

Υπό την Αιγίδα της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας

**ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ  
ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ  
ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ**

Βασίλειος Α. Κομπορόζος  
Γεώργιος Ε. Θεοδωρόπουλος  
Χρίστος Φ. Γεωργιάδης

---

Επιμέλεια Έκδοσης:  
Βασίλειος Α. Κομπορόζος

Αθήνα 2012





**Υπό την Αιγίδα της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας**

**ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ  
ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ  
ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ**

**Βασίλειος Α. Κομπορόζος MD, PhD, FACS**

**Διευθυντής Γ' Χειρουργικής Κλινικής**

**ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός"**

**Γεώργιος Ε. Θεοδωρόπουλος MD, PhD, FACS**

**Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής**

**ΓΝΑ "Ιπποκράτειο"**

**Χρίστος Φ. Γεωργιάδης MD, Msc.**

**Επιμελητής Γ' Χειρουργικής Κλινικής**

**ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός"**

**Επιμέλεια έκδοσης: Β. Α. Κομπορόζος**

**Αθήνα 2012**

## ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ

© Βασίλειος Α. Κομπορόζος MD, PhD, FACS, Διευθυντής Γ΄  
Χειρουργικής Κλινικής ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»,

Γεώργιος Ε. Θεοδωρόπουλος MD, PhD, FACS Επίκουρος  
Καθηγητής Χειρουργικής ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»,

Χρίστος Φ. Γεωργιάδης MD, Msc. Επιμελητής Γ΄ Χειρουργικής  
Κλινικής ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός».

### Συνεργάτες συγγραφής

Κ. Τούτουζας

Ν. Μιχαλόπουλος

Π. Πατρικάκος

Δ. Τσάμης

Π. Σταμόπουλος

Ι. Φλέσσας

**ISBN: 978-960-93-4232-2**

Εκτός εμπορίου

**Πρώτη έκδοση:** Αύγουστος 2012

**Επιμέλεια έκδοσης:** Βασίλειος Α. Κομπορόζος

**Φωτοστοιχειοθεσία - Εκτύπωση:** Εκτυπωτική Καρδίτσας,

Μ. Αλεξάνδρου 10, Καρδίτσα 431 00, τηλ. 24410 20257, fax: 80491

**Αθήνα 2012**

Χορηγός:



**Coloplast**

Αν. Μαυρογένης Α.Ε.

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική, μερική ή περιληπτική, καθώς και η απόδοση κατά παράφραση ή διασκευή του περιεχομένου του βιβλίου με οποιονδήποτε τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του εκδότη, σύμφωνα με το νόμο 2121/1993 και τους κανόνες του Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ	12
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	16
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ: ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ .....	20
1.1 Συστάσεις για το γενικό πληθυσμό .....	20
1.1.1 Προληπτικές εξετάσεις.....	21
1.1.2 Εξετάσεις πρώιμης ανίχνευσης.....	24
1.2 Συστάσεις σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό .....	25
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	
Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	32
2.1 Ορισμοί.....	32
2.2 Επιδημιολογία.....	34
2.3 Προσυμπτωματικός πληθυσμιακός έλεγχος .....	34
2.4 Σταδιοποίηση .....	35
2.5 Η περιεγχειρητική αγωγή.....	37
2.5.1 Προετοιμασία του εντέρου .....	37
2.5.2 Χημειοπροφύλαξη .....	38
2.5.3 Μεταγγίσεις .....	39
2.5.4 Θρομβοπροφύλαξη .....	40
2.5.5 Έλεγχος θρέψης και διατροφική υποστήριξη ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου .....	41

2.5.6 “Fast track surgery” στον καρκίνο του παχέος εντέρου .....	42
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	44
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....</b>	
<b>ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΚΟΛΟΥ .....</b>	<b>50</b>
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	50
3.1 Αρχές παθολογοανατομικής εξέτασης στον καρκίνο του κόλου .....	50
<b>ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ .....</b>	<b>56</b>
3.2 Αντιμετώπιση ασθενών με κακοήθη πολύποδα .....	56
3.3 Αντιμετώπιση ασθενών που χρήζουν διακοιλιακής ογκολογικής εκτομής.....	59
3.3.1 Προεγχειρητικός έλεγχος.....	59
3.3.2 Συστάσεις περιεγχειρητικής αγωγής.....	62
3.3.3 Αρχές χειρουργικής εκτομής .....	63
3.3.3α Ιδανικό μήκος και όρια εκτομής .....	63
3.3.3β Εύρος εκτομής (R) .....	65
3.3.3γ Έκταση λεμφαδενεκτομής.....	65
3.3.3δ Τεχνική απομόνωσης του όγκου (No-Touch Technique).....	66
3.3.3ε Σύγχρονος καρκίνος παχέος εντέρου.....	67
3.3.3στ Διήθηση οργάνων κατά συνέχεια ιστού .....	68
3.3.3ζ Ο ρόλος της ωθηκεκτομής.....	68
3.3.4 Αντιμετώπιση ειδικών καταστάσεων .....	69
3.3.4α Απόφραξη παχέος εντέρου.....	69
3.3.4β Διάτρηση παχέος εντέρου .....	70
3.3.4γ Μαζική αιμορραγία παχέος εντέρου.....	71
3.3.4δ Τοπικά μη χειρουργικά εξαιρέσιμοι καρκίνοι .....	71
3.3.5 Ο ρόλος της λαπαροσκοπικής προσέγγισης .....	72
3.3.6 Επικουρική χημειοθεραπεία για εξαιρέσιμο καρκίνο του παχέος εντέρου. 73	
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ .....</b>	<b>77</b>
3.4 Αντιμετώπιση ασθενών με μεταστατική νόσο από καρκίνο του κόλου.....	77
3.4.1 Εκτίμηση της εξαιρεσιμότητας των ηπατικών μεταστάσεων .....	79
3.4.2 Μετατροπή μη εξαιρέσιμων σε χειρουργικά εξαιρέσιμες μεταστάσεις.....	80
3.4.3 Νεοεπικουρική και επικουρική χημειοθεραπεία για χειρουργικά εξαιρέσιμη μεταστατική νόσο .....	81
3.4.5 Χημειοθεραπεία μετά από πρόοδο της νόσου .....	83
3.4.6 Θεραπευτική στρατηγική στη μεταστατική νόσο .....	83
3.5 Επιτήρηση μετά τη θεραπεία .....	86

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ..... 102

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ..... 102

4.1 Προεγχειρητική διερεύνηση ασθενών με καρκίνο του ορθού ..... 102

4.2 Αρχές παθολογοανατομικής εξέτασης παρασκευάσματος καρκίνου ορθού.... 106

4.2.1 Κακοήθης πολύποδας που εξαιρείται ενδοσκοπικά ..... 106

4.2.2 Παρασκεύασμα διαπρωκτικής εκτομής..... 106

4.2.3 Παρασκεύασμα διακοιλιακής εκτομής καρκίνου ορθού ..... 107

4.3 Η αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού ανά κλινικό στάδιο ..... 111

4.3.1 Ασθενείς με εξαλλαγέντα πολύποδα ορθού..... 112

4.3.2 Ασθενείς σταδίου cT<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> ..... 112

4.3.2.1 Τεχνικές λεπτομέρειες διαπρωκτικής εκτομής..... 113

4.3.3 Ασθενείς σταδίου cT<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> ..... 116

4.3.4 Ασθενείς σταδίου cT<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> ή cT<sub>1-3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> ..... 117

4.3.5 Ασθενείς σταδίου cT<sub>4</sub>N<sub>any</sub>M<sub>0</sub>..... 118

4.3.6 Ασθενείς κλινικού σταδίου cT<sub>any</sub>N<sub>any</sub>M<sub>1</sub> ..... 119

4.3.6.1 Ασθενείς κλινικού σταδίου T<sub>any</sub>N<sub>any</sub>M<sub>1</sub> που επιδέχονται ριζικής χειρουργικής εκτομής..... 120

4.3.6.2 Ασθενείς κλινικού σταδίου cT<sub>any</sub>N<sub>any</sub>M<sub>1</sub> που δεν επιδέχονται ριζικής χειρουργικής εκτομής..... 123

4.4 Διακοιλιακές επεμβάσεις για καρκίνο ορθού..... 124

4.4.1 Περιμετρικά όρια εκτομής..... 125

4.4.1.1 Η τεχνική της Ολικής Εκτομής του Μεσοορθού (Total Mesorectal Excision, TME) ..... 127

4.4.1.2 Η ανατομία του μεσοορθού..... 129

4.4.1.3 Ολική εκτομή του μεσοορθού με διατήρηση των αυτόνομων νεύρων της πυέλου (Autonomic Nerves Preserving Total Mesorectal Excision) ..... 131

4.4.2 Το επίπεδο της απολίνωσης των αγγείων ..... 134

4.4.3 Η πλάγια λεμφαδενεκτομή ..... 135

4.4.4 En block εκτομή συμφορομένων –διηθημένων παρακειμένων οργάνων ... 135

4.4.5 Η διεγχειρητική έκπλυση του κολοβώματος του ορθού..... 136

4.4.6 Η διάτρηση του ορθού διεγχειρητικά ..... 136

4.4.7 Η αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού με κολοπρωκτικές αναστομώσεις ..... 136

4.4.8 Λαπαροσκοπική εκτομή καρκίνου ορθού..... 137

4.5 Αρχές εκτομής ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο ορθού ..... 137

4.6 Αρχές εκτομής πνευμονικών μεταστάσεων από καρκίνο ορθού ..... 139



4.7 Χημειοθεραπεία και Ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο του ορθού .....	140
4.7.1 Αρχές χημειοθεραπείας ασθενών με καρκίνο του ορθού .....	140
4.7.2 Αρχές ακτινοθεραπείας ασθενών με καρκίνο του ορθού.....	140
4.8 Συστάσεις και παρακολούθηση σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού.....	143
4.9 Αντιμετώπιση υποτροπής.....	144
4.9.1 Αντιμετώπιση τοπικής υποτροπής .....	144
4.9.2 Αυξημένα επίπεδα CEA .....	145
4.9.3 Μετάχρονες μεταστάσεις.....	145
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>146</b>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....

### Η ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ .....

5.1 Προεγχειρητική αξιολόγηση.....	160
5.2 Προεγχειρητική προετοιμασία ασθενών για λαπαροσκοπική κολεκτομή .....	162
5.3 Επιλογή ασθενών για λαπαροσκοπική κολεκτομή.....	162
5.4 Χειρουργική τεχνική.....	163
5.4.1 Λαπαροσκοπική κολεκτομή για καρκίνο του κόλου .....	163
5.4.2 Λαπαροσκοπική κολεκτομή για καρκίνο του ορθού .....	164
5.5 Επαφή με παρακείμενα όργανα .....	165
5.6 Διάτρηση του όγκου και “no-touch” τεχνική.....	166
5.7 Αποφυγή μεταστάσεων στη θέση των τομών .....	166
5.8 Μετεγχειρητικά αποτελέσματα.....	168
5.9 Εκπαίδευση και εμπειρία .....	169
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>170</b>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....	
Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ .....	176

6.1 Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (familial adenomatous polyposis, FAP) .....	176
6.1.1 Παρακολούθηση του παχέος εντέρου των ασθενών.....	178
6.1.2 Διαχείριση/Αντιμετώπιση πολυπόδων παχέος εντέρου και ορθού .....	181
6.1.3 Παρακολούθηση του δωδεκαδακτύλου .....	183
6.1.4 Διαχείριση/αντιμετώπιση πολυπόδων δωδεκαδακτύλου .....	184
6.1.5 Διαχείριση δεσμοειδών όγκων.....	187
6.1.6 Φαρμακευτική αντιμετώπιση ασθενών με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση .....	189
6.1.7 Αδενωματώδης πολυποδίαση σχετιζόμενη με το γονίδιο MUTYH .....	191
6.2 Σύνδρομο Lynch (μη πολυποδισιακός ορθοκολικός καρκίνος - hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC).....	192
6.2.1 Αναγνώριση ασθενών με σύνδρομο Lynch .....	193
6.2.2 Παρακολούθηση του παχέος εντέρου των ασθενών.....	198
6.2.3 Παρακολούθηση του ενδομητρίου και των ωθηκών .....	200
6.2.4 Παρακολούθηση για σχετιζόμενους με το σύνδρομο καρκίνους .....	202
6.2.5 Χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου .....	204
6.2.6 Χημειοθεραπεία.....	205
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	206

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.....	
Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ .....	220

7.1 Αρχικός έλεγχος ασθενών με καρκίνο πρωκτού.....	221
7.2 Σταδιοποίηση καρκίνου πρωκτού .....	223
7.3 Καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου του πρωκτικού αυλού [Anal Canal] .....	225
7.4 Πλακώδες καρκίνωμα του περιπρωκτικού δέρματος [Anal Margin].....	227
7.5 Παρακολούθηση .....	228
7.6 Πρωκτική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία (AIN).....	230
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	233



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

---

Με ιδιαίτερη χαρά προλογίζω το βιβλίο του συναδέλφου χειρουργού Βασίλη Κομπορόζου (επιμελητή έκδοσης) και των συνεργατών του, Γ. Θεοδωρόπουλου και Χ. Γεωργιάδη, με τίτλο

### **«ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ»**

Πρόκειται για ένα λεπτομερές βιβλίο που διεξέρχεται το θέμα, με τρόπο εμπειριστατωμένο, με λόγο στρωτό και κατανοητό, με δομή απόλυτα οργανωμένη, έτσι ώστε να βοηθάει τον αναγνώστη να ανατρέχει και να ανευρίσκει πολύ εύκολα αυτό που αναζητεί, και τέλος, πλήρη τεκμηρίωση των γραφομένων, με βάση την πλέον πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία, που ασφαλώς προσδίδει στο βιβλίο κύρος και διαχρονική αξία.

Η από πολλών ετών σχεδόν αποκλειστική ενασχόληση και η απότοκος μεγάλη εμπειρία του συγγραφέα με τη χειρουργική του παχέος εντέρου και του ορθού, αλλά και η βαθειά θεωρητική του κατάρτιση, αποτελούν τα εχέγγυα της εγκυρότητας του πονήματος αυτού, που αποτελεί τη βάση αλλά και την παρακαταθήκη για την συγγραφή ανάλογων ελληνικών βιβλίων και σε άλλους τομείς της Γενικής Χειρουργικής, σε μία εποχή που και οι εξελίξεις είναι ραγδαίες αλλά και κάθε ιατρική απόφαση και πράξη, πρέπει να βασίζονται σε τεκμηριωμένα στοιχεία και γνώσεις και όχι μόνο στην προσωπική εμπειρία και τις απόψεις του γιατρού (*evidence-based medicine*).

Το βιβλίο απαρτίζεται από επτά (7) κεφάλαια, ξεκινώντας από τον προσυμπτωματικό πληθυσμιακό έλεγχο για τον καρκίνο του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) (1<sup>ο</sup> κεφάλαιο), το γενικό μέρος των οδηγιών για την αντιμετώπιση του ΚΠΕ (2<sup>ο</sup> κεφάλαιο), τον καρκίνο του κόλου και του ορθού (3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> κεφάλαια αντίστοιχα), τη λαπαροσκοπική κολεκτομή για την αντιμετώπιση του ΚΠΕ (5<sup>ο</sup> κεφάλαιο), τον κληρονομικό ΚΠΕ (6<sup>ο</sup> κεφάλαιο) και τέλος, τον καρκίνο του πρωκτού (7<sup>ο</sup> κεφάλαιο) που αποτελεί άλλωστε αυτοτελή νοσολογική οντότητα.

Κάθε κεφάλαιο, αποτελείται από πολλές υπο-ενότητες που καλύπτουν κάθε πιθανή περίπτωση ασθενή με ΚΠΕ, με τεκμηριωμένες απαντήσεις, που καθοδηγούν με ασφάλεια τον θεράποντα χειρουργό, ογκολόγο ή

ακτινοθεραπευτή, στη σωστή αξιολόγηση και αντιμετώπιση του πάσχοντα, με βάση τα τελευταία διεθνή πρότυπα και δεδομένα.

Συμπερασματικά, η μονογραφία αυτή του Κου Κομπορόζου και των εκλεκτών συνεργατών του, την οποία έχει θέσει υπό την αιγίδα της η Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία, αποτελεί μία φιλόδοξη όσο και αξιόλογη προσπάθεια αξιόπιστης προσέγγισης στο θέμα το οποίο πραγματεύεται.

Θα ήταν ευχής έργον να γραφτούν και άλλα ανάλογα βιβλία με κατευθυντήριες οδηγίες (*guidelines*) σε διάφορα θέματα από καταξιωμένους στον τομέα τους συναδέλφους, τα οποία η Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία πρόθυμα θα θέτει υπό την αιγίδα της, με την ευχή να προωθήσουν τη διαμόρφωση της χειρουργικής πρακτικής στη χώρα μας, με τελικό στόχο την ποιοτικότερη και πλέον σύγχρονη προσφορά υγείας στον Έλληνα ασθενή.

Αθήνα, Μάιος 2012

**ΑΛΚΙΒΙΑΔΗΣ ΚΩΣΤΑΚΗΣ**

Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής & Μεταμοσχεύσεων  
Πρόεδρος Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ  
(2011-2012)**

**Πρόεδρος:** Αλκιβιάδης Κωστάκης

**Α΄ Αντιπρόεδρος:** Γεώργιος Αντσακλής

**Β΄ Αντιπρόεδρος:** Κωνσταντίνος Τσίκος

**Γεν. Γραμματέας:** Γεώργιος Ν. Ζωγράφος

**Ειδικός Γραμματέας:** Περικλής Τζαρδής

**Ταμίας:** Ανδρέας Πολυδώρου

**Έφορος Βιβλιοθήκης –Υπεύθυνος ιστοσελίδας:** Πέτρος Σφηκάκης

**Σύμβουλοι:** Σωτήριος Πρίγκουρης

Σπυρίδων Δρακόπουλος

Σταμάτης Πίνης

Μιχαήλ Σούτης

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ**

Βασίλειος Κομπορόζος

Μιλτιάδης Παπασταματίου

Γεώργιος Θεοδωρόπουλος

Κωνσταντίνος Τούτουζας



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

---

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

Το παρόν δοκίμιο εκπονήθηκε με πρωτοβουλία του τμήματος Χειρουργικής του Παχέος Εντέρου, υπό την Αιγίδα της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας, με σκοπό την συστηματική παρουσίαση των υπαρχουσών τεκμηριωμένων απόψεων και συστάσεων, σε ότι αφορά στην αντιμετώπιση του ορθοκολικού καρκίνου και του καρκίνου του πρωκτού. Ελπίζω ότι θα αποτελέσει χρήσιμη πηγή πληροφοριών αλλά και συστάσεων όχι μόνο για τον χειρουργό που το ειδικό ενδιαφέρον του εντοπίζεται στον συγκεκριμένο τομέα, αλλά και για τον γενικό χειρουργό και τον ειδικευόμενο.

Η παρούσα έκδοση αντιπροσωπεύει τις προσπάθειες των συγγραφέων, οι οποίοι επελέγησαν λόγω του ειδικού ενδιαφέροντός τους, και οι οποίοι δεν εφείσθησαν χρόνου και προσπαθειών για την κατά το δυνατόν άρτια παρουσίαση του πονήματος.

Ιδιαίτερη μνεία και ευχαριστίες αρμόζουν στους συγγραφείς-συνεργάτες μου κ.κ. Γ. Θεοδωρόπουλο και Χρ. Γεωργιάδη για την σημαντική και ενθουσιώδη συμβολή τους στην συγγραφή και ολοκλήρωση της παρούσης εκδόσεως, καθώς επίσης στους συναδέλφους κ.κ. Κ. Τούτουζα, Π. Πατρικάκο, Ν. Μιχαλόπουλο, Δ. Τσάμη, Π. Σταμόπουλο και Ι. Φλέσσα, για την βοήθεια που προσέφεραν. Τέλος, εκ μέρους του Τμήματος Χειρουργικής Παχέος Εντέρου της ΕΧΕ, επιθυμώ να εκφράσω θερμές ευχαριστίες στην εταιρεία Coloplast, Αν. Μαυρογένης Α.Ε., με την ευγενική χορηγία της οποίας συνετελέσθη η παρούσα έκδοση.

Ο επιμελητής της εκδόσεως

**ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΚΟΜΠΟΡΟΖΟΣ**





## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

---

Η έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών είναι στενά συνυφασμένη με αυτό που συλλήβδην ονομάζουμε ιατρική βασισμένη σε αποδείξεις (Evidence Based Medicine).

Οι αποδείξεις για ένα θέμα στην ιατρική προέρχονται από διάφορες δημοσιεύσεις και βασίζονται κυρίως σε δημοσιευμένες μελέτες πάνω στο υπό συζήτηση θέμα. Όπως είναι λογικό η βαρύτητα μιας μελέτης πάνω σε ένα γνωστικό αντικείμενο εξαρτάται από το είδος και την ποιότητα της μελέτης. Ως προς το είδος και την ποιότητά τους, οι μελέτες ταξινομούνται ιεραρχικά σε αυτό που είναι γνωστό ως η πυραμίδα του Evidence-based Medicine (βλ. Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Η πυραμίδα του Evidence Based Medicine

Στην κορυφή της πυραμίδας βρίσκονται οι μετα-αναλύσεις και οι συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας και ακολουθούν οι τυχαίοποιημένες μελέτες, οι μελέτες cohort, άλλες αναδρομικές μελέτες, ιδέες και γνώμες ειδικών, έρευνες σε ζώα και τέλος πειραματικές μελέτες σε εργαστήρια. Το επίπεδο των ενδείξεων (level of evidence) καθορίζεται ανάλογα με την παρουσία ή όχι μελετών για ένα γνωστικό αντικείμενο στο υψηλότερο δυνατό επίπεδο. Έτσι π.χ. αν για ένα γνωστικό αντικεί-

μενο υπάρχουν μελέτες μετα-ανάλυσης ή καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες, το επίπεδο της ένδειξης είναι υψηλό ενώ αν οι δημοσιεύσεις που υπάρχουν αφορούν τη γνώμη ειδικών, το επίπεδο ένδειξης είναι χαμηλό. Αν και ο τρόπος με τον οποίο καθορίζεται το επίπεδο της ένδειξης από διάφορους επιστημονικούς φορείς δεν είναι κοινός (π.χ. US Preventive Services Task Force, UK National Health Service, GRADE Working Group) εν τούτοις όλες οι ταξινομήσεις του επιπέδου της ένδειξης βασίζονται στην πιο πάνω πυραμίδα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες ή συστάσεις για την εφαρμογή ή όχι μιας ιατρικής πράξης μπορούν να ιεραρχηθούν σε διάφορες βαθμίδες με βάση το ισοζύγιο οφέλους ή κινδύνου από την εφαρμογή της πράξης αυτής και με βάση το επίπεδο ένδειξης που έχει η συγκεκριμένη πράξη στην βασισμένη σε αποδείξεις ιατρική. Αν και οι βαθμοί σύστασης από τον ένα επιστημονικό φορέα στον άλλο διαφέρουν, εν τούτοις σε αδρές γραμμές ο σκελετός και η φιλοσοφία τους είναι κοινή.

Στο ανά χείρας σύγγραμμα, η προσπάθεια μας βασίστηκε στη φιλοσοφία της απόδοσης των σύγχρονων οδηγιών που αφορούν τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του πρωκτού με τη μεγαλύτερη δυνατή σαφήνεια και με τρόπο που να είναι εύχρηστο από την πλευρά του αναγνώστη.

Το επίπεδο της ένδειξης και ο βαθμός σύστασης όπου αναφέρονται, βασίζονται στο αντίστοιχο επίπεδο ένδειξης και βαθμό σύστασης που περιγράφεται στη βιβλιογραφική αναφορά που το συνοδεύει. Π.χ. (Επίπεδο ένδειξης II, Βαθμός σύστασης A [2]) σημαίνει ότι η κατευθυντήρια οδηγία βασίζεται σε επίπεδο ένδειξης II και έχει βαθμό σύστασης A με βάση τη βιβλιογραφική αναφορά 2 που θα βρείτε στο τέλος του κεφαλαίου.

Με μικρότερη πλάγια γραφή παρατίθενται δίκην επεξήγησης τα ευρήματα μελετών που υποστηρίζουν τη σύσταση που συνοδεύουν ή αναλύουν σε περισσότερο βάθος το θέμα που αναφέρεται πιο πάνω.

## **B. ΚΟΜΠΟΡΟΖΟΣ, Γ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΣ, Χ. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.

# ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ: ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

---

Στον καρκίνο του παχέος εντέρου από πολλά χρόνια έχει αναγνωριστεί τόσο η αναγκαιότητα της πρώιμης ανίχνευσης όσο και της πρόληψης του, λόγω της μεγάλης συχνότητας που αυτός εμφανίζει στον παγκόσμιο πληθυσμό. Τα τελευταία χρόνια προτείνονται κατευθυντήριες οδηγίες στην κατεύθυνση της πρόληψης και της πρώιμης ανίχνευσης [1-3].

### 1.1 Συστάσεις για το γενικό πληθυσμό.

Οι οδηγίες για το γενικό πληθυσμό που προτείνονται από το Αμερικανικό Κολέγιο των Γαστρεντερολόγων (2009), παρατίθενται συνοπτικά στον πίνακα 1.

*Το Αμερικανικό Κολέγιο των Γαστρεντερολόγων στις κατευθυντήριες οδηγίες του το 2009 ουσιαστικά ξεχώρισε τις εξετάσεις πρόληψης του καρκίνου του παχέος εντέρου από τις εργαστηριακές εξετάσεις ανίχνευσης του [3]. Η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι οι διαγνωστικές εξετάσεις πρόληψης έχουν τη δυνατότητα να απεικονίσουν και τον καρκίνο αλλά και άλλες προκαρκινικές καταστάσεις, όπως είναι οι πολύποδες στο παχύ έντερο. Αντίθετα, οι εξετάσεις ανίχνευσης του καρκίνου έχουν χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση των πολυπόδων και χαμηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση των νεοπλασματικών εξαλλαγών [3-7]. Έτσι οι προληπτικές εξετάσεις είναι προτιμώμενες των εξετάσεων ανίχνευσης και αυτές πρέπει να προτείνονται πρώτα, χωρίς να προσφέρονται ισότιμα στον «ασθενή» όλες οι διαθέσιμες επιλογές που υπάρχουν. Εξ άλλου τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα ένα άτομο να προβεί τελικά σε προληπτικές εξετάσεις, παρά όταν του προτείνεται να επιλέξει από έναν μακρύ κατάλογο διαγνωστικών εξετάσεων. Επιπλέον τονίζεται ότι οι οδηγίες θα πρέπει να δίδονται με όσο το δυνατό μεγαλύτερη*

απλότητα, γεγονός που βοηθά τόσο τον κλινικό ιατρό όσο και τον «ασθενή» [8, 9].

<b>Πίνακας 1. Συστάσεις από το Αμερικανικό Κολέγιο των Γαστρεντερολόγων για την πρόληψη και πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου (έτος: 2009)</b>	
<b>Εξετάσεις πρόληψης καρκίνου παχέος εντέρου</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κολοσκόπηση κάθε 10 έτη-ηλικία έναρξης: 50 έτη (Grade 1b)</li> </ul> <p>ή εναλλακτικά</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση κάθε 5-10 έτη (Grade 2b)</li> <li>• CT κολοσκόπηση κάθε 5 έτη (Grade 1c)</li> </ul>
<b>Εξετάσεις ανίχνευσης καρκίνου παχέος εντέρου</b> (πραγματοποιούνται σε περίπτωση άρνησης της κολοσκόπησης και των άλλων εξετάσεων πρόληψης)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανίχνευση αίματος στα κόπρανα με ανοσοχημεία ετησίως-ηλικία έναρξης: 50 έτη (Grade 1B)</li> </ul> <p>ή εναλλακτικά</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoccult Sensa ετησίως (Grade 1B)</li> <li>• DNA κοπράνων κάθε 3 έτη (Grade 2B)</li> </ul>

### 1.1.1 Προληπτικές εξετάσεις

- Η βασική προληπτική απεικονιστική εξέταση που πρέπει να προτείνεται αρχικά είναι η κολοσκόπηση (Σύσταση κατηγορίας 1B) [3].
- Η κολοσκόπηση θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 10 χρόνια, με ηλικία έναρξης τα 50 έτη και για τα δύο φύλα, με εξαίρεση τους Αφρο-Αμερικανούς που η ηλικία έναρξης μετακινείται νωρίτερα μια πενταετία, δηλαδή στα 45 έτη (Σύσταση κατηγορίας 2C) [3, 10].
- Η ηλικία των 50 ετών, στην οποία θα πρέπει κάποιος να ξεκινήσει τον προληπτικό έλεγχο, αφορά σε άτομα που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου, με μέτριο

κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του παχέος εντέρου. (Σύσταση κατηγορίας 1B) [3].

- Για υποπληθυσμούς που ανήκουν στον προαναφερθέντα πληθυσμό, με λίγο όμως μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του παχέος εντέρου, όπως των ανδρών και περισσότερο των καπνιστών και των παχυσάρκων, δεν έχουν δοθεί διαφορετικές κατευθυντήριες οδηγίες [11-14]. Η έναρξη του προληπτικού ελέγχου σε νεαρότερη ηλικία σε παχύσαρκους και καπνιστές θα επανεκτιμηθεί και πιθανόν να ισχύσει στο μέλλον, αλλά προς το παρόν υπάρχει η τρέχουσα στρατηγική ο κλινικός ιατρός να καταβάλει ιδιαίτερη προσπάθεια προκειμένου να πεισθεί ένα τέτοιο άτομο να προβεί σε προληπτικό έλεγχο [15-19].

*Η κολοσκόπηση αποτελεί πλέον την αιχμή της πρόληψης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Αυτό συμβαίνει γιατί μπορεί να συνδυάσει την ευρεία διαθεσιμότητα με την εξέταση ολόκληρου του παχέος εντέρου, την διάγνωση και θεραπεία σε μια συνεδρία, την άνεση του ασθενούς όταν πραγματοποιείται υπό μέθη και τέλος είναι η μόνη εξέταση με τόσο μεγάλο μεσοδιάστημα (10 έτη) μεταξύ των συνεδριών. Το χρονικό διάστημα των 10 ετών που μεσολαβεί μέχρι την επανεξέταση για την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου, κρίνεται ασφαλές, με πολύ σπάνιες εξαιρέσεις παραλλαγών όγκων με πολύ μεγάλους ρυθμούς ανάπτυξης, όπως σε περιπτώσεις μικροδορυφορικής αστάθειας, ή φαινότυπου CpG Island Methylator [18, 19]. Βέβαια η κολοσκόπηση δεν είναι άμοιρη επιπλοκών αφού υπάρχει ο κίνδυνος διάτρησης του εντέρου και αιμορραγίας και επιπλέον εμπεριέχει και την δυσάρεστη συνιστώσα της εντερικής προετοιμασίας προ της εξέτασεως [20, 21, 22].*

*Οι αποδείξεις ότι η κολοσκόπηση συμβάλλει στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι έμμεσες, δεδομένου ότι δεν υπάρχει καμία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που να συγκρίνει ομάδα πληθυσμού με κολοσκόπηση και ομάδα πληθυσμού χωρίς καμία προληπτική εξέταση. Αντιθέτως οι ενδείξεις υπέρ της κολοσκόπησης είναι ουσιαστικές [23-28]. Τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ελάττωση της επίπτωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου έως και 80% σε πληθυσμούς που υποβλήθηκαν σε προληπτική σιγμοειδοσκόπηση και επί ανευρέσεως πολυπόδων σε ολική κολοσκόπηση έναντι πληθυσμών χωρίς κανένα προληπτικό έλεγχο [29]. Παράλληλα, αντίστοιχες μελέτες cohort έδειξαν μείωση της επίπτωσης του καρκίνου κατά 76-90% σε πληθυσμούς που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπικό έλεγχο του παχέος εντέρου και*

πολυπεκτομή, σε σύγκριση με πληθυσμούς χωρίς κανένα προληπτικό έλεγχο [30-33]. Παρόλα ταύτα η κολοσκόπηση σαν διαγνωστική προληπτική μέθοδος θα πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό, που θα λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα, προκειμένου να βελτιώνεται η ποιότητα και η αποδοτικότητα σε σχέση με το οικονομικό κόστος της εξέτασης [30].

- Εναλλακτική εξέταση πρόληψης του καρκίνου του παχέος εντέρου αποτελεί η εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση, η οποία θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 5 έως 10 έτη (Σύσταση κατηγορίας 2B) [3].

*Τα τελευταία χρόνια η χρήση της εύκαμπτης σιγμοειδοσκόπησης έχει μειωθεί δραματικά, γιατί μικρό μόνο μέρος του παχέος εντέρου μπορεί να εξεταστεί, η προετοιμασία του εντέρου δεν είναι τόσο αποδοτική και οι ασθενείς δεν υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση υπό «μέθη». Παρόλα αυτά, περίπου το 60-70% των νεοπλασιών μπορούν να ανιχνευτούν με τη σιγμοειδοσκόπηση [34]. Στον προληπτικό έλεγχο η χρήση της προτείνεται ανά πενταετία ή δεκαετία, εφόσον το άτομο αρνείται τον πλήρη κολοσκοπικό έλεγχο [35, 36].*

- Ο βαριούχος υποκλυσμός διπλής σκιαγραφικής αντίθεσης δεν προτείνεται πλέον σαν μέσο προληπτικού ελέγχου και έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί, δεδομένου ότι η ικανότητα ανίχνευσης των πολυπόδων είναι σημαντικά μικρότερη από την CT κολοσκόπηση, η οποία έχει συμπεριληφθεί στις προληπτικές εξετάσεις για την ανίχνευση του καρκίνου του παχέος εντέρου και προτείνεται η πραγματοποίησή της ανά πενταετία (Σύσταση κατηγορίας 1C) [3].

*Η επανάληψη σε βραχύτερο χρονικό διάστημα αυτής της εξέτασης έγκειται στο γεγονός ότι η ικανότητα ανίχνευσης των πολυπόδων μεγέθους μικρότερου των 5 mm είναι ελάχιστη. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι το γεγονός ότι η μέθοδος παρουσιάζει αρκετά ψευδώς θετικά ευρήματα, ενώ την ανίχνευση κάποιου πολύποδα μεγαλύτερου των 6 mm θα πρέπει να ακολουθήσει κολοσκόπηση και πολυπεκτομή [23, 24, 37]. Αξίζει να αναφερθεί ότι η αξία των υπολοίπων ευρημάτων πέραν του παχέος εντέρου είναι μη προσδιορίσιμη, ενώ θα πρέπει να ενημερώνεται ο ασθενής για την ακτινοβολία την οποία θα δεχτεί κατά τη διάρκεια του προληπτικού του ελέγχου [38, 39].*

### 1.1.2 Εξετάσεις πρώιμης ανίχνευσης

- Στην περίπτωση που κάποιος δεν επιθυμεί να πραγματοποιήσει ορισμένες από τις προληπτικές εξετάσεις, εναλλακτικά μπορεί να προσφύγει στις εξετάσεις ανίχνευσης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Τις περισσότερες φορές η αιτία να καταφύγει κάποιος στις εξετάσεις ανίχνευσης, είναι η απροθυμία να πραγματοποιήσει κολοσκόπηση, ή σιγμοειδοσκόπηση, ή λόγοι οικονομικής φύσεως. Εν προκειμένω, η πρώτη εξέταση που προτείνεται είναι η εξέταση των κοπράνων για πρόσμιξη αίματος με χρήση ανοσοχημείας (FIT) που θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ετησίως (Σύσταση κατηγορίας 1B) [3].

*Η FIT έχει αποδεδειγμένα καλύτερα χαρακτηριστικά και ανώτερη αποδοτικότητα από τα test που βασίζονται στη γουαϊάκη [40]. Παράλληλα, είναι αρκετά φθηνότερη από τη μέτρηση του DNA των κοπράνων. Αυτοί είναι και οι δύο λόγοι που η FIT είναι η πρωταρχικά προτεινόμενη από τις εξετάσεις ανίχνευσης του καρκίνου στο παχύ έντερο [41].*

- Αντί της FIT μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ανίχνευση του καρκίνου του παχέος εντέρου το Hemoccult Sensa και η μέτρηση του DNA των κοπράνων. Το Hemoccult Sensa είναι μια εξέλιξη των εξετάσεων ανίχνευσης αίματος που βασίζονται στη γουαϊάκη και έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από τις παλαιότερες εξετάσεις, αλλά, όπως προαναφέρθηκε, χαμηλότερη από τη FIT. Προτείνεται η πραγματοποίησή του ετησίως (Σύσταση κατηγορίας 1B) [3].
- Η εξέταση του DNA των κοπράνων βασίζεται στην ανίχνευση σημειακών μεταλλάξεων στο DNA που απομονώνεται από τα κόπρανα, όπως κάποιες μεταλλάξεις στα γονίδια APC, KRAS, P53, BAT26. Σε νεότερες εκδόσεις αυτών των εξετάσεων έγινε προσπάθεια να ξεπεραστούν τεχνικά προβλήματα όπως η σταθεροποίηση των ρυθμιστικών διαλυμάτων αλλά και προσπάθεια βελτίωσης της ειδικότητας και της ευαισθησίας της εξέτασης. Στην τελευταία έκδοση η ευαισθησία αγγίζει το 87%, η ειδικότητα το 82%, ενώ το κόστος παραμένει υψηλότερο από εκείνα των FIT και Hemoccult Sensa. Η χρήση του προτείνεται να γίνεται κάθε 3 έτη (Σύσταση κατηγορίας 2B) [3]. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα δεδομένα σε ότι αφορά το μεσοδιάστημα που θα πρέπει να παρεμβάλλεται μεταξύ των



διαδοχικών εξετάσεων, αλλά και της κλινικής σύστασης που θα πρέπει να δίδεται στον ασθενή σε περίπτωση θετικού DNA test και αρνητικής κολοσκόπησης. Οπωσδήποτε όμως, η πραγματοποίηση της εξέτασης σε χρονικό μεσοδιάστημα μικρότερο των 3 ετών θα αύξανε υπέρογκα το οικονομικό κόστος του προληπτικού ελέγχου [41-44].

## 1.2 Συστάσεις σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό

- Τα άτομα που προσέρχονται για προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του παχέος εντέρου με θετικό οικογενειακό ιστορικό, χρήζουν ιδιαίτερων κατευθυντηρίων οδηγιών. Αν κάποιο άτομο έχει 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενή, στον οποίο έχει διαγνωσθεί πάνω από την ηλικία των 60 είτε καρκίνος του παχέος εντέρου, είτε προχωρημένο αδένωμα, δηλαδή αδένωμα πάνω από 1 cm ή με υψηλού βαθμού δυσπλασία ή με λαχνωτά χαρακτηριστικά, τότε οι οδηγίες είναι ταυτόσημες με εκείνες του γενικού πληθυσμού, δηλαδή κολοσκόπηση από την ηλικία των 50 ετών κάθε δεκαετία (Σύσταση κατηγορίας 2B) [3]. Στην περίπτωση που η διάγνωση στον 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενή έγινε προ της ηλικίας των 60 ετών, ή υπάρχουν 2 συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με καρκίνο, ή προχωρημένο αδένωμα, τότε προτείνεται η κολοσκόπηση να γίνεται κάθε 5 χρόνια, αρχής γενομένης είτε στην ηλικία των 40 ετών, είτε σε ηλικία μικρότερη κατά 10 έτη από την πρωιμότερη ηλικία διάγνωσης του 1ου βαθμού συγγενή (Σύσταση κατηγορίας 2B) [3]. Πολλές φορές δεν είναι εύκολη η αναζήτηση του τύπου του αδενώματος, εφόσον δεν υπάρχουν στοιχεία από τους ίδιους τους ασθενείς, καθώς τίθεται και το ζήτημα της έλλειψης αρχείων, ή του απορρήτου του κλινικού ιατρού που είχε χειρουργήσει, ή είχε κολοσκοπήσει το συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού.
- Στην περίπτωση που υπάρχει η υποψία ότι ένας ασθενής παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά κάποιου οικογενούς συνδρόμου και ιδιαίτερα της οικογενούς αδενωματοώδους πολυποδίασης (FAP), τότε μια ενδεδειγμένη πρακτική είναι κατ' αρχήν η γενετική συμβουλή και ακολούθως οι γενετικές εξετάσεις. Οι γενετικές εξετάσεις που πραγματοποιούνται αφορούν στην ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονιδίωμα και συγκεκριμένα στο γονίδιο APC

και αν αυτό αποδειχθεί αρνητικό, στο γονίδιο MYH. Σε ασθενείς που έχουν αποδεδειγμένα FAP με γενετικά test, ή υπάρχει σοβαρή υποψία με βάση το οικογενειακό ιστορικό, η στρατηγική που θα πρέπει να ακολουθηθεί είναι ο ετήσιος κολοσκοπικός έλεγχος ή ο έλεγχος με εύκαμπτο σιγμοειδοσκόπιο, μέχρι του σημείου που η κολεκτομή θα αποτελέσει την καλύτερη λύση, σύμφωνα με τον κλινικό ιατρό αλλά και με την επιθυμία του ασθενή (Σύσταση κατηγορίας 2B) [3, 45]. Μετά το χειρουργείο και εφόσον έχει παραμείνει τμήμα του ορθού, ο ενδοσκοπικός έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 6-12 μήνες και ανάλογα πάντα με τα ευρήματα της ενδοσκόπησης (Σύσταση κατηγορίας 2B) [3, 45].

- Στην περίπτωση που ο ασθενής φέρει την εξασθενημένη μορφή της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (attenuated FAP) με μικρότερο αριθμό πολυπόδων από την κλασική μορφή, (10-100 πολύποδες), συνιστώμενη πρακτική είναι η γενετική συμβουλή, τα γενετικά test για ανεύρεση μεταλλάξεων στα γονίδια APC και MYH και ο κολοσκοπικός έλεγχος, τα ευρήματα του οποίου θα εξατομικεύσουν τον περαιτέρω έλεγχο και την παρακολούθηση (Σύσταση κατηγορίας 2C) [3]. Τέλος θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθεί ότι στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση εκτός από τον έλεγχο του παχέος εντέρου, απαιτείται παράλληλα και ενδοσκοπική παρακολούθηση του ανωτέρου πεπτικού.
- Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια Bethesda για την ύπαρξη κληρονομούμενου μη πολυποδισιακού καρκίνου του παχέος εντέρου (HNPCC) θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση αντίχενυσης πιθανής μικροδορυφορικής αστάθειας των κυττάρων του όγκου τους, ή του όγκου κάποιου προσβεβλημένου μέλους της οικογένειας τους, ή/και ανοσοϊστοχημική χρώση του όγκου για πρωτεΐνες επιδιόρθωσης DNA. Όταν τα προηγούμενα test είναι θετικά, τότε απαιτείται και η διενέργεια γενετικών test, που όταν είναι θετικά στον ασθενή, θα πρέπει να διενεργούνται και στους εξ αίματος συγγενείς του [47]. Όταν τα γενετικά test βρεθούν θετικά, ή στην περίπτωση που τα test είναι ανεπιτυχή και υπάρχει μεγάλη υποψία για HNPCC, τότε ο κολοσκοπικός έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 έτη, ξεκινώντας από την ηλικία των 20-25 ετών και μέχρι την ηλικία των 40 ετών. Μετά την ηλικία των 40, η κολοσκόπηση είναι δόκιμο να πραγματοποιείται ετησίως (Σύσταση κατηγορίας 2B) [3, 48].

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Davila RE, Rajan E, Baron TH et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 546 – 57.
2. Colorectal Cancer Screening. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. <http://www.nccn.org> (V.2.2008).
3. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):739-50.
4. Byers T, Levin B, Rothenberger D et al. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. *CA: Cancer J Clin* 1997; 47: 154 – 60.
5. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Gastrointestinal Consortium P. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544 – 60.
6. Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570 – 95.
7. Inadomi J, Kuhn L, Vijan S et al. Adherence to competing colorectal cancer screening strategies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: S387 – 8.
8. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135: 82 – 90.
9. Boolchand V, Olds G, Singh J et al. Colorectal screening after polypectomy: a national survey study of primary care physicians. *Ann Intern Med* 2006; 145:654 –9.
10. Agrawal S, Bhupinderjit A, Bhutani MS et al. Colorectal cancer in African Americans. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 515 – 23.

11. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D et al. Body mass and colorectal cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 36 – 45.
12. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a metaanalysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 556 – 65.
13. Anderson CJ, Messina CR, Dakhllalah F et al. Body mass index: a marker for significant colorectal neoplasia in a screening population. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 285 – 90.
14. Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4199 – 206.
15. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 725 – 31.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults—United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1157 – 61.
17. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE et al. Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the Women’s Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1729 – 35.
18. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH et al. Cigarette smoking and colorectal carcinoma mortality in a cohort with long-term follow-up. *Cancer* 2004; 100: 288-93.
19. Michalek AM, Cummings KM. The association between cigarette smoking and age at cancer diagnosis. *Hum Biol* 1987; 59: 631 – 9.
20. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V et al. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 230 – 6.
21. Rex DK, Petrini JL, Baron TH et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 873 – 85.
22. Jain S, Johnson WD, Minocha A. Impact of quality of bowel preparation on the detection of colonic polyps during colonoscopy: a prospective study. *Gastroenterology* 2007; 132: A315.
23. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG et al. New occurrence and recurrence of neoplasms within 5 years of a screening colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1524 – 9.
24. Burke CA, Elder K, Lopez R. Screening for colorectal cancer with flexible sigmoidoscopy: is a 5-yr interval appropriate? A

- comparison of the detection of neoplasia 3 yr vs. 5 yr after a normal examination. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1329 – 32.
25. Singh H, Turner D, Xue L et al. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 2006; 295: 2366 – 73.
  26. Singh G, Gerson LB, Wang H et al. Screening colonoscopy, colorectal cancer and gender: an unfair deal for the fair sex? *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB100.
  27. Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S et al. Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology* 2006; 131: 1700 – 5.
  28. Arain M, Sheikh S, Thaygarajan B et al. Molecular markers of rapidly growing tumors: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: S200.
  29. Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG et al. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA* 2003; 290: 2959 – 67.
  30. Thiis-Evensen E, Hoff G, Sauar J et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 414 – 20.
  31. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977 – 81.
  32. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R et al. The Italian Multicentre Study Group. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48: 812 – 5.
  33. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995; 123: 904 – 10.
  34. Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM et al. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 622 – 5.
  35. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E et al. Colonoscopy in colorectal cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1863 – 72.
  36. Cottet V, Pariente A, Nalet B et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007; 133: 1086 – 92.

37. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277 – 84.
38. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365: 305 – 11.
39. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359: 1207 – 17.
40. Mandel JS, Church TR, Bond JH et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603 – 7.
41. Leard LE, Savides TJ, Ganiats TG. Patient preferences for colorectal cancer screening. *J Fam Pract* 1997; 45: 211 – 8.
42. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Fecal DNA vs. fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351: 2704 – 14.
43. Ahlquist D, Sargent DJ, Levin TR et al. Stool DNA screening for colorectal cancer: prospective multicenter comparison with hemocult. *Gastroenterology* 2005; 128: A63.
44. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 111 – 7.
45. Vasen HF, Moslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57: 704 – 13.
46. Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M et al. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2005; 129: 34 – 41.
47. Umar A, Boland CR, Terdiman PJ et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261 – 8.
48. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008; 359: 1218 – 24.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.

### Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

Η χειρουργική εκτομή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη ριζική αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου [1, 2, 3, 4]. Το 90-92% των ασθενών αντιμετωπίζεται χειρουργικά. Η τυπική εκτομή του όγκου είναι η μόνη θεραπεία που απαιτείται για καρκίνο πρώιμου σταδίου [5]. Καθώς το στάδιο της νόσου αυξάνεται σε σχέση με το βάθος της διήθησης και την παρουσία μεταστατικής συμμετοχής των περιοχικών λεμφαδένων και των απομακρυσμένων οργάνων, η πιθανότητα εξάλειψης της νόσου μόνο με την χειρουργική θεραπεία ελαχιστοποιείται. Τα ποσοστά υποτροπής και επιβίωσης σχετίζονται με το στάδιο TNM της νόσου. Οι επικουρικές θεραπείες φαίνεται ότι αυξάνουν την επιβίωση στους ασθενείς με υψηλή πιθανότητα υποτροπής, που έχουν αντιμετωπιστεί χειρουργικά [6].

#### 2.1 Ορισμοί

Υπάρχουν διχογνωμίες σε ότι αφορά τον καθορισμό του σημείου μετάπτωσης του κόλου και στο ορθό, με αποτέλεσμα εμφανείς αβεβαιότητες κατά την ένταξη των ασθενών σε πρωτόκολλα του κόλου ή του ορθού. Αν και ανατομικώς το ορθό παριστά τα τελευταία 18 cm του παχέος εντέρου, που καταλήγει στον πρωκτικό δακτύλιο, οι καρκίνοι του ενδοπεριτοναϊκού τμήματός του συμπεριφέρονται όπως τα καρκινώματα του υπολοίπου παχέος εντέρου σε ότι αφορά την υποτροπή και την πρόγνωση. Για το λόγο αυτό, το όριο ανάμεσα σε κόλον και ορθό για τον καρκίνο του παχέος εντέρου ορίζεται με βάση ογκολογικούς και όχι ανατομικούς ή λειτουργικούς όρους.

- Οι ορισμοί που ευρέως χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη θέλουν το κόλον να ξεκινά σε απόσταση 12 εκ από την πρωκτική αύλακα όπως αυτή μετράται με το άκαμπτο ορθο-σιγμοειδοσκόπιο, ενώ ως ορθό ορίζεται το τμήμα που εντοπίζεται σε απόσταση μικρότερη των 12 cm από την πρωκτική αύλακα. (Επίπεδο ένδειξης: IV–V, Βαθμός Σύστασης: B [1]).



Οι ορισμοί αυτοί βασίζονται στο γεγονός ότι η συχνότητα υποτροπής για καρκίνους που εντοπίζονται σε απόσταση πάνω από 12 εκ από την πρωκτική αύλακα είναι συμβατή με την ανάλογη συχνότητα υποτροπής του καρκίνου του κόλου (9,6% για καρκίνους πάνω από τα 12 εκ έναντι 30% για καρκίνους κάτω από τα 12 εκ από την πρωκτική αύλακα) [7]. Ο ορισμός αυτός υποστηρίζεται και από κλινικά δεδομένα με έμφαση στην αποτελεσματικότητα της ακτινοβολίας ως προς τη μείωση του ποσοστού τοπικής υποτροπής, σε σχέση με την απόσταση του όγκου από τον πρωκτικό δακτύλιο [8].

Ενδοσκοπικά και διεγχειρητικά κριτήρια χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της αρχής του ορθού και του τέλους του κόλου. Λόγω της φύσης της τεχνικής η εύκαμπτη ορθο-σιγμοειδοσκόπηση δεν έχει σταθερή αξιοπιστία. Η άκαμπτη ορθο-σιγμοειδοσκόπηση (προτείνεται η αριστερή πλαγία θέση του ασθενούς) φαίνεται να είναι μια αξιόπιστη μέθοδος απεικόνισης του ύψους του ορθού και εξαρτάται λιγότερο από τον χειριστή, ή την τεχνική. Τα διεγχειρητικά τοπογραφικά κριτήρια είναι περιγραφικά και μάλλον ανακριβή. Το σημείο στο οποίο περατούνται οι κολικές ταινίες, ή η θέση της οπίσθιας περιτοναϊκής ανάκαμψης, χρησιμοποιούνται ως τα σημεία μετάπτωσης, αλλά ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

### **Σύμβολα-Κλειδιά:**

Για σκοπούς σύντμησης και κοινής γλώσσας επικοινωνίας χρησιμοποιούνται ευρέως κάποια σύμβολα-κλειδιά τα οποία και παρατίθενται πιο κάτω [8]:

- c:* Η προσθήκη του γράμματος “c” πριν το στάδιο χρησιμοποιείται όταν αναφερόμαστε στο κλινικό στάδιο της νόσου.
- p:* Η προσθήκη του γράμματος “p” πριν το στάδιο χρησιμοποιείται όταν αναφερόμαστε στο παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου.
- y:* Η προσθήκη του γράμματος “y” πριν το στάδιο χρησιμοποιείται όταν αναφερόμαστε στο στάδιο της νόσου μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή/και ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με τα γράμματα “c” και “p” ανάλογα αν αναφερόμαστε στο κλινικό ή παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου.
- T:* Η κατά βάθος διήθηση του τοιχώματος του ορθού από τον πρωτοπαθή όγκο.
- N:* Η λεμφαδενική διασπορά της νόσου.

*M*: Η παρουσία ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων.

*R<sub>0</sub>*: Εκτομή του όγκου σε υγιή μακροσκοπικά και μικροσκοπικά όρια.

*R<sub>1</sub>*: Εκτομή του όγκου σε υγιή μακροσκοπικά, αλλά διηθημένα σε κάποιο/α σημεία μικροσκοπικά όρια.

*R<sub>2</sub>*: Ατελής εκτομή του όγκου με παραμονή μακροσκοπικά νόσου.

*ITC (isolated tumor cells)*: Μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα

*(i+)*: Παρουσία μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων

*TD (Tumor Deposits)*: Εναποθέσεις όγκου υπορογόνια, στο μεσεντέριο ή στους μη περιτοναιοποιημένους περικολικούς ή περιορθικούς ιστούς

## 2.2 Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο τέταρτος σε συχνότητα και αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις ΗΠΑ. Το 2010 υπολογίζεται ότι παρουσιάστηκαν 102.900 νέες περιπτώσεις καρκίνου του κόλου και 39.670 νέες περιπτώσεις καρκίνου του ορθού, ενώ 51.370 άνθρωποι απεβίωσαν λόγω ορθοκολικού καρκίνου [10].

*Η θνητότητα από καρκίνο του παχέος εντέρου τα τελευταία 30 έτη έχει μειωθεί. Η ελάττωση αυτή μπορεί να αποδοθεί τόσο στην πρωιμότερη διάγνωση μέσα από τα προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου, όσο και στη βελτίωση των θεραπευτικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της νόσου.*

## 2.3 Προσυμπτωματικός πληθυσμιακός έλεγχος

Οι συστάσεις προσυμπτωματικού πληθυσμιακού ελέγχου για καρκίνο του κόλου αναφέρονται στο κεφάλαιο 1 της παρούσας έκδοσης.

## 2.4 Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου για σκοπούς πρόγνωσης ακολουθεί το σύστημα σταδιοποίησης κατά TNM όπως αυτό περιλαμβάνεται στην 7η αναθεώρηση που εξέδωσαν το 2010 η Union International Contre le Cancer (UICC) και η American Joint Committee on Cancer (AJCC) [9] (βλ. Πιν. 1, 2, 3, 4).

<b>Πίνακας 1. Ανατομικό στάδιο/προγνωστικές ομάδες</b>					
<b>Στάδιο</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Dukes</b>	<b>MAC</b>
<b>0</b>	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	–	
<b>I</b>	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	A	A
<b>I</b>	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	A	B <sub>1</sub>
<b>IIA</b>	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	B	B <sub>2</sub>
<b>IIB</b>	T <sub>4a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	B	B <sub>2</sub>
<b>IIC</b>	T <sub>4b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	B	B <sub>3</sub>
<b>IIIA</b>	T <sub>1–T2</sub>	N <sub>1/N1c</sub>	M <sub>0</sub>	C	C <sub>1</sub>
<b>IIIA</b>	T <sub>1</sub>	N <sub>2a</sub>	M <sub>0</sub>	C	C <sub>1</sub>
<b>IIIB</b>	T <sub>3T4a</sub>	N <sub>1/N1c</sub>	M <sub>0</sub>	C	C <sub>2</sub>
<b>IIIB</b>	T <sub>2–T3</sub>	N <sub>2a</sub>	M <sub>0</sub>	C	C <sub>1/C2</sub>
<b>IIIB</b>	T <sub>1–T2</sub>	N <sub>2b</sub>	M <sub>0</sub>	C	C <sub>1</sub>
<b>IIIC</b>	T <sub>4a</sub>	N <sub>2a</sub>	M <sub>0</sub>	C	C <sub>2</sub>
<b>IIIC</b>	T <sub>3T4a</sub>	N <sub>2b</sub>	M <sub>0</sub>	C	C <sub>2</sub>
<b>IIIC</b>	T <sub>4b</sub>	N <sub>1–N2</sub>	M <sub>0</sub>	C	C <sub>3</sub>
<b>IVA</b>	Any T	Any N	M <sub>1a</sub>	–	–
<b>IVB</b>	Any T	Any N	M <sub>1b</sub>	–	–

<b>Πίνακας 2. Πρωτοπαθής όγκος (T)</b>	
<b>T<sub>x</sub></b>	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
<b>T<sub>0</sub></b>	Καμία ένδειξη όγκου
<b>T<sub>is</sub></b>	In situ καρκίνωμα: ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα ή διήθηση της βασικής μεμβράνης χωρίς επέκταση στη βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα
<b>T<sub>1</sub></b>	Ο όγκος διηθεί μέχρι τη βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα ή και τον υποβλενογόνιο χιτώνα
<b>T<sub>2</sub></b>	Ο όγκος διηθεί μέχρι τον ιδίως μυϊκό χιτώνα
<b>T<sub>3</sub></b>	Ο όγκος διηθεί δια του μυϊκού χιτώνα το περικολικό ή περιορθικό λίπος
<b>T<sub>4a</sub></b>	Ο όγκος διηθεί διαπερνώντας και την επιφάνεια του σπλαγγχικού περιτοναίου
<b>T<sub>4b</sub></b>	Ο όγκος διηθεί ή προσκολλάται σε παρακείμενα όργανα ή δομές

<b>Πίνακας 3. Περιοχικοί λεμφαδένες (N)</b>	
<b>N<sub>x</sub></b>	Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
<b>N<sub>0</sub></b>	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
<b>N<sub>1</sub></b>	Μετάσταση σε 1-3 λεμφαδένες
<b>N<sub>1a</sub></b>	Μετάσταση σε ένα περιοχικό λεμφαδένα
<b>N<sub>1b</sub></b>	Μεταστάσεις σε 2-3 περιοχικούς λεμφαδένες
<b>N<sub>1c</sub></b>	Καρκινικές εναποθέσεις(TD) υπορογόνια, στο μεσεντέριο ή στους μη περιτοναιοποιημένους περικολικούς ή περιορθικούς ιστούς χωρίς μεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφαδένες
<b>N<sub>2</sub></b>	Μεταστάσεις σε 4 και πλέον περιοχικούς λεμφαδένες
<b>N<sub>2a</sub></b>	Μεταστάσεις σε 4-6 περιοχικούς λεμφαδένες
<b>N<sub>2b</sub></b>	Μεταστάσεις σε 7 και πλέον περιοχικούς λεμφαδένες

<b>Πίνακας 4. Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)</b>	
<b>M<sub>0</sub></b>	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
<b>M<sub>1</sub></b>	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
<b>M<sub>1a</sub></b>	Απομακρυσμένες μεταστάσεις περιορισμένες σε ένα όργανο ή μια θέση (π.χ. Ήπαρ, πνεύμονας, ωοθήκη, μη περιοχικός λεμφαδένας)
<b>M<sub>1b</sub></b>	Μετάσταση σε πέραν του ενός οργάνου ή θέσης

## 2.5 Η περιεγχειρητική αγωγή

### 2.5.1 Προετοιμασία του εντέρου

Σύγχρονες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες αμφισβήτησαν το όφελος που προσθέτει ο μηχανικός καθαρισμός του παχέος εντέρου ως προς τη μείωση των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου, το ποσοστό αναστομωτικών διαφυγών, ή τη θνητότητα, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβάλλονταν σε μηχανικό καθαρισμό του εντέρου. Παρά την παρουσία αρκετών μελετών, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα έτσι ώστε να δικαιολογείται η χρήση, ή η αποφυγή χρήσης μηχανικού καθαρισμού του εντέρου. Προκειμένου για καρκίνο του ορθού τα δεδομένα είναι ακόμα πιο ανεπαρκή για την εξαγωγή συμπερασμάτων. Παρά τις ως άνω μελέτες οι πλειονότητα των χειρουργών εξακολουθεί να εφαρμόζει κάποιου είδους μηχανικό καθαρισμό του εντέρου.

- Αν και μπορεί να απαλειφθεί, η επιλεγμένη χρήση του μηχανικού καθαρισμού συνεχίζει να δικαιολογείται στην προετοιμασία του ασθενούς για κολεκτομή.

*Παρά την καθιερωμένη χρήση του προεγχειρητικού μηχανικού καθαρισμού του παχέος εντέρου με καθαρτικά διαλύματα, διάφορες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, μία μετα-ανάλυση 14 τυχαιοποιημένων μελετών και μία συστηματική ανασκόπηση δεν απέδειξαν κάποιο όφελος από το μηχανικό καθαρισμό σε προγραμματισμένες κολεκτομές [11-13]. Ένα από τα προβλήματα των μελετών είναι η έλλειψη επαρκούς ισχύος γεγονός που αυξάνει το ποσοστό στατιστικού λάθους τύπου II. Στη μετα-ανάλυση των Bucher και συν., όπου συγκρίθηκαν 565 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητικό μηχανικό καθαρισμό με 579 που δεν έλαβαν διαλύματα καθαρισμού του εντέρου, στην ομάδα του μηχανικού καθαρισμού διαπιστώθηκε μεγαλύτερο ποσοστό αναστομωτικών διαφυγών (Odds Ratio, OR: 1,8) [13]. Επιπλέον οι λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου ήταν περισσότερες στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μηχανικό καθαρισμό. Αντιθέτως η μετα-ανάλυση των Guenaga και συν., που περιελάμβανε 14 τυχαιοποιημένες μελέτες, δεν έδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων [12]. Πάντως, στις περισσότερες από τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν τα υψηλού όγκου διαλύματα πολυαιθυλενογλυκόλης, ενώ τα παραπάνω δεδομένα μπορεί να μην ισχύουν με τα χαμηλότερου*

*όγκου διαλύματα φωσφορούχου νατρίου, που χρησιμοποιούνται περισσότερο σήμερα.*

## **2.5.2 Χημειοπροφύλαξη**

Στις επεμβάσεις παχέος εντέρου, η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη προστατεύει από λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου. Εκτός από τα αερόβια, σε αυτές τις επεμβάσεις τα αναερόβια μικρόβια αποτελούν υπολογίσιμο τμήμα της μικροβιακής χλωρίδας και παρουσιάζουν σημαντική απειλή ανάπτυξης λοίμωξης χειρουργικού πεδίου. Συνεπώς στις περιπτώσεις αυτές η αναερόβια κάλυψη θεωρείται επιβεβλημένη.

Οι μελέτες σε αυτό τον τομέα είναι πάρα πολλές, με πολλούς συνδυασμούς αντιβιοτικών, σε διάφορες δόσεις και τρόπους χορήγησης και με διάφορες παραμέτρους να εξετάζονται [14-15]. Τα συμπεράσματα των εν λόγω μελετών είναι τα εξής:

- Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών έχει απόλυτη ένδειξη στις εκλεκτικές επεμβάσεις για καρκίνο παχέος εντέρου [15-16] (Επίπεδο ένδειξης I, Βαθμός σύστασης A [4]).
- Η προεγχειρητική χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατό πιο κοντά στο χρόνο τομής του δέρματος (το πολύ 30 min έως 1 ώρα προ της τομής εκτός αν πρόκειται για βανκομυκίνη ή κινολόνες). Η έναρξη χορήγησης 120 min πριν την τομή αυξάνει το ποσοστό λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου. Η έναρξη της χημειοπροφύλαξης μετά το πέρας της επέμβασης δεν έχει καμία επίδραση στη μείωση του ποσοστού λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου [16-19].
- Στις προγραμματισμένες επεμβάσεις για καρκίνο παχέος εντέρου η χρήση των αντιβιοτικών δεν πρέπει να παρατείνεται πέραν των 24 ωρών μετεγχειρητικά, ενώ σύμφωνα με τις μελέτες μια και μόνο δόση προεγχειρητικά συνήθως είναι επαρκής [15, 20-26].
- Σε ασθενείς όπου ο χρόνος της επέμβασης υπερβαίνει το διπλάσιο του χρόνου ημίσειας ζωής του αντιβιοτικού πρέπει να χορηγείται επαναληπτική δόση. Ο χρόνος αυτός για τις κεφαλοσπορίνες συνήθως είναι 3 έως 4 ώρες. Επίσης επαναληπτική δόση απαιτείται σε επεμβάσεις με μεγάλη απώλεια αίματος (μεγαλύτερη από 4 μονάδες, ή κατ' άλλους 2 λίτρα) [16].

