθερης νόσου [152,160,161]. Ακόμη, μετρήθηκαν διάφορες εκβάσεις υποτροπής (χρόνος έως την υποτροπή, συνολική, τοπική και απομακρυσμένη υποτροπή) και καμία από τις μελέτες δεν κατέδειξε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων [153,160-162,166,168].

Οι Storli και συνεργάτες το 2013 κατέδειξαν ότι το μήκος του δείγματος συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την τριετή OS και DFS σε πολυπαραγοντική ανάλυση, ωστόσο η χειρουργική πρόσβαση δεν συσχετίστηκε σημαντικά με την OS, την DFS ή το χρόνο μέχρι την υποτροπή [161]. Η μετα-ανάλυση των Athanasiou και συν. δεν διαπίστωσε καμία διαφορά στην OS, την DFS ή την υποτροπή (τοπική ή απομακρυσμένη) [163]. Η μετα-ανάλυση των Gavriilidis et al αντίθετα, διαπίστωσε ότι τα αποτελέσματα επιβίωσης ήταν σημαντικά καλύτερα μετά τη λαπαροσκοπική χειρουργική, συμπεριλαμβανομένης της βελτιωμένης OS σε 1, 3 και 5 έτη και της βελτιωμένης DFS σε 3 και 5 έτη (αλλά όχι σε 1 έτος) [159]. Η μετα-ανάλυση των Negroi και συν. διαπίστωσε ότι η λαπαροσκόπηση σχετίζεται με σημαντικά καλύτερη OS τριών ετών, ωστόσο η διαφορά στην DFS δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,05$) [158].

Η RELARC είναι μια τυχαίοποιημένη δοκιμή φάσης 3 που διεξάχθηκε σε 17 κέντρα στην Κίνα. Μεταξύ του 2016 έως το 2019 συμπεριλήφθησαν στην μελέτη 995 ασθενείς με καρκίνο δεξιού παχέος εντέρου όπου κατανεμήθηκαν τυχαία στην ομάδα λαπαροσκοπική CME και

την ομάδα λαπαροσκοπική D2 εκτομή. Τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα παρακολούθηθηκαν για τις τριάντα πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Ο χειρουργικός χρόνος ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα CME από ό,τι στην ομάδα D2 (163-0 λεπτά έναντι 150-5 λεπτών, $p=0-0002$). Η διεγχειρητική απώλεια αίματος ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (60-1 ml έναντι 54-7 ml, $p=0-19$). Συνολικά 24 ασθενείς στις δύο ομάδες υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη εκτομή οργάνων. 11 ασθενείς υποβλήθηκαν σε εκτομές πολλαπλών οργάνων λόγω διήθησης του όγκου, τρεις από τους οποίους ανήκαν στην ομάδα CME (μία περίπτωση μερικής ηπατεκτομής δεξιά, μία εκτομής λεπτού εντέρου και μία μερικής εκτομής του δωδεκαδακτυλικού τοιχώματος) και οκτώ στην ομάδα D2 (τέσσερις περιπτώσεις μερικής ηπατεκτομής δεξιά, τρεις περιπτώσεις χολοκυστεκτομής και μία περίπτωση εκτομής του μείζονος τόξου του στομάχου). Μετεγχειρητικά, εννέα περιπτώσεις επιβεβαιώθηκε ότι ήταν σταδίου T4β, ενώ οι άλλες δύο περιπτώσεις με μόνο φλεγμονώδη ίνωση περίξ του όγκου ταξινομήθηκαν στο στάδιο T3. Η μετατροπή σε ανοικτή χειρουργική επέμβαση ήταν απαραίτητη για παρόμοιο ποσοστό ασθενών σε κάθε ομάδα.

Ο επιπολασμός των διεγχειρητικών επιπλοκών ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες, εμφανιζόμενος σε 24 (5%) ασθενείς στην ομάδα CME και σε 20 (4%) ασθενείς στην ομάδα D2 (διαφορά 0-8 [95% CI -1-7 έως 3-4], $p=0-52$). Οι θέσεις των αγγειακών κακώσεων στην ομάδα CME ήταν ο γαστροκολικός σύνδεσμος Henle ($n=6$), η άνω μεσεντέριος φλέβα ($n=4$), η δεξιά κολική ή η επικουρική δεξιά κολική φλέβα ($n=2$), η μέση κολική φλέβα ($n=2$) και η άνω μεσεντέριος αρτηρία ($n=1$), ενώ στην ομάδα στην ομάδα D2 ήταν ο κορμός Henle ($n=4$), η μέση κολική φλέβα ($n=1$) και η δεξιά γαστροεπιπλοϊκή φλέβα ($n=1$).

Στην ομάδα D2, έξι από τους επτά ασθενείς με αναστοματική διαφυγή υποβλήθηκαν σε δημιουργία στομίας. Στην ομάδα CME, μόνο ένας από τους τέσσερις ασθενείς που εμφάνισαν αναστοματική διαφυγή υπεβλήθει σε εκστόμωση του εντέρου- οι άλλοι τρεις είχαν αντιμετωπισθούν συντηρητικά με απλή παροχέτευση. Κανένας θάνατος δεν σημειώθηκε σε καμία από τις δύο ομάδες κατά τις πρώτες 30 ημέρες.

Μετεγχειρητική νοσηρότητα (δηλαδή, τουλάχιστον μία μετεγχειρητική επιπλοκή) αναφέρθηκε σε 97 (20%) από τους 495 ασθενείς στην ομάδα CME έναντι 109 (22%) από τους 500 ασθενείς στην ομάδα D2 (διαφορά, -2-2% [95% CI -7-2 έως 2-8], $p=0-39$).

Ο χρόνος μετεγχειρητικής νοσηλείας δε διέφερε μεταξύ των ομάδων CME και D2 ενώ το μέγεθος του μεσοκόλου ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα CME από ό,τι στην ομάδα D2 (διάμεση 116-4 cm² έναντι 107-8 cm², p=0-0010). Οι αποστάσεις μεταξύ του όγκου και του εγγύς και άπω χειρουργικού ορίου ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων [169].

Η νεότερη παγκόσμια μετα-ανάλυση που συγκρίνει τη λαπαροσκοπική vs ανοιχτή κολεκτομή για καρκίνο του δεξιού παχέος εντέρου ολοκληρώθηκε το 2021 από τους Anania et al, οι οποίοι ένταξαν 21 μελέτες και 5038 ασθενείς με την εφαρμογή PRISMA. Ως πρωταρχικά αποτελέσματα καθόρισαν το ποσοστό λεμφαδενεκτομής (3876 ασθενείς-19 μελέτες) που ήταν υψηλότερο στη λαπαροσκοπική ομάδα, αλλά με μη στατιστικά σημαντική διαφορά (MD 0,68, - 0,41- 1,76, P = 0,22, I2 = 90%).

Οι δευτερεύοντες παράγοντες που αξιολογήθηκαν ήταν η συνολική υποτροπή στα 3 και 5 έτη η επίπτωση της οποίας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στη λαπαροσκοπική ομάδα αντίστοιχα (3 έτη: RR 0,55, 95% CI 0,34 έως 0,91, P = 0,02, I2 = 0%, 5 έτη: RR 0,61, 95% CI 0,48 έως 0,77, P = < 0,0001, I2 = 0%). Η τοπική υποτροπή στα 3 έτη ήταν σημαντικά χαμηλότερη στη λαπαροσκοπική ομάδα ενώ η συνολική επίπτωση της τοπικής και συστηματικής υποτροπής δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων, εν αντιθέσει με την πενταετή συνολική επίπτωση συστηματικής υποτροπής που ήταν χαμηλότερη στη λαπαροσκοπική ομάδα. Ο διεγχειρητικός χρόνος ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στη λαπαροσκοπική ομάδα (P < 0,00001) σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, ενώ η μετεγχειρητική θνησιμότητα 30 ημερών δε διέφερε μεταξύ των ομάδων (P = 0,37). Η εκτιμώμενη απώλεια αίματος ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στη λαπαροσκοπική ομάδα σε σύγκριση με την ανοικτή ομάδα.

Οι διεγχειρητικές επιπλοκές και κυρίως αγγειακές κακώσεις και ιατρογενή διάτρηση λεπτού εντέρου ήταν λιγότερες στην ανοικτή (0,36%, 1/275) από ό,τι στη λαπαροσκοπική ομάδα (1,2%, 4/332), αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (RR 1,72, 95% CI 0,38 έως 7,85, I2 = 0%). Από την άλλη σύμφωνα την ομάδα του Anania οι μετεγχειρητικές επιπλοκές ήταν σημαντικά λιγότερες στη λαπαροσκοπική ομάδα (P = 0,02). Αναστομωτική διαφυγή αναφέρθηκε σε 15 μελέτες-3614 ασθενείς, ενώ σε εννέα μελέτες αναφέρθηκε λεμφόρροια χωρίς να παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Η μετεγχειρητική παραμονή στο νοσοκομείο ήταν σημαντικά χαμηλότερη στη λαπαροσκοπική ομάδα σε σύγκριση με την ανοικτή ομάδα. Έντεκα μελέτες αναφέρθηκαν

στον μετεγχειρητικό ειλεό και τις πνευμονικές λοιμώξεις χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Μετεγχειρητικές λοιμώξεις του τραύματος αναφέρθηκαν σε 20 εργασίες και ήταν σημαντικά λιγότερες στη λαπαροσκοπική ομάδα σε σύγκριση με την ανοικτή ομάδα (RR 0,41, 95% CI 0,22-0,79, P = 0,007, I2 = 0%) [170].

