

ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ΄ Τεύχος 22 Νοέμβριος 2022 - Μάρτιος 2023



Αφιέρωμα στις κακοήθεις παθήσεις παχέος εντέρου και πρωκτού (α΄ μέρος)

ISSN 1790-4045
Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

ιατρικά ανάλεκτα



Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ,
ΜΗΤΕΡΑ και ΛΗΤΩ του Ομίλου ΥΓΕΙΑ
ISSN 1790-4045

Επιτροπή Σύνταξης

Ελπίδοφόρος Δουράτσος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ

Ελευθερία Κρικέλη

Παθολόγος, Διευθύντρια

Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

Διευθυντής Σύνταξης

Δημήτρης Λινός

Χειρουργός, Διευθυντής Χειρουργικής

Κλινικής Ομίλου

(dlinos@hms.harvard.edu)

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Ευθύμιος Πούλιος

Χειρουργός ΥΓΕΙΑ

(efthimis.poulios@gmail.com)

Σπυρίδων Χριστοδούλου

Χειρουργός ΥΓΕΙΑ

(spyridon.christodoulou@yahoo.gr)

Ιωάννης Πατούλης

Χειρουργός του ΥΓΕΙΑ

(ipatoulis@hygeia.gr)

Εμμανουήλ Δ. Παπαδόκης

Ειδικός Παθολόγος του ΥΓΕΙΑ

(e.papadakis@hygeia.gr)

Υπεύθυνη Έκδοσης

Κατερίνα Βασιλάκη

(k.vasilaki@hygeia.gr, τηλ.: 210 6867007)

www.hygeia.gr, www.mitera.gr, www.letto.gr

Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

Υπεύθυνος

Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@euro2day.gr)

Δημιουργικός

Άντζελα Σοφianoπούλου

Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.

Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232

Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

Άρθρα

1064

Καρκίνος παχέος εντέρου:
Επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου,
πρόληψη
Μαρία-Θεοδώρα Κουτρομπή
Γεώργιος Καλλιμάνης

1069

Προληπτικός έλεγχος καρκίνου
του παχέος εντέρου
Ιωάννης Γ. Καλλιακμάνης
Χρήστος Δημόπουλος

1072

Ο ρόλος του ενδοσκοπικού
υπερηχογραφήματος στη σταδιοποίηση
του καρκίνου του ορθού
Ηλίας Σκοτινιώτης
Αθανάσιος Σιούλας

1075

Σταδιοποίηση καρκίνου ορθού
Νικόλαος Κρητικός

1079

Χειρουργική προσέγγιση πρώιμου
καρκίνου παχέος εντέρου
Μαρία Μιχαηλίδου

1082

Χειρουργική προσέγγιση μεταστάσεων,
Liver-first, colorectal-first ή σύγχρονες
εκτομές για κολορρηκτικό καρκίνο
με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις;
Γεώργιος Τζίμας

1085

Συμπληρωματική χημειοθεραπεία
στα στάδια II και III
του καρκίνου παχέος εντέρου
Παναγιώτης Μπαξεβάνος
Πάρις Κοσμίδης

1088

Χειρουργική προσέγγιση καρκίνου
του ορθού
Νικόλαος Θ. Μπολτσής

1092

Τοπικές θεραπείες ηπατικών
μεταστάσεων
από καρκίνο του παχέος εντέρου
Μιχαήλ Γλυνός

1096

Χρήση ανοσοθεραπείας στον καρκίνο
του παχέος εντέρου
Μαρία Μπισσογιάννη
Φλώρα Σταυρίδη

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελμάτων. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κορμό του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κουίζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευθούν προηγούμενα τεύχη του περιοδικού. Όλα τα άρθρα ελέγχονται από συντακτική επιτροπή, η οποία κρίνει αν το άρθρο είναι κατάλληλο προς δημοσίευση ως έχει ή ύστερα από υποδεικνυόμενες τροποποιήσεις. Μετά την έγκριση της συντακτικής επιτροπής, το άρθρο υπόκειται σε συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν και περικοπές φράσεων ή ολόκληρων παραγράφων, ώστε να γίνει περισσότερο περιεκτικό και εύληπτο.

Για να λαμβάνετε ταχυδρομικά το περιοδικό στον χώρο όπου επιθυμείτε:

1. Ταχυδρομήστε τα πλήρη στοιχεία σας (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail) στη διεύθυνση: Ομιλος.ΥΓΕΙΑ.Εμπροσκή.Διεύθυνση.Φλέμινγκ.20.Τ.Κ.15123.Μαρούσι,Αθήνα - υπόψη κ. Κατερίνας Βασιλάκη

2. Συμπληρώστε τα στοιχεία σας στην ηλεκτρονική φόρμα που θα βρείτε στο www.hygeia.gr, στην ενότητα «Το ΥΓΕΙΑ / Περιοδικά του Ομίλου ΥΓΕΙΑ»

3. Στείλτε τα πλήρη στοιχεία σας στο e-mail k.vasilaki@hygeia.gr

Για περισσότερες πληροφορίες, καλέστε το 210 6867007

Σε περίπτωση που επιθυμείτε να διαγραφείτε από τη λίστα των παραληπτών του περιοδικού, παρακαλούμε όπως αποστείλετε σχετικό αίτημα στο e-mail: k.vasilaki@hygeia.gr

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή, μερική ή ολική, περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή του περιεχομένου του περιοδικού, με οποιοδήποτε μέσο και τρόπο, χωρίς έγγραφη άδεια του εκδότη και του ιδιοκτήτη. Η άποψη των συντακτών των άρθρων δεν εκφράζει απαραίτητα και την επίσημη άποψη του εκδότη και του ιδιοκτήτη.

Γράμμα από τη σύνταξη

Στο ανά χείρας τεύχος των «Ιατρικών Αναλέκτων» μπορούμε να διαβάσουμε σημαντικά άρθρα για τις «Κακοήθεις παθήσεις του παχέος εντέρου και του πρωκτού». Όπως θα δείτε, οι συγγραφείς προέρχονται από διάφορες ιατρικές ειδικότητες για να τονίσουμε για ακόμη μία φορά τη σύγχρονη ογκολογική αντιμετώπιση με τη συνεισφορά κάθε ειδικού στο πρόβλημα του ασθενούς μας.

Θέλουμε να ευχαριστήσουμε έναν-έναν χωριστά τους συγγραφείς των εξαιρετικών άρθρων για τη συμβολή τους στη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση των συναδέλφων τους, αλλά και για την έγκριτη ενημέρωση των ασθενών τους.

Με την ευκαιρία αυτή να προτείνουμε και σε όλους τους εκλεκτούς συνεργάτες του Ομίλου ΥΓΕΙΑ να προσφέρουν μέσω των «Ιατρικών Αναλέκτων» την κλινική και ακαδημαϊκή πείρα τους. Η σύνταξη του περιοδικού περιμένει παρόμοιες συνεργασίες, πάντοτε για το καλό του ασθενούς που όλοι υπηρετούμε.

Καθηγητής Δημήτρης Λινός
Διευθυντής Σύνταξης

Καρκίνος παχέος εντέρου: Επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου, πρόληψη

Μαρία-Θεοδώρα Κουτρουπή

Γαστρεντερολόγος, Β' Γαστρεντερολογική Κλινική ΥΓΕΙΑ
MKoutroumpi@hygeia.gr

Γεώργιος Καλλιμάνης

Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Β' Γαστρεντερολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
g.kallima@hygeia.gr

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι μια συχνή και θανατηφόρος πάθηση. Η διάγνωση γίνεται είτε με την έναρξη συμπτωμάτων είτε στο πλαίσιο προληπτικού ελέγχου με κολonosκόπηση ή με μη επεμβατικά τεστ. Πλέον, ο προληπτικός έλεγχος ασυμπτωματικών ατόμων προτείνεται και προωθείται στις περισσότερες χώρες, καθώς βοηθά στην ανίχνευση πρώιμων σταδίων καρκίνου, αυξάνοντας έτσι την επιβίωση.

Σήμερα, σύμφωνα με τις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνεται η διενέργεια της πρώτης προληπτικής κολonosκόπησης στην ηλικία των 50 ετών. Εξαιρέση αποτελούν άτομα με ατομικό ιστορικό ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, ακτινοβόλησης της κοιλιακής χώρας, κληρονομούμενου συνδρόμου ή οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας εντέρου, όπου ο ενδοσκοπικός έλεγχος συνιστάται σε μικρότερη ηλικία ανάλογα την περίπτωση.

Επιδημιολογία

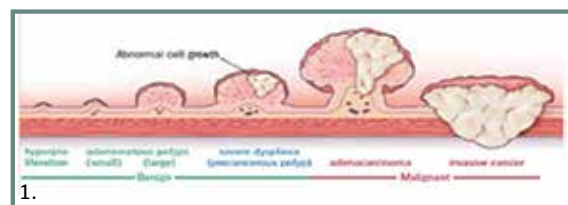
Ο επιπολασμός και η θνησιμότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου διαφέρουν ανάλογα με την περιοχή, ενώ είναι σημαντικά υψηλότερα στους άνδρες. Σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) αποτελεί παγκοσμίως την τρίτη πιο συχνή κακοήθεια στους άνδρες και τη δεύτερη στις γυναίκες. Ο κίνδυνος ανάπτυξής του στους άνδρες ανέρχεται στο

4,4% και 4,1% στις γυναίκες. Στην Ελλάδα, για το 2020, ήταν η δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και για τα δύο φύλα. Δεδομένα δείχνουν μείωση στη θνησιμότητα από τα μέσα του 1980 και μετά, βελτίωση που αποδίδεται αφενός στην ανίχνευση και αφαίρεση πολυπόδων ή ακόμα και καρκίνου πρώιμου σταδίου, αφετέρου στη βελτίωση αποτελεσματικότητας των χρησιμοποιούμενων θεραπειών. Ωστόσο, παρά τη μείωση της θνησιμότητας, σε ένα ποσοστό περίπου 1,2% ανά έτος από το 1990, εξακολουθεί να παραμένει η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου από κακοήθεια για τους άντρες και η τρίτη για τις γυναίκες.

Αιτιολογία

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου επηρεάζεται από γενετικούς αλλά και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η ηλικία αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σποραδικών περιπτώσεων. Σπάνια εμφανίζεται σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών, ενώ η πιθανότητα αυξάνεται σημαντικά μεταξύ 40-50 και ακόμη περισσότερο στις επόμενες δεκαετίες.

Από πρόσφατες έρευνες στις ΗΠΑ και σε άλλες δυτικές χώρες, επισημαίνεται σταδιακή αύξηση εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου πλέον και σε ηλικίες κάτω των 50. Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός σε άντρες και γυναίκες <50 ετών αυξήθηκε σταθερά 2% ανά έτος από το 1995 έως το 2016. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν την αύξηση του επιπολασμού ακόμα και σε νεότερες ηλικίες, ενήλικες έως 39 ετών, χωρίς ωστόσο να ξεπερνούν σε απόλυτο αριθμό τα περιστατικά ≥ 50 ετών. Η αύξηση αυτή, που αφορά κυρίως σε καρκίνο αριστερού κόλου και ιδίως ορθού, είναι αληθής, δηλαδή δεν οφείλεται στη διάδοση του προληπτικού ελέγχου, καθώς το 86% των περιστατικών ήταν <50 ετών με συμπτωματική και προ-



Εικ. 1. Αδενωματώδεις πολύποδες (HarvardMedicalSchool).

χωρημένη νόσο.

Οι λόγοι που ενδέχεται να κρύβονται πίσω από αυτή την αλλαγή είναι εκτός από γενετικοί (π.χ. σύνδρομο Lynch), περιβαλλοντικοί αλλά και αλλαγές στο σύγχρονο τρόπο ζωής (π.χ. μεταβολικό σύνδρομο, αρτηριακή υπέρταση, αύξηση στην κατανάλωση αλκοόλ και κόκκινου κρέατος). Προσπάθειες που γίνονται για μείωση της πιθανότητας εμφάνισης αλλά και της θνησιμότητας του καρκίνου του παχέος εντέρου σε νεαρές ηλικίες, στοχεύουν στην αναγνώριση ατόμων υψηλού κινδύνου προς πρώιμο προληπτικό έλεγχο ανάλογα με το οικογενειακό τους ιστορικό.

Όπως προαναφέρθηκε, εκτός από την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα, στην αύξηση πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου συμβάλλουν περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες. Παρότι η κληρονομική επιβάρυνση είναι αυτή που αυξάνει κατά κύριο λόγο τον κίνδυνο, η πλειονότητα των περιπτώσεων είναι σποραδικές παρά οικογενείς.

Παράγοντες κινδύνου

Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που απαιτούν προσωπικό έλεγχο πρωιμότερα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό:

- ▶ Κληρονομικό σύνδρομο πολυποδίαςας: Στα σύνδρομα πολυποδίαςας ανήκουν κληρονομικές μεταλλάξεις, κυρίως με αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα, όπως είναι το FAP, που αποτελεί και το συχνότερο με υπεύθυνο το γονίδιο APC.
- ▶ Κληρονομικό σύνδρομο μη πολυποδισιακού καρκίνου παχέος εντέρου (HNPCC): Ή, αλλιώς σύνδρομο Lynch, που κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα (υπεύθυνα γονίδια DNA-MMR όπως hMLH1, hMSH2, hMSH6, ή hPMS2) και μαζί με το FAP αποτελούν το 5% των αδενοκαρκινωμάτων παχέος εντέρου.



Εικ. 2. Ενδοσκοπική πολυπεκτομή (Willis-Knighton Health System).

▶ Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό σποραδικού καρκίνου του παχέος εντέρου ή αδενωματοδών πολυπόδων: Ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή μονήρους καρκίνου, αναπτύσσουν μετάχρονο πρωτοπαθή καρκίνο μεταχειριστικά σε ποσοστό 1,5%-3% στα πέντε πρώτα χρόνια.

▶ Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ): Επιβαρυντικοί παράγοντες που παίζουν ρόλο είναι η ηλικία εμφάνισης της νόσου, η διάρκειά της, η έκτασή της, καθώς και ο βαθμός ενεργότητάς της ιστολογικά, η συνύπαρξη πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας και η παρουσία ψευδοπολυπόδων, στενώσεων ή δυσπλασίας σε προηγούμενο έλεγχο.

▶ Ιστορικό ακτινοβόλησης κοιλιάς ή πυέλου: ΑΚΘ σε παιδική/ενήλικη ηλικία, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του γαστρεντερικού με την πλειονότητα να αφορά στο παχύ έντερο.

▶ Κυστική ίνωση: Όπως προκύπτει από μετα-αναλύσεις, αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.

Παράγοντες που θεωρείται πως συμβάλλουν και συνεπώς επιδρούν στη στρατηγική του προληπτικού ελέγχου:

- ▶ Ηλικία: Η αυξανόμενη συχνότητα πρώιμης εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, ιδίως σε ηλικίες μεταξύ 40-49 ετών έχει ωθήσει την American Cancer Society να συνησιάζει την ηλικία των 45 ως την καταλληλότερη για την πρώτη προληπτική κολonosκόπηση.
- ▶ Εθνικότητα και φύλο: Οι Αφρο-Αμερικανοί εμφανίζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά καρκίνου του παχέος εντέρου



Εικ. 3. Πολύπους παχέος εντέρου που εντοπίστηκε με την AI και χαρακτηρίστηκε αδένωμα (Under the courtesy of Medronic Inc.).

στις ΗΠΑ και μάλιστα σε ηλικία <50 ετών, με τη θνησιμότητα να είναι κατά 20% μεγαλύτερη σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Όσον αφορά στο φύλο, η θνησιμότητα είναι περίπου 25% μεγαλύτερη στους άντρες συγκριτικά με τις γυναίκες.

- ▶ Ακρομεγαλία: Αδενώματα αλλά και καρκίνος παχέος εντέρου εμφανίζονται συχνότερα σε άτομα με ακρομεγαλία και κυρίως με μη ελεγχόμενη νόσο.
- ▶ Μεταμόσχευση νεφρού: Σε συνδυασμό με τη μακροχρόνια λήψη ανοσοκαταστολής, η μεταμόσχευση νεφρού φαίνεται να συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου.

Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον σύγχρονο τρόπο ζωής έχουν ενοχοποιηθεί για συμμετοχή στη δημιουργία καρκίνου παχέος εντέρου, όμως η αιτιολογική τους σχέση δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη:

- ▶ Παχυσαρκία.
- ▶ Σακχαρώδης διαβήτης και αντίσταση στην ινσουλίνη.
- ▶ Κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας.
- ▶ Κάπνισμα.
- ▶ Αλκοόλ.
- ▶ Θεραπεία υποκατάστασης με ανδρογόνα.
- ▶ Χολοκυστεκτομή.

Τέλος, εκτός από τους παράγοντες κινδύνου, μελέτες στρέφονται και σε αυτούς που δρουν προστατευτικά:

- ▶ Φυσική άσκηση.



Εικ. 4. Πολύπους παχέος εντέρου που εντοπίστηκε με την AI και χαρακτηρίστηκε μη αδένωμα (Under the courtesy of Medtronic Inc.).

- ▶ Διατροφή.
- ▶ Φυτικές ίνες.
- ▶ Ανθεκτικό άμυλο.
- ▶ Φολικό και φυλλικό οξύ.
- ▶ Βιταμίνη Β6.
- ▶ Ασβέστιο και γαλακτοκομικά προϊόντα.
- ▶ Βιταμίνη D.
- ▶ Μαγνήσιο.
- ▶ Σκόρδο και ψάρι (Ωμέγα-3 λιπαρά).
- ▶ Καφές και αντιοξειδωτικά.
- ▶ Φάρμακα: Η τακτική λήψη κυρίως ασπιρίνης και ΜΣΑΦ φαίνεται να μειώνει κατά 20%-40% τον κίνδυνο εμφάνισης αδενωμάτων και εξελίξής τους σε κακοήθεια. Άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες υπό μελέτη είναι: η σουλινδάκη (ΜΣΑΦ) σε συνδυασμό με 2-φλουορομεθυλορνηθίνη (DFMO) ή erlotinib (αναστολέας υποδοχέα EGF) σε ασθενείς με FAP, συνδυασμός οιστρογόνων και προγεστερόνης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι στατίνες (πρabaστατίνη, σιμβαστατίνη), τα διφωσφονικά και οι αναστολείς αγγειοτενσίνης II.

Πρόληψη

Η πλειονότητα των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου προέρχονται από την εξέλιξη αδενωματοδών πολυπόδων από μικρούς (<8mm) σε μεγάλους (>8mm) και από μη δυσπλαστικούς σε δυσπλαστικούς και εν συνεχεία σε καρκίνωμα (Εικόνα 1). Αδενωματοδείς πολύποδες εμφανίζει το 30% των ανδρών και περίπου το 20% των γυναικών. Όταν βρεθεί πολύποδας στο παχύ έντερο, η βιοψία είναι απαραίτητη ώστε να καθοριστεί ιστολογικά, καθώς η ενδοσκοπική εικόνα δεν τους διαχωρίζει αξιόπιστα από τους υπερπλαστικούς που δεν εξαλλάσσονται σε κακοήθεις. Η εξέλιξη από αδένωμα σε καρκίνο θεωρείται πως απαιτεί τουλάχιστον 10 χρόνια, εκτίμηση που δεν είναι απόλυτη και ούτε αφορά όλα τα είδη πολυπόδων.

Ο προληπτικός έλεγχος βελτιώνει την πρόγνωση ανιχνεύοντας καρκίνους πρώιμου σταδίου, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα αποτελεσματικότερης και λιγότερο επεμβατικής αντιμετώπισης και μείωσης της θνησιμότητας συγκριτικά με τη διάγνωση λόγω συμπτωματικής νόσου. Επίσης, εμποδίζει την εμφάνιση καρκίνου μέσω ανίχνευσης και έγκαιρης εκτομής πολυπόδων πριν εξαλλαγούν σε κακοήθεις.

Τα συνιστώμενα προληπτικά τεστ περιλαμβάνουν είτε απεικόνιση του παχέος εντέρου με κολονοσκόπηση ή α-

κτινολογικές μεθόδους είτε εξέταση κοπράνων για παρουσία αιμοσφαιρίνης:

Κολονοσκόπηση

Αποτελεί την εξέταση εκλογής που συνιστάται από τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες των μεγαλύτερων επιστημονικών οργανισμών. Προτείνεται έναρξή της σε ηλικία 50 ετών ή νωρίτερα κατόπιν εξατομικευσης βάσει ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και επανάληψή της ανά δεκαετία ή νωρίτερα βάσει ευρημάτων. Σχετίζεται με μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου αλλά και της θνησιμότητας από αυτόν. Είναι το screening test με τη μεγαλύτερη ευαισθησία ανίχνευσης ορθοκολικού καρκίνου και πολυπόδων που ταυτόχρονα επιτρέπει την έγκαιρη αφαίρεσή τους (Εικόνα 2). Όταν ακολουθείται σωστά το πρόγραμμα επιτήρησης, τα ενδιάμεσα test κοπράνων δεν είναι απαραίτητα.

Σήμερα, όπου ο τομέας της ενδοσκόπησης εξελίσσεται ραγδαία λόγω της ανάπτυξης της τεχνολογίας, ένα επιπλέον εργαλείο στα χέρια του ιατρού, το σύστημα Artificial Intelligence (AI), αυξάνει τα ποσοστά ανίχνευσης πολυπόδων-αδενωμάτων. Το σύστημα αυτό τοποθετείται στον ενδοσκοπικό πύργο, συνδέεται με τον επεξεργαστή του ενδοσκοπίου και εν συνεχεία με την οθόνη, την οποία και χρησιμοποιεί ο ενδοσκόπος. Η λειτουργία του βασίζεται σε ηλεκτρονικό πρόγραμμα που έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύει και να χαρακτηρίζει βλεννογονικές βλάβες στην ενδοσκοπική εικόνα (Εικόνες 3, 4). Η σημασία του αποδεικνύεται από το γεγονός πως η αύξηση διάγνωσης πολυπόδων κατά 1% μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου κατά 3%. Το σύστημα της AI αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία στη διάγνωση, προσεγγίζοντας το 100%, με την ανίχνευση πολυπόδων να αγγίζει το 87,6%, με ψευδώς θετικά αποτελέσματα στο 47%. Τον τελευταίο καιρό έχει προστεθεί η ADRAI τεχνική, με την οποία γίνεται σύγκριση του πολύποδα με 13.000.000 αποθηκευμένες εικόνες και σε μόλις 3-5 δευτερόλεπτα τον χαρακτηρίζει (διάγνωση στο 95%) ως αδένωμα ή υπερπλαστικό, με τους τελευταίους να μην είναι κλινικά σημαντικοί καθώς δεν εξελίσσονται σε κακοήθεια. Έτσι, παρέχεται η δυνατότητα ενδοσκοπικής αφαίρεσης πολύποδα με μεγαλύτερη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

Μη επεμβατικά test

► **Ανοσοϊστοχημική εξέταση κοπράνων(FIT):** Η εξέταση κοπράνων για ανίχνευση αιμοσφαιρίνης με τη βοήθεια αντισωμάτων συνιστάται επίσης σε ασθενείς, οι οποίοι δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν την κολονοσκόπηση ως αρχικό προληπτικό test. Ωστόσο, πρέπει να καθίσταται σαφές πως η διενέργεια ενδοσκόπησης είναι αναγκαία επί θετικού αποτελέσματος εξέτασης κοπράνων. Εκτός από την εξέταση FIT, υπάρχει και η FOBT (fecal occult blood testing) που ανιχνεύει την αιμοσφαιρίνη χωρίς τη χρήση ανοσοϊστοχημείας, αλλά με μικρότερη ευαισθησία από την πρώτη και μικρότερα ποσοστά ανίχνευσης προχωρημένων αδενωμάτων.

► **Multitarget stool DNA testing • MT-sDNA:** Αποτελεί συνδυασμό χρήσης δεικτών για αιμοσφαιρίνη στα κόπρανα μαζί με δείκτες μεταλλάξεων ή μεθυλίωσης του DNA και είναι διαθέσιμο στις ΗΠΑ.

► **Αξονική κολονογραφία:** Αποτελεί εναλλακτική, αναγνωρισμένη από τις ευρωπαϊκές οδηγίες, προτεινόμενη ανά πενταετία με τη μεγαλύτερη ευαισθησία για αδενώματα συγκριτικά με τα υπόλοιπα test, με εξαίρεση την κολονοσκόπηση. Ίσως προτιμάται αντί αυτής σε ασθενείς με συννοσηρότητες που αυξάνουν την επικινδυνότητα της ενδοσκόπησης, όπως είναι η σοβαρή καρδιοαναπνευστική νόσος. Επί θετικού αποτελέσματος της αξονικής κολογραφίας και πάλι η κολονοσκόπηση είναι απαραίτητη.

Άλλες στρατηγικές πρόληψης αποτελούν ορθοσιγμοειδοσκόπηση με ή χωρίς FIT, το gFOBt (Guaiac-based fecal occult blood test - παραλλαγή του FOBt) και η κολονοσκόπηση μέσω βιντεο-κάψουλας.

Παρά την εξέλιξη στις ανωτέρω μεθόδους, η κολονοσκόπηση παραμένει η εξέταση εκλογής για την πρώιμη ανίχνευση και αφαίρεση προ-κακοήθων βλαβών αλλά και καρκίνου πρώιμου σταδίου, ειδικά με την προσθήκη της τεχνολογίας AI, η οποία αυξάνει την ευαισθησία της εξέτασης ακόμα περισσότερο. Είναι η εξέταση που προτείνεται από την πλειονότητα των επιστημονικών οργανισμών παγκοσμίως ως προληπτικός έλεγχος με στόχο τη μείωση πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου εντέρου, μια από τις συχνότερες κακοήθειες και αιτίες θανάτου παγκοσμίως.

Abstract

Koutroumpis MT, Kallimanis G. Colon cancer: epidemiology - risk factors - prevention. *Iatrika Analekta*, 2023; D22: 1.064-1.068.

Colorectal cancer (CRC) is a common and lethal disease. Incidence and mortality rates vary markedly around the world and among the two sexes. In Greece, it is the second most common cancer after lung cancer for both sexes while globally, it is the third most commonly diagnosed cancer in males and the second in females. Rates of both incidence and mortality are substantially higher in males than in females. The risk of developing CRC is influenced by both environmental and genetic factors, while age is one of the most major factors for sporadic cases. CRC is diagnosed after the onset of symptoms, or through screening colonoscopy or using noninvasive stool-based testing. Screening of asymptomatic individuals for CRC is advocated by major societies and preventive care organizations, since it has been shown to detect asymptomatic early-stage malignancy and improve mortality. Most guidelines have suggested initiating screening at the age of 50 unless individuals have inflammatory bowel disease, a history of abdominal radiation, a positive family history, or a predisposing inherited syndrome. Colonoscopy is recommended as the gold standard screening test since it reduces incidences of colorectal cancer and related mortality through endoscopic removal of adenomatous polyps. The adenoma detection rate is an important colonoscopy quality indicator and higher ADRs are associated with reduced post-colonoscopy CRC. A new significant method reducing miss rates for colon polyps is Artificial Intelligence, a program based on a large database of images, which detects polyps with high sensitivity and can predict real-time their histology.

Βιβλιογραφία

1. Macrae FA, Parikh AR, Ricciardi. *Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer*. Accessed 10/3/2023.
2. Macrae F. *Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors*. Accessed 10/3/2023.
3. Doubeni C. *Tests for screening for colorectal cancer*. Accessed 10/3/2023.
4. Cronin KA, Scott S, Firth AU, et al. *Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics*. *Cancer* 2022; 128: 425.
5. Thörn M, Bergström R, Kressner U, et al. *Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort*. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 145.
6. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, Isbister WH. *Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer*. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 658.
7. Brenner DR, Heer E, Sutherland RL, et al. *National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada*. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e198090.
8. Okagawa Y, Abe S, Yamada M, et al. *Artificial Intelligence in Endoscopy*. *Dig Dis Sci*. 2022 May; 67: 1.553-1.572. doi: 10.1007/s10620-021-07086-z. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34155567.
9. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, et al. *Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 37.

Προληπτικός έλεγχος καρκίνου του παχέος εντέρου

Ιωάννης Γ. Καλλιακμάνης

Γαστρεντερολόγος MD, PhD, Επιστημονικός Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ
ikalliak@yahoo.gr

Χρήστος Δημόπουλος

Χειρουργός MD, PhD, Επιστημονικός Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ
dimopat@gmail.com

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος στον δυτικό κόσμο και για τα δύο φύλα (4,4% για άνδρες και 4,1% για γυναίκες). Ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για τον ΚΠΕ είναι η ηλικία, με το 99% των περιπτώσεων να διαγιγνώσκονται σε άτομα άνω των 40 ετών. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν τη διάγνωση σε ολοένα και μικρότερες ηλικίες, γεγονός που αναδεικνύει την αναγκαιότητα επαναπροσδιορισμού των οδηγιών για τον προληπτικό έλεγχο του ΚΠΕ. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το 10% των ΚΠΕ ανευρίσκονται, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, στις ηλικίες 30-50 ετών.

Ο προληπτικός έλεγχος πρέπει να αφορά τον γενικό ασυμπτωματικό πληθυσμό και, πιο συγκεκριμένα για τον ΚΠΕ, λαμβάνονται υπόψη η επιδημιολογία, η επίπτωση, οι δείκτες θνητότητας, αλλά και πιο ειδικές παράμετροι, όπως η εντόπιση στο παχύ έντερο ή συγκεκριμένοι γονιδιακοί παράγοντες και γενετικά σύνδρομα.

Πίνακας 1	Ιστολογική Ταξινόμηση αδενωμάτων παχέος εντέρου
I. Conventional adenomas	
a. Dysplasia grade	i. High grade ii. Low grade
b. Villousity	i. Tubular ii. Tubulovillous iii. Villous
II. Serrated lesions	
a. Hyperplastic polyps (not considered precancerous)	
b. Sessile serrated polyp	i. Without cytologic dysplasia ii. With cytologic dysplasia
c. Traditional serrated adenoma	

Η πρόληψη

Η πρόληψη είναι είτε πρωτογενής είτε δευτερογενής.

► Η πρωτογενής πρόληψη αφορά στους περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες. Η σωματική άσκηση (150 λεπτά /εβδομάδα μέτρια έως έντονη άσκηση) και η αποφυγή κατανάλωσης επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος περισσότερες από 2 φορές την εβδομάδα, θεωρείται ότι βοηθούν στην πρόληψη της εμφάνισης του ΚΠΕ.

► Η δευτερογενής πρόληψη έχει δυο βασικούς άξονες:

1. την ανεύρεση προκαρκινωματώδων αλλοιώσεων και την εξάλειψή τους,
2. τη βελτίωση της πρόγνωσης του ΚΠΕ όταν αυτός διαγνωστεί σε πρώιμο στάδιο με αποτέλεσμα την έγκαιρη και αποτελεσματικότερη θεραπεία και τη μικρότερη θνητότητα σε σχέση με τον ΚΠΕ που διαγιγνώσκεται μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων.

Οι περισσότερες περιπτώσεις ΚΠΕ αποτελούν εξαλλαγή αδενωμάτων πολυπόδων. Η εξέλιξη των πολυπόδων σε καρκίνο είναι προοδευτική και απαιτεί ένα χρονικό διάστημα περίπου 10 ετών.

Τα αδενώματα τα διακρίνουμε σε «συμβατικά» και σε «οδοντωτά» με βάση την ιστολογική τους εικόνα (Πίνακας 1).

Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΚΠΕ

Η ηλικία αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα ανάπτυξης ΚΠΕ. Αναφέρθηκε ήδη ότι οι περισσότεροι (>90%) ΚΠΕ βρίσκονται σε ηλικία άνω των 50 ετών.

Άλλοι παράγοντες είναι:

1. Ατομικό αναμνηστικό ιστορικού καρκίνου του παχέος εντέρου ή ορισμένων τύπων πολυπόδων (Advanced adenomas = μέγεθος >1 cm - με λαχνωτό στοιχείο και υψηλόβαθμη δυσπλασία).
2. Ατομικό αναμνηστικό ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ελκώδης κολίτιδα ή νόσος του Crohn).
3. Ατομικό ιστορικό ακτινοβολίας στην κοιλιακή χώρα ή

στην περιοχή της πυέλου για τη θεραπεία προηγούμενου καρκίνου.

4. Οικογενειακό ιστορικό.

5. Κληρονομούμενα σύνδρομα:

Α. Οικογενής αδενωματούδης πολυποδίαση: Κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο και χαρακτηρίζεται από την ανεύρεση εκατοντάδων, αν όχι χιλιάδων, πολυπόδων στο παχύ έντερο, που αναπόφευκτα οδηγούν σε ΚΠΕ. Προκαλείται από μετάλλαξη στο APC γονίδιο ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 5q21-q22. Μέσος όρος ανάπτυξης είναι τα 39 έτη.

Β. Κληρονομικός Μη Πολυποδιασιακός ΚΠΕ (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC ή συνδρόμου Lynch) Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC (κριτήρια AMSTERDAM II) και κριτήρια ελέγχου για μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) σε ΚΠΕ (αναθεωρημένες οδηγίες Bethesda): Είναι η πιο συχνή μορφή κληρονομούμενου ΚΠΕ αποτελώντας το 3%-5% του συνόλου των ΚΠΕ. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης πολλών τύπων καρκίνων, ειδικότερα ΚΠΕ και εξωεντερικών καρκίνων (στομάχου, λεπτού εντέρου, ήπατος, ουροδόχου κύστης κ.ά.). Επιπρόσθετα, οι γυναίκες με το σύνδρομο εμφανίζουν αυξημένο ποσοστό καρκίνου των ωοθηκών και του ενδομητρίου. Η εμφάνιση μη-πολυποδιακού ορθοκολικού καρκίνου σχετίζεται με μεταλλάξεις στα γονίδια MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 και EPCAM, τα οποία συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του DNA κατά την κυτταρική διαίρεση (mismatch repair). Το σύνδρομο κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και το 90% των περιπτώσεων οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια MLH1 και MSH2.

Γ. Σύνδρομο αμαρτωματούδους πολυποδίασης (Σ. Peutz-Jeghers, Σ νεανικής πολυποδίασης, Σ Cowden).

Δ. Σύνδρομο οδοντωτής πολυποδίασης.

Κριτήρια διάγνωσης ή κληρονομικού μη πολυποδιασιακού ΚΠΕ

Κριτήρια Amsterdam II

- ▶ 3 μέλη μιας οικογένειας (>2 συγγενείς 1ου βαθμού) με καρκίνο σχετιζόμενο με HNPCC (παχέος εντέρου, ενδομητρίου, λεπτού εντέρου, ανώτερου ουροποιητικού, στομάχου, ωοθήκης, εγκεφάλου).
- ▶ Καρκίνος σε >2 διαδοχικές γενεές (2 συγγενείς 1ου βαθμού).
- ▶ 1 ασθενής με καρκίνο σε ηλικία <50 ετών.
- ▶ Αποκλεισμός συνδρόμου οικογενούς πολυποδίασης.

Αναθεωρημένες οδηγίες Bethesda

- ▶ ΚΠΕ σε ηλικία <50 ετών.
- ▶ Σύγχρονοι ή μετάχρονοι καρκίνοι σχετιζόμενοι με HNPCC.
- ▶ ΚΠΕ με ιστολογικά υψηλή MSI σε ηλικία <60 ετών.
- ▶ ΚΠΕ σε συγγενή 1ου βαθμού ασθενούς με καρκίνο σχετιζόμενο με HNPCC, με έναν από τους καρκίνους σε ασθενή ηλικίας <50 ετών.
- ▶ ΚΠΕ σε 2 ασθενείς 1ου ή 2ου βαθμού συγγενείς ασθενών με καρκίνο σχετιζόμενο με HNPCC, ανεξαρτήτως ηλικίας.

Η γενετική συμβουλή σε οικογένειες τέτοιων ασθενών θα πρέπει να είναι επιβεβλημένη.

Πρόληψη του ΚΠΕ

Διαγνωστικές εξετάσεις με βάση τα κόπρανα

- ▶ Εξαιρετικά ευαίσθητο ανοσοχημικό τεστ κοπράνων (FIT) κάθε χρόνο.
- ▶ Εξαιρετικά ευαίσθητη εξέταση λανθάνουσας αιμορραγίας κοπράνων με βάση το guaiac (gFOBT) κάθε χρόνο.
- ▶ Πολυ-στοχευμένο τεστ DNA κοπράνων (mt-sDNA) κάθε 3 χρόνια.

Διαγνωστικές εξετάσεις με βάση την απεικόνιση

- ▶ Αξονική κολονοσκόπηση κάθε 5 έτη.
- ▶ Συμβατική κολονοσκόπηση κάθε 10 έτη (εξατομικευση ανάλογα με τα ευρήματα) ή εναλλακτικά εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση κάθε 5-10 έτη.

Σημαντικό να αναφερθεί ότι η συμβατική κολονοσκόπηση αποτελεί την εξέταση εκλογής για την ανεύρεση του ΚΠΕ και μόνο αν δεν επιθυμεί ο ασθενής να υποβληθεί σε αυτήν μπορεί να γίνει χρήση άλλων μεθόδων. Με τη δυνατότητα υψηλής ευκρίνειας απεικόνισης των ενδοσκοπίων αλλά και συστημάτων «έξυπνης» ανεύρεσης προκαρκινωματούδων αλλοιώσεων (artificial intelligent systems) ακόμη και πολύ μικρές αλλοιώσεις μπορούν να ανευρεθούν και ταυτόχρονα να εξαιρεθούν στον ίδιο χρόνο με τις μεθόδους ενδοσκοπικής πολυπεκτομής, μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί σε τέτοιο βαθμό ώστε να μπορούν να αφαιρεθούν ακόμη και ιδιαίτερα μεγάλες βλάβες.

Ποιους αφορά η πρόληψη του ΚΠΕ

Ομάδα μέσου κινδύνου

Άτομα ηλικίας 50 ετών ή μεγαλύτερα, χωρίς ιδιαίτερους επιβαρυντικούς παράγοντες και χωρίς συμπτώματα, πρέπει

να υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο για πολύποδες ή καρκίνο παχέος εντέρου. Εάν γίνει κολonosκόπηση και είναι φυσιολογική, επανέλεγχος γίνεται σε 10 χρόνια. Εάν στην εξέταση υπάρξουν ευρήματα, επανέλεγχος γίνεται πιο σύντομα, ανάλογα με τα ευρήματα

Ομάδα υψηλού κινδύνου

Η πρόληψη ξεκινάει σε μικρότερη ηλικία και είναι πιο συχνή:

1. Άτομα με οικογενειακό ιστορικό πολυπόδων ή καρκίνου παχέος: Άτομα με ένα ή περισσότερους πρώτου βαθμού συγγενείς (πατέρα, μητέρα, αδελφό, αδελφή ή παιδί) με καρκίνο ή αδενωματώδεις πολύποδες, πρέπει να ξεκινούν τον προληπτικό έλεγχο στα 40 ή 10 χρόνια νωρί-

τερα από τη διάγνωση στην οικογένεια (ό,τι έρχεται πρώτο).

2. Άτομα με οικογενειακό ιστορικό οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης: Στα άτομα που φέρουν το παθολογικό γονίδιο η πρόληψη αρχίζει στην εφηβεία.

3. Άτομα με οικογενειακό ιστορικό κληρονομικού, μη πολυποδιαστικού καρκίνου παχέος εντέρου: Στα άτομα που φέρουν παθολογικό γονίδιο ή δεν το γνωρίζουν, πρέπει να η πρόληψη να αρχίζει στην ηλικία των 25.

4. Άτομα με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο (ελκώδη κολίτιδα ή Crohn κολίτιδα): Στα άτομα αυτά απαιτείται κολonosκόπηση με λήψη βιοψιών ξεκινώντας στην οκταετία μετά την έναρξη της φλεγμονής (επί προσβολής όλου του εντέρου) ή μετά τη δεκαπενταετία επί προσβολής του ορθού και σιγμοειδούς.

Abstract

Kalliakmanis I, Dimopoulos Ch. Colon cancer screening. *Iatrika Analekta*, 2023; D22: 1.069-1.071

Colorectal cancer (CRC) screening is the process of detecting early-stage CRCs and precancerous lesions in asymptomatic people with no prior history of cancer or pre-cancerous lesions. Colorectal cancer (CRC) is a common and lethal cancer worldwide and one of the leading causes of cancer death. Most colorectal cancers (CRC) arise from adenomatous colon polyps that progress from small to large polyps, then to dysplasia and carcinoma. Progression from adenoma to carcinoma is believed to take an average of at least 10 years. We advise colonoscopy every 10 years for most patients at average risk for CRC. We advise screening by FIT for occult blood annually on a single sample, by multitarget stool DNA (MT-sDNA) testing every one to three years, or by computed tomography colonography (CTC) every five years for patients unable or unwilling to have a colonoscopy as initial screening with the understanding that if the other test result is positive, colonoscopy needs to be performed promptly. Every positive CRC screening test other than colonoscopy should be followed expeditiously by a colonoscopy to visualize the entire colon, evaluate lesions, and remove polyps.

Βιβλιογραφία

1. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Bacchus CM, Dunfield L, et al. *Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care*. CMAJ 2016; 188: 340.
2. Lansdorp-Vogelaar I, von Karsa L, International Agency for Research on Cancer. *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Introduction*. Endoscopy 2012; 44: SE15.
3. American Academy of Family Physicians. *Clinical preventive service recommendation: Colorectal cancer screening, adults*. Available at: <https://www.aafp.org/family-physician/patient-care/clinical-recommendations/all-clinical-recommendations/colorectal-cancer-adults.html> (Accessed on November 23, 2016).
4. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A, *High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians*. Ann Intern Med 2015; 162: 718.
5. Colorectal cancer screening for average risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21457> (Accessed on May 30, 2018).
6. American Cancer Society. *Guideline for colorectal cancer screening: For people at average risk*. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html> (Accessed on June 14, 2017).