- Ο συνδυασμός κεφαλοσπορίνης β' γενιάς με μετρονιδαζόλη δεν υστερεί έναντι κανενός άλλου συνδυασμού αντιβιοτικών ενώ υπερέχει σημαντικά ως προς το κόστος [15]. Από αρκετές μελέτες η από του στόματος χορήγηση ερυθρομυκίνης και νεομυκίνης την παραμονή του χειρουργείου φέρεται εξίσου αποτελεσματική με την προεγχειρητική ενδοφλέβια χορήγηση [27] ενώ ο συνδυασμός των δύο φαίνεται να μειώνει περαιτέρω τις λοιμώξεις [15].
- Υπάρχει η εσφαλμένη αντίληψη από πολλούς χειρουργούς ότι η παραμονή παροχετεύσεων ή καθετήρων πρέπει να συνοδεύεται από χημειοπροφύλαξη. Η πρακτική αυτή δεν συμβάλλει στην ελάττωση των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου [28-30].

Η μετα-ανάλυση των Nelson και συν., 2009, περιέλαβε 182 μελέτες με 30.880 ασθενείς και 50 διαφορετικά αντιβιοτικά [15]. Από αυτή τη μελέτη επιβεβαιώθηκε η δραστηριότητα της χημειοπροφύλαξης ως προς τη μείωση των λοιμώξεων χειρουργικού πεδίου (σχετικός κίνδυνος (RR) 0.30, 95% (CI) 0.22 έως 0.41). Η βραχείας διάρκειας έναντι μακράς διάρκειας χημειοπροφύλαξη δεν είχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (σχετικός κίνδυνος RR 1.06, 95% CI 0.89 έως 1.27) όπως και η χορήγηση μίας δόσης έναντι πολλαπλών (σχετικός κίνδυνος RR 1.17, 95% CI 0.67 έως 2.05). Η προσθήκη αναερόβιας κάλυψης βελτίωσε τα ποσοστά λοίμωξης του χειρουργικού πεδίου (σχετικός κίνδυνος RR 0.55, 95% CI 0.35 έως 0.85). Επίσης τα σκευάσματα που συνήθως χρησιμοποιούνται εδώ και χρόνια δεν υπολείπονται σε δραστηριότητα έναντι άλλων νεότερων αντιβιοτικών ή συνδυασμού αντιβιοτικών.

### 2.5.3 Μεταγγίσεις

Οι μεταγγίσεις αίματος πρέπει να βασίζονται στις φυσιολογικές ανάγκες του ασθενούς (Επίπεδο ένδειξης III, Βαθμός σύστασης C [4]).

*Η ανάγκη για μετάγγιση καθορίζεται από το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης πριν από το χειρουργείο, τη φυσιολογική κατάσταση του ασθενούς και τις διεγχειρητικές απώλειες αίματος. Είναι, ωστόσο, αποδεδειγμένες οι ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις των μεταγγίσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν αίμα περιεγχειρητικά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων. Επίσης, αν και αρκετές μελέτες υποστηρίζουν το μεγαλύτερο κίνδυνο για κακοήγη υποτροπή και ελαττωμένη επιβίωση, οι μεταanalύσεις επί του*

θέματος αμφισβητούν την ύπαρξη πραγματικής αιτιώδους σχέσης [31-38].

#### 2.5.4 Θρομβοπροφύλαξη

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε κολεκτομές για καρκίνο παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής [39]. Λεπτομερείς οδηγίες για τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε κολεκτομές για καρκίνο παχέος εντέρου, παρέχονται από το εγχειρίδιο *Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)* δημοσιευμένου στο περιοδικό *Chest* [June 1, 2008; 133 (6 suppl)].

- Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε κολεκτομή για καρκίνο πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη (Επίπεδο ένδειξης I, Βαθμός σύστασης A [4]) (Σύσταση 1A [39]).
- Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους στις συνήθεις δόσεις, οι χαμηλές δόσεις κλασσικής ηπαρίνης σε δωρη χορήγηση καθώς και η fondaparinux, αποτελούν την ενδεδειγμένη αγωγή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε κολεκτομή. (Σύσταση 1A [39]).
- Σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, εκτός από τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη, συνιστάται και μηχανική θρομβοπροφύλαξη, (κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης, ή/και συσκευές διακεκομμένης αεροσυμπίεσης των κάτω άκρων) (Σύσταση 1C [39]).
- Ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας, πρέπει να προφυλάσσονται με μηχανική θρομβοπροφύλαξη (Σύσταση 1C [39]).
- Οι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου πρέπει να προφυλάσσονται από φλεβοθρόμβωση καθ όλη τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο (Σύσταση 1A [39]), ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς ωφελούνται από τη συνέχιση της αντιθρομβωτικής αγωγής στο σπίτι μέχρι και για 4 εβδομάδες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο (Σύσταση 2A [39]).

*Πολλαπλές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους στην πρόληψη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής*



[40-45]. Στην προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη των McLeod και συν., που αφορούσε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική του παχέος εντέρου, η θροβοπροφυλακτική δράση της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους και της κοινής ηπαρίνης σε υποδόρια χορήγηση, ήταν ισοδύναμες [44]. Πέραν της ηπαρίνης, η αναγκαιότητα πρόσθετης χρήσης άλλων μέσων, όπως συσκευών διακεκομμένης αεροσυμπίεσης των κάτω άκρων, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί με σαφήνεια [39].

### 2.5.5 Έλεγχος θρέψης και διατροφική υποστήριξη ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου

Χειρουργικές επεμβάσεις της βαρύτητας των επεμβάσεων για καρκίνο του παχέος εντέρου συνεπάγονται υπερέκκριση ορμονών του stress και μεσολαβητών της φλεγμονής, με αποτέλεσμα τον αυξημένο καταβολισμό. Η συνισταμένη αυτής της αλληλουχίας μεταφράζεται στην κλινική πράξη σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, γεγονός που έχει αποδειχτεί από πολλές μελέτες [46-48]. Στόχος της διατροφικής υποστήριξης και ιδιαίτερα της εντερικής διατροφής τόσο προ- όσο και μετεγχειρητικά είναι η μείωση του καταβολισμού και η επιτάχυνση του αναβολισμού. Η εφαρμογή διατροφικής υποστήριξης σε χειρουργικούς ασθενείς έχει αποδείξει ότι μειώνει τη νοσηρότητα, τη θνητότητα, τη μετεγχειρητική παραμονή στο νοσοκομείο και το κόστος [49].

*Η κακή σίτιση στους χειρουργικούς ασθενείς είναι εν μέρει αποτέλεσμα της νόσου, αλλά και σε μεγάλο βαθμό απότοκος λανθασμένων αντιλήψεων και χειρισμών από τη πλευρά του χειρουργού. Συνήθη σφάλματα στη χειρουργική πράξη είναι η παρατεταμένη νηστεία προεγχειρητικά, η κακή (ή και καθόλου) εκτίμηση της θρεπτικής κατάστασης του ασθενούς και η καθυστερημένη έναρξη σίτισης μετεγχειρητικά [48].*

Σημαντικό βήμα στην προσπάθεια βελτίωσης της διατροφικής κατάστασης του χειρουργικού ασθενούς αποτελεί η εκτίμηση του διατροφικού κινδύνου, γεγονός, που θα επηρεάσει τις αποφάσεις.

- Ως σοβαρός διατροφικός κίνδυνος ορίζεται η παρουσία ενός εκ των κατωτέρω [48, 50]:
  1. Απώλεια βάρους >10-15 % του σωματικού βάρους κατά το τελευταίο εξάμηνο.
  2. BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>.
  3. Υποκειμενική συνολική εκτίμηση βαθμού C.

4. Αλβουμίνη ορού < 3 mg/dl (Σε απουσία ηπατικής, ή νεφρικής δυσλειτουργίας)

Εκτιμώντας σωστά το χειρουργικό ασθενή μπορεί κανείς να καθορίσει τις ενδείξεις διατροφικής υποστήριξης [50, 51].

- Οι ενδείξεις για τη χορήγηση περιεγχειρητικής εντερικής διατροφής αφορούν ως επί το πλείστον [51]:
  - Ασθενείς με σοβαρό διατροφικό κίνδυνο (βλ. πιο πάνω),
  - Ασθενείς που αναμένεται να παραμείνουν νήστες για τουλάχιστον 7 ημέρες και
  - Ασθενείς που αναμένεται να λάβουν λιγότερο από το 60% των διατροφικών τους αναγκών για περισσότερες από 10 ημέρες.
- Στους ασθενείς με σοβαρό διατροφικό κίνδυνο, η εφαρμογή εντερικής διατροφικής υποστήριξης επιβάλλεται για 10-14 ημέρες, ακόμα και αν πρέπει να αναβληθεί το χειρουργείο [51].

*Διάφορες τεχνικές διατροφικής ενίσχυσης των χειρουργικών ασθενών έχουν θέση στην κλινική πράξη [51]. Το πρώτο βήμα είναι -κατά γενική ομολογία- η μεγιστοποίηση των ωφελειών από την από του στόματος σίτιση, κάνοντας πλήρη εκμετάλλευση της παρεχόμενης από το νοσοκομείο τροφής. Δεύτερο βήμα αποτελεί η χορήγηση συμπληρωμάτων από το στόμα. Σε περίπτωση που τα ως άνω δεν επαρκούν, θέση έχει η χορήγηση εντερικής διατροφής από σωλήνα σιτήσεως.*

- *Η έναρξη σίτισης μετεγχειρητικά το συντομότερο δυνατό, αποτελεί αποφασιστικό βήμα στην άμβλυνση των επιπτώσεων μιας χειρουργικής επεμβάσεως στη μεταβολική κατάσταση του ασθενούς.*

*Από μελέτες φαίνεται ότι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα για καρκίνο, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να χρειαστούν εντερική διατροφική υποστήριξη μετεγχειρητικά, σε σχέση με άλλους χειρουργικούς ασθενείς [52].*

## **2.5.6 “Fast track surgery” στον καρκίνο του παχέος εντέρου**

*Αρκετά από όσα έχουν πιο πάνω αναφερθεί έχουν βρει εφαρμογή σε ένα σχετικά πρόσφατο τρόπο χειρουργικής σκέψης και πρακτικής που συλλήβδην έχει ονομαστεί «fast track surgery» [52].*

*Η αντιμετώπιση ενός χειρουργικού ασθενούς στα πλαίσια της χειρουργικής “fast track” προϋποθέτει αλλαγή νοοτροπίας σε πολλές παραμέτρους όπως τη χορήγηση υγρών, τις χειρουργικές προσπελάσεις, τη μετεγχειρητική αναλγησία, την κινητοποίηση του ασθενούς, τη χρήση ρινογαστρικών σωλήνων και παροχετεύσεων καθώς και τη διατροφική υποστήριξη του ασθενούς. Αυτή η χειρουργική νοοτροπία οδηγεί σε χαμηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα, μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο και καλύτερη ποιότητα ζωής μετεγχειρητικά, σε σχέση με την ανοικτή χειρουργική για καρκίνο παχέος εντέρου.*

*Κατά πόσο η χειρουργική “fast track” υπερέχει της λαπαροσκοπικής χειρουργικής ως προς διάφορες παραμέτρους, μένει να αποδειχθεί.*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:583-96.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer Version 3.2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
3. Senagore AJ, Fry R. Surgical management of colon cancer. In: Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemerton JH, Wexner SD, editors. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York: Springer; 2007. p. 395-404.
4. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, et al. Practice Parameters for Colon Cancer Prepared by The Standards Practice Task Force. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1269–1284.
5. Beart RW, Steele GD Jr, Menck HR, et al. Management and survival of patients with adenocarcinoma of the colon and rectum: a national survey of the Commission on Cancer. *J Am Coll Surg* 1995;181:225–36.
6. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444–50.
7. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984; 53:1354–62.
8. Kapiteijn, E., et al., Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 2001. 345(9): p. 638-46.
9. Edge S B., et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2010, Springer.
10. Ahmedin Jemal, DVM, PhD1, Rebecca Siegel, MPH2, Jiaquan Xu, MD3 and Elizabeth Ward, PhD4 *Cancer Statistics, 2010 CA Cancer J Clin* 2010.
11. Zmora O, Mahajna A, Barak B, et al. Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation: randomized prospective trial. *Ann Surg* 2003;237:363–7.
12. Guenaga KKFG, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database of*

Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD001544. DOI: 10.1002/14651858.CD001544.pub3.

13. Bucher P, Mermillod B, Morel P, Sovaria C. Does mechanical bowel preparation have a role in preventing postoperative complications in elective colorectal surgery? *Swiss Med Wkly* 2004;134(5-6):69-74.
14. Song F and Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Brit J Surg* 1998; 85: 1232-1241.
15. Nelson RL, Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1.
16. Dale W. Bratzler, D.O., M.P.H., Peter M. Houck, M.D., for the Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *The American Journal of Surgery* 2005; 189: 395-404.
17. Stone HH, Hooper CA, Kolb LD, Geheber CE, Dawkins EJ. Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary, and colonic surgery. *Ann Surg* 1976;184:443-50.
18. Stone HH, Haney BB, Kolb LD, Geheber CE, Hooper CA. Prophylactic and preventive antibiotic therapy: timing, duration and economics. *Ann Surg* 1979;189: 691-9.
19. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281-286.
20. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001;120: 2059-2093.
21. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, et al. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003;163:972-978.
22. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, et al. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000;101:2916-2921.
23. Eggimann P, Hecker MT, Aron DC, Patel NP, et al. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003;163:972-978.

24. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al: The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20:247, 1999.
25. Antimicrobial prophylaxis in surgery [published correction appears in *Med Lett Drugs Ther.* 2001;43:108]. *Med Lett Drugs Ther.* 2001;43:92-97.
26. Meijer WS, Schmitz PI, Jeekel J. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *Br J Surg* 1990;77:283-290.
27. Nathens A, Marchall J. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systemic review of the evidence. *Arch Surg* 1999;134:170-6.
28. Magee C, Rodeheaver GT, Golden GT, et al. Potentiation of wound infection by surgical drains. *Am J Surg* 1976;13:547-549.
29. Chandratreya A, Giannikas K, Livesley P. To drain or not to drain: literature review versus practice. *J R Coll Surg Edinb* 1998;43:404-406.
30. Cobb JP: Why use drains? *J Bone Joint Surg Br* 721990;72:993-995.
31. Chung M, Steinmetz OK, Gordon PH. Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1993;80:427-32.
32. Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, Qvist N. Randomized comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996;348:841-5.
33. Busch OR, Hop WC, Hoyneck MA, Marguet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1372-6.
34. Tang R, Wang JY, Chien CR, et al. The association between perioperative blood transfusion and survival of patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993;72:341-8.
35. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992;79:513-6.
36. Houbiers JG, van de Velde CJ, van de Watering IM, et al. Transfusion of red cells is associated with increased incidence of bacterial infection after colorectal surgery; a prospective study. *Transfusion (Paris)* 1997;37: 126-34.

37. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence; first results of a randomized study of autologous versus allogenic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 1994;12:1859–67.
38. Vanvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence, meta-analysis for explanation. *Transfusion (Paris)* 1995;35:760–8.
39. Geerts, W. H., D. Bergqvist, et al. (2008). "Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)." *Chest* 133(6 Suppl): 381S-453S.
40. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318:1162–73.
41. Ho Y-H, Seow-Choen F, Leong A, Eu K-W, Nyam D, Teoh M-K. Randomized, controlled trial of low molecular weight heparin vs. no deep vein thrombosis prophylaxis for major colon and rectal surgery in Asian patients. *Dis Colon Rectum* 1999;42:196–203.
42. Kakkar VV, Djazaeri B, Fokm J, Fletcher M, Sculh MF, Westwick J. Low-molecular-weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Med* 1982;284:375–9.
43. Turpie AG, Levin MN, Hirsh J, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (Enoxaprin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986;315:925–9.
44. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery. Results of the Canadian colorectal DVT Prophylaxis Trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001;233:438–44.
45. Dentsman F, Lowry A, Vernava A, et al. Practice parameters for the prevention of venous thromboembolism. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1037–47.
46. Durkin MT, Mercer KG, McNulty MF, Phipps L, Upperton J, Giles M, Scott DJ: Vascular surgical society of great britain and ireland: contribution of malnutrition to postoperative morbidity in vascular surgical patients. *Br J Surg* 1999, 86:702.
47. Melis GC, van Leeuwen PA, von Blomberg-van der Flier BM, Goedhart-Hiddinga AC, Uitdehaag BM, Strack van Schijndel RJ,

- Wuisman PI, van Bokhorst-de van der Schueren MA: A carbohydrate-rich beverage prior to surgery prevents surgery-induced immunodepression: a randomized, controlled, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006, 30:21-26.
48. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002, 26:1SA-138SA.
  49. Bozzetti F, Bozzetti V: Efficacy of enteral and parenteral nutrition in cancer patients. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2005, 10:127-139; discussion 139-142.
  50. Stratton RJ: Elucidating effective ways to identify and treat malnutrition. *Proc Nutr Soc* 2005, 64:305-311.
  51. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, et al: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006, 25:224-244.
  52. van Bokhorst-de van der Schueren MA: Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2005, 9 Suppl 2:S74-83.
  53. Kehlet H: [Monitoring and surgical quality. Status and proposal for a national strategy]. *Ugeskr Laeger* 2006, 168:4324-4327.





## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.

### ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΚΟΛΟΥ

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες και πληροφορίες σχετικά με τον προσυμπτωματικό πληθυσμιακό έλεγχο για καρκίνο του κόλου παρατίθενται στο:

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ:  
ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Οι κατευθυντήριες οδηγίες και πληροφορίες σχετικά με τους ορισμούς, την επιδημιολογία, και τη σταδιοποίηση του καρκίνου του κόλου παρατίθενται στο:

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.**

#### 3.1 Αρχές παθολογοανατομικής εξέτασης στον καρκίνο του κόλου

Ο καρκίνος του κόλου σταδιοποιείται μετά την χειρουργική διερεύνηση της κοιλιακής χώρας και την παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος. Οι παράμετροι που πρέπει να περιλαμβάνονται στην παθολογοανατομική έκθεση είναι [1-14] (Επίπεδο ένδειξης: II, Βαθμός Σύστασης: A [2]):

- Ο βαθμός της ιστολογικής διαφοροποίησης,  
*Ο βαθμός διαφοροποίησης ορίζεται ως ακολούθως:*  
**GX** Ο βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης δεν μπορεί να καθοριστεί.  
**G1** Καλώς διαφοροποιημένο  
**G2** Μετρίως διαφοροποιημένο  
**G3** Φτωχής διαφοροποίησης

#### **G4** Αδιαφοροποίηση

- Το βάθος της διήθησης και επέκτασης σε γειτονικούς ιστούς (T).  
*Ο όγκος ο οποίος είναι προσκολλημένος σε άλλα όργανα ή ανατομικές δομές μακροσκοπικά κατηγοριοποιείται σαν cT<sub>4b</sub>. Ωστόσο αν στη θέση της προσκόλλησης δεν ανιχνεύεται μικροσκοπικά η παρουσία καρκινικών κυττάρων, η σταδιοποίηση είναι pT<sub>1-4a</sub> αναλόγως του βάθους διήθησης του όγκου [15].*
- Ο αριθμός των περιοχικών λεμφαδένων που εκτιμήθηκαν και ο αριθμός των θετικών περιοχικών λεμφαδένων (N),  
*Στην 7η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης των νεοπλασιών της διεθνούς ένωσης κατά του καρκίνου (UICC Cancer Staging Manual, American Joint Committee on Cancer, AJCC, Cancer Staging Manual) και το Αμερικανικό Κολέγιο Παθολογοανατόμων (College of American Pathologists, CAP) προτείνουν την εξέταση 12 τουλάχιστον λεμφαδένων (ελάχιστος αριθμός: 10-14) για να αναγνωρισθεί με ακρίβεια καρκίνος παχέος εντέρου σταδίου II, δηλαδή για να αποκλειστεί με αξιοπιστία η απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων [10, 15]. Ο αριθμός των λεμφαδένων που αφαιρούνται ποικίλει σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, τον βαθμό της ιστολογικής διήθησης και την εντόπιση του όγκου [16-20]. Σε καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου II (pN0), αν αρχικά αναγνωρίζονται λιγότεροι από 12 λεμφαδένες, συνιστάται ο παθολογοανατόμος να αναζητήσει τα παρασκευάσματα και να γίνει επανεξέταση των δειγμάτων. Αν και σε αυτή την περίπτωση δεν μπορούν να αναγνωρισθούν 12 λεμφαδένες θα πρέπει να σημειωθεί σε μια νέα έκθεση ότι έχει πραγματοποιηθεί εκτεταμένος έλεγχος για την ανεύρεση επιπρόσθετων λεμφαδένων. Ο παθολογοανατόμος οφείλει να αναζητεί όσο το δυνατόν περισσότερους λεμφαδένες. Ο κορυφαίος λεμφαδένας είναι ο πιο εγγύς λεμφαδένας περίπου 1 cm από την απολίνωση των αγγείων στην κορυφή του αγγειακού μίσχου. Αν ο κορυφαίος λεμφαδένας είναι θετικός τότε σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση [21]. Έχει αποδειχθεί ότι ο αριθμός των αρνητικών λεμφαδένων είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τους ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου III [22-23]. (Επίπεδο ένδειξης: II, Βαθμός Σύστασης: A, [2]).*  
*Η ακρίβεια της σταδιοποίησης του καρκίνου του παχέος εντέρου αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των λεμφαδένων που εκτιμώνται μικροσκοπικά. Δέκα ή περισσότεροι λεμφαδένες*

ανευρίσκονται στο 98% των παρασκευασμάτων και 13 ή περισσότεροι στο 91% χωρίς να χρησιμοποιηθούν τεχνικές καθαρισμού του λίπους. Χρησιμοποιώντας όμως τέτοιες τεχνικές, ο μέσος αριθμός των διαθέσιμων λεμφαδένων για ιστολογική εξέταση μπορεί να αυξηθεί έως και 58% [24-26]. Με βάση παλαιότερες μελέτες που πιστοποίησαν ότι 15 έως 21 λεμφαδένες χρειάζεται να εκτιμηθούν προκειμένου να ανιχνευθεί λεμφαδενική μετάσταση στο 95% των ασθενών στους οποίους λεμφαδενική διήθηση είναι πραγματικά παρούσα, οι οδηγίες της ASCRS 2004 καθόρισαν τον αριθμό 15 ως τον ελάχιστο αναγκαίο αριθμό λεμφαδένων που πρέπει να έχουν μικροσκοπικά αξιολογηθεί (Επίπεδο ένδειξης II, Βαθμός σύστασης B [4]). Οι σύγχρονες οδηγίες του NCCN, 2011 ορίζουν το ελάχιστο αριθμό λεμφαδένων στους 12 (Επίπεδο ένδειξης: II, Βαθμός Σύστασης: A, [2]). Αυτή η οδηγία βασίζεται στη σύσταση από την American Joint Committee on Cancer (AJCC) και το Αμερικανικό Κολέγιο των Παθολογοανατόμων (College of American Pathologists, CAP), σύμφωνα με την οποία η ακριβής ταυτοποίηση ενός καρκίνου σταδίου II (pN0), δηλαδή η απουσία λεμφαδενικής διήθησης απαιτεί την εξέταση τουλάχιστον 12 λεμφαδένων, ειδάλως υφίσταται κίνδυνος υποσταδιοποίησης της νόσου. Εάν πρόκειται για καρκίνωμα σταδίου II και οι ανευρεθέντες λεμφαδένες είναι λιγότεροι από 12, ο παθολογοανατόμος πρέπει να κάνει περαιτέρω προσπάθειες επαναπροσδιορισμού με επανεξέταση του αποσταλέντος υλικού, και, εάν, παρόλα αυτά, ο αριθμός των ανευρεθέντων λεμφαδένων δεν αποδειχθεί επαρκής, να καταγραφεί στην τελική ιστολογική εξέταση. Ειδικά για τα στάδια IIIB και IIIC, ο αριθμός των ανευρεθέντων λεμφαδένων αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη [22].

Στη μελέτη των Mallassagne και συν., η διήθηση των κορυφαίων λεμφαδένων αύξησε κατά 2,5 φορές την ογκολογική θνητότητα των ασθενών [21]. Αυτό το εύρημα υποστηρίχτηκε από τυχαίοποιημένη μελέτη 1.117 ασθενών από την Αυστραλία, όπου αναδείχθηκε ελάττωση της 5ετούς επιβίωσης από 54% σε 26% στους ασθενείς με μεταστατική διήθηση των κορυφαίων λεμφαδένων [22]. Αυξανόμενες ενδείξεις υποστηρίζουν την εξέταση μεγαλύτερου αριθμού λεμφαδένων σε δεδομένες συνθήκες, όπως ειδικά για τις κακοήθειες επιπέδου διήθησης T4, προκειμένου να καθοριστεί με ακρίβεια το πραγματικό στάδιο της νόσου [16, 26].

Το πιθανό όφελος της εκτίμησης του φρουρού λεμφαδένα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει σχετισθεί με την δυνατότητα ακριβέστερης σταδιοποίησης της παθολογίας των λεμφαδένων, δια

μέσου της ανεύρεσης μικρομεταστατικής νόσου στον λεμφαδένα φρουρό [16]. Διάφορα αποτελέσματα μελετών έχουν παρουσιασθεί τα οποία εκτιμούν την μικρομεταστατική νόσο στον λεμφαδένα φρουρό, χρησιμοποιώντας χρώση πολλαπλών ιστολογικών τομών με αιματοξυλίνη-ηωσίνη (H & E) ή δια μέσου της ανεύρεσης θετικής χρώσης για κυτοκερατίνη με ανοσοϊστοχημεία [27-32]. Παρόλο που τα αποτελέσματα των μελετών δείχνουν πολλά υποσχόμενα, δεν υπάρχει ακόμη ομοιομορφία στον ορισμό της αληθούς μικρομεταστατικής νόσου. Αν και η 7<sup>η</sup> έκδοση της AJCC θεωρεί τις «καρκινικές αθροίσεις» που είναι μικρότερες από 0,2 χιλιοστά μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα, μερικές μελέτες έχουν αποδεχθεί την ανίχνευση τέτοιων μεμονωμένων κυττάρων με την ανοσοϊστοχημεία ως μικρομεταστάσεις [33]. Προς το παρόν ο φρουρός λεμφαδένας και η ανίχνευση καρκινικών κυττάρων με ανοσοϊστοχημεία θα πρέπει να θεωρούνται ως τεχνικές υπό διερεύνηση και τα αποτελέσματά τους θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα με προσοχή και σε συσχέτιση με τα κλινικά δεδομένα. (Επίπεδο ένδειξης: II, Βαθμός Σύστασης: A [2]).

- Εκτίμηση της παρουσίας απομακρυσμένων μεταστάσεων σε άλλα όργανα, στο περιτόναιο, ή μη περιοχικών μεταστάσεων (M)
- Η κατάσταση του εγγύς, άπω και περιμετρικού ορίου.

Στον καρκίνο του κόλου το περιμετρικό όριο εκτομής αντιπροσωπεύεται από τον ινώδη μαλακό ιστό που βρίσκεται εγγύτερα στο βαθύτερο σημείο διήθησης του όγκου και δημιουργείται κατά την οξεία ή αμβλεία παρασκευή και αποκόλληση του παχέος εντέρου από το οπισθοπεριτόναιο, και αντιστοιχεί στην πλευρά του κόλου που δεν καλύπτεται από το ορογονικό στρώμα μεσοθηλιακών κυττάρων [10]. Η ορογονική επιφάνεια του σπλαγγικού περιτοναίου δεν αντιπροσωπεύει το περιμετρικό όριο εκτομής. Το περιμετρικό όριο πρέπει να αξιολογείται παθολογοανατομικά σε κάθε αφαιρεθέν κολονικό τμήμα που δεν καλύπτεται εξ ολοκλήρου από περιτόναιο. Αντίθετα, στο πλήρως περιβαλλόμενο από σπλαγγικό περιτόναιο εγκάρσιο κόλον, το μεσεντερικό όριο εκτομής (εύρος συναφαιρεθέντος μεσοκόλου) αποτελεί το μόνο σχετικό περιμετρικό όριο εκτομής [10]. Κατά την ιστοπαθολογική εκτίμηση, η διάκριση των περιβαλλόμενων από περιτόναιο και των μη καλυπτόμενων, ερχόμενων σε επαφή με το οπισθοπεριτόναιο επιφανειών μπορεί να είναι δύσκολη και γι' αυτό ο χειρουργός

προτρέπεται να επισημαίνει τις μη περιτοναϊκές επιφάνειες με ράμμα ή χειρουργικό clip [15].

- Η παρουσία αγγειακής, λεμφαγγειακής διήθησης, περινευρικών διηθήσεων ή/και εξωλεμφαδενικών καρκινικών εμφυτεύσεων.

Η υποσταδιοποίηση V και L θα πρέπει να χρησιμοποιείται για να αναγνωρίζεται η παρουσία ή απουσία αγγειακής ή λεμφαγγειακής διήθησης αντίστοιχα, ενώ το πρόθεμα PN (Perineural Invasion) στοιχειοθετεί την παρουσία περινευρικής διήθησης [15]. Η παρουσία περινευρικής διήθησης (PNI) περιλαμβάνεται στις παραμέτρους υψηλού κινδύνου για συστηματική υποτροπή και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση των ασθενών [11, 12].

Σε αναδρομική μελέτη 269 ασθενών η παρουσία PNI συσχετίστηκε με κατά 4 φορές μικρότερη 5ετή επιβίωση [11]. Πολυπαραγοντική ανάλυση ασθενών με καρκίνο σταδίου II επιβεβαίωσε τη χειρότερη 5ετή επιβίωση των ασθενών με PNI έναντι αυτών χωρίς PNI στα ιστολογικά παρασκευάσματα (29% vs 82%,  $p=0,0005$ ) [12].

Οι εξωλεμφαδενικές καρκινικές εναποθέσεις (extra-nodal tumor deposits - TD), επίσης αναφερόμενες ως περικαρκινικές διηθήσεις, ή δορυφόρα καρκινικά οζίδια, αποτελούν διακριτές, ανώμαλου σχήματος εναποθέσεις καρκινικών κυττάρων στον περικολικό λιπώδη ιστό, οι οποίες δεν σχετίζονται με υπολείμματα λεμφαδενικού ιστού, αλλά βρίσκονται εντός της οδού της λεμφικής απορροής του πρωτοπαθούς όγκου [13-14]. Στην πλειονότητά τους θεωρείται ότι προέρχονται από λεμφαγγειακές και σπανιότερα περινευρικές διηθήσεις. Η παρουσία και ο αριθμός τους θα πρέπει να αναφέρεται στην παθολογοανατομική έκθεση, αφού έχει αναγνωριστεί η στατιστικά σημαντική επίδρασή τους στη δυσμενή ογκολογική πορεία των ασθενών [14]. Οι εξωλεμφαδενικές καρκινικές εναποθέσεις σταδιοποιούνται ως  $pN_{1c}$ .

- Εξέταση των MMR πρωτεϊνών σε όλους τους ασθενείς κάτω των 50 ετών, με βάση την αυξημένη πιθανότητα παρουσίας συνδρόμου Lynch (HNPCC) σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Επίσης, οι MMR πρωτεΐνες συνιστάται να ελέγχονται σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο σταδίου II, στους οποίους σχεδιάζεται η έναρξη χημειοθεραπείας μόνο με τη χρήση φλουοροπυριμιδινών (5-FU).

Μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης βάσεων DNA (*Mismatch Repair, MMR*) (*MLH1, MSH2, MSH6*), ή τροποποιήσεις τους, όπως η υπερμεθυλίωση, οδηγούν σε έλλειψη των αντίστοιχων πρωτεϊνών *MMR* [34]. Γενετικές μεταλλάξεις σε επίπεδο βλαστικού κυττάρου (*germline mutations*) σε 1 ή περισσότερα από τα γονίδια αυτά ανευρίσκονται στο μη πολυποδιασικό ορθοκολικό καρκίνο (*Hereditary Non-Polyposis Cancer, HNPCC*) ή σύνδρομο *Lynch*, που ευθύνεται για το 2-5% του συνόλου των καρκίνων του παχέος εντέρου [35-36]. Σωματικές μεταλλάξεις και ελλείμματα στο σύστημα *MMR* ανευρίσκονται στο 19% των καρκίνων του παχέος εντέρου, ενώ υπερμεθυλίωση του επαγωγέα του γονιδίου *MLH1*, η οποία συσχετίζεται με την απενεργοποίηση των γονιδίων *MMR*, ανευρίσκεται σε ποσοστό έως και 52% των ορθοκολικών καρκίνων [37-38]. Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση μπορεί να εκτιμήσει το επίπεδο των πρωτεϊνών *MMR* στον ιστό του όγκου [39]. Ένας άλλος δείκτης της έλλειψης των πρωτεϊνών *MMR* είναι η μικροδορυφορική αστάθεια (*Microsatellite Instability, MSI*), η οποία ανιχνεύεται από την αυξημένη, ή την ελαττωμένη ποσότητα βραχέων επαναλαμβανόμενων ακολουθιών DNA στον κακοήγη ιστό, που είναι το αποτέλεσμα προσθήκης ή εξάλειψης επαναλαμβανόμενων βάσεων DNA. Όγκοι με την παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας ταξινομούνται σε *MSI-high (MSI-H)* ή *MSI-low (MSI-L)*, αναλόγως της έκτασης της αστάθειας στους εξεταζόμενους δείκτες, ενώ όγκοι που δεν διαθέτουν το χαρακτηριστικό αυτό της μικροδορυφορικής αστάθειας ορίζονται ως *MSI-stable (MSS)* [39].

Σε ασθενείς σταδίου II, το έλλειμμα στην έκφραση των πρωτεϊνών *MMR*, ή η παρουσία υψηλής μικροδορυφορικής αστάθειας, (*MSI-H status*), είναι δείκτης ευνοϊκότερης ογκολογικής πορείας των ασθενών και ελαττωμένου οφέλους, (πιθανά και με δυσμενή δράση), από τη χρήση χημειοθεραπείας με φλουοροουριμιδίνες (*5-FU*) [40-41].

Δεδομένα από την αναδρομική ανάλυση ασθενών με καρκίνο σταδίου II και III, που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη *PETACC-3*, υποστηρίζουν ότι η προγνωστική αξία των *MSI/MMR* είναι περισσότερο ισχυρή από την ικανότητα των βιοδεικτών αυτών να προβλέπουν την ανταπόκριση των ασθενών στη χημειοθεραπεία με *5-FU* [42]. Σε αυτή τη μελέτη το *MSI-H status* των καρκίνων συσχετίστηκε με καλύτερη πρόγνωση. Πρέπει να τονιστεί ότι το *MSI-H status* σε σχέση με το *MSS status* είναι πιο συχνό σε

καρκίνους σταδίου II (στάδιο II έναντι στάδιο III: 22% vs 12%,  $p < 0,0001$ ) [42].

Σύγχρονες ενδείξεις υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με καρκίνο σταδίου II και MSI-H φαίνεται να έχουν καλή πρόγνωση και δεν ωφελούνται από την επικουρική χημειοθεραπεία με 5-FU [41].

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

### 3.2 Αντιμετώπιση ασθενών με κακοήθη πολύποδα.

Ως κακοήθης ορίζεται ο αδενωματώδης πολύποδας ο οποίος περιέχει καρκινικά κύτταρα που διηθούν την υποβλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, με την καρκινική διήθηση να περιορίζεται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα ( $pT_1$  ή  $T_1N_xM_x$  σύμφωνα με το σύστημα TNM). Αποτελούν το 2-12% των κολοσκοπικά εξαιρεθέντων πολυπόδων [2].

Η κλινική απόφαση για την αναγκαιότητα διενέργειας κολεκτομής και η ογκολογική επάρκεια και ασφάλεια της ενδοσκοπικής πολυπεκτομής, καθορίζονται από τα χαρακτηριστικά, τη βιολογική συμπεριφορά του κακοήθους πολύποδα, τον κίνδυνο ύπαρξης συνοδών λεμφαδενικών μεταστάσεων και από τη γενική κατάσταση του ασθενούς.

*Ο κίνδυνος παρουσίας κακοήθειας σε ένα αδενωματώδη πολύποδα σχετίζεται με το μέγεθος του πολύποδα και συγκεκριμένα για μέγεθος 0,6-1,5 εκ είναι 2%, 1,6-2,5 εκ 19%, 2,6-3,5 εκ 43% και >3,5 εκ 76% [3, 4].*

*Ο κύριος παράγοντας παρουσίας λεμφαγγειακής διασποράς αποτελεί το βάθος διήθησης των καρκινικών κυττάρων εντός του πολύποδα. Η ταξινόμηση κατά Haggitt βασίζεται στο επίπεδο διήθησης [43].*



<b>Πίνακας 1. Ταξινόμηση κατά Haggitt</b>	
<i>Επίπεδο 0</i>	<i>Χωρίς διήθηση, βαρεία δυσπλασία</i>
<i>Επίπεδο 1</i>	<i>Το καρκίνωμα διηθεί διά της υποβλεννογονίου μυϊκής στιβάδας, αλλά περιορίζεται στην κεφαλή του έμμισχου πολύποδα</i>
<i>Επίπεδο 2</i>	<i>Το καρκίνωμα διηθεί έως τον αυχένα, το όριο μεταξύ της κεφαλής και του μίσχου του έμμισχου πολύποδα</i>
<i>Επίπεδο 3</i>	<i>Το καρκίνωμα διηθεί το μίσχο του έμμισχου πολύποδα</i>
<i>Επίπεδο 4</i>	<i>Το καρκίνωμα διηθεί τον υποβλεννογόνο χιτώνα του εντέρου κάτω από το μίσχο του έμμισχου πολύποδα</i>

*Όλοι οι κακοήθεις άμισχοι αδενωματώδεις πολύποδες είναι επιπέδου 4 κατά Haggitt.*

*Ο Kudo ταξινόμησε περαιτέρω το βάθος της υποβλεννογονίας διήθησης ως ακολούθως [44]:*

*SM1: Διήθηση έως το ανώτερο 1/3 του υποβλεννογονίου χιτώνα*

*SM2: Διήθηση έως και το μέσο 1/3 του υποβλεννογονίου χιτώνα*

*SM3: Διήθηση έως και το κατώτερο 1/3 του υποβλεννογονίου χιτώνα*

*Τα επίπεδα 1, 2 και 3 κατά Haggitt είναι SM1, ενώ το επίπεδο 4 κατά Haggitt μπορεί να είναι SM1, SM2 ή SM3.*

*Ο κίνδυνος λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι <1% για έμμισχους κακοήθεις πολύποδες με επίπεδο διήθησης κατά Haggitt 1, 2 και 3, ενώ για τα αδενώματα με επίπεδο 4 κατά Haggitt, έμμισχα ή άμισχα, ο κίνδυνος αυτός κυμαίνεται σε 12 έως 25% [45-46]. Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο λεμφαγγειακής διασποράς είναι: η παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης εντός του νεοπλάσματος, η χαμηλή διαφοροποίηση, η μικροκυψελιδική αρχιτεκτονική, οι επίπεδοι (flat) και υπεσκαμμένοι (depressed) πολύποδες και το επίπεδο διήθησης SM3 [47-49].*

- Κατά την ενδοσκοπική αφαίρεση ευμεγέθων, άμισχων ή πολύποδων με ύποπτα για εξαλλαγή μακροσκοπικά χαρακτηριστικά, ειδικά δε αν θεωρείται πιθανά ατελής η ενδοσκοπική εκτομή τους, συστήνεται η υποβλεννογονία χορήγηση χρωστικής ουσίας, όπως η blue de methylene ή σινική μελάνη, η οποία προσδίδει μόνιμη

χρώση που αναγνωρίζεται εύκολα από την ορογονική πλευρά του εντερικού τοιχώματος κατά τη διάρκεια της χειρουργικής διερεύνησης, εφόσον αυτή απαιτηθεί. Σε περίπτωση ανεύρεσης κακοήθους πολύποδα που απαιτεί περαιτέρω χειρουργική εκτομή, σύμφωνα με τα κριτήρια που αναλύονται παρακάτω, η σήμανση της θέσης της ενδοσκοπικής πολυπεκτομής με χρωστική πρέπει να διενεργείται εντός 2 εβδομάδων από το χρόνο της κολοσκοπικής αφαίρεσης, εφόσον, βέβαια, τούτο δεν είχε λάβει χώρα τη στιγμή της αρχικής ενδοσκοπικής εξαίρεσης [2].

- Σύμφωνα με τις συστάσεις των Nivatvongs και συν., [45] και τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN, 2011, η ενδοσκοπική αφαίρεση ενός κακοήθους πολύποδα ως ολόκληρο, αδιάσπαστο παρασκεύασμα, με υγιή όρια εκτομής και με «ευνοϊκά» ιστολογικά χαρακτηριστικά, επαρκεί ογκολογικά και δεν χρήζει περαιτέρω χειρουργικής εξαίρεσης (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός Σύστασης: B, [2]).

*«Ευνοϊκά» ιστολογικά χαρακτηριστικά αποτελούν η καλή (Grade 1) και μέση (Grade 2) διαφοροποίηση του νεοπλάσματος, η απουσία λεμφαγγειακής διήθησης και το «αρνητικό» όριο εκτομής, ενώ «δυσμενή» χαρακτηριστικά είναι η χαμηλή (Grade 3) διαφοροποίηση, η παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης και το «θετικό» όριο εκτομής [2, 48]. Δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία για το πως ορίζεται η διήθηση του ορίου εκτομής. Αποδεκτοί ορισμοί είναι η παρουσία κακοήθων κυττάρων σε απόσταση <1 mm από το όριο εκτομής, σε απόσταση <2 mm από το όριο, ή η παρουσία τους εντός της ζώνης της διαθερμίας του ενδοσκοπικού βρόγχου [2, 48].*

- Η διενέργεια κολεκτομής με en block συναφαίρεση των επιχωρίων λεμφαδένων αποτελούν την ενδεδειγμένη θεραπεία [2, 47], εάν:
  - Το παρασκεύασμα της ενδοσκοπικής πολυπεκτομής είναι τεμαχισμένο, ή η εξαίρεση έγινε κατά τμήματα [piecemeal].
  - Τα όρια είναι αδύνατο να εκτιμηθούν επαρκώς ιστοπαθολογικά.
  - Τα όρια είναι διηθημένα.
  - Το αδενοκαρκίνωμα που εμπεριέχεται στον πολύποδα έχει δυσμενή ιστολογικά χαρακτηριστικά.
  - Η διήθηση είναι επιπέδου 4 κατά Haggitt.

*Υπάρχει σχετική αμφισβήτηση για το εάν η ενδοσκοπική εξαίρεση ενός άμισχου πολύποδα μπορεί να θεωρηθεί επαρκής ογκολογικά, ή εάν οι άμισχοι πολύποδες πρέπει να υποβάλλονται σε μια ογκολογικά ριζική εκτομή του αντίστοιχου τμήματος του παχέος εντέρου. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η επίπτωση ανεπιθύμητων συμβαμάτων, όπως υπολειπόμενη νόσος, υποτροπή, θνητότητα και αιματογενείς μεταστάσεις, αλλά όχι και λεμφαδενικές μεταστάσεις, είναι υψηλότερη μετά την ενδοσκοπική αφαίρεση άμισχων πολύποδων συγκριτικά με τα έμμισχα αδενώματα. Πάντως η προσεκτική ανάλυση των δεδομένων αποδεικνύει ότι η μακροσκοπική εμφάνιση του αδενωματώδους πολύποδα αφ' εαυτής δεν είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για την ανεπιθύμητη ογκολογική έκβαση και ότι η ενδοσκοπική αφαίρεση αποτελεί επαρκή θεραπεία για την αντιμετώπιση ενός πλήρως εξαιρεθέντα, με αρνητικά ιστολογικά όρια άμισχου πολύποδα που φέρει αδενοκαρκίνωμα καλής ή μέσης διαφοροποίησης και δεν παρουσιάζει σημεία λεμφαγγειακής διήθησης εντός του παρασκευάσματος [42, 50].*

- Η ενδοσκοπική επιτήρηση της θέσης της πολυπεκτομής περιλαμβάνει την ενδοσκοπική παρακολούθησή της σε 2-3 μήνες και ακολούθως κάθε 6 μήνες για τα 2 πρώτα χρόνια. Πλήρης κολοσκόπηση γίνεται στο 3<sup>ο</sup> έτος και, έπειτα, ανά 3ετία.

### **3.3 Αντιμετώπιση ασθενών που χρήζουν διακοιλιακής ογκολογικής εκτομής**

#### **3.3.1 Προεγχειρητικός έλεγχος**

Οι ασθενείς που παρουσιάζονται με διηθητικό καρκίνο του παχέος εντέρου απαιτείται να έχουν σταδιοποιηθεί επαρκώς με μια σειρά από κλινικές και παρακλινικές εξετάσεις, όπως: λήψη ιατρικού ιστορικού, ανασκόπηση παθολογοανατομικών εκθέσεων, κολοσκόπηση όλου του μήκους του παχέος εντέρου, γενική αίματος, βιοχημικό προφίλ, μέτρηση καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου καθώς επίσης και αξονική τομογραφία

(CT) θώρακος, κοιλίας και πυέλου [Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός Σύστασης: B, (2)].

Κατά το σχεδιασμό της χειρουργικής στρατηγικής για την αντιμετώπιση ενός καρκίνου στο παχύ έντερο, η κατά το δυνατόν πλήρης αντίληψη της ακριβούς εντόπισης του όγκου, του σταδίου της νόσου και της γενικής κατάστασης του ασθενούς αποτελούν απαραίτητα στοιχεία [3].

*Διαθέσιμα συστήματα βαθμολόγησης αναλύουν τον αναισθησιολογικό κίνδυνο, όπως το ASA score (American Society of Anesthesia), αλλά και τους πρόσθετους κινδύνους από τη συνεκτίμηση της θρεπτικής κατάστασης του ασθενούς και τη διενέργεια της κολεκτομής, όπως το POSSUM. Η εντόπιση της πρωτοπαθούς βλάβης και η ιστολογική διάγνωση της βιοψίας μπορούν να καθοδηγήσουν την επιλογή της ογκολογικής επέμβασης, καθώς και τα ιδεώδη όρια εκτομής [1, 3, 4]. Η παρουσία του όγκου σε διαχωριστικές ζώνες αιμάτωσης, όπως η ηπατική και η σπληνική καμπή οδηγεί σε αναγκαστικά περισσότερο εκτεταμένες εκτομές (εκτεταμένη δεξιά ή εκτεταμένη αριστερή κολεκτομή) του παχέος εντέρου, προκειμένου να επιτύχουμε την ογκολογική επάρκεια, αλλά και την ασφάλεια της επικείμενης αναστόμωσης των κολονικών κολοβωμάτων. Ενδείξεις που συνηγορούν με την παρουσία κληρονομικού μη πολυποδισιακού καρκίνου του παχέος εντέρου (Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer, HNPCC), όπως δεξιά εντόπιση της κακοήθους εστίας, νεαρή ηλικία, φλεγμονώδης αντίδραση που μοιάζει με αυτή που απαντάται στη νόσο Crohn, θετικό οικογενειακό ιστορικό, ιδιαίτερα δε εάν τα παραπάνω συνοδεύονται από την παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας στα δείγματα της βιοψίας, κατευθύνουν στην ανάγκη διενέργεια υφολικής, αντί τμηματικής κολεκτομής [3].*

- Η κολοσκόπηση αποτελεί το καταλληλότερο μέσο διάγνωσης και εντόπισης του καρκινώματος, ενώ προσφέρει τη δυνατότητα λήψης βιοψιών και σήμανσης της βλάβης με μόνιμη χρωστική για το διεγχειρητικό εντοπισμό της, εφόσον τούτο θεωρηθεί αναγκαίο [1, 3, 4].
- Η αξονική τομογραφία κοιλίας αποτελεί το απεικονιστικό μέσο εκλογής για την προεγχειρητική αξιολόγηση του ενδοκοιλιακά μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου [1, 3, 4, 51].

Πληροφορίες για την τοπική επέκταση του όγκου, (ειδικά σε ασθενείς με παρουσία ψηλαφητής μάζας, ασυνήθους κοιλιακού άλγους και ανεξήγητων μη φυσιολογικών τιμών στο βιοχημικό έλεγχο), την ύπαρξη περιοχικής λεμφαδενοπάθειας, (ευαισθησία που κυμαίνεται από 19 έως 67%) και την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων (ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση μεταστατικών εστιών >1 cm, 90% και 95%, αντίστοιχα) μπορούν να ληφθούν από τη CT κοιλίας [52]. Πολλές φορές, ωστόσο, οι πληροφορίες αυτές δεν επηρεάζουν την απόφαση για χειρουργική επέμβαση και επιπλέον τα στοιχεία που παρέχει η προεγχειρητική CT είναι εύκολα αναγνωρίσιμα κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Έτσι, αντί της προεγχειρητικής, η CT κοιλίας που λαμβάνεται μετεγχειρητικά αποτελεί τη βάση απεικονιστικής εκτίμησης (baseline) πριν την εφαρμογή επικουρικής θεραπείας. Σύμφωνα με τις συνιστώμενες πρακτικές αντιμετώπισης που συντάχθηκαν το 2004 από την Αμερικανική Εταιρεία Χειρουργών Παχέος Εντέρου & Ορθού (American Society of Colon & Rectal Surgeons, ASCRS) «ενδείκνυται η προεγχειρητική CT κοιλίας σε επιλεγμένους ασθενείς, ενώ η χρήση της σαν εξέταση ρουτίνας είναι προαιρετική» (Επίπεδο ένδειξης II, Βαθμός σύστασης B [4]). Ωστόσο με τη σύγχρονη τάση ταυτόχρονης χειρουργικής αφαίρεσης της πρωτοπαθούς και των τυχόν ανευρισκομένων σύγχρονων ηπατικών μεταστάσεων, καθώς και με την καθιέρωση πρωτοκόλλων χορήγησης νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας σε ομάδες ασυμπτωματικών καρκίνων σταδίου IV, η προεγχειρητική CT κοιλίας μπορεί να τροποποιήσει την στρατηγική αντιμετώπισης του καρκίνου και έτσι σήμερα αποτελεί αναπόσπαστη εξέταση στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου [2].

- Η αναγνωρισμένη προγνωστική αξία των ορολογικών επιπέδων του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA), ως δείκτη πληρότητας εξαίρεσης της καρκινικής μάζας, αλλά και πιθανής υποτροπής, σε περίπτωση ανόδου της τιμής του, έχει καθιερώσει την προεγχειρητική μέτρηση του εν λόγω καρκινικού δείκτη απαραίτητη, (Επίπεδο ένδειξης II, Βαθμός σύστασης A [4]), ενώ μετεγχειρητικά η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του πρέπει να ξεκινά μετά από 3 μήνες [4, 53].

- Η καθιερωμένη χρήση προεγχειρητικής ακτινογραφίας θώρακα για τον έλεγχο μεταστατικής νόσου στους πνεύμονες είναι αποδεκτή, σύμφωνα με τις οδηγίες της ASCRS, 2004, (Επίπεδο ένδειξης III, Βαθμός σύστασης C [4]), αν και στις σύγχρονες οδηγίες του NCCN, 2011 έχει υποκατασταθεί από την αξονική τομογραφία θώρακος, η οποία μέχρι πρότινος εθεωρείτο απαραίτητη μόνο για τον καρκίνο του ορθού, ενώ σήμερα φαίνεται να περιλαμβάνεται στις απαραίτητες προεγχειρητικές εξετάσεις του ορθοκολικού καρκίνου [2].
- Το σπινθηρογράφημα εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography scan, PET scan) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σαν εξέταση ρουτίνας για τον προεγχειρητικό έλεγχο του καρκίνου του παχέος εντέρου, παρά μόνο σε ένδειξη σύγχρονης μεταστατικής νόσου.  
 Υποπτες αλλοιώσεις στον έλεγχο με CT, ή με τη μαγνητική τομογραφία (MRI) μπορεί να αποτελέσουν ένδειξη διενέργειας PET scan για την περαιτέρω διευκρίνισή τους. Το PET scan μπορεί να προσφέρει πολύτιμη βοήθεια στη διευκρίνιση ύποπτων εστιών από τη CT ή τη μαγνητική τομογραφία, εφόσον αυτές ξεπερνούν σε μέγεθος το 1 εκ, καθώς επίσης και στον αποκλεισμό μεταστατικής νόσου σε δυνητικά χειρουργικά αφαιρέσιμη υποτροπή της νόσου, προκειμένου να αποφευχθεί μια μη αναγκαία και μη θεραπευτική εκτομή, με δυνητικά μεγάλη νοσηρότητα [2].

### 3.3.2 Συστάσεις περιεγχειρητικής αγωγής

*Οι κατευθυντήριες οδηγίες και πληροφορίες σχετικά με την περιεγχειρητική αγωγή των ασθενών με καρκίνο του κόλου παρατίθενται στο:*

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.**

### 3.3.3 Αρχές χειρουργικής εκτομής

#### 3.3.3α Ιδανικό μήκος και όρια εκτομής

- Για τον εξαιρέσιμο καρκίνο του παχέος εντέρου χειρουργική επέμβαση εκλογής είναι η κολεκτομή με εξαίρεση των περιτοχικών λεμφαδένων. Η έκταση της κολεκτομής καθορίζεται από την εντόπιση του όγκου και περιλαμβάνει την πάσχουσα περιοχή μαζί με το αντίστοιχο αγγειακό δίκτυο αυτής και τους λεμφαδένες που αυτό περιλαμβάνει.
- Το μήκος εκτομής του παχέος εντέρου πρέπει να αντιστοιχεί στη λεμφαγγειακή αποχέτευση του φέροντος τον όγκο τμήματος του παχέος εντέρου (Επίπεδο ένδειξης II, Βαθμός σύστασης B [4]). Το καθοριστικό κριτήριο της ογκολογικά επαρκούς εκτομής του ιδανικού μήκους τμήματος του εντέρου είναι η εξαίρεση του τροφοδοτούντος αγγειακού μίσχου από την έκφυσή του και του αντίστοιχου λεμφαδενικού ιστού. Όταν ο πρωτοπαθής όγκος είναι σε ίση απόσταση ανάμεσα σε δύο τροφοδοτούντα αγγεία, τότε και τα δύο αγγεία πρέπει να απολινώνονται κοντά στην έκφυσή τους [1, 4]. Έτσι, οι όγκοι που εντοπίζονται σε ζώνες μετάβασης πρέπει να εκτέμνονται μαζί με τις γειτονικές λεμφαδενικές περιοχές προκειμένου να συμπεριληφθούν και οι δύο πιθανές κατευθύνσεις λεμφαδενικής διασποράς [1, 4].
- Το παρασκεύασμα πρέπει να διαφυλάσσεται σε όσον το δυνατό καλύτερη κατάσταση σε ότι αφορά την φυσιολογική του ανατομία, έτσι ώστε να είναι δυνατή η ενδεδειγμένη εξέταση των ορίων από τον παθολογοανατόμο.

*Η εκτομή θεωρείται ανεπαρκής όταν η αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου με τα συνοδά αγγεία και λεμφαδένες του δεν είναι πλήρης. Ιδανικά, η κάτω μεσεντέριος αρτηρία θα πρέπει να εκτέμνεται στην έκφυσή της, ωστόσο αυτό δεν υποστηρίζεται από τις υπάρχουσες ενδείξεις. Στη μελέτη των Rouffett και συν., στην οποία 260 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αριστερή ημικολεκτομή, ή σε τμηματική εκτομή του αριστερού κόλου, ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης, η νοσηρότητα και η θνητότητα ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν παρόμοια [54].*

- Η εξαίρεση της αγγείωσης του προσβεβλημένου τμήματος του παχέος εντέρου, η οποία είναι παράλληλη με τη λεμφαγγειακή

του αποχέτευση, υπαγορεύει το μήκος του παχέος εντέρου που εκτέμενεται. Παρόλο που υπάρχουν διχογνωμίες, τουλάχιστον 5 cm φυσιολογικού εντέρου και από τις δύο πλευρές της πρωτοπαθούς κακοήθους εστίας είναι το ελάχιστο μήκος που απαιτείται προκειμένου να επιτευχθεί η αφαίρεση των επικολικών και παρακολικών (κατά μήκος της επιχειλίου αρτηρίας) λεμφαδένων, για να ελαχιστοποιηθούν οι πιθανότητες υποτροπής στην περιοχή της αναστόμωσης, καθώς και το ενδεχόμενο αναστομωτικής διαφυγής. Το μήκος αυτό, μπορεί να επεκταθεί ανάλογα με τον λεμφαδενικό καθαρισμό που πραγματοποιείται. (Επίπεδο ένδειξης: IV, Βαθμός Σύστασης: D [1]).

- Το μήκος του ειλεού που εκτέμενεται δεν επηρεάζει την τοπική υποτροπή. Σε ογκολογικές επεμβάσεις του παχέος εντέρου, επιβάλλεται λελογισμένη εξαίρεση του λεπτού εντέρου, όταν αυτό είναι αναγκαίο, προς αποφυγή συνδρόμου δυσασπορρόφησης [1]. Σε κάθε περίπτωση, δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί με ακρίβεια η ανεξάρτητη επίδραση των ορίων εκτομής του παχέος εντέρου στην επιβίωση και στις ογκολογικές υποτροπές, διότι το μήκος εκτομής και η έκταση της λεμφαδενεκτομής είναι δύο άρρηκτα συνδεδεμένες παράμετροι που βρίσκονται σε άμεση συνάρτηση.
- Ασθενείς με πολλαπλές εστίες καρκίνου του παχέος εντέρου, με κληρονομούμενο καρκίνο του παχέος εντέρου [σε έδαφος συνδρόμου μη πολυποδισιακού καρκίνου (σύνδρομο Lynch) ή εξασθενημένων τύπων οικογενούς πολυποδιάσεως (Attenuated Familial Adenomatous Polyposis, AFAP)], μετάχρονων καρκίνων σε διαφορετικά τμήματα του παχέος εντέρου, και, σε περιπτώσεις οξείας κακοήθους απόφραξης, ειδικά εάν η κατάσταση του εγγύς της απόφραξης τμήματος του παχέος εντέρου είναι άγνωστη, πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για υφολική κολεκτομή με ειλεορθική αναστόμωση. Η ύπαρξη καρκίνου σε έδαφος ελκώδους κολίτιδας ή οικογενούς πολυποδιάσεως (Familial Adenomatous Polyposis, FAP), αλλά και η ίδια η FAP (προ της ανάπτυξης κακοήθειας) πρέπει να αντιμετωπίζονται με ολική ορθοκολεκτομή με ή χωρίς αποκατάσταση με ειλεο-πρωκτική αναστόμωση.



### 3.3.3β Εύρος εκτομής (R)

Εκτός από το στάδιο του όγκου, η ατελής χειρουργική εξαίρεσή του επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση και τη θεραπεία. Η απουσία, ή η παρουσία υπολειπόμενου όγκου μετά τη χειρουργική επέμβαση περιγράφεται με το γράμμα R [1].

- Η εκτομή του όγκου κατηγοριοποιείται ως εξής:  
R<sub>0</sub> – Όλες οι μακροσκοπικές αλλοιώσεις εκτέμονται, με ιστολογικά όρια ελεύθερα νόσου.  
R<sub>1</sub> – Όλες οι μακροσκοπικές αλλοιώσεις εκτέμονται αλλά με θετικά ιστολογικά όρια  
R<sub>2</sub> – Εμφανής υπολειμματική νόσος παραμένει χωρίς να εκταμεί.
- Οι όγκοι σταδίου T<sub>4</sub> αποτελούν μια σύνθετη ομάδα και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ξεχωριστά από άλλες T ομάδες. Τα περιφερικά όρια θα πρέπει να περιγράφονται και να είναι ιστολογικά ελεύθερα νόσου ούτως ώστε η εκτομή να θεωρείται θεραπευτική. Ο χειρουργός θα πρέπει να δίνει ιδιαίτερη έμφαση στα περιφερικά όρια κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Το παρασκεύασμα και όλες οι περιοχές ενδιαφέροντος θα πρέπει να σημειώνονται, έτσι ώστε να αναγνωρίζονται από τον παθολογοανατόμο. Ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ιστολογική επιβεβαίωση περιφερικών ορίων ελευθέρων νόσου, ή που υπεβλήθησαν σε μια εκτομή R<sub>1</sub> ή R<sub>2</sub>, θεωρούνται ότι έχουν ανεπαρκή θεραπευτική αντιμετώπιση. Η ανεπαρκής εκτομή δεν αλλάζει το στάδιο κατά TNM αλλά επηρεάζει σημαντικά την ιασιμότητα της νόσου. (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός Σύστασης: B, [1, 4]).

### 3.3.3γ Έκταση λεμφαδενεκτομής

Η εξαίρεση των σύστοιχων λεμφαδενικών ομάδων έχει ιδιαίτερη προγνωστική και θεραπευτική αξία.

- Η σωστή λεμφαδενεκτομή πρέπει να εκτείνεται έως την έκφυση του πρωτογενώς τροφοδοτούντος αγγειακού κλάδου. Σε όλες τις δυνατά θεραπευτικές κολεκτομές, η αφαίρεση των λεμφαδένων πρέπει να γίνεται en block με το προς εκτομή τμήμα του εντέρου. Οι λεμφαδένες στην περιοχή της έκφυσης των τροφοφόρων

αγγείων, πρέπει να συναφαιρούνται, όταν αυτό είναι εφικτό και να σημαίνονται για ιστοπαθολογική εκτίμηση [1, 2, 4, 8].