Περιγραφή τεχνικής Λαπαροσκοπικής CME

Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση και εγκαθίσταται πνευμοπεριτόναιο και τοποθετούνται τα trocars. Συνήθως χρησιμοποιούνται πέντε trocars- η τυπικές θέσεις είναι οι εξής: ένα οπτικό port διαμέτρου 10χιλ για την είσοδο της κάμερας, που τοποθετείται 4εκ κάτωθεν του ομφαλού στη μέση γραμμή. Ένα κύριο port διαμέτρου 12χιλ τοποθετείται στο αριστερό υποχόνδριο στη διασταύρωση της μεσοκλειδικής γραμμής και μιας κάθετης γραμμής που διέρχεται από το μέσο σημείο μεταξύ ομφαλού και ξυφοειδούς απόφυσης, δύο επικουρικά ports 5χιλ τοποθετούνται στη μέση απόσταση μεταξύ πρόσθιας άνω λαγόνας άκανθας και ομφαλού αμφοτερόπλευρα και ένα πέμπτο port 5χιλ εισάγεται 3 εκ κάτωθεν του δεξιού πλευρικού τόξου στη δεξιά μεσοκλειδική γραμμή. Αρχικά πραγματοποιείται λαπαροσκόπηση της περιτοναϊκής κοιλότητας και έπειτα ξεκινά η παρασκευή με κατεύθυνση από μέσα προς τα έξω, ουραία προς κεφαλιά (medial-to-lateral, caudal-to-cranial). Αναγνωρίζονται τα ειλεοκολικά αγγεία με έλξη του τυφλού, και το μεσεντέριο διανοίγεται κατά μήκος των ειλεοκολικών αγγείων μέχρι και αριστερά της άνω μεσεντερίου αρτηρίας στο κατώτερο όριο του παγκρέατος. Η παγκρεατοδωδεκαδακτυλική περιτονία διατέμνεται κατά μήκος της άνω μεσεντερίου αρτηρίας ώστε να εκταμούν οι λεμφαδένες της, με κατεύθυνση από την άνω μεσεντέριο φλέβα προς τα αριστερά. Εν συνεχεία εισερχόμαστε στο χώρο του Toldt, ο οποίος παρασκευάζεται προς τα εμπρός μέχρι τον ηπατοκολικό σύνδεσμο, προς τα έξω μέχρι την πλάγια περιτονία σύντηξης με το παχύ έντερο και προς τα μέσα έως την παγκρεατοδωδεκαδακτυλική περιτονία. Αφού ολοκληρώθηκε η εκτομή των λεμφαδένων, απολινώνονται στην έκφυση τους με τη σειρά τα ειλεοκολικά αγγεία, η δεξιά κολική αρτηρία όταν είναι παρούσα και ο δεξιός κλάδος της μέσης κολικής αρτηρίας. Ο γαστροκολικός άξονας του Henle παρασκευάζεται και απολιθώνεται η δεξιά κολική φλέβα, όμως με διατήρηση της δεξιάς γαστροεπιπλοϊκής φλέβας αφού ληφθεί ο λεμφικός ιστός. Η μέση κολική φλέβα απολινώνεται. Ο γαστροκολικός σύνδεσμος διανοίγεται από το κατώτερο παγκρεατικό όριο μέσω του πρόσθιου παγκρεατικού χώρου και το μείζον επίπλουν τέμνεται. Σε περιπτώσεις καρκίνου που εντοπιζόταν στη δεξιά καμπή του παχέος εντέρου, αφαιρούνται

οι λεμφαδένες του γαστροεπιπλοϊκού τόξου. Ο ηπατοκολικός σύνδεσμος διαιρείται και η πλάγια περιτονία σύντηξης συγκλίνει με τον αποκομμένο χώρο κάτω από αυτόν. Η διατομή της περιτονίας Toldt ολοκληρώνεται προκειμένου να κινητοποιηθεί ο ειλεός (10 cm από την ειλεο-τυφλική βαλβίδα). Πραγματοποιήθηκε μια μέση υπερ-ομφάλια μικρή λαπαροτομία 5εκ για την εξαγωγή του χειρουργικού παρασκευάσματος, μετά την τοποθέτηση μιας συσκευής προφύλαξης του κοιλιακού τοιχώματος- αυτή η πρόσβαση φαίνεται να είναι προτιμότερη αντί της τομής Pfannenstiel, διότι επιτρέπει την εύκολη εξέταση της ειλεοκολικής αναστόμωσης και τη διενέργεια δια χειρός συρραφή όταν χρειάζεται.

Μετεγχειρητική φροντίδα: Αντιβιοτικά δίδονται για το πρώτο εικοσιτετράωρο, ενώ υδρική διαίτα δίνεται με την έναρξη της εντερικής κινητικότητας την 3η μετεγχειρητική ημέρα. Η μετάβαση σε ελεύθερη διαίτα γίνεται την 5η-7η μετεγχειρητική ημέρα.

Αγγειακή Ανατομία στη Λαπαροσκοπική Δεξιά ημικολεκτομή

Στη μελέτη του Lee SJ και συνεργατών έγινε μια προσπάθεια ανάλυσης των ανατομικών παραλλαγών που συναντά ο χειρουργός κατά τη λαπαροσκοπική δεξιά CME-CVL. Συγκεκριμένα στη μελέτη συμμετείχαν 116 ασθενείς με καρκίνο του δεξιού παχέος εντέρου, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική δεξιά κολεκτομή με την προσέγγιση «κεφαλικά προς ουραία» σε ένα τριτοβάθμιο κέντρο. Οι φλεβικές παραλλαγές γύρω από το γαστροκολικό άξονα του Henle ταξινομήθηκαν σε τύπου I (παρουσία γαστροκολικού άξονα σε ποσοστό 79,2%) και τύπο II (απουσία γαστροκολικού άξονα, σε ποσοστό 20,7%). Ο τύπος I περιλαμβάνει 3 υποτύπους με βάση την παρουσία και τη θέση της επικουρικής άνω δεξιάς κολικής φλέβας και ο τύπος II περιλαμβάνει 3 υποτύπους με βάση την παρουσία και τη θέση μιας κολικής φλέβας. Κατά τη διερεύνηση των κλάδων της SMV, μία, δύο και τρεις μέσες κολικές φλέβες βρέθηκαν στο 74,1%, 22,4% και 3,5% των ασθενών, αντίστοιχα. Παρόλο που μια άνω (ή επικουρική) δεξιά κολική φλέβα εντοπίστηκε στο 83,6% των ασθενών, μια δεξιά κολική φλέβα εντοπίστηκε μόνο στο 19%, αλλά παροχετευόταν πάντα απευθείας στην SMV. Σε όλους τους ασθενείς διαπιστώθηκε ότι υπάρχει μία μόνο ειλεοκολική φλέβα που παροχετεύεται στην SMV και μία μόνο ειλεοκολική αρτηρία που προέρχεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία (SMA). Η δεξιά κολική αρτηρία εντοπίστηκε να προέρχεται από την

SMA στο 32,7% των ασθενών, με πρόσθια ή οπίσθια πορεία σε σχέση με τη SMA στο 50% των ασθενών [171].

Ο Strey και συνεργάτες το 2018 εισήγαγαν τον όρο “critical view” για την προτυποποίηση της λαπαροσκοπικής δεξιάς κολεκτομής κατά CME με σκοπό την χειρουργική και ογκολογική επάρκεια [172].

Κριτήρια-Στόχοι:

- 1) Διατήρηση της σπλαχνικής περιτονίας χωρίς τραυματισμό του μεσοκόλου.
- 2) Πλήρης εκτομή των περιοχικών λεμφαγγείων και των λεμφαδένων.
- 3) Απολίνωση των αρτηριών που αρδρεύουν κοντά στην έκφυσή τους (ειλεοκολική αρτηρία (ICA), δεξιά κολική αρτηρία, δεξιός κλάδος της μέσης κολικής αρτηρίας).
- 4) Πλήρης αφαίρεση του λεμφικού ιστού κατά μήκος της δεξιάς πλευράς της άνω μεσεντέριας φλέβας (SMV) από περίπου 3 cm απόσταση από την ειλεοκολική φλέβα (ICV) μέχρι το γαστροπαγκρεατοκολικό άξονα (GPCT) με διαίρεση όλων των φλεβών που διέρχονται από το μεσόκολο προς το GPCT (SRCV και RCV).
- 5) Διατήρηση του GPCT, συμπεριλαμβανομένων των παγκρεατικών κλάδων και των φλεβών που αποχετεύονται στην SMV

Συμπερασματικά, η λαπαροσκοπική CME και CVL είναι ασφαλής και εφικτή με μεγαλύτερη εκτομή λεμφαδένων και χωρίς σημαντική αύξηση των επιπλοκών, εκτελεσμένο από έμπειρους λαπαροσκόπους. Πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και παρακολούθηση επιβίωσης θα συμβάλουν στην επικύρωση των μακροπρόθεσμων ογκολογικών αποτελεσμάτων της λαπαροσκοπικής CME για τον καρκίνο του δεξιού παχέος εντέρου.