Ο ρόλος του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος στη σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού

Ηλίας Σκοτινιώτης

Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Γ' Γαστρεντερολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

scotiniotis@yahoo.com

Αθανάσιος Σιούλας

Γαστρεντερολόγος, Γ' Γαστρεντερολογική Κλινική ΥΓΕΙΑ

athsioulas@yahoo.gr

Ο ορθοκολικός καρκίνος αποτελεί τον τρίτο σε επίπτωση και δεύτερο σε θνητότητα από κακοήθειες καρκίνο σε άνδρες και γυναίκες. Ειδικότερα, για τον καρκίνο του ορθού (ΚΟ) περίπου 40.000 άνθρωποι διαγιγνώσκονται στην Ευρώπη ετησίως, με ετήσια επίπτωση 15-25 ανά 100.000 κατοίκους και θνητότητα 4-10 ανά 100.000 κατοίκους, αντίστοιχα. Η πρόγνωση των ασθενών με ΚΟ συνδέεται ισχυρά με τη σταδιοποίηση κατά τη διάγνωση της νόσου, η οποία καθορίζει και τον θεραπευτικό αλγόριθμο που πρέπει να ακολουθηθεί. Καθοριστικής σημασίας στον μη μεταστατικό ΚΟ είναι η ακριβής τοπικοπεριοχική σταδιοποίησή του, σύμφωνα με την οποία η αντιμετώπιση θα γίνει είτε με τοπική εκτομή στα πολύ αρχικά στάδια είτε με χειρουργική επέμβαση άμεσα ή μετά από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Κεντρικό ρόλο στην τοπικοπεριοχική σταδιοποίηση του νοσήματος έχουν η μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο ορθού (MRI) και το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS). Στη συνέχεια θα γίνει αναφορά στα δεδομένα από τη βιβλιογραφία για τον ρόλο του EUS στη σταδιοποίηση του ΚΟ, όσον αφορά στο T- και N- στάδιο, καθώς και σε σύγκριση με τις μεθόδους εγκάρσιας απεικόνισης.

EUS και T- στάδιο

Στο EUS το τοίχωμα του ορθού αποτελείται από 5 στιβάδες: η πρώτη αντιστοιχεί στον βλεννογόνο, η δεύτερη στον βλεννογόνο μυϊκό χιτώνα, η τρίτη στον υποβλεννογόνο, η τέταρτη στον μυϊκό χιτώνα και η πέμπτη στον ορογόνο. Ο ΚΟ απεικονίζεται ως υπόψη μάζα που διαταράσσει το φυσιολογική στιβάδωση του οργάνου. Οι βλάβες T1 περιορίζονται στον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο, οι T2 φτάνουν στον μυϊκό χιτώνα, οι T3 διηθούν τον μυϊκό χιτώνα επεκτεινόμενες επί τα εκτός και οι T4 διηθούν το σπλαγχνικό περιτόναιο ή εισδύουν σε παρακείμενα όργανα

(π.χ. προστάτης, ουροδόχος κύστη κ.λπ.).

Η διαγνωστική ακρίβεια του EUS για το T- στάδιο κυμαίνεται στις διάφορες αναφορές από 63% έως 96%. Στη μεγαλύτερη μετα-ανάλυση μέχρι σήμερα, αποτελούμενη από δεδομένα 42 μελετών σε 5.039 ασθενείς, αξιολογήθηκαν η απόδοση της μεθόδου για τα διάφορα T- στάδια σε σύγκριση με την παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος. Με βάση τα αποτελέσματα, η ευαισθησία και ειδικότητα του EUS ήταν 87,8% (95% CI: 85,3%-90,0%) και 98,3% (95% CI: 97,8%-98,7%) αντίστοιχα για βλάβες T1, 80,5% (95% CI: 77,9%-82,0%) και 95,6% (95% CI: 94,9%-96,3%) αντίστοιχα για T2 βλάβες, 96,4% (95% CI: 95,4%-97,2%) και 90,6% (95% CI: 89,5%-91,7%) αντίστοιχα για T3 βλάβες και 95,4% (95% CI: 92,4%-97,5%) και 98,3% (95% CI: 97,8%-98,7%) αντίστοιχα για T4 βλάβες.

Οι υψηλές αυτές αποδόσεις έρχονται σε μερική ασυμφωνία με μεταγενέστερη προοπτική μελέτη από 300 κέντρα στη Γερμανία, όπου ο βαθμός αντιστοιχίας μεταξύ του EUS και του ιστολογικού T- σταδίου έφτασε το 64,7% (95% CI: 63,6%-65,8%). Από το 35,3% των λοιπών περιπτώσεων, το 18% (95% CI: 17,1%-18,9%) οφειλόταν σε υποεκτίμηση του σταδίου από το EUS και το 17,3% (95% CI: 16,4%-18,2%) σε υπερεκτίμηση. Η συσχέτιση, μάλιστα, μεταξύ των αποτελεσμάτων του EUS και της ιστολογικής εξέτασης ήταν μικρότερη για T2 και T4 βλάβες και μεγαλύτερη στις T1 και T3 βλάβες. Οι συγγραφείς τονίζουν πως τα αποτελέσματα της μεθόδου είναι καλύτερα όσο μεγαλύτερη είναι η εμπειρία του χειριστή και ο όγκος ασθενών του νοσοκομειακού κέντρου.

Δεδομένης της κεφαλαιώδους σημασίας που έχει για τον χειρισμό των ασθενών η ακριβής T-σταδιοποίηση, οι Ahuja et al υπολόγισαν την αρνητική προγνωστική αξία (NPV) του EUS για το T3 στάδιο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το

NPV ήταν 83,7% (95% CI: 74,2-90,8%) για το στάδιο T. Στο 16,3% των περιπτώσεων, το EUS υποεκτίμησε τη νόσο T3 ως T2, οδηγώντας σε λανθασμένη θεραπευτική στρατηγική. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτό το ποσοστό ήταν συγκρίσιμο με αυτό της MRI πυέλου.

EUS και N- στάδιο

Η N-σταδιοποίηση του ΚΟ καθορίζεται από την αξιολόγηση των περιοριστικών λεμφαδένων για ανεύρεση αλλαγών συμβατών με κακοήγη διήθηση. Εκτιμώνται λεμφαδένες έως και 25-30 εκ. από την οδοντωτή γραμμή και η παρουσία εικόνας διήθησης σε 1 έως και 3 λεμφαδένες ορίζεται ως N1 στάδιο, ενώ η ύπαρξη 4 ή περισσότερων ως N2.

Σε μετανάλυση του 2009 σε 2.732 ασθενείς η ευαισθησία αυτής της μεθόδου υπολογίστηκε σε 73,2% (95% CI: 70,6%-75,6%) με την ειδικότητα να φτάνει στο 75,8% (95% CI: 73,5%-78,0%). Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των αποτελεσμάτων, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το EUS είχε καλύτερη επίδοση στον αποκλεισμό της λεμφαδενικής διήθησης παρά στην επιβεβαίωσή της.

Οι Gleeson et al πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη για να αξιολογήσουν την ακρίβεια των συνήθως χρησιμοποιούμενων χαρακτηριστικών της ηχοδομής των περιοριστικών λεμφαδένων μαζί με τις διαστάσεις τους στην πρόβλεψη της κακοήθους διήθησής τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μόνο δύο χαρακτηριστικά μπορούν να προβλέψουν ικανοποιητικά την κακοήθεια: μήκος βραχέος άξονα ≥ 5 mm και υποηχογενής εμφάνιση.

Βεβαίως, δεν αποκλείεται να υπάρχει μεταστατική διήθηση και σε λεμφαδένες μικρότερου μεγέθους και μελέτες που χρησιμοποίησαν μικρότερα cut-offs (π.χ. 5 ή 3 mm) έδειξαν μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά μικρότερη ειδικότητα.

Από την άλλη πλευρά, η εκτίμηση χαρακτηριστικών της ηχοδομής των λεμφαδένων είναι επίσης σημαντική. Τα χαρακτηριστικά που αξιολογούνται είναι η υποηχογένεια, το στρογγυλό σχήμα, το ομαλό όριο και ο βραχύς άξονας ≥ 5 mm. Η παρουσία δύο και περισσότερων χαρακτηριστικών έχει ευαισθησία 77%, ειδικότητα 29% και ακρίβεια 54%, τριών ή περισσότερων 68%, 52% και 61% αντίστοιχα, ενώ η ταυτόχρονη παρουσία και των τεσσάρων χαρακτηριστικών έχει 100% θετική προγνωστική αξία.

Αξίζει να προστεθεί πως η διενέργεια FNA στους επικόριους λεμφαδένες θεωρητικά αυξάνει την ακρίβεια του EUS για το N- στάδιο. Βεβαίως, αυτό αφορά κυρίως πρώιμες βλάβες, αφού για τις πιο προχωρημένες (T3/4) δεν

αλλάζει το θεραπευτικό πλάνο. Υπάρχουν, μάλιστα, αναφορές πως η διέλευση της βελόνας δια του όγκου μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα και ίσως να ευνοήσει τη διασπορά του.

Τα ανωτέρω αναδεικνύουν τις δυσκολίες που έχει η εκτίμηση των λεμφαδένων στους ασθενείς με ΚΟ, γεγονός που δύναται ενίοτε να οδηγήσει και σε μη ακριβείς θεραπευτικές προσεγγίσεις.

EUS vs MRI

Οι αρχικές μελέτες έδειξαν υπεροχή του EUS για την T-σταδιοποίηση και συγκρίσιμα αποτελέσματα με την MRI για τη N-σταδιοποίηση. Ωστόσο, με την έλευση των νεότερων εξελίξεων, η MRI με πρωτόκολλο ορθού φαίνεται πως διαγιγνώσκει με ακρίβεια το βάθος διήθησης, την επιχώρια λεμφαδενική νόσο και προβλέπει με ασφάλεια το εξαιρετικές σημασίας περιμετρικό όριο εκτομής (CRM). Έτσι, η MRI προτιμάται έναντι του EUS σε τοπικά προχωρημένες περιπτώσεις (T3/T4) που απαιτούν λεπτομερέστερη αξιολόγηση και σε στενωτικές βλάβες, όπου το EUS δεν μπορεί να διέλθει. Από την άλλη πλευρά, το EUS παρέχει καλύτερη εκτίμηση στις πρώιμες βλάβες (π.χ. διαφοροδιάγνωση T1 και T2 όγκων) και, βεβαίως, όταν αντενδείκνυται η MRI (π.χ. μη συμβατές μεταλλικές προθέσεις).

Δεδομένης και της εξάρτησης της ποιότητας του EUS από τον χρήστη, τα τελευταία χρόνια προτιμάται διεθνώς η σταδιοποίηση με την MRI ορθού, που γίνεται με συγκεκριμένα τεχνικά πρωτόκολλα και τα αποτελέσματά της παρουσιάζονται βάσει πρότυπων templates που απαντούν στα κλινικά ερωτήματα.

Επανεκτίμηση με EUS

μετά από νεοεπικουρική ΧΜΘ

Έχει πολλαπλώς δείχθει πως το EUS δεν είναι ακριβές στην επανεκτίμηση του όγκου μετά την εισαγωγική θεραπεία (ΧΜΘ/ΑΚΘ). Αυτό οφείλεται στις τοπικές μεταθεραπευτικές αλλοιώσεις, όπως είναι το οίδημα, η φλεγμονή, η νέκρωση και η ίνωση. Συνεπώς, το EUS δεν συνιστάται γενικά στην επανεκτίμηση του καρκίνου του ορθού μετά την προεγχειρητική θεραπεία.

Συμπεράσματα

Η ορθή αρχική σταδιοποίηση του ΚΟ είναι κεφαλαίωδους σημασίας για την πρόγνωση και τον καθορισμό της ενδελεχόμενης θεραπευτικής στρατηγικής. Το EUS αποτελεί

ακριβή μέθοδο για την τοπικοπεριοχική εκτίμηση τέτοιων όγκων.

Οι σύγχρονες εξελίξεις στον τομέα της MRI σε συνδυασμό με τους ενδογενείς περιορισμούς του EUS (εξάρτηση από

την εμπειρία του χειριστή και τον όγκο του κέντρο) καθιστούν το τελευταίο συμπληρωματική μέθοδο, με ιδιαίτερη χρησιμότητα στην πρώιμη νόσο (T1/T2) και όταν απαιτείται λήψη υλικού.

Abstract

Skotiniotis I, Sioulas A. The role of endoscopic ultrasound in rectal cancer staging. *Iatrika Analekta*, 2023; D22: 1.072-1.074

Accurate staging of newly diagnosed rectal cancer (RC) is of paramount importance, since it determines therapeutic strategy and prognosis. According to current guidelines, the modalities commonly used for the primary locoregional staging of RC include endoscopic ultrasound (EUS) and magnetic resonance imaging (MRI). EUS may be accompanied by the use of EUS-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) to provide cytological confirmation. Although EUS performs well in terms of T- and N- staging, recent technological advances in pelvic MRI have led most international scientific societies to consider the latter as the preferred modality for primary RC locoregional staging. In the following short review, we delve into the role of EUS in the staging of RC, and how this role has changed over the course of the last decade.

Βιβλιογραφία

1. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, et al. *How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review.* *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 254-265.
2. Marusch F, Ptok H, Sahm M, et al. *Endorectal ultrasound in rectal carcinoma - do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care?* *Endoscopy* 2011; 43: 425-431.
3. Ahuja NK, Sauer BG, Wang AY, et al. *Performance of endoscopic ultrasound in staging rectal adenocarcinoma appropriate for primary surgical resection.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 339-344.
4. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. *Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: A meta-analysis and systematic review.* *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1.255-1.265.
5. Gleeson FC, Clain JE, Papachristou GI, et al. *Prospective assessment of EUS criteria for lymphadenopathy associated with rectal cancer.* *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 896-903.
6. Catalano MF, Sivak MV, Rice T, et al. *Endosonographic features predictive of lymph node metastasis.* *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 442-446.
7. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, et al. *Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: A systematic review and meta-analysis.* *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2.212-2.223.
8. Fernandez-Esparrach G, Ayuso-Colella JR, Sendino O, et al. *EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: A prospective and comparative study.* *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 347-354.
9. Marone P, de Bellis M, Avallone A, et al. *Accuracy of endoscopic ultrasound in staging and restaging patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation.* *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 666-670.

Σταδιοποίηση καρκίνου ορθού

Νικόλαος Κρητικός

Ακτινοδιαγνώστης, Διευθυντής Τμήματος Αξονικού Μαγνητικού Τομογράφου ΜΗΤΕΡΑ
NKritikos@hygeia.gr

Ο καρκίνος του ορθού-παχέος εντέρου συνιστά την τρίτη κατά σειρά συχνότητα νεοπλασματική νόσο στον δυτικό κόσμο. Ο επιπολασμός του καρκίνου του ορθού στις αναπτυγμένες κοινωνίες είναι αισθητά μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο σε υπανάπτυκτες χώρες, γεγονός που συνδέεται με τις υφιστάμενες διατροφικές συνήθειες.

Επιπλέον παράγοντες κινδύνου συνιστούν άλλα υποκείμενα νοσήματα, όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η γενετική προδιάθεση (γονιδιακές μεταλλάξεις), το κάπνισμα, η παχυσαρκία, το αλκοόλ.

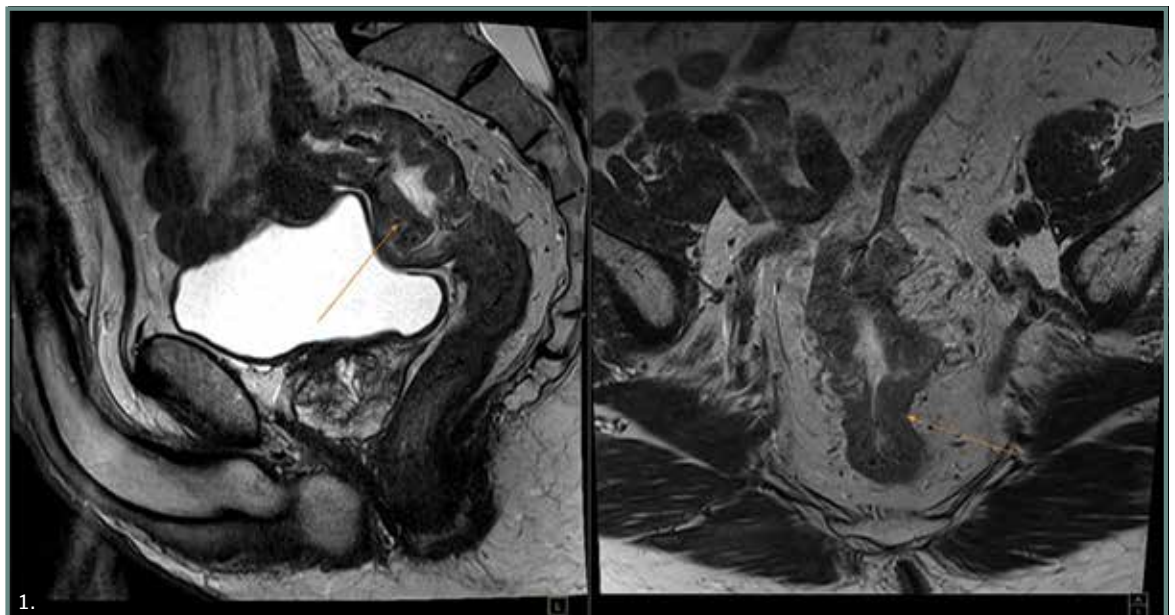
Συχνότερα προσβάλλονται ενήλικες άνω των 50 ετών, αν και την τελευταία δεκαετία υπάρχει αυξημένη επίπτωση σε νεαρότερες ηλικίες (κατ' εξοχήν άντρες και σε μικρότερο βαθμό γυναίκες.)

Συνήθη συμπτώματα εκδήλωσης των νεοπλασμάτων του ορθού αποτελούν αλλαγή στις εντερικές συνήθειες, αίμα στα κόπρανα, αίσθημα αδυναμίας και κόπωση, απώλεια βάρους. Επί κλινικής υποψίας ο ασθενής υποβάλλεται κατ' αρχάς σε ενδοσκοπικό έλεγχο με τον οποίο επιβεβαιώνεται η κλινική εντύπωση και τίθεται η αρχική διάγνωση.

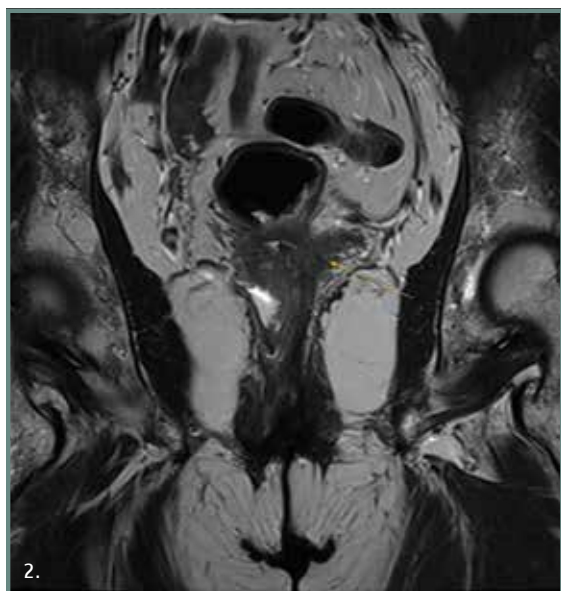
Στη συνέχεια και προκειμένου να αποφασιστεί η κατάλληλη θεραπευτική στρατηγική, είναι απαραίτητο να προσδιοριστεί η ακριβής τοπική έκταση της νόσου, αλλά και η σύγχρονη παρουσία προσβολής απομακρυσμένων οργάνων.

Σε αυτό το στάδιο διερεύνησης, σημαντικό ρόλο παίζουν οι απεικονιστικές μέθοδοι που διαθέτουμε στη διαγνωστική μας φαρέτρα. Ειδικότερα, σήμερα, με τον συνδυασμό υφιστάμενων υψηλής ακρίβειας απεικονιστικών μέσων, είναι εφικτή η ακριβής σταδιοποίηση και η λήψη πολύτιμων πληροφοριών για την επιλογή της πιο ορθολογικής και πιο αποτελεσματικής θεραπευτικής πρακτικής. Οι χρησιμοποιούμενες απεικονιστικές τεχνικές αφορούν την αξονική τομογραφία, τη μαγνητική τομογραφία, το διορθικό υπερηχογράφημα και το PET-CT.

Η αξονική τομογραφία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη μελέτη του θώρακος και χρησιμοποιείται στην αρχική σταδιοποίηση, προκειμένου να αναδειχτεί ενδεχόμενη παρουσία μεταστατικής νόσου στο παρέγχυμα των πνευμόνων.



Εικ. 1. Νεόπλασμα στο άνω σιγμοειδές εγγύς ορθό χωρίς εξωτοίχωματική επέκταση.



Εικ. 2. Εξωτοιχωματική επέκταση νεοπλασματος μέσου ορθού.

Για τη μελέτη των οργάνων της άνω κοιλίας, και ιδιαίτερα του ήπατος, προτείνεται από τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ογκολογίας η αξονική τομογραφία. Επισημαίνεται, ωστόσο, η μειωμένη διαγνωστική ικανότητα της μεθόδου σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως σε υπέρβαρους ασθενείς με σημαντική λιπώδη διήθηση του ήπατος, αλλά και η σημασία εφαρμογής σωστού πρωτοκόλλου μελέτης σε σύγχρονο πολυτομικό αξονικό τομογράφο.

Η εξέταση PET-CT επί του παρόντος δεν έχει ρόλο ως μέσο αρχικής σταδιοποίησης των νεοπλασμάτων του ορθού, ωστόσο φαίνεται ότι θα αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο στην επαναξιολόγηση μετά τη θεραπεία αλλά και στον έλεγχο της υποτροπής.

Το διορθικό υπερηχογράφημα παρέχει πολύτιμη βοήθεια στην αξιολόγηση της τοπικής νόσου, εφόσον πρόκειται για πρώιμα νεοπλασμάτα τα οποία αφορούν το άνω τμήμα του ορθού και τον πρωκτικό σωλήνα.

Η μαγνητική τομογραφία

Η μέθοδος εκλογής για την αρχική τοπική σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων του ορθού είναι η μαγνητική τομογραφία.

Τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη του λογισμικού και των δυνατοτήτων εν γένει των μαγνητικών τομογραφιών είναι αλματώδεις. Η χρήση νέας γενιάς μαγνητικών τομογράφων υψηλής ισχύος (3T) παρέχει τη δυνατότητα υψηλής

ευκρίνειας εικόνων και με την εφαρμογή του κατάλληλου πρωτοκόλλου μελέτης, επιτρέπει τον προσδιορισμό της τοπικής έκτασης των νεοπλασμάτων του ορθού επιτυγχάνοντας υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Πριν από τη διενέργεια της μαγνητικής τομογραφίας κρίνεται καίριας σημασίας η επικοινωνία με τον κλινικό ιατρό και η συλλογή απαραίτητων πληροφοριών από τον προηγηθέντα ενδοσκοπικό έλεγχο. Επίσης πολύ σημαντική είναι η σωστή προετοιμασία του ασθενούς (χορήγηση σπασμολυτικού φαρμάκου) και η ενημέρωση για τον τρόπο και τη διάρκεια της εξέτασης.

Η μαγνητική τομογραφία ορθού είναι σκόπιμο να εκτελείται υπό την επίβλεψη ακτινοδιαγνώστη, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τον σωστό σχεδιασμό, ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο δυνατό διαγνωστικό αποτέλεσμα.

Η εξέταση έχει συνολική διάρκεια περίπου 30 λεπτά, κατά την οποία ο ασθενής παραμένει σε ύπια θέση. Κατά την αρχική σταδιοποίηση δεν είναι απαραίτητη η ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, δεδομένου που καθιστά την εξέταση καλύτερα ανεκτή και λιγότερο χρονοβόρα.

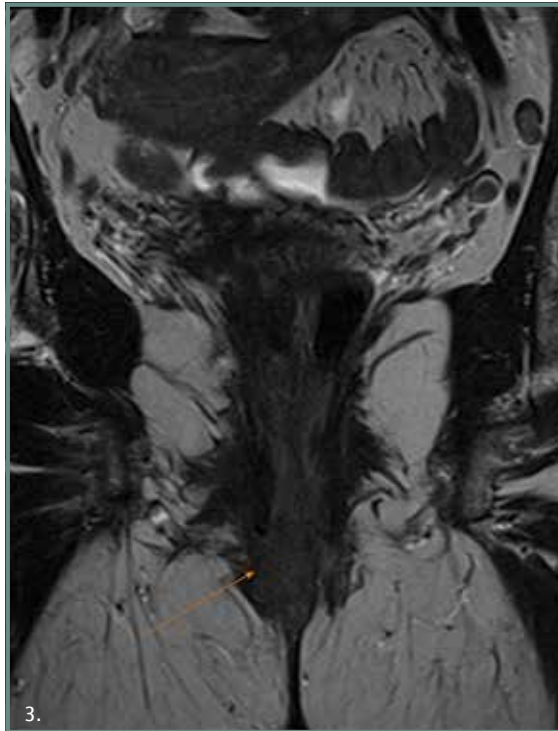
Η ανάδειξη της μαγνητικής τομογραφίας ως το βασικό εργαλείο στη διερεύνηση των νεοπλασμάτων του ορθού σχετίζεται με τη δυνατότητα της μεθόδου να αναδείξει με ευκρίνεια την διαστρωμάτωση του εντερικού τοιχώματος (Εικόνα 1) και την ακριβή θέση της βλάβης.

Προκειμένου να γίνει σωστός σχεδιασμός και επιλογή του τρόπου της θεραπευτικής αντιμετώπισης, είναι απαραίτητη πληροφορία η απόσταση του νεοπλασματος από τον πρωκτό (να σημειωθεί ότι ο ενδοσκοπικός έλεγχος, λόγω εγγενούς αδυναμίας της μεθόδου, ενίοτε αδυνατεί να προσδιορίσει ρεαλιστικά την αληθή απόσταση).

Το περιφερικότερο τμήμα του παχέος εντέρου, ο πρωκτικός σωλήνας, έχει διαφορετική ανατομική από το υπερκείμενο ορθό, η οποία αναδεικνύεται με λεπτομέρεια στη μαγνητική τομογραφία

Στο ορθό αναγνωρίζονται τρία ανατομικά τμήματα (εγγύς, μέσο και άπω) και η εντόπιση του όγκου σε καθένα από αυτά είναι καθοριστική για την επιλογή της αντίστοιχης χειρουργικής-θεραπευτικής προσέγγισης.

Επιπλέον του χωροταξικού προσδιορισμού, στόχος του ακτινοδιαγνώστη είναι να αναγνωρίσει εάν το νεόπλασμα περιορίζεται στο τοίχωμα του ορθού ή εκτείνεται εκτός αυτού και μέχρι ποιο βάθος, πολύ περισσότερο εάν προσβάλλει γειτονικά όργανα.



Εικ. 3. Νεόπλασμα άπω ορθού-πρωκτού τοπικά προχωρημένο.

Με τη μαγνητική τομογραφία μπορούμε να ανιχνεύσουμε συνοδά ευρήματα, τα οποία συμβάλλουν στην εμπειριστατωμένη αξιολόγηση και στην επιλογή της ενδεδειγμένης θεραπείας, όπως εντόπιση του νεοπλασματος εκτός του ορθού απομακρυσμένη από τον κύριο όγκο, προσβολή αγγειακών κλάδων ή λεμφαδένων.

Για να «εξαντηθεί» η προσφορά της μαγνητικής τομογραφίας, είναι σημαντικό οι πληροφορίες που συλλέγονται να αποδίδονται με σαφή και δομημένο τρόπο.

Η επιτυχής διενέργεια της εξέτασης και η καλή συνεργασία του ασθενούς αποδυναμώνονται όταν το καταληκτικό

πόρισμα δεν είναι πλήρες, απαντώνται στα ερωτήματα του κλινικού ιατρού (χειρουργού - ογκολόγου). Ως εκ τούτου σε κάθε πόρισμα μαγνητικής τομογραφίας ορθού θα πρέπει να αναφέρονται το μέγεθος, η θέση του νεοπλασματος, η απόσταση από τους σφιγκτήρες, η σχέση του με τα γύρω όργανα, ο βαθμός προσβολής του τοιχώματος και τα συνοδά ευρήματα που προσπορίζουν την επιθετικότητα αυτού.

Επιπροσθέτως, και μετά την επεξεργασία των εικόνων και την ολοκλήρωση του πορίσματος, χρήσιμη είναι πάντοτε η επικοινωνία του ακτινολόγου με τον χειρουργό και τον ογκολόγο του ασθενούς, προκειμένου, εάν απαιτείται, να δοθούν απαραίτητες διευκρινίσεις και να λυθούν τυχόν απορίες, ώστε ο θεράπων ιατρός να έχει την πληρέστερη δυνατή εικόνα.

Σήμερα η χειρουργική του ορθού έχει σημαντικά αναπτυχθεί. Εφαρμόζονται αποτελεσματικά ποικίλες χειρουργικές τεχνικές με γνώμονα κατ' αρχάς την επιβίωση αλλά και την καλύτερη κατά το δυνατόν ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Επίσης, τα μη επεμβατικά μέσα θεραπείας (χημειοθεραπεία, ακτινοβολία) επιτυγχάνουν πλέον σε μεγάλο βαθμό σημαντική συρρίκνωση των ορθικών νεοπλασμάτων.

Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών που πάσχουν από νεοπλασματα του ορθού προϋποθέτουν αμείωτη συνεργασία ογκολόγου, χειρουργού, ακτινοδιαγνώστη, ακτινοθεραπευτή, με ακρογωνιαίο λίθο στην κοινή προσπάθεια τις ακτινοδιαγνωστικές εξετάσεις και ειδικότερα τη μαγνητική τομογραφία.

Με τη συνεχή βελτίωση των απεικονιστικών τεχνικών υπάρχει βάσιμη προσδοκία ότι στο εγγύς μέλλον θα βελτιστοποιηθούν τα θεραπευτικά οφέλη για την ομάδα των συγκεκριμένων ασθενών.

Abstract

Kritikos N. Rectal cancer staging. Iatrika Analekta, 2023; D22: 1.075-1.078

Rectal cancer has the eighth highest cancer incidence worldwide, and it is increasing in young individuals. We rely on imaging to establish the great majority of clinical tumor features for therapeutic decision-making. Currently, rectal MRI plays a key role in the pre- and post-treatment evaluation of rectal cancer, assisting the multidisciplinary team in tailoring the most appropriate treatment option. The benefits achieved with rectal MRI are strictly dependent on obtaining good-quality images, which is important for the characterization of the main anatomic structures and their relationship with the tumor. Primary staging with MRI is a cornerstone in the preoperative workup of patients with rectal cancer, because it provides clue information for decisions on the administration of CRT and surgical treatment.

Βιβλιογραφία

1. Jhaveri KS, Hooman Hosseini N. *MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances*. *American Journal of Roentgenology*, 2015; 205: W42-W55. 10.2214/AJR.14.14201.
2. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, et al. *A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis cancers*. *Cancers* 2021; 13: 2.025.
3. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2017; 28: iv22-iv40.
4. Ortega CD, Rocha MS. *CT Staging to Triage Selection of Patients With Poor-Prognosis Rectal Cancer for Neoadjuvant Treatment*. *American Journal of Roentgenology*, 2019; 213: 2, 358-364.
5. Raghu V, Iyer RB. *PET/CT imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer*. *Cancer Imaging*. 2008; 8: S46-S61.
6. Ren Y, Ye J, Wang Y. *The Optimal Application of Transrectal Ultrasound in Staging of Rectal Cancer Following Neoadjuvant Therapy: A Pragmatic Study for Accuracy Investigation*. *J Cancer*. 2018; 9: 784-791.
7. MERCURY Study Group. *Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study*. *BMJ* 2006; 333: 779.
8. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, et al. *The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer*. *Br J Surg* 1980; 67: 439-442.

Χειρουργική προσέγγιση πρώιμου καρκίνου παχέος εντέρου

Μαρία Μιχαλίδου

Χειρουργός, Συνεργάτης Τμήματος Χειρουργικής Ήπατος & Χοληφόρων ΥΓΕΙΑ

md.michailidou@gmail.com

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί τον τρίτο σε συχνότητα καρκίνο παγκοσμίως και τη δεύτερη αιτία θανάτου από νεοπλασίες. Η διάγνωσή του επιτυγχάνεται στο πλαίσιο προληπτικής κολonosκόπησης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ή διαγνωστικής κολonosκόπησης σε ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν σιδηροπενική αναιμία, αίμα στις κενώσεις, αλλαγή στις κενώσεις ή και αποφρακτικά φαινόμενα.

Ο πιο συχνός ιστολογικός υπότυπος αφορά τα αδενοκαρκινώματα, τα οποία θα συζητηθούν σε αυτό το άρθρο. Για την περαιτέρω διερεύνηση και σταδιοποίηση της νόσου, συνιστάται η χρήση αξονικής τομογραφίας θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας, όπως και εργαστηριακών εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένου του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA). Κατά τη διερεύνηση του καρκίνου, καθίσταται απαραίτητη η πλήρης κολonosκόπηση, καθώς ένα 3% των ασθενών εμφανίζει δεύτερη σύγχρονη νεοπλασία στο παχύ έντερο. Σε περίπτωση που δεν είναι εφικτή η ολοκλήρωση της κολonosκόπησης εξαιτίας ενός αποφρακτικού όγκου, συνιστάται είτε η αξονική εντερογραφία είτε η επανάληψη της κολonosκόπησης 3-6 μήνες έπειτα από τη χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου.

Η ακριβής εντόπιση της ανατομικής θέσης του όγκου χρήζει ενδοσκοπικής σήμανσης με μπλε του μεθυλενίου (endoscopic tattoo). Εξαίρεση στον κανόνα αποτελούν όγκοι του τυφλού, οι οποίοι έχουν χαρακτηριστική ενδοσκοπική εικόνα, μέσω της ανίχνευσης της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και βάσης της σκωληκοειδούς απόφυσης.

Πρώιμοι καρκίνοι του παχέος εντέρου αφορούν καρκίνους, οι οποίοι δεν είναι τοπικά προχωρημένοι και δεν εμφανίζουν μεταστατική νόσο. Η αρχική αντιμετώπισή τους είναι χειρουργική. Οι χειρουργικοί ογκολογικοί στόχοι είναι η επίτευξη μίας R0 εκτομής, δηλαδή η πλήρης αφαίρεση του όγκου με καθαρά περιμετρικά, εγγύς και άπω όρια, όπως και η αφαίρεση του συνοδού λεμφαδενικού ιστού που παροχετεύει ο όγκος.

Ο ελάχιστος αριθμός λεμφαδένων, ο οποίος απαιτείται για να επιτευχθεί ο κατάλληλος λεμφαδενικός καθαρισμός

στο πλαίσιο σταδιοποίησης του όγκου είναι 12. Η απολίνωση των αγγείων που συνοδεύουν τον λεμφαδενικό ιστό θα πρέπει να πραγματοποιείται στη βάση τους προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο στόχος. Όσον αφορά τα περιμετρικά όρια, ο όγκος θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον 2 mm από το χειρουργικό όριο, ενώ θα πρέπει να απέχει 10 cm από το εγγύς και άπω όριο. Οι χειρουργικοί αυτοί στόχοι σκοπεύουν στη μείωση της τοπικής υποτροπής της νόσου.

Η χειρουργική προσέγγιση του καρκίνου του παχέος εντέρου προτιμάται να πραγματοποιείται υπό τη μορφή ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών, είτε λαπαροσκοπικά είτε ρομποτικά. Οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές αποφέρουν ισάξιο ογκολογικό αποτέλεσμα σε σχέση με τις ανοιχτές τεχνικές, ενώ σχετίζονται με λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας. Η χρήση αυτών των τεχνικών θα πρέπει να εφαρμόζεται από κατάλληλα εκπαιδευμένους χειρουργούς στην ελάχιστα επεμβατική χειρουργική ογκολογία προκειμένου να επιτευχθούν οι πρωταρχικοί ογκολογικοί στόχοι.

Ο τύπος της εκάστοτε κολεκτομής βασίζεται στην ανατομική θέση του νεοπλασματος και ακολουθεί την εκάστοτε αιμάτωση και λεμφαδενική παροχέτευση του όγκου. Οι νεοπλασίες που εντοπίζονται από το τυφλό έως την εγγύς περιοχή της ηπατικής καμψής χρήζουν δεξιής κολεκτομής, η οποία περιλαμβάνει την απολίνωση της ειλεοκολικής αρτηρίας, δεξιής κολικής αρτηρίας, αν είναι παρούσα, όπως και του δεξιού κλάδου της μέσης κολικής αρτηρίας. Σε όγκους που αφορούν την ηπατική καμψή, όπως και το εγγύς εγκάρσιο κόλον, απαιτείται εκτεταμένη δεξιά κολεκτομή, η οποία περιλαμβάνει περαιτέρω την απολίνωση και του αριστερού κλάδου της μέσης κολικής αρτηρίας. Όγκοι του εγκάρσιου κόλου, εξαιτίας της ιδιαίτερης ανατομικής τους θέσης μπορούν να αφαιρεθούν με εκτεταμένη δεξιά κολεκτομή, εγκαρσικοτομή ή αριστερή κολεκτομή, ανάλογα με την ακριβή ανατομική θέση του όγκου.

Η εγκαρσικοτομή περιλαμβάνει την απολίνωση της μέσης κολικής αρτηρίας. Οι όγκοι της σπληνικής καμψής και

του εγγύς κατιόντος κόλου χρήζουν αριστερής κολεκτομής, η οποία περιλαμβάνει την απολίνωση του αριστερού κλάδου της μέσης κολικής αρτηρίας όπως και της αριστερής κολικής αρτηρίας. Η απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας είναι αναγκαία για την αντιμετώπιση όγκων του σιγμοειδούς. Σε ασθενείς με σύγχρονους όγκους, οι οποίοι βρίσκονται σε διαφορετικό ανατομικό σημείο του παχέος εντέρου, συνήθως συνιστάται η ολική κολεκτομή με ειλεο-ορθική αναστόμωση, προκειμένου να αποφευχθούν δύο ξεχωριστές αναστομώσεις.

Μία ιδιαίτερη χειρουργική τεχνική, η ολική μεσοκολική εκτομή (CME - Complete Mesocolic Excision), έχει εισαχθεί στη χειρουργική αντιμετώπιση νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου. Ακολουθεί παρόμοιες αρχές με την ολική μεσο-ορθική εκτομή (Total Mesorectal Excision) στον καρκίνο του ορθού, στην οποία αφαιρείται en bloc όλο το μεσο-ορθικό λίπος, σεβόμενη τα εμβρυολογικά πλάνα. Παρομοίως, στην ολική μεσοκολική εκτομή αφαιρείται ολόκληρος ο μεσοκολικός ιστός και απολινώνονται τα κεντρικά αγγεία. Στη δεξιά κολεκτομή, αφαιρείται ο λεμφαδενικός ιστός που περιβάλλει την άνω μεσεντέρια φλέβα, ενώ στην αριστερή κολεκτομή και σιγμοειδεκτομή απολινώνεται η κάτω μεσεντέρια αρτηρία στην έκφυση της από την αορτή, ενώ πραγματοποιείται επιπλέον λεμφαδενικός καθαρισμός από την αορτή έως την αριστερή κολική αρτηρία.

Η ολική μεσοκολική εκτομή ακολουθεί τις αρχές του λεγόμενου D3 λεμφαδενικού καθαρισμού σε σχέση με τον κλασικό D2 λεμφαδενικό καθαρισμό. Οι υποστηρικτές του D3 λεμφαδενικού καθαρισμού υποστηρίζουν τη μεγαλύτερη συλλογή λεμφαδενικού ιστού και επομένως αφαίρεση επιπλέον κεντρικών λεμφαδένων, όπου μπορεί να ελλοχεύει μεταστατική νόσος. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα του D3 λεμφαδενικού καθαρισμού φαίνεται να έχουν όγκοι σταδίου III, στους οποίους η πιθανότητα να βρεθούν θετικοί D3 λεμφαδένες αγγίζει το 4%-18%. Διάφορες μετα-αναλύσεις έχουν δείξει αυξημένη επιβίωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σταδίου III κακοήθεια. Παρά την τεχνική περιπλοκότητα της CME κολεκτομής, η τεχνική αυτή έχει αποδειχθεί ασφαλής και παρουσιάζει παρόμοια μετεγχειρητικά αποτελέσματα με την κλασική D2 κολεκτομή.

Έπειτα από την ογκολογική εκτομή, η αναστόμωση μπο-

ρεί να επιτευχθεί είτε με τη χρήση κοπτοσυρραπών είτε με συρραφή στο χέρι. Οι πιο συχνές ανακατασκευές ακολουθούν μία τελικοτελική ή πλαγιοπλάγια διαμόρφωση.

Μία ιδιαίτερη κατηγορία πρώιμων νεοπλασμάτων παχέος εντέρου αφορούν τους λεγόμενους κακοήθεις πολύποδες. Η διάγνωσή τους παρατηρείται συνήθως έπειτα από μία ενδοσκοπική πολυεκτομή ενός πολύποδα, ο οποίος αρχικά μπορεί να μην εμφάνιζε κακοήθη ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά. Πολύποδες που πληρούν όλα τα παρακάτω κριτήρια, δεν χρήζουν περαιτέρω χειρουργικής αντιμετώπισης με κολεκτομή, καθώς ο κίνδυνος λεμφαδενικής διασποράς είναι σχεδόν μηδενικός. Η ιδιαίτερη αυτή κατηγορία κακώθων πολυπόδων έχει τα εξής χαρακτηριστικά: T1 υποβλεννογόνιοι όγκοι καλής διαφοροποίησης, με απουσία λεμφαγγειακής και περινευριδιακής διήθησης, χαμηλό tumor budding, όπως και αρνητικά όρια εκτομής (>2 mm).