*Δευτερογενείς αναλύσεις της μελέτης Intergroup INT-0089 σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ορθοκολικό καρκίνο σταδίου II/III, οι οποίοι έλαβαν χημειοθεραπεία, έδειξαν ότι η ακρίβεια σταδιοποίησης του καρκίνου του παχέος εντέρου συσχετίστηκε με τον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων (λιγότεροι λεμφαδένες απαιτήθηκαν για την επιβεβαίωση αληθούς λεμφαδενικής «αρνητικότητας» σε καρκίνους T3/4, παρά σε καρκίνους T1/2) [55]. Αύξηση του αριθμού των εξετασθέντων λεμφαδένων συσχετίστηκε με αύξηση της επιβίωσης ασθενών με νόσο, τόσο με θετικούς, όσο και με αρνητικούς λεμφαδένες [56], ενώ τα αποτελέσματα πληθυσμιακής μελέτης επιβεβαιώνουν τη βελτίωση της επιβίωσης μετά την εξέταση περισσότερων των 12 λεμφαδένων [56]. Ασθενείς οι οποίοι θεωρούνται σταδίου N0, ενώ έχουν εξετασθεί < 12 λεμφαδένες, δεν είναι ιδεωδώς σταδιοποιημένοι και θεωρούνται ως ασθενείς υψηλού κινδύνου. (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός Σύστασης: C [4]).*

- Εάν κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης υπάρξει υποψία ότι λεμφαδένες που βρίσκονται εκτός του πεδίου εκτομής είναι διηθημένοι, τότε αυτοί πρέπει να αφαιρεθούν και να σταλούν για βιοψία. Εάν τα αποτελέσματα της βιοψίας των ύποπτων λεμφαδένων είναι θετικά και αυτοί οι λεμφαδένες έχουν αφαιρεθεί μαζί με τους κορυφαίους λεμφαδένες, τότε η εκτομή θεωρείται πλήρης (R<sub>0</sub>). Εάν η βιοψία είναι θετική και οι λεμφαδένες δεν έχουν αφαιρεθεί με τους κορυφαίους λεμφαδένες, η εκτομή θεωρείται ατελής. Εάν λεμφαδένες που έχουν αποδειχθεί θετικοί στη βιοψία δε συμπεριληφθούν στα όρια της λεμφαδενεκτομής και αφεθούν στο χειρουργικό πεδίο, τότε η εκτομή είναι ατελής (R<sub>2</sub>) [1, 2].

### **3.3.3δ Τεχνική απομόνωσης του όγκου (No-Touch Technique)**

- Η αξία της τεχνικής απομόνωσης του όγκου αμφισβητείται σημαντικά και με βάση τα δεδομένα της μίας τυχαιοποιημένης μελέτης που υπάρχει για το θέμα αυτό, η καθιερωμένη χρήση της δεν προσφέρει ογκολογικά πλεονεκτήματα (Επίπεδο ένδειξης II, Βαθμός σύστασης C [1, 4]).

*Η ανησυχία για την αποκόλληση καρκινικών κυττάρων και εμβόλων κατά τη διάρκεια των χειρουργικών χειρισμών αποτέλεσε το κίνητρο για την εισαγωγή και εφαρμογή από τους θιασώτες της, της τεχνικής απομόνωσης του όγκου (no-touch isolation technique) [56-58]. Αυτή περιλαμβάνει αρχικά την απολίνωση του αγγειακού μίσχου που αρδεύει την περιοχή της βλάβης, ακολούθως την κινητοποίηση του παχέος εντέρου, με την περιοχή του όγκου να κινητοποιείται τελευταία. Στην αναδρομική μελέτη του Turnbull (1967) φάνηκε ότι η 5ετής επιβίωση των ασθενών στους οποίους ακολουθήθηκε αυτή η τεχνική ήταν καλύτερη [57]. Η μελέτη όμως αυτή είχε σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα. Στη μοναδική προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που υπάρχει, των Wiggers και συν., η διαφορά στην 5ετή επιβίωση μεταξύ της «συμβατικής» και της τεχνικής της απομόνωσης δεν ήταν σημαντική (56,3% vs 59,8%), αν και περισσότεροι ασθενείς της ομάδας της «συμβατικής» τεχνικής εμφάνισαν ηπατικές μεταστάσεις και μικρότερο ελεύθερο νόσου χρονικό διάστημα [58]. Σε μελέτη εξ άλλου 27 ασθενών των Hayashi και συν., βρέθηκαν καρκινικά κύτταρα στην πυλαία φλέβα των ασθενών που χειρουργήθηκαν με τη «συμβατική» τεχνική σε ποσοστό 73%, έναντι 14% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε τεχνική απομόνωσης του όγκου [59], ενώ άλλα πειραματικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν την παρουσία αποκολλήσεως σημαντικού αριθμού κυττάρων από τον όγκο κατά τη διάρκεια των χειρουργικών χειρισμών [60].*

### **3.3.3ε Σύγχρονος καρκίνος παχέος εντέρου**

- Οι σύγχρονοι καρκίνοι του παχέος εντέρου μπορούν να αντιμετωπιστούν με δύο χωριστές εκτομές ή με υφολική κολεκτομή (Επίπεδο ένδειξης II, Βαθμός σύστασης B [4]).

*Η επίπτωση σύγχρονου καρκινώματος παχέος εντέρου κυμαίνεται από 2 έως 9%. Η θέση των όγκων και παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή θα καθορίσουν εάν οι δύο βλάβες θα εκταμούν χωριστά, ή εάν θα διενεργηθεί υφολική κολεκτομή. Φαίνεται ότι και οι δύο προσεγγίσεις έχουν παρόμοια αποτελέσματα, σε ό,τι αφορά τη συχνότητα επιπλοκών, αναστοματικών διαφυγών και μετεγχειρητικής θνητότητας [60-61].*

### 3.3.3στ Διήθηση οργάνων κατά συνέχεια ιστού

- Καρκίνοι παχέος εντέρου που διηθούν κατά συνέχεια ιστού παρακείμενα όργανα πρέπει να αφαιρούνται en block με τις παρακείμενες ανατομικές δομές (Επίπεδο ένδειξης II, Βαθμός σύστασης A [4]).

*Το 15% των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου φέρουν τοπικά προχωρημένους όγκους που διηθούν παρακείμενα όργανα. Πολλές φορές είναι αδύνατον να επιτευχθεί διεγχειρητική διάκριση των κακοήθων από τις φλεγμονώδεις συμφύσεις. Λόγω του ότι το 40% των συμφύσεων του όγκου προς τα παρακείμενα όργανα περιέχουν κακοήθη κύτταρα, η en block εκτομή είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί ογκολογικά επαρκής εξαίρεση [62-64]. Στη σειρά των Gall και συν., που περιελάμβανε 121 ασθενείς με διήθηση άλλων οργάνων από καρκίνο παχέος εντέρου, η 5ετής επιβίωση ήταν παρόμοια στις en block εκτομές, ανεξάρτητα από το εάν οι συμφύσεις ήταν φλεγμονώδεις ή κακοήθεις (54% έναντι 49%) [64]. Το ποσοστό επιβίωσης όμως ελαττώθηκε στο 17% εάν ο χειρουργός είχε διατάμει κακοήθεις διηθήσεις. Στη μελέτη του Hunter και συν., με 43 ασθενείς, η 5ετής επιβίωση ήταν 61% όταν διενεργήθηκε en block εκτομή, έναντι 23% όταν οι προσφύσεις διαχωρίστηκαν κατά τη διάρκεια του χειρουργείου [66]. Ακόμα και σε ασθενείς με περιοχικές λεμφαδενικές μεταστάσεις, η en block εκτομή με τα διηθούμενα από τον όγκο όργανα είναι απαραίτητη διότι 25% των ασθενών αυτών θα επιβιώσουν για τουλάχιστον 5 έτη. Τα αποτελέσματα των Talamonti και συν., που αφορούσαν διήθηση της ουροδόχου κύστεως, η οποία αποτελεί και το όργανο που πιο συχνά ενέχεται σε έναν τοπικά προχωρημένο ορθοκολικό καρκίνο, επιβεβαίωσαν ότι η en block αφαίρεση τμήματος, ή ολόκληρης της ουροδόχου κύστεως επιμηκύνει την επιβίωση εφόσον τα όρια εκτομής είναι αρνητικά [67].*

### 3.3.3ζ Ο ρόλος της ωθηκεκτομής

Η συχνότητα σύγχρονων μεταστάσεων στις ωθηκές κυμαίνεται από 2 έως 8%.

- Διεγχειρητικά οι ωθηκές πρέπει να ελέγχονται λεπτομερώς. Εάν οι ωθηκές είναι μακροσκοπικά παθολογικές, ή φαίνεται να

διηθούνται κατά συνέχεια ιστού, τότε πρέπει να αφαιρούνται en block με τον πρωτοπαθή όγκο. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη, οι Young-Fadok και συν. [68], έδειξαν ότι δεν υπάρχει αποδεδειγμένο πλεονέκτημα στην επιβίωση των ασθενών που να σχετίζεται με τη διενέργεια ωθηκεκτομής στις ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, αλλά εάν η μία ωθήκη φαίνεται να είναι διηθημένη, η διενέργεια αμφοτερόπλευρης ωθηκεκτομής είναι απολύτως ενδεδειγμένη, λόγω του κινδύνου μεταστατικής νόσου στην ετερόπλευρη ωθήκη [69]. (Επίπεδο ένδειξης II, Βαθμός σύστασης B) [4]).

### 3.3.4 Αντιμετώπιση ειδικών καταστάσεων

#### 3.3.4α Απόφραξη παχέος εντέρου

- Πολλαπλές μη τυχαιοποιημένες μελέτες, με σειρές ασθενών που αντιμετωπίστηκαν για κακοήγη απόφραξη του δεξιού κόλου έχουν επιβεβαιώσει ότι η δεξιά κολεκτομή με άμεση ειλεοεγκαρσία αναστόμωση, χωρίς έκπλυση του παχέος εντέρου, (lavage), είναι ασφαλής και αποτελεσματική χειρουργική τεχνική (Επίπεδο ένδειξης II, Βαθμός σύστασης C [4]). Αν και δεν υπάρχουν μελέτες που αναλύουν ειδικά τη συγκεκριμένη περίπτωση, η ύπαρξη νεοπλασματικής απόφραξης στο εγκάριο κόλο απαιτεί διενέργεια εκτεταμένης δεξιάς ημικολεκτομής και ειλεοκατιούσας αναστόμωσης [4].
- Στις περιπτώσεις αποφράξεως του παχέος εντέρου από καρκίνο που εντοπίζεται στο αριστερό κόλο, η χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται με την επιλογή της καταλληλότερης από μία σειρά ενδεδειγμένων χειρουργικών προσεγγίσεων (Επίπεδο ένδειξης II, Βαθμός σύστασης C [3]).

*Κάθε μία από τις παρακάτω επιλογές έχει τους υποστηρικτές της: εκτομή του φέροντος τον όγκο τμήματος του παχέος εντέρου και τελική κολοστομία (επέμβαση κατά Hartmann), τμηματική κολεκτομή, ακολουθούμενη από διεγχειρητική κολονική έκπλυση (on table colonic lavage) και αναστόμωση κατά πρώτο σκοπό, και υφολική κολεκτομή με ειλεο-ορθική αναστόμωση [70-73]. Υπάρχει*

μόνο μία τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία συγκρίνει την υφολική κολεκτομή έναντι της τμηματικής εκτομής, μετά από διεγχειρητική κολονική έκπλυση και ακολούθως πρωτογενή αναστόμωση. Η μελέτη δημοσιεύτηκε το 1995 από την ομάδα SCOTTIA και η θνητότητα και η επίπτωση των επιπλοκών ήταν παρόμοια ανάμεσα στις 2 προσεγγίσεις [74]. Βασιζόμενοι, όμως, στα καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα μετά από διεγχειρητικό κολονικό lavage, πρότειναν τη συγκεκριμένη χειρουργική πρακτική για τις περισσότερες αποφράξεις του αριστερού κόλου, αν και η παρουσία σύγχρονης ή επαπειλούμενης διάτρησης του τυφλού από την εξεσημασμένη διάταση του παχέος εντέρου, καθώς και η παρουσία ή η υποψία σύγχρονης νεοπλασματικής βλάβης κεντρικότερα (λόγω της αδυναμίας προεγχειρητικού ελέγχου του κεντρικώς του όγκου τμήματος του εντέρου) καθιστούν την υφολική κολεκτομή ως την προτιμητέα επέμβαση. Η ύπαρξη ενδοκοιλιακής σήψης, ή σοβαρών τεχνικών δυσκολιών για την κατασκευή της αναστόμωσης, επιβάλλουν τη διενέργεια επέμβασης κατά Hartmann [75-77]. Η σύγχρονη βιβλιογραφία υποστηρίζει, επίσης, την επιλογή της ενδοσκοπικής τοποθέτησης κολονικής ενδοπρόθεσης (stent) [78-81]. Εάν χρησιμοποιηθεί σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς, η τοποθέτηση του stent παρέχει τη δυνατότητα της ανακούφισης της οξείας απόφραξης, προκειμένου να προσφερθεί ο απαραίτητος χρόνος για προγραμματισμένη προετοιμασία του παχέος εντέρου, κολοσκόπηση, ογκολογική εκτομή και αναστόμωση σε πρώτο χρόνο.

### 3.3.4β Διάτρηση παχέος εντέρου

- Πρωταρχικός στόχος είναι η απομάκρυνση του τμήματος του εντέρου που φέρει τη βλάβη και αποτελεί και το κύριο αίτιο της ενδοκοιλιακής σήψης. Κάθε προσπάθεια πρέπει να καταβάλλεται για τη διενέργεια κολεκτομής (Επίπεδο ένδειξης II, Βαθμός σύστασης C [4]).
- Εάν υπάρχει ελεύθερη διάτρηση με περιτονίτιδα λόγω της παρουσίας καρκίνου στο δεξιό κόλο, μετά τη δεξιά ημικολεκτομή η αναστόμωση δεν είναι η σοφότερη επιλογή. Η δημιουργία μίας τελικής ειλεοστομίας με σύγκλειση ή εκστόμωση του κολικού κολοβώματος, φαίνεται να είναι η καλύτερη επιλογή. Εάν υπάρχει περιορισμένη κοπρανώδης διαφυγή, η αναστόμωση είναι εφικτή με ή χωρίς προστατευτική ειλεοστομία.

- Όταν η διάτρηση αφορά στο αριστερό κόλο, συνήθως διενεργείται εκτομή άνευ αναστομώνσεως (εγχείρηση Hartmann). Στις περιπτώσεις που η διάτρηση συνοδεύεται από εξεσημασμένη εγγύς διάταση με ή χωρίς ισχαιμία, η υφολική κολεκτομή και ειλεορθική αναστόμωση μετά ή άνευ προφυλακτικής ειλεοστομίας αναλόγως των τοπικών συνθηκών μπορεί να είναι καλύτερη επιλογή.

### 3.3.4γ Μαζική αιμορραγία παχέος εντέρου

- Η προεγχειρητική ή διεγχειρητική εντόπιση της θέσης της αιμορραγίας πρέπει να προηγείται. Εφόσον η θέση του καρκίνου έχει εντοπισθεί, η ογκολογικά άρτια τμηματική κολεκτομή πρέπει να διενεργείται όπως ακριβώς και μία προγραμματισμένη εκτομή καρκίνου του παχέος εντέρου (Επίπεδο ένδειξης III, Βαθμός σύστασης C [4]).

*Η αιμορραγία που χρειάζεται επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση είναι ασυνήθης επιπλοκή του καρκίνου του παχέος εντέρου [82-83]. Λόγω της καθαρτικής δράσης του αίματος το έντερο έχει ήδη επαρκώς καθαριστεί από τον όγκο των κοπράνων και η αναστόμωση σε πρώτο χρόνο συνήθως είναι εφικτή. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να διευκρινίζουν το συγκεκριμένο θέμα, η ανάγκη για τη δημιουργία προφυλακτικής στομίας καθορίζεται από την κρίση του χειρουργού. Στις περιπτώσεις που η θέση της αιμορραγίας δε μπορεί να εντοπιστεί με ακρίβεια, η προτιμητέα χειρουργική επέμβαση, σύμφωνα με αναδρομικές μελέτες, είναι η υφολική κολεκτομή, δεδομένου ότι αφ' ενός μεν η συχνότητα υποτροπής της αιμορραγίας είναι ελαττωμένη μετά από υφολική κολεκτομή και αφ' ετέρου η νοσηρότητα της επέμβασης αυτής δεν διαφέρει σημαντικά από εκείνη των διαφόρων τμηματικών εκτομών του παχέος εντέρου [84].*

### 3.3.4δ Τοπικά μη χειρουργικά εξαιρέσιμος καρκίνος

- Εάν ο καρκίνος είναι τοπικά μη εξαιρέσιμος, έχει θέση η παρηγορική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει ακτινοβολία για μη

ελεγχόμενη αιμορραγία, τοποθέτηση stent για την ανακούφιση απόφραξης, ή απλά υποστηρικτικά συντηρητικά μέσα

### 3.3.5 Ο ρόλος της λαπαροσκοπικής προσέγγισης

- Σύμφωνα με τις οδηγίες του NCCN (2011) η λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη κολεκτομή πρέπει να διενεργείται από χειρουργούς που διαθέτουν εμπειρία στις τεχνικές αυτές [2].
- Η πλήρης διερεύνηση της περιτοναϊκής κοιλότητας πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο χρόνο και των λαπαροσκοπικών επεμβάσεων.
- Η λαπαροσκοπική προσέγγιση για όγκους του μέσου και του κατώτερου τριτημορίου του ορθού δεν αποτελεί ακόμη χειρουργική πράξη ρουτίνας. Το ίδιο ισχύει και για απόφρακτικούς ή διατρηθέντες καρκίνους του παχέος εντέρου, καθώς και για αυτούς που εμπειριστατωμένα διηθούν παρακείμενες δομές (T<sub>4</sub>) [2].
- Ασθενείς στους οποίους αναμένεται η παρουσία «απαγορευτικών» μετεγχειρητικών συμφύσεων δεν είναι υποψήφιοι για λαπαροσκοπική επέμβαση, ενώ σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική κολεκτομή, η παρουσία τέτοιων συμφύσεων απαιτεί τη μετατροπή της επέμβασης σε «ανοικτή» κολεκτομή [84-85].

*Η συγκριτική μελέτη της Barcelona έδειξε ένα μικρό πλεονέκτημα επιβίωσης, ταχύτερη ανάρρωση και βραχύτερη νοσηλεία μετά από λαπαροσκοπική κολεκτομή [87]. Στη μελέτη COLOR, που συμπεριέλαβε 1248 ασθενείς, παρατηρήθηκε μία μικρή, μη στατιστικά σημαντική διαφορά 2% στην 3ετή επιβίωση υπέρ της «ανοικτής» κολεκτομής [88]. Καμιά διαφορά στην 3ετή ολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη CLASSIC με 794 ασθενείς [89]. Η μελέτη COST, με διάμεσο χρόνο μετεγχειρητικής παρακολούθησης 7 ετών, η ολική επιβίωση και η συχνότητα υποτροπών ήταν παρόμοια [90]. Σε ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης COLOR φάνηκε ότι τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, (μετατροπές, αριθμός λεμφαδένων, επιπλοκές), ήταν καλύτερα μετά τις λαπαροσκοπικές κολεκτομές που έλαβαν χώρα σε κέντρα μεγάλου όγκου ασθενών [91].*



### 3.3.6 Επικουρική χημειοθεραπεία για εξαιρεσίμο καρκίνο του παχέος εντέρου

Η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας στον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει μελετηθεί εκτεταμένα. Δεν συνιστάται η χρήση των παραγόντων bevacizumab, cetuximab, ranitumumab και ιρινοτεκάνης στην επικουρική θεραπεία του μη μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου, εκτός πλαισίου κλινικών δοκιμών [2]. Τα αδενοκαρκινώματα του λεπτού εντέρου και της σκωληκοειδούς απόφυσης, για τα οποία δεν υφίστανται κατευθυντήριες οδηγίες από το NCCN, αντιμετωπίζονται όσον αφορά την επικουρική χημειοθεραπεία σύμφωνα με τις αρχές που έχουν καθιερωθεί από τις αντίστοιχες οδηγίες του NCCN για τον καρκίνο του παχέος εντέρου [2].

*Τα αποτελέσματα ανάλυσης 20898 ασθενών από 18 τυχαίο-ποιημένες μελέτες χημειοθεραπείας βασισμένης στην 5-FU για ορθοκολικό καρκίνο υπέδειξαν την ελεύθερη νόσου επιβίωση στα 2 ή στα 3 έτη ως κατάλληλο καταληκτικό σημείο των κλινικών μελετών [92,93]. Οι περισσότερες υποτροπές λαμβάνουν χώρα μέσα στα 2 πρώτα έτη μετά το χειρουργείο, ενώ οι συχνότητες των υποτροπών είναι μικρότερες 1,5%/έτος και 0,5%/έτος μετά από 5 και 8 έτη, αντίστοιχα [93]. Το όριο των 5 ετών μετά τη χειρουργική επέμβαση πρέπει να χρησιμοποιείται όταν πρόκειται να αξιολογηθεί η συνολική επιβίωση των ασθενών [94].*

- Ασθενείς σταδίου I δεν χρήζουν επικουρικής χημειοθεραπείας (Επίπεδο ένδειξης: II, Βαθμός Σύστασης: A [2]).
- Ασθενείς σταδίου II χαμηλού κινδύνου, μπορούν να ενταχθούν σε κλινική μελέτη, να παρακολουθηθούν χωρίς τη χορήγηση χημειοθεραπείας, ή να εκτιμηθούν για επικουρική χημειοθεραπεία με capecitabine ή συνδυασμό 5-FU με λευκοβορίνη (5-FU/LV).
- Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης MOSAIC [96-99], καθώς και τις μακροπρόθεσμες συνέπειες από τη βασισμένη στην οξαλιπλατίνη χημειοθεραπεία, το NCCN δεν θεωρεί ότι η χρήση του FOLFOX (5-FU με οξαλιπλατίνη) είναι κατάλληλη για ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου II χαμηλού κινδύνου (Επίπεδο ένδειξης: II, Βαθμός Σύστασης: A [2]).

- Ασθενείς υψηλού κινδύνου σταδίου II (T3-T4, N0, M0), δηλαδή ασθενείς με πτωχούς προγνωστικούς δείκτες, όπως: όγκους T4 (στάδιο IIB/IIIC), χαμηλού βαθμού ιστολογικής διαφοροποίησης (grade3 ή 4), λεμφαγγειακή διήθηση του όγκου, περινευρική διήθηση, απόφραξη του παχέος εντέρου, με εντοπισμένη διάτρηση, με όρια όγκου πολύ κοντά στο σημείο διατομής, ή με αβέβαια, ή θετικά όρια εκτομής, καθώς και με ανεπαρκή αριθμό εξαιρεθέντων λεμφαδένων (<12) θα πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για επικουρική χημειοθεραπεία με 5-FU/LV/οξαλιπλατίνη (mFOLFOX6 ή FLOX), 5-FU/LV ή μονοθεραπεία με τον παράγοντα capecitabine (Επίπεδο ένδειξης: II, Βαθμός Σύστασης: A [2]).

*Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις που να καταδεικνύουν ότι ασθενείς υψηλού κινδύνου σταδίου II είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν στην χημειοθεραπεία, από ασθενείς χωρίς χαρακτήρες υψηλού κινδύνου. Επιπρόσθετα το όφελος της χημειοθεραπείας στον πληθυσμό δεν φαίνεται να βελτιώνει την συνολική επιβίωση πάνω από 5%. Η λήψη της απόφασης χορήγησης επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς σταδίου II θα πρέπει να γίνεται κατόπιν συζητήσεων μεταξύ θεράποντος και ασθενούς, σε εξατομικευμένο επίπεδο, και να περιλαμβάνει εξηγήσεις για όλα τα χαρακτηριστικά της νόσου και ενδείξεις που αφορούν το πιθανό όφελος αλλά και την τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών σχημάτων [100].*

*Κατά την ανάλυση πληθυσμιακών μελετών σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου II που έλαβαν ή δεν έλαβαν χημειοθεραπεία αναδείχθηκε η απουσία διαφοράς στην 5ετή συνολική επιβίωση (78% vs 75%) [101]. Η μελέτη QUASAR, ωστόσο ανέδειξε μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση ασθενών σταδίου II που έλαβαν επικουρική θεραπεία με 5-FU/LV [102]. Στη μελέτη MOSAIC παρατηρήθηκε τάση για βελτιωμένη ελεύθερη νόσου επιβίωση, σε ασθενείς σταδίου II υψηλού κινδύνου, όταν έλαβαν FOLFOX έναντι του σχήματος 5-FU/LV [98], ενώ το ίδιο πλεονέκτημα δεν παρατηρήθηκε για τους υπόλοιπους ασθενείς που ήταν σταδίου II, αλλά χαμηλού κινδύνου [98]. Στους ασθενείς σταδίου II, έλλειμμα στην έκφραση των πρωτεϊνών MMR, ή υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια του όγκου (MSI-H), συσχετίζονται με καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα, αλλά και με ελαττωμένο πλεονέκτημα από τη χημειοθεραπεία με 5-FU, όπως έχει προαναφερθεί.*

- Για τους ασθενείς σταδίου III (T<sub>1-4</sub>, N<sub>1-2</sub>, M<sub>0</sub>), μετά την αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας, συνιστάται η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας για 6 μήνες (Επίπεδο ένδειξης: II, Βαθμός Σύστασης: A [2]). Οι θεραπευτικές επιλογές είναι: 5- FU/LV/οξαλιπλατίνη (mFOLFOX6) ως η θεραπεία εκλογής (κατηγορία 1) [96-99, 103], 5- FU/ οξαλιπλατίνη (FLOX) (κατηγορία 1) [104], capecitabine/οξαλιπλατίνη (CapeOx) [105], ή μεμονωμένη η χορήγηση της capecitabine [106] ή του συνδυασμού 5- FU/LV για τους ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για τη λήψη οξαλιπλατίνης [107-110] (Επίπεδο ένδειξης: II, Βαθμός Σύστασης: A [2]).

*Τα αποτελέσματα από μια μετά-ανάλυση 5 κλινικών δοκιμών στις οποίες ασθενείς σταδίου II και III είχαν τυχαιοποιηθεί σε δύο κατηγορίες στις οποίες είτε υποβάλλονταν σε χειρουργική επέμβαση και μόνο, είτε σε χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενη από την χορήγηση του χημειοθεραπευτικού παράγοντα 5-FU/LV, έδειξαν ότι οι ασθενείς οι οποίοι ωφελήθηκαν περισσότερο από την χημειοθεραπεία ήταν ασθενείς σταδίου III [107, 111]. Παρόμοια, σε μια ανάλυση 7 τυχαιοποιημένων μελετών, η συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου που εξαιρέθηκε και ακολουθήθηκε χημειοθεραπεία με 5-FU αυξήθηκε χαρακτηριστικά στους ασθενείς που ανευρέθηκαν θετικοί περιοχικοί λεμφαδένες, αλλά όχι σε ασθενείς σταδίου N0 [112]. Συνεπώς το όφελος της χημειοθεραπείας είναι υψηλότερο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, λόγω της κατάστασης των λεμφαδένων τους.*

*Για τους ασθενείς σταδίου III η 5ετής ελεύθερη νόσου επιβίωση ήταν 58,9% και 66,4% στα θεραπευτικά σκέλη του συνδυασμού 5-FU/LV και FOLFOX, αντίστοιχα (p=0,005), ενώ η βετής συνολική επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του FOLFOX (72,9% vs 68,7%, p=0,023) [97]. Νευροπάθεια (κυρίως grade 1) παρέμεινε σε ποσοστό 15,4% στην ομάδα του FOLFOX 4 έτη αργότερα, γεγονός που υποδεικνύει ότι η προκαλούμενη από την οξαλιπλατίνη νευροπάθεια μπορεί να μην είναι πλήρως αναστρέψιμη σε υποομάδα των θεραπευμένων ασθενών [97]. Το FOLFOX (κατά προτίμηση το mFOLFOX6) είναι η συνιστώμενη θεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου III (κατηγορία 1)*

*Η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III NSABP Protocol C-07, συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του FLOX (bolus 5-FU/LV/οξαλιπλατίνη) σε σύγκριση με το FULV (bolus 5-FU/LV) σε 2.407*

ασθενείς σταδίου II και III [103]. Αν και τα ποσοστά 4ετούς ελεύθερης νόσου επιβίωσης ήταν καλύτερα στο βραχίονα της μελέτης με το FLOX (73,2% vs 67%,  $p=0,005$ ), η συνολική επιβίωση δεν διέφερε σημαντικά ( $p=0,143$ ) [104]. Η τοξικότητα που εκδηλώθηκε με διάρροια ήταν σημαντική (38% και 32% στις δύο ομάδες των ασθενών, αντίστοιχα) [104].

Ο παράγοντας *capecitabine* από του στόματος, ως επικουρική θεραπεία σε καρκίνο σταδίου II είναι τουλάχιστον ισοδύναμος με το σχήμα της Mayo Clinic (*bolus iv 5-FU/LV*) [106]. Ο συνδυασμός της με οξαλιπλατίνα είναι επίσης αποτελεσματικός και με αποδεκτή τοξικότητα [105].

Η χορήγηση της *irinotecan*, είτε σε συνδυασμό με 5-FU/LV (IFL) (Cancer and Leukemia Group B Trial 89803), είτε στο συνδυασμό FOLFIRI (συνεχής έγχυση 5-FU, λευκοβορίνη, *irinotecan*) δεν οδήγησε σε καλύτερα ογκολογικά αποτελέσματα και συσχετίστηκε με αυξημένη αιματολογική τοξικότητα (ουδετεροπενία, ουδετεροπενικό πυρετό και θάνατο) [113-114].

Το *bevacizumab* ελέγχθηκε στη NSABP C-08 και στη μελέτη φάσης III AVANT σε ασθενείς με καρκίνο σταδίου II και III και είχε δυσμενές αποτέλεσμα [115-116]. Έτσι η χρήση του δεν έχει θέση στην επικουρική θεραπεία των σταδίων II και III.

- Ακτινοθεραπεία που πραγματοποιείται κατά την διάρκεια χορήγησης της 5-FU θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με όγκους T<sub>4</sub> που προσκολλώνται σε ένα σταθερό σημείο καθώς επίσης και σε υποτροπή της νόσου [2]. Τα πεδία στα οποία θα εφαρμοστεί ακτινοθεραπεία θα πρέπει να ορίζονται σαφώς από προεγχειρητικές ακτινολογικές εικόνες ή χειρουργικά clip. Η ακτινοθεραπεία ρυθμιζόμενης συχνότητας (*intensity-modulated radiotherapy*, IMRT) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις υψηλού κίνδυνου τοξικότητας του φυσιολογικού ιστού από την ακτινοθεραπεία. Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (*intraoperative radiotherapy*, IORT) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε T<sub>4</sub> ή σε υποτροπιάζουσες αλλοιώσεις. Η προεγχειρητική ακτινοβολία σε αυτούς τους ασθενείς προτιμάται έτσι ώστε να ενισχύσει την εξαιρεσιμότητα του όγκου [2].

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

### 3.4 Αντιμετώπιση ασθενών με μεταστατική νόσο από καρκίνο του κόλου

Ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου αναπτύσσουν μεταστάσεις σε ποσοστό 50–60%. Περίπου 15-25% των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου εμφανίζουν σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις, που σε ποσοστό 80-90% είναι μη εξαιρέσιμες [117-120]. Η μεταστατική νόσος εμφανίζεται συνήθως μετάχρονα με το ήπαρ να αποτελεί την πιο συχνή εντόπιση [121]. Νεκροτομικές μελέτες έδειξαν ότι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς που καταλήγουν από καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν ηπατικές μεταστάσεις, η δε ηπατική νόσος ενοχοποιείται για τον θάνατο της πλειονότητας των ασθενών αυτών [122]. Ωστόσο, πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές κατέδειξαν ότι η πενταετής επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του παχέος εντέρου ξεπερνά το 20% [119-123]. Επομένως η ανίχνευση ασθενών κατάλληλων για χειρουργική αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου του παχέος εντέρου, αποτελεί κρίσιμη παράμετρο προσέγγισης των ασθενών αυτής της κατηγορίας.

Κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, όπως η παρουσία εξωηπατικής νόσου, η παρουσία 3 ή περισσότερων μεταστατικών εστιών και ελεύθερο νόσου χρονικό διάστημα μικρότερο των 12 μηνών προ της εμφάνισης των ηπατικών μεταστάσεων, θεωρούνται αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου [124-129].

- Σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμη μεταστατική ηπατική νόσο και με πρωτοπαθή όγκο ασυμπτωματικό, που δεν προκαλεί απόφραξη του παχέος εντέρου, η παρηγορική κολεκτομή σπάνια ενδείκνυται και η χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας αποτελεί τον προτιμώμενο θεραπευτικό χειρισμό [2, 130].
- Τα δεδομένα που υποστηρίζουν την εκτομή εξωηπατικών εστιών είναι ιδιαίτερα περιορισμένα.

*Πρόσφατη αναδρομική μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη εκτομή ηπατικών και εξωηπατικών μεταστάσεων έδειξε χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης στους ασθενείς που είχαν*

*μόνο ηπατική νόσο, ενώ σχεδόν όλοι οι ασθενείς με εξωηπατικές μεταστάσεις υποτροπίασαν [131-132].*

- Χειρουργική εκτομή υποτροπών των μεταστατικών εστιών μπορεί να εκτελεστεί με ασφάλεια [2]. Η 5ετής επιβίωση ασθενών, ωστόσο, μειώνεται σημαντικά μετά από κάθε επανεκτομή των ηπατικών εστιών με θεραπευτικό σκοπό. Σημειωτέον ότι οι επανεκτομές ηπατικών μεταστατικών εστιών, καθώς και η παρουσία εξωηπατικής νόσου, αποτελούν ανεξάρτητους αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες [133]. Το NCCN, 2011 συστήνει την επανεκτομή ηπατικών, ή πνευμονικών μεταστάσεων σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς [2, 134].

- Η τοποθέτηση αντλίας έγχυσης χημειοθεραπείας στην ηπατική αρτηρία (Hepatic Arterial Infusion, HAI) παραμένει ακόμη ένας εγκεκριμένος θεραπευτικός χειρισμός (κατηγορία 2B) [2]. Το NCCN, 2011 συμφωνεί ότι η θεραπεία μέσω HAI πρέπει να εφαρμόζεται επιλεκτικά και μόνο σε ιδρύματα με μεγάλη εμπειρία τόσο στην ογκολογική όσο και στη χειρουργική θεώρηση της τεχνικής αυτής [2].

*Σε τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών που υπεβλήθησαν σε ηπατεκτομή για μεταστατική νόσο, η χορήγηση φλοξουριδίνης με δεξαμεθαζόνη μέσω HAI και ενδοφλέβια 5-FU/LV είχαν καλύτερη 2ετή ελεύθερη νόσου επιβίωση από τους ασθενείς που έλαβαν μόνο συστηματική χημειοθεραπεία [118, 135]. Αν και οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν καταφέρει να αποδείξουν πλεονέκτημα επιβίωσης, η σημαντική βελτίωση του ελεύθερου νόσου διαστήματος συγκριτικά με τη συστηματική χημειοθεραπεία είναι γεγονός.*

- Ο ρόλος τεχνικών που δεν περιλαμβάνουν εκτομή ή καταστροφή με άλλο τρόπο του ηπατικού παρεγχύματος είναι μάλλον αμφιλεγόμενος. Η χρήση αρτηριακού ακτινοεμβολισμού με μικροσφαιρίδια yttrium-90 σε ιδιαίτερα επιλεγμένους ασθενείς φέρει σύσταση κατηγορίας 3 με βάση τις περιορισμένες ενδείξεις που υπάρχουν [136].
- Ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς με μικρό αριθμό μεταστάσεων στο ήπαρ ή στους πνεύμονες (σύσταση κατηγορίας 3), ή στα πλαίσια κλινικών

μελετών. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θέση της χειρουργικής εκτομής. Σχετικές τεχνικές είναι η ακτινοθεραπεία ρυθμιζόμενης συχνότητας (intensity-modulated radiotherapy, IMRT), η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, κλπ [137-138].

- Αν και η χειρουργική εκτομή αποτελεί την ιδεώδη προσέγγιση των ηπατικών μεταστάσεων που είναι εξαιρεσιμες, ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε εκτομή, λόγω συμπαρομαρτούντων νοσημάτων, θέσης των μεταστατικών εστιών ή παραμονής ανεπαρκούς ηπατικής μάζας μετά την αφαίρεση των μεταστάσεων, είναι υποψήφιοι για την εφαρμογή εξάχνωσης με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων (Radiofrequency Ablation, RFA) [139].

*Οι περισσότερες μελέτες (αναδρομικές) συνηγορούν στο ότι η χρήση του RFA δεν προσφέρει τόσο καλά αποτελέσματα, όσον αφορά τις τοπικές υποτροπές και την ολική επιβίωση των ασθενών, σε σύγκριση με τη χειρουργική εξαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων, αν και δεν είναι πλήρως ξεκάθαρο αν αυτό οφείλεται σε κάποιο βαθμό στην επιλογή των ασθενών και/ή σε τεχνικούς περιορισμούς της εφαρμογής του RFA [140-141].*

### 3.4.1 Εκτίμηση της εξαιρεσιμότητας των ηπατικών μεταστάσεων

Η σύσταση από το NCCN, 2011 είναι ότι οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με δυνητικά εξαιρεσιμες ηπατικές μεταστάσεις πρέπει να αξιολογούνται από πολυδύναμη ογκολογική ομάδα, η οποία περιλαμβάνει και έμπειρο χειρουργό ήπατος, προς εκτίμηση της δυνατότητας χειρουργικής εξαίρεσης [2].

- Τα κριτήρια που καθορίζουν την καταλληλότητα των ασθενών για χειρουργική εξαίρεση της μεταστατικής νόσου, περιλαμβάνουν την πιθανότητα επίτευξης πλήρους εκτομής του συνόλου της εμφανούς νόσου με αρνητικά χειρουργικά όρια και την ταυτόχρονη δυνατότητα διατήρησης επαρκούς υπολειπόμενου ηπατικού παρεγχύματος [2, 141-145].
- Μόνο το μέγεθος δεν είναι αντένδειξη για τη χειρουργική εκτομή μιας ηπατικής μετάστασης.
- Η χειρουργική εξαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων δεν πρέπει να διενεργείται, εκτός εάν η πλήρης αφαίρεση όλου του εμφανούς

μεταστατικού όγκου είναι ρεαλιστικός στόχος προκειμένου να επιτευχθεί μια R0 εκτομή, δεδομένου ότι η μη πλήρης εκτομή, ή η ογκομείωση δεν έχει αποδειχθεί ότι έχουν κάποια ωφέλεια [2, 142].

### 3.4.2 Μετατροπή μη εξαιρέσιμων σε χειρουργικά εξαιρέσιμες μεταστάσεις

Η πλειονότητα των ηπατικών μεταστάσεων είναι μη εξαιρέσιμες. Παρόλα αυτά, σε επιλεγμένες περιπτώσεις με νόσο περιορισμένη στο ήπαρ, η οποία όμως δεν μπορεί να αφαιρεθεί λόγω της διήθησης ή της στενής γειννίας με ζωτικές ανατομικές δομές, η χημειοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη ελάττωσης του μεγέθους των μεταστάσεων έτσι ώστε αυτές να καταστούν χειρουργικά εξαιρέσιμες. Συνεπώς, η εξαιρεσιμότητα των μεταστατικών εστιών μπορεί να επιτευχθεί σε ασθενείς με σημαντική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία [2, 141].

- Όταν σχεδιάζεται η αρχική χορήγηση χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμη μεταστατική νόσο, η οποία ωστόσο είναι δυνητικά μετατρέψιμη σε εξαιρέσιμη, οι συστάσεις του NCCN, 2011 ενθαρρύνουν τη χειρουργική επανεκτίμηση κάθε 2 μήνες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας και για αυτούς που συνεχίζουν τη χημειοθεραπεία, συνιστάται έκτοτε επανεκτίμηση κάθε 2 μήνες [2, 146, 147].

Στόχος δεν είναι η εξάλειψη της μικρομεταστατικής νόσου, αλλά η σμίκρυνση των μεταστάσεων, ώστε αυτές να κατάστούν χειρουργήσιμες. Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που βασίζονται στην οξαλιπλατίνη και στην ιρινοτεκάνη μπορεί να προκαλέσουν στεατοηπατίτιδα και βλάβη των ηπατικών κολποειδών αντίστοιχα [148-151]. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το ενδεχόμενο της ηπατοτοξικότητας, συνιστάται η εκτέλεση της χειρουργικής επεμβάσεως αμέσως όταν οι μεταστάσεις καταστούν χειρουργικά εξαιρέσιμες [2].

*Στη μελέτη των Pozzo και συν., η χορήγηση ιρινοτεκάνης σε συνδυασμό με 5-FU/LV οδήγησε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (32,5%), με αρχικά μη εξαιρέσιμη νόσο, σε εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων [144]. Στην τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III Intergroup N9741, όπου εκτιμήθηκε σε 795 ασθενείς η αποτελεσματικότητα χημειοθεραπείας που περιελάμβανε την οξαλιπλατίνη, η χειρουργική εξαίρεση των μεταστάσεων κατέστη δυνατή στο 3,3% του συνόλου των ασθενών [152]. Η προσθήκη του cetuximab (anti-*



EGFR) σε FOLFOX ή σε FOLFIRI στη μελέτη φάσης CELIM οδήγησε σε αύξηση της εξαιρεσιμότητας των μεταστάσεων από 32% σε 60% στους ασθενείς με φυσιολογικό KRAS (wild-type KRAS) ( $p < 0.0001$ ) [153]. Σε δύο κλινικές μελέτες το FOLFOXIRI οδήγησε σε μεγαλύτερο ποσοστό R0 εκτομών σε σύγκριση με το FOLFIRI, (6% vs 15%,  $p = 0,033$  και 4% vs 10%,  $p = 0,08$ ) [154-155]. Το bevacizumab σε συνδυασμό με CapeOx ή με FOLFOX (διπλή τυφλή προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη 1400 ασθενών) δεν προσέφερε κανένα όφελος σε ότι αφορά την ανταπόκριση ή τη μετατροπή σε εξαιρεσιμότητα [156].

### 3.4.3 Νεοεπικουρική και επικουρική χημειοθεραπεία για χειρουργικά εξαιρεσιμη μεταστατική νόσο

Ασθενείς με εξαιρεσιμη μεταστατική νόσο μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή των μεταστατικών εστιών, ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία, (επικουρική χημειοθεραπεία), ή σε περιεγχειρητική, νέο-επικουρική και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία [2]. Οι δύο προσεγγίσεις χαρακτηρίζονται από πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και προς το παρόν συγκρίνονται από μία μελέτη σε εξέλιξη (NSABP C-11) [157].

- Το NCCN, 2011 συστήνει τη χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας για μία συνολική περιεγχειρητική περίοδο 6 μηνών για τους περισσότερους από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή ηπατικών ή πνευμονικών μεταστάσεων [2]. Η επιλογή του χημειοθεραπευτικού σχήματος σε προεγχειρητικό, ή μετεγχειρητικό επίπεδο, εξαρτάται από μία σειρά παραγόντων, όπως η ανταπόκριση, η ασφάλεια και η τοξικότητα των χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών.

Ως αρχική χημειοθεραπεία για τη μεταστατική νόσο σε έναν ασθενή που είναι κατάλληλος για εντατική θεραπεία, προτείνεται η επιλογή ενός από 5 χημειοθεραπευτικά σχήματα: FOLFOX, FOLFIRI, CapeOx, 5-FU/LV σε συνεχή έγχυση, FOLFOXIRI [2, 108, 154, 155]. Οι βιολογικοί παράγοντες (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) χρησιμοποιούνται ως τμήμα της αρχικής θεραπείας. Η 5-FU σε συνεχή έγχυση είναι λιγότερο τοξική από την bolus χορήγηση, ενώ το IFL δεν είναι ανάμεσα στα συνιστώμενα σχήματα. Η 5-FU σε συνεχή έγχυση δύο φορές την εβδομάδα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ιρινοτεκάνη ή την οξαλιπλάτινα, ή να χρησιμοποιείται η capecitabine αντί αυτής.

- Σε όλους τους ασθενείς με μεταστατική νόσο (σταδίου IV) υπάρχει ισχυρή σύσταση για γονιδιακό έλεγχο του καρκινικού ιστού, είτε από τον πρωτοπαθή όγκο, είτε από τις μεταστάσεις, για τον έλεγχο παρουσίας μεταλλάξεων στα κωδικόνια 12 και 13 της κωδικοποιού περιοχής του γονιδίου KRAS (Επίπεδο ένδειξης: II, Βαθμός Σύστασης: A [2]).

*Η ύπαρξη μεταλλάξεων στα κωδικόνια 12 και 13 του εξονίου 2 της κωδικοποιού περιοχής του γονιδίου KRAS (περίπου 40% των καρκίνων του παχέος εντέρου φέρουν μεταλλάξεις στο KRAS) προβλέπει την έλλειψη ανταπόκρισης στη στοχευμένη θεραπεία με αντισώματα έναντι του αυξητικού επιδερμικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), δηλαδή των cetuximab και panitumumab [157-160]. Έτσι, η χορήγηση των παραγόντων αυτών συστήνεται στους μεταστατικούς καρκίνους που χαρακτηρίζονται από φυσιολογικό KRAS (wild-type, wt KRAS). Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι, αφού οι anti-EGFR παράγοντες δεν έχουν κάποιο ρόλο στην επικουρική θεραπεία των σταδίων I-III, ο γονοτυπικός έλεγχος για την παρουσία μεταλλάξεων δεν έχει θέση σε αυτά τα στάδια. Λόγω του ότι οι μεταλλάξεις στο KRAS αποτελούν πρώιμο γεγονός στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου, ο έλεγχος για την παρουσία τους μπορεί να γίνει στον πρωτοπαθή όγκο ή σε ιστό από τις μεταστάσεις. Η σχετική δοκιμασία πρέπει να γίνεται σε πιστοποιημένα εργαστήρια και δεν συνίσταται συγκεκριμένη μεθοδολογία (υβριδισμός, sequencing, κλπ.) [162]. Η εξέταση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε μονιμοποιημένα ιστολογικά παρασκευάσματα παραφίνης.*

- Λόγω του ότι η ανταπόκριση στο cetuximab σχετίζεται με την παρουσία μετάλλαξης στο γονίδιο BRAF (V600E) (ειδικά στη χρήση του cetuximab ως μη-πρώτης γραμμής θεραπείας), στις περιπτώσεις μεταστατικού καρκίνου που φέρει wt KRAS συστήνεται προαιρετικά ο γονοτυπικός έλεγχος του BRAF

Πολλοί όγκοι που χαρακτηρίζονται ως wt KRAS (χωρίς μεταλλάξεις), ενώ θα ήταν αναμενόμενο να ανταποκριθούν, δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση των anti-EGFR παραγόντων. Το γεγονός αυτό φαίνεται ότι οφείλεται σε μία συγκεκριμένη μετάλλαξη στο γονίδιο BRAF (V600E), που είναι παρούσα στο 5-9% των καρκίνων του παχέος εντέρου [163, 164].

### 3.4.5 Χημειοθεραπεία μετά από πρόοδο της νόσου

- Η συνιστώμενη θεραπεία για την πρώτη πρόοδο της νόσου σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπευτικό σχήμα που βασίζεται στην 5-FU ή την capecitabine, εξαρτάται από το αρχικό σχήμα. Για τους ασθενείς που έλαβαν FOLFOX ή CapeOx, συστήνεται FOLFIRI με ή χωρίς cetuximab ή panitumumab (μόνο οι όγκοι με wt KRAS) ή ιρινοτεκάνη σε συνδυασμό με cetuximab (μόνο οι όγκοι με wt KRAS) ή μόνο ιρινοτεκάνη (κατηγορία 2B) [2].
- Για τους ασθενείς που έλαβαν FOLFIRI, συστήνεται FOLFOX ή CapeOx μόνο, ή ιρινοτεκάνη σε συνδυασμό με cetuximab ή panitumumab [2].
- Για τους ασθενείς που έλαβαν 5-FU/LV ή capecitabine χωρίς οξαλιπλατίνα ή ιρινοτεκάνη ως αρχική επικουρική θεραπεία, οι επιλογές περιλαμβάνουν FOLFOX, CapeOx, FOLFIRI, ιρινοτεκάνη, ή ιρινοτεκάνη με οξαλιπλατίνα (IROX) [2].
- Για τους ασθενείς που έλαβαν FOLFOXIRI, συστήνεται ιρινοτεκάνη σε συνδυασμό με cetuximab ή cetuximab ή panitumumab (όγκοι με wt KRAS) [2].

### 3.4.6 Θεραπευτική στρατηγική στη μεταστατική νόσο

- Ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με ταυτόχρονες ή με σταδιοποιημένες χειρουργικές εκτομές [2].
- Όταν η απεικονιστική ογκομέτρηση θέτει ερωτηματικά σε ότι αφορά την επάρκεια του παραμένοντος μετά την εκτομή ηπατικού παρεγχύματος, έχει θέση ο προεγχειρητικός εμβολισμός του κλάδου της πυλαίας φλέβας που αντιστοιχεί στον προσβεβλημένο λοβό του ήπατος, προκειμένου να επιτευχθεί αύξηση του μεγέθους του εναπομένοντος τμήματος [165].
- Οι περισσότερες από τις συστάσεις που ισχύουν για τις ηπατικές, ισχύουν και για τις πνευμονικές μεταστάσεις [166]. Συνδυασμένες

εκτομές ηπατικών και πνευμονικών μεταστάσεων εκτελούνται σε πολύ επιλεγμένες περιπτώσεις [167].

- Εάν ο ασθενής είναι υποψήφιος για χειρουργική επέμβαση και οι μεταστάσεις είναι εξαιρεσιμες, προτείνονται οι παρακάτω επιλογές:
  - (1) Σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου και της μεταστατικής νόσου,
  - (2) Νεοεπιχειρητική χημειοθεραπεία για 2-3 μήνες [FOLFIRI, FOLFOX ή CapeOx με ή χωρίς bevacizumab ή FOLFIRI ή FOLFOX με ή χωρίς cetuximab ή panitumumab (μόνο οι όγκοι με wt KRAS)] ακολουθούμενη από σύγχρονη ή σταδιοποιημένη κολεκτομή, με εκτομή ηπατικών, ή πνευμονικών μεταστάσεων,
  - (3) Κολεκτομή ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία και εκτομή της μεταστατικής νόσου σε 2<sup>ο</sup> χρόνο [2].

Ασθενείς με μονήρη μετάσταση στον πνεύμονα, μπορούν να υποβληθούν κατ' αρχήν σε κολεκτομή και σε 2<sup>ο</sup> χρόνο σε θωρακοτομή και εκτομή της πνευμονικής μετάστασης. Η εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας σπάνια είναι απαραίτητη και πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα, τα οποία σχετίζονται με την παρουσία του όγκου στο παχύ έντερο (π.χ. πλήρης απόφραξη).

- Σε περιπτώσεις με μεταστάσεις μόνο στο ήπαρ, η ηπατική αρτηριακή έγχυση (Hepatic Arterial Infusion -HAI) έχει ένδειξη σε κέντρα με ογκολογικές και χειρουργικές ομάδες με σχετική εμπειρία (κατηγορία 2B [2]).
- Σε μη εξαιρεσιμη, αλλά δυνητικά μετατρέψιμη σε εξαιρεσιμη, μεταστατική νόσο, πρέπει να χορηγούνται χημειοθεραπευτικά σχήματα με υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και οι ασθενείς να επανεκτιμούνται κάθε 2 μήνες για το ενδεχόμενο της χειρουργικής εκτομής των μεταστάσεων [2].
- Εάν το bevacizumab έχει συμπεριληφθεί στο χημειοθεραπευτικό σχήμα, θα πρέπει να παρεμβάλεται μία χρονική περίοδος 6 εβδομάδων μεταξύ της τελευταίας δόσης του φαρμάκου και της χειρουργικής επεμβάσεως, ενώ το χρονικό διάστημα από την χει-

ρουργική επέμβαση έως την επανέναρξή του, πρέπει να είναι 6-8 εβδομάδες [2].

- Στους ασθενείς που επιτυγχάνεται η μετατροπή σε χειρουργήσιμη νόσο, εκτελείται σύγχρονη, ή σταδιοποιημένη εκτομή του παχέος εντέρου και των μεταστάσεων, που ακολουθείται από χημειοθεραπεία, η οποία στο σύνολό της, (μαζί με την προεγχειρητική χορήγηση), πρέπει να συμπληρώνει μία χρονική περίοδο 6 μηνών [2].
- Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη χημειοθεραπεία, πρέπει να λάβουν πιο εντατική θεραπεία για προχωρημένη ή μεταστατική μη εξαιρέσιμη νόσο. Ογκομειωτική επέμβαση, ή καταστροφή με εξάχνωση (RFA) χωρίς θεραπευτική πρόθεση δεν ενδείκνυται [2].
- Η παρηγορική κολεκτομή σε μη εξαιρέσιμη μεταστατική νόσο πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα, τα οποία σχετίζονται με την παρουσία του όγκου στο παχύ έντερο (π.χ. πλήρης απόφραξη).  
Πρέπει να σημειωθεί ότι βελτίωση της πρωτοπαθούς εστίας συχνά παρατηρείται και με τη χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα 1-2 εβδομάδων. Η χορήγηση bevacizumab είναι επιτρεπτή και παρουσία του πρωτοπαθούς όγκου, χωρίς σοβαρό ενδεχόμενο αιμορραγίας ή διάτρησης του όγκου.
- Ασθενείς με περιτοναϊκές μεταστάσεις που προκαλούν απόφραξη, ή ενέχουν σοβαρό κίνδυνο να προκαλέσουν απόφραξη, υποβάλλονται σε παρηγορικές επεμβάσεις, όπως κολεκτομή, εκτρέπουσα στομία, παρακάμψεις, ή τοποθέτηση stent, οι οποίες ακολουθούνται από χημειοθεραπεία για προχωρημένη, ή μεταστατική νόσο [2].
- Σε περιπτώσεις μη αποφρακτικής περιτοναϊκής νόσου, η πρωτογενής θεραπεία είναι η χημειοθεραπεία [2].

*Η αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινώματωσης με ογκομειωτική περιτοναιοεκτομή και υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, είναι ακόμη σε ερευνητικό επίπεδο και δεν πρέπει να εφαρμόζεται εκτός κλινικών πρωτοκόλλων και δοκιμών [2, 168].*

- Στους ασθενείς με μετάχρονη εμφάνιση μεταστατικής νόσου, η αντιμετώπιση περιλαμβάνει μεταστασεκτομή, αν είναι εφικτή, ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία διαρκείας 6 μηνών [2].

### 3.5 Επιτήρηση μετά τη θεραπεία

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου αποσκοπεί στην έγκαιρη διάγνωση υποτροπής της νόσου, ώστε να είναι εξαιρέσιμη και ιάσιμη. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με κολοσκόπηση μπορεί να διαγνώσει μετάχρονους πολύποδες ή καρκίνους και την υποτροπή σε πρώιμο στάδιο.

- Ασθενείς με όγκους σταδίου I-III θα πρέπει να παρακολουθούνται με την λήψη ιατρικού ιστορικού και τη διενέργεια κλινικής εξέτασης κάθε 3-6 μήνες για 2 έτη και ακολούθως κάθε 6 μήνες για 5 έτη.
- Το CEA πρέπει να ελέγχεται κάθε 3 μήνες για 2 χρόνια και ακολούθως κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 5 έτη για όγκους T2 ή μεγαλύτερους [2, 169].
- Η κολοσκόπηση θα πρέπει να διενεργείται 1 χρόνο μετά την επέμβαση ή 6 μήνες μετεγχειρητικά αν η πραγματοποίησή της προεγχειρητικά δεν ήταν δυνατή, λόγω απόφραξης ή διάτρησης. Αν η μετεγχειρητική κολοσκόπηση είναι αρνητική, τότε συνιστάται η επανάληψη της σε 3 χρόνια και στη συνέχεια κάθε 5 έτη. Σε ασθενείς στους οποίους ανευρίσκονται αδενώματα μεγαλύτερα του ενός εκατοστού, λαχνωτά αδενώματα, ή αδενώματα με υψηλόβαθμη δυσπλασία, η κολοσκόπηση επαναλαμβάνεται σε 1 έτος [2, 170].
- Αξονική τομογραφία θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας συνιστάται σε ασθενείς σταδίου II και III κατ' έτος για τα πρώτα 3-5 έτη μετά την επέμβαση [2, 171].
- Αν διαπιστώνεται αύξηση του CEA, ο περαιτέρω έλεγχος περιλαμβάνει απεικονιστικές τεχνικές και κολοσκόπηση. Εάν η κολοσκόπηση είναι αρνητική, ενώ η στάθμη του CEA ανεβαίνει, τότε συνιστάται η διενέργεια επαναλαμβανόμενων CT κάθε 3 μήνες, μέχρι την αποκάλυψη μεταστατικής νόσου ή υποτροπής, ή η διενέργεια PET scan [2].

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al; National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:583-96.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer Version 3.2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
3. Senagore AJ, Fry R. Surgical management of colon cancer. In: Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemerton JH, Wexner SD, editors. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York: Springer; 2007. p. 395-404.
4. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, et al. Practice Parameters for Colon Cancer Prepared by The Standards Practice Task Force. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1269–1284.
5. Compton, C.C. and F.L. Greene, The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*, 2004. 54(6): p. 295-308.
6. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, pidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):256-63.
7. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):264-71.
8. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. *Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):1016-25.
9. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):979-94.
10. Washington MK, Berlin J, Branton P, et al; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Oct;133(10):1539-51.
11. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 1;27(31):5131-7.

12. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008 May;51(5):503-7.
13. Lo DS, Pollett A, Siu LL, Gallinger S, Burkes RL. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer*. 2008 Jan 1;112(1):50-4.
14. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol*. 2007 Feb;127(2):287-94.
15. Edge S B., et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2010, Springer.
16. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008 Feb;51(2):154-61.
17. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 1;21(15):2912-9.
18. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(2):272-9.
19. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA*. 2007 Nov 14;298(18):2149-54.
20. Gönen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. *Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6166-71.
21. Malassagne B, Valleur P, Serra J, et al. Relationship of apical lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:645-53.
22. Kawamura YJ, Umetani N, Sunami E, et al. Effect of high ligation on the long-term of patients with operable colon cancer, particularly those with limited nodal involvement. *Eur J Surg* 2000; 166:803–7.
23. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3570-5.
24. Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76:1165–7.



25. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol.* 1996;106:209-16.
26. Hernanz F, Revuelta S, Redondo C, et al. Colorectal adenocarcinoma: quality of the assessment of lymph node metastases. *Dis Colon Rectum* 1994;37:373-7.
27. Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al; Leukemia Group B Trial 80001. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001 *J Clin Oncol.* 2006 Feb 20;24(6):878-83.
28. Haboubi NY, Clark P, Kaftan SM, Schofield PF. The importance of combining xylene clearance and immunohistochemistry in the accurate staging of colorectal carcinoma. *J R Soc Med* 1992;85:386-8.
29. Mulsow J, Winter DC, O'Keane C, O'Connell PR. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Br J Surg.* 2003;90:1452.
30. Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, et al. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg.* 1999;86:482-6.
31. Kitagawa Y, Watanabe M, Hasegawa H, et al. Sentinel node mapping for colorectal cancer with radioactive tracer. *Dis Colon Rectum.* 2002 Nov;45(11):1476-80.
32. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg.* 2004;240:624
33. Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastases of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* 2002 Oct 15;20(20):4232-41.
34. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Dec 17;361(25):2449-60.
35. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease *N Engl J Med.* 1998 May 21;338(21):1481-7.

36. Grover S, Stoffel EM, Mercado RC, et al. Colorectal cancer risk perception on the basis of genetic test results in individuals at risk for Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 20;27(24):3981-6.
37. Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, Lindmark G, Nilbert M. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. *Am J Clin Pathol*. 2008 Feb;129(2):238-44.
38. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res*. 1998 Aug 1;58(15):3455-60.
39. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al; National Cancer Institute. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 1;25(7):767-72.
40. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):247-57.
41. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219-26.
42. S. Tejpar, F. Bosman, M. Delorenzi, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial). *J Clin Oncol*. 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2009 May 20;27 (15S): 4001.
43. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985;89:328-36.
44. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993;25:455-61.
45. Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:323-8.
46. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:200-6.

47. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:1286-95.
48. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:385-94.
49. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2004 ;47:1789-96.
50. Cranley JP, Petras RE, Carey WD, Paradis K, Sivak MV. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology*. 1986 Aug;91(2):419-27.
51. McAndrew MR, Saba A. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg* 1999;65:205–8.
52. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Abdominal radiology: evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol* 1999;9:78–84.
53. Lavin PT, Day J, Holyoke ED, et al. A statistical evaluation of baseline and follow-up carcinoembryonic antigen in patients with resectable colorectal carcinoma. *Cancer* 1981;47:823–6.
54. Rouffet F, Hay JM, Vacher B, et al. Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy vs. segmental colectomy. A prospective, controlled, multicenter trial. French Association for Surgical Research. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:651-9.
55. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol*. 2003 Apr;10(3):213-8.
56. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008 Feb;51(2):154-61.
57. Turnbull RB Jr, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 1967;166:420–7.
58. Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988;75:409–15.
59. Hayashi N, Egami H, Kai M, Kurusu Y, Takano S, Ogawa M. No-touch isolation technique reduces intraoperative shedding of tumor

- cells into the portal vein during resection of colorectal cancer. *Surgery* 1999;125:369–74.
60. Garcia-Olmo D, Ontanon J, Garcia-Olmo DC, Vallejo M, Cifuentes J. Experimental evidence does not support use of the “no-touch” isolation technique in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1449–56.
  61. Welch JP. Multiple colorectal tumors: an appraisal of natural history and therapeutic options. *Am J Surg* 1981;142:274–80.
  62. Whelan RL, Wong WD, Goldberg SM, Rothenberger DA. Synchronous bowel anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1989;32:365–8.
  63. Sugerbaker PH, Corlew S. Influence of surgical techniques on survival in patients with colorectal cancer: a review. *Dis Colon Rectum* 1982;25:545–57.
  64. Lopez MS, Monafo WW. Role of extended resection in the initial treatment of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery* 1993;113:365–72.
  65. Gall FP, Tonak J, Altendorf A. Multivisceral resections in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987;30:337–41.
  66. Hunter JA, Ryan JA, Schultz P. En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. *Am J Surg* 1987;154:67–71.
  67. Talamonti MS, Shumate CR, Carlson GW, Curley SA. Locally advanced carcinoma of the colon and rectum involving the urinary bladder. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:481–7.
  68. Young-Fadok TM, Wolff BG, Nivatongs S, Metzger PP, Ilstrup DM. Prophylactic oophorectomy in colorectal carcinoma: preliminary results of a randomized, prospective trial. *Dis Colon Rectum* 1998;41: 277–85.
  69. Morrow M, Enker WE. Late ovarian metastases in carcinoma of the colon and rectum. *Arch Surg* 1984;119: 1385–8.
  70. Runkel HS, Hinz U, Lehnert T, Buhr HJ, Herfarth C. Improved outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1998;85:1260–5.
  71. Smithers BM, Theile DE, Cohen JR, Evans EB, Davis NC. Emergency right hemicolectomy in colon carcinoma: a prospective study. *ANZ J Surg* 1986;56:749– 52.
  72. Matheson NA. Management of obstructed and perforated large bowel carcinoma. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1989;3:671–97.
  73. Lopez-Kostner F, Hool GR, Lavery IC. Management and causes of acute large bowel obstruction. *Surg Clin North Am* 1997;77:1265–90.