Είναι ασφαλής η CME+CVL;

Ο πιο εκτεταμένος χαρακτήρας της λεμφαδενεκτομής στη CME-CVL οδήγησε σε αμφισβήτηση σχετικά με το ενδεχόμενο διεγχειρητικών κακώσεων οργάνων [107]. Ο Hohenberger ανέφερε χαμηλά ποσοστά επιπλοκών (συνολική νοσηρότητα 19,7%, ποσοστό διαφυγής 2,6% και θνησιμότητα 3,1%)¹⁰¹. Οι Bertelsen και συνεργάτες το 2016 συνέκριναν τα αποτελέσματα των ασθενών που υπεβλήθησαν σε CME + CVL σε ένα νοσοκομείο στη Δανία με εκείνους που υπεβλήθησαν σε συμβατικές εκτομές σε τρία άλλα νοσοκομεία, χρησιμοποιώντας μια αναδρομική ανασκόπηση βάσης δεδομένων [136]. Δεν υπήρξε διαφορά στα ποσοστά θνησιμότητας 30 ή 90 ημερών, ωστόσο οι διεγχειρητικές κακώσεις (εντέρου, σπληνός και αγγείων) και η συνολική νοσηρότητα (οφειλόμενη στις μετεγχειρητικές φλεγμονές και την αναπνευστική ανεπάρκεια) ήταν συχνότερες στην ομάδα CME + CVL [136]. Τα αποτελέσματα της εμπειρίας του Erlangen μετά την εφαρμογή της CME + CVL διαπίστωσαν αύξηση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας με την πάροδο του χρόνου [115].

Η κατηγορία των μείζονων αγγειακών κακώσεων αποτελείται κυρίως από τον κίνδυνο διεγχειρητικής αιμορραγίας [99]. Μια αναδρομική ανάλυση 304 δεξιών κολεκτομών που πραγματοποιήθηκαν με CME + CVL αποκάλυψε ποσοστό 1,5% μείζονος αγγειακής κάκωσης στην άνω μεσεντέριο φλέβα [101]. Σπάνια αλλά έχει περιγραφεί η μετεγχειρητική γαστρική νέκρωση λόγω της εκτομής της γαστροεπιπλοϊκής αρτηρίας [173].

Άλλες μελέτες που συγκρίνουν την CME + CVL με τη συμβατική χειρουργική επέμβαση CME έχουν καταδείξει παρόμοια ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών [99,174]. Σε μια μελέτη των Sammour και συν. για ασθενείς με καρκίνο του δεξιού παχέος εντέρου, χρησιμοποιήθηκε μια προοπτική μελέτη βάσης δεδομένων που συνέκρινε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παραδοσιακή δεξιά κολεκτομή και με εκείνους που υποβλήθηκαν στην πιο εκτεταμένη CME + CVL [175]. Οι συγγραφείς ανέφεραν ένα πολύ χαμηλό ποσοστό διεγχειρητικών τραυματισμών κατά τη διάρκεια της CME-CVL και δεν υπήρξε διαφορά στη μετεγχειρητική νοσηρότητα μεταξύ των ομάδων. Ορισμένοι ασθενείς στην ομάδα CME-CVL υποβλήθηκαν σε ρομποτική χειρουργική επέμβαση, γεγονός που μπορεί να επηρέασε τη σημαντικά μικρότερη διάρκεια παραμονής (5 έναντι 3 ημερών) και το χαμηλότερο ποσοστό μετατροπής που παρατηρήθηκε στην ομάδα CME-CVL.

Η μελέτη COLD δεν ανέφερε καμία διαφορά στις διεγχειρητικές επιπλοκές ή στα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας 30 ημερών και η μέση απώλεια αίματος δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Η μετα-ανάλυση αυτή δεν ανέφερε καμία διαφορά στην απώλεια αίματος, στις αναστομωτικές διαφυγές ή στα συνολικά ποσοστά επιπλοκών [176]. Συνολικά, ενώ υπάρχει τεκμηριωμένος κίνδυνος αυξημένων αγγειακών τραυματισμών, το ποσοστό τέτοιων τραυματισμών παραμένει χαμηλό και η συνολική νοσηρότητα και θνησιμότητα φαίνεται να είναι ισοδύναμες.

Ρομποτική CME

Η ρομποτική χειρουργική εισήχθη το 2002, για να ξεπεραστούν οι τεχνικές δυσκολίες της λαπαροσκόπηση όσο αφορά την εκτέλεση τεχνικά δύσκολων ελιγμών, ιδίως σε βαθύ και στενό χειρουργικό πεδίο, όπως η πύελος ή το αριστερό κόλον, επιτρέποντας έτσι την παρασκευή κατά μήκος των εμβρυϊκών πλάνων. Επί του παρόντος διατίθενται δύο ρομποτικά συστήματα, το da Vinci Si και το da Vinci Xi, τα οποία διαφέρουν στα σχέδια των οργάνων και το βαθμό ελευθερίας αλλά αποδίδουν συγκρίσιμα αποτελέσματα. Τα πλεονεκτήματα που αναδεικνύονται από τη ρομποτική χειρουργική είναι η ταχύτερη ανάρρωση, ο λιγότερος μετεγχειρητικός πόνος, τα χαμηλότερα ποσοστά επιπλοκών όπως οι λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου επιπολής και εν τω βάθει. Τα πλεονεκτήματα της ρομποτικής τεχνολογίας είναι η χρήση τρισδιάστατων οπτικών με μεγέθυνση σε σταθερή πλατφόρμα, η μεγάλη κινητικότητα του ρομποτικού βραχίονα, όργανα ενδοβραχίονα με 7 βαθμούς ελευθερίας και δυνατότητα ενδοσκοπικής κάμψης, αμφιδεξιότητα, φιλτράρισμα του χειρουργικού τρόμου και δυνατότητα απεικόνισης φθορισμού με πράσινο ινδοκυανίνης (ICG).

Το νέο da Vinci Xi είναι σχεδιασμένο για παράλληλη εργασία των βραχιόνων, ώστε να αξιοποιείται η διαθεσιμότητα του χώρου και να μειώνονται οι συγκρούσεις. Μία ειδική τεχνική υπερηβικής τοποθέτησης των ports έχει περιγραφεί, σε συνδυασμό με αφαίρεση του παρασκευάσματος μέσω τομής Pfannestiel. Πιο συγκεκριμένα, 4 ρομποτικά trocars των 8 mm και ένα λαπαροσκοπικό των 12mm τοποθετούνται στη σειρά, κατά μήκος μιας εγκάρσιας γραμμής, 3-4 εκ άνωθεν της ηβικής σύμφυσης, μέχρι και 3εκ. από τις πρόσθιες άνω λαγόνιες άκανθες. Το λαπαροσκοπικό port των 12mm μπορεί να τοποθετηθεί και στην αριστερή

μεσοκλειδική γραμμή στο ύψος του ομφαλού. Απαιτείται τουλάχιστον δεκ απόσταση μεταξύ τους για αποφυγή συγκρούσεων.

Έχουν αναφερθεί τέσσερις διαφορετικές προσεγγίσεις για την εκτομή του παχέος εντέρου κατά CME, με τη διαφορά να έγκειται στην αλληλουχία των χειρουργικών βημάτων και στην κατεύθυνση της αποκόλλησης του μεσοκόλου από το οπισθοπεριτόναιο: προσέγγιση “medial-to-lateral” [177,179,184,186], την “bottom-to-up” [178,180,182,183,185,187], την “top-to-down” [181] και την “superior mesenteric vein first” προσέγγιση. Για την ευκολότερη είσοδο στον έλασσον επιπλοικό θύλακο πραγματοποιείται η μέθοδος “top-to-down” με τον ασθενή σε ανάστροφη Trendelenburg. Κατά την προσέγγιση “medial-to-lateral” ο ρομποτικός βραχίονας αναρτά κεφαλικά το εγκάρσιο μεσόκολο. Παρασκευή των ειλεοκολικών αγγείων κατά μήκος της αριστερής πλευράς της SMV, και εν συνεχεία απολίνωση αυτών. Στη συνέχεια, η αγγειακή παρασκευή προχωρεί κεφαλικά με απολίνωση των δεξιών κολικών αγγείων, της μέσης κολικής φλέβας και του δεξιού κλάδου της μέσης κολικής αρτηρίας. Η CME πραγματοποιείται μόλις ολοκληρωθεί η αγγειακή διατομή, με απότομο διαχωρισμό της οπίσθιας μεσοκολικής περιτονίας από το οπισθοπεριτόναιο.

Οι Yang et al [188] και άλλοι συγγραφείς [188,189] υιοθέτησαν την τεχνική “superior mesenteric vein first”, όπου αρχικά πραγματοποιείται η αγγειακή διατομή εκθέτοντας έτσι την πρόσθια επιφάνεια της άνω μεσεντέριας φλέβας, αφαιρώντας το λεμφικό ιστό που την καλύπτει, και ακολούθως απολινώνοντας τη δεξιά κολική, το δεξί κλάδο της μέσης κολικής αρτηρίας. Στη συνέχεια η CME πραγματοποιείται με οξεία διατομή του ανιόντος και εγκαρσίου μεσοκόλου, αποκαλύπτοντας έτσι το δωδεκαδάκτυλο και την κεφαλή του παγκρέατος, σύμφωνα με τη “medial-to-lateral” τεχνική έως τη δεξιά παρακολική αύλακα. Η “bottom-to-up” τεχνική εισήχθη με το da Vinci Xi, που επιτρέπει λεπτότερες κινήσεις, ξεκινώντας την παρασκευή από τη ρίζα του μεσεντερίου και προχωρώντας κεφαλικά δημιουργείται ένα οπισθοπεριτοναικό πλάνο, αποκολλώντας το ανιόν μεσόκολο από το οπισθοπεριτόναιο, στην κάτω επιφάνεια δωδεκαδακτυλου και παγκρέατος. Εν συνεχεία απολινώνονται οι ειλεοκολικές, η δεξιά κολική και ο δεξιός κλάδος της μέσης κολικής.