Πέρα από την ανάγκη καλής χειρουργικής τεχνικής, έχουν εδραιωθεί εδώ και μία δεκαετία τα προγράμματα ταχείας ανάρρωσης (ERAS - Enhanced Recovery After Surgery), τα οποία στοχεύουν στην ταχύτερη ανάρρωση του ασθενούς και τη μείωση μετεγχειρητικών επιπλοκών, μέσω της ελαχιστοποίησης του διεγχειρητικού stress. Η εφαρμογή του ERAS δεν αρχίζει μετεγχειρητικά, αλλά προ- και διεγχειρητικά. Διόρθωση υπάρχουσας αναιμίας, υποθρεψίας, όπως και κακής φυσικής κατάστασης είναι απαραίτητες προεγχειρητικά, καθώς έχουν συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα.

Η προετοιμασία εντέρου και από του στόματος χημειοπροφύλαξη πριν από το χειρουργείο έχουν συσχετιστεί με μειωμένες μετεγχειρητικές λοιμώξεις. Διεγχειρητικά, καθίσταται απαραίτητη η αποφυγή υποθερμίας και υπεργλυκαιμίας, όπως και η υπερβολική χρήση ενδοφλέβιων υγρών. Στόχος είναι να διατηρηθεί ο ενδαγγειακός όγκος, χωρίς να γίνει υπερφόρτωση με υγρά. Όσον αφορά τη διεγχειρητική αναλγησία, προτείνεται η χρήση θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας ή ο αποκλεισμός στο επίπεδο εγκάρσιου κοιλιακού μυός. Ελαχιστοποίηση του χειρουργικού stress επιτυγχάνεται επίσης με τη χρήση ελάχιστα επεμβατικών μεθόδων. Μετεγχειρητικά, συνιστάται η περιορισμένη χρήση ενδοφλέβιων υγρών και οπιούχων αναλγητικών, όπως και η άμεση σίτιση και έγκαιρη κινητοποίηση του ασθενούς.

Abstract

Mihailidou M. Surgical management of early colorectal cancer. *Iatrika Analekta*, 2023; D22: 1.079-1.081

Colon cancer is one of the most common types of cancer and amongst the leading causes of death due to malignancy worldwide. A complete colonoscopy with tattooing distally to the lesion is necessary, in order to adequately locate the lesion intra-operatively. A CT of the chest, abdomen and pelvis are being performed for accurate staging. A baseline CEA level is drawn as well. Once staging is completed and there is no evidence of distant metastasis, surgery is the mainstay therapy. The surgical oncological goals are to perform an R0 resection of the tumor along with en bloc division of its feeding vessels and mesentery. A minimum of 12 lymph nodes are required, in order to adequately stage the cancer. Central mesocolic excision, a more radical resection can be considered in more advanced tumors. A minimally invasive approach and implementation of ERAS protocols should be followed in order to improve post-operative outcomes.

Βιβλιογραφία

1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
2. Irani JL, Hedrick TL, Miller TE, et al. *Clinical Practice Guidelines for Enhanced Recovery After Colon and Rectal Surgery From the American Society of Colon and Rectal Surgeons and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*. *Dis Colon Rectum*, 2023; 66: 15-40.
3. Shaukat A, Kaltenbach T, Dornitz JA, et al. *Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. *Gastroenterology*, 2020; 159: 1.916-1.934.
4. Deijen CL, Vasmel JE, de Lange-de Klerk ESM, et al. *Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer*. *Surg Endosc* 2017; 31: 2.607-2.615.
5. Wang C, Gao Z, Shen Z, et al. *Five-Year Prognosis of Complete Mesocolic Excision in Patients with Colon Cancer: A Prospective, Nonrandomized, Double-Blind Controlled Trial*. *J Am Coll Surg*, 2022; 235: 666-676.
6. Dumaz-Vico T, Fernandez-Hevia M, Suarez-Sanchez A, et al. *Complete Mesocolic Excision and D3 Lymphadenectomy versus Conventional Colectomy for Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28: 8.823-8.837.

Χειρουργική προσέγγιση μεταστάσεων, Liver-first, colorectal-first ή σύγχρονες εκτομές για κολορθικό καρκίνο με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις;

Γεώργιος Τζίμας

Χειρουργός, Διευθυντής Τμήματος Χειρουργικής Ήπατος & Χοληφόρων

george_tzimas@hotmail.com

Οι ηπατικές μεταστάσεις αποτελούν συχνή εξέλιξη στη βιολογική πορεία του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού. Παρότι η πλειονότητά τους εμφανίζεται μετάχρονα (δηλαδή μετά τη διάγνωση του πρωτοπαθούς καρκίνου) ένα 14%-20% θα έχει σύγχρονη εμφάνιση, δηλαδή η διάγνωσή τους γίνεται κατά τη διάγνωση του κολορθικού καρκίνου.

Ακόμα πιο σημαντικό, όμως, είναι το δεδομένο ότι οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις έχουν πενταετή επιβίωση, που υπολείπεται σημαντικά σε σχέση με τους λοιπούς ασθενείς. Αυτό το δεδομένο, λοιπόν, κάνει πιο σημαντικό τον σχεδιασμό του συνολικού θεραπευτικού πλάνου και την πιθανή διαδοχή των θεραπευτικών χειρουργικών παρεμβάσεων στους ασθενείς αυτούς.

Σε μια προσπάθεια να αξιολογηθεί η πρόγνωση των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις μετά από ηπατεκτομή, το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σύστημα είναι αυτό που προτάθηκε από τους Fong Y, et al στο Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Το σύστημα αυτό (Clinical Risk Score) βασίζεται στα παρακάτω απλά χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς και της μεταστατικής νόσου: 1) θετικά όρια ηπατεκτομής, 2) εξωηπατική νόσος, 3) Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο CEA >200ng/ml, 4) Μέγεθος μετάστασης >5 εκ., 5) 1 θέση με διηθημένους λεμφαδένες, 6) εμφάνιση της μετάστασης σε διάστημα κάτω των 12 μηνών από την κολεκτομή, 7) αμφοτερόπλευρη ηπατική νόσος.

Είναι κατανοητό, λοιπόν, πως επειδή μερικοί ασθενείς με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις θα έχουν μεγάλο φορτίο νόσου στο ήπαρ αλλά και επειδή όλοι αυτοί οι ασθενείς συνολικά έχουν σταδίου IV (συστηματική) νόσο, έχει νόημα η προεγχειρητική (εισαγωγική) χημειοθεραπεία, η οποία σε προοπτική μελέτη από τους Nordlinger et al βρέθηκε να ελαττώνει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου.

Η εισαγωγική θεραπεία μάς επιτρέπει να κάνουμε ένα in vivo test της βιολογίας του όγκου, πιθανά να κάνει πιο

εύκολη την ηπατεκτομή (λόγω ρίκνωσης του όγκου) αλλά και μας επιτρέπει να λάβουμε πιο έξυπνες αποφάσεις αναφορικά με τη θεραπεία του ασθενούς, π.χ. διαφορετική αντιμετώπιση θα έχει ένας ασθενής με ανταπόκριση από έναν που εμφανίζει πρόοδο νόσου στη χημειοθεραπεία.

Τέλος, η στρατηγική αυτή επιτυγχάνει και την μετατροπή ορισμένων ασθενών από ανεγχείρητους ή οριακά εγχειρήσιμους σε χειρουργικούς υποψήφιους, αυξάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη δεξαμενή των ασθενών που θα ωφεληθούν από την ηπατεκτομή.

Οι θεραπευτικές επιλογές

Σε ασθενείς, λοιπόν, με κολορθικό καρκίνο και σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις, μετά την εισαγωγική χημειοθεραπεία τα θεραπευτικά μονοπάτια είναι τα παρακάτω:

1. Πρώτα κολεκτομή, μετά χημειοθεραπεία και μετά ηπατεκτομή: Αυτή η πρακτική παραμένει ακόμα η πιο διαδομένη και αποτελεί το gold standard βάσει του οποίου οι άλλες στρατηγικές συγκρίνονται. Το βασικό πρόβλημα με αυτή τη στρατηγική είναι ο πιθανός κίνδυνος προόδου της ηπατικής νόσου το χρονικό διάστημα περίξ της κολεκτομής, ειδικά εάν προκύψουν επιπλοκές από την κολεκτομή που κάνουν απαγορευτική τη χορήγηση χημειοθεραπείας. Παρ' όλα αυτά θεωρείται απαραίτητο βήμα αν ο κολορθικός καρκίνος είναι συμπτωματικός (εντερική απόφραξη ή αιμορραγία πεπτικού).
2. Πρώτα χημειοθεραπεία μετά ηπατεκτομή και μετά κολεκτομή: Η πρακτική αυτή προτιμάται σε ασθενείς με εκτεταμένο φορτίο νόσου στο ήπαρ που πιθανόν να χρειαστούν μια πολύπλοκη ηπατεκτομή (εκτεταμένη ή ηπατεκτομή σε δύο χρόνους). Το προτέρημα αυτής της προσέγγισης είναι ότι αντιμετωπίζεται αρχικά η ηπατική μεταστατική νόσος, που απειλεί άμεσα τη ζωή του ασθενούς, μεταθέτοντας την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς καρκίνου σε δεύτερο στάδιο, ειδικά αν αυτός είναι ασυμπτωματικός.
3. Πρώτα χημειοθεραπεία και μετά σύγχρονη ηπατεκτομή

κολεκτομή: Η πρακτική αυτή εφαρμόζεται σε ασθενείς που τεχνικά μπορούν να υποβληθούν και στα δύο χειρουργεία ταυτόχρονα. Η στρατηγική αυτή είναι εφικτή σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια της ενώ συνολικά έχει μικρότερο ποσοστό επιπλοκών και μειωμένη παραμονή στο νοσοκομείο. Ικανή και αναγκαία συνθήκη είναι το χειρουργείο να πραγματοποιείται σε κέντρα αναφοράς, με έμπειρες ιατρικές ομάδες και για τα δύο όργανα (χειρουργούς παχέος εντέρου και χειρουργούς ήπατος).

Τα αποτελέσματα και των τριών στρατηγικών έχουν μελετηθεί εκτεταμένα στη βιβλιογραφία και πρακτικά δεν φαίνεται η επιλογή της στρατηγικής να επηρεάζει τα ογκολογικά αποτελέσματα, τα οποία είναι κυρίως συνάρτηση της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου.

Πράγματι, σε πρόσφατη μελέτη από τους Wang L et al μελετήθηκαν 1.569 ασθενείς με σύγχρονη εγχειρήσιμη ηπατική μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε σύγχρονη κολεκτομή ηπατεκτομή, είχαν καλύτερη

επιβίωση από τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κολεκτομή πρώτα υπό την προϋπόθεση ότι ο όγκος δεν είχε μετάλλαξη στο γονίδιο KRAS. Ασθενείς με μετάλλαξη στο προαναφερθέν γονίδιο είχαν την ίδια επιβίωση ανεξαρτήτως στρατηγικής, υποδηλώνοντας σαφώς τη βαρύτητα της γονιδιακής υπογραφής του όγκου.

Καταλήγοντας, οι σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις αποτελούν ένα συχνό σενάριο σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο. Η επιλογή της στρατηγικής αντιμετώπισης του προβλήματος εξαρτάται από τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου, από το αν το πρωτοπαθές νεόπλασμα είναι συμπτωματικό αλλά και από το αν υπάρχει εμπειρία σε πιο πολύπλοκες επεμβάσεις όπως οι σύγχρονες εκτομές. Απαραίτητο είναι η αντιμετώπιση όλων αυτών των ασθενών να γίνεται στο πλαίσιο ενός διεπιστημονικού συμβουλίου, με τη συμμετοχή χειρουργών παχέος εντέρου και ήπατος, ογκολόγων, ακτινοθεραπευτών και πυρηνικών ιατρών από την έναρξη ως το τέλος της θεραπείας και πάντα σε κέντρα αναφοράς για τέτοιες παθήσεις.

Abstract

Tzimas G. Surgical approach to colorectal liver metastasis: colon first, liver first or simultaneous resection? Iatrika Analekta, 2023; D22: 1.082-1.084

Approximately one fifth of the patients with colorectal cancer will have synchronous liver metastases at diagnosis. Recent data suggest that the 5- and 10- year survival is worse in these patients compared to patients with metachronous liver metastases. It is imperative thus to accurately delineate the therapeutic plan for these patients. Recent data suggests that neoadjuvant (preoperative) chemotherapy is compatible with major liver resections and that offers improved disease free survival. Furthermore, a significant percentage of patients with chemotherapy will downsize their liver disease burden, allowing thus an easier and safer hepatectomy, or even convert inoperable patients to surgical candidates. For these reasons preoperative chemotherapy is advised to control metastatic disease and to downsize synchronous metastases for resection. The colon first approach is usually reserved for symptomatic colon primaries presenting with bleeding or obstruction. Simultaneous surgery of the primary tumor and the liver disease is reserved for selected patients with both resectable lesions not requiring major liver resections. The reverse approach, i.e. liver surgery performed first, is used in patients with extensive liver disease requiring an extensive or staged hepatectomy after preoperative chemotherapy, if combined resection is not possible. All three approaches may lead to the same oncologic outcomes. Nevertheless, integrating molecular features in the choice of treatment provides a theoretical basis for accurate individualized treatment. A proficient multidisciplinary tumor board consisting of at least a colorectal surgeon and a liver surgeon, a medical and a radiation oncologist, a nuclear medicine physician and a pathologist optimizes the treatment for these patients. The treatment should be considered as a whole, from diagnosis to the last treatment and should be undertaken to a tertiary center of excellence.

Βιβλιογραφία

1. Reboux N, Jooste V, Goungounga J, et al. *Incidence and Survival in Synchronous and Metachronous Liver Metastases From Colorectal Cancer*. JAMA Netw Open. 2022; 5: e2236666.
2. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg 1999; 230: 309-18; discussion 18-21.
3. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. *Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2013; 14: 1.208-1.215.
4. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival*. Ann Surg. 2004; 240: 644-657; discussion 657-8.
5. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP, et al. *Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases*. J Am Coll Surg. 2009; 208: 842-850; discussion 850-2.
6. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, et al. *Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy?* J Am Coll Surg. 2010; 210: 934-941.
7. Wu Y, Mao A, Wang H, et al. *Association of Simultaneous vs Delayed Resection of Liver Metastasis With Complications and Survival Among Adults With Colorectal Cancer*. JAMA Netw Open. 2022; 5: e2231956.

Συμπληρωματική χημειοθεραπεία στα στάδια II και III του καρκίνου παχέος εντέρου

Παναγιώτης Μπαξεβάνος

Παθολόγος Ογκολόγος, Συνεργάτης Β' Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
bax_pan@hotmail.com

Πάρις Κοσμίδης

Παθολόγος Ογκολόγος, Διευθυντής Β' Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
parkosmi@otenet.gr

Ο καρκίνος παχέος εντέρου είναι ο τρίτος συχνότερος καρκίνος στους άνδρες και ο δεύτερος συχνότερος στις γυναίκες. Επίσης, εκτιμάται ως η τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου είναι η βασική παρέμβαση στην εντοπισμένη ή τοπικά προχωρημένη νόσο και έχει ως στόχο την ίαση. Ωστόσο, η ύπαρξη πιθανώς κλινικά μη ανιχνεύσιμων μεταστάσεων (μικρομεταστατική νόσος) τη στιγμή του χειρουργείου θεωρείται η αιτία εμφάνισης υποτροπών της νόσου. Η συμπληρωματική (επικουρική) χημειοθεραπεία μετά τη χειρουργική επέμβαση στοχεύει στην εκρίζωση των μικρομεταστάσεων και αποσκοπεί στην αύξηση των ποσοστών ίασης.

Το διάστημα από το χειρουργείο μέχρι την έναρξη της συμπληρωματικής θεραπείας ιδανικά δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 2 μήνες, καθώς υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η καθυστερημένη έναρξη ίσως επηρεάζει την αποτελεσματικότητά της. Το σχήμα χημειοθεραπείας αποτελείται από μία φθοριοπυριμιδίνη (5-φθοριουρακίλη ή καπεσιταβίνη) σε συνδυασμό τις περισσότερες φορές με την οξαλιπλατίνη.

Συμπληρωματική χημειοθεραπεία στο Στάδιο II

Στο Στάδιο II του καρκίνου παχέος εντέρου, δηλαδή στις περιπτώσεις όπου υπάρχει διήθηση πέραν του μυϊκού τοιχώματος στους πέριξ ιστούς, αλλά δεν ανευρίσκονται διηθημένοι λεμφαδένες στην παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος, το όφελος από τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία είναι λιγότερο ξεκάθαρο. Σύμφωνα με τις πιο «αισιόδοξες» μελέτες στο πεδίο αυτό, η βελτίωση της πενταετούς επιβίωσης σε απόλυτα ποσοστά δεν υπερβαίνει το 5% για τους περισσότερους ασθενείς, αν και στις υποομάδες υψηλού κινδύνου μπορεί να είναι μεγαλύτερο. Συνεπώς, απαραίτητη για τη θε-

ραπειτική απόφαση είναι η αξιολόγηση των ακόλουθων παραγόντων κινδύνου:

1. Πρωτίστως πρέπει να ελέγχεται η κατάσταση επάρκειας του μηχανισμού επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας βάσεων (Mismatch Repair Status/MMR) ή της ύπαρξης μικροδορυφορικής αστάθειας (Microsatellite Instability/MSI). Αυτό επιτυγχάνεται είτε με ανοσοϊστοχημική αναζήτηση της απουσίας έκφρασης των υπεύθυνων πρωτεϊνών που απαρτίζουν το σύστημα MMR (ανεπάρκεια MMR/MMR deficiency/dMMR), είτε με την μοριακή ανάλυση στο γενετικό υλικό του όγκου για την ύπαρξη υψηλού επιπέδου MSI (MSI high). Οι MSI high ή dMMR όγκοι χαρακτηρίζονται από περίπου 50% χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής και σχετικά υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης.
2. Μείζονες παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η τοπική επέκταση του όγκου στο σπλαχνικό περιτόναιο ή σε γειτονικά όργανα (pT4), η ανεύρεση λιγότερων από 12 λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα και η διάτρηση του εντέρου από τον όγκο.
3. Λοιποί παράγοντες κινδύνου όπως:
 - ▶ Απόφραξη εντέρου από τον όγκο.
 - ▶ Πτωχά διαφοροποιημένοι ή αδιαφοροποίητος όγκος (δεν λογίζεται ως παράγοντας κινδύνου στην περίπτωση όγκων που χαρακτηρίζονται ως MSI high).
 - ▶ Περινευρική διήθηση.
 - ▶ Διήθηση αγγείων ή λεμφαγγείων.
 - ▶ Υψηλά προεγχειρητικά επίπεδα καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA).

Συμπληρωματική χημειοθεραπεία με βάση μία φθοριοπυριμιδίνη (5-φθοριουρακίλη ή καπεσιταβίνη) συνιστάται στις περιπτώσεις όγκων με επάρκεια συστήματος MMR (MMR proficient / pMMR) και με τοπικό στάδιο pT4 ή τουλάχιστον 2 λοιπούς παράγοντες κινδύνου. Η προσθήκη οξαλιπλατίνης στο σχήμα θεραπείας αποτελεί συχνή

επιλογή, αν και η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας (3 ή 6 μήνες) δεν έχει αποσαφηνιστεί.

Σε pMMR όγκους με μόνο έναν παράγοντα κινδύνου (όχι pT4), η απόφαση για χημειοθεραπεία εξατομικεύεται «ζυγίζοντας» τα πιθανά οφέλη και κινδύνους της θεραπείας. Στην περίπτωση αυτή, θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνη διάρκειας 6 μηνών είναι η συνθέςτερη προσέγγιση.

Σε dMMR ή MSI high όγκους με παράγοντες κινδύνου το όφελος της χημειοθεραπείας είναι αβέβαιο, δεδομένης της καλύτερης πρόγνωσης που έχουν αυτοί οι όγκοι συγκριτικά με τους pMMR όγκους. Συνεπώς και εδώ η απόφαση πρέπει να εξατομικεύεται. Αν επιλεγεί η χημειοθεραπεία, το σχήμα πρέπει να είναι συνδυασμός φθοριοπυριμιδίνης με οξαλιπλατίνη.

Στις λοιπές περιπτώσεις (dMMR ή pMMR) χωρίς παράγοντες κινδύνου, δεν συνιστάται η χορήγηση χημειοθεραπείας.

Συμπληρωματική χημειοθεραπεία στο Στάδιο III

Στο Στάδιο III του καρκίνου παχέος εντέρου, δηλαδή στις περιπτώσεις όπου διαπιστώνονται διηθημένοι λεμφαδένες στην παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος, συνιστάται συμπληρωματική χημειοθεραπεία με συνδυασμό φθοριοπυριμιδίνης και οξαλιπλατίνης για χρονικό διάστημα 3 έως 6 μηνών. Η μείωση του κινδύνου θανάτου από τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία με το συνδυασμό φαρμάκων εκτιμάται γύρω στο 20%.

Η οξαλιπλατίνη είναι το μοναδικό δραστικό πλατινούχο φάρμακο στον κολορρικό καρκίνο και το όφελος στην επιβίωση από την προσθήκη της έχει φανεί σε πλήθος μελετών με ασθενείς Σταδίου III. Εξάιρεση αποτελεί ο πληθυσμός ασθενών ηλικίας άνω των 70 ετών, στους οποίους το όφελος από την οξαλιπλατίνη δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένο. Επίσης, ένας επιπλέον περιορισμός σχετικά με τη χρήση της είναι η παρενέργεια της περιφερικής νευροπάθειας, η οποία είναι εντονότερη και πιο συχνή σε μεγαλύτερης διάρκειας χορήγηση (6 μήνες).

Σε μια προσπάθεια μείωσης της διάρκειας θεραπείας

από τους 6 στους 3 μήνες, ώστε να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της νευροπάθειας, πλέον έχει καθιερωθεί το Στάδιο III να διακρίνεται σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Συγκεκριμένα, όταν ο όγκος επεκτείνεται τοπικά στο σπλαγχνικό περιτόναιο ή σε γειτονικά όργανα (pT4) ή και διηθεί τουλάχιστον 4 περιοχικούς λεμφαδένες (N2), τότε χαρακτηρίζεται ως υψηλού κινδύνου και προκρίνεται η χορήγηση εξαμηνιαίας θεραπείας. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις (όγκοι T1-3N1) η νόσος χαρακτηρίζεται ως χαμηλού κινδύνου και η θεραπεία για 3 μήνες θεωρείται μη κατώτερη των 6 μηνών.

Όσον αφορά την επιλογή της φθοριοπυριμιδίνης, στη σχετική μεταανάλυση η μη κατωτερότητα (non inferiority) της τρίμηνης έναντι της εξαμηνιαίας θεραπείας αφορούσε το σχήμα CAPOX (καπεσιταβίνη/οξαλιπλατίνη) και δεν φάνηκε να ισχύει για το σχήμα FOLFOX (5-φθοριουρακίλη/Λευκοβορίνη/Οξαλιπλατίνη). Συνεπώς στο Στάδιο III χαμηλού κινδύνου συνιστάται το σχήμα CAPOX για 3 μήνες ή το σχήμα FOLFOX για 6 μήνες. Στο στάδιο III υψηλού κινδύνου έχει καθιερωθεί το σχήμα FOLFOX για 6 μήνες. Το σχήμα CAPOX για 6 μήνες θεωρείται πιο τοξικό και χρησιμοποιείται εναλλακτικά αν δεν υπάρχει δυνατότητα εξασφάλισης κεντρικής φλεβικής πρόσβασης με εμφυτεύσιμο ενδαγγειακό καθετήρα (Port-a-Cath) που απαιτείται για τη συνεχή στάγδην έγχυση της 5-φθοριουρακίλης (FOLFOX).

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η συμπληρωματική χημειοθεραπεία πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου με θετικούς λεμφαδένες (Στάδιο III), ενώ στο Στάδιο II έχει θέση σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής κατόπιν εκτίμησης κλινικών, ιστολογικών και μοριακών χαρακτηριστικών του όγκου. Η κατάλληλη συνεργασία χειρουργού και ογκολόγου με στόχο την έγκαιρη έναρξη της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας, αποτελεί προϋπόθεση για την επίτευξη του βέλτιστου ογκολογικού αποτελέσματος, δηλαδή την ίαση από τον συγκεκριμένο καρκίνο.

Abstract

Baxevanos P, Kosmidis P. Adjuvant chemotherapy in stages II and III of colorectal cancer. Ιατρικά Ανάλεκτα, 2023; D22: 1.085-1.087

Following potentially curative resection of colon cancer, the goal of adjuvant chemotherapy is to eradicate micrometastases and improve the likelihood of cure. Fluoropyrimidines (5-fluorouracil or capecitabine) either as monotherapy or in combination with oxaliplatin comprise the chemotherapy regimen. The absolute magnitude of benefit for adjuvant chemotherapy in resected stage II disease is not as great as in stage III disease. The general approach to adjuvant chemotherapy in patients with resected stage II disease is informed by the MMR status as well as the presence or absence of high-risk clinicopathologic features. Adjuvant chemotherapy is generally recommended to all patients with resected stage III colon cancer. For individuals with high-risk stage III disease (T4 or N2) six months of adjuvant therapy is the standard approach. For most patients with lower risk stage III disease (T1-3, N1) limiting adjuvant therapy to three months with CAPOX regimen is non inferior in terms of survival, while it leads to significantly lower rates of oxaliplatin neuropathy.

Βιβλιογραφία

1. Allemani C, Weir H, et al. *Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)*. *The Lancet*, 2015; 385: 977-1.010.
2. Edge SB, Byrd DR, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, 7th ed, New York 2010, p.143.
3. Argilis G, Tabernero J, et al. *Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*, 2020; 31: 1.291-1.305.
4. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (Accessed on February 21, 2023).
5. Sanoff HK, Carpenter W, et al. *Comparative effectiveness of oxaliplatin vs non-oxaliplatin-containing adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2012; 104: 211-227.
6. Andri T, Meyerhardt J, et al. *Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials*. *The Lancet Oncology*, 2020; 21: 1.620-1.629.

Χειρουργική προσέγγιση καρκίνου του ορθού

Νικόλαος Θ. Μπολτσής

Χειρουργός, Αν. Διευθυντής Στ' Χειρουργικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
nikosboltsis@gmail.com

Το ορθό αποτελεί το πέρας του παχέος εντέρου και, πιο συγκεκριμένα, τα τελευταία 12-15 εκ. από τον πρωκτικό σωλήνα. Η χειρουργική προσέγγιση του ορθικού καρκίνου παρουσιάζει ουσιαστικές διαφορές από αυτή του υπόλοιπου παχέος εντέρου, σε τέτοιο βαθμό που το ορθό θα πρέπει να θεωρείται ένα διαφορετικό όργανο.

Η χειρουργική είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης του συγκεκριμένου καρκίνου και στοχεύει στην ογκολογική αρτιότητα, αφού αυτή αποτελεί τον κύριο παράγοντα επιβίωσης, ενώ ταυτόχρονα οφείλει να εξασφαλίσει τη βέλτιστη ποιότητα ζωής του ασθενούς. Αυτή επηρεάζεται από την περιεχειρητική νοσηρότητα, την εμφάνιση του συνδρόμου χαμηλής πρόσθιας εκτομής (LARS) σε πολύ υψηλό ποσοστό, που μπορεί να αγγίξει και το 90% (έπειξη προς αφόδευση, αίσθημα ατελούς κένωσης, λέκιασμα, κατακερματισμένη κένωση), διαταραχές της γενετήσιας λειτουργίας και διαταραχές ούρησης που σχετίζονται με κάκωση πλεγμάτων και κλάδων του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τη δημιουργία ειλεοστομίας εκτροπής και την πιθανότητα μόνιμης τελικής κολοστομίας.

Πρώιμα ορθικά νεοπλασμάτα T1 (sm1, sm2), NO με καλά ογκολογικά χαρακτηριστικά (EMVI-, PNI-, Low Grade), πρέπει να αντιμετωπίζονται σήμερα με διαπρωκτική τοπική εκτομή (TEM) στο πλαίσιο της διαπρωκτικής ενδοσκοπικής χειρουργικής (TES), με εξαιρετικά ογκολογικά αποτελέσματα και την ελάχιστη επίπτωση στην ποιότητα ζωής.

Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις νεοπλασμάτων του ορθού, μοναδική χειρουργική επιλογή είναι η ολική εκτομή του μεσοορθού (TME) όπως περιγράφηκε από τον Heald τη δεκαετία του '80 και άλλαξε άρδην τα ποσοστά τοπικής υποτροπής του ορθικού καρκίνου και κατ' επέκταση της επιβίωσης. Πρόκειται για την υπό άμεση όραση και οξεία παρασκευή αφαίρεση του ορθού και του περιορθικού λιπώδους ιστού, όπου εδράζονται οι λεμφαδένες, με σεβασμό στα εμβρυολογικά πλάνα και την απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας 1 εκ. από την έκφυσή της.

Με τη νέα αυτή τακτική το χειρουργικό παρασκευάσμα

περιβάλλεται από μία περιτονία, τη μεσοορθική περιτονία, που οφείλει να είναι ακέραια στο σύνολό της. Ο παθολογοανατόμος πλέον είναι ο κριτής της χειρουργικής ποιότητας, αφού αυτός αξιολογεί το παρασκευάσμα και το βαθμολογεί, χαρακτηρίζοντάς το τέλειο, ημιτέλες ή ατελές. Η αξιολόγηση αυτή του παρασκευάσματος έχει άμεση συσχέτιση και είναι ο κυριότερος παράγοντας πρόγνωσης της τοπικής υποτροπής και επιβίωσης. Με αυτή την προσέγγιση τα ποσοστά τοπικής υποτροπής έπεσαν κάτω του 8%, ενώ μέχρι τότε έφταναν ακόμη και στο καταστροφικό ποσοστό του 40%.

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας με πρωτόκολλο ορθού και η διενέργεια και ανάγνωσή της από εξειδικευμένο ακτινοδιαγνώστη, είναι το απόλυτο εργαλείο της προεχειρητικής εκτίμησης της πιθανότητας αποτυχίας επίτευξης του τέλειου παρασκευάσματος. Όπως αποδείχτηκε από τη μελέτη MERCURY, απόσταση του όγκου ή λεμφαδένα ή εξωαυλικής εμφύτευσης <1 χιλ. από τη μεσοορθική περιτονία, είναι προγνωστικός παράγοντας αυξημένων ποσοστών τοπικής υποτροπής και μειωμένης επιβίωσης.

Στις περιπτώσεις αυτές που διακυβεύεται το κυκλοτερές όριο εκτομής (CRM), η προσθήκη της προεχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε επίτευξη αρνητικών ορίων εκτομής, να μειώσει την τοπική υποτροπή <5% και να αυξήσει τις πιθανότητες επίτευξης μιας σφιγκτηροσωστικής επέμβασης με επακόλουθη αποφυγή της μόνιμης κολοστομίας.

Οι τεχνικές ήσσονος προσπέλασης (MIS) (λαπαροσκοπική και ρομποτική χειρουργική) με τα βιβλιογραφικά αποδεδειγμένα πλεονεκτήματά τους (μειωμένος χρόνος νοσηλείας και απώλεια αίματος, ταχύτερη επάνοδος στην εργασία, βέλτιστο αισθητικό αποτέλεσμα), ήταν αναμενόμενο να εφαρμοστούν και στην αντιμετώπιση του ορθικού καρκίνου με απώτερο στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Πολυκεντρικές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες (MRC CLASICC, COREAN, COLOR II) έδειξαν παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα της λαπαροσκο-

πικής χειρουργικής σε σχέση με την ανοικτή χειρουργική σε συνδυασμό με τα προαναφερθέντα πλεονεκτήματα.

Ακολούθησε η ευρεία χρήση τους στον ορθικό καρκίνο, μέχρι που το 2019 δύο ταυτόχρονες μελέτες από τις ΗΠΑ (ACOSCOG Z6051) και την Ωκεανία (AlaCaRT) απέτυχαν να δείξουν ότι η λαπαροσκοπική προσέγγιση δεν υπολείπεται της ανοικτής όσον αφορά στην ποιότητα του παρασκευάσματος. Αυτή η παρατήρηση δεν μεταφράστηκε, όμως, σε χειρότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής και επιβίωσης στην τριετία. Η παγκόσμια χειρουργική κοινότητα, όμως, επανεξέτασε την εφαρμογή της λαπαροσκοπικής μεθόδου στον καρκίνο του ορθού για να καταλήξει ξανά στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για μια διαφορετική νοσολογική οντότητα από τον καρκίνο του παχέος εντέρου, που απαιτεί πρόσθετη εκπαίδευση του χειρουργού και πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα. Αυτή είναι άλλωστε σήμερα η κατευθυντήρια οδηγία του αμερικανικού κολλεγίου των χειρουργών (ACS).

Η ρομποτική χειρουργική κλήθηκε στη φάση αυτή να πάρει τη σκυτάλη, υποσχόμενη καλύτερη ορατότητα στα στενά όρια της πυέλου, με ταυτόχρονη ακρίβεια και ευελιξία χειρισμών. Όμως, η μόνη προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη που έχουμε (ROLLAR) απέτυχε να δείξει στατιστικά σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τη λαπαροσκοπική μέθοδο.

Η χειρουργικές δυσκολίες, ειδικότερα στην περίπτωση του καρκίνου του άνω τριτημορίου του ορθού, οφείλονται στον περιορισμό της ευελιξίας χειρισμών βαθιά στην πύελο, ειδικότερα στις περιπτώσεις ανδρών με στενή πύελο και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, τη μειωμένη ορατότητα και τη δυσκολία επίτευξης αρνητικού άνω ορίου εκτομής (DRM). Η διαπρωκτική ολική εκτομή του μεσοορθού (taTME) εμφανίστηκε στο προσκήνιο σαν απάντηση στα προβλήματα αυτά. Πρόκειται για τη διενέργεια της γνωστής ολικής εκτομής του μεσοορθού, ξεκινώντας διαπρωκτικά και προχωρώντας από κάτω προς τα πάνω, συνδυαζόμενη με τη λαπαροσκοπική χειρουργική για τον κοιλιακό χρόνο. Τα μέχρι στιγμής δεδομένα δείχνουν παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα, αλλά περιμένουμε αποδείξεις ποιότητας από τη μελέτη COLOR III που είναι σε εξέλιξη.

Ακόμη και στην περίπτωση που ένα νεόπλασμα διηθεί τον έσω σφιγκτήρα του πρωκτού ή φτάνει στην ορθοπρωκτική συμβολή (1,5 εκ. από την οδοντωτή γραμμή), με τη βοήθεια της προεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας και

την εκτέλεση της διαμεσοσφιγκτηριακής εκτομής (ISR), δηλαδή της αφαίρεσης μέρους ή όλου του έσω σφιγκτήρα, είναι δυνατόν να αποφευχθεί η μόνιμη κολοστομία με ογκολογική ασφάλεια και οι μισοί περίπου ασθενείς να έχουν ικανοποιητική ποιότητα ζωής.

Με την εξέλιξη, λοιπόν, των σφιγκτηροσωστικών επεμβάσεων και τη γνώση ότι απόσταση 1 εκ. από το άνω όριο εκτομής είναι ογκολογικά ασφαλής, η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού, η οποία περιγράφηκε στην αρχή του 20ού αιώνα και κυριάρχησε στην αντιμετώπιση του καρκίνου του άνω τριτημορίου του ορθού για περίπου 80 χρόνια, έχει θέση σήμερα μόνο στις περιπτώσεις που το νεόπλασμα διηθεί τον έσω σφιγκτήρα ή υπάρχει προεγχειρητικά ακράτεια.

Η ευρεία χρήση της προεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας και η επανεκτίμηση των ασθενών με MRI και ενδοσκοπηση 8-12 εβδομάδες μετά το πέρας της οδηγούσαν στην παρατήρηση ότι σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (έως 30%) υπήρξε πλήρης υποστροφή του όγκου. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε σε μια νέα προσέγγιση με τη χορήγηση της χημειοθεραπείας και της ακτινοβολίας στο σύνολο τους προεγχειρητικά, χωρίς όμως να έχει ακόμη τυποποιηθεί η σειρά χορήγησης τους (TNT: Total Neoadjuvant Therapy). Θα μπορούσαμε άραγε να τη χορηγήσουμε σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο του ορθού και είτε να τους παρακολουθούμε στενά χωρίς επέμβαση (Wait & Watch) σε περίπτωση πλήρους υποστροφής είτε να χειρουργούμε με τη διαπρωκτική μέθοδο TEM, που αναφέρθηκε πρώτη, τον εναπομείναντα όγκο; Αν και υπάρχουν πολλές βιβλιογραφικές αναφορές που υποστηρίζουν μια τέτοια προσέγγιση και αναμένονται αποτελέσματα πολλών τυχαίοποιημένων προοπτικών μελετών, δικαιολογείται μόνο στο πλαίσιο ερευνητικού πρωτοκόλλου ή ασθενών που αδυνατούν να υποβληθούν σε επέμβαση λόγω συννοσηρότητας και κατόπιν ενδελεχούς ενημέρωσης του ασθενούς.

Τα τελευταία 40 χρόνια υπάρχει μια διαρκής και πολύπλευρη εξέλιξη στην αντιμετώπιση του ορθικού καρκίνου με συνεχή προσπάθεια βελτίωσης των ογκολογικών αποτελεσμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών μέσω των σφιγκτηροσωστικών και ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών μέχρι την ακραία περίπτωση της προσπάθειας διατήρησης του οργάνου.

Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο στο πλαίσιο συνεργασίας όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων, ογκολόγου,

ογκολόγου ακτινοθεραπευτή, χειρουργού, ακτινολόγου, παθολογοανατόμου και αλληλεπίδρασης αυτών σε ογκολογικά συμβούλια (MDT). Η βέλτιστη μέθοδος αντιμετώπισης πρέπει να εξατομικεύεται και να λαμβάνεται υπόψη

η επιθυμία του ασθενούς, αφού ενημερωθεί διεξοδικά.

Η ποιότητα της χειρουργικής συνιστώσας θα εξασφαλιστεί μέσω της διαρκούς εκπαίδευσης των χειρουργών και της εξειδίκευσης στο συγκεκριμένο αντικείμενο.

Abstract

Boltsis N. Surgical approaches in rectal cancer. Iatrika Analekta, 2023; 22: 1.088-1.091

The rectum represents the distal-most aspect of the colon and measures about 12-15 cm from the anal verge. Preoperative MRI is of utmost importance as it can predict CRM involvement and thus determine which cases should be treated with local resection using transanal endoscopic surgery (TES), which should be referred to neoadjuvant chemoradiation and which should be treated with straightforward total mesorectal excision (TME). TME was described back in the 80s by JR Heald and is a specimen-oriented surgery based on embryological planes. A clear CRM and DRM margin together with the quality of the specimen according to the pathological report are the most important predictors of local recurrence and disease free survival. Minimally invasive techniques (MIS) (laparoscopy, robot-assisted) are being utilized in TME and due to various conflicting data regarding their oncological safety, a newly introduced transanal TME (taTME) was proposed to deal with the challenging bulky, low rectal tumors, especially in a high BMI male patient. Neoadjuvant chemoradiation and techniques such as the Intersphincteric resection (ISR), shifted the surgical approach to sphincter preserving surgery, leaving to abdominoperineal resection (APR) only the cases where the external sphincter is infiltrated. Total neoadjuvant chemoradiation may lead to organ preservation (Wait & Watch) in the future.

Βιβλιογραφία

1. NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer, Version 4.2022.*
2. Heald RJ. *The "Holy Plane" of rectal surgery. JR Soc Med 1988; 81: 503-508.*
3. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. *Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet, 1993; 341: 457-460.*
4. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. *The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982; 69: 613-616.*
5. Quirke P, Dixon MF, Durdey P, et al. *Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Lancet, 1986; 328: 996-999.*
6. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. *Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. J Clin Oncol 2014; 32: 34-43.*
7. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med. 2001; 345: 638-646.*
8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004; 351: 1.731-1.740.*
9. 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: 1.718-1.726.*
10. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, 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: 3.061-3.068.*
11. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. *Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 210-218.*
12. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. *A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. N Engl J Med 2015; 372: 1.324-1.332.*
13. Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. *Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15: 767-774.*
14. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. *Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage ii or iii rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. JAMA 2015; 314: 1.346-1.355.*
15. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. *Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALa-CaRT randomized clinical trial. JAMA 2015; 314: 1.356-1.363.*
16. You YN, et al. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer.*

- Dis Colon Rectum 2020; 63: 1.191-1.222.
17. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. *Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: the ROLARR randomized clinical trial.* JAMA. 2017; 318: 1.569-1.580.
 18. P. Sylla, D.W. Rattner, S. Delgado, et al. *NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance.* Surg. Endosc. 2010; 24: 1.205-1.210.
 19. Roodbeen SX, Penna M, van Dieren S, et al. *On behalf of the International TaTME Registry Collaborative. Local recurrence and disease-free survival after transanal total mesorectal excision: results from the International TaTME Registry.* J. Natl. Compr. Cancer Netw. 17, 2021.
 20. Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, et al. *COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer.* Surg. Endosc. 2016; 30: 3.210-3.215.
 21. Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, et al. *Intersphincteric resection for low rectal tumours.* British Journal of Surgery, 1994; 81: 1.376- 1.378.
 22. Martin ST, H. Heneghan M, Winter DC. *Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer.* British Journal of Surgery 2012; 99: 603-612.
 23. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, et al. *Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes.* Ann Surg 2020; 271: 440-448.
 24. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. *Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy.* J Clin Oncol 2022; 40: 2.546-2.556.
 25. Rombouts AJM, et al. *Can we save the rectum by watchful waiting or trans anal microsurgery following (chemo) radiotherapy versus total mesorectal excision for early rectal cancer (STAR-TREC study)? protocol for a multicentre, randomised feasibility study.* BMJ Open 2017; 7: e019474.