74. The SCOTIA Group. Single stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. *Br J Surg* 1995;82:1622–7.
75. Kopera T, Kisser M, Schultz F. Emergency surgery for colon cancer in the aged. *Arch Surg* 1997;132:1032–7.
76. Perrier G, Peillon C, Liberge N, Steinmetz L, Boyet L, Testart J. Cecostomy is a useful surgical procedure: study of 113 colonic obstructions caused by cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:50–4.
77. Kronberg O. Acute obstruction from tumor in the left colon without spread. A randomized trial of emergency colostomy versus resection. *Int J Colorectal Dis* 1995;10:1–5.
78. Dauphine CE, Tan P, Beart RW, Vukasin P, Cohen H, Corman ML. Placement of self-expanding metal stents for acute management of large-bowel obstruction: a collective review. *Ann Surg Oncol* 2002;9:574–9.
79. Spinelli P, Mancini A. Use of self-expanding metal stents for palliation of rectosigmoid cancer. *Gastrointest Endosc* 2001;53:203–6.
80. Binkert CA, Ledermann H, Jost R, Saurenmann P, Decurtins M, Zollikofer CL. Acute colonic obstruction: clinical aspects and cost-effectiveness of preoperative and palliative treatment with self-expanding metallic stents: a preliminary report. *Radiology* 1998;206:199–204.
81. Camunez F, Echenagusia A, Simo G, Turgano F, Vasquez J, Barreiro-Meiro I. Malignant colorectal obstruction treated by means of self-expanding metallic stents: effectiveness before surgery and in palliation. *Radiology* 2000;216:492–7.
82. Vernava AM, Moore BA, Longo WE, Johnson FE. Lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 1997;40:846–58.
83. Parkes BM, Obeid FN, Sorensen VJ, Horst HM, Fath JJ. The management of massive lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 1993;59:676–8.
84. Farner F, Lichliter W, Kuhn J, Fisher T. Total colectomy versus limited colonic resection for acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1999;178:587–91.
85. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1995;(19):51-6.

86. Wishner JD, Baker JW Jr, Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc.* 1995 Nov;9(11):1179-83.
87. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Jun 29;359(9325):2224-9.
88. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pålman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy A, Bonjer HJ. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009 Jan;10(1):44-52.
89. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al; UK MRC CLASICC Trial Group Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3061-8.
90. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al; for The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg.* 2007 Oct;246(4):655-62.
91. Kuhry E, Bonjer HJ, Haglind E, et al; COLOR Study Group. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc.* 2005 May;19(5):687-92.
92. D. J. Sargent for the Adjuvant Colon Cancer Endpoints (ACCENT) Group. Time-dependent patterns of failure and treatment benefit from adjuvant therapy for resectable colon cancer: Lessons from the 20,800-patient ACCENT dataset *J Clin Oncol.* 2007;25 (18S): 4008
93. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8664-70.
94. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 20;27(6):872-7.
95. de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant

- therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):460-5.
96. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
  97. de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al., Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years. *J Clin Oncol.* 23(16S):3501.
  98. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3109-16.
  99. de Gramont A, C. Boni C, M. Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *J Clin Oncol.* 20(18S):3501.
  100. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15;22(16):3408-19.
  101. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, Bach PB, Begg CB. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Oct 1;20(19):3999-4005.
  102. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study *Lancet.* 2007 Dec 15;370(9604):2020-9.
  103. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, Perret G, Nicolas P. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007046.
  104. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2198-204.
  105. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol.* 2007 Jan 1;25(1):102-9.

106. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2696-704.
107. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*. 1995 Apr 15;345(8955):939-44.
108. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer*. 1999 Sep;35(9):1343-7.
109. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8671-8.
110. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol*. 1999 Nov;17(11):3553-9.
111. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1356-63.
112. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1797-806.
113. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3456-61.
114. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3117-25.
115. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):11-6.



116. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol.* 2009 Apr;20(4):674-80.
117. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9243-9.
118. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2006 Sep;20(10):1161-76.
119. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):766-70.
120. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006 Sep;42(14):2212-21.
121. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 1997 Mar;15(3):938-46.
122. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis.* 1984 May;4(2):170-9.
123. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet.* 1994 Jun 4;343(8910):1405-10.
124. 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 Oct;240(4):644-57.
125. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg.* 2010 Sep 27;10:27.
126. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002 Jun;235(6):759-66.
127. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol.* 2005 Nov;12(11):900-9.

128. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol.* 1999 Oct;26(5):514-23.
129. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005 May;241(5):715-22.
130. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3379-84.
131. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol.* 2009 Aug;16(8):2138-46.
132. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol.* 2009 Sep;16(9):2411-21.
133. de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg.* 2009 Dec;13(12):2141-51.
134. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 1997 Jan;225(1):51-60.
135. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1999 Dec 30;341(27):2039-48.
136. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007045.
137. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 1;67(3):793-8.
138. Meyer J, Czito B, Yin FF, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensity-modulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer.* 2007 Jan;6(5):348-56.
139. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004 Jun;239(6):818-25.
140. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection

- radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg*. 2008 Dec;143(12):1204-12.
141. Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg*. 2009 Jun;197(6):737-9.
  142. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jan;12(1):165-92, xi.
  143. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist*. 2008 Jan;13(1):51-64.
  144. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2004 Jun;15(6):933-9.
  145. Vauthey JN, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol*. 2005 Dec;32(6 Suppl 9):S118-22.
  146. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol*. 2001 May;8(4):347-53.
  147. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2065-72.
  148. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9073-8.
  149. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol*. 2009 Sep;16(9):2391-4.
  150. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010 Nov;17(11):2870-6.
  151. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2004 Mar;15(3):460-6.

152. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol*. 2005 Mar;16(3):425-9.
153. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):38-47.
154. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1670-6.
155. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006 Mar 27;94(6):798-805.
156. Saltz LB, Clarke S, Díaz-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 Apr 20;26(12):2013-9.
157. Combination Chemotherapy and Bevacizumab Before or After Surgery in Treating Patients With Colorectal Cancer With Liver Metastases That Could Be Removed By Surgery. National Cancer Institute (NCI). 2011.
158. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1626-34.
159. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
160. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):663-71.
161. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):374-9.

162. Wang HL, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: The pathologist's role in the era of personalized medicine. *Adv Anat Pathol*. 2010 Jan;17(1):23-32.
163. Monzon FA, Ogino S, Hammond ME, et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Oct;133(10):1600-6.
164. Santini D, Spoto C, Loupakis F, et al. High concordance of BRAF status between primary colorectal tumours and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Ann Oncol*. 2010 Jul;21(7):1565.
165. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):451-5.
166. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jun;87(6):1684-8.
167. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg*. 2001 Mar;71(3):975-9.
168. 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 Jan 1;28(1):63-8.
169. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20;24(33):5313-27.
170. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2006 May-Jun;56(3):160-7.
171. Pfister DG, Benson AB 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2375-82.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.**

### **Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ**

---

#### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οι κατευθυντήριες οδηγίες και πληροφορίες σχετικά με τον προσυμπτωματικό πληθυσμιακό έλεγχο για καρκίνο του ορθού παρατίθενται στο:

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ: ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Οι κατευθυντήριες οδηγίες και πληροφορίες σχετικά με τους ορισμούς, την επιδημιολογία, τις συστάσεις περιεγχειρητικής αγωγής και τη σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού παρατίθενται στο:

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.**

#### **4.1 Προεγχειρητική διερεύνηση ασθενών με καρκίνο του ορθού**

Όλοι οι ασθενείς με καρκίνο ορθού πρέπει να υποβάλλονται σε προεγχειρητικό έλεγχο, που πέραν του ιστορικού και της φυσικής εξέτασης, περιλαμβάνει τα εξής (Βαθμός σύστασης: 2Α [1]) [1-3]:

- Εκτίμηση της κατάστασης της υγείας των ασθενών, με εκτίμηση του εγχειρητικού κινδύνου.
- Βιοψία της βλάβης και παθολογοανατομική εξέταση του βιοπτικού υλικού
- Πλήρη κολοσκοπικό έλεγχο αν είναι δυνατόν
- Αξονική τομογραφία κοιλίας – πυέλου
- Αξονική τομογραφία θώρακος
- Καρκινο-εμβρυϊκό αντιγόνο (CEA)

- Διορθική υπερηχοτομογραφία, ή μαγνητική τομογραφία πυέλου με ή χωρίς διορθικό πηνίο.
- Προεγχειρητική σήμανση του κοιλιακού τοιχώματος για την περίπτωση δημιουργίας στομίας (ειλεοστομίας, εγκαρσιοστομίας ή τελικής κολοστομίας).
- Σε ασθενείς με μεταστατική νόσο συνιστάται έλεγχος για μετάλλαξη στα κωδικόνια 12 και 13 του εξωνίου 2 του γονιδίου KRAS και σε περίπτωση απουσίας μετάλλαξης στο KRAS, έλεγχος για μετάλλαξη του γονιδίου BRAF.

*Όλοι οι ασθενείς με καρκίνο ορθού πρέπει να διερευνώνται διεξοδικά για την εκτίμηση της κατάστασης της υγείας τους, προκειμένου να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Στις περιπτώσεις που η δημιουργία κολοστομίας ή ειλεοστομίας είναι πιθανή, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται διεξοδικά και αν είναι δυνατόν παρουσία ειδικού στομαθεραπευτή.*

*Το ιστορικό και η φυσική εξέταση αποτελούν την απαραίτητη αρχική προσέγγιση στα πλαίσια της προεγχειρητικής διερεύνησης ενός ασθενούς με καρκίνο του ορθού. Η δακτυλική εξέταση και η ορθοσκόπηση παρέχουν πληροφορίες σχετικές με το μέγεθος του όγκου, την κινητικότητα, ή την προσκόλλησή του σε υποκείμενες δομές και την απόσταση από την πρωκτική αύλακα. Αν και θεωρούνται σημαντικές εξετάσεις, δεν είναι καθόλου ακριβείς για τη σταδιοποίηση του όγκου και συνεπώς ο ρόλος τους στον προεγχειρητικό σχεδιασμό της εγχειρήσεως είναι περιορισμένος. Η κλινική εξέταση θα καθορίσει τον απαιτούμενο περαιτέρω προεγχειρητικό έλεγχο, καθώς και την απαραίτητη προεγχειρητική προετοιμασία του ασθενούς.*

*Ο καθορισμός του εγχειρητικού κινδύνου αποτελεί δύσκολο εγχείρημα αλλά σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να επηρεάσει αποφασιστικά το θεραπευτικό πλάνο. Η χρήση προγραμμάτων ηλεκτρονικών υπολογιστών για την εκτίμηση του εγχειρητικού κινδύνου αποτελεί μια καλή επιλογή προς το σκοπό αυτό.*

*Η προεγχειρητική εκτίμηση θα πρέπει να περιλαμβάνει και το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς, προκειμένου να διακρίνει ασθενείς με οικογενή καρκινικά σύνδρομα και να διευκρινίσει τον οικογενειακό κίνδυνο.*

*Η πλήρης κολοσκόπηση επιβάλλεται για τον αποκλεισμό συγχρόνων νεοπλασμάτων, την ενδοσκοπική εξαίρεση συγχρόνων πολυπόδων και την λήψη βιοψιών για την παθολογοανατομική εξέ-*

ταση του βιοψικού υλικού. Σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατή η κολοσκόπηση προτείνεται ο βαριούχος υποκλυσμός.

Αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας, πυέλου και θώρακος, διορθική υπερηχοτομογραφία, ή μαγνητική τομογραφία πυέλου με ή χωρίς διορθικό πηνίο, θα πρέπει να γίνονται προεγχειρητικά για την κατά το δυνατόν ακριβέστερη προεγχειρητική σταδιοποίηση. Η αξονική τομογραφία κοιλίας παρέχει πληροφορίες σχετικά με την παρουσία μεταστάσεων και την διήθηση παρακειμένων οργάνων, αλλά ο ρόλος της στην σταδιοποίηση του όγκου κατά T είναι περιορισμένος [5]. Η διορθική υπερηχοτομογραφία έχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια στην διερεύνηση τόσο της ενδοτοιχωματικής διήθησης, όσο και των λεμφαδενικών μεταστάσεων, κυρίως προκειμένου για όγκους του κάτω τριτημορίου του ορθού [6]. Επιπλέον είναι εύκολα προσβάσιμη και φθηνή εξέταση. Η μαγνητική τομογραφία έχει μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια στην προεγχειρητική σταδιοποίηση των καρκινωμάτων του ορθού [7-8]. Φαίνεται ότι είναι περισσότερο ακριβής στην διάγνωση της τοιχωματικής διηθήσεως των T3 και T4 όγκων, ενώ η υπερηχοτομογραφία είναι ακριβέστερη προκειμένου περί όγκων T1 και T2 [8]. Αν και η ακρίβεια στην ανάδειξη των λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι ανάλογη εκείνης των υπερήχων, η μαγνητική τομογραφία έχει το πλεονέκτημα της ανάδειξης ευρύτερης περιοχής, σε περισσότερα επίπεδα, με συνέπεια την καλύτερη ανάδειξη της σχέσεως του όγκου προς την περιορθηκή περιτονία (ιδίως περιτονία του ορθού) [7]. Η μετανάλυση των Birat και συν. [9] έδειξε ότι στην ανάδειξη διηθημένων λεμφαδένων, η υπολογιστική τομογραφία υπολείπεται ως προς την ευαισθησία ενώ ως προς την ειδικότητα και οι 3 τεχνικές εμφανίζουν τα ίδια αποτελέσματα. Η ποζιτρονική υπολογιστική τομογραφία αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στην αξιολόγηση των ασθενών με υποτροπή της νόσου τοπική ή απομακρυσμένη [10], αλλά με βάση τα δεδομένα της σύγχρονης βιβλιογραφίας, ο ρόλος της στην προεγχειρητική σταδιοποίηση των ασθενών με καρκίνο του ορθού είναι περιορισμένος [11]. Δεδομένου όμως ότι υπολογιστική και μαγνητική τομογραφία παρέχουν παρόμοιες με την ποζιτρονική τομογραφία πληροφορίες ως προς τις απομακρυσμένες μεταστάσεις σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε κάποια θεραπεία, το υψηλό κόστος, το γεγονός ότι η PET-CT παραμένει μια δυσπρόσιτη εξέταση και με δεδομένα τα αποτελέσματα από τις λίγες ως τώρα μελέτες, η εφαρμογή της ποζιτρονικής τομογραφίας για την προεγχειρητική σταδιοποίηση ασθενών με καρκίνο ορθού πρέπει να γίνεται



σε άκρως επιλεγμένα περιστατικά και όχι ως ρουτίνα. Η διεγχειρητική υπερηχοτομογραφία αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την ανίχνευση και κυρίως την εκτομή ηπατικών μεταστάσεων αλλά ο ρόλος της περιορίζεται από το γεγονός ότι αποτελεί μια εξέταση που η εγκυρότητά της εξαρτάται από τον εξεταστή.

Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού συσχετίζεται με την παρουσία πνευμονικών μεταστάσεων ακόμα και χωρίς την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων [12]. Για το λόγο αυτό η απλή ακτινογραφία θώρακος πρέπει πλέον να αντικατασταθεί με αξονική τομογραφία θώρακος.

Τα επίπεδα του καρκινοεμβρικού αντιγόνου CEA, θα πρέπει να διευκρινίζονται προεγχειρητικά. Η πτώση των επιπέδων του καρκινοεμβρικού αντιγόνου σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από την αφαίρεση του όγκου και η παρακολούθησή τους κατά την διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης είναι σημαντική για την πρόιμη διάγνωση της υποτροπής της νόσου. Η χρήση του CEA σαν δοκιμασία ασυμπτωματικού ελέγχου (screening test) δεν συνιστάται λόγω χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας [13]. Για τον ίδιο λόγο δεν συνιστάται ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας σαν εξέταση ρουτίνας [14-15].

Σε ασθενείς με μεταστατική νόσο συνιστάται έλεγχος για μετάλλαξη στα κωδικόνια 12 και 13 του εξώνιου 2 του γονιδίου KRAS και σε περίπτωση απουσίας μετάλλαξης στο KRAS, έλεγχος για τη μετάλλαξη V600E του γονιδίου BRAF. Ο έλεγχος αυτός θα συμβάλει στον καθορισμό της θεραπευτικής παρέμβασης με μονοκλωνικά αντισώματα [16-18].

Μέσα από τον προεγχειρητικό έλεγχο θα προκύψει το κλινικό στάδιο της νόσου το οποίο και εν πολλοίς θα υπαγορεύσει και τα επόμενα θεραπευτικά βήματα.

Οι μέθοδοι προεγχειρητικής σταδιοποίησης πρέπει συνεχώς να αξιολογούνται, δεδομένου ότι η υπέρ- ή η υπό- σταδιοποίηση της νόσου μπορεί να αλλάζει το θεραπευτικό πλάνο, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπό- ή υπερ- θεραπευτική παρέμβαση, με επίδραση στην επιβίωση, στη νοσηρότητα και θνητότητα από την επέμβαση και στην ποιότητα ζωής του ασθενούς μετεγχειρητικά.

## 4.2 Αρχές παθολογοανατομικής εξέτασης παρασκευάσματος καρκίνου ορθού

Η παθολογοανατομική εξέταση στον καρκίνο του ορθού είτε πρόκειται για βιοψία τμήματος της βλάβης, είτε για παρασκεύασμα ενδοσκοπικής τοπικής ή ογκολογικής εκτομής, πρέπει να ακολουθεί συγκεκριμένους κανόνες, έτσι ώστε τα αποτελέσματα να απαντούν σε συγκεκριμένα ερωτήματα που θα κατευθύνουν τα επόμενα θεραπευτικά βήματα.

### 4.2.1 Κακοήθης πολύποδας που εξαιρείται ενδοσκοπικά

Ως κακοήθης πολύποδας ορίζεται ο πολύποδας που εμφανίζει εξαλλαγή σε καρκίνο με διήθηση δια της βλεννογόνιας μυϊκής στοιβάδας του υποβλεννογονίου χιτώνα (pT1). Εξαλλαγή σε στάδιο pTis δεν θεωρείται κακοήθης πολύποδας [19-21].

Πέρα από τη γενική περιγραφή, στην ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος πρέπει να αναφέρεται (Βαθμός σύστασης: 2A [1]) :

- Η ακεραιότητα ή όχι του παρασκευάσματος
- Η ιστολογική διαφοροποίηση (grade) του καρκίνου
- Η παρουσία τυχόν αγγειακής ή λεμφαγγειακής διήθησης
- Η κατάσταση των ορίων εκτομής.

*Αν και δεν υφίσταται ομοφωνία ως προς το τι συνιστά θετικό όριο εκτομής, από διάφορες μελέτες τα όρια εκτομής θεωρούνται θετικά όταν ο όγκος βρίσκεται σε απόσταση μικρότερη από 1 mm ή κατά άλλους 2 mm από το όριο εκτομής, ή όταν ανευρίσκονται καρκινικά κύτταρα επ' αυτού [22-24].*

### 4.2.2 Παρασκεύασμα διαπρωκτικής εκτομής

Στις διαπρωκτικές εκτομές η περιγραφή της ιστολογικής εξέτασης του παρασκευάσματος πρέπει να περιλαμβάνει (Βαθμός σύστασης: 2A [1]):

- Τη μέγιστη διάμετρο του καρκίνου
- Το βάθος διήθησης (T)
- Την ιστολογική διαφοροποίηση (grade) του καρκίνου

- Την παρουσία τυχόν λεμφαγγειακής, αγγειακής, ή περινευριδιακής διήθησης
- Την κατάσταση των ορίων εκτομής.

*Τα όρια εκτομής θεωρούνται θετικά όταν ο όγκος βρίσκεται σε απόσταση μικρότερη από 1 mm ή κατά άλλους 2 mm από το όριο εκτομής, ή όταν ανευρίσκονται καρκινικά κύτταρα στο όριο εκτομής που δημιουργεί η διαθερμία [25-26].*

#### **4.2.3 Παρασκευάσμα διακοιλιακής εκτομής καρκίνου ορθού**

Μετά την εξέταση ενός παρασκευάσματος καρκίνου ορθού, η παθολογοανατομική έκθεση πρέπει να περιλαμβάνει (Βαθμός σύστασης: 2A [1]):

- Περιγραφή του όγκου και του παρασκευάσματος
- Τον ιστολογικό τύπο του καρκινώματος
- Την ιστολογική διαφοροποίηση (grade) του καρκίνου
- Το βάθος διήθησης (T).  
*(Συλλογές βλέννης, χωρίς την παρουσία κυττάρων, μετά από προεγχειρητική ακτινο-χημειοθεραπεία, δεν θεωρούνται υπολειπόμενος όγκος).*
- Τον αριθμό των ανευρεθέντων λεμφαδένων και τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων.  
*(Συλλογές βλέννης χωρίς την παρουσία κυττάρων, μετά από προεγχειρητική ακτινο-χημειοθεραπεία, δεν θεωρούνται υπολειπόμενος όγκος).*
- Την παρουσία τυχόν περινευριδιακής διήθησης.  
*Από διάφορες μελέτες η παρουσία της έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση [25-27].*
- Την κατάσταση των εγγύς, άπω και περιμετρικών ορίων εκτομής.  
*Τα περιμετρικά όρια εκτομής (Circumferential Resection Margins - CRM) ορίζονται ως η μη περιτοναιοποιημένη επιφάνεια του παρασκευάσματος, που δημιουργείται κατά τη χειρουργική παρασκευή, κατά την εκτέλεση ολικής εκτομής του μεσοορθού. Όπως έχει καταδειχθεί η κατάσταση των περιμετρικών ορίων εκτομής αποτελεί ισχυρή προγνωστική παράμετρο σε ό,τι αφορά την τοπική υποτροπή και την επιβίωση [27-33]. Η εκτίμηση των περιμετρικών ορίων εκτομής ακολουθεί συγκεκριμένη τεχνική, που περιλαμβάνει χρώση της εξωτερικής επιφάνειας του όγκου με μελάνη και λεπτές*

εγκάρσιες τομές [34-35]. Η επάρκεια της μεσορθικής εκτομής θα πρέπει να βαθμολογείται [34, 36-37]. Ο χειρουργός πρέπει να καταδεικνύει με κάποιο τρόπο (πχ. με ράμμα ή clip) το σημείο που ο όγκος παρουσιάζει τη μέγιστη διεισδυτικότητά του, ούτως ώστε να διευκολύνει την παθολογοανατομική εκτίμηση των περιμετρικών ορίων εκτομής. Θετικά περιμετρικά όρια εκτομής ορίζονται όρια <1mm ή <2mm, ανάλογα με τη μελέτη στην οποία αναφερόμαστε [29, 38]. Στις περιπτώσεις που τα όρια εκτομής είναι θετικά, πρέπει να καταδεικνύεται αν αυτό οφείλεται σε επέκταση του όγκου ή στην παρουσία λεμφαδένων εντοπιζομένων πλησίον των ορίων εκτομής, δεδομένου ότι στην πρώτη περίπτωση το ποσοστό τοπικής υποτροπής φαίνεται να είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τη δεύτερη [3, 38].

- Σε περιπτώσεις καρκίνων σταδίου II όπου κατά την παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος ανευρίσκονται λιγότεροι από 12 λεμφαδένες, συνιστάται η επανεξέταση του παρασκευάσματος για πιθανή ανεύρεση και άλλων λεμφαδένων. Αν παρόλα αυτά ο αριθμός των λεμφαδένων εξακολουθεί να είναι μικρότερος από 12, πρέπει να σημειώνεται στην παθολογοανατομική έκθεση ότι διενεργήθηκε εκτεταμένος έλεγχος για την ανεύρεση περισσότερων λεμφαδένων.

Για την ακριβή σταδιοποίηση καρκίνων σταδίου II το AJCC, το UICC και το CAP συστήνουν την εξέταση 12 τουλάχιστον λεμφαδένων. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει διχογνωμία ως προς το ποιος είναι ο ελάχιστος αριθμός λεμφαδένων που πρέπει να εξεταστούν για να οριστεί το στάδιο II με ακρίβεια. Η πλειονότητα των μελετών αφορά σε ασθενείς με καρκίνο τόσο του ορθού όσο και του κόλου καθώς και ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προεγχειρητική χημειο ή και ακτινοθεραπεία. Διάφορες μελέτες υποδεικνύουν σαν ελάχιστο αριθμό λεμφαδένων που πρέπει να μελετηθούν για την ακριβή κατάταξη ασθενών στο στάδιο II >13, >7, >9, >20 ή >3 [39-44]. Ο αριθμός των λεμφαδένων που εκτέμνονται φαίνεται να εξαρτάται και από την ηλικία και το φύλο του ασθενούς, καθώς και από το βαθμό διαφοροποίησης και την εντόπιση του όγκου στο ορθό [41, 45]. Ο αριθμός των λεμφαδένων που ανευρίσκονται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προεγχειρητική χημειο/ακτινοθεραπεία είναι μικρότερος σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται αρχικά σε χειρουργική επέμβαση [39-40]. Με κριτήριο τους 12 λεμφαδένες για ακριβή σταδιοποίηση του σταδίου II, στις μέχρι τώρα μελέτες μόνο το 20% των ασθενών που υποβάλλονται σε προεγχειρητική

χημειο/ακτινο-θεραπεία μπορούν να σταδιοποιηθούν με ακρίβεια. Για το λόγο αυτό δεν μπορεί να καθοριστεί όριο αριθμού λεμφαδένων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε προεγχειρητική χημειο/ακτινο-θεραπεία. Η κλινική σημασία όμως αυτού του γεγονότος δεν μπορεί να εκτιμηθεί, δεδομένου ότι όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε προεγχειρητική χημειο/ακτινο-θεραπεία θα συνεχίσουν τη χημειοθεραπεία και μετεγχειρητικά.

- Λεμφαδένες που παρουσιάζουν μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα (isolated tumor cells – ITC) πρέπει να θεωρούνται ως αρνητικοί για μεταστατική νόσο αλλά να καταδεικνύονται με την ένδειξη N0(i+).

Η εξέταση του λεμφαδένα φρουρού επιτρέπει την εκτεταμένη ιστολογική ή/και ανοσοϊστοχημική εξέταση του λεμφαδένα για την ανίχνευση μεταστατικής νόσου. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό, όπως παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία, αφορούν εξέταση του λεμφαδένα σε πολλαπλές τομές, μετά από χρώση με αιματοξυλίνη και ηωσίνη, ή/και ανοσοϊστοχημική ανίχνευση κυττάρων θετικών σε κυτοκερατίνη [46-48]. Αν και οι υπάρχουσες μελέτες είναι υποσχόμενες, δεν υφίσταται ομόφωνος ορισμός για το τι συνιστά αληθές μεταστατικό καρκίνωμα. Η σύγχυση προκύπτει από την παρουσία μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων (isolated tumor cells - ITC) στον υπό εξέταση λεμφαδένα, γεγονός που ερμηνεύεται από ορισμένους ως μικρομετάσταση. Στην 7η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης των νεοπλασιών της διεθνούς ένωσης κατά του καρκίνου (UICC Cancer Staging Manual) αναφέρεται ότι μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα ή συναθροίσεις κυττάρων μικρότερες από 0,2 mm πρέπει να κατηγοριοποιούνται ως μεμονωμένα κύτταρα και όχι ως μικρομεταστατική νόσος [3]. Ορισμένοι ερευνητές θεωρούν τον ορισμό αυτό που βασίζεται στο μέγεθος ως ανεπαρκή και προτείνουν ότι η παρουσία καρκινικών εστιών με ενδείξεις ανάπτυξης στον λεμφαδένα θα πρέπει να θεωρείται ως μετάσταση ανεξαρτήτως μεγέθους [49-50]. Κατ' άλλους, μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα πρέπει να θεωρούνται αυτά που δεν παρουσιάζουν πολλαπλασιασμό εκτός των λεμφικών κολποειδών, ή επαφή, ή διήθηση του λεμφικού τοιχώματος. Τέλος ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία θετικών σε κυτοκερατίνη κυττάρων στον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο των λεμφαδένων σε ασθενείς σταδίου II συνδυάζεται με χειρότερη πρόγνωση [51-52]. Εν αναμονή νέων μελετών συνιστάται όπως λεμφαδένες που παρουσιάζουν μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα (isolated tumor cells – ITC), όπως αυτά ορίζονται από την 7η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποιή-

ησης των νεοπλασιών της διεθνούς ένωσης κατά του καρκίνου και τα οποία ανευρίσκονται είτε κατά τη χρώση με αιμοτοξυλίνη/ηωσίνη ή στην ανοσοϊστοχημεία, να θεωρούνται ως αρνητικοί για μεταστατική νόσο αλλά να καταδεικνύονται με την ένδειξη N0(i+) [3]. Προς το παρόν ο φρουρός λεμφαδένας και η ανίχνευση καρκινικών κυττάρων θα πρέπει να θεωρούνται ως τεχνικές υπό διερεύνηση και τα αποτελέσματα τους θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα με προσοχή και σε συσχέτιση με τα κλινικά δεδομένα.

- Η παρουσία καρκινικών εναποθέσεων υπορογόνια στο μεσεντέριο ή στους μη περιτοναιοποιημένους περικολικούς ή περιορθικούς ιστούς (Tumor Deposits), απουσία λεμφαδενικής διασποράς, πρέπει να καταδεικνύεται ως N1c.

*Οι καρκινικές εναποθέσεις (Tumor Deposits) αποτελούν καρκινικές συναθροίσεις στον περιορθικό λιπώδη ιστό σε ασυνέχεια με τον πρωτοπαθή όγκο, ή αγγειακές διηθήσεις με εξω-αγγειακή επέκταση στον περιορθικό λιπώδη ιστό και πρέπει να διαφοροποιούνται και να ταξινομούνται ξεχωριστά από λεμφαδένες με πλήρη κατάληψη από καρκινικά κύτταρα [3, 53-54].*

- Η επίδραση της νεο-επικουρικής θεραπείας στον καρκίνο.

*Η τελευταία έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης των νεοπλασιών απαιτεί ο παθολογοανατόμος να αξιολογεί την επίδραση της neo-adjvant θεραπείας στον καρκίνο του ορθού [3, 35, 55-56]. Ως ελάχιστο προαπαιτούμενο θεωρείται η διαβάθμιση αυτής της επίδρασης παρούσας ή απύσας. Από το College of American Pathologists και από την τελευταία έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης των νεοπλασιών συνιστάται η βαθμολόγηση της επίδρασης αυτής στις εξής κατηγορίες :*

*0 (Πλήρης ανταπόκριση) - απουσία βιώσιμων καρκινικών κυττάρων*

*1 (Μέτρια ανταπόκριση) – Παρουσία μεμονωμένων ή μικρών ομάδων κυττάρων*

*2 (Περιορισμένη ανταπόκριση) – Παρουσία καρκίνου με ανάπτυξη ίνωσης*

*3 (Πτωχή ανταπόκριση) – Περιορισμένη ή απύσα νέκρωση καρκινικών κυττάρων*

### 4.3 Η αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού ανά κλινικό στάδιο

Ο καθορισμός του βέλτιστου πλάνου αντιμετώπισης ενός ασθενή με καρκίνο του ορθού αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία που πρέπει να σχεδιάζεται από πολυδιάστατη ομάδα, με τη χειρουργική αντιμετώπιση να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας. Κατά τη διαμόρφωση του θεραπευτικού πλάνου για κάθε ασθενή πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν διάφοροι παράμετροι, όπως κατά πόσο η χειρουργική αντιμετώπιση θα είναι θεραπευτική ή παρηγορητική και το τελικό λειτουργικό αποτέλεσμα ως προς την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Συναφή με την ποιότητα ζωής του ασθενούς είναι η λειτουργία του εντέρου (αριθμός κενώσεων, εγκράτεια κτλ.), η λειτουργία του ουροποιητικού συστήματος, καθώς και η σεξουαλική λειτουργικότητα. Σε κάθε περίπτωση η αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού αποσκοπεί στην εφαρμογή μιας παρέμβασης, που στόχο θα έχει πρωτίστως τη θεραπεία του ασθενούς με τη μικρότερη επίπτωση στην ποιότητα της ζωής του.

Στους ασθενείς με καρκίνο του ορθού ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τους ασθενείς με καρκίνο του κόλου, με την τοπική υποτροπή να συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση [57-60].

Ο παράγοντας «χειρουργός» αποτελεί σημαντική μεταβλητή σε ότι αφορά τη νοσηρότητα, την τοπική υποτροπή και το ποσοστό διατηρήσεως του σφιγκτήρος.

*Αρκετές αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο αριθμός περιστατικών του χειρουργού και του νοσοκομείου στο οποίο εργάζεται, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν την συνολική έκβαση [61-63]. Στον αντίποδα άλλες μελέτες έδειξαν ότι ο χειρουργός και το νοσοκομείο στο οποίο εργάζεται επηρεάζουν κυρίως τα πρώιμα αποτελέσματα, με την επίδραση στην υποτροπή και την επιβίωση να είναι απειροελάχιστη [64-66]. Σε κάθε περίπτωση η απουσία προοπτικών μελετών καθιστά την εξαγωγή συμπερασμάτων δυσχερή ενώ από το σύνολο των μελετών τονίζεται η ανάγκη επαρκούς εκπαίδευσης και αφοσίωσης στη χειρουργική του παχέος εντέρου [67-68].*

### 4.3.1 Ασθενείς με εξαλλαγέντα πολύποδα ορθού

- Σε ασθενείς με εξαλλαγέντα πολύποδα ορθού που εξαιρείται ενδοσκοπικά η εκτομή θεωρείται επαρκής θεραπεία όταν (Βαθμός σύστασης: 2A [1]):
  - Το παρασκεύασμα εξαιρείται ακέραιο και όχι κατακερματισμένο.
  - Η ιστολογική διαφοροποίηση του καρκίνου είναι ευνοϊκή (grade 1 ή 2)
  - Απουσιάζει αγγειακή ή λεμφαγγειακή διήθηση
  - Τα όρια εκτομής είναι αρνητικά
- Σε κάθε περίπτωση η θέση του εξαιρεθέντα πολύποδα στο ορθό πρέπει να σημειώνεται από τον εκτελέσαντα την ενδοσκοπική εκτομή κατά τη διάρκεια της εκτομής ή εντός 2 εβδομάδων από την εκτέλεσή της (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Στις περιπτώσεις που τα ως άνω κριτήρια δεν πληρούνται ο ασθενής πρέπει να υποβάλλεται σε ευρύτερη εκτομή (διαπρωκτική εκτομή ή διακοιλιακή εκτομή αναλόγως) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

(Για περισσότερες πληροφορίες βλέπε και κεφ. 3.2 Αντιμετώπιση ασθενών με κακοήθη πολύποδα).

### 4.3.2 Ασθενείς σταδίου cT<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

Για καρκίνο ορθού κλινικού σταδίου cT<sub>1</sub>N<sub>0</sub> η αντιμετώπιση συνίσταται σε χειρουργική επέμβαση με επιλογές την διαπρωκτική εκτομή (διαπρωκτική τοπική εκτομή ή διαπρωκτική ενδοσκοπική μικροχειρουργική -TEM), ή την διακοιλιακή ογκολογική εκτομή (χαμηλή πρόσθια εκτομή ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή) (βλ. Διακοιλακές επεμβάσεις για καρκίνο ορθού).

Η διαπρωκτική εκτομή ενδείκνυται για πρώιμους καρκίνους που πληρούν τα κατάλληλα για την εκτέλεση της επέμβασης κριτήρια. Η διαπρωκτική ενδοσκοπική μικροχειρουργική (Transanal Endoscopic Microsurgery -TEM) βοηθά στην εκτομή όγκων με τις ίδιες ενδείξεις που εντοπίζονται στο ανώτερο τμήμα του ορθού.



Στα πλεονεκτήματα της διαπρωκτικής εκτομής -πέραν του ότι είναι μια σφιγκτηροσωστική επέμβαση- συγκαταλέγονται η μικρότερη νοσηρότητα και θνητότητα και η ταχύτερη ανάρρωση. Σε κάθε περίπτωση, για την επιλογή της χειρουργικής επεμβάσεως, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η απόφαση του ασθενούς, μετά από πλήρη και ενδελεχή ενημέρωση για τα ευρήματα, τα αναμενόμενα πρόωιμα και απώτερα αποτελέσματα, καθώς και τις επιπλοκές κάθε χειρουργικής επέμβασης.

- Τα κριτήρια που έχουν καθοριστεί για την διαπρωκτική εκτομή όγκων κλινικού σταδίου  $cT_1N_0M_0$  είναι (Βαθμός σύστασης: 2A [1]):
  - Στάδιο T1 στην προεγχειρητική απεικόνιση
  - Κατάληψη της περιμέτρου του εντερικού αυλού σε ποσοστό μικρότερο του 30%
  - Μέγεθος όγκου < 3 cm
  - Όγκος κινητός
  - Απόσταση από το δακτύλιο  $\leq 8$  cm
  - Καλή έως μέτρια ιστολογική διαφοροποίηση
  - Απουσία λεμφαγγειακής, αγγειακής, ή περινευριδιακής διήθησης
  - Απουσία λεμφαδενικής διήθησης στον προεγχειρητικό έλεγχο
  - Όρια εκτομής >3 mm από τον όγκο

#### 4.3.2.1 Τεχνικές λεπτομέρειες διαπρωκτικής εκτομής

- Τόσο στη διαπρωκτική εκτομή όσο και στην TEM η εκτομή συνίσταται σε κάθετη διατομή σε όλο το πάχος του εντερικού τοιχώματος μέχρι το περιορθικό λίπος.
- Στόχος είναι η επίτευξη αρνητικών ορίων εκτομής και σαν τέτοια έχουν καθοριστεί η παρουσία τουλάχιστον 3 mm υγιούς εντερικού τοιχώματος περίξ του όγκου.
- Ο κατακερματισμός του όγκου πρέπει να αποφεύγεται.
- Το εγχειρητικό παρασκεύασμα πρέπει να παραδίδεται για παθολογοανατομική εξέταση καθηλωμένο σε πινάκιο αφού έχουν σημειωθεί για σκοπούς προσανατολισμού τα όρια εκτομής.

*Η διαπρωκτική εκτομή προσφέρεται για όγκους  $T_1N_0M_0$  με ευνοϊκούς παθολογοανατομικούς χαρακτήρες, όπου τα αποτελέ-*

σματα της, ως προς την 5ετή επιβίωση, φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτά των ριζικών διακοιλιακών επεμβάσεων [69-71].

Για όγκους  $T_2N_0M_0$  τα υφιστάμενα δεδομένα είναι περιορισμένα γεγονός που καθιστά την εξαγωγή συμπερασμάτων δυσχερή. Από μελέτες πάντως σε ασθενείς με όγκους  $T_2N_0M_0$  που υποβλήθηκαν σε διαπρωκτική εκτομή φαίνεται ότι η τοπική υποτροπή είναι αρκετά υψηλότερη έναντι ασθενών σταδίου  $T_1N_0M_0$  σε ποσοστά που κυμαίνονται από 11-45%. Για το λόγο αυτό ασθενείς με όγκους  $pT_2N_0M_0$  μετά από διαπρωκτική εκτομή πρέπει να υποβάλλονται σε διακοιλιακές εκτομές.

Μειονέκτημα της διαπρωκτικής εκτομής είναι η απουσία παθολογοανατομικής σταδιοποίησης των περιοχικών λεμφαδένων. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι λεμφαδενικές μικρομεταστάσεις είναι αρκετά συχνές, ακόμα και σε πρώιμο καρκίνο του ορθού, με τη διορθική υπερηχοτομογραφία να αδυνατεί να τις αναδείξει [70, 72]. Το δεδομένο αυτό, μαζί με το γεγονός ότι η διαπρωκτική εκτομή αποτελεί μια απαιτητική χειρουργική τεχνική, ενδεχομένως υπαίτια για τυχόν καρκινική διασπορά, πιθανώς να αποτελεί και την αιτιολογική βάση που εξηγεί τα ευρήματα ορισμένων αναδρομικών μελετών, σύμφωνα με τις οποίες, η διαπρωκτική εκτομή σε σχέση με τις διακοιλιακές ριζικές επεμβάσεις εμφανίζει υποδεέστερα αποτελέσματα σε ότι αφορά την παράμετρο τοπική υποτροπή [57, 73]. Το γεγονός ότι το υλικό των μελετών για  $T_1$  όγκους είναι ανομοιογενές καθιστά την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων δυσχερή. Σε επιλεγμένα  $T_1$  περιστατικά με ευνοϊκούς παθολογοανατομικούς χαρακτήρες φαίνεται ότι τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με αυτά της διακοιλιακής ογκολογικής εκτομής. Αντιθέτως σύμφωνα με τις μέχρι τώρα μελέτες η υποτροπή σε  $T_2$  όγκους είναι αρκετά υψηλή, γεγονός που καθιστά την διαπρωκτική εκτομή στις περιπτώσεις αυτές υποδεέστερη. Εξ άλλου, διάφορες μελέτες έδειξαν ότι σε περίπτωση υποτροπής, η νόσος συνήθως ευρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο, με αποτέλεσμα η 5ετής επιβίωση μετά την ακολουθούσα χειρουργική επέμβαση να είναι σαφώς υποδεέστερη, σε σύγκριση με εκείνη της ριζικής επεμβάσεως, όταν αυτή εφαρμόζεται ευθύς εξ αρχής [52, 73-74]. Για το λόγο αυτό, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε διαπρωκτική εκτομή συνιστάται στενή μετεγχειρητική παρακολούθηση, για την έγκαιρη κατά το δυνατόν ανίχνευση τοπικής υποτροπής, που μπορεί να είναι και εξωαυλική.

Οπίσθιες προσπελάσεις όπως η εγχείρηση Kraske, ή η εγχείρηση York-Mason για την αντιμετώπιση πρώιμου καρκίνου του ορθού δεν συνιστούνται πλέον, δεδομένου ότι παρουσιάζουν υψηλή νοσηρότητα και υποδεέστερα λειτουργικά αποτελέσματα.

Στους ασθενείς κλινικού σταδίου  $cT_1N_0M_0$  που υποβάλλονται σε διαπρωκτική εκτομή του καρκίνου του ορθού, η ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος θα καθορίσει την περαιτέρω θεραπευτική παρέμβαση. Έτσι:

- Στις περιπτώσεις καρκίνου  $pT_1$ , που εκ του αποτελέσματος της ιστολογικής εξέτασως του εγχειρητικού παρασκευάσματος πληρούνται τα κριτήρια διαπρωκτικής εκτομής, ο ασθενής δεν χρήζει περαιτέρω θεραπείας και τίθεται σε στενή παρακολούθηση (βλ. Συστάσεις και παρακολούθηση σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Στις περιπτώσεις καρκίνου  $pT_1$ , που εκ του αποτελέσματος της ιστολογικής εξέτασως του εγχειρητικού παρασκευάσματος ο όγκος εμφανίζει χαμηλή διαφοροποίηση, λεμφαγγειακή, αγγειακή ή περινευριδιακή διήθηση (δηλ. δεν πληρούνται τα κριτήρια τοπικής εκτομής), πρέπει να προτείνεται στον ασθενή διακοιλιακή ογκολογική επέμβαση για την αντιμετώπιση της νόσου (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Ασθενείς κλινικού σταδίου  $pT_{2-3}$  που έχουν υποβληθεί σε διαπρωκτική εκτομή πρέπει να υποβάλλονται σε ογκολογική διακοιλιακή εκτομή (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Ασθενείς μετά από διαπρωκτική εκτομή που εκ της παθολογοανατομικής εξέτασης του παρασκευάσματος δεν πληρούν μεν τα κριτήρια της διορθικής εκτομής, αλλά δεν επιθυμούν, ή η κατάσταση υγείας τους δεν επιτρέπει να υποβληθούν σε ριζικότερες διακοιλιακές επεμβάσεις, πρέπει να υποβάλλονται σε συμπληρωματική χημειο-ακτινο-θεραπεία (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε διακοιλιακή ογκολογική εκτομή μετά από προηγηθείσα διαπρωκτική εκτομή, μπορούν να σταδιοποιηθούν καλύτερα ως προς τη λεμφαδενική και αγγειακή διασπορά. Συνεπώς η περαιτέρω θεραπευτική προσέγγιση των

ασθενών αυτών θα εξαρτηθεί από το τελικό παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου.

#### 4.3.3 Ασθενείς σταδίου cT<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

- Ασθενείς σταδίου cT<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> πρέπει να υποβάλλονται σε διακοιλιακές ογκολογικές εκτομές. Στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να επιδιώκεται η διατήρηση του σφιγκτήρα και η επίτευξη των καλύτερων δυνατών λειτουργικών αποτελεσμάτων, αν και ο στόχος αυτός δεν είναι πάντοτε εφικτός (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Για καρκίνους που εντοπίζονται στο μέσο και άνω τριτημόριο του ορθού, η αντιμετώπιση συνίσταται σε χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού, που εκτείνεται σε απόσταση τουλάχιστον 4-5 cm από το απώτερο όριο του όγκου. Σε περιπτώσεις που η δημιουργία αναστόμωσης δεν είναι εφικτή, ή όταν η δημιουργία μιας αναστόμωσης συνεπάγεται χειρότερη ποιότητα ζωής, εκτελείται τελική κολοστομία.
- Για όγκους του κατώτερου ορθού η χειρουργική επέμβαση συνίσταται σε πολύ χαμηλή εκτομή του ορθού με ολική εκτομή του μεσοορθού και κολο-πρωκτική αναστόμωση (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Η μεσοσφιγκτηριακή εκτομή του ορθού αποτελεί την πλέον ακραία περίπτωση σφιγκτηροσωστικής επεμβάσεως, που εκτελείται υπό προϋποθέσεις.
- Στις περιπτώσεις που δεν είναι εφικτή η δημιουργία αναστόμωσης, όπως σε καρκινώματα που βρίσκονται σε απόσταση μικρότερη από 1-2 cm από τον πρωκτικό δακτύλιο, ή σε όγκους που διηθούν τον πρωκτικό δακτύλιο ή τους ανελκτήρες, εκτελείται κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού και τελική κολοστομία (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Σε κάθε περίπτωση, η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών που υποβάλλονται σε διακοιλιακές εκτομές πρέπει να ακολουθεί τις αρχές της ολικής εκτομής του μεσοορθού (βλ. Διακοιλιακές επεμβάσεις για καρκίνο ορθού) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

- Η περαιτέρω αντιμετώπιση των ασθενών που υποβάλλονται σε διακοιλιακές ογκολογικές εκτομές θα εξαρτηθεί από το παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου (Βαθμός σύστασης: 2A [1]):
  - Ασθενείς σταδίου  $T_{1-2}N_0M_0$  δεν χρήζουν περαιτέρω θεραπείας και τίθενται σε παρακολούθηση (βλ. Συστάσεις και παρακολούθηση σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού).
  - Ασθενείς σταδίου  $T_3N_0M_0$  χρήζουν μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας (βλ. Χημειοθεραπεία και Ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο του ορθού).

#### 4.3.4 Ασθενείς σταδίου $cT_3N_0M_0$ ή $cT_{1-3}N_{1-2}M_0$

- Ασθενείς κλινικού σταδίου  $cT_3N_0M_0$  ή  $cT_{1-3}N_{1-2}M_0$  πρέπει να υποβάλλονται αρχικά σε νεο-επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία, εν συνεχεία να υποβάλλονται σε διακοιλιακές επεμβάσεις εκτομής και μετά να συνεχίζουν επικουρική χημειοθεραπεία. Ο συνολικός χρόνος χημειοθεραπείας πρέπει να φτάνει τους 6 μήνες (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Η νεο-επικουρική αντιμετώπιση συνίσταται σε ακτινοθεραπεία με συνεχή έγχυση 5-FU (Για  $cT_{1-3}N_{1-2}M_0$  Βαθμός σύστασης: 1 [1]), ή ακτινοθεραπεία με bolus έγχυση 5-FU και LV, ή ακτινοθεραπεία με χορήγηση Capecitabine (βλ. Χημειοθεραπεία και Ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο του ορθού) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Η χειρουργική επέμβαση εκτελείται 5-10 εβδομάδες μετά το πέρας της νεο-επικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας (βλ. Διακοιλιακές επεμβάσεις για καρκίνο ορθού). Μετά τη διακοιλιακή εκτομή και ανεξαρτήτως παθολογο-ανατομικού σταδίου ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει τη χημειοθεραπεία με 5-FU με ή χωρίς λευκοβορίνη [2A], ή FOLFOX [2A], ή capecitabine με ή χωρίς oxaliplatin [2A]. Ο συνολικός χρόνος της χημειοθεραπείας (προ και μετά την χειρουργική επέμβαση) πρέπει να φτάσει τους 6 μήνες (βλ. Χημειοθεραπεία και Ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο του ορθού) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

- Ασθενείς με σοβαρά παθολογικά προβλήματα που δεν επιτρέπουν τη χορήγηση προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας, μπορούν να υποβληθούν απευθείας σε διακοιλιακές επεμβάσεις εκτομής. Μετεγχειρητικά και ανάλογα με το παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου πρέπει να γίνεται επανεκτίμηση της κατάστασης της υγείας τους για το ενδεχόμενο να τους χορηγηθεί επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία (βλ. Χημειοθεραπεία και Ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο του ορθού) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

*Σημειωτέον ότι ήδη υπάρχουν μελέτες υπό διεκπεραίωση για τον καλύτερο προσδιορισμό των ασθενών σταδίου T<sub>3</sub>N<sub>0</sub> που πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, δεδομένου ότι υπάρχουν ενδείξεις ότι για όγκους που δεν διηθούν εκτεταμένα το μεσορθό ενδεχομένως η ακτινοθεραπεία να είναι περιττή [33, 75-76]. Μέχρι αποδείξεως του αντιθέτου όλοι οι ασθενείς σταδίου T<sub>3</sub>N<sub>0</sub> πρέπει να υποβάλλονται σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία.*

#### **4.3.5 Ασθενείς σταδίου cT<sub>4</sub>N<sub>any</sub>M<sub>0</sub>**

- Ασθενείς κλινικού σταδίου T<sub>4</sub> που για λόγους τοπικής επέκτασης δεν μπορούν να υποβληθούν σε R<sub>0</sub> εκτομή πρέπει να υποβάλλονται αρχικά σε χημειο-ακτινοθεραπεία, είτε με συνεχή έγχυση 5-FU ή με bolus έγχυση 5-FU και LV [σύσταση κατηγορίας 2A], ή με Capecitabine [σύσταση κατηγορίας 2A] (βλ. Αρχές ακτινοθεραπείας ασθενών με καρκίνο ορθού) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Αν ο όγκος καταστεί εξαιρέσιμος ακολουθεί ριζική διακοιλιακή εκτομή. Η χειρουργική επέμβαση εκτελείται 5-10 εβδομάδες μετά το πέρας της νεο-επικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας (βλ.: Διακοιλιακές επεμβάσεις για καρκίνο ορθού) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Μετά τη διακοιλιακή εκτομή και ανεξαρτήτως παθολογοανατομικού σταδίου ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει τη χημειοθεραπεία με 5-FU με ή χωρίς λευκοβορίνη [2A], ή FOLFOX [2A], ή capecitabine με ή χωρίς oxaliplatin [2A] (Βαθμός σύστασης: 2A [1]). Ο συνολικός χρόνος της χημειοθεραπείας (προ και μετά

την χειρουργική επέμβαση) πρέπει να φτάσει τους 6 μήνες (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

#### 4.3.6 Ασθενείς κλινικού σταδίου cT<sub>any</sub>N<sub>any</sub>M<sub>1</sub>

Η μεταστατική νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου στους ασθενείς που πάσχουν από κολο-ορθικό καρκίνο, με το ήπαρ να αποτελεί την κυριότερη θέση εμφάνισης μεταστάσεων.

*Από το σύνολο των ασθενών που διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά με καρκίνο παχέος εντέρου, ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 15-25% παρουσιάζει κατά τον προεγχειρητικό διαγνωστικό έλεγχο ηπατικές μεταστάσεις [77-78]. Από τον πληθυσμό αυτόν μόνο σε ένα ποσοστό 10-20% οι μεταστάσεις είναι εξαρχής εξαιρεσιμες [77-79]. Το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζονται με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις είναι σαφώς μικρότερο από το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζονται με μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς με σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς με μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις αλλά το επίπεδο ένδειξης είναι ακόμα χαμηλό [80].*

- Από διάφορες μελέτες προκύπτει ότι η χειρουργική εκτομή των μεταστάσεων αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή, που μπορεί να αυξήσει την επιβίωση ή και να θεραπεύσει ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από κολο-ορθικό καρκίνο (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Σε περιπτώσεις που η χειρουργική εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων δεν είναι εφικτή μπορεί να εφαρμοστεί Radiofrequency ablation (RFA).
- Χειρουργικές επεμβάσεις του τύπου της ογκομείωσης πρέπει να αποφεύγονται.

*Από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι η χειρουργική R0 εκτομή των μεταστάσεων υπερτερεί του RFA, τόσο όσον αφορά την 5ετή επιβίωση όσο και το ποσοστό τοπικής υποτροπής [81-82]. Κατά πόσο αυτό οφείλεται στην επιλογή των ασθενών, ή στους τεχνολογικούς περιορισμούς του RFA, μένει να αποδειχτεί. Συνεπώς ο στόχος σε κάθε ασθενή με κολο-ορθικό μεταστατικό καρκίνο πρέπει να είναι η χειρουργική R0 εκτομή.*

- Σε ασθενείς κλινικού σταδίου  $T_{any}N_{any}M_1$  πρέπει να εκτιμάται η εξαιρεσιμότητα των δευτεροπαθών εντοπίσεων (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).  
Τα κριτήρια εξαιρεσιμότητας συνεχώς εξελίσσονται και το βάρος συνεχώς μετατίθεται σε παράγοντες όπως η δυνατότητα επίτευξης  $R_0$  εκτομών με διατήρηση επαρκούς ηπατικού παρεγχύματος, παρά σε άλλους, όπως ο αριθμός ή το μέγεθος των μεταστάσεων [83]. Συνεπώς οι ασθενείς σταδίου  $cT_{\chi}N_{\chi}M_1$  πρέπει αρχικά να διακρίνονται ανάλογα με την εξαιρεσιμότητα ή όχι των μεταστάσεων.
- Σε κάθε περίπτωση, αλλά και ειδικά για ασθενείς που πρωτοδιαγιγνώσκονται με καρκίνο ορθού σταδίου  $cT_{\chi}N_{\chi}M_1$  η αντιμετώπιση πρέπει να αποτελεί έργο μιας πολυδιάστατης θεραπευτικής ομάδας για τον προγραμματισμό της καλύτερης δυνατής θεραπευτικής προσέγγισης.

#### 4.3.6.1 Ασθενείς κλινικού σταδίου $T_{any}N_{any}M_1$ που επιδέχονται ριζικής χειρουργικής εκτομής

- Στις περιπτώσεις που οι ηπατικές μεταστάσεις είναι εξαιρέσιμες, το νεόπλασμα δεν αποφράζει πλήρως τον εντερικό αυλό και η κατάσταση υγείας του ασθενούς το επιτρέπει, οι θεραπευτικές επιλογές συνίστανται στην εφαρμογή (Βαθμός σύστασης: 2A [1]):
  - α) Χειρουργικής επέμβασης για την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς εστίας και των μεταστάσεων (σύγχρονη εκτομή ή εκτομή κατά στάδια).
  - β) Χημειο-ακτινοθεραπείας ή
  - γ) Χημειοθεραπείας (Leucovorin ή Capecitabine μαζί με Oxaliplatin ή Irinotecan με ή χωρίς bevacizumab ή cetuximab ή panitumumab).
- Τα πιο πάνω μπορεί να εφαρμοστούν σε διάφορους συνδυασμούς. Σε κάθε περίπτωση η συνολική διάρκεια της χημειοθεραπείας, προ και μετά την χειρουργική επέμβαση, καλό είναι να φτάνει τους 6 μήνες (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).



- Στην περίπτωση που η αρχική αντιμετώπιση αφορά σε χημειοθεραπεία, αυτή συνίσταται σε χορήγηση FOLFIRI ή FOLFOX ή Cape-OX, με ή χωρίς bevacizumab και εναλλακτικά FOLFIRI ή FOLFOX με ή χωρίς cetuximab ή panitumumab (μόνο σε απουσία μετάλλαξης στο ογκογονίδιο KRAS) για 2-3 μήνες. Στη συνέχεια ο ασθενής υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση για την εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας και των μεταστάσεων. Αν οι συνθήκες το επιτρέπουν, οι εκτομές γίνονται σε ένα χρόνο, άλλως η εκτομή του ορθού και των ηπατικών μεταστάσεων γίνονται κατά στάδια. Ακολουθεί ακτινοθεραπεία με σύγχρονη χορήγηση λευκοβορίνης ή capecitabine. Εναλλακτικά η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί αμέσως μετά τη χημειοθεραπεία και πριν από τη χειρουργική επέμβαση (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Στην περίπτωση που η αρχική αντιμετώπιση αφορά σε χειρουργική επέμβαση, αυτή συνίσταται σε εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και των μεταστάσεων συγχρόνως ή κατά στάδια. Η τελική σταδιοποίηση στην περίπτωση αυτή θα κατευθύνει τα επόμενα θεραπευτικά βήματα. Στις περιπτώσεις σταδίων  $pT_{1-2}N_0M_1$  ακολουθεί χημειοθεραπεία με FOLFIRI ή FOLFOX ή Cape-OX, με ή χωρίς bevacizumab και εναλλακτικά FOLFIRI ή FOLFOX με ή χωρίς cetuximab ή panitumumab (μόνο σε απουσία μετάλλαξης στο ογκογονίδιο KRAS), ενώ στις περιπτώσεις  $pT_{3-4}N_{any}M_1$  και  $pT_{any}N_{1-2}M_1$  εκτός από χημειοθεραπεία εφαρμόζεται και ακτινοθεραπεία (Βαθμός σύστασης: 2A [1]). Στις τελευταίες περιπτώσεις η ακτινοθεραπεία, με σύγχρονη χορήγηση leucovorin ή capecitabine, μπορεί να προηγηθεί της χημειοθεραπείας η οποία με τη σειρά της συνίσταται σε 5-FU με ή χωρίς λευκοβορίνη ή FOLFOX ή capecitabine με ή χωρίς Oxaliplatin (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Τελευταία εναλλακτική προσέγγιση στους ασθενείς με καρκίνο ορθού και εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις συνίσταται στην χορήγηση αρχικά ακτινοθεραπείας, με σύγχρονη χορήγηση leucovorin ή capecitabine. Ακολουθεί χειρουργική επέμβαση για εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας και των ηπατικών μεταστάσεων συγχρόνως, ή κατά στάδια. Εν συνεχεία χορηγείται χημειοθεραπεία που συνίσταται σε FOLFIRI ή FOLFOX ή Cape-OX, με ή χωρίς bevacizumab και εναλλακτικά FOLFIRI ή FOLFOX με ή

χωρίς cetuximab ή panitumumab (μόνο σε απουσία μετάλλαξης στο ογκογονίδιο KRAS) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

*Κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση καρκίνου ορθού με ηπατικές μεταστάσεις, η χειρουργική ομάδα οφείλει να αντιμετωπίσει τον καρκίνο του ορθού σύμφωνα με τις αρχές της χειρουργικής ογκολογίας για τον καρκίνο ορθού (βλ. Διακοιλιακές επεμβάσεις για καρκίνο ορθού) και να αντιμετωπίσει τις ηπατικές μεταστάσεις επίσης σύμφωνα με τις αρχές της χειρουργικής ογκολογίας για τις ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο ορθού (βλ. Αρχές εκτομής ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο ορθού). Οι επεμβάσεις μπορεί να γίνουν συγχρόνως ή κατά στάδια.*

*Στα πλεονεκτήματα της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας περιλαμβάνονται η πρόωμη αντιμετώπιση της μικρομεταστατικής νόσου και ο καθορισμός της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στο σχεδιασμό της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας. Στα μειονεκτήματα της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας περιλαμβάνονται η προκαλούμενη από τη χημειοθεραπεία ηπατοτοξικότητα (στεάτωση και στεατοηπατίτιδα) καθώς και η ενδεχόμενη απώλεια του σωστού χρονικού πλαισίου εκτέλεσης της χειρουργικής επέμβασης, είτε λόγω προόδου της νόσου, είτε λόγω επίτευξης πλήρους ακτινολογικής ανταπόκρισης, δεδομένου ότι διάφορες μελέτες δείχνουν ότι παρά την φαινομενικά πλήρη ανταπόκριση, βιώσιμα καρκινικά κύτταρα μπορούν να ανιχνευτούν στις αρχικές εστίες [78, 84-85]. Συνεπώς κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας απαιτείται συνεχής εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς, τουλάχιστον ανά δίμηνο, για να καθοριστεί το κατάλληλο χρονικό πλαίσιο της χειρουργικής παρέμβασης.*

*Δεδομένης της έλλειψης μελετών για τον καρκίνο του ορθού, η χορήγηση FOLFOX ή Capecitabine με ή χωρίς Oxaliplatin βασίζεται σε παρέκταση των υπάρχουσών μελετών που αφορούν το κόλον. Επίσης τα δεδομένα που αφορούν τη χορήγηση ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με Capecitabine είναι περιορισμένα. Αποτελέσματα από τη μετεγχειρητική χορήγηση FOLFIRI απουσιάζουν καθώς οι μελέτες που το συγκρίνουν με το FOLFOX και το 5-FU/Leucovorin είναι υπό εξέλιξη. Η χορήγηση FOLFOXIRI σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνίσταται.*

*Η χορήγηση cetuximab ή panitumumab εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς χωρίς μετάλλαξη στο γονίδιο KRAS. Σε κάθε περίπτωση η χειρουργική επέμβαση πρέπει να εκτελείται τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά από την τελευταία δόση του bevacizumab, δεδομένου*

ότι το φάρμακο επιδρά στους μηχανισμούς επούλωσης [86-87]. Προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση *bevacizumab*, καθώς οι μελέτες για την ασφάλειά του όταν χορηγείται σε συνδυασμό με 5-FU, τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά, είναι περιορισμένες.

#### 4.3.6.2 Ασθενείς κλινικού σταδίου cT<sub>any</sub>N<sub>any</sub>M<sub>1</sub> που δεν επιδέχονται ριζικής χειρουργικής εκτομής

Η αντιμετώπιση ασθενών κλινικού σταδίου cT<sub>any</sub>N<sub>any</sub>M<sub>1</sub> που δεν επιδέχονται ριζικής χειρουργικής εκτομής θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων και την κατάσταση της υγείας των ασθενών.

- Στις περιπτώσεις που ο ασθενής εμφανίζει ηπατικές μεταστάσεις οι οποίες είναι ανεγχείρητες και το νεόπλασμα δεν αποφράσσει τον εντερικό αυλό ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε χημειοθεραπεία. Ασυμπτωματικοί ασθενείς είναι υποψήφιοι για εντατικοποιημένα χημειοθεραπευτικά σχήματα εκτός εάν η κατάσταση της υγείας τους δεν το επιτρέπει. Στα σχήματα αυτά περιλαμβάνονται FOLFIRI ή FOLFOX ή Cape-OX ή FOLFOXIRI με ή χωρίς τη χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά αυξητικών παραγόντων.
- Σκοπός της χημειοθεραπείας είναι η σμίκρυνση των μεταστάσεων ώστε να γίνουν χειρουργήσιμες. Για το λόγο αυτό και λαμβάνοντας υπ' όψιν και τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας ο ασθενής πρέπει να τυγχάνει συνεχούς επανεκτίμησης. Σε περίπτωση που η νόσος καταστεί χειρουργήσιμη, οι περαιτέρω χειρισμοί ακολουθούν τον αλγόριθμο που περιγράφεται για ασθενείς που επιδέχονται ριζικής χειρουργικής εκτομής.

*Η επανεκτίμηση ενός ασθενή με ανεγχείρητη νόσο για την πιθανότητα αυτή να έχει καταστεί εγχειρήσιμη, πρέπει να γίνεται μετά από προεγχειρητική χημειοθεραπεία διάρκειας 2 μηνών και ακολούθως ανά δίμηνο. Καλύτερες πιθανότητες μετατροπής σε εγχειρήσιμη παρουσιάζει η περιορισμένη σε θέσεις εντόπισης νόσος. Στην εκτίμηση της μετατροπής ανεγχείρητης νόσου σε εγχειρήσιμη για μια εντόπιση πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν και η εγχειρησιμότητα όλων των άλλων θέσεων που εντοπίζεται η νόσος. Εγχειρή-*

σιμη θεωρείται η νόσος όπου όλες οι εστίες μπορούν να αντιμετωπιστούν.