Η προσέγγιση “top-to-down” προτάθηκε για τον καρκίνο του άπω ανιόντος κόλου, ηπατικής καμπής ή εγγύς εγκάρσιο κόλον. Η επέμβαση ξεκινά με τη διάνοιξη του γαστροκολικού συνδέσμου, αναγνώριση και απολίνωση γαστροεπιπλοικών φλεβών. Με οδηγό τη

γαστροεπιπλοική φλέβα αναγνωρίζεται ο γαστροκολικός άξονας και η άνω μεσεντέριος φλέβα, όπου αφαιρείται ο λεμφικός ιστός που διατρέχει την πρόσθια επιφάνεια της. Στη δεύτερη φάση ο ασθενής τοποθετείται σε Trendelenburg 30 μοιρών προς απολίνωση των αγγείων και εν συνεχεία πραγματοποιείται CME “medial-to-lateral”. Η ειλεοεγκάρσια αναστόμωση πραγματοποιείται στην μέχρι πρότινος βιβλιογραφία, κυρίως ενδοσωματικά.

Το 2019 οι Yozgatli et al [181] συνέκριναν τη ρομποτική δεξιά κολεκτομή με τη συμβατική λαπαροσκοπική μέθοδο σε 96 συνολικά ασθενείς για καρκίνο του δεξιού παχέος εντέρου. Ο διάρκεια του χειρουργείου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στη ρομποτική ομάδα, συγκεκριμένα (286 έναντι 132 λεπτών). Δεν υπήρξαν μετατροπές σε καμία από τις δύο ομάδες αλλά ούτε διαφορές όσον αφορά τη μέση εκτιμώμενη απώλεια αίματος, τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (6 ± 3 έναντι 6 ± 3 ημερών, $P = 0,64$). Το ποσοστό επιπλοκών ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες, ενώ αξιοσημείωτα το ποσοστό λεμφαδενεκτομής και η απόσταση απολίνωσης και τοιχώματος εντέρου ήταν σημαντικά υψηλότερα στη ρομποτική ομάδα αντίστοιχα (41 ± 12 έναντι 33 ± 10 , $P = 0,04$)-($13 \pm 3,5$ έναντι 11 ± 3 , $P = 0,02$).

Οι Siddiqi και συνεργάτες το 2021 δημοσίευσαν μια αναδρομική μελέτη εβδομήντα-επτά ρομποτικών δεξιών κολεκτομών σε διάστημα τεσσάρων ετών όπου σημειώνεται ο μέσος χειρουργικός χρόνος να είναι 180 λεπτά, η περιεγχειρητική απώλεια αίματος περί τα 10ml και δεν υπήρξε μετατροπή σε ανοιχτή. Η λεμφαδενεκτομή απέδωσε κατά μέσο όρο τριάντα λεμφαδένες στα παρασκευάσματα. Το 4% ήταν R1 εκτομές και η τοπική υποτροπή ήταν 1% σε στάδιο III. Η τριετής επιβίωση χωρίς νόσο ήταν 91,7% για το στάδιο II και 92% για το στάδιο III, με OS στο 94%[190].

Η επάρκεια της εκτομής αξιολογείται σε αρκετές μελέτες (Ngu, Yozgatli) που συνέκριναν τη ρομποτική με τη λαπαροσκοπική μέθοδο κυρίως ως προς τον αριθμό λεμφαδένων (41 έναντι 31 και 41 έναντι 33, αντίστοιχα).

Μόνο τρεις μελέτες αναφέρουν μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα: Οι Spinoglio et al [179], με διάμεση παρακολούθηση 60 μηνών, περιγράφουν 5ετή συνολική επιβίωση (OS) 77% έναντι 73%, 5ετή ειδική για τον καρκίνο επιβίωση (CSS) 90% έναντι 85% και 5ετή επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) 85% έναντι 83%, αντίστοιχα, στη ρομποτική έναντι της λαπαροσκοπικής ομάδας- στην ειδική υποομάδα των ασθενών σταδίου III, η 5ετής DFS ήταν 81% έναντι 68%. Στη μελέτη του Bae [183], η διάμεση παρακολούθηση ήταν 55 μήνες και η

OS και η DFS ήταν 93% και 81%, αντίστοιχα. Ο Siddiqui [190] ανέφερε OS και DFS 94%. Ωστόσο, η παρακολούθηση ήταν συντομότερη (3 έτη).

Τα αποτελέσματα μέχρι πρότινος υποδεικνύουν την ασφάλεια και την ογκολογική επάρκεια της ρομποτικής προσέγγισης της πλήρους μεσοκολικής εκτομής για καρκίνο του παχέος εντέρου. Για την επικύρωση της μεθόδου απαιτούνται αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες

Τροποποιημένη Πλήρης Εκτομή Μεσοκόλου (mCME)

Οι Cho et al. το 2015 στην Κορέα προτείνουν μία τροποποιημένη εκδοχή της πλήρους εκτομής μεσοκόλου για καρκίνους του δεξιού κόλου. Οι βασικές διαφορές με την κλασική CME είναι πως ο χειρισμός Kocher δεν είναι απαραίτητος στις περισσότερες περιπτώσεις. Η μεσοκολική περιτονία επεκτείνεται προσθίως της περιτονίας του Gerota και όχι οπίσθια του δωδεκαδακτύλου, παγκρέατος και άνω μεσεντερίου φλέβας, εκτός και αν ο όγκος διηθεί το δωδεκαδάκτυλο ή το περινεφρικό λίπος. Για όγκους T3/T4 με επέκταση στο οπίσθιο πλάνο πρέπει να εκταμεί και ολόκληρος ο προνεφρικός λιπώδης ιστός (Σύμφωνα με τους Scott et al, το ποσοστό σύγχρονης ή μετάγχρονης μετάστασης είναι υψηλό). Η ρίζα της μέσης κολικής αρτηρίας πρέπει να αναγνωρίζεται και να διατηρείται, με την απολίνωση να πραγματοποιείται μόνο στο δεξιό κλάδο της. Σε όγκους ηπατικής καμπής και εγκαρσίου κόλου απολινώνονται τα μέσα κολικά αγγεία στην έκφυσή τους. Σε όγκους τυφλού ή εγγύς ανιόντος, απολίνωση επιπλέων ειλικών αρτηριακών κλάδων στην έκφυσή τους στην άνω μεσεντέριο για αύξηση του μήκους του τελικού ειλεού στο παρασκεύασμα.

Συγκεκριμένα μελετήθηκαν αναδρομικά 773 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε mCME την περίοδο 2000 – 2009. Η μέση περίοδος follow-up ήταν $61,9 \pm 34,7$ μήνες, με την 5-ετή OS να είναι 84,0% και η 5-ετής DFS 82,8%. Η 5-ετής τοποπεριοχική υποτροπή ήταν 4,9% και η 5-ετής συστηματική υποτροπή 13,7%, ενώ η υποτροπή σχετιζόταν με όγκους σταδίου III. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες που ταυτοποιήθηκαν ήταν το παθολογοανατομικό στάδιο III, οι μετεγχειρητικές επιπλοκές, η ηλικία άνω των 60 ετών και η ελάχιστα

επεμβατική προσέγγιση [191]. Η τροποποιημένη CME αρχικά περιγράφηκε στην Κορέα από τους Bae et al [183], και εν συνεχεία στην Ιταλία από τους Spinoglio et al και Petz et al με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Οι Shin JK et al. συνέκριναν την ανοικτή mCME (683 ασθενείς) και λαπαροσκοπική mCME. Τα αποτελέσματα ευνοούσαν τη λαπαροσκοπική προσέγγιση τόσο σε βραχυπρόθεσμα αλλά και σε μακροπρόθεσμα αποτελέσματα [128].

Συμπεράσματα

Η Πλήρης Μεσοκολική Εκτομή για τον καρκίνο του δεξιού παχέος εντέρου αποτελεί μια νέα ανατρεπτική μέθοδο αντιμετώπισης του καρκίνου του δεξιού παχέος εντέρου, έχοντας βελτιώσει σημαντικά τα ογκολογικά αποτελέσματα και τη συνολική επιβίωση. Τα βελτιωμένα αποτελέσματα με την CME μπορούν να αποδοθούν στις υποκείμενες ορθές ογκολογικές αρχές, όπως η διατομή στο κατάλληλο πλάνο της μεσοκολικής εκτομής, η κεντρική αγγειακή απολίνωση και το επαρκές μήκος των εγγύς και άπω ορίων. Η CME είναι μια τεχνικά απαιτητική επέμβαση, επομένως, η πλήρης κατανόηση της εφαρμοσμένης ανατομίας και η εκπαίδευση των χειρουργών είναι απαραίτητη. Τα ευνοϊκά αποτελέσματα της ανοικτής CME έχουν αναπαραχθεί και στην ελάχιστη επεμβατική χειρουργική.

Στην παγκόσμια Χειρουργική Κοινότητα υπάρχει ωστόσο ακόμη διχογνωμία όσο αφορά την τη διεγχειρητική ασφάλεια της μεθόδου, το οποίο όμως δεν επιβεβαιώνεται σε πολλές μελέτες που αναφέρουν συγκρίσιμα ποσοστά επιπλοκών με τη συμβατική μέθοδο.