Τοπικές θεραπείες ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του παχέος εντέρου

Μιχαήλ Γλυνός

Επεμβατικός Ακτινολόγος, Διευθυντής Τμήματος Επεμβατικής Ακτινολογίας ΥΓΕΙΑ

MGlynos@hygeia.gr

Η χειρουργική θεραπεία αποτελεί την πρώτη επιλογή σε oligometastatic νόσο, εφόσον αυτή είναι εφικτή. Εν τούτοις, μόνο ένα ποσοστό περί το 20% των ασθενών είναι υποψήφιοι για ηπατεκτομή λόγω θέσης, πολυεστιακότητας ή μικρού υπολειπόμενου ηπατικού παρεγχύματος (FLR). Ως εκ τούτου, συχνά απαιτούνται τοπικοπεριοχικές θεραπείες, μόνες ή, κατά κανόνα, σε συνδυασμό με τη συστηματική χημειοθεραπεία.

Οι κυριότερες μέθοδοι σε αυτές τις περιπτώσεις είναι:

- ▶ Θερμική κατάλυση με ραδιοσυχνότητες (RFA) ή μικροκύματα (MWA).
- ▶ Εξωτερική ακτινοθεραπεία-στερεοτακτική ακτινοθεραπεία.
- ▶ Ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία-χημειοεμβολισμός (TACE).
- ▶ Ενδαρτηριακός Ραδιοεμβολισμός (TARE).

Θερμική κατάλυση ηπατικών εστιών

Σε περιπτώσεις ασθενών υποψήφιων για χειρουργική θεραπεία, η θερμική κατάλυση έχει αποδειχθεί υποδεέστερη σε σύγκριση με τη χειρουργική εκτομή, έστω κι αν συνοδεύεται από λιγότερες επιπλοκές. Ο συνδυασμός των δύο μεθόδων ενδέχεται να προσφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις εστιών που είναι δύσκολο να εκταμούν ή σε περιπτώσεις όπου αποφασίζεται η ηπατεκτομή σε δύο στάδια (two-stage hepatectomy). Σε αυτή την περίπτωση διενεργείται θερμική κατάλυση των εστιών στον ένα ηπατικό λοβό και εμβολισμός του ετερόπλευρου κλάδου της πυλαίας φλέβας, με σκοπό την αντιρροπιστική υπερτροφία του άλλου λοβού και ακολούθως την εκτομή του ατροφήσαντος ηπατικού λοβού.

Σημαντικό σε παρόμοιες περιπτώσεις είναι ο πλήρης εντοπισμός των εστιών με βάση τις απεικονιστικές μεθόδους (CT, MRI, PET-CT scan) και το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα. Η επιλογή μεταξύ RFA και MWA εξαρτάται από παράγοντες όπως η θέση και το μέγεθος της εστίας. Εστίες σε άμεση επαφή με μεγάλα αγγεία δυνατόν να

εμφανίσουν πλημμελή νέκρωση εξαιτίας του φαινομένου της θερμικής απορροής (heat-sink effect), ενώ η χρήση MWA σε εστίες σε επαφή με κεντρικά χολαγγεία ενέχει τον κίνδυνο δημιουργίας χολώματος.

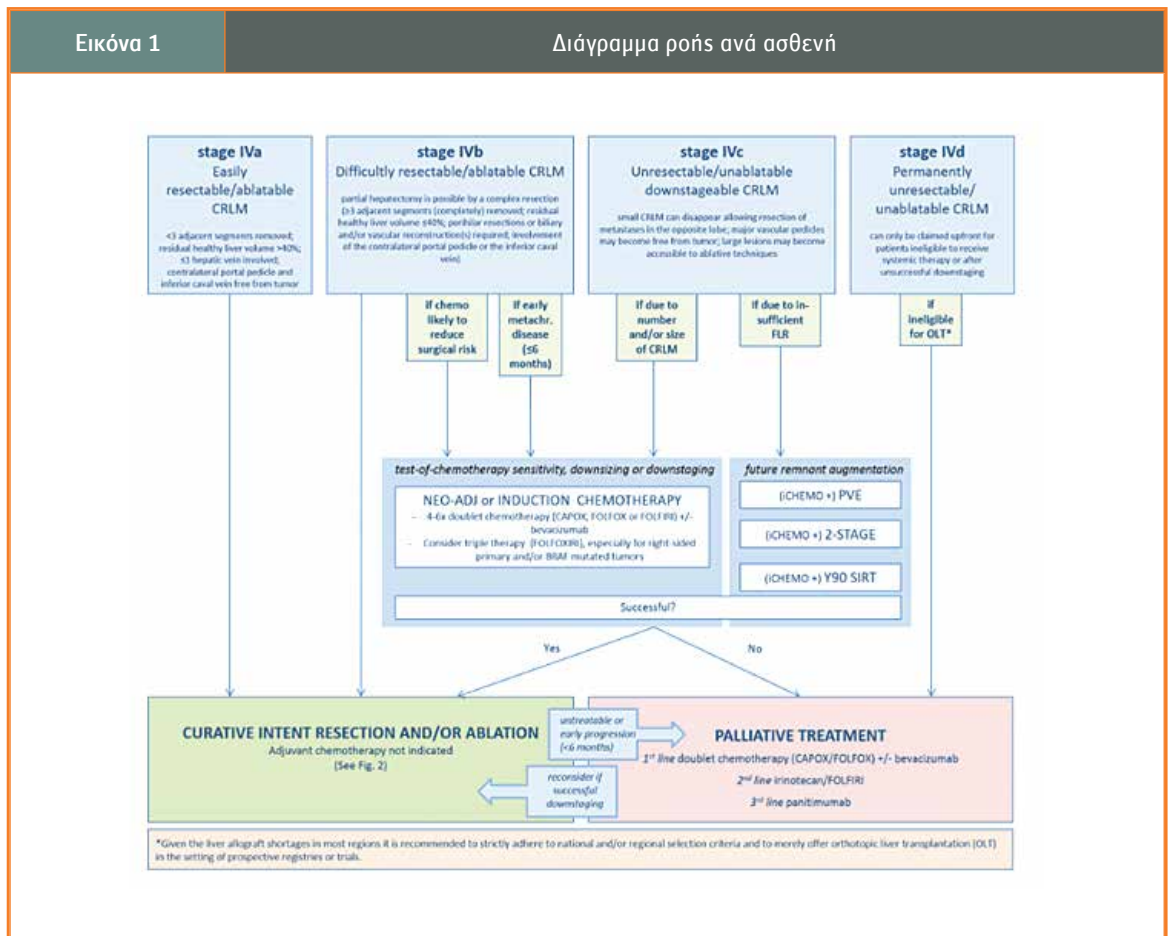
Σε περιπτώσεις ανεγχείρητων ηπατικών μεταστάσεων, η θερμική κατάλυση συνιστάται για ασθενείς με μέχρι τρεις εστίες διαμέτρου μέχρι 3 cm σε ικανοποιητική απόσταση από σημαντικές ανατομικές περιοχές (αιμοφόρα αγγεία, μεγάλοι κλάδοι χοληφόρων, χοληδόχος κύστη, παχύ έντερο). Σε προχωρημένα στάδια της νόσου έχουν περιγραφεί καταλύσεις μέχρι 9 εστιών διαμέτρου μέχρι 5 cm. Θα πρέπει να τονιστεί η ανάγκη νέκρωσης (κατάλυσης) τουλάχιστον ενός εκατοστού υγιούς ηπατικού παρεγχύματος πέριξ της εστίας ώστε να αναμένεται καλύτερος έλεγχος της νόσου.

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σύγκρισης θερμικής κατάλυσης (RFA, MWA) και συστηματικής χημειοθεραπείας, ο συνδυασμός κατάλυσης-χημειοθεραπείας είχε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα (30m OS 61,7% vs 57,6%, 8y OS 35,9% vs 8,9%, 8y local DFS 22,3% vs 2%). Σε άλλη ανασκόπηση σύγκρισης κατάλυσης και εκτομής, η χειρουργική εξαίρεση προτιμάται στις περισσότερες μελέτες, ενώ για μονήρεις εστίες μικρότερες των 3 cm στο 25% των μελετών προτιμάται η θερμική κατάλυση.

Σε μικρές εστίες έχει επίσης εφαρμογή η κρουοπηξία, η οποία όμως απαιτεί καθοδήγηση μόνο μέσω αξονικής τομογραφίας. Σε περιπτώσεις γειννίαςας με εμφανείς αγγειακές δομές (>5 mm) μπορεί να εφαρμοστεί η μη αναστρέψιμη ηλεκτροπόρωση (Irreversible Electroporation - IRE). Κατ' αυτήν τοποθετούνται 4-6 ηλεκτρόδια στην περιφέρεια της εστίας και, υπό γενική αναισθησία και μυοχαλαση, διοχετεύονται ηλεκτρικές εκκενώσεις 2.000-2.500 V σε nanoseconds σε συγκεκριμένες στιγμές της καρδιακής εκπόλωσης. Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι σέβεται τις αγγειακές δομές, ενώ μειονέκτημα αποτελεί η περίπλοκη διαδικασία τοποθέτησης των ηλεκτροδίων.

Εικόνα 1

Διάγραμμα ροής ανά ασθενή



Στη μελέτη COLLISION προτείνεται ο αλγόριθμος αξιολόγησης και θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη και την υποκείμενη ηπατική επάρκεια.

Ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία-χημειοεμβολισμός

Η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία (hepatic artery infusion) ως συμπληρωματική της συστηματικής χημειοθεραπείας περιλαμβάνει την τοποθέτηση καθετήρα στην ιδίως ηπατική αρτηρία και έγχυση χημειοθεραπευτικού, κυρίως FUDR, σε συνδυασμό με τη συστηματική χημειοθεραπεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται μεγαλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με την αποκλειστική συστηματική χημειοθεραπεία (38% vs 23,8% 10 years OS).

Σε ανεγκείριτες ηπατικές μεταστάσεις, η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία συμβάλλει σε καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου, όχι όμως και στην αντιμετώπιση των εξωηπατικών εντοπίσεων, με αποτέλεσμα να θεωρείται απαραίτη-

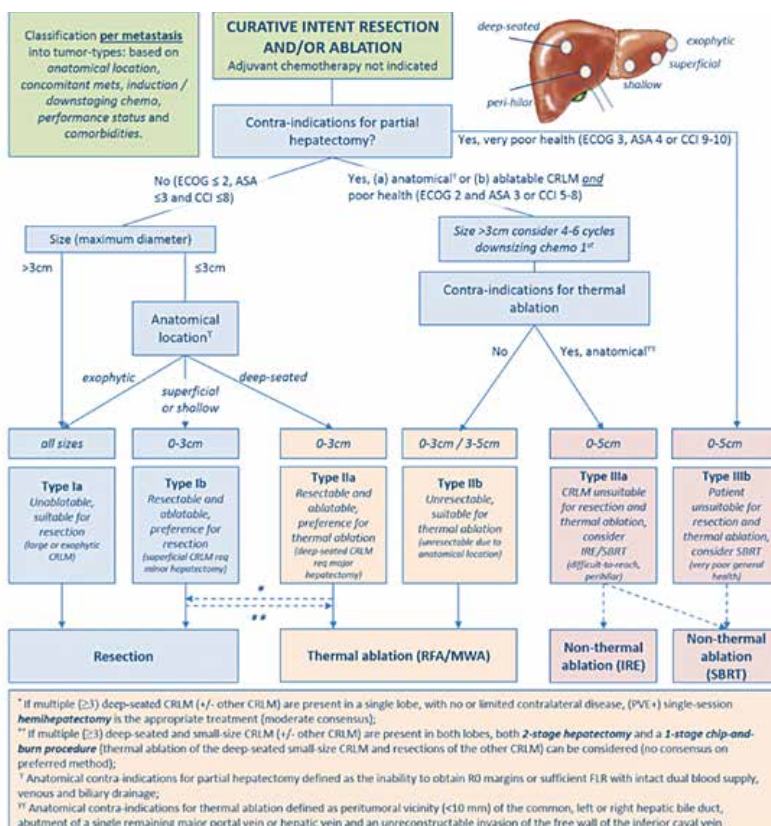
τος ο συνδυασμός τους.

Ο χημειοεμβολισμός αποσκοπεί σε χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπευτικού φαρμάκου με αργή απελευθέρωση και σταθερή δόση. Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιούνται μικροσφαιρίδια προφορτωμένα με χημειοθεραπευτικό, κυρίως ιρινοτεκάνη (DEBIRI). Σύμφωνα με το ESMO, χημειοεμβολισμός με DEBIRI θα πρέπει να εξετάζεται ως λύση σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο, οι οποίες δεν έχουν ανταποκριθεί στην χημειοθεραπεία. Προϋπόθεση του επιτυχούς χημειοεμβολισμού είναι να πρόκειται περί υπεραγγειώμενων εστιών.

Ο υπερεκλεκτικός μικροκαθετηριασμός σε περίπτωση oligομεταστατικής νόσου συνιστάται σε περιπτώσεις μη υψηλής αγγειοβρίθειας, καθώς οι περισσότερες υπόπυκνες εστίες στην μελέτη με αξονική τομογραφία παρουσιάζουν σχετική αγγειοβρίθεια κατά τον υπερεκλεκτικό μικροκαθετηριασμό, καθιστώντας έτσι εφικτό τον χημειοεμβολισμό τους.

Εικόνα 2

Διάγραμμα ροής ανά όγκο



Ενδαρτηριακός Ραδιοεμβολισμός (TARE, SIRT)

Πρόκειται περί της ενδαρτηριακής χορήγησης υψηλής δόσης ακτινοβολίας στις ηπατικές εστίες, με αποτέλεσμα τη νέκρωσή τους και την ίνωση.

Ουσιαστικά αποτελεί εκλεκτική εσωτερική ακτινοθεραπεία (Selective Intraarterial RadioTherapy - SIRT), χωρίς απαραίτητα εμβολισμό της εστίας. Συνθέστερα χρησιμοποιείται ραδιενεργό ύτριο-90, το οποίο εκλύει β-ακτινοβολία με διήθηση ιστού μέχρι 10 mm και χρόνο ημιζωής 64 ώρες.

Μελέτες έχουν δείξει ότι σε χημειοανθεκτικές μεταστάσεις η ανταπόκριση στον ραδιοεμβολισμό κυμαίνεται από 10% μέχρι 48%, ενώ η συνολική επιβίωση μεταξύ 10-15 μηνών. Σε άλλες μελέτες συγκρίνεται ο συνδυασμός TARE και συστηματικής χημειοθεραπείας (FOLFOX, FOLFIRI, 5FU) με μόνο συστηματική χημειοθεραπεία. Ενώ η συνολική επιβίωση δεν φαίνεται να διαφέρει ουσιαστικά μεταξύ των δύο ομάδων, ο έλεγχος της ηπατικής νόσου διαφέρει σημαντικά υπέρ του συνδυασμού.

Οι κυριότερες ενδείξεις για ραδιοεμβολισμό είναι: νόσος αποκλειστικά ή κυρίως στο ήπαρ, συνολικό ηπατικό ογκικό φορτίο μέχρι 25% και καλή ηπατική λειτουργία. Αντενδείξεις αποτελούν το μικρό προσδόκιμο επιβίωσης, η αδυναμία ασφαλούς προσέγγισης του όγκου και η διαφυγή πλέον του 20% του εμβολικού υλικού στους πνεύμονες ή σε άλλες εξωηπατικές εντοπίσεις (π.χ. γαστρεντερικός σωλήνας).

Του ραδιοεμβολισμού προηγείται μελέτη με τεχνήτιο-99 σε μακροσφαιρίνη (Tc-99 MAA), κατά την οποία ελέγχεται ο βαθμός καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου και υπολογίζεται η δόση χορήγησης του Y-90.

Στη μελέτη SIRFLOX, αν και δεν σημειώθηκε διαφορά στη συνολική επιβίωση, εν τούτοις παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά υπέρ του συνδυασμού FOLFOX+ TARE όσον αφορά στον τοπικό έλεγχο της ηπατικής νόσου. Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και από τη συνδυασμένη ανάλυση των ευρημάτων τριών μεγάλων μελετών (SIRFLOX, FOXFIRE, FOXFIRE-GLOBAL).

Ο θεραπευτικός σχεδιασμός του ραδιοεμβολισμού συνδυάζεται εσχάτως και με τη μελέτη των βιοδεικτών (biomarkers), όπως του KRAS και του λόγου ουδετερόφιλων-λεμφοκυττάρων.

Σε μελέτη του 2018, οι Baltatzis και Siriwardena κατέδειξαν ποσοστό 13,8% των ανεγχείρητων περιπτώσεων α-

σθενών με ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο, οι οποίες με τον ραδιοεμβολισμό κατέστησαν χειρουργήσιμες, επιβεβαιώνοντας ευρήματα παλαιότερης μελέτης. Η συνεισφορά αυτή αποκτά μεγάλη σημασία λαμβανομένου υπόψη ότι η χειρουργική εξαίρεση των μεταστάσεων αποτελεί το gold standard της θεραπείας τους.

Abstract

Glynos M. Locoregional treatment for colorectal liver metastases. Iatrika Analekta, 2023; D22: 1.092-1.095

Although current guidelines recommend surgical resection as first-line treatment, a mere 20% or less of the patients are amenable to hepatectomy. For the rest of the patients with colorectal metastatic disease, a multidisciplinary treatment approach is favored, combining systemic chemotherapy with a toolbox of local ablative therapies. Ultrasound, CT or MRI guided thermal ablation has been proved effective for lesions up to 3 lesions 4cm in diameter and as many as 5 lesions 3 cm in diameter. Metastasectomy combined with ablation of non-operable lesions lead to increased overall survival in many studies. Transarterial chemoembolization (TACE) is a safe and effective treatment for inoperable cases, rendering better OS when combined with systemic chemotherapy alone. Radioembolization is also an radiation-ablative treatment with promising results in cases potentially inoperable with increased Liver Progression-free survival (PFS). Moreover, with careful application of the method, a significant number of inoperable cases become operable, thus increasing Overall Survival.

Βιβλιογραφία

1. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg, et al. *Radiofrequency and Microwave ablation compared to systemic chemotherapy and to partial hepatectomy in the treatment of colorectal liver metastases: a Systematic review and meta-analysis.* Cardiovasc. Interventi. Radiol. 2018; 41: 1.189-1.204.
2. *Resectability and Ablatability Criteria for the treatment of liver only colorectal metastases: multidisciplinary consensus document from the COLLISION trial group.* Cancers, 2020; 12: 1.779.
3. Koerkamp BG, Sadot E, Kemeny NE, et al. *Perioperative arterial infusion pump chemotherapy is associated with longer survival after resection of colorectal liver metastases: a propensity score analysis.* J Clin Oncol, 2017; 35: 1.938-1.944.
4. Kemeny NE, Niedwietsky D, Hollis DR, et al. *Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life and molecular markers (CALGB 9481).* J Clin Oncol. 2006; 24: 1.395-1.403.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. *ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer.* Ann Oncol. 2016; 27: 1.386-1.422.
6. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. *Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study.* Anticancer Res. 2012; 32: 1.387-1.395.
7. I. Bargellini, E Bozzi, G Lorenzoni, et al. *Role of transarterial Radioembolization in Metastatic Colorectal Cancer.* Cardiovasc Intervent Radiol, 2022; 45: 1.579-1.589.
8. M. Baltatzis, AK Siriwardena. *Liver resection for colorectal hepatic metastases after systemic chemotherapy with Yttrium-90 microspheres: a systematic review.* Dg Surg, 2018; 36: 273-280.
9. B.Garlip, P. Gibbs, GA van Hazel, et al. *Resect: Blinded assessment of amenability to potentially curative treatment of previously unresectable colorectal cancer liver metastases (CRC LM) after chemotherapy + RadioEmbolization (SIRT) in the randomized SIFLOX trial.* J Clin Oncol, 2017; 35: 3.532-3.532.

Χρήση ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Μαρία Μπισογιάννη

Παθολόγος - Ογκολόγος, Δ' Παθολογική Ογκολογική Κλινική ΥΓΕΙΑ
mmitsogianni@hygeia.gr

Φλώρα Σταυρίδη

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθύντρια Δ' Παθολογικής Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
fstavridi@hygeia.gr

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι η δεύτερη συνθε-
στερη κακοήθεια παγκοσμίως και τρίτη συχνότερη αιτία
θανάτου από καρκίνο, με πάνω από 150.000 περιπτώσεις
να διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο στις ΗΠΑ. Πυλώνας της
συστηματικής θεραπείας παραμένει η χημειοθεραπεία, σε
συνδυασμό με στοχευτικούς παράγοντες στη μεταστατική
νόσο. Παρ' όλα αυτά, η πρόγνωση των ασθενών με μετα-
στατικό καρκίνο του παχέος εντέρου παραμένει δυσμενής,
με πενταετή επιβίωση της τάξης του 14%.

Η ανοσοθεραπεία με χρήση αναστολέων σημείων ελέγ-
χου (Immune Checkpoint Inhibitors - ICIs) έχει αλλάξει
ριζικά τη θεραπευτική προσέγγιση μιας μεγάλης μερίδας
συμπαγών όγκων. Οι ICIs δρουν εμποδίζοντας την κατα-
σταλτική δράση των σημείων ελέγχου (PD-1, CTLA-4) στα
κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα και αποκαθιστώντας έτσι
την αντικαρκινική ανοσολογική απάντηση. Καλή ανταπό-
κριση στην ανοσοθεραπεία παρουσιάζουν τυπικά ασθενείς
με δυσλειτουργία συγκεκριμένων γονιδίων επιδιόρθωσης
του DNA (Mismatch Repair Deficiency - dMMR), η οποία
οδηγεί σε συσσώρευση σωματικών μεταλλάξεων και ανά-
πτυξη νεοπλασμάτων με υψηλή μικροδορυφορική αστά-
θεια. Μικροδορυφορική αστάθεια εμφανίζεται στο 15%
των νεοπλασμάτων παχέος εντέρου αρχικού σταδίου και
το 5% μεταστατικής νόσου. Τα 2/3 των περιστατικών αφο-
ρούν σποραδικές μεταλλάξεις, ενώ τα υπόλοιπα οικογενείς
περιπτώσεις συνδρόμου Lynch.

Ανοσοθεραπεία σε dMMR μεταστατική νόσο

Οι ICIs που χρησιμοποιούνται είναι τα anti-PD1 μονοκλωνι-
κά αντισώματα pembrolizumab, nivolumab και dostarlimab
και το αντίσωμα έναντι του CTLA-4 ipilimumab.

Ήδη από το 2015 έχουν αναφερθεί ενθαρρυντικά πο-
σοστά συνολικής ανταπόκρισης (Overall Response Rate -
ORR) της τάξης του 40% στο pembrolizumab σε ασθενείς
με μεταστατικό προθεραπευμένο dMMR καρκίνο του παχέ-

ος εντέρου. Δύο χρόνια αργότερα, η μελέτη-ορόσημο των
Li et al. κατέγραψε ανταποκρίσεις άνω του 50% σε dMMR
όγκους ανεξαρτήτως της πρωτοπαθούς εστίας, οπότε και
το pembrolizumab έλαβε έγκριση για τη συγκεκριμένη έν-
δειξη. Μάλιστα, υπάρχουν σήμερα δεδομένα ολικής επιβί-
ωσης άνω των 30 μηνών σε πολυθεραπευμένους ασθενείς
με κακοήθεια παχέος εντέρου. Η αποτελεσματικότητα του
pembrolizumab είναι ακόμα περισσότερο εμφανής στην
πρώτη γραμμή θεραπείας, όπου έχει φανεί με σαφήνεια
υπεροχή σε σχέση με τα καθιερωμένα θεραπευτικά σχή-
ματα. Η μελέτη φάσης III KEYNOTE-177 έδειξε ORR 44%,
διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου 17 μήνες και μέση
ολική επιβίωση που δεν έχει επιτευχθεί ακόμη κατά την
ολοκλήρωση της μελέτης με συνολικό follow up 44,5
μηνών.

Αντίστοιχα, το nivolumab σαν μονοθεραπεία, και ακόμη
περισσότερο σε συνδυασμό με ipilimumab, έχει δείξει θε-
τικά αποτελέσματα σε πολυθεραπευμένους ασθενείς, με
ORR 32% και 62% αντίστοιχα. Στην πρώτη γραμμή θερα-
πείας, υπάρχουν εντυπωσιακά δεδομένα φάσης II για τον
συνδυασμό nivolumab/ipilimumab, με ποσοστά ανταπό-
κρισης που φτάνουν το 69%. Ανταποκρίσεις που φτάνουν
το 40% σε προθεραπευμένους ασθενείς έχουν καταγραφεί
σε μελέτες πρωιμότερου σταδίου και με το dostarlimab.

Σε κάθε περίπτωση, και όπως είναι γνωστό και από
άλλους συμπαγείς όγκους, η ανοσοθεραπεία είναι πολύ
καλύτερα ανεκτή σε σχέση με τη χημειοθεραπεία, ενώ
συνδέεται και με μεγάλης διάρκειας ανταποκρίσεις. Με
βάση τα αποτελέσματα αυτά, οι ICIs καθιερωθεί ως θερα-
πεία εκλογής στην πρώτη γραμμή του μεταστατικού dMMR
καρκίνου του παχέος εντέρου.

Ανοσοθεραπεία σε dMMR εντοπισμένη νόσο

Η ανοσοθεραπεία φαίνεται πως έχει θέση και σε πρωιμό-
τερα στάδια dMMR νόσου. Στη μελέτη NICHE, σε σύνολο

32 ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου III, η προεγχειρητική λήψη μιας δόσης ipilimumab και δύο δόσεων nivolumab οδήγησε σε συνολικό ποσοστό παθολογοανατομικής ανταπόκρισης 100%, ενώ το 69% των ασθενών εμφάνισαν πλήρη ανταπόκριση.

Ακόμα εντυπωσιακότερα είναι τα δεδομένα της ανοσοθεραπείας στον dMMR τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού. Οι Cercek et al. κατέγραψαν ποσοστό 100% πλήρους απεικονιστικής και παθολογοανατομικής ανταπόκρισης σε σύνολο 12 ασθενών με τοπικά προχωρημένη νόσο που έλαβαν σαν μοναδική θεραπεία dostarlimab για χρονικό διάστημα 6 μηνών. Το μέσο follow up κατά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων ανέρχεται στο 1 έτος και στο διάστημα αυτό δεν έχει καταγραφεί καμία περίπτωση υποτροπής.

Τα εντυπωσιακά αυτά δεδομένα υπερέχουν τόσο από τα αντίστοιχα στον dMMR μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, όσο και από εκείνα σε πρώιμα στάδια άλλων συμπαγών όγκων, γεγονός που υπογραμμίζει τις διαφορές βιολογικής συμπεριφοράς των διαφορετικών όγκων και της εντοπισμένης από τη μεταστατική νόσο. Για παράδειγμα, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την ύπαρξη μεγαλύτερης ευαισθησίας στην ανοσοθεραπεία των νεοπλασμάτων που οφείλονται σε σύνδρομο Lynch σε σχέση με τις σποραδικές περιπτώσεις dMMR, καθώς και διαφορετική ανταπόκριση όγκων του δεξιού σε σχέση με το αριστερό κόλο.

Σε κάθε περίπτωση, πριν ενταχθούν οι ελπιδοφόρες αυτές προσεγγίσεις στην κλινική πράξη, μένει να αποδειχθεί ότι οι ανταποκρίσεις που παρατηρήθηκαν αντιστοιχούν σε ένα αντίστοιχα καλό διάστημα ελεύθερο νόσου, καθώς και να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες μελέτες.

Ανοιχτά ερωτήματα

Η θέση της ανοσοθεραπείας σε pMMR νόσο

Τα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας σε μεταστατική νόσο με απουσία μικροδορυφορικής αστάθειας έχουν υπάρξει απογοητευτικά. Πρόσφατα πιθανολογήθηκε ότι η ύπαρξη μεταλλάξεων της πολυμεράσης E (POLE), η οποία οδηγεί σε φαινότυπο με υψηλό φορτίο μεταλλάξεων όγκου (tumor mutational burden, TMB), συνδέεται με μεγάλη ανοσογονικότητα και καλή ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία. Υπάρχουν κάποια αρχικά δεδομένα ORR >50% σε αναστολείς του άξονα PD-1 σε προθεραπευμένη μεταστατική νόσο που φέρει παθογόνο POLE μετάλλαξη χωρίς να εμφανίζει μικροδορυφορική αστάθεια. Αυτή τη

στιγμή είναι σε εξέλιξη μελέτες ανοσοθεραπείας που συμπεριλαμβάνουν τον συγκεκριμένο υποπληθυσμό, αν και η προσπάθεια δυσχεραίνεται από τη σπανιότητα της μετάλλαξης (απαντάται σε <2% των ασθενών).

Πιθανοί προβλεπτικοί βιοδείκτες

Το υψηλό TMB φαίνεται πως σχετίζεται με καλή ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία στους συμπαγείς όγκους, με το pembrolizumab να έχει λάβει στις ΗΠΑ την αντίστοιχη έγκριση ανεξαρτήτως πρωτοπαθούς εστίας. Με βάση αναδρομικά δεδομένα στον καρκίνο του παχέος εντέρου οι ασθενείς με υψηλό TMB όντως έχουν όφελος από την ανοσοθεραπεία, αν και ο απαιτούμενος αριθμός μεταλλάξεων ώστε να υπάρξει ανταπόκριση φαίνεται να είναι αρκετά υψηλότερος (περίπου 40 μεταλλάξεις/Mb έναντι του εγκεκριμένου ορίου των 10 μεταλλάξεων).

Υψηλός αριθμός διηθούντων τον όγκο λεμφοκυττάρων (Tumor Infiltrating Lymphocytes - TILs) φαίνεται επίσης να σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας σε dMMR όγκους (ORR 71 vs 43%), και αποτελεί ακόμα έναν υποσχόμενο δείκτη.

Ακόμα, υπό διερεύνηση βρίσκεται ο ρόλος του μικροβιώματος του εντέρου. Είναι γνωστό πως η επικράτηση συγκεκριμένων βακτηριακών πληθυσμών όπως το *Fusobacterium nucleatum*, μπορεί να συμβάλει στην ογκογένεση και να επηρεάσει αρνητικά την ανοσολογική απάντηση έναντι των καρκινικών κυττάρων. Αντίθετα, άλλα βακτήρια φαίνεται να ενισχύουν την αντικαρκινική δράση του ανοσοποιητικού συστήματος: το *Bifidobacterium* έχει συσχετιστεί με τροποποίηση της δράσης των δενδριτικών κυττάρων και καλύτερη δραστηριότητα των CD8+ T λεμφοκυττάρων. Σε κάθε περίπτωση, η πολύπλοκη ισορροπία μεταξύ εντερικού μικροβιώματος και ανοσοθεραπείας και οι πιθανές κλινικές επιπτώσεις είναι ακόμη ανοικτό πεδίο διερεύνησης.

Συμπεράσματα

Η ανοσοθεραπεία έχει αλλάξει ριζικά τη θεραπευτική προσέγγιση μιας μερίδας ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου. Η ένταξή της σε πρώιμότερα στάδια της νόσου και η καλύτερη αναγνώριση των μηχανισμών που οδηγούν στην επιτυχία ή την αποτυχία της αναμένεται να οδηγήσουν σε ακόμα καλύτερη ταυτοποίηση των υποομάδων που έχουν όφελος από τη δράση της και ακόμα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα τα επόμενα χρόνια.

Abstract

Mitsogianni M. Stavridis F. Abstract Immunotherapy in colorectal cancer. *Iatrika Analekta*, 2023; 22: 1.096-1.098

Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors has radically changed the treatment approach of the subgroup of colon cancer patients with mismatch repair deficient (dMMR) tumors and has been established as the standard-of-care first-line treatment of metastatic disease. Pembrolizumab is superior to chemotherapy in the previously untreated population, leading to significantly better overall response rate and much more durable results. Nivolumab combined with ipilimumab is another valid option resulting in impressive responses. Immunotherapy seems to be highly active in localized dMMR disease as well. Unprecedented responses have been documented with neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in colon and dostarlimab monotherapy in rectal cancer in small patient series, while evaluation in larger trials is ongoing. Better defining the subgroup of patients that benefit the most from immunotherapy based on tumor molecular profiling and development of predictive biomarkers could further transform clinical practice in the following years.

Βιβλιογραφία

1. Li, et al. *Biomarkers of response to PD-1 pathway blockade*. *Br J Cancer* 2022; 126: 1.663-1.675.
2. Li, et al. *Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade*. *Science* 2017; 28; 357: 409-413.
3. Diaz, et al. *Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study*. *Lancet Oncol* 2022; 23: 659-670.
4. Lenz, et al. *First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 Study*. *J Clin Oncol*; 40: 161-170.
5. Hirano, et al. *Current status and perspectives of immune checkpoint inhibitors for colorectal cancer*. *Japanese J Clin Oncol*, 2021; 51: 10-19.
6. Taieb, et al. *Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: Diagnosis, prognosis and treatment*. *Eur J Cancer* 2022; 175: 136-157.
7. Verschoor, et al. *Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: final clinical analysis of the NICHE study*. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3.511-3.511.
8. Cercek, et al. *PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer*. *N Engl J Med* 2022; 386: 2.363-2.376.
9. Mi, et al. *Neoadjuvant PD-1 blockade: a promising nonoperative strategy for mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer*. *Sig Transduct Target Ther* 2022; 361. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01216-3>.
10. Borelli, et al. *Immune checkpoint Inhibitors (ICIs) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients beyond microsatellite instability*. *Cancers* 2022; 14: 4.974.



ΜΗΤΕΡΑ.

κατάλληλο για όλους

Ένα νοσοκομείο όχι μόνο για τη μητέρα και τη γυναίκα, αλλά για κάθε ασθενή, όποιο ζήτημα υγείας αντιμετωπίζει. Διαθέτοντας τρεις άρτια οργανωμένες κλινικές, τη Μαιευτική/ Γυναικολογική, την Παιδιατρική και τη Γενική Κλινική, παρέχει υψηλού επιπέδου υπηρεσίες υγείας 24/7, 365 ημέρες το χρόνο.



Μαιευτική/
Γυναικολογική
Κλινική



Παιδιατρική
Κλινική



Γενική
Κλινική

ΜΗΤΕΡΑ Ερυθρού Σταυρού 6, 151 23 Μαρούσι, Τ: 210 6869 000

www.mitera.gr |    



Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Υγεία



Στο Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας του ΥΓΕΙΑ βλέπουμε κάθε νέα μέρα ως μια νέα ελπίδα στη μάχη της αντιμετώπισης του καρκίνου. Για τον λόγο αυτό είμαστε οι μοναδικοί στην Ελλάδα οι οποίοι διαθέτουμε τον **πληρέστερο και καλύτερο συνδυασμό μηχανημάτων τελευταίας γενιάς** (4 γραμμικοί επιταχυντές, μονάδα βραχυθεραπείας, Gamma Knife). Παράλληλα και σύμφωνα με τα **διεθνή πρότυπα** των ογκολογικών τμημάτων, παρέχουμε και μια ολιστική προσέγγιση στη θεραπεία του ασθενούς που περιλαμβάνει:

Νοσηλευτική φροντίδα του ασθενούς | Ιατρείο Πόνου | Τμήμα Κλινικής Ψυχολογίας
Τμήμα Κλινικής Διαπολογίας | Φυσική & Ιατρική Αποκατάσταση



Όργανισμός Διαπιστευμένος
από το Joint Commission International
Organization Accredited by Joint
Commission International



υγεία

Με τυχόνη για τη ζωή

ΜΕΛΟΣ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ HNG

ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ΄ Τεύχος 23 Απρίλιος - Ιούνιος 2023



Αφιέρωμα στις κακοήθεις παθήσεις παχέος εντέρου και πρωκτού (β΄ μέρος)

ISSN 1790-4045

Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

ιατρικά ανάλεκτα



Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ,
ΜΗΤΕΡΑ και ΛΗΤΩ του Ομίλου ΥΓΕΙΑ
ISSN 1790-4045

Επιτροπή Σύνταξης
Ελπιδοφόρος Δουράτσος
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου ΛΗΤΩ
Ελευθερία Κρικέλη
Παθολόγος, Διευθύντρια
Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

Διευθυντής Σύνταξης
Δημήτρης Λινός
Χειρουργός, Διευθυντής Χειρουργικής
Κλινικής Ομίλου
(dlinos@hms.harvard.edu)

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης
Ευθύμιος Πούλιος
Χειρουργός ΥΓΕΙΑ
(efthimis.poulios@gmail.com)
Σπυρίδων Χριστοδούλου
Χειρουργός ΥΓΕΙΑ
(spyridon.christodoulou@yahoo.gr)
Ιωάννης Πατούλης
Χειρουργός ΥΓΕΙΑ
(ipatoulis@hygeia.gr)
Εμμανουήλ Δ. Παπαδόκης
Ειδικός Παθολόγος ΥΓΕΙΑ
(e.papadakis@hygeia.gr)

Υπεύθυνη Έκδοσης
Κατερίνα Βασιλάκη
(k.vasilaki@hygeia.gr, τηλ.: 210 6867007)
www.hygeia.gr, www.mitera.gr, www.leta.gr

Εκδότης
Media2day Εκδοτική Α.Ε.

Υπεύθυνος
Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@euro2day.gr)

Δημιουργικός
Άντζελα Σοφιανοπούλου

Παραγωγή
MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.
Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232
Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

Άρθρα

1104

Βιολογικοί παράγοντες
στη μεταστατική νόσο το καρκίνου
παχέος εντέρου και εξατομικευμένες
επιλογές
Ηλίας Αθανασιάδης
Νικόλαος Πισταμαλτζιάν

1108

Εισαγωγική θεραπεία καρκίνου ορθού
Αλεξίος Στριμπάκος

1111

Κολοορθικός καρκίνος σε νέους
Γεώργιος Ρηγάκος

1115

Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση
από καρκίνο παχέος εντέρου
Κωνσταντίνος Στάμου

1119

Διορθική ενδοσκοπική χειρουργική
για όγκους του ορθού
Σπυρίδων Χριστοδούλου

1126

Διαπρωκτική ολική μεσοορθική εκτομή
(taTME) έναντι διακοιλιακής TME
για καρκίνο ορθού
Κωνσταντίνος Μαυραντώνης

1130

Ρομποτική Χαμηλή Πρόσθια Εκτομή:
πλεονεκτήματα
και μειονεκτήματα έναντι
της λαπαροσκοπικής
Περικλής - Ιωσήφ Χρυσοχέρης
Αντωνία Μαθιουλάκη

1133

Καρκίνος του ορθού και σύνδρομο
χαμηλής πρόσθιας εκτομής
Αλέξανδρος Ιαγμούρ
Αθανάσιος Σκορδάς

1139

Εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου
και ορθού σε έδαφος
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων
του Εντέρου (ΙΦΝΕ)
Αθανάσιος Δεσαλέμπος

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελματιών. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κομμάτι του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κουίζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευθούν προηγούμενα τεύχη του περιοδικού. Όλα τα άρθρα ελέγχονται από συντακτική επιτροπή, η οποία κρίνει αν το άρθρο είναι κατάλληλο προς δημοσίευση ως έχει ή ύστερα από υποδεικνυόμενες τροποποιήσεις. Μετά την έγκριση της συντακτικής επιτροπής, το άρθρο υπόκειται σε συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν και περικοπές φράσεων ή ολόκληρων παραγράφων, ώστε να γίνει περισσότερο περιεκτικό και εύληπτο.

Για να λαμβάνετε ταχυδρομικά το περιοδικό στον χώρο όπου επιθυμείτε:

1. Ταχυδρομήστε τα πλήρη στοιχεία σας (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail) στη διεύθυνση: Ομιλος.ΥΓΕΙΑ.Εμπροσκή.Διεύθυνση, Φλέμιγγκ 20, Τ.Κ.15123, Μαρούσι, Αθήνα - υπόψη κ. Κατερίνας Βασιλάκη
2. Συμπληρώστε τα στοιχεία σας στην ηλεκτρονική φόρμα που θα βρείτε στο www.hygeia.gr, στην ενότητα «Το ΥΓΕΙΑ / Περιοδικά του Ομίλου ΥΓΕΙΑ»
3. Στείλτε τα πλήρη στοιχεία σας στο e-mail k.vasilaki@hygeia.gr

Για περισσότερες πληροφορίες, καλέστε το 210 6867007

Σε περίπτωση που επιθυμείτε να διαγραφείτε από τη λίστα των παραληπτών του περιοδικού, παρακαλούμε όπως αποστείλετε σχετικό αίτημα στο e-mail: k.vasilaki@hygeia.gr

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή, μερική ή ολική, περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή του περιεχομένου του περιοδικού, με οποιοδήποτε μέσο και τρόπο, χωρίς έγγραφη άδεια του εκδότη και του ιδιοκτήτη. Η άποψη των συντακτών των άρθρων δεν εκφράζει απαραίτητα και την επίσημη άποψη του εκδότη και του ιδιοκτήτη.