*Χειρουργική αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς εστίας στους ασθενείς αυτούς πρέπει να αποφεύγεται, καθώς επιπλοκές από την πρωτοπαθή εστία είναι ασυνήθεις, ενώ τυχόν χειρουργική επέμβαση καθυστερεί την έναρξη συστηματικής χημειοθεραπείας. Συνήθως πολλοί συμπτωματικοί ασθενείς θα βελτιωθούν ως προς τα συμπτώματά τους από τις πρώτες 1-2 εβδομάδες συστηματικής χημειοθεραπείας [88]. Συνεπώς χειρουργική αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς εστίας στους ασθενείς αυτούς πρέπει να εφαρμόζεται μόνο στις περιπτώσεις που η απόφραξη είναι αναπόφευκτη, ή η αιμορραγία οξεία και σημαντική.*

- Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία για τη μετατροπή ανεγχείρητης νόσου σε εγχειρήσιμη πρέπει να περιλαμβάνει σχήματα που παρέχουν τη μεγαλύτερη δυνατή ανταπόκριση (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα (αιμορραγία ή/και απόφραξη) μπορούν να αντιμετωπιστούν με χημειοακτινοθεραπεία, εκτομή του πάσχοντος τμήματος του ορθού, δημιουργία στομίας, τοποθέτηση stent, ή χρήση Laser για τη διάνοιξη του αυλού (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Αν η κατάσταση υγείας του ασθενούς δεν επιτρέπει την εφαρμογή εντατικοποιημένης θεραπείας, η αντιμετώπιση του ασθενούς συνίσταται σε υποστηρικτική αγωγή, με στόχο την καλύτερη δυνατή ποιότητα ζωής (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

#### **4.4 Διακοιλιακές επεμβάσεις για καρκίνο ορθού**

- Ασθενείς με καρκίνο ορθού που δεν δύνανται λόγω κλινικού σταδίου, ή δεν επιθυμούν να αντιμετωπιστούν με τοπική εκτομή, υποβάλλονται σε ριζικές διακοιλιακές επεμβάσεις. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να επιδιώκεται η διατήρηση του σφιγκτήρα και η επίτευξη των καλύτερων δυνατών λειτουργικών αποτελεσμάτων, αν και ο στόχος αυτός δεν είναι πάντοτε εφικτός. Σκόπιμο είναι ο θεράπων χειρουργός να εκτελεί ορθοσκόπηση πριν από την έναρξη της θεραπείας (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

- Για καρκίνους που εντοπίζονται στο ανώτερο ορθό, η αντιμετώπιση συνίσταται σε χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού, που εκτείνεται σε απόσταση τουλάχιστον 4-5 cm από το απώτερο όριο του όγκου για την επίτευξη επαρκούς μεσορθικής εκτομής, ακολουθούμενη από αναστόμωση για την αποκατάσταση της συνέχειας του παχέος εντέρου (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Για όγκους του κατώτερου τριτημορίου του ορθού, όρια εκτομής 1-2 cm περιφερικότερα του όγκου είναι αποδεκτά με την προϋπόθεση όμως ότι αυτά επαληθεύονται με ταχεία βιοψία επί νωπού παρασκευάσματος και συνοδεύονται με ολική εκτομή του μεσοορθού. Ακολουθεί αποκατάσταση της συνέχειας του παχέος εντέρου με κολο-πρωκτική αναστόμωση (Επίπεδο ένδειξης III, Βαθμός σύστασης B [2]) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Η μεσοσφιγκτηριακή εκτομή του ορθού αποτελεί την πλέον ακραία περίπτωση σφιγκτηροσωστικής επεμβάσεως, που εκτελείται υπό προϋποθέσεις.
- Στις περιπτώσεις που δεν είναι εφικτή η δημιουργία αναστόμωσης, όπως σε καρκινώματα που βρίσκονται σε απόσταση μικρότερη από 1-2 cm από την οδοντωτή γραμμή, ή σε όγκους που διηθούν τον πρωκτικό δακτύλιο, ή τους ανελκτήρες, εκτελείται κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού και τελική κολοστομία. Τελική κολοστομία μπορεί να δημιουργηθεί και στις περιπτώσεις που η δημιουργία μιας αναστόμωσης συνεπάγεται για τον ασθενή χειρότερη ποιότητα ζωής (Επίπεδο ένδειξης III, Βαθμός σύστασης B [2]) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

#### 4.4.1 Περιμετρικά όρια εκτομής

- Η ολική εκτομή του μεσοορθού συνίσταται στην en block εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου, μετά των λεμφαδενικών, λεμφαγγειακών, αγγειακών και περινευρικών εντοπίσεων. Η ολική εξαίρεση του μεσοορθού συσχετίζεται με τα μικρότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής και τα καλύτερα ποσοστά επιβίωσης [15, 19, 32] (Επίπεδο ένδειξης III, Βαθμός σύστασης B [2]) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

Ήδη από τη δεκαετία του 70, διάφορες μελέτες έδειξαν ότι στους καρκίνους του ορθού η περιφερική υποβλεννογόνια διήθηση σπανίως ήταν μεγαλύτερη από 1cm και όταν συνέβαινε, ο όγκος ήταν ήδη σε πολύ προχωρημένο στάδιο. Έτσι το όριο ασφαλούς εκτομής κατέβηκε στα 2 cm. Η επιβεβαίωση ήρθε από διάφορες μελέτες όπου φάνηκε ότι η χαμηλή εκτομή του ορθού και αναστόμωση ογκολογικά δεν διέφερε από την κοιλιοπερινεϊκή εκτομή [89]. Το θέμα μελετήθηκε και επαναβεβαιώθηκε από τους Williams και συν., οι οποίοι έδειξαν ότι όταν η περιφερική υποβλεννογόνια διήθηση ξεπερνά το 1 cm ο καρκίνος έχει ήδη δώσει μεταστάσεις [90]. Σε συνδυασμό δε με την ανάδειξη από τους Lane και Parks ότι οι τασσο-υποδοχείς για το ορθό βρίσκονται στους μύες του πυελικού εδάφους καθιερώθηκαν οι σφιγκτηρο-σωστικές επεμβάσεις [91].

Οι Heald και συν. σε μελέτη που δημοσίευσαν το 1982 παρατήρησαν ότι οι όγκοι του ορθού επεκτείνονται αρκετά συχνά εξωαυλικά, μέσα στο μεσοορθό πέραν των 2 cm περιφερικότερα του άνω ορίου του όγκου [92]. Έτσι αρχικά πρότειναν και ακολούθως εφάρμοσαν την ολική εκτομή του μεσοορθού σε ορθικούς καρκίνους του μέσου και κάτω τριτημορίου. Τα αποτελέσματα που δημοσίευσαν στο Lancet το 1986 ήταν τα καλύτερα που ανακοινώνονταν ως τότε, με το ποσοστό υποτροπής να έχει πέσει στο 2,7%. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα του Heald επιβεβαίωσαν οι Scott και συν., όταν στη δική τους μελέτη 5 από 20 όγκους παρουσίαζαν μικροσκοπική διήθηση στο περιφερικό μεσοορθό κατά συνέχεια ιστού ή λεμφογενώς μέχρι και 3 cm περιφερικότερα [93]. Κατά συνέπεια πρότειναν η εκτομή του όγκου και του μεσοορθού να γίνεται τουλάχιστο 5 cm περιφερικότερα του όγκου, στοχεύοντας σε μείωση της τοπικής υποτροπής από παραμονή μικροσκοπικών εστιών περιφερικότερα στο μεσοορθό. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και των Hida και συν. [94]. Συνεπώς, για τους καρκίνους του μέσου και κάτω τριτημορίου του ορθού συνιστάται ολική εκτομή του μεσοορθού. Για τους καρκίνους του άνω τριτημορίου η μερική εκτομή του μεσοορθού σε απόσταση μεγαλύτερη των 4 εκατοστών περιφερικότερα του κάτω ορίου του όγκου θεωρείται επαρκής.

Ως προς την υποβλεννογόνια διήθηση, κατά τους Karanjia και συν. 1 cm όριο είναι ογκολογικά αρκετό, αλλά επειδή απαιτείται άλλο 1 cm για να είναι δυνατό να γίνει αναστόμωση, το όριο για τις σφιγκτηροσωστικές επεμβάσεις είναι τα 2 cm [95]. Κατά τους Kivshino και συν., η προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία οδηγεί σε υποστροφή του όγκου σε βαθμό που μπορεί να γίνουν εκτομές με

όρια μικρότερα του 1cm γεγονός που μεταφράζεται σε λιγότερες κοιλιοπερινεϊκές εκτομές (10%) [96-97].

- Αναδρομικές μελέτες σύγκρισης κατά στάδια των κοιλιοπερινεϊκών εκτομών, δείχνουν ότι τα αποτελέσματά τους ως προς την επιβίωση και την τοπική υποτροπή είναι υποδεέστερα σε σχέση με τις χαμηλές πρόσθιες εκτομές [98-99].

*Ο λόγος για αυτή την απόκλιση δεν είναι απόλυτα γνωστός, αν και από ορισμένες μελέτες αυτό φαίνεται να συνδέεται με τον τρόπο που εκτελείται η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Όταν η εκτομή κατά τον περινεϊκό χρόνο οδηγεί σε κωνικό και όχι κυλινδρικό παρασκεύασμα, πολλές φορές το όριο εκτομής φτάνει πλησίον του όγκου, με αποτέλεσμα τα περιμετρικά όρια εκτομής να είναι θετικά [98]. Από πολλούς ερευνητές προτείνεται όπως ο κοιλιακός χρόνος κατά την TME να σταματάει κεντρικότερα και ο περινεϊκός χρόνος να εκτελείται με ευρύτερα όρια, έτσι ώστε στο τέλος να εκτέμνεται ένα κυλινδρικό παρασκεύασμα με ευρύτερα όρια κατά το πρωκτικό άκρο. Στις περιπτώσεις που η σύγκλιση του περινεϊκού τραύματος είναι δυσχερής, μπορούν για το σκοπό αυτό να γίνουν μυοδερματικοί κρημνοί.*

- Για τον καλύτερο έλεγχο των περιμετρικών ορίων εκτομής, ο χειρουργός πρέπει να καταδεικνύει με κάποιο τρόπο, (με ράμμα ή clip), το σημείο που ο όγκος παρουσιάζει τη μέγιστη διεισδυτικότητα του, ούτως ώστε να διευκολύνει την παθολογοανατομική εκτίμηση των περιμετρικών ορίων εκτομής (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

#### **4.4.1.1 Η τεχνική της Ολικής Εκτομής του Μεσοορθού (Total Mesorectal Excision, TME)**

Η είσοδος στην περιτοναϊκή κοιλότητα γίνεται με μέση υπέρ- υπό-ομφάλιο τομή, που φτάνει υποχρεωτικά στην ηβική σύμφυση και εκτείνεται σε όσο βαθμό απαιτείται για τη σωστή και ασφαλή διεξαγωγή της επέμβασης. Οι ανάγκες για καλή ορατότητα απαιτούν πολύ καλό φωτισμό του χειρουργικού πεδίου, ενώ αν διατίθενται λυχνίες μετώπου καλό είναι να χρησιμοποιούνται. Η καθήλωση του περιτοναίου χαμηλά στο δέρμα του όρους της Αφροδίτης και η χρήση αυτόματων αγκίστρων βοηθά στη δημιουργία καλού χειρουργικού πεδίου. Μετά την έρευνα της

κοιλίας, κινητοποιείται το αριστερό κόλον από τη σπληνική καμπή μέχρι τη μετάπτωση του σιγμοειδούς στο ορθό έχοντας σαν οδηγό την περιτονία του Gerota και αναγνωρίζοντας και διατηρώντας από έξω προς τα μέσα τα αριστερά έσω σπερματικά (ή ωοθηκικά) αγγεία και τον αριστερό ουρητήρα. Εάν εκτελείται υψηλή απολίνωση των αγγείων της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, πρέπει να γίνεται σε απόσταση 1-2 cm από την έκφυσή της, για να αποφευχθεί κάκωση του άνω υπογοαστρίου πλέγματος. Ακολουθεί διατομή του σιγμοειδούς, ή κατιόντος, μαζί με το σύστοιχο μεσεντέριο, τα οποία έλκονται προς τα εμπρός, για να εισέλθουμε στον οπισθο-ορθικό χώρο από την μέση γραμμή. Σε μια παραλλαγή της τεχνικής, ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις φλεγμονής στην περιοχή του σιγμοειδούς ή προηγηθείσης επέμβασης στην περιοχή, η είσοδος στον οπισθο-ορθικό χώρο γίνεται από τα δεξιά του μεσοορθού και συνεχίζεται από εκεί παρακάμπτοντας έτσι τυχούσα παθολογία που θα δυσχέραινε την είσοδο στο σωστό πλάνο διαχωρισμού [45]. Ανεξάρτητα από την επιλογή μας, στη φάση αυτή πρέπει να αναγνωριστούν και να διατηρηθούν στο επίπεδο του ακρωτηρίου των μαιεντήρων τα άνω υπογάστρια νεύρα. Όλες οι παρασκευές από το σημείο αυτό και στη συνέχεια, απαιτούν οξύ διαχωρισμό υπό άμεση όραση με ψαλίδι, διαθερμία, ψαλίδι υπερήχων κτλ. Ο αμβλύς διαχωρισμός στο στάδιο αυτό αποφεύγεται, γιατί οδηγεί σε κακώσεις νεύρων, αιμορραγία ή διάσπαση της ιδίως περιτονίας του ορθού, διακυβεύοντας το ογκολογικό αποτέλεσμα της επέμβασης [100-101]. Η κινητοποίηση συνεχίζεται αρχικά ουραίως και ακολούθως προς τα πλάγια, με συνεχή αναγνώριση και διατήρηση των νεύρων, ενώ μικροί διατιτραίνοντες κλάδοι διατέμνονται χωρίς πρόβλημα. Στο επίπεδο του τετάρτου ιερού σπονδύλου ανευρίσκεται και διατέμνεται ο ορθο-ιερός σύνδεσμος με ιδιαίτερη προσοχή, προκειμένου να αποφευχθεί αιμορραγία, ή κάκωση παρασυμπαθητικών νεύρων. Ο οπίσθιος διαχωρισμός ολοκληρώνεται στο επίπεδο των σφιγκτήρων. Κατά τον ίδιο τρόπο εκτελείται χειρουργικός διαχωρισμός έμπροσθεν του ορθού, αποφεύγοντας την διάσπαση της περιτονίας του Denonvilliers, εκτός εάν ογκολογικοί λόγοι το επιβάλλουν. Πλαγίως το ορθό συγκρατείται στην πύελο διά των πλαγίων συνδέσμων. Η διατομή τους γίνεται με διαθερμία και όχι με απολίνωση. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στο στάδιο αυτό για την αποφυγή κάκωσης του κάτω υπογοαστρίου πλέγματος και για το λόγο αυτό πρέπει να αποφεύγεται υπερβολική έλξη προς το αντίθετο πλάγιο. Η διατομή του ορθού γίνεται με συρραπτικά μηχανήματα, ή διαπρωκτικά με ψαλίδι, ή διαθερμία, εκτός αν γίνει κοιλιο-περινεϊκή εκτομή του ορθού. Ακολουθεί η αποκατάσταση.



#### 4.4.1.2 Η ανατομία του μεσορθού

Το πυελικό λίπος που περιβάλλει το ορθό και περιέχει τα αγγεία, λεμφαγγεία, λεμφαδένες και νεύρα του ορθού καλείται μεσορθό [100]. Ο όρος μεσορθό είναι κάπως αυθαίρετος αφού δεν έχει καμία ιστολογική συσχέτιση με μεσεντέριο (διπέταλη πτυχή του περιτοναίου). Περιέχει όμως, όπως και το μεσόκολο, την αγγείωση, τη νεύρωση και τους λεμφαδένες του ορθού. Ανατομικά το μεσορθό καλύπτεται από την ιδίως περιτονία του ορθού (*fascia propria recti*), η οποία με τη σειρά της μπροστά καλύπτεται από την περιτονία του Denonvilliers στους άνδρες, ή το ορθοκολπικό διάφραγμα στις γυναίκες και οπισθίως από την τοιχωματική περιτονία της πυέλου, γνωστή και ως περιτονία του Waldeyer [102-106]. Πλαγίως είναι καθηλωμένο στα πλάγια τοιχώματα της πυέλου μέσω των ιστικών σχηματισμών που καθιερώθηκαν να λέγονται «πλάγιοι σύνδεσμοι». Σε στεφανιαίες τομές το μεσορθό στο άνω τριτημόριο του ορθού έχει το σχήμα ημισελήνου, στο επίπεδο των σπερματικών κυστιδίων (ή στο άνω τμήμα του κόλπου) τη μορφή κύκλου με το ορθό έκκεντρα τοποθετημένο, ενώ στο κατώτερο τριτημόριο ανάμεσα στους ανελκτήρες γίνεται λεπτό για να εξαφανιστεί στη συμβολή των ανελκτάρων με τον πρωκτικό σφιγκτήρα.

Το οπίσθιο τοίχωμα της πυέλου σχηματίζεται από τους απιοειδή, κοκκυγικό και ανελκτήρα του πρωκτού μύες, την πρόσθια επιφάνεια του ιερού οστού και του κόκκυγα και τον πρωκτοκοκκυγικό σύνδεσμο. Όλα τα ανωτέρω καλύπτονται από τοιχωματική περιτονία – την περιτονία του Waldeyer. Η περιτονία αυτή θεωρείται συνέχεια της εγκαρσίας περιτονίας του κοιλιακού τοιχώματος. Οπισθεν της περιτονίας του Waldeyer βρίσκεται το προϊερό φλεβικό πλέγμα και η μέση ιερά αρτηρία. Διάσπαση της περιτονίας αυτής δυνατό να προκαλέσει δυσεπίσχετη αιμορραγία και να θέσει τον ασθενή σε κίνδυνο για τη ζωή του. Ανάμεσα στην περιτονία του Waldeyer και την ιδίως περιτονία του ορθού βρίσκεται ο οπισθο-ορθικός χώρος, ο οποίος πληρούται από λεπτή στοιβάδα αραιού συνδετικού ιστού. Η είσοδος στο χώρο αυτό και η απαρύγκλιτη παραμονή σε αυτόν, είναι προϋποθέσεις για την ορθή εκτέλεση της ολικής εκτομής του μεσορθού. Το κεφαλικό όριο του χώρου αυτού κατά τη μέση γραμμή δεν είναι σαφώς καθορισμένο, ενώ πλαγίως τερματίζει κατά μήκος των λαγόνιων αρτηριών. Ουραία ο χώρος τερματίζει στο επίπεδο όπου οι ανελκτήρες εισέρχονται στο σφιγκτηριακό μηχανισμό του πρωκτού.

Ουραία, κατά τη μέση γραμμή, στο επίπεδο του τετάρτου ιερού σπονδύλου, παρατηρείται πυκνή συγκέντρωση ινών σε κεφαλο-ουραία διάταξη, που συνδέουν στέρα τις δύο περιτονίες και που ονομάζεται ορθο-ιερή περιτονία ή ορθο-ιερός σύνδεσμος [105, 107]. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες ο σύνδεσμος αυτός περιέχει κλάδους της μέσης ιερής αρτηρίας ή/και φλέβες του προϊερού πλέγματος, γεγονός που απαιτεί προσοχή κατά το χειρουργικό διαχωρισμό και καλή αιμόσταση, ενώ άλλες μελέτες το έχουν αμφισβητήσει [108]. Η δομή αυτή σε έλξη του παρασκευάσματος προς τα πάνω κατά την χειρουργική παρασκευή δίνει στο μεσορθό δίλοβο εικόνα που όμως είναι τεχνητή.

Προσθίως, η περιτονία του Denonvilliers διαχωρίζει στους άνδρες την ιδίως περιτονία του ορθού από τον προστάτη και τις σπερματοδόχους κύστες. Η περιτονία του Denonvilliers θεωρείται από την πλειοψηφία των ερευνητών ως υπόλειμμα του περιτοναίου που αρχίζει από το κέντρο του περινέου και καταλήγει στο κόλπωμα του Douglas. Άλλες μελέτες θέλουν την περιτονία του Denonvilliers ως συμπύκνωση συνδετικού ιστού που ακολουθεί τη σύμπτωση του περιτοναίου όταν αυτό σχηματίζει το κόλπωμα του Douglas, ενώ άλλες ως συνονθύλευμα μεσεγγυματικών κυττάρων που εξορμούνται από το μεσεγγυματικό ιστό του ορθού και που διαφοροποιούνται σε συνδετικό ιστό [109-110]. Όλα αυτά έχουν μεγάλη σημασία στον καθορισμό του σωστού πλάνου διαχωρισμού στην TME. Στην πράξη πάντως οι δύο περιτονίες δημιουργούν 3 χώρους χειρουργικής παρασκευής, που αρκετές φορές δεν αναγνωρίζονται με ευκολία. Αν και τίποτα δεν έχει σαφώς αποδειχτεί, η πλειονότητα των ερευνητών συμφωνεί ότι ο ενδεδειγμένος χώρος χειρουργικού διαχωρισμού κατά την TME είναι αυτός που δημιουργείται ανάμεσα στην περιτονία του Denonvilliers και την ιδίως περιτονία του ορθού [90, 102]. Η διατήρηση άθικτης της περιτονίας του Denonvilliers θεωρείται ότι προστατεύει τα νεύρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος του ουρογεννητικού συστήματος από κάκωση, αλλά και ότι προφυλάσσει από τη δημιουργία ορθοκήλης. Κατά τους Aigner και συν. η περιτονία του Denonvilliers περιέχει νευρικό ιστό που ενδεχομένως να παίζει κάποιο ρόλο στο μηχανισμό της απόδευσης (τασσο-υποδοχείς;).

Στη γυναίκα το ορθο-κολπικό διάφραγμα αν και πιο λεπτό αντιστοιχεί στην περιτονία του Denonvilliers.

Ο όρος πλάγιος σύνδεσμος αποτελεί περιοχή στα πλάγια της πυέλου, όπου ο συνδετικός ιστός είναι πυκνότερος και απ' όπου διέρχονται η μέση αιμορροϊδική αρτηρία (αν υπάρχει) και φλέβα και τα νεύρα του

ορθού από το κάτω υπογάστριο πλέγμα. Η δομή αυτή δημιουργεί μια σχετική καθήλωση του ορθού στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα. Οι περισσότεροι συμφωνούν ότι πρόκειται για χειρουργική και όχι ανατομική δομή που προκύπτει στην πορεία της παρασκευής του μεσοορθού [105, 111]. Οι Nano και συν., τον αποκαλούν πλάγιο αγγειονευρώδες δεμάτιο [112], ενώ για τους Rutegard και συν., αποτελεί αληθή ανατομική δομή [113].

#### **4.4.1.3 Ολική εκτομή του μεσοορθού με διατήρηση των αυτόνομων νεύρων της πυέλου (Autonomic Nerves Preserving Total Mesorectal Excision)**

Κατά την τελευταία δεκαετία ή και περισσότερο, η TME έχει συνδυαστεί σαν τεχνική με την αναγνώριση και την αποφυγή κάκωσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος της πυέλου (Autonomic Nerves Preserving Total Mesorectal Excision, ANP-TME). Η πραγμάτωση αυτού του εγχειρήματος απαιτεί άριστη γνώση της ανατομίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος της πυέλου.

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, με ίνες που προέρχονται από τους συμπαθητικούς πυρήνες Θ12 – Ο2, σχηματίζει μέσω παρασπονδυλικών γαγγλίων το άνω υπογάστριο νευρικό πλέγμα. Από το πλέγμα αυτό ξεκινούν νευρικές ίνες για την πυέλο που σε αρκετές περιπτώσεις, (αλλά όχι συχνά), συμβάλλουν σε δύο μικρά νεύρα διαμέτρου 2-3 mm, το δεξιό και αριστερό άνω υπογάστριο νεύρο, τα οποία πορεύονται 1-2 cm επί τα εντός των ουρητήρων στο επίπεδο της εισόδου της ελάσσονος πυέλου. Στα πλάγια της πυέλου και σε στενή ανατομική συσχέτιση με τους πλαγίους συνδέσμους, σχηματίζουν μαζί με τα παρασυμπαθητικά νεύρα το πυελικό ή κάτω υπογάστριο αυτόνομο νευρικό πλέγμα. Στην πορεία τους προς το κάτω υπογάστριο πλέγμα τα άνω υπογάστρια νεύρα διέρχονται σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες από τον οπισθο-ορθικό χώρο, σε στενή ανατομική συσχέτιση με την ιδίως περιτονία του ορθού. Κατά τους Havenga και συν. τα νεύρα αυτά συνήθως διέρχονται μπροστά από την ιδίως περιτονία του ορθού [114], στο περιοριστικό λίπος, ενώ οι Takahashi και συν. πιστεύουν ότι αυτά πορεύονται μέσα στην ιδίως περιτονία του ορθού [115]. Η χορήγηση μικρών κλάδων προς το μεσορθό κατά την πορεία τους είναι σύνηθες φαινόμενο.

Το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα συμμετέχει στο σχηματισμό του κάτω υπογαστρίου πλέγματος, με νεύρα γνωστά και ως *pervi erigentes*, που ξεκινούν από τα I<sub>2</sub>-I<sub>5</sub> νευρικά τμήματα. Αφού εισέλθουν

στην πύελο πορεύονται για τα αρχικά 3-4 cm όπισθεν της τοιχωματικής περιτονίας και διαπερνώντας την εισέρχονται στον οπισθο-ορθικό χώρο κατά το πλάγιο πέρας του ορθο-ιερού συνδέσμου, όπου σύμφωνα με τους Havenga και συν. περικλείονται σε διπλή στοιβάδα της ιδίως περιτονίας του ορθού [114]. Από το σημείο αυτό πορεύονται πλαγίως για να σχηματίσουν μαζί με τα άνω υπογάστρια νεύρα το κάτω υπογάστριο πλέγμα.

Από το κάτω υπογάστριο πλέγμα ξεκινούν νευρικές ίνες που διοχετεύονται στο ορθό, την ουροδόχο κύστη, τον προστάτη, τις σπερματοδόχους κύστες και το πέος στους άνδρες, στις δε γυναίκες στον κόλπο και την κλειτορίδα.

Με βάση την ανατομία έχουν αναγνωριστεί 4 σημεία με αυξημένο κίνδυνο κάκωσης των νεύρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος της πύελου κατά τη διενέργεια TME [104, 114]:

- Στο επίπεδο του άνω υπογαστρίου πλέγματος, κατά την υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Η κάκωση αφορά αποκλειστικά το συμπαθητικό σύστημα.
- Στο επίπεδο του ακρωτηρίου των μαιευτήρων κατά την είσοδο στον οπισθο-ορθικό χώρο. Η κάκωση αφορά επίσης αποκλειστικά στο συμπαθητικό σύστημα.
- Στα πλάγια της πύελου, κοντά στους πλάγιους συνδέσμους, ιδίως στα κατώτερα σημεία, όπου μπορεί να γίνει κάκωση είτε στο κάτω υπογάστριο πλέγμα, είτε στα νεύρα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος.
- Κατά το χειρουργικό διαχωρισμό στην περιτονία του Denonvilliers και ιδιαίτερα χαμηλά. Η κάκωση αφορά κυρίως το παρασυμπαθητικό σύστημα.

Σε περίπτωση κακώσεως ινών του συμπαθητικού νευρικού συστήματος η συμπτωματολογία περιλαμβάνει δυσλειτουργία στην εκσπερμάτιση που μπορεί να πάρει τη μορφή επώδυνης εκσπερμάτισης, παλίνδρομης εκσπερμάτισης ή και πλήρη απουσία εκσπερμάτισης, ενώ σε κάκωση του παρασυμπαθητικού η συμπτωματολογία συνίσταται σε στυτική δυσλειτουργία, που μπορεί να πάρει τη μορφή ατελούς ή πλήρους απουσίας στύσης, προσωρινά ή μόνιμα.

Η κάκωση κυρίως του παρασυμπαθητικού συστήματος και σε μικρότερο βαθμό του συμπαθητικού συστήματος, ενδέχεται να επηρεάσει και τη λειτουργία της ουροδόχου κύστεως που μπορεί να εκδηλωθεί με

μειωμένη ενδοτικότητα, υπολειτουργία του εξωστήρα μυός, ανεπάρκεια του αυχένα της ουροδόχου κύστεως και μειωμένη πίεση σύγκλεισης του σφιγκτήρα, ή με συνδυασμό των προαναφερθέντων. Κλινικά ο ασθενής παρουσιάζει υπερπλήρωση της ουροδόχου κύστεως, δυσχέρεια στην έναρξη της ούρησης, ακράτεια από υπερπλήρωση, αληθή ακράτεια, καθώς και μειωμένης έντασης και διάρκειας ούρηση σε άλλοτε άλλο βαθμό.

Η σεξουαλική δυσλειτουργία μετά από σφιγκτηροσωστική επέμβαση, ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Σ' αυτό συμβάλλουν διάφοροι παράγοντες όπως η έλλειψη τυποποιημένου ορισμού της ανικανότητας, η έλλειψη κλίμακας μέτρησης της ανικανότητας και ο μικρός αριθμός προοπτικών μελετών. Η παρεμβολή παραγόντων που ενδεχομένως να συνδέονται με την επέμβαση αλλά όχι με την τεχνική της, (κάκωση νεύρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος της πυέλου), όπως ψυχολογικοί παράγοντες, τυχόν περιοχική προεγχειρητική, ή μετεγχειρητική ακτινοβολία, η γήρανση και τυχόν συμπαρομαρτούντα νοσήματα, ή συνδυασμός των ανωτέρω, επιτείνουν τις δυσκολίες.

*Σε διάφορες μελέτες το ποσοστό σεξουαλικής δυσλειτουργίας μετά από κοιλιοπερινεϊκή εκτομή κυμαίνεται από 17-100% και μετά από προσθία εκτομή από 0-50% [116-119]. Στην κοιλιοπερινεϊκή και την πολύ χαμηλή πρόσθια εκτομή υπάρχει μεγαλύτερο ποσοστό ανικανότητας ή δυσκολίας στη στύση και αυτό εξηγείται εν μέρει από το γεγονός ότι η εκτομή αφορά χαμηλούς όγκους όπου η κάκωση του παρασυμπαθητικού συστήματος είναι πιο πιθανή [120-121]. Το ποσοστό απώλειας της ικανότητας εκσπερμάτισης ή παλίνδρομης εκσπερμάτισης και στις δύο επεμβάσεις είναι ταυτόσημο [104].*

Παρόλες τις δυσκολίες αυτές, υπάρχουν αποδείξεις ότι η εφαρμογή TME με προστασία των νεύρων οδηγεί σε καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα από ό,τι στο παρελθόν [122].

*Οι Maurer και συν. συγκρίνοντας τη σεξουαλική λειτουργία ασθενών μετά TME, με την σεξουαλική λειτουργία ασθενών που χειρουργήθηκαν πριν την υιοθέτηση της TME, σε ελεγχόμενη μελέτη, παρατήρησαν ότι από τους ασθενείς που χειρουργήθηκαν πριν την υιοθέτηση της TME, 75% μπορούσαν να πετύχουν στύση προεγχειρητικά ενώ μετεγχειρητικά το ποσοστό ήταν 6% [123]. Στους ασθενείς που χειρουργήθηκαν μετά την υιοθέτηση της TME τα ποσοστά ήταν 58% και 26% αντίστοιχα. Από διάφορες μελέτες προκύπτει ότι το ποσοστό της στυτικής δυσλειτουργίας μετά TME με διατήρηση των νεύρων, κυμαίνεται από 0-20%, ενώ το*

ποσοστό δυσλειτουργίας στην εκσπερμάτιση κυμαίνεται από 20-40%. Το ποσοστό εξάλλου της σεξουαλικής δυσλειτουργίας μετά από κοιλιοπερινεϊκή εκτομή είναι μεγαλύτερο σε σύγκριση με αυτό της χαμηλής προσθίας εκτομής [122]. Η ολοένα αυξανόμενη υιοθέτηση από τη χειρουργική κοινότητα του IIEF (International Index of Erectile Function) θα επιτρέψει την ευκολότερη σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών, γεγονός που θα επιτρέψει την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Η σεξουαλική δυσλειτουργία στις γυναίκες είναι πολύ λίγο μελετημένη και η εξαγωγή συμπερασμάτων είναι επισφαλής. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι το ποσοστό της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στις γυναίκες κυμαίνεται από 0-5%, για ηλικία κάτω των 60 ετών και από 15-25% για ηλικία άνω των 60 ετών [122].

Δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης μετά κοιλιοπερινεϊκή, ή προσθία εκτομή παρατηρείται σε ποσοστό 0-20% και συνίσταται κυρίως σε μειωμένη ενδοτικότητα της ουροδόχου κύστης, υπολειτουργία του εξωστήρα μυός και μειωμένη πίεση σύγκλισης του ουρηθρικού στομίου. Η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή φαίνεται να ευθύνεται για περισσότερες δυσλειτουργίες, σε σύγκριση με την προσθία εκτομή [122]. Εν αντιθέσει με τη σεξουαλική δυσλειτουργία, τα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με την μείωση της δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης με την εφαρμογή TME είναι λιγότερο πειστικά.

#### 4.4.2 Το επίπεδο της απολίνωσης των αγγείων

- Η απολίνωση κεντρικά μπορεί να γίνει τόσο κατά την έκφυση της άνω αιμορροϊδικής αρτηρίας όσο και κατά την έκφυση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Η απολίνωση κατά την έκφυση της άνω αιμορροϊδικής αρτηρίας είναι επαρκής για τις περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του ορθού στις οποίες δεν παρατηρείται κλινικά διήθηση λεμφαδένων κεντρικότερα [2]. Σε αντίθετη περίπτωση η κεντρικότερη απολίνωση θεωρείται επιβεβλημένη (Επίπεδο ένδειξης III, Βαθμός σύστασης C [2]).

Η υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας κατά την έκφυσή της δεν φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένη επιβίωση [124]. Σε ασθενείς όμως με διηθημένους λεμφαδένες κατά την έκφυση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας επιβάλλεται υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Η υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας συμβάλλει στην καλύτερη κινητοποίηση του αριστερού κόλου, προκειμένου να γίνει μια πολύ χαμηλή

κολοορθική αναστόμωση, ή μια κολοπρωκτική αναστόμωση, μετά ή άνευ παρεμβολής κολονικής νεο-ληκύθου τύπου J. Για τους ίδιους λόγους προτιμάται η απολίνωση της κάτω μεσεντερίου φλέβας αμέσως κάτω από το πάγκρεας.

#### 4.4.3 Η πλάγια λεμφαδενεκτομή

- Δεν υφίσταται ικανή τεκμηρίωση σε ότι αφορά την εκτέλεση εκτεταμένης πλαγίας λεμφαδενεκτομής, σε συνδυασμό με την ολική εκτομή του μεσοορθού. Επί του παρόντος, μόνο η παρουσία κλινικά διηθημένων λεμφαδένων στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα αποτελεί ένδειξη για την εξαίρεσή τους [2] (Επίπεδο ένδειξης IV, Βαθμός σύστασης C [2]) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

#### 4.4.4 En block εκτομή συμφορομένων –διηθημένων παρακειμένων οργάνων

- Ορθικοί καρκίνοι που διηθούν παρακείμενα όργανα (T<sub>4</sub>), θα πρέπει να εξαιρούνται en block μετά των παρακειμένων διηθημένων οργάνων (Επίπεδο ένδειξης III, Βαθμός σύστασης B [2]) (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

*Η en block εκτομή με ελεύθερα όρια εκτομής, που εμπεριέχει τα παρακείμενα διηθημένα όργανα, μπορεί να επιτύχει ποσοστά επιβιώσεως ανάλογα εκείνων που επιτυγχάνονται σε ασθενείς χωρίς διήθηση παρακειμένων οργάνων [2, 125-127].*

- Μακροσκοπικώς φυσιολογικές ωοθήκες δεν χρήζουν εξαίρεσεως (Επίπεδο ένδειξης IV, Βαθμός σύστασης D [2]).

*Μεταστάσεις στις ωοθήκες από καρκίνο του ορθού συνήθως συσχετίζονται με προχωρημένη νόσο και κακή πρόγνωση. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την προφυλακτική ωοθηκεκτομή σαν εγχείρηση ρουτίνας [2, 128]. Ωοθηκεκτομή ενδείκνυται σε άμεση διήθηση από τον όγκο ενώ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μακροσκοπικώς παθολογικές ωοθήκες και σε ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητική ακτινοβολία πύελου υπάρχει σχετική ένδειξη ωοθηκεκτομής [2]. Αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή ενδείκνυται επί ετεροπλεύρου προσβολής, λόγω υψηλού κινδύνου παρουσίας κρυπτιγώνων μεταστάσεων στην άλλη ωοθήκη.*

#### 4.4.5 Η διεγχειρητική έκπλυση του κολοβώματος του ορθού

- Δεν υφίσταται επαρκής τεκμηρίωση που να συνιστά διεγχειρητική έκπλυση του κολοβώματος του ορθού, με σκοπό την ελάττωση της τοπικής υποτροπής (Επίπεδο ένδειξης III, Βαθμός σύστασης C [2]).

#### 4.4.6 Η διάτρηση του ορθού διεγχειρητικά

- Η διάτρηση του ορθού κατά την διάρκεια της παρασκευής του επιβαρύνει τα ογκολογικά αποτελέσματα και θα πρέπει να σημειώνεται παθολογοανατομικώς (Επίπεδο ένδειξης III, Βαθμός σύστασης B [2]).

*Η διάτρηση του τοιχώματος του ορθού κατά την διάρκεια της παρασκευής του συσχετίζεται με αύξηση του ποσοστού τοπικής υποτροπής και ελάττωση της επιβίωσης [129-130]. Η διάτρηση επί του όγκου έχει πολύ μεγαλύτερες επιπτώσεις από εκείνες της διατρήσεως μακράν του όγκου, και θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη στον σχεδιασμό των περαιτέρω θεραπευτικών επιλογών [2].*

#### 4.4.7 Η αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού με κολοπρωκτικές αναστομώσεις

Αν και η δημιουργία μιας κολοπρωκτικής αναστόμωσης υπερέχει σε σχέση με την τελική κολοστομία, σε ό,τι αφορά την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο του ορθού, εν τούτοις τα λειτουργικά αποτελέσματα δεν είναι πάντοτε άριστα. Τα συνήθη προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με αναστομώσεις που δημιουργούνται σε απόσταση μικρότερη των 4 cm από τον πρωκτικό δακτύλιο, είναι ατελείς κενώσεις, έπειξη προς αφόδευση, αυξημένη συχνότητα κενώσεων και ακράτεια. Μεγάλο μέρος των προβλημάτων αυτών οφείλεται στην εξάλειψη του ορθικού reservoir.

- Για την βελτίωση του προβλήματος συνιστάται η δημιουργία κολονικού νεοθυλάκου [131-132].

Από τις μέχρι τώρα τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες και μετα-αναλύσεις προκύπτει ότι τα καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα για τους πρώτους 18 μετεγχειρητικούς μήνες επιτυγχάνονται με τη δημιουργία νεοθυλάκου τύπου J μήκους 5 cm,



σε σχέση με την απ' ευθείας αναστόμωση ή σε σχέση με την αναστόμωση κατόπιν παρεμβολής εγκαρσίας κολοπ्लाστικής [133-134]. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι το J-Rouch υπερέχει της απ' ευθείας αναστόμωσης και της εγκαρσίας κολοπ्लाστικής ως προς ορισμένες παραμέτρους της ποιότητας ζωής και πέραν των 2 ετών [135-136]. Από τις μελέτες που συγκρίνουν την τελικο-πλάγια αναστόμωση με το κολονικό j-rouch, φαίνεται ότι τα λειτουργικά αποτελέσματα των δύο τεχνικών είναι συγκρίσιμα. Δεδομένου όμως ότι οι μελέτες αυτές είναι μικρές, η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων είναι αδύνατη [133].

#### **4.4.8 Λαπαροσκοπική εκτομή καρκίνου ορθού**

Αν και από τα πρώιμα αποτελέσματα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής για καρκίνο του ορθού φαίνεται ότι τα ογκολογικά αποτελέσματα είναι απολύτως συγκρίσιμα με αυτά της ανοικτής, εντούτοις η απουσία πολλών και καλά σχεδιασμένων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών και η απουσία δεδομένων ως προς τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της λαπαροσκοπικής προσέγγισης δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων [137-139].

- Για το λόγο αυτό η λαπαροσκοπική αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού δεν ενδείκνυται παρά μόνο στα πλαίσια τυχαιοποιημένων μελετών σε εξειδικευμένα κέντρα (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

#### **4.5 Αρχές εκτομής ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο ορθού**

**(Για όλα τα πιο κάτω: Βαθμός σύστασης: 2A [1])**

- Η ηπατεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του ορθού.
- Η δυνατότητα πλήρους εκτομής πρέπει να βασίζεται στην ανατομία του ήπατος και στην έκταση των μεταστάσεων με προαπαιτούμενο τη διατήρηση επαρκούς ηπατικής λειτουργίας.

- Ο πρωτοπαθής όγκος πρέπει να εκτέμνεται ή να έχει ήδη εκταμεί με ογκολογικά θεραπευτική προοπτική. Κατά τη χειρουργική επέμβαση δεν πρέπει να υπάρχει εξωηπατική νόσος μη επιδεχόμενη R<sub>0</sub> εκτομής. Ογκομειωτικές επεμβάσεις πρέπει να αποφεύγονται.
- Ασθενείς με εξαιρεσιμες ηπατικές μεταστάσεις, με παρόντα τον πρωτοπαθή όγκο, πρέπει να υποβάλλονται σε χειρουργική αντιμετώπιση, όταν αμφοότερες οι εντοπίσεις μπορούν να εκταμούν με ογκολογικώς θεραπευτική προοπτική. Η εκτομή μπορεί να είναι σύγχρονη, ή κατά στάδια. Αυτό θα εξαρτηθεί εν πολλοίς από την βαρύτητα της επέμβασης, την κατάσταση υγείας του ασθενούς και τις χειρουργικές δυνατότητες και εμπειρία της θεραπευτικής ομάδας.
- Όταν το παραμένον ηπατικό παρέγχυμα υπολογίζεται να είναι κάτω από το επιτρεπόμενο για τη διατήρηση της ηπατικής λειτουργίας, πρέπει να επιλέγονται άλλες θεραπευτικές επιλογές, όπως προεγχειρητικός εμβολισμός της πυλαίας φλέβας, ή ηπατεκτομές κατά στάδια.
- Τεχνικές ιστικής καταστροφής με εφαρμογή ραδιοκυμάτων (Radiofrequency ablation), ή ψύξη (Cryoablation) του όγκου μπορούν να εφαρμοστούν μόνα, ή σε συνδυασμό με ηπατεκτομή, σε νεοπλασματικές εστίες που δεν επιδέχονται χειρουργική εκτομή. Σε κάθε περίπτωση δεν πρέπει να παραμένει εστία χωρίς αντιμετώπιση.
- Ο ενδοαρτηριακός εμβολισμός μπορεί να εφαρμοστεί σε επιλεγμένους ασθενείς με καθ' υπεροχήν ηπατική νόσο, ανθεκτική στη χημειοθεραπεία, από κέντρα που έχουν αυτή τη δυνατότητα.
- Στερεοτακτική ακτινοβολία μπορεί να εφαρμοστεί από κέντρα που έχουν τη δυνατότητα, σε πολύ επιλεγμένες περιπτώσεις, στα πλαίσια κλινικών μελετών.
- Επανεκτομές μπορεί να εφαρμοστούν σε επιλεγμένους ασθενείς.

## 4.6 Αρχές εκτομής πνευμονικών μεταστάσεων από καρκίνο ορθού

(Για όλα τα πιο κάτω: Βαθμός σύστασης: 2A [1])

- Η αντιμετώπιση των πνευμονικών μεταστάσεων από καρκίνο του ορθού ακολουθεί παρόμοιες αρχές με την αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων.
- Η δυνατότητα πλήρους εκτομής πρέπει να βασίζεται στην ανατομία των πνευμόνων και την έκταση των μεταστάσεων, με προαπαιτούμενο τη διατήρηση επαρκούς πνευμονικής λειτουργίας.
- Η εκτομή μπορεί να είναι σύγχρονη ή κατά στάδια. Αυτό θα εξαρτηθεί εν πολλοίς από την επιπλοκότητα της επέμβασης, την κατάσταση υγείας του ασθενούς και τις χειρουργικές δυνατότητες και εμπειρία της θεραπευτικής ομάδας.
- Ο πρωτοπαθής όγκος πρέπει να εκτέμνεται ή να έχει ήδη εκταμεί με ογκολογικώς θεραπευτική προοπτική. Κατά τη χειρουργική επέμβαση δεν πρέπει να υπάρχει εξωπνευμονική νόσος μη επιδεχόμενη R<sub>0</sub> εκτομής. Ογκομειωτικές επεμβάσεις πρέπει να αποφεύγονται (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).
- Τεχνικές ιστικής καταστροφής του όγκου με τη χρήση ραδιοκυμάτων (Radiofrequency ablation), ή ψύξης (Cryoablation), μπορούν να εφαρμοστούν μόνα ή σε συνδυασμό με πνευμονεκτομή σε νεοπλασματικές εστίες που δεν επιδέχονται χειρουργικής εκτομής. Σε κάθε περίπτωση δεν πρέπει να παραμένει εστία χωρίς αντιμετώπιση.
- Επανεκτομές μπορεί να εφαρμοστούν σε επιλεγμένους ασθενείς

## 4.7 Χημειοθεραπεία και Ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο του ορθού

### 4.7.1 Αρχές χημειοθεραπείας ασθενών με καρκίνο του ορθού

Η χημειοθεραπεία για τους ασθενείς με καρκίνο του ορθού χορηγείται προεγχειρητικά ή/και μετεγχειρητικά και αφορά τα στάδια από II-IV. Σε κάθε περίπτωση η συνολική διάρκεια της περιεγχειρητικής θεραπείας είναι 6 μήνες (Βαθμός σύστασης: 2A [1]).

*Η χρήση FOLFOX ή Capecitabine, αντί 5-FU για ασθενείς σταδίου II και III υποστηρίζεται από επέκταση των μελετών που αφορούν το κόλον.*

*Για ασθενείς με μεταστατική νόσο τα χημειοθεραπευτικά σχήματα συνίστανται σε FOLFOX ή CapeOX ή FOLFIRI με ή χωρίς μονοκλωνικά αντισώματα έναντι αυξητικών παραγόντων. Η χρήση του FOLFOXIRI για ασθενείς με εξαιρεσίμη μεταστατική νόσο δεν ενδείκνυται. Η επιλογή του χημειοθεραπευτικού σχήματος προεγχειρητικά εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως την κατάσταση της νόσου ως προς το αν είναι εξαιρεσίμη ή μετατρέψιμη σε εξαιρεσίμη καθώς και την αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και τοξικότητα του σχήματος. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων αυξάνει την πιθανότητα μετατροπής ανεγχείρητης νόσου σε εγχειρήσιμη [140]. Άλλες μελέτες δείχνουν ότι η χρήση του FOLFOXIRI για ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο αυξάνει τις πιθανότητες μετατροπής της σε εγχειρήσιμη, αλλά τα δεδομένα δεν είναι επαρκή προς τεκμηρίωση [141-142].*

### 4.7.2 Αρχές ακτινοθεραπείας ασθενών με καρκίνο του ορθού

**(Για όλα τα πιο κάτω: Βαθμός σύστασης: 2A [1])**

- Το πεδίο της ακτινοθεραπείας πρέπει να περιλαμβάνει τον όγκο, ή την κοίτη του όγκου, με περιθώρια 2-5 cm, τους προ-ιερούς λεμφαδένες και τους λεμφαδένες κατά μήκος των έσω λαγονίων αγγείων.
- Πρέπει να εφαρμόζονται πολλαπλά πεδία ακτινοβολίας.
- Πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα και τεχνικές που μειώνουν την επίδραση της ακτινοβολίας στο λεπτό έντερο.

- Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού, το περινεϊκό τραύμα πρέπει να περιλαμβάνεται στο πεδίο της ακτινοβολίας.
- Η ακτινοβολία πρέπει να κατανέμεται σε δόσεις.
- Στην πύελο χορηγούνται 45-50 Gy σε 25-28 δόσεις.
- Προκειμένου για εγχειρήσιμους όγκους, μετά τα 45 Gy πρέπει να ακτινοβολείται η κοίτη του όγκου με 2 cm περιθώρια με 5,4 Gy σε 3 διηρημένες δόσεις, αν η ακτινοβολία γίνεται προεγχειρητικά, ή 5,4-9 Gy σε 3-5 διηρημένες δόσεις, αν η ακτινοβολία γίνεται μετεγχειρητικά.
- Η δοσολογία για το λεπτό έντερο πρέπει να περιορίζεται στα 45 Gy.
- Για ανεγχείρητους όγκους, μπορεί αν είναι τεχνικά δυνατό, να χορηγηθούν δόσεις πέραν των 54 Gy.
- Η ακτινοθεραπεία πρέπει να συνοδεύεται από παράλληλη χορήγηση 5-FU ή Capecitabine.
- Η χειρουργική επέμβαση μετά από 5 ½ εβδομάδες προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας πρέπει να γίνεται 5-10 εβδομάδες μετά την τελευταία συνεδρία.
- Για ηπατικές ή/και πνευμονικές μεταστάσεις, η ακτινοβολία μπορεί να εφαρμοστεί σε πολύ επιλεγμένα περιστατικά, ή στα πλαίσια κλινικών δοκιμών.
- Για οριακά, ή θετικά περιμετρικά όρια εκτομής και ειδικά για όγκους T<sub>4</sub>, ή τοπικές υποτροπές, μπορεί να εφαρμοστεί διεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Αν δεν διατίθεται, συνίσταται ακτινοβολήση με 10-20 Gy σχετικά άμεσα μετεγχειρητικά πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας.
- Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων παρενεργειών από την ακτινοβολία στη σεξουαλική λειτουργία τόσο των ανδρών (στυτική δυσλειτουργία), όσο και των γυναικών (στένωση κόλλπου)

*Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία αποτελεί σημαντικό τμήμα της θεραπείας των ασθενών με καρκίνο του ορθού σταδίου II και III. Σκοπός της ακτινοβολίας στην πύελο είναι ο τοπικός έλεγχος της νόσου.*

*Οι υπάρχουσες μελέτες δείχνουν ότι ο συνδυασμός χειρουργικής εκτομής και μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, έναντι χειρουργικής θεραπείας μόνο, έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της τοπικής υποτροπής, χωρίς όμως να επηρεάζει τη συνολική επιβίωση [33, 143].*

Από την άλλη έχει δειχθεί ότι μια μερίδα ασθενών, (κυρίως σταδίου T3N0M0), μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά μόνο με χειρουργική επέμβαση και χημειοθεραπεία [33, 75-76]. Δεδομένου όμως ότι η EUS και η MRI στους ασθενείς αυτής της κατηγορίας αδυνατεί να αναδείξει λεμφαδενικές μεταστάσεις σε αρκετά μεγάλο ποσοστό [144], καλό είναι επί του παρόντος και αυτοί οι ασθενείς να υποβάλλονται σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Η εφαρμογή της ακτινοβολίας προεγχειρητικά έχει διάφορα πλεονεκτήματα σε σχέση με τη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία [145-147]. Στα πιθανά πλεονεκτήματα της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας συγκαταλέγονται:

- Η συρρίκνωση του όγκου που διευκολύνει τους διεγχειρητικούς χειρισμούς και αυξάνει τις πιθανότητες μιας σφιγκτηροσωστικής επέμβασης
- Η ελάττωση του κινδύνου ακτινικής κάκωσης του λεπτού εντέρου
- Η πιο αποτελεσματική δράση της, δεδομένου ότι εφαρμόζεται σε καλά οξυγονούμενους ιστούς.
- Αποφεύγεται η ακτινοβόληση του κόλου που θα αναστομωθεί με το ορθό ή τον πρωκτικό σωλήνα.

Το μειονέκτημα της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας συνίσταται στην πιθανότητα υπερ-θεραπείας ασθενών με όγκους προωριότερου σταδίου, που δεν χρειάζονται ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Σε διάφορες μελέτες και μετα-αναλύσεις της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία επιτυγχάνει καλύτερα ποσοστά τοπικής υποτροπής και λιγότερη τοξικότητα σε σχέση με τη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία [148-149]. Αύξηση όμως στο ποσοστό των σφιγκτηροσωστικών επεμβάσεων δεν φαίνεται να επιτυγχάνεται [143, 146, 150].

Σε αρκετές ευρωπαϊκές κυρίως μελέτες διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας βραχείας δράσεως, σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού [1, 151-155]. Σε αυτά τα θεραπευτικά σχήματα η πύελος είχε ακτινοβοληθεί με 25 Gy σε 5 ημέρες σε 5 διηρημένες δόσεις και σε μια εβδομάδα οι ασθενείς υποβάλλονταν σε χειρουργική επέμβαση. Από τις μελέτες αυτές φαίνεται ότι η βραχείας διάρκειας ακτινοθεραπεία είναι εξίσου αποτελεσματική με τη συμβατική μορφή ακτινοθεραπείας και μπορεί να θεωρηθεί σαν κατάλληλη επιλογή για ασθενείς με καρκίνο ορθού.

Η παράλληλη χορήγηση χημειοθεραπείας (με 5-FU) φαίνεται να ευοδώνει τη δράση της ακτινοθεραπείας, καθώς μειώνει το

ποσοστό της τοπικής υποτροπής και αυξάνει την πιθανότητα της πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης, αλλά αυξάνει την τοξικότητα σε σχέση με μόνη την ακτινοθεραπεία. Η συνολική επιβίωση όμως παραμένει ανεπηρέαστη [148-149].

Ως προς τον τρόπο χορήγησης της 5-FU κατά την ακτινοθεραπεία, φαίνεται ότι δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά ως προς την επιβίωση ή την τοπική υποτροπή, αλλά παρατηρείται αυξημένη αιματολογική τοξικότητα στην bolus χορήγηση [156].

Τα δεδομένα για τη χορήγηση Capecitabine παράλληλα με ακτινοθεραπεία είναι περιορισμένα [157].

Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία συνήθως χορηγείται ενδιάμεσα της χημειοθεραπείας (sandwich technique) [156, 158].

Η νοσηρότητα της μετεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας δεν είναι ευκαταφρόνητη. Περιλαμβάνει άμεσες και αψότερες επιπλοκές, όπως στένωση του κόλπου, στυτική δυσλειτουργία, ακτινική εντερίτιδα, ειλεό λεπτού εντέρου, στενώσεις του ορθού και επιβάρυνση των λειτουργικών αποτελεσμάτων σε περιπτώσεις χαμηλών αναστομώνσεων, ενώ ένα ποσοστό ασθενών που ανέρχεται περίπου στο 20% διακόπτει ή αρνείται την συμπληρωματική θεραπεία λόγω επιπλοκών.

## 4.8 Συστάσεις και παρακολούθηση σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού

(Για όλα τα πιο κάτω: Βαθμός σύστασης: 2A [1])

- Ιστορικό και φυσική εξέταση κάθε 3-6 μήνες για 2 έτη και κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 5 έτη.
- CEA κάθε 3-6 μήνες για 2 έτη και κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 5 έτη, για ασθενείς με όγκους σταδίου T2, ή μεγαλύτερο.
- Αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας και πυέλου ετησίως για 3 έτη, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για υποτροπή.
- Κολοσκόπηση 3-6 μήνες μετεγχειρητικά σε ασθενείς που δεν είχαν κολοσκοπηθεί προεγχειρητικά. Εφόσον υπάρχει προεγχειρητική κολοσκόπηση, επανάληψη 1 έτος μετά το χειρουργείο. Σε παρουσία αδενώματος, επανάληψη μετά 1 έτος. Σε απουσία αδενώματος, επανάληψη σε 3 έτη και μετά ανά 5ετία.
- Πρωκτοσκόπηση ανά 6μηνο σε ασθενείς με χαμηλή πρόσθια εκτομή.

- Συστάσεις πληθυσμιακού ελέγχου σε ότι αφορά τον καρκίνο του μαστού, τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τον καρκίνο του προστάτη.
- Οδηγίες για την αντιμετώπιση απώτερων επιπλοκών της θεραπείας (χειρουργικής επέμβασης, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας)
- Ενεργός ανοσοποίηση για εποχικό ιό της γρίπης και κατά του πνευμονιόκοκκου.
- Τακτικός έλεγχος σακχάρου, αρτηριακής πίεσης, χοληστερόλης, οστικής πυκνότητας, οδόντων.
- Προστασία από ηλιακή ακτινοβολία.
- Έλεγχος για κατάθλιψη.
- Υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες.

## 4.9 Αντιμετώπιση υποτροπής

### 4.9.1 Αντιμετώπιση τοπικής υποτροπής

Αν και η συχνότητα έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, ένα ποσοστό ασθενών θα εμφανίσει τοπική υποτροπή και σε ορισμένους από αυτούς θα αφορά μόνο στην πύελο.

*Στους μισούς περίπου των ασθενών η τοπική υποτροπή εντοπίζεται στην κατώτερη πύελο [159]. Ασθενείς με αναστοματική υποτροπή έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να θεραπευθούν, σε σχέση με τους ασθενείς με υποτροπή στην πύελο [160].*

- Ασθενείς με τοπική υποτροπή που δεν είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία προηγουμένως, πρέπει να υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, και ακολούθως σε χειρουργική επέμβαση, ή να υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση και διεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

*Ασθενείς με υποτροπή, που υποβάλλονται σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία με παράλληλη χορήγηση 5-FU, εμφανίζουν αρκετά υψηλά ποσοστά θεραπευτικών επεμβάσεων που φτάνουν το 75% [158].*

- Αν είχαν ήδη υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, η θεραπεία συνίσταται σε χειρουργική επέμβαση και εν συνεχεία σε χημειο-ακτινοθεραπεία.



- Επεμβάσεις του τύπου της ογκομείωσης πρέπει να αποφεύγονται.

#### **4.9.2 Αυξημένα επίπεδα CEA**

Η αντιμετώπιση ασθενών με αυξημένα επίπεδα CEA περιγράφεται στο προηγούμενο κεφάλαιο (ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3, §3.5. Επιτήρηση μετά τη θεραπεία).

#### **4.9.3 Μετάχρονες μεταστάσεις**

Η αντιμετώπιση ασθενών με μετάχρονες μεταστάσεις περιγράφεται στο προηγούμενο κεφάλαιο (ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3, §3.4.6. Θεραπευτική στρατηγική στη μεταστατική νόσο).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer Version 3.2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
2. Nelson, H., N. Petrelli, A. Carlin, et al., Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93(8): p. 583-96.
3. Edge SB, B.D., Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A., ed. *Cancer Staging Manual*. 2010, Springer-Verlag: New York.
4. Ferlay, J., D.M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher, Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*, 2010. 46(4): p. 765-81.
5. Klessen, C., P. Rogalla, and M. Taupitz, Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol*, 2007. 17(2): p. 379-89.
6. Puli, S.R., M.L. Bechtold, J.B. Reddy, 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(2): p. 254-65.
7. Beets-Tan, R.G., R.F. Vliegen, and G.L. Beets, Magnetic resonance imaging of rectal cancer: what radiation oncologists need to know. *Front Radiat Ther Oncol*, 2004. 38: p. 1-12.
8. Lahaye, M.J., S.M. Engelen, P.J. Nelemans, et al., Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR*, 2005. 26(4): p. 259-68.
9. Bipat, S., A.S. Glas, F.J. Slors, et al., Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*, 2004. 232(3): p. 773-83.
10. Pelosi, E. and D. Deandreis, The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2007. 33(1): p. 1-6.
11. Eglinton, T., A. Luck, D. Bartholomeusz, et al., Positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the initial staging of primary rectal cancer. *Colorectal Dis*, 2010. 12(7): p. 667-73.
12. Tan, K.K., L. Lopes Gde, Jr., and R. Sim, How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from

- database of 754 patients over 4 years. *J Gastrointest Surg*, 2009. 13(4): p. 642-8.
13. Renehan, A.G., et al., Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2002. 324(7341): p. 813.
  14. Bonfanti, G., L. Bombelli, F. Bozzetti, et al., The role of CEA and liver function tests in the detection of hepatic metastases from colo-rectal cancer. *HPB Surg*, 1990. 3(1): p. 29-36; discussion 36-7.
  15. Stahle, E., B. Glimelius, R. Bergstrom, et al., Preoperative clinical and pathological variables in prognostic evaluation of patients with rectal cancer. A prospective study of 327 consecutive patients. *Acta Chir Scand*, 1988. 154(3): p. 231-9.
  16. Lievre, A., J.B. Bachet, V. Boige, et al., KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*, 2008. 26(3): p. 374-9.
  17. Amado, R.G., M. Wolf, M. Peeters, et al., Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(10): p. 1626-34.
  18. Di Nicolantonio, F., S. Arena, J. Tabernero, et al., Dereglulation of the PI3K and KRAS signaling pathways in human cancer cells determines their response to everolimus. *J Clin Invest*, 2010. 120(8): p. 2858-66.
  19. Cooper, H.S., L.M. Deppisch, W.K. Gourley, et al., Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology*, 1995. 108(6): p. 1657-65.
  20. Seitz, U., S. Bohnacker, S. Seewald, et al., Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum*, 2004. 47(11): p. 1789-96; discussion 1796-7.
  21. Ueno, H., H. Mochizuki, Y. Hashiguchi, et al., Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*, 2004. 127(2): p. 385-94.
  22. Hager, T., F.P. Gall, and P. Hermanek, Local excision of cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum*, 1983. 26(3): p. 149-51.
  23. Willett, C.G., J.E. Tepper, S. Donnelly, et al., Patterns of failure following local excision and local excision and postoperative

- radiation therapy for invasive rectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 1989. 7(8): p. 1003-8.
24. Nascimbeni, R., L.J. Burgart, S. Nivatvongs, et al., Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(2): p. 200-6.
  25. Fujita, S., T. Shimoda, K. Yoshimura, et al., Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol*, 2003. 84(3): p. 127-31.
  26. Liebig, C., G. Ayala, J. Wilks, et al., Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(31): p. 5131-7.
  27. Compton, C.C., Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 2006. 130(3): p. 318-24.
  28. Adam, I.J., M.O. Mohamdee, I.G. Martin, et al., Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet*, 1994. 344(8924): p. 707-11.
  29. Nagtegaal, I.D., C.A. Marijnen, E.K. Kranenbarg, et al., Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*, 2002. 26(3): p. 350-7.
  30. Wibe, A., P.R. Rendedal, E. Svensson, et al., Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*, 2002. 89(3): p. 327-34.
  31. Glynne-Jones, R., S. Mawdsley, and J.R. Novell, The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis*, 2006. 8(9): p. 800-7.
  32. Mawdsley, S., R. Glynne-Jones, J. Grainger, et al., Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 63(3): p. 745-52.
  33. Lai, L.L., C.D. Fuller, L.A. Kachnic, et al., Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Semin Oncol*, 2006. 33(6 Suppl 11): p. S70-4.
  34. Nagtegaal, I.D., C.J. van de Velde, E. van der Worp, et al., Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen:

- clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol*, 2002. 20(7): p. 1729-34.
35. Washington, M.K., J. Berlin, P. Branton, et al., Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. 133(10): p. 1539-51.
  36. Jass, J.R., M.J. O'Brien, R.H. Riddell, et al., Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol*, 2007. 38(4): p. 537-545.
  37. Parfitt, J.R. and D.K. Driman, The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol*, 2007. 60(8): p. 849-55.
  38. Nagtegaal, I.D. and P. Quirke, What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 303-12.
  39. Wichmann, M.W., C. Muller, G. Meyer, et al., Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg*, 2002. 137(2): p. 206-10.
  40. Baxter, N.N., A.M. Morris, D.A. Rothenberger, et al., Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 61(2): p. 426-31.
  41. Sarli, L., G. Bader, D. Iusco, et al., Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2005. 41(2): p. 272-9.
  42. Maurel, J., G. Launoy, P. Grosclaude, et al., Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel: a French population-based study. *Cancer*, 1998. 82(8): p. 1482-6.
  43. Joseph, N.E., E.R. Sigurdson, A.L. Hanlon, et al., Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol*, 2003. 10(3): p. 213-8.
  44. Goldstein, N.S., Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol*, 2002. 26(2): p. 179-89.
  45. Newland, R.C., O.F. Dent, M.N. Lyttle, et al., Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*, 1994. 73(8): p. 2076-82.