Αδιαμφισβήτητα, υπάρχει ακόμη ανάγκη πολλών προοπτικών μελετών με μεγάλο αριθμό ασθενών για να προκύψουν ασφαλή συμπεράσματα, τροποποιώντας τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες και καθιστώντας τη μέθοδο αυτή ως μέθοδο εκλογής.

Βιβλιογραφία

1. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69(10):613-6
2. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11(4):354-64; discussion 64-5
3. Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28(2):272-8
4. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jan;25(1):1-42.
5. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology* 2012;17(1):1-29
6. West NP, Kobayashi H, Takahashi K, Perrakis A, Weber K, Hohenberger W, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1763-9
7. Khan JS, Ahmad A, Odermatt M, Jayne DG, Ahmad NZ, Kandala N, West NP. Robotic complete mesocolic excision with central vascular ligation for right colonic tumours - a propensity score-matching study comparing with standard laparoscopy. *BJS Open*. 2021 Mar 5;5(2):zrab016.
8. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11(7):637-45.

9. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3061-8.
10. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(20):2050-9.
11. Jamali FR, Soweid AM, Dimassi H, Bailey C, Leroy J, Marescaux J. Evaluating the degree of difficulty of laparoscopic colorectal surgery. *Arch Surg* 2008;143(8):762-7; discussion 8.
12. Melich G, Jeong DH, Hur H, Baik SH, Faria J, Kim NK, et al. Laparoscopic right hemicolectomy with complete mesocolic excision provides acceptable perioperative outcomes but is lengthy--analysis of learning curves for a novice minimally invasive surgeon. *Can J Surg* 2014;57(5):331-6.
13. Kang J, Kim IK, Kang SI, Sohn SK, Lee KY. Laparoscopic right hemicolectomy with complete mesocolic excision. *Surg Endosc* 2014;28(9):2747-51.
14. Adamina M, Manwaring ML, Park KJ, Delaney CP. Laparoscopic complete mesocolic excision for right colon cancer. *Surg Endosc* 2012;26(10):2976-80.
15. Willaert W, Ceelen W. Extent of surgery in cancer of the colon: Is more better? *World J Gastroenterol* 2015;21(1):132-8.
16. Yamamoto S, Inomata M, Katayama H, Mizusawa J, Etoh T, Konishi F, et al. Short-term surgical outcomes from a randomized controlled trial to evaluate laparoscopic and open D3 dissection for stage II/III colon cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Ann Surg* 2014;260(1):23-30.
17. Bae SU, Saklani AP, Lim DR, Kim DW, Hur H, Min BS, et al. Laparoscopic-assisted versus open complete mesocolic excision and central vascular ligation for right-sided colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(7):2288-94.
18. Shin JW, Amar AH, Kim SH, Kwak JM, Baek SJ, Cho JS, et al. Complete mesocolic excision with D3 lymph node dissection in laparoscopic colectomy for stages II and III colon cancer: long-term oncologic outcomes in 168 patients. *Tech Coloproctol* 2014;18(9):795-803.
19. Mori S, Baba K, Yanagi M, Kita Y, Yanagita S, Uchikado Y, et al. Laparoscopic complete mesocolic excision with radical lymph node dissection along the surgical trunk for right colon cancer. *Surg Endosc* 2015;29(1):34-40
20. Zhaohui Jin ,] Jesse G. Dixon , Jack M. Fiskum, Hiral D. Parekh, Frank A. Sinicrope. Clinicopathological and Molecular Characteristics of Early-Onset Stage III Colon Adenocarcinoma: An Analysis of the ACCENT Database. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 113, Issue 12, December 2021, Pages 1693–1704

21. Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 Mar;40:1-14.
22. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA A Cancer J Clin*. 2020;70(3):145–164.
23. Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer in the young: epidemiology, prevention, management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40: 1–14.
24. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72:7.
25. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4):212–236.
26. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA A Cancer J Clin*. 2019; 69(1):7–34.
27. Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*. 2015;150(1):17–22.
28. Stoffe EM, Murphy CC. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology*. 2020; 158(2):341–353.
29. Hofseth LJ, Hebert JR, Chanda A, et al. Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(6):352–364.
30. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(8):1974–2013.
31. Kim JY, Jung YS, Park JH, et al. Different risk factors for advanced colorectal neoplasm in young adults. *World J Gastroenterol*. 2016;22(13):3611–3620.
32. Buczacki SJ, Davies RJ. Colon resection: is standard technique adequate? *Surg Oncol Clin N Am* 2014;23(1):25-34.
33. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes Care* 2015;38:264-270. *Diabetes Care*. 2015;38(4):734-5.
34. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1911-21; quiz 22.
35. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Long-term aspirin use and colorectal cancer risk: a cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2006;95(9):1277-9.

36. Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer ES, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Intern Med*. 2004;140(3):157-66.
37. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med*. 1995;333(10):609-14.
38. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(20):1548-61.
39. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1586-91.
40. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;18 Suppl 2:1-5. Epub 2003/09/03.
41. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(10):2992-3003. Epub 2001/11/06.
42. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(10):919-32. Epub 2003/03/07.
43. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature*. 1987;328(6131):614-6. Epub 1987/08/13.
44. Mike M, Kano N. Reappraisal of the vascular anatomy of the colon and consequences for the definition of surgical resection. *Dig Surg* 2013;30(4-6):383-92.
45. Sehgal R, Coffey JC. Historical development of mesenteric anatomy provides a universally applicable anatomic paradigm for complete/total mesocolic excision. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2014;2(4):245-50.
46. Culligan K, Remzi FH, Soop M, Coffey JC. Review of nomenclature in colonic surgery-- proposal of a standardised nomenclature based on mesocolic anatomy. *Surgeon* 2013;11(1):1-5.
47. Culligan K, Walsh S, Dunne C, Walsh M, Ryan S, Quondamatteo F, et al. The mesocolon: a histological and electron microscopic characterization of the mesenteric attachment of the colon prior to and after surgical mobilization. *Ann Surg* 2014;260(6):1048-56.
48. Atkin W, et al. SIGGAR: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013
49. KM. Horton et al. *Radiographics* 2000

50. Nagata K, et al. *Dig Surg* 2004
51. Utano K, et al. *Dis Colon Rectum* 2008
52. Nørgaard A, et al. *Scand J Gastroenterol* 2014
53. Elias Nerad, Doenja M J Lambregts, Erik L J Kersten, Monique Maas, Frans C H Bakers. MRI for Local Staging of Colon Cancer: Can MRI Become the Optimal Staging Modality for Patients With Colon Cancer? *Dis Colon Rectum*. 2017 Apr;60(4):385-392.
54. Sabiston DC, Townsend CM. *Sabiston textbook of surgery : the biological basis of modern surgical practice*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
55. Garcia-Ruiz A, Milsom JW, Ludwig KA, Marchesa P. Right colonic arterial anatomy. Implications for laparoscopic surgery. *Dis Colon Rectum* 1996;39(8):906-11.
56. Kapinos KA, Halm EA, Murphy CC, Santini NO, Loewen AC, Skinner CS, Singal AG. Cost Effectiveness of Mailed Outreach Programs for Colorectal Cancer Screening: Analysis of a Pragmatic, Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct;20(10):2383-2392.e4.
57. Singal AG, Corley DA, Kamineni A, Garcia M, Zheng Y, Doria-Rose PV, Quinn VP, Jensen CD, Chubak J, Tiro J, Doubeni CA, Ghai NR, Skinner CS, Wernli K, Halm EA. Patterns and predictors of repeat fecal immunochemical and occult blood test screening in four large health care systems in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2018 May;113(5):746-754
58. Chang GJ et al. Practice parameters for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2012
59. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-502. Epub 2013/11/15.
60. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(1):246-50. Epub 1997/01/01.
61. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 1990;322(6):352-8. Epub 1990/02/08.
62. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology*. 1994;106(4):899-906. Epub 1994/04/01.
63. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2343-51. Epub 2004/06/04.

64. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(19):3109-16. Epub 2009/05/20.
65. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2696-704. Epub 2005/07/01.
66. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(10):2479-516. Epub 2012/09/27.
67. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. Mar 21 2007;99(6):433-41.
68. Ulvmar MH, Mäkinen T. Heterogeneity in the lymphatic vascular system and its origin. *Cardiovasc Res*. 2016 Sep;111(4):310-21.
69. Culligan K, Sehgal R, Mulligan D, Dunne C, Walsh S, Quondamatteo F, Dockery P, Coffey JC. A detailed appraisal of mesocolic lymphangiology--an immunohistochemical and stereological analysis. *J Anat*. 2014 Oct;225(4):463-72.
70. Culligan K, Walsh S, Dunne C, Walsh M, Ryan S, Quondamatteo F, Dockery P, Coffey JC. The mesocolon: a histological and electron microscopic characterization of the mesenteric attachment of the colon prior to and after surgical mobilization. *Ann Surg*. 2014 Dec;260(6):1048-56.
71. Nesgaard JM, Stimec BV, Soulie P, Edwin B, Bakka A, Ignjatovic D. Defining minimal clearances for adequate lymphatic resection relevant to right colectomy for cancer: a post-mortem study. *Surg Endosc*. 2018 Sep;32(9):3806-3812.
72. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990 Jun 1;61(5):759-67.
73. Ulintz PJ, Greenson JK, Wu R, Fearon ER, Hardiman KM. Lymph Node Metastases in Colon Cancer Are Polyclonal. *Clin Cancer Res*. 2018 May 1;24(9):2214-2224.
74. Nagtegaal ID, Knijn N, Hugén N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, Ueno H, Quirke P. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 1;35(10):1119-1127.
75. Lino-Silva LS, Xinaxtle DL, Salcedo-Hernández RA. Tumor deposits in colorectal cancer: the need for a new "pN" category. *Ann Transl Med*. 2020 Jun;8(12):733.

76. Liu F, Zhao J, Li C, Wu Y, Song W, Guo T, Chen S, Cai S, Huang D, Xu Y. The unique prognostic characteristics of tumor deposits in colorectal cancer patients. *Ann Transl Med.* 2019 Dec;7(23):769.
77. Wong-Chong N, Motl J, Hwang G, Nassif GJ Jr, Albert MR, Monson JRT, Lee L. Impact of Tumor Deposits on Oncologic Outcomes in Stage III Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2018 Sep;61(9):1043-1052.
78. Zheng P, Lai C, Yang W, Chen Z. Prognostic Significance of Tumor Deposits in Combination with Lymph Node Metastasis in Stage III Colon Cancer: A Propensity Score Matching Study. *Am Surg.* 2020 Feb 1;86(2):164-170.
79. Kang J, Hur H, Min BS, Kim NK, Lee KY. Prognostic impact of inferior mesenteric artery lymph node metastasis in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011 Mar;18(3):704-10.
80. Tsai HL, Chen YT, Yeh YS, Huang CW, Ma CJ, Wang JY. Apical Lymph Nodes in the Distant Metastases and Prognosis of Patients with Stage III Colorectal Cancer with Adequate Lymph Node Retrieval Following FOLFOX Adjuvant Chemotherapy. *Pathol Oncol Res.* 2019 Jul;25(3):905-913.
81. Tagliacozzo S, Tocchi A. Extended mesenteric excision in right hemicolectomy for carcinoma of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12(5):272-5.
82. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bissett IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(7):860-6.
83. Takii Y, Shimada Y, Moriya Y, Nakamura K, Katayama H, Kimura A, Shibata T, Fukuda H; Colorectal Cancer Study Group (CCSG) of Japan Clinical Oncology Group. A randomized controlled trial of the conventional technique versus the no-touch isolation technique for primary tumor resection in patients with colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1006. *Jpn J Clin Oncol.* 2014 Jan;44(1):97-100.
84. Toldt C. Bau und Wachstumsveränderungen der Gekröse des menschlichen Darmkanals. *Denkschr Akad Wiss Wien Math.-naturwiss. Kl.* 1879.
85. Hohenberger W. The Concept of Complete Mesocolic Excision. *Turk J Colorectal Dis* 2022;32:217-228
86. Kuzu MA, Ismail E, Celik S, Sahin MF, Guner MA, Hohenberger W, et al. Variations in the Vascular Anatomy of the Right Colon and Implications for Right-Sided Colon Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(3):290-8.
87. Ignjatovic D, Sund S, Stimec B, Bergamaschi R. Vascular relationships in right colectomy for cancer: clinical implications. *Tech Coloproctol.* 2007;11(3):247-50.

88. Jin G, Tuo H, Sugiyama M, Oki A, Abe N, Mori T, et al. Anatomic study of the superior right colic vein: its relevance to pancreatic and colonic surgery. *Am J Surg.* 2006;191(1):100- 3.
89. Yamaguchi S, Kuroyanagi H, Milsom JW, Sim R, Shimada H. Venous anatomy of the right colon: precise structure of the major veins and gastrocolic trunk in 58 cadavers. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(10):1337-40.
90. Ogino T, Takemasa I, Horitsugi G, Furuyashiki M, Ohta K, Uemura M, Nishimura J, Hata T, Mizushima T, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. Preoperative evaluation of venous anatomy in laparoscopic complete mesocolic excision for right colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jun;21 Suppl 3:S429-35.
91. Gillot C, Hureau J, Aaron C, Martini R, Thaler G, Michels NA. the superior mesenteric vein, an anatomic and surgical study of eighty-one subjects. *J Int Coll Surg.* 1964;41:339–369.
92. Freund mR, edden y, Reissman P, Dagan a. iatrogenic superior mesenteric vein injury: the perils of high ligation. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31:1649–1651.
93. Ignjatovic D, sund s, stimec B, Bergamaschi R. Vascular relationships in right colectomy for cancer: clinical implications. *Tech Coloproctol.* 2007;11:247–250.
94. VanDamme JP, Van der Schuren G. Re-evaluation of the colic irrigation from the superior mesenteric artery. *Acta Anat (Basel).* 1976;95:578–588.
95. García-Ruiz a, milsom JW, ludwig Ka, marchesa P. Right colonic arterial anatomy: implications for laparoscopic surgery. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:906–911.
96. VanDamme JP, Bonte J. *Vascular Anatomy in Abdominal Surgery.* Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 1990.
97. Yada h, sawai K, taniguchi h, hoshima m, Katoh m, takahashi t. analysis of vascular anatomy and lymph node metastases warrants radical segmental bowel resection for colon cancer. *World J Surg.* 1997;21:109–115.
98. Michels na, siddharth P, Kornblith Pl, Parke WW. the variant blood supply to the small and large intestines: its import in regional resections: a new anatomic study based on four hundred dissections, with a complete review of the literature. *J Int Coll Surg.* 1963;39:127–170.
99. Galizia G, Lieto E, De Vita F, Ferraraccio F, Zamboli A, Mabilia A, Auricchio A, Castellano P, Napolitano V, Orditura M. Is complete mesocolic excision with central vascular ligation safe and effective in the surgical treatment of right-sided colon cancers? A prospective study. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Jan;29(1):89-97.
100. Wang C, Gao Z, Shen K, Shen Z, Jiang K, Liang B, Yin M, Yang X, Wang S, Ye Y. Safety, quality and effect of complete mesocolic excision vs non-complete mesocolic excision

- in patients with colon cancer: a systemic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2017 Nov;19(11):962-972.
101. Freund et al., 2016 Freund M, Edden Y, Reissman P, Dagan A. Iatrogenic superior mesenteric vein injury: The perils of high ligation. *International Journal of Colorectal Disease.* 2016;31(9):1649–1651.
 102. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, Wilhelmsen M, Rasmussen LA, Jepsen LV, Kristensen B, Gögenur I; Copenhagen Complete Mesocolic Excision Study (COMES); Danish Colorectal Cancer Group (DCCG). Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with 'conventional' colonic cancer surgery. *Br J Surg.* 2016 Apr;103(5):581-9.
 103. Bertelsen CA, Bols B, Ingeholm P, Jansen JE, Neuenschwander AU, Vilandt J. Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? *Colorectal Dis.* 2011 Oct;13(10):1123-9.
 104. Gouvas N, Pechlivanides G, Zervakis N, Kafousi M, Xynos E. Complete mesocolic excision in colon cancer surgery: a comparison between open and laparoscopic approach. *Colorectal Dis.* 2012 Nov;14(11):1357-64.
 105. Koh FH, Tan KK. Complete mesocolic excision for colon cancer: is it worth it? *J Gastrointest Oncol.* 2019 Dec;10(6):1215-1221.
 106. Kim NK, Kim YW, Han YD, Cho MS, Hur H, Min BS, Lee KY. Complete mesocolic excision and central vascular ligation for colon cancer: Principle, anatomy, surgical technique, and outcomes. *Surg Oncol.* 2016 Sep;25(3):252-62.
 107. Emmanuel A, Haji A. Complete mesocolic excision and extended (D3) lymphadenectomy for colonic cancer: is it worth that extra effort? A review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2016 Apr;31(4):797-804.
 108. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):272-8.
 109. West NP, Sutton KM, Ingeholm P, Hagemann-Madsen RH, Hohenberger W, Quirke P. Improving the quality of colon cancer surgery through a surgical education program. *Dis Colon Rectum.* 2010 Dec;53(12):1594-603.
 110. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, Bols B, Ingeholm P, Rasmussen LA, Jepsen LV, Iversen ER, Kristensen B, Gögenur I; Danish Colorectal Cancer Group. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based

- study. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):161-8.
111. Bernhoff R, Martling A, Sjövall A, Granath F, Hohenberger W, Holm T. Improved survival after an educational project on colon cancer management in the county of Stockholm—a population based cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Nov;41(11):1479-84.
 112. Tan et al., 2010 Tan KY, Kawamura YJ, Mizokami K, et al. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.* 2010;12(1):44–47
 113. Storli et al., 2014 Storli K, Søndena K, Furnes B, et al. Short term results of complete (D3) vs standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I-II. *Techniques in Coloproctology.* 2014;18(6):557–564.
 114. Bertelsen et al., 2015 Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: A retrospective, population-based study. *The Lancet Oncology.* 2015;16(2):161–168.
 115. Merkel et al., 2016 Merkel S, Weber K, Matzel K, Agaimy A, Göhl J, Hohenberger W. Prognosis of patients with colonic carcinoma before, during and after implementation of complete mesocolic excision. *British Journal of Surgery.* 2016;103(9):1220–1229.
 116. Jamieson and Dobson, 1909 Jamieson JK, Dobson JF. The lymphatics of the colon. *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* 1909;2:149–174 (Surg Sect).
 117. Kitano et al., 2017 Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterologia y Hepatologia.* 2017;2(4):261–268 [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30207-2](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30207-2).
 118. West et al., 2008 West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: A retrospective observational study. *The Lancet Oncology.* 2008;9(9):857–865.
 119. Guillou et al., 2005 Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9472):1718–1726
 120. Kapiteijn et al., 2002 Kapiteijn E, Putter H, Van de Velde C. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *British Journal of Surgery.* 2002;89(9):1142–1149.

121. Martling et al., 2000 Martling AL, Holm T, Rutqvist L, Moran B, Heald R, Cedermark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *The Lancet*. 2000;356(9224):93–96.
122. Quirke et al., 2009 Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: A prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *The Lancet*. 2009;373(9666):821–828.
123. West et al., 2008 West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: A retrospective observational study. *The Lancet Oncology*. 2008;9(9):857–865.
124. Wibe et al., 2002 Wibe A, Møller B, Norstein J, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer—implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway A national audit. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2002;45(7):857–866.
125. Kobayashi et al., 2014 Kobayashi H, West NP, Takahashi K, et al. Quality of surgery for stage III colon cancer: Comparison between England, Germany, and Japan. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(Suppl. 3):S398–S404
126. Munkedal et al., 2014 Munkedal D, West N, Iversen L, Hagemann-Madsen R, Quirke P, Laurberg S. Implementation of complete mesocolic excision at a university hospital in Denmark: An audit of consecutive, prospectively collected colon cancer specimens. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2014;40(11):1494–1501.
127. Han et al., 2013 Han D-P, Lu A-G, Feng H, et al. Long-term results of laparoscopy-assisted radical right hemicolectomy with D3 lymphadenectomy: Clinical analysis with 177 cases. *International Journal of Colorectal Disease*. 2013;28(5):623–629.
128. Shin et al., 2018 Shin JK, Kim HC, Lee WY, et al. Laparoscopic modified mesocolic excision with central vascular ligation in right-sided colon cancer shows better short-and long-term outcomes compared with the open approach in propensity score analysis. *Surgical Endoscopy*. 2018;32(6):2721–2731.
129. Siani et al., 2017 Siani LM, Lucchi A, Berti P, Garulli G. Laparoscopic complete mesocolic excision with central vascular ligation in 600 right total mesocolectomies: Safety, prognostic factors and oncologic outcome. *The American Journal of Surgery*. 2017;214(2):222–227.
130. Toyota et al., 1995 Toyota S, Ohta H, Anazawa S. Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1995;38(7):705–711

131. Morikawa et al., 1994 Morikawa E, Yasutomi M, Shindou K, et al. Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1994;37(3):219–223
132. Shiozawa et al., 2020 Shiozawa M, Ueno H, Shiomo A, et al. Study protocol for an International Prospective Observational Cohort Study for Optimal Bowel Resection Extent and Central Radicality for Colon Cancer (T-REX Study). *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;51(1):145–155.
133. Alhassan et al., 2019 Alhassan N, Yang M, Wong-Chong N, et al. Comparison between conventional colectomy and complete mesocolic excision for colon cancer: A systematic review and pooled analysis. *Surgical Endoscopy*. 2019;33(1):8–18.
134. Loughrey et al., 2018 Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA. Standards and datasets for reporting cancers: Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer (V4, December 2017) The Royal College of Pathologists website 2018; <https://www.rcpath.org/uploads/assets/c8b61ba0-ae3f-43f1-85ffd3ab9f17cfe6/G049-Dataset-for-histopathological-reporting-of-colorectal-cancer.pdf>
135. Morris et al., 2007 Morris EJA, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Identifying stage III colorectal cancer patients: The influence of the patient, surgeon, and pathologist. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18):2573–2579.
136. Bertelsen et al., 2016 Bertelsen C, Neuenschwander A, Jansen J, et al. Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with ‘conventional’ colonic cancer surgery. *British Journal of Surgery*. 2016;103(5):581–589.
137. Kim et al., 2013 Kim YW, Jan KM, Jung DH, Cho MY, Kim NK. Histological inflammatory cell infiltration is associated with the number of lymph nodes retrieved in colorectal cancer. *Anticancer Research*. 2013;33(11):5143–5150.
138. Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, Urbach DR, Virnig BA. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum*. 2010 Jan;53(1):65-70.
139. Sjo et al., 2012 Sjo OH, Merok MA, Svindland A, Nesbakken A. Prognostic impact of lymph node harvest and lymph node ratio in patients with colon cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012;55(3):307–315.
140. Baxter et al., 2005 Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: A population-based analysis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2005;61(2):426–431 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.259>.

141. Berger et al., 2005 Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8706–8712
142. Chang et al., 2016 Chang KH, Kelly NP, Duff GP, Condon ET, Waldron D, Coffey JC. Neoadjuvant therapy does not affect lymph node ratio in rectal cancer. *Surgeon*. 2016;14(5):270–273
143. Xu et al., 2017 Xu Z, Berho ME, Becerra AZ, et al. Lymph node yield is an independent predictor of survival in rectal cancer regardless of receipt of neoadjuvant therapy. *Journal of Clinical Pathology*. 2017;70(7):584–592 <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203995>.
144. Søndena K, Quirke P, Hohenberger W, Sugihara K, Kobayashi H, Kessler H, Brown G, Tudyka V, D'Hoore A, Kennedy RH, West NP, Kim SH, Heald R, Storli KE, Nesbakken A, Moran B. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery : proceedings of a consensus conference. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Apr;29(4):419-28.
145. Andrew et al., 2016 Andrew, H., Gossedge, G., Croft, J., Corrigan, N., Brown, J. M., West, N., Quirke, P., Tolan, D., Cahill, R., & Jayne, D. G. (2016). Next generation intraoperative lymph node staging for stratified colon cancer surgery (glisten): A multicentre, multinational feasibility study of fluorescence in predicting lymph node-positive disease.
146. Gouvas N (2016) Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. *Int J Color Dis* 31(9):1577–1594
147. Ow ZGW, Sim W, Nistala KRY, Ng CH, Koh FH, Wong NW, Foo FJ, Tan KK, Chong CS. Comparing complete mesocolic excision versus conventional colectomy for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Apr;47(4):732-737.
148. Ferri V, Vicente E, Quijano Y, Duran H, Diaz E, Fabra I, Malave L, Agresott R, Isernia R, Cardinal-Fernandez P, Ruiz P, Nola V, de Nobili G, Ielpo B, Caruso R. Right-side colectomy with complete mesocolic excision vs conventional right-side colectomy in the treatment of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Sep;36(9):1885-1904.
149. Heald and Ryall, 1986 Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;1:1479–1482.
150. Kobayashi H, West NP. CME versus D3 Dissection for Colon Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020 Nov;33(6):344-348.
151. Mazzarella G, Muttillio EM, Picardi B, Rossi S, Muttillio IA. Complete mesocolic excision and D3 lymphadenectomy with central vascular ligation in right-sided colon cancer: a

- systematic review of postoperative outcomes, tumor recurrence and overall survival. *Surg Endosc.* 2021 Sep;35(9):4945-4955.
152. Zhao LY, Chi P, Ding WX, et al. Laparoscopic vs open extended right hemicolectomy for colon cancer. *World J Gastroenterol.* Jun 28 2014;20(24):7926-32.
 153. Han DP, Lu AG, Feng H, et al. Long-term outcome of laparoscopic-assisted right-hemicolectomy with D3 lymphadenectomy versus open surgery for colon carcinoma. *Surg Today.* May 2014;44(5):868-74.
 154. Wang Y, Zhang C, Feng YF, Fu Z, Sun YM. Comparison of short-term outcomes between laparoscopic-assisted and open complete mesocolic excision (CME) for the treatment of transverse colon cancer. *Chin Clin Oncol.* Feb 2017;6(1):6.
 155. Huang JL, Wei HB, Fang JF, et al. Comparison of laparoscopic versus open complete mesocolic excision for right colon cancer. *Int J Surg.* Nov 2015;23(Pt A):12-7.
 156. Guan GX, Liu X, Jiang WZ, Chen ZF, Lu HS. [Short-term efficacy of laparoscopic-assisted right hemicolectomy with D3 lymph node dissection in colon cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* Dec 2010;13(12):917-20.
 157. Cong J CC, Feng Y, Ma M, Xia Z, Liu D. Comparison of short-term outcomes between laparoscopic and open complete mesocolic excision/D3 radial operation for stage II/III right hemicolon carcinoma. *Chinese Journal of Clinical Oncology.* 2014;41:1591-6.
 158. Negoii I, Hostiu S, Negoii RI, Beuran M. Laparoscopic vs open complete mesocolic excision with central vascular ligation for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol.* Dec 15 2017;9(12):475-491.
 159. Gavriilidis P, Davies RJ, Biondi A, et al. Laparoscopic versus open complete mesocolic excision: a systematic review by updated meta-analysis. *Updates Surg.* Sep 2020;72(3):639-648.
 160. Kim IY, Kim BR, Choi EH, Kim YW. Short-term and oncologic outcomes of laparoscopic and open complete mesocolic excision and central ligation. *Int J Surg.* Mar 2016;27:151-7.
 161. Storli KE, Sondena K, Furnes B, Eide GE. Outcome after introduction of complete mesocolic excision for colon cancer is similar for open and laparoscopic surgical treatments. *Dig Surg.* 2013;30(4-6):317-27.
 162. Storli KE, Eide GE. Laparoscopic Complete Mesocolic Excision versus Open Complete Mesocolic Excision for Transverse Colon Cancer: Long-Term Survival Results of a Prospective Single Centre Non-Randomized Study. *Dig Surg.* 2016;33(2):114-20.

163. Athanasiou CD, Markides GA, Kotb A, Jia X, Gonsalves S, Miskovic D. Open compared with laparoscopic complete mesocolic excision with central lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. Jul 2016;18(7):O224-35.
164. Zanghì A, Cavallaro A, Piccolo G, Fisichella R, Di Vita M, Spartà D, Zanghì G, Berretta S, Palermo F, Cappellani A. Dissemination metastasis after laparoscopic colorectal surgery versus conventional open surgery for colorectal cancer: a metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 May;17(9):1174-84.
165. Kim IY, Kim BR, Kim YW. The short-term and oncologic outcomes of laparoscopic versus open surgery for T4 colon cancer. *Surg Endosc*. Apr 2016;30(4):1508-18.
doi:10.1007/s00464-015- 4364-x
166. Sun YW, Chi P, Lin HM, et al. [Comparison of efficacy between laparoscopic versus open complete mesocolic excision for colon cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. Jan 2012;15(1):24-7.
167. Munkedal DL, West NP, Iversen LH, Hagemann-Madsen R, Quirke P, Laurberg S. Implementation of complete mesocolic excision at a university hospital in Denmark: An audit of consecutive, prospectively collected colon cancer specimens. *Eur J Surg Oncol*. Nov 2014;40(11):1494- 501.
168. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Apr 2017;2(4):261-268.
169. Xu L, Su X, He Z, Zhang C, Lu J, Zhang G, Sun Y, Du X, Chi P, Wang Z, Zhong M, Wu A, Zhu A, Li F, Xu J, Kang L, Suo J, Deng H, Ye Y, Ding K, Xu T, Zhang Z, Zheng M, Xiao Y; RELARC Study Group. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2021 Mar;22(3):391-401.
170. Anania G, Arezzo A, Davies RJ, Marchetti F, Zhang S, Di Saverio S, Cirocchi R, Donini A. A global systematic review and meta-analysis on laparoscopic vs open right hemicolectomy with complete mesocolic excision. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Aug;36(8):1609-1620.
171. Lee SJ, Park SC, Kim MJ, Sohn DK, Oh JH. Vascular Anatomy in Laparoscopic Colectomy for Right Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016 Aug;59(8):718-24.
172. Strey CW, Wullstein C, Adamina M, Agha A, Aselmann H, Becker T, Grützmann R, Kneist W, Maak M, Mann B, Moesta KT, Runkel N, Schafmayer C, Türler A, Wedel T, Benz

- S. Laparoscopic right hemicolectomy with CME: standardization using the "critical view" concept. *Surg Endosc.* 2018 Dec;32(12):5021-5030.
173. Bertelsen CA, Bols B, Ingeholm P, et al. Lymph node metastases in the gastrocolic ligament in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum.* Jul 2014;57(7):839-45.
174. Zurleni T, Cassiano A, Gjoni E, et al. Surgical and oncological outcomes after complete mesocolic excision in right-sided colon cancer compared with conventional surgery: a retrospective, single-institution study. *Int J Colorectal Dis.* Jan 2018;33(1):1-8. doi:10.1007/s00384-017-2917-2
175. Sammour T, Malakorn S, Thampy R, et al. Selective central vascular ligation (D3 lymphadenectomy) in patients undergoing minimally invasive complete mesocolic excision for colon cancer: optimizing the risk-benefit equation. *Colorectal Dis.* Jan 2020;22(1):53-61. doi:10.1111/codi.14794
176. Karachun A, Panaiotti L, Chernikovskiy I, et al. Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing D2 versus D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial). *Br J Surg.* Apr 2020;107(5):499-508. doi:10.1002/bjs.11387
177. Trastulli, S.; Desiderio, J.; Farinacci, F.; Ricci, F.; Listorti, C.; Cirocchi, R.; Boselli, C.; Noya, G.; Parisi, A. Robotic right colectomy for cancer with intracorporeal anastomosis: Short-term outcomes from a single institution. *Int. J. Colorectal Dis.* **2013**, *28*, 807–814.
178. Petz, W.; Ribero, D.; Bertani, E.; Borin, S.; Formisano, G.; Esposito, S.; Spinoglio, G.; Bianchi, P. Suprapubic approach for robotic complete mesocolic excision in right colectomy: Oncologic safety and short-term outcomes of an original technique. *Eur. J. Surg. Oncol. (EJSO)* **2017**, *43*, 2060–2066.
179. Spinoglio, G.; Bianchi, P.P.; Marano, A.; Priora, F.; Lenti, L.M.; Ravazzoni, F.; Petz, W.; Borin, S.; Ribero, D.; Formisano, G.; et al. Robotic Versus Laparoscopic Right Colectomy with Complete Mesocolic Excision for the Treatment of Colon Cancer: Perioperative Outcomes and 5-Year Survival in a Consecutive Series of 202 Patients. *Ann. Surg. Oncol.* **2018**, *25*, 3580–3586.
180. Ngu, J.C.-Y.; Ng, Y.Y.-R. Robotics confers an advantage in right hemicolectomy with intracorporeal anastomosis when matched against conventional laparoscopy. *J. Robot. Surg.* **2018**, *12*, 647–653.
181. Yozgatli, T.K.; Aytac, E.; Ozben, V.; Bayram, O.; Gurbuz, B.; Baca, B.; Balik, E.; Hamzaoglu, I.; Karahasanoglu, T.; Bugra, D. Robotic Complete Mesocolic Excision Versus Conventional Laparoscopic Hemicolectomy for Right-Sided Colon Cancer. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* **2019**, *29*, 671–676.

182. Esch, J.S.A.; Iosivan, S.-I.; Steinfurth, F.; Mahdi, A.; Förster, C.; Wilkens, L.; Nasser, A.; Sarikaya, H.; Benhidjeb, T.; Krüger, M. A standardized suprapubic bottom-to-up approach in robotic right colectomy: Technical and oncological advances for complete mesocolic excision (CME). *BMC Surg.* **2019**, *19*, 72.
183. Bae, S.U.; Yang, S.Y.; Min, B.S. Totally robotic modified complete mesocolic excision and central vascular ligation for right-sided colon cancer: Technical feasibility and mid-term oncologic outcomes. *Int. J. Colorectal Dis.* **2018**, *34*, 471–479.
184. Ramachandra, C.; Sugoora, P.; Karjol, U.; Arjunan, R.; Altaf, S.; Patil, V.; Kumar, H.; Beesanna, G.; Abhishek, M. Robotic Complete Mesocolic Excision with Central Vascular Ligation for Right Colon Cancer: Surgical Technique and Short-term Outcomes. *Indian J. Surg. Oncol.* **2020**, *11*, 674–683.
185. Petz, W.; Bertani, E.; Borin, S.; Fiori, G.; Ribero, D.; Spinoglio, G. Fluorescence-guided D3 lymphadenectomy in robotic right colectomy with complete mesocolic excision. *Int. J. Med. Robot. Comput. Assist. Surg.* **2021**, *17*, eRCS2217.
186. Ceccarelli, G.; Costa, G.; Ferraro, V.; De Rosa, M.; Rondelli, F.; Bugiantella, W. Robotic or three-dimensional (3D) laparoscopy for right colectomy with complete mesocolic excision (CME) and intracorporeal anastomosis? A propensity score-matching study comparison. *Surg. Endosc.* **2021**, *35*, 2039–2048.
187. Bianchi, P.P.; Salaj, A.; Giuliani, G.; Ferraro, L.; Formisano, G. Feasibility of robotic right colectomy with complete mesocolic excision and intracorporeal anastomosis: Short-term outcomes of 161 consecutive patients. *Updates Surg.* **2021**, *73*, 1065–1072.
188. Yang, Y.; Malakorn, S.; Zafar, S.N.; Nickerson, T.P.; Sandhu, L.; Chang, G.J. Superior Mesenteric Vein-First Approach to Robotic Complete Mesocolic Excision for Right Colectomy: Technique and Preliminary Outcomes. *Dis. Colon Rectum* **2019**, *62*, 894–897.
189. Larach, J.T.; Rajkomar, A.K.S.; Narasimhan, V.; Kong, J.; Smart, P.J.; Heriot, A.G.; Warriar, S.K. Robotic complete mesocolic excision and central vascular ligation for right-sided colon cancer: Short-term outcomes from a case series. *ANZ J. Surg.* **2021**, *91*, 117–123.
190. Siddiqi, N.; Stefan, S.; Jootun, R.; Mykoniatis, I.; Flashman, K.; Beable, R.; David, G.; Khan, J. Robotic Complete Mesocolic Excision (CME) is a safe and feasible option for right colonic cancers: Short and midterm results from a single-centre experience. *Surg. Endosc.* **2021**, 1–9.
191. Cho MS, Baek SJ, Hur H, Soh Min B, Baik SH, Kyu Kim N. Modified complete mesocolic excision with central vascular ligation for the treatment of right-sided colon cancer: long-term outcomes and prognostic factors. *Ann Surg.* 2015 Apr;261(4):708-15.

192. Spinoglio G, Marano A, Bianchi P Pietro, Priora F, Lenti LM, Ravazzoni F, et al. Robotic Right Colectomy with Modified Complete Mesocolic Excision: Long-Term Oncologic Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2016;
193. Petz W, Ribero D, Bertani E, Borin S, Formisano G, Esposito S, et al. Suprapubic approach for robotic complete mesocolic excision in right colectomy: Oncologic safety and short-term outcomes of an original technique. *Eur J Surg Oncol*. 2017;