Γράμμα από τη σύνταξη

Στο τεύχος αυτό των «Ιατρικών Αναλέκτων» ολοκληρώνεται, με το δεύτερο μέρος, το αφιέρωμά μας στις «Κακοήθεις παθήσεις του παχέος εντέρου και του πρωκτού». Οι συγγραφείς των θεμάτων αυτού του αφιερώματος μας δίνουν την πιο σύγχρονη διαγνωστική και θεραπευτική εικόνα των παθήσεων, με ευκρίνεια και με δυνατότητα εφαρμογής της νέας αυτής γνώσεως στην καθημερινή κλινική μας πράξη.

Τους ευχαριστούμε για την προσφορά τους στην ελληνική ακαδημαϊκή ιατρική, τη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση των συναδέλφων τους και, πάνω απ' όλα, την καλύτερη υπηρεσία τους στις ανάγκες του κάθε ασθενούς μας.

Τα «Ιατρικά Ανάλεκτα» περιμένουν τη συνεργασία και άλλων διακεκριμένων ιατρών και συνεργατών του Ομίλου ΥΓΕΙΑ. Μη διστάσετε να επικοινωνήσετε μαζί μας για κάθε κριτική και πρότασή σας, τόσο για το τεύχος αυτό όσο και για τα επόμενα.

Καθηγητής Δημήτρης Λινός
Διευθυντής Σύνταξης

Βιολογικοί παράγοντες στη μεταστατική νόσο του καρκίνου παχέος εντέρου και εξατομικευμένες επιλογές

Ηλίας Αθανασιάδης

Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ & Μονάδας Ημερήσιας Θεραπείας (ΜΗΘ)
iathanasiadis@hygeia.gr

Νικόλαος Πισταμαλτζιάν

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Ογκολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ
nfpist@gmail.com

Η συστηματική θεραπεία του αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου είχε πάντοτε σαν βάση τη φθοριουρακίλη (5-FU) χορηγούμενη σε χορήγηση bolus ενδοφλεβίως ή σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, ακόμη και παρατεταμένη επί μακρόν συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση. Επίσης, η φθοριουρακίλη συνδυάστηκε με βιταμίνες και κυτταροκίνες σε προσπάθεια τροποποίησης της φαρμακολογικής δράσης,

με μέτρια αποτελέσματα. Ακόμη και η προθήκη οξαλιπλατίνης και ιρινοτεκάνης βελτίωσε τη δραστηριότητα, αλλά στην είσοδο του 21ου αιώνα υπήρχε σαφής ανάγκη για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών που εκμεταλλεύονται βιολογικές ιδιότητες και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των όγκων αυτών, απευθυνόμενες μόνο στους όγκους που φέρουν τον στόχο. Η ανάπτυξη των θεραπειών αυτών βα-

Πίνακας 1	Βιολογικοί στόχοι και στοχευμένες θεραπείες
Το EGFR και το βιολογικό μονοπάτι του	
Cetuximab	
Panitumumab	
Η μετάλλαξη Braf και το βιολογικό μονοπάτι EGFR-Braf-MEK	
Encorafenib combined with Cetuximab	
Encorafenib combined with Binimetinib and Cetuximab	
Η μετάλλαξη Kras G12C	
Sotorasib	
Adagrasib combined with Cetuximab	
Η πρωτεΐνη cerb2 or her2 μέσω μεταλλάξεων ή υπερέκφρασης	
Tucatinib combined with trastuzumab	
Trastuzumab Deruxtecan	
Η αγγειογένεση και η στόχευση των VEGFR	
Bevacizumab	
Aflibercept	
Regorafenib	
Τα σημεία ελέγχου της ανοσολογικής απάντησης κατά του όγκου	
κατά του όγκου	
Pembrolizumab	
Dostarlimab	
Nivolumab/Ipilimumab	

ορίστηκε σε μεγάλο βαθμό στην ανάπτυξη του κατάλληλου βιοδείκτη για κάθε θεραπεία. Ο βιοδείκτης καθορίζει την ομάδα των ασθενών που έχει τη μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία, αποκλείοντας αυτούς στους οποίους η θεραπεία θα ήταν αδρανής. Η σύνδεση του φαρμάκου με τον βιοδείκτη ενισχύει την αξία της θεραπείας και αποτελεί θεμέλιο στην εξατομικευμένη θεραπεία του καρκίνου.

Βιολογικοί στόχοι και στοχευμένες θεραπείες

Οι βασικοί βιολογικοί στόχοι που έχουν δημιουργήσει έδαφος για κλινική εφαρμογή είναι:

1. Το EGFR και το βιολογικό μονοπάτι του.
2. Η μετάλλαξη Braf και το βιολογικό μονοπάτι EGFR-Braf-MEK.
3. Η μετάλλαξη Kras G12C.
4. Η πρωτεΐνη cerb2 or her2 μέσω μεταλλάξεων ή υπερέκφρασης.
5. Η αγγειογένεση και η στόχευση των VEGFR.
6. Τα σημεία ελέγχου της ανοσολογικής απάντησης κατά του όγκου.

Οι εγκεκριμένοι ή σε προχωρημένη κλινική φάση φαρμακευτικοί παράγοντες περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1.

Στόχευση EGFR - Τα πρώτα βήματα

Στις προσπάθειες για την ανάπτυξη στοχευμένης θεραπείας ο πρώτος προφανής στόχος ήταν ο υποδοχέας του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντος (Epidermal Growth Factor Receptor - EGFR) και το Cetuximab, ένα χειμερινό αντίσωμα κατά του EGFR, ήταν το πρώτο φάρμακο που παρουσίασε αποτελέσματα αντικειμενικής ανταπόκρισης σε μικρό ποσοστό ασθενών.

Το 2004 το FDA έδωσε την πρώτη κλινική ένδειξη στοχευμένης θεραπείας παρά τα μέτρια αποτελέσματα με μικρή επίδραση στη φυσική πορεία της νόσου. Ακολούθησαν μελέτες που διαχώρισαν σαφώς ομάδες ασθενών που δεν είχαν διακριτό όφελος από τη θεραπεία, εμπλουτίζοντας τον πληθυσμό που θα λάμβανε τη θεραπεία με τους επιλεγμένους ασθενείς αναδεικνύοντας το φάρμακο σε μια πιο αξιόπιστη θεραπεία με καλή πρόβλεψη ανταπόκρισης σε εξατομικευμένη βάση. Σε σειρά από μελέτες αποκλείστηκαν οι ασθενείς με μετάλλαξη Kras, Nras και Braf, όπως και οι ασθενείς με όγκο εκ του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου. Πρόσφατα αποκλείστηκαν και οι όγκοι που χαρακτηρίζονται από μικροδορυφορική

αστάθεια (Microsatellite Instability - MSI), μια βιολογική υπογραφή ενός όγκου που χαρακτηρίζεται από υψηλή πιθανότητα ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία ανεξάρτητα από την πρωτοπαθή εστία του όγκου, έχοντας επίσημα αναγνωριστεί σαν ογκοαγνωστική ένδειξη θεραπείας (tumor agnostic indication).

Παρόμοια αποτελέσματα έδωσαν οι 2 εγκεκριμένοι στοχευτικοί παράγοντες κατά του EGFR, Cetuximab και Panitumumab, με υψηλά ποσοστά ανταποκρίσεων στον επιλεγμένο με τα ανωτέρω κριτήρια πληθυσμό. Τα αποτελέσματα καθιστούν απαραίτητο τον μοριακό έλεγχο κάθε ασθενούς πριν από την έναρξη οποιασδήποτε συστηματικής θεραπείας.

Σε συνδυασμό με την εξέλιξη των δυνατοτήτων στόχευσης όλο και πιο μικρών ομάδων από κάθε όγκο, καθιστά τον μοριακό έλεγχο στη διάγνωση και στην εξέλιξη του όγκου, απαραίτητο τόσο στη διάγνωση όσο και στην εξέλιξη, με νέες βιοψίες ιστού ή με ανίχνευση μεταλλάξεων, χιμαιρικών πρωτεϊνών και στόχων, καθώς η εξέλιξη του όγκου συνοδεύεται από ανάπτυξη νέων στόχων και νέων ευκαιριών. Τα ανωτέρω αποτελούν την εκκίνηση της νέας εποχής της Ογκολογίας του Πεπτικού που είναι η Μοριακή Ογκολογία.

Στην τυχαίοποιημένη μελέτη Paradigm, η οποία ανακοινώθηκε στο plenary session του ASCO, εφαρμόστηκε συνδυασμός χημειοθεραπείας FOLFOX σε συνδυασμό με Panitumumab έναντι Bevacizumab επί πληθυσμού wild type MSS καρκίνου του αριστερού παχέος εντέρου με ηπατικές μεταστάσεις.

Απέδωσε κλινική ανταπόκριση σε ποσοστό 97,4 % των ασθενών και οδήγησε σε υψηλά ποσοστά χειρουργησιμότητας του ήπατος και υψηλότερη επιβίωση σχετικά με την ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν τον συνδυασμό αυτό στην πρώτη επιλογή για ασθενείς με Wild type, MSS με ηπατικές μεταστάσεις εκ του αριστερού εντέρου με στρατηγική που οδηγεί σε μεταστασεκτομή και μακρύ έλεγχο της νόσου.

Η μετάλλαξη Braf και το βιολογικό μονοπάτι EGFR-Braf-MEK

Η παρουσία της μετάλλαξης Braf συνοδεύεται από επιθετική κλινική συμπεριφορά και μειωμένη επιβίωση στον μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Η στόχευση του Braf στην περίπτωση αυτή αποδείχθηκε πολύ πιο δύσκολη από το μελάνωμα και αποτέλεσε τελικά μια ιδιαίτερα επι-

τυχή επιχείρηση κλινικής έρευνας στη μοριακή στόχευση. Το κλειδί ήταν ότι το μοριακό μονοπάτι EGFR/Braf/MEK παρέχει δυνατότητες τροφοδότησης του μονοπατιού και ανάπτυξης ανθεκτικότητας, τόσο από το EGFR όσο και από το MEK, οπότε η μονοθεραπεία δεν επαρκούσε και απέδωσαν οι συνδυασμοί.

Άλλοι μοριακοί στόχοι

Οι πρόσφατες εξελίξεις απέδειξαν ότι υπάρχουν και άλλες ευκαιρίες στόχευσης πέραν του EGFR στον καρκίνο παχέος εντέρου. Ιδιαίτερα η εφαρμογή του Sotorasib στη μετάλλαξη Kras G12C (1%-2% των καρκίνων παχέος εντέρου) απέδωσε θετικά αποτελέσματα στο πεδίο αυτό μετά τους καρκίνους πνεύμονα και παγκρέατος. Επίσης, με τον ίδιο στόχο, τη μετάλλαξη Kras G12C, το Adagrasib απέδωσε θετικά αποτελέσματα σε συνδυασμό με Cetuximab.

Η μετάλλαξη του her2 χαρακτηρίζει ένα ποσοστό 2% των καρκίνων παχέος εντέρου. Πρόσφατα εγκρίθηκε ο συνδυασμός των βιολογικών παραγόντων tucatinib και trastuzumab, χωρίς χημειοθεραπεία, για μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Επίσης, το Antibody Drug Conjugate Trastuzumab deruxtecan παρουσίασε θετικές κλινικές μελέτες στον her2 (+) καρκίνο παχέος εντέρου και εξετάζεται από τον FDA η έγκριση του ειδικά μετά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα σε καρκίνους μαστού, πνεύμονα και στομάχου και γαστροοισοφαγικής γωνίας.

Η στόχευση της νεοαγγειογένεσης, δηλαδή η άρση της δυνατότητας του όγκου να χρησιμοποιεί το αγγειακό δίκτυο του ασθενούς προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης και επιβιώσής του, αποτέλεσε από τους πρώτους χρονικά βιολογικούς στόχους (από το 2004) στην ογκολογία του πεπτικού συστήματος. Ο συνδυασμός του Bevacizumab,

ενός μονοκλωνικού αντισώματος που στοχεύει τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έδωσε κλινικά σημαντικό όφελος σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, παρότι για τη χορήγησή του δεν προβλέπεται η ανίχνευση του βιολογικού στόχου.

Στα χρόνια που ακολούθησαν, προστέθηκαν άλλοι τρεις παράγοντες έναντι της νεοαγγειογένεσης, το Aflibercept, το οποίο έχει ευρύτερη στόχευση από το Bevacizumab, αλλά με παρόμοιο μηχανισμό δράσης, το Ramucirumab, που επίσης στοχεύει τον VEGF, και το Regorafenib, το οποίο είναι από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία και προκαλεί αναστολή της αγγειογένεσης δρώντας ενδοκυττάρια.

Η ανοσοθεραπεία δεν αποτελεί στοχευτική θεραπεία με τη στενή έννοια του όρου, ωστόσο δρα με ειδικό τρόπο έναντι συγκεκριμένων ανοσοτροποιστικών μορίων όπως οι αναστολείς του PD1, ο συνδέτης τους PD-L1 και το μόριο CTLA4, ή σε έδαφος ανοσολογικά ενεργών καταστάσεων, όπως η ύπαρξη μικροδορυφορικής αστάθειας του γονιδιώματος.

Στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, την υψηλότερη δραστηριότητα με τα μονοκλωνικά αντισώματα της ανοσοθεραπείας επιτυγχάνουμε όταν ο όγκος βρίσκεται σε κατάσταση υψηλής μικροδορυφορικής αστάθειας, γεγονός που τον καθιστά ιδιαίτερα θερμό ανοσολογικά, άρα εξαιρετικά «ορατό» από το ανοσοποιητικό σύστημα.

Σε αυτή τη μικρή ομάδα ασθενών, η ανοσοθεραπεία λειτουργεί απολύτως στοχευτικά και τα τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι η δράση της δεν περιορίζεται στην προχωρημένη/μεταστατική νόσο, αλλά ακόμα και στην αρχική εμφάνισή της, όπως στον καρκίνο του ορθού, όπου μπορούμε να επιτύχουμε έως και την πλήρη εξαφάνιση της τοπικά.

Abstract

Athanasiadis I, Pistalmatzian N. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer. Individualized therapy on biomarkers. Iatrika Analekta, 2023; D23: 1.104-1.107

Systemic therapy for metastatic colorectal cancer is based on chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Decisions on therapy are individualized and the molecular profile of the tumor is essential for decision making. Validated targets for targeted therapy are outlined in the text. EGFR has been the first target with cetuximab and panitumumab the most active agents. The presence of Kras, Nras, braf mutations and right sided colon cancer are predicting resistance to these agents and the selected population demonstrates meaningful response to combinations of chemotherapy and targeted therapy in a predictable manner. Antiangiogenic agents bevacizumab and aflibercept along with chemotherapy has been an active therapy across all subgroups without exclusions and in all lines of therapy. Braf mutation signifies an aggressive disease and the combination of Braf/MEK/EGFR targeting agents without chemotherapy has been an active combination overcoming the resistance to chemotherapy and to single agent Braf targeting. Kras G12C mutation has been successfully targeted in lung cancer and pancreatic cancer and sotorasib, as well as adagrasib in combination with cetuximab demonstrated activity. Her2 targeting has achieved the approval of the combination of tucatinib/trastuzumab, but the promise of the early results with the antibody drug conjugate trastuzumab deruxtecan is exciting. Immunotherapy with pembrolizumab in patients demonstrating microsatellite instability (MSI) is the validated first line of therapy. In the MSI patients with locoregional colorectal cancer immunotherapy with dostarlimab has been the first choice of therapy achieving complete response of the tumor and eliminating the need for radiotherapy and/or surgery. The evolution described in this review outlines the new age of molecular oncology in colon cancer.

Βιβλιογραφία

1. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. *Cetuximab for the treatment of colorectal cancer*. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2.040-2.048.
2. Saltz L, Clarke S, Dujaz-Rubio E, et al. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study*. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 2.013-2.019.
3. Wainberg Z, Hecht R. *Panitumumab in colorectal cancer*. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 967-973.
4. Pastorino A, Di Bartolomeo M, Maiello E, et al. *Aflibercept Plus FOLFIRI in the Real-life Setting: Safety and Quality of Life Data From the Italian Patient Cohort of the Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program Study*. *Clin Colorectal Cancer*. 2018; 17: e457-e470.
5. Grothey A, VanCutsem E, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group. *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet* 2013; 381: 303-312.
6. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. RAISE Study Investigators. *Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study*. *Lancet Oncol*. 2015; 16:499-508.
7. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. *Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer*. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1.632-1.643.
8. Fakhri MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. *Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*. 2022; 23: 115-124.
9. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. *Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study*. *Lancet Oncol*. 2022; 23: 659-670.
10. Ludford K, Jin Ho W, Thomas JV, et al. *Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors*. *J Clin Oncol* 2023; JCO2201351.
11. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. DESTINY-CRC01 investigators. *Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*. 2021; 22:779-789.

Εισαγωγική θεραπεία καρκίνου ορθού

Αλεξιος Στριμπάκος

Παθολογος-Ογκολόγος, Διευθυντής Ε΄ Παθολογικής Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

astrimpakos@hygeia.gr

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο τρίτος συχνότερος καρκίνος παγκοσμίως και η τρίτη αιτία θανάτου από καρκίνο. Το τελευταίο τμήμα του παχέος εντέρου, αδρά τα τελευταία 12-15 εκατοστά ή ανατομικά κάτω από την ανάρτηση της κοιλιακής περιτονίας, ονομάζεται ορθό και αποτελεί έως και το ένα τρίτο των όγκων του παχέος εντέρου.

Το ορθό έχει κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, διαφορετικά από το υπόλοιπο παχύ έντερο. Βρίσκεται στην πύελο, όπου υπάρχει λιγότερη ευχέρεια κινητικότητας, γειτνιάζει με τον πρωκτό, οπότε δεν μπορεί πάντα εύκολα κανείς να προβεί σε ευρεία εκτομή χωρίς κίνδυνο να χάσει την έδρα του, δηλαδή να έχει μόνιμη κολοστομία, και συχνά υποτροπιάζει τοπικά, κάτι που δεν είναι συχνό σε όγκους του υπόλοιπου εντέρου. Επιπλέον του κινδύνου της τοπικής υποτροπής, ασθενείς με καρκίνο ορθού εμφανίζουν συχνότερα πνευμονικές μεταστάσεις, λόγω της ιδιαίτερης φλεβικής απορροής που παρακάμπτει την πυλαία κυκλοφορία και το ήπαρ (αίμα από το ορθό περνά στις έσω λαγόνιες φλέβες και απευθείας έπειτα στην κάτω κοίλη φλέβα και τους πνεύμονες μέσω των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων).

Από την άλλη πλευρά, η βιολογική συμπεριφορά των καρκίνων του ορθού, όπως και του υπόλοιπου αριστερού εντέρου, θεωρείται καλύτερη από τους όγκους του δεξιού εντέρου, σύμφωνα με αναλύσεις υποομάδων αρκετών και σημαντικών κλινικών μελετών.

Βασικός παράγοντας εκτίμησης του κινδύνου και χάραξης θεραπευτικής στρατηγικής για έναν ασθενή είναι να γίνει λεπτομερής αξιολόγηση της επέκτασης του όγκου του τοπικά, μέσω μιας ειδικής μαγνητικής τομογραφίας με πρωτόκολλο ορθού, και ο αποκλεισμός απομακρυσμένων μεταστάσεων με αξονική τομογραφία. Κατόπιν, γνωρίζουμε ότι οι αρχικού σταδίου όγκοι (T1-T2) πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα χειρουργικά. Όμως, για τους τοπικά προχωρημένους όγκους (ευμεγέθεις T3-T4, με εξωτοιχωματική επέκταση, προσβολή λεμφαδένων κ.λπ.) χρειάζεται και μείωση του κινδύνου τοπικής υποτροπής, εκρίζωση

μικρομεταστάσεων και μείωση κινδύνου απομακρυσμένης μετάστασης. Αυτά αποτελούν τους στόχους και είναι το ζητούμενο συζήτησης και μελέτης της προεγχειρητικής και εισαγωγικής θεραπείας.

Ένας άλλος πρακτικός λόγος είναι ότι συχνά οι ασθενείς μετεγχειρητικά ήταν αρκετά ταλαιπωρημένοι και αδυνάτουσαν να φέρουν εις πέρας την αναγκαία επικουρική χημειοθεραπεία και έτσι η αντιμετώπιση ήταν ημιτελής. Ο ορισμός της κλασικής προεγχειρητικής θεραπείας για το ορθό αναφέρεται συνήθως στην κλασική χημειοακτινοθεραπεία με μακρύ σχήμα, ενώ ο πιο νεοπαγής όρος της εισαγωγικής θεραπείας αναφέρεται βασικά στη χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) και προεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας (ChemoRadioTherapy - CRT) είναι η νέα τάση στους πιο προχωρημένους καρκίνους ορθού και έχει λάβει το όνομα πλήρους νεοεπικουρική θεραπεία (Total Neoadjuvant Therapy - TNT). Η TNT περιλαμβάνει-συνδυάζει και τις δύο θεραπευτικές επιλογές (ΧΜΘ CRT) ασχέτως της αλληλουχίας τους. Η αλληλουχία αποτελεί αντικείμενο συζήτησης σε πολυεπιστημονική ομάδα, δηλαδή στο Ογκολογικό Συμβούλιο (ΟΣ).

Έτσι, ανασκοπώντας τα πιο σημαντικά τελευταία επιστημονικά δεδομένα εισαγωγικής θεραπείας στους καρκίνους του ορθού, θα σταθούμε στις δύο βασικές κλινικές μελέτες της πλήρους νεοεπικουρικής θεραπείας (TNT) και οι οποίες μετέφεραν τη χρήση της χημειοθεραπείας από τη συνηθισμένη μετά το χειρουργείο θέση της στην αρχική φάση αντιμετώπισης του καρκίνου προεγχειρητικά.

Οι θεραπείες

Η πρώτη μελέτη φάσης III εισαγωγικής θεραπείας ονομάζεται RAPIDO και συμπεριέλαβε τοπικά προχωρημένους όγκους (cT4), με διογκωμένους λεμφαδένες (cN2), εξωτοιχωματική διήθηση (EMVI) και πολύ χαμηλής θέσης, 1 εκατοστό από τον πρωκτό. Το Γράφημα 1 δείχνει το πρωτόκολλο της μελέτης αυτής, στην οποία το ερευνη-

Γράφημα 1

Οι δύο σημαντικότερες κλινικές μελέτες πλήρους προχειρητικής θεραπείας (TNT).



τικό σκέλος έλαβε πρώτα μικρής διάρκειας ακτινοβολία, έπειτα 4,5 μήνες χημειοθεραπείας και τελικά χειρουργική επέμβαση. Το ζητούμενο ήταν η εκτίμηση της μείωσης της αποτυχίας θεραπείας της νόσου [Disease-related Treatment Failure (D_rTF)]. Η μελέτη κρίθηκε θετική και τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του τοπικού και απομακρυσμένου κίνδυνου υποτροπής στο ερευνητικό σκέλος. Πιο συγκεκριμένα, η TNT προσέγγιση βοήθησε να μειωθούν οι τοπικές υποτροπές κατά 7% (από 30,4% σε 23,9%), οι απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά 7% (από 26,8% σε 20%) και να αυξηθεί η πλήρης παθολογοανατομική ύφεση (δηλαδή η πλήρης εξαφάνιση καρκινικών κυττάρων στο εξαιρεθέν ορθό) από 14% σε 28%. Δεν φάνηκε διαφορά στην ολική επιβίωση ούτε επίσης στην τοξικότητα και στις χειρουργικές επιπλοκές ή στην ποιότητα ζωής.

Η δεύτερη σημαντικότερη φάσης III μελέτη εισαγωγικής θεραπείας στο ορθό ονομάζεται PRODIGE 23, η οποία ανακοινώθηκε την ίδια περίοδο με τη RAPIDO, και ο σχεδιασμός της παρουσιάζεται επίσης στο Γράφημα 1. Ασθενείς με προχωρημένους τοπικά όγκους (T3 και άνω) ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή στη μελέτη αυτή. Η διαφορά με τη RAPIDO έγκειται αφενός στο ότι η χημειοθεραπεία στο ερευνητικό σκέλος προηγείται της ακτινοθεραπείας, αφετέρου ότι η χημειοθεραπεία για το πρώτο τρίμηνο είναι πιο έντονη (τριπλό σχήμα FOLFIRINOX) ακολουθούμενη από το κλασικό μακρύ σχήμα χημειοακτι-

νοθεραπείας (5Υ εβδομάδες), ενώ μετεχειρητικά χορηγείται χημειοθεραπεία για άλλους δυο μήνες. Το βασικό ζητούμενο στη μελέτη αυτή ήταν η επιβίωση χωρίς νόσο (Disease Free Survival).

Η μελέτη κρίθηκε θετική καθώς πέτυχε τον κύριο στόχο της που ήταν η βελτίωση της επιβίωσης (DFS) από 68,5% σε 75,7% (βελτίωση κατά 7,2%, HR 0,69, p=0,034). Επίσης, βελτίωση επιτεύχθηκε και σε άλλα σημεία όπως την επιβίωση χωρίς μετάσταση (κατά 7,1%) και την πλήρη παθολογοανατομική ύφεση (κατά 15,7%). Ενδιαφέρον εύρημα ήταν η μειωμένη πιθανότητα των παρενεργειών από τη χημειοθεραπεία παρά την τριπλή αγωγή (44,4% έναντι 52,5%), γεγονός που μάλλον οφείλεται ότι προχειρητικά οι ασθενείς δύνανται να τη φέρουν εις πέρας καλύτερα απ' όταν έχουν ήδη ταλαιπωρηθεί προηγουμένως από χημειοακτινοθεραπεία και αμέσως μετά χειρουργική παρέμβαση.

Εν κατακλείδι, οι δύο ανωτέρω μεγάλες μελέτες εισαγωγικής θεραπείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου υποτροπής έδωσαν την επιστημονική βάση και απόδειξη για αλλαγή της πρακτικής στη συγκεκριμένη ομάδα. Πάντα, όσο καλά και αν σχεδιαστεί μια μελέτη, υπάρχουν μειονεκτήματα και ερωτήματα όπως η χρήση διαφορετικών χημειοθεραπευτικών συνδυασμών, διαφορετικής ποιότητας και διάρκειας ακτινοθεραπείας, διαφορετικά κριτήρια εισαγωγής ασθενών κ.ά. Η βασική τάση, όμως, διαφαίνεται και γέρνει υπέρ της πλήρους νεοεπιχειρητικής θεραπείας σε όποιες περιπτώσεις χρειάζεται συνδυασμός θεραπειών. Άλλωστε, υπέρ της συστηματικής εισαγωγικής θεραπείας συνηγορούν και τα δεδομένα από τη χορήγηση ανοσοθεραπείας με dostarlimab (PD-1 αναστολέας) σε ασθενείς που έφεραν μικροδορυφορική αστάθεια (Microsatellite Instability - MSI) και οι οποίοι είχαν πλήρη ύφεση με τη χορήγηση 6 μηνών ανοσοθεραπείας, γλιτώνοντας έτσι από την ανάγκη περαιτέρω θεραπευτικών χειρισμών, δηλαδή χημειοακτινοθεραπείας και χειρουργικής επέμβασης, αλλά δυστυχώς τα συγκλονιστικά αυτά ευρήματα αφορούν το πολύ ένα 5%-7% των ασθενών με καρκίνο ορθού. Σε κάθε περίπτωση, η προσθήκη νέων δεδομένων και επιλογών είναι βήμα προς μια περισσότερο εξατομικευμένη και επιτυχημένη αντιμετώπιση.

Abstract

Strimbakos A. Induction-neoadjuvant therapy in rectal cancer. Iatrika Analekta, 2023; D23: 1.108-1.110

Rectal cancer is a unique entity requiring specific approach due to its difficult anatomical location in pelvis and the high risk of local relapse as well as distant metastases. As seen in other tumour types induction or neoadjuvant therapy gains ground aiming to the downsizing of the disease, eradication of micrometastases and if possible to complete pathological response which reflects to a better survival. Two significant studies on the role of total neoadjuvant therapy (induction chemotherapy plus preoperative chemoradiotherapy), called RAPIDO and PRODIGE 23, showed clearly the benefit of this approach in a high risk group of locally advanced rectal cancer patients reducing the likelihood of local relapse and metastases without increasing toxicity. In any case, there are more tools and options at the hands of the treating physicians in order to apply a more precise and personalised approach.

Βιβλιογραφία

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249.
2. Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 29-42.
3. Conroy T, Bosset JF, et al. Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 702-715.

Κολοορθικός καρκίνος σε νέους

Γεώργιος Ρηγάκος

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Γ' Παθολογικής-Ογκολογικής Κλινικής
grigakos@oncologists.gr

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (Colorectal Cancer - CRC) είναι μία από τις πιο κοινές κακοήθειες. Κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται περισσότερες από 130.000 νέες περιπτώσεις στην Ευρώπη και 155.000 στις ΗΠΑ. Ο CRC είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία της θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο στον δυτικό κόσμο μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Περίπου το 33% των ασθενών που υποβάλλονται σε ριζική χειρουργική επέμβαση τελικά εμφανίζουν υποτροπή της νόσου, ενώ εκτιμάται ότι σχεδόν το 50% όλων των ασθενών θα πεθάνουν τελικά ως αποτέλεσμα τοπικής υποτροπής ή μεταστατικής νόσου (Dekker 2019).

Ενώ η επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου μειώνεται ραγδαία συνολικά στον δυτικό κόσμο (Siegel και Miller 2017, Ansa 2018), τα ποσοστά καρκίνου του παχέος εντέρου αυξάνονται στους νεαρούς ενήλικες. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας (ACS), οι ενήλικες που γεννήθηκαν στη δεκαετία του 1990 σε σύγκριση με αυτούς που γεννήθηκαν στη δεκαετία του 1950 έχουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου και τετραπλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ορθού (Siegel και Fedewa 2017). Μια πιο πρόσφατη έρευνα της Συμμαχίας κατά του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου (Colorectal Cancer Alliance) για τους επιζώντες από καρκίνο του παχέος εντέρου που διαγνώστηκαν σε νεαρή ηλικία, έδειξε ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες το 11% των διαγνώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου και το 18% των διαγνώσεων καρκίνου του ορθού εμφανίζονται σε άτομα κάτω των 50 ετών. Η μελέτη είχε δεδομένα από 1.622 άτομα, συμπεριλαμβανομένων 1.195 ασθενών ή επιζώντων και 427 φροντιστών, εκ των οποίων το 75% είχαν καρκίνο του παχέος εντέρου και 25% είχαν καρκίνο του ορθού (CCAlliance 2018).

Παρομοίως, σε μια канаδική μελέτη (Brenner και Heer 2019) από το 1971 έως το 2015, εντοπίστηκαν 688.515 περιπτώσεις περιστατικών (52,9% γυναίκες) του Canadian Cancer Registry με CRC. Αν και η συχνότητα εμφάνισης CRC στον Καναδά έχει μειωθεί στους ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες, τα ποσοστά μεταξύ των νεότερων ανδρών και

γυναικών έχουν αυξηθεί από το 2006 και το 2010 αντίστοιχα. Για γυναίκες κάτω των 50 ετών, η συχνότητα εμφάνισης αυξήθηκε με μέση ετήσια μεταβολή 4,45% από το 2006. Για τους άνδρες κάτω των 50 ετών, καταγράφηκε μια μέση ετήσια μεταβολή της τάξης του 3,47% από το 2006 έως το 2015. Υπήρξε συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης CRC και κοορτής γέννησης, ενώ οι πιο πρόσφατες κοορτές διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από αυτούς που γεννήθηκαν νωρίτερα (Brenner και Heer 2019).

Αυτή η τάση φαίνεται να επηρεάζει όλες τις αναπτυγμένες δυτικές χώρες όπως φαίνεται σε μια πολυεθνική μελέτη, όπου κατά την τελευταία δεκαετία σημειώθηκαν σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών στη Δανία (κατά 3,1% ανά έτος), Νέα Ζηλανδία (2,9% ετησίως), Αυστραλία (2,9% ετησίως) και το Ηνωμένο Βασίλειο (1,8% ετησίως). Σημαντικές αυξήσεις της μέσης ετήσιας ποσοστιαίας μεταβολής της επίπτωσης του καρκίνου του ορθού παρατηρήθηκαν επίσης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα στον Καναδά (κατά 3,4% ετησίως), στην Αυστραλία (2,6% ετησίως) και στο Ηνωμένο Βασίλειο (1,4% ανά έτος).

Παράλληλα, σε άτομα ηλικίας 50-74 ετών, η μέση ετήσια ποσοστιαία μεταβολή της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου μειώθηκε σημαντικά στην Αυστραλία (κατά 1,6% ετησίως), στον Καναδά (1,9% ετησίως) και στη Νέα Ζηλανδία (3,4% ετησίως) και του καρκίνου του ορθού στην Αυστραλία (2,4% ετησίως), στον Καναδά (1,2% ετησίως) και στο Ηνωμένο Βασίλειο (1,2% ετησίως).

Αυξήσεις της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 50 ετών προήλθαν κυρίως από την αύξηση των περιφερικών (αριστερών) όγκων του παχέος εντέρου. Σε όλες τις χώρες παρατηρήθηκαν μη γραμμικές θετικές συνέπειες της χρονολογίας γέννησης, οι οποίες ήταν πιο έντονες για το ορθό απ' ό,τι για τον καρκίνο του παχέος εντέρου (Araghi 2019).

Οι αιτίες

Εξετάζοντας τις αιτίες αυτής της κατάστασης, μπορεί να

σκεφτεί κανείς ότι η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου μπορεί μερικές φορές να είναι τεχνητή, λόγω των αλλαγών στις πρακτικές διάγνωσης, ή διαλογής, που μπορεί να οδηγήσουν σε μεροληπτική ανίχνευση (detection bias). Όμως, παρότι έχει αυξηθεί η χρήση της κολοσκόπησης για άλλους λόγους εκτός από τη διαλογή (screening) για CRC, αυτή η πρακτική δεν είναι αρκετά διαδεδομένη στον νεανικό πληθυσμό για να προκαλέσει μεροληψία ανίχνευσης και δεν μπορεί να εξηγήσει τις περισσότερες από τις νέες περιπτώσεις. Επιπλέον, τα ποσοστά θνησιμότητας έχουν αυξηθεί σε ορισμένες δημογραφικές ομάδες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης δεν υπήρξε μεταξύ εκείνων που διαγιγνώσκονται σε αρχικό στάδιο νόσου όπως είναι συνήθως οι καρκίνοι που ανιχνεύονται στη φάση διαλογής (Siegel και Fedewa 2019). Επιπλέον, η παρουσία ενός αποτελέσματος «κοορτής γέννησης» στα καναδικά δεδομένα δεν υποστηρίζει την υπόθεση του detection bias. Η διαδοχική αύξηση του κινδύνου με κάθε νέα κοόρτη γεννήσεων υποδηλώνει μια συνεχιζόμενη τάση και όχι την επίδραση μιας μονήρους αλλαγής στις ιατρικές ή διαγνωστικές πρακτικές (Brenner και Heer 2019).

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου συνήθως διαγιγνώσκεται σε ηλικιωμένους ενήλικες σε χώρες υψηλού εισοδήματος και ο CRC σε νεαρά ενήλικα άτομα ήταν μέχρι τώρα συνήθως συνδεδεμένος με θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ή με το σύνδρομο Lynch (Hagggar 2009). Η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης CRC σε αυτή την ηλικιακή ομάδα μπορεί ίσως μπορεί να συσχετιστεί με παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως αυξημένο βάρος, καθιστική ζωή και υψηλή πρόσληψη επεξεργασμένων τροφίμων (Guthrie 2002, Huxley 2009). Μια συσχέτιση με την κοορτή γέννησης υποδεικνύει επίσης έκθεση σε κάποιο παράγοντα πρώιμα στη ζωή ή έκθεση που συσσωρεύεται κατά τη διάρκεια της πορείας ζωής (Murphy 2018).

Τα δεδομένα που συγκρίνουν το μοριακό υπόβαθρο της νόσου μεταξύ μεγαλύτερης και νεότερης ηλικίας εμφάνισης έχουν αντιφατικά αποτελέσματα σχετικά με τη διαφορά στη βιολογία. Για παράδειγμα, μια ανασκόπηση της πλήρους βάσης δεδομένων της εξέτασης έκφρασης γονιδίων, DX Colon Recurrence Score[®], για να προσδιοριστούν οι διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία στο Recurrence Score[®] (RS) και ξεχωριστά για κάθε ένα γονίδιο (για 7 σχετιζόμενα με τον καρκίνο από τα 12 γονίδια του τεστ) περιέλαβε 20.478 ασθενείς με καρκίνο του παχέος

εντέρου σταδίου II και III και τα αποτελέσματα του RS ομαδοποιήθηκαν σε ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Το RS ή η έκφραση ενός γονιδίου δεν διέφεραν ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα ή το στάδιο (Chang 2020). Από την άλλη πλευρά, μια αναδρομική μελέτη κοόρτης ενός μεγάλου τριτογενούς κέντρου παραπομπής ανέλυσε την υπερμεθυλίωση της νησίδας CpG, τη μικροδορυφορική αστάθεια και τις μεταλλάξεις στα ογκογονίδια KRAS και BRAF σε 497 ασθενείς με όγκους του παχέος εντέρου και τους κατέταξε με βάση την ηλικία και τον όγκο, αποκλείοντας αυτούς με IBD ή κληρονομικά σύνδρομα. Η μελέτη έδειξε έλλειψη μεθυλίωσης νησιού CpG σε νεαρούς ασθενείς, εύρημα σύμφωνο με την κυρίαρχη κατανομή του καρκίνου στο αριστερό έντερο που παρατηρήθηκε επίσης σε αυτή την ομάδα, και την απουσία μικροδορυφορικής αστάθειας και BRAF μεταλλάξεων σε σύγκριση με ένα αυξανόμενο ποσοστό όγκων με υψηλό φαινότυπο νησιού CpG με κάθε δεκαετία της ηλικίας στη διάγνωση και της αστάθειας μικροδορυφόρων στο 24% και των μεταλλάξεων BRAF στο 10% για τα άτομα >50 ετών, ενώ οι μεταλλάξεις KRAS ήταν λιγότερο συχνές σε νεαρούς ασθενείς σε σύγκριση με μεγαλύτερους (22,8 έναντι 30,7%) (Chouhan 2019).

Τα αποτελέσματα της μελέτης ACS (Siegel και Fedewa 2017) ώθησαν την ACS να αλλάξει τις συστάσεις της για την ηλικία για την έναρξη της εξέτασης του καρκίνου του παχέος εντέρου από 50 σε 45 έτη για τους ανθρώπους με μέσο κίνδυνο (Wolf 2017) και ως αποτέλεσμα οι ενήλικες κάτω των 50 ετών που ελέγχθηκαν, υπερδιπλασιάστηκαν μετά την έκδοση των κατευθυντήριων γραμμών τον Μάιο του 2018 (Fedewa 2019).

Ωστόσο, παρά την αυξανόμενη τάση στην συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου στους νεαρούς ενήλικες, η συνειδητοποίηση αυτού του ζητήματος της υγειονομικής περίθαλψης δεν είναι επαρκής. Στην έρευνα του 2018 για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ένας μεγάλος αριθμός νεαρών ασθενών με CRC (67%) βρέθηκαν να έχουν δει τουλάχιστον δύο γιατρούς και μερικοί έως τέσσερις, πριν λάβουν τη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Σημαντικό: το 71% ήταν στη φάση III ή IV στη διάγνωση, το οποίο είναι αρκετά υψηλότερο από τον μέσο όρο 60% των διαγνώσεων σταδίου III / IV σε ασθενείς ηλικίας άνω του 50% (CCAlliance 2018).

Επιπλέον, η νεαρή ηλικία έχει συσχετιστεί με φτωχότερη επιβίωση (Lieu 2014) και τα στοιχεία αυτά συνθέτουν

ότι οι νέοι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου είναι ένας πληθυσμός υψηλού κινδύνου, που μπορεί να ωφεληθεί από πρωιμότερη διάγνωση και θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, δεδομένου ότι οι νεότεροι ασθενείς δίνουν προτεραιότητα στη θεραπεία με θεραπευτική πρόθεση όταν αντιμετωπίζουν θεραπευτικό δίλημμα, στους νεαρούς ασθενείς με CRC μπορεί να γίνει κατάχρηση θεραπείας χωρίς σαφές όφελος, π.χ. σε στάδιο IIB (Birkett 2019)

και χωρίς την κατάλληλη αξιολόγηση πιθανών μακροπρόθεσμων παρενεργειών, όπως η περιφερική νευροπάθεια (Bailey 2015). Οι γιατροί και οι νέοι ενήλικες πρέπει να γνωρίζουν το αυξανόμενο ποσοστό νεοπλασίας του κολορθικού καρκίνου. Πρέπει επίσης να αναγνωρίζουν αμέσως τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου και τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης ανεξάρτητα από την ηλικία (Liang 2018).

Abstract

Rigakos G. Colorectal cancer in young adults. Iatrika Analekta, 2023; D23: 1.111-1.114

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies. While the incidence of colon cancer is declining rapidly overall in the Western world rates of colon cancer are increasing in young adults. The trend seems to affect all developed Western countries as shown in multiple studies. Colorectal cancer is usually diagnosed in older adults in high-income countries, and CRC in young adults has until now been usually associated with a positive family history of cancer or Lynch syndrome. The increased incidence of CRC in this age group may be related to lifestyle factors such as increased weight, sedentary lifestyle and high intake of processed foods. Data comparing the molecular background of disease between older and younger ages of onset have conflicting results regarding the difference in biology. The American Cancer Society (ACS) changed its age recommendations for starting colon cancer screening from 50 to 45 years for people at average risk. However, despite the increasing trend in the incidence of colon cancer in young adults, awareness of this health care issue is insufficient. In addition, young age has been associated with poorer survival and this evidence suggests that young patients with colorectal cancer are a high-risk population that may benefit from earlier diagnosis and treatment. On the other hand, since younger patients prioritize treatment with curative intent when faced with a treatment dilemma, young CRC patients may be abused with treatment without clear benefit. Physicians and young adults should be aware of the increasing incidence of colorectal cancer.