46. Turner, R.R., D.T. Nora, S.D. Trocha, et al., Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med*, 2003. 127(6): p. 673-9.
47. Wood, T.F., D.T. Nora, D.L. Morton, et al., One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases. *J Gastrointest Surg*, 2002. 6(3): p. 322-9; discussion 229-30.
48. Wiese, D.A., S. Saha, J. Badin, et al., Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2000. 124(12): p. 1759-63.
49. Jass, J.R., M.J. O'Brien, R.H. Riddell, et al., Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Virchows Arch*, 2007. 450(1): p. 1-13.
50. Hermanek, P., Disseminated tumor cells versus micrometastasis: definitions and problems. *Anticancer Res*, 1999. 19(4A): p. 2771-4.
51. Noura, S., H. Yamamoto, Y. Miyake, et al., Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2002. 8(3): p. 759-67.
52. Yasuda, K., Y. Adachi, N. Shiraishi, et al., Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2001. 8(4): p. 300-4.
53. Ueno, H., H. Mochizuki, Y. Hashiguchi, et al., Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol*, 2007. 127(2): p. 287-94.
54. Lo, D.S., A. Pollett, L.L. Siu, et al., Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer*, 2008. 112(1): p. 50-4.
55. Gavioli, M., G. Luppi, L. Losi, et al., Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2005. 48(10): p. 1851-7.
56. Rodel, C., P. Martus, T. Papadopoulos, et al., Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(34): p. 8688-96.

57. Weiser, M.R., R.G. Landmann, W.D. Wong, et al., Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum*, 2005. 48(6): p. 1169-75.
58. Kusters, M., C.J. van de Velde, R.G. Beets-Tan, et al., Patterns of local recurrence in rectal cancer: a single-center experience. *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(2): p. 289-96.
59. Jorgren, F., R. Johansson, L. Damber, et al., Risk Factors of Rectal Cancer Local Recurrence: Population-based Survey and Validation of the Swedish Rectal Cancer Registry. *Colorectal Dis*, 2009.
60. Quirke, P., R. Steele, J. Monson, et al., Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*, 2009. 373(9666): p. 821-8.
61. Holm, T., H. Johansson, B. Cedermark, et al., Influence of hospital- and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy. *Br J Surg*, 1997. 84(5): p. 657-63.
62. Porter, G.A., C.L. Soskolne, W.W. Yakimets, et al., Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg*, 1998. 227(2): p. 157-67.
63. Luna-Perez, P., A. Reyna Huelga, S. Labastida Almendaro, et al., The surgeon as prognostic factor for local recurrence and survival in the anal sphincter preservation for mid-rectal cancer. *Rev Invest Clin*, 1999. 51(4): p. 205-13.
64. Salz, T. and R.S. Sandler, The effect of hospital and surgeon volume on outcomes for rectal cancer surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. 6(11): p. 1185-93.
65. Billingsley, K.G., A.M. Morris, P. Green, et al., Does surgeon case volume influence nonfatal adverse outcomes after rectal cancer resection? *J Am Coll Surg*, 2008. 206(3): p. 1167-77.
66. Engel, J., J. Kerr, R. Eckel, et al., Influence of hospital volume on local recurrence and survival in a population sample of rectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol*, 2005. 31(5): p. 512-20.
67. Martling, A., T. Holm, L.E. Rutqvist, et al., Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg*, 2005. 92(2): p. 225-9.
68. Di Cataldo, A., B. Scilletta, R. Latino, et al., The surgeon as a prognostic factor in the surgical treatment of rectal cancer. *Surg Oncol*, 2007. 16 Suppl 1: p. S53-6.

69. Peng, J., W. Chen, W. Sheng, et al., Oncological outcome of T1 rectal cancer undergoing standard resection and local excision. *Colorectal Dis*, 2011. 13(2): p. e14-9.
70. Friel, C.M., Local excision of T1 rectal cancer: where are we now? *Dis Colon Rectum*, 2010. 53(9): p. 1231-3.
71. Nash, G.M., M.R. Weiser, J.G. Guillem, et al., Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2009. 52(4): p. 577-82.
72. Greenberg, J.A., D. Shibata, J.E. Herndon, 2nd, et al., Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984. *Dis Colon Rectum*, 2008. 51(8): p. 1185-91; discussion 1191-4.
73. Friel, C.M., J.W. Cromwell, C. Marra, et al., Salvage radical surgery after failed local excision for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(7): p. 875-9.
74. Doornebosch, P.G., F.T. Ferenschild, J.H. de Wilt, et al., Treatment of recurrence after transanal endoscopic microsurgery (TEM) for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2010. 53(9): p. 1234-9.
75. Tepper, J.E., M. O'Connell, D. Niedzwiecki, et al., Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol*, 2002. 20(7): p. 1744-50.
76. Gunderson, L.L., D.J. Sargent, J.E. Tepper, et al., Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2004. 22(10): p. 1785-96.
77. Van Cutsem, E., B. Nordlinger, R. Adam, et al., Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*, 2006. 42(14): p. 2212-21.
78. Kemeny, N., Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*, 2006. 20(10): p. 1161-76, 1179; discussion 1179-80, 1185-6.
79. Muratore, A., D. Zorzi, H. Bouzari, et al., Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol*, 2007. 14(2): p. 766-70.
80. Tsai, M.S., Y.H. Su, M.C. Ho, et al., Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol*, 2007. 14(2): p. 786-94.



81. Abdalla, E.K., Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg*, 2009. 197(6): p. 737-9.
82. Hur, H., Y.T. Ko, B.S. Min, et al., Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg*, 2009. 197(6): p. 728-36.
83. Pawlik, T.M., R.D. Schulick, and M.A. Choti, Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist*, 2008. 13(1): p. 51-64.
84. Leonard, G.D., B. Brenner, and N.E. Kemeny, Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23(9): p. 2038-48.
85. van Vledder, M.G., M.C. de Jong, T.M. Pawlik, et al., Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg*, 2010. 14(11): p. 1691-700.
86. Scappaticci, F.A., L. Fehrenbacher, T. Cartwright, et al., Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol*, 2005. 91(3): p. 173-80.
87. Gruenberger, B., D. Tamandl, J. Schueller, et al., Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(11): p. 1830-5.
88. Poultsides, G.A., E.L. Servais, L.B. Saltz, et al., Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol*, 2009. 27(20): p. 3379-84.
89. Williams, N.S., P. Durdey, and D. Johnston, The outcome following sphincter-saving resection and abdominoperineal resection for low rectal cancer. *Br J Surg*, 1985. 72(8): p. 595-8.
90. Williams, N.S., M.F. Dixon, and D. Johnston, Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg*, 1983. 70(3): p. 150-4.
91. Lane, R.H. and A.G. Parks, Function of the anal sphincters following colo-anal anastomosis. *Br J Surg*, 1977. 64(8): p. 596-9.
92. Heald, R.J., E.M. Husband, and R.D. Ryall, The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*, 1982. 69(10): p. 613-6.

93. Scott, N., P. Jackson, T. al-Jaberi, et al., Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg*, 1995. 82(8): p. 1031-3.
94. Hida, J., M. Yasutomi, T. Maruyama, et al., Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg*, 1997. 184(6): p. 584-8.
95. Karanjia, N.D., D.J. Schache, W.R. North, et al., "Close shave" in anterior resection. *Br J Surg*, 1990. 77(5): p. 510-2.
96. Kuvshinoff, B., I. Maghfoor, B. Miedema, et al., Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: are < or = 1 cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol*, 2001. 8(2): p. 163-9.
97. Lin, J.K., H.S. Wang, S.H. Yang, et al., Comparison between straight and J-pouch coloanal anastomoses in surgery for rectal cancer. *Surg Today*, 2002. 32(6): p. 487-92.
98. den Dulk, M., H. Putter, L. Collette, et al., The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer*, 2009. 45(7): p. 1175-83.
99. Pahlman, L., M. Bohe, B. Cedermark, et al., The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg*, 2007. 94(10): p. 1285-92.
100. Nelson, B.E., A.T. Rosenfield, and P.E. Schwartz, Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*, 1993. 11(1): p. 166-72.
101. Fritsch, H., [Development of the rectal fascia]. *Anat Anz*, 1990. 170(3-4): p. 273-80.
102. Tocchi, A., G. Mazzoni, L. Lepre, et al., Total mesorectal excision and low rectal anastomosis for the treatment of rectal cancer and prevention of pelvic recurrences. *Arch Surg*, 2001. 136(2): p. 216-20.
103. Sato, K. and T. Sato, The vascular and neuronal composition of the lateral ligament of the rectum and the rectosacral fascia. *Surg Radiol Anat*, 1991. 13(1): p. 17-22.
104. Lindsey, I., R.J. Guy, B.F. Warren, et al., Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *Br J Surg*, 2000. 87(10): p. 1288-99.

105. Godlewski, G. and M. Prudhomme, Embryology and anatomy of the anorectum. *Basis of surgery. Surg Clin North Am*, 2000. 80(1): p. 319-43.
106. Jones, O.M., N. Smeulders, O. Wiseman, et al., Lateral ligaments of the rectum: an anatomical study. *Br J Surg*, 1999. 86(4): p. 487-9.
107. Wilson, P.M., Anchoring mechanisms of the ano-rectal region. I. *S Afr Med J*, 1967. 41(43): p. 1127-32.
108. Boxall, T.A., P.J. Smart, and J.D. Griffiths, The blood-supply of the distal segment of the rectum in anterior resection. *Br J Surg*, 1963. 50: p. 399-404.
109. Ayoub, S.F., Arterial supply to the human rectum. *Acta Anat (Basel)*, 1978. 100(3): p. 317-27.
110. Aigner, F., A.P. Zbar, B. Ludwikowski, et al., The rectogenital septum: morphology, function, and clinical relevance. *Dis Colon Rectum*, 2004. 47(2): p. 131-40.
111. Huland, H. and J. Noldus, An easy and safe approach to separating Denonvilliers' fascia from rectum during radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 1999. 161(5): p. 1533-4.
112. Nano, M., G. Lanfranco, H. Dal Corso, et al., The lateral ligaments of the rectum: myth or reality? *Chir Ital*, 2000. 52(4): p. 313-21.
113. Rutegard, J., B. Sandzen, R. Stenling, et al., Lateral rectal ligaments contain important nerves. *Br J Surg*, 1997. 84(11): p. 1544-5.
114. Havenga, K., M.C. DeRuiter, W.E. Enker, et al., Anatomical basis of autonomic nerve-preserving total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*, 1996. 83(3): p. 384-8.
115. Takahashi, T., M. Ueno, K. Azekura, et al., Lateral ligament: its anatomy and clinical importance. *Semin Surg Oncol*, 2000. 19(4): p. 386-95.
116. Fazio, V.W., J. Fletcher, and D. Montague, Prospective study of the effect of resection of the rectum on male sexual function. *World J Surg*, 1980. 4(2): p. 149-52.
117. Leveckis, J., N.R. Boucher, B.T. Parys, et al., Bladder and erectile dysfunction before and after rectal surgery for cancer. *Br J Urol*, 1995. 76(6): p. 752-6.
118. Santangelo, M.L., G. Romano, and C. Sassaroli, Sexual function after resection for rectal cancer. *Am J Surg*, 1987. 154(5): p. 502-4.

119. Cunsolo, A., R.B. Bragaglia, G. Manara, et al., Urogenital dysfunction after abdominoperineal resection for carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum*, 1990. 33(11): p. 918-22.
120. Crapp, A.R. and A.M. Cuthbertson, William Waldeyer and the rectosacral fascia. *Surg Gynecol Obstet*, 1974. 138(2): p. 252-6.
121. Bisset, I.P., K.Y. Chau, and G.L. Hill, Extrafascial excision of the rectum: surgical anatomy of the fascia propria. *Dis Colon Rectum*, 2000. 43(7): p. 903-10.
122. Havenga, K. and W.E. Enker, Autonomic nerve preserving total mesorectal excision. *Surg Clin North Am*, 2002. 82(5): p. 1009-18.
123. Maurer, C.A., K. Z'Graggen, P. Renzulli, et al., Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg*, 2001. 88(11): p. 1501-5.
124. Lange, M.M., M. Buunen, C.J. van de Velde, et al., Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low tie preferred over high tie. A review. *Dis Colon Rectum*, 2008. 51(7): p. 1139-45.
125. Lopez, M.J. and W.W. Monafu, Role of extended resection in the initial treatment of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery*, 1993. 113(4): p. 365-72.
126. Eisenberg, S.B., W.G. Kraybill, and M.J. Lopez, Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery*, 1990. 108(4): p. 779-85; discussion 785-6.
127. Talamonti, M.S., C.R. Shumate, G.W. Carlson, et al., Locally advanced carcinoma of the colon and rectum involving the urinary bladder. *Surg Gynecol Obstet*, 1993. 177(5): p. 481-7.
128. Ballantyne, G.H., M.M. Reigel, B.G. Wolff, et al., Oophorectomy and colon cancer. Impact on survival. *Ann Surg*, 1985. 202(2): p. 209-14.
129. Porter, G.A., G.E. O'Keefe, and W.W. Yakimets, Inadvertent perforation of the rectum during abdominoperineal resection. *Am J Surg*, 1996. 172(4): p. 324-7.
130. Ranbarger, K.R., W.D. Johnston, and J.C. Chang, Prognostic significance of surgical perforation of the rectum during abdominoperineal resection for rectal carcinoma. *Am J Surg*, 1982. 143(2): p. 186-8.
131. Lazorthes, F., P. Fages, P. Chiotasso, et al., Resection of the rectum with construction of a colonic reservoir and colo-anal anastomosis for carcinoma of the rectum. *Br J Surg*, 1986. 73(2): p. 136-8.

132. Parc, R., E. Tiret, P. Frileux, et al., Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma. *Br J Surg*, 1986. 73(2): p. 139-41.
133. Brown, C.J., D.S. Fenech, and R.S. McLeod, Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD006040.
134. Fazio, V.W., M. Zutshi, F.H. Remzi, et al., A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg*, 2007. 246(3): p. 481-8; discussion 488-90.
135. Hida, J., T. Yoshifuji, K. Okuno, et al., Long-term functional outcome of colonic J-pouch reconstruction after low anterior resection for rectal cancer. *Surg Today*, 2006. 36(5): p. 441-9.
136. Portier, G., I. Platonoff, and F. Lazorthes, Long-term functional results after straight or colonic J-pouch coloanal anastomosis. *Recent Results Cancer Res*, 2005. 165: p. 191-5.
137. Ng, S.S., K.L. Leung, J.F. Lee, et al., Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(9): p. 2418-25.
138. Jayne, D.G., P.J. Guillou, H. Thorpe, et al., Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol*, 2007. 25(21): p. 3061-8.
139. Wagman, L.D., Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol*, 2007. 25(21): p. 2996-8.
140. Folprecht, G., T. Gruenberger, W.O. Bechstein, et al., Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(1): p. 38-47.
141. Souglakos, J., N. Androulakis, K. Syrigos, et al., FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*, 2006. 94(6): p. 798-805.
142. Falcone, A., S. Ricci, I. Brunetti, et al., Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer:

- the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*, 2007. 25(13): p. 1670-6.
143. Peeters, K.C., C.J. van de Velde, J.W. Leer, 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(25): p. 6199-206.
  144. Guillem, J.G., J.A. Diaz-Gonzalez, B.D. Minsky, et al., cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol*, 2008. 26(3): p. 368-73.
  145. Kachnic, L.A., Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol*, 2006. 33(6 Suppl 11): p. S64-9.
  146. Sauer, R., H. Becker, W. Hohenberger, et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351(17): p. 1731-40.
  147. Wagman, R., B.D. Minsky, A.M. Cohen, et al., Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 42(1): p. 51-7.
  148. Ceelen, W.P., Y. Van Nieuwenhove, and K. Fierens, Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD006041.
  149. Gerard, J.P., T. Conroy, F. Bonnetain, et al., Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*, 2006. 24(28): p. 4620-5.
  150. Bujko, K., L. Kepka, W. Michalski, et al., Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol*, 2006. 80(1): p. 4-12.
  151. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial*. *N Engl J Med*, 1997. 336(14): p. 980-7.
  152. Birgisson, H., L. Pahlman, U. Gunnarsson, et al., Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol*, 2005. 23(34): p. 8697-705.

153. Peeters, K.C., C.A. Marijnen, I.D. Nagtegaal, et al., The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*, 2007. 246(5): p. 693-701.
154. Bujko, K., M.P. Nowacki, A. Nasierowska-Guttmejer, et al., Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*, 2006. 93(10): p. 1215-23.
155. Siegel, R., S. Burock, K.D. Wernecke, et al., Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer*, 2009. 9: p. 50.
156. Smalley, S.R., J.K. Benedetti, S.K. Williamson, et al., Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol*, 2006. 24(22): p. 3542-7.
157. Kim, J.S., M.J. Cho, K.S. Song, et al., Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 54(2): p. 403-8.
158. Lowy, A.M., T.A. Rich, J.M. Skibber, et al., Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg*, 1996. 223(2): p. 177-85.
159. Yu, T.K., P.R. Bhosale, C.H. Crane, et al., Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. 71(4): p. 1175-80.
160. Hoffman, J.P., L. Riley, N.Z. Carp, et al., Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Semin Oncol*, 1993. 20(5): p. 506-19.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.

### Η ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

---

Στο παρελθόν υπήρξε σκεπτικισμός σχετικά με την ασφαλή χρήση της λαπαροσκοπικής αντιμετώπισης κακοηθειών του παχέος εντέρου. Η συγκέντρωση αποδεικτικών στοιχείων, συμπεριλαμβανομένων αποτελεσμάτων από τυχαιοποιημένες μελέτες, υποστήριξε ότι τα ογκολογικά αποτελέσματα λαπαροσκοπικών εκτομών είναι εφάμιλλα των ανοικτών, όταν πραγματοποιούνται από καλά εκπαιδευμένες και έμπειρες χειρουργικές ομάδες.

#### 5.1 Προεγχειρητική αξιολόγηση

- Οι ήδη υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προεγχειρητικής αξιολόγησης που ισχύουν στην ανοικτή χειρουργική του καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού, πρέπει να ακολουθούνται και στην λαπαροσκοπική χειρουργική [1]. Η τελευταία ωστόσο, απαιτεί επιπρόσθετες ειδικές εξετάσεις κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο. Πιο συγκεκριμένα, το τμήμα του κόλου ή του ορθού με τον όγκο, πρέπει να εντοπιστεί με ακρίβεια πριν από την επέμβαση (Επίπεδο ένδειξης: III [2]).

Μετά τη διάγνωση καρκίνου παχέος εντέρου ή ορθού, ενδείκνυται η προεγχειρητική σταδιοποίηση και αξιολόγηση της εξαιρεσιμότητας και των παραγόντων χειρουργικού κινδύνου του ασθενούς. Ολόκληρο το κόλον και το ορθό πρέπει να αξιολογηθούν, συνήθως με κολοσκόπηση, αν και άλλες τεχνικές ενδέχεται να εφαρμοσθούν σε ασθενείς με μερική ή πλήρη απόφραξη, που καθιστούν αδύνατη την πλήρη εξέταση του κεντρικότερου από τη βλάβη τμήματος του εντέρου. Η απόφαση για λαπαροσκοπική επέμβαση απαιτεί ακριβή εντόπιση του όγκου, καθώς ένα διαγνωσθέν νεόπλασμα μπορεί να μην είναι εμφανές με την λαπαροσκοπική όραση στην ορογονική επιφάνεια του εντέρου. Χωρίς την



ακριβή εντόπιση, είναι υπαρκτός ο κίνδυνος αφαίρεσης λάθος τμήματος εντέρου [2].

- Η κολοσκόπηση είναι ακριβής μέθοδος για την εντόπιση του όγκου στο ορθό και το τυφλό μόνο, ενώ για άλλες θέσεις μπορεί να μην είναι ακριβής [3]. Άλλες μέθοδοι για αναγνώριση του πάσχοντος τμήματος του παχέος εντέρου περιλαμβάνουν την σήμανση του όγκου με χρωστική κατά την διάρκεια της κολοσκόπησης [4], τον βαριούχο υποκλυσμό και την αξονική κολοσκόπηση. Η κλασική αξονική τομογραφία μπορεί να βοηθά στην αναγνώριση ενός μεγάλου όγκου, αλλά δεν εντοπίζει αξιόπιστα μικρότερους όγκους.
- Εάν ο όγκος δεν εντοπιστεί προεγχειρητικά, η διεγχειρητική κολοσκόπηση μπορεί να είναι βοηθητική, είναι δυνατόν όμως να προκαλέσει δυσκολίες στον χειρισμό του εντέρου, αν δεν ληφθούν μέτρα για την ελάττωση της διάτασής του. Τέτοια μέτρα περιλαμβάνουν την ελαχιστοποίηση της εμφύσησης αέρα, την ήπια απόφραξη του παρακείμενου τμήματος με μία εντερολαβίδα και την αναρρόφηση όσο το δυνατόν περισσότερου αέρα, μόλις εντοπιστεί η βλάβη. Ακόμα, χρήσιμη μπορεί να είναι η κολοσκόπηση με διοξειδίο του άνθρακα αντί για αέρα.
- Το ήπαρ πρέπει να εξετάζεται προεγχειρητικά με αξονική τομογραφία, ή υπερήχους, είτε με διεγχειρητικούς υπερήχους (Επίπεδο ένδειξης: III [2]).

*Ηπατικές μεταστάσεις με διάμετρο μεγαλύτερη από 1 cm ανιχνεύονται από την αξονική τομογραφία με ευαισθησία περίπου 90% και ειδικότητα 95% [5]. Αν και η συνήθης χρήση του προεγχειρητικού απεικονιστικού ελέγχου, εκτελείται σε κέντρα που συνήθως πραγματοποιούν σύγχρονη εξαίρεση της πρωτοπαθούς και των μεταστατικών εστιών, φαίνεται ότι ο προεγχειρητικός έλεγχος σπάνια αλλάζει το χειρουργικό πλάνο.*

*Η λαπαροσκοπική προσπέλαση αποκλείει την δυνατότητα της ψηλάφησης του ήπατος, ωστόσο, η παρεχόμενη όραση μπορεί να αναδεικνύει επιφανειακές βλάβες που δεν ανιχνεύτηκαν από την αξονική. Αυτή ακριβώς η αδυναμία ψηλάφησης του ήπατος καθιστά την προεγχειρητική και διεγχειρητική απεικόνιση του ήπατος σημαντική κατά την λαπαροσκόπηση [6]. Η υποβοηθούμενη με το χέρι λαπαροσκόπηση μπορεί να επιτρέψει την χρήση διεγχειρητικού*

*υπερηχογραφήματος με μη λαπαροσκοπικούς ηχοβολείς, καθώς και περιορισμένη δυνατότητα ψηλάφησης. Ωστόσο ακόμα και αυτή, δεν επιτρέπει την αμφίχειρη ψηλάφηση, όπως αυτή είναι δυνατή στην λαπαροτομία.*

- Στην περίπτωση του καρκίνου του ορθού, η σταδιοποίηση με αξονική τομογραφία και διορθικό υπερηχογράφημα αποτελούν συνήθεις πρακτικές και δεν επηρεάζονται από τη λαπαροσκοπική προσπέλαση [7]. Προεγχειρητική αξονική τομογραφία κοιλίας, ή υπερηχογράφημα ήπατος, απαιτούνται στο σχεδιασμό της χειρουργικής θεραπείας του καρκίνου του ορθού, καθώς τα ευρήματα μπορούν να αλλάξουν σε σημαντικό βαθμό τον χειρουργικό σχεδιασμό.

## **5.2 Προεγχειρητική προετοιμασία ασθενών για λαπαροσκοπική κολεκτομή**

- Κατά την λαπαροσκοπική χειρουργική πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη, ο αυξημένος κίνδυνος της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης [1].
- Η προεγχειρητική μηχανική προετοιμασία του εντέρου διευκολύνει τον χειρισμό του κατά την λαπαροσκοπική κολεκτομή (Επίπεδο ένδειξης: ΙΙΙ [2]), και αποτελεί συνήθη πρακτική παρά την έλλειψη ξεκάθαρης απόδειξης των πλεονεκτημάτων της, από μετα-αναλύσεις [8], ή τυχαιοποιημένες μελέτες [9-13].

Όταν προγραμματίζεται λαπαροσκοπική κολεκτομή με ενδοσωματική αναστόμωση, πολλοί συγγραφείς προτείνουν μεγαλύτερη περίοδο προετοιμασίας, για τον περιορισμό ενδεχομένης διάχυσης εντερικού περιεχομένου εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας [14].

## **5.3 Επιλογή ασθενών για λαπαροσκοπική κολεκτομή**

Αν και αρχικά οι λαπαροσκοπικές κολεκτομές εφαρμόζονταν μόνο σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς, η βελτιστοποίηση των τεχνικών μέσων και η απόκτηση εμπειρίας στις ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές,

καθιστούν εφικτή την λαπαροσκοπική χειρουργική σε ολοένα και μεγαλύτερο εύρος ασθενών.

- Η ηλικία δεν αποτελεί αντένδειξη για την λαπαροσκοπική εκτομή του καρκίνου του παχέος εντέρου (Επίπεδο ένδειξης: IIb [2]). Ωστόσο, επιβάλλεται η συνεχής παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και των αερίων αίματος σε ασθενείς σταδίου ASA III-IV (Βαθμός σύστασης: A). Ακόμα, στους παραπάνω ασθενείς, προτείνεται η χρήση πίεσης πνευμοπεριτοναίου μικρότερη από 12 mmHg (Βαθμός σύστασης: B).
- Η παχυσαρκία δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για την λαπαροσκοπική χειρουργική, αλλά συνοδεύεται από μεγαλύτερα ποσοστά επιπλοκών και μετατροπής σε ανοικτή, όταν ο Δείκτης Μάζας-Σώματος (ΔΜΣ) είναι μεγαλύτερος από 30. Τέλος, η ύπαρξη συμφύσεων δεν αποτελεί αντένδειξη για την λαπαροσκοπική προσέγγιση (Επίπεδο ένδειξης: IV [2]).

## 5.4 Χειρουργική τεχνική

### 5.4.1 Λαπαροσκοπική κολεκτομή για καρκίνο του κόλου

- Η λαπαροσκοπική εκτομή πρέπει να ακολουθεί τις καθορισμένες αρχές ογκολογικής επάρκειας, που περιλαμβάνουν την απολίνωση του αγγειακού μίσχου, επαρκή εγγύς και περιφερικά όρια και επαρκή λεμφαδενεκτομή, με αριθμό τουλάχιστον 12 εξαιρεθέντων λεμφαδένων (Επίπεδο ένδειξης I [2, 15]).

*Τυχαιοποιημένες μελέτες επαρκούς στατιστικής ισχύος, που συγκρίνουν την λαπαροσκοπική με την ανοικτή κολεκτομή ακολουθώντας τις παραπάνω ογκολογικές αρχές για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το εγγύς και περιφερικό όριο και τον αριθμό των αφαιρεθέντων λεμφαδένων (Επίπεδο ένδειξης: IIb [1, 6, 16]). Η μελέτη COST (Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group) δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ λαπαρο-*

σκοπικής και ανοικτής κολεκτομής σχετικά με το μήκος του αγγειακού μίσχου [17].

Οι προαναφερθείσες αρχές καθορίζουν ποια τμήματα της επέμβασης μπορούν να πραγματοποιηθούν εντός ή εκτός σώματος. Σε έναν ασθενή με φυσιολογικό ΔΜΣ, κατά την δεξιά ημικολεκτομή είναι συχνά δυνατή η απολίνωση της ειλεοκολικής αρτηρίας στην έκφυσή της μέσω ενός περιομφαλικού τροκάρ. Για έναν παχύσαρκο ασθενή, αυτό μπορεί να γίνει καλύτερα ενδοσωματικά. Για όλα τα άλλα αγγεία, η έκφυσή τους γενικά θα χρειαστεί να απολινωθεί ενδοσωματικά εκτός αν μία μεγαλύτερη τομή, όπως αυτή που χρησιμοποιείται στις υποβοηθούμενες με το χέρι τεχνικές, επιτρέπει την ασφαλή και επαρκή πρόσβαση στην έκφυση των αγγείων.

- Η αδυναμία τήρησης των ογκολογικών αρχών συνεπάγεται την μετατροπή της επέμβασης σε ανοικτή. Το ποσοστό μετατροπής σε ανοικτή επέμβαση κυμαίνεται από 0 έως 42%, με συνηθέστερες αιτίες την ανεύρεση όγκων που διηθούν παρακείμενα όργανα, την παρουσία πολλαπλών συμφύσεων και την ύπαρξη τεχνικών δυσκολιών (Επίπεδο ένδειξης: IIIa [2]).
- Σχετικά με το χρόνο που απαιτείται για την πραγματοποίηση μιας λαπαροσκοπικής κολεκτομής, φαίνεται ότι ο διεγχειρητικός χρόνος είναι μεγαλύτερος από ό,τι στην ανοικτή επέμβαση (Επίπεδο ένδειξης: IIa [2]).

#### 5.4.2 Λαπαροσκοπική κολεκτομή για καρκίνο του ορθού

- Η λαπαροσκοπική εκτομή για καρκίνο του ορθού οφείλει να ακολουθεί τις βασικές ογκολογικές αρχές, που περιλαμβάνουν επαρκές εγγύς και περιφερικό όριο, απολίνωση της έκφυσης της κάτω μεσεντερίου/άνω αιμορροϊδικής αρτηρίας και εκτομή του μεσοορθού (Επίπεδο ένδειξης II [2]).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοικτή χειρουργική του ορθού ισχύουν και στη λαπαροσκοπική. Αυτές περιλαμβάνουν περιφερικό όριο 1 με 2 cm, διακοπή της αιμάτωσης και αφαίρεση λεμφαδένων στο όριο έκφυσης της άνω αιμορροϊδικής αρτηρίας, (ή της κάτω μεσεντερίου εάν υπάρχει ένδειξη) και ολική εκτομή του μεσοορθού [15, 18].

- Η λαπαροσκοπική εκτομή του καρκίνου του ορθού δεν έχει αξιολογηθεί με τυχαιοποιημένη μελέτη, αν και η μελέτη CLASSIC (*Conventional vs Laparoscopic Assisted Surgery in patients with Colorectal Cancer*) έχει συμπεριλάβει ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού. Προοπτικές [20, 21] και αναδρομικές [21, 22] μελέτες προτείνουν ότι η επέμβαση είναι εφικτή σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς. Τα στενά όρια της πύελου δημιουργούν επιπρόσθετες προκλήσεις στην λαπαροσκοπική προσέγγιση, ειδικά για πολύ χαμηλούς όγκους του ορθού. Η ικανότητα για πραγματοποίηση ογκολογικά επαρκούς λαπαροσκοπικής εκτομής καρκίνου του ορθού εξαρτάται από παράγοντες σχετιζόμενους με τον όγκο, τον ασθενή και τον χειρουργό. Παράγοντες του όγκου που πρέπει να εξεταστούν, είναι το μέγεθος και η εντόπιση, (εγγύς ή περιφερική). Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή περιλαμβάνουν την ανατομία της πύελου, την παχυσαρκία, το μέγεθος της μήτρας και η επίδραση της προεγχειρητικής ακτινοβολίας στα ιστικά πλάνα. Οι σχετιζόμενοι με τον χειρουργό παράγοντες κυρίως αφορούν την εκπαίδευση, την εμπειρία και την διαθεσιμότητα του κατάλληλου εξοπλισμού. Αδυναμία συμμόρφωσης με τις προαναφερθείσες ογκολογικές αρχές είναι ένδειξη για μετατροπή της επέμβασης σε ανοικτή.

## 5.5 Επαφή με παρακείμενα όργανα

- Εάν δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί λαπαροσκοπική ολική εκτομή για έναν T<sub>4</sub> όγκο, απαιτείται ανοικτή χειρουργική επέμβαση (Επίπεδο ένδειξης: II [2]).

Οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοικτή χειρουργική του παχέος εντέρου και του ορθού συνιστούν την *en bloc* αφαίρεση των τοπικά εκτεταμένων όγκων [15]. Ο θεραπευτικός στόχος της επέμβασης πραγματοποιείται με την επίτευξη αρνητικών παθολογοανατομικών ορίων με *en bloc* εκτομή. Η προεγχειρητική σταδιοποίηση με αξονική τομογραφία μπορεί να αναδείξει έναν ευμεγέθη όγκο με διήθηση παρακειμένων οργάνων και μπορεί να οδηγήσει το χειρουργό στην πραγματοποίηση ανοικτής εκτομής [23]. Η ικανότητα για *en bloc* αφαίρεση λαπαροσκοπικά, εξαρτάται από τη δομή στην οποία προσκολλάται ο όγκος αλλά και τις ικανότητες και την εμπειρία του χειρουργού. Όταν

*στόχος είναι η θεραπευτική εκτομή, η διεγχειρητική ανακάλυψη μιας T<sub>4</sub> βλάβης απαιτεί μετατροπή σε ανοικτή επέμβαση, εκτός και αν ο χειρουργός είναι ικανός να πραγματοποιήσει λαπαροσκοπικά μία en bloc εκτομή.*

## **5.6 Διάτρηση του όγκου και “no-touch” τεχνική**

- Η διάτρηση του όγκου πρέπει να αποφεύγεται (Επίπεδο ένδειξης: III [2]).

Η εφαρμογή μεγάλης δύναμης έλξεως, ή η χρήση ακατάλληλων εργαλείων για τον χειρισμό του εντέρου, μπορεί να προκαλέσουν μια ανεπιθύμητη διάτρηση, που σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά τοπικής υποτροπής και σημαντική μείωση της πενταετούς επιβίωσης [2, 24]. Αν και η αποφυγή διάτρησης του όγκου συστήνεται ιδιαίτερω, δεν υπάρχει ειδική σύσταση για την “no-touch” τεχνική με πρώιμη απολίνωση των αρτηριακών και φλεβικών αγγείων.

- Στην λαπαροσκοπική κολεκτομή, προτείνεται η εκ της μέσης γραμμής προς τα πλάγια κινητοποίηση, με πρώιμη απολίνωση των μεσεντέριων αγγείων, ενώ για την υποβοηθούμενη με το χέρι λαπαροσκοπική προσπέλαση, το έντερο μπορεί να παρασκευαστεί αντιστρόφως (επίπεδο ένδειξης: V, Βαθμός σύστασης: D [2]). Παρά ταύτα, κανένα ογκολογικό όφελος αυτής της τεχνικής δεν έχει διαπιστωθεί.

## **5.7 Αποφυγή μεταστάσεων στη θέση των τομών**

- Η τομή αφαίρεσης του παρασκευάσματος πρέπει να προστατεύεται μηχανικά κατά την διάρκεια της αφαίρεσής του (Επίπεδο ένδειξης: II [2]).

*Εμφυτεύσεις στις τομές και υποτροπή του όγκου έχουν αναφερθεί τόσο για τις τομές αφαίρεσης του παρασκευάσματος, όσο και για τις τομές εισόδου των λαπαροσκοπικών εργαλείων [25-27]. Τα περισσότερα μέτρα που προτάθηκαν για την αποφυγή*

εμφυτεύσεων στις τομές, προέκυψαν από *in vitro* και *in vivo* μοντέλα πειραματοζώων και όχι από την κλινική πράξη. Τα αποτελέσματα από την λαπαροσκόπηση χωρίς αέριο είναι αντιφατικά. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει μείωση των εμφυτεύσεων στις τομές [28, 29], ενώ άλλες ήταν αδύνατο να επιβεβαιώσουν κάποιο όφελος από την πρακτική αυτή [30, 31]. Η χαμηλή πίεση εμφύσησης είναι δυνατό να μειώσει την ανάπτυξη του όγκου [32]. Το διοξείδιο του άνθρακα μπορεί να ενισχύσει την εμφύτευση και ανάπτυξη του όγκου [33], αλλά παραμένει το πιο ασφαλές αέριο για κλινική χρήση στη λαπαροσκοπική χειρουργική. Η χρήση ηλίου μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφυτεύσεων, αλλά δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη [34-36]. Η αφαίρεση της τομής έδειξε να μειώνει [37] αλλά και να αυξάνει [38] τα ποσοστά υποτροπής στις τομές.

Αερογενής διασπορά καρκινικών εμφυτεύσεων συμβαίνει σε πειραματικά μοντέλα με χρήση μεγάλου αριθμού καρκινικών κυττάρων [39], αν και πολλοί αμφιβάλλουν για το ρόλο τους στις εμφυτεύσεις [40]. Η εκκένωση του πνευμοπεριτοναίου διαμέσου των λαπαροσκοπικών ports και όχι απευθείας από μία τομή είναι ένα μέτρο που πολλοί ειδικοί προτείνουν για τη μείωση των καρκινικών εμφυτεύσεων [23].

Οι Whelan και συν., συσχετίζουν τα αυξημένα ποσοστά ανάπτυξης όγκου στις τομές εισόδου των trocars με την διαφυγή αερίου από χαλαρά τοποθετημένα port (“φαινόμενο καμινάδας”) [40]. Έτσι, η καθήλωση των λαπαροσκοπικών port, ή η χρήση port που είναι σχεδιασμένα για να μην γλιστρούν και χάνουν αέριο, συνιστάται ευρέως.

Μείωση των εμφυτεύσεων στη θέση των ports έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα μετά από πλύσεις της περιτοναϊκής κοιλότητας, των τομών πρόσβασης ή και των δύο, με διαλύματα όπως ιωδιούχος ποβιδόνη, ηπαρίνη, μεθοτρεξάτη, κυκλοφωσφαμίδη, tauroline και 5-φθοριοουρακίλη [30, 34, 41- 45]. Αν και αυτά τα μοντέλα χρησιμοποιούν υπερβολικά μεγάλο αριθμό καρκινικών κυττάρων, πολλοί εξειδικευμένοι χειρουργοί της European Association of Endoscopic Surgery (EAES) χρησιμοποιούν για την έκπλυση των τομών ιωδιούχο ποβιδόνη, αποσταγμένο νερό, ή tauroline και προστατεύουν την τομή εξόδου του παρασκευάσματος, ή το τοποθετούν σε πλαστικό σάκκο πριν από την έξοδό του [23].

Η πιο σημαντική παράμετρος στην επίπτωση των μεταστάσεων στην θέση των ports σχετίζεται με την ανάπτυξη λαπαρο-

*σκοπικών τεχνικών που επιτρέπουν μία ογκολογικά “καθαρή” εκτομή, ιδανική ως προς την ανοικτή επέμβαση και η απόκτηση εμπειρίας στην λαπαροσκοπική κολεκτομή. Οι αρχικές συχνότητες μεταστάσεων στις θέσεις των τροκάρ που κυμαίνονταν από 2% έως 21% [26] έχουν μειωθεί σε λιγότερο από 1% σε μεγάλες σειρές και τυχαιοποιημένες μελέτες [6, 17, 46]. Η χειρουργική εμπειρία θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας στην αποτροπή εμφυτεύσεων στις τομές κατά τις λαπαροσκοπικές κολεκτομές.*

## **5.8 Μετεγχειρητικά αποτελέσματα**

- Η νοσηρότητα της λαπαροσκοπικής κολεκτομής δεν διαφέρει από την αντίστοιχη της ανοικτής και δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στην θνητότητα μεταξύ των δύο αυτών προσεγγίσεων (Επίπεδο ένδειξης: IIb [2]).
- Ως προς την επιβίωση, δεν έχουν αναφερθεί διαφορές μεταξύ λαπαροσκοπικής και ανοικτής προσπέλασης αν και τα διαθέσιμα έως τώρα στοιχεία ανεπαρκούν για την ανίχνευση σημαντικών κλινικών διαφορών, εάν αυτές υφίστανται (Επίπεδο ένδειξης: IIIb [2]).
- Η λαπαροσκοπική χειρουργική συνοδεύεται από μικρότερη διάρκεια μετεγχειρητικής νοσηλείας (Επίπεδο ένδειξης: Ib [2]), και ηπιότερο μετεγχειρητικό άλγος (Επίπεδο ένδειξης: IIa [2]) που μεταφράζεται σε μειωμένες ανάγκες μετεγχειρητικής αναλγησίας (Επίπεδο ένδειξης: Ib [2]). Επιπλέον, η κινητοποίηση του γαστρεντερικού συστήματος είναι πρωιμότερη όταν συγκρίνεται με την κινητοποίηση μετά από ανοικτή επέμβαση (Επίπεδο ένδειξης: IIb [2]) και η μετεγχειρητική λειτουργία του αναπνευστικού επιβαρύνεται λιγότερο μετά την λαπαροσκοπική προσπέλαση (Επίπεδο ένδειξης: IIb [2]). Γενικότερα η ανοσολογική διαταραχή και η απάντηση στο stress μετά από λαπαροσκοπική κολεκτομή είναι μειωμένες, σε σχέση με την ανοικτή προσπέλαση.



## 5.9 Εκπαίδευση και εμπειρία

- Επαρκής εκπαίδευση και εμπειρία απαιτούνται για την κατάλληλη ογκολογική εκτομή με τη χρήση λαπαροσκοπικών τεχνικών (Επίπεδο ένδειξης: II [2]).

*Οι λαπαροσκοπικές κολεκτομές θεωρούνται από τις πιο πολύπλοκες λαπαροσκοπικές επεμβάσεις. Η επαρκής εκτομή απαιτεί κινητοποίηση μιας μεγάλης δομής, εργασία σε περισσότερα του ενός τεταρτημόρια της κοιλίας, έλεγχο πολλών και μεγάλων αιμοφόρων αγγείων, αφαίρεση μεγάλου παρασκευάσματος και δημιουργία μίας ασφαλούς αναστόμωσης. Στη χειρουργική του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού, οι ογκολογικές αρχές πρέπει να εφαρμόζονται με στόχο την επίτευξη επαρκούς εγγύς και περιφερικού ορίου, την επαρκή αφαίρεση λεμφαδένων, την πρώιμη απολίνωση του αγγειακού μίσχου ή μίσχων και αποφυγή εκτεταμένου χειρισμού ή διάτρησης του όγκου.*

*Το επίπεδο εμπειρίας και ικανότητας των χειρουργών ποικίλει και σχετίζεται όχι μόνο με την συγκεκριμένη διαδικασία και την υποκείμενη παθολογία, αλλά και με τις συσσωρευμένες ικανότητες και προηγούμενες εμπειρίες του κάθε χειρουργού [6, 47-49]. Η μελέτη COLOR ( Colon cancer Laparoscopic or Open Resection) έδειξε βελτίωση στην εξαίρεση λεμφαδένων, μικρότερο χειρουργικό χρόνο, μειωμένα ποσοστά μετατροπής και καλύτερα περιεγχειρητικά αποτελέσματα, σε κέντρα με μεγαλύτερους αριθμούς λαπαροσκοπικών κολεκτομών για καρκίνο [50].*

Αναγνωρίζοντας ότι τα μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα για ασθενείς που υφίστανται λαπαροσκοπική κολεκτομή για καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού σχετίζονται με τις ικανότητες του χειρουργού και την εμπειρία του, οι χειρουργοί οφείλουν να μοιράζονται τις εμπειρίες τους με τους ασθενείς κατά τον σχεδιασμό της θεραπείας τους. Κατά την προετοιμασία για ογκολογική εκτομή, οι χειρουργοί πρέπει να επιδίδονται στην τεχνική επίτευξης επαρκών ορίων εκτομής, λεμφαδενεκτομής και στον χειρισμό των αγγειακών στελεχών, σε λαπαροσκοπικές κολεκτομές για καλοήθεις νόσους, όπως εκκολπωματίτιδα και αρκετά μεγάλους πολύποδες, που δεν προσφέρονται για ασφαλή ενδοσκοπική αφαίρεση. Επιπλέον, συνιστάται να καταγράφουν τις επεμβάσεις σε αρχείο ώστε να μπορούν να παρέχουν απαντήσεις στις ερωτήσεις των ασθενών σχετικά με την εμπειρία τους στις λαπαροσκοπικές εκτομές για καρκίνο.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P, Church J, Cohen J, Dentsman F, Ellis CN, Kilkenny JW III, Ko C, Moore R, Orsay C, Place R, Rafferty J, Rakinic J, Savoca P, Tjandra J, Whiteford M, Standards Practice Task Force (2004) Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 47: 1269–1284.
2. Young-Fadok TM, Fanelli RD, Price RR, Earle DB. Laparoscopic resection of curable colon and rectal cancer: an evidence-based review. *Surg Endosc.* 2007 Jul;21(7):1063-8. Epub 2007 May 5.
3. Larach SW, Patankar SK, Ferrara A, Williamson PR, Perozo SE, Lord AS (1997) Complications of laparoscopic colorectal surgery: analysis and comparison of early vs latter experience. *Dis Colon Rectum* 40: 592–596.
4. Piscatelli N, Hyman N, Osler T (2005) Localizing colorectal cancer by colonoscopy. *Arch Surg* 140: 932–935.
5. Feingold DL, Addona T, Forde KA, Arnell TD, Carter JJ, Huang EH, Whelan RL (2004) Safety and reliability of tattooing colorectal neoplasms prior to laparoscopic resection. *J Gastrointest Surg* 8: 543–546.
6. Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ (1999) Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 210: 459–466.
7. Nelson H, The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (2004) A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Eng J Med* 350: 2050–2059.
8. Abel ME, Rosen L, Kodner IJ, et al. (1993) Practice parameters for the treatment of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 36: 989–1006.
9. Platell C, Hall J (1998) What is the role of mechanical bowel preparation in patients undergoing colorectal surgery? *Dis Colon Rectum* 41: 875–882.
10. Fa-Si-Oen P, Roumen R, Buitengeweg J, van de Velde C, van Geldere D, Putter H, Verwaest C, Verhoef L, de Waard JW, Swank D, D’Hoore A, Croiset van Uchelen F (2005) Mechanical bowel preparation or not? Outcome of a multicenter, randomized trial in elective open colon surgery. *Dis Colon Rectum* 48: 1509–1516.

11. Burke P, Mealy K, Gillen P, Joyce W, Traynor O, Hayland J (1994) Requirement for bowel preparation in colorectal surgery. *Br J Surg* 81: 580–581.
12. Santos JC Jr, Batista J, Sirimarco MT, Guimaraes AS, Levy CE (1994) Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 81: 1673–1676.
13. Miettinen RP, Laitinen ST, Makela JT, Paakkonen ME (2000) Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs no preparation in elective open colorectal surgery: prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 43: 669–677.
14. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Rosin D, Hershko D, Shabtai M, Krausz MM, Ayalon A (2003) Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation: randomized prospective trial. *Ann Surg* 237: 363–367.
15. Franklin ME Jr, Rosenthal D, Abrego-Medina D, Dorman JP, Glass JL, Norem R, Diaz A (1996) Prospective comparison of open vs laparoscopic colon surgery for carcinoma: five-year results. *Dis Colon Rectum* 39: S35–S46.
16. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D, National Cancer Institute Expert Panel (2001) Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 93: 583–596.
17. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM, Visa J (2002) Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of nonmetastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 359: 2224–2229.
18. Stocchi L, Nelson H (1998) Laparoscopic colectomy for colon cancer: trial update. *J Surg Oncol* 68: 255–267.
19. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, Hyman N, Simmang C, Anthony T, Orsay C, Church J, Otchy D, Cohen J, Place R, Denstman F, Rakinic J, Moore R, Whiteford M, The StandardsPractice Task Force, The American Society of Colon and Rectal Surgeons (2005) Practice parameters for the management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 48: 411–423.
20. Wu WX, Sun YM, Hua YB, Shen LZ (2004) Laparoscopic versus conventional open resection of rectal carcinoma: a clinical comparative study. *World J Gastroenterol* 10: 1167–1170.
21. Tsang WW, Chung CC, Li MK (2003) Prospective evaluation of laparoscopic total mesorectal excision with colonic J-pouch

- reconstruction for mid and low rectal cancers. *Br J Surg* 90: 867–871.
22. Leroy J, Jamali F, Forbes L, Smith M, Rubino F, Mutter D, Marescaux J (2004) Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: long-term outcomes. *Surg Endosc* 18: 281–289.
  23. Anthuber M, Fuerst A, Elser F, Berger R, Jauch KW (2003) Outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer in 101 patients. *Dis Colon Rectum* 46: 1047–1053.
  24. Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ, Meijer DW, Buunen M, Jeekel J, Anderberg B, Cuesta MA, Cuschierl A, Fingerhut A, Fleshman JW, Guillou PJ, Haglund E, Himpens J, Jacobi CA, Jakimowicz JJ, Koeckerling F, Lacy AM, Lezoche E, Monson JR, Morino M, Neugebauer E, Wexner SD, Whelan RL, European Association of Endoscopic Surgery (EAES) (2004) Laparoscopic resection of colon cancer. Consensus of the European Association of Endoscopic Surgery. *Surg Endosc* 18: 1163–1185.
  25. Slanetz CA Jr (1984) The effect of inadvertent perforation on survival and recurrence in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 27: 792–797.
  26. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF (1994) Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet* 344: 58.
  27. Johnstone PAS, Rohde DC, Swartz SE, Fetter JE, Wexner SD (1996) Port-site recurrences after laparoscopic and thoracoscopic procedures in malignancy. *J Clin Oncol* 14: 1950–1956.
  28. Cirocco WC, Schwartzman A, Golub RW (1994) Abdominal wall recurrence after laparoscopic colectomy for colon cancer. *Surgery* 116: 842–846.
  29. Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel H, Bonjer HJ (1996) Impact of gas(less) laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumor growth and abdominal wall metastases. *Ann Surg* 224: 694–700
  29. Watson DI, Mathew G, Ellis T, Baigrie CF, Rofe AM, Jamieson GG (1997) Gasless laparoscopy may reduce the risk of port-site metastases following laparoscopic tumor surgery. *Arch Surg* 132: 166–168.
  30. Gutt CN, Riemer V, Kim ZG, Jacobi CA, Paolucci V, Lorenz M (1999) Impact of laparoscopic colonic resection on tumour growth and spread in an experimental model. *Br J Surg* 86: 1180–1184.
  31. Iwanaka T, Arya G, Ziegler MM (1998) Mechanism and prevention of port-site tumor recurrence after laparoscopy in a murine model. *J Pediatr Surg* 33: 457–461.

32. Wittich P, Steyerberg EW, Simons SH, Marquet RL, Bonjer HJ (2000) Intraperitoneal tumor growth is influenced by pressure of carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 14: 817–819.
33. Jacobi CA, Sterzel A, Braumann C, Halle E, Stosslein R, Krahenbuhl L, Muller JM (2001) The impact of conventional and laparoscopic colon resection (CO<sub>2</sub> or helium) on intraperitoneal adhesion formation in a rat peritonitis model. *Surg Endosc* 15: 380–386.
34. Neuhaus SJ, Ellis T, Rofe AM, Pike GK, Jamieson GG, Watson DI (1998) Tumor implantation following laparoscopy using different insufflation gases. *Surg Endosc* 12: 1300–1302.
35. Jacobi CA, Wildbrett P, Volk T, Muller JM (1999) Influence of different gases and intraperitoneal instillation of antiadherent or cytotoxic agents on peritoneal tumor cell growth and implantation with laparoscopic surgery in a rat model. *Surg Endosc* 13: 1021–1025.
36. Bouvy ND, Giuffrida MC, Tseng LN, Steyerberg EW, Marquet RL, Jeekel H, Bonjer HJ (1998) Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum, air pneumoperitoneum, and gasless laparoscopy on body weight and tumor growth. *Arch Surg* 133: 652–656.
37. Wu JS, Guo LW, Ruiz MB, Pfister SM, Connett JM, Fleshman JW (1998) Excision of trocar sites reduces tumor implantation in an animal model. *Dis Colon Rectum* 41: 1107–1111.
38. Watson DI, Ellis T, Leeder PC, Neuhaus SJ, Dodd T, Jamieson GG (2003) Excision of laparoscopic port sites increases the likelihood of wound metastases in an experimental model. *Surg Endosc* 17: 83–85.
39. Wittich P, Marquet RL, Kazemier G, Bonjer HJ (2000) Port-site metastases after CO<sub>2</sub> laparoscopy: is aerosolization of tumor cells a pivotal factor? *Surg Endosc* 14: 189–192.
40. Whelan RL, Sellers GJ, Allendorf JD, Laird D, Bessler MD, Nowygrod R, Treat MR (1996) Trocar-site recurrence is unlikely to result from aerosolization of tumor cells. *Dis Colon Rectum* 39: S7–S13.
41. Tseng LN, Berends FJ, Wittich P, Bouvy ND, Marquet RL, Kazemier G, Bonjer HJ (1998) Port-site metastases: impact of local tissue trauma and gas leakage. *Surg Endosc* 12: 1377–1380  
Neuhaus SJ, Watson DI, Ellis T, Rofe AM, Jamieson GG (1999) Influence of cytotoxic agents on intraperitoneal tumor implantation after laparoscopy. *Dis Colon Rectum* 42: 10–15.
42. Lee SW, Gleason NR, Bessler M, Whelan RL (1999) Peritoneal irrigation with povidone-iodine solution after laparoscopic-assisted

- splenectomy significantly decreases port-tumor recurrence in a murine model. *Dis Colon Rectum* 42: 319–326.
43. Neuhaus SJ, Ellis T, Jamieson GG, Watson DI (1999) Experimental study of the effect of intraperitoneal heparin on tumour implantation following laparoscopy. *Br J Surg* 86: 400–404.
  44. Braumann C, Ordemann J, Wildbrett P, Jacobi CA (2000) Influence of intraperitoneal and systemic application of taurolidine and taurolidine/heparin during laparoscopy on intraperitoneal and subcutaneous tumour growth in rats. *Clin J Exp Metastasis* 18: 547–552.
  45. Jacobi CA, Peter FJ, Wenger FA, Ordemann J, Muller JM (1999) New therapeutic strategies to avoid intra- and extraperitoneal metastases during laparoscopy: results of a tumor model in the rat. *Dig Surg* 16: 393–399.
  46. Eshraghi N, Swanstrom LL, Bax T, Jobe B, Horvath K, Sheppard B, Deveney C (1999) Topical treatments of laparoscopic port sites can decrease the incidence of incision metastasis. *Surg Endosc* 13: 1121–1124.
  47. Fleshman JW, Nelson H, Peters WR, Kim HC, Larach S, Boorse RR, Ambroze W, Leggett P, Bleday R, Stryker S, Christenson B, Wexner S, Senagore A, Rattner D, Sutton J, Fine AP (1996) Early results of laparoscopic surgery for colorectal cancer: retrospective analysis of 372 patients treated by Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group. *Dis Colon Rectum* 39(Suppl): S53–S58.
  48. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS (1995) Proposed phase II trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. In: *Journal of the National Cancer Institute monographs*. No. 19. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 51–6 (NIH publication no. 94-03839).
  49. Wishner JD, Baker JW Jr, Hoffman GC, Hubbard GW II, Gould RJ, Wohlgemuth SD, Ruffin WK, Melick CF (1995) Laparoscopic-assisted colectomy: the learning curve. *Surg Endosc* 9: 1179–1183.
  50. Lumley JW, Fielding GA, Rhodes M, Nathanson LK, Siu S, Stitz RW (1996) Laparoscopic-assisted colorectal surgery: lessons learned from 240 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 39: 155–159.
  51. Kuhry E, Bonjer HJ, Haglund E, Hop WC, Veldkamp R, Cuesta MA, Jeekel J, Pahlman L, Morino M, Lacy A, Delgado S, COLOR Study Group (2005) Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc* 19: 687–692.



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.**

### **Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ**

---

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου στο 95% των περιπτώσεων αφορά σε σποραδικές περιπτώσεις, ενώ στο 5% υπάρχει κάποιου είδους κληρονομικότητα, που μπορεί να μεταβιβάζεται κατά τον επικρατούντα ή υπολειπόμενο χαρακτήρα. Το πιο συχνά παρατηρούμενο σύνδρομο είναι το σύνδρομο Lynch, που χαρακτηρίζεται από καρκίνους του παχέος εντέρου, του ενδομητρίου και διάφορους άλλους όγκους [1]. Το σύνδρομο αυτό προκαλείται από μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2). Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση του παχέος εντέρου [FAP –Familial adenomatosis Coli], αποτελεί στο 1% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη εκατοντάδων έως χιλιάδων αδενωματωδών πολυπόδων στο παχύ έντερο ενώ συχνά παρατηρούνται και εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου [2]. Η πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής κάποιου εκ των πολυάριθμων πολυπόδων και ανάπτυξης καρκίνου σε νεαρή ηλικία αγγίζει το 100% [3].

Στο 8% των οικογενειών περιγράφεται μια ήπια μορφή του συνδρόμου με ανάπτυξη μικρότερου αριθμού πολυπόδων στο παχύ έντερο και σε μεγαλύτερη ηλικία (attenuated FAP) [4]. Το σύνδρομο της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και προκαλείται από μεταλλαγές του γονιδίου APC (Adenomatous Polyposis Coli), το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική αύξηση. Σχετικά πρόσφατα ανακαλύφθηκε ένα επιπλέον γονίδιο του οποίου οι μεταλλαγές προκαλούν πολυποδίαση, το MUTYH, και η πολυποδίαση που σχετίζεται με το συγκεκριμένο γονίδιο μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα [5].

#### **6.1 Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (familial adenomatous polyposis, FAP)**

Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου APC και η επίπτωσή της είναι 1 ανά 10.000



γεννήσεις. Το 15-20% των μεταλλάξεων αυτών αφορούν σε πρωτοεμφανιζόμενες περιπτώσεις, καθώς δεν εντοπίζονται σε προηγούμενες γενεές [7]. Η κλινική εκδήλωση του συνδρόμου περιλαμβάνει την ανάπτυξη εκατοντάδων πολυπόδων στο παχύ έντερο κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας. Εάν δεν αντιμετωπισθούν χειρουργικά θα αναπτυχθεί καρκίνος του παχέος εντέρου μέχρι την ηλικία των 40-50 ετών.

Στο 8% των ασθενών εμφανίζεται μια ηπιότερη μορφή του συνδρόμου με μικρότερο αριθμό πολυπόδων στο έντερο και καθυστερημένη ηλικία εμφάνισης αυτών [10]. Στο 5% περίπου των ασθενών αναπτύσσονται πολύποδες και στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα και κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο, οι οποίοι εάν δεν αντιμετωπισθούν μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο [11].

Συχνά παρατηρούνται πολύποδες του θόλου και του άντρου του στομάχου, όπως και γαστρικός καρκίνος, αλλά οι περισσότερες μεμονωμένες αναφορές έχουν πραγματοποιηθεί σε Κορέα και Ιαπωνία και όχι στον Δυτικό κόσμο [12, 13]. Αυξημένος είναι και ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε όργανα όπως ο εγκέφαλος, ο θυρεοειδής αδένας και το ήπαρ.

Στο 10-15% των περιπτώσεων αναπτύσσονται δεσμοειδείς όγκοι που αν και είναι καλοήθεις δύναται να συμπεριφέρονται επιθετικά λόγω αύξησης του όγκου τους και πίεσης παρακείμενων ζωτικής σημασίας ιστών [14].

Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις του συνδρόμου της οικογενούς αδενωματούδους πολυποδίασης συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

<b>Πίνακας 1. Εξωεντερικές εκδηλώσεις οικογενούς αδενωματούδους πολυποδίασης</b>	
<b>Καλοήθεις αλλοιώσεις</b>	<b>Κακοήθεις αλλοιώσεις</b>
Συγγενής υπερτροφία του χρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (70-80%)	Καρκίνος του θυρεοειδούς (2-3%)
Επιδερμοειδείς κύστες (50%)	Όγκοι του εγκεφάλου (<1%)
Οστεώματα (50-90%)	Ηπατοβλάστωμα (~1%)
Δεσμοειδείς όγκοι (10-15%)	
Υπεράριθμοι οδόντες (11-27%)	
Αδενώματα επινεφριδίων (7-13%)	

Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται κατά κύριο λόγο κλινικά με την ανεύρεση περισσότερων από 100 πολύποδων στο παχύ έντερο των ασθενών. Όσον αφορά στην κλινική διάγνωση της ηπιότερης μορφής του συνδρόμου, υπάρχουν μεγαλύτερες δυσκολίες. Πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια περιλαμβάνουν: α) τουλάχιστον 2 ασθενείς συγγενείς πρώτου βαθμού με 10-99 πολύποδες σε ηλικία άνω των 30 ετών, β) 1 ασθενής με 10-99 πολύποδες σε ηλικία άνω των 30 ετών και 1 πρώτου βαθμού συγγενής με καρκίνο του παχέος εντέρου και λίγους πολύποδες [14]. Άλλοι ερευνητές έχουν προτείνει σαν διαγνωστικά κριτήρια : α) την κληρονομικότητα με επικρατούντα χαρακτήρα, β) την παρουσία 3-99 πολύποδων σε ασθενή ηλικίας άνω των 20 ετών [10].

Στο 70% των ασθενών με τυπική οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση ανιχνεύονται μεταλλάξεις του γονιδίου APC, ενώ στην ηπιότερη μορφή του συνδρόμου το ποσοστό φθάνει μόλις το 25% [4]. Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να γίνεται γενετική καθοδήγηση, δεδομένου ότι όταν ανιχνευθεί η μετάλλαξη στο γονίδιο APC πρέπει να ακολουθεί προληπτικός έλεγχος στους πρώτου βαθμού συγγενείς. Τα μέλη της οικογένειας που εντοπίζονται να φέρουν τη μετάλλαξη πρέπει να εντάσσονται σε πρόγραμμα παρακολούθησης από την εφηβική ηλικία.

### 6.1.1 Παρακολούθηση του παχέος εντέρου των ασθενών

- Η παρακολούθηση της πολυποδίασης οδηγεί σε ελάττωση του αριθμού των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και της θνητότητας από αυτόν (Επίπεδο ένδειξης: III [2]).

*Προκειμένου να δοθεί απάντηση στο ερώτημα εάν η περιοδική εξέταση του παχέος εντέρου οδηγεί σε πρόωμη αναγνώριση του συνδρόμου της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (FAP) και συνακόλουθη μείωση της θνητότητας λόγω αναπτύξεως καρκίνου, διενεργήθηκε μια σειρά Ευρωπαϊκών μελετών, με στόχο να βελτιωθεί η πρόγνωση των ασθενών με τη νόσο [15-19]. Σε όλες αυτές τις μελέτες αποδείχθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου ήταν πολύ μεγαλύτερη σε ασθενείς με συμπτωματική πολυποδίαση, που δεν ήταν υπό παρακολούθηση, σε σύγκριση με εκείνους που ήταν υπό παρακολούθηση (50-70% έναντι 3-10%).*

*Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η παρακολούθηση σε συνδυασμό με την προφυλακτική κολεκτομή, οδήγησαν σε μείωση του αριθμού*

των θανάτων από καρκίνο του παχέος εντέρου και σε συνακόλουθη αύξηση των θανάτων που οφείλονταν στις εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου, (δεσμοειδείς όγκοι, καρκίνος του δωδεκαδακτύλου) (20-22). Σε τουλάχιστον 3 μελέτες έχει αναφερθεί μείωση της θνητότητας από καρκίνο σε ασθενείς που βρίσκονται υπό παρακολούθηση της νόσου τους [23-25].

- Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης τόσο του τυπικού συνδρόμου όσο και της ήπιας μορφής αυτού (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός σύστασης: B [2]).

<b>Πίνακας 2. Πρωτόκολλο παρακολούθησης του εντέρου σε ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση</b>			
	<b>Εξέταση</b>	<b>Ηλικία</b>	<b>Μεσοδιάστημα</b>
<i>Τυπική οικογενής πολυποδίαση</i>	Ορθοσιγμοειδοσκόπηση	10-12 έτη	2 έτη
<i>Ήπια οικογενής πολυποδίαση</i>	Κολοσκόπηση	18-20 έτη	2 έτη

- Προτείνεται έναρξη παρακολούθησης των ασθενών στην εφηβεία [2]. Σε συμπτωματικούς ασθενείς ενδείκνυται ενδοσκόπηση σε οποιαδήποτε ηλικία.

Στο τυπικό σύνδρομο οικογενούς πολυποδίασης, η ηλικία έναρξης της παρακολούθησης των ασθενών εξαρτάται από το σχετικό κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής των αδενωμάτων του παχέος εντέρου [26]. Μελέτες της δεκαετίας του 1970 και του 1980 έδειξαν ότι η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου σε ηλικία μικρότερη των 20 ετών είναι πολύ χαμηλή [16]. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ανάπτυξη καρκίνου σε ηλικία κάτω των 10 ετών, ενώ αναφέρεται μία μόνο περίπτωση καρκίνου σε ηλικία μεταξύ 11 και 15 ετών. Σημειωτέον ότι πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στα συμπτώματα εμφάνισης της νόσου, (αυξημένη εντερική κινητικότητα, χαλαρά κόπρανα, βλεννώδεις εκκρίσεις, αιμορραγία από το ορθό, κοιλιακό άλγος), δεδομένου ότι ασθενείς με μετάλλαξη στο κωδικόνιο 1309 του γονιδίου APC εμφανίζουν σοβαρή πολυποδίαση από την ηλικία των 10 ετών [27].

- Σε μέλη οικογενειών με γνωστή μετάλλαξη του γονιδίου APC πρέπει να πραγματοποιείται δια βίου ενδοσκόπηση, δεδομένου ότι η διεισδυτικότητα της νόσου αγγίζει το 100%. Σε υψηλού κινδύνου άτομα, (συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού ασθενών με οικογενή πολυποδίαση), συνιστάται παρακολούθηση μέχρι την ηλικία των 50 ετών [2].

- Η ορθοσιγμοειδοσκόπηση είναι επαρκής, τουλάχιστον αρχικά. Σε περίπτωση ανίχνευσης αδενωμάτων πρέπει να διενεργείται ολική κολοσκόπηση [2].

*Σε μία και μοναδική μελέτη 170 ατόμων με οικογενή πολυποδίαση αναφέρεται ότι η προσβολή του ορθού ήταν καθολική σε όλους τους ασθενείς [16].*

- Μεσοδιάστημα 2 ετών μεταξύ των ορθοσιγμοειδοσκοπήσεων θεωρείται επαρκές. Εάν ανιχνευθούν αδενώματα πρέπει να γίνονται κολοσκοπήσεις ετησίως και προγραμματισμός κολεκτομής. Στα άτομα υψηλού κινδύνου η ανά διαιτία παρακολούθηση πρέπει να σταματά μετά την ηλικία των 40 ετών και να αντικαθίσταται από εξέταση ανά 3-5 χρόνια και πλήρη διακοπή στα 50 έτη [2].

*Όσον αφορά στο μεσοδιάστημα μεταξύ των ενδοσκοπήσεων, η φυσική ιστορία της συγκεκριμένης νόσου δείχνει ότι απαιτούνται 15-20 χρόνια για την κακοήγη εξαλλαγή των αδενωμάτων [16].*

- Η ηλικία έναρξης της παρακολούθησης στις οικογένειες με ήπια μορφή συνδρόμου FAP (attenuated FAP) προτείνεται να είναι τα 18-20 έτη. Επειδή όμως τα αδενώματα στους ασθενείς αυτούς αναπτύσσονται συχνότερα στο δεξιό κόλον, η παρακολούθηση πρέπει να γίνεται με ολική κολοσκόπηση [2].

*Σε πρόσφατη Ολλανδική μελέτη 9 οικογενειών με ήπια μορφή του συνδρόμου FAP η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 54 έτη, δηλαδή 10-15 έτη αργότερα από το τυπικό σύνδρομο. Επίσης δεν εντοπίστηκαν ασθενείς με καρκίνο σε ηλικία μικρότερη των 20 ετών [4]. Σε άλλη Αμερικανική μελέτη μεγάλης οικογένειας με το σύνδρομο αυτό, δεν βρέθηκε μέλος με καρκίνο σε ηλικία κάτω των 29 ετών [28].*

### 6.1.2 Διαχείριση/Αντιμετώπιση πολυπόδων παχέος εντέρου και ορθού

Η εκτομή του παχέος εντέρου δε ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση πριν οι πολύποδες εξαλλαγούν είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς μειώνονται η νοσηρότητα και θνητότητα που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου.

Σε ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση, ο χειρουργός έχει δύο επιλογές: 1) Την εκτομή του παχέος εντέρου και ειλεο-ορθική αναστόμωση και 2) Την ολική ορθοκολεκτομή με ειλεο-πρωκτική αναστόμωση με παρεμβολή ειλεϊκής ληκύθου. Η πρώτη επέμβαση είναι σαφώς πιο εύκολη από τη δεύτερη, η οποία είναι τεχνικά πολύ πιο απαιτητική. Και στις δύο προαναφερθείσες επιλογές οι επιπλοκές σπανίζουν και η λειτουργικότητα του εντέρου μετεγχειρητικά είναι πολύ καλή. Η δεύτερη επιλογή έχει τον κίνδυνο της αιμορραγίας, της κάκωσης των πυελικών νεύρων και της υπογονιμότητας [29].

*Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 12 μελετών με 1002 ασθενείς που υποβλήθηκαν στις προαναφερθείσες επεμβάσεις [30], παρατηρήθηκε λιγότερη ακράτεια κοπράνων και μικρότερος αριθμός των νυκτερινών αφοδεύσεων, αλλά συχνότερη έπειξη προς αφόδευση στους ασθενείς με ειλεο-ορθική αναστόμωση. Οι επανεπεμβάσεις εντός μηνός μετά την πρώτη επέμβαση ήταν σαφώς περισσότερες στους ασθενείς με ειλεο-πρωκτική αναστόμωση, όπως και η σεξουαλική δυσλειτουργία, ενώ οι διαιτητικοί περιορισμοί και οι λοιπές μετεγχειρητικές επιπλοκές δεν διέφεραν μεταξύ των δύο επεμβάσεων. Καρκίνος στο ορθό παρατηρήθηκε όπως ήταν αναμενόμενο μόνο στους ασθενείς με ειλεο-ορθική αναστόμωση σε ποσοστό 5%.*

- Η ορθοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση με παρεμβολή ειλεϊκής ληκύθου πρέπει να επιλέγεται όταν υπάρχει μεγάλος αριθμός (>15-20) αδενωμάτων στο ορθό. Αντίθετα, όταν οι πολύποδες στο ορθό είναι λίγοι ή λείπουν εντελώς τότε και οι δύο επιλογές είναι δυνατές.

Το είδος της μετάλλαξης στο γονίδιο APC παίζει καθοριστικό ρόλο στον αριθμό των πολυπόδων του εντέρου. Ανασκοπική μελέτη έδειξε ότι μεταλλάξεις στα κωδικόνια 1250-1464 του APC και ειδικότερα στο κωδικόνιο 1309 σχετίζονται με σοβαρή νόσο, ενώ αντίθετα μεταλλάξεις στα ακραία κωδικόνια του γονιδίου APC και σε θέσεις εναλλακτικού ματίσματος [splicing] του εξωνίου 9 οδηγούν σε ήπιο φαινότυπο [31]. Τα

παραπάνω οδήγησαν στην πρόταση να γίνεται επιλογή της χειρουργικής επέμβασης με βάση τον γενετικό έλεγχο αυτών των ατόμων [32-36]. Έτσι, ασθενείς με αναμενόμενη σοβαρή νόσο πρέπει να υποβάλλονται σε ορθοκολεκτομή, ώστε να αποφύγουν συμπληρωματική εκτομή του ορθού, αν υποτροπιάσουν μετά από κολεκτομή και ειλεο-ορθική αναστόμωση [33-35]. Από την άλλη μεριά, η ορθοκολεκτομή δεν κρίνεται απαραίτητη σε περιπτώσεις με αναμενόμενη από τον γονότυπο ήπια νόσο, οπότε η πιθανότητα ανάπτυξης πολυπόδων στο ορθό είναι μικρή [35-36].

Άλλοι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη είναι η γονιμότητα και η ανάπτυξη δεσμοειδών όγκων. Η ολική ορθοκολεκτομή έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερα ποσοστά υπογονιμότητας σε γυναίκες με οικογενή πολυποδίαση [38] και πρέπει να αποφεύγεται σε νεαρές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν. Σε ασθενείς με ιστορικό δεσμοειδών όγκων, ή με μετάλλαξη στο κωδικόνιο 1444 του APC, πρέπει να επιλέγεται εξ αρχής η ολική ορθοκολεκτομή, διότι έχουν μεγάλη πιθανότητα ανάπτυξης τέτοιων όγκων, η δε μετατροπή από κολεκτομή και ειλεο-ορθική αναστόμωση σε ορθοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση με παρεμβολή ειλεικής ληκύθου ενδέχεται να είναι δύσκολη λόγω βράχυνσης του μεσεντερίου. Παρόλα αυτά, άλλοι ερευνητές πιστεύουν ότι η μεταλλαγή στο κωδικόνιο 1444 μπορεί να σχετίζεται και με ήπιο φαινότυπο και η ορθοκολεκτομή να είναι υπερβολική.

Η απόφαση για το είδος της χειρουργικής επέμβασης δεν είναι εύκολη και πρέπει να ενημερώνεται πλήρως ο ασθενής για τις επιλογές που έχει και τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της κάθε θεραπευτικής παρέμβασης. Ο χρόνος του χειρουργείου δεν είναι σαφώς καθορισμένος. Μεγάλα αδενώματα (>5mm) με υψηλόβαθμη δυσπλασία επισπεύδουν την χειρουργική επέμβαση. Σε γενικές γραμμές οι ασθενείς αυτοί χειρουργούνται σε ηλικίες μεταξύ 15 και 25 ετών. Η συχνότητα διενέργειας εξετάσεων παρακολούθησης του ορθού μετεγχειρητικά σε ασθενείς με ειλεοορθική αναστόμωση κυμαίνεται από 3-6 μήνες. Σε ασθενείς με μεγάλα αδενώματα (>5mm) ή υψηλόβαθμη δυσπλασία απαιτείται ολική ορθοκολεκτομή. Οι ασθενείς με ορθοκολεκτομή μπορεί να αναπτύξουν αδενώματα ή ακόμα και καρκίνο στην ειλεική λήκυθο, και γι' αυτό απαιτείται παρακολούθηση ανά 6-12 μήνες [39-42].

### 6.1.3 Παρακολούθηση του δωδεκαδακτύλου

Στο 50-90% των ασθενών με πολυποδίαση ανευρίσκονται αδενώματα του δωδεκαδακτύλου [43-44]. Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου φαίνεται να είναι η ηλικία, ενώ μέχρι σήμερα δεν έχει εντοπισθεί κάποια συγκεκριμένη μετάλλαξη που να οδηγεί σε συχνότερη ανάπτυξη αδενωμάτων στο δωδεκαδάκτυλο.

Η σοβαρότητα της πολυποδίασης στο δωδεκαδάκτυλο υπολογίζεται με βάση την ταξινόμηση κατά Spigelman [45]. Αυτή η ταξινόμηση διακρίνει την πολυποδίαση σε 5 στάδια (από 0 έως IV) (Πίνακας 3). Οι παράμετροι που αυξάνουν τη σοβαρότητα της πολυποδίασης είναι ο αριθμός, το μέγεθος, ο ιστολογικός τύπος και ο βαθμός δυσπλασίας των πολυπόδων. Το στάδιο I (βαθμοί 1-4) αντιστοιχεί σε ήπια νόσο, ενώ τα στάδια III-IV (βαθμοί >6) αντιστοιχούν σε σοβαρή νόσο. Το 80% των ασθενών έχει νόσο σταδίων I-III, ενώ μόλις το 10-20% των ασθενών έχει νόσο σταδίου IV.

<b>Κριτήριο</b>	<b>1 βαθμός</b>	<b>2 βαθμοί</b>	<b>3 βαθμοί</b>
<i>Αριθμός πολυπόδων</i>	1-4	5-20	>20
<i>Μέγεθος πολύποδα (mm)</i>	1-4	5-10	>10
<i>Ιστολογικός τύπος</i>	Σωληνώδης	Σωληνολαχνωτός	Λαχνωτός
<i>Βαθμός δυσπλασίας</i>	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή

*\* Σταδιοποίηση: στάδιο 0 (0 βαθμοί), στάδιο I (1-4 βαθμοί), στάδιο II (5-6 βαθμοί), στάδιο III (7-8 βαθμοί), στάδιο IV (9-12 βαθμοί)*

- Η παρακολούθηση ασθενών με πολυποδίαση του δωδεκαδακτύλου έχει δείξει ότι τα αδενώματα εξελίσσονται αργά σε καρκίνο. Αυτή η εξαλλαγή μπορεί να απαιτήσει 15-20 χρόνια και έτσι ο τακτικός έλεγχος του ανώτερου γαστρεντερικού συνήθως ανιχνεύει την δωδεκαδακτυλική νόσο σε προκαρκινικό στάδιο (Επίπεδο ένδειξης: III [2]).

*Έχουν πραγματοποιηθεί 3 προοπτικές μελέτες παρακολούθησης του δωδεκαδακτύλου [44, 46, 47], οι οποίες δείχνουν ότι η εξέ-*

λιξη των αδενωμάτων σε αριθμό, μέγεθος και ιστολογικό τύπο είναι βραδεία. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου συσχετίζεται με το στάδιο, σύμφωνα με την ταξινόμηση του Spigelman. Σε Βρετανική μελέτη ανέπτυξαν καρκίνο 4 από 11 ασθενείς με νόσο σταδίου IV, έναντι μόλις 1 από 41 ασθενείς με νόσο σταδίου III [46]. Σε ανάλογη Σκανδιναβική μελέτη, ανέπτυξαν καρκίνο 2 από 27 ασθενείς με νόσο σταδίου IV και μόλις 2 από 339 ασθενείς με νόσο σταδίων 0-III (ποσοστό μικρότερο του 1%) [44]. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του δωδεκαδακτύλου στη ηλικία των 57 ετών ήταν 4,5%.

#### 6.1.4 Διαχείριση/αντιμετώπιση πολυπόδων δωδεκαδακτύλου

Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα μελέτη στη βιβλιογραφία που να συσχετίζει το αποτέλεσμα της παρακολούθησης και αντιμετώπισης της πολυποδίασης του δωδεκαδακτύλου με εκείνο της μη παρακολούθησης. Μολονότι η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του δωδεκαδακτύλου σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση είναι εξαιρετικά χαμηλή (περίπου 5%), ο κίνδυνος αυτός σε ασθενείς με πολυποδίαση δωδεκαδακτύλου σταδίου III-IV κατά Spigelman είναι πολύ υψηλότερος (7-36%) [44, 46]. Η αναγνώριση και αντιμετώπιση των ασθενών αυτών έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς αυτοί θα επωφεληθούν ιδιαίτερα από την παρακολούθηση της νόσου τους.

- Οι θεραπευτικές επιλογές διακρίνονται σε ενδοσκοπικές και χειρουργικές. Η ενδοσκοπική αντιμετώπιση περιλαμβάνει εκτομή, θερμικό καυτηριασμό, καυτηριασμό με Argon, ή φωτοδυναμική θεραπεία.

*Στις λιγοστές μελέτες που παρουσιάζουν τα αποτελέσματα της ενδοσκοπικής θεραπείας φαίνεται ότι η υποτροπή της νόσου είναι πολύ συχνή (άνω του 50%) και τα ποσοστά επιπλοκών (διάτρησης, αιμορραγίας, παγκρεατίτιδας) είναι επίσης υψηλά, της τάξης του 17% [48].*

- Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα ομοφωνία ως προς την αντιμετώπιση των ασθενών με πολυποδίαση δωδεκαδακτύλου. Σε ασθενείς σταδίων I και II κατά Spigelman, η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου είναι πολύ μικρή και δεδομένου ότι οι επιπλοκές της ενδοσκοπικής θεραπείας είναι σημαντικές, η αντιμετώπιση πρέπει



να περιορίζεται στην απλή παρακολούθηση. Σε ασθενείς με πολλαπλούς και μεγάλους πολύποδες σταδίων III και IV κατά Spigelman η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου είναι πολύ μεγαλύτερη. Δεδομένου ότι είναι δύσκολο να αφαιρεθούν όλοι οι πολύποδες, η πλέον ενδεδειγμένη προσέγγιση συνίσταται στην αφαίρεση των μεγαλύτερων εξ αυτών (διαμέτρου άνω του 1 cm) και εκείνων με υψηλό βαθμό δυσπλασίας. Σημειότεον ότι τα αδενώματα του δωδεκαδακτύλου είναι συνήθως επίπεδα και η εξαίρεσή τους είναι δυσχερής. Στις περιπτώσεις αυτές χορηγείται υποβλεννογονίως αδρεναλίνη και φυσιολογικός ορός ώστε να διευκολυνθεί η εξαίρεση και να περιοριστεί ο κίνδυνος αιμορραγίας ή διάτρησης.

- Η αξία της ενδοσκοπικής θεραπείας σε ασθενείς σταδίου II και III, αν και δεν έχει σαφώς καθοριστεί, έγκειται και στο γεγονός ότι προλαμβάνει, ή αναβάλλει μείζονες επεμβάσεις, οι οποίες συνοδεύονται από υψηλή νοσηρότητα (20-30%) και θνητότητα. Η χειρουργική αντιμετώπιση της πολυποδίασης του δωδεκαδακτύλου ασθενών με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση περιλαμβάνει τοπική εκτομή (δωδεκαδακτυλοτομή με πολυεκτομή ή/και εκτομή της ληκύθου του Vater), δωδεκαδακτυλεκτομή με διαφύλαξη του παγκρέατος και παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή [εγχείρηση Whipple].

*Σε ανασκόπηση 11 μελετών για την τοπική εκτομή των πολυπόδων αναφέρεται υψηλό ποσοστό υποτροπής, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή πολυποδίαση δωδεκαδακτύλου (48). Το κυριότερο όμως πλεονέκτημα της τοπικής εκτομής είναι ότι μπορεί να αναβάλλει μια μείζονα χειρουργική επέμβαση. Η δωδεκαδακτυλοτομή ενδείκνυται στην αντιμετώπιση ασθενών με 1-2 πολύποδες δωδεκαδακτύλου και ήπια νόσο στο έντερο.*

- Σε ασθενείς με νόσο σταδίου IV, πρέπει να γίνεται δωδεκαδακτυλεκτομή με διαφύλαξη του παγκρέατος ή παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή κατά Whipple.

*Σε ανασκόπηση 12 μελετών για τις επεμβάσεις αυτές επισημαίνεται το χαμηλό ποσοστό υποτροπής της νόσου και το γεγονός ότι για να διευκολύνεται ο μετέπειτα ενδοσκοπικός έλεγχος του λεπτού εντέρου, η έλικα Roux-Y πρέπει να πραγματοποιείται με καθορισμένο τρόπο [48].*

- Η εξέταση του δωδεκαδακτύλου σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση μπορεί να αποκαλύψει τους ασθενείς εκείνους με σοβαρή νόσο (σταδίων III-IV κατά Spigelman). Η εντατική παρακολούθηση αυτών των ασθενών μπορεί να μειώσει τη θνητότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο του δωδεκαδακτύλου. Σε νέους ασθενείς κάτω των 40 ετών με νόσο προχωρημένου σταδίου (III/IV) ενδείκνυται η δωδεκαδακτυλοτομή και πολυπεκτομή, ενώ σε μεγαλύτερους ασθενείς με νόσο παρόμοιου σταδίου ενδείκνυται η δωδεκαδακτυλεκτομή (Επίπεδο ένδειξης: IV, βαθμός σύστασης: C [2]).
- Όσον αφορά το καταλληλότερο πρωτόκολλο παρακολούθησης με βάση το χρονικό διάστημα παρακολούθησης, το είδος των κλινικοεργαστηριακών εξετάσεων και τα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης σε ασθενείς με πολυποδίαση πρέπει να σημειωθούν τα εξής: Δεν υπάρχει συμφωνία ως προς την ηλικία έναρξης της παρακολούθησης του γαστρεντερικού συστήματος των ασθενών. Άλλοι πιστεύουν ότι πρέπει να γίνεται με τη διάγνωση της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης και άλλοι στην ηλικία των 25-30 ετών. Ο δωδεκαδακτυλικός καρκίνος πριν την ηλικία των 30 ετών είναι εξαιρετικά σπάνιος [48]. Για το λόγο αυτό οι Brosers και συν. [48], θεωρούν ότι η ηλικία έναρξης της παρακολούθησης πρέπει να είναι τα 25-30 χρόνια (Επίπεδο ένδειξης: IV, βαθμός σύστασης: C [2]). Τα προτεινόμενα, εξ άλλου, μεσοδιαστήματα παρακολούθησης των ασθενών εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της νόσου [44, 46]. Συνοπτικά το προτεινόμενο πρωτόκολλο φαίνεται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4. Προτεινόμενο πρωτόκολλο ενδοσκοπικής παρακολούθησης του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος σε σχέση με την ταξινόμηση της πολυποδίασης του δωδεκαδακτύλου κατά Spigelman**

<i>Ταξινόμηση κατά Spigelman</i>	<i>Μεσοδιάστημα παρακολούθησης (έτη)</i>
0/I	5
II	3
III	1-2
IV	Χειρουργική αντιμετώπιση

### 6.1.5 Διαχείριση δεσμοειδών όγκων

Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση αναπτύσσει δεσμοειδείς όγκους, [ποσοστό 10-15%]. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου αναπτύξεως δεσμοειδών όγκων είναι η προηγούμενη ενδοκοιλιακή επέμβαση, το οικογενειακό ιστορικό δεσμοειδών όγκων και μεταλλάξεις μετά το κωδικόνιο 1444 [14, 49-51].

Σε αντίθεση με τους σποραδικούς δεσμοειδείς όγκους, η πλειονότητα των όγκων που σχετίζονται με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση εντοπίζονται είτε στο κοιλιακό τοίχωμα είτε ενδοκοιλιακά. Οι όγκοι μπορούν να διαγνωστούν με αξονική ή μαγνητική τομογραφία, ή ανευρίσκονται τυχαία κατά τη διάρκεια χειρουργικής επεμβάσεως. Οι επιλογές αντιμετώπισής τους περιλαμβάνουν φάρμακα (μη στεροειδή αντιπλεγμονώδη και αντιοιστρογόνα), χημειοθεραπεία, χειρουργική εκτομή και ακτινοθεραπεία [52-54].

*Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπευτικών μεθόδων είναι ελάχιστα και βασίζονται σε μικρές μη τυχαιοποιημένες μελέτες. Ένα επιπλέον πρόβλημα όσον αφορά την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μεθόδων αυτών είναι ότι οι δεσμοειδείς όγκοι έχουν ποικίλη βιολογική συμπεριφορά και ορισμένοι από αυτούς υποστρέφουν αυτόματα. Οι Janjani και συν., σε συστηματική ανασκόπηση σειράς μελετών [55] έδειξαν ότι τόσο τα μη κυτταροτοξικά όσο και τα κυτταροτοξικά σχήματα είναι εξίσου αποτελεσματικά για τους δεσμοειδείς όγκους. Παρόλα αυτά, οι μελέτες αυτές δεν ήταν τυχαιοποιημένες και ο αριθμός των ασθενών ήταν περιορισμένος, με αποτέλεσμα να απαιτούνται προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.*

*Οι Nuyttens και συν. [56], σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής επέμβασης έναντι της ακτινοθεραπείας, σε ασθενείς με δεσμοειδείς όγκους, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ακτινοθεραπεία από μόνη της, ή σε συνδυασμό με τη χειρουργική επέμβαση, οδηγεί σε καλύτερο έλεγχο των όγκων από μόνη τη χειρουργική επέμβαση.*

- Σήμερα, η πρώτη γραμμή θεραπείας ασθενών με μεγάλους ή αυξανόμενους σε μέγεθος ενδοκοιλιακούς δεσμοειδείς όγκους, ή όγκους του κοιλιακού τοιχώματος, είναι η σουλινδάκη (300mg) συνήθως σε συνδυασμό με ταμοξιφένη (40-120mg) ή τορεμιφένη (180mg) [52-54, 57]. Σε ασθενείς με αυξανόμενους σε μέγεθος

ενδοκοιλιακούς όγκους που δεν ανταποκρίνονται σε αυτή τη θεραπεία ενδείκνυται χημειοθεραπεία (δοξορουβικίνη και δακαρβαζίνη ή μεθοτρεξάτη και βινβλαστίνη) ή ακτινοθεραπεία [58, 59].

- Η θεραπεία εκλογής ασθενών με δεσμοειδείς όγκους του κοιλιακού τοιχώματος είναι αμφιλεγόμενη. Κάποιοι θεωρούν ότι η χειρουργική εξαίρεση των δεσμοειδών όγκων αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής [54]. Άλλοι θεωρούν ότι η χειρουργική επέμβαση δεν πρέπει να αποτελεί την αρχική θεραπεία, καθώς ειδικά οι μεγάλοι όγκοι είναι δύσκολο να εξαιρεθούν ριζικά και το ποσοστό υποτροπής είναι υψηλό [60]. Επίσης δεν υπάρχει συμφωνία των ερευνητών ως προς την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης σε δεσμοειδείς όγκους του μεσεντερίου. Ορισμένοι εξ αυτών θεωρούν ότι η επέμβαση αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου σοβαρών επιπλοκών (σύνδρομο βραχέος εντέρου, σοβαρή αιμορραγία), ή επειδή η χειρουργική επέμβαση μπορεί να ενεργοποιήσει περαιτέρω την ανάπτυξη του όγκου [52, 60]. Σε αυτή την περίπτωση προτείνεται μόνο μικρής εκτάσεως χειρουργική παρέμβαση, όπως εντερική παράκαμψη σε ασθενείς με απόφραξη, ή σε περιπτώσεις διήθησης του ουρητήρα τοποθέτηση ουρητηρικού νάρθηκα. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν επιτυχή εξαίρεση μεγάλων δεσμοειδών όγκων του μεσεντερίου με χαμηλή θνητότητα και περιορισμένη εντερική εκτομή [61, 62] και θεωρούν ότι η εξαίρεση δεσμοειδών όγκων του μεσεντερίου από έμπειρους χειρουργούς είναι εφικτή σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη συντηρητική αγωγή.
- Μη ελεγχόμενες, μη τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η σουλινδάκη σε συνδυασμό με ταμοξιφένη είναι αποτελεσματικές σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση και δεσμοειδείς όγκους, είτε στο κοιλιακό τοίχωμα, είτε ενδοκοιλιακά (Επίπεδο ένδειξης: III [2]). Επιπλέον προτείνεται ότι η χημειοθεραπεία ή η ακτινοθεραπεία μπορεί να βοηθήσουν ασθενείς με αυξανόμενου μεγέθους δεσμοειδείς όγκους (Επίπεδο ένδειξης: III [2]). Ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας των όγκων αυτών είναι αμφιλεγόμενος (Επίπεδο ένδειξης: III [2]).

### 6.1.6 Φαρμακευτική αντιμετώπιση ασθενών με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση

Το πρώτο φάρμακο που εφαρμόστηκε στους ασθενείς αυτούς ήταν η σουλινδάκη [63-66]. Η μακροχρόνια θεραπεία με σουλινδάκη ελαττώνει τον αριθμό των αδενωμάτων του παχέος εντέρου περισσότερο από 50% καθώς και του υπολειπόμενου τμήματος του ορθού στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε κολεκτομή και ειλεο-ορθική αναστόμωση [63-67]. Παρόλα αυτά δεν έχει αποδειχθεί ότι η σουλινδάκη προφυλάσσει από την ανάπτυξη αδενωμάτων στους ασθενείς αυτούς [68].

Το 1990 αναπτύχθηκαν οι εκλεκτικοί COX-2 (cyclo-oxygenase-2) αναστολείς που εμφάνιζαν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εκ του γαστρεντερικού από τα κλασσικά μη στερεοειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ένας από αυτούς τους αναστολείς, η σελεκοξίμη, βρέθηκε να ελαττώνει κατά 28% τον αριθμό των αδενωμάτων του παχέος εντέρου και του ορθού [69]. Σε αντίθεση με τη σουλινδάκη, η σελεκοξίμη μειώνει ακόμα και τον αριθμό των αδενωμάτων του δωδεκαδακτύλου [70].

*Δυστυχώς πρόσφατα αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σε ασθενείς που λάμβαναν έναν άλλο εκλεκτικό COX-2 αναστολέα, την ροφεκοξίμη. Σε κλινική μελέτη 2000 ασθενών με πολύποδες παχέος εντέρου παρατηρήθηκε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο στο 3,5% των ασθενών που ελάμβαναν ροφεκοξίμη, ενώ μόλις στο 1,9% αυτών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (placebo), κάτι που είχε ως αποτέλεσμα την πρόωρη διακοπή της κλινικής μελέτης [71,72].*

*Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση μιας σειράς μελετών επιβεβαίωσε τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών από τη ροφεκοξίμη [73]. Η μεταανάλυση συμπεριελάμβανε και 11 μελέτες που αφορούσαν τη σελεκοξίμη. Βρέθηκε ότι μια δόση 200mg σελεκοξίμης ημερησίως δεν αύξανε τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αλλά δεν υπήρχαν δεδομένα για υψηλότερες δόσεις που συνήθως απαιτούνται σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση.*

*Η σελεκοξίμη χρησιμοποιείται σε πολλές χώρες, αν και πολλοί είναι επιφυλακτικοί στη χρήση της, κυρίως επειδή το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται σε υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα.*

Αν και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα δεν αντικαθιστούν τη χειρουργική στην αντιμετώπιση του συνδρόμου της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης, εντούτοις μπορεί να αναβάλουν την χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με ήπια πολυποδίαση του παχέος εντέρου, ή ασθενών με πολυποδίαση του ορθού μετά από προηγούμενη κολεκτομή. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που δεν επιθυμούν χειρουργική επέμβαση, ή σε εκείνους με εκτεταμένους δεσμοειδείς όγκους.

Αν και δεν υπάρχει σύγκριση ως προς την αποτελεσματικότητα της σελεκοξίμπης και της σουλινδάκης σε ότι αφορά στη μείωση των αδενωμάτων του παχέος εντέρου και του ορθού, οι δημοσιευμένες μελέτες έδειξαν ότι η σουλινδάκη έχει ισχυρότερη δράση. Παράλληλα, συσχέτιση της σουλινδάκης με σοβαρές καρδιαγγειακές ασθένειες δεν έχει αναφερθεί και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό μπορούν να αντιμετωπισθούν με χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα μπορεί να θεωρηθεί ότι η σουλινδάκη είναι πιο ενδεδειγμένη από τη σελεκοξίμπη στην αντιμετώπιση των αδενωμάτων του παχέος εντέρου και του ορθού.

Σχετικά με την αντιμετώπιση της πολυποδίασης του δωδεκαδακτύλου, η χρήση της σελεκοξίμπης δικαιολογείται σε ασθενείς με σοβαρή νόσο, (στάδια III ή IV κατά Spigelman), επειδή η ενδοσκοπική και η χειρουργική θεραπεία σε αυτές τις περιπτώσεις συσχετίζονται με σοβαρές επιπλοκές.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, παράλληλα με την ενδοσκοπική παρακολούθηση, ώστε να περιορίσουν τον αριθμό των πολυπόδων του ορθού. Ο ρόλος των εκλεκτικών COX-2 αναστολέων στους ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση είναι αμφιλεγόμενος, λόγω των καρδιαγγειακών παρενεργειών που έχουν αναφερθεί για τη ροφεκοξίμπη. Συνεπώς αυτά τα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε επιλεγμένους ασθενείς που δεν έχουν καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

### 6.1.7 Αδενωματώδης πολυποδίαση σχετιζόμενη με το γονίδιο MUTYH

Το 2002 αναφέρθηκε η σημασία της ανεπαρκούς επιδιόρθωσης βάσεων του DNA στον κληρονομικό καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού [5]. Αναγνωρίστηκαν ομόζυγες γενετικές μεταλλάξεις του γονιδίου MUTYH σε μια βρετανική οικογένεια όπου είχαν προσβληθεί 3 μέλη της και επιβεβαιώθηκε η κληρονομικότητα της νόσου με υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα. Περαιτέρω μελέτες ανέδειξαν ομόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου MUTYH στο 26-29% των ασθενών με 10-100 πολύποδες και στο 7-29% των ασθενών με 100-1.000 πολύποδες [74-76]. Ομόζυγες μεταλλάξεις ανευρίσκονται σπάνια σε ασθενείς με λιγότερους πολύποδες [77, 78]. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, ασθενείς με περισσότερους από 10 πολύποδες πρέπει να παραπέμπονται για γενετική καθοδήγηση και να πραγματοποιείται έλεγχος μεταλλάξεων του γονιδίου MUTYH.

Οι μεταλλάξεις του συγκεκριμένου γονιδίου συνήθως συσχετίζονται με ήπιο φαινότυπο πολυποδίασης. Μέχρι σήμερα, κακοήθεια του εντέρου και εξωντεντερικές εκδηλώσεις, όπως είναι ο δωδεκαδακτυλικός καρκίνος, οστεώματα και συγγενής υπερτροφία του χρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, έχουν μόνο σποραδικά αναφερθεί σε ασθενείς με πολυποδίαση σχετιζόμενη με το MUTYH [79, 80]. Μέλη οικογενειών με ετερόζυγες μεταλλαγές του MUTYH δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου και δεν απαιτείται παρακολούθηση με κολοσκοπήσεις [81].

- Το προτεινόμενο πρωτόκολλο παρακολούθησης ασθενών με πολυποδίαση σχετιζόμενη με μεταλλάξεις του MUTYH είναι παρόμοιο με αυτό των ασθενών με την ήπια μορφή του συνδρόμου της οικογενούς πολυποδίασης (Επίπεδο ένδειξης: IV, βαθμός σύστασης: C [2]).

*Όσον αφορά το πρωτόκολλο παρακολούθησης που πρέπει να ακολουθείται σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση σχετιζόμενη με ομόζυγες μεταλλαγές του MUTYH, πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει μόνο μία αναφορά για καρκίνο του παχέος εντέρου που οφείλεται σε μεταλλάξεις του MUTYH πριν από την ηλικία των 30 ετών [79]. Για αυτό το λόγο είναι δικαιολογημένη η έναρξη της παρακολούθησης σε ηλικία μεταξύ 18 και 20 ετών, όπως και στους ασθενείς με ήπιας μορφής συνδρόμου οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης. Η ομάδα της Μαγιόρκα προτείνει, αντί για σιγμοειδοσκόπηση, την πραγματοποίηση κολοσκόπησης σε μεσοδιαστήματα 2 ετών, καθώς οι ασθενείς αναπτύσσουν μικρό*

αριθμό αδενωμάτων και ο καρκίνος συχνά εντοπίζεται στο δεξιό κόλον [48]. Η ενδοσκόπηση του ανώτερου γαστρεντερικού προτείνεται να αρχίζει σε ηλικίες μεταξύ 25 και 30 ετών και τα προτεινόμενα μεσοδιαστήματα ελέγχου εξαρτώνται από τη βαρύτητα της νόσου (Πίνακας 4).

- Όσον αφορά την καταλληλότερη χειρουργική αντιμετώπιση της πολυποδίασης σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να σημειωθεί ότι ο ήπιος φαινότυπος με μικρό αριθμό αδενωμάτων καθιστά δυνατή σε αρκετούς ασθενείς την ενδοσκοπική αφαίρεση των πολυπόδων [76, 79]. Αν απαιτείται μείζων χειρουργική επέμβαση, στις περισσότερες των περιπτώσεων αυτή είναι η ολική κολεκτομή και ειλεο-ορθική αναστόμωση για να περιοριστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου. Στην περίπτωση που υπάρχει σοβαρή πολυποδίαση στο ορθό προτείνεται ολική ορθοκολεκτομή και ειλεο-πρωκτική αναστόμωση με παρεμβολή ειλεικής ληκύθου.

## 6.2 Σύνδρομο Lynch (μη πολυποδισιακός ορθοκολικός καρκίνος - hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)

Οι ασθενείς που φέρουν μετάλλαξη στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, του ενδομητρίου και μιας σειράς άλλων νεοπλασμάτων που συνοψίζονται στον Πίνακα 5 [82-91]. Οι καρκίνοι αυτοί εμφανίζονται σε νεαρή ηλικία και μπορεί να είναι σύγχρονοι.

<b>Πίνακας 5. Δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης διαφόρων τύπων καρκίνου σε ασθενείς με μετάλλαξη στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA</b>	
Καρκίνος παχέος εντέρου (άνδρες)	28-75%
Καρκίνος παχέος εντέρου (γυναίκες)	24-52%
Καρκίνος ενδομητρίου	27-71%
Καρκίνος ωοθηκών	3-13%
Καρκίνος στομάχου	2-13%
Καρκίνος ουροποιητικού	1-12%
Νεοπλάσματα εγκεφάλου	1-4%
Καρκίνος χοληφόρων	2%
Καρκίνος λεπτού εντέρου	4-7%



Η βλάβη στα γονίδια επιδιόρθωσης οδηγεί κατά την αντιγραφή σε λάθη σε επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες του DNA, που καλούνται μικροδορυφορικό DNA. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται μικροδορυφορική αστάθεια και παρατηρείται στο 90% των καρκίνων του παχέος εντέρου που σχετίζονται με το σύνδρομο Lynch και μόλις στο 15% των σποραδικών καρκίνων. Με ανοσοϊστοχημική ανάλυση των πρωτεϊνών που παράγονται από τα γονίδια επιδιόρθωσης μπορεί να αναδειχθεί απώλεια της έκφρασης και να εντοπισθεί το υπεύθυνο γονίδιο.

Το 1989 διατυπώθηκαν στο Amsterdam ορισμένα κριτήρια ένταξης των συγκεκριμένων οικογενειών στο σύνδρομο Lynch [92]. Τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν το 1999 ώστε να περιλαμβάνουν και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου [93]. Το 1997 προτάθηκαν τα κριτήρια της Bethesda με στόχο να καθορίζονται τα άτομα που πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο μικροδορυφορικής αστάθειας [94-95]. Τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν το 2004 [96]. Με βάση τα κριτήρια αυτά έχει αναγνωρισθεί μια μεγάλη ομάδα οικογενειών που εντάσσονται στο σύνδρομο Lynch.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ονομασία κληρονομικός μη πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC) που προτάθηκε στο Amsterdam το 1989 σταδιακά εγκαταλείφθηκε, καθώς δεν περιελάμβανε τους όγκους σε άλλα όργανα που συχνά συνυπάρχουν. Έτσι καθιερώθηκε η ονομασία σύνδρομο Lynch.

### **6.2.1 Αναγνώριση ασθενών με σύνδρομο Lynch**

Η αναγνώριση των οικογενειών που φέρουν μετάλλαξη στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς κατευθύνει την παρακολούθηση στους ασθενείς εκείνους που έχουν κάποια γονιδιακή αλλαγή και επιφέρει χαλάρωση της επιτήρησης σε εκείνους που δεν φέρουν μετάλλαξη. Είναι γεγονός ότι ο γονιδιακός έλεγχος έχει μεγάλο κόστος, δεδομένου ότι πρέπει να αναλυθούν 4 ολόκληρα γονίδια και ότι το φάσμα των παρατηρούμενων γενετικών αλλαγών είναι ευρύ. Σήμερα, για την επιλογή των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου που θα ελεγχθούν για ύπαρξη μοριακών αλλαγών, ή εκείνων με μικροδορυφορική αστάθεια που θα ελεγχθούν για μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης χρησιμοποιούνται τα κριτήρια του Amsterdam II ή τα αναθεωρημένα κριτήρια της Bethesda (Πίνακες 6, 7).

<b>Πίνακας 6. Κριτήρια του Amsterdam II</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πρέπει να υπάρχουν 3 τουλάχιστον συγγενείς με καρκίνο παχέος εντέρου ή καρκίνο άλλων οργάνων σχετιζόμενο με το σύνδρομο Lynch (π.χ. ενδομητρίου, λεπτού εντέρου, ουρητήρα, νεφρικής πυέλου κ.α.)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ο ένας συγγενής πρέπει να είναι 1<sup>ου</sup> βαθμού με τους άλλους δύο</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να επηρεάζονται δύο διαδοχικές γενεές</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τουλάχιστον ένας όγκος να διαγιγνώσκεται πριν την ηλικία των 50 ετών</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση πρέπει να έχει αποκλειστεί</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Απαιτείται ιστολογική επιβεβαίωση του όγκου</li> </ul>

Για την αξιολόγηση της μικροδορυφορικής αστάθειας και της ανοσοϊστοχημείας ως διαγνωστικά εργαλεία σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν πραγματοποιηθεί έξι πρόσφατες μελέτες [97-102].

Παλαιότερες μελέτες είχαν αναδείξει αύξηση του αριθμού των μεταλλάξεων σε ποσοστό 50% των οικογενειών που κάλυπταν τα κριτήρια του Amsterdam και σε ποσοστό 10-20% εκείνων που κάλυπταν τα κριτήρια της Bethesda [103]. Οι 6 πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η ευαισθησία των κριτηρίων του Amsterdam στην πρόβλεψη ύπαρξης μεταλλάξεων αγγίζει το 40%, ενώ των κριτηρίων της Bethesda περίπου το 90%. Αυτό υποδηλώνει ότι με τη χρήση των κριτηρίων της Bethesda μόλις το 10% των ασθενών φορέων μεταλλάξεως δεν θα ανιχνευόντουσαν, κυρίως ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου ηλικίας μεταξύ 50 και 60 ετών. Σύμφωνα με τα κριτήρια της Bethesda σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου ηλικίας 50 ετών πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή για την ύπαρξη άλλων παθολογικών χαρακτηριστικών της νόσου, όπως η παρουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης του όγκου. Εάν υπάρχουν τέτοια χαρακτηριστικά οι ασθενείς αυτοί πρέπει να ελέγχονται για μικροδορυφορική αστάθεια.

<b>Πίνακας 7. Αναθεωρημένα κριτήρια της Bethesda</b>	
1.	Καρκίνος του παχέος εντέρου σε ασθενή κάτω των 50 ετών
2.	Σύγχρονοι ή μετάχρονοι καρκίνοι του παχέος εντέρου, ή όγκοι άλλων οργάνων σχετιζόμενοι με το σύνδρομο Lynch, ανεξαρτήτως ηλικίας*
3.	Καρκίνος παχέος εντέρου με υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια σε ασθενή κάτω των 60 ετών
4.	Ασθενής με καρκίνο του παχέος εντέρου και ένας 1 <sup>ου</sup> βαθμού συγγενής με όγκο σχετιζόμενο με το σύνδρομο Lynch, από τους οποίους ο ένας καρκίνος να έχει διαγνωσθεί πριν από την ηλικία των 50 ετών
5.	Ασθενής με καρκίνο του παχέος εντέρου και δύο ή περισσότερους 1 <sup>ου</sup> ή 2 <sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς με όγκο σχετιζόμενο με το σύνδρομο Lynch, ανεξαρτήτως ηλικίας.
* Όγκοι σχετιζόμενοι με το σύνδρομο Lynch είναι αυτοί του ενδομητρίου, του στομάχου, των ωοθηκών, του παγκρέατος, του ουρητήρα, της νεφρικής πυέλου, των χοληφόρων, του εγκεφάλου, των ιδρωτοποιών αδένων και του λεπτού εντέρου	

Δεδομένου του υψηλού κόστους που απαιτείται για την εξέταση όλων των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου σχετικά με την ύπαρξη μικροδορυφορικής αστάθειας, μεταλλάξεων στα γονίδια επιδιόρθωσης και απώλειας των αντίστοιχων πρωτεϊνών, οι ασθενείς που πρέπει να εξετάζονται είναι αυτοί που καλύπτουν τα κριτήρια της Bethesda. Καθώς εμφανίζονται ολοένα και περισσότερα δεδομένα που υποστηρίζουν την άποψη ότι η μικροδορυφορική αστάθεια μπορεί να προσδιορίσει την απάντηση σε χημειοθεραπεία (με βάση την 5-φθοριουρακίλη), αναμένεται στο μέλλον αύξηση του αριθμού των γενετικών ελέγχων σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου.

- Τα κριτήρια της Bethesda αποτελούν απαραίτητα εργαλεία για την επιλογή των οικογενειών που πρέπει να υποβληθούν σε γενετικό έλεγχο ή/και ανοσοϊστοχημική ανάλυση των όγκων του παχέος εντέρου (Επίπεδο ένδειξης: II [1]).

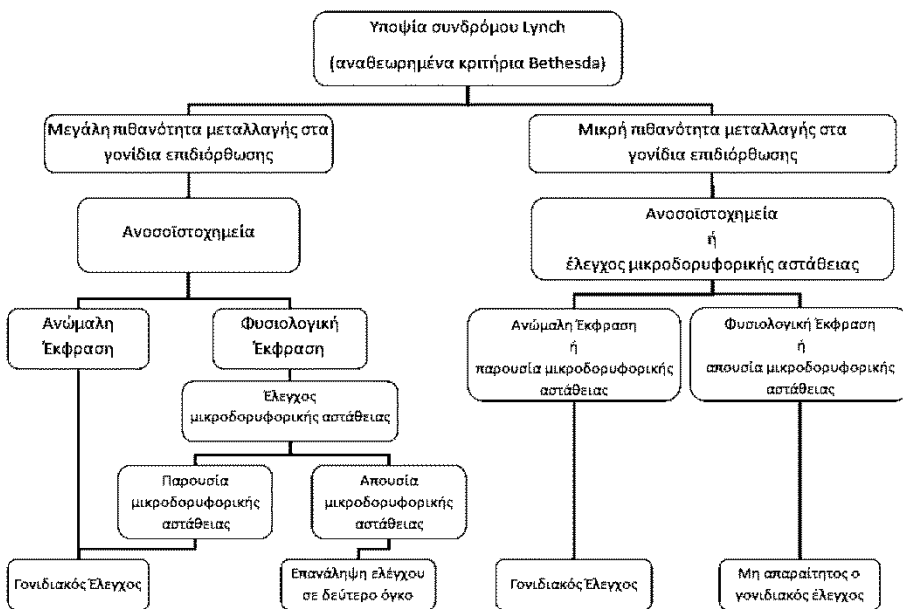
*Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες που εξετάζουν εάν η ανοσοϊστοχημεία ή ο έλεγχος της μικροδορυφορικής αστάθειας έχει τη μεγαλύτερη ακρίβεια στην πρόβλεψη ύπαρξης μεταλλάξεων στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA. Οι περισσότερες όμως είναι αναδρομικές και υπάρχει μεγάλη ποικιλία στις εφαρμοζόμενες μεθόδους. Ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων δεικτών*

μικροδορυφορικής αστάθειας ποικίλλει από 1 έως άνω των 10. Για την ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιούνται κυρίως δύο αντισώματα (MLH1 και MSH2), αλλά υπάρχουν και μελέτες που χρησιμοποιούν 3 ή 4 αντισώματα (MLH1, MSH2 MSH6 και PMS2). Στις μελέτες όπου εφαρμόστηκαν ταυτόχρονα και προοπτικά τόσο η μικροδορυφορική αστάθεια όσο και η ανοσοϊστοχημεία, η ευαισθησία της πρώτης αποδείχθηκε ελαφρώς μεγαλύτερη από τη δεύτερη [98, 100-102, 104-109].

Σε μια μεγάλη Γερμανική μελέτη 1.119 ασθενών που αξιολόγησε το αποτέλεσμα αυτών των μεθόδων σε οικογένειες που κάλυπταν τα κριτήρια του Amsterdam ή της Bethesda βρέθηκαν στα γονίδια επιδιόρθωσης συνολικά 230 μεταλλάξεις. Ο έλεγχος της μικροδορυφορικής αστάθειας (με βάση 5 δείκτες των κριτηρίων της Bethesda) είχε ευαισθησία 100%, ενώ η ευαισθησία της ανοσοϊστοχημείας με δύο αντισώματα ήταν 94% [107]. Μία Ολλανδική μελέτη έδειξε ότι με προσθήκη ενός ακόμη αντισώματος (του PMS2) η ευαισθησία της ανοσοϊστοχημείας αυξάνεται, πράγμα που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι εάν και στη Γερμανική μελέτη χρησιμοποιούνταν και τα 4 αντισώματα, η ευαισθησία της μεθόδου θα άγγιζε το 100% [110].

Το πλεονέκτημα της ανοσοϊστοχημείας είναι ότι μπορεί να υποδεικνύει την ακριβή γονιδιακή βλάβη από το είδος της παρατηρούμενης χρώσης. Γι' αυτό το λόγο οι περισσότεροι ερευνητές προτείνουν τη μέθοδο αυτή ως τη βασική για τον πρωταρχικό έλεγχο οικογενειών με πιθανή μετάλλαξη στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA [103-111].

- Λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας της μικροδορυφορικής αστάθειας, αυτή προτείνεται σε περιπτώσεις με υψηλή πιθανότητα συνδρόμου Lynch, αλλά φυσιολογική παρατηρούμενη έκφραση των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, η επιλογή της μεθόδου ανίχνευσης βλαβών στα γονίδια επιδιόρθωσης που θα εφαρμοστεί, έγκειται στην εμπειρία του κάθε κέντρου (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Στρατηγική αναγνώρισης ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και μετάλλαξη στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA.

- Εάν υπάρχει καρκίνος του παχέος εντέρου, τότε ο συγκεκριμένος όγκος αποτελεί την πρώτη επιλογή για μοριακό ή ανοσοϊστοχημικό έλεγχο. Όταν δεν υπάρχει τέτοιος όγκος ο έλεγχος μπορεί να γίνει στον όγκο του ενδομητρίου, τον αδενωματώδη πολύποδα κλπ, αν και η ευαισθησία του ελέγχου είναι μικρότερη απ' ότι όταν γίνεται σε όγκους του εντέρου [112, 113].
- Συμπερασματικά, η ευαισθησία της μικροδορυφορικής αστάθειας είναι ελαφρώς υψηλότερη από αυτή της ανοσοϊστοχημείας (Επίπεδο ένδειξης: II [1]). Η ανοσοϊστοχημεία αποτελεί την καλύτερη μέθοδο για τον πρωταρχικό έλεγχο οικογενειών με πιθανή μετάλλαξη στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA. Τα αποτελέσματα των ελέγχων πρέπει να αξιολογούνται από μια σειρά συνεργαζόμενων ειδικοτήτων, όπως του παθολόγου, του μοριακού γενετιστή, του γαστεντερολόγου, του χειρουργού και άλλων.

## 6.2.2 Παρακολούθηση του παχέος εντέρου των ασθενών

Με δεδομένο ότι η καρκινογένεση στο παχύ έντερο ακολουθεί την αλληλουχία συσσώρευσης γενετικών αλλοιώσεων και σταδιακής μετάπτωσης του φυσιολογικού βλεννογόνου σε αδένωμα και μετέπειτα σε καρκίνωμα, τίθεται και στο σύνδρομο Lynch το θέμα της παρακολούθησης του παχέος εντέρου, ώστε να έχουμε πρώιμη διάγνωση του καρκίνου στα μέλη των προσβεβλημένων οικογενειών.

- Η παρακολούθηση του παχέος εντέρου οδηγεί σε ανίχνευση του καρκίνου σε πρώιμα στάδια, ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου κατά 63% και σημαντική μείωση της θνητότητας (Επίπεδο ένδειξης: IIb [1]).

*Μέχρι σήμερα υπάρχουν 9 μελέτες στη βιβλιογραφία πάνω στο θέμα αυτό [114-122]. Σε όλες τις μελέτες προκύπτει το συμπέρασμα ότι η παρακολούθηση του παχέος εντέρου με κολοσκόπηση οδηγεί σε διάγνωση του καρκίνου σε αρχικά στάδια. Από μία προοπτική ελεγχόμενη μελέτη προκύπτει ότι η παρακολούθηση οδηγεί σε ελάττωση κατά 63% του καρκίνου του παχέος εντέρου [119].*

*Υπάρχουν 2 μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της παρακολούθησης του εντέρου στη θνητότητα των ασθενών αυτών. Αμφότερες έδειξαν ότι η θνητότητα που σχετίζεται με την ανάπτυξη καρκίνου σε αυτούς τους ασθενείς ελαττώνεται δραστικά μετά από συμμετοχή των οικογενειών αυτών σε προγράμματα παρακολούθησης της νόσου [119, 122].*

- Έχοντας ως δεδομένα τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η παρακολούθηση του εντέρου, τίθεται το θέμα των μεσοδιαστημάτων παρακολούθησης σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch. Όσον αφορά τα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης του εντέρου στο σύνδρομο Lynch, έχει αποδειχθεί ότι η εξέταση ανά τριετία είναι σε μεγάλο βαθμό αποτελεσματική (Επίπεδο ένδειξης: IIb [1]). Δεδομένου όμως του προχωρημένου σταδίου του καρκίνου που εντοπίζεται στις συγκεκριμένες οικογένειες, προτείνεται η παρακολούθηση να γίνεται ανά 1-2 έτη (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός σύστασης: C [1]).

*Μέχρι σήμερα δεν έχει γίνει καμία μελέτη σύγκρισης των απαιτούμενων μεσοδιαστημάτων παρακολούθησης. Από τη Φι-*

λανδική μελέτη προέκυψε ότι η παρακολούθηση ανά 3 έτη οδηγεί σε σημαντική μείωση της επίπτωσης του καρκίνου και της σχετιζόμενης με αυτόν θνητότητας. Στην Ολλανδική μελέτη βρέθηκε ότι ασθενείς με προχωρημένα στάδια καρκίνου (C κατά Dukes) εντοπίζονται μόνο όταν τα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης ήταν πάνω από 2 χρόνια. Όταν τα μεσοδιαστήματα ήταν κάτω από 2 χρόνια οι όγκοι ανιχνεύονταν σε αρχικά στάδια (A και B κατά Dukes). Τα δεδομένα αυτά, σε συνδυασμό με το ότι οι όγκοι στο σύνδρομο Lynch εμφανίζουν στην πλειονότητά τους υψηλόβαθμη δυσπλασία, συνηγορούν στο ότι στο συγκεκριμένο σύνδρομο έχουμε επιτάχυνση της καρκινογένεσης και συνεπώς απαιτείται στενότερη παρακολούθηση των ασθενών σε μεσοδιαστήματα 1-2 ετών [113, 124]. Σε ειδικές μάλιστα περιπτώσεις (π.χ. ασθενείς φορείς μεταλλάξεων των γονιδίων επιδιόρθωσης με υποτροπιάζοντα αδενώματα) πρέπει να εξετάζεται και το ενδεχόμενο της υφολικής κολεκτομής.

- Η παρακολούθηση των ασθενών με σύνδρομο Lynch πρέπει να ξεκινά μεταξύ 20 και 25 ετών και να συνεχίζεται δια βίου εάν η κατάσταση της υγείας του ατόμου το επιτρέπει (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός σύστασης: C [1]).

Μια σειρά μελετών δείχνουν ότι η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου σε ηλικία μικρότερη των 25 ετών είναι πολύ μικρή [88-91]. Από 246 ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου που ανήκαν σε οικογένειες με σύνδρομο Lynch στην Ολλανδία, μόλις 2 (0,8%) ανέπτυξαν καρκίνο σε ηλικία κάτω των 20 ετών και άλλοι 2 σε ηλικίες μεταξύ 20 και 25 ετών [110]. Με βάση τα παραπάνω ως ηλικία έναρξης της παρακολούθησης προτάθηκαν τα 20-25 έτη. Όσον αφορά την ηλικία διακοπής της παρακολούθησης, στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι οι ασθενείς με σύνδρομο Lynch, ηλικίας 70-75 ετών, εξακολουθούν να έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου μέσα στην επόμενη δεκαετία [125], κάτι που παύει να ισχύει στην ηλικία των 80 ετών. Προτάθηκε λοιπόν η συνέχιση της παρακολούθησης μέχρι τα 80 έτη, υπό την προϋπόθεση ότι το επιτρέπει η γενικότερη κατάσταση της υγείας του ασθενούς. Η Ευρωπαϊκή οδηγία πάντως προτείνει εξατομίκευση της κάθε περίπτωσης [1]. Για παράδειγμα, σε άτομο 75 ετών με σοβαρά καρδιαγγειακά προβλήματα, η παρακολούθηση πρέπει να διακόπτεται, ενώ αντίθετα σε υγιές άτομο 80 ετών, ειδικά όταν υπάρχει ιστορικό αδενωμάτων, ή καρκίνου παχέος εντέρου, η παρακολούθηση μπορεί να συνεχίζεται.

- Σε οικογένειες χωρίς αποδεδειγμένη βλάβη των γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA εφαρμόζεται χαλαρότερο πρόγραμμα παρακολούθησης (ανά 3-5 έτη και έναρξη σε ηλικία άνω των 45 ετών) (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός σύστασης: C [1]). Παρακολούθηση του ενδομητρίου δεν προτείνεται, καθώς δεν ανιχνεύεται καρκίνος του ενδομητρίου στις οικογένειες αυτές.

*Υπάρχουν περιπτώσεις οικογενειών με αυξημένη επίπτωση καρκίνου παχέος εντέρου, αλλά απουσία μικροδορυφορικής αστάθειας στο DNA. Είναι γνωστό ότι στο 30% των οικογενειών που καλύπτουν τα κριτήρια του Άμστερνταμ δεν ανιχνεύεται μικροδορυφορική αστάθεια και δεν εντοπίζεται, ανοσοϊστοχημικά, απώλεια έκφρασης των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης [126]. Σε αυτές τις περιπτώσεις η γονιδιακή βλάβη μπορεί να μην αφορά τα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA και τότε δεν εντάσσονται στο σύνδρομο Lynch. Σε αυτές τις οικογένειες παρατηρείται ανάπτυξη καρκίνου σε μεγάλες ηλικίες, ενώ απουσιάζουν άλλοι καρκίνοι, όπως του ενδομητρίου, που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο Lynch. Πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου σε αυτές τις οικογένειες είναι 2,3 φορές μεγαλύτερος από αυτόν του συνδρόμου Lynch [126].*

*Σε άλλη μελέτη γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρακολούθησης του εντέρου σε ασθενείς με ή χωρίς μικροδορυφορική αστάθεια [127]. Η συχνότητα ανεύρεσης αδενωμάτων ήταν η ίδια και στις δύο ομάδες ασθενών, αλλά καρκίνος εντοπίστηκε μόνο στις οικογένειες με μικροδορυφορική αστάθεια.*

### **6.2.3 Παρακολούθηση του ενδομητρίου και των ωοθηκών**

Έχει βρεθεί ότι οι φορείς μεταλλάξεων στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου [88]. Μολονότι ο καρκίνος αυτός κατά κανόνα ανιχνεύεται σε πρώιμα στάδια, ένα ποσοστό 10-15% των ασθενών τελικά θα καταλήξει από την συγκεκριμένη πάθηση. Δεδομένης της θνητότητας αυτής και του γεγονότος ότι οι οικογένειες με σύνδρομο Lynch εμφανίζουν συχνά τον συγκεκριμένο καρκίνο, θεωρείται επιβεβλημένη στα εν λόγω άτομα η παρακολούθηση του ενδομητρίου.



- Η αξία της παρακολούθησης για τον καρκίνο του ενδομητρίου δεν μπορεί ακόμα να προσδιοριστεί με ακρίβεια. Η γυναικολογική εξέταση, το διακολπικό υπερηχογράφημα και η βιοψία από την ηλικία των 30 ως 35 ετών μπορεί να οδηγήσουν στη διάγνωση προκαρκινικών αλλοιώσεων και πρώιμου σταδίου καρκίνων (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός σύστασης: C [1]).
- Η προφυλακτική υστερεκτομή και σαλπινγο-ωοθηκεκτομή αποτελούν ουσιαστικές επιλογές για τις γυναίκες με σύνδρομο Lynch, καθώς ελαττώνουν δραστικά την ανάπτυξη καρκίνου στα συγκεκριμένα όργανα (Βαθμός σύστασης: C [1]).