Βιβλιογραφία

1. Ansa BE, Coughlin SS, Alema-Mensah E, et al. *Evaluation of colorectal cancer incidence trends in the United States (2000-2014)*. J Clin Med. 2018; 7: E22. doi:10.3390/jcm7020022.
2. Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, et al. *Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study*. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4: 511-518.
3. Bailey CE, Tran Cao HS, Hu CY, et al. *Functional deficits and symptoms of long-term survivors of colorectal cancer treated by multimodality therapy differ by age at diagnosis*. J Gastrointest Surg 2015; 19: 180-188.
4. Birkett RT, Chamely E, Concors SJ, et al. *Overuse and limited benefit of chemotherapy for stage II colon cancer in young patients*. Clin Colorectal Cancer 2019; 18: 292-300.
5. Brenner DR, Heer E, Sutherland RL, et al. *National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada*. JAMA Netw Open. 2019; 2: e198090. doi:https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8090.
6. Brenner DR, Ruan Y, Shaw E, et al. *Increasing colorectal cancer incidence trends among younger adults in Canada*. Prev Med. 2017; 105: 345-349. doi:10.1016/j.ypmed.2017.10.007.
7. CCAI Alliance Young Onset Colorectal Cancer Survey 2018 Report. <https://www.ccalliance.org/about/never-too-young/survey/2018-young-onset-colorectal-cancer-survey-report>.
8. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. *Colorectal cancer*. Lancet. 2019; 394: 1.467-1.480.
9. Fedewa SA, Siegel RL, Goding Sauer A, et al. *Colorectal cancer screening patterns after the American Cancer Society's recommendation to initiate screening at age 45 years*. Cancer. 2019.
10. Guthrie JF, Lin BH, Frazao E. *Role of food prepared away from home in the American diet, 1977-78 versus 1994-96: Changes and consequences*. J Nutr Educ Behav 2002; 34: 140-150.
11. Haggard FA, Boushey RP. *Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors*. Clin Colon Rectal Surg. 2009; 22: 191-197. doi:10.1055/s-0029-1242458.

12. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, et al. *The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence.* *Int J Cancer.* 2009; 125: 171-180. doi:10.1002/ijc.24343.
13. Liang PS, Allison J, Ladabaum U, et al. *Potential intended and unintended consequences of recommending initiation of colorectal cancer screening at age 45 years.* *Gastroenterology.* 2018; 155: 950-954. doi:10.1053/j.gastro.2018.08.019.
14. Lieu CH, Renfro L, de Gramont A, et al. *Association of Age With Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Analysis From the ARCAD Clinical Trials Program.* *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32: 2.975-2.982.
15. Martin B, Mörkl B. *Immunologic Biomarkers and Biomarkers for Immunotherapies in Gastrointestinal Cancer.* *Visc Med.* 2019; 35: 3-10. doi: 10.1159/000496565. Epub 2019 Feb 4.
16. Murphy CC, Singal AG, Baron JA, et al. *Decrease in incidence of young-onset colorectal cancer before recent increase.* *Gastroenterology.* 2018; 155: 1.716-1.719.e4. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.045.
17. Nguyen LH, Liu PH, Zheng X, et al. *Sedentary behaviors, TV viewing time, and risk of young-onset colorectal cancer.* *JNCI Cancer Spectr* 2018; 2: pky073.
18. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. *Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974-2013.* *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109: djw322. doi:10.1093/jnci/djw322.
19. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. *Colorectal cancer statistics, 2017.* *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 177-193. doi:10.3322/caac.21395.
20. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. *Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society.* *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 250-281. doi:10.3322/caac.21457.

Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο παχέος εντέρου

Κωνσταντίνος Στάμου

Χειρουργός, Διευθυντής Β' Χειρουργικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

KStamou@mitera.gr

Η διασπορά, επιβίωση, εμφύτευση και τελικά ο πολλαπλασιασμός καρκινικών κυττάρων στο κύτος της κοιλίας οδηγεί στην εικόνα της «περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης». Πρακτικά πρόκειται για μεταστατική νόσο, η οποία, όμως, δεν εξαρτάται από την αιματογενή ή τη λεμφική οδό επέκτασης, αλλά μάλλον από την άμεση εμφύτευση κυττάρων μετά την απόπτωσή τους από την πρωτοπαθή εστία. Στο σύστημα TNM AJCC (8th ed) για τον ορθοκολικό καρκίνο, αναφέρεται ως M1c-Stage IV, δηλαδή ως επίσημη μεταστατική νόσος.

Παθοφυσιολογία

Η τύχη των καρκινικών κυττάρων και της βλέννης που διαρρέουν από την πρωτοπαθή εστία ενός καρκίνου παχέος εντέρου, υπαγορεύεται από τα πρότυπα διασποράς και τη δυναμική προσκόλλησης των κυττάρων στις ορογονικές επιφάνειες. Μπορούμε να διακρίνουμε τρεις κύριες συνθήκες που μπορεί να επηρεάσουν το φαινόμενο της διασποράς των καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Απουσία ασκίτη και χειρουργικής παρέμβασης, τα καρκινικά κύτταρα διασπείρονται τυχαία κοντά στην πρωτοπαθή εστία, δίνοντας μια «κεντρικού τύπου κατανομή», η οποία διαπιστώνεται συχνότερα σε υψηλής κακοήθειας όγκους. Αντίθετα, χαμηλής κακοήθειας όγκοι, όπως συνήθως είναι αυτοί της σκωληκοειδούς, υπακούν στο φαινόμενο της «ανακατανομής της νόσου». Τα καρκινικά κύτταρα αποπίπτουν από τον όγκο, αλλά εκδιώκονται από τον ισχυρό εντερικό περισταλτισμό από τις ορογονικές επιφάνειες και συγκεντρώνονται κατακρημνιζόμενα στην πύελο ή βρίσκουν καταφύγιο στις πλέον ακίνητες ανατομικές δομές της κοιλίας, οι οποίες είναι ο δεξιός υπηπατικός χώρος, οι πύλες του ήπατος, ο Σύνδεσμος του Treitz, η ειλεοτυφλική πτυχή και οι παρακολικές αύλακες.

Ο τελικός προορισμός των κυττάρων αυτών είναι οι θέσεις της φυσιολογικής απορροφήσεως του περιτοναϊκού υγρού, η σημαντικότερη από τις οποίες είναι το μείζον επίπλου. Το μείζον επίπλου φέρει καίνοντες στην ελεύθερη περιτοναϊκή κοιλότητα λεμφαγγειακούς πόρους, οι οποίοι,

απορροφώντας περιτοναϊκό υγρό, συναπορροφούν καρκινικά έμβολα. Τα έμβολα αυτά αποφράσσουν τους πόρους, με αποτέλεσμα το μείζον επίπλου να μετατρέπεται σε μια συμπαγή μάζα, τον επιπλοϊκό πλακούντα (omental cake). Άλλες θέσεις απορροφήσεως του περιτοναϊκού υγρού είναι τα ημιδιαφράγματα, των οποίων οι πόροι συναπορροφώντας καρκινικά έμβολα με το περιτοναϊκό υγρό αποφράσσονται, με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται νέοι όγκοι. Επειδή η φυσιολογική ροή του περιτοναϊκού υγρού είναι ωρολογιακή (από τα αριστερά προς τα δεξιά), πρώτο προσβάλλεται το δεξιό και στη συνέχεια το αριστερό ημιδιάφραγμα. Γνωρίζουμε ότι υπάρχει μια χαρακτηριστική ροή και κατανομή σωματιδίων, βακτηριών αλλά και καρκινικών κυττάρων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Η ροή αυτή προκύπτει από την αρνητική πίεση που δημιουργούν οι αναπνευστικές κινήσεις του διαφράγματος.

Ακόμη ένα πρότυπο ενδοπεριτοναϊκής διασποράς της νόσου σχετίζεται με το εγχειρητικό τραύμα και περιγράφεται ως «παγίδευση των καρκινικών κυττάρων». Σε αυτή την περίπτωση, οι ανατομικές θέσεις με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης εμφυτεύσεων είναι οι τραυματισμένες περιτοναϊκές επιφάνειες, καθώς και οι περιοχές έντονης φλεγμονής. Κατά συνέπεια, καρκινικές εμφυτεύσεις αναμένονται μετεγχειρητικά στις αναστομώσεις, στην κοίτη της πρωτοπαθούς εστίας και στην εγχειρητική τομή.

Επιδημιολογία

Η ακριβής επίπτωση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης από ορθοκολικό καρκίνο δεν είναι εύκολο να διαπιστωθεί. Μια βασική μέτρηση από το σουηδικό αρχείο καταγραφής ασθενών επί 11.124 ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο, διαπιστώθηκε σύγχρονη ή μετάχρονη καρκινωμάτωση σε 8,3%, με το 5,7% των ασθενών να έχουν την καρκινωμάτωση ως αρχική και μόνη μεταστατική νόσο.

Κλινική εικόνα

Στον ασθενή με καρκίνο παχέος εντέρου κυριαρχούν τα κλασικά συμπτώματα από την πρωτοπαθή εστία. Η κλινική

εικόνα του ασθενούς επηρεάζεται από την περιτοναϊκή νόσο, όταν αυτή λάβει ακραίες διαστάσεις με εκσεσημασμένο ασκίτη ή μεγάλες εμφυτεύσεις που προξενούν διάταση της κοιλίας ή πόνο.

Προγνωστικοί παράγοντες

Στους βασικούς προγνωστικούς παράγοντες παραμένει ο Δείκτης Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης (Peritoneal Cancer Index - PCI). Ο PCI προσφέρει μια ανατομική αλλά και ποσοτική περιγραφή των εμφυτεύσεων ώστε να σταδιοποιείται η περιτοναϊκή διασπορά με αρκετά αντικειμενικό τρόπο (εικόνα 1).

Κακός προγνωστικός παράγοντας είναι και η ανεπαρκής πρώτη χειρουργική επέμβαση. Είναι εξαιρετικά σημαντικό η επέμβαση της κυτταρομείωσης να γίνεται από εκπαιδευμένη και εξειδικευμένη ομάδα ώστε να εξασφαλίζεται το μεγαλύτερο δυνατό όφελος στην επιβίωση αλλά και η μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Προεγχειρητική σταδιοποίηση

Η προεγχειρητική σταδιοποίηση περιλαμβάνει τις βασικές αξονικές τομογραφίες θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας με σκοπό την ανάδειξη της νόσου αλλά και τον έλεγχο απο-

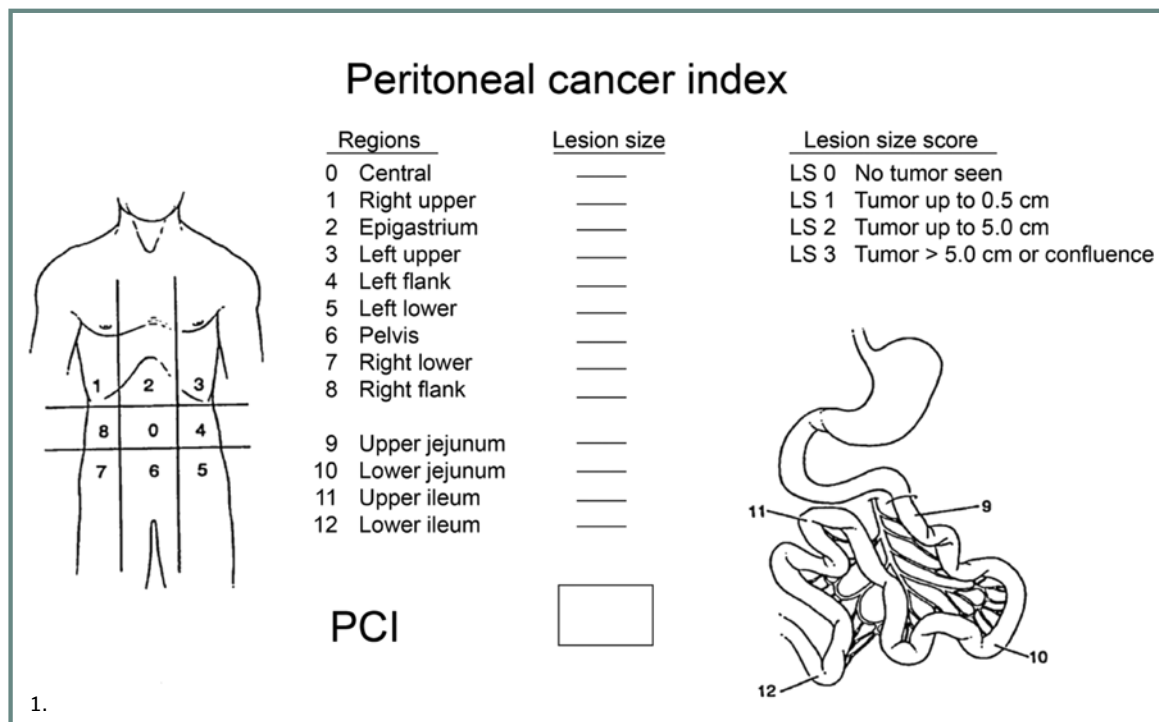
μακρυσμένων μεταστάσεων. Ιδιαίτερη αξία στον σχεδιασμό της θεραπείας έχει η διαγνωστική λαπαροσκόπηση, η οποία πρέπει να γίνεται από την ίδια ομάδα που θα πραγματοποιήσει και την κυτταρομείωση. Στόχος είναι η επιλογή των ασθενών που είναι καλοί υποψήφιοι για την επέμβαση, αλλά και ο χρονισμός της επέμβασης ανάμεσα στις γραμμές της συστηματικής χημειοθεραπείας.

Κυτταρομειωτική χειρουργική

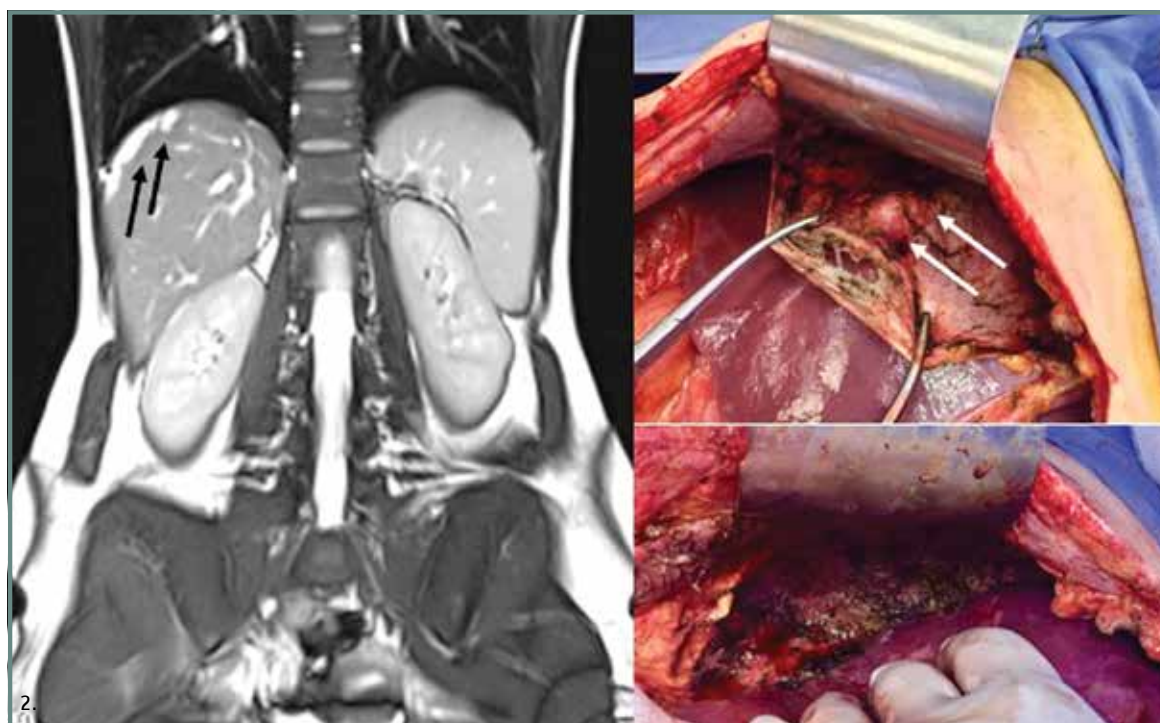
Η κυτταρομειωτική χειρουργική περιλαμβάνει μια σειρά συγκεκριμένων τεχνικών, που έχουν στόχο την πλήρη εξάλειψη των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Οι τεχνικές συστηματοποιήθηκαν από τον P.H. Sugarbaker και περιλαμβάνουν συγκεκριμένες περιτοναιοεκτομές και συνδυσασμένες εκτομές οργάνων, οι οποίες πραγματοποιούνται με συγκεκριμένη σειρά και χειρουργική λογική. Η κυτταρομειωτική χειρουργική αποτελεί ειδικό κεφάλαιο στη χειρουργική ογκολογία και απαιτεί ειδική εκπαίδευση ώστε να επιτυγχάνεται η πλήρης κυτταρομείωση στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (εικόνα 2).

Ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία - HIPEC

Αρχικά η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία προτάθηκε ως



Εικ. 1. Ο Δείκτης Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης (PCI) αποτελεί από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες για την επιβίωση



Εικ. 2. Προσαρμογή της κυτταρομείωσης στα ευρήματα και ταύτιση με την προεγχειρητική απεικόνιση. Δεξιά: υποδιαφραγματική περιτοναϊκοτομή λόγω εμφυτεύσεων στο περιτόναιο του δεξιού ημιδιαφράγματος.

απαραίτητο συμπλήρωμα της κυτταρομείωσης, με σκοπό την αντιμετώπιση της περιτοναϊκής διασποράς σε κυτταρικό επίπεδο με χρήση φαρμάκων όπως η μιτομυκίνη και η οξαλιπλατίνη. Νεότερες μελέτες αμφισβητούν την κλινική σημασία της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας τόσο ως προφυλακτικό όσο και ως θεραπευτικό μέτρο. Η έρευνα συνεχίζεται και πλέον εστιάζεται στη φαρμακοκινητική των χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών μέσωσ αλλά και στη νορμοθερμική μακρόχρονη χορήγηση.

Πρόγνωση του ασθενούς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση

Ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, οι οποίοι υποβάλλονται σε τυπική υποστηρικτική αγωγή με συστηματική χημειοθεραπεία, έχουν διάμεση επιβίωση περί τους 15 μήνες (υπό τον όρο ότι κατά τη διάγνωση έχουν προσδόκιμο τουλάχιστον 3 μηνών). Η πρόγνωση των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά μετά την οροθέτηση της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και τη σύγχρονη συστηματική χημειοθεραπεία σε κατάλληλο χρονισμό με τη χειρουργική επέμβαση. Η πρόγνωση των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά με τις θεραπευτικές τακτικές που αναπτύχθηκαν μετά τις δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες από την

Ολλανδία και τη Γαλλία.

Η πρώτη, πολυκεντρική PRCT που πραγματοποιήθηκε σε νοσοκομεία της Ολλανδίας, έδειξε σχεδόν διπλασιασμό της διάρκειας επιβίωσης από τους 12 στους 22 μήνες όταν οι ασθενείς, εκτός από συστηματική χημειοθεραπεία, υποβλήθηκαν και σε κυτταρομείωση με HIPEC. Η πολύ σημαντική αυτή μελέτη διατήρησε τα κλινικά αποτελέσματα και μετά από οκταετή παρακολούθηση. Η συνήθως λανθασμένη ανάγνωση της μελέτης οδήγησε σε θριαμβολογίες για την HIPEC, ενώ από την ανάλυση ήταν ήδη τότε σαφές ότι το κύριο θεραπευτικό μέτρο ήταν το κυτταρομειωτικό χειρουργείο από εξειδικευμένη ομάδα.

Η πιο σημαντική τυχαιοποιημένη μελέτη για την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο παχέος εντέρου προέρχεται από τη Γαλλία και είναι η PRODIGE-7. Στον σχεδιασμό της μελέτης, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη και ακολούθως σε κυτταρομείωση ή κυτταρομείωση και HIPEC, συνεχίζοντας το σχήμα με επικουρική χημειοθεραπεία. Η μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη της HIPEC δεν έχει επίδραση στην επιβίωση παρά σε μια μικρή ομάδα ασθενών με μεσαίο PCI (δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης). Όμως, κύριο εύρημα της μελέτης ήταν η εξαιρε-

τική διάμεση επιβίωση που επιτεύχθηκε και άγγιξε τους 41 μήνες. Η κριτική της μελέτης εστιάστηκε στη χρήση οξαλιπλατίνης για την ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, με τους Αμερικανούς ερευνητές να παραμένουν πιστοί στη μιτομυκίνη.

Μελλοντικές κατευθύνσεις της έρευνας

Πολλά ερωτήματα παραμένουν σε ό,τι αφορά την κλινική σημασία του μοριακού προφίλ του όγκου. Δεν είναι σαφές αν ασθενείς με BRAF μεταλλάξεις είναι καλοί υποψήφιοι για κυτταρομειωτική χειρουργική, αν dMMR όγκοι μπορούν να υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία πριν από την

κυτταρομείωση αλλά και ποια ακριβώς η θέση της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας τόσο κατά την επέμβαση της κυτταρομείωσης όσο και μετεγχειρητικά.

Συμπέρασμα

Η αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης από καρκίνο παχέος εντέρου είναι αντικείμενο εξειδικευμένης ομάδας χειρουργών και ογκολόγων. Η καλύτερη πρόγνωση για τον ασθενή θα εξασφαλιστεί με την εφαρμογή θεραπευτικών πρωτοκόλλων, τα οποία περιλαμβάνουν πολλαπλές γραμμές θεραπείας και κυρίως την προσφορά υψηλής ποιότητας κυτταρομειωτικής χειρουργικής.

Abstract

Stamou K. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Iatrika Analekta*, 2023; D23: 1.115-1.118

Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin is a manifestation of metastatic disease that may involve up to 8% of colorectal cancer patients. It is of great importance to isolate patients with peritoneal involvement in the absence of true bloodborne metastases as they may greatly benefit from a combination of extensive cytoreductive surgery and systemic chemotherapy. Preoperative evaluation with standard imaging is greatly enriched by diagnostic laparoscopy that has been proved essential in reducing futile laparotomies. Of major prognostic significance is the Peritoneal Cancer Index, a method of quantifying the extend of peritoneal involvement. In recent studies, neo-adjuvant chemotherapy followed by cytoreductive surgery and adjuvant chemotherapy may lead to a median survival of 41 months. More studies are underway to establish the exact value of HIPEC in the overall management of patients with peritoneal carcinomatosis.

Βιβλιογραφία

1. Sugarbaker PH. *Peritonectomy procedures*. *Ann Surg*. 1995; 221: 29-42.
2. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. *Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study*. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 63-68.
3. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. *8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 2.426-2.432.
4. Quinet F, Elias D, Roca L, et al; UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. *Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2021; 22: 256-266.

Διορθική ενδοσκοπική χειρουργική για όγκους του ορθού

Σπυρίδων Χριστοδούλου

Χειρουργός, Συνεργάτης Χειρουργικής Κλινικής Ομίλου ΥΓΕΙΑ
spyridon.christodoulou@yahoo.gr

Η χειρουργική διαχείριση των όγκων του ορθού μπορεί να είναι τεχνικά απαιτητική. Η διορθική εκτομή καλοήθων ή προκαρκινωμάτων βλαβών χρησιμοποιώντας συμβατικά εργαλεία είναι περιορισμένη λόγω της πτωχής έκθεσης του μέσου και ανώτερου ορθού και λόγω της αδυναμίας «en bloc» εκτομής μεγαλύτερων βλαβών.

Αν και η ολική εκτομή του μεσοορθού (Total Mesorectal Excision - TME) είναι η επέμβαση εκλογής για την αντιμετώπιση τοπικά προχωρημένου ή με μεταστάσεις στους λεμφαδένες καρκίνου του ορθού, υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες λόγω των περιορισμών της ανατομίας της πυέλου, μετεχειρητική νοσηρότητα λόγω του τραυματισμού νεύρων και αγγείων, και επηρεασμένη εντερική λειτουργία. Έτσι, για ασθενείς με τοπικό ορθικό καρκίνο, που περιορίζεται στο βλενογόνο (T1) και δεν φαίνεται να μεθίσταται στους λεμφαδένες (N0), η τοπική εκτομή είναι μια θεραπευτική επιλογή με μηδαμινό αντίκτυπο στην εντερική λειτουργία και αποφυγή της διενέργειας κολοστομίας σε αυτούς που έχουν νόσο Σταδίου 1. Η διορθική ενδοσκοπική χειρουργική (TES) προσφέρει διορθική πρόσβαση για εκτομή καλοήθων, προκαρκινωμάτων ή κακοήθων βλαβών του μέσου και ανώτερου ορθού. Για καλοήθεις ή προκαρκινωμάτεις βλάβες, η TES παρέχει καλύτερη έκθεση και πρόσβαση από τα συμβατικά διορθικά άγκιστρα. Για τους καρκίνους που δεν διηθούν τον υποβλεννογόνο, η TES προσφέρει ογκολογική θεραπεία, ενώ ταυτόχρονα διατηρεί μετεχειρητική εντερική λειτουργία. Προκύπτει, λοιπόν, ότι οι ασθενείς με καρκίνο χαμηλού κινδύνου, που δεν είναι πιθανό να έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τοπική εκτομή.

Ενδείξεις

Η TES μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπίσει πληθώρα καλοήθων ή προκαρκινωμάτων βλαβών ή παθήσεων του ορθού.

Κακοήθεις βλάβες

Στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη, η τοπική εκτομή είναι μια α-

ποδεκτή μέθοδος για την αντιμετώπιση ορθικού καρκίνου σταδίου (T1N0) με χαμηλού κινδύνου παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, που περιλαμβάνουν:

- ▶ Μετρίως προς καλά διαφοροποιημένο νεόπλασμα.
- ▶ Απουσία λεμφαγγειακής διήθησης.
- ▶ Απουσία περινευριδιακής διήθησης.

Σε μια μελέτη ασθενών με κλινικό στάδιο I καρκίνου του ορθού από τη βάση δεδομένων του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ, το 12,2% των ασθενών με όγκο σταδίου T1 είχαν θετικούς λεμφαδένες. Από αυτούς 45% είχε πτωχή διαφοροποίηση και λεμφαγγειακή διήθηση, 34,7% είχε μόνο λεμφαγγειακή διήθηση, 17,3% είχε μόνο πτωχή διαφοροποίηση και 9,3% δεν είχε ούτε πτωχή διαφοροποίηση ούτε λεμφαγγειακή διήθηση.

Τα κακοήθη νεοπλασμάτα του ορθού με κλινικό στάδιο T1 ταξινομούνται σε τρεις υποκατηγορίες: sm1, sm2 και sm3, που βασίζονται στο βάθος της υποβλεννογονίας διήθησης. Δεδομένα (κυρίως από την Ιαπωνία) έδειξαν πως, όταν το βάθος της διήθησης της υποβλεννογονίας στιβάδας είναι <1.000 μm (sm1), υπάρχει λεμφαδενική διασπορά από 0 έως 1,8%, ενώ η λεμφαγγειακή επέκταση ανευρίσκεται σε ποσοστό 12,8 έως 13,8% όταν το βάθος διήθησης της υποβλεννογονίας στιβάδας ξεπερνά τα 1.000 μm (sm2 ή sm3).

Συνεπώς, η Αμερικάνικη Κοινότητα των Χειρουργών Παχέος Εντέρου και Ορθού (ASCRS) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO) συνιστούν τοπική εκτομή για καρκίνους του ορθού cT1 που ανήκουν στην υποκατηγορία sm1, αλλά χειρουργική εκτομή με ολική μεσοορθική εκτομή γι' αυτούς που ανήκουν στις υποκατηγορίες sm2 ή sm3. Παρομοίως, η επιστημονική ομάδα των Ηνωμένων Πολιτειών «Multi-society Task Force on Colorectal Cancer» συνιστά την τοπική εκτομή για cT1 κολοορθικό καρκίνο με <1 mm διήθηση του υποβλεννογονίου, αλλά ριζική χειρουργική επέμβαση γι' αυτούς που έχουν ≥1 mm. Αυτό το κριτήριο είναι πιο εφαρμόσιμο για την ενδοσκοπική εκτομή, που δεν είναι πάντα ολικού πάχους και γι' αυτό είναι δύσκολο να οριστεί σε ποια κατηγορία (sm) ανήκει

ο ασθενής.

Στην ίδια μελέτη από τη βάση δεδομένων NCI που αναφέρεται παραπάνω, 18% των ασθενών με όγκους T2 είχαν θετικούς λεμφαδένες, μεταξύ των οποίων θετικοί λεμφαδένες ήταν παρόντες 11,7% χωρίς πτωχή διαφοροποίηση, χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση, 25,3% μόνο με πτωχή διαφοροποίηση, 47,3% μόνο με λεμφαγγειακή διήθηση και 41,5% με πτωχή διαφοροποίηση και λεμφαγγειακή διήθηση.

Αν και διεξάγονται μελέτες για να αξιολογήσουν τοπική εκτομή όγκων T1N0 με υψηλού κινδύνου παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά ή όγκων T2N0 μετά από νεοεπιχειρησιακή χημειοθεραπεία, αυτή η πρακτική δεν έχει υιοθετηθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική για όλους τους ασθενείς.

Αντενδείξεις

Η διορθική ενδοσκοπική χειρουργική (TES) περιορίζεται από τεχνικούς παράγοντες όπως το μέγεθος και η εντόπιση του όγκου, καθώς και το φυσικό αποτύπωμα της πλατφόρμας. Η TES είναι ιδανική για τοπικές εκτομές βλαβών, οι οποίες εντοπίζονται στο μέσο και ανώτερο ορθό έως και 15 εκατοστά απόσταση από τον πρωκτό. Βλάβες στο κατώτερο ορθό (<5 εκ. από τον πρωκτό) είναι καλύτερο να αφαιρούνται με την κλασική διορθική εκτομή, καθώς μπορεί να εμποδίζουν την πλατφόρμα της TES.

Παραδοσιακά, αντενδείξεις για διορθική εκτομή περιλαμβάνουν όγκους που καταλαμβάνουν >30% του αυλού, >3 εκατοστά σε μέγεθος ή >8 εκατοστά απόσταση από τον πρωκτό. Με την αύξηση της πείρας των χειρουργών, οι παλαιότερα απόλυτες αντενδείξεις είναι πλέον σχετικές. Κάποιοι συγγραφείς συνηγορούν υπέρ της επέκτασης των κριτηρίων για τοπική εκτομή (συμβατικά ή με TES), προκειμένου να περιλαμβάνουν και τους όγκους σταδίου T1N0 με χαμηλού κινδύνου παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά.

Χειρουργικές τεχνικές

Η TES πραγματοποιείται με μια από τις τρεις πλατφόρμες που επιτρέπουν στον χειρουργό την πλήρη έκθεση και τον εύκολο χειρισμό βλαβών του ορθού, πέραν από τις δυνατότητες που προσέφερε η κλασική διορθική τεχνική. Η διορθική ενδοσκοπική μικροχειρουργική (TEM) και η διορθική ενδοσκοπική επέμβαση (TEO) χρησιμοποιούν άκαμπτες πλατφόρμες, ενώ η διορθική ελάχιστα επεμβατική χειρουργική (TAMIS) χρησιμοποιεί εύκαμπτη πλατφόρμα.

Ανεξαρτήτως της πλατφόρμας που χρησιμοποιείται, η TES πραγματοποιείται με την ίδια ακολουθία.

Εκτομή

Για κακοήθεις βλάβες, ο στόχος της TES είναι να επιτύχει ολικού πάχους εκτομή του όγκου μέχρι το λίπος του μεσοορθού με τουλάχιστον 1 εκατοστό περιφερειακό όριο. Για καλοήθεις βλάβες, η εκτομή γίνεται ιδανικά στον υποβλενονόγιο. Το παρασκεύασμα συνήθως σημαίνεται από τον χειρουργό για έλεγχο ορίων από τους παθολογοανατόμους.

Σύγκλιση

Το έλλειμμα στο τοίχωμα του ορθού συνήθως συγκλείεται με απορροφήσιμα ράμματα εγκάρσιως για αποφυγή της στένωσης του αυλού.

Έκβαση

Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση της TES για τοπική εκτομή καρκινοειδών όγκων ορθού <2 εκατοστά, αδενωματωδών πολυπόδων του ορθού και για χαμηλού κινδύνου T1N0 ορθικούς καρκίνους. Τοπική εκτομή καρκίνων του ορθού T2N0 θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για διακοιλιακή επέμβαση ή σαν μέλη κλινικής μελέτης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι οι επεμβάσεις με τοπική εκτομή, συμπεριλαμβανομένης της TES, δεν προσφέρουν πληροφορίες για την κατάσταση των λεμφαδένων και θα μπορούσε πιθανόν να αφήσει μικρομεταστάσεις στο μεσοορθό ή υπολειπόμενη νόσο στην κοίτη της εκτομής. Για την αποφυγή τοπικής υποτροπής ή μετάστασης, οι ασθενείς μπορεί να χρειάζεται να υποβληθούν σε επιπλέον χειρουργική επέμβαση (συνήθως εκτομή μεσοορθού) μετά την τοπική εκτομή, όταν το χειρουργικό παρασκεύασμα έχει παθολογοανατομικούς παράγοντες υψηλού κινδύνου, όπως θετικά όρια, στάδιο \geq T2, περινευριδιακή ή λεμφαγγειακή διήθηση και πτωχή διαφοροποίηση.

Καρκινοειδής όγκος

Ο κίνδυνος μετάστασης από μικρούς καρκινοειδείς όγκους είναι χαμηλός. Επομένως, τα καρκινοειδή του ορθού που είναι μικρότερα από 2 εκατοστά και χωρίς απεικονιστικά ευρήματα μετάστασης μπορούν να αφαιρεθούν τοπικά με TES. Σε τρεις ξεχωριστές μελέτες, η εκτομή καρκινοειδών ορθού με TEM με μέσο μέγεθος περίπου 1 εκατοστό, έδειξαν πως δεν υπήρχε υποτροπή μετά από μέση παρακο-

λούθηση πάνω από 70 μήνες.

Αδενώματα

Για μεγάλους, άμισχους, υποτροπιάζοντες πολύποδες ή αυτούς που δεν μπορούν να εκταθούν ενδοσκοπικά, η TES αντικατέστησε την κλασική διορθική εκτομή σαν την προτιμώμενη μέθοδο για τοπική εκτομή. Σε διάφορες μελέτες, η TEM υπερείχε της κλασικής τεχνικής στην επίτευξη αρνητικών ορίων, στην αποφυγή του θρυμματισμού των παρασκευασμάτων και στο ποσοστό υποτροπών.

Πρώιμος καρκίνος ορθού

Η TES μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο για T1N0 καρκίνους ορθού με χαμηλού κινδύνου παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά. Η TES μπορεί να πραγματοποιηθεί για καρκίνους ορθού με T2N0 μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε διακοιλιακές επεμβάσεις ή σε κλινικές μελέτες. Ασθενείς που τα παρασκευάσματα τοπικών εκτομών έχουν υψηλού κινδύνου παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, θα πρέπει να υποβληθούν σε ολική εκτομή μεσοορθού, καθώς διατρέχουν κίνδυνο τοπικών υποτροπών ή μεταστάσεων.

Καρκίνος ορθού (T1N0)

Για ασθενείς με κλινικό στάδιο T1N0 καρκίνου ορθού χωρίς υψηλού κινδύνου χαρακτηριστικά, η TES είναι αποδεκτή θεραπευτική μέθοδος που σχετίζεται με καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα σε σύγκριση με διακοιλιακές ριζικές επεμβάσεις (π.χ. χαμηλή πρόσθια εκτομή ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή με ολική εκτομή μεσοορθού). Αν και περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν τοπικές υποτροπές μετά από TES σε σχέση με την ολική εκτομή μεσοορθού, η επιβίωσή τους δεν επηρεάστηκε αρνητικά, πιθανόν επειδή οι τοπικές υποτροπές μπορούσαν να διασθούν με διακοιλιακή χειρουργική επέμβαση.

Στη μόνη τυχαίοποιημένη μελέτη της βιβλιογραφίας, η TEM συγκρίθηκε με την διακοιλιακή εκτομή σε 50 ασθενείς που είχαν καρκίνο ορθού με στάδιο T1N0 από προεγχειρητικό διορθικό υπερηχογράφημα. Η πενταετής τοπική υποτροπή 4% και συνολικά ποσοστά επιβίωσης 96% ήταν πανομοιότυπα μεταξύ των δυο ομάδων. Οι λοιπές παράμετροι, όπως οι ημέρες νοσηλείας, η απώλεια αίματος, η διάρκεια επέμβασης και η συνολική πρώιμη νοσηρότητα, ήταν υπέρ της TEM.

Μελέτες από συγκεκριμένα ιδρύματα με TEM για καρκίνους ορθού με στάδιο T1N0 αναφέρουν ποσοστά υποτροπής 0%-24% με μέσο χρόνο παρακολούθησης 21-97 μήνες. Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις συγκρίνουν την TEM με τη διακοιλιακή ριζική εκτομή. Σε μια μετα-ανάλυση 13, κυρίως παρατήρησης, μελετών, 2.855 ασθενείς με T1N0 καρκίνους ορθού υπεβλήθησαν είτε σε τοπική εκτομή (κλασική ή TEM) ή ριζική εκτομή. Σε σύγκριση με τη ριζική εκτομή, η τοπική εκτομή συσχετιζόταν με μειωμένη συνολική πενταετή επιβίωση (72 περισσότερους θανάτους ανά 1.000 ασθενείς, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 30-120) και αυξημένη τοπική υποτροπή (σχετικός κίνδυνος [RR] 2,36, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,64-3,39), αλλά μειωμένη περιεχειρητική θνητότητα, μειωμένες μετεγχειρητικές επιπλοκές και μειωμένη μόνιμη στομία. Όταν η ομάδα της TEM αξιολογήθηκε μεμονωμένα, η διαφορά στη συνολική επιβίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Καρκίνος ορθού (T2N0)

Εξαιτίας των υψηλών ποσοστών υποτροπής και χαμηλών ποσοστών επιβίωσης μετά από την τοπική εκτομή σε σύγκριση με τη διακοιλιακή εκτομή καρκίνων ορθού σταδίου T2N0, η διακοιλιακή χειρουργική επέμβαση με ολική εκτομή μεσοορθού είναι η καθιερωμένη πρακτική γι' αυτούς τους όγκους. Η τοπική εκτομή θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση κοιλίας για ιατρικούς λόγους ή αν η τοπική επέμβαση διενεργείται στο πλαίσιο κάποιας κλινικής μελέτης.

Σε πρώιμες μικρές μελέτες, που περιλαμβάνουν ασθενείς που δεν μπορούσαν να υποβληθούν ή αρνήθηκαν τη ριζική εκτομή και περιλήφθηκαν σε μη προτυποποιημένα πρωτόκολλα χημειο- ή ακτινοθεραπείας, τα ποσοστά υποτροπής των κακοήθων νεοπλασμάτων του ορθού σταδίου T2N0 μετά από τοπική εκτομή ήταν υψηλότερα από αυτά των νεοπλασμάτων σταδίου T1.

Πρόσφατες μελέτες από ασθενείς με όγκους ορθού T2N0 που αφαιρέθηκαν τοπικά μετά από νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία παρουσιάζουν ποσοστά υποτροπής που κυμαίνονται ευρέως από 4,7 έως 50%.

Καρκίνος ορθού (T1-3N0) μετά από νεοεπικουρική θεραπεία

Υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τη χρήση της TES για

αξιολόγηση της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης μετά από νεοεπιχειρητική χημειοακτινοθεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του ορθού. Στις ακόλουθες μελέτες, ασθενείς με καρκίνο ορθού (T1-3N0) έλαβαν νεοεπιχειρητική χημειοακτινοθεραπεία και στη συνέχεια υπεβλήθησαν σε τοπική εκτομή (συχνότερα TEM). Η συνέχιση της θεραπείας καθοδηγήθηκε από τα παθολογοανατομικά ευρήματα της εκτομής του παρασκευάσματος.

Ασθενείς που είχαν ευνοϊκά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά (αρνητικά όρια, στάδιο ypT0-1, απουσία λεμφαγγειακής ή περινευριδιακής διήθησης, μέτρια προς καλή διαφοροποίηση) στο παρασκευάσμα της τοπικής εκτομής (TES) παρακολούθησαν χωρίς να προχωρήσουν σε χειρουργείο.

Στη μελέτη CARTS, 55 ασθενείς με T1-3N0 ορθικό καρκίνο έλαβαν μακράς διάρκειας νεοεπιχειρητική χημειοακτινοθεραπεία. Μετά από επαναξιολόγηση στις 6-8 εβδομάδες, αυτοί με σημαντική κλινική απόκριση (μείωση του μεγέθους του όγκου) υπεβλήθησαν σε TEM. Οι 30 από τους 55 ασθενείς (55%) είχαν παρασκευάσμα σταδίου ypT0-1 και δεν χρειάστηκαν χειρουργική αντιμετώπιση. Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 17 μηνών, μόνο ένας ασθενής (από τους 30) εμφάνισε τοπική υποτροπή και προχώρησε σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Στα πέντε χρόνια, το ορθό διασώθηκε σε 64% από τους 55 ασθενείς. Το ποσοστό της πενταετούς τοπικής υποτροπής ήταν 7,7% (ένας ασθενής με ypT1 καρκίνο μετά από TEM και σε τρεις ασθενείς που αρχικά αρνήθηκαν την ολική εκτομή μεσοορθού για σταδίου ypT2 καρκίνους) και η πενταετής ελεύθερη νόσου επιβίωση και η συνολική επιβίωση ήταν 81,6 και 82,8%, αντίστοιχα. Παρά τα ευνοϊκά ογκολογικά αποτελέσματα, το 50% των ασθενών με διατήρηση του ορθού εμφάνισαν συμπτώματα παρόμοια με το σύνδρομο της χαμηλής πρόσθιας εκτομής και ένα τρίτο των ασθενών θα μπορούσαν να αποφύγουν τη νεοεπιχειρητική ακτινοθεραπεία αφού στη συνέχεια προχώρησαν σε ολική εκτομή μεσοορθού. Δύο ασθενείς κατέληξαν από ανεπιθύμητες ενέργειες της νεοεπιχειρητικής θεραπείας.