*Βρετανοί και Ολλανδοί ερευνητές μελέτησαν τη σημασία της παρακολούθησης του ενδομητρίου σε 269 γυναίκες από οικογένειες με σύνδρομο Lynch [127, 128]. Η μέθοδος παρακολούθησης περιελάμβανε υπερηχογράφημα ανά 1-2 χρόνια. Στο συγκεκριμένο δείγμα δεν εντοπίστηκε προκαρκινική βλάβη, ή καρκίνος του ενδομητρίου. Παρόλα αυτά, σε δύο περιπτώσεις γυναικών που εμφάνισαν συμπτώματα της νόσου 6 και 24 μήνες αντίστοιχα μετά από φυσιολογικό υπερηχογράφημα, διαγνώστηκε καρκίνος του ενδομητρίου σε αρχικό όμως στάδιο (Figo I). Σε άλλη Ολλανδική μελέτη 41 γυναικών από οικογένειες σ. Lynch πραγματοποιήθηκε παρακολούθηση με διακολπικό υπερηχογράφημα και στις ύποπτες περιπτώσεις βιοψία του ενδομητρίου. Η παρακολούθηση διήρκεσε 5 χρόνια και εντοπίστηκαν 3 περιπτώσεις προκαρκινικών αλλοιώσεων του ενδομητρίου και μία περίπτωση καρκίνου αρχικού σταδίου [129]. Σε πρόσφατη μελέτη 176 ατόμων στη Φιλανδία με τη χρήση των ίδιων μεθόδων, προκαρκινικές αλλοιώσεις εντοπίστηκαν σε 5 ασθενείς και καρκίνος του ενδομητρίου σε 11 ασθενείς, από τους οποίους οι 6 δεν αναγνωρίστηκαν με το διακολπικό υπερηχογράφημα, παρά μόνο με τη βιοψία [130]. Σε αναδρομική Αμερικανική μελέτη 315 γυναικών φορέων μεταλλάξεως στα γονίδια επιδιόρθωσης, οι 61 από τις οποίες είχαν υποβληθεί σε προφυλακτική χειρουργική επέμβαση και ήταν υπό παρακολούθηση για περίπου 10 χρόνια, παρατηρήθηκε ότι δεν αναπτύχθηκε καρκίνος του ενδομητρίου ή των ωοθηκών στις γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, ενώ αναπτύχθηκε καρκίνος του ενδομητρίου στο 33% και ωοθηκών στο 5,5% των γυναικών που δεν είχαν υποβληθεί σε επέμβαση [131].*

*Συμπερασματικά, 2 από τις 3 υπάρχουσες μελέτες προτείνουν ότι η παρακολούθηση μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση προκαρκινικών αλλοιώσεων και η τρίτη μελέτη προτείνει ότι μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση καρκίνου του ενδομητρίου σε πρώιμο στάδιο. Δεδομένου ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου σε*

*φορείς μεταλλάξεως του γονιδίου MSH6, προτείνεται οι γυναίκες αυτές να υποβάλλονται σε υστερεκτομή μετά την εμμηνόπαυση. Η υστερεκτομή μπορεί να απαιτείται και σε φορείς μεταλλάξεων των άλλων γονιδίων επιδιόρθωσης, καθώς και σε γυναίκες που πρέπει να χειρουργηθούν για καρκίνο του παχέος εντέρου. Δεδομένου του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών και της δυσκολίας πρώιμης διάγνωσης τέτοιων όγκων μέσω του διακολλπικού υπερηχογραφήματος και του καρκινικού δείκτη CA-125, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αμφοτερόπλευρης σαλπινγο-ωοθηκεκτομής σε γυναίκες που φέρουν μεταλλάξεις των γονιδίων επιδιόρθωσης μετά την ολοκλήρωση του οικογενειακού τους προγραμματισμού.*

#### **6.2.4 Παρακολούθηση για σχετιζόμενους με το σύνδρομο καρκίνους**

Καρκίνοι που σχετίζονται με το σύνδρομο Lynch είναι αυτοί του στομάχου, του ουρητήρα, της νεφρικής πυέλου, του λεπτού εντέρου, των χοληφόρων και όγκοι του εγκεφάλου. Ο δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης ενός τέτοιου καρκίνου είναι σχετικά χαμηλός (μικρότερος από 10%) και σχετίζεται με την υποκείμενη βλάβη στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA. Σε μερικές χώρες ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου είναι μεγαλύτερος και προτείνεται παρακολούθηση για τον συγκεκριμένο καρκίνο, εάν υπάρχουν περισσότερα από ένα περιστατικά στην οικογένεια [132].

- Στη λήψη της απόφασης σχετικά με το ποιο πρωτόκολλο παρακολούθησης πρέπει να προτείνεται, μια λογική προσέγγιση περιλαμβάνει συζήτηση με τον ασθενή σχετικά με τους κινδύνους από την ανάπτυξη διαφόρων ειδών καρκίνου και των αντίστοιχων πρωτοκόλλων παρακολούθησης. Ο γιατρός μαζί με τον ασθενή πρέπει να σταθμίσουν τα πιθανά οφέλη σε σχέση με το κόστος από αυτήν την παρακολούθηση. Επιπλέον, σε όλα τα μέλη των οικογενειών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου πρέπει να προτείνεται η άμεση αναζήτηση ιατρικής βοήθειας, σε περίπτωση εμφάνισης συγκεκριμένων σημείων και συμπτωμάτων.
- Στον Πίνακα 7 συνοψίζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης των οικογενειών με σύνδρομο Lynch. Οι οδηγίες αυτές έχουν ένδειξη σε οικογένειες με γνωστή μετάλλαξη στα γονίδια επιδιόρθωσης και σε οικογένειες με συσσώρευση περιστατικών

καρκίνου παχέος εντέρου ή άλλων σχετιζόμενων καρκίνων και υποψία βλάβης του συστήματος επιδιόρθωσης (παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας ή απώλεια της έκφρασης των γονιδίων επιδιόρθωσης).

<b>Πίνακας 7. Πρωτόκολλο παρακολούθησης ασθενών με σύνδρομο Lynch ή οικογενειών με συσσώρευση κρουσμάτων καρκίνου παχέος εντέρου.</b>			
<b>Διαταραχή</b>	<b>Ηλικία εξέτασης (έτη)</b>	<b>Είδος εξέτασης</b>	<b>Μεσοδιάστημα παρακολούθησης (έτη)</b>
Σύνδρομο Lynch	20-25	Κολοσκόπηση	1-2
	30-35	Γυναικολογική εξέταση, διακολπικό υπερηχογράφημα, βιοψία	1-2
	30-35	Γαστροσκόπηση*	1-2
	30-35	Διακοιλιακό υπερηχογράφημα, γενική και κυτταρολογική ούρων**	1-2
Οικογενειακή συσσώρευση καρκίνων παχέος εντέρου χωρίς μικροδορυφορική αστάθεια***	45-50 ή 5-10 έτη πριν την ηλικία διάγνωσης του 1 <sup>ου</sup> κρούσματος στην οικογένεια	Κολοσκόπηση	3-5
* Εάν παρατηρείται καρκίνος του στομάχου στην οικογένεια ή σε περιοχές με μεγάλη επίπτωση του καρκίνου του στομάχου			
** Εάν παρατηρείται καρκίνος του ουροποιητικού στην οικογένεια			
*** υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται τα κριτήρια του Άμστερνταμ			

## 6.2.5 Χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου

Πολλαπλές μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με σύνδρομο Lynch έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σύγχρονων και μετάχρονων καρκίνων του παχέος εντέρου. Γι' αυτό το λόγο είναι σημαντικός ο έλεγχος ολόκληρου του παχέος εντέρου πριν την εκτομή ενός όγκου καθώς υπάρχει κίνδυνος ύπαρξης σύγχρονου όγκου.

*Σχετικά με την καλύτερη χειρουργική παρέμβαση σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του παχέος εντέρου στα πλαίσια του συνδρόμου Lynch, μια Ολλανδική μελέτη ανέδειξε ότι ο κίνδυνος ύπαρξης δεύτερου όγκου στο έντερο ασθενούς με σύνδρομο Lynch μετά από χειρουργική εκτομή ενός πρώτου όγκου ήταν 16% στα πρώτα δέκα χρόνια της παρακολούθησης [122]. Με βάση το δεδομένο αυτό τίθεται το ερώτημα εάν απαιτείται υφολική κολεκτομή αντί για τμηματική εκτομή στους ασθενείς από οικογένειες με σύνδρομο Lynch. Σε πρόσφατη μελέτη έγινε σύγκριση του προσδόκιμου επιβίωσης ασθενών που υποβάλλονται σε υφολική κολεκτομή ή τμηματική εκτομή για όγκους του παχέος εντέρου [133]. Βρέθηκε ότι η υφολική κολεκτομή όταν πραγματοποιείται σε μικρή ηλικία ( $\leq 47$  ετών) οδηγεί σε αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης κατά 2,3 χρόνια. Δυστυχώς στη συγκεκριμένη μελέτη δεν υπολογίστηκε η ποιότητα ζωής των συγκεκριμένων ασθενών. Είναι γνωστό ότι στον σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου η ποιότητα ζωής μετά από τμηματική εκτομή είναι καλύτερη από εκείνη μετά από υφολική κολεκτομή. Στις οικογένειες με σ. Lynch η ποιότητα ζωής μετά από τμηματική εκτομή μπορεί να είναι μειωμένη, δεδομένου ότι υπάρχει ο κίνδυνος ενός δεύτερου όγκου και απαιτείται παρακολούθηση με ολική κολοσκόπηση (σε αντίθεση με την σιγμοειδοσκόπηση μετά από υφολική κολεκτομή).*

- Με βάση τα δεδομένα αυτά και του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης δεύτερου όγκου πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της υφολικής κολεκτομής και ειλεο-ορθικής αναστόμωσης σε νέους ασθενείς. Απαιτείται πάντως μια προοπτική μελέτη αξιολόγησης της ποιότητας ζωής μετά από τις δύο χειρουργικές μεθόδους στο σύνδρομο Lynch. Μέχρι την πραγματοποίηση αυτών των μελετών η προτεινόμενη θεραπεία προϋποθέτει τη συζήτηση με τον ασθενή για τα

πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των δύο τεχνικών (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός σύστασης: C [1]).

### 6.2.6 Χημειοθεραπεία

Τρεις χημειοθεραπευτικοί παράγοντες έχουν αποδειχθεί δραστικοί στη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου: η 5-φθοριο-ουρακίλη με ή χωρίς λευκοβορίνη, η οξαλιπλατίνη και η ιρινοτεκάνη. Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα των παραγόντων αυτών σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch. Εργαστηριακές μελέτες έδειξαν ότι τα καρκινικά κύτταρα με βλάβη στο σύστημα επιδιόρθωσης του DNA δεν ανταποκρίνονται στη χημειοθεραπεία με 5-φθοριο-ουρακίλη [134]. Καρκινικές κυτταρικές σειρές εξ άλλου με βλάβη στο σύστημα επιδιόρθωσης εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στην ιρινοτεκάνη.

Η δραστηριότητα της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μεγάλο βαθμό μικροδορυφορικής αστάθειας, ή με όγκους σχετιζόμενους με το σύνδρομο Lynch έχει ελάχιστα μελετηθεί [135-140]. Οι μελέτες πάντως δείχνουν ότι δεν υπάρχει όφελος σε αυτούς τους ασθενείς από τη θεραπεία με 5-φθοριο-ουρακίλη. Μία μικρή μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου IV αναφέρει πλήρη ή μερική απάντηση στη θεραπεία με ιρινοτεκάνη σε 4 από τους 7 ασθενείς με όγκους υψηλής μικροδορυφορικής αστάθειας, σε σύγκριση με 7 από τους 65 ασθενείς με όγκους χαμηλής μικροδορυφορικής ασταθείας, ή απουσίας μικροδορυφορικής ασταθείας [140].

- Απαιτούνται προοπτικές κλινικές μελέτες για να δοθούν πιο συγκεκριμένες κατευθύνσεις (επίπεδο ένδειξης III).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44:353–62.
2. Bulow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003;52:742–6.
3. Cruz-Correa M, Giardiello FM. Familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2003;58:885–94.
4. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007;71:427–33.
5. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:CRT:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002;30:227–32.
6. Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, et al. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994;3:121–5.
7. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet* 2004;12:52–8.
8. Aretz S, Stienen D, Friedrichs N, et al. Somatic APC mosaicism: a frequent cause of familial adenomatous polyposis (FAP). *Hum Mutat* 2007;28:985–92.
9. Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, et al. Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut* 2008;57:71–6.
10. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2003;2:43–55.
11. Vasen HF, Bulow S, Myrhoj T, et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997;40:716–9.
12. Coffey RJ Jr, Knight CD Jr, van Heerden JA, et al. Gastric adenocarcinoma complicating Gardner's syndrome in a North American woman. *Gastroenterology* 1985;88:1263–6.
13. Park JG, Park KJ, Ahn YO, et al. Risk of gastric cancer among Korean familial adenomatous polyposis patients. Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 1992;35:996–8.

14. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1994;35:377–81.
15. Alm T. Surgical treatment of hereditary adenomatosis of the colon and rectum in Sweden during the last 20 years. Part II. Patients with prophylactic operations, primary and late results. Discussion and summary. *Acta Chir Scand* 1975;141:228–37.
16. Bussey HJ. *Familial polyposis coli*. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1975.
17. Bulow S. Clinical features in familial polyposis coli. Results of the Danish Polyposis Register. *Dis Colon Rectum* 1986;29:102–7.
18. Jarvinen HJ, Husa A, Aukee S, et al. Finnish registry for familial adenomatosis coli. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:941–6.
19. Vasen HF, Griffioen G, Offerhaus GJ, et al. The value of screening and central registration of families with familial adenomatous polyposis. A study of 82 families in The Netherlands. *Dis Colon Rectum* 1990;33:227–30.
20. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, et al. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:639–42.
21. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1059–62.
22. Belchetz LA, Berk T, Bapat BV, et al. Changing causes of mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996;39:384–7.
23. Bulow S, Bulow C, Nielsen TF, et al. Centralized registration, prophylactic examination, and treatment results in improved prognosis in familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:989–93.
24. Bertario L, Presciuttini S, Sala P, et al. Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. *Semin Surg Oncol* 1994;10:225–34.
25. Heiskanen I, Luostarinen T, Jarvinen HJ. Impact of screening examinations on survival in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1284–7.
26. Vasen HF. When should endoscopic screening in familial adenomatous polyposis be started? *Gastroenterology* 2000;118:808–9.

27. Distante S, Nasioulas S, Somers GR, et al. Familial adenomatous polyposis in a 5 year old child: a clinical, pathological, and molecular genetic study. *J Med Genet* 1996;33:157–60.
28. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004;127:444–51.
29. Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, et al. Restorative proctocolectomy and ileal pouch–anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam Cancer* 2006;5:241–60.
30. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch–anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006;93:407–17.
31. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:153–61.
32. Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996;348:433–5.
33. Wu JS, Paul P, McGannon EA, et al. APC genotype, polyp number, and surgical options in familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 1998;227:57–62.
34. Bertario L, Russo A, Radice P, et al. Genotype and phenotype factors as determinants for rectal stump cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Hereditary Colorectal Tumors Registry. Ann Surg* 2000;231:538–43.
35. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen LM, Slors FJ, et al. Genotype–phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:374–8.
36. Bulow C, Vasen H, Jarvinen H, et al. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000;119:1454–60.
37. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001;48:515–21.
38. Olsen KO, Juul S, Bulow S, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003;90:227–31.



39. Wu JS, McGannon EA, Church JM. Incidence of neoplastic polyps in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1998;41:552–6.
40. Van Duijvendijk P, Vasen HF, Bertario L, et al. Cumulative risk of developing polyps or malignancy at the ileal pouch–anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 1999;3:325–30.
41. Parc YR, Olschwang S, Desaint B, et al. Familial adenomatous polyposis: prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy. *Ann Surg* 2001;233:360–4.
42. Vrouenraets BC, Van DP, Bemelman WA, et al. Adenocarcinoma in the anal canal after ileal pouch–anal anastomosis for familial adenomatous polyposis using a doublestapled technique: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2004;47:530–4.
43. Heiskanen I, Kellokumpu I, Jarvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 1999;31:412–6.
44. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004;53:381–6.
45. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2:783–5.
46. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, et al. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002;50:636–41.
47. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004;22:493–8.
48. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, et al. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005;54:1034–43.
49. Caspari R, Olschwang S, Friedl W, et al. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet* 1995;4:337–40.
50. Bertario L, Russo A, Sala P, et al. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer* 2001;95:102–7.

51. Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P, et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut* 2004;53:1832–6.
52. Clark SK, Phillips RK. Desmoids in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996;83:1494–504.
53. Knudsen AL, Bulow S. Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis. A review of literature. *Fam Cancer* 2001;1:111–9.
54. Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer* 2006;5:275–85.
55. Janinis J, Patriki M, Vini L, et al. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003;14:181–90.
55. Janinis J, Patriki M, Vini L, et al. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003;14:181–90.
56. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, et al. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: a comparative review of 22 articles. *Cancer* 2000;88:1517–23.
57. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer* 2004;100:612–20.
58. Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2006;24:102–5.
59. Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L, et al. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:501–6.
60. Moeslein, G. Current ideas in desmoid tumours: invited commentary. *Fam Cancer* 2006;5:287–288.
61. Heiskanen I, Jarvinen HJ. Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment. *Int J Colorectal Dis* 1996;11:157–62.
62. Latchford AR, Sturt NJ, Neale K, et al. A 10-year review of surgery for desmoid disease associated with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006;93:1258–64.
63. Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983;24:83–7.

64. Labayle D, Fischer D, Vielh P, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991;101:635–9.
65. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;328:1313–6.
66. Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2002;122:641–5.
67. Winde G, Schmid KW, Schlegel W, et al. Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Advantages of a low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months. *Dis Colon Rectum* 1995;38:813–30.
68. Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002;346:1054–9.
69. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946–52.
70. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002;50:857–60.
71. Topol EJ. Failing the public health—rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351:1707–9.
72. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006;131:1674–82.
73. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633–44.
74. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003;348:791–9.
75. Gismondi V, Meta M, Bonelli L, et al. Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. *Int J Cancer* 2004;109:680–4.

76. Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, et al. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet* 2005;42:e54.
77. Croitoru ME, Cleary SP, Di NN, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1631–4.
78. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet* 2005;77:112–9.
79. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, et al. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer* 2006;119:807–14.
80. Nielsen M, Poley JW, Verhoef S, et al. Duodenal carcinoma in MUTYH-associated polyposis. *J Clin Pathol* 2006;59:1212–5.
81. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case–control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:379–87.
82. Lynch HT, Chapelle de la A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919–32.
83. Al Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, Hodges AK, Davies DR, David SS, Sampson JR, Cheadle JP. Inherited variants of MYH associated with somatic G:CRT:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002;30:227–32.
84. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers-Heijboer EH, Bertario L, Varesco L, Bisgaard ML, Mohr J, Fodde R, Khan PM. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020–7.
85. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, Liu B, Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6:105–10.
86. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomaki P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Cancer risk in mutation carriers of DNAmismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214–18.

87. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, Taal BG, Moller P, Wijnen JT. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001;19:4074–80.
88. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F, Sandkuijl L, Moller P, Genuardi M, Van Houwelingen H, Tops C, van Puijenbroek M, Verkuijlen P, Kenter G, Van Mil A, Meijers-Heijboer H, Tan GB, Breuning MH, Fodde R, Wijnen JT, Brocker-Vriends AH, Vasen H. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004;127:17–25.
89. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005;42:491–6.
90. Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin JP, de la Chapelle A. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* 2005;129:415–21.
91. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, Van Vliet CM, Smith L, Mead LJ, Macrae FA, St John DJ, Jass JR, Giles GG, Hopper JL, Southey MC. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:489–98.
92. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424–5.
93. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453–6.
94. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758–62.
95. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop

- on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248–57.
96. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la CA, Ruschhoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261–8.
  97. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, Chadwick RB, Kaariainen H, Eskelinen M, Jarvinen H, Mecklin JP, de la Chapelle A. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481–7.
  98. Debniak T, Kurzawski G, Gorski B, Kladny J, Domagala W, Lubinski J. Value of pedigree/clinical data, immunohistochemistry and microsatellite instability analyses in reducing the cost of determining hMLH1 and hMSH2 gene mutations in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:49–54.
  99. Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kaariainen H, Ahtola H, Eskelinen M, Harkonen N, Julkunen R, Kangas E, Ojala S, Tulikoura J, Valkamo E, Jarvinen H, Mecklin JP, Aaltonen LA, de la Chapelle A. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2193–200.
  100. Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, Tester DJ, Parc Y, Burgart LJ, Halling KC, McDonnell SK, Schaid DJ, Walsh VC, Kubly V, Nelson H, Michels VV, Thibodeau SN. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. *Am J Hum Genet* 2001;69:780–90.
  101. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Nakagawa H, Sotamaa K, Prior TW, Westman J, Panescu J, Fix D, Lockman J, Comeras I, de la Chapelle A. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851–60.
  102. Pinol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, Xicola RM, Rodriguez-Moranta F, Paya A, Jover R, Bessa X. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of

- patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005;293:1986–94.
103. Wijnen JT, Vasen HF, Khan PM, Zwinderman AH, van der KH, Mulder A, Tops C, Moller P, Fodde R. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:511–18.
  104. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, Watson P, Gruber SB, Euhus D, Kinzler KW, Jass J, Gallinger S, Lindor NM, Casey G, Ellis N, Giardiello FM, Offit K, Parmigiani G. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296:1479–87.
  105. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, Campbell H, Dunlop MG. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2751–63.
  106. Scartozzi M, Bianchi F, Rosati S, Galizia E, Antolini A, Loretelli C, Piga A, Bearzi I, Cellerino R, Porfiri E. Mutations of hMLH1 and hMSH2 in patients with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer: correlation with microsatellite instability and abnormalities of mismatch repair protein expression. *J Clin Oncol* 2002;20:1203–8.
  107. Engel C, Forberg C, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Plaschke J, Kloor M, Poremba C, Pox CP, Ruschoff J, Keller G, Dietmaier W, Rummele P, Friedrichs N, Mangold E, Buettner R, Schackert HK, Kienle P, Stemmler S, Moeslein G, Loeffler M, German HNPCC consortium. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006;118:115–22.
  108. Southey MC, Jenkins MA, Mead L, Whitty J, Trivett M, Tesoriero AA, Smith LD, Jennings K, Grubb G, Royce SG, Walsh MD, Barker MA, Young JP, Jass JR, St John DJ, Macrae FA, Giles GG, Hopper JL. Use of molecular tumor characteristics to prioritize mismatch repair gene testing in early-onset colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6524–32.
  109. Niessen RC, Berends MJ, Wu Y, Sijmons RH, Hollema H, Ligtenberg MJ, de Walle HE, de Vries EG, Karrenbeld A, Buys CH, van der Zee AG, Hofstra RM, Kleibeuker JH. Identification of mismatch repair gene mutations in young colorectal cancer patients and patients with multiple HNPCC-associated tumours. *Gut* 2006;55:1781–8.

110. de Jong AE, van Puijenbroek M, Hendriks Y, Tops C, Wijnen J, Ausems MG, Meijers-Heijboer H, Wagner A, van Os TA, Brocker-Vriends AH, Vasen HF, Morreau H. Microsatellite instability, immunohistochemistry, and additional PMS2 staining in suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:972–80.
111. Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, Alhopuro P, Moutinho C, Espin E, Armengol M, Sijmons RH, Kleibeuker JH, Seruca R, Aaltonen LA, Imai K, Yamamoto H, Schwartz S Jr, Hofstra RM. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene* 2005;24:3995–8.
112. de Leeuw WJ, Dierssen J, Vasen HF, Wijnen JT, Kenter GG, Meijers-Heijboer H, Brocker-Vriends A, Stormorken A, Moller P, Menko F, Cornelisse CJ, Morreau H. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients. *J Pathol* 2000;192:328–35.
113. de Jong AE, Morreau H, van Puijenbroek M, Eilers PH, Wijnen J, Nagengast FM, Griffioen G, Cats A, Menko FH, Kleibeuker JH, Vasen HF. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* 2004;126:42–8.
114. Love RR, Morrissey JF. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1984;144:2209–11.
115. Mecklin JP, Jarvinen HJ, Aukee S, Elomaa I, Karjalainen K. Screening for colorectal carcinoma in cancer family syndrome kindreds. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:449–53.
116. Vasen HF, Hartog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in The Netherlands. *Am J Med* 1989;86:278–81.
117. Vasen HF, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Kleibeuker JH, Offerhaus GJ, Meera KP. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: results of long-term surveillance in 50 families. *Eur J Cancer* 1995;31A:1145–8.
118. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995;108:1405–11.
119. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, de la Chapelle A, Mecklin JP. Controlled 15-



- year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829–34.
120. Renkonen-Sinisalo L, Aarnio M, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 2000;24:137–42.
121. Arrigoni A, Sprujevnik T, Alvisi V, Rossi A, Ricci G, Pennazio M, Spandre M, Cavallero M, Bertone A, Foco A, Rossini FP. Clinical identification and long-term surveillance of 22 hereditary non-polyposis colon cancer Italian families. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:213–19.
122. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH, Vasen HF. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1588–94.
123. de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, de Boer SY, Cats A, Griffioen G, Nagengast FM, Nelis FG, Rookus MA, Vasen HFA. Shift in mortality due to surveillance in the Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:665–71.
124. Stormorken AT, Clark N, Grindedal E, Maehle L, Moller P. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in families with hereditary colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2007. In press.
125. de Jong AE, Nagengast FM, Kleibeuker JH, van de Meeberg PC, van Wijk HJ, Cats A, Griffioen G, Vasen HF. What is the appropriate screening protocol in Lynch syndrome? *Fam Cancer* 2006;5:373–8.
126. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, Gallinger S, Bapat B, Aronson M, Hopper J, Jass J, LeMarchand L, Grove J, Potter J, Newcomb P, Terdiman JP, Conrad P, Moslein G, Goldberg R, Ziogas A, Anton-Culver H, de Andrade M, Siegmund K, Thibodeau SN, Boardman LA, Seminara D. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293:1979–85.
127. Dove-Edwin I, de Jong AE, Adams J, Mesher D, Lipton L, Sasieni P, Vasen HF, Thomas HJ. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:1995–2000.

128. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF, Thomas HJ. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94:1708–12.
129. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:74–80.
130. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007;120:821–4.
131. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, Daniels MS, White KG, Boyd-Rogers SG, Conrad PG, Yang KY, Rubin MM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261–9.
132. Weber T. Clinical surveillance recommendation adopted for HNPCC. *Lancet* 2006;348:465.
133. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G, Slors JF, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Vasen HF. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003;52:1752–5.
134. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, Nebel S, Bresalier RS, Howell SB, Boland CR. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 1999;117:123–31.
135. Jacob S, Aguado M, Fallik D, Praz F. The role of the DNA mismatch repair system in the cytotoxicity of the topoisomerase inhibitors camptothecin and etoposide to human colorectal cancer cells. *Cancer Res* 2001;61:6555–62.
136. Liang JT, Huang KC, Lai HS, Lee PH, Cheng YM, Hsu HC, Cheng AL, Hsu CH, Yeh KH, Wang SM, Tang C, Chang KJ. High-frequency microsatellite instability predicts better chemosensitivity to high-dose 5-fluorouracil plus leucovorin chemotherapy for stage IV sporadic colorectal cancer after palliative bowel resection. *Int J Cancer* 2002;101:519–25.
137. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based

- adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247–57.
138. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, Nguyen L, Tajima A, Doctolero RT, Cabrera BL, Goel A, Arnold CA, Miyai K, Boland CR. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004;126:394–401.
139. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Meulenbeld HJ, Kleibeuker JH, Nagengast FM, Menko FH, Griffioen G, Cats A, Morreau H, Gelderblom H, Vasen HF. Survival after adjuvant 5-FU treatment for stage III colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2004;109:468–71.
140. Fallik D, Borrini F, Boige V, Viguier J, Jacob S, Miquel C, Sabourin JC, Ducreux M, Praz F. Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 2003;63:5738–44.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.

### Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ

Η πρωκτική χώρα (anal region), διακρίνεται σε δύο τμήματα: τον πρωκτικό αυλό (anal canal) και το πρωκτικό όριο (anal margin). Τα όρια του πρωκτικού αυλού καθορίζονται από φυσικά /ανατομικά σημεία, ή από ιστολογικά χαρακτηριστικά, (λειτουργικός/χειρουργικός πρωκτικός αυλός, ανατομικός και ιστολογικός πρωκτικός αυλός). Τα όρια του λειτουργικού/χειρουργικού πρωκτικού αυλού καθορίζονται από την έκταση των σφιγκτήρων, με άνω όριο το ψηλαφητό χείλος του ηβοορθικού μυός και κατώτερο όριο την πρωκτική αύλακα (anal verge). Με βάση ιστολογικά κριτήρια το ανώτερο όριο του πρωκτικού αυλού εκτείνεται σε μία ζώνη μεταβατικού επιθηλίου, που περιλαμβάνει κύτταρα με χαρακτηριστικές κυλινδρικού, πλακώδους και ουροθηλιακού επιθηλίου, 1-2 cm άνωθεν της οδοντωτής γραμμής, ενώ το κατώτερο τμήμα καλύπτεται από τροποποιημένο πλακώδες επιθήλιο, που μεταπίπτει σε κερατινοποιημένο πλακώδες επιθήλιο που αρχίζει από την πρωκτική αύλακα και εκτείνεται περιμετρικά σε ακτίνα 5 εκατοστών. Σημειωτέον ότι ο όρος πρωκτικό όριο (anal margin) χρησιμοποιείται ως συνώνυμος όρος του περιπρωκτικού δέρματος (perianal skin).

Ο καρκίνος του πρωκτού είναι μια αρκετά σπάνια κακοήθεια. Η επίπτωσή του στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ανέρχεται σε 4.600 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο, αποτελώντας περίπου το 1,6% των καρκίνων του πεπτικού συστήματος [1, 2]. Η σχετικά χαμηλή του συχνότητα υποβαθμίζει τη δύναμη των διαφόρων μελετών, προκειμένου να προκύψουν τεκμηριωμένα και αξιόπιστα δεδομένα και την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σε ό,τι αφορά στη διάγνωση και κυρίως στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίστηκε και η πρωκτική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, (Anal Intraepithelial Neoplasia, AIN), ως μια από τις βασικές προκαρκινικές βλάβες που οδηγούν στον καρκίνο του πρωκτού. Η επίπτωση τόσο της AIN, όσο και του καρκίνου του πρωκτού είναι αρκετά μεγαλύτερη σε ασθενείς που πάσχουν από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV), από τον ιό HPV (Human Papilloma Virus) και σε ασθενείς με οποιασδήποτε αιτιολογίας ύπαρξη ανοσοκαταστολής, όπως η προηγούμενη μεταμόσχευση οργάνων.

Τα περισσότερα καρκινώματα του πρωκτικού αυλού είναι καρκινώματα εκ πλακώδους επιθηλίου. Η δεύτερη έκδοση της ταξινόμησης των καρκινωμάτων του πρωκτού της WHO, ταξινομεί τα καρκινώματα

του πρωκτικού αυλού σε κλοακογενή, [μεγαλοκυτταρικά κερατινοποιημένα και μεγαλοκυτταρικά μη κερατινοποιημένα] και βασαλοειδούς τύπου [basaloid]. Παρά ταύτα στην πρόσφατη ταξινόμηση της WHO, όλοι οι ως άνω όροι έχουν αντικατασταθεί από τον όρο καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου, δεδομένου ότι όλες οι κατηγορίες της πρώτης ταξινόμησης έχουν παρόμοια φυσική ιστορία και πρόγνωση. Η παρουσία δερματικών εξαρτημάτων (όπως ιδρωτοποιών αδένων), διαφοροποιεί τους καρκίνους του περιπρωκτικού δέρματος, από τους καρκίνους του πρωκτικού αυλού, χωρίς πολλές φορές να είναι δυνατή η σαφής προέλευσή τους δεδομένου ότι σε πολλές περιπτώσεις καταλαμβάνουν και τις δύο περιοχές του πρωκτού [3, 4, 5].

## 7.1 Αρχικός έλεγχος ασθενών με καρκίνο πρωκτού

- Η πρωταρχική εκτίμηση ενός ασθενούς που φέρει κάποιες από τις εκδηλώσεις ή την συμπτωματολογία του καρκίνου του πρωκτού θα βασιστεί στη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και στην κλινική εξέταση (Επίπεδο ένδειξης: IV, Βαθμός σύστασης: B [2]). Η λήψη του ιστορικού συμπεριλαμβάνει το ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό, αλλά επικεντρώνεται κυρίως στην συμπτωματολογία και στην παρουσία παραγόντων κινδύνου.

*Ο ασθενής συνήθως εμφανίζεται με διαλείπουσα αιμορραγία από το ορθό, η οποία πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από την αιμορραγία που προέρχεται από την παρουσία αιμορροϊδικών όζων στην περιοχή [6, 7]. Αρκετά συνήθη συμπτώματα είναι επίσης ο πόνος και η αίσθηση παρουσίας μάζας στην περιοχή. Επιπρόσθετα, άλγος στην βουβωνική χώρα μπορεί να υποδεικνύει την παρουσία λεμφαδενικής διασποράς της νόσου στους επιχώριους λεμφαδένες.*

*Οι παράγοντες που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο να αναπτυχθεί καρκίνος του πρωκτού πρέπει επίσης να αναζητηθούν. Τέτοιοι παράγοντες αποτελούν η προηγηθείσα λοίμωξη από τους ιούς HPV και HIV, η λοίμωξη από άλλο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα, η συχνή σεξουαλική επαφή από την πρωκτική οδό, οι πολλαπλοί σεξουαλικοί σύντροφοι, το ιστορικό καρκίνου ή προ-καρκινικής αλλοίωσης του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες, το κάπνισμα και η ύπαρξη ανοσοκαταστολής [6-8]. Όλοι αυτοί οι παράγοντες και άλλα συμπαρομαρτούντα νοσήματα μπορεί να επη-*

ρεάσουν σημαντικά και την εξέλιξη της θεραπείας δηλαδή την πιθανότητα χειρουργικής επεμβάσεως και τις δόσεις της ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας.

- Η κλινική εξέταση του ασθενούς για τον καρκίνο του πρωκτού έχει σαν κύριο σκοπό τον καθορισμό του μεγέθους της βλάβης και την ανάδειξη πιθανής λεμφαδενικής διασποράς (Επίπεδο ένδειξης: IV, Βαθμός σύστασης: B [2]).

*Με τη δακτυλική εξέταση εκτιμάται η θέση και το μέγεθος του όγκου, και η σχέση του με τις γειτονικές δομές, δεδομένα που θα βοηθήσουν στη σταδιοποίηση της νόσου [9]. Παράλληλα, με την ψηλάφηση μπορεί να ανευρεθούν διογκωμένοι λεμφαδένες στο περιορθικό λίπος. Η ψηλάφηση της βουβωνικής χώρας ενδέχεται να αναδείξει πιθανή βουβωνική λεμφαδενική συμμετοχή. Βιοψία, ή FNA των βουβωνικών λεμφαδένων, με την καθοδήγηση ή όχι υπερήχων, επιβεβαιώνει την παρουσία λεμφαδενικής μετάστασης.*

- Ενδοσκοπική και ακτινολογική εκτίμηση του ασθενούς θα πρέπει πάντα να πραγματοποιείται στον καρκίνο του πρωκτού (Επίπεδο ένδειξης: IV, Βαθμός σύστασης: B [2]).

*Η πρωκτοσκόπηση, ή η σιγμοειδοσκόπηση, εκτός του ότι επιτυγχάνει την άμεση όραση του όγκου, συμπεριλαμβάνει και την λήψη βιοψιών που θα επιβεβαιώσουν τη διάγνωση. Οι ασθενείς άνω των 50 ετών, ή ασθενείς που έχουν παράγοντες κινδύνου αναπτύξεως καρκίνου του παχέος εντέρου, πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο ολόκληρου του παχέος εντέρου με κολοσκόπηση. Η περαιτέρω διερεύνηση περιλαμβάνει απλή ακτινογραφία ή αξονική τομογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία ή μαγνητικό συντονισμό κοιλίας και πυέλου, PET scan, ενώ η ενδοσκοπική υπερηχογραφία της ορθοπρωκτικής περιοχής μπορεί να φανεί χρήσιμη σε πολλές περιπτώσεις, αλλά δεν συμπεριλαμβάνεται στον καθιερωμένο έλεγχο. Δεν θα πρέπει επίσης να αμεληθεί ο ορολογικός έλεγχος για HIV επί ενδείξεων και η ανίχνευση των επιπέδων CD4 όταν απαιτείται. Τέλος, θα πρέπει να πραγματοποιείται γυναικολογική εκτίμηση στις γυναίκες ασθενείς.*

## 7.2 Σταδιοποίηση καρκίνου πρωκτού

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του πρωκτού ακολουθεί το σύστημα σταδιοποίησης κατά TNM, όπως αυτό περιλαμβάνεται στην 7η αναθεώρηση που εξέδωσαν το 2010 οι διεθνής ένωση κατά του καρκίνου (Union International Contre le Cancer, UICC) και η American Joint Committee on Cancer (AJCC) (βλ. Πιν. 1, 2, 3, 4).

<b>Πίνακας 1. Ανατομικό στάδιο/προγνωστικές ομάδες</b>			
<b>Στάδιο</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>I</b>	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>II</b>	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>II</b>	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>IIIΑ</b>	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
<b>IIIΑ</b>	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
<b>IIIΑ</b>	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
<b>IIIΑ</b>	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>IIIΒ</b>	T <sub>4</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
<b>IIIΒ</b>	Any T	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
<b>IIIΒ</b>	Any T	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
<b>IV</b>	Any T	Any N	M <sub>1</sub>

<b>Πίνακας 2. Πρωτοπαθής όγκος (T)</b>	
<b>T<sub>x</sub></b>	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
<b>T<sub>0</sub></b>	Ουδεμία ένδειξη όγκου
<b>T<sub>is</sub></b>	In situ καρκίνωμα [Νόσος Bowen, Υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή βλάβη (high-grade intraepithelial lesion – HSIL), πρωκτική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία βαθμού II-III (anal intraepithelial neoplasia – AIN II-III)]
<b>T<sub>1</sub></b>	Όγκος μέχρι 2 cm στη μεγαλύτερη του διάσταση
<b>T<sub>2</sub></b>	Όγκος μεγαλύτερος από 2 cm αλλά μέχρι 5cm στη μεγαλύτερη του διάσταση
<b>T<sub>3</sub></b>	Όγκος μεγαλύτερος από 5 cm στη μεγαλύτερη του διάσταση
<b>T<sub>4</sub></b>	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους που διηθεί γειτονικά όργανα* (π.χ. κόλπο, ουρήθρα, ουροδόχο κύστη)
*	Διήθηση του τοιχώματος του ορθού, του περιπρωκτικού δέρματος, υποδόριων ιστών ή των μυών του σφιγκτήρα <u>δεν</u> ταξινομούνται ως T <sub>4</sub> όγκοι

<b>Πίνακας 3. Περιοχικοί λεμφαδένες (N)</b>	
<b>N<sub>x</sub></b>	Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
<b>N<sub>0</sub></b>	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
<b>N<sub>1</sub></b>	Μετάσταση στους περιορθικούς λεμφαδένες
<b>N<sub>2</sub></b>	Μεταστάσεις μονόπλευρα στους έσω λαγόνιους λεμφαδένες ή/και στους βουβωνικούς λεμφαδένες
<b>N<sub>3</sub></b>	Μεταστάσεις στους περιορθικούς και βουβωνικούς λεμφαδένες ή/και αμφοτερόπλευρα στους έσω λαγόνιους λεμφαδένες ή/και στους βουβωνικούς λεμφαδένες

<b>Πίνακας 4. Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)</b>	
<b>M<sub>0</sub></b>	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
<b>M<sub>1</sub></b>	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων



### 7.3 Καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου του πρωκτικού αυλού [Anal Canal]

- Ανάλογα με το στάδιο που θα εκτιμηθεί προεγχειρητικά ότι βρίσκεται το καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο του πρωκτικού αυλού, θα ακολουθηθεί και η αντίστοιχη θεραπευτική στρατηγική. Σε γενικές γραμμές, η θεραπεία πρώτης γραμμής του καρκίνου του πρωκτικού αυλού συνίσταται σε συνδυασμένη ακτινο-χημειοθεραπεία (Επίπεδο ένδειξης: I, Βαθμός σύστασης: A [2]).

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2007)* για τα νεοπλάσματα εκ πλακώδους επιθηλίου του πρωκτικού αυλού σταδίου  $T_1$  ή  $T_2$  και  $N_0$ , προτείνεται η συνδυασμένη χημειοθεραπεία με Μιτομυκίνη C και 5 Φθοριοουρακίλη (5-FU) και ακτινοθεραπεία με δόσεις ακτινοβολίας από 45 έως 59 Gy. Αντίστοιχα σε όγκους σταδίου  $T_3$  ή  $T_4$  και  $N_0$  ή για όγκους οποιουδήποτε T και N+ χρησιμοποιούνται τα ίδια χημειοθεραπευτικά σκευάσματα ενώ οι δόσεις της ακτινοβολίας αυξάνουν μέχρι 55 έως 59 Gy. Για να φθάσουμε σε αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες, πολλές πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες και προοπτικές μελέτες έχουν αναδείξει το συγκεκριμένο τρόπο αντιμετώπισης σαν τον βέλτιστο, αφού συνδυάζει χαμηλότερα ποσοστά τοπικής, υποτροπής του όγκου και χαμηλότερη πιθανότητα τελικής κολοστομίας στην πορεία αντιμετώπισης του ασθενούς, σε σχέση με την απλή ακτινοθεραπεία χωρίς χημειοθεραπεία. Παρόλα αυτά δεν έχει επιτευχθεί σημαντικά καλύτερη συνολική επιβίωση με τη συνδυασμένη θεραπεία, σε αντίθεση προς τον συνολικό χρόνο ελεύθερης νόσου επιβίωσης, που εμφανίζεται σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία. Σημειωτέον ότι η προσθήκη της χημειοθεραπείας αυξάνει σημαντικά την αιματολογική τοξικότητα [10-13].

- Η θεραπεία με ακτινοθεραπεία και συνδυασμό φαρμάκων, έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη χημειοθεραπεία με ένα φάρμακο και ακτινοθεραπεία (Επίπεδο ένδειξης: I, Βαθμός σύστασης: A[2]).

Ο συνδυασμός μιτομυκίνης C και 5 φθοριοουρακίλης (5-FU) προσφέρει καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου, μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς τελική κολοστομία και μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση, σε σύγκριση με την

*χορήγηση μόνο 5-FU. Η cisplatin δοκιμάζεται ολοένα και περισσότερο σε κλινικά πρωτόκολλα τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες όσο και στην Ευρώπη και φαίνεται να εμφανίζει μικρότερη τοξικότητα από τα προαναφερθέντα σκευάσματα, χωρίς μεγάλες διαφορές στην επιβίωση.*

- Όσον αφορά την ακτινοθεραπεία, οι μεγαλύτερες δόσεις χωρίς μεγάλα μεσοδιαστήματα μεταξύ των συνεδριών είναι περισσότερο επιθυμητές, εφ' όσον είναι ανεκτές από τον ασθενή. (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός σύστασης: B [2]).

*Έχει βρεθεί ότι συνολική δόση πάνω από 54 Gy συνδυάζεται με καλύτερο τοπικό έλεγχο και μεγαλύτερη συνολική επιβίωση. Παρόλα αυτά αυξανόμενες δόσεις ακτινοθεραπείας προκαλούν περισσότερες επιπλοκές, κυρίως απώτερες. Η συνήθης τρέχουσα πρακτική είναι η συνολική δόση ακτινοθεραπείας να χορηγείται σε διάστημα 6 εβδομάδων.*

- Σε περίπτωση που έχουν διηθηθεί λεμφαδένες από τη νόσο, όπως οι βουβωνικοί, στην κλασική χημειοακτινοθεραπεία θα πρέπει να συμπεριληφθεί και η ακτινοβολήση των αντίστοιχων περιοχών (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός σύστασης: B [2]).

*Προφυλακτικός λεμφαδενικός καθαρισμός δεν ενδείκνυται σε αυτές τις περιπτώσεις, αφού μπορεί να υπάρξουν σοβαρές επιπλοκές από τα τραύματα και από τα κάτω άκρα [14, 15]. Επιπλέον η αποτελεσματικότητα αυτής της πρακτικής είναι ασαφής και αμφισβητούμενη [16-20].*

- Στην περίπτωση των HIV θετικών ασθενών θα πρέπει να μετρούνται προ της θεραπείας τα επίπεδα CD4 και να προσαρμόζεται και να εξατομικεύεται η θεραπευτική δόση της χημειο-ακτινοθεραπείας, όταν αυτά δεν ξεπερνούν τα 200 κύτταρα/ml (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός σύστασης: B [2]). Εναλλακτικά, μια προθεραπευτική αντική θεραπεία θα προσφέρει καλύτερη ανοχή στις συνήθεις δόσεις ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, με μικρότερη τοξικότητα στον ασθενή [21-24].

## 7.4 Πλακώδες καρκίνωμα του περιπρωκτικού δέρματος [Anal Margin]

Η θεραπεία που θα ακολουθηθεί στον καρκίνο του περιπρωκτικού δέρματος εξαρτάται και εδώ από το στάδιο που αυτός ανευρίσκεται.

- Σε καλά διαφοροποιημένες βλάβες T<sub>1</sub> χωρίς ταυτόχρονη λεμφαδενική διασπορά (N<sub>0</sub>) η τοπική εκτομή είναι η θεραπεία εκλογής. Αν μετά την παθολογοανατομική εξέταση τα όρια του χειρουργικού παρασκευάσματος δεν είναι επαρκή, τότε ανάλογα με την περίπτωση οδηγούμαστε σε επανεπέμβαση με συμπληρωματική εκτομή. Αν αυτό δεν καταστεί δυνατό προσφεύγουμε σε τοπική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία βασισμένη στην 5-FU. Επαρκές σε αυτή την περίπτωση θεωρούμε το χειρουργικό όριο που ξεπερνά το 1 εκατοστό.
- Στις περισσότερο προχωρημένες περιπτώσεις τόσο τοπικά, [T<sub>2</sub>-T<sub>4</sub>, N<sub>0</sub>], όσο και περιοχικά με λεμφαδενικές μεταστάσεις ανεξάρτητα του μεγέθους του όγκου (οποιοδήποτε T, N<sub>1,2</sub>), η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι η συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία. Οι δόσεις της ακτινοθεραπείας όπως και στην περίπτωση του καρκίνου του πρωκτικού αυλού κυμαίνονται μεταξύ 55 και 59 Gy. Σημειωτέον ότι σε περίπτωση λεμφαδενικής διασποράς θα υπάρξει επιπλέον ακτινοβόληση και της αντίστοιχης περιοχής, όπως οι βουβωνικές χώρες και περιοχές λεμφαδενικών block στην πύελο. Τα συνήθη φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία είναι η Μιτομυκίνη C και 5 Φθοριοουρακίλη (5-FU). Καλά αποτελέσματα έχει επίσης και η χρήση της cisplatin σε συνδυασμό με την 5-FU. Το ίδιο θεραπευτικό σχήμα εφαρμόζεται και σε μη καλά διαφοροποιημένους όγκους, ανεξαρτήτως μεγέθους και σταδίου.

## 7.5 Παρακολούθηση

- Η παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο του πρωκτού αρχικά πραγματοποιείται σε 8 έως 12 εβδομάδες μετά το τέλος της συνδυασμένης χημειο-ακτινοθεραπείας.
- Η εξέταση των ασθενών περιλαμβάνει δακτυλική εξέταση, πρωκτοσκόπηση και ψηλάφηση βουβωνικών περιοχών για ανεύρεση τυχόν λεμφαδενοπάθειας (Επίπεδο ένδειξης: IV, Βαθμός σύστασης: B [2]). Βιοψία θα πραγματοποιηθεί μόνο στην περίπτωση που υπάρχει ένδειξη υποτροπής, ή επιμονής της νόσου μετά από την αρχική θεραπευτική παρέμβαση.
- Αν μετά από αυτή την εκτίμηση του ασθενούς σε 8-12 εβδομάδες δεν βρεθεί υπολειπόμενη νόσος, τότε επανεξέταση του ασθενούς θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 3 έως 6 μήνες για τα επόμενα 5 έτη.
- Εξαίρεση αποτελεί η περίπτωση που αρχικά υπήρχε προχωρημένη τοπικά νόσος (T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>) είτε υπήρχαν λεμφαδενικές μεταστάσεις.
  - Στην τελευταία αυτή περίπτωση είναι απαραίτητη η απεικόνιση της κοιλιακής χώρας και της πύελου με αξονική τομογραφία ετησίως, για τα επόμενα 3 έτη.
  - Αν κατά τη διάρκεια του follow up ανευρεθεί τοπική υποτροπή, τότε η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή είναι αναπόφευκτη, με εξαίρεση των βουβωνικών λεμφαδένων αν αυτοί έχουν διηθηθεί.
  - Στην περίπτωση που η υποτροπή αφορά μόνο στους επιχώριους βουβωνικούς λεμφαδένες και δεν έχει προηγηθεί ακτινοβολήση της αντίστοιχης περιοχής, προτείνεται η ακτινοβολήση της περιοχής.
  - Σε αντίθετη περίπτωση μπορούμε να καταφύγουμε στο βουβωνικό λεμφαδενικό καθαρισμό.
  - Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις που ανιχνεύονται στη διάρκεια της παρακολούθησης αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία που περιλαμβάνει νέα σχήματα με cisplatin, ή την είσοδο του ασθενούς σε πειραματικά πρωτόκολλα.
- Όταν κατά τη διάρκεια της αρχικής επανεκτίμησης του ασθενούς υπάρχει υποψία εμμένουσας νόσου, ή αυτή επιβεβαιωθεί με βιο-

ψία, αλλά δεν έχουμε ενδείξεις για εξέλιξη της νόσου, τότε προτείνεται επανεξέταση του ασθενούς σε 4 εβδομάδες. Αν μετά τις 4 εβδομάδες η επανεκτίμηση του ασθενούς αναδείξει σημεία υποχώρησης τότε ο ασθενής μπαίνει σε πρωτόκολλο παρακολούθησης ανά 3 μήνες αρχικά και στη συνέχεια ανά 3 έως 6 μήνες για τα επόμενα 5 έτη. Η επανεκτίμηση αυτή του ασθενούς περιλαμβάνει εκτός από την δακτυλική εξέταση, πρωκτοσκόπηση, ψηλάφηση των βουβωνικών λεμφαδένων και απεικόνιση της κοιλιακής χώρας και της πυέλου με αξονική τομογραφία.

- Στις περιπτώσεις που ο ασθενής στην αρχική επανεκτίμηση, 8-12 εβδομάδες μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, παρουσιάζει στοιχεία προόδου της νόσου, με τοπική υποτροπή ή μεταστάσεις, είτε σε μια τυχόν επανεξέταση όταν αρχικά είχε αναγνωριστεί εμμένουσα νόσος η οποία δεν έδειχνε σημεία υποχώρησης αλλά αντίθετα φαίνεται προοδευτικά να εξελίσσεται, τότε δύο κύριες επιλογές υπάρχουν.
  - Η πρώτη επιλογή συνίσταται σε έναρξη συμπληρωματικής χημειοθεραπείας με 5-FU και cisplatin, εφόσον δεν είχε χρησιμοποιηθεί αυτό το σχήμα αρχικά και ακολούθως πραγματοποίηση κοιλιοπερινεϊκής εκτομής (Επίπεδο ένδειξης: III, Βαθμός σύστασης: B [2]).
  - Η δεύτερη επιλογή είναι να προσφύγουμε άμεσα στη λύση της χειρουργικής εξαίρεσης, δηλαδή σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί η χρήση μυοδερματικών κρημών για την κάλυψη των ελλειμμάτων που πιθανόν να δημιουργηθούν λόγω της εκτεταμένης προηγηθείσης ακτινοβολήσης της περιοχής. Και στις δύο επιλογές επιβάλλεται συχνή παρακολούθηση του ασθενούς ανά τρίμηνο ή εξάμηνο αναλόγως των ενδείξεων, με ψηλάφηση των βουβώνων και αξονική τομογραφία της κοιλιακής χώρας και της πυέλου για την ανάδειξη τοπικής υποτροπής, ή απομακρυσμένης διασποράς της νόσου.

## 7.6 Πρωκτική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία (AIN)

Η πρωκτική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (AIN) έχει πολλά κοινά χαρακτηριστικά με βλάβες στον τράχηλο της μήτρας που αναγνωρίζονται υπό το γενικότερο χαρακτηρισμό τραχηλική ενδοεπιθηλιακή βλάβη (CIN). Η σταδιοποίηση του AIN έχει σχηματοποιηθεί με βάση το CIN και όπως και το CIN στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, θεωρείται προκαρκινική βλάβη για ανάπτυξη πλακώδους καρκινώματος του πρωκτού. Μερικές φορές οι όροι καρκίνωμα *in situ* και νόσος του Bowen χρησιμοποιούνται αντί του AIN, αλλά μόνο σύγχυση φέρνουν στον κλινικό ιατρό και θα πρέπει να αποφεύγονται [25, 26].

Το AIN εμφανίζεται σε πολύ μεγάλη συχνότητα σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή λόγω HIV λοίμωξης, ή λόγω μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων, καθώς και σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί με τον ιό HPV. Αντίθετα η αιτιολογική σχέση και η φυσική ιστορία μιας τέτοιας βλάβης σε ασθενείς χωρίς HIV δεν είναι ξεκάθαρη. Από την άλλη πλευρά, σε HIV θετικούς ασθενείς ο κίνδυνος να εξελιχθεί μια τέτοια βλάβη σε καρκίνο του πρωκτού κυμαίνεται από 10 έως 50%, ενώ η πιθανότητα να υποχωρήσει είναι σχεδόν ανύπαρκτη [27, 28]. Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 15-53% σε ανοσοκατεσταλμένους HIV θετικούς ασθενείς, 19-47% σε γυναίκες με υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή δυσπλασία, ή νεοπλασία έσω γεννητικών οργάνων και ανέρχεται σε 24% σε μεταμοσχευθέντες νεφροπαθείς. Αντιθέτως ο επιπολασμός του AIN στον γενικό πληθυσμό είναι μικρότερος του 1% [29-31].

- Στην προθεραπευτική εκτίμηση ενός ασθενούς που φέρει μια βλάβη ύποπτη για AIN, η κυτταρολογική εξέταση επιχρίσματος κατά Παπανικολάου θα αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στη διάγνωση αλλά και στην μετέπειτα παρακολούθηση του ασθενούς (Επίπεδο ένδειξης: IV, Βαθμός σύστασης: C [2]). Στις γυναίκες ασθενείς η κυτταρολογική εξέταση του πρωκτικού αυλού θα πρέπει να συμπληρώνεται με κυτταρολογική εξέταση του τραχήλου της μήτρας [32, 33]. Σημειωτέον ότι η χρήση του κολποσκοπίου κατά τα τελευταία έτη, συνέβαλε στην ακριβέστερη διάγνωση των περιπρωκτικών βλαβών.
- Πολλές θεραπευτικές πρακτικές έχουν προταθεί στην προσπάθεια αντιμετώπισης της πρωκτικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας [34-

36]. Οι αβεβαιότητες σε ό,τι αφορά την φυσική πορεία της AIN έχουν σαν αποτέλεσμα αφ' ενός μεν την μη ενιαία αντιμετώπιση και αφ' ετέρου την λήψη δύσκολων αποφάσεων, ιδιαίτερος όταν πρόκειται για AIN με υψηλόβαθμη δυσπλασία που καταλαμβάνει εκτεταμένες περιοχές του πρωκτού [ $>50\%$ ] [High grade AIN – AIN III].

- Ασθενείς με AIN και χαμηλόβαθμη, ή μέτρια δυσπλασία, [AIN I και AIN II], δεν απαιτούν οριστική θεραπεία. Εν προκειμένω συνιστάται βιοψία και εξάμηνη παρακολούθηση με βιοψία, κυτταρολογική εξέταση και σε γυναίκες κολποσκόπηση. Εάν δεν παρατηρηθεί πρόοδος της νόσου μετά από 1 έτος, η παρακολούθηση σταματά και επανέρχεται με την εμφάνιση νέας βλάβης ή με την εξέλιξη επί τα χείρω της ήδη προϋπαρχούσης.
- Ασθενείς με AIN και υψηλόβαθμη δυσπλασία, [AIN III], που καταλαμβάνει έκταση μικρότερη του 50% της περιφέρειας του πρωκτού υποβάλλονται σε τοπική εκτομή του πάσχοντος δέρματος. Σε ασθενείς με AIN III σε εκτεταμένες περιοχές του πρωκτού και αυξημένη πιθανότητα αναπτύξεως μικροδιηθητικού καρκινώματος, η εκτεταμένη εκτομή και κάλυψη με μόσχευμα μερικού πάχους δέρματος, σε συνδυασμό με σιγμοειδοστομία αγκύλης, αποτελεί την επέμβαση εκλογής.
- Η συντηρητική αγωγή με τοπική χρήση κρέμας imiquimod 5% είναι μια από τις πιο αποτελεσματικές (Επίπεδο ένδειξης: IV, Βαθμός σύστασης: C [2]).

*Η imiquimod ανήκει στην κατηγορία των ανοσορρυθμιστικών αμιδίων με δράση κατά του ιού HPV αλλά και με αντιογκολογική δράση. Ο ρυθμός ανταπόκρισης του AIN στο συγκεκριμένο αμίδιο ξεπερνά το 50%, όπως και στην περίπτωση του CIN, μειώνοντας κατά πολύ το ιικό φορτίο του HPV και εξαφανίζοντας πολλούς υποτύπους του. Παρόλα αυτά η συμμόρφωση των ασθενών σε αυτή τη μορφή θεραπείας είναι πολύ χαμηλή εξαιτίας των πολλών τοπικών παρενεργειών, όπως έντονος ερεθισμός, αίσθημα καύσου και διαβρώσεις [37].*
- Άλλη μορφή θεραπείας κατά του AIN αποτελεί η τοπική χρήση κρέμας 5-FU (Επίπεδο ένδειξης: IV, Βαθμός σύστασης: C [2]).

*Η ανταπόκριση εδώ είναι αρκετά μεγάλη φθάνοντας το 90% και η παρατεταμένη εφαρμογή της μπορεί να μειώσει σε μεγάλο βαθμό την υποτροπή. Το μειονέκτημα και σε αυτή την περίπτωση είναι ο εκσεσημασμένος τοπικός ερεθισμός [38].*

- Επιπρόσθετα, για την αντιμετώπιση του AIN έχει χρησιμοποιηθεί και η φωτοδυναμική θεραπεία (Επίπεδο ένδειξης: IV, Βαθμός σύστασης: D [2]).

*Σαν φωτοευαισθητοποιητές μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες ουσίες, όπως το 5-αμινολεβουλινικό οξύ. Λόγω του ότι η φωτοδυναμική θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητά της στο AIN [39].*

- Η στοχευμένη εκτομή, ή η καταστροφή των βλαβών και η μετέπειτα συχνή παρακολούθηση είναι μια ακόμη πρακτική για την αντιμετώπιση του AIN (Επίπεδο ένδειξης: IV, Βαθμός σύστασης: C [2]).
  - Η ευρεία εκτομή της βλάβης έχει χρησιμοποιηθεί με μεγάλο όμως ποσοστό υποτροπών και μεγάλο ποσοστό μετεγχειρητικών στενώσεων.
  - Το μεγάλο ποσοστό υποτροπής, ιδιαίτερα σε HIV θετικούς ασθενείς, μπορεί να παρατηρηθεί και στην περίπτωση της στοχευμένης καταστροφής της βλάβης με μικρότερη όμως νοσηρότητα σε αυτή την περίπτωση [40]. Τα μεγάλα ποσοστά υποτροπής που παρατηρούνται έχουν οδηγήσει στην πεποίθηση ότι μια καλή προσέγγιση είναι η αναμονή μετά τη διάγνωση με παρακολούθηση και συχνό follow up (Επίπεδο ένδειξης: IV, Βαθμός σύστασης: C [2]).
  - Σε αυτή την περίπτωση η εκτομή επιφυλάσσεται για διακριτές και καλά καθορισμένες βλάβες.
- Σε κάθε περίπτωση όμως οι ασθενείς με AIN, ιδιαίτερα εκείνοι με λοίμωξη με HIV, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά με πρωκτοσκόπηση και χρήση acetic acid ή διαλύματος Lugol (Επίπεδο ένδειξης: IV, Βαθμός σύστασης: B [2]).
- Όταν στον ασθενή έχει εντοπιστεί δυσπλασία τότε μια στενή παρακολούθηση ανά 6 μήνες κρίνεται επιβεβλημένη [41-43].



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66.
2. Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ, et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(1):2-9.
3. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A.: *AJCC Cancer Staging Manual*. New York; Springer-Verlag; 2002.
4. Fenger C, Fritsch M, Marti MC, Park R. Tumors of the anal canal. In *World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). IARC Press: Lyon 2000; 145-155.
5. Jass JR, Sobin LH. *Histological typing of intestinal tumours*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1989.
6. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342:792–800.
7. Robb BW, Mutch MG. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Clin Colon Rectal Surg* 2006;19:54–60.
8. Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli NJ. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg* 1997;185:495–505.
9. Nguyen W, Beck DE. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Clin Colon Rectal Surg* 2002;15:263–70.
10. Cummings BJ, Keane TJ, OSullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991;21:1115–25.
11. Arnott SJ, Cunningham JD, Gallagher J, et al. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996;348:1049–54.
12. Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase 3 randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527–39.
13. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of Phase 3

- randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040–9.
14. Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli NJ. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg* 1997;185:494–505.
  15. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Intergroup RTOG 98-11: a phase III randomized study of 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin, and radiotherapy versus 5-fluorouracil, cisplatin and radiotherapy in carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol* 2006;24:4009.
  16. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, et al. Epidermoid carcinomas of the anal canal treated with definitive radiation therapy in a series of 305 patients. *Cancer Radiotherapie* 2003;7:237–53.
  17. Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF, ODwyer ST. Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br J Surg* 2005;92:605–14.
  18. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007;68:794–800.
  19. Akbari RP, Paty PB, Guillem JG, et al. Oncologic outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus initially managed with combined modality therapy. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1136–44.
  20. Papaconstantinou HT, Bullard KM, Rothenberger DA, Madoff RD. Salvage abdominoperineal resection after failed Nigro protocol: modest success, major morbidity. *Colorectal Dis* 2006;8:124–9.
  21. Perera D, Pathman-Nathan N, Rabbitt P, Hewett P, Rieger N. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the anus and anal margin. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1027–31.
  22. Melbye M, Cote T, Kessler L, et al. High incidence of anal cancer among AIDS patients. The AIDS/Cancer Working Group. *Lancet* 1994;343:636–9.
  23. Hoffman R, Welton M, Klencke B, Weinberg V, Krieg R. The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999;44:127–31.

24. Cleator S, Fife K, Nelson M, Gazzard B, Phillips R, Bower M. Treatment of HIV-associated invasive anal cancer with combined chemoradiation. *Eur J Cancer* 2000;36:754–8.
25. Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Raftery AT, et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients. *Br J Surg* 1994;81:365–7.
26. Palefsky J, Holly EA, Hogeboom CJ, et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:314–9.
27. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:896–905.
28. Schiffman MH, Castle P. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:E2.
29. Palefsky JM, Gonzales J, Greenblatt RM, et al. Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection in homosexual males with Group IV HIV disease. *JAMA*, 1990;263:2911-6.
30. Kiviat NB, Critchlow CM, Holmes KK, et al. Association of anal dysplasia and human papillomavirus with immunosuppression and HIV infection among homosexual men. *AIDS*, 1993;7:43-9.
31. Williams AB, Darragh TM, Vranzian K, et al. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol*, 1994;83:205-11.
32. Chang GJ, Welton ML. Anal neoplasia. *Sem Colon Rectal Surg* 2003;14:111–8.
33. Devaraj B, Cosman BC. Expectant management of anal squamous dysplasia in patients with HIV. *Dis Colon Rectum* 2006;49:36–40.
34. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006;76:715–7.
35. Arain S, Walts AE, Thomas P, Bose S. The anal Pap smear: cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. *CytoJournal* 2005;2:4.
36. Fox PA, Seet JE, Stebbing J, et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anoscopy clinic. *Sex Transm Infect* 2005;81: 142–6.

37. Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, et al. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol* 2006;142:1438–44.
38. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowens disease: 2006 update. *Br J Dermatol* 2007;156:11–21.
39. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:125–43.
40. Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005;92:277-90.
41. Pineda CE, Berry JM, Welton ML. High-resolution anoscopy and targeted treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum* 2006;49:126.
42. Chang GJ, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:453–8.
43. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;35:1127–34.



ΤΟ ΒΙΒΛΙΟ ΤΩΝ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΚΟΜΠΟΡΟΖΟΥ,  
ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ, ΧΡΙΣΤΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑΔΗ,  
**«ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ  
ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ  
ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ»**  
ΕΚΤΥΠΩΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΤΣΑ  
ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΤΥΠΩΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΤΣΑΣ,  
ΤΟΝ ΑΥΓΟΥΣΤΟ ΤΟΥ 2012,  
ΣΕ ΔΥΟ ΧΙΛΙΑΔΕΣ ΑΝΤΙΤΥΠΑ,  
ΜΕ ΤΗΝ ΕΥΓΕΝΙΚΗ ΧΟΡΗΓΙΑ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ  
COLOPLAST, ΑΝ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ Α.Ε.