Στη μελέτη GRECCAR2, που διενεργήθηκε σε 15 κέντρα στη Γαλλία, 186 ασθενείς με T2-3, N0-1 καρκίνους στο κατώτερο ορθό (≤ 8 εκατοστά από τον πρωκτό) που ήταν ≤ 4 εκ. έλαβαν νεοεπιχειρητική χημειοακτινοθεραπεία. 148 ασθενείς που είχαν καλή κλινική ανταπόκριση (υπολειπόμενος όγκος ≤ 2 εκ. στη μαγνητική τομογραφία 6-8 εβδομάδες μετά από νεοεπιχειρητική θεραπεία) τυχαία επιλέ-

χθηκαν να υποβληθούν σε τοπική εκτομή ή ολική εκτομή μεσοορθού. Η τοπική εκτομή έγινε με την κλασική διορθική εκτομή και TEM για το 72% και 28% των ασθενών αντίστοιχα. Σε ασθενείς με δυσμενή παθολογοανατομική εξέταση (ypT2-3 ή R1 εκτομή) μετά την τοπική εκτομή συστάθηκε ολοκλήρωση της αντιμετώπισης με ολική εκτομή μεσοορθού. 26 ασθενείς αποδέχθηκαν. Στα δυο έτη, ένα ή περισσότερα γεγονότα θανάτου, υποτροπής, σοβαρής νοσηρότητας και μακράς διάρκειας επιπλοκών (μόνιμη κολλοστομία, ακράτεια, σεξουαλική δυσλειτουργία) συνέβη σε 56% της ομάδας ασθενών της τοπικής εκτομής και 48% της ομάδας της ολικής εκτομής μεσοορθού. Αν και η τοπική εκτομή ήταν όσο ογκολογικά ασφαλής είναι και η ολική εκτομή μεσοορθού, δεν είχε χαμηλότερη νοσηρότητα ή μακρύτερη διάρκεια διατήρησης της λειτουργικότητας του ορθού.

Σε ασθενείς με δυσμενή παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων των θετικών ορίων, στάδιο \geq ypT2, περινευριδιακή ή λεμφαγγειακή διήθηση και πτωχή διαφοροποίηση, συστάθηκε ριζική εκτομή. Αυτοί που αρνήθηκαν, είχαν υψηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής και χαμηλά ποσοστά επιβίωσης.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 20 μελετών, πάνω από 1.000 ασθενείς με πρώιμο καρκίνο ορθού (23%, 46% και 31% με T1-3 όγκους, αντίστοιχα) αντιμετωπίστηκαν με νεοεπιχειρητική θεραπεία ακολουθούμενη από τοπική εκτομή (TES ή κλασική). Το ομαδοποιημένο ποσοστό ολικής κλινικής απόκρισης ήταν 46% (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 31 με 61%). Το ομαδοποιημένο ποσοστό ολικής παθολογοανατομικής απόκρισης ήταν 44% (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 36 με 52%).

Μετά από μέση παρακολούθηση 54 μηνών (από 12 έως 81 μήνες), όγκοι σταδίου ypT0, ypT1, ypT2, και ypT3 είχαν ποσοστά τοπικής υποτροπής 4 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 1,9 έως 6,9%), 12 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 6,3 έως 19,4%), 24 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 13 έως 36%), και 60% (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 32 έως 84%), αντίστοιχα. Βασισμένοι σε αυτά τα δεδομένα, οι συγγραφείς αυτής της μετα-ανάλυσης καταλήγουν ότι η τοπική εκτομή μετά από νεοεπιχειρητική θεραπεία, θα πρέπει να θεωρείται θεραπευτική αν επιτυγχάνεται ολική κλινική απόκριση (π.χ. ypT0). Ριζική χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να προτείνεται σε ασθενείς με ατελή απόκριση στη νεοεπιχειρητική θεραπεία (π.χ. \geq ypT1). Ειδάλλως κινδυνεύουν για υποτροπή. Ωστόσο, επειδή η μελέτη δεν

ανέδειξε τη συσχέτιση μεταξύ σταδίου προ θεραπείας και κλινικής απόκρισης, παραμένει ασαφές ποιοι ασθενείς με πρώιμο καρκίνο ορθού είναι πιθανόν να ωφεληθούν από νεοεπικουρική θεραπεία και τοπική εκτομή.

Η τοπική εκτομή, σαν μόνη χειρουργική αντιμετώπιση για καρκίνους ορθού $\geq T2N0$, βρίσκεται ακόμα υπό έρευνα λόγω ανησυχιών για μικρομεταστάσεις στο μεσοορθό και υπολειπόμενη νόσο στην κοίτη του όγκου. Επιπρόσθετα, η νεοεπικουρική θεραπεία για ασθενείς με κλινικό στάδιο T1N0 ή T2N0 δεν είναι τυπική πρακτική και μπορεί να μην είναι απαραίτητη αν οι ασθενείς αντιμετωπιστούν εξαρχής με ολική εκτομή του μεσοορθού. Σε τουλάχιστον μερικούς ασθενείς, η ακτινοθεραπεία της πυέλου ή και η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσουν νοσηρότητα ή λειτουργική έκπτωση που είναι συγκρίσιμη με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική χειρουργική επέμβαση.

Παρά τα δεδομένα που παρουσιάζονται παραπάνω, παραμένει υπό αμφισβήτηση αν η νεοεπικουρική θεραπεία ακολουθούμενη από τοπική εκτομή είναι ισοδύναμη με μια ριζική επέμβαση (ολική εκτομή μεσοορθού) στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού σταδίου cT1-3N0. Περισσότερες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για σύγκριση των τριών επικρατέστερων προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση αυτής της ομάδας ασθενών: κλασική ολική εκτομή μεσοορθού χωρίς νεοεπικουρική θεραπεία, νεοεπικουρική θεραπεία ακολουθούμενη από TES, και νεοεπικουρική θεραπεία ακολουθούμενη από προσεκτική παρακολούθηση (για τους ασθενείς που παρουσίασαν πλήρη απόκριση στη νεοεπικουρική θεραπεία, το οποίο μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα).

Προς το παρόν, ασθενείς με στάδιο $\geq T2N0$ ορθικού καρκίνου θα πρέπει να συνεχιστεί να καθοδηγούνται προς τη διενέργεια διακοιλιακής επέμβασης με ολική εκτομή του μεσοορθού για βέλτιστα ογκολογικά αποτελέσματα. Η τοπική εκτομή θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς που είναι αδύναμοι ή ακατάλληλοι για χειρουργική

επέμβαση κοιλίας ή στα πλαίσια κλινικής δοκιμής.

Αποτελέσματα σε σχέση με την εντερική λειτουργία

Γενικά, ασθενείς που υποβάλλονται σε τοπική εκτομή έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής και λειτουργία εντέρου από αυτούς που υποβάλλονται σε διακοιλιακή μεσοορθική εκτομή.

Σύνοψη και συστάσεις

- ▶ Η διορθική ενδοσκοπική χειρουργική (TES) προσφέρει διορθική πρόσβαση για την εκτομή καλοήθων, προκαρκινωματωδών ή πρώιμων καρκινωματωδών βλαβών στο μέσο και ανώτερο ορθό.
- ▶ Η TES είναι η ιδανική για την τοπική εκτομή βλαβών στο μέσο και ανώτερο ορθό μέχρι τα 15 εκ. από τον πρωκτό. Για βλάβες στο κατώτερο ορθό (5 εκ. από τον πρωκτό) θα πρέπει να αφαιρείται με την κλασική διορθική τεχνική διότι μπορούν να εμποδιστούν από την πλατφόρμα της TES.
- ▶ Για ασθενείς με κλινικό στάδιο T1N0 καρκίνου ορθού χωρίς υψηλού κινδύνου παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, η TES είναι αποδεκτή θεραπευτική μέθοδος, που συνδέεται με καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα σε σχέση με τη διακοιλιακή ριζική εκτομή (χαμηλή πρόσθια ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή με ολική εκτομή μεσοορθού).
- ▶ Επειδή τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλά και αυτά της επιβίωσης χαμηλά μετά από τοπική εκτομή καρκίνου του ορθού T2N0 σε σύγκριση με τη διακοιλιακή εκτομή με ολική εκτομή του μεσοορθού, η διακοιλιακή χειρουργική επέμβαση με ολική εκτομή μεσοορθού αποτελεί την πρότυπη αντιμετώπιση. Η τοπική εκτομή θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς ακατάλληλους για χειρουργείο ή μέλη κλινικής μελέτης.
- ▶ Αν και η TEM συσχετίζεται με ακράτεια κοπράνων σε πρώιμες μελέτες, οι σύγχρονες έδειξαν διατήρηση και βελτιωμένα score εγκράτειας μετά από TEM ή TAMIS.

Abstract

Hristodoulou S. Transanal endoscopic surgery (TES) for rectal lesions. *Iatrika Analekta*, 2023; D23: 1.119-1.125

Surgical management of rectal lesions can be technically challenging. Transanal excision of benign or premalignant lesions using conventional retractors is limited by poor visualization of the mid to proximal rectum and a lack of exposure for enbloc excision of larger lesions. Although total mesorectal excision (TME) is the gold standard for treating locally advanced or node-positive rectal cancers, TME can be associated with technical difficulties due to anatomic constraints of the bony pelvis, postoperative morbidity due to injury to pelvic nerves or blood vessels, and poor postoperative bowel function. Thus, for patients with early rectal cancer, defined as lesions limited to the bowel wall with no disease extension beyond the submucosa (T1) and no evidence of lymph node metastasis (N0), local excision is a surgical option that exerts minimal impact on bowel function and negates colostomy in those who have low-lying diseases. Transanal endoscopic surgery (TES) offers transanal access to resecting benign, premalignant, or early malignant lesions in the mid- to proximal rectum. For benign or premalignant lesions, TES offers improved visualization, exposure, and access over transanal excision using conventional retractors. For early rectal cancers, TES may allow oncologic cure while maintaining postoperative bowel function. TES, however, does not address locoregional lymph nodes. Thus, only patients with low-risk tumors that are unlikely to harbor nodal metastasis should be treated with local excision alone. The indications, techniques, platforms, and outcomes of TES are discussed in this topic.

Βιβλιογραφία

1. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 575.
2. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6.199.
3. Smith LE, Ko ST, Saclarides T, et al. Transanal endoscopic microsurgery. Initial registry results. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: S79.
4. Bochove-Overgaauw DM, Beerlage HP, Bosscha K, et al. Transanal endoscopic microsurgery for correction of rectourethral fistulae. *J Endourol* 2006; 20: 1.087.
5. Duek SD, Gilshtein H, Khoury W. Transanal endoscopic microsurgery: also for the treatment of retrorectal tumors. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2014; 23: 28.
6. Pigalarga R, Patel NM, Rezac C. Transanal endoscopic microsurgery-assisted rectal advancement flap is a viable option for iatrogenic rectourethral fistula repair: a case report. *Tech Coloproctol* 2011; 15: 209.
7. Serra-Aracil X, Mora-Lopez L, Alcantara-Moral M, et al. Atypical indications for transanal endoscopic microsurgery to avoid major surgery. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 157.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Rectal cancer*. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf (Accessed on May 31, 2016).
9. Arezzo A, Bianco F, Agresta F, et al. Practice parameters for early rectal cancer management: Italian Society of Colorectal Surgery (Società Italiana di Chirurgia Colo-Rettale; SICCR) guidelines. *Tech Coloproctol* 2015; 19: 587.
10. Morino M, Risio M, Bach S, et al. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc* 2015; 29: 755.
11. Fields AC, Lu P, Hu F, et al. Lymph Node Positivity in T1/T2 Rectal Cancer: a Word of Caution in an Era of Increased Incidence and Changing Biology for Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg* 2021; 25: 1.029.
12. Maeda K, Koide Y, Katsuno H. When is local excision appropriate for early rectal cancer? *Surg Today* 2014; 44: 2000.
13. Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv22.
14. You YN, Hardiman KM, Bafford A, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2020; 63: 1.191.
15. Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020; 159: 1.916.
16. Kinoshita T, Kanehira E, Omura K, et al. Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of rectal carcinoid tumor. *Surg Endosc* 2007; 21: 970.
17. Chen WJ, Wu N, Zhou JL, et al. Full-thickness excision using transanal endoscopic microsurgery for treatment of rectal neuroendocrine

- tumors. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9.142.
18. Kumar AS, Sidani SM, Kolli K, et al. *Transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoids: the largest reported United States experience.* *Colorectal Dis* 2012; 14: 562.
 19. Christoforidis D, Cho HM, Dixon MR, et al. *Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer.* *Ann Surg* 2009; 249: 776.
 20. Moore JS, Cataldo PA, Osler T, Hyman NH. *Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses.* *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1.026.
 21. Tsai BM, Finne CO, Nordenstam JF, et al. *Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations.* *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 16.
 22. Winde G, Nottberg H, Keller R, et al. *Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection.* *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 969.
 23. Kidane B, Chadi SA, Kanters S, et al. *Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis.* *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 122.
 24. Baatrup G, Breum B, Qvist N, et al. *Transanal endoscopic microsurgery in 143 consecutive patients with rectal adenocarcinoma: results from a Danish multicenter study.* *Colorectal Dis* 2009; 11: 270.
 25. Lezoche G, Guerrieri M, Baldarelli M, et al. *Transanal endoscopic microsurgery for 135 patients with small nonadvanced low rectal cancer (iT1-iT2, iN0): short- and long-term results.* *Surg Endosc* 2011; 25: 1.222.
 26. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, Felicciotti F. *Long-term results of patients with pT2 rectal cancer treated with radiotherapy and transanal endoscopic microsurgical excision.* *World J Surg* 2002; 26: 1.170.
 27. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, et al. *Transanal endoscopic versus total mesorectal laparoscopic resections of T2-NO low rectal cancers after neoadjuvant treatment: a prospective randomized trial with a 3-years minimum follow-up period.* *Surg Endosc* 2005; 19: 751.
 28. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, et al. *Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy.* *Br J Surg* 2012; 99: 1.211.
 29. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr, et al. *A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial.* *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 384.
 30. Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C, et al. *Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study).* *Br J Surg* 2015; 102: 853.
 31. Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, et al. *Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study.* *JAMA Surg* 2019; 154: 47.
 32. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. *Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.* *Lancet* 2017; 390: 469.
 33. Hallam S, Messenger DE, Thomas MG. *A Systematic Review of Local Excision After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: Are ypT0 Tumors the Limit?* *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 984.
 34. Pucciarelli S, Giandomenico F, De Paoli A, et al. *Bowel function and quality of life after local excision or total mesorectal excision following chemoradiotherapy for rectal cancer.* *Br J Surg* 2017; 104: 138.

Διαπρωκτική ολική μεσοορθική εκτομή (taTME) έναντι διακοιλιακής TME για καρκίνο ορθού

Κωνσταντίνος Μαυραντώνης

Χειρουργός, Διευθυντής Στ' Χειρουργικής Κλινικής

kmavrantonis@hygeia.gr

Η ολική εκτομή του μεσοορθού, όπως περιεγράφηκε από τον Heald τη δεκαετία του 1980, αποτελεί σήμερα τον χρυσό κανόνα της χειρουργικής αντιμετώπισης του ορθικού καρκίνου. Η διενέργεια της επέμβασης με τεχνικές ήσσονος προσπέλασης (MIS), δηλαδή είτε λαπαροσκοπικά είτε ρομποτικά, είναι εφικτή, προσφέροντας σημαντικά βραχυπρόθεσμα πλεονεκτήματα (λιγότερη απώλεια αίματος, μικρότερη ανάγκη αναλγητικών, ταχύτερη επάνοδο στην εργασία, καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα). Η πρόσφατη, όμως, δημοσίευση δύο προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών προκάλεσε ανησυχίες σχετικά με την ογκολογική επάρκεια της λαπαροσκοπικής TME σε σχέση με την ανοιχτή, αν και τα ποσοστά τοπικής υποτροπής και επιβίωσης στην τριετία δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή. Οι μελέτες αυτές έδειξαν, όμως, ότι η εκτέλεση της λαπαροσκοπικής TME πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένους και καλά εκπαιδευμένους χειρουργούς παχέος εντέρου.

Η ρομποτική προσέγγιση, από την άλλη πλευρά, δεν είχε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη λαπαροσκοπική, παρά τη βελτιωμένη όραση και την ευελιξία κινήσεων που προσφέρει στην πύελο.

Αυτό, λοιπόν, είναι το πλαίσιο μέσα στο οποίο γεννήθηκε μια νέα χειρουργική προσέγγιση στον καρκίνο του ορθού, η διαπρωκτική εκτομή (taTME). Ο ίδιος ο Heald δήλωσε ότι πρόκειται για τη λύση σε ένα παλιό πρόβλημα και το πρόβλημα είναι η επίτευξη μιας άρτιας ογκολογικά TME στις περιπτώσεις ευμεγεθών νεοπλασμάτων του άνω τριτημορίου του ορθού, ειδικά σε μία στενή, ακτινοβολημένη ανδρική πύελο και ακόμη χειρότερα σε περιπτώσεις αυξημένου δείκτη μάζας/σώματος, με οποιαδήποτε διακοιλιακή προσέγγιση.

Η νέα αυτή μέθοδος συνίσταται στην εκτέλεση της μεσοορθικής εκτομής από κάτω προς τα πάνω, ξεκινώντας διαπρωκτικά και συμπληρώνεται διακοιλιακά με τη λαπαροσκοπική κινητοποίηση του αριστερού κόλου.

Η θέση και ο ρόλος της στη χειρουργική προσέγγιση του ορθικού καρκίνου εξαρτάται από τις επιδόσεις της

στους ακόλουθους τομείς:

1. Ποσοστά μετατροπής σε διακοιλιακή

Η μετατροπή μιας λαπαροσκοπικής ή ρομποτικής επέμβασης σε ανοιχτή, ειδικά όταν είναι επακόλουθη κάποιου διεγχειρητικού συμβάματος, είναι γνωστό ότι αυξάνει τη διεγχειρητική νοσηρότητα, ακυρώνει τα οφέλη των τεχνικών ήσσονος προσπέλασης και σχετίζεται με χειρότερα μακροχρόνια ογκολογικά αποτελέσματα. Τα ποσοστά μετατροπής που δημοσιεύτηκαν από το διεθνές αρχείο καταγραφής της taTME για τα πρώτα 720 και 1.594 περιστατικά ήταν 6% και 4% αντίστοιχα. Σε όλες τις μελέτες που συνέκριναν τη λαπαροσκοπική με την ανοιχτή TME τα ποσοστά μετατροπής ήταν 9%-16%. Στην περίπτωση της ρομποτικής TME ήταν 8,1%. Μόνο σε μία μελέτη από τη Νότιο Κορέα ήταν 1,8% και θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει τον διαφορετικό σωματότυπο των ασθενών αυτών.

2. Ποιότητα χειρουργικού παρασκευάσματος

Το χειρουργικό παρασκεύασμα της TME οφείλει να έχει άνω όριο εκτομής τουλάχιστον 1 εκ. (DRM), κυκλοτερές όριο εκτομής 1 χιλ. (CRM) και να χαρακτηρίζεται από τον παθολογοανατόμο τέλειο ή σχεδόν τέλειο αναλόγως των ελλειμμάτων που φέρει. Αποτελεί τον κύριο προγνωστικό παράγοντα τοπικής υποτροπής και επιβίωσης του ασθενούς. Η μεγαλύτερη δημοσιευμένη σειρά περιστατικών μέχρι σήμερα επεμβάσεων taTME, αναφέρει θετικό CRM 4%, θετικό DRM 1%, τέλειο παρασκεύασμα 80,9% και σχεδόν τέλειο 10,3%. Οι μελέτες που εγείραν ανησυχίες για τη λαπαροσκοπική TME παρουσίασαν ποσοστά άρτιου παρασκευάσματος λαπαροσκοπικής και ανοιχτής TME 82% και 87%-89% αντίστοιχα. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση διαπιστώθηκαν ανώτερα άνω όρια εκτομής, ανώτερα ποιοτικά παρασκευάσματα και παρόμοια ποσοστά θετικού κυκλοτερούς ορίου εκτομής.

3. Ογκολογικά αποτελέσματα

Η ανακοίνωση το 2019 από τη Νορβηγία ότι διακόπτε-

ται η εφαρμογή της taTME λόγω αυξημένου ποσοστού τοπικής υποτροπής (11,6% έναντι 2,4% με την ανοικτή TME) ακολουθήθηκε από παρόμοια ανακοίνωση από την Ολλανδία με ποσοστό της τάξης του 10%. Η τοπική υποτροπή είχε μάλιστα πολυεστιακό χαρακτήρα στην πύελο και προκάλεσε ιδιαίτερη ανησυχία στην παγκόσμια χειρουργική κοινότητα. Με προσεκτική ανάγνωση, όμως, των λεπτομερειών των ανακοινώσεων αυτών διαπιστώθηκε ότι στη μεν Ολλανδία οι υποτροπές αφορούσαν τα 10 πρώτα περιστατικά και στη συνέχεια σε σύνολο 266 ασθενών έπεσε το ποσοστό τοπικής υποτροπής στο 5,6%, ενώ στη Νορβηγία, 4 από τα 7 νοσοκομεία συνεισέφεραν στη μελέτη 152 περιστατικά σε 4 έτη και μόνο το 20% των ασθενών υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ΧΑΘ. Ο αριθμός των 10 περιστατικών τον χρόνο για ένα νοσοκομείο τη στιγμή που η καμπύλη εκμάθησης της taTME απαιτεί 40-50 περιστατικά δείχνει ελλιπή εκπαίδευση των χειρουργών, ενώ η πολυεστιακή τοπική υποτροπή αποδόθηκε σε τεχνικά λάθη στην τοποθέτηση της περίπαρης διαπρωκτικά και την έκπλυση του πεδίου κατά την έναρξη της επέμβασης. Πάμπολλες βιβλιογραφικές αναφορές δείχνουν ποσοστά τοπικής υποτροπής 2%-6,2% ακόμη και σε περιπτώσεις νεοπλασμάτων T4 κοντά στην ορθοπρωκτική συμβολή, τη στιγμή που σε πολλές μελέτες αναφοράς αυτά τα περιστατικά έχουν αποκλειστεί.

4. Ποιότητα ζωής των ασθενών

Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν τεκμαίρεται υπεροχή της taTME όσον αφορά στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρατηρήθηκαν, μάλιστα, κάποιες άγνωστες μέχρι τώρα διεγχειρητικές επιπλοκές όπως η κάκωση της ουρήθρας (34 περιπτώσεις σε 7 έτη, οι 20 στα πρώτα 8

περιστατικά) και η εμβολή CO₂.

Η taTME εμφανίστηκε σαν μια χειρουργική επιλογή στις περιπτώσεις ορθικών νεοπλασμάτων που λόγω της θέσης τους, του μεγέθους τους και των σωματικών χαρακτηριστικών των ασθενών κάνουν προβληματική οποιαδήποτε διακοιλιακή ολική μεσοορθική εκτομή, με αποτέλεσμα να διακυβεύεται το ογκολογικό αποτέλεσμα. Δεν αποσκοπεί να αντικαταστήσει τη διακοιλιακή TME, αλλά να συμπληρώσει και να αποτελέσει ακόμη ένα όπλο στη χειρουργική φαρέτρα για την αντιμετώπιση αυτών των όγκων, που αποτελούν χειρουργική πρόκληση.

Η χειρουργική παρασκευή στο σωστό πλάνο από κάτω προς τα πάνω είναι ιδιαίτερα απαιτητική και άγνωστη από ανατομικής άποψης για τους χειρουργούς. Αυτή είναι άλλωστε η αιτία των επιπλοκών που παρουσιάστηκαν στα αρχικά στάδια της εκτέλεσης της μεθόδου. Απαιτείται σωστή εκπαίδευση στο πλαίσιο ενός δομημένου προγράμματος εκπαίδευσης, που αποτελείται από προσωπική βιβλιογραφική ενημέρωση και παρακολούθηση επεμβάσεων, παρακολούθηση σεμιναρίων, εκπαίδευση σε πτωματικά πρότυπα (τουλάχιστον ένα άρρεν), εκτέλεση των πρώτων επεμβάσεων με επίβλεψη (Proctoring) και δημοσίευση των χειρουργικών αποτελεσμάτων. Η εκτέλεση της επέμβασης αυτής απαιτεί συγκερασμό των γνώσεων εκτέλεσης TME, λαπαροσκοπικής TME και διαπρωκτικών επεμβάσεων (TES και ISR) από χειρουργούς με εξειδίκευση στη χειρουργική του παχέος εντέρου και πρωκτού. Τα άφθονα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ενθαρρυντικά, αλλά, ενώ αναμένονται αποδείξεις υψηλής ποιότητας για την ασφάλειά της (προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες), είναι επιβεβλημένη η επαγρύπνηση για την αλόγιστη και χωρίς την κατάλληλη εκπαίδευση εφαρμογή της.

Abstract

Mavrantonis C. Transanal TME (taTME) vs transabdominal TME in rectal cancer surgery. *Iatrika Analekta*, 2023; D23: 1.126-1.129

Total mesorectal excision (TME) is the gold standard regarding the surgical approach of rectal cancer. The first minimal invasive approach (MIS) which was implemented in rectal cancer surgery was laparoscopy. The short-term benefits of laparoscopy are well documented and the oncological long-term results were comparable with open TME. In 2019 two RCTs failed to show the noninferiority of laparoscopy regarding a composite endpoint (Quality of the specimen, CRM positivity and DRM), and although the three-year local recurrence and overall survival difference were not statistically significant, laparoscopy had to be adopted only by expert colorectal surgeons. Robotic TME was considered the next possible alternative to laparoscopic TME, but again, evidence from the ROLARR RCT showed that it cannot be considered superior in oncological terms. The problem with any transabdominal approach is the surgically challenging patients. In other words, the tumors found in obese, male patients with a narrow, irradiated pelvis with bulky, low to mid rectal cancer. Transanal TME (taTME) was proposed as an alternative, trying to deal with these patients. It's a hybrid approach with the same transabdominal part as any other method but with a TME done transanally in a down to up manner. There are data showing that taTME has a role to play in rectal cancer surgery and while high quality evidence is awaited (COLORIII), concerns about its safe implementation and proper surgeons training arouse.

Βιβλιογραφία

1. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. *The mesorectum in rectal cancer surgery- the clue to pelvic recurrence?* Br. J. Surg. 1982; 69: 613-616.
2. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ. *Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer G. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands.* Br. J. Surg. 2002; 89: 1.142-1.149.
3. 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 (London, England) 2005; 365: 1.718-1.726.
4. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, 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: 3.061-3.608.
5. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. *Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial.* Lancet Oncol 2013; 14: 210-218.
6. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. *A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer.* N Engl J Med 2015; 372: 1.324-1.332.
7. Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. *Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial.* Lancet Oncol 2014; 15: 767-774.
8. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. *Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage ii or iii rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial.* JAMA 2015; 314: 1.346-1.355.
9. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. *Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial.* JAMA 2015; 314: 1.356-1.363.
10. You YN, et al. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer.* Dis Colon Rectum 2020; 63: 1.191-1.222.
11. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. *Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: the ROLARR randomized clinical trial.* JAMA. 2017; 318: 1.569-1.580.
12. Heald RJ. *A new solution to some old problems: transanal TME.* Tech. Coloproctol. 2013; 17: 257-258.
13. Sylla P, Rattner DW, Delgado S, et al. *NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance.* Surg. Endosc. 2010; 24: 1.205-1.210.
14. Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. *Transanal total mesorectal excision: international registry results of the first 720 cases.* Ann. Surg. 2017; 266: 111-117.
15. Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. *Incidence and risk factors for anastomotic failure in 1594 patients treated by transanal total mesorectal excision: results from the international TaTME registry.* Ann. Surg. 2019; 269: 700-711.
16. Roodbeen SX, Penna M, van Diere S, et al. *On behalf of the International TaTME Registry Collaborative. Local recurrence and disease-free survival after transanal total mesorectal excision: results from the International TaTME Registry.* J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2021; 17.

17. Vignali A, Elmore U, Milone M, et al. *Transanal total mesorectal excision (TaTME): current status and future perspectives*. *Updates Surg*. 2019; 71: 29-37.
18. Koedam TWA, Veltcamp Helbach M, van de Ven PM, et al. *Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: evaluation of the learning curve*. *Tech. Coloproctol*. 2018; 22: 279-287.
19. Lee L, Kelly J, Nassif GJ, et al. *Defining the learning curve for transanal total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma*. *Surg. Endosc*. 2020; 34: 1.534-1.542.
20. Persiani R, A Agnes, Belia F, et al. *The learning curve of TaTME for mid-low rectal cancer: a comprehensive analysis from a five-year institutional experience*. *Surg. Endosc*. 2020.
21. Sylla P, Knol JJ, D'Andrea AP, et al. *International taTME urethral injury collaborative. Urethral injury and other urologic injuries during transanal total mesorectal excision: an international collaborative study*. *Ann. Surg*. 2019.
22. McLemore EC, Lavi P, Attaluri V. *Learning transanal total mesorectal excision*. *Clin. Colon Rectal Surg*. 2020; 33: 168-172.
23. Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, et al. *COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer*. *Surg. Endosc*. 2016; 30: 3.210-3.215.
24. Lelong B, de Chaisemartin C, Meillat H, et al. *French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR), A multicentre randomised controlled trial to evaluate the efficacy, morbidity and functional outcome of endoscopic transanal proctectomy versus laparoscopic proctectomy for low-lying rectal cancer (ETAP- GRECCAR 11 TRIAL): rationale and design*. *BMC Cancer* 2017; 17: 253.

Ρομποτική Χαμηλή Πρόσθια Εκτομή: πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα έναντι της λαπαροσκοπικής

Περικλής - Ιωσήφ Χρυσοχέρης
Χειρουργός, Διευθυντής Α' Χειρουργικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
pchrysoheris@gmail.com

Αντωνία Μαθιουλάκη
Χειρουργός, Συνεργάτις Α' Χειρουργικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
andamathioulaki@yahoo.gr

Οι αρχές της χειρουργικής του ορθού παραμένουν οι ίδιες από το 1982, οπότε περιγράφηκε από τον Heald η Ολική Εκτομή του Μεσοορθού (TME), δηλαδή η παρασκευή του ανάγγειου πλάνου (holy plane) που περιβάλλει το μεσοορθό, με διατήρηση της μεσοορθικής μεμβράνης και των πυελικών νεύρων. Πέρα από τη διατήρηση αυτού του πλάνου κατά τη διενέργεια της εκτομής, τα υπόλοιπα ζητούμενα για μια πλήρη και ικανοποιητική ογκολογική επέμβαση είναι τα επαρκή άπω και κυκλοτερή όρια εκτομής και ο ελάχιστος αριθμός λεμφαδένων στο παρασκευάσμα. Η TME περιγράφηκε αρχικά ως μια ανοιχτή επέμβαση.

Όμως, από τις αρχές του 2000 οι επεμβάσεις αυτές άρχισαν να διενεργούνται και λαπαροσκοπικά. Πολυκεντρικές μελέτες όπως η COLOR II και η COREAN ανέδειξαν ότι η επέμβαση μπορεί να διενεργηθεί με τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής τεχνικής για τον ασθενή, ενώ τα ογκολογικά αποτελέσματα δεν υστερούν. Πάραυτα, μεταγενέστερες μελέτες (ALaCaRT study, ACOSOG Z6051 study) έθεσαν ερωτηματικά σε ό,τι αφορά την ογκολογική επάρκεια της λαπαροσκοπικής μεθόδου συγκριτικά με την ανοιχτή.

Η ρομποτική χαμηλή πρόσθια εκτομή θα μπορούσε να υπερκεράσει μερικούς από τους τεχνικούς περιορισμούς της λαπαροσκοπικής προσπέλασης, ιδιαίτερα σε όγκους του κατώτερου ορθού και σε παχύσαρκους άνδρες ασθενείς. Η ρομποτική χαμηλή πρόσθια εκτομή πραγματοποιείται για περισσότερα από 18 χρόνια σε εξειδικευμένα κέντρα σε όλο τον κόσμο. Έχει αποδειχθεί ότι είναι μια ασφαλής και εφικτή μέθοδος χειρουργικής θεραπείας, σε σύγκριση με τη συμβατική λαπαροσκόπηση, σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού. Αν και εξακολουθούμε να μην έχουμε ισχυρά στοιχεία level I που να δείχνουν τα οφέλη της ρομποτικής προσέγγισης, υπάρχουν μελέτες μεμονωμένων κέντρων που έχουν αρχίσει να δείχνουν οφέλη σχετικά με το ποσοστό μετατροπής σε ανοιχτή επέμβαση,

τα όρια CRM, την απώλεια αίματος, τη διάρκεια νοσηλείας και την πλάγια παρασκευή και αφαίρεση των πυελικών λεμφαδένων.

Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

Οι περισσότερες μελέτες και μετα-αναλύσεις δεν αναδεικνύουν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα ογκολογικά αποτελέσματα (ολοκλήρωση TME, άπω χειρουργικά όρια, αριθμό λεμφαδένων και συνολική επιβίωση) ανάμεσα στη ρομποτική και τη λαπαροσκοπική χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού. Πάραυτα, φαίνεται ότι το θετικό περιφερικό όριο εκτομής (CRM) είναι σημαντικά χαμηλότερο στη ρομποτική προσέγγιση.

Στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα φαίνεται να παρουσιάζει η ρομποτική μέθοδος έναντι της λαπαροσκοπικής σχετικά με την ανάγκη μετατροπής σε ανοιχτή επέμβαση, τη διεχειρητική απώλεια αίματος, και την ουρολογική και σεξουαλική λειτουργικότητα των ασθενών μετεχειρητικά, ενώ δεν αναδεικνύονται διαφορές σε ό,τι αφορά το ποσοστό λοιπών διεχειρητικών επιπλοκών.

Αναφορικά με τη μετεχειρητική πορεία και επιπλοκές των ασθενών, μελέτες υποστηρίζουν ό,τι συνολικά οι επιπλοκές είναι σημαντικά λιγότερες μετά από ρομποτική χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού σε σύγκριση με την λαπαροσκοπική, ειδικά όσον αφορά μεγάλες επιπλοκές και ανάγκη για επανεπέμβαση καθώς και ότι η διάρκεια νοσηλείας μειώνεται. Δεν αναδεικνύονται ωστόσο διαφορές σχετικά με τα ποσοστά αναστομωτικών διαφυγών, λοιμώξεων των τραυμάτων και επανέναρξης της εντερικής λειτουργίας ανάμεσα στις δύο τεχνικές.

Αρκετές μελέτες, συγκρίνοντας τη ρομποτική με τη λαπαροσκοπική μέθοδο αντιμετώπισης του κολοορθικού καρκίνου, αναφέρουν αυξημένο χειρουργικό χρόνο ρομποτικά, ενώ άλλες καταλήγουν σε παρόμοιους χειρουργικούς χρόνους ανάμεσα στις δύο επεμβάσεις. Ακόμη

ένας παράγοντας που μελετάται είναι το κόστος των δύο επεμβάσεων, το οποίο φαίνεται να είναι σημαντικά χαμηλότερο στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, χωρίς ωστόσο να λαμβάνεται υπόψη η μειωμένη διάρκεια νοσηλείας και το μικρότερο ποσοστό επιπλοκών.

Συμπεράσματα

Η ρομποτική χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθού είναι μια ογκολογικά ασφαλής και επιτεύξιμη τεχνική, η οποία προσφέρει τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής για τον ασθενή, ξεπερνώντας κάποιους σ-

μαντικούς περιορισμούς της. Η ευελιξία και τα τεχνικά χαρακτηριστικά των ρομποτικών συστημάτων, καθώς και η σταδιακή χρήση τους από ολοένα αυξανόμενο αριθμό εξειδικευμένων χειρουργών, φαίνεται να σχετίζεται με αρκετά πλεονεκτήματα έναντι της λαπαροσκοπικής και -ακόμη περισσότερο- της ανοιχτής χειρουργικής. Η διενέργεια περισσότερων πολυκεντρικών και προοπτικών μελετών, καθώς και η ανάπτυξη και κλινική χρήση περισσότερων ρομποτικών συστημάτων, πιθανόν να αποτελέσουν αρωγό στην εξέλιξη και εδραίωση της ρομποτικής χειρουργικής στο άμεσο μέλλον.

Abstract

Chrysoheris PI. Robotic Low Anterior resection: Pros & Cons in comparison with the Laparoscopic approach. Iatrika Analekta, 2023; D23: 1.130-1.132

The principles of rectal cancer surgery have remained the same, since Heald standardized the approach by performing a Total Mesorectal Excision (TME) with sharp dissection in the avascular "holy" plane surrounding the mesorectum, with preservation of the mesorectal membrane and the pelvic nerves. Distal and circumferential margins negativity and the minimum number of lymph nodes harvested (12-15) are also main components of the oncologically proper Low Anterior Resection (LOA). This procedure was initially described as an open procedure. Later, especially after the COLOR II and COREAN trials, the Laparoscopic LOA showed that it can be performed with the benefits of minimally invasive surgery, without compromising the oncologic principles. However, the ALaCaRT and ACOSOG Z6051 studies who came later raised concerns about the oncologic results of the laparoscopic LOA, compared with the open technique. A robot-assisted approach could potentially overcome some of the limitations of laparoscopic rectal surgery, especially in low rectal tumors and obese, male patients (narrow pelvis). Robotic low anterior resection is being performed for more than 18 years in specialized centers around the world. It has been proven to be a safe and feasible surgical treatment modality, compared with conventional laparoscopy, in patients with rectal cancer. Although we still lack robust level I evidence, showing the benefits of the robotic approach, there are single center studies that have started to show benefits regarding the percentage of conversion to open, CRM margin, blood loss, total length of stay and lateral pelvic lymph node dissection.

Βιβλιογραφία

1. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. *Mesorectal excision for rectal cancer*. *Lancet (London, England)* 1993; 341: 457-460. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90207-w](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90207-w)
2. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. *Colorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group (2013). Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology* 2013; 14: 210-218.
3. Jeong SY, Park JW, Nam BH., et al. *Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial*. *The Lancet Oncology* 2014; 15: 767-774. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70205-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70205-0).
4. Jayne D, et al. *Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial*. *JAMA* 2018; 318: 1.569. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7219>.
5. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW., et al. *ALaCaRT Investigators. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial*. *JAMA* 2015; 314: 1.356-1.363. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12009>.
6. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, et al. *Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open*

- Resection of Stage II to III Rectal Cancer: Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial. Annals of surgery* 2019; 269: 589-595. <https://doi.org/10.1097/SLA.000000000000300>.
7. Lam J, Tam MS, Retting RL, et al. *Robotic Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer: A Comprehensive Review of Oncological Outcomes. The Permanente journal*, 2021; 25: 21.050. <https://doi.org/10.7812/TPP/21.050>.
 8. Liu G, Zhang S, Zhang Y, et al. *Robotic Surgery in Rectal Cancer: Potential, Challenges, and Opportunities. Current treatment options in oncology*, 2022; 23: 961-979. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00984-y>.
 9. Khajeh E, Aminizadeh E, Dooghaie Moghadam A, et al. *Outcomes of Robot-Assisted Surgery in Rectal Cancer Compared with Open and Laparoscopic Surgery. Cancers* 2023; 15: 839. <https://doi.org/10.3390/cancers15030839>.
 10. Liu G, Zhang S, Zhang Y, et al. *Robotic Surgery in Rectal Cancer: Potential, Challenges, and Opportunities. Current treatment options in oncology* 2022; 23: 961-979. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00984-y>.
 11. Holmer C, Kreis ME. *Systematic review of robotic low anterior resection for rectal cancer. Surgical endoscopy* 2018; 32: 569-581. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5978-y>.

Καρκίνος του ορθού και σύνδρομο χαμηλής πρόσθιας εκτομής

Αλέξανδρος Ιαγμούρ

Χειρουργός, Διευθυντής Δ' Χειρουργικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
a.iagmour@hygeia.gr

Αθανάσιος Σκορδάς

Χειρουργός, Συνεργάτης Δ' Χειρουργικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
a.skordas.surg@gmail.com

Ο κολο-ορθικός καρκίνος είναι η δεύτερη συχνότερη κακοήθεια στην Ευρώπη μετά τον καρκίνο του μαστού και η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από κακοήθεια μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Ο καρκίνος του ορθού αντιπροσωπεύει το 35% των περιπτώσεων κολο-ορθικού καρκίνου με επίπτωση 15-25 περιπτώσεις και 4-10 θανάτους ανά 100.000 κατοίκους και ανά έτος.

Η κλινική εικόνα του καρκίνου του ορθού περιλαμβάνει απώλεια αίματος από το ορθό, εναλλαγή δυσκοιλιότητας και διαρροιών, τεινεσμό, κωλικοειδές κοιλιακό άλγος, κατάτμηση των κοπράνων, αίσθημα ατελούς κένωσης μετά την αφόδευση και διάφορα άτυπα συμπτώματα όπως κακουχία και απώλεια βάρους.

Δακτυλική εξέταση του ορθού, ενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών οδηγούν στη διάγνωση. Για την ακριβή εντόπιση, το μέγεθος, την εκτίμηση της τοπικής έκτασης του όγκου και της πιθανής λεμφαδενικής διασποράς διενεργούνται Μαγνητική Τομογραφία με Πρωτόκολλο Ορθού και Διορθικό Ενδοσκοπικό Υπερηχογράφημα.

Η άκαμπτη ορθοσκόπηση μετρά την απόσταση του απώτερου ορίου της βλάβης από το πρωκτικό χείλος (anal verge) και ταξινομεί τους όγκους του ορθού σε:

1. Υψηλούς: Άνω τριτημορίου του ορθού, απόσταση 10-15 εκατοστών από το πρωκτικό χείλος.
2. Μέσους: Μέσου τριτημορίου του ορθού, απόσταση 5-10 εκατοστών από το πρωκτικό χείλος.
3. Χαμηλούς: Άνω τριτημορίου του ορθού, απόσταση μικρότερη των 5 εκατοστών από το πρωκτικό χείλος.

Παλαιότερα, η Κοιλιοπερινεϊκή Εκτομή του Ορθού (ΚΠΕ) αποτελούσε τη χειρουργική θεραπεία εκλογής για τον καρκίνο του ορθού. Από τη δεκαετία του 1980 η βαθύτερη κατανόηση της νόσου, η εξέλιξη των απεικονιστικών τεχνικών, η καθιέρωση της ολικής εκτομής του μεσο-ορθού (TME) και η νέο-επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία επέτρεψαν την εξέλιξη τεχνικών διατήρησης του σφιγκτήρα. Στόχος αυτών των τεχνικών είναι

η θεραπευτική εκτομή του όγκου (R0 εκτομή) με διατήρηση της σφιγκτηριακής, σεξουαλικής και ουρολογικής λειτουργίας και ταυτόχρονα τη μείωση (έως και την εκμείωση) των ποσοστών τοπικής υποτροπής, νοσηρότητας και θνητότητας.

Η ογκολογικά ορθή εκτομή του ορθού περιλαμβάνει: α) την ολική εκτομή του μεσο-ορθού (Total Mesorectal Excision-TME), χειρουργική διαχωρισμού της σπλαχνικής περιτονίας -mesorectum- από την τοιχωματική περιτονία -Waldayer's plan/ Denonvilliers fascia, β) την «υψηλή απολίνωση» (high ligation) της Κάτω Μεσεντερίου Αρτηρίας (λεπτομερής παρασκευή και απολίνωση της ΚΜΑ ένα εκατοστό από την έκφυσή της από την αορτή για την αποφυγή βλάβης των κάτω υπογαστρικών νεύρων) και γ) την πλήρη κινητοποίηση του αριστερού κόλου και της σπληνικής καμψής για την επίτευξη αναστόμωσης χωρίς τάση.

Η πληθώρα των θεραπευτικών επιλογών περιλαμβάνει την Προσθία Εκτομή του Ορθού (High Anterior Resection - HARR), τη Χαμηλή Προσθία Εκτομή του Ορθού (Low Anterior Resection - LAR), την πολύ Χαμηλή Προσθία Εκτομή του Ορθού (ultra - LAR), τη Διασφιγκτηριακή Χαμηλή Προσθία Εκτομή του Ορθού (intersphincteric - LAR), την Κοιλιοπερινεϊκή Εκτομή (APR) και τις τροποποιήσεις της, καθώς επίσης και τις τεχνικές Τοπικής Εκτομής (Διορθική Εκτομή, Διαπρωκτική Ενδοσκοπική Μικροχειρουργική - TEM).

Όγκοι του άνω τριτημορίου του ορθού πρέπει να αντιμετωπίζονται με Προσθία Εκτομή, μερική ή ολική εκτομή του μεσο-ορθού και περιφερικό όριο εκτομής τουλάχιστον 5 εκατοστών. Σε όγκους μέσου τριτημορίου του ορθού συνιστάται Χαμηλή Προσθία Εκτομή και ολική εκτομή του μεσο-ορθού με περιφερικό όριο τουλάχιστον 1 εκατοστού. Ασθενείς με όγκους κατώτερου τριτημορίου του ορθού θα πρέπει να υποβάλλονται σε διασφιγκτηριακή ΧΠΕ με ολική εκτομή του μεσο-ορθού. Πλέον η Κοιλιοπερινεϊκή Εκτομή διενεργείται μόνο όταν απαιτείται η

συναφαίρεση του έξω σφιγκτήρα για την εξασφάλιση περιφερικού ορίου 1 εκατοστού.

Η διαταραγμένη εντερική λειτουργία μετά από εκτομή του ορθού, η οποία προκαλεί έκπτωση της ποιότητας ζωής, αποτελεί έναν υπεραπλουστευμένο ορισμό του Συνδρόμου μετά από Χαμηλή Πρόσθια Εκτομή (Low Anterior Resection Syndrome-LARS). Παρά την έλλειψη ενός κοινά αποδεκτού ορισμού, το σύνδρομο περιλαμβάνει μια ευρεία γκάμα συμπτωμάτων όπως ακράτεια (αερίων, υδαρών και στερεών κοπράνων), αυξημένη συχνότητα κενώσεων, έπειξη για αφόδευση (αδυναμία αναβολής κένωσης για 15 λεπτά), τεινεσμό, κατάτμηση κοπράνων (πολλαπλές, συχνές, μικρές κενώσεις).

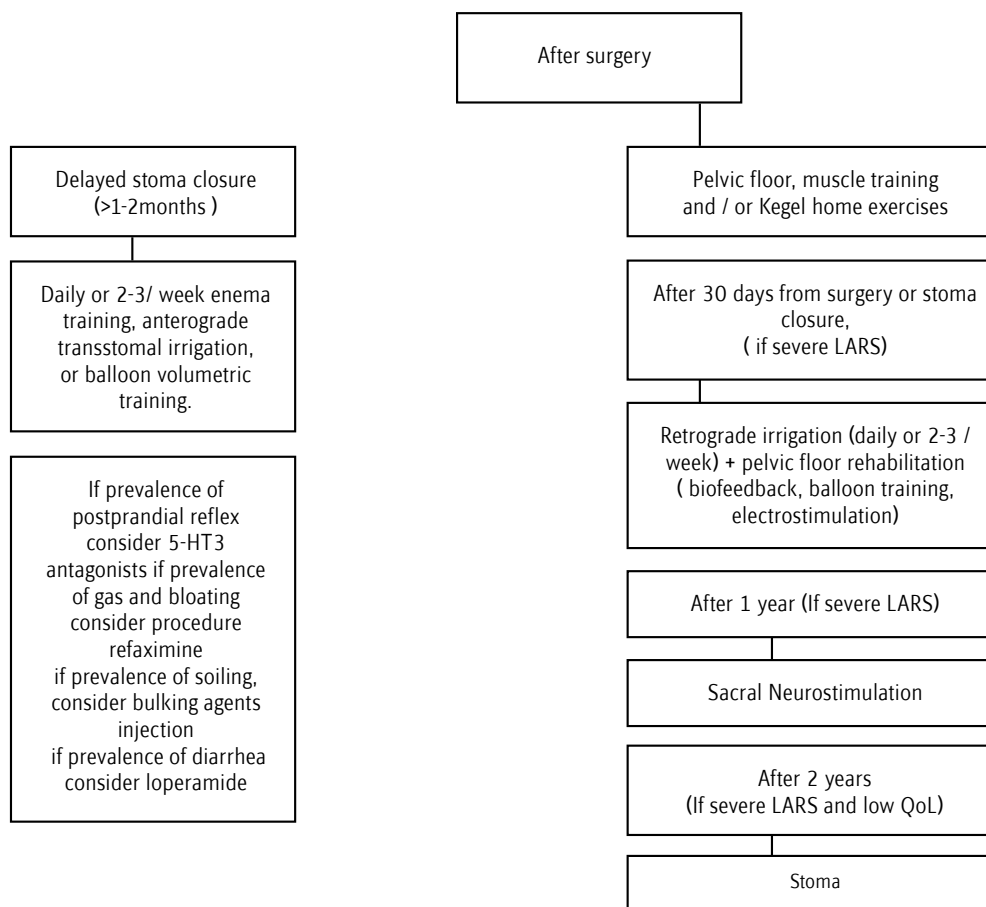
Η ακράτεια, δηλαδή η ακούσια αποβολή υδαρούς ή στερεού εντερικού περιεχομένου (liquid/solid stool

incontinence), η ακούσια αποβολή αερίων και η νυκτερινή ακράτεια είναι τα συχνότερα συμπτώματα του συνδρόμου LARS. Επιπλέον, συμπεριλαμβάνεται σε αυτό το σύμπτωμα η διαβροχή (soiling - ακράτεια μικρής ποσότητας υδαρών κοπράνων) και η αδυναμία των ασθενών να διαχωρίσουν την αποβολή αερίων ή και κοπράνων (gas/stool discrimination). Η έπειξη προς αφόδευση (urgency), η επιτακτική ανάγκη για αφόδευση και η αδυναμία αναβολής της κένωσης για 15 λεπτά αναφέρεται αρκετά συχνά από τον ασθενή με LARS.

Οι αλλαγές στον τρόπο αφόδευσης (evacuatory dysfunction) περιλαμβάνουν κατάτμηση των κοπράνων με πολλαπλές μικρού όγκου κενώσεις σε μικρό χρονικό διάστημα και αίσθημα ορθικής πληρότητας. Η ατελής κένωση, που απαιτεί πολλαπλές επισκέψεις στην τουαλέτα

Πίνακας 1

Low anterior resection syndrome: A treatment algorithm



σε μικρό χρονικό διάστημα (clustering), διαχωρίζεται ως σύμπτωμα από την ύπαρξη μίας ή περισσότερων κένωσεων σε διάστημα μίας ώρας από την τελευταία κένωση (fragmentation). Συχνά, λοιπόν, οι ασθενείς αναφέρουν αίσθημα ατελούς κένωσης (υπολειπόμενο περιεχόμενο μετά την κένωση), τεινεσμό, αυξημένη διάρκεια και έντονη προσπάθεια κένωσης.

Τα προαναφερθέντα συμπτώματα οδηγούν σε τροποποίηση του τρόπου ζωής, περιορισμό δραστηριοτήτων, κοινωνική απόσυρση, διαιτητικές αλλαγές/περιορισμούς και κατά συνέπεια σε έκπτωση της ποιότητας ζωής. Το χρονικό σημείο διάγνωσης του συνδρόμου δεν είναι ξεκάθαρο, με τους περισσότερους συγγραφείς να επιλέγουν το πρώτο έτος μετεγχειρητικά.

Πιθανοί παράγοντες που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου είναι η απώλεια του ορθικού reservoir, η κάκωση του σφιγκτηριακού μηχανισμού, η χειρουργική τεχνική κατά την παρασκευή του ορθού, η αναστομωτική τεχνική (τελικο-τελική αναστόμωση, πλαγιο-τελική αναστόμωση, σχηματισμός νεολυκήθου λ.χ. j-rouch), η αιδοϊκή νευροπάθεια, οι αλλαγές στην κινητικότητα του παχέος εντέρου και του ορθού και τέλος η νεο-επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία.

Πιο συγκεκριμένα, ακράτεια προκαλείται είτε λόγω κάκωσης του έσω σφιγκτήρα εξαιτίας λανθασμένου χειρισμού του κυκλικού αναστομωτήρα είτε λόγω διαταραχής της νεύρωσής του, που μπορεί να επισυμβεί κατά την κινητοποίηση του ορθού. Αντίθετα, έπειξη προς αφόδευση προκαλείται λόγω διαταραχής νεύρωσης ή και κάκωσης του έξω σφιγκτήρα. Επίσης, η εκτομή του ορθού και η δημιουργία κολο-ορθικής ή κολο-πρωκτικής αναστόμωσης έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια του ορθικού reservoir. Το «νεο-ορθό» που προκύπτει από την τελικο-τελική αναστόμωση, δεν μπορεί να λειτουργήσει ως reservoir και κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί τύποι αναστόμωσης (πλαγιο-τελική, νεο-λήκυθος τύπου J-rouch, εγκάρσια κολοπλαστική). Ο μηχανισμός της εγκράτειας και ο χρόνος διάβασης του εντέρου επηρεάζονται τόσο από την αντικατάσταση του ευένδοτου ορθού από το λιγότερο ευένδοτο κατιόν, όσο και από τη βλάβη των ενδοτοιχωματικών νευρικών πλεγμάτων που είναι υπεύθυνες για την προώθηση των κοπράνων.

Σε αντίθεση με την ακράτεια, οι διαταραχές της κένωσης και η αιτιολογία τους δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Η δυσενέργεια του πευλικού εδάφους (η αδυναμία χάλα-

σης ή η παράδοξη σύσπαση του έσω σφιγκτήρα και του ηβο-ορθικού μυός κατά την προσπάθεια κένωσης) και η απώλεια του ορθο-πρωκτικού αντανακλαστικού (απώλεια RAIR, Recto-Anal Inibitory Reflex) βρίσκονται σε φάση μετα-αναλύσεων για μια πιο ολοκληρωμένη διερεύνηση του συνδρόμου.

Οι ομάδες μελέτης UK LARS Study Group και Danish LARS Study Group, δημιούργησαν ένα μοντέλο προεγχειρητικής εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου (PreOperative LARS Score - POLARS score). Είναι το μοναδικό εργαλείο πρόβλεψης της μετεγχειρητικής εντερικής λειτουργίας. Αξιολογεί 6 παραμέτρους - προδιθεσικούς παράγοντες: την ηλικία, το φύλο, τη διενέργεια μερικής ή ολικής εκτομής του μεσο-ορθού, το ύψος του όγκου από τον πρωκτικό δακτύλιο, την παρουσία προφυλακτικής στομίας και τη διενέργεια νεο-επικουρικής ακτινοθεραπείας. Οι επιμέρους βαθμολογίες αθροίζονται και προκύπτει η συνολική βαθμολογία, η οποία είναι ανάλογη της πιθανότητας εμφάνισης και της βαρύτητας του συνδρόμου LARS μετεγχειρητικά. Νεαροί ασθενείς (<65 ετών), που έχουν λάβει βραχύ σχήμα νεο-επικουρικής ακτινοθεραπείας (SCRT), με κολόβωμα ορθού σε απόσταση μικρότερη των 4 εκατοστών από τον πρωκτικό δακτύλιο και με καθυστερημένη σύγκλειση προφυλακτικής ειλεοστομίας, έχουν μεγάλες πιθανότητες να εμφανίσουν σοβαρού βαθμού LARS.

Πρωταρχική σημασία στη διάγνωση του LARS έχει η σωστή λήψη ιστορικού, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου με σκοπό την εκτίμηση της βαρύτητας της δυσλειτουργίας της ορθο-πρωκτικής περιοχής.

Η δακτυλική εξέταση, το διορθικό υπερηχογράφημα, η ορθο-πρωκτική μανομετρία εκτιμούν τη λειτουργική επάρκεια του σφιγκτηριακού μηχανισμού. Περαιτέρω εξειδικευμένες εξετάσεις μελέτης της ορθοπρωκτικής λειτουργίας, όπως πλεκτρομυογράφημα, πλεκτροφυσιολογική μελέτη αιδοϊκού νεύρου, δοκιμασίες αισθητικότητας του ορθοπρωκτικού σωλήνα, έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για τη διερεύνηση του συνδρόμου στα πλαίσια μελετών.

Η σύγχρονη τάση είναι ο ενεργός ρόλος του ασθενούς στην εκτίμηση του συνδρόμου με τη μορφή ερωτηματολογίων, μέσα από τα οποία ο ίδιος βαθμολογεί και αξιολογεί τα συμπτώματά του.

Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει ερωτηματολόγια εκτίμη-

ΣΚΟΡ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΡΟΣΘΙΑΣ ΕΚΤΟΜΗΣ**(LARS-score)- οδηγίες βαθμολόγησης**

Με την πρόσθεση του βαθμού κάθε απάντησης εκ των 5 προκύπτει μια συνολική βαθμολογία

Σας συμβαίνει να μην μπορείτε να ελέγξετε την αποβολή των αερίων σας;

- | | | |
|--------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> | Όχι ποτέ | 0 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα | 4 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, τουλάχιστον Μια φορά την εβδομάδα | 7 |

Σας συμβαίνει να έχετε αποβολή υγρών κοπράνων χωρίς να το αντιληφθείτε;

- | | | |
|--------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> | Όχι ποτέ | 0 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα | 4 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, τουλάχιστον Μια φορά την εβδομάδα | 7 |

Πόσο συχνά έχετε κενώσεις ;

- | | | |
|--------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> | Περισσότερο από 7 φορές την ημέρα (24ώρο) | 4 |
| <input type="checkbox"/> | 4-7 φορές την ημέρα (24ώρο) | 2 |
| <input type="checkbox"/> | 1-3 φορές την ημέρα (24ώρο) | 0 |
| <input type="checkbox"/> | Λιγότερο από μια φορά την ημέρα (24ώρο) | 5 |

Σας συμβαίνει να χρειάζεται μέσα σε μία ώρα από την τελευταία σας κένωση να χρειάζεται να έχετε ξανά κένωση ;

- | | | |
|--------------------------|---|----|
| <input type="checkbox"/> | Όχι ποτέ | 0 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα | 9 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, τουλάχιστον Μια φορά την εβδομάδα | 11 |

Σας συμβαίνει να έχετε έντονη ανάγκη για κένωση ώστε να πρέπει να σπεύσετε στην τουαλέτα;

- | | | |
|--------------------------|---|----|
| <input type="checkbox"/> | Όχι ποτέ | 0 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα | 11 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, τουλάχιστον Μια φορά την εβδομάδα | 16 |

Συνολική βαθμολογία
 0-20 : καθόλου LARS
 21-29: μέτριο LARS
 30-42: υψηλό LARS

σης της εντερικής λειτουργίας σε σχέση με την ποιότητα ζωής, όπως το European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ) και το Fecal Incontinence Quality of Life Scale (FIQL), τα οποία δεν αξιολογούν τη δυσλειτουργία της ορθοπρωκτικής περιοχής, αλλά τον αντίκτυπό της στην ποιότητα ζωής.

Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει ερωτηματολόγια αξιολόγησης της ακράτειας όπως το «Wexner Fecal Incontinence Score», το «Fecal incontinence Severity Index», το «St. Mark's Incontinence Score». Μειονέκτημα των παραπάνω είναι πως εστιάζουν μόνο σε ένα σύμπτωμα, την ακράτεια, και για το λόγο αυτό δεν ενδείκνυται για την εκτίμηση του συνδρόμου LARS, που χαρακτηρίζεται από πληθώρα συμπτωμάτων.

Η τρίτη ομάδα περιλαμβάνει δύο ερωτηματολόγια που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για την εκτίμηση της εντερικής λειτουργίας μετά από σφιγκτηρο-διασσωτικές επεμβάσεις, το «The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Bowel Function Instrument» και το «Low Anterior Resection Syndrome Score- LARS Score».

Το τελευταίο έτυχε μεγάλης αποδοχής, καθώς είναι απλό, σύντομο, κατανοητό, αξιόπιστο και έγκυρο (πίνακας 1). Περιλαμβάνει πέντε ερωτήσεις με σκοπό την εκτίμηση της ακράτειας αερίων και υδαρών κοπράνων, της συχνότητας των κενώσεων (αριθμός κενώσεων ανά ημέρα), της κατάτμησης (ανάγκη για νέα κένωση μέσα σε μια ώρα από την τελευταία) και της έπειξης. Οι επιμέρους βαθμολογίες αθροίζονται και η βαρύτητα του συνδρόμου δια-

κρίνεται σε: απουσία LARS (0-20 βαθμοί), ήπιου βαθμού LARS (21-29 βαθμοί) και σοβαρού βαθμού LARS (30-42 βαθμοί).

Ειδική θεραπεία για το LARS δεν υφίσταται. Έχουν χρησιμοποιηθεί εμπειρικές και συμπτωματικές θεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση της ακράτειας, της έπειξης και της δυσλειτουργίας της αφόδευσης. Διαιτητική τροποποίηση με αύξηση των φυτικών ινών, χορήγηση λοπεραμίδης ή ανταγωνιστών υποδοχέων σεροτονίνης (remosetron) έδειξαν βελτίωση συμπτωμάτων μετά τους 6 πρώτους μετεγχειρητικούς μήνες.

Ορθικές πλύσεις (trans anal irrigation), ασκήσεις ενδυνάμωσης του πυελικού εδάφους, ηλεκτροδιέγερση των ιερών νεύρων (sacral nerve stimulation) φαίνεται ότι βελτιώνουν ακράτεια και έπειξη. Επί αποτυχίας όλων των προαναφερθέντων, σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού LARS, πέραν των 2 ετών, θα πρέπει, ως έσχατη λύση, να προτείνεται η χειρουργική θεραπεία με τη μορφή μόνιμης κολοστομίας (εικόνα 2).

Συμπερασματικά, τα συμπτώματα εμφανίζονται άμεσα μετεγχειρητικά, επιδεινώνονται τους πρώτους μήνες, βελτιώνονται σταδιακά και σταθεροποιούνται μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους. Στο 30% των ασθενών τα συμπτώματα υποχωρούν πλήρως μετά το πρώτο έτος, σε έως και 40% των ασθενών τα συμπτώματα παραμένουν με διαφορετική βαρύτητα επηρεάζοντας την συνολική ποιότητα ζωής. Το LARS δεν οφείλεται μόνο σε μετεγχειρητικές μεταβολές, αλλά και σε μόνιμες παθοφυσιολογικές αλλαγές του μηχανισμού της αφόδευσης στο σύνολό του.

Abstract

Iagmour A, Skordas A. Low Anterior Resection Syndrome (LARS). *Iatrika Analekta*, 2023; D23: 1.133-1.138

Low Anterior Resection Syndrome (LARS), is a highly prevalent condition that can develop after sphincter sparing surgery for rectal cancer and impair quality of life. LARS is difficult to fully define, but consists of any altered defecation status occurring after anal sphincter-preservation operations. Symptoms include fecal incontinence, urgency, increased frequency, sensation of incomplete evacuation and/or bowel emptying difficulties. Short-term symptoms (resolution within 6-12 months after surgery) are usually due to short-lived neorectal irritability in the postoperative period. Long-term symptoms (extending more than 12 months after surgery) are more likely due to permanent changes. Neoadjuvant and adjuvant radiotherapy, low tumor height and thus low anastomotic height, a complication of the anastomosis (such as an anastomotic leak) and a younger age of the patient are associated with increased odds of postoperative development of LARS. Validated patient questionnaires can be used to evaluate for LARS. The LARS Score, one with the higher practical use, stratify patients based on the severity of their symptoms in order to guide therapy. Treatment algorithms have been suggested and include conservative therapies, biofeedback and sacral nerve stimulation. However, patients with more persistent or intractable symptoms and/or impaired quality of life from LARS beyond 2 years of therapy may require a definitive stoma, typically permanent colostomy.

Βιβλιογραφία

1. *Anterior Resection Syndrome*. *Lancet Oncol* 2012.
2. *Outcome of bowel function following anterior resection for rectal cancer- an analysis using the LARS score*. *Int J Colorectal Dis* 2018.
3. *A meta-analysis of the prevalence of LARS and systematic review of the risk factors*. *Int J Surg*. 2018.
4. *The long-term gastrointestinal functional outcomes, following curative anterior resection in adults with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Dis Colon Rectum* 2011.
5. *Low Anterior Resection Syndrome: A Treatment Algorithm*. *Dis Colon Rectum* 2016.

Εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού σε έδαφος Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου (ΙΦΝΕ)

Αθανάσιος Δεσαλέρμος

Γαστρεντερολόγος ΜD, Διευθυντής Γαστρεντερολογικής-Ηπατολογικής Κλινικής Metropolitan General, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Μασαχουσέτης, Επιμελητής Γαστρεντερολόγος Νοσοκομείου Cambridge Hospital, Harvard Medical School

dr.dest@gmail.com

Η Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι μια ομάδα παθήσεων που αποτελείται από τη Νόσο του Κρον/Crohn's (NK) και την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ). Είναι αυτοάνοσες νόσοι που προκαλούν φλεγμονή του γαστρεντερικού αυλού. Η ΕΚ περιορίζεται στο παχύ έντερο, ενώ η ΝΚ μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα από το στόμα μέχρι τον πρωκτό. Η ΙΦΝΕ χαρακτηρίζεται από εξάρσεις της φλεγμονής διαφορετικής έντασης και διάρκειας και είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού (ΚΠΕΟ). Η φλεγμονή του τοιχώματος του παχέος εντέρου είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της καρκινικής ανάπτυξης και η μοριακή παθογένεση του ΚΠΕΟ ακολουθεί μια διαφορετική αλληλουχία γεγονότων από τον σποραδικό ΚΠΕΟ, για παράδειγμα ο αρνητικός επηρεασμός της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 συμβαίνει νωρίς, ακόμη και πριν από τον σχηματισμό της δυσπλασίας. Η χρόνια φλεγμονή οδηγεί στη δημιουργία πρόδρομων δυσπλαστικών βλαβών, τα οποία μπορεί να αναπτυχθούν σε διαφορετικά σημεία στο παχύ έντερο και χαρακτηρίζονται από πιο επίπεδη μορφολογία σε σχέση με τις προκαρκινικές βλάβες (αδενώματα) που οδηγούν στον σποραδικό ΚΠΕ.

Επιδημιολογία

Η νόσωση από ΙΦΝΕ αυξάνει τον κίνδυνο ΚΠΕΟ 2-3 φορές σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ο ΚΠΕΟ αποτελεί ένα μείζονα παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς παρόλο που τα τελευταία χρόνια έχουμε παρατηρήσει μείωση στις νέες περιπτώσεις ΚΠΕΟ στον πληθυσμό των ασθενών με ΙΦΝΕ, πιθανότατα λόγω των βελτιωμένων θεραπευτικών σχημάτων για τη νόσο, αλλά και την καλύτερη επιτήρηση των ασθενών αυτών. Πρόσφατες έρευνες προσδιορίζουν το ρίσκο ανάπτυξης στους ασθενείς με ΙΦΝΕ στο 1%, 3% και 10%, στα 10, 20 και 30 χρόνια της νόσου αντίστοιχα.

Παράγοντες κινδύνου

Έχουν περιγραφεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΠΕΟ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες έρευνες στον τομέα αυτό είναι από έρευνες παρατηρήσεως. Οι κυριότεροι παράγοντες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε παράγοντες σχετιζόμενους με τον ασθενή και σε παράγοντες σχετιζόμενους με την ασθένεια.

Α. Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον ασθενή

Το άρρεν φύλο σύμφωνα με μια σημαντική μετα-ανάλυση εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο κατά 1,6 φορές σε σχέση με το γυναικείο φύλο. Σε άλλη μελέτη το ρίσκο είναι αυξημένο κατά 2,6 φορές. Παράλληλα, όπως και στον σποραδικό ΚΠΕΟ, το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί παράγοντα κινδύνου, ειδικά όταν ο συγγενής είναι πρώτου βαθμού και ηλικίας κάτω των 55 ετών. Η ηλικία του ασθενή δεν φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕΟ στις περισσότερες έρευνες, αλλά η έναρξη της ασθένειας σε νεαρή ηλικία και η μακρύτερη διάρκεια της ασθένειας αποτελεί παράγοντα κινδύνου λόγω της παρατεταμένης φλεγμονής. Άλλωστε, η πλειονότητα των περιστατικών ΚΠΕΟ σημειώνονται μετά τα 8 χρόνια διάρκειας της ΙΦΝΕ, εντούτοις έως και το 1/5 των περιστατικών σημειώνονται νωρίς στην πορεία της νόσου.

Β. Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με την ΙΦΝΕ

Δεν έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει διαφορά σε σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ μεταξύ της ΝΚ και της ΕΚ. Αφετέρου, η έκταση της νόσου φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά. Είναι σημαντικό να ξέρουμε ότι οι ασθενείς με περιορισμένη ελκώδη ορθίτιδα δεν έχουν αυξημένη εμφάνιση ΚΠΕΟ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Φαίνεται ότι η εκτεταμένη ελκώδη κολίτιδα αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο της νόσου κατά 2-3 φορές σε σχέση με πιο περιορισμένη νόσο.

Ο ορισμός της εκτεταμένης νόσου στη ΝΚ είναι η νόσος η οποία προσβάλλει περισσότερο από τη μισή έκταση του παχέος εντέρου, ενώ στην ΕΚ είναι η νόσος που επεκτείνεται πέρα της σπληνικής καμψής. Ακόμη, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΚ) είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΚΠΕΟ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ο κίνδυνος είναι 3-5 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τη μη παρουσία της νόσου. Είναι μία χρόνια χολεστατική ηπατική νόσος, η οποία συχνά συνυπάρχει με την ΙΦΝΕ και είναι πιο συχνή στην ΕΚ σε σχέση με τη ΝΚ. Στις περιπτώσεις αυτές, συχνά ο ΚΠΕΟ αναπτύσσεται σε έδαφος ήπιας φλεγμονώδους νόσου, συναντάται συχνότερα στο δεξί τμήμα του παχέος εντέρου και χαμηλής δυσπλασίας βλάβες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕΟ.

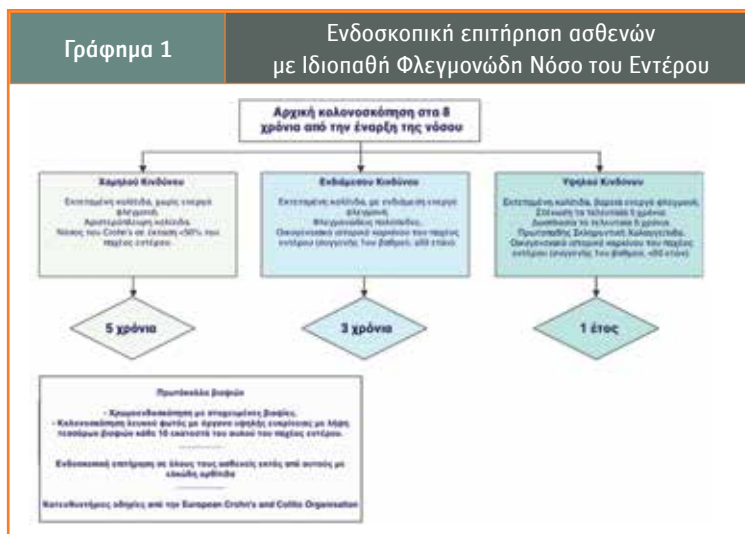
Στρατηγικές πρόληψης του ΚΠΕΟ

A. Ενδοσκοπική επιτήρηση

Η κυρία στρατηγική πρόληψης του ΚΠΕΟ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι η κολονοσκόπηση επιτήρησης της νόσου με την προσεκτική εξέταση του εντέρου για δυσπλαστικές βλάβες, ιδιαίτερα αρχόμενων. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν σημαντική ωφέλεια σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ακολουθούσαν ένα ενδοσκοπικό πρόγραμμα επιτήρησης. Πιο συγκεκριμένα, η θνητότητα από ΚΠΕΟ ήταν μειωμένη (8,5% vs 22,3%), όπως και η συχνότητα της νόσου (1,8% vs 3,2%), ενώ αυξημένος ήταν ο εντοπισμός αρχικού σταδίου ΚΠΕΟ (15,5% vs 7,7%). Αξίζει να σημειωθεί, ότι προτιμάτε η ενδοσκόπηση σε περιόδους ύφεσης της νόσου ώστε να αυξηθεί η διαγνωστική της ακρίβεια. Ταυτόχρονα, με την εξέταση αξιολογείται η ενεργότητα της νόσου, η ανατομία του εντέρου και η παρουσία βλαβών όπως τυχόν στενώσεις του αυλού.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Νόσου Crohn και Ελκώδους Κολίτιδας (ECCO) συνιστά την πραγματοποίηση της πρώτης κολονοσκόπησης 6-8 χρόνια μετά την αρχική εμφάνιση της νόσου. Με βάση αυτή την κολονοσκόπηση, η εξέταση επαναλαμβάνεται μετά από 5, 3 ή 1 έτος, ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΠΕΟ. Οι παράγοντες αυτοί είναι η έκταση της νόσου στο 50% ή παραπάνω του μήκους του παχέος εντέρου, η νόσωση από ΠΣΚ, η παρουσία συγγενούς με καρκίνο του παχέος εντέρου, η εύρεση φλεγμονωδών ψευδοπολυπόδων και η στένωση του εντέρου ή προηγούμενη δυσπλασία.

Η κολονοσκόπηση με χρήση χρωμοενδοσκόπησης με στοχευμένες βιοψίες πιθανών βλαβών του βλεννογόνου



συνιστάται. Εντούτοις, η κλασική κολονοσκόπηση λευκού φωτός με όργανα υψηλής ευκρίνειας με λήψη τεσσάρων βιοψιών κάθε 10 εκατοστά του αυλού του παχέος εντέρου είναι μία αποδεκτή εναλλακτική.

Μία μεγάλη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 1.277 ασθενείς έδειξε ότι η χρωμοενδοσκόπηση υπερτερεί της κλασικής ενδοσκόπησης λευκού φωτός υψηλής ευκρίνειας. Η εντόπιση εντερικής δυσπλασίας ήταν 7% υψηλότερη με τη χρωμοενδοσκόπηση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η εύρεση εντερικής δυσπλασίας θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από έναν εξειδικευμένο στην ΙΦΝΕ παθολογοανατόμο. Σε περίπτωση παρουσίας φλεγμονής, η διάγνωση του βαθμού της δυσπλασίας καθίσταται δύσκολη ειδικά σε περιπτώσεις που έχουμε διάγνωση αδιευκρίνιστης δυσπλασίας.

B. Χημειοπροφύλαξη

Έχει διερευνηθεί ένας αριθμός θεραπευτικών παραγόντων για την πρόληψη του ΚΠΕΟ στην ΙΦΝΕ. Από αυτά, η μεσαλαζίνη, η οποία ανήκει στα αμινοσαλικυλικά, έχει τα πιο ισχυρά δεδομένα για τη χρήση της και συνιστάται η χρήση της από την ECCO, εκτός από τους ασθενείς με ελκώδη ορθίτιδα. Σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η προστατευτική δράση της μεσαλαζίνης σε ασθενείς με ΕΚ με διάρκεια νόσου άνω των 10 ετών έφτανε το 50%.

Γ. Ενδοσκοπική και χειρουργική αντιμετώπιση εντερικής δυσπλασίας

Η τρόπος αντιμετώπισης μιας ορατής δυσπλαστικής βλάβης εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της βλάβης, προτιμάται η ενδοσκοπική θεραπεία όπου αυτό καθίσταται δυνατό.

Ανάλογα με τη βλάβη, μπορεί να εφαρμοστεί ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή ή ενδοσκοπική υποβλεννογονεκτομή. Εναλλακτική επιλογή είναι η χειρουργική θεραπεία. Η τελική απόφαση για τρόπο αντιμετώπισης της δυσπλασίας είναι καλό να λαμβάνεται πάντα σε συνεργασία με τον ασθενή συζητώντας τις εναλλακτικές επιλογές και τα υπέρ και κατά της κάθε επιλογής. Σε περίπτωση ανίχνευσης μη ορατής δυσπλασίας κατά τη λήψη βιοψιών ή υψηλού βαθμού δυσπλασίας με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, όπως σε ασθενείς με ΠΣΚ, η χειρουργική εκτομή του εντέρου, ολική ή μερική, έχει ένδειξη και θα πρέπει να συζητηθεί με τον

ασθενή στο πλαίσιο μιας διεπιστημονικής ομάδας.

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕΟ. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου και η συστηματική επιτήρηση των ασθενών μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα και θνητότητα από τον ΚΠΕΟ. Ελπιδοφόροι θεραπευτικοί παράγοντες για την ΙΦΝΕ που γίνονται συνεχώς διαθέσιμοι, δίνουν την ελπίδα της καλύτερης θεραπείας της νόσου και δυναμικά της μείωσης της επίπτωσης του ΚΠΕΟ.

Abstract

Dessalermos A. Occurrence of Colorectal and Rectal Cancer in the setting of Inflammatory Bowel Diseases. Iatrika Analekta, 2023; D23: 1.139-1.142

Despite the recent advances in the treatment of inflammatory disease (IBD) and better surveillance of those patients' colorectal cancer (CRC) is a major cause of morbidity and mortality for this group of patients. Colitis associated CRC has some unique molecular differences with the sporadic CRC. Overall patients with long standing IBD have a 2-3 fold increase in risk of developing CRC. Several modifiable and non-modifiable risk factors for CRC in patients with IBD have been described. Among those, the combination of extensive disease and high inflammatory burden, primary biliary cholangitis and family history of CRC appear to be the most significant. Endoscopy and chemoprevention are the main strategies used to reduce the incidence of CRC in patients with IBD and the European Crohn's and Colitis Organisation has established detailed guidelines for the surveillance of patients with IBD. Chromoendoscopy with targeted biopsies or high-quality high definition white light endoscopy with random biopsies are recommended screening modalities. Early recognition of dysplastic lesions and complete removal of those either endoscopically or surgically are essential. Mesalamine has been shown to be effective in preventing CRC in IBD and its use is recommended. Better understanding of the nature of colitis related CRC and improved therapeutic modalities for the IBD will help us to improve the quality of life and clinical outcomes of patients with IBD.

Βιβλιογραφία

1. Lutgens MW, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, et al. *Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies.* *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 789-799.
2. Jess T, Gomborg M, Matzen P, et al. *Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies.* *Am Gastroenterol J* 2005; 100: 2.724-2.729.
3. Selinger CP, Andrews JM, Titman A, et al. *Long-term follow-up reveals low incidence of colorectal cancer, but frequent need for resection, among Australian patients with inflammatory bowel disease.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 644-650.
4. Itzkowitz SH, Yio X. *Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation.* *Am Physiol J Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G7-17.
5. Frick A, Khare V, Paul G, et al. *Overt increase of oxidative stress and DNA damage in murine and human colitis and colitis-associated neoplasia.* *Mol Cancer Res* 2018; 16: 634-642.
6. Beaugerie L, Itzkowitz SH. *Cancers complicating inflammatory bowel disease.* *N Engl J Med* 2015; 372: 1.441-1.452.
7. Wijnands AM, de Jong ME, Lutgens MW, et al. *Prognostic factors for advanced colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis.* *Gastroenterology* 2021; 160: 1.584-1.598.
8. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. *Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk.* *Gastroenterology* 1979; 77: 290-294.
9. Bansal P, Sonnenberg A. *Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease.* *Am Gastroenterol J* 1996; 91: 44-48.
10. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. *AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease.* *Gastroenterology* 2010; 138: 746-774.e1.

11. Askling J, Dickman PW, Karlin P, et al. *Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology* 2001; 120: 1.356-1.362.
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. *Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders*. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649-670.
13. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. *SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease*. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 489-501.e26.
14. Shah SC, Itzkowitz SH. *Management of inflammatory bowel disease-associated dysplasia in the modern era*. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019; 29: 531-548.
15. Zhao LN, Li JY, Yu T, et al. *5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis*. *PLoS One* 2014; 9: e94208.
16. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. *Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1.225-1.230.
17. Watanabe K, Nishishita M, Shimamoto F, et al. *Comparison between newly-developed narrow band imaging and panchromoendoscopy for surveillance colonoscopy in patients with longstanding ulcerative colitis: a prospective multicenter randomized controlled trial, navigator study*. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: AB172.



Όταν η χειρουργική ακρίβεια
αγγίζει την τελειότητα.

Μεγαλύτερη χειρουργική ακρίβεια
Λιγότερος Πόνος
Ταχύτερη Ανάρρωση

Μάθετε περισσότερα στο hygeia.gr



Mako™

da Vinci Xi



Οργανισμός Διαπιστευμένος
από το Joint Commission International
Organization Accredited by Joint
Commission International

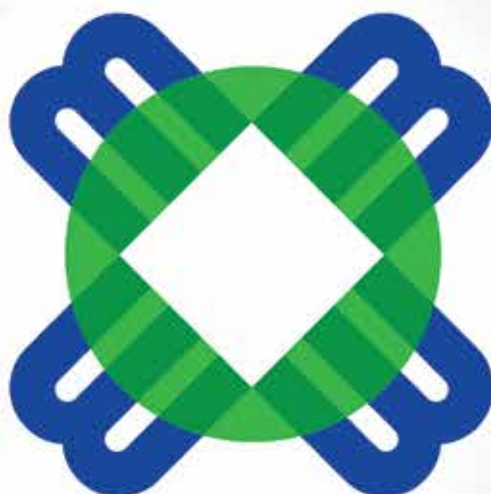
ΥΓΕΙΑ Ερυθρού Σταυρού 4 & Κηφισίας, 151 23 Μαρούσι www.hygeia.gr



υγεία

Με ευθὸνὴ γιὰ τὴ ζωὴ

ΜΕΛΟΣ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ HHG



ΜΗΤΕΡΑ.

κατάλληλο για όλους

Ένα νοσοκομείο όχι μόνο για τη μητέρα και τη γυναίκα, αλλά για κάθε ασθενή, όποιο ζήτημα υγείας αντιμετωπίζει. Διαθέτοντας τρεις άρτια οργανωμένες κλινικές, τη Μαιευτική/ Γυναικολογική, την Παιδιατρική και τη Γενική Κλινική, παρέχει υψηλού επιπέδου υπηρεσίες υγείας 24/7, 365 ημέρες το χρόνο.



Μαιευτική/
Γυναικολογική
Κλινική



Παιδιατρική
Κλινική



Γενική
Κλινική

ΜΗΤΕΡΑ Ερυθρού Σταυρού 6, 151 23 Μαρούσι, Τ: 210 6869 000

www.mitera.gr |    

 **ΜΗΤΕΡΑ**
Με επίθεση για τη ζωή
ΜΕΛΟΣ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΗΗΘ