



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ-ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

**Μελέτη της Μακροσκοπικής Ποιότητας και των Λεμφαδένων από
Παρασκευάσματα Ασθενών με Καρκίνο του Ορθού. Σύγκριση Μεταξύ
Ανοικτής και Λαπαροσκοπικής Προσέγγισης**

ΝΙΚΟΛΑΟΥ Γ. ΓΟΥΒΑ

ΙΑΤΡΟΥ-ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΔΥΣΣΕΑΣ ΖΩΡΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Υποβλήθηκε στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΟΔΥΣΣΕΑΣ ΖΩΡΑΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΔΥΣΣΕΑΣ ΖΩΡΑΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΧΡΥΣΟΣ ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΜΑΡΙΑ ΤΖΑΡΔΗ ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΧΑΛΚΙΑΔΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑΣ
DE BREE ELCO ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΚΟΥΡΟΥΜΑΛΗΣ ΗΛΙΑΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΑΝΔΡΕΑΣ ΜΑΡΓΙΩΡΗΣ

«Στον καθηγητή μου Ευάγγελο Ξυνό»

«Στους γονείς μου, την σύζυγό μου και τον γιό μου»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	σελ. 7
2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	σελ. 11
3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	σελ. 135
4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ. 151
5. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	σελ. 153
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ. 167

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο κολοορθικός καρκίνος (colorectal cancer) είναι ο συχνότερος σπλαγγχνικός καρκίνος και η τρίτη συχνότερη μορφή νεοπλασίας παγκοσμίως. Εμφανίζεται κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες. Η επίπτωση της νόσου ανέρχεται σε 35 περιπτώσεις στις ΗΠΑ, 40 περιπτώσεις στη Δυτική Ευρώπη, 15 περιπτώσεις στη Ν. Αμερική, 15 περιπτώσεις στην Ασία και 2 περιπτώσεις στην Αφρική ανά 100.000 κατοίκους. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 65 έτη. Προσβάλλει εξίσου τα δύο φύλα, με ελαφρά υπεροχή των ανδρών για τα καρκινώματα του ορθού και των γυναικών για τους κεντρικότερους όγκους (τυφλό). Περίπου το 6% των Αμερικανών αναμένεται να εμφανίσει τη νόσο κατά τη διάρκεια της ζωής του. Ο κίνδυνος εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου αυξάνεται μετά την ηλικία των 40 ετών – ιδιαίτερα μεταξύ των ηλικιών 50 – 55 ετών – και διπλασιάζεται ανά δεκαετία (εκθετική αύξηση). Αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από νεοπλασματική νόσο στις Η.Π.Α. Στους άνδρες είναι ο τρίτος καρκίνος σε συχνότητα θανάτου (μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και του προστάτη), ενώ στις γυναίκες είναι ο δεύτερος (μετά τον καρκίνο του μαστού). Συγκεκριμένα, το έτος 2006 στις Η.Π.Α., τα νέα περιστατικά καρκίνου του παχέος εντέρου ανήλθαν σε 106,680 και οι θάνατοι σε 55,170. Μεταξύ των ετών 1998 – 2002, η επίπτωση της νόσου στις Η.Π.Α. μειώθηκε κατά 1.8% το έτος. Επίσης, τα τελευταία 15 έτη, η θνησιμότητα από τη νόσο μειώθηκε κατά 1.8% το έτος. Η πενταετής επιβίωση ανέρχεται σε 65.6%. Παρόλη την πρόοδο αναφορικά με τις χειρουργικές τεχνικές και τις επικουρικές θεραπείες, η βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών, σε προχωρημένα στάδια της νόσου, είναι μέτρια. Συνεπώς, πιστεύεται ότι – έως σήμερα – μόνο η εφαρμογή προγραμμάτων πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης μπορεί να συμβάλει αποτελεσματικά στον περιορισμό της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τη νόσο.

Το περιεχόμενο της διδακτορικής διατριβής διαιρείται σε γενικό και ειδικό μέρος. Το γενικό μέρος περιλαμβάνει 18 κεφάλαια τα οποία αναφέρονται εν συντομία σε ότι είναι μέχρι σήμερα γνωστό στη

διεθνή βιβλιογραφία για τον καρκίνο του ορθού. Πιο συγκεκριμένα τα κεφάλαια αυτά περιέχουν βιβλιογραφικές αναφορές όσον αφορά την ταξινόμηση, τη διάγνωση, την παθογένεια και τη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του ορθού. Κατά την διάρκεια των τελευταίων τριών δεκαετιών, έχει επιτευχθεί μεγάλη πρόοδος πρώτον στην κατανόηση της γενετικής βάσης και της φυσικής ιστορίας, δεύτερον στην διάγνωση και την ακριβή σταδιοποίηση και τρίτον στις θεραπευτικές επιλογές του καρκίνου του ορθού. Αυτή η πρόοδος οδήγησε σε ουσιαστική βελτίωση στα ποσοστά επιβίωσης και τοπικής υποτροπής, μεγαλύτερη από αυτή που επιτεύχθηκε για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Η χειρουργική θεραπεία ακόμα παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού. Η εισαγωγή της έννοιας της ολικής εκτομής του μεσοορθού (OEM) από τους Heald και συν 30 περίπου χρόνια πριν είχε ως αποτέλεσμα ποσοστά τοπικής υποτροπής μικρότερα από 10%. Εκτός από επαρκή εγγύς και περιφερικό όριο εκτομής, η OEM αφορά στην αφαίρεση του ορθού μαζί με τον μεσοορθικό λιπώδη ιστό που περιλαμβάνει τους περιοχικούς λεμφαδένες και πιθανές μικρομεταστάσεις καλυμμένες από μια άθικτη ορθική περιτονία.

Τα περιστατικά για να γίνει δυνατή η εκπόνηση αυτής της διατριβής συλλέχθηκαν από την Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική του ΠΑ.Γ.Ν.Η, την Χειρουργική κλινική του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών, την Α Χειρουργική κλινική του Κωνσταντοπουλείου Γενικού Νοσοκομείου Ν. Ιωνίας, την Χειρουργική κλινική του Γ.Ν. Ιωαννίνων «ΧΑΤΖΗΚΩΣΤΑ» καθώς και ιδιωτικά περιστατικά του Αν. Καθηγητή Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Ευάγγελου Ξυνού.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας τη συγγραφή της διδακτορικής μου διατριβής θα ήθελα να αποδώσω θερμές ευχαριστίες στον διευθυντή μου κ. Χρήστο Δερβένη για την αμέριστη συμπαράσταση που μου παρείχε τόσο στην διάθεση των περιστατικών όσο και στη συγγραφή των δημοσιεύσεων καθώς και στον Επιμελητές μου κ. Αυγερινό Κωνσταντίνο και κ. Τσιαούση Ιωάννη για την υποστήριξή τους.

Παράλειψη θα ήταν να μην αναφερθώ στη βοήθεια του Δ/ντή της Χειρουργικής Κλινικής του νοσοκομείου «Χατζηκώστα» των Ιωαννίνων κύριο Ευάγγελο Τσιμογιάννη καθώς και στον Δ/ντή της Β Χειρουργικής κλινικής του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών κύριο Γεώργιο Πεχλιβανίδη για τα περιστατικά που προσέφεραν και για την άψογη συνεργασία μας.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπωντα την διατριβή μου Καθηγητή Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Κρήτης κύριο Οδυσσέα Ζώρα για όλη τη βοήθεια και την υποστήριξή του ακόμα και σε συνθήκες αντίξοες. Επίσης είναι χρέος να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, την Επίκουρο Καθηγήτρια Παθολογικής-Ανατομικής του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Τζαρδή Μαρία για την συμβολή της στην ανάλυση των ιστοπαθολογικών δεδομένων και την υποστήριξή της και τον Αν. Καθηγητή Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Χρυσό Εμμανουήλ για τις εύστοχες παρατηρήσεις του και την πολύτιμη βοήθειά του.

Παράλληλα αποτελεί χρέος μου να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Χειρουργικής του Π.Κ. κύριο Γεώργιο Χαλκιαδάκη, τον Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Π.Κ. κύριο Ηλία Κουρούμαλη, τον Επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής του Π.Κ. κύριο Elco De Bree και τον Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής του Π.Κ. κύριο Ευστάθιο Σταθόπουλο για την παρουσία τους στην επταμελή επιτροπή της διδακτορικής μου διατριβής και τη συμμετοχή τους στην ποιοτική βελτίωσή της με τις καίριες και εύστοχες παρατηρήσεις τους.

Ειδικά θα ήθελα να ευχαριστήσω και τη γραμματέα του τομέα Χειρουργικής του Π.Κ. κυρία Μαρία

Σκουλά για την υποστήριξη που μου παρείχε όλο αυτό το χρονικό διάστημα και για το ενδιαφέρον της και την προθυμία της να με βοηθάει πάντα.

Τέλος, αισθάνομαι το χρέος να αποδώσω τις θερμότερες μου ευχαριστίες και να αφιερώσω τη διδακτορική μου διατριβή στον καθηγητή μου Εύαγγελο Ξυνό για την εμπιστοσύνη που έχει δείξει στο πρόσωπο μου όλα αυτά τα χρόνια, για την ανθρώπινη στήριξη που μου παρείχε και μου παρέχει και την ικανότητα που έχει να με εμπνέει και να μου δίνει κίνητρα στη δύσκολη αυτή αποστολή.

Ολοκληρώνοντας, θα ήθελα να αποδώσω τις πιο εγκάρδιες ευχαριστίες μου στην σύζυγό μου για την ουσιαστική της συμπαράσταση και το κουράγιο που μου έδωσε όλα αυτά τα χρόνια και να αφιερώσω τη διδακτορική μου διατριβή σε αυτή και το γιο μου καθώς και τους εκλιπόντες πολυαγαπημένους μου γονείς αλλά και τους νέους γονείς που βρήκα στην πορεία. Ελπίζω και εύχομαι να αισθάνονται όλοι τους υπερήφανοι.

*“ Έπειδή η διάσημος των Ιητρών σχολή, του πρυτάνιος επινεύσαντος, 'ες τους
 εαυτής διδάκτορας δοκιμάσαι τε κατηξίωσεν, αυτή τε και τη πρυτανήη
 δημοσία την δε δίδωμι πίστην. Ηγήσεσθαι μεν τους διδάξαντας με
 ταύτην την τέχνην ίσα γενέτησιν εμοίσι, τη δε τη τέχνη μηδαμή
 επ'ευμαρή χρήσεσθαι τη εμεαυτού εν τω βίω,
 άλλ' εις δόξαν θεού και ανθρώπων σωτηρίην και της πίστεως
 αυτής τιμήν τε και όνησιν. Ταύτην μοι, την επαγγελίην 'επιτελέα
 ποιόντι είη επαύρασθαι βίου και τέχνης και Θεόν ωτήσασθαι αρηγόνα,
 παραβαίνοντι δέ τουναντίου τουτέων”*

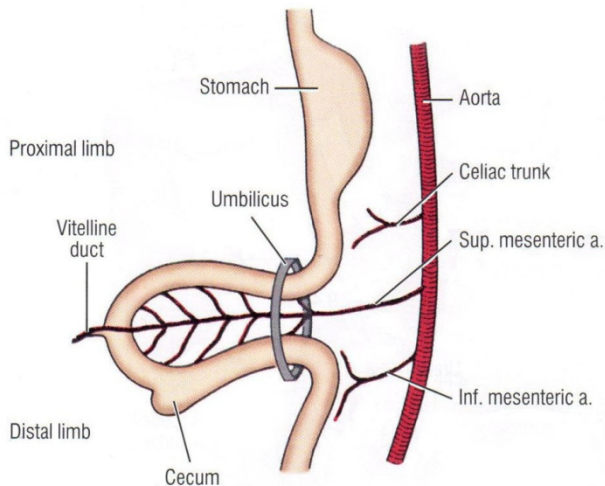
2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α. ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΟΥ-ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΟΥ¹⁻⁶

Μακροσκοπική Ανάπτυξη

Το έντερο του εμβρύου διακρίνεται σε πρόσθιο, μέσο και οπίσθιο, τα οποία εμβρυολογικά ορίζονται ως τμήματα αγγειούμενα από την κοιλιακή, την άνω μεσεντέριο και την κάτω μεσεντέριο αρτηρία, αντιστοίχως (εικόνα 1). Το κόλον προέρχεται από το μέσο και οπίσθιο έντερο. Το μέσο έντερο δίδει γένεση στο τυφλό, στο ανιόν και στα εγγύς δύο τρίτα του εγκαρσίου κόλου. Από το οπίσθιο έντερο προέρχονται το άπω ένα τρίτο του εγκαρσίου κόλου, το κατιόν κόλον, το σιγμοειδες κόλον, το ορθό και το εγγύς τμήμα του πρωκτού.

Κατά την ανάπτυξη της φυσιολογικής ομφαλοκήλης του εμβρύου, η οποία τελεολογικά υποτίθεται ότι συμβαίνει για να δώσει τον απαιτούμενο χώρο για την ανάπτυξη του εντέρου, εμφανίζεται μια διόγκωση στο μεταρτηριακό τμήμα (μετά τον άξονα της άνω μεσεντερίου αρτηρίας) του προσπίπτοντος εντέρου, η οποία σηματοδοτεί την θέση του μελλοντικού τυφλού (εικόνα 1). Η ανάπτυξη του μεταρτηριακού σκέλους υπολείπεται εκείνης του προαρτηριακού σκέλους, όταν το έντερο επιστρέφει στην κοιλιακή κοιλότητα.



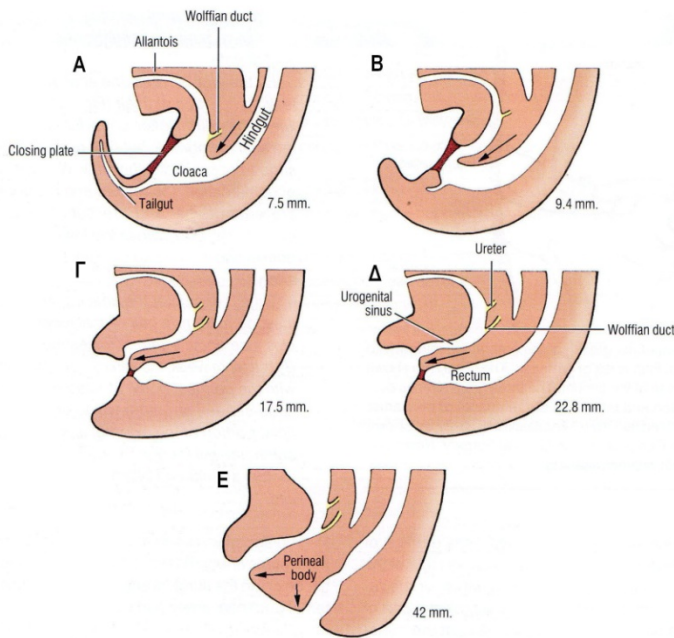
Εικόνα 1. Διαγραμματική απεικόνιση αναπτύξεως του εμβρυϊκού μέσου εντέρου εντός του ομφαλικού μίσχου. Το μεταρτηριακό (άπω) σκέλος εμφανίζει διόγκωση στην θέση του τυφλού. Οι τρεις μεγάλες αρτηρίες οι οποίες τροφοδοτούν τον στόμαχο και το έντερο είναι κλάδοι των ομφαλομεσεντερικών αρτηριών. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al. Large intestine and anorectum. In: Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002.).

Το περιφερικό-άπω τμήμα του πρωκτικού σωλήνα δεν προέρχεται από το οπίσθιο έντερο, αλλά από το πρωκτικό βοθρίο, το οποίο έχει εξωδερματική προέλευση. Κατά νεότερες απόψεις, ο πρωκτικός σωλήνας προέρχεται πιθανώς εξ ολοκλήρου από την αμάρα. Η εμβρυολογία της ορθοπρωκτικής περιοχής έχει λεπτομερώς ως εξής: Την 5η εβδομάδα, η αμάρα είναι ένας ενδοδερματικός σάκος ο οποίος υποδέχεται το οπίσθιο έντερο ραχιαίως και το αλλαντοϊκό εκκόλπωμα κοιλιακά (εικόνα 2Α). Στην περιοχή της αμάρας, όπου το ενδόδερμα και το εξώδερμα έρχονται σε επαφή σχηματίζεται ο αμαρικός υμένας.

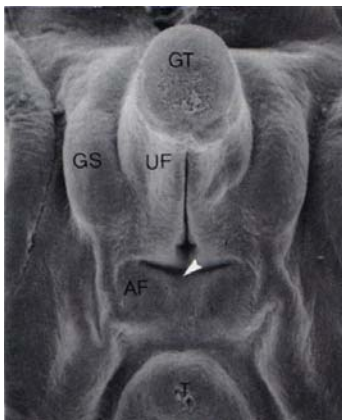
Ουραίως του αμαρικού υμένα υπάρχει αρχικά το μεταπρωκτικό έντερο, το οποίο εξαφανίζεται στις 5 εβδομάδες. Κατά την 6η εβδομάδα επέρχεται ο ουρο-ορθικός διαχωρισμός με το ουροορθικό διάφραγμα, το οποίο διαχωρίζει την αμάρα σε κοιλιακό μέρος -τον πρωτογενή ουρογεννητικό κόλπο- και ραχιαίο μέρος -την ορθοπρωκτική περιοχή- (εικόνες 2Β, 2Γ). Συνήθως, αναφέρεται ότι το μεσοδερματικό αυτό διάφραγμα καταλήγει έως τον αμαρικό υμένα για να σχηματίσει το περινεϊκό σώμα. Ωστόσο, νεώτερες απόψεις υποστηρίζουν ότι τούτο δεν ισχύει και ότι το πρωτογενές ή επιπολής περίνεο σχηματίζεται από εντόπιο ουραίο μεσέγγυμα. Στην συνέχεια, η απόληξη του ουροορθικού διαφράγματος εν τω βάθει του αμαρικού υμένα επεκτείνεται για να σχηματίσει το περινεϊκό σώμα του δευτερογενούς ή εν τω βάθει περινεύου. Ο αμαρικός υμένας διακρίνεται οπισθίως στον πρωκτικό υμένα και προσθίως στον ουρογεννητικό υμένα, ο οποίος θα λάβει μέρος στην ανάπτυξη του ουρογεννητικού κόλπου.

Εξωτερικώς του πρωκτικού υμένα, αναπτύσσονται τα πρωκτικά επάρματα, με αποτέλεσμα την δημιουργία εισολκής στο εξώδερμα, η οποία αντιστοιχεί στην έξω επιφάνεια του πρωκτικού υμένα και καλείται πρωκτικό βοθρίο. Ο πρωκτικός υμένας ρήγνυται την 8η εβδομάδα χωρίς να αφήσει ίχνη (εικόνα 2Δ, 2Ε). Τα πρωκτικά επάρματα ενώνονται ραχιαίως και σχηματίζουν μια πεταλοειδή δομή (εικόνα 3). Την 10η εβδομάδα, τα κοιλιακά τμήματα των πρωκτικών επαυμάτων ενώνονται με το περινεϊκό σώμα. Ο γραμμωτός μυς μέσα σε αυτή την πεταλοειδή δομή θα δώσει την επιπολής μοίρα του έξω σφιγκτήρα του πρωκτού. Ο σφιγκτήρας του πρωκτού θα σχηματισθεί σε φυσιολογική θέση ακόμα και αν το ορθό καταλήγει τυφλώς ή εκτόπως.

Το ορθό αναπτύσσεται από το οπίσθιο έντερο, το οποίο εκτείνεται προς τα κάτω μέχρι το περιπρωκτικό δέρμα, γεγονός υπαγορευόμενο από την προέκταση της κυκλοτερούς και της επιμήκουσ μυϊκής στιβάδας έως αυτό το επίπεδο (εικόνες 4Α, 4Β, 4Γ). Στο τυφλό τμήμα του οπισθίου εντέρου το οποίο καταλήγει στο δέρμα του περινέου, εισέρχεται και εγκολπώνεται το πρωκτικό βοθρίο (εικόνα 4Δ). Η εγκόλπωση αφορά μόνον το εξώδερμα, χωρίς να συμμετέχουν μυϊκά στοιχεία. Κατά την εγκόλπωση δημιουργείται ο ορθοπρωκτικός κόλπος, ο οποίος αποφράσσεται και το πρωκτόδεο επαναυλοποιείται (εικόνα 4Ε, 4Ζ, 4Η). Φαίνεται ότι το τελικό οπίσθιο έντερο καθοδηγείται στην φυσιολογική του θέση στο περινεό δια της διόδου/σήραγγας του ανελκτήρα μυός του πρωκτού, ο οποίος το περιβάλλει. Η εγκόλπωση του πρωκτόδεου στο τελικό έντερο έχει ως αποτέλεσμα την ρήξη του πρωκτικού υμένα (εικόνα 4Ε) και την προς έξω επικοινωνία του οπισθίου εντέρου, καθώς και την ένωση του ενδοδέρματος το οποίο υπαλείφει το οπίσθιο έντερο με το περινεϊκό εξώδερμα. Η ένωση αυτή λαμβάνει χώρα στο κατώτερο τμήμα του οπισθίου εντέρου, και στον σχηματισμένο οργανισμό αντιστοιχεί στην κτενιαία γραμμή του πρωκτικού σωλήνα.



Εικόνα 2. Διαγραμματική απεικόνιση ανάπτυξης του ορθού και του πρωκτού (5η έως 10 εβδομάδα κύησης). Α) Ο αμαρικός υμένας διαχωρίζει την αμάρα από το εξωτερικό περιβάλλον. Β) Η αμάρα έχει σχεδόν διαχωριστεί ραχιαίως σε ορθό και κοιλιακώς σε ουρογεννητικό κόλπο. Το μεταπρωκτικό έντερο εξαφανίζεται. Γ) Ενοποίηση του ουροορθικού διαφράγματος με τον αμαρικό υμένα και σχηματισμός του περινεϊκού σώματος. Δ) Ρήξη του πρωκτικού υμένα. Ε) Πλήρης διαχωρισμός σε ορθό και ουρογεννητικό κόλπο με το περινεϊκό σώμα. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al. Large Intestine and Anorectum. In: Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS. Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004, pp 863-1002.)



Εικόνα 3. Μικροφωτογραφία του περινέου με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σαρώσεως σε ανθρώπινο έμβρυο 7 εβδομάδων. Το λευκό βέλος δείχνει τον πρωκτικό υμένα. Τα πρωκτικά επάρματα (AF) ενώνονται ραχιαίως σε πεταλοειδή δομή. GT: γεννητικό όγκωμα, GS: γεννητικά ογκώματα, UF: ουρηθραίες πτυχές, (Από Sadler TW. Langman's Medical

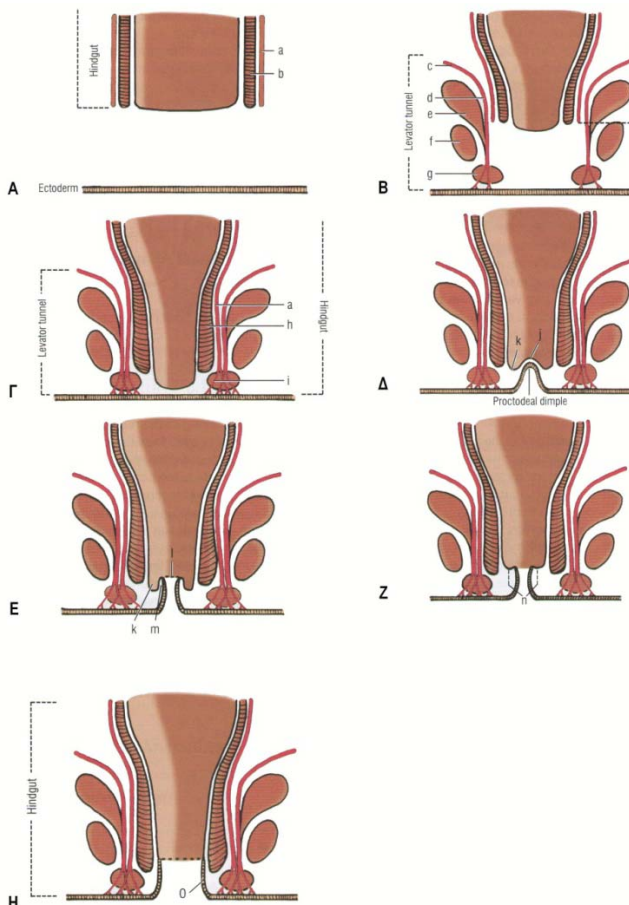
Embryology, 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990).

Εν κατακλείδει, εμβρυολογικώς προκύπτει ότι το ορθό και το άνω τμήμα του πρωκτικού σωλήνα είναι ενδοδερματικής προελεύσεως και αρδεύονται από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία, ενώ το κατώτερο τμήμα του πρωκτικού σωλήνα είναι εξωδερματικής προελεύσεως και αρδεύεται από κλάδους της έσω λαγονίου αρτηρίας. Η ενδο-εξωδερματική συμβολή τοποθετείται στην κτενιαία γραμμή.

Μικροσκοπική Ανάπτυξη

Στην αρχή της όψιμης εμβρυϊκής περιόδου, το κόλον εμφανίζει λάχνες και αδένες, και συνεπώς η προγεννητική του ανάπτυξη μοιάζει με εκείνη του λεπτού εντέρου. Δηλαδή, κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο, εμφανίζονται προσωρινές λάχνες με βιοχημικές και λειτουργικές ιδιότητες όμοιες με αυτές του λεπτού εντέρου, με σημαντική άρα συμβολή στην θρέψη. Οι προσωρινές κολικές λάχνες εξαφανίζονται πριν από την γέννηση. Πεπτικά ένζυμα ανιχνεύονται από το τέλος του πρώτου τριμήνου.

Στην αρχή της όψιμης εμβρυϊκής περιόδου το οπίσθιο έντερο εμφανίζει μυϊκές στιβάδες και γαγγλιακά κύτταρα του μυεντερικού πλέγματος. Η κυκλοτερής στιβάδα του εξωτερικού μυϊκού χιτώνα εμφανίζεται ουραίως την 9η εβδομάδα και εξαπλώνεται κρανιακώς. Γαγγλιακά κύτταρα του μυεντερικού πλέγματος του Auerbach φθάνουν στο κόλον την 7η εβδομάδα και η νεύρωση φαίνεται να είναι πλήρης την 12η εβδομάδα. Εγγύς του σιγμοειδούς, οι μυϊκές ίνες της επιμήκουσ στιβάδας εκτείνονται κρανιακώς μόνο κατά μήκος του μεσεντερικού χείλους του κόλου και φθάνουν στο τυφλό την 9η εβδομάδα. Μέχρι τον 4ο μήνα το τυφλό καλύπτεται εξ ολοκλήρου από μυϊκές ίνες, αλλά η αύξηση της μυϊκής στιβάδας δεν είναι ανάλογη με την αύξηση της διαμέτρου του κόλου, με αποτέλεσμα στην συνέχεια η επιμήκης μυϊκή στιβάδα να διαχωρίζεται σε τρεις ταινίες, τις γνωστές κολικές ταινίες. Τέλος, μηκόνιο (βαθυπράσινο υλικό το οποίο παρουσιάζεται από το 2ο τρίμηνο, σχηματιζόμενο από αδενικές εκκρίσεις, χολή, ενάμνιο υγρό και τυρώδες σμήγμα το οποίο καταπίνει το έμβρυο) προοδευτικώς γεμίζει το κόλον και τον άπω ειλεό μέχρι την γέννηση.



Εικόνα 4. Η εμβρυολογική ανάπτυξη κατωτέρου τμήματος του οπισθίου εντέρου. Α) Το οπίσθιο έντερο μεταναστεύει προς το περινεϊκό δέρμα. Β) Σχηματισμός της διόδου/σήραγγος του ανεκκτήρα μυός. Το οπίσθιο έντερο μεταναστεύει και καθοδηγείται από τον αυλό του ανεκκτήρα μυός προς το δέρμα του περινέου. Γ) Το οπίσθιο έντερο αγκυροβολεί στο δέρμα του περινέου μέσω της επιμήκουσ μυϊκής στιβάδας. Δ) Το πρωκτικό βοθρίο εγκοπλώνεται στο κατώτατο οπίσθιο έντερο με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του ορθοπρωκτικού κόλπου. Ε) Ο πρωκτικός υμένας ρήγνυται με αποτέλεσμα το οπίσθιο έντερο να αποκτά επικοινωνία προς τα έξω και να σχηματίζεται ο περιπρωκτικός χώρος. Ζ) Ο ορθοπρωκτικός κόλπος αποφράσσεται ενώ παραμένει ο περιπρωκτικός χώρος. Η) Επανασχηματισμός του αυχένα του πρωκτού με αποτέλεσμα απαλοιφή του περιπρωκτικού χώρου. α. Επιμήκης μυϊκή στιβάδα του οπισθίου εντέρου. β. Κυκλοτερής μυϊκή στιβάδα του οπισθίου εντέρου. γ, δ. Ανεκκτήρας του πρωκτού. ε. Κορυφαία (εν βάθει) μοίρα του έξω σφιγκτήρα (σύμφυση του εν τω βάθει σφιγκτήρα και ηβοορθικού μυός). ς, γ. Επιπολής και υποδόρια μοίρα του έξω σφιγκτήρα. η. Έσω σφιγκτήρας (κυκλοτερής στιβάδα του οπισθίου εντέρου). ι. Κατάφυση της επιμήκουσ στιβάδας του οπισθίου εντέρου στο δέρμα του περινέου. j. Πρωκτικός υμένας. k. Ορθοπρωκτικός κόλπος. l. Κτενιαία γραμμή. m. Παραπρωκτικός χώρος. n. Αποφραγμένος ορθοπρωκτικός κόλπος. ο. Εξώδερμα (δέρμα) το οποίο υπαλείφει τον πρωκτικό σωλήνα. (Τροποποιημένη από Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS. Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004)

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΠΡΩΚΤΟΥ

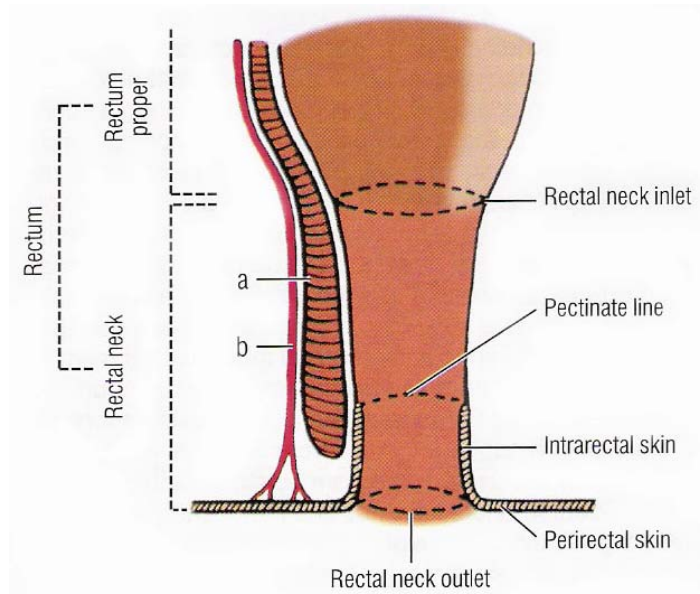
Γενικά Ανατομικά Στοιχεία

Η συμβολή σιγμοειδούς κόλου και ορθού ορίζεται με διάφορους τρόπους όπως:

- το σημείο στο ύψος του αριστερού ιερολαγονίου συνδέσμου,
- το επίπεδο του Ι3 σπονδύλου,
- το επίπεδο όπου το μεσεντέριο του σιγμοειδούς εξαφανίζεται,
- το επίπεδο όπου κυψέλες και επιπλοϊκές αποφύσεις εξαφανίζονται και οι κολικές ταινίες αναπτύσσονται για να σχηματίσουν πλήρες μυϊκό στρώμα,
- το επίπεδο όπου η άνω μεσεντέριος αρτηρία διχάζεται σε δεξιό και αριστερό κλάδο,
- το επίπεδο το οποίο εμφανίζει γωνίωση κατά την πρωκτοσιγμοειδοσκόπηση,
- το επίπεδο της άνω ορθικής πτυχής ή
- το επίπεδο μεταπτώσεως από τον τραχύ βλεννογόνο του κόλου στον ομαλό βλεννογόνο του ορθού.

Τα ανωτέρω σημεία δεν είναι σταθερά, όμως δεν υπάρχει ουσιαστικός χειρουργικός λόγος για τον ακριβή καθορισμό της μεταπτώσεως από το σιγμοειδές κόλο στο ορθό. Ομοίως, το κατώτερο όριο του ορθού είναι ασαφώς καθοριζόμενο, κυρίως λόγω των διαφορετικών ευρημάτων μεταξύ ζώντος και πτώματος, αλλά και λόγω της συγχύσεως από την χρήση συνωνύμων και ασαφών όρων.

Μερικά συγγράμματα ανατομίας περιγράφουν τον πρωκτό ως το τμήμα του πεπτικού σωλήνα, το οποίο ευρίσκεται ουραίως της κτενιαίας γραμμής. Όμως από χειρουργική άποψη, ως πρωκτικός σωλήνας ορίζεται όλο το τμήμα του εντέρου περιφερικώς της προσφύσεως του ανεγκτήρα μυός του πρωκτού. Ο χειρουργικός πρωκτικός σωλήνας (anorectum of Harkins) περιλαμβάνει τον ανατομικό πρωκτικό σωλήνα και τα άνω 2cm. του ορθού άνω της κτενιαίας γραμμής. Παρά τις διαφορές εκατέρωθεν της κτενιαίας γραμμής (Πίνακας 1), η ενιαία παθολογία των 4 αυτών εκατοστών του πεπτικού σωλήνα επιτρέπει την θεώρηση μιας ενιαίας χειρουργικής οντότητας, του χειρουργικού πρωκτικού σωλήνα. Μάλιστα μερικοί συγγραφείς, όπως ο Shafik, διατυπώνουν την άποψη ότι το κατώτερο ορθό και ο πρωκτικός σωλήνας απαρτίζουν ένα σύνολο, τον ορθοπρωκτό, και υποστηρίζουν ότι ο πρωκτικός σωλήνας δεν αποτελεί ούτε εμβρυολογική ούτε ανατομική οντότητα, αλλά οριοθετεί την διαφορά του επιθηλίου το οποίο καλύπτει το τελικό τμήμα του οπισθίου εντέρου. Κατά την περιγραφή αυτή, διακρίνονται το καθ'εαυτό ορθό και ο ορθικός αυχένας. Ο ορθικός αυχένας περιγράφεται ως το στενωμένο από τους σφιγκτήρες τμήμα, το οποίο ισοδυναμεί με τον χειρουργικό πρωκτικό σωλήνα (εικόνα 1). Τα μέρη του ορθοπρωκτού θεωρούνται μνημοτεχνικώς πολλαπλάσια του αριθμού 4. Ο χειρουργικός πρωκτικός σωλήνας έχει μήκος 4cm, το ορθό 12cm και το σύνολο του ορθοπρωκτού 16cm.



Εικόνα 1: Τα επιμέρους ανατομικά στοιχεία του 'ορθοπρωκτού'. a. έσω σφιγκτήρας του ορθού, b. επιμήκης μυς του ορθού. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).

Περιτοναϊκές Ανακάμψεις

Το ανώτερο τρίτο του ορθού καλύπτεται εξ' ολοκλήρου από περιτόναιο (εικόνα 2). Το μέσο τριτημόριο του ορθού καλύπτεται από περιτόναιο μόνο κατά την προσθία επιφάνειά του, ενώ το κάτω τριτημόριο είναι πλήρως εξωπεριτοναϊκό. Στις περιοχές όπου το ορθό καλύπτεται από περιτόναιο, ειδικότερα πλαγίως, υπάρχει χαλαρός συνδετικός ιστός, ο οποίος το διαχωρίζει από το πυελικό τοίχωμα και επιτρέπει την διάτασή του. Το επίπεδο στο οποίο το περιτόναιο ανακάμπτει κατά την προσθία επιφάνεια του ορθού ποικίλλει με την ηλικία, το φύλο και κατά άτομο. Το επίπεδο της ανακάμψεως του περιτοναίου στους άρρενες είναι 7-8cm κεντρικώς του περινεϊκού ορίου του πρωκτού, ενώ στο θήλυ είναι περί τα 2cm χαμηλότερα. Τελικώς, το περιτόναιο εγκαταλείπει το ορθό, απλούμενο προσθίως και προς τα άνω του οπισθίου θόλου του κόλπου και προς την μήτρα στο θήλυ ή προς το ανώτερο μέρος των σπερματοδόχων κύστεων και την ουροδόχο κύστη στο άρρεν. Η πορεία της ανακάμψεως του περιτοναίου δημιουργεί το ορθομητρικό ή ορθοκυστικό κόλπωμα.

Επιγραμματικώς, οι ανατομικές σχέσεις του ορθού είναι οι ακόλουθες:

άρρεν (εξωπεριτοναϊκώς)

προσθίως: προστάτης, σπερματοδόχες κύστεις, σπερματικός πόρος, ουρητήρες, ουροδόχος κύστη

οπισθίως: ιερόν οστού και περιτονία του Waldeyer, κόκκυγας και προσφυόμενοι σε αυτόν μύες, ανεκκτήρας του πρωκτού, μέσα ιερά αγγεία, ρίζες πλεγμάτων ιερών νεύρων

θήλυ (εξωπεριτοναϊκώς)

προσθίως: οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου

άρρεν (ενδοπεριτοναϊκώς)

προσθίως: ουροδόχος κύστη, εντερικές έλικες

πλαγίως: εντερικές έλικες

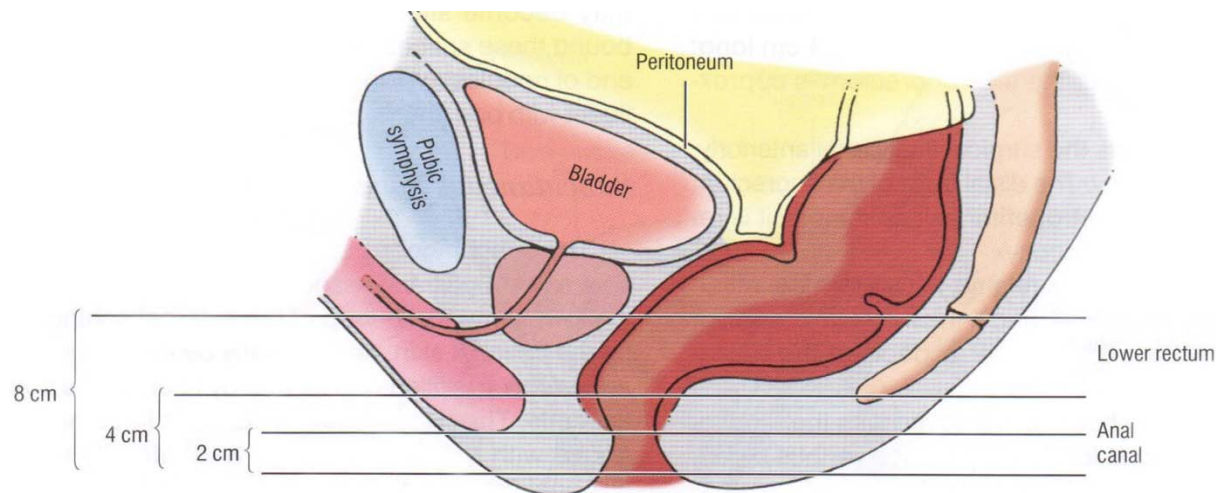
οπισθίως: ιερόν οστού και περιτονία του Waldeyer, υπογάστρια νεύρα

θήλυ (ενδοπεριτοναϊκώς)

προσθίως: οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου, άνω τμήμα της μήτρας, σάλπιγγες, ωοθήκες

πλαγίως: όπως στο άρρεν

οπισθίως: όπως στο άρρεν



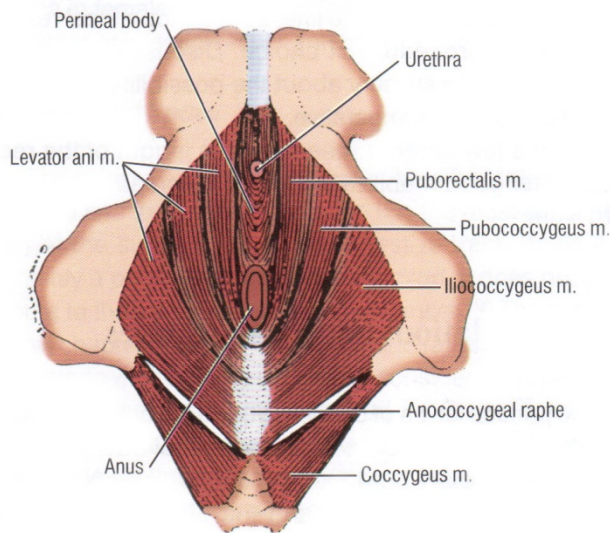
Εικόνα 2: Η γραμμή της ανακάμψεως του περιτοναίου στο ορθό. Οι μετρήσεις του μήκους του χειρουργικού πρωκτικού σωλήνα και του κατώτερου ορθού από το στόμιο του πρωκτού είναι κατά προσέγγιση. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).

Πυελικό Διάφραγμα

Το πυελικό διάφραγμα σχηματίζει το έδαφος της πυέλου. Αποτελείται από δύο ζεύγη μυών, τον ανελκτήρα του πρωκτού και τον κοκκυγικό μυ (εικόνα 3). Ο ανελκτήρας του πρωκτού αποτελείται από τρεις επιμέρους μύες: τον λαγονοκοκκυγικό, τον ηβοκοκκυγικό και τον ηβοορθικό. Ο ηβοορθικός είναι σημαντικός για την εγκράτεια των κοπράνων και θεωρείται από μερικούς συγγραφείς ως μέρος του έξω σφιγκτήρα και όχι του ανελκτήρα μύος. Το ορατό, ενδοπυελικό χάσμα (hiatus) του ανελκτήρα μύος σχηματίζεται από τα έσω όρια του ηβοκοκκυγικού και όχι του ηβοορθικού μύος. Ο ηβοορθικός μύς προσφύεται στην οπισθία κάτω επιφάνεια της ηβικής συμφύσεως και στο ουρογεννητικό διάφραγμα. Ίνες από το κάθε πλάγιο του μύος πορεύονται προς τα οπίσω και εκατέρωθεν του ορθού, και συνενοόμενα οπισθίως σχηματίζουν την αγκύλη του μύος (εικόνα 3). Ο ηβοορθικός, η εν τω βάθει και η επιπολής μοίρα του έξω σφιγκτήρα και το εγγύς τμήμα του έσω σφιγκτήρα συνιστούν τον αποκαλούμενο «ορθοπρωκτικό δακτύλιο», ο οποίος είναι ψηλαφητός κατά την δακτυλική εξέταση.

Σημαντικά ανατομικά στοιχεία της περιοχής θεωρούνται:

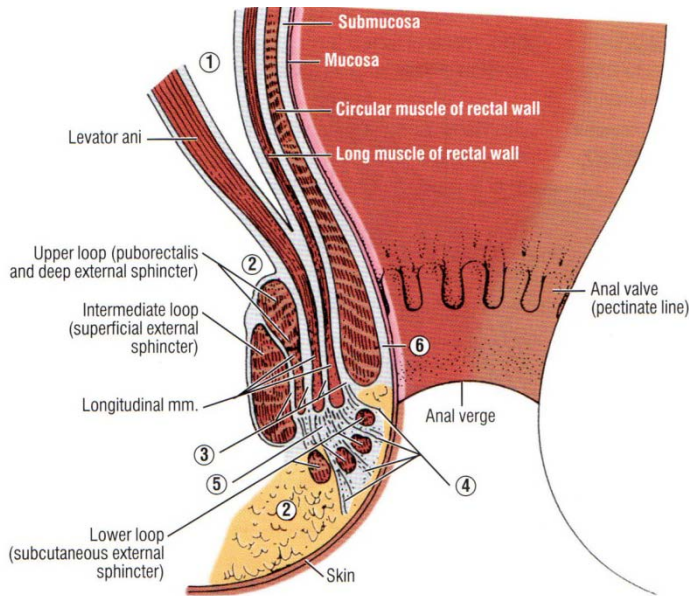
- το έξω στόμιο του πρωκτού ως η κυκλική γραμμή συμβολής του περιπρωκτικού-περινεϊκού δέρματος με το πρωκτόδερμα το οποίο επικαλύπτει τον πρωκτικό σωλήνα, περιφερικώς της κτενιαίας γραμμής,
- η κτενιαία γραμμή ευρίσκεται περί τα 2cm εγγύς του έξω στομίου του πρωκτού,
- κατά το άνω όριο του χειρουργικού πρωκτικού σωλήνα, δηλαδή περί 4cm από το έξω στόμιο του πρωκτού και περί τα 2cm από την κτενιαία γραμμή, ψηλαφάται η αγκύλη του ηβοορθικού μύος και
- τα μέρη του ορθοπρωκτού θεωρούνται μνημοτεχνικώς πολλαπλάσια του αριθμού 4. Ο χειρουργικός πρωκτικός σωλήνας έχει μήκος 4cm, το ορθό 12cm και το σύνολο του ορθοπρωκτού 16cm.



Εικόνα 3: Διάγραμμα του πυελικού διαφράγματος (περινεϊκή όψη). (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).

Μυϊκή Κατασκευή του Πρωκτού

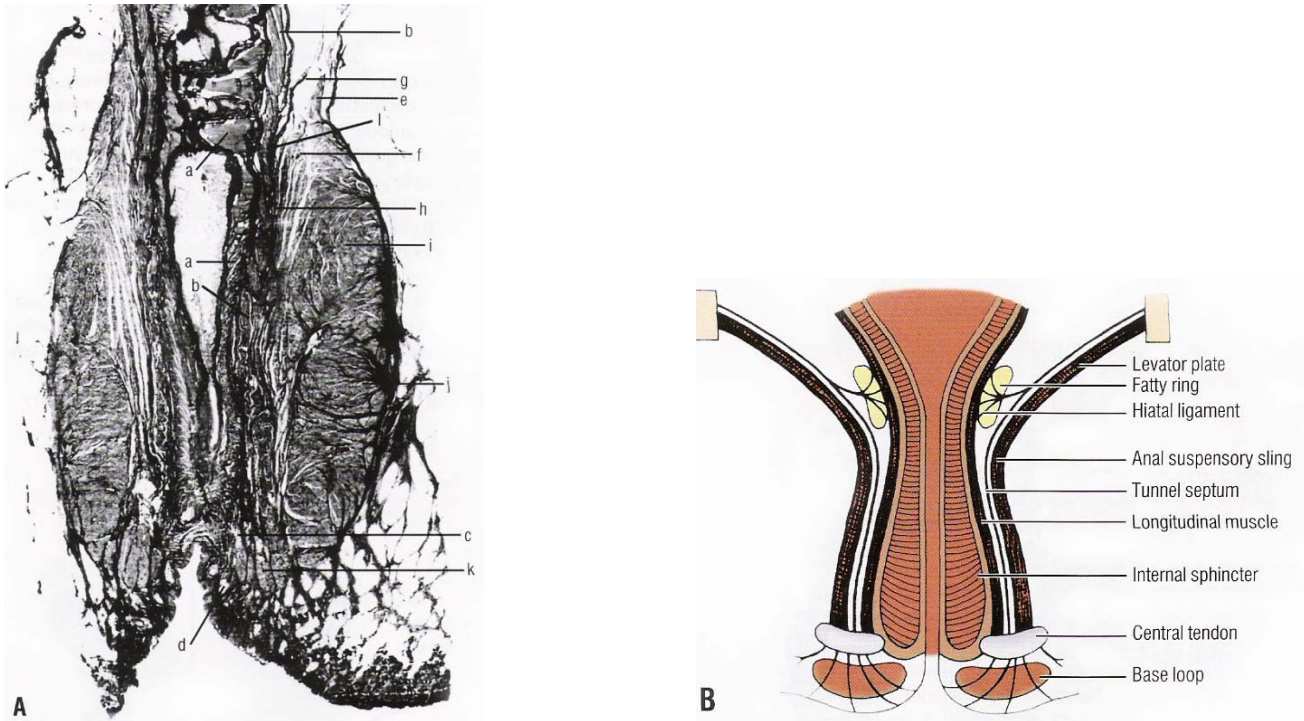
Δύο στρώματα λείων μυϊκών ινών περιβάλλουν τον πρωκτικό σωλήνα. Το έσω στρώμα σχηματίζεται από την πεπαχυσμένη κυκλοτερή μυϊκή στιβάδα, η οποία αποτελεί την συνέχεια της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας του κόλου και καλείται έσω σφιγκτήρας του πρωκτού (εικόνα 4). Το δεύτερο στρώμα είναι η επιμήκης μυϊκή στιβάδα ή επιμήκης μύς του πρωκτού, συνέχεια της επιμήκους μυϊκής στιβάδας του παχέος εντέρου, η οποία εκτείνεται περιφερικώς στον περιπρωκτικό συνδετικό ιστό και το δέρμα του περινέου. Ο επιμήκης μύς εκτείνεται μέχρι λίγο πριν το κάτω άκρο του έσω σφιγκτήρα και συνεισφέρει ίνες σε ένα 'κεντρικό τένοντα', ο οποίος καταλήγει στο περιπρωκτικό δέρμα με πολλαπλές τενόντιες ίνες (εικόνα 5). Ο έσω σφιγκτήρας και ο επιμήκης μύς θεωρούνται ως το σπλαχνικό στοιχείο του μυϊκού τοιχώματος του πρωκτού.



Εικόνα 4: Η μυϊκή κατασκευή του πρωκτού και οι περιπρωκτικοί και περιορθικοί χώροι: 1. Πυελοορθικός, 2. Ισchioπρωκτικός, 3. Διασφιγκτηριακός, 4. Υποδόριος, 5. Κεντρικός, 6. Υποβλεννογόνιος. Ίνες του ηβοορθικού μύος του ανεκλήρα του πρωκτού συνενούνται με ίνες του επιμήκους μύος και σχηματίζουν τον κοινό καταφυτικό επιμήκη μν. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).

Το σωματικό στοιχείο του μυϊκού τοιχώματος του πρωκτικού σωλήνα περιλαμβάνει τμήμα του ανεκλήρα του πρωκτού, τον ηβοορθικό μν και τον έξω σφιγκτήρα του πρωκτού. Τόσο ο ηβοορθικός μν όσο και έξω σφιγκτήρας του πρωκτού είναι ιστολογικώς σκελετικοί μύες. Η συγκεκριμένη μυϊκή μονάδα αναπτύσσεται εμβρυολογικώς ανεξαρτήτως του σπλαχνικού μυϊκού συγκροτήματος του έσω σφιγκτήρα και του επιμήκους μύος. Το σωματικό στοιχείο του μυϊκού τοιχώματος του πρωκτικού σωλήνα προέρχεται από σωματικό μεσόδερμα, ενώ το σπλαχνικό συγκρότημα από σπλαχνικό μεσόδερμα του οπισθίου εντέρου. Όμως, αν και αναξάρτητες εμβρυολογικώς και ανατομικώς, οι δύο μυϊκές μονάδες συντονίζονται και αλληλοσχετίζονται λειτουργικώς. Επί παραδείγματι, η διάταση του ορθού προκαλεί ταυτόχρονη παροδική χάλαση του έσω και σύσπαση του έξω σφιγκτήρα, μέσω τοπικού σπλαχνικού αντανακλαστικού (rectoanal inhibitory reflex). Επίσης ο ηβοορθικός μν και ο επιμήκης μν δρούν συνεργικώς κατά την διαδικασία της αφοδεύσεως.

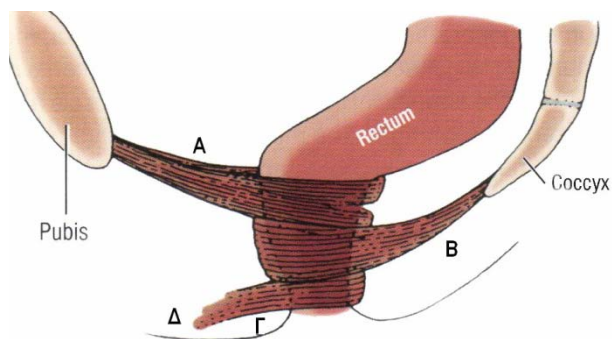
Η επιμήκης μυϊκή στιβάδα συμπλέκεται με ίνες του ηβοορθικού μύος σχηματίζοντας τον κοινό καταφυτικό επιμήκη μν (conjoined longitudinal muscle), ο οποίος πορεύεται μεταξύ του έξω και του έσω σφιγκτήρα. Είναι ο μόνος μν ο οποίος προσφύεται στο δέρμα του περινέου και προς τούτο θεωρείται η άγκυρα του πρωκτικού σωλήνα. Ωστόσο, η ακριβής ανατομία της περιοχής καθώς και η εκπορευομένη λειτουργία από κάθε μυϊκή μονάδα παραμένουν αδιευκρίνιστες.



Εικόνα 5: Στεφανιαία τομή των μυών της ορθοπρωκτικής περιοχής. Α. Πτωματικό παρασκεύασμα. Β. Διαγραμματική απεικόνιση. α. Κυκλοτερής μυϊκή στιβάδα και έσω σφιγκτήρας, β. Επιμήκης μυϊκή στιβάδα, γ. Κεντρικός τένοντας, δ. Κατάφυση του επιμήκους μύος στο περιπρωκτικό δέρμα, ε. Ανεκκτήρας μυς του πρωκτού, γ. Κρεμαστήριος αγκύλη του ανεκκτήρα (ηβοορθικού) μύος, ς. Τοιχωματική περιτονία η οποία επενδύει τον ανεκκτήρα, η. Διάφραγμα του χάσματος του ανεκκτήρα μύος, ι. Εν τω βάθει μοίρα του έξω σφιγκτήρα (εν τω βάθει έξω σφιγκτήρα και ηβοορθικός μύς), j, k. Επιπολής και υποδόρια μοίρα του έξω σφιγκτήρα. (Από Shafik A: A new concept of the anatomy of the anal sphincter mechanism and the physiology of defecation. V. The rectal neck: Anatomy and function. Chir Gastroenterol 1977; 11: 319).

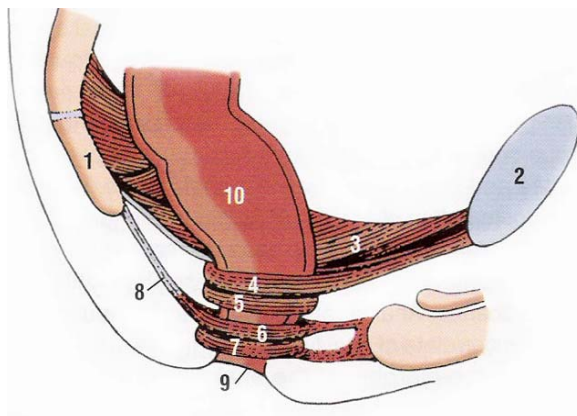
Ο Shafik διέκρινε τρεις μοίρες του επικήκους μύος: την έσω, την ενδιάμεση και την πλαγία, οι οποίες διαχωρίζονται με διαφράγματα. Τα διαφράγματα συνενώνονται ουραίως για να σχηματίσουν τον 'κεντρικό τένοντα', οποίος καταφύεται στο περινεϊκό δέρμα περίξ του πρωκτού. Οι ίνες του κοινού καταφυτικού επιμήκους μύος αποτελούν τον σκελετό συγκρατήσεως όλων των σφιγκτηριακών στοιχείων της περιοχής και επιτρέπουν την συγκεντρική και αντίθετη κίνηση μεταξύ του έσω και του έξω σφιγκτήρα. Υποστηρίζεται ότι ο πρωκτικός σωλήνας καθλώνεται με ίνες του κοινού καταφυτικού επιμήκους μύος και του κεντρικού τένοντα, οι οποίες διαπλέκουν τον έσω σφιγκτήρα με τον έξω, διαπερνούν το περιπρωκτικό λίπος, φτάνουν στο πυελικό τοίχωμα και στην κάτω περιτονία του ανεκκτήρα, και καταλήγουν στο περιπρωκτικό δέρμα.

Παραδοσιακά, ο έξω σφιγκτήρας διακρίνεται σε τρεις μοίρες: την εν τω βάθει, την επιπολής και την υποδορία. (εικόνες 6,7). Σε φυσιολογικούς ανθρώπους οι μοίρες είναι συνεχείς και δεν διαφέρουν μακροσκοπικά ή ιστολογικά. Η υποδόρια μοίρα περιβάλλει τον πρωκτικό σωλήνα κατά το εξωτερικό στόμιο και καταφύεται προσθίως στο πρωκτικό δέρμα. Μερικές ίνες περιβάλλουν πλήρως τον πρωκτό. Η επιπολής στιβάδα περιβάλλει τον πρωκτό και συνέχεται με τον πρωκτοκοκκυγικό σύνδεσμο, οποίος καταφύεται στον κόκκυγα, Ο πρωκτοκοκκυγικός σύνδεσμος δημιουργεί οπισθοπρωκτικώς τον μικρό τριγωνικό χώρο του Minor. Η σύσπαση της επιπολής μοίρας του έξω σφιγκτήρα έλκει τον πρωκτό προς τον κόκκυγα, αυξάνοντας την οπισθία γωνίωση του πρωκτικού σωλήνα και αντισταθμίζοντας την δράση του ηβοορθικού μύος. Προσθίως, ορισμένες ίνες καταφύονται στον εγκάρσιο μυ του περινέου στο περινεϊκό σώμα, δημιουργώντας δυναμικώς οδό για την διαδρομή των προσθίων συριγγίων της μέσης γραμμής. Η εν τω βάθει μοίρα του έξω σφιγκτήρα, όπως και η επιπολής, περιβάλλει τον πρωκτικό σωλήνα χωρίς πρόδηλες πρόσθιες ή οπίσθιες καταφύσεις. Κατά την άποψη του Shafik, η εν τω βάθει μοίρα του έξω σφιγκτήρα και ο ηβοορθικός μύς αποτελούν ενιαία μυϊκή δομή.



Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση των τριών μοιρών του έξω σφιγκτήρα του πρωκτού: υποδόρια (Γ), επιπολής (Β), και εν τω βάθει (Α). Μερικές υποδόριες ίνες κυκλώνουν τον πρωκτό, ενώ άλλες καταφύονται προσθίως στο περιπρωκτικό δέρμα στο Δ. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).

Με βάση μετρήσεις σε πτώματα, ο έσω σφιγκτήρας, εκτείνεται κεντρικότερα του κρανιακού ορίου του έξω σφιγκτήρα περί το 1cm. Η περιοχή αυτή δυνατόν να διαταμεί και να καταστραφεί στις γυναικολογικές σχάσεις 4ου βαθμού του περινέου. Ομοίως, κατά την έξοδο του πρωκτικού σωλήνα, ο έξω σφιγκτήρας εκτείνεται περιφερικότερα του έσω περί το 0.5-1cm.

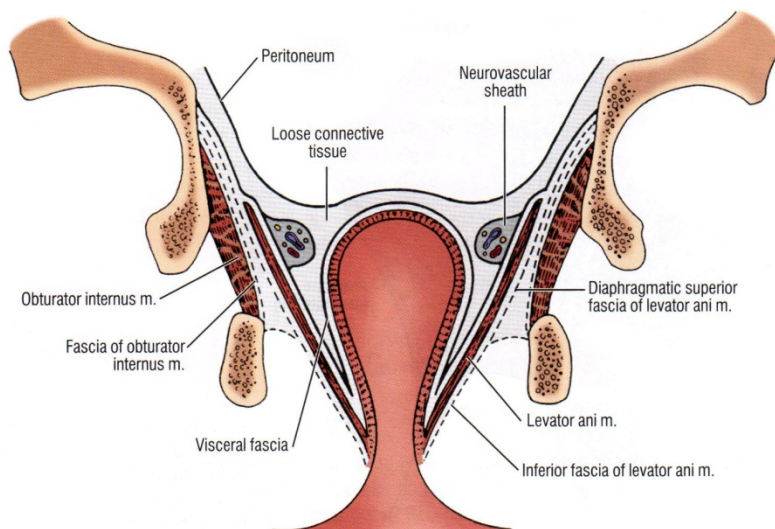


Εικόνα 7: Διάγραμμα των σκελετικών μυών του πρωκτικού σωλήνα. 1. Κόκκυγας, 2. Ηβική σύμφυση, 3. Ανελκτήρας μυς του πρωκτού, 4. Ηβοορθικός μυς, 5. Εν τω βάθει μοίρα του έξω σφιγκτήρα, 6. Επιπολής μοίρα του έξω σφιγκτήρα, 7. Υποδόρια μοίρα του έξω σφιγκτήρα, 8. Πρωκτοκοκκυγικός σύνδεσμος, 9. Στόμιο του πρωκτού, 10. Ορθό. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).

Περιτονίες

Τοιχωματική Πυελική Περιτονία

Η τοιχωματική περιτονία της πυέλου αποτελεί την συνέχεια της εγκαρσίας περιτονίας των τοιχωμάτων της κοιλίας. Πρόκειται για επενδυτική περιτονία μυών, η οποία στο πλάγιο τοίχωμα της πυέλου καλύπτει τον έσω θυροειδή μυ, και στο οπίσθο τοίχωμα τον απιοειδή μυ. Η περιτονία αυτή επενδύει και την άνω (πυελική) και την κάτω (περινεϊκή) επιφάνεια του ανελκτήρα και του κοκκυγικού μυός. Με την καταφυση των μυών στα οστά της πυέλου, η περιτονία συνέχεται με το περίοστεο (εικόνα 8).



Εικόνα 8: Σχηματική αναπαράσταση σε στεφανιαία τομή, των περιτονιών της ελάσσονος πυέλου. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).

Σπλαχνική Πυελική Περιτονία

Η σπλαχνική πυελική περιτονία αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό, ο οποίος καλύπτει και υποστηρίζει τα σπλάχνα της πυέλου, και εκτείνεται από την επιφάνειά τους μέχρι το περιτόναιο ή από την τοιχωματική πυελική περιτονία μέχρι το περιτόναιο. Κατά περιοχές δημιουργεί πυκνώματα, τους συνδέσμους, αντιστοιχείς με αυτούς του περιτοναίου, οι οποίοι φέρουν την αγγείωση και την νευρώση των πυελικών σπλάχνων. Εν προκειμένω, δια των πλαγίων συνδέσμων του ορθού φέρονται οι μέσες ορθικές αρτηρίες και οι νευρικές ίνες του πυελικού πλέγματος. Ομοίως, οπισθίως και στο ύψος των I₂₋₄ σπονδύλων, σχηματίζεται ο ορθοϊερός σύνδεσμος, ο οποίος συνδέει το ορθό με την τοιχωματική πυελική περιτονία.

Ορθοκυστικό-Ορθοκολεϊκό(-κολπικό) Διάφραγμα (Περιτονία του Denonvillier)

Η περιτονία του Denonvillier εκτείνεται από το έδαφος του ορθοκυστικού (άρρην) ή ορθομητριάιου (θήλυ) κολπώματος μέχρι το περινεϊκό σώμα. Πρόκειται για μια μεμβρανώδη προς τα άνω επέκταση της πυελικής περιτονίας. Η περιτονία του Denonvillier καλύπτει το εξωπεριτοναϊκό πρόσθιο τμήμα του ορθού και αφορίζει το ορθό από τον προστάτη και τις σπερματοδόχες κύστες στο άρρην ή από τον κόλπο στο θήλυ. Στους άρρηνες, η περιτονία του Denonvillier προσκολλάται ουραιώς στην κάψα του προστάτη. Η περιτονία αυτή αποτελεί φραγμό για την προσθία διασπορά μολύνσεως ή νεοπλασματικής νόσου του ορθού.

Εμβρυολογικώς, η επικρατούσα άποψη είναι ότι η περιτονία του Denonvillier προέρχεται από την σύντηξη των δύο πετάλων του περιτοναίου το οποίο κατέρχεται προσθίως του ορθού, όπως αντιστοιχώς δημιουργείται η περιτονία του Toldt οπισθίως του παγκρέατος όταν αυτό καθίσταται οπισθοπεριτοναϊκό όργανο. Ιστολογικώς, διακρίνονται δύο στιβάδες, οι οποίες αντικατοπτρίζουν την εμβρυολογική της προέλευση. Ωστόσο, πρέπει να διευκρινιστεί είναι ότι ανατομικώς η περιτονία αυτή δεν είναι διπέταλη όπως συχνά παρερμηνεύεται, αλλά μάλλον μονοπέταλη. Το αναφερόμενο ως 'οπίσθιο' πέταλό της είναι η ιδίως περιτονία του ορθού.

Η υφή της περιτονίας του Denonvillier ποικίλλει μεταξύ αυτής της διαφανούς μεμβράνης και του παχέος υμένα. Είναι περισσότερο εμφανής σε νεαρής ηλικίας ανθρώπους. Παχύνεται και καθίσταται εμφανέστερη μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή τοιχωματική φλεγμονή του ορθού, όπως επί νόσου του Crohn.

Ορθοϊερή Περιτονία (Περιτονία του Waldeyer)

Η ορθοϊερή ή προϊερή περιτονία είναι ανάγγειος και εκτείνεται οπισθίως του ορθού καλύπτοντας την πυελική επιφάνεια του ιερού οστού. Τα μέσα ιερά αγγεία ευρίσκονται οπισθίως της ορθοϊερής περιτονίας. Κατά συνέπεια η οπισθία επιφάνεια του ορθού-μεσοορθού σχετίζεται με δύο περιτονίες: μια λεπτότερη επί του μεσοορθού, η οποία αποτελεί συνέχεια της σπλαχνικής περιτονίας και φέρεται ως ίδια περιτονία ή ορθική

περιτονία και μια παχύτερη, την περιτονία του Waldeyer, η οποία καλύπτει την προσθία ιεροκοκκυγική επιφάνεια. Μεταξύ των δύο αυτών περιτονιών υπάρχει το «άγιο επίπεδο» (holy plane) του Heald, το οποίο αποτελεί το επίπεδο της οπισθίας παρασκευής του ορθού.

Περι-Ορθο-Πρωκτικοί Χώροι

Πέριξ του ορθοπρωκτού αναγνωρίζονται επτά χώροι, οι οποίοι αφορίζονται μεταξύ τους με τις περιτονίες της περιοχής (εικόνα 4). Ο αφορισμός των διαφόρων χώρων εμποδίζει την διασπορά μολύνσεως ή νεοπλασματικής νόσου.

Υποδόριος Χώρος

Οριοθετείται εκ των άνω από την υποδορία μοίρα του έξω σφιγκτήρα, εκ των κάτω από το περινεϊκό δέρμα και εκ των έσω από το δέρμα του πρωκτικού στομίου. Περιέχει λίπος και διάσπαρτες μυϊκές ίνες. Επικοινωνεί προς τα άνω με τον κεντρικό και πλαγίως με τον ισchioπρωκτικό χώρο. Από ορισμένους, θεωρείται τμήμα του ισchioπρωκτικού χώρου.

Κεντρικός Χώρος

Θεωρείται από τον Shafik ο κύριος περιπρωκτικός χώρος. Επικοινωνεί με όλους τους υπολοίπους χώρους της περιοχής. Περιβάλλει τον πρωκτικό σωλήνα και οριοθετείται εκ των άνω από τον επιμήκη μυ και εκ των κάτω από την υποδορία μοίρα του έξω σφιγκτήρα. Εντός του κεντρικού χώρου καταλήγουν οι τενόντιες ίνες του κοινού καταφυτικού επιμήκους μυός.

Διασφιγκτηριακοί Χώροι

Ομοίως, θεωρείται από τον Shafik ότι υπάρχουν χώροι μεταξύ όλων των μυών του χειρουργικού πρωκτικού σωλήνα και συγκεκριμένως μεταξύ των έσω σφιγκτήρα, επιμήκους μυϊκής στιβάδας, ινών του ηβορθικού, εν τω βάθει μοίρας του έξω σφιγκτήρα και επιπολής μοίρας του έξω σφιγκτήρα. Οι χώροι αυτοί επικοινωνούν ουραίως με τον κεντρικό χώρο.

Ισchioπρωκτικός Χώρος

Πρόκειται για πυραμιδοειδούς σχήματος χώρο σε κάθε πλάγιο του πρωκτικού σωλήνα και του κατώτερου ορθού, οπισθίως της βάσεως του ουρογεννητικού διαφράγματος. Η βάση του χώρου είναι το περιπρωκτικό δέρμα, το έσω όριο αποτελείται από τον έξω σφιγκτήρα και τον ανεκκτήρα, το πλάγιο όριο από την περιτονία του έσω θυροειδούς μυός και η κορυφή οριοθετείται από την συμβολή του ανεκκτήρα με τον έσω θυροειδή μυ. Οι δύο πλαγίως φερόμενοι ισchioπρωκτικοί χώροι επικοινωνούν μεταξύ τους οπισθίως δια του οπισθοσφιγκτηριακού χώρου (retrosphincteric space). Το κατώτερο τμήμα του ισchioπρωκτικού χώρου φέρεται και ως περιπρωκτικός χώρος (χώρος του Milligan). Προς τα πλάγια επικοινωνεί με το γλουτιαίο λίπος και τον υποδόριο χώρο.

Πυελοορθικός Χώρος

Ο χώρος αυτός ευρίσκεται εγγύς του ανεκκτήρα του πρωκτού και οριοθετείται εκ των άνω από την πυελική ανάκαμψη του περιτναίου, πλαγίως από τον ηβοορθικό μυ και την κυρία μάζα του ανεκκτήρα μυός και εκ των έσω από το ορθό. Περιέχει ινολιπώδη ιστό. Οι πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού διαιρούν τον πυελοορθικό χώρο σε πρόσθιο και οπίσθιο.

Υποβλεννογόνιος Χώρος

Ο υποβλεννογόνιος χώρος ευρίσκεται μεταξύ του βλεννογόνου της μεταβατικής ζώνης και του έσω σφιγκτήρα. Περιέχει το άνω τμήμα του έσω αιμορροϊδικού φλεβικού δικτύου και λεμφαγγεία. Είναι συνεχής με τον υποβλεννογόνιο χώρο του ορθού κεφαλικά και τον περιπρωκτικό χώρο ουραίως. Ενώ αποτελεί πιθανή οδό διασποράς μολύνσεως, δεν φαίνεται να αποτελεί οδό επιμήκους τοιχωματικής διασποράς του καρκίνου.

Οπισθοορθικός Χώρος

Είναι ο χώρος οπισθίως του μεσοορθού και προσθίως του ιερού οστού. Διαχωρίζεται από το τοίχωμα του ορθού με την ίδια περιτονία του ορθού και από το ιερόν οστό με την προϊερή περιτονία. Τα πλάγια όρια του χώρου αποτελούν τα λαγόνια αγγεία, οι ουρητήρες και οι πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού. Προς τα άνω αφορίζεται από την πυελική ανάκαμψη του περιτναίου και προς τα κάτω από την ανάκαμψη της ορθοϊερής περιτονίας (βλέπε ανατομία του μεσοορθού).

Μεσοορθό

Ο όρος μεσοορθό αναφέρεται στο λιπώδες περίβλημα της οπισθίας και των πλαγίων επιφανειών του ορθού. Ανατομικώς, ο όρος είναι λανθασμένος διότι ως *μέσον* ορίζεται η διπέταλη πτυχή του περιτοναίου η οποία συνδέει ένα σπλάγχο με το σωματικό τοίχωμα, και διαμέσου της οποίας παρέχεται στο σπλάγχο αιμάτωση, νεύρωση και λεμφική αποτέχωση ή απάγονται λειτουργικοί πόροι (π.χ. χοληδόχος πόρος). Παραδόξως, το λάθος έχει γίνει και από ειδικούς στην εμβρυολογία, οι οποίοι περιγράφουν με τον όρο 'ραχιαίο μεσοορθό' το τμήμα του περιοριστικού μεσεγγύματος οπισθίως του ορθού. Το μεσοορθό είναι ένα διακριτό διαμέρισμα προερχόμενο από το μεσέγγυμα του εμβρυολογικού οπισθίου εντέρου. Συνεπώς, ως ορθότερος όρος προτείνεται το «περιοριστικό διάστημα».

Το μεσοορθό και τα περιεχόμενά του σχετίζονται με το ορθό μέχρι το επίπεδο του ανελκτήρα. Περιέχει την άνω ορθική αρτηρία και τους κλάδους της, λεμφαγγεία και λεμφαδένες κατά μήκος της άνω ορθικής αρτηρίας, κλάδους του κάτω μεσεντερίου πλέγματος οι οποίοι νευρώνουν το ορθό και χαλαρό συνδετικό ιστό (εικόνα 9).

Το μεσοορθό περιβάλλεται από την μεσοορθική περιτονία, η οποία είναι διακριτό πέταλο, η adventitia του ορθού, όπως συμβαίνει στα οπισθοπεριτοναϊκά όργανα. Το ανάλογο των ενδοπεριτοναϊκών οργάνων είναι ο ορογόνος (σπλαχνικό περιτόναιο). Όπως προαναφέρθηκε, η μεσοορθική περιτονία φέρεται και ως σπλαχνική περιτονία του μεσοορθού ή ιδίως περιτονία του ορθού. Η περιτονία αυτή περιβάλλει και την οπίσθια επιφάνεια του ορθού και έτσι ευρίσκεται προσθίως του οπισθοορθικού χώρου και της προϊερής περιτονίας. Το μεσοορθό και η περιτονία του περιβάλλονται από χαλαρό συνδετικό ιστό, ο οποίος τα διαχωρίζει από το οπίσθιο και τα πλάγια τοιχώματα της πυέλου. Προς τα άνω η μεσοορθική περιτονία συνέχεια με τον συνδετικό ιστό του μεσεντερίου του σιγμοειδούς. Πλαγίως η μεσοορθική περιτονία περιβάλλει το ορθό. Προσθίως της περιτονίας του προσθίου τμήματος του μεσοορθού, στο ύψος του μέσου τριτημορίου του ορθού, υπάρχει η περιτονία του Denonvillier. Οπισθίως, το μεσοορθό είναι παχύτερο και η μεσοορθική περιτονία ευρίσκεται προσθίως της προϊερής περιτονίας ή περιτονίας του Waldeyer (εικόνα 10).

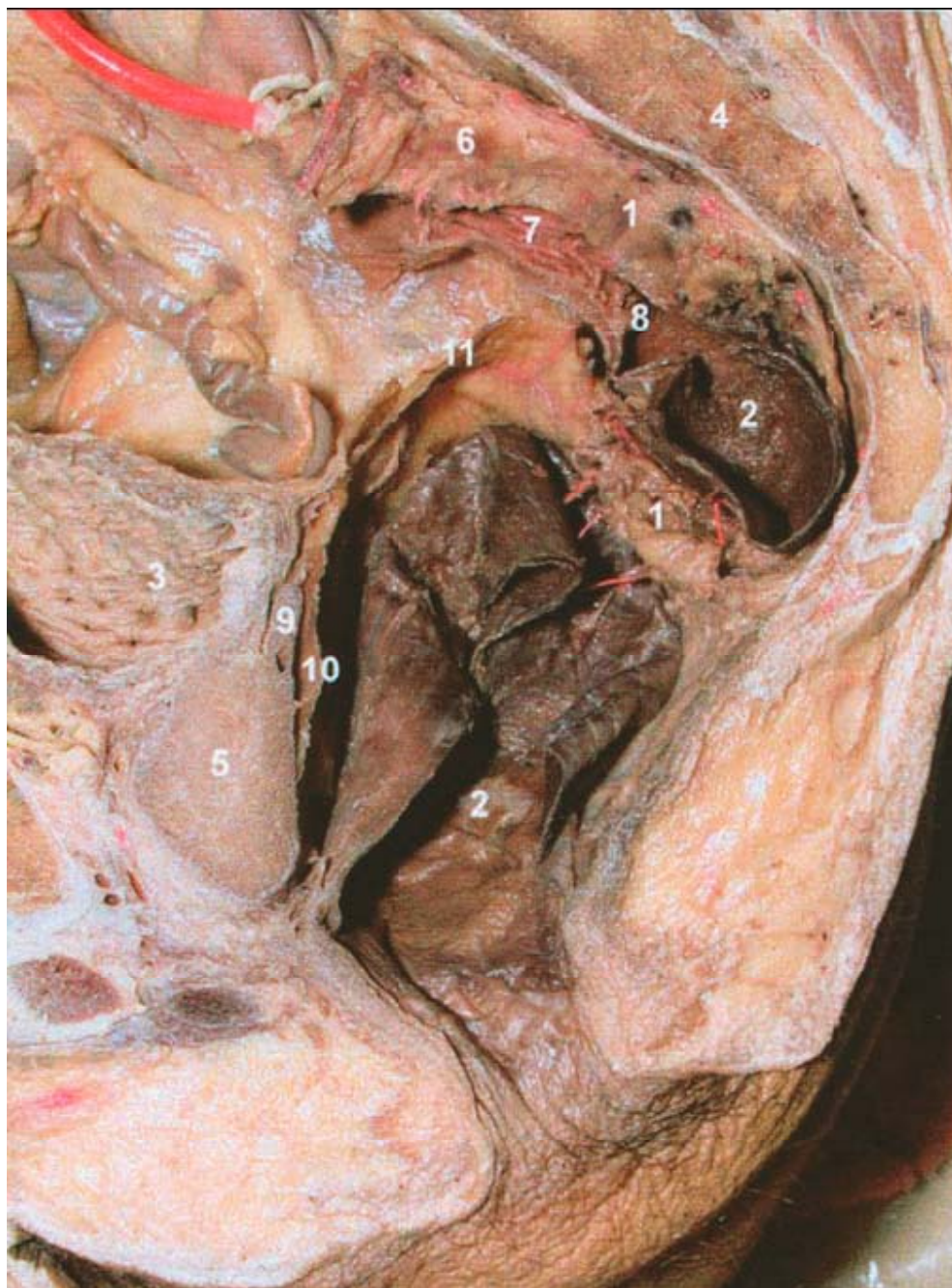
Πλαγίως, το μεσοορθό συνέχεια με τους πλαγίους συνδέσμους του ορθού, οι οποίοι φέρουν κλάδους των κάτω υπογαστρικών πλεγμάτων και των μέσων ορθικών αρτηριών και φλεβών προς το μεσοορθό. Οι πλάγιοι σύνδεσμοι περιβάλλονται από πυελική σπλαχνική περιτονία. Η παρουσία, ο αριθμός και η διάμετρος των μέσων ορθικών αγγείων ποικίλλει. Οι πλάγιοι σύνδεσμοι δεν διακρίνονται στον απεικονιστικό έλεγχο (μαγνητική ή αξονική τομογραφία), αναγνωρίζονται όμως διεγχειρητικώς κατά την κεφαλική έλξη του ορθού.

Αρτηριακή Παροχή

Οι αρτηρίες του ορθού και του πρωκτού είναι η μονήρης άνω ορθική αρτηρία, το ζεύγος των μέσων ορθικών και το ζεύγος των κάτω ορθικών αρτηριών (εικόνα 11), καθώς και κλάδοι από την μέση ιερή αρτηρία. Η άνω ορθική (αιμορροϊδική) αρτηρία εκφύεται από την κάτω μεσεντέρια αρτηρία και κατέρχεται στο οπίσθιο τοίχωμα του ανωτέρου ορθού. Τροφοδοτεί το οπίσθιο τοίχωμα και διαιρείται σε δεξιούς και αριστερούς κλάδους προς τα πλάγια τοιχώματα του άνω και μέσου τριτημορίου του ορθού. Η αρδευομένη περιοχή εκτείνεται μέχρι την κτενιαία γραμμή.

Η παρουσία των μέσων ορθικών αρτηριών αποτελεί θέμα προς συζήτηση μεταξύ ανατόμων και χειρουργών, αν και οι περισσότεροι πιστεύουν ότι είναι ασταθής. Άλλοι, όπως ο Michel, αναφέρουν ότι ανευρίσκονται πάντοτε, διαφέρουν όμως ως προς τον αριθμό και την έκφυσή τους. Όλες αποτελούν κλάδους της έσω λαγονίου αρτηρίας. Ο αριθμός τους κυμαίνεται από 3 έως 9 και η διάμετρός τους από 1 έως 2,5mm. Στο 58% των ατόμων ανευρίσκεται μια μακροσκοπικώς ορατή αναστόμωση μεταξύ της μέσης και των άνω ορθικών αρτηριών.

Άλλοι ερευνητές θεωρούν το αγγείο, το οποίο περιέχεται στους πλάγιους συνδέσμους στο 25% των ατόμων, ως επικουρική μέση ορθική αρτηρία. Σε αυτή την περίπτωση, η κυρία μέση ορθική αρτηρία είναι κάτω από τους πλαγίους συνδέσμους του ορθού και προσθίως, και αναγνωρίζεται όταν το ορθό αποχωρίζεται από τις σπερματοδόχους κύστεις, τον προστάτη ή τον κόλπο. Σε 12 από τα 21 δείγματα βρέθηκε ότι η κυρία μέση ορθική αρτηρία εισέρχεται στο τοίχωμα του ορθού στο επίπεδο του ανελκτήρα, ενώ στα υπόλοιπα 9 εισέρχεται περί τα 2-4cm κεφαλικότερα. Η μέση ορθική αρτηρία απουσιάζει στο θήλυ. Πιθανότατα αντικαθίσταται από την μητριαία αρτηρία. Στο άρρεν, η μέση ορθική αρτηρία τροφοδοτεί το μυϊκό τοίχωμα του ορθού και τον προστάτη.



Εικόνα 9: Ανατομικό παρασκεύασμα μέσης τομής πυέλου σε άρρεν. 1. Μεσοορθό, 2. Ορθό, 3. Ουροδόχος κύστη, 4. Τρίτος ιερός σπόνδυλος, 5. Προστάτης, 6. Μεσόκολον του σιγμοειδούς, 7. Σιγμοειδές κόλον, 8. Σιγμοειδοορθική συμβολή, 9. Σπερματοδόχοι κύστεις, 10. Περιτονία του Denonvillier, 11. Περιτόναιο. (Από Dior M, Parratte B, Tatu L, et al. “Mesorectum”: the surgical value of an anatomical approach. Surg Radiol Anat 2003; 25: 290-304.)

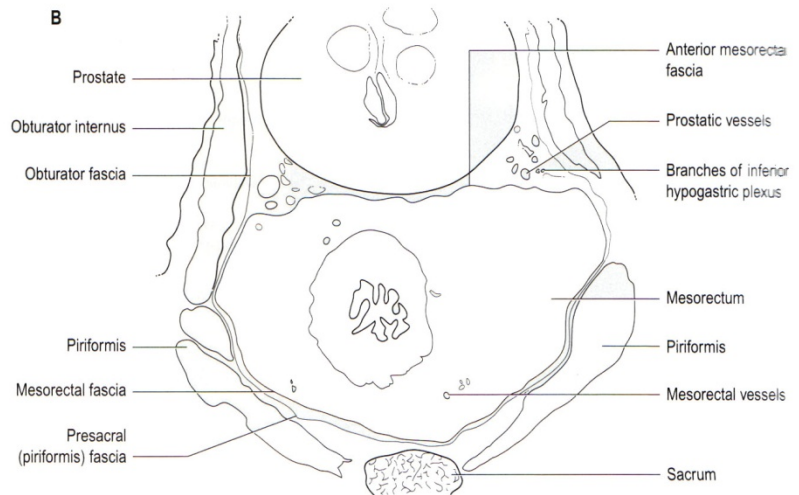
Η επικουρική φύση της αιματώσεως του ορθού από την μέση ορθική αρτηρία έχει ενοχοποιηθεί για την αυξημένη συχνότητα διαφυγής από αναστομώσεις στο ύψος της μεσότητας του ορθού. Πάντως, η επικρατούσα άποψη είναι ότι δεν δημιουργούνται προβλήματα αιματώσεως του ορθικού κολοβώματος μετά την απολίνωση της άνω και μέσης ορθικής αρτηρίας.

Οι κάτω ορθικές αρτηρίες εκφύονται από την έσω λαγόνιο αρτηρία και πορεύονται προσθιοπλαγίως για να αρδεύσουν τον πρωκτικό σωλήνα περιφερικώς της κτενιαίας γραμμής. Η μέση ιερή αρτηρία εκφύεται αμέσως κεντρικώς του διχασμού της αορτής και κατέρχεται οπισθοπεριτοναϊκώς επί της προσθίας επιφανείας των

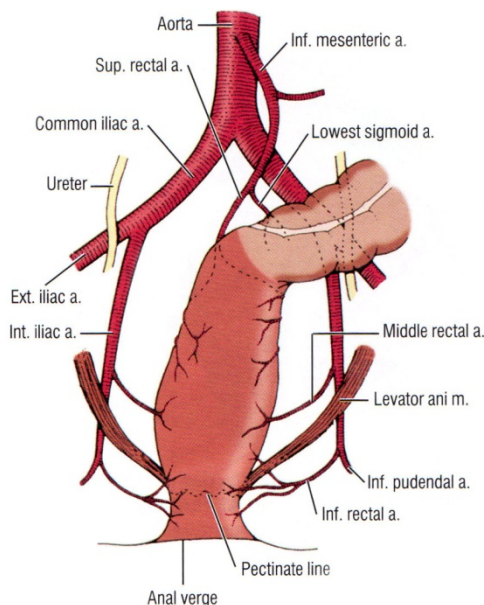
κατώτερων οσφυϊκών σπονδύλων. Δείδει πολλούς μικρούς κλάδους στο οπίσθιο τοίχωμα του ορθού.

Λεμφικές Οδοί

Τα λεμφαγγεία του ορθού και του πρωκτικού σωλήνα σχηματίζουν δύο εξωτοιχωματικά δίκτυα, ένα άνω και ένα κάτω από την κτενιαία γραμμή (βλέπε εικόνα 12 στο κεφάλαιο του παχέος εντέρου). Το άνω δίκτυο, ευρισκόμενο εντός του μεσοορθού, αποχετεύει μέσω των οπισθίων ορθικών λεμφαδένων σε μια αλυσίδα λεμφαδένων κατά μήκος της άνω ορθικής αρτηρίας προς τους πυελικούς λεμφαδένες. Μέρος της λέμφου ακολουθεί τις μέσες και κάτω ορθικές αρτηρίες και αποχετεύεται στους υπογαστρίους λεμφαδένες. Κάτω από την κτενιαία γραμμή, το λεμφικό πλέγμα αποχετεύει στους βουβωνικούς λεμφαδένες.



Εικόνα 10: Ανατομικό παρασκευάσμα εγκάρσιας τομής πυέλου με κέντρο ενδιαφέροντος την μεσότητα του ορθού σε άρρεν. Α. Φωτογραφία του παρασκευάσματος. Β. Αντίστοιχο διάγραμμα των δομών. (Από Healy JC: Rectum. In: (ed) Standing S: Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice. 39th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; pp: 1199-205).



Εικόνα 11: Διάγραμμα των αρτηριών του ορθού και τού πρωκτικού. Δεν απεικονίζεται η μέση ιερή αρτηρία η οποία δίνει μικρούς κλάδους στο οπίσθιο τοίχωμα του ορθού. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).

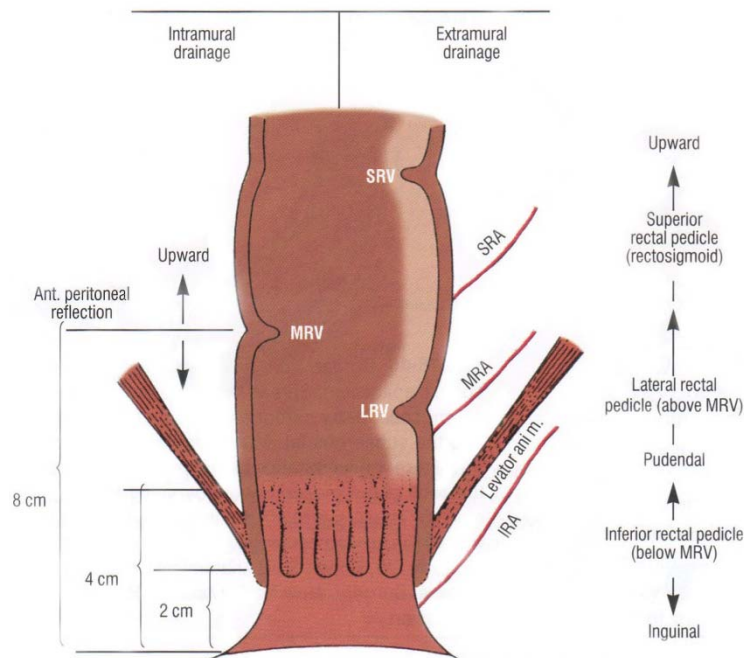
Υπάρχει διχογνωμία αναφορικός με την σύνδεση των δύο δικτύων άνω και κάτω της κτενιαίας γραμμής. Πάντως, εάν υπάρχουν τέτοιες συνδέσεις είναι μικρές. Η αποχέτευση οποιουδήποτε τμήματος άνω της κτενιαίας γραμμής λαμβάνει χώρα προς τους πυελικούς λεμφαδένες, ενώ ουραίως της κτενιαίας γραμμής η λέμφος αποχετεύεται προς τους βουβωνικούς λεμφαδένες. Συνολικώς, στο 85% των περιπτώσεων, η λέμφος αποχετεύεται προς τους πυελικούς λεμφαδένες. Η εξωτερική αποχέτευση προς τους βουβωνικούς λεμφαδένες περιορίζεται σε βλάβες της κατώτερης πρωκτικής περιοχής. Το όριο του εξωτοιχωματικού λεμφικού δικτύου είναι στην κτενιαία γραμμή, ενώ το όριο των ενδοτοιχωματικών λεμφαγγείων είναι ψηλότερα, στην μέση ορθική πτυχή (εικόνα 12).

Με βάση τα ανωτέρω, οι ανατομικές εντοπίσεις των λεμφογενών μεταστάσεων των κακοήθων όγκων του ορθού και του πρωκτού είναι πιθανώς οι ακόλουθες (εικόνα 13):

Ενδοτοιχωματικό Στάδιο: Οι ενδοβλεννογονικοί όγκοι (πρώιμοι καρκίνοι) δεν παρουσιάζουν λεμφαγγειακή διήθηση. Επέκταση κατά μήκος του υποβλεννογονίου επισυμβαίνει κατά 0.5-1cm περιφερικώς και περισσότερο κεντρικώς και συνοδεύεται από λεμφαγγειακή διήθηση. Η επέκταση στο μυϊκό τοίχωμα του ορθού λαμβάνει χώρα κυκλωτερώς και κεντρικώς και είναι περιορισμένη περιφερικώς.

Άμεση Επέκταση: στο λίπος του μεσοορθού.

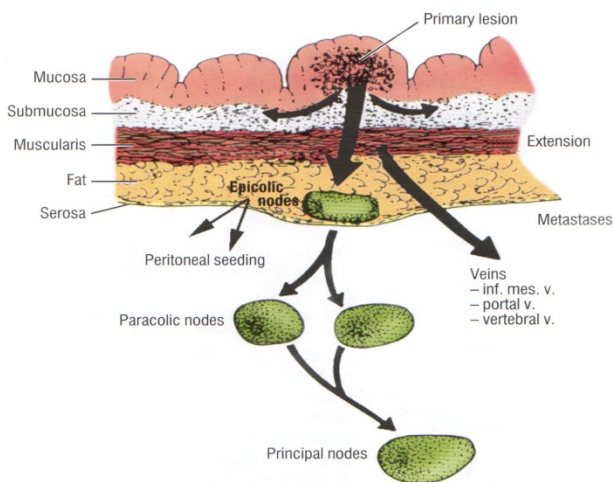
Λεμφική Διασπορά: Η πλαγία λεμφική διασπορά είναι ασυνήθης και περιορίζεται σε βλάβες οι οποίες εντοπίζονται εντός των 4cm, εγγύς της κτενιαίας γραμμής. Υψηλότερες βλάβες διασπείρονται λεμφαγγειακώς προς τα άνω κατά μήκος του άξονα άνω ορθικής-κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Το γεγονός ότι η υποτροπή των όγκων του κατώτερου τριτημορίου του ορθού είναι κατά πολύ συχνότερη από την αντίστοιχη των όγκων των κεντρικών δύο τριτημορίων, αποδίδεται στην αυξημένη ανάπτυξη πλαγίας λεμφικής διασποράς στην πρώτη περίπτωση. Η περιφερική λεμφική διασπορά των βλαβών του ορθού είναι σπανία και δεν υπερβαίνει το 2%. Επιπλέον δρόμους λεμφικής διασποράς του καρκίνου του ορθού αποτελούν τα λεμφαγγεία προς τους επικολικούς, παρακολικούς, ενδιάμεσους και κύριους λεμφαδένες και τα λεμφαγγεία του περιτοναίου, τα οποία δίνουν εμφυτεύσεις προς τον ορογόνο άλλων σπλάχνων. Υπάρχει μεγάλος αριθμός λεμφαγγείων του περιφερικού τριτημορίου του ορθού, τα οποία απάγουν προς το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου, τους πλατείς συνδέσμους και τους πλαγίους τραχηλικούς συνδέσμους. Προς τούτο έχει προταθεί σε καρκίνους του περιφερικού ορθού, η συναφαίρεση με το ορθό της ανακάμψεως του περιτοναίου, της μήτρας, των σαλπίνγων, των ωθηκών, του οπισθίου τοιχώματος του κόλπου, των πλαγίων τραχηλικών και πλατέων συνδέσμων, του ανελκτήρα μυός και του λίπους του ισchioπρωκτικού χώρου. Τέλος, η έμμεση εμπλοκή του εξωορθικού αυτονόμου νευρικού συστήματος ή και των γύρω ιστών εξαρτάται από την άμεση και λεμφαγγειακή διασπορά στο μεσοορθό.



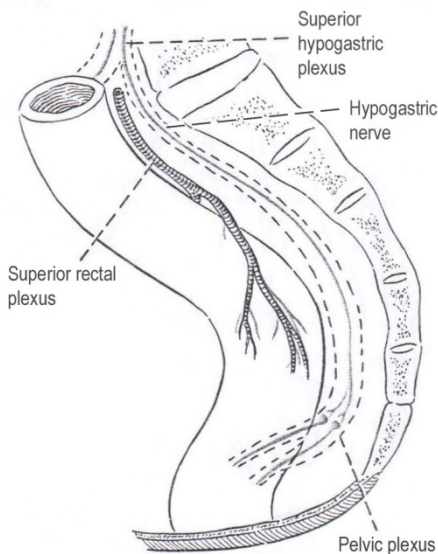
Εικόνα 12: Διάγραμμα της λεμφικής αποχέυσεως του ορθού και του πρωκτού. Το όριο του εξωτοιχωματικού λεμφικού δικτύου είναι η κτενιαία γραμμή. Το όριο των ενδοτοιχωματικών λεμφαγγείων είναι η μέση ορθική πτυχή, περί τα 8cm από το έξω στόμιο του πρωκτού. IRA: κάτω ορθική αρτηρία, MRA: μέση ορθική αρτηρία, SRA: κάτω ορθική αρτηρία, LVR: κάτω ορθική πτυχή, MRV: μέση ορθική πτυχή, SRV: άνω ορθική πτυχή. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).

Νεύρωση του Ορθού και του Πρωκτού
Συμπαθητική Νεύρωση

Η συμπαθητική νεύρωση του ορθού προέρχεται από δύο οδούς. Η πρώτη προέρχεται από το κάτω μεσεντέριο πλέγμα και πορεύεται κατά μήκος της άνω ορθικής αρτηρίας. Η δεύτερη εισέρχεται στην πυέλο ως το άνω υπογάστριο πλέγμα. Το άνω ορθικό πλέγμα ακολουθεί σταθερώς τα αγγεία μέχρι το τοίχωμα του ορθού. Το άνω υπογάστριο πλέγμα διακλαδίζεται στα δύο υπογάστρια νεύρα στο ύψος της εκφύσεως της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας και, αφού πορευθούν εν απαγωγή στο οπισθοπλάγιο τοίχωμα της πυέλου, συνενώνονται με τα πυελικά (κάτω υπογάστρια) πλέγματα των παρασυμπαθητικών ινών I₂₋₄, στο ύψος του τοιχωματικού τμήματος των πλαγίων συνδέσμων του ορθού, τα οποία με την σειρά τους δίδουν τα μέσα ορθικά πλέγματα (νεύρα) (εικόνα 14).



Εικόνα 13: Μεταστατικές οδοί του καρκίνου του ορθού. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).



Εικόνα 14: Η πορεία των συμπαθητικών ινών προς το ορθό. Το άνω ορθικό πλέγμα αποτελεί συνέχεια του κάτω μεσεντερίου πλέγματος. (Τροποποίηση από Hollinshead WD: Anatomy for Surgeons, vol 2. The Thorax, Abdomen and Pelvis. New York: Harper & Brothers. 1956; pp: 724-30).

Παρασυμπαθητική Νεύρωση

Η παρασυμπαθητική νεύρωση του ορθού (εικόνα 15) είναι κοινή με αυτή της ουροδόχου κύστεως και προέρχεται από τα πυελικά σπλαχνικά νεύρα (στυτικά νεύρα, *nervi erigentes*), τα οποία εκφύονται από την προσθία επιφάνεια των προσθίων ριζών των I₂₋₄, πλησίον της εξόδου τους από τα πρόσθια ιερά τρήματα. Τα πυελικά σπλαχνικά νεύρα αποτελούνται από παρασυμπαθητικές προγαγγλιακές ίνες και από κεντρομόλες αισθητικές ίνες, οι οποίες προέρχονται από το ορθό και την ουροδόχο κύστη. Μετά από σύντομη προσθιοπλαγία πορεία επί των πυελικών τοιχώματων, ενώνονται με τα υπογάστρια νεύρα στο ύψος των πλαγίων συνδέσμων του ορθού και σχηματίζουν τα πυελικά πλέγματα. Τα πυελικά πλέγματα εκτείνονται προς τα κάτω επί του προσθίου πυελικού τοιχώματος προς το ορθό, στο ύψος των σπερματοδόχων κύστεων και προσθίως της περιτονίας του Denonvillier, ως πυκνό δίκτυο συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών, φυγοκέντρων και κεντρομόλων ινών, καθώς και πολυαριθμών γαγγλίων.

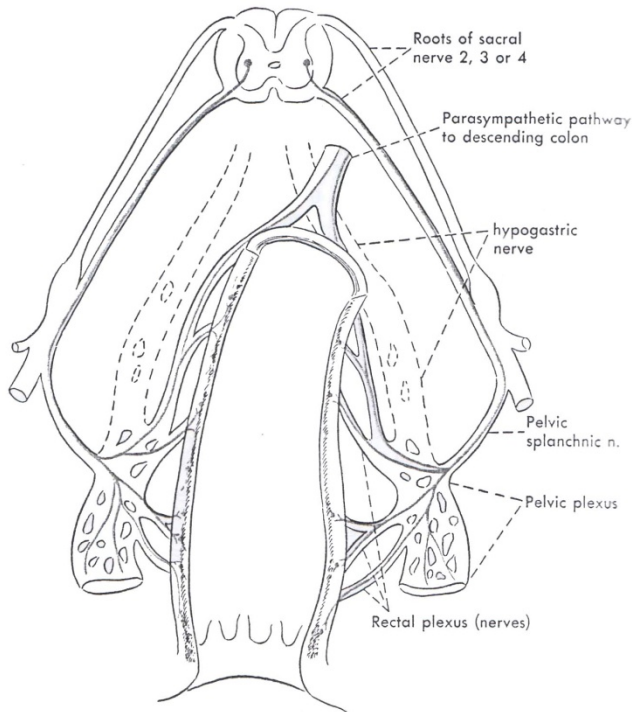
Το ορθικό πλέγμα, φερόμενο και ως ορθικά νεύρα, προέρχεται από το πυελικό πλέγμα. Το ορθικό πλέγμα, το οποίο αποτελείται από νημάτια, απλώνεται κυκλωτερώς και πορεύεται παραλλήλως του τοιχώματος του ορθού. Το υπόλοιπο μέρος του πυελικού πλέγματος πορεύεται ουραίως στο πυελικό τοίχωμα και επί της περιτονίας του Denonvillier και νευρώνει τον κόλπο, την μήτρα, την ουροδόχο κύστη και τον προστάτη. Ο συνδετικός ιστός ο οποίος περιβάλλει το πυελικό πλέγμα συμπλέκεται με τον συνδετικό ιστό ο οποίος περιβάλλει την μέση ορθική αρτηρία, σχηματίζοντας τους 'μίσχους' (*stalks*) του ορθού, οι οποίοι ενώνουν τις πλάγιες επιφάνειες του ορθού με την προσθία επιφάνεια του ιερού οστού στο ύψος του τρίτου και τετάρτου ιερού τρήματος.

Κεντρομόλος Νεύρωση

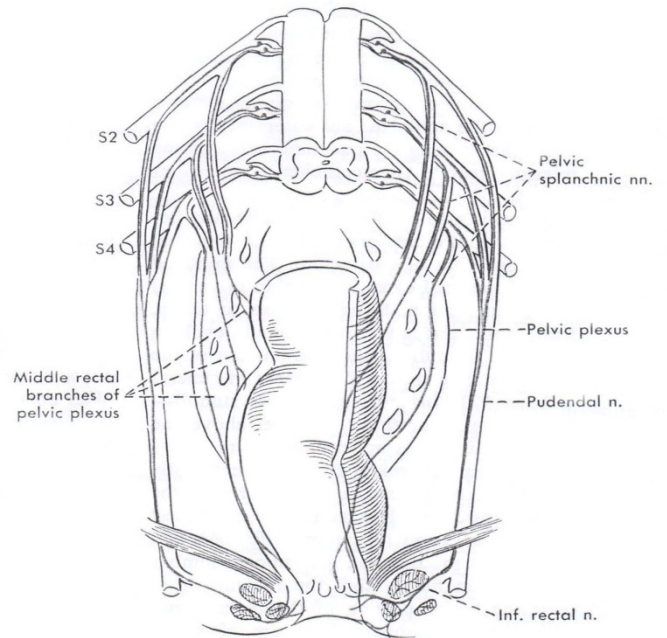
Οι κεντρομόλες ίνες του ορθού περιέχονται στα πυελικά σπλαχνικά νεύρα και συνεπώς εκφύονται από τα I₂₋₄ ιερά νεύρα. Ωστόσο, οι ίνες αυτές εγκαταλείπουν τα ιερά νεύρα μετά από σύντομη διαδρομή εντός τους και πορεύονται προς το ορθό μαζί με τις παρασυμπαθητικές ίνες μέσω των πυελικών σπλαχνικών νεύρων, του πυελικού πλέγματος και των ορθικών παραγώγων κλάδων του. Το κάτω όριο της κατανομής τους είναι η κτενιαία γραμμή, και το άνω αυτό της ορθοσιγμοειδικής συμβολής (εικόνα 16).

Οι κεντρομόλες ίνες του πρωκτού αποτελούν μέρος των αιδοϊκών (περινεϊκών) νεύρων, τα οποία επίσης καταλήγουν στα I₂₋₄ ιερά νεύρα, προερχόμενα από το περίνεο. Οι κεντρομόλες ίνες του πρωκτού και του περιπρωκτικού δέρματος συμπορεύονται με τις εκούσιες κινητικές ίνες του έξω σφιγκτήρα και εγκαταλείπουν τα περινεϊκά νεύρα ως κάτω ορθικά (αιμορροϊδικά) νεύρα.

Με βάση την διαφορετική αισθητική νεύρωση, σωματική για τον πρωκτό και σπλαχνική για το ορθό, υπάρχει λειτουργική διαφορά μεταξύ της αισθητικότητας του πρωκτικού σωλήνα και αυτής του ορθού. Το τροποποιημένο δέρμα του πρωκτικού σωλήνα είναι ευαίσθητο στην αφή, στην μεταβολή της θερμοκρασίας και στα συνήθη αλγινά ερεθίσματα. Ο βλεννογόνος του ορθού είναι αναισθητος στα ανωτέρω ερεθίσματα. Άλγος σπλαχνικού τύπου προέρχεται από διάταση του ορθού. Ωστόσο, ενώ οι ίνες του άλγους του μεγαλύτερου τμήματος του εντέρου πορεύονται μαζί με τις συμπαθητικές ίνες και συνεπώς με τα θωρακικά ή ανώτερα οσφυϊκά σπλαχνικά νεύρα, οι ίνες του άλγους από το μεγαλύτερο τμήμα του ορθού πορεύονται με τις παρασυμπαθητικές ίνες των ιερών νεύρων. Άλλες κεντρομόλες από το ορθό ίνες σχετίζονται με την ολοκλήρωση των τοπικών αντανακλαστικών και τον εκούσιο έλεγχο της αφοδεύσεως. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι στο αμιγώς συμπαθητικό σύστημα της πυέλου πορεύονται κεντρομόλες ίνες από το ορθό.



Εικόνα 15: Η παρασυμπαθητική νεύρωση ορθού και του πρωκτού. Προγαγγλιακές ίνες πορεύονται μέσω των κοιλιακών κλάδων των I₂₋₄ νεύρων, εγκαταλείπουν τα ιερά νεύρα ως πνευλικά σπλαχνικά νεύρα και πορεύονται μέσω του πνευλικού πλέγματος και των κλάδων του προς το έντερο. Οι συνάψεις λαμβάνουν χώρα στα γάγγλια του τοιχώματος του εντέρου και οι βραχείες μεταγαγγλιακές ίνες απολήγουν στις λείες μυϊκές ίνες του τοιχώματος του ορθού. (Τροποποίηση από Hollinshead WD: Anatomy for Surgeons, vol 2. The Thorax, Abdomen and Pelvis. New York: Harper & Brothers. 1956; pp: 724-30).



Εικόνα 16: Διάγραμμα της αισθητικής νευρώσεως του ορθού και του πρωκτού. Τα πνευλικά σπλαχνικά νεύρα και τα περινεϊκά νεύρα προέρχονται από τα I₂₋₄ νεύρα. Οι κεντρομόλες νευρικές οδοί του ορθού και του πρωκτού συγκλίνουν στα ιερά νεύρα και τον νωτιαίο μυελό. (Τροποποίηση από Hollinshead WD: Anatomy for Surgeons, vol 2. The Thorax, Abdomen and Pelvis. New York: Harper & Brothers. 1956; pp: 724-30).

Νεύρωση των Σφιγκτήρων του Πρωκτού και του Ανεκτήρα Μυός

Ο έσω σφιγκτήρας έχει αυτόνομη κινητική νεύρωση από συμπαθητικές ίνες, η διέγερση των οποίων προκαλεί σύσπαση, και από παρασυμπαθητικές ίνες, η διέγερση των οποίων προκαλεί χάλαση. Οι παρασυμπαθητικές ίνες πορεύονται εντός των πνευλικών σπλαχνικών νεύρων μαζί με τις κεντρομόλες ίνες, οι οποίες άγουν το ερέθισμα της διατάσεως του ορθού. Ο ανεκτήρας του πρωκτού, και εν προκειμένω ο ηβορθικός μυς έχει σωματική νεύρωση από τα I₃₋₄ νεύρα. Τέλος η κινητική νεύρωση του έξω σφιγκτήρα προέρχεται από τον κάτω ορθικό κλάδο του περινεϊκού (έσω αιδοϊκού) νεύρου (I₂₋₃) και από τον περινεϊκό κλάδο του I₄ νεύρου.

Χειρουργική Ανατομία των Αυτονόμων Νεύρων της Πυέλου

Άνω Υπογάστρια Πλέγματα

Τα άνω υπογάστρια πλέγματα απαρτίζουν ένα δίκτυο συμπαθητικών πλεγμάτων υπό τον διχασμό της αορτής

και άνω της εισόδου στην πύελο. Κρανιακά, συνενούνται με τα συμπαθητικά στελέχη και το αορτικό πλέγμα, και ουραίως συνεχίζουν ως υπογάστρια νεύρα, τα οποία ενώνουν τα άνω και τα κάτω υπογάστρια (πυελικά) πλέγματα.

Υπογάστρια Νεύρα

Προ της εισόδου στην πύελο, το άνω υπογάστριο πλέγμα διχάζεται σε δύο επιμηκυμένα λεπτά στελέχη, τα υπογάστρια νεύρα, τα οποία πορεύονται περί τα 1-2cm επί τα έσω των ουρητήρων και επί του οπισθοπλαγίου τοιχώματος της πυέλου. Τα υπογάστρια νεύρα ευρίσκονται επιπολής στο χειρουργικό επίπεδο μεταξύ περιτοναίου και ενδοπυελικής περιτονίας. Στο επίπεδο αυτό τα νεύρα περιέχουν αμιγώς συμπαθητικές ίνες. Το ορθό και το μεσοορθό επενδύονται από ένα λεπτό ομαλό στρώμα ίδιας περιτονίας, η οποία ευρίσκεται αμέσως προσθίως των υπογαστρίων νεύρων (εικόνα 14). Τα στελέχη των υπογαστρίων νεύρων πορευόμενα ουραίως, δίνουν πολλούς μικρούς μη σημαντικούς ορθικούς κλάδους στην οπισθοπλαγία επιφάνεια του μεσοορθού, οι οποίοι προφανώς διατέμνονται κατά την χειρουργική παρασκευή του ορθού. Τελικώς, τα υπογάστρια νεύρα εγκαταλείπουν την οπισθοπλαγία επιφάνεια του μεσοορθού, πορεύονται στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα και ενώνονται με τα πυελικά σπλαχνικά (παρασυμπαθητικά) νεύρα στο πλάγιο τμήμα των πλαγίων συνδέσμων του ορθού, σχηματίζοντας το πυελικό (κάτω υπογάστριο) πλέγμα.

Στυτικά Νεύρα (nervi erigentes)

Τα πυελικά παρασυμπαθητικά (σπλαχνικά) νεύρα (nervi erigentes) διαπερνούν την ενδοπυελική περιτονία οπισθίως και εισέρχονται στο πυελικό πλέγμα και συνενώνονται με τα συμπαθητικά υπογάστρια νεύρα. Η συνένωσή τους έχει σχήμα Y (εικόνα 15).

Πυελικό Πλέγμα

Το πυελικό πλέγμα σε κάθε πλευρά σχηματίζεται από το υπογάστριο νεύρο το οποίο φέρει τις συμπαθητικές ίνες του πλέγματος. Επίσης, τα συμπαθητικά γάγγλια της πυέλου συνεισφέρουν στο πλέγμα μικρό αριθμό συμπαθητικών ινών. Οι παρασυμπαθητικές ίνες του πλέγματος προέρχονται από τα πυελικά σπλαχνικά νεύρα. Αισθητικές ίνες ακολουθούν τις παρασυμπαθητικές ίνες στο πυελικό πλέγμα.

Κατά συνέπεια, το πυελικό πλέγμα είναι ένα δίκτυο νεύρων το οποίο ευρίσκεται πλαγίως του περιφερικού τριτημόριου του ορθού. Εκτός του ορθού, το πυελικό πλέγμα στο άρρεν ευρίσκεται πλαγίως των σπερματοδόχων κύστεων, του προστάτη και της ουροδόχου κύστεως, ενώ στο θήλυ ευρίσκεται πλαγίως του τραχήλου της μήτρας, του θόλου του κόλπου και του οπισθίου τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως, εκτεινόμενο εντός του πλατέος συνδέσμου. Επί τα εκτός του πλέγματος ευρίσκονται τα έσω λαγόνια αγγεία και οι κλάδοι τους και ο ανεκκτήρας, ο κοκκυγικός και ο έσω θυροειδής μυς. Οπισθίως του πλέγματος ευρίσκονται τα ιερά και κοκκυγικά πλέγματα, και άνω του πλέγματος τα άνω κυστικά αγγεία και οι αποφραχθείσες ομφαλικές αρτηρίες.

Σηραγγώδη Νεύρα

Από το κατώτερο τμήμα του κάτω υπογαστρίου πλέγματος σχηματίζεται το προστατικό πλέγμα, το οποίο περιέχει ευμεγέθη νεύρα τα οποία νευρώνουν κατά σειρά: τον προστάτη, τις σπερματοδόχες κύστες, τους εκσπερματιστικούς πόρους, τα σηραγγώδη σώματα, το σπογγιώδες σώμα, την μεμβρανώδη και πείκη μοίρα της ουρήθρας και τους βολβοουρηθραίους αδένες. Τα νεύρα προς τα σηραγγώδη σώματα σχηματίζουν το έλασσον και το μείζον σηραγγώδες νεύρο, τα οποία εγειρόμενα από το πρόσθιο τμήμα του προστατικού πλέγματος, ενώνονται με κλάδους του περινεϊκού (έσω αιδοϊκού) νεύρου και ακολούθως διέρχονται υπό τον κάτω ηβικό σύνδεσμο.

Οι κλάδοι του πυελικού πλέγματος προς το ορθό πορεύονται από έξω προς τα έσω αμέσως κάτω από το περιτόναιο. Τα νεύρα τα οποία κατευθύνονται προς στην ουροδόχο κύστη και στα γεννητικά όργανα πορεύονται βαθύτερα και συγκλίνουν προσθίως. Τα σηραγγώδη νεύρα οδεύουν σε νευραγγειακά δεμάτια στα πλάγια όρια της περιτονίας του Denonvillier. Οι κλάδοι του πυελικού πλέγματος προς το ορθό πορεύονται οπισθίως της περιτονίας του Denonvillier, ενώ οι κλάδοι του πλέγματος προς την ουροδόχο κύστη και στα γεννητικά όργανα πορεύονται προσθίως της περιτονίας του Denonvillier, στα οπισθοπλαγία όρια της κορυφής και της βάσεως του προστάτη.

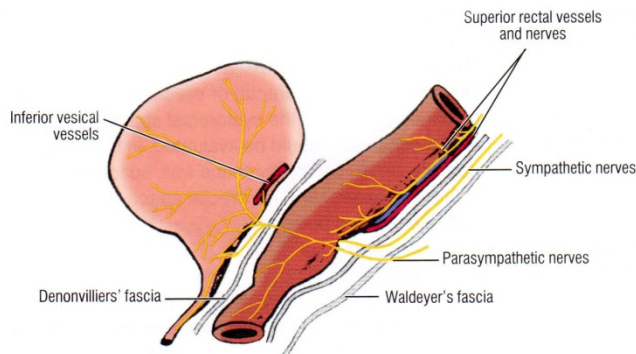
Ανατομία των Νεύρων επί Ορθοπρωκτικής Αγενεσίας

Με βάση τα όσα αναφέρει ο Daves, η νεύρωση του ορθού, της ουροδόχου κύστεως και των έσω γεννητικών οργάνων επί ορθοπρωκτικής δυσγενεσίας στο άρρεν παρουσιάζει ανωμαλίες, η σημαντικότερη από τις οποίες

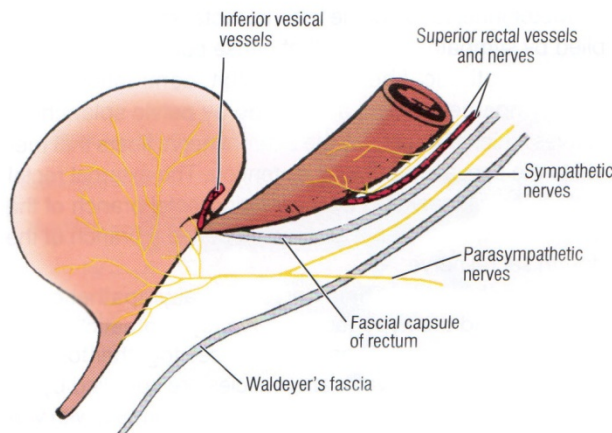
είναι η μετατόπιση του πυελικού πλέγματος και των κλάδων του προς την μέση γραμμή. Επειδή η πυελική περιτονία είναι συχνά ελλειμματική, οι νευρικοί κλάδοι της πυέλου είναι πλέον ευάλωτοι σε τραυματισμό κατά την διενέργεια επεμβάσεων επί του ορθοπρωκτού (εικόνες 17,18).

Θέσεις Διεγχειρητικού Τραυματισμού των Νεύρων

Η απολίνοση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας κατά την έκφυσή της από την αορτή συνεπάγεται τον τραυματισμό του υπογαστρίου πλέγματος. Η ασφαλής οπισθία παρασκευή του ορθού διενεργείται δια του χαλαρού συνδετικού ιστού μεταξύ της σπλαχνικής περιτονίας του ορθού και τοιχωματικής προϊερής περιτονίας, εγκαταλείποντας τα υπογάστρια νεύρα ασφαλώς επί της προϊερής περιτονίας. Σε αντίθετη περίπτωση, τα υπογάστρια νεύρα είναι δυνατό να διαταμούν καθώς τείνουν να έρχονται σε στενότερη επαφή με την ορθική περιτονία. Κατά την πλαγία παρασκευή του ορθού, η επέκταση πέραν των πλαγίων συνδέσμων του ορθού συνεπάγεται τραυματισμό του πυελικού πλέγματος. Κατά την ίδια λογική ο εκτεταμένος πλάγιος ριζικός λεμφαδενικός καθαρισμός της πυέλου καταστρέφει το πυελικό πλέγμα. Η βλάβη συνήθως αφορά τόσο τις συμπαθητικές όσο και τις παρασυμπαθητικές ίνες. Τέλος, κατά την πρόσθια παρασκευή του ορθού, εάν αυτή δεν διενεργείται ακριβώς επί της περιτονίας του Denonvillier, υπάρχει ο κίνδυνος τραυματισμού των σπαραγγωδών νεύρων και των περιφερικών παρασυμπαθητικών κλάδων του πυελικού πλέγματος.



Εικόνα 17: Η ανατομία του πυελικού νευρικού πλέγματος επί φυσιολογικού ορθού και πρωκτού. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).



Εικόνα 18: Η ανατομία του πυελικού νευρικού δικτύου επί ορθοπρωκτικής αγενεσίας με ορθοκυστικό συρίγγιο. (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).

Προτεινόμενα Χειρουργικά Πεδία Προσθίας Χαμηλής Εκτομής του Ορθού (ΧΠΕΟ)

Κατά την διενέργεια της ΧΠΕΟ προτείνεται η διενέργεια της παρασκευής διαμέσου των ακόλουθων πεδίων:

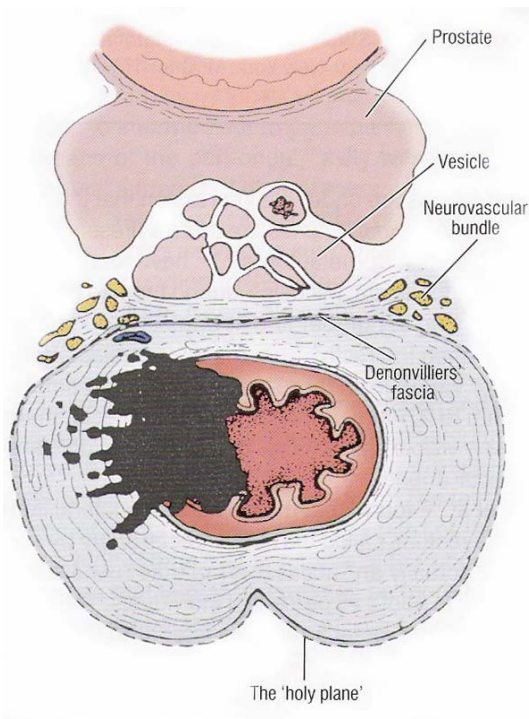
Πεδίο Προσθίως του Προσθίου Μεσοορθού: Το μεσοορθικό λίπος περιβάλλει το ορθό και προσθίως κατά το μέσο τριτημόριό του. Η ορθή ογκολογικώς παρασκευή περιλαμβάνει την είσοδο προσθίως της περιτονίας του Denonvillier, εγκαταλείποντας προσθίως ανέπαφα τα νευρικά δεμάτια του πυελικού πλέγματος και τις

σπερματοδόχους κύστες στο άρρεν και το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου στο θήλυ.
Το *Οπίσθιο Επίπεδο Παρασκευής* του ορθού και του μεσοορθού ευρίσκεται μεταξύ της σπλαχνικής μεσοορθικής περιτονίας και της προϊερής περιτονίας του Waldeyer. Τα υπογάστρια νεύρα διασχίζουν το συγκεκριμένο χώρο, αναγνωρίζονται ευκόλως και παρασκευάζονται αποχωριζόμενα από την μεσοορθική περιτονία (εικόνες 19, 20). Η παρασκευή κατά το *Πλάγιο Επίπεδο* περιλαμβάνει την διατομή των πλαγίων συνδέσμων του ορθού επί του μεσοορθού για την αποφυγή του τραυματισμού του πυελικού πλέγματος, το οποίο ευρίσκεται επί τα εκτός της σπλαχνικής μεσοορθικής περιτονίας στο επίπεδο του πλαγίου τμήματος των πλαγίων συνδέσμων του ορθού. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι ανατομικές, ιστολογικές, φυσιολογικές και νοσολογικές διαφορές μεταξύ των περιοχών του πρωκτού άπω και εγγύς της κτενιαίας γραμμής.

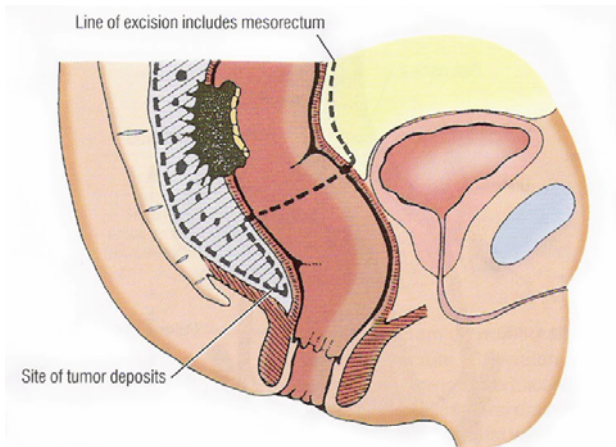
ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Διαφορές Ουραίως και Κεφαλώς της Κτενιαίας Γραμμής

	ουραίως της κτενιαίας γραμμής	κεφαλώς της κτενιαίας γραμμής
εμβρυολογική προέλευση	εξώδερμα	ενδόδερμα
ανατομία		
<i>επιθήλιο</i>	πολύστιβο πλακώδες	μονόστιβο κυλινδρικό
<i>αρτηριακή παροχή</i>	κάτω ορθική αρτηρία	άνω ορθική αρτηρία
<i>φλεβική αποχέτευση</i>	συστηματική, με την κάτω ορθική φλέβα	πυλαία, μέσω άνω ορθικής φλέβας
<i>λεμφική αποχέτευση</i>	βουνωνικοί λεμφαδένες	πυελικοί και οσφυϊκοί λεμφαδένες
<i>νεύρωση</i>	κάτω ορθικά νεύρα (σωματικά)	αυτόνομα νεύρα (σπλαχνικά)
φυσιολογία	σωματική αισθητικότητα	σπλαχνική αισθητικότητα
παθολογία		
<i>καρκίνος</i>	εκ πλακωδών κυττάρων	αδενοκαρκίνωμα
<i>κίρσοι</i>	εξωτερικοί αιμορροϊδικοί όζοι	αιμορροϊδες



Εικόνα 19: Σχηματική αναπαράσταση των σχέσεων του μεσοορθού ως προς τις ανατομικές δομές στο άρρεν και του πεδίου παρασκευής κατά την εκτομή του ορθού και μεσοορθού για καρκίνο του ορθού ('holy plane'). (Από Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, et al: Large intestine and anorectum. In: (eds) Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004; pp: 863-1002).



Εικόνα 20: Σχηματική αναπαράσταση των πεδίων παρασκευής ορθού και μεσοορθού, για καρκίνο του ορθού ('holy plane'). Το προτεινόμενο πεδίο της εκτομής παρουσιάζεται με διακεκομμένη γραμμή. (Τροποποιημένη από Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH: The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982; 69: 613-6).

B. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

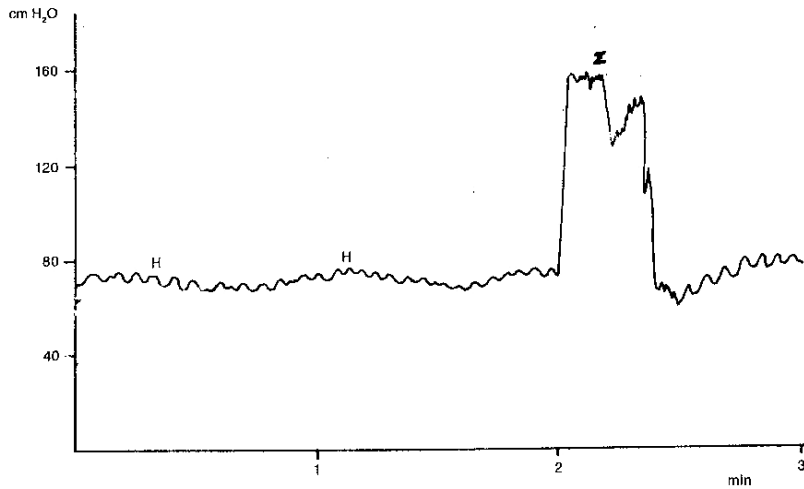
Οι κύριες κινητικές λειτουργίες της ορθοπρωκτικής περιοχής είναι η εγκράτεια των κοπράνων και η αφόδευση του απέπτου υπολείμματος σε κοινωνικώς αποδεκτό χώρο και χρόνο. Και οι δύο ανωτέρω λειτουργίες εξαρτώνται και ρυθμίζονται από μια σειρά επιμέρους πολυπλόκων μηχανισμών, οι οποίοι δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί μέχρι σήμερα. Οι επιμέρους μηχανισμοί περιλαμβάνουν ειδικές ανατομικές κατασκευές με ιδιαίτερη ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα και αντίστοιχη αισθητική και κινητική νεύρωση, τοπικά και νωτιαία αντανακλαστικά και έλεγχο από φλοιώδη και υποφλοιώδη κέντρα του εγκεφάλου.

Ηλεκτρομυϊκή και Κινητική Δραστηριότητα των Σφιγκτήρων του Πρωκτού

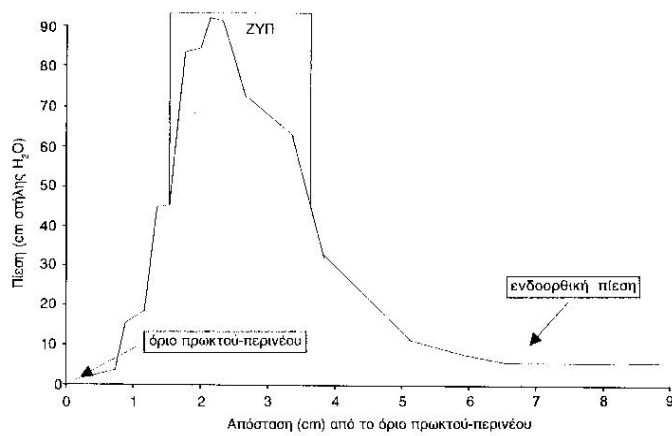
Η μυϊκή κατασκευή του πρωκτικού σωλήνα, η οποία ρυθμίζει την κινητική συμπεριφορά της ορθοπρωκτικής περιοχής, περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο τον έσω και έξω σφιγκτήρα και την αγκύλη του ηβοορθικού μυός. Κατά δεύτερο λόγο, στην κινητική συμπεριφορά της ορθοπρωκτικής περιοχής συμβάλλει και η κυρία μάζα του ανελκτήρα του πρωκτού. Ο έσω σφιγκτήρας, αν και αποτελεί το ιδιαίτερος πεπαχυσμένο ακροτελεύτιο τμήμα της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας του ορθού, παρουσιάζει τελειώς διάφορη ηλεκτρομυϊκή συμπεριφορά από αυτή της κυκλοτερούς στοιβάδας, οπουδήποτε αλλού στο παχύ έντερο. Ο έσω σφιγκτήρας του πρωκτού ευρίσκεται σε συνεχή τονική σύσπαση, ακόμη και σε *in vivo* παρασκευάσματα, και μάλιστα μεγαλύτερου ύψους από την αντίστοιχη των κυκλοτερών μυϊκών ινών του κόλου⁷. Στην ηλεκτρομυογραφία, ο έσω σφιγκτήρας παρουσιάζει φασική δραστηριότητα με την μορφή κολποειδών εκπολώσεων της κυτταρικής μεμβράνης σε ρυθμό 11-20 κύκλων/min, οι οποίες καλούνται βραδέα κύματα (slow waves). Τα βραδέα κύματα του έσω σφιγκτήρα συνεχίζουν να παρατηρούνται και μετά την παράλυση του έξω σφιγκτήρα ή την εισαγωγή γενικής αναισθησίας⁸. Επιπροσθέτως, στο 70% των υγιών ανθρώπων παρατηρείται και δεύτερης μορφής ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα του έσω σφιγκτήρα, του τύπου κυμάτων εκπολώσεων, τα οποία αποκαλούνται υπερβραδέα κύματα. (ultra slow waves) και παρουσιάζουν μέση συχνότητα περίπου 1.6 κύκλων/min⁸. Αν και έχουν καταγραφεί κύματα πίεσεων του πρωκτού με παρόμοια συχνότητα στους ίδιους ανθρώπους, δεν έχει ταυτοποιηθεί σταθερή συσχέτιση μεταξύ ηλεκτρικής δραστηριότητας και πιέσεων του έσω σφιγκτήρα. Οι Bartolo και συν σε φορητή ταυτόχρονη καταγραφή των πρωκτικών πιέσεων και της ηλεκτρικής δραστηριότητας του έσω σφιγκτήρα, διαπίστωσαν ότι η αύξηση της πίεσεως ηρεμίας του πρωκτού συνοδεύεται σταθερώς από αύξηση της συχνότητας, αλλά όχι του ύψους, των βραδέων, και λιγότερο σταθερώς των υπερβραδέων, ηλεκτρικών κυμάτων του έσω σφιγκτήρα. Η διάταση του ορθού προκαλεί ταυτοχρόνως ελάττωση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του έσω σφιγκτήρα και πτώση της πίεσεως ηρεμίας του πρωκτού. Εν γένει, αυξημένη παρουσία υπερβραδέων κυμάτων παρατηρείται σε ασθενείς με αυξημένη πίεση ηρεμίας του πρωκτού, όπως σε όσους πάσχουν από αιμορροϊδοπάθεια ή ραγάδα του πρωκτικού δακτυλίου^{9,10}. Ο έξω σφιγκτήρας παρουσιάζει συνεχή τονική δραστηριότητα ακόμη και εν ηρεμία¹¹ και κατά τον ύπνο, η οποία μεταβάλλεται αναλόγως της θέσεως και της φυσικής δραστηριότητας¹². Η τονική δραστηριότητα του έξω σφιγκτήρα ελαττώνεται κατά την διάρκεια του ύπνου, ελαττώνονται όμως και οι ενδοορθικές πιέσεις και έτσι διατηρείται η εγκράτεια.

Σε κατάσταση ηρεμίας, ο τόνος του πρωκτικού σφιγκτηριακού συμπλέγματος δημιουργεί μία πίεση στον αυλό του πρωκτού, η οποία καλείται πίεση ηρεμίας. Υπάρχουν ισχυρά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία για το 70-85% της πίεσεως ηρεμίας υπεύθυνος είναι ο τόνος του έσω σφιγκτήρα^{11,13}. Η φυσιολογική μέση μεγίστη πίεση ηρεμίας του πρωκτού κυμαίνεται μεταξύ 60 και 85mmHg, αναλόγως της τεχνικής μετρήσεώς της (εικόνα 1)¹⁴. Η κατανομή της πίεσεως ηρεμίας, τόσο σε επίμηκες όσο και σε εγκάρσιο επίπεδο, δεν είναι ομοιογενής. Έχει δειχθεί μανομετρικώς ότι η πίεση ηρεμίας του πρωκτού στο κεντρικό του άκρο είναι εμφανώς μεγαλύτερη από την ενδοορθική (10-12mmHg) και αυξάνεται περιφερικότερα. Στην περιοχή η οποία αντιστοιχεί η πάχυνση του περιφερικού άκρου του έσω σφιγκτήρα, η πίεση ηρεμίας αυξάνει σημαντικώς, δημιουργώντας την ζώνη υψηλών πιέσεων (high pressure zone-HPZ), η οποία έχει μήκος περίπου 1.5-2cm. Μέσα στην ζώνη υψηλών πιέσεων, ευρίσκεται το σημείο της μεγίστης πίεσεως ηρεμίας και σε απόσταση 1.5cm περίπου από το πρωκτοδερματικό όριο. Από μανομετρική άποψη, ως ζώνη υψηλών πιέσεων ορίζεται η περιοχή του πρωκτού όπου οι πιέσεις ηρεμίας οι οποίες επικρατούν είναι μεγαλύτερες από τη μισή τιμή της μεγίστης καταγεγραφομένης πίεσεως (εικόνα 2). Παρομοίως, η κατανομή της πίεσεως ηρεμίας του πρωκτού διαφέρει και σε εγκάρσιο επίπεδο.

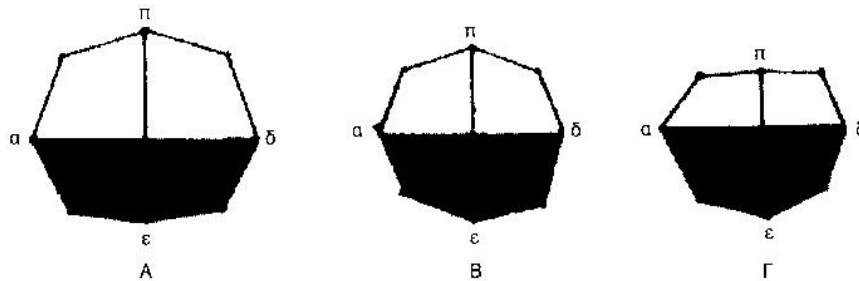
Συγκεκριμένως, στο κεντρικό τμήμα του πρωκτικού σωλήνα, υπεύθυνο για το μεγαλύτερο μέρος της πίεσης ηρεμίας είναι το οπίσθιο ήμισυ του σφιγκτηριακού συμπλέγματος. Στο μέσο τριτημόριο του άξονα του πρωκτικού σωλήνα, τα πλάγια τμήματα του σφιγκτήρα είναι υπεύθυνα για το μεγαλύτερο μέρος της πίεσης ηρεμίας η οποία μετράται στο ύψος αυτό, ενώ το πρόσθιο τμήμα του πρωκτικού σφιγκτήρα είναι υπεύθυνο για το μεγαλύτερο μέρος της πίεσης που μετράται στο ύψος του περιφερικού τριτημορίου του πρωκτικού σωλήνα (εικόνα 3).



Εικόνα 1: Μανομετρική καταγραφή πίεσης ηρεμίας (H) και συκρατήσεως του πρωκτού (Σ).



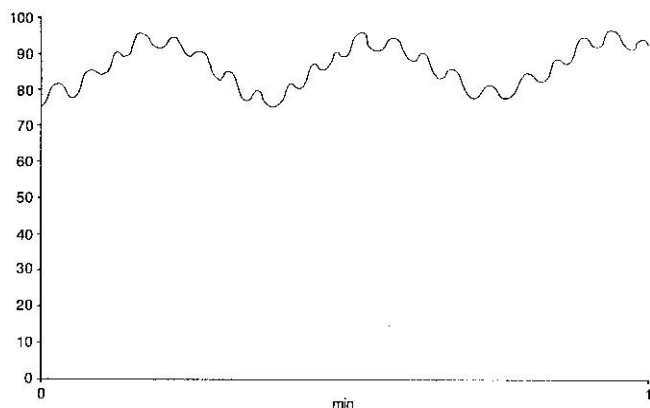
Εικόνα 2: Μανομετρική καταγραφή της ζώνης υψηλών πιέσεων ηρεμίας του πρωκτού με σταδιακή έλξη του καθετήρα.



Εικόνα 3: Κατανομή των πιέσεων του πρωκτού σε εγκάρσιο επίπεδο. Α. Κεντρικός πρωκτικός σωλήνας. Β. Μέσος

πρωκτικός σωλήνας. Γ. Περιφερικός πρωκτικός σωλήνας. α: αριστερά, δ: δεξιά, π: πίσω, ε: εμπρός.

Όπως στον ηλεκτρομυογραφικό έλεγχο έτσι και κατά την διάρκεια των μετρήσεων των ενδοπρωκτικών πιέσεων, παρατηρούνται μεταβολές της πίεσεως ηρεμίας, οι οποίες σχετίζονται με την φυσική δραστηριότητα και την λήψη τροφής ή τον ύπνο, χωρίς όμως να ταυτίζονται χρονικώς ή ως προς την ένταση με αντίστοιχες μεταβολές της ηλεκτρικής δραστηριότητας, οι οποίες καταγράφονται στην ταυτόχρονη ηλεκτρομυογραφία¹. Κατά την μανομετρική καταγραφή των πρωκτικών πιέσεων σε κατάσταση ηρεμίας, παρατηρούνται μεταβολές με την μορφή βραδέων και υπερβραδέων κυμάτων δύο διαφορετικών συχνοτήτων: μιας των 11-16κύκλων/min με ύψος 3-5mmHg και μιας δεύτερης των 1.4-2.2κύκλων/min με ύψος 25-35mmHg (εικόνα 4).



Εικόνα 4: Μανομετρική καταγραφή πίεσεως ηρεμίας του πρωκτού, με παρουσία βραδέων και υπερβραδέων κυμάτων.

Τα βραδέα κύματα παρατηρούνται στο σύνολο σχεδόν των υγιών, κατά τα 2/3 περίπου του χρόνου καταγραφής. Τα υπερβραδέα κύματα παρατηρούνται περίπου στο ¼ των υγιών και κατά το 10% περίπου του χρόνου καταγραφής. Οι Oskin και συν¹⁵, σε συνεχή μανομετρική καταγραφή των πρωκτικών πιέσεων υγιών, παρατήρησαν ότι η μέση πίεση ηρεμίας δεν μεταβάλλεται σημαντικώς κατά τις διάφορες φυσικές καταστάσεις. Συγκεκριμένως, είναι ίδια τόσο κατά την διάρκεια της ημέρας, είτε σε νηστεία είτε μεταγευματικώς, όσο και κατά τον ύπνο. Όμως οι από λεπτό σε λεπτό μεταβολές της πίεσεως ηρεμίας είναι σημαντικώς μεγαλύτερες κατά την διάρκεια της ημέρας σε σχέση με αυτές οι οποίες καταγράφονται κατά τον ύπνο. Οι ανωτέρω συγγραφείς αναφέρουν τα υπερβραδέα κύματα ως κύματα αύξησης της πίεσεως ηρεμίας του πρωκτού, ενώ διακρίνουν και κύματα ελαττώσεως της πίεσεως του πρωκτού, τα οποία προφανώς αντιστοιχούν σε χαλάσεις του πρωκτικού σφιγκτήρα, στα πλαίσια του μηχανισμού ελέγχου του ορθικού δείγματος (βλέπε κατωτέρω). Η συχνότητα των κυμάτων αύξησης της πίεσεως του πρωκτού είναι σημαντικώς μεγαλύτερη κατά την διάρκεια της ημέρας απότι κατά τον ύπνο, και η εμφάνισή τους σχετίζεται με την κίνηση του σώματος. Η συχνότητα των κυμάτων ελαττώσεως της πίεσεως του πρωκτού είναι επίσης μεγαλύτερη κατά την διάρκεια της ημέρας και ιδίως μεταγευματικώς. Τα κύματα ελαττώσεως της πίεσεως είναι συνήθως αυτόματα και λιγότερο συχνά σχετίζονται με την κίνηση του σώματος. Οι ανωτέρω μεταβολές της πίεσεως ηρεμίας του πρωκτού αποσκοπούν στην διατήρηση της εγκρατείας των κοπράνων κατά την διάρκεια των μεταβολών των φυσικών συνθηκών εντός του 24ώρου.

Ο έξω σφιγκτήρας παρουσιάζει συνεχή ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα, η οποία μεταφράζεται σε τονική δραστηριότητα, ακόμη και κατά την διάρκεια του ύπνου¹¹. Η φασική δραστηριότητα του έξω σφιγκτήρα εκφράζεται: α) με την εκουσία σύσπαση του μυός και την ανάπτυξη της πίεσεως συγκρατήσεως και β) με την αντανακλαστική σύσπαση του μυός κατά τον ερεθισμό του δέρματος του περινέου ή την διενέργεια δακτυλικής εξετάσεως¹⁶. Η εκουσία σύσπαση των μυών του πυελικού εδάφους δημιουργεί την πίεση συγκρατήσεως (εικόνα 1). Η πίεση συγκρατήσεως είναι κατά κύριο λόγο αποτέλεσμα της συσπάσεως του έξω σφιγκτήρα και κατά δεύτερο λόγο του ηβοορθικού μυός, αλλά και του συνόλου της μάζας του ανεγκτήρα μυός του πρωκτού. Η σύσπαση του ηβοορθικού μυός οξύνει την ορθοπρωκτική συμβολή μετατοπίζοντάς την προς την ηβική σύμφυση, ενώ η σύσπαση της κυρίας μάζας του ανεγκτήρα του πρωκτού μετατοπίζει τον πρωκτό μαζί με το πυελικό έδαφος προς τα άνω^{14, 17}. Η πίεση συγκρατήσεως παρουσιάζει παρομοία επιμήκη και εγκάρσια

κατανομή με την πίεση ηρεμίας. Η μέση μεγίστη τιμή της είναι φυσιολογικώς 50-100% μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της πίεσεως ηρεμίας και μετράται επίσης στην ζώνη υψηλής πίεσεως. Για την επαρκή ανάπτυξη πίεσεως συγκρατήσεως είναι απαραίτητη η ακεραιότητα των προσαγωγών και απαγωγών νευρικών οδών μεταξύ των μυών του πυελικού εδάφους και του νωτιαίου μυελού, αλλά και κεντρικότερα των φλοιωδών κέντρων¹⁶.

Η εκουσία σύσπαση των μυών του πρωκτού δεν διαρκεί περισσότερο από 45-60sec (σφιγκτηριακή αντοχή – sphincter endurance) και παρουσιάζει την μεγίστη τιμή της κατά τα πρώτα 30sec^{14, 17}. Η αξιολόγηση της σφιγκτηριακής αντοχής του έξω σφιγκτήρα με τον υπολογισμό του δείκτη κοπώσεως (fatigue rate index), παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την λειτουργία του μυός, τόσο στους υγιείς, όσο και τους ασθενείς με ποικίλου βαθμού ανεπάρκεια των μυών του πρωκτού. Ο δείκτης κοπώσεως υπολογίζεται από την διαφορά μεταξύ πίεσεως συγκρατήσεως και πίεσεως ηρεμίας προς την μεταβολή της πίεσεως του σφιγκτήρα συναρτήσει του χρόνου (ρυθμός κοπώσεως), όταν ο εξεταζόμενος εκτελεί έως εξαντλήσεως, εκουσία σύσφιξη του πρωκτού¹⁸.

Δείκτης Κοπώσεως (min) = (Πίεση Συγκρατήσεως – Πίεση Ηρεμίας, mmHg) / (ρυθμός κοπώσεως)

Ουσιαστικώς, ο δείκτης αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα σε sec το οποίο απαιτείται για την πλήρη κόπωση του έξω σφιγκτήρα και την πώση της πίεσεως συγκρατήσεως στα επίπεδα αυτής της ηρεμίας. Έχει δειχθεί στατιστικώς σημαντική διαφορά του δείκτη μεταξύ υγιών και πασχόντων από ελάσσονα ακράτεια και ασθενών με μείζονα ακράτεια¹⁸.

Η νύξη με βελόνη του δέρματος του περινέου πλησίον του πρωκτού και η έναρξη της προσπαθείας για δακτυλική εξέταση προκαλούν σύσπαση του έξω σφιγκτήρα. Η σύσπαση είναι αντανακλαστική μέσω νωτιαίων νευρικών τόξων¹⁹. Ο τραυματισμός του νωτιαίου μυελού προκαλεί επίταση της απαντήσεως των ανωτέρω αντανακλαστικών, με περαιτέρω αύξηση της πίεσεως του έξω σφιγκτήρα^{20, 21}. Αντανακλαστική σύσπαση, μέσω υψηλοτέρων νωτιαίων αντανακλαστικών, του έξω σφιγκτήρα και των υπολοίπων μυών του πυελικού εδάφους παρατηρείται επίσης κατά τον βήχα και την δοκιμασία Valsalva.

Αντανακλαστικοί Μηχανισμοί της Ορθοπρωκτικής Περιοχής

Πέραν της ανατομικής και λειτουργικής ακεραιότητας των μυών του πυελικού εδάφους, στην εξυπηρέτηση των λειτουργιών της ορθοπρωκτικής περιοχής συμβάλλουν διάφορα τοπικά αντανακλαστικά. Ήδη αναφέρθηκαν το πρωκτοδερματικό αντανακλαστικό και τα αντανακλαστικά αυξήσεως της πίεσεως του πρωκτού κατά τον βήχα και την δοκιμασία Valsalva, τα οποία έχουν προφανή σκοπό την διατήρηση της εγκρατείας των κοπράνων, ιδίως κατά την οξεία και μεγάλη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως. Κατωτέρω θα αναφερθούν το αντανακλαστικό της απαντήσεως υποδοχής του ορθού, το ανασταλτικό ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό, η αντανακλαστική απάντηση των σφιγκτήρων στην προσπάθεια για αφόδευση και η αντανακλαστική απάντηση των σφιγκτήρων στην διάταση του ορθού.

Αντανακλαστικό της Απαντήσεως Υποδοχής του Ορθού

Με την είσοδο μικρής μάζας κοπράνων στο ορθό από το σιγμοειδές, παρατηρείται αύξηση της ενδοαυλικής πίεσεως του ορθού, διάρκειας 1-2min, η οποία ακολούθως επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα. Έτσι, το ορθό διατηρεί την ενδοαυλική πίεσή του σε χαμηλά επίπεδα, παρά την σταδιακή αύξηση του περιεχομένου του. Σε φυσιολογικές συνθήκες, όταν ο όγκος των κοπράνων στην λήκυθο του ορθού υπερβεί τα 150cc, η ενδοορθική πίεση αρχίζει να αυξάνεται σταθερώς και φθάνει την μεγίστη τιμή της με ενδοορθικό όγκο της τάξεως των 300cc περίπου, ο οποίος και αποτελεί τον μέγιστο ανεκτό ενδοορθικό όγκο. Το συγκεκριμένο αντανακλαστικό φέρεται ως απάντηση υποδοχής (accommodation response) του ορθού και προσομοιάζει των αντιστοιχών της χαλάσεως υποδοχής του στομάχου και της ουροδόχου κύστεως. Το αντανακλαστικό εξυπηρετείται με την διέγερση νευρικών απολήξεων του τύπου των τασεούποδοχέων, οι οποίοι κατασκηνώνουν τόσο στο τοίχωμα του ορθού όσο και στην μυϊκή μάζα του πυελικού εδάφους^{22, 23} και άγουν κεντρομόλως τα ερεθίσματα από τις μεταβολές της τάσεως στην περιοχή της ορθικής ληκύθου στο ύψος των I₂₋₄ νευροτομιών²⁴. Το αντανακλαστικό της απαντήσεως υποδοχής ελέγχεται από ανώτερα κέντρα, τα οποία είναι δυνατόν να καταστείλουν προσωρινώς την έπειξη για αφόδευση.

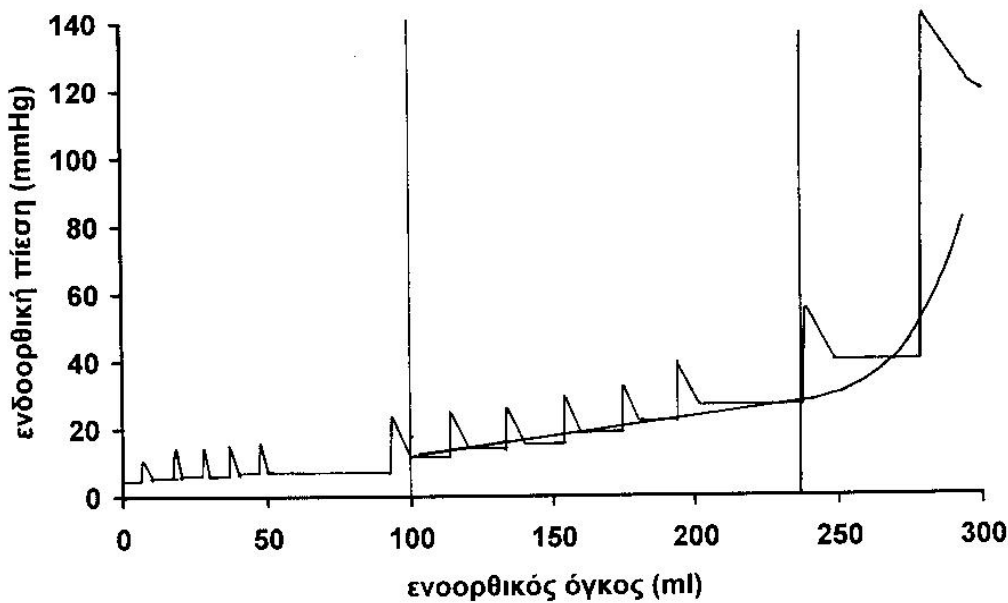
Κατά την διάρκεια της αυξήσεως του ενδοορθικού όγκου από 150 μέχρι τα 300cc και αντιστοιχώς της ενδοορθικής πίεσεως, αναπτύσσεται σταδιακά η έπειξη για αφόδευση, η οποία είναι εντονοτάτη στο ύψος του μεγίστου ανεκτού ενδοορθικού όγκου. Ο λόγος της αυξήσεως του ενδοορθικού όγκου προς την μονάδα αυξήσεως της ενδοορθικής πίεσεως ($\Delta v/\Delta p$) ορίζεται ως *ευενδοτότητα του ορθού* (rectal compliance) (εικόνα 5). Όσο μεγαλύτερη είναι η ευενδοτότητα του ορθού τόσο μεγαλύτεροι ενδοορθικοί όγκοι απαιτούνται για την

ανάπτυξη της επείξεως για αφόδευση. Αντιθέτως, η ανάπτυξη επείξεως για αφόδευση με μικρή ποσότητα κοπράνων στο ορθό υποδηλώνει χαμηλή ευενδοτότητα. Αύξηση της ευενδοτότητας του ορθού παρατηρείται στην βαρεία δυσκοιλιότητα βραδείας διαβάσεως²⁵, ενώ ελάττωση σε φλεγμονώδεις παθήσεις²⁶ και ακτινική εντερίτιδα²⁷ του ορθού. Η έπειξη για αφόδευση δημιουργείται με μικρότερο όγκο κοπράνων και φυσιολογική ευενδοτότητα του ορθού, όταν ο ρυθμός συγκεντρώσεώς τους στο ορθό είναι ιδιαίτερος ταχύς, γεγονός το οποίο δεν επιτρέπει την λειτουργία της απαντήσεως υποδοχής. Η διατασιμότητα και η ευενδοτότητα του τοιχώματος του ορθού καθώς και η χωρητικότητα της ληκύθου του ορθού καθορίζουν το μέγιστο όγκο των κοπράνων άνω του οποίου παύει να παράγεται το αντανακλαστικό της απαντήσεως υποδοχής του ορθού.

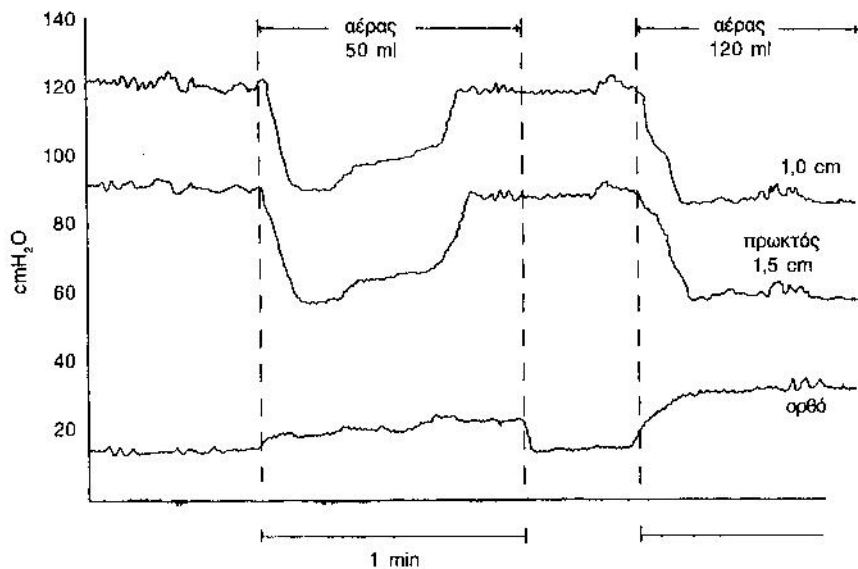
Ανασταλτικό Ορθοπρωκτικό Αντανακλαστικό – ΑΟΠΑ (RectoAnal Inhibitory Reflex-RAIR)

Η διάταση του ορθού από εισερχόμενα από το σιγμοειδές κόπρανα ή εμφύσηση αέρα, αλλά και ο ηλεκτρικός ερεθισμός του ορθικού τοιχώματος²⁸, προκαλούν ελάττωση της ηλεκτρομυϊκής δραστηριότητας και χάλαση του έσω σφιγκτήρα με παράλληλη αύξηση της ηλεκτρομυϊκής δραστηριότητας και σύσπαση του έξω σφιγκτήρα (εικόνα 6)¹¹.

ευενδοτότητα του ορθού (ΔV/ΔΡ)



Εικόνα 5: Η εμφύσηση μικρού όγκου αέρα στο ορθό δεν προκαλεί σημαντική αύξηση της ενδοορθικής πίεσεως. Η εμφύσηση αέρα μεγαλύτερων όγκων και μέχρι 200-250ml προκαλεί ανάλογη αύξηση της ενδοορθικής πίεσεως. Ο λόγος της αύξησεως του ενδοορθικού όγκου προς την αύξηση της ενδοορθικής πίεσεως ορίζει την ευενδοτότητα του ορθού.



Εικόνα 6: Ανασταλτικό ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό: η εμφύσηση 50ml αέρα προκαλεί παροδική χάλαση το έσω σφιγκτήρα, η οποία επανέρχεται στην ύψος της πίεσεως ηρεμίας πριν την αφαίρεση του ενδοορθικού αέρα, ενώ η εμφύσηση 120ml αέρα στο ορθό προκαλεί πλήρη χάλαση του έσω σφιγκτήρα, η οποία διαρκεί όσο και η παραμονή του αέρα στο ορθό.

Σε φυσιολογικές συνθήκες στον άνθρωπο και για ενδοορθικούς όγκους μέχρι 100cc περίπου, ο έσω σφιγκτήρας αναλαμβάνει την πίεση ηρεμίας παρά την συνεχιζόμενη διάταση του ορθού, ενώ αντιθέτως ο έξω σφιγκτήρας διατηρεί αυξημένη δραστηριότητα καθόλη την διάρκεια της διατάσεως του ορθού με την διατήρηση της εγκρατείας (έξωσφιγκτηριακό αντανακλαστικό διατάσεως του ορθού - inflation reflex)²⁹. Ο βαθμός χαλάρωσης του έσω σφιγκτήρα βαίνει παραλλήλως του βαθμού διατάσεως του ορθού. Με την υπέρβαση των 100-120cc ενδοορθικού όγκου, η χάλαση του έσω σφιγκτήρα είναι σχεδόν πλήρης και διαρκεί όσο και η διάταση του ορθού. Εν προκειμένω, εκλύεται η έπειξη για αφόδευση και η εγκράτεια επιτυγχάνεται με την αυξημένη δραστηριότητα του έξω σφιγκτήρα. Η δραστηριότητα αυτή διατηρείται μέχρι την ανάπτυξη του μεγίστου ανεκτού ενδοορθικού όγκου, οπότε και επέρχεται μυϊκός κάματος και η αφόδευση καθίσταται αναπόφευκτη. Ο βαθμός της εγκρατείας και η αναγκαιότητα για αφόδευση εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τα επιμέρους χαρακτηριστικά του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού, όπως υποστηρίζει μελέτη των Kaur και συν³⁰. Συγκεκριμένως, οι συγγραφείς έδειξαν ότι οι ασθενείς με ακράτεια εμφανίζουν σημαντικώς μεγαλύτερο βαθμό χάλαση του έσω σφιγκτήρα για δεδομένο ενδοορθικό όγκο σε σχέση με τους ασθενείς με δυσκοιλιότητα, καθώς και σταθερώς προοδευτική ελάττωση της πίεσεως του έσω σφιγκτήρα με την σταδιακή αύξηση του ενδοορθικού όγκου. Με άλλα λόγια, η διαταραχή της εγκρατείας σε ορισμένες ορθοπρωκτικές παθήσεις είναι δυνατόν να ερμηνευθεί ως αποτέλεσμα μεταβολής της κινητικής ανταποκρίσεως του έσω σφιγκτήρα, σε ένα κατά τα άλλα φυσιολογικώς εκλυόμενο ανασταλτικό ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό³⁰. Για την έκλυση του αντανακλαστικού είναι απαραίτητη η ακεραιότητα των ενδογενών και οσφυονωτιαίων νευρικών τόξων, ενώ δεν απαιτείται ακεραιότητα των νευρικών συνδέσεων με τον εγκέφαλο¹¹.

Το ανασταλτικό ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό έχει σκοπό την ομαλή λειτουργία του μηχανισμού *ελέγχου του ορθικού δείγματος*, η οποία συμβάλλει στην διατήρηση της εγκρατείας των κοπράνων. Συνέπεια της παροδικής χαλάρωσης του έσω σφιγκτήρα, η οποία αναπτύσσεται με την διάταση του ορθού στα πλαίσια του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού, είναι η χωνοειδής διάνοιξη του αυλού του πρωκτού κατά το κεντρικό του άκρο και η δημιουργία κοινού χώρου με το κατώτερο ορθό. Έτσι, για μικρό χρονικό διάστημα, περιεχόμενο του ορθού κατέρχεται στο κεντρικό τμήμα του πρωκτικού αυλού και έρχεται σε επαφή με την ζώνη του μεταβατικού επιθηλίου, το οποίο έχει αισθητικές ιδιότητες. Συγκεκριμένως, το επιθήλιο της μεταβατικής ζώνης είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στο άλγος, την επαφή, την τάση, την πίεση, τις μεταβολές της θερμοκρασίας και την τριβή, με αποτέλεσμα την δυνατότητα αναγνώρισεως της φύσεως και της συστάσεως του ορθικού δείγματος, τόσο σε συνειδητό όσο και σε υποσυνειδητό επίπεδο. Η λειτουργία του ελέγχου του δείγματος είναι δυνατόν να εκλυθεί

και εκουσίως, με την παροδική αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως.

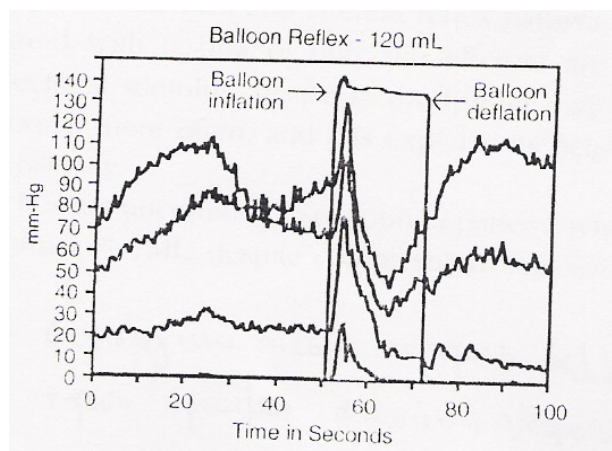
Ενώ η διατήρηση του τόνου ηρεμίας του έσω σφιγκτήρα είναι μυογενές φαινόμενο, το οποίο πιθανώς υφίσταται μερικώς εξωγενή ορμονικό έλεγχο (αγγειοτενσίνη II)³¹, η χάλασή του μετά διάταση του ορθού στα πλαίσια του ΑΟΠΑ φαίνεται ότι ελέγχεται από τοπικούς αντανακλαστικούς μηχανισμούς, βάση των οποίων είναι η απελευθέρωση ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών τοπικώς, όπως οι προσταγλανδίνες E2 και E2a, η 5-HT, η ντοπαμίνη και το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP)^{7, 32, 33}. Σε αναλογία με τον υπόλοιπο γαστρεντερικό σωλήνα, το μονοξείδιο του αζώτου (NO) αποτελεί σημαντικό νευρομεταβιβαστή για την λειτουργία του ΑΟΠΑ, προκαλώντας μέσω παραγωγής c-GMP ενδοκυτταρίως χάλαση των λείων μυϊκών ινών του σφιγκτήρα^{31, 33}.

Το αντανακλαστικό δεν εκλύεται σε ασθενείς με νόσο του Hirschsprung, όπου παρατηρείται απουσία γαγγλίων του μυεντερικού πλέγματος. Διαταραχή του αντανακλαστικού, άρα και της λειτουργίας του ελέγχου του δείγματος, παρατηρείται σε καταστάσεις οι οποίες συνοδεύονται από μετατόπιση της ζώνης του μεταβατικού επιθηλίου περιφερικότερα του ύψους του έσω σφιγκτήρα, όπως αιμορροϊδοπάθεια, σύνδρομο καθόδου του περινέου, πρόπτωση του ορθού, ακράτεια κοπράνων και δυσκοιλιότητα βραδείας διαβάσεως. Η ανάταξη στην φυσιολογική θέση της ζώνης του μεταβατικού επιθηλίου συμβάλλει στην βελτίωση της αισθητικότητας του πρωκτού και της λειτουργίας του ελέγχου του δείγματος, με συνέπεια την ομαλοποίηση των λειτουργιών της εγκρατείας των κοπράνων και της αφοδεύσεως^{34, 35}.

Περιφερικό Ορθοπρωκτικό Διεγερτικό Αντανακλαστικό

Πρόκειται για την άμεση, απότομη και βραχείας διαρκείας αύξηση της πίεσεως του έξω σφιγκτήρα, ως απάντηση στην αιφνίδια διάταση της ορθικής ληκύθου και σε επίπεδα ίσα με τουλάχιστον δύο σταθερές αποκλίσεις πάνω από την πίεση ηρεμίας του μυός³⁶. Η συγκεκριμένη κινητική απάντηση του έξω σφιγκτήρα καταγράφεται χαρακτηριστικώς κατά την διάρκεια του μανομετρικού ελέγχου, ως παροδική αύξηση της πίεσεως του πρωκτικού σωλήνα, η οποία προηγείται της πτώσεως η οποία χαρακτηρίζει το ανασταλτικό ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό (εικόνα 7).

Η έκλυση του ορθοπρωκτικού διεγερτικού αντανακλαστικού εξαρτάται από την ακεραιότητα της νευρώσεως του έξω σφιγκτήρα, δηλαδή την ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα των αιδοικών νεύρων³⁶. Διαταράσσεται σε περιπτώσεις αιδοικής νευροπαθείας σε ασθενείς με ακράτεια κοπράνων και αποφρακτικού τύπου δυσκοιλιότητα, θεωρείται δε αξιόπιστος δείκτης ανιχνεύσεως της νευροπαθείας, αντικαθιστώντας την μελέτη του λανθάνοντος χρόνου μεταδόσεως δια του αιδοϊκού νεύρου, όπου αυτή δεν είναι δυνατόν να διενεργηθεί³⁶.



Εικόνα 7: Περιφερικό ορθοπρωκτικό διεγερτικό αντανακλαστικό.

Πρωκτο-Ορθικό Διεγερτικό Αντανακλαστικό

Ενδεικτική της πολυπλοκότητας των μηχανισμών εγκρατείας και αφοδεύσεως της ορθοπρωκτικής περιοχής, είναι και η παρουσία ενός αντανακλαστικού μηχανισμού, ο οποίος σύμφωνα με στοιχεία πλέον προσφάτων μελετών³⁷, αποτελεί το βασικό μηχανισμό συνεχίσεως της αφοδεύσεως. Συγκεκριμένως, πιστεύεται ότι μετά την έναρξη των διαδικασιών της αφοδεύσεως, η συνεχής δίοδος των κοπράνων από τον πρωκτικό αυλό

ενεργοποιεί αντανακλαστικούς μηχανισμούς, οι οποίοι έχουν ως αποτέλεσμα την διαρκή σύσπαση του ορθού, έως την πλήρη κένωση του περιεχομένου του. Το αντανακλαστικό αυτό φαίνεται ότι ενεργοποιείται μέσω αισθητικών υποδοχέων του πρωκτού, αφού η χορήγηση τοπικού αναισθητικού στον πρωκτικό σωλήνα οδηγεί σε κατάργησή του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απουσία συσπάσεως του ορθού κατά την διάρκεια της αφοδεύσεως, η συνέχιση και ολοκλήρωση της οποίας εξαρτάται από την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως, με καταβολή υπερβολικής ενίοτε προσπάθειας³⁷. Σε ασθενείς με διαταραχή της λειτουργίας και αισθητικότητας του πρωκτικού σωλήνα, η παθολογική έκλυση ή η απουσία του ανωτέρω αντανακλαστικού μηχανισμού θεωρείται βασικός παθογενετικός παράγοντας εμφανίσεως δυσκοιλιότητας³⁸.

Αντανακλαστική Δραστηριότητα Έξω Σφιγκτήρα στην Προσπάθεια Αφοδεύσεως

Ο Ihre μέτρησε την ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα του έξω σφιγκτήρα του πρωκτού και τις πιέσεις του πρωκτικού σωλήνα κατά την προσπάθεια αποβολής ενδοορθικού ασκού σε 16 υγιείς ανθρώπους. Οι 11 κατόρθωσαν να αποβάλουν τον ασκό, αλλά μόνο σε 8 από αυτούς παρατηρήθηκε ελάττωση της ηλεκτρομυϊκής δραστηριότητας του έξω σφιγκτήρα και πτώση των πιέσεων του πρωκτού. Ο Kerremans διαπίστωσε τέσσερις μορφές ηλεκτρομυϊκής δραστηριότητας του έξω σφιγκτήρα κατά την προσπάθεια για αφοδεύση σε υγιείς ανθρώπους: α) αιφνιδια κατάργηση της δραστηριότητας, β) αρχική αύξηση της δραστηριότητας για 1-2sec ακολουθούμενη από ελάττωση καθόλη την υπόλοιπη διάρκεια της προσπάθειας, γ) αύξηση της δραστηριότητας καθόλη την διάρκεια της προσπάθειας και δ) ριπές πολυφασικών δυναμικών ενεργειών. Οι μορφές β και γ παρατηρήθηκαν στο 80% και η μορφή α σχεδόν στο σύνολο του υπολοίπου 20% των υπό εξέταση.

Αν και δεν επιβεβαιώνεται από τα ανωτέρω αποτελέσματα, η ομάδα του Parks³⁹ θεωρεί ότι κατά την διάρκεια της προσπάθειας της αφοδεύσεως (ανάληψη θέσεως, αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως-χειρισμός Valsalva) ο φυσιολογικός άνθρωπος παρουσιάζει μία αρχική, βραχείας διάρκειας, αύξηση της δραστηριότητας του έξω σφιγκτήρα και του ηβοορθικού μυός με την μορφή των ριπών δυναμικών ενεργειών, η οποία ακολουθείται από ελάττωση καθόλη την υπόλοιπη διάρκεια της προσπάθειας. Η αρχική διέγερση της δραστηριότητας των μυών του πυελικού εδάφους ελέγχεται από εγκεφαλικά κέντρα, όμως η φάση της αναστολής της δραστηριότητας είναι αντανακλαστική μέσω νωτιαίων αντανακλαστικών τόξων στο ύψος των σφυοειρών νευροτομίων⁴⁰.

Εκούσιο Ανασταλτικό Αντανακλαστικό (Voluntary Inhibition Reflex)

Πρόκειται για αντανακλαστική σύσπαση του έσω σφιγκτήρα, μετά από εκουσία σύσπαση του έξω σφιγκτήρα. Με αυτόν τον τρόπο παρεμποδίζεται η περαιτέρω χάλαση του έσω σφιγκτήρα μετά την αύξηση της ενδοορθικής πίεσεως^{41, 42}. Ο ανωτέρω αντανακλαστικός μηχανισμός, μαζί με την μηχανική σύγκλιση του πρωκτού την οποία προκαλεί η σύσπαση του έξω σφιγκτήρα, αποτελούν βασικούς μηχανισμούς αποφυγής, διακοπής ή λήξεως της αφοδεύσεως. Παρόμοια κινητική συμπεριφορά εμφανίζει και ο γραμμωτός έξω σφιγκτήρας της ουρήθρας⁴¹.

Αντανακλαστικό Συγκλείσεως του Πρωκτού (Closing Reflex)

Ο Porte διαπίστωσε ότι η διαδακτυλική έλξη των μυών του πυελικού εδάφους και η διάταση με ασκό του πρωκτικού αυλού προκαλούν αύξηση της ηλεκτρομυϊκής δραστηριότητας του έξω σφιγκτήρα και του ηβοορθικού μυός. Αποκάλεσε το συγκεκριμένο φαινόμενο «αντανακλαστικό συγκλείσεως του πρωκτού». Με βάση παρατηρήσεις άλλων ερευνητών φαίνεται απίθανο το συγκεκριμένο αντανακλαστικό να αποτελεί μέρος της όλης διαδικασίας του μηχανισμού αφοδεύσεως. Πιθανόν όμως να υπεισέρχεται στο τέλος της διαδικασίας, κατά την ολοκλήρωση της προσπάθειας με την αποβολή των κοπράνων.

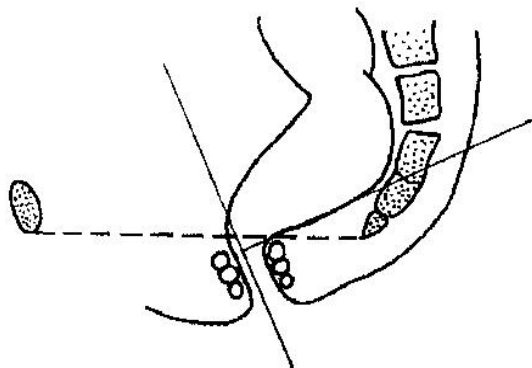
Ηλεκτρομυϊκή Δραστηριότητα του Ορθού

Η βασική ηλεκτρική δραστηριότητα των μυϊκών ινών του ανωτέρου ορθού συνίσταται σε δυναμικά ηρεμίας τα οποία εμφανίζονται με δύο συχνότητες: μία 3 κύκλων/min και μία 6 κύκλων/min. Ο ρυθμός με τον οποίο επί των δυναμικών ηρεμίας αναπτύσσονται δυναμικά ενεργειών και κατά συνέπεια μυϊκή σύσπαση είναι τυχαίος και άτακτος, και άρα η κινητική δραστηριότητα του ορθού σε ηρεμία είναι ποικίλη. Στον μανομετρικό έλεγχο, η κινητική δραστηριότητα του ορθού εμφανίζεται συνήθως με την μορφή εναλλαγών περιόδων ηρεμίας και κινητικής δραστηριότητας, ανομοίων σε διάρκεια και ένταση. Σπανιότερα, η κινητική δραστηριότητα του ορθού εκδηλώνεται με περιοδική μορφή δέσμης μυϊκών συσπάσεων ανά 30-45min⁴³. Η κινητική δραστηριότητα του ορθού είναι εντονότερη από αυτήν του σιγμοειδούς, με αποτέλεσμα να υπάρχει αρνητική κλίση πιέσεων από το ορθό στο σιγμοειδές, με προφανή σκοπό την καθυστέρηση προωθήσεως του περιεχομένου του σιγμοειδούς περιφερικότερα⁴³.

Άλλοι Λειτουργικοί Παράγοντες

Ορθοπρωκτική Συμβολή

Η συμβολή του ορθού με τον πρωκτό ευρίσκεται στο ύψος της ηβοκοκκυγικής γραμμής και σχηματίζει γωνία 90° περίπου, με την κορυφή προς τα εμπρός (εικόνα 8), ως αποτέλεσμα του τόνου του ηβοορθικού μυός.



Εικόνα 8: Η ορθοπρωκτική συμβολή εν ηρεμία σχηματίζει ορθή γωνία με την κορυφή προς τα εμπρός και στο ύψος της ηβοκοκκυγικής γραμμής.

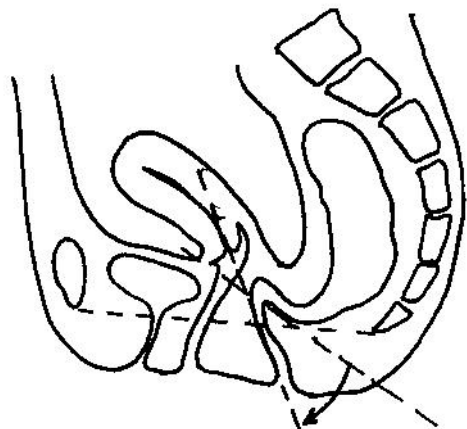
Με την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως κατά τον βήχα, το γέλιο ή την ανύψωση βάρους, η αντανακλαστική σύσπαση του ηβοορθικού μυός προκαλεί όξυνση της ορθοπρωκτικής γωνίας. Παραλλήλως, ο πρόσθιος βλεννογόνος του ορθού πιέζεται προς το άνω τμήμα του πρωκτικού σωλήνα και τον αποφράσσει, δημιουργώντας έτσι ένα μηχανισμό βαλβίδας, ο οποίος θεωρείται ουσιώδης μηχανισμός εγκρατείας των κοπράνων κατά τους Parks και συν⁴⁴ (εικόνα 9).

Αιμορροϊδικό Προσκεφαλαίο

Ο Steltzner θεωρεί ότι το υποβλεννογόνιο-υποδόριο αιμορροϊδικό πλέγμα του πρωκτικού σωλήνα σχηματίζει ένα είδος σπαραγγώδους σώματος. Το συγκεκριμένο πλέγμα λαμβάνει την μορφή προσκεφαλαίου, διαστελλόμενο και συστελλόμενο αναλόγως των μεταβολών της ενδοορθικής πίεσεως, και είναι υπεύθυνο για το 15% περίπου της πίεσεως ηρεμίας του πρωκτού. Πιστεύεται ότι το αιμορροϊδικό πλέγμα συμβάλλει σε έναν μικρό βαθμό στην διατήρηση της εγκρατείας των κοπράνων. Η ανωτέρω θεωρία επιβεβαιώνεται από την εμφάνιση ελάσσοнос ακράτειας μετά από αιμορροϊδεκτομή σε ορισμένους ασθενείς¹³.

Σύσταση και Όγκος Κοπράνων

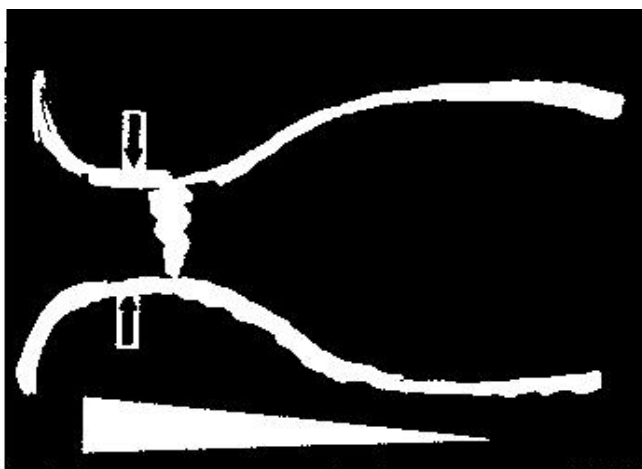
Ο όγκος και η σύσταση των κοπράνων επηρεάζουν την εγκράτεια σε σημαντικό βαθμό. Η ικανότητα διατηρήσεως της εγκρατείας είναι δυνατόν να εξαρτάται από το εάν τα κόπρανα είναι υδαρή ή σχηματισμένα. Μερικοί ασθενείς είναι δυνατόν να είναι εγκρατείς στα σχηματισμένα, αλλά να εκδηλώνουν ακράτεια στα υδαρή κόπρανα. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της εγκρατείας διαδραματίζει ο ρυθμός πλήρωσεως με κόπρανα του ορθού από το σιγμοειδές. Η ταχεία πλήρωση του ορθού με μεγάλη ποσότητα υδαρών κοπράνων υπερβαίνει την ικανότητα απαντήσεως υποδοχής, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μεγάλων ενδοορθικών πιέσεων και συνεπακόλουθη αναστολή του τόνου του έσω σφιγκτήρα, υπέρβαση του τόνου του έξω σφιγκτήρα και του ηβοορθικού μυός και κατά συνέπεια εκδήλωση ακρατείας, ακόμη και σε ασθενείς με ακέραιο σφιγκτηριακό μηχανισμό.



Εικόνα 9: Η σύσπαση του ηβοορθικού μυός οξύνει και μετακινεί προς τα άνω την ορθοπρωκτική γωνία, ενώ ταυτοχρόνως ο πρόσθιος βλεννογόνος του ορθού αποκλείει το κεντρικό στόμιο το πρωκτικού αυλού.

Κλίση Πίεσεων στην Ορθοπρωκτική Περιοχή

Σε κατάσταση ηρεμίας, η πίεση στο περιφερικό ορθό είναι μεγαλύτερη από αυτή στο κεντρικό ορθό, ενώ η πίεση στον πρωκτό υπερβαίνει την αντίστοιχη ενδοορθική. Επιπλέον, η πίεση στον περιφερικό πρωκτό και συγκεκριμένως στο ύψος της ζώνης υψηλών πιέσεων είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη στο κεντρικό τμήμα του πρωκτικού σωλήνα. Η αρνητική αυτή κλίση των πιέσεων στην ορθοπρωκτική περιοχή αποτελεί ένα από τους βασικότερους μηχανισμούς εγκρατείας κοπράνων σε φυσιολογικά άτομα (εικόνα 10) ⁴⁵.



Εικόνα 10: Σχηματική αναπαράσταση της κλίσεως πιέσεων της ορθοπρωκτικής περιοχής, σε κατάσταση ηρεμίας.

Εγκράτεια Κοπράνων

Ολοκληρώνοντας τα προαναφερθέντα, είναι αντιληπτό ότι η εγκράτεια των κοπράνων είναι μία σύνθετη λειτουργία, στην οποία υπεισέρχεται μία σειρά επιμέρους φυσιολογικών μηχανισμών της ορθοπρωκτικής περιοχής. Σε μεγάλο μέρος, η ακριβής σημασία αυτών των μηχανισμών δεν έχει πλήρως δημοσιευθεί. Κατά σειρά σπουδαιότητας των επιμέρους μηχανισμών, η εγκράτεια των κοπράνων εξαρτάται από:

α) την ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα των σφιγκτήρων

Η ακεραιότητα των σφιγκτήρων του πρωκτού, και ιδιαίτερος του έξω σφιγκτήρα και του ηβοορθικού μυός, θεωρείται ο κυριότερος μηχανισμός εγκρατείας των κοπράνων, όπως αφήνουν να διαφανεί σύγχρονες τεχνικές μελέτης της λειτουργικής συμπεριφοράς τους (περινεϊκή δυναμομετρία και ανίχνευση των μυϊκών δυναμικών με την χρήση πολλαπλών ηλεκτροδίων επιφανείας). Η ζώνη υψηλής πίεσεως του πρωκτικού σωλήνα και η αρνητική κλίση πιέσεων μεταξύ ορθού και πρωκτού και μεταξύ κεντρικού και περιφερικού πρωκτικού σωλήνα είναι κατά βάση αποτέλεσμα της ακεραιότητας των σφιγκτήρων.

β) την ακεραιότητα της αισθητικής και κινητικής νευρώσεως της ορθοπρωκτικής περιοχής

Όπως προαναφέρθηκε, το επιθήλιο της μεταβατικής ζώνης είναι ευαίσθητο σε ερεθίσματα άλγους, αφής, θερμοκρασίας και πίεσεως, ενώ οι μύες τον πυελικού εδάφους φέρουν υποδοχείς ευαίσθητους στην διάταση του ορθού. Έτσι επιτυγχάνεται η ομαλή λειτουργία όλων των επιμέρους αντανακλαστικών μηχανισμών, δηλαδή της απαντήσεως υποδοχής του ορθού στα εισερχόμενα από το σιγμοειδές κόπρανα, του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού και του ελέγχου του δείγματος του περιεχομένου του ορθού. Αμφοτερόπλευρες βλάβες των νεύρων του πυελικού εδάφους διαταράσσουν σοβαρά την λειτουργία της ορθοπρωκτικής περιοχής. Ετερόπλευρη βλάβη των νεύρων της ορθοπρωκτικής περιοχής διαταράσσει την αισθητικότητα του πρωκτοδέρματος, αλλά διατηρείται η λειτουργικότητα των σφιγκτήρων. Ιδιαίτερος, η καταστροφή των κατώτερων ιερών κλάδων αμφοτεροπλεύρως διαταράσσει τον μηχανισμό ελέγχου του δείγματος.

γ) την ευενδοτότητα, διατασιμότητα και χωρητικότητα της ληκύθου του ορθού

Οι ανωτέρω είναι παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην καλή λειτουργία του φαινομένου απαντήσεως υποδοχής και του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού.

δ) την σύσταση και τον όγκο των κοπράνων,

ε) την ταχύτητα πληρώσεως του ορθού με κόπρανα,

στ) το αιμορροϊδικό προσκεφάλαιο,

ζ) την ορθοπρωκτική συμβολή

Όπως προαναφέρθηκε η ορθοπρωκτική συμβολή σχηματίζει ορθή γωνία με την κορυφή προς τα εμπρός, ως αποτέλεσμα του τόνου ηρεμίας του ηβοορθικού μυός. Το εύρος της γωνίας κυμαίνεται μεταξύ 90° και 110° σε κατάσταση ηρεμίας⁴⁶. Οι Parks και συν⁴⁴, με την διατύπωση της θεωρίας του «βαλβιδικού στοιχείου» (flap valve theory), θεωρούν την ορθοπρωκτική συμβολή ως σημαντικότερο επιμέρους μηχανισμό εγκρατείας. Όμως άλλοι συγγραφείς¹ θεωρούν ότι η παρουσία ορθοπρωκτικής συμβολής υπό ορθή γωνία και ορθικής βλεννογονικής βαλβίδας δεν αποτελούν μηχανισμό εγκρατείας, αφού εγκράτεια των κοπράνων επιτυγχάνεται και με ορθοπρωκτική συμβολή υπό αμβλεία γωνία, υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει ζώνη υψηλών πιέσεων του πρωκτού και το μεταβατικό επιθήλιο ευρίσκεται στο φυσιολογικό ύψος^{34,35}.

η) τον βαλβιδικό μηχανισμό εξωτερικής πίεσεως

Οι Phillips και Edwards⁴⁷ διατύπωσαν την θεωρία ότι η εγκράτεια των κοπράνων είναι αποτέλεσμα της ασκήσεως ενδοκοιλιακών δυνάμεων επί της ζώνης υψηλών πιέσεων στο κατώτερο ορθό, κατά πρότυπο ανάλογο της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Ο Duthie⁴⁸ αμφισβήτησε εντόνως την συγκεκριμένα θεωρία, παρατηρώντας ότι η πίεση η οποία αναπτύσσεται στον πρωκτό είναι υψηλότερη από την αντίστοιχη στο κατώτερο ορθό. Συνεπώς, είναι αδύνατον η αυξημένη ενδοπρωκτική πίεση να είναι αποτέλεσμα ασκήσεως ενδοκοιλιακών δυνάμεων, αφού ο πρωκτός βρίσκεται εκτός περιτοναϊκής κοιλότητας.

ΑΦΟΔΕΥΣΗ

Η αφόδευση είναι αποτέλεσμα δυναμικών μεταβολών στην ορθοπρωκτική περιοχή ως απάντηση σε δύο ερεθίσματα: την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως και την είσοδο κοπράνων στο ορθό από το σιγμοειδές. Η διάταση του σιγμοειδούς από το περιεχόμενο και η λήψη γέυματος στα πλαίσια του γαστροκολικού αντανακλαστικού αυξάνουν την μυϊκή δραστηριότητα και την ενδοαυλική πίεση του σιγμοειδούς με αποτέλεσμα την μεταφορά των κοπράνων στο ορθό. Η διαδικασία αυτή λαμβάνει χώρα μια έως μερικές φορές το 24ωρο και εξαρτάται από το είδος της διατροφής και την φυσική δραστηριότητα, ενώ είναι δυνατόν να τροποποιηθεί με την μεταβολή των συνηθειών διαβίωσης και της ψυχικής διαθέσεως, όπως συμβαίνει κατά τα ταξίδια ή την εισαγωγή σε νοσοκομείο⁴⁹⁻⁵².

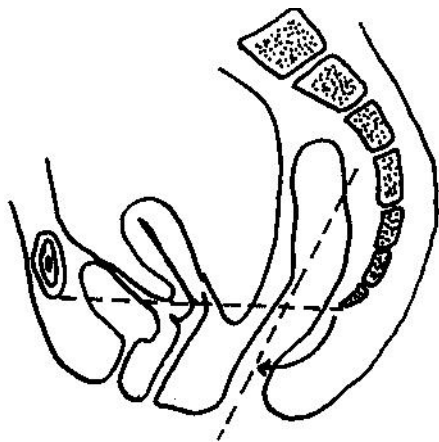
Το βασικό ερέθισμα για την έναρξη της διαδικασίας της αφοδεύσεως είναι η διάταση του ορθού από τα εισερχόμενα κόπρανα. Το χρονικό σημείο της αφοδεύσεως εξαρτάται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, την ακεραιότητα των τοπικών αντανακλαστικών και την σύσταση και των κοπράνων. Η έπειξη για αφόδευση είναι δυνατόν να ανασταλεί προσωρινώς με την δράση ανωτέρων φλοιωδών κέντρων. Το μέγεθος της φλοιώδους αναστολής της αφοδεύσεως εξαρτάται από κοινωνικούς και ψυχολογικούς παράγοντες^{50,52}.

Όπως προαναφέρθηκε και στα πλαίσια της λειτουργίας της απαντήσεως υποδοχής, το ορθό υποδέχεται τα κόπρανα χωρίς σημαντική αύξηση της ενδοορθικής πίεσεως μέχρι όγκους των 100-120cc. Με την συνεχιζόμενη είσοδο επιπλέον κοπράνων, η ενδοορθική πίεση αυξάνει κλιμακωτά. Σε κάθε τέτοια αύξηση, αναπτύσσεται παροδική έπειξη για αφόδευση. Κάθε επεισόδιο έπειξεως είναι εντονότερο και διαρκεί περισσότερο μέχρι την

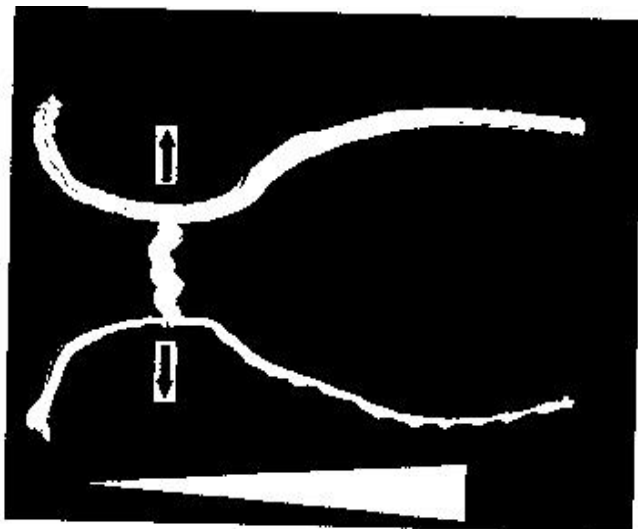
παρουσία μεγαλύτερου ενδοορθικού όγκου κοπράνων, οπότε η έπειξη είναι συνεχής, ο κάματος του συνεσπασμένου έξω σφιγκτήρα και ηβοορθικού μυός επικείμενος, η φλοιώδης αναστολή υπό εξάντληση και η ανάγκη για αφόδευση επιτακτική. Παραλλήλως, σε κάθε επεισόδιο διατάσεως του ορθού από εισερχόμενα κόπρανα, εκλύεται το ανασταλτικό ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό, με παροδική χάλαση του έσω και σύσπαση του έξω σφιγκτήρα, και αναπτύσσεται η λειτουργία ελέγχου του πρωκτικού δείγματος στην ζώνη του μεταβατικού-αισθητικού επιθηλίου, στο ύψος του κεντρικού πρωκτικού σωλήνα. Στην περίπτωση σχηματισμένων ή υδαρών κοπράνων, το δείγμα επιστρέφει στο ορθό με την ανάκτηση της πίεσεως ηρεμίας του έσω σφιγκτήρα, ενώ εάν το δείγμα είναι αέριο είναι δυνατόν να αποβληθεί. Η συγκεκριμένη λειτουργία γίνεται τόσο σε συνειδητό όσο και σε υποσυνείδητο επίπεδο, αφού αποβολή αερίων είναι δυνατόν να λάβει χώρα και κατά την διάρκεια του ύπνου. Όταν ο έλεγχος του δείγματος γίνεται σε συνειδητό επίπεδο, και τούτο συμβαίνει όταν η ενδοορθική πίεση αρχίζει να αυξάνεται, το δείγμα επιστρέφει στο ορθό με την εκουσία σύσπαση του ηβοορθικού μυός και του έξω σφιγκτήρα.

Η απόφαση για αφόδευση λαμβάνεται σε οποιαδήποτε φάση της επείξεως, από τα αρχικά στάδια έως την φάση παρουσίας μεγίστου ανεκτού όγκου κοπράνων στο ορθό, αναλόγως του φυσικού περιγύρου. Η πρώτη φάση αφοδεύσεως είναι εκουσία και συνίσταται στην λήψη της κατάλληλης θέσεως με τα ισχία και τα γόνατα σε ορθή γωνία. Η δεύτερη φάση είναι συνδυασμός εκουσίας ενεργείας και αντανακλαστικών μηχανισμών. Διενεργείται χειρισμός Valsalva με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκοιλιακής-ενδοθωρακικής πίεσεως και κατά συνέπεια την σημαντική αύξηση της ενδοορθικής πίεσεως. Ως αποτέλεσμα της λήψεως της συγκεκριμένης θέσεως και του χειρισμού Valsalva, το περίνεο κατέρχεται και η ορθοπρωκτική γωνία ευθυάζεται (εικόνα 11)⁵³. Φυσιολογικώς, η κάθοδος του περινέου δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2cm από την νοητή γραμμή, η οποία ενώνει τα δύο ισχιακά κυρτώματα⁴⁶.

Παραλλήλως, σε πρώτη φάση χαλάται αντανακλαστικώς ο έσω σφιγκτήρας και μετά μερικά sec ακολουθεί η επίσης αντανακλαστική χάλαση του έξω σφιγκτήρα και του ηβοορθικού μυός, με περαιτέρω ευθυσμό της ορθοπρωκτικής γωνίας⁷¹. Συνεπώς, η αποβολή των κοπράνων είναι το αποτέλεσμα της αντιστροφής της κλίσεως πιέσεων της ορθοπρωκτικής περιοχής (εικόνα 12). Η κένωση του ορθού είναι δυνατόν να είναι μαζική μετά από μία προσπάθεια αυξήσεως της ενδοκοιλιακής πίεσεως, οπότε και διαρκεί λιγότερο από 30sec⁵³, ή τμηματική μετά από πολλαπλές προσπάθειες^{52, 54}.



Εικόνα 11: Κατά την αφόδευση η ορθοπρωκτική γωνία ευθυάζεται και κατέρχεται.



Εικόνα 12: Σχηματική αναπαράσταση της αντιστροφής της κλίσεως των ορθοπρωκτικών πιέσεων κατά την αφόδευση.

Στην ομαλή διαδικασία της αποβολής των κοπράνων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και η αντανακλαστική σύσπαση του ορθού (πρωκτο-ορθικό διεγερτικό αντανακλαστικό), η οποία συνδράμει στην κένωση της ορθικής ληκύθου παράλληλα με την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, περιορίζοντας σημαντικώς τον αναγκαίο για την αφόδευση βαθμό αυξήσεώς της³⁷. Το αντανακλαστικό αυτό, μαζί με το ανασταλτικό ορθοπρωκτικό, θεωρούνται οι δύο βασικοί ενδογενείς αντανακλαστικοί μηχανισμοί οι οποίοι ελέγχουν την διαδικασία της αφοδεύσεως. Πειραματικές μελέτες σε ζώα⁵⁵, τα αποτελέσματα των οποίων απαιτείται να επιβεβαιωθούν με περαιτέρω έρευνα, αποδίδουν μεγαλύτερη σπουδαιότητα στους εξωγενείς νευρικούς μηχανισμούς, ως αντανακλαστικούς μηχανισμούς ελέγχου της αφοδεύσεως. Τα αντανακλαστικά αυτά τόξα φέρονται δια των παρασυμπαθητικών νεύρων του πυελικού πλέγματος και η δυσλειτουργία τους αποδείχθηκε ότι οδηγεί σε μεγαλύτερη διαταραχή των μηχανισμών της αφοδεύσεως, από την αντίστοιχη δυσλειτουργία των ενδογενών μηχανισμών της ορθοπρωκτικής περιοχής⁵⁵, αν και οι δύο αυτοί μηχανισμοί δρουν συμπληρωματικώς. Στην περίπτωση κατά την οποία μεγάλες ποσότητες, ιδίως υδαρών, κοπράνων συγκεντρώνονται ταχύτατα στο ορθό, το φαινόμενο της απαντήσεως υποδοχής υπερνικάται και δημιουργείται έντονη έπειξη για αφόδευση. Η εκουσία σύσπαση του έξω σφιγκτήρα είναι δυνατόν να διατηρήσει την εγκράτεια μόνο για 1-2min, όποτε και επέρχεται κάματος του μύος και απώλεια κοπράνων.

Γ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ: ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

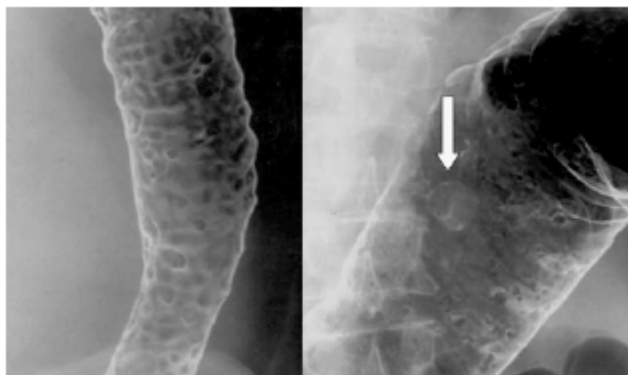
Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού αποτελεί μείζον ιατρικό πρόβλημα στις βιομηχανικές κοινωνίες. Τα αδενώματα αντιστοιχούν στο αρχικό στάδιο του φάσματος της αναπτύξεως του κολο-ορθικού καρκίνου. Η εντόπιση και σωστή θεραπεία των πολυπόδων είναι ουσιαστικής σημασίας στην πρόληψη του καρκίνου. Ο ρόλος του ακτινολόγου στις νεοπλασίες του παχέος εντέρου έγκειται: α) στην διάγνωση και τον προληπτικό έλεγχο, β) στην σταδιοποίηση και γ) στην παρακολούθηση των ασθενών μετά την θεραπεία. Η διάγνωση της νεοπλασίας γίνεται με την αξονική κολονογραφία (CTC) και τον βαριούχο υποκλυσμό, ενώ η προεγχειρητική σταδιοποίηση και παρακολούθηση με διορθική υπερηχοτομογραφία (TRUS), υπολογιστική τομογραφία (CT), μαγνητική τομογραφία (MRI) και συνδυασμό τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων και υπολογιστικής τομογραφίας PET/CT. Η απλή ακτινογραφία κοιλίας σε ορθία και υπτία θέση σπανίως είναι σε θέση να εντοπίσει νεοπλασία του παχέος εντέρου. Ασθενείς με προχωρημένη νόσο ενδέχεται να εκδηλώσουν οξεία απόφραξη και η απλή ακτινογραφία είναι δυνατόν να καταδείξει την απόφραξη και το πιθανό ύψος αυτής, χωρίς όμως να είναι σε θέση να αναγνωρίσει το αίτιο.

Ο μαζικός έλεγχος (screening) για ανίχνευση του κολο-ορθικού καρκίνου αποδίδει εντοπίσεις της τάξεως της μιας περιπτώσεως ανά 450-1000 ασθενείς. Αν και η κολονοσκόπηση αποτελεί την μέθοδο με την μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια στην εξέταση του εντερικού βλεννογόνου, 10-20% των πολυπόδων και 5% των καρκίνων του παχέος εντέρου και του ορθού διαφεύγουν της μεθόδου ⁵⁶.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Βαριούχος Υποκλυσμός

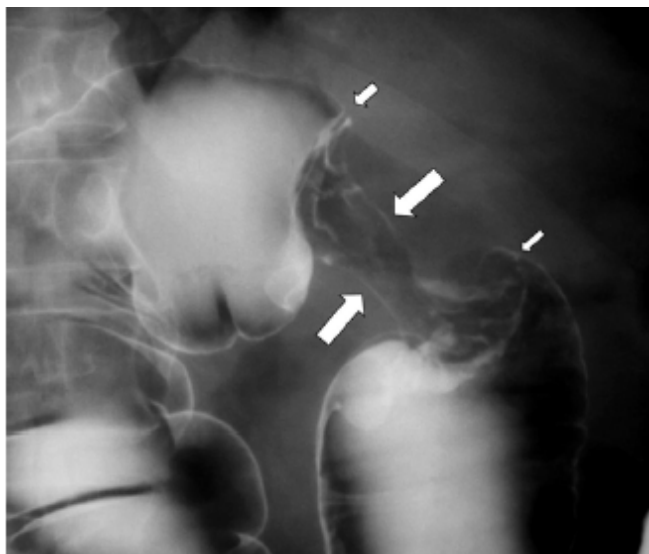
Από τις διαθέσιμες σήμερα διαγνωστικές μεθόδους, η κολονοσκόπηση και ο βαριούχος υποκλυσμός κατέχουν πρωταρχική θέση στη διερεύνηση της παθολογίας του παχέος εντέρου. Η κολονοσκόπηση, με την τεχνολογική εξέλιξη στον εξοπλισμό και την αποκτηθείσα εμπειρία των ενδοσκοπών, αποτελεί την κυρίαρχη διαγνωστική μέθοδο στην ακριβή πληροφόρηση αναφορικάς με την βλεννογονική παρυφή του παχέος εντέρου, με ταυτόχρονη δυνατότητα λήψεως βιοψιών αλλά και ενδοσκοπικής θεραπείας. Ο βαριούχος υποκλυσμός εξετάζει το σύνολο του παχέος εντέρου σχεδόν σε όλους τους ασθενείς, σε αντίθεση με την κολονοσκόπηση, η οποία είναι ατελής τεχνικώς σε ποσοστό 10-15% (εικόνες 1,2). Η πιθανότητα επιπλοκών, όπως διάτρηση και αιμορραγία, είναι σημαντικώς μεγαλύτερη στην κολονοσκόπηση. Οι τεχνικοί λόγοι για τους οποίους μικροί πολύποδες δεν εντοπίζονται στον βαριούχο υποκλυσμό, περιλαμβάνουν υπολείμματα κοπράνων, φυσαλίδες αέρα, αλληλοεπικάλυψη των εντερικών ελίκων, εκκολπωμάτωση, υπερβολική ποσότητα βαρίου, σπασμό του εντέρου και κακή γενική κατάσταση των ασθενών.



Εικόνα 1: Άνδρας 47 ετών με σύνδρομο πολυποδιάσεως του παχέος εντέρου. α) ο βαριούχος υποκλυσμός διπλής σκιαγραφικής αντιθέσεως αναδεικνύει πολλαπλούς πολύποδες (αριστερά), β) εστιασμένη λήψη δείχνει ότι ένας πολύποδας διαφέρει σε μέγεθος και περίγραμμα (βέλος).

Η μέθοδος μονής σκιαγραφικής αντιθέσεως εφαρμόζεται για τον προσδιορισμό του ύψους της αποφράξεως, όταν υπάρχει κλινική υπόνοια. Η μέθοδος δεν επαρκεί για την ανίχνευση πολυπόδων. Σε περιπτώσεις διατρήσεως ή συριγγίων, λόγω κινδύνου περιτονίτιδας, αντί για βάριο χρησιμοποιούνται υδατοδιαλυτά ιωδιούχα

σκιαγραφικά. Η μέθοδος διπλής σκιαγραφικής αντιθέσεως, συνδυαζόμενη με ορθοσιγμοειδοσκόπηση, είναι η μέθοδος εκλογής στην ανίχνευση του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού. Με την διφασική τεχνική εξασφαλίζεται η ικανοποιητική διάταση του εντερικού σωλήνα με αέρα καθώς και η βλεννογονική επίστρωση του τοιχώματος με εναιώρημα βαρίου υψηλής πυκνότητας (80-100% w/v). Οι αντενδείξεις της μεθόδου περιλαμβάνουν υποψία διατρήσεως, γενικευμένη περιτονίτιδα, παρουσία αέρα στο εντερικό τοίχωμα, τοξικό megacolon και προηγηθείσα βιοψία ή πολυπεκτομή. Στην τελευταία περίπτωση, ο βαριούχος υποκλυσμός θα πρέπει να εκτελείται τουλάχιστον μία εβδομάδα αργότερα. Μειονέκτημα του βαριούχου υποκλυσμού αποτελεί η ακτινική επιβάρυνση των ασθενών (2.5mSv κατά μέσο όρο). Η εντόπιση καρκίνων σταδίου A και B κατά Duke, έχει ακρίβεια 58% με βαριούχο υποκλυσμό απλής σκιαγραφικής αντιθέσεως και 91% με αυτό διπλής σκιαγραφικής αντιθέσεως. Ο τελευταίος εντοπίζει το 96% των καρκίνων σταδίου C και D κατά Duke⁵⁷. Οι Fork και συν αναφέρουν εντόπιση του 98% βλαβών διαμέτρου άνω των 15mm με διπλή σκιαγραφική αντίθεση, ενώ οι Kewenter και συν⁵⁸ υποστηρίζουν, ότι βλάβες μικρότερες από 10mm δεν εντοπίζονται με βαριούχο υποκλυσμό. Άλλες μελέτες έδειξαν εντόπιση πολυπόδων μεγέθους 5-10mm στο 50-90% των περιπτώσεων με βαριούχο υποκλυσμό και στο 85-95% με κολονοσκόπηση. Σε μία μελέτη από την Νορβηγία, όπου ο αριθμός των βαριούχων υποκλυσμών παραμένει υπερδιπλάσιος από τον αντίστοιχο των κολονοσκοπήσεων, περιγράφεται ευαισθησία του βαριούχου υποκλυσμού της τάξεως των 90.9% έναντι 80.0% της κολονοσκοπήσεως, αστοχία εντοπίσεως του καρκίνου ή σημαντικής προκαρκινικής βλάβης στο 6.7% έναντι 6.0% και τεχνικώς ανεπαρκής εξέταση στο 2.3% έναντι 13.9%⁵⁹.



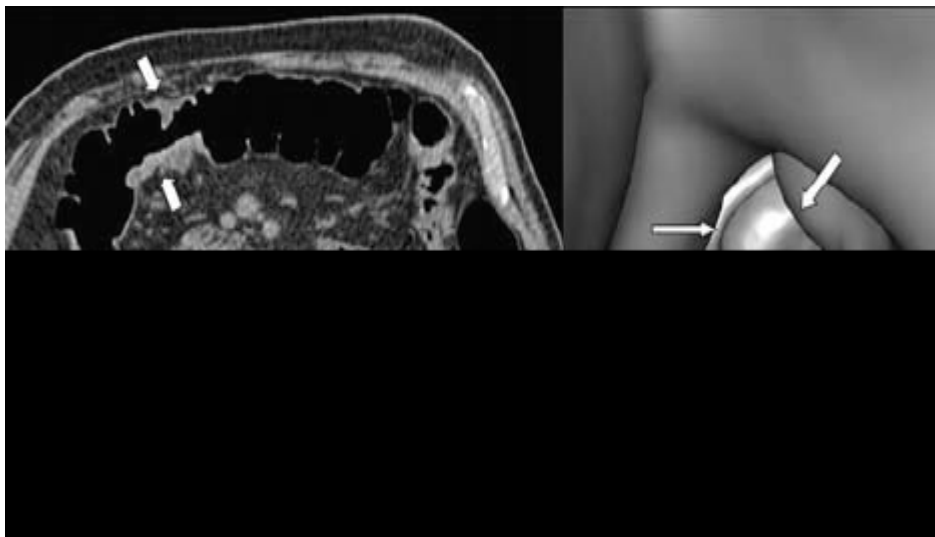
Εικόνα 2: Ασθενής 53 ετών με απώλεια βάρους. Ο βαριούχος υποκλυσμός διπλής σκιαγραφικής αντιθέσεως αναδεικνύει συγκεντρική στένωση του αυλού (βέλος) με παρουσία σημείου 'ώμου' (μικρά βέλη) από αδενοκαρκίνωμα του ορθοσιγμοειδούς.

Υπολογιστική Τομογραφία (CT)

Η CT δεν αποτελεί μέθοδο αρχικής διαγνώσεως του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού. Προτείνεται ωστόσο από πολλούς συγγραφείς ως η αρχική εξέταση σε υπερήλικες ασθενείς με επηρεασμένη γενική κατάσταση, με ποικίλα ή μη ειδικά συμπτώματα ή με επιπλοκές, όπως η διάτρηση και η απόφραξη.

Ο συνδυασμός CT και κολονογραφίας (Computed Tomographic Colonography - CTC) επιτυγχάνεται με ταχεία λήψη λεπτών τομών μετά από κατάλληλη προετοιμασία του εντέρου -διάταση με αέρα δωματίου- και μελέτη των τομών σε δύο ή τρεις διαστάσεις με αντίστοιχο λογισμικό εικονικής ενδοσκοποσκοπήσεως (εικόνα 3). Η καλή τεχνική και η διαθεσιμότητα συγχρόνου πολυτομικού τομογράφου αποτελούν προϋποθέσεις για την επιτυχία της εξέτασεως. Η CTC αποτελεί ασφαλή και μη επεμβατική τεχνική. Οι περισσότερες μελέτες με χρήση συγχρόνου εξοπλισμού αναφέρουν ευαισθησία άνω του 90% στην ανίχνευση πολυπόδων μεγαλύτερων των 9mm, 65-85% στην ανίχνευση πολυπόδων 6-9mm και λιγότερο του 50% στην ανίχνευση πολυπόδων μικρότερων των 5mm⁶⁰⁻⁶³. Η ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση καρκίνου του παχέος εντέρου ανέρχεται στο 100%⁶². Παλαιότερη συγκριτική μελέτη έδειξε ότι η ευαισθησία της CTC είναι μεγαλύτερη από αυτή της κολονοσκοπήσεως (93.8% έναντι 87.5%) στην ανάδειξη αδενωμάτων μεγαλύτερων των 10mm⁶⁴. Όμως, η ευαισθησία της μεθόδου μειώνεται σημαντικώς, όταν το μέγεθος του πολύποδα κυμαίνεται μεταξύ 6 και 9mm

⁶⁵. Ωστόσο, το μέγεθος του πολύποδα είναι κρίσιμο εάν η CTC πρόκειται να χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος προληπτικού ελέγχου (screen). Είναι γνωστό ότι η πιθανότητα εξαλλαγής των πολυπόδων σχετίζεται με το μέγεθός τους. Ειδικότερα, πολύποδες μικρότεροι των 6mm έχουν ουσιαστικώς μηδενική πιθανότητα εξαλλαγής, πολύποδες 6-15mm έχουν πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής της τάξεως του 2% και πολύποδες μεγαλύτεροι των 25mm παρουσιάζουν κακοήθη εξαλλαγή στο 30-50% των περιπτώσεων ⁶⁶. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας από τυχόν αναίτιες πολυπεκτομές δημιουργούν ερωτηματικά στην αναγκαιότητα ανιχνεύσεως και εκτομής των μικρών πολυπόδων. Άλλωστε τα νεότερα πρωτόκολλα παρακολούθησεως του παχέος εντέρου βασίζονται και στον αριθμό των μικρών πολυπόδων του αρχικού ελέγχου. Το γεγονός ότι η CTC χαρακτηρίζεται από μειωμένη ευαισθησία στην ανίχνευση μικρών πολυπόδων έχει ως αποτέλεσμα να αποφεύγονται οι περιττές κολονοσκοπήσεις, δεδομένου ότι οι μικρές βλάβες κατά κανόνα δεν παριστούν αδενώματα. Η πιθανή εφαρμογή της αξονικής κολονογραφίας στον προληπτικό πληθυσμιακό έλεγχο του καρκίνου του παχέος εντέρου ευρίσκεται υπό διερεύνηση. Πολυκεντρικές μελέτες σε εξέλιξη, όπως η AGRIN (Dept of Defense USA), διερευνούν κυρίως την ευαισθησία και την αποδοχή της αξονικής κολονογραφίας στον γενικό πληθυσμό, αλλά και την σχέση κόστους-ωφελείας ^{67, 68}. Για να γίνει η μέθοδος αποδεκτή ως προληπτική εξέταση σε ομάδες υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να αγνοεί, ή εάν εντοπίζει θα πρέπει να ελέγχει με επαναληπτικές εξετάσεις βλάβες μικρότερες από 10mm ⁶⁹. Οι κατευθυντήριες οδηγίες μετά αξονική κολονογραφία στα πλαίσια προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου οι οποίες έχουν δημοσιευθεί ⁷⁰ συστήνουν περαιτέρω κολονοσκοπικό έλεγχο επί ανιχνεύσεως περισσότερων του ενός (1) πολυπόδων μεγαλύτερων των 10mm ή περισσότερων των τριών (3) πολυπόδων μεγαλύτερων των 6mm. Επί ανιχνεύσεως 1-2 πολυπόδων μεγέθους 6-9mm συστήνεται κολονοσκόπηση ή παρακολούθηση, ενώ επί ανιχνεύσεως πολύποδα μικροτέρου των 5mm η σύσταση αφορά απλή παρακολούθηση. Έχει καταδειχθεί ότι η CTC, ως συμπληρωματική εξέταση της θετικής κολονοσκοπήσεως, είναι δυνατόν να επηρεάσει τις θεραπευτικές επιλογές στο 7.5% των ασθενών, προεγχειρητικώς ⁷¹. Ακόμη και σε νοσηλευτικές μονάδες με αλγόριθμο πρώτης εξετάσεως την κολονοσκόπηση, η CTC έχει θέση στους ασθενείς με αποτυχημένη κολονοσκόπηση, καθώς και σε ασθενείς με αντενδείξεις ή αυτούς οι οποίοι αρνούνται να υποβληθούν σε κολονοσκόπηση ^{72, 73}. Σε σειρά 546 ασθενών με ατελή κολονοσκόπηση, η CTC ανέδειξε 88 επιπρόσθετες πολυποειδείς βλάβες στο 13.2% των εξεταζομένων ⁷⁴. Επίσης, η CTC ανιχνεύει κλινικώς σημαντικές βλάβες εκτός του παχέος εντέρου στο 15% των εξεταζομένων. Ο κίνδυνος από την ακτινοβολία με τις σημερινές τεχνικές θεωρείται πολύ μικρός για να υπολογιστεί (5mSv), και πάντως υπολείπεται του οφέλους της ανιχνεύσεως του καρκίνου του παχέος εντέρου ⁷⁵. Σε πρόσφατες μελέτες, τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της CTC ανά ασθενή ήταν 2,1-3,6% ⁷⁶. Οι περιορισμοί της CTC έναντι της κολονοσκοπήσεως έγκεινται στο γεγονός ότι πρόκειται για αποκλειστικώς διαγνωστική μέθοδο, απαιτεί σύγχρονο εξοπλισμό και εμφανίζει μειωμένη ευαισθησία στην ανίχνευση πολυπόδων μικροτέρων των 5mm. Τα πλεονεκτήματα της CTC έναντι της κολονοσκοπήσεως είναι ότι πρόκειται για μη επεμβατική εξέταση η οποία δεν απαιτεί καταστολή, ελέγχει όλο το μήκος του παχέος εντέρου έως το τυφλό και συνοδεύεται από μικρότερο αριθμό επιπλοκών.

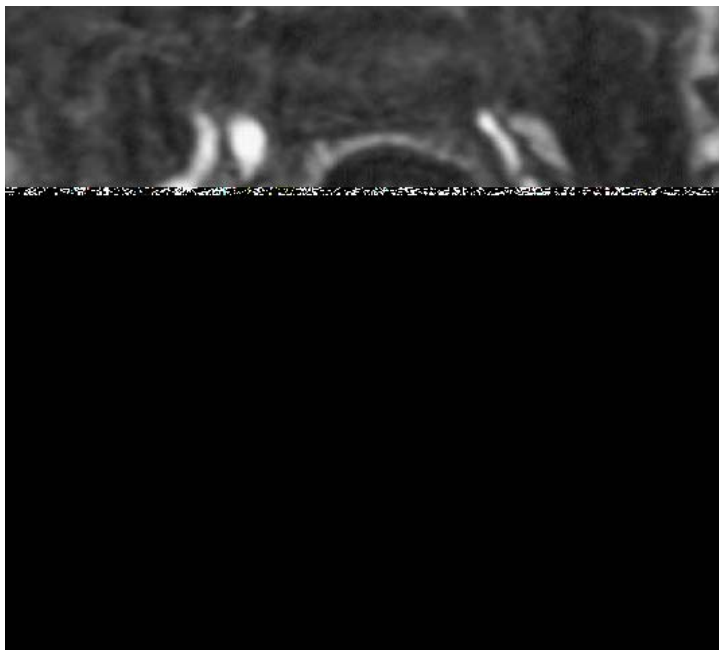


Εικόνα 3: Πολυτομική υπολογιστική τομογραφία (αριστερά) με κολονο-γραφία (εικονική ενδοσκόπηση -δεξιά) σε ασθενή 70 ετών αναδεικνύει καρκίνο του εγκαρσίου κόλου

(βέλη).

Μαγνητική Τομογραφία – Κολονογραφία (MRC)

Η MRC βασίζεται στην δυσδιάστατη και τρισδιάστατη επεξεργασία των δεδομένων, τα οποία λαμβάνονται σε εγκάρσιες τομές με ακολουθία παλμών 3D-T1 προσανατολισμού, με συγκράτηση της αναπνοής⁷⁷. Στην MRC η πλήρωση του εντέρου γίνεται με νερό και ταυτοχρόνως χορηγείται ενδοφλεβίως παραμαγνητική ουσία (εικόνα 4). Σε μία μελέτη, η MRC ήταν επαρκής στην διάγνωση βλαβών του παχέος εντέρου μεγέθους άνω των 10mm στο 96% των ασθενών, με ευαισθησία της τάξεως του 93% και ειδικότητα 99%⁷⁸.



Εικόνα 4: Μαγνητική κολονογραφία. Στεφανιαία λήψη T1-w 3D σε ασθενή 56 ετών, αναδεικνύει μικρή νεοπλασία στο ορθό η οποία εμπλουτίζεται από το σκιαγραφικό (βέλος).

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ-ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η διατοιχωματική επέκταση της νεοπλασίας και τα εξωτοιχωματικά συστατικά της δεν ελέγχονται με την ενδοσκόπηση και τον βαριούχο υποκλυσμό. Στο ρόλο αυτό καλούνται να ανταποκριθούν η ενδοσκοπική διορθική υπερηχοτομογραφία (TRUS), η CT, και η MRI.

Ενδοσκοπική – Διορθική Υπερηχοτομογραφία (TRUS)

Η μέθοδος ενδείκνυται στην σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού. Στην TRUS, το φυσιολογικό τοίχωμα του ορθού έχει πάχος 2-3mm. Τα καρκινώματα του ορθού είναι συνήθως υποηχοϊκά. Στην διήθηση του μυϊκού χιτώνα, η επέκταση της υποηχογενούς μάζας εντός του υπερηχοϊκού περιοριστικού λιπώδους ιστού είναι χαρακτηριστική (εικόνες 5,6). Οι διηθημένοι λεμφαδένες χάνουν το ωοειδές σχήμα των και τον κεντρικό, φυσιολογικός ηχογενή, όζο. Η ευαισθησία της μεθόδου στην αναγνώριση της διηθήσεως του περιοριστικού λίπους κυμαίνεται μεταξύ 50% και 96% και η ειδικότητα είναι της τάξεως του 76-97%^{79,80}. Η υποσταδιοποίηση της διηθήσεως και η υπερσταδιοποίηση του διηθημένου περιοριστικού κυτταρολιπώδους ιστού είναι της τάξεως των 2-6% και 8-17% αντιστοίχως⁸⁰. Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου στην σταδιοποίηση του όγκου (T staging) είναι 80-95%, έναντι 65-75% της CT και 75-85% της MRI⁷⁹⁻⁸¹. Η ακρίβεια της μεθόδου στον προσδιορισμό της επεκτάσεως του όγκου πέραν του τοιχώματος του ορθού είναι 94.8% και στην διάγνωση της περιοριστικής λεμφαδενοπαθείας 68.8%. Η εφαρμογή νέων κεφαλών υπερηχοτομογραφίας βελτιώνει σημαντικώς την ακρίβεια της σταδιοποίησης και, συγκεκριμένως, την ακρίβεια διηθήσεως του τοιχώματος του ορθού στο 96% και των λεμφαδένων στο 87%⁸².

Στους περιορισμούς της μεθόδου περιλαμβάνονται η εξάρτηση της αποτελεσματικότητας από την εμπειρία του ακτινοδιαγνώστη και η τεχνική δυσκολία επί παρουσίας σημαντικής στενώσεως του αυλού του ορθού. Ωστόσο, η μέθοδος δεν δύναται να προσδιορίσει την δυνατότητα πλήρους χειρουργικής εξαιρέσεως του μεσοορθού.

Υπολογιστική Τομογραφία - CT

Η CT δεν ανταγωνίζεται μεν την κολονοσκόπηση ή τον βαριούχο υποκλυσμό στην εντόπιση και διάγνωση του

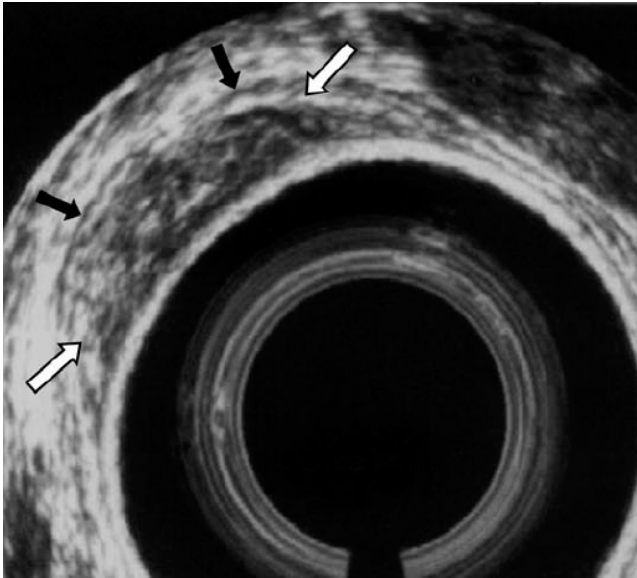
κολο-ορθικού καρκίνου, αλλά έχει σημαντικό ρόλο στην σταδιοποίηση τόσο τοπικώς με την εκτίμηση της περικολικής διήθησεως, όσο και συστηματικώς στην ανίχνευση μεταστάσεων, ιδίως του ήπατος (εικόνες 7,8). Η βελτιστοποίηση της εξέτασεως προϋποθέτει καλή και επαναλήψιμη τεχνική. Η πολυτομική τεχνική επιτρέπει ανασύνθεση με εικονική ενδοσκόπηση. Κύριοι περιορισμοί της μεθόδου είναι η αδυναμία αναδείξεως του βαθμού τοιχωματικής διήθησεως και ανιχνεύσεως της μικροσκοπικής εξωτοιχωματικής επεκτάσεως.

Τα κύρια ευρήματα του κολο-ορθικού καρκίνου περιλαμβάνουν συγκεντρική ή έκκεντρη τοιχωματική πάχυνση, ρύπανση του περικολικού λίπους και παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων. Όταν η νεοπλασία έχει μικρό μέγεθος, ο εστιακός εμπλουτισμός στην αρτηριακή φάση είναι δυνατό να αποτελεί το μοναδικό απεικονιστικό εύρημα. Η περικολική διήθηση απεικονίζεται ως ανώμαλη παρυφή του ορογόνου με θολερότητα του παρακειμένου κυτταρολιπώδους ιστού, εύρημα ωστόσο μη ειδικό. Στα βλενώδη καρκινώματα παρατηρούνται αποτιτανώσεις. Διάφορες μελέτες, με διαφορά ετών αλλά και τεχνολογικής υποδομής των συστημάτων, έδειξαν διαγνωστική ακρίβεια της τάξεως του 77-100%, ευαισθησία 54-100% και ειδικότητα 93-100% για τον καθορισμό της τοπικής επεκτάσεως της νόσου^{83,84}. Σε μία μελέτη, καταδείχτηκε ότι η εξέταση δύο φάσεων έχει ευαισθησία 97.2% έναντι 89.1% αυτής με την πυλαία φάση μόνο, ενώ η ακρίβεια της σταδιοποιήσεως είναι της τάξεως 81.0% και 64.8% αντιστοίχως⁸⁵.

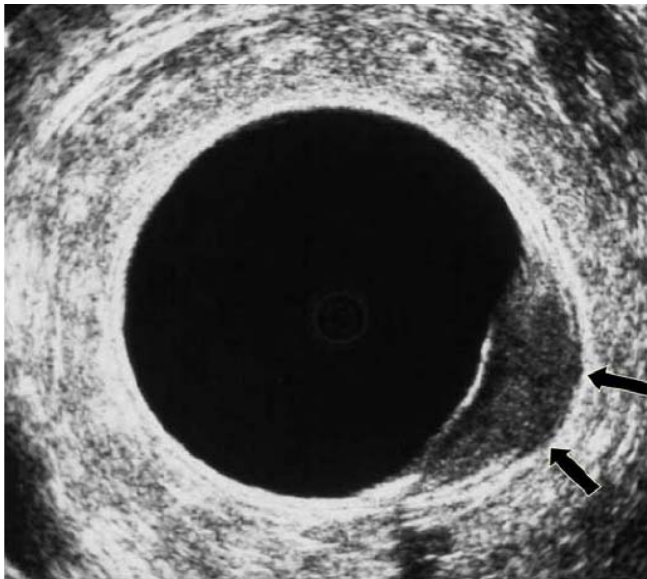
Ως μεταστατική λεμφαδενοπάθεια ορίζεται η παρουσία μονήρους οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδένα μεγέθους άνω των 2cm, ενδοπεριτοναϊκού λεμφαδένα μεγέθους 1-2cm ή παρουσία άνω των τριών λεμφαδένων στην ίδια ομάδα. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου στην μεταστατική λεμφαδενοπάθεια είναι της τάξεως του 73% και 58%, αντιστοίχως. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι η λεμφαδενοπάθεια αποτελεί σοβαρό διαγνωστικό πρόβλημα για τους ακτινοδιαγνώστες, διότι, αν και υπάρχει σήμερα η δυνατότητα εντοπίσεως λεμφαδένων μεγέθους ως 2-3mm σε εικόνες υψηλής ευκρινείας, η παρουσία μεταστατικής διήθησεως δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί με την εφαρμογή μόνο μορφολογικών κριτηρίων, και τούτο διότι η συνύπαρξη φλεγμονής πέριξ της νεοπλασίας είναι δυνατόν να προκαλέσει αντιδραστική υπερπλασία των περιοχικών λεμφαδένων, χωρίς την παρουσία μεταστάσεως⁸⁶.

Η απομακρυσμένη μεταστατική νόσος εκδηλώνεται κυρίως σε ήπαρ και πνεύμονες. Επιπλέον, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί άμεση επέκταση του όγκου σε γειτονικά όργανα, όπως το ήπαρ, ο σπλήνας, η ουροδόχος κύστη και το κοιλιακό τοίχωμα. Στις γυναίκες, η μετάσταση του όγκου στις ωοθήκες εκδηλώνεται ως μάζα των εξαρτημάτων. Επίσης, μεταστατικές εστίες είναι δυνατό να ανευρεθούν στους πνεύμονες, τα επινεφρίδια και τα οστά. Τα βλενώδη αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου είναι δυνατό να προκαλέσουν περιτοναϊκή διήθηση.

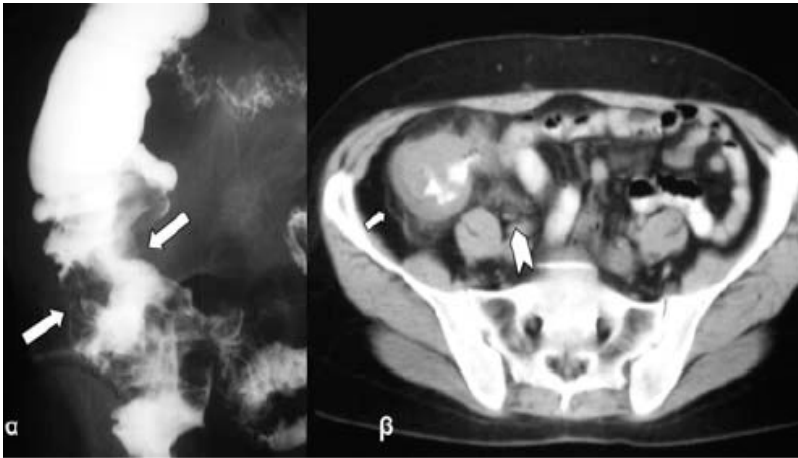
Η διαγνωστική ακρίβεια της CT στον καρκίνο του ορθού είναι της τάξεως του 55-61% για την αναγνώριση περιορθικής διήθησεως, του 26-73% για την κατάδειξη λεμφαδενικών μεταστάσεων και του 73-79% για την ανεύρεση ηπατικών μεταστάσεων⁸⁷. Πλέον πρόσφατες τεχνολογικές βελτιώσεις των τομογράφων, κυρίως με την λήψη απλών τομών με ελικοειδή τεχνική, επέτρεψαν την αύξηση της ακριβείας εντοπίσεως μεταστάσεων μεγέθους άνω του 1cm στο 90% των περιπτώσεων⁸⁸. Τέλος, η εφαρμογή της πολυτομικής τεχνολογίας, βελτίωσε περαιτέρω την ακρίβεια στην σταδιοποίηση του όγκου στο 83% και στην αναγνώριση της προσβολής των λεμφαδένων στο 80%⁸⁹.



Εικόνα 5: Ασθενής με καρκίνο του ορθού. Το διορθικό υπερηχογράφημα αναδεικνύει την υποηχοϊκή νεοπλασία (άσπρα βέλη) χωρίς διήθηση του μυϊκού χιτώνα (μαύρα βέλη).

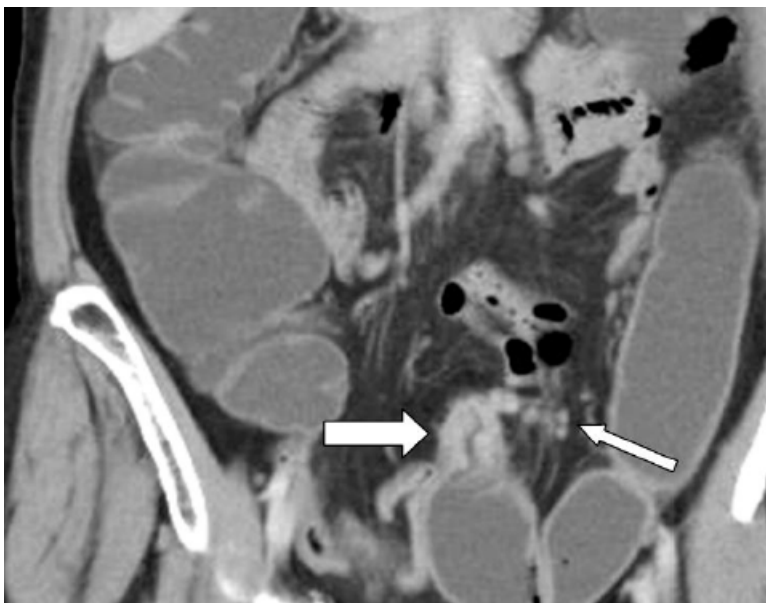


Εικόνα 6: Ασθενής με καρκίνο του ορθού. Το διορθικό υπερηχογράφημα αναδεικνύει την υποηχοϊκή νεοπλασία με διήθηση του μυϊκού χιτώνα (μαύρα βέλη).



Εικόνα 7: Ασθενής 63 ετών με ιστορικό διάρροιας, κοιλιακού άλγους από δύο εβδομάδων, εντερορραγία από 24ώρου και Ht 32.5. α) ο βαριούχος υποκλυσμός εντοπίζει συγκεντρική πάχυνση του τοιχώματος με στένωση του αυλού του τυφλού (βέλη), β) η υπολογιστική τομογραφία δείχνει αμέσως την πάχυνση του τοιχώματος, και επιπλέον την περικολική διήθηση (μικρό βέλος) και την διόγκωση περιοχικού λεμφαδένα (μεγάλη κεφαλή βέλους).

Αν και στον καρκίνο του ορθού η CT εφαρμόζεται ευρέως, δεν υπάρχει ομοφωνία για την αξία της μεθόδου στην προεγχειρητική αξιολόγηση ασθενών με καρκίνο του λοιπού παχέος εντέρου. Σε μία μελέτη ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου, βρέθηκε ότι η CT παρείχε χρήσιμες πληροφορίες για τον χειρουργικό σχεδιασμό μόνο στο 33% των περιπτώσεων, χωρίς όμως να τροποποιεί τον χειρισμό των ασθενών ή την έκβαση⁹⁰. Στην ίδια μελέτη, οι πληροφορίες από την CT τροποποίησαν τον χειρουργικό σχεδιασμό, λόγω ανευρέσεως συγχρόνων βλαβών, στο 16% των ασθενών, εξασφαλίζοντας ταυτοχρόνως σημαντική μείωση του κόστους νοσηλείας. Όμως, ανεξαρτήτως των βιβλιογραφικών ενδείξεων, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου υποβάλλεται σε προεγχειρητική CT στην καθημερινή πρακτική και, πέραν του ότι η μέθοδος αποτελεί εξέταση βάσεως για μελλοντική σύγκριση, η εφαρμογή της καθίσταται επίκαιρη και από το γεγονός ότι κερδίζει έδαφος η λαπαροσκοπική εξαίρεση της νεοπλασίας, η οποία απαιτεί προσεκτική προεγχειρητική εκτίμηση, καθόσον ακυρώνεται πλέον η διεγχειρητική σταδιοποίηση.



Εικόνα 8: Καρκίνος του σιγμοειδούς. Στεφανιαία ανασχηματοποίηση πολυτομικής υπολογιστικής τομογραφίας μετά ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού (πυλαία φάση) δείχνει την τοιχωματική πάχυνση (βέλος), την εξωτοιχωματική επέκταση με παρουσία μικρών λεμφαδένων (λεπτό βέλος) καθώς και ηπατικές μεταστάσεις (βραχύ βέλος).

Μαγνητικός Συντονισμός (Magnetic Resonance Imaging - MRI)

Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου, μετά την εφαρμογή των νεότερης τεχνολογίας πηνίων, στην σταδιοποίηση του κολο-ορθικού καρκίνου κυμαίνεται στα επίπεδα του 72-100%^{91,92}. Οι ακολουθίες T1 προσανατολισμού εκτιμούν την πιθανή διήθηση του περικολικού κυτταρολιπώδους ιστού, ενώ οι ακολουθίες T2 προσανατολισμού εκτιμούν την διατοιχωματική διήθηση (εικόνες 9, 10). Μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν οι ψευδείς ενδείξεις από την κίνηση του κοιλιακού

τοιχώματος και από τον περισταλισμό των ελίκων. Η χρήση πηνίων συνεργείας και διορθικών πηνίων προσδίδει στην μέθοδο καλύτερη δυνατότητα εκτιμήσεως της λεμφαδενικής προσβολής, σε σύγκριση με την TRUS⁹². Η κυρία συμβολή της τεχνικής στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στον καρκίνο του ορθού συνίσταται (α) στην ανίχνευση των ασθενών με στάδιο τοπικής νόσου T3 με πιθανή διήθηση του χειρουργικού ορίου (CRM), οι οποίοι θα ωφεληθούν από προεγχειρητική ακτινο-χημειο-θεραπεία και (β) στην ανάδειξη διηθημένων παρακαμμένων μορίων σε ασθενείς όγκο σταδίου T4, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για en block εκτομή. Ειδικώς στην περίπτωση της επιλογής της ολικής εξαιρέσεως του μεσορθού στον καρκίνο του ορθού (total mesorectal excision-TME), η οποία μειώνει σημαντικώς την πιθανότητα τοπικής υποτροπής, η ακρίβεια της MRI στην ανίχνευση διηθήσεως του χειρουργικού ορίου είναι της τάξεως του 90-100%^{86, 93}. Ιστολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι, μετά TME, η συχνότητα τοπικής υποτροπής μειώνεται όταν υπάρχει ελεύθερο νεοπλασίας όριο τουλάχιστον 1mm από το κυκλοτερές όριο εκτομής (circumferential resection margin)⁹⁴. Το όριο αυτό διασφαλίζεται στην πράξη, όταν στην MRI υπάρχει μη διηθημένο όριο 5mm, ενώ ιστολογικό ελεύθερο νόσου όριο 2mm αντιστοιχεί σε απεικονιστικό ελεύθερο νόσου όριο τουλάχιστον 6mm⁹³. Συνεπώς, η προεγχειρητική MRI η οποία καταδεικνύει ελεύθερο νεοπλασίας όριο 5mm από το μεσοορθική περιτονία, συμβάλλει στην επιλογή των ασθενών με χαμηλή πιθανότητα τοπικής υποτροπής και στους οποίους δεν απαιτείται προεγχειρητική ή συμπληρωματική ακτινο-χημειο-θεραπεία. Με τον τρόπο αυτό μειώνονται οι μετακτινικές επιπλοκές από το τοίχωμα του υγιούς εντέρου. Παρά την σπουδαιότητα της προεγχειρητικής σταδιοποίησης του καρκίνου του ορθού, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι λιγότερο από το 50% των χειρουργικών μονάδων στην Μ. Βρετανία πραγματοποιεί την εξέταση αυτή, κυρίως λόγω της μειωμένης διαθεσιμότητας των μαγνητικών τομογράφων⁹⁵.

Η ακρίβεια της MRI στην σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού μειώνεται σημαντικώς μετά προεγχειρητική ακτινο-χημειο-θεραπεία⁹⁶. Η MRI πυέλου για την διερεύνηση περιεστιακών διηθήσεων στον καρκίνο του ορθού χαρακτηρίζεται από ευαισθησία της τάξεως του 97% και ειδικότητα 98%, έναντι 70% και 85% της CT αντιστοίχως⁹⁷. Η πλέον συχνή ψευδώς θετική πληροφορία στη CT είναι η διήθηση του απιοειδούς μυός και η ψευδώς αρνητική η απουσία διηθήσεως του ιερού οστού.

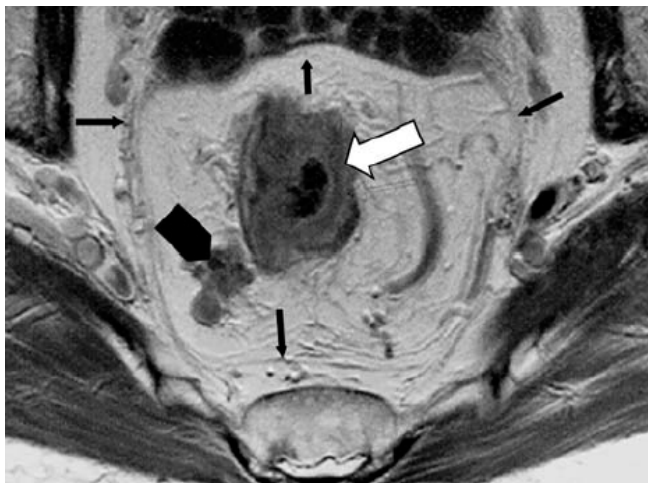
Στις μεταστατικές εντοπίσεις του ήπατος, οι πρώτες μελέτες με MRI έδειξαν την υπεροχή της νέας μεθόδου ως προς την CT με αρτηριακή πυλαιογραφία (arterial portography), η οποία υπήρξε η μέθοδος αναφοράς. Η MRI εφαρμόζεται είτε με απλές T2 εικόνες, είτε με ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας⁹⁸⁻¹⁰⁰. Οι δυνατότητες της MRI αυξήθηκαν με την κλινική εφαρμογή νέων υπερπαραμαγνητικών σκιαγραφικών ουσιών, οι οποίες καθλώνονται στα κύτταρα του ΔΕΣ και επιτρέπουν καλύτερη διάκριση της βλάβης από το υγιές παρέγχυμα (εικόνα 11). Νέες συγκριτικές μελέτες έδειξαν υψηλή ειδικότητα της τάξεως του 93%, έναντι 82% της MRI συνδυασμένης με χορήγηση απλής παραμαγνητικής ουσίας¹⁰¹. Ταυτοχρόνως, έχουν αναπτυχθεί σκιαγραφικά μέσα τα οποία καθλώνονται στο ηπατοκύτταρο, επιτρέποντας περαιτέρω αύξηση της αντιθέσεως μεταξύ των μεταστάσεων και του υγιούς παρεγχύματος^{102, 103}.

Η πολυτομική CT είναι η τεχνική η οποία χρησιμοποιείται κυρίως στην σταδιοποίηση και παρακολούθηση των ασθενών με κολο-ορθικό καρκίνο, δεδομένου ότι ελέγχει ικανοποιητικώς το ήπαρ, όλη την κοιλία και το θώρακα σε ένα χρόνο. Πάντως, η MRI έχει αναδειχθεί ανώτερη της ελικοειδούς CT στον προεγχειρητικό έλεγχο της ηπατικής μεταστατικής νόσου^{104, 105}.

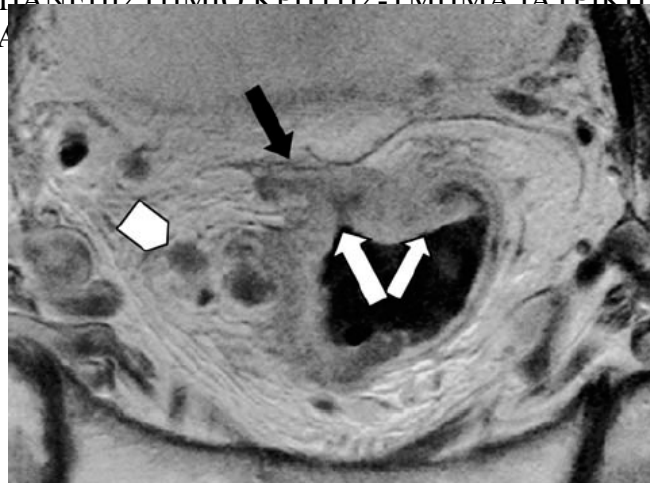
Υπερηχοτομογραφία και Ηπατικές Μεταστάσεις

Τα παραδοσιακά πλεονεκτήματα της κλασικής υπερηχοτομογραφίας (χαμηλό κόστος, διαθεσιμότητα, ευχέρεια εξετάσεως του ασθενούς και απεριόριστες δυνατότητες επαναλήψεως) καθιστούν την μέθοδο ιδιαιτέρως ελκυστική και προσφιλή στην απεικονιστική διερεύνηση της ηπατικής μεταστατικής νόσου από καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού. Για τον λόγο αυτό, η υπερηχοτομογραφία αποτελεί την αρχικώς διενεργουμένη απεικόνιση στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ενώ άλλες φορές συνδυάζεται με τις άλλες εγκάρσιες απεικονίσεις (CT, MRI).

Η κλασική υπερηχοτομογραφία έχει την δυνατότητα να αναδείξει μεταστατικές εστίες βάσει της διαφοράς ηχοανακλαστικότητας των εστιακών βλαβών από το γειτονικό φυσιολογικό παρέγχυμα. Στις τυπικές τους μορφές, οι μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου εμφανίζονται ως συμπαγείς ισοηχογενείς εστίες με περισσότερο υποηχογενή περιφερική άλω (εικόνα 12α). Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι μεταστάσεις απεικονίζονται ως υπερηχογενείς εστίες, με συνέπεια την δυσχερή διάκριση των από πιθανό αιμαγγείωμα (εικόνα 12β).



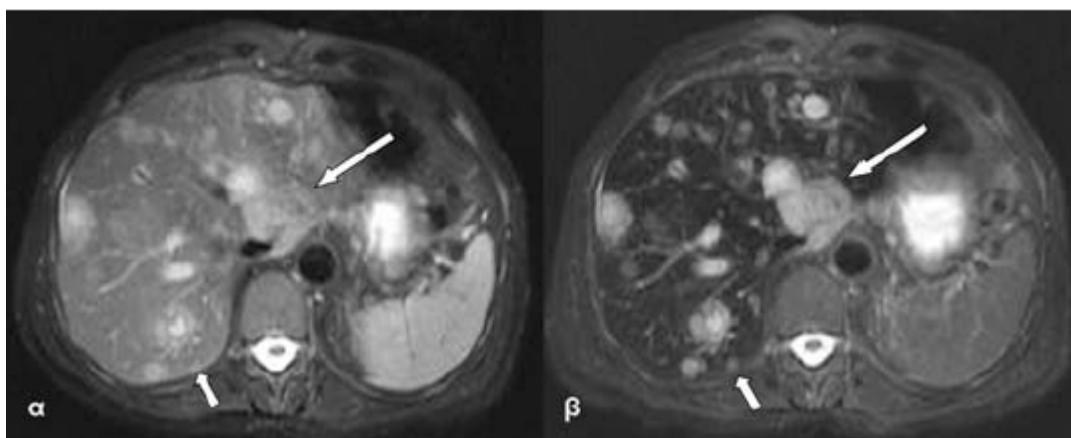
Εικόνα 9



Εικόνα 10

Εικόνα 9: Ασθενής άνδρας 60 ετών με καρκίνο T3 του ορθού. Η εγκάρσια εικόνα T1 προσανατολισμού μετά ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας έδειξε την τοιχωματική νεοπλασία (άσπρο βέλος) και την νεοπλασματική εναπόθεση στο μεσοορθό (παχύ μαύρο βέλος). Η περιτονία του μεσοορθού αναγνωρίζεται ως λεπτή γραμμή χαμηλής εντάσεως σήματος (μαύρα βέλη) (από βιβλιογραφία υπ' αριθμό 34).

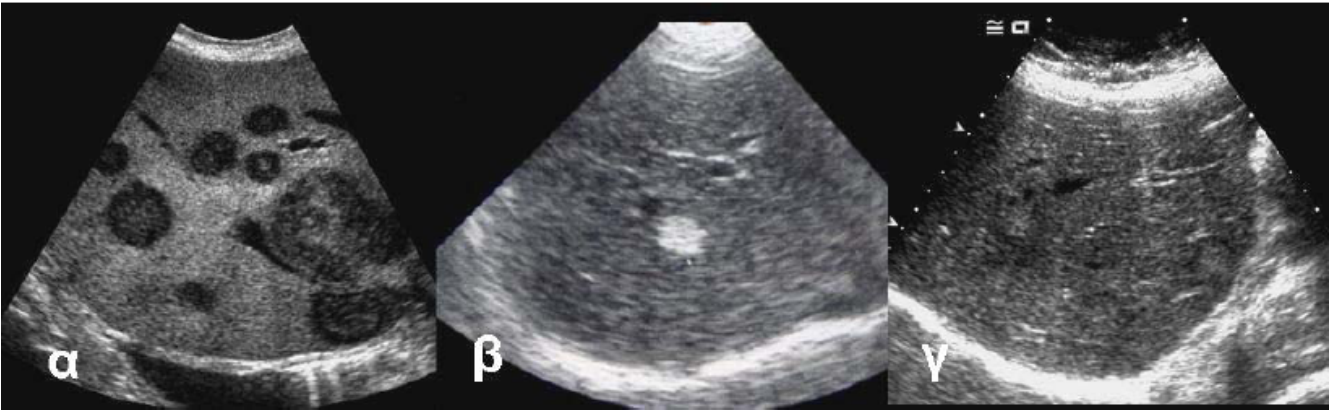
Εικόνα 10: Ασθενής άνδρας 73 ετών με καρκίνο T3 του ορθού. Η εγκάρσια εικόνα T1 προσανατολισμού μετά ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας έδειξε την τοιχωματική νεοπλασία (άσπρα βέλη) και την νεοπλασματική διήθηση του μεσοορθού (μαύρο βέλος). Το προβλεπόμενο όριο κυκλοτερούς εκτομής είναι 0mm. Μικρός λεμφαδένας παρατηρείται στο μεσοορθό (κεφαλή βέλους) (από βιβλιογραφία υπ' αριθμό 34).



Εικόνα 11: Ασθενής με γνωστό καρκίνο του παχέος εντέρου και δευτεροπαθείς εντοπίσεις ήπατος. α) εγκάρσια τομή με ακολουθία παλμών 2-w GRASE και καταστολή του σήματος του λίπους. Παρατηρούνται πολλαπλές δευτεροπαθείς εντοπίσεις διαχύτως στο ηπατικό παρέγχυμα ως εστίες παθολογικής εντάσεως σήματος, β) όμοια εικόνα στο ίδιο ανατομικό επίπεδο μετά την χορήγηση υπερπαραμαγνητικού σκιαγραφικού, αναδεικνύει μείωση του σήματος του ηπατικού παρεγχύματος, του σπληνός και του οστικού μυελού. Οι εστίες στο ήπαρ, τόσο οι μικρές (μικρά βέλη) όσο και οι μεγάλες (μεγάλα βέλη), απεικονίζονται ευκρινέστερα.

Η ευκρίνεια αναδείξεώς τους πολύ συχνά επηρεάζεται από παράγοντες πέραν του μεγέθους, όπως η πιθανή παρουσία διάχυτης λιπώδους εκφυλίσεως του ηπατικού παρεγχύματος, οιδήματος των ιστών και μεταβολής της συστάσεως των μεταστατικών εστιών από διενεργηθείσα χημειοθεραπευτική αγωγή (εικόνα12γ). Οι λόγοι αυτοί, σε συνδυασμό και με το βασικότερο μειονέκτημα της μεθόδου, το οποίο είναι ο αυξημένος υποκειμενικός παράγοντας του εξεταστή, επιφέρουν σημαντικές μειώσεις των ποσοστών ευαισθησίας της μεθόδου, το οποίο σε ορισμένες μελέτες κατέρχεται ως και στο 43%¹⁰⁶. Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου στις πλέον πρόσφατες μελέτες κυμαίνεται από 63% έως και 85%^{107, 108}.

Η εφαρμογή της μεθόδου διεγχειρητικώς, ακόμη και για βλάβες διαμέτρου έως 1mm αυξάνει την ευαισθησία της στο 98%^{109, 110}. Τέλος, η πλέον πρόσφατη εξέλιξη στην υπερηχοτομογραφία, με την εισαγωγή ενδοφλεβίων ουσιών ενισχύσεως της ακουστικής αντιθέσεως (ανάλογο των σκιαγραφικών ουσιών των άλλων απεικονιστικών μεθόδων), φαίνεται να αλλάζει ριζικώς τα ανωτέρω δεδομένα.



Εικόνα 12: Βλέπε κείμενο.

Σπινθηρογράφημα Τομογραφίας με Εκπομπή Ποζιτρονίων (PET)

Το σπινθηρογράφημα τομογραφίας με εκπομπή ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography - PET) είναι μία ευαίσθητη και ειδική λειτουργική απεικονιστική μέθοδος, η οποία επιτρέπει την μεταβολική χαρτογράφηση των νοσημάτων. Τα σύγχρονα συστήματα PET επιτρέπουν την ολόσωμη απεικόνιση και επομένως η εξέταση έχει ένδειξη στους ογκολογικούς ασθενείς. Η πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη ουσία σημάσεως είναι η 18F-fluorodeoxyglucose με χαρακτηριστικά ανάλογα της γλυκόζης, η δραστηριότητα της οποίας είναι ενισχυμένη σε πολλούς κακοήθεις όγκους. Τελευταίως, η PET συνδυάζεται με CT, μειώνοντας τα σφάλματα χωρικής κωδικοποίησης και τις ψευδείς ενδείξεις και βελτιώνοντας την ειδικότητα της μεθόδου.

Αρχική Σταδιοποίηση και Επανασταδιοποίηση: Παραδοσιακώς, η κολονοσκόπηση και η αξονική τομογραφία αποτελούν τις μεθόδους εκλογής στην διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η FDG PET/CT προεγχειρητικώς έχει κύρια εφαρμογή την ανίχνευση ηπατικής και εξωκοιλιακής μεταστατικής νόσου (**M-staging**) (εικόνα 13). Στη σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου, η διαγνωστική ακρίβεια της PET/CT είναι της τάξεως του 89%, συγκριτικώς υψηλότερη της αντίστοιχης του 78% της απλής PET λόγω κυρίως της αύξησεως της ειδικότητας ¹¹¹. Σε δημοσιευμένη μελέτη, τα ευρήματα της PET/CT τροποποίησαν την αγωγή σε σύγκριση με την παραλλήλως διενεργηθείσα CT στο 9% των περιπτώσεων ¹¹². Στην μεταστατική νόσο του ήπατος, η PET/CT έχει καλύτερη επίδοση συγκρινομένη με την CT μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού (εικόνα 14), ενώ είναι ακριβέστερη στους ασθενείς μετά προηγηθείσα ηπατεκτομή.

Η εκτίμηση της πρωτοπαθούς βλάβης του παχέος εντέρου (**T-staging**) είναι αντικείμενο των μορφολογικών τεχνικών (CT, MRI). Σε πρόσφατη δημοσιευθείσα σειρά (Diciramer, 2009) η ευαισθησία της PET/CT στην διήθηση των επιχωρίων λεμφαδένων (**N-staging**) ήταν της τάξεως του 100%. Η ευαισθησία της PET ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με την CT σε μικρούς παθολογικούς λεμφαδένες φυσιολογικών διαστάσεων (100% έναντι 90%) (εικόνα 15). Η PET/CT συμβάλλει στο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας. Η προσθήκη των μεταβολικών πληροφοριών στα ανατομικά στοιχεία είναι δυνατόν να τροποποιήσει σημαντικώς το πεδίο (gross tumor volume) αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και μειώνοντας τις παρενέργειες.

Εκτίμηση Θεραπευτικού Αποτελέσματος: Η PET/CT εφαρμόζεται αποτελεσματικώς στην αξιολόγηση της ανταπόκρισεως στην ακτινο-χημειο-θεραπεία, καθώς και επί καυτηριασμού δευτεροπαθών εντοπίσεων για την πρόωπη ανάδειξη υπολειπομένης νόσου.

Δ. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ: ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Σε αυτό το κεφάλαιο επιχειρείται μία επισκόπηση των κυριότερων γενετικών αλλαγών, οι οποίες θεωρούνται υπεύθυνες για την καρκινογένεση του παχέος εντέρου, τόσο σε ασθενείς με σποραδικό καρκίνο όσο και σε ασθενείς με κληρονομούμενα σύνδρομα πολυποδιάσεως. Οι κληρονομικοί παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται με τον HNPCC και ο ρόλος των στρατηγικών γενετικών ελέγχων και εξετάσεων για τους ασθενείς αυτούς συζητούνται αναλυτικώς σε επόμενη ενότητα.

Οι γενετικές μεταλλάξεις είναι κληρονομικές ή επίκτητες. Κάθε γενετική μετάλλαξη η οποία συμβαίνει πριν ή κατά την γονιμοποίηση του ωαρίου καλείται μετάλλαξη του βασικού γενετικού υλικού και μεταδίδεται από τον γονέα στον απόγονο ως κληρονομικό ελάττωμα. Αν η μετάλλαξη συμβεί αιφνιδίως στο σπέρμα, το ωάριο ή τον ζυγότη, οι γονείς του προσβληθέντος προσώπου δεν παρουσιάζουν το φαινότυπο του καρκίνου, αλλά οι μελλοντικοί απόγονοι είναι δυνατό να κληρονομήσουν την νέα-de novo μετάλλαξη. Συχνότερα, μια μετάλλαξη εμφανίζεται σε ένα κύτταρο κατά την αύξηση ή την ανάπτυξη ενός συγκεκριμένου ιστού ή οργάνου. Η μετάλλαξη αυτή καλείται σωματική. Επειδή αυτές οι μεταλλάξεις συχνά επιφέρουν ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα αναπτύξεως, έχουν ως αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου, το οποίο περιέχει το μεταλλαγμένο γενετικό υλικό (κλωνική εξέλιξη του καρκίνου)¹¹³.

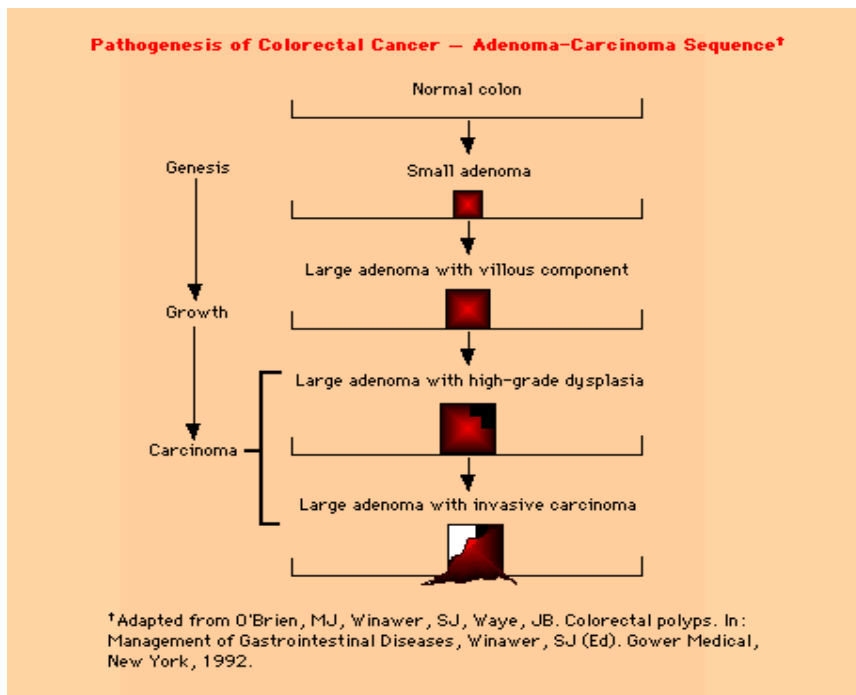
Η κλωνική φύση των όγκων είναι ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό της θεωρίας της σωματικής μεταλλάξεως-κλωνικής εξέλιξεως της ανθρώπινης καρκινογένεσεως. Σύμφωνα με αυτό το πρότυπο, το πλεονέκτημα αναπτύξεως το οποίο αποκτάται από ένα μοναδικό μεταλλαγμένο κύτταρο επιτρέπει στους απογόνους του να υπερσχύουν αριθμητικώς των γειτονικών μη μεταλλαγμένων κυττάρων. Μέσα από αυτόν τον πληθυσμό, ένα μοναδικό κύτταρο υφίσταται μία δεύτερη μετάλλαξη, εξασφαλίζοντας ένα επιπλέον πλεονέκτημα αναπτύξεως το οποίο επιτρέπει επιπλέον κλωνική επέκταση. Διαδοχικά κύματα κλωνικής επεκτάσεως χαρακτηρίζονται από την διαδοχική απόκτηση επιπλέον μεταλλάξεων, την επιπλέον κυτταρική αποδιοργάνωση και τελικώς την ικανότητα διηθήσεως και μεταστάσεως.

Διαδοχή Αδενώματος – Καρκινώματος

Οι περισσότεροι καρκίνοι του παχέος εντέρου του ανθρώπου πιστεύεται ότι εκδηλώνονται από αδενώματα του εντέρου (αδενωματώδεις πολύποδες), τα οποία είναι δυσπλαστικά αλλά όχι κακοήθη (εικόνα 1). Οι αδενωματώδεις πολύποδες σχηματίζονται στο κόλον, όταν οι φυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι ελέγχουν την επιθηλιακή ανανέωση απορρυθμιστούν. Τα επιφανειακά κύτταρα κατά μήκος του εντέρου συνεχώς αποπίπτουν στον εντερικό σωλήνα και πρέπει συνεχώς να αντικαθίστανται. Ο πολλαπλασιασμός λαμβάνει χώρα αποκλειστικώς στις κρύπτες. Καθώς τα κύτταρα προωθούνται στην επιφάνεια του αυλού, παύουν να πολλαπλασιάζονται και τελικώς διαφοροποιούνται. Αυτή η διαδικασία σταδιακώς απορρυθμίζεται, καθώς τα αδενώματα αυξάνουν σε μέγεθος, καθίστανται δυσπλαστικά και τελικώς αποκτούν διηθητικό δυναμικό.

Η υπόθεση ότι το διηθητικό νεόπλασμα αναπτύσσεται από ενδιάμεσες, προκαρκινικές, πρόδρομες μορφές στηρίζεται σε παθολογοανατομικά, επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα, τόσο σε ανθρώπινα όσο και σε πειραματικά πρότυπα πειραματοζώων. Συνοπτικώς:

- πρώιμοι καρκίνοι παρατηρούνται συχνά σε μεγάλους αδενωματώδεις πολύποδες, ενώ περιοχές αδενωματώδους αλλαγής συχνά ανευρίσκονται πέριξ των διηθητικών νεοπλασμάτων,
- τα αδενώματα και τα καρκινώματα παρουσιάζουν παρόμοια κατανομή σε όλη την έκταση του εντέρου και αδενώματα τυπικώς ανευρίσκονται 10-15 χρόνια πριν την εμφάνιση καρκίνου, τόσο της σποραδικής όσο και της οικογενούς μορφής,
- σε πρότυπα πειραματοζώων με καρκίνο παχέος εντέρου, αδενώματα αναπτύσσονται πριν την ανάπτυξη καρκινωμάτων, τα οποία αναπτύσσονται ομοιομόρφως στον αδενωματώδη ιστό,
- η σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισεως καρκίνου του παχέος εντέρου μετά την αφαίρεση των πολυπόδων έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε ανθρώπους¹¹⁴.



Εικόνα 1: Παθογενετικά στάδια του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Η Διαδικασία Πολλαπλών Βημάτων της Καρκινογένεσης του Παχέος Εντέρου

Πιστεύεται ότι συγκεκριμένες γενετικές αλλαγές οδηγούν στον μετασχηματισμό του φυσιολογικού επιθηλίου του παχέος εντέρου σε διηθητικό καρκίνο. Το 1990, οι Fearon και Vogelstein¹¹³ περιέγραψαν την μοριακή βάση αναπτύξεως του καρκίνου του παχέος εντέρου ως μία διαδικασία πολλαπλών βημάτων, στα οποία κάθε συσσωρευόμενο γενετικό συμβάν προσφέρει ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα αναπτύξεως στο επιθηλιακό κύτταρο του παχέος εντέρου. Μεταγενέστερες μελέτες κατόρθωσαν να επιβεβαιώσουν και να βελτιώσουν την ανωτέρω υπόθεση.

Σύμφωνα με το μοντέλο Fearon και Vogelstein, απαιτούνται μεταλλάξεις του βασικού γενετικού υλικού ή σωματικές μεταλλάξεις για τον κακοήθη μετασχηματισμό, και είναι η συσσώρευση πολλαπλών γενετικών μεταλλάξεων παρά η ακολουθία τους, η οποία τελικώς καθορίζει την βιολογική συμπεριφορά του όγκου (εικόνα 2). Οι μεταλλάξεις του βασικού γενετικού υλικού χαρακτηρίζουν τα κοινά κληρονομικά σύνδρομα (ΣΟΑΠ, HNPCC), ενώ οι σποραδικοί καρκίνοι προέρχονται από την σταδιακή συσσώρευση πολλαπλών σωματικών μεταλλάξεων. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο APC, οι οποίες είναι κοινό χαρακτηριστικό και στους κληρονομικούς και στους σποραδικούς όγκους, εμφανίζονται νωρίς στην διαδικασία ογκογένεσης, ενώ η μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 λαμβάνουν χώρα σε αψότερα στάδια της διαδικασίας.

Οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις οι οποίες εμπλέκονται στην ανθρώπινη ογκογένεση περιλαμβάνουν σημειακές μεταλλάξεις, αλλαγή της μεθυλίωσης του DNA και γονιδιακές αναδιατάξεις, διπλασιασμούς και διαγραφές. Αυτές οι μεταλλάξεις ομαδοποιούνται αναλόγως των γενετικών και μοριακών τους συνεπειών, ως ακολούθως:

- μεταλλάξεις αποκτήσεως λειτουργίας εμπλέκουν την ενεργοποίηση οδών, οι οποίες προωθούν την κακοήθη εξαλλαγή του κυττάρου, συμπεριλαμβανομένης και της ενεργοποίησης των ογκογονιδίων
- μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας, οι οποίες συνήθως εμπλέκουν ογκοκατασταλτικά γονίδια ή αποπτωτικές οδούς
- επιγενείς μεταβολές, όπως η μεθυλίωση του DNA και η απώλεια μεταγραφής, η οποία δυνατόν να οδηγήσει στην μη έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων μέσω της μεθυλίωσης των εκκινητών των

Υπάρχουν ενδείξεις ότι και οι τρεις ως άνω μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η μεθυλίωση της περιοχής του εκκινητή μερικών γονιδίων επιδιορθώσεως βλαβών του DNA (MMR: mismatch repair), με αποτέλεσμα την απώλεια της εκφράσεως αυτών των γονιδίων, θεωρείται ότι αποτελεί την βάση αναπτύξεως του σποραδικού κολοορθικού καρκίνου

και μερικών περιπτώσεων HNPCC.

Κατωτέρω περιγράφονται οι κύριες ανωμαλίες των ογκογονιδίων, των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και των γονιδίων MMR, τα οποία αποτελούν την βάση της ογκογένεσης του καρκίνου του παχέος εντέρου, συμπεριλαμβομένων της σπουδαιότητας κάθε παράγοντα στον κυτταρικό κύκλο και των μοριακών και κλινικών συνεπειών μεμονωμένων μεταλλάξεων. Αυτή η συζήτηση επιχειρεί να προσφέρει μία σύνοψη της μοριακής παθογένεσης του κολορθικού καρκίνου και όχι μία εξαντλητική ανασκόπηση. Εμβρυθέστερη ανάπτυξη διατίθεται στην διεθνή βιβλιογραφία ¹¹⁶.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

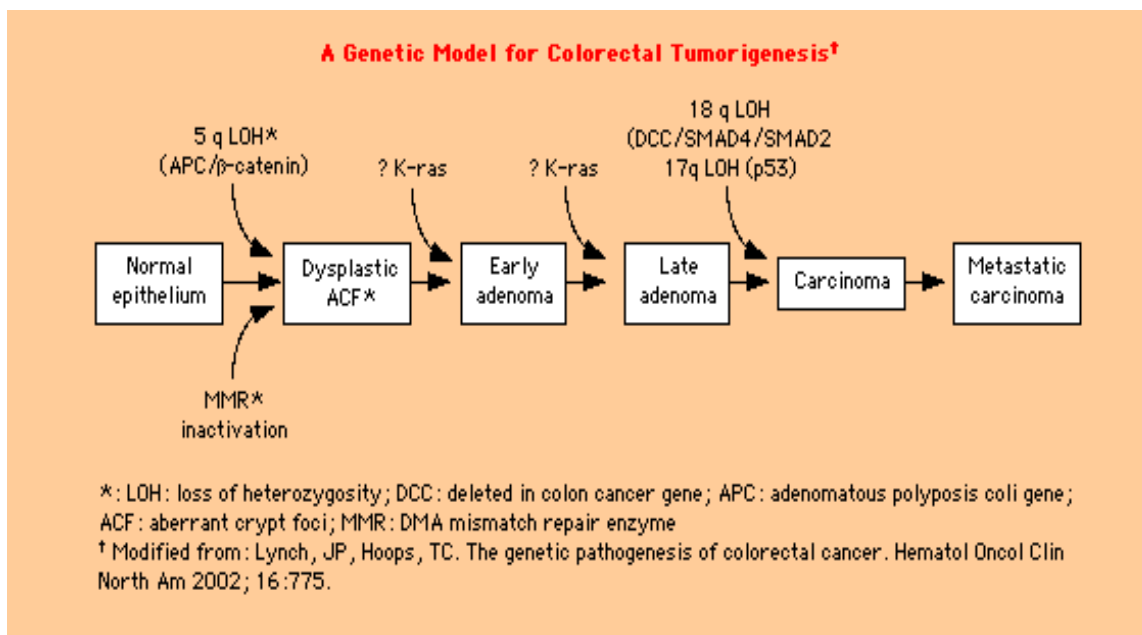
Μεταλλάξεις Γονιδίων, Εμπλεκόμενων στην Ανάπτυξη του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου

Τύπος Μετάλλαξης	Εμπλεκόμενα Γονίδια	Τύπος Νόσου
Γενετικός	APC* MMR**	Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση HNPCC*** (Σύνδρομο Lynch)
Σωματικός	<i>Ογκογονίδια</i> myc ras src erbB2 <i>Ογκοκατασταλτικά</i> p53 DCC APC <i>Γονίδια MMR</i> hMSH2 hMLH1 hPMS1 hPMS2 hMSH6 hMSH3	Σποραδικός

*APC: Γονίδιο Αδενωματώδους Πολυποδίασεως Παχέος Εντέρου

**MMR: Γονίδια επιδιορθώσεως αστόχου ζευγαρώματος

***HNPCC: Κληρονομούμενος Μη Πολυποδιασιακός Κολορθικός Καρκίνος



Εικόνα 2: Γενετικό πρότυπο της αναπτύξεως του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Ογκογονίδια – Τα ογκογονίδια είναι ομόλογα φυσιολογικών κυτταρικών γονιδίων τα οποία λαμβάνουν μέρος στις κυτταρικές οδούς αυξησεως και ρυθμίσεως του κυτταρικού κύκλου. Μία

αλλαγή εξ αιτίας μεταλλάξεως σε ένα ογκογονίδιο οδηγεί σε ενεργοποίηση του γονιδίου, με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό¹¹⁷. Μεταξύ των ογκογονιδίων τα οποία εμπλέκονται στον σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου συγκαταλέγονται τα *ras*, *c-myc* και *c-erbB-2* (*HER2/neu*). Το πλέον σημαντικό από αυτά θεωρείται το *ras* (Πίνακας 1)¹¹⁸⁻¹²¹.

Το ογκογονίδιο *ras* υφίσταται με την μορφή τριών μοριακών παραλλαγών: H-*ras*, K-*ras* και N-*ras*. Παρ' ότι και τα τρία ογκογονίδια μεταλλάσσόμενα έχουν την ικανότητα να οδηγούν σε εξαλλαγή τα φυσιολογικά κύτταρα, το K-*ras* είναι το συχνότερα μεταλλάσσόμενο και υπεύθυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου στον άνθρωπο¹²²⁻¹²⁴. Η σπουδαιότητα του *ras* γονιδίου στην γένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου υπογραμμίζεται από το εύρημα ότι τα καρκινικά κύτταρα, στα οποία ένα μεταλλαγμένο *ras* γονίδιο έχει αφαιρεθεί ή αντικατασταθεί, χάνουν την ικανότητα να σχηματίζουν όγκους σε ποντικούς.

Τα ογκογονίδια *ras* κωδικοποιούν μία οικογένεια μικρών πρωτεϊνών ομολόγων των G-πρωτεϊνών, οι οποίες ρυθμίζουν την μετάδοση μηνύματος στο κύτταρο, ενεργώντας ως διακόπτης μιας κατευθύνσεως για την μετάδοση εξοκυτταρίων μηνυμάτων στον πυρήνα¹²⁵. Αυτές οι πρωτεΐνες διαγράφουν κύκλους μεταξύ μιας ανενεργούς καταστάσεως δεσμευμένες με GDP και μιας ενεργούς καταστάσεως δεσμευμένες με GTP. Οι μεταλλάξεις του k-*ras*, κυρίως σημειακές, καθιστούν την πρωτεΐνη ανθεκτική στην υδρόλυση του GTP από την GTPάση, με αποτέλεσμα την συνεχή παρουσία ενεργούς πρωτεΐνης *ras* δεσμευμένης με GTP και κατά συνέπεια την παρουσία ενός συνεχούς αυξητικού ερεθίσματος. Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις της *ras* πρωτεΐνης από το ένζυμο φαρνεσύλ-τρανσφεράση είναι απαραίτητες για την τελική ενεργοποίησή της και το γεγονός αυτό έχει αποτελέσει θεραπευτικό στόχο με την ανάπτυξη φαρμάκων τα οποία αναστέλλουν το συγκεκριμένο ένζυμο.

Μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *ras* ανευρίσκονται σε ποσοστό έως και 50% των σποραδικών καρκίνων και στο 50% των αδενωμάτων μεγαλύτερων του 1cm του παχέος εντέρου. Σπανίως παρατηρούνται σε μικρότερα αδενώματα^{123, 126}. Υποστηρίζεται ότι οι μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *ras* είναι συνηθέστερες σε καρκίνους του ενδοπεριτοναϊκού κόλου σε σύγκριση με αυτούς του ορθού (61% έναντι 33% αντιστοίχως)¹²⁷. Η απουσία μεταλλάξεων σε μικρότερα αδενώματα υποδηλώνει ότι οι μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *ras* επισυμβαίνουν κατά την διάρκεια της ύστερης προόδου των αδενωμάτων¹²⁸. Εντούτοις, οι μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *ras* δεν περιορίζονται σε δυσπλαστικές αλλοιώσεις. Έως και το 100% των μη προδρόμων εστιακών δυσπλαστικών κρυπτών (*aberrant crypt foci* - ACF: ο πρώτος ενδιάμεσος σταθμός εξελίξεως μεταξύ της φυσιολογικής βλεννογονίου μεμβράνης του εντέρου και του αδενωματώδους πολύποδα) και 25% των υπερπλασιακών πολυπόδων παρουσιάζουν μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *ras*, αλλά η σημασία τους δεν είναι ακόμη διευκρινισμένη^{123, 125, 129, 130}.

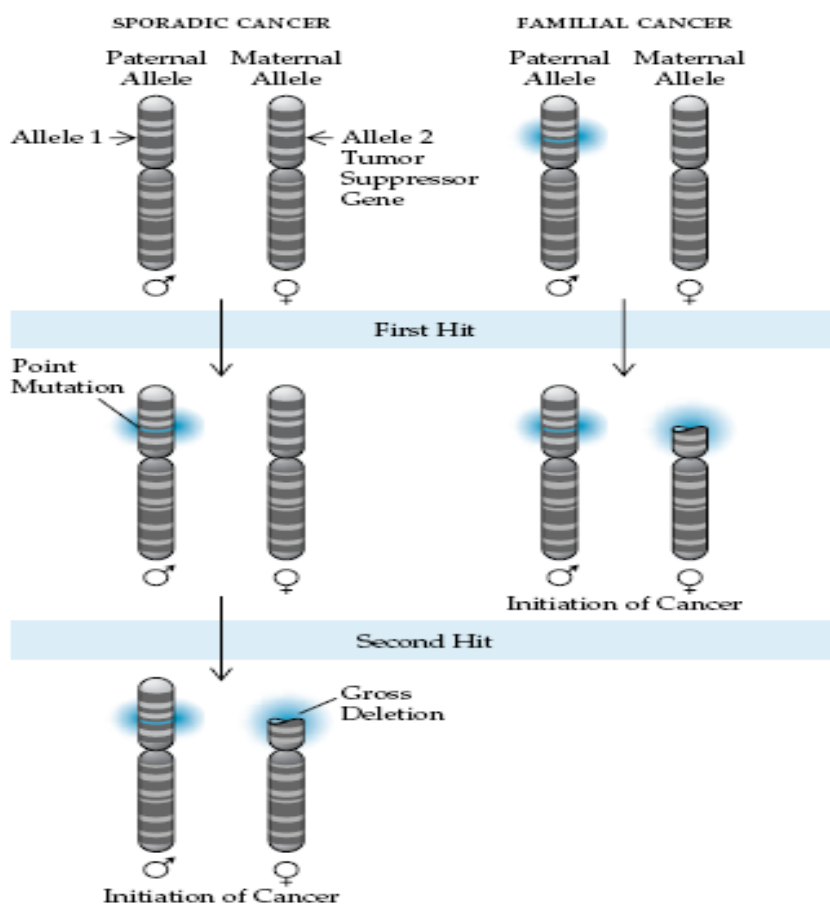
Η εξακρίβωση των μεταλλάξεων του ογκογονιδίου *ras* στον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι δυναμική κλινικής σημασίας στον προληπτικό έλεγχο και την θεραπεία. Η ανεύρεση μεταλλάξεων του ογκογονιδίου *ras* σε υλικό κοπράνων, ως ευαίσθητη μέθοδος ελέγχου για πρόωρη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, ευρίσκεται στο στάδιο της έρευνας¹³¹. Οι θεραπευτικές δυνατότητες παραγόντων, οι οποίοι στοχεύουν την οδό επαγωγής μηνυμάτων του ογκογονιδίου *ras* (π.χ. αναστολείς της τρανσφεράσης της φαρνεστύλης), εξετάζεται σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, των οποίων οι όγκοι περιέχουν μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *ras*.

Ογκοκατασταλτικά Γονίδια – Σε αντίθεση με τα ογκογονίδια, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια ασκούν φυσιολογικώς ανασταλτική επίδραση στον κυτταρικό κύκλο. Όταν αυτά τα γονίδια διαγραφούν ή η λειτουργία τους περιοριστεί, οι φυσιολογικοί μηχανισμοί ελέγχου καταστέλλονται και η κυτταρική αύξηση εξελίσσεται ανεξέλεγκτη. Στο κυτταρικό επίπεδο, η λειτουργία της φυσιολογικής πρωτεΐνης χάνεται μόνον όταν και τα δύο αλληλία του γονιδίου είναι απενεργοποιημένα από σημειακές μεταλλάξεις, αναδιατάξεις ή διαγραφές.

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια περιγράφηκαν πρώτα από τον Knudson στο πλαίσιο του ρετινοβλαστώματος, το οποίο προκαλείται από απενεργοποίηση λόγω μεταλλάξεως του γονιδίου του ρετινοβλαστώματος (RB1), και παρουσιάζεται είτε ως κληρονομική είτε ως σποραδική ασθένεια^{132, 133}. Ένα πρότυπο "δύο κρούσεων" προτάθηκε για να εξηγήσει τα διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των δύο μορφών (εικόνα 3). Η κληρονομική μορφή του ρετινοβλαστώματος απαιτεί μία γαμετική μετάλλαξη η οποία είτε είναι κληρονομική είτε εμφανίζεται *de novo* (αποτέλεσμα νέας μεταλλάξεως μίας βλαστικής σειράς), με επιπλέον μια σωματική μετάλλαξη, η οποία θα επισυμβεί αργότερα κατά την ανάπτυξη και η οποία επηρεάζει το εναπομείναν RB1 αλληλίο εντός των κυττάρων του αμφιβληστροειδούς¹³². Αυτές οι περιπτώσεις είναι κληρονομικές

και οι προσβαλλόμενοι διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξεως πολυεστιακών και αμφιπλεύρων όγκων. Αντιθέτως, στην μη κληρονομική μορφή του ρετινοβλαστώματος, οι μεταλλάξεις των δύο αλληλίων εμφανίζονται αυτομάτως σε ένα μόνο κύτταρο του αμφιβληστροειδούς (αμφότερες σωματικές μεταλλάξεις). Ο φαινότυπος ο οποίος προκύπτει είναι η ανάπτυξη ενός μονοεστιακού, μονοπλεύρου όγκου, ο οποίος εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία από ότι η κληρονομική παραλλαγή και χωρίς κληρονομήσιμη μετάδοση σε απογόνους¹³³.

Η πρώτη μοριακή απόδειξη για την εμπλοκή ογκοκατασταλτικών γονιδίων στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου προήλθε από την μελέτη της απωλείας των αλληλίων, όπου παρατηρήθηκαν μεγάλες χρωμοσωμικές διαγραφές με την χρήση πολυμορφικών γενετικών δεικτών, οι οποίοι διακρίνουν τα δύο αλληλία παρόντα στην βλαστική σειρά. Σε σύγκριση μεταξύ των αλληλίων γονιδίου του όγκου και αλληλίων γονιδίων φυσιολογικών ιστών, εντοπίστηκαν διαγραφές με την μορφή της απωλείας της ετεροζυγωτίας (loss of heterozygosity - LOH) στην πρώτη περίπτωση.



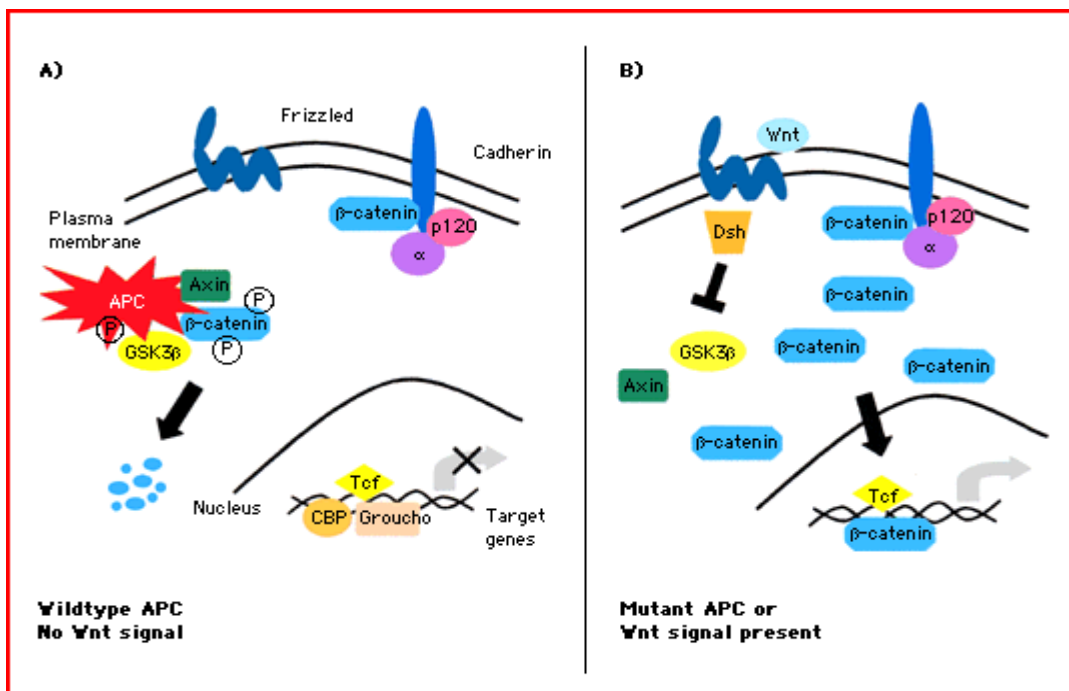
Εικόνα 3: Σχηματική παράσταση της θεωρίας του Knudson των «δύο κρούσεων».

Σε πρώιμες μελέτες καρκίνου του παχέος εντέρου, παρατηρήθηκε LOH στα χρωμοσώματα 5q, 8p, 17p ή 18q σε ποσοστά 36%, 50%, 73% και 75%, αντιστοίχως^{126, 134}. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια του όγκου αναγνωρίστηκαν ακολούθως στο χρωμόσωμα 5q (γονίδια αδενωματοδούς πολύποδα του κόλου ή APC γονίδια), στο χρωμόσωμα 18q (γονίδιο του καρκίνου του παχέος εντέρου [DCC gene: deleted colon cancer gene]) και τα SMAD4 και SMAD2 γονίδια και στο χρωμόσωμα 17p (p53 γονίδιο).

APC Γονίδιο – Πιθανώς το πλέον κρίσιμο γονίδιο στην πρώιμη ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι το ογκοκατασταλτικό APC γονίδιο. Σωματικές μεταλλάξεις και στα δύο αλληλία γονίδια εμφανίζονται στο 80% των σποραδικών περιπτώσεων και μια μοναδική γαμετική μετάλλαξη σε αυτό το γονίδιο είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη ΣΟΑΠ. Η αναγνώριση της σπουδαιότητας του APC γονιδίου άρχισε με γονιδιακές μελέτες, οι οποίες συνδέουν την κληρονομικότητα του ΣΟΑΠ με το χρωμόσωμα 5q21, και τον επακόλουθο εντοπισμό μεταλλάξεων του βασικού γενετικού υλικού,

στο οποίο περιλαμβάνεται ένα συγκεκριμένο γονίδιο σε αυτή την χρωμοσωμική θέση, το APC γονίδιο. Οι πλέον πρώιμες κακοήθεις αλλοιώσεις, όπως πρόδρομες εστιακές δυσπλαστικές κρύπτες-μικροαδενώματα και μικροί αδενωματώδεις πολύποδες, εμφανίζουν απώλεια και του δευτέρου APC αλληλομόρφου (διαμέσου διαγραφής ή σωματικής μεταλλάξεως), γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η απώλεια του ογκοκατασταλτικού γονιδίου APC είναι ένα πολύ πρώιμο φαινόμενο στην ογκογένεση του παχέος εντέρου^{135, 136}.

Η λειτουργία του προϊόντος του γονιδίου APC και ο μηχανισμός δια του οποίου το μεταλλαγμένο γονίδιο προάγει τον σχηματισμό όγκου έχουν αρχίσει ήδη να γίνονται κατανοητοί. Μια σημαντική ένδειξη υπήρξε η παρατήρηση ότι οι περισσότεροι σποραδικοί καρκίνοι του παχέος εντέρου με φυσιολογικό ή αγρίου τύπου APC παρουσίαζαν μεταλλάξεις στην β-κατενίνη, μία πρωτεΐνη η οποία εμπλέκεται στον ίδιο καταρράκτη μηνυμάτων όπως το APC, την οδό Wnt (Wingless-type)^{137, 138}. Η οδός Wnt αποτελεί μια εξελικτικώς διατηρούμενη οδό μεταβίβασης σημάτων, απαραίτητων για την εμβρυϊκή ανάπτυξη^{137, 139, 140}. Διαδραματίζει επίσης κεντρικό ρόλο στην ανανέωση του εντερικού επιθηλίου. Τα βασικά χαρακτηριστικά της οδού Wnt απεικονίζονται στην εικόνα 4. Η φυσιολογική APC πρωτεΐνη εμφανίζεται να παρεμποδίζει την συγκέντρωση κυτταροπλαστικής και πυρηνικής β-κατενίνης, μεσολαβώντας στην φωσφορυλίωση της και στην επερχόμενη αποδόμησή της. Η πλειοψηφία των μεταλλάξεων στο γονίδιο APC, τόσο των γαμετικών γραμμής όσο και των σωματικών, οδηγούν σε απώλεια της APC πρωτεΐνης και συνεπώς της ρυθμίσεως της β-κατενίνης, με αποτέλεσμα την συγκέντρωση β-κατενίνης στον πυρήνα, η οποία δεσμεύει και ενεργοποιεί τον παράγοντα μεταγραφής T-κυτταρικό παράγοντα-4 (T-cell factor - Tcf)¹⁴¹⁻¹⁴³.



Εικόνα 4: Σχηματική παράσταση της απώλειας της λειτουργίας του APC και της οδού Wnt.

Υποστηρίζεται ότι η β-κατενίνη/Tcf-4 ενεργεί ως διακόπτης, ο οποίος ελέγχει τον πολλαπλασιασμό έναντι της διαφοροποίησης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων των κρυπτών^{144, 145}. Κατά συνέπεια, η ενεργοποίηση της συγκεκριμένης οδού οδηγεί τα κύτταρα από την φάση G1 στην φάση S του κυτταρικού κύκλου, παρακάμπτοντας την φάση ελέγχου κατά το τέλος της φάσεως G1 και προκαλώντας αντίσταση στην απόπτωση των κυττάρων¹⁴⁶. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ο συνεχής κυτταρικός πολλαπλασιασμός. Επιπλέον, επειδή και άλλες κυτταρικές οδοί μηνυμάτων συγκλίνουν προς την οδό Wnt, αυτή αντιπροσωπεύει μία "τελική κοινή οδό" διαμέσου της οποίας πολλαπλές ανωμαλίες άλλων κυτταρικών οδών μηνυμάτων καταλήγουν δυνητικώς στο ίδιο καρκινογενετικό αποτέλεσμα. Τέλος, επιπλέον μηχανισμοί δυνατόν να συμβάλουν στο ογκογενετικό δυναμικό των μεταλλάξεων του APC. Μεταλλάξεις στο APC (άλλα όχι στη β-κατενίνη) συνδέονται με χρωμοσωμική αστάθεια¹⁴⁷, καθιστώντας το κύτταρο ευένδοτο στην δράση και άλλων γονιδίων, ικανών να συνεισφέρουν στην πρόοδο του όγκου και την κακοήθη εξαλλαγή.

APC Γονίδιο και Οικογενής Καρκίνος Εντέρου – Σε Εβραίους Ashkenazi, ο οικογενής καρκίνος του παχέος εντέρου έχει συνδεθεί με μετάλλαξη του βασικού γενετικού υλικού στο κωδικόνιο 1307 (το οποίο περιέχει τα νουκλεοτίδια 3919, 3920 και 3921) του γονιδίου APC, γνωστή ως η μετάλλαξη I1307K του APC^{148, 149}. Η μετάλλαξη παρατηρείται στο 6% όλων των ατόμων με πρόγονο Εβραίο Ashkenazi και στο 28% των Εβραίων Ashkenazi, οι οποίοι έχουν προσωπικό ή και οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου¹⁴⁹. Αυτή η μετάλλαξη αρχικώς θεωρήθηκε ότι αντιπροσώπευε έναν πολυμορφισμό. Ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου στα συγκεκριμένα άτομα, αν και υψηλός σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, είναι πολύ χαμηλότερος, συγκρινόμενος με ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ΣΟΑΠ¹⁴⁹.

Γονίδιο p53 – Το γονίδιο p53 στο χρωμόσωμα 17p είναι το συνηθέστερο μεταλλαγμένο στον καρκίνο στον άνθρωπο. Οι αλληλουχίες του 17p έχουν απωλεσθεί στο 75% των περιπτώσεων κολοορθικού καρκίνου, ενώ σπανίως παρατηρείται απώλεια σε αδενώματα και πρόδρομες εστιακές δυσπλαστικές κρύπτες, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η απώλεια του γονιδίου p53 αναπαριστά ένα σχετικώς καθυστερημένο γεγονός στην ογκογένεση του παχέος εντέρου^{113, 126, 150}.

Το φυσιολογικό (αγρίου τύπου-wild type) γονίδιο p53 κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη η οποία δεσμεύει το DNA, δρώντας ως μεταγραφικός ενεργοποιητής των ανασταλτικών γονιδίων της αύξησεως. Το αγρίου τύπου γονίδιο p53 είναι ιδιαίτερος σημαντικό σε καταστάσεις κυτταρικής πίεσεως. Κανονικώς, τα κύτταρα αναστέλλουν την αύξησή τους ως απάντηση σε παράγοντες οι οποίοι καταστρέφουν το DNA αλλά και σε άλλα ερεθίσματα, όπως η υποξία, μέσω επαγωγής-ενεργοποίησεως του γονιδίου p53¹⁵¹⁻¹⁵³. Αφού ενεργοποιηθεί, το γονίδιο p53 προκαλεί μία ποικιλία από δράσεις οι οποίες περιορίζουν την αύξηση, συμπεριλαμβανομένων της διακοπής του κυτταρικού κύκλου (για να διευκολυνθεί η διόρθωση του DNA), της αποπτώσεως, της γηράνσεως και της διαφοροποίησεως. Το p53 προάγει αυτές τις απαντήσεις σε μεγάλο βαθμό τροποποιώντας την έκφραση ενός αριθμού γονιδίων-στόχων, εκ των οποίων είκοσι τουλάχιστον έχουν περιγραφεί ως ευρισκόμενα υπό τον μεταγραφικό έλεγχο του p53. Εξ αιτίας του κεντρικού του ρόλου στην πρόληψη του πολλαπλασιασμού των κυττάρων με βλάβη στο DNA, το p53 αναφέρεται ως "ο φύλακας του γονιδιώματος" (guardian of the genom)¹⁵⁴.

Η απενεργοποίηση της οδού του p53 είναι ένα καθυστερημένο γεγονός στην πλειοψηφία των καρκίνων του παχέος εντέρου, αν και είναι δυνατόν να αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο γεγονός στον καρκίνο του παχέος εντέρου ο οποίος σχετίζεται με φλεγμονώδη ασθένεια του εντέρου. Στο 50-70% των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου, η απενεργοποίηση του p53 συμβαίνει από μία μετάλλαξη του ενός αλληλομόρφου γονιδίου, η οποία ακολουθείται από την απώλεια του εναπομένου γονιδίου αγρίου τύπου^{126, 155-157}. Δεδομένης της σχέσεως της απενεργοποίησεως της οδού του γονιδίου p53 με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, παραμένει ασαφές γιατί ασθενείς με το σύνδρομο Li Fraumeni, μία κατάσταση η οποία προκαλείται από μία γαμετική μετάλλαξη του p53 και κατά την οποία οι ασθενείς συχνά αναπτύσσουν καρκινώματα, σαρκώματα και λευχαιμία, δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερος υψηλή επικινδυνότητα αναπτύξεως καρκίνου του παχέος εντέρου.

Ο εντοπισμός μεταλλάξεων του p53 σε ένα μεμονωμένο καρκίνο του παχέος εντέρου έχει δυναμική κλινική σημασία σε επίπεδο προγνώσεως και θεραπείας. Σε πολλές, αλλά όχι σε όλες, τις μελέτες, ασθενείς των οποίων οι όγκοι παρουσιάζουν μεταλλάξεις του p53 γονιδίου έχουν χειρότερα αποτελέσματα και μικρότερη επιβίωση από αυτούς χωρίς τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Η προγνωστική σημασία των μεταλλάξεων του p53 σε ασθενείς με χειρουργημένο καρκίνο του παχέος εντέρου αποτελεί πεδίο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας¹⁵⁸⁻¹⁶¹.

Χρωμόσωμα 18q: Γονίδια DCC, SMAD4 και SMAD2 – Όπως στις περιπτώσεις των γονιδίων p53 και APC, η πρώτη ένδειξη για την παρουσία ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου στο χρωμόσωμα 18q προήλθε από μελέτες απωλειών αλληλίων σε περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου. Σε μία από τις πρώτες μελέτες, απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) του 18q χρωμοσώματος παρατηρήθηκε στο 73% του σποραδικού καρκίνου του παχέος εντέρου και στο 47% των μεγάλων αδενωμάτων με εστίες διηθητικού καρκίνου, αλλά σε λιγότερο από 15% των πρωΐμων αδενωμάτων¹²⁶. Το 1989 εντοπίστηκε ένα υποψήφιο γονίδιο επονομαζόμενο το "διαγραμμένο στον καρκίνο του κόλου" (DCC: deleted in colon cancer) στο χρωμόσωμα 18q21¹⁶², επί του οποίου εντοπίστηκαν σημειακές μεταλλάξεις σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου^{163, 164}.

Οι μεταλλάξεις του ως άνω γονιδίου πιθανώς οδηγούν στην απώλεια εκφράσεως της πρωτεΐνης DCC, η οποία πιστεύεται ότι διαδραματίζει κάποιον ρόλο στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων ή μεταξύ κυττάρου και στρώματος^{162, 165, 166}. Το γονίδιο DCC φυσιολογικώς εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, αν και η φυσιολογική

λειτουργία του είναι δύσκολο να αποσαφηνιστεί, εξ αιτίας του μεγάλου μεγέθους του και της απουσίας εκφράσεώς του σε πολλούς καρκίνους του παχέος εντέρου¹⁶⁶.

Η απώλεια εκφράσεως του DCC γονιδίου δυνατό να έχει προγνωστική αξία, ειδικότερα σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου πρώιμου σταδίου. Το ποσοστό πενταετούς επιβιώσεως είναι χαμηλότερο σε ασθενείς με νόσο σταδίου II στους οποίους απουσιάζει η έκφραση του γονιδίου DCC, σε σύγκριση με αυτούς οι οποίοι το εκφράζουν. Για τους ασθενείς με νόσο σταδίου II και απουσία εκφράσεως του γονιδίου DCC, η πρόγνωση προσεγγίζει πολύ περισσότερο αυτή των ασθενών με νόσο σταδίου III¹⁶⁷. Το κέρδος από αυτή την πληροφορία είναι η δυνατότητα εντοπισμού ενός υποσύνολου ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου II, οι οποίοι πιθανόν να οφελειθούν από συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Αν και η ανωτέρω υπόθεση φαίνεται ελκυστική, δεν υπάρχουν επί του παρόντος δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν την εγκυρότητα αυτής της στρατηγικής.

Ένα δεύτερο ογκοκατασταλτικό γονίδιο εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 18q κατά την πορεία εξετάσεως της απωλείας ετεροζυγωτίας στον καρκίνο του παγκρέατος, το επονομαζόμενο DPC4 γονίδιο (deleted in pancreatic cancer - διαγραμμένο στον καρκίνο του παγκρέατος - DPC), πλέον επαναπροσδιοριζόμενο ως SMAD4²³. Το SMAD4 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη η οποία δυνατό να είναι σημαντική στην οδό του μηνύματος της οικογενείας των πολυπεπτιδίων του νεοπλασματικού αυξητικού παράγοντα-βήτα (TGF-beta). Η πρωτεΐνη TGF-beta καταστέλλει την ανάπτυξη των περισσότερων φυσιολογικών κυττάρων, ενώ πολλά καρκινικά κύτταρα είναι ανθεκτικά σε αυτή την καταστολή της αυξήσεως. Στα καρκινικά κύτταρα του επιθηλίου του παχέος εντέρου, το γονίδιο SMAD4 είναι απαραίτητο για την αποστολή μηνύματος μέσω της πρωτεΐνης TGF-beta και, τουλάχιστον in vitro, η επανεισαγωγή του γονιδίου, δια της επιμόλυνσεως ενός αθίκτου χρωμοσώματος 18, συνδέεται με την αποκατάσταση της ευαισθησίας του καρκινικού κυττάρου στην πρωτεΐνη TGF-beta^{168, 169}.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο SMAD4 ή σε ένα τρίτο υποτιθέμενο ογκοκατασταλτικό γονίδιο, το οποίο χαρτογραφείται στο 18q (SMAD2), έχει παρατηρηθεί σε ένα υποσύνολο σποραδικών καρκίνων του παχέος εντέρου¹⁷⁰⁻¹⁷³. Ίσως είναι σημαντικότερο το γεγονός ότι γαμετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο SMAD4 και στο γονίδιο BMPR1A, ένα μέλος της οικογένειας του υποδοχέα του TGF-beta ευρισκόμενο ανιόντως του SMAD4¹⁷⁴, έχουν επίσης εντοπιστεί σε ασθενείς με νεανική πολυποδίαση. Αυτοί οι ασθενείς αναπτύσσουν πολλαπλούς νεανικούς πολύποδες, διακρινομένους από τα αδενώματα, και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αναπτύξεως διηθητικού καρκίνου του παχέος εντέρου.

Γονίδια Επιδιορθώσεως DNA

Τα γονίδια επιδιορθώσεως του DNA (MMR: mismatch repair) είναι υπεύθυνα για την διόρθωση του αστόχου ζευγαρώματος των νουκλεοτιδικών βάσεων και των μικρών εισαγωγών ή διαγραφών, οι οποίες επισυμβαίνουν κατά τον διπλασιασμό του DNA¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. Για τα περισσότερα γονίδια MMR, συμπεριλαμβανομένων των hMSH2 (human mutS homolog 2), hMLH1 (human mutL homolog 1), hPMS1 και hPMS2 (human postmeiotic segregation 1 and 2), hMSH6 (human mutS homolog 6) και hMLH3, υπάρχει ένα γονίδιο υπεύθυνο για την διόρθωση του αποτυχημένου ζευγαρώματος, το οποίο αλληλεπιδρά με τον παράγοντα MLH1.

Οι γαμετικές μεταλλάξεις σε ένα από τα γονίδια MMR φαίνεται να είναι η βασική γενετική διαταραχή στους περισσότερους συγγενείς με κληρονομικό καρκίνο παχέος εντέρου χωρίς πολυποδίαση (HNPCC: nonpolyposis colorectal cancer), ενώ ανωμαλίες των MMR γονιδίων ανευρίσκονται στο 15-20% των σποραδικών καρκίνων του παχέος εντέρου¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Εντούτοις, σποραδικοί όγκοι με ελαττωματικά MMR δεν περιέχουν γονιδιακές μεταλλάξεις των MMR, αλλά φέρουν επιγενετικές αλλαγές, οι οποίες επιβάλλουν σιωπή στην γονιδιακή έκφραση.

Κύτταρα με ελαττωματικά MMR γονίδια συσσωρεύουν λάθη του DNA εντός του γονιδιώματος¹⁸². Ειδικότερα, το βιολογικό "ίχνος" ενός ελαττωματικού MMR συστήματος είναι η συσσώρευση ανωμαλιών σε βραχείες αλληλουχίες νουκλεοτιδικών βάσεων, οι οποίες επαναλαμβάνονται δεκάδες έως εκατοντάδες φορές μέσα στο γονιδίωμα. Οι συγκεκριμένες αλληλουχίες καλούνται μικροδορυφόροι¹⁸². Αρκετά κρίσιμα γονίδια για την ρύθμιση της αυξήσεως (ο υποδοχέας του νεοπλασματικού αυξητικού παράγοντα βήτα τύπου II TGF-β, ο BAX, ο υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα II, ο οποίος προσομοιάζει της ινσουλίνης IIF II) περιέχουν μικροδορυφόρους στην περιοχή του εκκινήτη, οι οποίοι είναι επιρρεπείς σε μεταλλάξεις, όταν υπάρχουν ελαττωματικά γονίδια MMR. Αυτό το φαινόμενο καλείται αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA (microsatellite instability - MSI)¹⁸²⁻¹⁸⁴.

Σε αντίθεση με τον σταθερό, ως προς τους μικροδορυφόρους, καρκίνο του παχέος εντέρου, οι σποραδικοί όγκοι οι οποίοι παρουσιάζουν MSI αποτελούν το 15% του συνόλου των σποραδικών καρκίνων του παχέος εντέρου και του ορθού και έχουν ιδιαίτερα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Ειδικότερα, τείνουν να εμφανίζονται στο εγγύς παχύ έντερο, έχουν μεγαλύτερη βλεννώδη σύνθεση, περιέχουν λεμφοκυτταρική διήθηση και είναι συνήθως ανεπαρκώς διαφοροποιημένοι. Παρά το τελευταίο χαρακτηριστικό, η παρουσία MSI συνδέεται με καλύτερη επιβίωση τόσο στην HNPCC, όσο και στις σποραδικές περιπτώσεις¹⁸⁵⁻¹⁹⁰. Η παρουσία ή μη MSI καθορίζει δύο διακριτές ομάδες όγκων:

- νεοπλάσματα με χρωμοσωμιακή αστάθεια τα οποία χαρακτηρίζονται από απώλεια ευπλοϊδίας, απώλεια ετεροζυγωτίας (17p, 18q, 8p, 22q), μεταλλάξεις ογκοκατασταλτικών γονιδίων (p53 και APC) και φυσιολογικό MMR σύστημα, και αποτελούν το 85% των περιπτώσεων σποραδικού καρκίνου του παχέος εντέρου και
- νεοπλάσματα με γενετική αστάθεια, τα οποία χαρακτηρίζονται από αστάθεια του μικροδοριφορικού DNA, ευπλοϊδικότητα, μεταλλάξεις των γονιδίων TGBβ-RII, BAX, TCF4, Caspase 5, HIF1α, αλλά όχι των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, ενώ εμφανίζουν μεταλλάξεις ογκογονιδίων (BRAF και PI3KCA) και αποτελούν το 15% των περιπτώσεων του σποραδικού καρκίνου του παχέος εντέρου.

Επιγενείς Μεταβολές οι οποίες Επηρεάζουν τα Γονίδια MMR – Όπως ήδη προαναφέρθηκε, οι μεταλλάξεις και οι απώλειες αλληλομόρφων γονιδίων σε ένα από τα γονίδια MMR ευθύνονται για τον φαινότυπο MSI στις περισσότερες περιπτώσεις του HNPCC. Αντιθέτως, μεθυσίωση της περιοχής του εκκινητή ορισμένων γονιδίων MMR ή και η απώλεια μεταγραφής πιστεύεται ότι αποτελούν την γενετική βάση του σποραδικού καρκίνου του παχέος εντέρου, ο οποίος εμφανίζει φαινότυπο MSI71¹⁹¹⁻¹⁹⁶. Επιπλέον, επιγενής απενεργοποίηση του δευτέρου φυσιολογικού αλληλομόρφου διαδραματίζει πιθανότατα κάποιο ρόλο σε ασθενείς με HNPCC, στους οποίους το δεύτερο αλληλίο πρέπει να απενεργοποιηθεί για να εμφανισθεί τελικώς η νόσος^{197, 198}. Η μεθυσίωση του DNA συμβαίνει κατ' εξοχήν σε CpG δινοκυκλεοτιδία, τα οποία είναι παρόντα στους εκκινητές πολλών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένου του MMR του γονιδίου hMLH1. Αν και το ερέθισμα το οποίο οδηγεί σε υπερμεθυσίωση παραμένει άγνωστο, η μεθυσιωμένη κυτοσίνη δεσμεύεται από μία οικογένεια πρωτεϊνών, γνωστών ως πρωτεΐνες οι οποίες δεσμεύουν περιοχές μεθυσλ-CpG, και σχηματίζει ένα πολυπρωτεϊνικό σύμπλοκο, το οποίο αλλάζει την διάταξη της χρωματίνης και καθιστά αδύνατη την έκφραση των γονιδίων¹⁹⁹⁻²⁰¹. Αξίζει να αναφερθεί ότι η μεθυσίωση των γονιδίων του MMR συστήματος και κυρίως της hMLH1 έχει προσφάτως συσχετιστεί με αυξημένη εμφάνιση μεταλλάξεων (V600E) του γονιδίου BRAF, τονίζοντας εμφατικώς τον ρόλο του μονοπατιού του γονιδίου k-ras στον σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου, τόσο σε αυτόν με χρωμοσωμική αστάθεια όσο και σε αυτόν με αστάθεια των μικροδορυφόρων.

Άλλος μηχανισμός επιγενούς απενεργοποίησης των MMR είναι η απώλεια αποτυπώσεως (loss of imprinting- LOI). Η απώλεια αποτυπώσεως αναφέρεται στην επιλεκτική απώλεια εκφράσεως των γαμετικών γονιδίων, εξ αιτίας επιλεκτικής μεθυσίωσης ενός από τα αλληλόμορφα. Ο μηχανισμός διατηρείται κατά την διάρκεια της αναπτύξεως για να καταστείλει την έκφραση του μητρικού ή πατρικού αντιγράφου ενός αλληλομόρφου. Η LOI του γονιδίου του αυξητικού παράγοντα II (IGF-II), οποίος προσομοιάζει της ινσουλίνης, έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου με μεταβολές των MMR^{191, 194, 202}. Εν τούτοις, η LOI του γονιδίου IGF-II ευρίσκεται συχνότερα στον φυσιολογικό βλεννογόνο του παχέος εντέρου και στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου, σε σύγκριση με αυτούς οι οποίοι δεν νοσούν^{191, 203}. Αυτά τα ευρήματα οδηγούν στην υπόθεση, ότι η LOI του γονιδίου IGF-II αντιπροσωπεύει έναν παράγοντα κινδύνου αναπτύξεως καρκίνου του παχέος εντέρου, παρά ένα σωματικό ελάττωμα το οποίο αποτελεί βάση για ογκογένεση, γενικώς²⁰³.

Ελλείψεις MMR και Οικογενής Κολοορθικός Καρκίνος – Μία μικρή αναλογία ασθενών με πολλαπλά κολοορθικά αδενώματα και οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου παρουσιάζει μεταλλάξεις του βασικού γενετικού υλικού στο επανορθωτικό γονιδιακό ομόλογο εξαγωγής βάσεων mutY (MYH: mutY homolog), μερικές φορές με συνύπαρξη σωματικών μεταλλάξεων του γονιδίου APC²⁰⁴⁻²⁰⁶. Αυτές οι μεταλλάξεις προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ενός συνδρόμου κληρονομούμενων πολλαπλών αδενωμάτων του παχέος εντέρου και στον φαινότυπο της κλασικής αδενωματοδούς πολυποδιάσεως. Σε μία σειρά 152 ασθενών με πολλαπλά αδενώματα, 7,5% από αυτούς χωρίς γαμετική μετάλλαξη του APC παρουσίαζαν δύο ξεχωριστές γαμετικές μεταλλάξεις του MYH²⁰⁵.

Αυτά τα ευρήματα αναμένεται να επηρεάσουν τις στρατηγικές ελέγχου ασθενών με υποψία ΣΟΑΠ, το οποίο στις περισσότερες περιπτώσεις κληρονομείται με το αυτοσωμικό επικρατούν πρότυπο.

Επίσης, είναι σημαντικό ότι ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών δείχνει ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο MYH δυνατό να ευθύνεται για ένα σημαντικό ποσοστό οικογενών καρκίνων του παχέος εντέρου, οι οποίοι αναπτύσσονται χωρίς την παρουσία ενός ισχυρώς κληρονομικού οικογενούς συνδρόμου²⁰⁶⁻²⁰⁸. Σε μία σειρά βασισμένη σε 1.238 ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και 1.255 υγιείς παρομοίου φύλου και ηλικίας, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν επί τρία έτη, μελετήθηκε η παρουσία μεταλλάξεων του γονιδίου MYH (Y165C και G382D). Οι φορείς μεταλλάξεων ήταν στατιστικώς περισσότερο πιθανόν να αναπτύξουν καρκίνο του παχέος εντέρου και να έχουν συγγενείς πρώτου ή δεύτερου βαθμού με καρκίνο του παχέος εντέρου.

Γονίδια Μετατροπείς

Επιπροσθέτως, υπάρχουν ενδείξεις ότι σειρά γονιδίων μετατροπέων ενέχονται στην ανάπτυξη του κολοορθικού καρκίνου, αν και οι ακριβείς ρόλοι και μηχανισμοί ογκογενέσεως δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί.

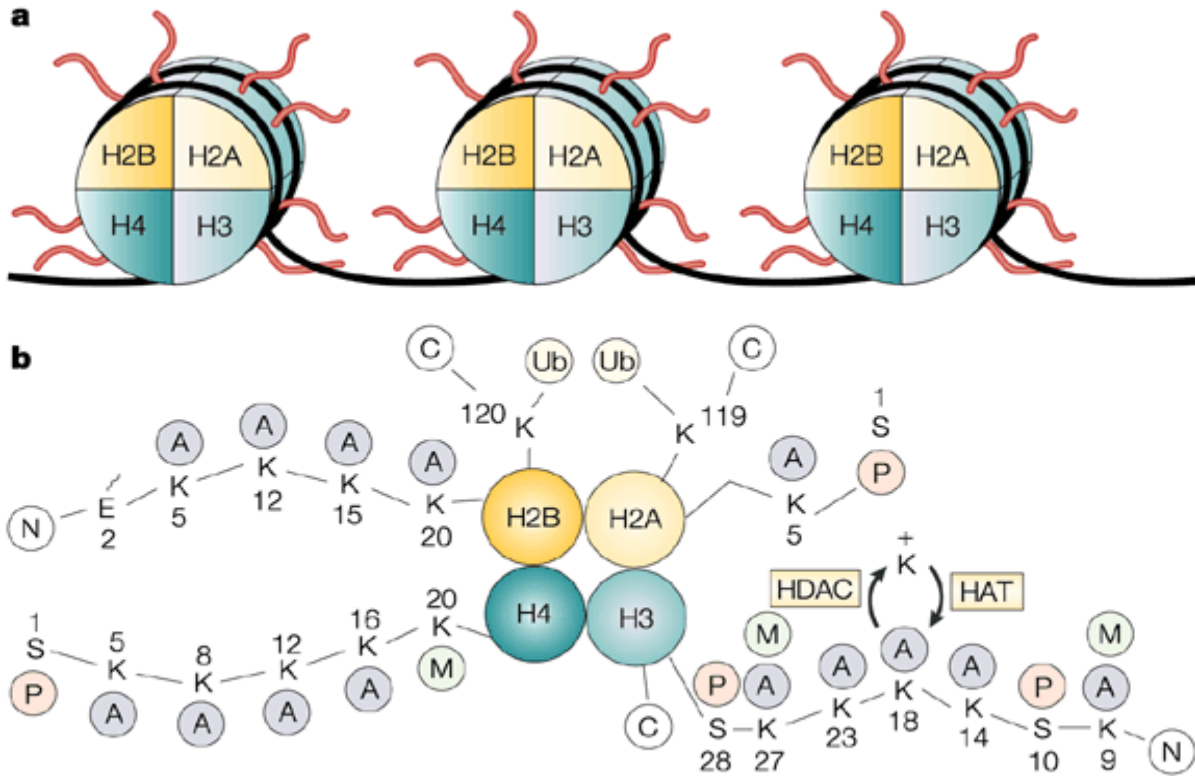
COX-2 – Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ασπιρίνη και οι άλλοι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης προστατεύουν το παχύ έντερο από την ανάπτυξη καρκίνου. Επιπλέον ένας μη ειδικός COX αναστολέας, η σοθλινδάκη, προκαλεί υποστροφή των πολυπόδων σε ασθενείς με ΣΟΑΠ. Ο μηχανισμός με τον οποίον μεσολαβούνται αυτά τα φαινόμενα υποστροφής δεν είναι πλήρως κατανοητός. Σε κάθε περίπτωση η ενεργοποίηση της COX-2, είναι ένα σταθερό εύρημα τόσο σε αδενώματα όσο και σε διηθητικούς καρκίνους του παχέος εντέρου.

Γονίδιο PPAR – Το γονίδιο PPAR (PPAR: peroxisome proliferator-activating receptor) έχει εμπλακεί στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου. Το γονίδιο PPAR κωδικοποιεί μια οικογένεια πυρηνικών υποδοχέων, οι οποίοι λειτουργούν ως μεταγραφικοί ρυθμιστές των πρωτεϊνών οι οποίοι ελέγχουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων και την αύξηση των κυττάρων. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων αναστέλλει την αύξηση του κυττάρου και προωθεί την διαφοροποίηση σε μία ποικιλία τύπων επιθηλιακών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των κυττάρων του καρκίνου του παχέος εντέρου²⁰⁹. Πρόδρομες μελέτες δείχνουν ότι το γονίδιο PPAR ευρίσκεται κατιόντως του γονιδίου APC και δυνατό να εμπλέκεται στην οδό της COX-2²¹⁰⁻²¹³.

Μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας του γονιδίου PPAR έχουν περιγραφεί σε σποραδικούς καρκίνους του παχέος εντέρου²¹⁴. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ανωμαλίες του γονιδίου PPAR ευθύνονται για την αυξημένη συχνότητα καρκίνου και αδενωμάτων του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ακρομεγαλία.

Ρύθμιση Λειτουργίας του Γονιδιώματος

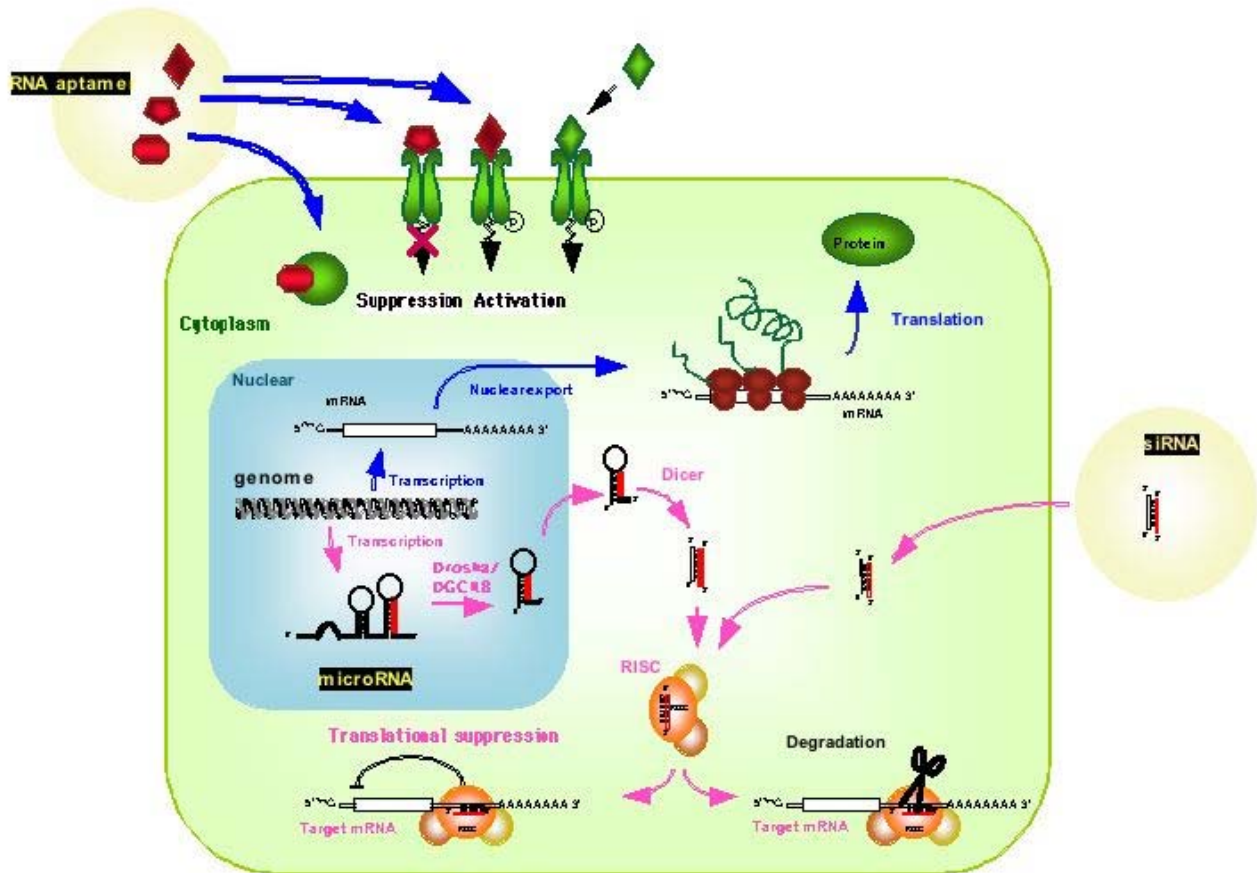
Εκτός από τις δομικές αλλαγές στο γονιδίωμα, η λειτουργία του και κυρίως η μεταγραφή του, και ως εκ τούτου η πρωτεϊνική σύνθεση, έχει αποτελέσει πεδίο εντατικότερης έρευνας κυρίως τα τελευταία έτη. Η μεθυλίωση των εκκινητών των γονιδίων η οποία αναφέρθηκε ανωτέρω αποτελεί μια από τις πλέον εκτεταμένως μελετημένες μεταβολές της λειτουργίας του γονιδιώματος το οποίο εμπλέκεται στην καρκινογένεση. Εκτός όμως από την μεθυλίωση και η απακετυλίωση των ιστονών (πρωτεϊνών οι οποίες συνδέονται με το DNA και το οργανώνουν σε νουκλεοσώματα, τα οποία σχηματίζουν την χρωματίνη) φαίνεται ότι αποτελεί βασικό μηχανισμό της ρυθμίσεως της μεταγραφικής λειτουργίας του γονιδιώματος. Η ρύθμιση της μεθυλίωσης και της απακετυλίωσης των ιστονών και κυρίως των ελευθέρων τελικών των άκρων (histone tails) οδηγεί σε «ανοιχτές» δομές χρωματίνης, οι οποίες επιτρέπουν την μεταγραφή του γονιδίου, ή σε κλειστές δομές χρωματίνης, οι οποίες οδηγούν σε σίγαση (εικόνα 5). Επίσης, πρόσφατα πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη κώδικα ιστονών, ο οποίος καθορίζει τις βιοχημικές μεταβολές των τελικών άκρων τους και οδηγεί σε ανοιχτή ή κλειστή δομή χρωματίνης, όπως ακριβώς ο κώδικας των νουκλεοτιδικών βάσεων στο mRNA καθορίζει την μετάφραση σε συγκεκριμένο αμινοξύ²¹⁵. Η διαταραχή των βιοχημικών μεταβολών των ιστονών στα καρκινικά κύτταρα συνιστά ένα από τα πλέον ενδιαφέροντα ερευνητικά πεδία σήμερα.



Nature Reviews | Cancer

Εικόνα 5: Ιστόνες και δομή χρωματίνης. Βιοχημικές μετατροπές οι οποίες οδηγούν σε «ανοιχτή» δομή χρωματίνης.

Αυτό όμως το οποίο αποτέλεσε την πλέον σημαντική εξέλιξη στην έρευνα για την λειτουργία του γονιδιώματος είναι η ανεύρεση του ρόλου των micro RNAs. Τα micro RNAs (miRNA) είναι μικρά RNA (το πολύ έως 22 βάσεις), τα οποία δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες, αλλά ρυθμίζουν την έκφραση διαφόρων γονιδίων μέσω αναστολής της μεταφράσεως του αγγελιοφόρου RNA (εικόνα 6)²¹⁶. Προέρχονται από φυλογενετικώς διατηρημένες περιοχές του γονιδιώματος (από το ζυμομήκυτα έως τον άνθρωπο), γεγονός το οποίο υπογραμμίζει την σημασία των στην ρύθμιση της λειτουργίας του γονιδιώματος. Έχει παρατηρηθεί ότι διαταραχές στην έκφραση των miRNAs είναι συχνή διαταραχή σε πολλές ανθρώπινες νεοπλασίες. Για παράδειγμα, η μείωση ή η εξάλειψη του miRNA let-7, το οποίο καταστέλλει την έκφραση του k-ras, οδηγεί σε υπερέκφραση της πρωτεΐνης και συνεχή ενεργοποίηση του μονοπατιού του γονιδίου k-ras χωρίς να υπάρχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο²¹⁷. Με αυτόν τον τρόπο τα miRNAs είναι σε θέση τα ίδια να διαδραματίσουν ρόλο ογκογονιδίων, καταστέλλοντας την έκφραση ογκοκατασταλτικών γονιδίων.



Εικόνα 6: Βιοσύνθεση και τρόπος δράσεως των miRNAs.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: ΤΑ ΠΟΛΛΑΠΛΑ ΒΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΕΩΣ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αντιπροσωπεύει ένα ιδανικό πρότυπο μελέτης της μοριακής παθογένεσεως του καρκίνου, εξ αιτίας της προσβασιμότητας στον ιστό για βιοψία και της καθαρής εξελίξεως από φυσιολογικό επιθήλιο στο πρόδρομο στάδιο του αδενωματώδους πολύποδα και ακολούθως στον διηθητικό καρκίνο. Μία διαδικασία πολλαπλών βημάτων ειδικών γενετικών αλλαγών πιστεύεται ότι οδηγεί στον ανωτέρω μετασχηματισμό. Οι μεταλλάξεις του βασικού γενετικού υλικού αποτελούν την βάση για κληρονομικά σύνδρομα (ΣΟΑΠ, HNPCC), ενώ σποραδικοί καρκίνοι προκύπτουν από συσσώρευση πολλαπλών σωματικών μεταλλάξεων. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο APC λαμβάνουν χώρα στα αρχικά στάδια της διαδικασίας, ενώ άλλες, όπως οι μεταλλάξεις του κατασταλτικού ογκογονιδίου p53, επισυμβαίνουν στα τελικά στάδια (εικόνα 2) ¹⁸²

Η έννοια του MSI παρέχει ένα επιπλέον επίπεδο πολυπλοκότητας σε αυτό το πρότυπο. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι οι περισσότερες νεοπλασίες του παχέος εντέρου αρχίζουν με την απενεργοποίηση του γονιδίου APC, ασχέτως της παρουσίας ή μη MSI. Εν τούτοις, τα γενετικά γεγονότα δυνατό να αποκλείουν σε απώτερο στάδιο, εξαρτώμενα από τον μηχανισμό στον οποίο βασίζεται η γενετική αστάθεια (χρωμοσωμική αστάθεια ή MSI). Συγκρινόμενο με την χρωμοσωμική αστάθεια, η οποία αποτελεί το παθογενετικό υπόστρωμα της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδιάσεως και της πλειονότητας των σποραδικών καρκίνων του παχέος εντέρου, η MSI ή ο "μεταλλάκτης" της οδού εμπλέκει έναν μοναδικό αποσταθεροποιητικό μηχανισμό και μια απενεργοποίηση διαφορετικού υποσυνόλου γονιδίων. Όμως, ανεξαρτήτως της εμπλεκόμενης μοριακής οδού, το αποτέλεσμα είναι το ίδιο, η ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Σε κάθε περίπτωση, στον καρκίνο του παχέος εντέρου η ενεργοποίηση του k-ras μονοπατιού φαίνεται ότι είναι κομβικό γεγονός για την συντήρηση της νεοπλασίας και την εξέλιξη της σε πλέον διηθητικές μορφές.

Επιπλέον, ο εντοπισμός συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων υπευθύνων για την ογκογένεση του

παχέος εντέρου έχει άμεση επίδραση στην κλινική πράξη. Οι ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου εντοπίζονται μέσω γενετικών ελέγχων για συγκεκριμένες μεταλλάξεις του γενετικού υλικού. Νέες μοριακές μέθοδοι εξετάσεως για πρόωμη ανεύρεση του καρκίνου του παχέος εντέρου, με εντοπισμό μεταλλάξεων σε υλικό κοπράνων ευρίσκονται ήδη στο στάδιο μελέτης. Επιπλέον, αυτές οι μεταλλάξεις εξετάζονται επίσης ως προγνωστικοί δείκτες, αλλά και ως δυνητικοί θεραπευτικοί στόχοι.

Τέλος, η ρύθμιση της λειτουργίας του γονιδιώματος, είτε μέσω μεθυλιώσεως των εκκινητών, είτε μέσω βιοχημικών μετατροπών των τελικών αμινοξέων των ιστονών, είτε μέσω των miRNA, έχει ουσιαστικό ρόλο στην εξέλιξη της νεοπλασίας και αποτελεί δυνητικό θεραπευτικό στόχο.

Ε. ΕΞΕΛΙΞΗ - ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ: ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΔΗΣ ΠΟΛΥΠΟΔΑΣ – ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ - ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Για να μετατραπεί ένα φυσιολογικό κύτταρο σε νεοπλασματικό πρέπει να διαφύγει των μηχανισμών ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, ο οποίος φέρεται ως απόπτωση. Η νεοπλασματική εξαλλαγή αποτελεί μια πολυσταδιακή διαδικασία, η οποία απαιτεί την άθροιση γενετικών αλλαγών και τον συνδυασμό της ενεργοποίησης πρωτοογκογονιδίων και της αδρανοποίησης ογκοκατασταλτικών γονιδίων²¹⁸⁻²²⁴.

ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ACF – ΑΔΕΝΩΜΑ – ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, το πρότυπο της καρκινογένεσης στο παχύ έντερο έχει ως πρώτο στάδιο την εμφάνιση εστιών παρεκκλίσεως από το φυσιολογικό στις κρύπτες του βλεννογόνου του παχέος εντέρου (aberrant crypt focus/ACF). Αναφέρεται ότι οι εστίες αυτές είναι μη ορατές ενδοσκοπικώς, όταν περιλαμβάνουν 10 έως 100 κρύπτες. Όταν ο αριθμός των κρυπτών με εστίες παρεκκλίσεως υπερβεί τις 110, η αλλοίωση καθίσταται ορατή. Ορισμένοι μελετητές αναφέρουν τέσσερεις τύπους εστιών παρεκκλίσεως του φυσιολογικού: α) εστίες με υπερπλαστικού τύπου επιφανειακό επιθήλιο, β) εστίες με επιφανειακό και επιθήλιο αδενίων υπερπλαστικού τύπου γ) εστίες με μεικτού τύπου αδενωματώδεις και υπερπλαστικό επιθήλιο και δ) εστίες με αδενωματώδεις επιθήλιο. Η εμφάνιση εστιών είναι συχνότερη στους ασθενείς με σποραδικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου σε σύγκριση με φυσιολογικούς ανθρώπους, εύρημα το οποίο ενισχύει την άποψη ότι η παρουσία ACF είναι δείκτης αυξημένου κινδύνου αναπτύξεως καρκινώματος^{218, 222}.

Άλλοι μελετητές υποστηρίζουν ότι υπάρχει ένα στάδιο μεταπτώσεως του υπερπλαστικού τύπου σε αδενωματώδη, λόγω της συνυπάρξεως και των δύο τύπων σε μια εστία ACF. Το συγκεκριμένο εύρημα αναφέρεται ως υπερπλαστικό επιθήλιο με θέσεις αδενωματώδους στοιχείου και ενισχύει την άποψη ότι ο υπερπλαστικός πολύποδας είναι δυνατό να μεταπλασθεί σε αδενωματώδη.

Η αιτιολογία της μετατροπής του υπερπλαστικού στοιχείου σε δυσπλαστικό δεν είναι γνωστή. Ορισμένοι μελετητές αναφέρουν ότι η μετάλλαξη του γονιδίου APC είναι στενώς συνδεδεμένη με την εμφάνιση αδενωματώδους εστίας και διακρίνουν τις εστίες ACF σε δύο τύπους: α) εστίες ACF με χαρακτηριστικές υπερπλαστικού πολύποδα και υψηλή συχνότητα μεταλλάξεως του πρωτοογκογονιδίου *ras* και β) εστίες ACF με δυσπλαστικούς χαρακτήρες και υψηλή συχνότητα μεταλλάξεως και των δύο γονιδίων, APC και *ras*. Σύμφωνα με άλλους μελετητές, η απορρύθμιση της εκφράσεως των γονιδίων τα οποία ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, όπως το p21 και το Ki-27, στις εστίες αυτές και η απεμπλοκή τους από τον φυσιολογικό έλεγχο του κύκλου ίσως αποτελεί ένα πρώτο βήμα της νεοπλασματικής εκτροπής^{218, 222}.

ΑΚΟΛΟΥΘΙΑ ΑΔΕΝΩΜΑΤΟΣ-ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Για την ερμηνεία της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου, προτείνεται το πρότυπο των Fearon και Vogelstein, το οποίο σχετίζεται με την ακολουθία αδενώματος-καρκινώματος¹¹³. Σύμφωνα με αυτό το πρότυπο, η πρώτη μετάλλαξη επισυμβαίνει στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο APC. Ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση και σύνδρομο Gardner εμφανίζουν συχνότατα μια σωματική μετάλλαξη στο γονίδιο APC. Οι μετάλλαξη του συγκεκριμένου γονιδίου παρατηρείται επίσης, αν όχι και τόσο συχνά, σε σποραδικά καρκινώματα. Η απώλεια της εκφράσεως του γονιδίου APC οδηγεί σε υπέρμετρο πολλαπλασιασμό του επιθηλίου. Το επόμενο βήμα της καρκινογένεσης είναι η γενικευμένη υπομεθυλίωση του DNA. Δηλαδή, η απώλεια μεθυλικών ομάδων του DNA είναι ένα πρώιμο γεγονός στα αδενώματα του παχέος εντέρου. Η υπομεθυλίωση παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό των αδενωμάτων, αλλά απουσιάζει στον φυσιολογικό βλεννογόνο.

Μεταλλάξεις του γονιδίου *k-ras* παρατηρούνται στο 50% των σποραδικών καρκινωμάτων. Από παρατηρήσεις σε εστίες ACF και σε υπερπλαστικούς πολύποδες, φαίνεται ότι οι μεταλλάξεις του γονιδίου *k-ras* έχουν σημασία όταν σχετίζονται με μετάλλαξη του γονιδίου APC. Αποτέλεσμα των δύο μεταλλάξεων είναι η δημιουργία κλώνου κυττάρων, ο οποίος ιστολογικώς χαρακτηρίζεται από ηπίου, με εστίες όμως μετρίου, βαθμού δυσπλασία. Οι δύο αυτές μεταλλάξεις σηματοδοτούν την μετάβαση από το πρώιμο στο ενδιάμεσο αδένωμα. Το επόμενο βήμα σύμφωνα με το πρότυπο, είναι

η απώλεια του γονιδίου, η οποία φαινοτυπικά εκδηλώνεται με την μετάβαση από το ενδιάμεσο στο προχωρημένο αδένωμα. Το γονίδιο DCC εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 18q22 και η απώλειά του οδηγεί σε μείωση της διατηρήσεως της φυσιολογικής καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η μετάλλαξη του γονιδίου p53 απαντά στο 70% των σποραδικών καρκινωμάτων του παχέος εντέρου και κατά το πρότυπο των Fearon και Vogelstein, οι μεταλλάξεις επισυμβαίνουν πριν την εμφάνιση διηθήσεως, η οποία σηματοδοτεί την μετάπτωση από το αδένωμα στο καρκίνωμα. Αναφέρεται ότι η νεοπλασματική διαδικασία ξεκινά από την δυσπλαστική κρύπτη και ακολουθεί η εμφάνιση μικρού σωληνώδους αδενώματος, το οποίο μεταπίπτει σε σωληνολαχνωτό αδένωμα. Το τελευταίο αυξάνει σε μέγεθος και σε βαθμό δυσπλασίας και μεταπίπτει σε άμισχο λαχνωτό αδένωμα, το οποίο με την σειρά του μεταπίπτει σε καρκίνωμα. Αρκετοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκινώματος επί ενός αδενώματος. Μεταξύ αυτών θα πρέπει να αναφερθούν το μέγεθος του αδενώματος, ο βαθμός δυσπλασίας, η διαμόρφωση του αδενώματος και η ηλικία του ασθενούς. Τα αδενώματα με διάμετρο μεγαλύτερη των 2cm αναπτύσσουν διηθητικό καρκίνο σε ποσοστό 20-50%. Η θηλώδης/λαχνωτή διαμόρφωση του αδενώματος συνδυάζεται συχνότερα με υψηλόβαθμη δυσπλασία και ως εκ τούτου με μεγαλύτερη πιθανότητα αναπτύξεως καρκινώματος. Τα οδοντωτά αδενώματα έχουν και αυτά την δυνατότητα να δώσουν γένεση καρκινώματος με τρόπο ανάλογο της ακολουθίας αδένωμα-καρκίνωμα. Αυτό προκύπτει από διάφορες παρατηρήσεις, όπως η παρουσία υψηλόβαθμης δυσπλασίας σε ποσοστό 37% και in situ καρκινώματος σε ποσοστό 11% στα οδοντωτά αδενώματα, καθώς και η υπερέκφραση της πρωτεΐνης p53 στο επιθήλιο των οδοντωτών αδενωμάτων με υψηλόβαθμη δυσπλασία^{221, 223, 224}.

ΣΤ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ: Προετοιμασία – Αξιολόγηση του Χειρουργικού Παρασκευάσματος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το καρκίνωμα του ορθού είναι ένα συχνό νεόπλασμα με υψηλό ποσοστό θνητότητας. Η πρόγνωση του εξαρτάται από μεγάλο αριθμό παραγόντων εκ των οποίων σπουδαία θέση κατέχουν το κλινικό στάδιο της νόσου, το είδος και η επάρκεια της χειρουργικής επεμβάσεως, το ιστολογικό στάδιο του νόσου και η αποτελεσματικότητα της συμπληρωματικής θεραπείας.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ

Η ιστολογική έκθεση του παρασκευάσματος παρέχει στοιχεία τα οποία αφορούν στον ιστολογικό τύπο του νεοπλασματος, την διαφοροποίησή του, την πλήρη ή μη αφαίρεση του όγκου και το ιστολογικό στάδιο. Όλοι οι ανωτέρω παράγοντες αποτελούν την βάση για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και καθορίζουν την πρόγνωση της νόσου.

Μακροσκοπική Εξέταση

Η μακροσκοπική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος κατέχει σημαντικό ρόλο στην ορθή ιστολογική διαγνωστική προσέγγιση. Κατ' αρχήν, θεωρείται σκόπιμη η φωτογράφιση του χειρουργικού παρασκευάσματος ή η σχηματική καταγραφή πριν την μακροσκοπική περιγραφή. Με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατό να αρχειοθετηθεί το χειρουργικό παρασκεύασμα. Η μακροσκοπική περιγραφή περιλαμβάνει: α) το μήκος του εντέρου και την περιγραφή της ορθοπρωκτικής συμβολής αν συμπεριλαμβάνεται, β) τις διαστάσεις του όγκου σε νωπό παρασκεύασμα, την απόσταση του όγκου από το εγγύς όριο, και την παρουσία ή μη διατήρησής, γ) αναφορά της αποστάσεως του όγκου από την οδοντωτή γραμμή, δ) αναφορά της θέσεως του όγκου ως προς την πρόσφυση του περιτοναίου, ε) αναφορά στην όψη, σύσταση και χρώμα του όγκου και στην παρουσία ή μη νεκρώσεων, στ) την μακροσκοπική επέκταση του όγκου δια του τοιχώματος (υποβλεννογόνος: pT1, μυϊκός: pT2, περικολικό λίπος: pT3, εγγύς όργανα: pT4) και ζ) στην πληρότητα και ακεραιότητα του συνοδού μεσοκόλου^{225, 226}.

Ειδικότερα στην περίπτωση καρκίνου του ορθού, η μακροσκοπική περιγραφή περιλαμβάνει επιπλέον αναφορά περί της πληρότητας και της ακεραιότητας του συναφαιρεθέντος μεσο-ορθού και αναφορά περί της ομαλότητας και της ακεραιότητας της σπλαχνικής περιτονίας του μεσο-ορθού (λεία, ομαλή, χωρίς ελλείμματα ή με έλλειμμα το οποίο δεν υπερβαίνει τα 5mm). Η αφαίρεση είναι πλήρης όταν η σπλαχνική περιτονία είναι ακεραία. Η εκτομή του μεσο-ορθού χαρακτηρίζεται ως μετρία όταν αναγνωρίζεται η κυρία μάζα του μεσοορθού αλλά η επιφάνεια του είναι ανώμαλη ή το μεσοορθό έχει την μορφή κώνου με την κορυφή του προς το άνω χειρουργικό όριο, χωρίς να το υπερβαίνει. Τέλος, η εκτομή χαρακτηρίζεται ατελής όταν υπάρχουν μεγάλα ελλείμματα με αποτέλεσμα την παρουσία ανωμάτων περιμετρικών ορίων εκτομής ή και παρουσία περιοχών με ορατό το μυϊκό τοίχωμα. Είναι προφανές ότι στις περιπτώσεις μετρίου ή ατελούς επιπέδου εκτομής του μεσοορθού, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τοπικής υποτροπής^{227, 228}.

Μεγάλης σημασίας στην πρόγνωση του καρκίνου του ορθού και της τοπικής υποτροπής του είναι η παρουσία μη διηθημένου περιμετρικού ορίου του παρασκευάσματος, και πρακτικώς του μεσοορθού. Η περιγραφή του περιμετρικού ορίου εκτομής εκτιμάται σε mm ελεύθερα διηθήσεως. Ασθενείς με όγκο ο οποίος επεκτείνεται μέχρι και τα περιμετρικά όρια έχουν ποσοστό υποτροπής 16,4%. Ασθενείς με όγκο ο οποίος εγκαταλείπει ελεύθερο όριο <1mm παρουσιάζουν ποσοστό υποτροπής 14,9% και πιθανότητα απομακρυσμένης μεταστάσεως 37,6%. Άλλοι υποστηρίζουν ότι η ανεύρεση ελευθέρου διηθήσεως ορίου ≤ 2 mm συνδυάζεται με ποσοστό υποτροπών της τάξεως του 16%.

Κατά την μακροσκοπική περιγραφή, αναφέρεται ο αριθμός των ανευρισκομένων λεμφαδένων. Εξετάζονται όλοι οι λεμφαδένες και εκτελείται πλήρης έγκλειση αυτών. Οι λεμφαδένες διακρίνονται σε επιχωρίους (λεμφαδένες οι οποίοι ευρίσκονται πλησίον και έως 1cm περιφερικώς ή κεντρικώς του όγκου. Ακολούθως διαχωρίζεται το λίπος κατά μήκος του αγγειακού μίσχου για την ανεύρεση των λεμφαδένων και απομονώνεται ο λεμφαδένας στο ύψος της απολινώσεως της αρτηρίας (κορυφαίος λεμφαδένας-τάξεως N3). Οι υπόλοιποι λεμφαδένες χαρακτηρίζονται ως απομακρυσμένοι.

Ακόμη γίνεται αναφορά αλλοιώσεων του εντέρου, οι οποίες συνυπάρχουν, όπως πολύποδες, βλάβες του τύπου της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντεροπαθείας ή εκκολπώματα.

Μικροσκοπική Εξέταση

Η μικροσκοπική περιγραφή περιλαμβάνει κατ' αρχήν τον ιστολογικό τύπο, ο οποίος σχετίζεται με την πρόγνωση. Συγκεκριμένως, το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα και το αδενοκαρκίνωμα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (signet-ring) έχουν χειρότερη πρόγνωση από το κλασικό τύπο λόγω των πρωΐμων λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων, τις οποίες παρουσιάζουν. Με βάση τον ιστολογικό τύπο, τα καρκινώματα του παχέος εντέρου διακρίνονται σε κλασικό αδενοκαρκίνωμα, βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα, καρκίνωμα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, αδενοπλάκωδες, μυελοειδές και αδιαφοροποίητο μικροκυτταρικό καρκίνωμα.

Η μικροσκοπική περιγραφή περιλαμβάνει τον βαθμό διαφοροποίησης του αδενοκαρκινώματος, η οποία διακρίνεται σε καλή, μέση και χαμηλή. Κατά το ευρωπαϊκό πρωτόκολλο, προτείνεται η διαφοροποίηση κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα και κατά την WHO προτείνεται ο χαμηλότερος βαθμός και δεν λαμβάνεται υπόψη η παρυφή του όγκου, όπου συνήθως το καρκίνωμα είναι καλώς διαφοροποιημένο. Είναι γνωστό ότι ο βαθμός διαφοροποίησης σχετίζεται με την πρόγνωση και αναφέρεται 5-ετής επιβίωση της τάξεως του 80% για τα καλής, 60% για τα μέσης και 25% για τα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα.

Τέλος η επέκταση του όγκου χαρακτηρίζεται ως προς α) την κατά ιστό συνέχεια σε pT1-T4, όπως προαναφέρθηκε, β) την επινέμηση των επιχωρίων και απομακρυσμένων λεμφαδένων (N1: 1-3 λεμφαδένες διηθημένοι, N2: >4 λεμφαδένες διηθημένοι, N3: διήθηση του κορυφαίου λεμφαδένα), γ) την διήθηση των πλαγίων χειρουργικών ορίων, δ) την διήθηση του κατά βάθος ορίου (περιμετρικό όριο σε mm για καρκίνωμα του ορθού), ε) την διήθηση εξωτοιχωματικών αγγείων και στ) παρουσία περινευρικών διηθήσεων. Σημειωτέον, ότι περιγράπτες εστίες του όγκου στον λιπώδη ιστό μικρότερες των 3mm θεωρούνται λεμφαδένες ακόμη και αν δεν αναγνωρίζεται λεμφαδενικός ιστός²²⁷⁻²²⁹.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η πρώτη σταδιοποίηση αναφέρεται από τον **Duke**, αρχικώς για τα καρκινώματα του ορθού και αργότερα και για τα καρκινώματα του υπολοίπου παχέος εντέρου. Η σταδιοποίηση περιλαμβάνει τρία στάδια, το A, το B και το C, ως ακολούθως:

Στάδιο A: απουσία επεκτάσεως του καρκινώματος πέραν του μυϊκού τοιχώματος

Στάδιο B: επέκταση του καρκινώματος πέραν του μυϊκού τοιχώματος, χωρίς διήθηση επιχωρίων λεμφαδένων

Στάδιο C: διήθηση επιχωρίων λεμφαδένων, ανεξαρτήτως του βάθους διηθήσεως του τοιχώματος.

Η σταδιοποίηση αυτή τροποποιήθηκε από τον Kirklín και αργότερα από τους Astler και Coller. Η σταδιοποίηση κατά **Astler –Coller** περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

Στάδιο A: εντοπισμός νεοπλάσματος στον βλεννογόνο (ενδοβλεννογόνο)

Στάδιο B1: διήθηση χωρίς διάσπαση της έξω μυϊκής στιβάδας και χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις

Στάδιο B2: διάσπαση της έξω μυϊκής στιβάδας χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις

Στάδιο C1: περιορισμός του νεοπλάσματος στο τοίχωμα του εντέρου με λεμφαδενικές μεταστάσεις

Στάδιο C2: διάσπαση του τοιχώματος με λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Η ανάγκη για μία περισσότερο ομοιογενή και κατανοητή από τους κλινικούς ιατρούς σταδιοποίηση οδήγησε την American Joint Committee on Cancer (AJCC) και την International Union Against Cancer (UICC) στην σταδιοποίηση του καρκινώματος του παχέος εντέρου με βάση το σύστημα TNM²²⁹, ως ακολούθως:

Πρωτοπαθής Όγκος

- | | |
|------------|---|
| TX | δεν υπάρχει δυνατότητα εκτίμησης της πρωτοπαθούς εστίας |
| T0 | δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς εστίας |
| Tis | καρκίνωμα in situ ή ενδοβλεννογόνο |
| T1 | καρκίνωμα το οποίο διηθεί τον υποβλεννογόνο |
| T2 | καρκίνωμα το οποίο διηθεί το μυϊκό τοίχωμα |
| T3 | καρκίνωμα το οποίο διηθεί το μυϊκό τοίχωμα, τον ορογόνο και το περιεντερικό λίπος |
| | T3a - ελάχιστη διήθηση <1mm εκτός του μυϊκού τοιχώματος |
| | T3b - ηπία διήθηση 1-5mm εκτός του μυϊκού τοιχώματος |
| | T3c - μετρία διήθηση 5-15mm εκτός του μυϊκού τοιχώματος |
| | T3d - ικανή διήθηση >15mm εκτός του μυϊκού τοιχώματος |
| T4 | καρκίνωμα το οποίο διηθεί γειτονικά όργανα και ιστούς |

Επιχώριοι Λεμφαδένες

- NX** αδυναμία εκτιμήσεως επιχωρίων λεμφαδένων
- N0** απουσία διηθήσεως λεμφαδένων
- N1** διήθηση 1-3 λεμφαδένων
- N2** διήθηση 4 ή περισσότερων λεμφαδένων

Μεταστάσεις

- MX** αδυναμία εκτιμήσεως απομακρυσμένων μεταστάσεων
- M0** απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
- M1** παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

Η αντιστοιχία των διαφόρων ταξινομήσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου παρατίθεται κατωτέρω:

	TNM (AJCC / UICC)	Astler-Coller	Duke
Στάδιο 0	Tis N0 M0	-	-
Στάδιο I	T1 N0 M0 T2 N0 M0	στάδιο A στάδιο B1	A A
Στάδιο IIΑ	T3 N0 M0	στάδιο B2	B
Στάδιο IIΒ	T4 N0 M0	στάδιο B3	B
Στάδιο IIIΑ	T1 T2 N1 M0	στάδιο C1	C
Στάδιο IIIΒ	T3 T4 N1 M0	στάδιο C2,C3	C
Στάδιο IIIC	κάθε T N2 M0	στάδιο C1,C2,C3	C
Στάδιο IV	κάθε T και N M1	στάδιο D	-

Τέλος, για τα καρκινώματα κυρίως του ορθού προτείνεται η χρήση της σταδιοποίησης της νόσου με βάση το περιμετρικό όριο, ως ακολούθως:

- R0** απουσία υπολειμματικού όγκου
- R1** μικροσκοπική εστία υπολειμματικού όγκου
- R2** μακροσκοπικώς υπολειμματικός όγκος

Η προγνωστική αξία του περιμετρικού ορίου εκτομής (circumferential resection margin-CRM) είναι ανεξάρτητη από την σταδιοποίηση κατά TNM²²⁷.

Z. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΑΞΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου αποτελεί το τρίτο σε συχνότητα καρκίνωμα σε άντρες και γυναίκες και την δεύτερη αιτία θανάτου στον δυτικό κόσμο. Για την πρόγνωση ενός αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου υπάρχουν **σταθεροί δείκτες** οι οποίοι είναι:

- ο ιστολογικός τύπος,
- η διαφοροποίηση,
- η σταδιοποίηση κατά Duke's ή Astler-Coller,
- οι προγνωστικοί παράγοντες κατά Jass (διηθητικά ή απωθητικά όρια του όγκου, λεμφοκυτταρική αντίδραση υποστρώματος, παρουσία ή μη περιαγγειακών ή και περινευρικών διηθήσεων, καρκινωμάτωση έμβολα σε αγγειακούς και λεμφοαγγειακούς χώρους),
- η διήθηση εξωτοιχωματικής φλέβας²²⁵.

Ο ιστολογικός τύπος ως γνωστό σχετίζεται με την πρόγνωση. Επί παραδείγματι, το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα και το αδενοκαρκίνωμα με κύτταρα τύπου signet-ring έχουν χειρότερη πρόγνωση από τον κλασικό τύπο, λόγω των πρώιμων λεμφαδενικών και απομεμακρυσμένων μεταστάσεων. Ο βαθμός διαφοροποίησης σχετίζεται με την πρόγνωση, αφού τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης είναι 80% σε όγκους καλής, 60% σε όγκους μέσης και 25% σε όγκους χαμηλής διαφοροποίησης. Ομοίως, όπως φαίνεται και στον πίνακα 1, το στάδιο της νόσου σχετίζεται με την πρόγνωση^{113,225}.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Στάδιο Καρκίνου του Παχέος Εντέρου και 5-Ετής Επιβίωση

Στάδιο νόσου	5-ετής επιβίωση
Duke's A	98%
Duke's B	83%
Duke's C	45%
Astler-Coller C1	54%
Astler-Coller C2	25%

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι σύγχρονες προσπάθειες των μελετητών κατευθύνονται στην ανεύρεση νέων τρόπων θεραπείας, στον προσδιορισμό προγνωστικών παραγόντων οι οποίοι θα συμβάλουν στην επιλογή κατάλληλης θεραπείας και στον καθορισμό της διαδικασίας γενέσεως του καρκινώματος του παχέος εντέρου. Σημαντική είναι η προσπάθεια μελέτης των μοριακών βιολογικών δεικτών, οι οποίοι χαρακτηρίζουν τους όγκους και δίδουν έμμεσες πληροφορίες για τις γονιδιακές μεταβολές, τις χαρακτηριστικές για τον καθορισμό της ενάρξεως και της προαγωγής της γενέσεως του αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου. Οι μέχρι σήμερα ταυτοποιημένοι βιολογικοί δείκτες ταξινομούνται στις κατωτέρω κατηγορίες :

- ανοσοϊστοχημική έκφραση των πρωτεϊνών του κυτταρικού κύκλου: p53, mdm2, p21, p27,
- ανοσοϊστοχημική έκφραση των πρωτεϊνών της αποπτώσεως: Fas, bcl-2, bcl-x bax
- υποδοχείς αυξητικών παραγόντων (ογκογονίδιο-υποδοχέας): c-erbB-2, EGFR
- δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού: Ki-67/MIB)
- DNA μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability)
- δείκτες αγγειογένεσης: VEGF
- βιοχημικοί δείκτες: thymidylate synthase

P53 Γονίδιο και Πρωτεΐνη

Η πρωτεΐνη P53 οφείλει την ονομασία της στο μοριακό της βάρος (53kD). Είναι πυρηνική πρωτεΐνη η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο το οποίο εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 17. Η μετάλλαξη του P53 είναι η πλέον κοινή γενετική αλλοίωση η οποία έχει παρατηρηθεί στα

καρκινώματα του παχέος εντέρου. Οι συνήθεις μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού είναι μεταλλάξεις, οι οποίες οδηγούν σε αντικατάσταση ενός αμινοξέος στην παραγομένη πρωτεΐνη. Η πρωτεΐνη P53 έχει ένα κεντρικό ρόλο στην ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και ελέγχει την είσοδο των κυττάρων από την φάση G1 στην φάση S. Μία οποιαδήποτε βλάβη του DNA προκαλεί ενεργοποίηση του φυσικού τύπου p53 (wild-type), ο οποίος αναστέλλει τον κυτταρικό κύκλο, προκειμένου να δράσουν οι μηχανισμοί επανορθώσεως της βλάβης. Σε περίπτωση κατά την οποία η βλάβη δεν είναι δυνατόν να επιδιορθωθεί, το φυσικού τύπου p53 έχει δυνατότητα να επάγει την απόπτωση του κυττάρου.

Η πρωτεΐνη του φυσικού τύπου είναι ασταθής με μικρό χρόνο ημισείας ζωής και ως εκ τούτου δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθεί με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους. Όμως η πρωτεΐνη του μεταλλαγμένου p53 ή η πρωτεΐνη η συνδεομένη με άλλες πρωτεΐνες είναι δυνατόν να ανιχνευθεί. Με βάση σειρά μελετών, αναφέρεται μεγάλο ποσοστό εκφράσεως της πρωτεΐνης p53 σε αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου. Η έκφραση της πρωτεΐνης p53 είναι μεγαλύτερη στα αδενοκαρκινώματα από ότι στα αδενώματα, όπου σχετίζεται ποσοτικώς με τον βαθμό των δυσπλαστικών αλλοιώσεων. Υποστηρίζεται ότι αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου τα οποία εκφράζουν την p53 πρωτεΐνη έχουν χειρότερη πρόγνωση^{230, 231}.

Ογκογονίδιο HER-2 (c-erbB-2)

Το προϊόν του γονιδίου αυτού είναι ένας υποδοχέας, η ενεργοποίηση του οποίου οδηγεί στην παραγωγή αυξητικών και πολλαπλασιαστικών σημάτων προς το κύτταρο με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό ενός πλήθους κυττάρων διαφορετικών τύπων. Υπερέκφραση του c-erbB-2 έχει δείχθει, από ορισμένους μελετητές, σε ποσοστό 20-40% των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου, χωρίς όμως να είναι σαφής ο ρόλος του ως προς την πρόγνωση^{232, 233}.

Αντιθέτως, ορισμένοι μελετητές αναφέρουν ότι η υπερέκφραση του c-erbB-2 έχει σχέση με το στάδιο κατά Duke και την υψηλή μιτωτική δραστηριότητα του νεοπλάσματος. Άλλοι υποστηρίζουν ότι υπερέκφραση του c-erbB-2 παρατηρείται σε καρκίνους του παχέος εντέρου με ηπατικές μεταστάσεις, ενώ η έκφραση απουσιάζει επί απουσίας ηπατικών μεταστάσεων^{232, 233}.

Υποδοχέας του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα (EGFR)^{113, 225, 230}

Πρόκειται για ένα τύπου 1 υποδοχέα τυροσίνης/κινάσης, του οποίου τα σήματα προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τον κυτταρικό κύκλο και αναστέλλουν την απόπτωση. Υπερέκφραση ή μετάλλαξη του EGFR έχει ανιχνευθεί σε μεγάλο αριθμό καρκινωμάτων. Συνήθως, σχετίζεται με επιθετική συμπεριφορά του καρκινώματος και πτωχή πρόγνωση. Έκφραση του EGFR υπάρχει σε ποσοστό 60-70% των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου. Προσφάτως, έχουν παραχθεί διάφοροι αναστολείς του υποδοχέα τυροσίνης/κινάσης και μονοκλωνικά αντισώματα με στόχο τον EGFR, οι οποίοι σταδιακώς εισέρχονται στην θεραπευτική φαρέτρα.

MDM-2 Γονίδιο και Πρωτεΐνη^{230, 231, 234, 235}

Η πρωτεΐνη mdm-2 έχει μοριακό βάρος 90kD και εντοπίζεται στον πυρήνα του κυττάρου. Έχει αποδειχθεί με πειράματα in vivo ότι η mdm-2 σχηματίζει ένα σταθερό σύμπλεγμα με την p53 πρωτεΐνη. Η σύνδεση αυτή εμποδίζει την πρωτεΐνη του φυσικού τύπου p53 να έρθει σε άμεση επαφή με τον μεταγραφικό μηχανισμό. Με αυτόν τον τρόπο αναστέλλει την δράση του p53, δηλαδή την διακοπή του κυτταρικού κύκλου κατά την φάση G1 και τελικώς την απόπτωση.

Έχει δείχθει από μελέτες ότι η έκφραση της πρωτεΐνης mdm-2 στα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου είναι παράλληλη με το στάδιο κατά Duke, υποδηλώνοντας συμμετοχή της mdm-2 στην προοδευτική επέκταση του όγκου. Το ποσοστό εκφράσεως της mdm-2 είναι παράλληλο με το ποσοστό της εκφράσεως της p53 στα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου, γεγονός το οποίο ενισχύει την άποψη ότι η mdm-2 επάγεται από την p53, αφού η δεύτερη σταθεροποιείται.

Αναστολείς των CDKs

Ο κυτταρικός κύκλος σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα ρυθμίζεται από πρωτεϊνικά συμπλέγματα, τα οποία περιέχουν αφενός κυκλίνες και αφετέρου κινάσες ρυθμιζόμενες από τις κυκλίνες, τις λεγόμενες κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (CDKs). Η δράση των CDKs ελέγχεται αρνητικώς από μια ομάδα πρωτεϊνών, τους αναστολείς των CDKs, οι οποίοι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κυττάρων.

Ένας αναστολέας των CDKs είναι το 21kDa παράγωγο του waf1/cip1 γονιδίου: η πρωτεΐνη p21. Η πρωτεΐνη αυτή είναι ένας ισχυρός και συγχρόνως αναστρέψιμος αναστολέας της προόδου του κυτταρικού κύκλου στις φάσεις G1 και G2 και ενεργοποιείται ως ανταπόκριση σε βλάβη του DNA. Η ενεργοποίηση της μεταγραφής του γονιδίου waf1 είναι δυνατό να επάγεται είτε από το p53 (p53-εξαρτώμενη) είτε να συμβαίνει μέσω μηχανισμών ανεξαρτήτων του p53 (p53-ανεξάρτητη). Από μελέτες επί των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου, φαίνεται ότι η επαγωγή της πρωτεΐνης p21

γίνεται και με τους δύο μηχανισμούς. Έχει επίσης δειχθεί ότι η έκφρασή της παρουσιάζει αντίστροφη σχέση με το στάδιο κατά Duke, υποδηλώνοντας ότι η επέκταση του όγκου οδηγεί σε προοδευτική αδυναμία επαγωγής της πρωτεΐνης p21, δηλαδή σε προοδευτική απώλεια των κυτταρικών μηχανισμών αναστολής του κυτταρικού κύκλου^{230, 231}.

Ένας άλλος αναστολέας των CDKs είναι η *πρωτεΐνη p27*, αναστολέας της προόδου του κυτταρικού κύκλου στην φάση G1/S. Στα καρκινώματα του παχέος εντέρου, φαίνεται ότι η έκφραση της πρωτεΐνης p27 μειώνεται σημαντικώς και ότι αυτή η μείωση είναι ακόμη μεγαλύτερη σε νεοπλάσματα με παρουσία καρκινωματοδών εμβόλων σε αγγεία και λεμφαγγεία ή και με θετικούς λεμφαδένες, από ότι σε νεοπλάσματα με αρνητικούς λεμφαδένες. Αυτό το εύρημα δυνατό να θεωρηθεί ως προγνωστικός δείκτης του μετασταστικού δυναμικού του όγκου^{236, 237}.

BCL-2 Γονίδιο και Πρωτεΐνη

Το πρωτο-ογκογονίδιο bcl-2 θεωρείται ότι αναστέλλει την απόπτωση. Ανακαλύφθηκε στην χρωμοσωματική διαμετάθεση t: (14:18), η οποία προκαλεί υπερέκφρασή του, δηλαδή μετατροπή του σε ογκογονίδιο. Η δράση της πρωτεΐνης bcl-2 φαίνεται να σχετίζεται με τον διμερισμό της είτε με αγωνιστές (bcl-x1) είτε με ανταγωνιστές (bax, bcl-xs). Σημαντικό ρόλο στην δράση της πρωτεΐνης bcl-2 έχει και το γονίδιο p53. Η επαγωγή της εκφράσεως της πρωτεΐνης p53 μειώνει την έκφραση της πρωτεΐνης bcl-2, είτε αμέσως είτε μέσω της αυξήσεως της bax πρωτεΐνης, του ανταγωνιστή της bcl-2.

Ορισμένοι μελετητές αναφέρουν ότι στα καρκινώματα του παχέος εντέρου παρατηρείται μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της εκφράσεως της πρωτεΐνης bcl-2 και της πρωτεΐνης p53. Δηλαδή, υπερέκφραση της πρωτεΐνης p53 συνδυάζεται με απουσία της εκφράσεως της πρωτεΐνης bcl-2. Άλλοι μελετητές δεν παρατήρησαν την ανωτέρω αντίστροφη σχέση σε όλα τα καρκινώματα, αλλά υψηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης bcl-2 και ασθενέστερη της πρωτεΐνης p53, στα καρκινώματα τα προερχόμενα από αδενώματα σε αντίθεση με τα de novo καρκινώματα. Τέλος, αναφέρεται ότι η έκφραση της πρωτεΐνης bcl-2 δεν φαίνεται να έχει σχέση με την ιστολογική διαφοροποίηση και το στάδιο κατά Duke^{230, 231, 238, 239}.

Bax και Bcl-x1, Γονίδια και Πρωτεΐνες

Όπως προαναφέρθηκε, η πρωτεΐνη bax είναι ανταγωνιστής και η πρωτεΐνη Bcl-x1 είναι αγωνιστής της πρωτεΐνης bcl-2. Αναφέρεται ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του βαθμού εκφράσεως της πρωτεΐνης bax και του σταδίου κατά Duke, με μείωση της εκφράσεως στο στάδιο C. Πιθανότατα, η χαμηλή έκφραση της πρωτεΐνης bax, η οποία είναι μία προαποπτωτική και ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη, στα καρκινώματα αυτά υποδηλώνει ανάπτυξη μηχανισμού απενεργοποίησης της σχετιζομένης με την πρωτεΐνη bax ογκοκατασταλτικής δράσεως και ελαττώσεως της τάσεως των καρκινικών κυττάρων προς απόπτωση, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενός μεταστατικού φαινοτύπου.

Ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι η πρωτεΐνη Bcl-x1 υπερεκφράζεται στο καρκίνωμα του παχέος εντέρου και κυρίως σε αυτά χαμηλής διαφοροποίησης. Επίσης αναφέρεται ότι σε ορισμένα αδενώματα με υψηλόβαθμη δυσπλασία παρατηρείται υπερέκφραση της πρωτεΐνης Bcl-x1, εύρημα το οποίο υπαινίσσεται ότι η έκφρασή της συμμετέχει σε πρώιμο στάδιο της αναπτύξεως του καρκίνου του παχέος εντέρου^{230, 234, 235}.

Ki-67 Αντιγόνο^{113, 225}

Το πυρηνικό αντιγόνο Ki-67 ανιχνεύεται σε όλες τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου (G1,S,G2,M). Απουσιάζει από τα κύτταρα τα οποία ευρίσκονται σε φάση ηρεμίας, δηλαδή στην φάση G0. Το μονοκλωνικό αντίσωμα MIB1 συνδέεται με το αντιγόνο Ki-67. Η ανοσοϊστοχημική αυτή χρώση επιτρέπει την σήμανση των κυττάρων τα οποία ευρίσκονται σε φάση πολλαπλασιασμού.

Αναφέρεται ότι ο βαθμός θετικότητας του Ki-67 είναι ανάλογος με τον βαθμό διαφοροποίησης του καρκίνου. Δηλαδή, όσο χαμηλότερη είναι η διαφοροποίηση ενός καρκίνου του παχέος εντέρου τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό των κυττάρων, τα οποία ευρίσκονται σε φάση πολλαπλασιασμού. Επίσης, αναφέρεται ότι υπάρχει θετική συσχέτιση αγγειοβριθείας και κυτταρικού πολλαπλασιασμού στον καρκίνο του παχέος εντέρου^{230, 240}.

Μικροδορυφορική Αστάθεια (Microsatellite Instability)^{113, 225, 241}

Τα γονίδια επιδιορθώσεως της αιτιώσους συνδέσεως των βάσεων κατά την αντιγραφή του DNA (mismatch repair genes-MMR) επιδιορθώνουν αντίστοιχα λάθη του ενζύμου πολυμεράση. Εάν ο μηχανισμός επιδιορθώσεως δεν λειτουργεί τότε τα λάθη της πολυμεράσης κατά τον διπλασιασμό του γονιδιώματος (replication errors-RER) δεν διορθώνονται και κληρονομούνται στα θυγατρικά κύτταρα, με συνέπεια την γενετική αστάθεια. Τα λάθη αυτά είναι συχνότερα και ευκολότερα αντιληπτά στις περιοχές οι οποίες καλούνται μικροδορυφόροι (microsatellite DNA). Οι περιοχές

αυτές αποτελούνται από επαναλαμβανόμενη ακολουθία νουκλεοτιδίων και προς τούτο παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία σε λάθη της πολυμεράσης κατά την αντιγραφή. Το αποτέλεσμα είναι η διαγραφή ή η προσθήκη μιας ακολουθίας νουκλεοτιδίων, με τελικό αποτέλεσμα την διαταραχή της σταθερότητας του μήκους των μικροδορυφόρων (μικροδορυφορική αστάθεια – MSI).

Η μικροδορυφορική αστάθεια έχει δειχθεί στο 90% των κληρονομικών καρκινωμάτων μη σχετιζομένων με πολυποδίαση (HNPCC) και αφορά σε μετάλλαξη των γονιδίων επιδιορθώσεως της αταίριαστης βάσεως MMR (MLH1,MSH2). Αναφέρεται ότι η πρόγνωση των ασθενών αυτών φαίνεται να είναι καλύτερη από των ασθενών με σποραδικό καρκίνωμα. Έχει δειχθεί ότι 5-20% των σποραδικών καρκινωμάτων του παχέος χαρακτηρίζονται από υψηλής συχνότητας MSI (MSI-H). Ομοίως, οι ασθενείς αυτοί φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση. Με βάση ανοσοϊστοχημικές μελέτες, φαίνεται ότι τα καρκινώματα τα οποία εμφανίζουν χαμηλής συχνότητας MSI (low frequency MSI, MSI-L) ή δεν εμφανίζουν μικροδορυφορική αστάθεια (MSS - microsatellite stable) εμφανίζουν έκφραση και των δύο πρωτεϊνών MLH1/MSH2. Αντιθέτως, τα καρκινώματα με MSI-H παρουσιάζουν αρνητικό ανοσοφαινότυπο MLH1/MSH2. Τα καρκινώματα τα οποία εκφράζουν ανοσοϊστοχημικώς τις πρωτεΐνες MLH1/MSH2, εκφράζουν ομοίως την πρωτεΐνη p53, εντοπίζονται στο περιφερικό έντερο, είναι κλασικού τύπου και καλής διαφοροποιήσεως και παρουσιάζουν διάμετρο μικρότερη των 7cm. Τέλος, έχει αναφερθεί ότι ασθενείς με καρκίνωμα το οποίο δεν εκφράζει την πρωτεΐνη MLH1 έχουν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς με όγκο ο οποίος δεν εκφράζει την πρωτεΐνη MSH2 και από αυτούς με όγκο ο οποίος εκφράζει και τις δύο πρωτεΐνες MLH1/MSH2. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν επίσης διαφορετική απάντηση στην χημειοθεραπεία, κυρίως στην 5-φλουουρακίλη, των καρκινωμάτων με MSI-H.

Αυξητικός Παράγοντας του Ενδοθηλίου των Αγγείων (VEGF) ²⁴²

Σύνδεση του VEGF με τους υποδοχείς του οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, αυξάνει την διαπερατότητα των αγγείων και επάγει την μίτωση και την χημειοταξία. Η αγγειογένεση αποτελεί σημαντικό γεγονός στην ανάπτυξη και στην ικανότητα μεταστάσεως ενός συμπαγούς όγκου.

Έχουν γίνει αρκετές μελέτες στις οποίες έχει δειχθεί ότι υπάρχει συσχέτιση της εκφράσεως του VEGF και του σταδίου κατά Duke ή την ταξινόμηση TNM. Η υπερέκφραση του παράγοντα φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση, αυξημένη δηλαδή παρουσία υποτροπών και μεταστάσεων σε μικρότερο χρόνο. Φαίνεται ότι η υπερέκφραση του VEGF σχετίζεται με αυτή της COX-2 (κυκλοοξυγενάση-2) στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Είναι γνωστό ότι η COX-2 υπεισέρχεται στους μηχανισμούς αναστολής της αποπτώσεως, στον επιθηλιακό πολλαπλασιασμό και στην προαγωγή της αγγειογένεσεως. Προσφάτως, έχει παραχθεί μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του VEGF, με εφαρμογή στην κλινική πράξη.

Thymidylate Synthase

Η thymidylate synthase (TS) είναι ένα βασικό ένζυμο στην βιοσύνθεση του DNA και αποτελεί κύριο ενδοκυττάριο στόχο για την 5-fluorouracil και το raltitrexed, σκευάσματα επιλογής στην χημειοθεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου. Υψηλά επίπεδα TS έχουν συσχετισθεί με πτωχότερη απάντηση στη χημειοθεραπεία η οποία βασίζεται στην 5-fluorouracil. Φαίνεται ότι όγκοι θετικοί στην έκφραση TS έχουν χειρότερη πρόγνωση, όμως πλέον πρόσφατες μελέτες απέτυχαν να αναδείξουν σχέση της εκφράσεως της TS με την πρόγνωση ή τον χρόνο ελεύθερο νόσου.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

Με βάση τις μέχρι σήμερα ενδείξεις, φαίνεται ότι η ταυτοποίηση των διαφόρων βιολογικών δεικτών του καρκίνου του παχέος εντέρου παρέχει σημαντικές πληροφορίες προγνωστικής αξίας και θεραπευτικής χρησιμότητας. Όμως, επιβάλλεται προσοχή στην χρήση τους και την εισαγωγή τους στην κλινική πράξη, αφού η επιβεβαίωσή των ως «σταθεροί προγνωστικοί δείκτες» πρέπει να αξιολογηθεί από εκτεταμένες μελέτες σε διαφορετικές ομάδες ασθενών και για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Η. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΘΟΥ: ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟ-ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τις τελευταίες δεκαετίες οι εξελίξεις στους τομείς της χειρουργικής, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας έχουν επιφέρει σημαντικές προόδους στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού. Με την εφαρμογή της ολικής εκτομής του μεσο-ορθού τα ποσοστά τοπικής υποτροπής σε εξειδικευμένα κέντρα έχουν μειωθεί σε λιγότερο από 10%. Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία έχει ως στόχο την αποστείρωση των λεμφαδένων και της περιοχής εκτός της μεσοορθικής περιτονίας από καρκινικά έμβολα σε όγκους T3, την υποσταδιοποίηση τοπικώς εκτεταμένων T4 όγκων ώστε να επιτευχθεί η ριζική εξαίρεσή τους και την μείωση του μέγεθους όγκων του κατωτέρω τριτημορίου του ορθού ώστε να είναι εφικτή η εξαίρεσή τους με διατήρηση του πρωκτικού σφιγκτήρα. Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, θεωρητικώς τουλάχιστον, είναι πλέον αποτελεσματική, για τον λόγο ότι οι ιστοί δεν έχουν διαταραχθεί, οξυγονώνονται καλύτερα και τα καρκινικά κύτταρα είναι περισσότερο ευαίσθητα στην δράση της ακτινοβολίας. Επιπλέον τα πεδία ακτινοβολήσεως είναι συνήθως μικρότερα και η άμεση τοξικότητα δεν είναι σοβαρή.

Δεκαεννέα τυχαιοποιημένες μελέτες προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, κυρίως σε τοπικώς εκτεταμένους όγκους σταδίων II και III, έχουν δημοσιευθεί μέχρι στιγμής. Στην ομάδα των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται μόνο σε χειρουργική επέμβαση, με ελάχιστες εξαιρέσεις, τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ξεπερνούν το 20% (κατά μέσο όρο 28%). Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία μειώνει σημαντικώς κατά 40-60% τον κίνδυνο υποτροπής. Τρεις μετα-αναλύσεις επιβεβαιώνουν το σημαντικό όφελος της ακτινοθεραπείας. Η μεταανάλυση του 2001 από το Colorectal Cancer Cooperative Group έδειξε ότι προεγχειρητική ακτινοθεραπεία με βιολογικές δόσεις μεγαλύτερες των 30Gy μειώνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής κατά 46%, την 5-ετή συνολική θνησιμότητα κατά 19% και την θνησιμότητα από την νόσο κατά 29%²⁴³. Στις μελέτες αυτές η ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε είτε ως βραχύχρονο σχήμα 25Gy σε 5 συνεδρίες εντός 5 ημερών, είτε ως μακρόχρονο σχήμα 45-50Gy σε 25 συνεδρίες σε διάστημα 5 εβδομάδων.

Στην μελέτη του Swedish Rectal Cancer Group σε σύνολο 1200 ασθενών, η χορήγηση ακτινοθεραπείας 25Gy σε 5 συνεδρίες μια εβδομάδα πριν την χειρουργική επέμβαση μείωσε το ποσοστό τοπικής υποτροπής στα 13 χρόνια από 26 σε 9% και αύξησε την επιβίωση κατά 8% (από 30 σε 38%). Η αντίστοιχη μελέτη από την Ολλανδία²⁴⁴ θεωρείται από τις σημαντικότερες, σύγχρονες, καλά σχεδιασμένες μελέτες, τα πρώτα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύθηκαν το 2001. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι το βραχύχρονο σχήμα προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας μειώνει την τοπική υποτροπή ακόμη και μετά ολική εκτομή του μεσοορθού από 8.2 σε 2.4% στα 2 έτη, χωρίς όμως διαφορά στην επιβίωση.

Τα δύο διαφορετικά σχήματα ακτινοθεραπείας, το βραχύχρονο 25Gy σε μία εβδομάδα και το κλασικό σχήμα των 45-50Gy σε 5 εβδομάδες, δεν έχουν συγκριθεί σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες και δεν είναι γνωστό ποιο από τα δύο είναι το αποτελεσματικότερο. Μια μέχρι σήμερα τυχαιοποιημένη μελέτη από την Πολωνία²⁴⁵ σε 316 ασθενείς με όγκους του ορθού T3/T4 έδειξε μειωμένη τοξικότητα βαθμού 3 και 4 μετά το βραχύχρονο σχήμα, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε ότι αφορά το ποσοστό των ασθενών στους οποίους διατηρήθηκε ο σφιγκτήρας. Μετά το μακρόχρονο σχήμα χημειο-ακτινοβολίας διαπιστώθηκαν σημαντικώς υψηλότερα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής υφέσεως (16% προς 0.7%) και χαμηλότερα ποσοστά διηθήσεως του περιμετρικού ορίου του μεσο-ορθού (4.4% προς 12.9), χωρίς όμως διαφορά στην τοπική υποτροπή ή την επιβίωση. Αναμφιβόλως, το βραχύχρονο σχήμα είναι περισσότερο εύκολο στην εφαρμογή του και καλώς ανεκτό. Η αποτελεσματικότητά του είναι τεκμηριωμένη κυρίως από τις δύο μεγάλες μελέτες οι οποίες προαναφέρθηκαν, ενώ παραλλήλως το κόστος είναι χαμηλό. Το σχήμα όμως αυτό δεν είναι δυνατόν να συνδυασθεί με χημειοθεραπεία, η οποία φαίνεται ότι συντελεί στην περαιτέρω αύξηση του τοπικού ελέγχου της νόσου²⁴⁶, ενώ επίσης δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί υποσταδιοποίηση τοπικώς εκτεταμένων όγκων, ούτε σημαντική σμίκρυνση περιφερικώς εδραζομένων όγκων για την διατήρηση του σφιγκτήρα. Επιπλέον, η απώτερη τοξικότητα του σχήματος δεν είναι αμελητέα. Εκτός των γνωστών παρενεργειών, όπως πρωκτίτιδα, εντερίτιδα και απόφραξη του λεπτού εντέρου, φαίνεται ότι υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων, καταγμάτων της κεφαλής του μηριαίου και διαταραχών της σεξουαλικής ικανότητας και

της λειτουργίας του σφιγκτήρα.

Σε ασθενείς με όγκους σταδίου II και III, η ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας κύριως με 5-fluorouracil βασίζεται στην αρχή ότι η 5-FU αυξάνει δυνητικώς την δράση της ακτινοθεραπείας, ενεργώντας ως ραδιοευσαιθητοποιός (radiosensitiser) παράγων, ενώ επιπλέον αντιμετωπίζει πιθανές μικρομεταστάσεις. Τις τελευταίες δεκαετίες τυχαιοποιημένες μελέτες από την Αμερική έδειξαν υπεροχή της συνδυασμένης χημειο-ακτινο-θεραπείας μετεγχειρητικώς σε ασθενείς σταδίου II/III. Η μελέτη του Gastrointestinal Tumour Study Group²⁴⁶ ήταν η πρώτη η οποία έδειξε όφελος στον τοπικό έλεγχο της νόσου και την ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση των ασθενών σταδίων II/III. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα στην μελέτη της Mayo Clinic, ενώ η τυχαιοποιημένη μελέτη της NSABP R-02 επιβεβαίωσε το όφελος στον τοπικό έλεγχο της νόσου.

Με βάση τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μετεγχειρητικής συνδυασμένης θεραπείας, επιχειρήθηκε στην συνέχεια η εφαρμογή της και προεγχειρητικώς. Προσφάτως, η μεγάλη μελέτη του German Rectal Cancer Group²⁴⁷ έδειξε ότι συνδυασμένη προεγχειρητική χημειο-ακτινο-θεραπεία υπερέχει της μετεγχειρητικής χημειο-ακτινο-θεραπείας στον τοπικό έλεγχο της νόσου. Το ποσοστό τοπικής υποτροπής στα 5 έτη ήταν 6% ενώ μετά μετεγχειρητική χημειο-ακτινο-θεραπεία ήταν 13%. Επιπλέον η τοξικότητα, άμεση και αργότερη, ήταν σημαντικώς μικρότερη (άμεση τοξικότητα βαθμού 1 και 2: 27% και 40% αντιστοίχως και βαθμού 3 και 4: 14% και 24% αντιστοίχως). Η επιβίωση όμως ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χορήγηση 5-FU και ακτινοθεραπείας αυξάνει τα ποσοστά πλήρους παθολογο-ανατομικής ανταποκρίσεως, σε σχέση με μόνο ακτινοθεραπεία, από 5-10% σε 20-25%²⁴⁸. Η τυχαιοποιημένη μελέτη της EORTC²⁴⁹ σε 1011 ασθενείς με όγκους σταδίου II/III έδειξε ότι η προσθήκη 5-FU/LV, είτε ταυτοχρόνως με προεγχειρητική ακτινοθεραπεία είτε χορηγούμενη μετεγχειρητικώς, μειώνει σημαντικώς τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής στα 5 έτη (17% με ακτινοθεραπεία μόνο σε σύγκριση με 8.5% με την προσθήκη χημειοθεραπείας, ανεξαρτήτως της χρονικής περιόδου χορηγήσεως). Δεν παρατηρήθηκε όμως διαφορά στην συνολική επιβίωση των ασθενών. Περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων της ανωτέρω μελέτης έδειξε ότι ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε σημαντική υποσταδιοποίηση μετά την εισαγωγική χημειο-ακτινο-θεραπεία (T0-2) είχαν και σημαντικό όφελος στην επιβίωση, από την περαιτέρω χορήγηση χημειοθεραπείας²⁵⁰. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης FFCD 9203²⁵¹ από την Γαλλία η οποία έδειξε υπεροχή της χημειο-ακτινο-θεραπείας έναντι της ακτινοθεραπείας στον τοπικό έλεγχο της νόσου, όχι όμως και στην επιβίωση. Τόσο η Γερμανική μελέτη όσο και η μελέτη της NSABP R03 υποστηρίζουν επιπροσθέτως ότι η προσθήκη χημειοθεραπείας επιτυγχάνει μεγαλύτερη σμίκρυνση και υποσταδιοποίηση των όγκων και αυξάνει τις πιθανότητες ριζικής εκτομής με διατήρηση του σφιγκτήρα²⁴⁷.

Η εκτίμηση όμως της ανταποκρίσεως του όγκου στην προεγχειρητική χημειο-ακτινοβολία, με βάση το προ-θεραπείας ενδοορθικό υπερηχογράφημα, την αξονική ή την μαγνητική τομογραφία, πιθανώς υπερεκτιμά τον βαθμό υποσταδιοποίησεως. Μια εναλλακτική και ίσως πλέον ακριβής μέθοδος είναι η ταξινόμηση των ιστολογικών αλλαγών του όγκου μετά την θεραπεία. Προσφάτως, αναπτύχθηκε ένα σύστημα εκτίμησης της ανταποκρίσεως του όγκου, το *tumour regression grading* (TRG) με 5 κατηγορίες. Ανάλυση των ασθενών οι οποίοι συμμετείχαν στην Γερμανική μελέτη²⁵² έδειξε ότι ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση του πρωτοπαθούς όγκου (TRG 4) παρουσίαζαν καλύτερο έλεγχο της νόσου στους λεμφαδένες, τοπικό έλεγχο 100% και ελεύθερη νόσου επιβίωση 86%. Ασθενείς με ενδιάμεση ανταπόκριση (TRG 2+3) είχαν ενδιάμεση πρόγνωση (ελεύθερη νόσου επιβίωση 76%), ενώ εκείνοι με πολύ πτωχή ανταπόκριση (TRG 0+1) εμφάνιζαν σημαντικώς υψηλότερο ποσοστό διηθημένων λεμφαδένων και χειρότερη πρόγνωση.

Σε επιλεγμένους ασθενείς στους οποίους, μετά την χημειο-ακτινο-θεραπεία, διαπιστώθηκε πλήρης ανταπόκριση κλινικώς, οι Habr-Gama και συν²⁵³ επέλεξαν μια πολιτική στενής παρακολούθησεως έναντι της άμεσης χειρουργικής εξαιρέσεως. Μετά μακρόχρονο διάστημα παρακολούθησης 120 ασθενών με πλήρη κλινική ανταπόκριση, τοπική υποτροπή διαπιστώθηκε σε ποσοστό 11% το οποίο ακολούθως αντιμετωπίστηκε χειρουργικώς, ενώ η 5-ετής συνολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση ήταν 93% και 85% αντιστοίχως.

Παρά τις πολλές δημοσιεύσεις σε ότι αφορά το ρόλο της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού, υπάρχουν ακόμη αρκετά αμφιλεγόμενα ζητήματα. Οι πρόσφατες κυρίως τυχαιοποιημένες μελέτες παρέχουν ικανές ενδείξεις ότι προεγχειρητική ακτινοθεραπεία (45-50Gy) συνδυασμένη με χημειοθεραπεία (5-fluorouracil/leukovorin) βελτιώνει τον τοπικό έλεγχο της νόσου. Σε διάφορες εν εξελίξει μελέτες δοκιμάζονται τώρα νεότεροι παράγοντες όπως η capecitabine, η oxaliplatin, η irinotecan, και το bevacizumab. Από μελέτες κυρίως φάσεως II φαίνεται ότι η

χορήγηση capecitabine ταυτόχρονα με την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την ενδοφλέβια χορήγηση 5-FU, ενώ η χορήγηση oxaliplatin και capecitabine ταυτόχρονα με προεγχειρητική ακτινοθεραπεία 50.4Gy (XELOX-RT) επιτυγχάνει υποσταδιοποίηση της νόσου σε ποσοστό 55% και πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση σε ποσοστό 20%.

Θ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΘΟΥ – ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η σύγχρονη αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού περιλαμβάνει συνδυασμό θεραπευτικών μεθόδων. Με την εφαρμογή της ολικής εκτομής του μεσοορθού και της συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας τα ποσοστά υποτροπής έχουν μειωθεί και η επιβίωση των ασθενών έχει παραταθεί.

Ο τοπικός έλεγχος της νόσου παραμένει πρωταρχικός στόχος και ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην επίτευξή του έχει διερευνηθεί εκτεταμένως. Δεκαεννέα τυχαιοποιημένες μελέτες προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, κυρίως σε τοπικώς εκτεταμένους όγκους σταδίων II και III, και τρεις μετα-αναλύσεις επιβεβαίωσαν το σημαντικό όφελος της ακτινοθεραπείας και έδειξαν ότι προεγχειρητική ακτινοθεραπεία με βιολογικές δόσεις μεγαλύτερες των 30Gy μειώνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής κατά 46%, την 5-ετή συνολική θνησιμότητα κατά 19% και την θνησιμότητα από την νόσο κατά 29%^{243, 254}.

Η δόση της ακτινοθεραπείας, χορηγούμενη με συμβατικές αλλά σύγχρονες τεχνικές (3D conformal radiotherapy) στην πράξη περιορίζεται σε 40Gy έως 50-54Gy. Όπως και σε άλλα νεοπλάσματα, υπάρχουν ενδείξεις ότι χορήγηση υψηλότερων δόσεων στον καρκίνο του ορθού αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η χορήγηση όμως αυτών των δόσεων αυξάνει σημαντικώς τον κίνδυνο σοβαρών παρενεργειών κυρίως από το λεπτό έντερο και την ουροδόχο κύστη. Το ορθό είναι ένα ευκόλως προσεγγίσιμο όργανο και η χορήγηση ακτινοβολίας ενδοκοιλοτικώς (ενδοκοιλοτική βραχυθεραπεία – endorectal brachytherapy) ή ενδοϊστικώς (interstitial brachytherapy) παρέχει την δυνατότητα χορηγήσεως σημαντικώς υψηλής δόσεως ακτινοβολίας επικεντρωμένης στην περιοχή του όγκου, με απότομη ελάττωση της δόσεως πέραν της περιοχής αυτής και επομένως προστασία των γειτονικών φυσιολογικών δομών.

Κατά την ενδοκοιλοτική ακτινοθεραπεία στις αρχές του 1970, χρησιμοποιήθηκε επιφανειακή ακτινοβολία με ακτίνες χ χαμηλής ενεργείας 50kV, η οποία εχορηγείτο μέσω πρωκτοσκοπίου (contact x-ray therapy – Papillon). Υπήρχε δυνατότητα χορηγήσεως δόσεων της τάξεως των 50-150Gy, συνήθως σε μία έως πέντε συνεδρίες. Αναφέρονται πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα σε επιλεγμένους ασθενείς με μικρού βάθους διηθήσεως όγκους T1 και T2. Σήμερα, χρησιμοποιείται ένα κατά πολύ εξελιγμένο σύστημα βραχυθεραπείας (high dose rate remote afterloading technique - υψηλού ρυθμού δόση τεχνική τηλεμεταφορτίσεως με πηγή Ir¹⁹²). Η συνεδρία δεν απαιτεί νοσηλεία ούτε νάρκωση, είναι καλώς ανεκτή και διαρκεί περίπου 10-15min. Αρχικώς τοποθετούνται συνδετήρες στο άνω και το κάτω όριο του όγκου και στην συνέχεια εισάγεται ένας εύκαμπτος ενδοορθικός καθετήρας και το σύστημα της τηλεμεταφορτίσεως. Για παρηγορικές θεραπείες, χορηγείται συνήθως μία συνεδρία 10Gy και για ριζικές θεραπείες 4 έως 6 συνεδρίες με συνολική δόση 24-36Gy²⁵⁵.

Η βραχυθεραπεία είναι δυνατόν να χορηγηθεί προεγχειρητικώς είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με εξωτερική ακτινοθεραπεία ως boost στην περιοχή του όγκου. Σε μία σειρά 49 ασθενών με όγκους T2, T3 και T4 στο κέντρο McGill²⁵⁵, χορηγήθηκε μόνο HDR ενδοορθική βραχυθεραπεία σε συνολική δόση 24Gy σε 4 συνεδρίες ακολουθουμένη από ολική εκτομή του μεσοορθού 6-8 εβδομάδες αργότερα. Το πεδίο ακτινοβολήσεως περιελάμβανε τον πρωτοπαθή όγκο και το μεσοορθό χωρίς όμως τους πυελικούς λεμφαδένες. Διαπιστώθηκε παθολογοανατομική πλήρης ανταπόκριση σε ποσοστό 64% καθώς και υποσταδιοποίηση του όγκου σε ποσοστό 67%. Σε άλλη σειρά από την Δανία, με χορήγηση προεγχειρητικώς εξωτερικής ακτινοθεραπείας 45Gy και βραχυθεραπείας 20Gy σε 50 ασθενείς με όγκους T3, παρατηρήθηκε υποσταδιοποίηση σε ποσοστό 58% των όγκων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αύξηση της δόσεως της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με την παράλληλη χορήγηση βραχυθεραπείας αυξάνει το ποσοστό πλήρους ανταποκρίσεως από 10 σε 35% καθώς επίσης και το ποσοστό των ασθενών στους οποίους είναι δυνατόν να αποφευχθεί η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή από 44 σε 76%, σύμφωνα με την μελέτη R96-02 της Lyon²⁵⁶. Όμως μέχρι στιγμής, σε καμία μελέτη δεν έχουν δημοσιευθεί απώτερα αποτελέσματα σε ότι αφορά τον τοπικό έλεγχο της νόσου με την εισαγωγική προεγχειρητική χορήγηση βραχυθεραπείας, πλην αυτής από το κέντρο McGill. Με βάση αυτήν την αναφορά, σειρά 99 ασθενών με όγκους T3 υποβλήθηκε σε χορήγηση προεγχειρητικής HDR βραχυθεραπείας 26Gy σε 4 συνεδρίες και μετά 6-8 εβδομάδες σε ολική εκτομή του μεσο-ορθού. Η τοπική υποτροπή περιορίστηκε στο 5% στα 5 έτη και η 5-ετής επιβίωση ανήλθε στο 70% των περιπτώσεων.

Σε τοπικώς εκτεταμένους μη-εξαιρεσίμους όγκους του ορθού, η συνδυασμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία επιτυγχάνει σημαντική σμίκρυνση του όγκου και διευκολύνει την εξαίρεση σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Στις περιπτώσεις αυτές ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί επίσης με την εφαρμογή διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας και βραχυθεραπείας. Στην μελέτη από το Massachusetts General Hospital, 147 ασθενείς υποβλήθηκαν αρχικώς σε εξωτερική ακτινοθεραπεία με ταυτόχρονη βραχυθεραπεία και έξι εβδομάδες αργότερα υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. Σε ασθενείς με όγκους προσφουμένους στα πυελικά τοιχώματα και σε αυτούς με υπολειμματική νόσο χορηγήθηκε επίσης διεγχειρητικώς ακτινοθεραπεία στο χειρουργικό πεδίο με δέσμη ηλεκτρονίων. Οξεία πρωκτίτιδα βαρύτητας II εμφανίσθηκε σε όλους τους ασθενείς, ενώ επιτεύχθηκε 5-ετής τοπικός έλεγχος της νόσου στο 89% και 5-ετής επιβίωση στο 69% των περιπτώσεων. Τέλος, δεν υπάρχουν μελέτες συγκρίσεως της αποτελεσματικότητας της εξωτερικής ακτινοθεραπείας με την βραχυθεραπεία, στην προεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών με τοπικώς εκτεταμένο καρκίνο του ορθού.

Σημαντική είναι επίσης η συμβολή της βραχυθεραπείας στην αντιμετώπιση επιμόνων συμπτωμάτων, όπως αιμορραγία, άλγος και διάρροια, τα οποία προκαλούνται από εκτεταμένους όγκους, ιδιαίτερος σε ασθενείς με κακή γενική κατάσταση και πτωχή πρόγνωση. Με μια συνεδρία 10Gy, είναι δυνατόν να επιτευχθεί μερική ή και πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων για χρονικό διάστημα μηνών στο 50-90% των περιπτώσεων. Τέλος, η μέθοδος έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα και σε ασθενείς με τοπική υποτροπή μετά χειρουργική επέμβαση και χημειο-ακτινο-θεραπεία. Σε 27 ασθενείς από το University of South California²⁵⁷, επιχειρήθηκε ριζική εξαίρεση της υποτροπής και άμεση βραχυθεραπεία με δόση 15-25Gy σε 3 ημέρες, με αποτέλεσμα 37% των ασθενών να παρέμεινουν ελεύθεροι νόσου μετά 5 έτη.

I. ΧΑΜΗΛΗ ΠΡΟΣΘΙΑ ΕΚΤΟΜΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ (ΧΠΕΟ)

Η πρώτη εκτομή του ορθοσιγμοειδούς πραγματοποιήθηκε από τον Reybard το 1833, αλλά στην πράξη τα επόμενα 100 χρόνια όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις για την θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού περιελάμβαναν εκτομή του πάσχοντος τμήματος και, εφόσον διετηρείτο ο πρωκτικός σφιγκτήρας, η αποκατάσταση της συνέχειας του σωλήνα πραγματοποιείτο με κάποια παραλλαγή της διαπρωκτικής έλξεως του κεντρικού κολοβώματος (pull through). Από την περίοδο 1940-1950, άρχισαν οι συμβατικές αναστομωτικές τεχνικές να καθίστανται αρκετά ασφαλείς και να εφαρμόζονται στις περισσότερες περιπτώσεις καρκινώματος του ορθού, όταν η συνέχεια του εντέρου έπρεπε να αποκατασταθεί. Γενικώς όμως, ήταν οι εργασίες των Dixon και Wangensteen^{258, 259}, οι οποίες συνέβαλαν το πλείστον στην τελική επιτυχία αυτών των τύπων των επεμβάσεων.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Ο σπουδαιότερος παράγοντας ο οποίος καθορίζει την δυνατότητα διενεργείας μιας αναστομώσεως στο ορθό είναι το επίπεδο της βλάβης, όμως εναπόκειται και στην στάση του χειρουργού, οποίος πρέπει να προσεγγίζει το πρόβλημα με την κατ' αρχή θέση, ότι η αποκατάσταση της συνέχειας του εντέρου είναι πρακτικώς δυνατή πάντοτε. Κατά συνέπεια, το κριτήριο της διενεργείας ή μη αναστομώσεως πρέπει να αποτελεί η ογκολογική επάρκεια και ορθότητα της επεμβάσεως.

Ευνοϊκοί δείκτες, όπως η καλή διαφοροποίηση του όγκου, η παρουσία διπλοειδίας, η περιορισμένη διήθηση του εντερικού τοιχώματος στον απεικονιστικό έλεγχο, το μικρό μέγεθος και η πολυποειδής διαμόρφωση του όγκου μειώνουν με ασφάλεια το περιφερικό όριο εκτομής στο 1-2cm, επιτρέποντας τελικώς την διενέργεια αναστομώσεως. Οι μόνες απόλυτες αντενδείξεις μιας ιδιαιτέρως χαμηλής κολοορθικής ή κολοπρωκτικής αναστομώσεως είναι η διήθηση του πρωκτού και η διήθηση του μηχανισμού του σφιγκτήρα.

ΤΕΧΝΙΚΗ

Συχνά υπάρχει σύγχυση αναφορικώς με τον ορισμό της ΧΠΕΟ, η οποία συνοδεύεται από ολική εκτομή του μεσοορθού (OEM). Αυτή η επέμβαση απαιτεί πλήρη κινητοποίηση του ορθού και διατομή των πλαγίων συνδέσμων με απολίνωση των μέσων αιμορροϊδικών αρτηριών. Η αναστόμωση εκτελείται στο ύψος του εξωπεριτοναϊκού ορθού, δηλαδή περιφερικώς της ανακάμψεως του σπλαχνικού περιτοναίου. Αν δεν πληρούνται τα ανωτέρω κριτήρια, η τεχνική εξ' ορισμού δεν συνιστά ΧΠΕΟ.

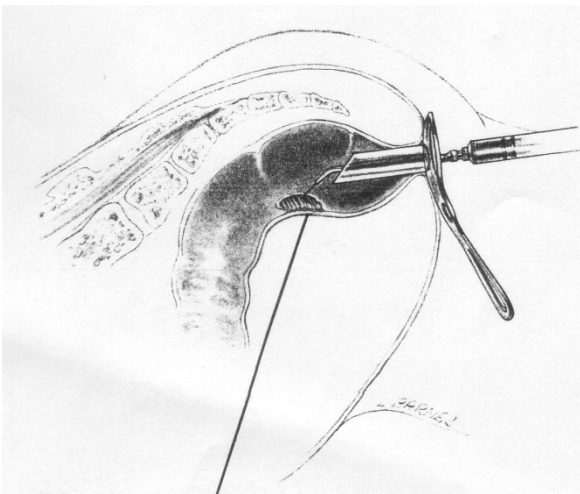
Για την εκτέλεση της επεμβάσεως, ο ασθενής τοποθετείται σε θέση περινεο-λιθοτομής (Lloyd-Davies). Σ' αυτή την θέση είναι δυνατόν να εφαρμοσθούν όλες οι εναλλακτικές αναστομωτικές τεχνικές ή ακόμη και κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού, εάν τελικώς η αναστομωτική τεχνική θεωρηθεί άκαιρη ή αδύνατη. Ακολουθεί ερευνητική λαπαροτομία και λαμβάνεται η απόφαση για την δυνατότητα και την σκοπιμότητα διενεργείας εκτομής, με βάση αφενός την παρουσία ή μη μεταστατικής νόσου και αφετέρου την παρουσία προσφύσεως του όγκου στα όργανα της ελάσσονος πυέλου. Πάντοτε, η τελική απόφαση για την εξαιρεσιμότητα του όγκου λαμβάνεται μετά από προσπάθεια πλήρους κινητοποιήσεως του ορθού.

Στην περίπτωση κατά την οποία έχει αφαιρεθεί πλήρως ένας πολύποδας του ορθού ενδοσκοπικώς και αποδειχθεί ότι πρόκειται για διηθητικό καρκίνωμα, επιβάλλεται ο ακριβής προσδιορισμός της αρχικής εντοπίσεως του όγκου, προς αποφυγή τυφλής και ανεπαρκούς εκτομής του ορθού. Τούτο επιτυγχάνεται με την ένεση και χρώση της περιοχής του πολύποδα με ινδική μελάνη δια του ακάμπτου ορθοσκοπίου, μια ημέρα πριν την επέμβαση (εικόνα 1). Τούτο προκαλεί χρώση των λεμφαγγείων και επιτρέπει τον εύκολο εντοπισμό του όγκου στον χώρο της πυέλου.

Η επέμβαση αρχίζει με την κινητοποίηση της σπληνικής καμπής, εφόσον κριθεί ότι τούτο απαιτείται. Ακολουθεί η υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας για την επίτευξη της πλήρους αφαιρέσεως της λεμφικής αλύσου κατά μήκος του αγγείου. Η ογκολογική αναγκαιότητα της συγκεκριμένης πράξεως αμφισβητείται από ορισμένους συγγραφείς. Οι Corder και συν²⁶⁰ δεν κατάφεραν να συσχετίσουν το ύψος της αγγειακής απολινώσεως με τον κίνδυνο αναπτύξεως τοπικής υποτροπής και θανάτου από την νόσο, σε μια σειρά 143 ασθενών. Επιπλέον, ούτε το ποσοστό διαφυγής από την αναστόμωση σχετιζόταν σηματικώς με το ύψος της αγγειακής απολινώσεως.

Ολική Εκτομή του Μεσοορθού (OEM)

Αν και η παρουσία όγκου στα όρια της εκτομής ή μιας δεύτερης πρωτοπαθούς βλάβης είναι δυνητικές πηγές τοπικής υποτροπής της νόσου, αυτές είναι μάλλον σπάνιες αιτίες. Γενικώς, πιστεύεται ότι οι περισσότερες αναστοματικές υποτροπές είναι το αποτέλεσμα υπολειπομένου όγκου στην πύελο, ο οποίος εν συνεχεία αναπτύσσεται κυρίως εξωαυλικώς διαμέσου της αναστομώσεως. Πολλές βιβλιογραφικές αναφορές έχουν τονίσει την σπουδαιότητα και την επίπτωση της μεσοορθικής διασποράς του όγκου του ορθού στον κίνδυνο αναπτύξεως υποτροπής και στην επιβίωση²⁶¹⁻²⁶³. Οι Ono και συν²⁶⁴ μελέτησαν την συχνότητα, τον τρόπο και την έκταση της ασυνεχούς διασποράς (*discontinuous spread*) του καρκίνου του ορθού στο μεσοορθό και καθόρισαν το βέλτιστο περιφερικό όριο καθάρσεως. Δεκαεπτά από τους 40 ασθενείς τους (43%) βρέθηκαν να έχουν ασυνεχή διασπορά του καρκίνου στο μεσοορθό. Η μέγιστη έκταση της παρουσίας απομακρυσμένης μικροσκοπικής διασποράς στο μεσοορθό υπολογίστηκε ότι ήταν 24mm περιφερικώς του όγκου.



Εικόνα 1: Προεγχειρητική σήμανση της περιοχής του όγκου με ινδική μελάνη δια του ορθοσκοπίου.

Οι Heald και συν^{263, 265} είναι οι βασικοί υποστηρικτές της πλήρους αφαιρέσεως της «ουράς», του κατώτερου δηλαδή τριτημορίου, του μεσοορθού προκειμένου να μειωθούν οι τοπικές υποτροπές. Οι ανωτέρω συγγραφείς αναφέρουν απουσία τοπικών υποτροπών, όταν το περιφερικό όριο εκτομής είναι 1cm ή μεγαλύτερο και υποτροπές ανευρίσκονται μόνο στο 3.6% των περιπτώσεων, όπου το περιφερικό όριο εκτομής είναι μικρότερο από 1cm. Θεωρητικώς, η αδυναμία πλήρους εκτομής του μεσοορθού ενέχει τον κίνδυνο εγκαταλείψεως μακροσκοπικής ή μικροσκοπικής υπολειπομένης νόσου, γεγονός το οποίο οδηγεί σε τοπική υποτροπή²⁶⁶. Πάλι οι Heald και συν²⁶⁷ υποστηρίζουν ότι η εκτομή του μεσοορθού φαίνεται να είναι, από ογκολογικής απόψεως, υπέρτερη επέμβαση από την κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Η θέση αυτή βασίζεται στην εμπειρία τους, σύμφωνα με την οποία είναι δυνατόν να διατηρηθεί ο πρωκτικός σφιγκτήρας και να διενεργηθεί αναστόμωση στο κατώτερο τριτημόριο του ορθού, τουλάχιστον στα τρία τέταρτα των περιπτώσεων. Ο Heald²⁶⁸ υποστηρίζει επίσης ότι η ιδανική ΧΠΕΟ με OEM είναι δυνατό να εφαρμοστεί ευρέως, με την προσδοκία ότι το αποτέλεσμα θα είναι τέσσερις φορές καλύτερο από αυτό της συμπληρωματικής θεραπείας. Η ποιότητα της OEM η οποία συνοδεύει την κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού φαίνεται ότι υπολείπεται της OEM η οποία συνδυάζεται με ΧΠΕΟ, ενώ στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η προεγχειρητική ακτινοβολία δεν επηρεάζει την ποιότητα της OEM²⁶⁹.

Μια από τις επιφυλάξεις για την διενέργεια ΧΠΕΟ με OEM είναι η αυξημένη νοσηρότητα, η οποία συνδέεται κυρίως με την αφαίρεση του μεσοορθού πέραν της αναστομώσεως. Η απαγγείωση του περιφερικού κολοβώματος, την οποία συνεπάγεται η OEM, οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά διαφυγής από την αναστόμωση. Για τον λόγο αυτό, οι Hainsworth και συν²⁷⁰ θεωρούν ότι η επέμβαση αυτή δεν είναι κατάλληλη για την θεραπεία όγκων του άνω τρίτου, αλλά μόνον αυτών του περιφερικού ορθού. Οι Arbman και συν²⁷¹ συνέκριναν τα αποτελέσματα της ΧΠΕΟ με OEM με αυτά προηγούμενης χρονικής περιόδου μετά ΧΠΕΟ μόνο. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε σημαντική μείωση των υποτροπών καθώς και αύξηση της επιβιώσεως με την προσθήκη της εκτομής του μεσοορθού. Επιπροσθέτως, αναγνωρίζεται ως πολύ σημαντικός παράγοντας της προγνώσεως του

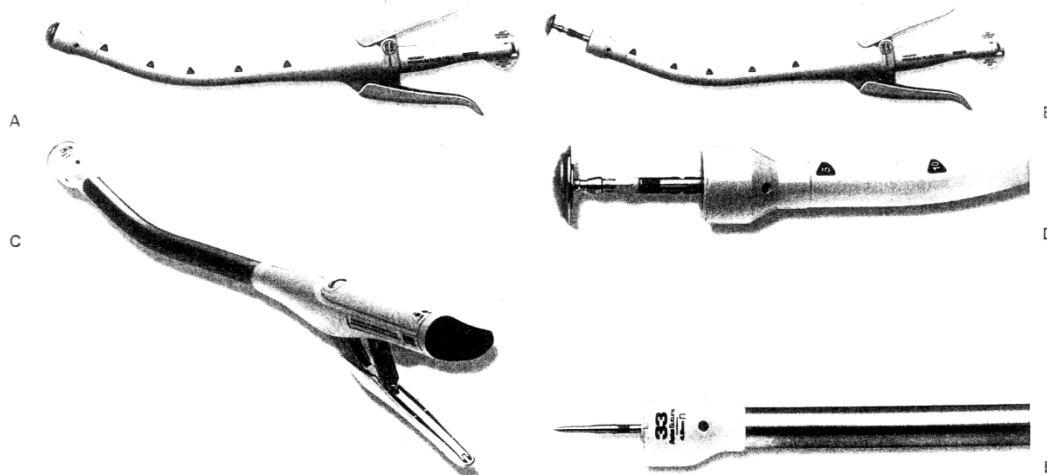
ασθενούς (τοπική υποτροπή και απομακρυσμένες μεταστάσεις) η εξασφάλιση μη διηθημένου περιμετρικού ορίου εκτομής μεγαλύτερου του 1mm (ΠΟΕ >1mm)²⁷². Πέραν της OEM και του ΠΟΕ, ο τρίτος παράγοντας ο οποίος καθορίζει την ποιότητα της χειρουργικής θεραπείας του καρκίνου του ορθού είναι η διεγχειρητική διασπορά καρκινικών κυττάρων²⁷³. Παρόλα αυτά, οι Charuis και συν²⁷⁴ υποστηρίζουν ότι η χρήση του όρου «μεσοορθό» είναι ανατομικώς ανακριβής και αμφισβητούν την θέση ότι η εκτομή όλου του περιοριστικού λίπους, του περιεχομένου εντός της περιοριστικής περιτονίας, *en block* σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο του ορθού ελαχιστοποιεί τις τοπικές υποτροπές.

Διεγχειρητικός Μηχανικός Καθαρισμός του Ορθού

Η έκπλυση του ορθού πριν από την δημιουργία της αναστομώσεως, με σκοπό την ελαχιστοποίηση της τοπικής υποτροπής λόγω εμφυτεύσεως ζώντων καρκινικών κυττάρων, υιοθετείται από πολλούς χειρουργούς. Η προσθήκη κυτταροτοξικών παραγόντων στο διάλειμμα της πλύσεως έχει προταθεί, αλλά φαίνεται πως μάλλον ο μηχανικός καθαρισμός εξαλείφει κάθε αποκολλημένο κύτταρο. Όμως, ο Agaba²⁷⁵ δεν κατέδειξε συγκεκριμένο όφελος στην πρόληψη τοπικής υποτροπής από την χρήση των κυτταροτοξικών παραγόντων. Σε μια μελέτη των Sayfan και συν²⁷⁶, 14 ασθενείς υποβλήθηκαν σε έκπλυση του ορθού μετά τον αποκλεισμό του περιφερικού ορθικού κολοβώματος και πριν την διενέργεια της αναστομώσεως. Σε 11 ασθενείς ανιχνεύθηκαν κακοήθη κύτταρα στο πρώτο έκπλυμα, ενώ σε επτά ασθενείς κακοήθη κύτταρα ανιχνεύθηκαν ακόμη και στο 5^ο έκπλυμα. Πάντως, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες καταδεικνύουν συγκεκριμένο όφελος στον τοπικό έλεγχο της νόσου από την έκπλυση του ορθικού κολοβώματος.

Αναστομώσεις με Χρήση Συρραπτικών Μηχανημάτων

Το 1978 ο Χειρουργικός Όμιλος των Ηνωμένων Πολιτειών (United States Surgical Corporation/ Norwalk, CT) εισήγαγε ένα κυκλικό εργαλείο συρραφής (παρόμοιο με το Ρωσικό PKS), το οποίο διευκόλυνε σημαντικώς την διενέργεια χαμηλής κολοορθικής αναστομώσεως. Τα διάφορα κυκλικά συρραπτικά εργαλεία, τα φερόμενα με την κωδική σύντμηση EEA (επαναχρησιμοποιήσιμα) και CEEA (αναλώσιμα), απεικονίζονται στις εικόνες 2 και 3. Οι κυκλικοί αναστομωτήρες επιτυγχάνουν μία τελικο-τελική, ανάστροφη, κυκλική αναστόμωση, με την εφαρμογή δύο εναλλασσομένων γραμμών συρραφής με συνδετήρες.

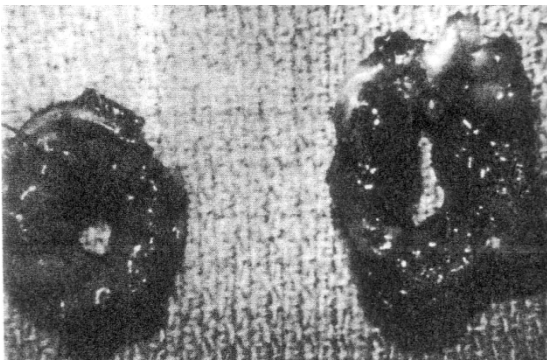


Εικόνα 2: Διάφοροι τύποι αναλώσιμων κυκλικών εργαλείων συρραφής του εντέρου (αναστομωτήρες)



Εικόνα 3: Εγκαρσία όψη του στελέχους του κυκλικού αναστομωτήρα με την διπλή σειρά υποδοχής των συνδετήρων.

Με την ολοκλήρωση της αναστομώσεως απομακρύνονται δύο δακτύλιοι από κάθε κολόβωμα, εγκαταλείποντας επαρκή αυλό. Η ακεραιότητα της περιφέρειας των δύο δακτυλίων εγγυάται σε σημαντικό βαθμό την ακεραιότητα της αναστομώσεως (εικόνα 4) Οι κυκλικοί αναστομωτήρες διατίθενται στο εμπόριο σε διαμέτρους κυμαινόμενες από 21 έως και 33mm.



Εικόνα 4: Οι δακτύλιοι από το κεντρικό και περιφερικό κολόβωμα, οι οποίοι απομακρύνονται εντός της θαλάμης του στελέχους, μετά την εκτέλεση της αναστομώσεως.

Τεχνική Χρήσεως των Συρραπτικών Εργαλείων

Διάφορες τεχνικές έχουν προταθεί για την δημιουργία αναστομώσεως στο ορθό με την χρήση συρραπτικών εργαλείων²⁷⁷. Η πλέον διαδεδομένη είναι αυτή κατά την οποία το στέλεχος του κυκλικού συρραπτικού εργαλείου (ΕΕΑ) διεκβάλλεται στο ορθό δια του πρωκτικού σωλήνα. Μετά την επαρκή κινητοποίηση του κεντρικού τμήματος του εντέρου και την διατομή των τροφοφόρων αγγείων, εκτός της επιχειλίου αρτηρίας, παρασκευάζεται το κεντρικό κολόβωμα στο όριο της κεντρικής εκτομής για την αναστόμωση. Το μεσεντερικό λίπος αφαιρείται περί 1,5-2cm από το εγγύς αναστομωτικό άκρο. Ακολούθως τοποθετείται η περίπαρση και περιφερικώς αυτής εντερολαβίδα για την αποφυγή διαφυγής περιεχομένου στην περιτοναϊκή κοιλότητα, όπως φαίνεται στην εικόνα 5.



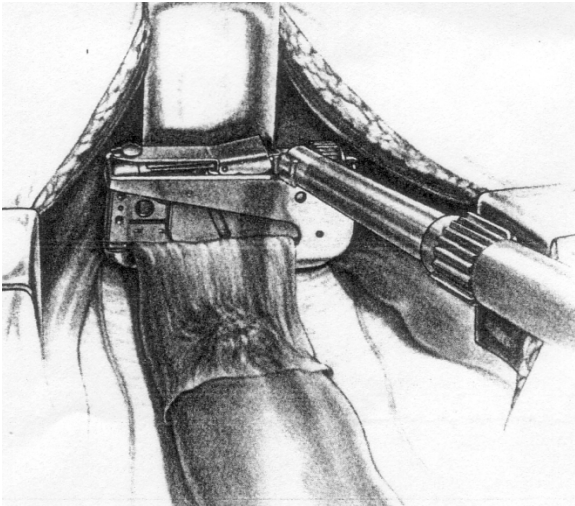
Εικόνα 5: Τοποθέτηση της λαβίδας περιπάρεως στο κεντρικό όριο εκτομής του εντέρου.

Ακολουθεί η διατομή του εντέρου μεταξύ του εργαλείου της περιπάρεως και της εντερολαβίδας, η τοποθέτηση της κεφαλής του κυκλικού αναστομωτήρα (EEA, ILS) στο κεντρικό κολόβωμα και η περίδεση των ράμματος της περιπάρεως περίξ της κεφαλής του αναστομωτήρα. Με παρόμοιο τρόπο κινητοποιείται το έντερο περιφερικώς του όγκου στο ύψος της περιφερικής εκτομής μετά την πλήρη κινητοποίηση του ορθού και την πλήρη αφαίρεση του μεσοορθού μέχρι το πυελικό έδαφος.

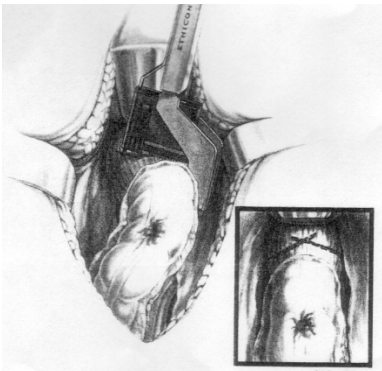
Τεχνική διπλής συρραφής²⁷⁸⁻²⁸²

Η τεχνική της διπλής συρραφής (double stapling technique) παρέχει την δυνατότητα διενεργίας σχετικώς ασφαλούς χαμηλής κολοορθικής αναστομώσεως. Μετά την κινητοποίηση του ορθού το ορθικό κολόβωμα συγκλείεται, περιφερικώς του όγκου, με την χρήση κατασπωμένου γραμμικού συρραπτικού εργαλείου, μεγέθους 30mm (εικόνα 6). Στο επίπεδο αυτό η διάμετρος του ορθού είναι σχετικώς μικρή λόγω της απουσίας μεσοορθού, το οποίο έχει κινητοποιηθεί κεντρικώς με το προς εκτομή παρασκεύασμα. Το γεγονός, αυτό επιτρέπει την χαμηλότερη εφαρμογή του γραμμικού συρραπτικού εργαλείου. Αν όμως το ορθό παρουσιάζει ευρύτερη διάμετρο, είναι δυνατή η εφαρμογή μακρύτερου συρραπτικού εργαλείου ή του ίδιου εργαλείου των 30mm δύο φορές, με ασφαλή επικάλυψη των δύο γραμμών συρραφής (εικόνα 7).

Μετά την σύγκλειση του ορθού ακολουθεί η διατομή του ορθού άνωθεν της γραμμής συρραφής και πριν την απομάκρυνση του συρραπτικού. Ακολουθεί ηπία διαστολή του δακτυλίου και το επαρκώς επαλειφθέν με λιπαντικό στέλεχος του κυκλικού αναστομωτήρα εισάγεται στο περιφερικό κολόβωμα του ορθού δια του πρωκτού και το δίκην ξίφους κεντρικό ραβδί προωθείται και διεκβάλλεται διαμέσου ή παρά την γραμμή συρραφής. Ταυτόχρονα, το χέρι του χειρουργού εντός της πύελου κατευθύνει την άκρη του ραβδίου, ώστε τούτο να εξέλθει δια του κολοβώματος στην κατάλληλη θέση, υποστηρίζει την γραμμή συρραφής, για την αποφυγή διασχίσεως, και απωθεί το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου. Μετά την διεκβολή του, το ραβδί αφαιρείται και η προέκταση του στελέχους υποδέχεται τον στυλέο της κεφαλής, η οποία κατασκηνεί στο κεντρικό κολόβωμα. Ακολουθεί η ωρολογιακή στροφή του στροφέα στο εξωτερικό άκρο του στελέχους, η οποία επιτυγχάνει την συμπλησίαση των δύο μερών του αναστομωτήρα και κατά συνέπεια των δύο κολοβωμάτων (εικόνα 8). Μετά την πυροδότηση, η αναστόμωση ολοκληρώνεται και ο αναστομωτήρας έλκεται και αφαιρείται διαπρωκτικώς. Όπως προαναφέρθηκε, ελέγχεται η ακεραιότητα των δακτυλίων των δύο κολοβωμάτων.



Εικόνα 6: Εφαρμογή κατασπωμένου γραμμικού συρραπτικού εργαλείου 30mm για την περιφερική διατομή και συρραφή του ορθού περιφερικώς του όγκου.



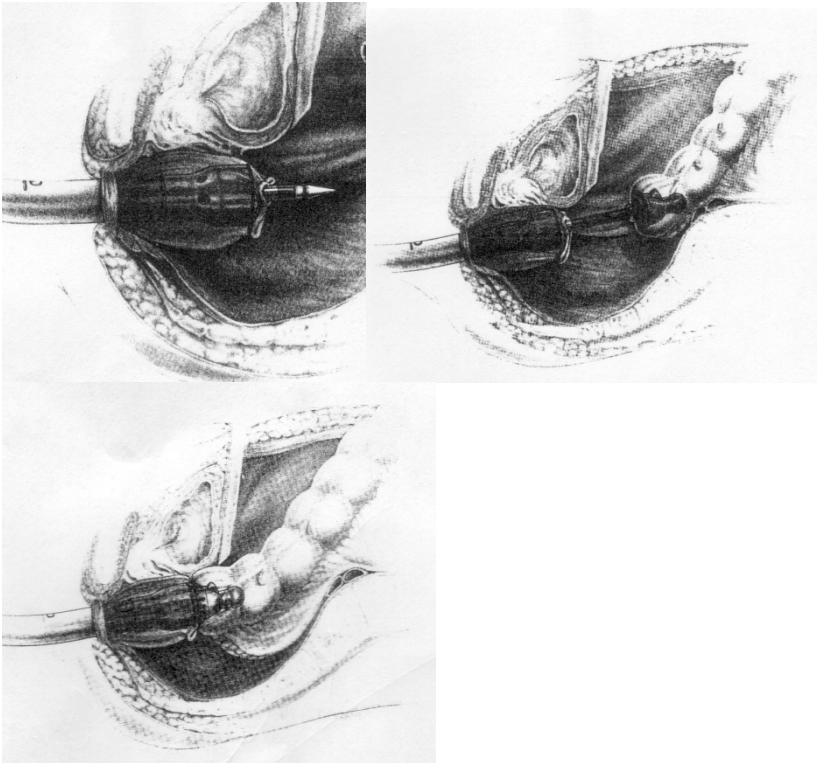
Εικόνα 7: Το ορθό περιφερικώς του όγκου παρουσιάζει αυξημένη διάμετρο. Η σύγκλειση και συρραφή του επιτυγχάνεται με την εφαρμογή δύο συρραπτικών εργαλείων 30mm με επικάλυψη των γραμμών συρραφής.

Την πρώτη περίοδο εφαρμογής της τεχνικής της διπλής συρραφής διατυπώθηκε ο θεωρητικός κίνδυνος αυξημένης συχνότητας επιπλοκών από την αναστόμωση και ιδιαίτερα στα σημεία όπου συναντώνται οι συνδετήρες (clips) των δύο γραμμών συρραφής. Μια σειρά από μελέτες έδειξε ότι κάτι τέτοιο δεν ισχύει αφού τα ποσοστά διαφυγής με την τεχνική αυτή δεν είναι υψηλότερα από τα αντίστοιχα ποσοστά της τεχνικής της μονής συρραφής²⁸³.

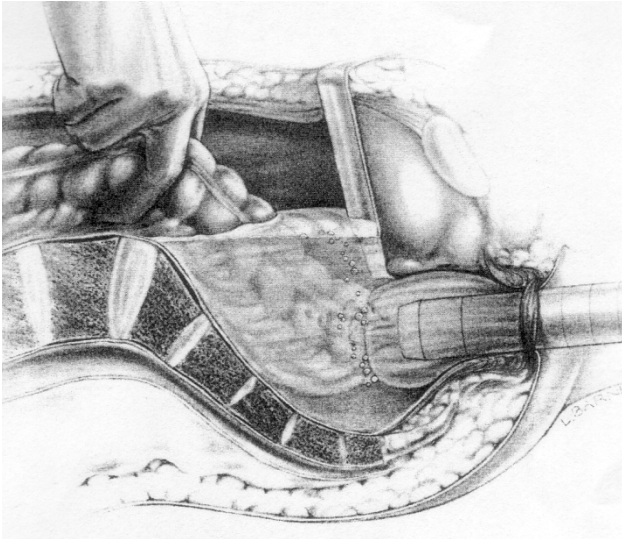
Έλεγχος της Ακεραιότητας της Αναστομώσεως

Η αναστόμωση ελέγχεται με την έγχυση φυσιολογικού ορού στην πύελο, ταυτόχρονη σύγκλειση του αυλού του εντέρου κεντρικώς της αναστομώσεως με ατραυματική λαβίδα, παράλληλη εμφύσηση αέρα δια του πρωκτοσκοπίου και έλεγχος για την έξοδο φυσαλίδων δια της γραμμής συρραφής (εικόνα 9). Εναλλακτικώς, εγχύεται χρωστική δια του πρωκτοσκοπίου και ελέγχεται η έξοδός της από την γραμμή συρραφής. Τέλος, η γραμμή συρραφής δύναται να ελεγχθεί εκ των έσω με την χρήση πρωκτοσκοπίου.

Ο Beard και συν²⁸⁴ τυχαιοποίησαν 145 κατά σειρά ασθενείς μετά από την διενέργεια κολοορθικής αναστομώσεως σε έλεγχο ή μη της ακεραιότητάς της με την εμφύσηση αέρα. Κάθε διαπιστωμένη διαφυγή στην ομάδα η οποία υποβλήθηκε στον έλεγχο, διορθωνόταν με την εφαρμογή συμπληρωματικών ραφών. Οι δυο ομάδες ήταν συγκρίσιμες στην ηλικία, το φύλο, την διάγνωση και τις χειρουργικές λεπτομέρειες. Σκιαγραφικές μελέτες έγιναν την 10^η μετεγχειρητική ημέρα σε όλους τους ασθενείς. Διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση της συχνότητας των κλινικώς και ακτινολογικώς καταδεικνυμένων διαφυγών στην ομάδα μη ελέγχου της ακεραιότητας της αναστομώσεως. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο διεγχειρητικός έλεγχος της αναστομώσεως με εμφύσηση αέρα και η άμεση διόρθωση τυχόν διαφυγών μειώνει σημαντικώς τον κίνδυνο μετεγχειρητικής κλινικής και ακτινολογικής διαφυγής.



Εικόνα 8: Τα στάδια της εκτελέσεως κολοορθικής αναστομώσεως με την χρήση του κυκλικού αναστομωτήρα: α) είσοδος του στελέχους του αναστομωτήρα δια του πρωκτού στο περιφερικό κολόβωμα και διεκβολή του ραβδίου δια της γραμμής συρραφής, β) σύνδεση του στελέχους με τον στυλεό της κεφαλής και γ) συμπλησίαση των δύο μερών του αναστομωτήρα, πυροδότηση του εργαλείου και ολοκλήρωση της αναστομώσεως.



Εικόνα 9: Έλεγχος της ακεραιότητας της αναστομώσεως με την ενδοαυλική εμφύσηση αέρα δια του πρωκτοσκοπίου.

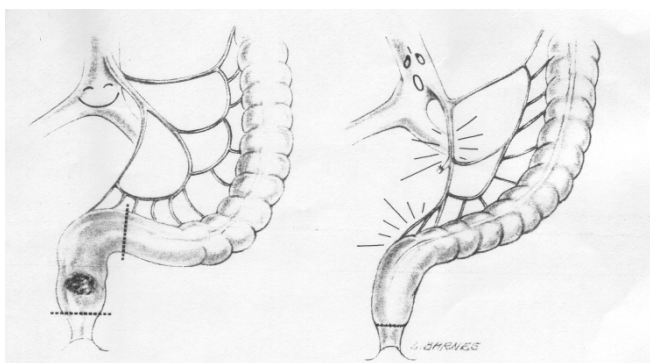
Σύγχρονη Προσωρινή Προστατευτική Στομία (Κολοστομία ή Ειλεοστομία)

Η διενέργεια προστατευτικής κολοστομίας ή ειλεοστομίας ταυτοχρόνως με την εκτέλεση ΧΠΕΟ δεν είναι μόνο θέμα αντικειμενικής αναλύσεως αλλά συναισθηματικής φορτίσεως του χειρουργού. Εάν η επέμβαση είναι τεχνικώς δύσκολη, υπάρχει μεγάλη απώλεια αίματος, ο όγκος διηθεί όργανα της πέλου, ο ασθενής παρουσιάζει συνοδά ιατρικά προβλήματα και η αναστόμωση ευρίσκεται σε σχετική τάση, ο χειρουργός πιθανόν να αισθάνεται ασφαλής με την διενέργεια προστατευτικής προσωρινής εγκαρσιοστομίας ή ειλεοστομίας. Οι Karanjia και συν²⁸⁵ υποστηρίζουν ότι η προσωρινή παράκαμψη της αναστομώσεως πρέπει να αποτελεί παγία πρακτική μετά από κολοορθική αναστόμωση, περιφερικότερα των 6cm από το πρωκτοπερινεϊκό όριο. Άλλοι συγγραφείς, με σκοπό τον περιορισμό της νοσηρότητας η οποία συνοδεύει την προστατευτική στομία, υποστηρίζουν την επιλεκτική εφαρμογή της²⁸⁶. Σε πρόσφατη μελέτη ως κριτήρια εφαρμογής προφυλακτικής στομίας

περιλαμβάνονται²⁸⁷:

- απόσταση μικρότερη των 5cm από το όριο πρωκτού περινέου
- προεγχειρητική ακτινοβολία της πυέλου
- παρουσία εντερικής αποφράξεως
- παρουσία πυελικής σήψεως

Η συχνότερη αιτία διασπάσεως της αναστομωτικής ραφής είναι η ισχαιμία λόγω τάσεως στα κολοβώματα, αλλά κυριότερα στον αγγειακό μίσχο ο οποίος τροφοδοτεί το κεντρικό κολόβωμα (εικόνα 10). Αν και η κινητοποίηση της σπληνικής καμπής δεν απαιτείται πάντοτε στην διενέργεια ΧΠΕΟ με αναστόμωση, πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια το κεντρικό έντερο να κατέρχεται ελεύθερα στην πύελο προς αναστόμωση, χωρίς τάση. Επιπλέον, από άλλους χειρουργούς προτείνεται η τοποθέτηση της αναστομώσεως οπισθοπεριτοναϊκώς ή υπό το περιτόναιο, με σκοπό, όχι την μείωση της συχνότητας διαφυγής, αλλά της βαρύτητας της κλινικής της εικόνας²⁸⁸. Αν ληφθούν οι προηγούμενες προφυλάξεις, η προφυλακτική στομία συνήθως δεν απαιτείται. Μεγάλη απώλεια αίματος, ανοσοκαταστολή (λήψη κορτικοειδών), άλλες συστηματικές νόσοι και υποθρεψία αποτελούν σχετικές ενδείξεις προστασίας της αναστομώσεως.



Εικόνα 10: Σχηματική αναπαράσταση κολοορθικής αναστομώσεως υπό τάση.

Πιστεύεται ότι η προσωρινή στομία αποφεύγεται συχνότερα σε αναστομώσεις οι οποίες έχουν διενεργηθεί με την χρήση συρραπτικών, παρά με το χέρι²⁸⁹. Αυτό το γεγονός πιθανόν αντανακλά μεγαλύτερη εμπιστοσύνη στην ομοιογενή τεχνική η οποία προσφέρεται από μια μηχανική συσκευή, όταν συγκρίνεται με την μεταβλητότητα της τεχνικής η οποία συνοδεύει την δια χειρός τοποθέτηση ραμμάτων. Πάντως, από τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα, δεν προκύπτει ότι η αναστόμωση με τα συρραπτικά σχετίζεται με μικρότερα ποσοστά αναστομωτικής διαφυγής. Είναι πάντως γεγονός ότι η παλιά χρήση της εγγύς προστατευτικής στομίας μετά ΧΠΕΟ με αναστόμωση, μειώνει σημαντικώς τις σηπτικές επιπλοκές και την ανάπτυξη συριγγίων από την αναστόμωση²⁹⁰⁻²⁹³. Εξάλλου, είναι φανερό, ακόμα και αν η επίπτωση της αναστομωτικής διαφυγής είναι η ίδια με ή χωρίς εκτροπή των κοπράνων, ότι η διαφυγή είναι μικρότερης βαρύτητας μετά από ταυτόχρονη προστατευτική στομία. Είναι αξιοσημείωτο, ότι τελευταίες καλώς σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι η χρήση προστατευτικής στομίας μειώνει τόσο την συχνότητα εμφανίσεως, όσο και την βαρύτητα των σηπτικών επιπλοκών.

Η εφαρμογή της προφυλακτικής στομίας συνοδεύεται από κάποιου βαθμού νοσηρότητα, με συχνότερη επιπλοκή εκείνη της εντερικής αποφράξεως. Η συντομότερη σύγκλειση της ειλεοστομίας, κατά την διάρκεια της πρώτης εισαγωγής, έχει προταθεί με στόχο την μείωση της συχνότητας των επιπλοκών και εφόσον προηγουμένως τεκμηριωθεί ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις διαφυγής²⁹⁴. Πάντως, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι για τον περιορισμό των επιπλοκών οι οποίες σχετίζονται με την προφυλακτική ειλεοστομία, η σύγκλεισή της δεν θα πρέπει να επιχειρείται πριν από την πάροδο 8-12 εβδομάδων²⁹⁵.

Μετεγχειρητική Φροντίδα

Η μετεγχειρητική φροντίδα μετά από ΧΠΕΟ με αναστόμωση είναι παρόμοια με αυτή μετά από κάθε επέμβαση στο παχύ έντερο. Δεν συνιστάται η προφυλακτική χρήση ρινογαστρικού σωλήνα, ενώ συστήνεται η τοποθέτηση ουροκαθετήρα για 3-7 ημέρες. Η σίτιση αρχίζει προοδευτικώς και πάντοτε μετά την κινητοποίηση του εντέρου. Η ενδονοσοκομειακή νοσηλεία διαρκεί κατά μέσο όρο 7 ημέρες.

ΕΠΠΛΟΚΕΣ

Άμεσες Μετεγχειρητικές Επιπλοκές

Νευρολογικές και Αγγειακές Επιπλοκές

Περιφερειακή νευροπάθεια και περιφερική αγγειακή απόφραξη έχουν αναφερθεί ως επιπλοκές της θέσεως περινεολιθοτομής κατά την διάρκεια της επεμβάσεως. Στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται μια περίπτωση αορτικής θρομβώσεως μετά από ΧΠΕΟ²⁹⁶.

Αιμορραγία από την αναστόμωση απαντάται περίπου στο 1% των ασθενών²⁹⁷, ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς αιμοστάσεως στην γραμμή συρραφής ή ρήξεως αιματώματος στην πύελο δια του οπισθίου τοιχώματος της αναστομώσεως. Η πρώτη περίπτωση παρουσιάζεται συνήθως εντός των πρώτων 48 μετεγχειρητικών ωρών και αντιμετωπίζεται με συντηρητικά μέσα, ενώ η δεύτερη μετά επτά ημέρες τουλάχιστον. Η ενδοσκοπική χρήση διαθερμίας είναι συνήθως αποτελεσματική κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο για τον έλεγχο της αιμορραγίας από την αναστόμωση²⁹⁸.

Η συχνότητα της μετεγχειρητικής ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σε επεμβάσεις παχέος εντέρου και ορθού είναι σημαντική. Η απόφαση επανεπεμβάσεως επαφίεται στην κρίση του χειρουργού. Η παρουσία αίματος και εντερικών μικροοργανισμών αποτελούν άριστο υπόβαθρο για την ανάπτυξη ενδοκοιλιακής σήψεως, πυελικού αποστήματος και διαφυγής από την αναστόμωση, καταστάσεις οι οποίες επιβάλλουν την παροχέτευση ενδοκοιλιακής συλλογής αίματος. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι η παροχέτευση και η έκλυση αιματώματος της κοιλιακής κοιλότητας προδιαθέτει σε διαφυγή από την αναστόμωση.

Απόφραξη στην Αναστόμωση

Η απόφραξη στο ύψος της αναστομώσεως χωρίς ενδείξεις σήψεως δεν είναι συχνή, αλλά με την παρουσία επαρκούς ειλεοκολικής βαλβίδας υπάρχει κίνδυνος διατρήσεως του εντέρου. Διαγνωστικώς, η δακτυλική εξέταση του ορθού και η απεικόνιση με σκιαγράφιση της περιοχής της αναστομώσεως προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες. Απαγορεύεται η χρήση ορθοσκοπίου, λόγω του κινδύνου ρήξεως της αναστομώσεως. Για την αντιμετώπιση της καταστάσεως, συνήθως, η συντηρητική θεραπεία (ρινογαστρικός σωλήνας) είναι επαρκής, ενώ σπανίως απαιτείται λαπαροτομία, για την διενέργεια τυφλοστομίας ή εκτομής του παχέος εντέρου.

Αναστομωτική Διαφυγή

Η διαφυγή από την αναστόμωση αποτελεί την κυρία αιτία θανάτου μετά από ΧΠΕΟ. Στους αιτιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται νόσοι του εντέρου (φλεγμονή), ανεπαρκής αιμάτωση, τάση στην αναστόμωση, τραύμα, υψηλή δόση στεροειδών, και ακτινοβολία^{293, 299, 300}. Η ποσότητα του μεταγγισθέντος αίματος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αναπτύξεως μολυσματικών μετεγχειρητικών επιπλοκών και διασπάσεως της αναστομώσεως³⁰¹. Σε μια μελέτη 152 ασθενών, φαίνεται επίσης ότι η αναιμία, η αθηροσκληρωτική νόσος, και ο διαβήτης αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου²⁸⁹. Άλλοι ερευνητές έχουν αναδείξει ως προσθέτους προδιαθεσικούς παράγοντες αναστομωτικής διαφυγής την χρονία αποφρακτική πνευμονοπάθεια, την καρδιαγγειακή νόσο, το κάπνισμα, την κατάχρηση αλκοόλ, την ανάπτυξη περιτονίτιδας, την απόφραξη του εντέρου, και τον υποσιτισμό³⁰²⁻³⁰⁴.

Η διαφυγή επέρχεται συνήθως στην οπισθία πλευρά της αναστομώσεως. Οι Foster και συν³⁰⁵ κατέδειξαν, με την χρήση της αγγειογραφίας σε πτωματικά δείγματα, την παρουσία μιας ανάγγειας περιοχής στην μέση γραμμή προσθίως και οπισθίως. Οι συγγραφείς προτείνουν την περιτύλιξη της αναστομώσεως με επίπλουν, με σκοπό την διέγερση τοπικώς της νεοαγγειώσεως, αν και υπάρχουν μελέτες οι οποίες αμφισβητούν τον προστατευτικό ρόλο του επιπλού. Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, η χρήση του συγκεκριμένου μέτρου προφυλάξεως της αναστομώσεως επαφίεται στην κρίση του χειρουργού³⁰⁶. Η προστασία της αναστομώσεως με την τοποθέτηση ενδοαυλικών παρακαμπτηρίων τεχνικών ή ενσωματωμένων υλικών είναι ακόμη σε ερευνητικό στάδιο και δεν έχουν κατακτήσει την ευρύτερη αποδοχή^{307, 308}. Ο ρόλος του ρινογαστρικού σωλήνα και της καθυστερημένης σιτίσεως στην πρόληψη της διαφυγής είναι άνευ νοήματος, ιδιαιτέρως με βάση τις μελέτες εφαρμογής πρωτοκόλλων ταχείας μετεγχειρητικής ανανήψεως (fast-track surgery)³⁰⁹. Ομοίως, η τοποθέτηση παροχετεύσεως δεν συνεπάγεται μείωση της συχνότητας εμφάνισης της διαφυγής, ενώ η άποψη ότι συμβάλλει στην προώριση της διαφυγής είναι αστήρικτη³¹⁰.

Η διαφυγή εκδηλώνεται με σημεία περιτοναϊκού ερεθισμού, πυρετό και λευκοκυττάρωση κατά την 4^η έως 12^η μετεγχειρητική ημέρα. Επειδή συχνά συνυπάρχει αναπνευστικό πρόβλημα, υπάρχει κίνδυνος καθυστέρησης της απαραίτητης χειρουργικής επεμβάσεως, ενώ ο ασθενής υποβάλλεται σε μέτρα αναπνευστικής υποστηρίξεως. Η εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης αποτελεί δυσόιο

προγνωστικό παράγοντα. Η υπόνοια διαφυγής επιβάλλει την διερεύνηση της καταστάσεως³¹¹. Η προτιμωμένη διαγνωστική εξέταση είναι η απεικόνιση μετά από υποκλυσμό με υδατοδιαλυτό σκιαγραφικό (γαστρογραφίνη). Σε περίπτωση διαφυγής, η εξέταση αναδεικνύει ενδοκοιλιακή διαφυγή ή διαφυγή στον προϊερό οπισθοορθικό χώρο. Κατά την επανεπέμβαση, απαιτείται επαρκής παροχέτευση της ελάσσονος πυέλου, χωρίς καμία παρέμβαση στην αναστόμωση. Διάσπαση του 25% της περιφέρειας του αυλού της αναστομώσεως συνεπάγεται πιθανότατα αυτόματη επούλωση. Διάσπαση του 25% έως 50% της περιφέρειας είναι πιθανό να αποκατασταθεί αυτομάτως με τον σχηματισμό αναστομωτικής στενώσεως. Διάσπαση πλέον του 50% της περιφέρειας, απαιτεί ανακατασκευή της αναστομώσεως με ταυτόχρονη δημιουργία προστατευτικής στομίας. Αρκετοί ερευνητές, στην τελευταία περίπτωση, υποστηρίζουν την διενέργεια τελικής κολοστομίας και σύγκλειση του ορθικού κολοβώματος.

Περιστασιακά, είναι δυνατό η διαφυγή από την αναστόμωση να μην εκδηλωθεί με την θορυβώδη τυπική κλινική εικόνα, πλην του πυρετού και της λευκοκυτταρώσεως. Διάρροια, ορθικό άλγος και τεινεσμός υποδηλώνουν την ανάπτυξη αποστήματος στην προϊερή περιοχή, ως αποτέλεσμα διαφυγής από την αναστόμωση. Η δακτυλική εξέταση από το ορθό και η πρωκτοσκόπηση είναι δυνατό να ανιχνεύσουν έλλειμμα κατά την περιφέρεια της αναστομώσεως ή παρουσία πυώδους υλικού στον αυλό. Η αξονική τομογραφία με την χρήση σκιαγραφικού συχνά αναδεικνύει την παρουσία πυελικού αποστήματος και αέρα εκτός του εντέρου. Σε περίπτωση περιορισμένων αλλοιώσεων, η υπό απεικονιστικό έλεγχο καθοδηγούμενη παροχέτευση, διακοιλιακά, διακολπικά ή και διαγλουτιαίως με καθετήρα, δυνατό να αποτελέσει λυσιτελή θεραπεία και να προλάβει την λαπαροτομία και την εκτροπή των κοπράνων.

Πυελικό απόστημα

Σε κάθε ασθενή ο οποίος αναπτύσσει πυελικό απόστημα, πρέπει να πιθανολογείται η διαφυγή από την αναστόμωση. Επί απουσίας συστηματικών συμπτωμάτων και σημείων και εφόσον η καθοδηγούμενη από αξονική τομογραφία παροχέτευση είναι εφικτή, η επανεπέμβαση δεν συνιστάται. Εάν αναπτυχθούν σημεία περιτονίτιδας απαιτείται λαπαροτομία για παροχέτευση της συλλογής. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, η εκτροπή των κοπράνων είναι επιβεβλημένη, ανεξαρτήτως της δυνατότητας αναγνωρίσεως ή μη της διαφυγής.

Κοπροχώο Συρίγγιο

Συνήθως αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα διαφυγής από την αναστόμωση κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Απαιτεί παροχέτευση της πυέλου και εκτροπή κοπράνων. Εάν το συρίγγιο αναπτυχθεί οψίμως και η διαδερμική παροχέτευση ενδοκοιλιακού ή πυελικού αποστήματος επιτευχθεί επαρκώς, η κατάσταση αντιμετωπίζεται συντηρητικώς, υπό την προϋπόθεση ότι δεν συνυπάρχει σήψη και ο ασθενής συνεχίζει να έχει φυσιολογικές κενώσεις. Συνήθως, επί απουσίας περιφερικής αποφράξεως ή παραμονής όγκου, το συρίγγιο συγκλείεται αυτομάτως εντός μερικών εβδομάδων. Πάντοτε, επιβάλλεται ο καθορισμός της τοπογραφίας του συριγγίου και ο αποκλεισμός της εμπλοκής του λεπτού εντέρου με συριγγογραφία.

Η αποτυχία αυτομάτου επούλωσεως οφείλεται συνήθως σε επιθηλιοποιημένο συριγγώδη πόρο, υποτροπή του όγκου, στένωση της αναστομώσεως ή παρουσία ξένου υλικού στην περιοχή. Οι περισσότεροι ερευνητές υποστηρίζουν την άποψη ότι θα πρέπει να δίδεται χρόνος 3-6 μηνών για την αυτόματη επούλωση, πριν την προσφυγή στην επέμβαση.

Ορθοκολπικό Συρίγγιο

Η ανάπτυξη ορθοκολπικού συριγγίου είναι αποτέλεσμα πυελικής σήψεως, λόγω διαφυγής από την αναστόμωση, η οποία παροχετεύεται αυτομάτως στον κόλπο. Ομοίως, η διακολπική παροχέτευση πυελικής συλλογής δυνατόν να οδηγήσει σε ορθοκολπικό συρίγγιο. Επί απουσίας σήψεως, δεν επείγει η επανεγχείρηση, εκτός εάν το ποσό παροχής δια του συριγγίου είναι υψηλό και δεν είναι ανεκτό από την ασθενή. Οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις είναι συνήθως συνέπεια του ορθοκολπικού συριγγίου. Τα οπίσθια κολπικά συρίγγια σπανίως ιώνται αυτομάτως. Τούτο είναι ιδιαίτερος αληθής στην περίπτωση παγιδύσεως του κόλπου στην αναστομωτική γραμμή συρραφής του εντέρου. Στην περίπτωση αυτή, απαιτείται άμεση διόρθωση και διακοπή της επικοινωνίας, με κατάργηση της αναστομώσεως, και δεν αρκεί μόνον η εκτροπή των κοπράνων.

Απώτερες Επιπλοκές

Στένωση του Ορθού

Από τα μέλη της American Society of Colon and Rectal Surgeons, ως στένωση της αναστομώσεως θεωρείται αυτή η οποία δεν επιτρέπει την δίοδο σιγμοειδοσκοπίου διαμέτρου 12mm³¹², αν και

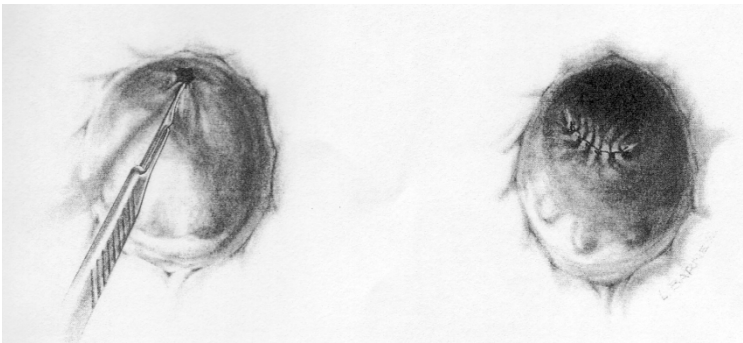
συμπτώματα είναι δυνατόν να εμφανίζονται σε ασθενείς με διάμετρο αναστομώσεως έως και 20mm. Τα συμπτώματα είναι ποικίλα, δεν είναι απαραίτητως ανάλογα του βαθμού στενώσεως και περιλαμβάνουν την δυσκοιλιότητα, τον τεινεσμό, την μικρή απώλεια κοπράνων, την συχνή έπειξη για αφόδευση, την διάρροια και σημεία και συμπτώματα αποφράξεως του παχέος εντέρου. Εν γένει, τα συμπτώματα φαίνεται να εξαρτώνται από την σύσταση των κοπράνων και το ύψος της αναστομώσεως.

Η καλοήθης απόφραξη μετά ΧΠΕΟ είναι συνήθως αποτέλεσμα αναστομωτικής ρήξεως και αναπτύξεως ινώσεως. Εάν υπάρχει ρήξη στο 25%- 50% της περιφέρειας του αυλού, η επούλωση οδηγεί σε δημιουργία στενώσεως. Στένωση φαίνεται να σχηματίζεται συχνότερα μετά από εκτροπή κοπράνων, ακόμα και σε επί ελλείψεως διαφυγής, σε αναστόμωση η οποία έχει κατασκευαστεί με την χρήση συρραπτικών εργαλείων³¹³.

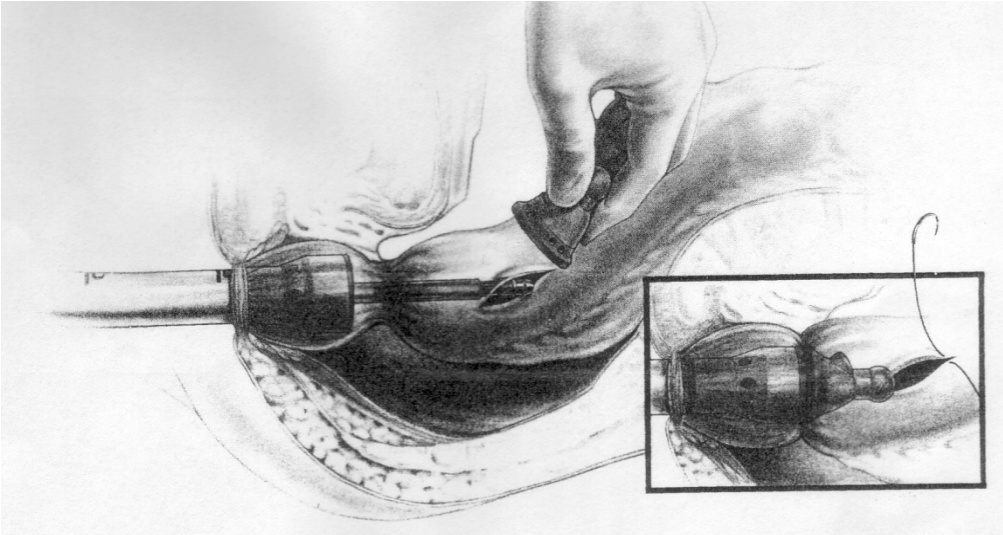
Σε στένωση χαμηλών αναστομώσεων, η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει την χρήση μαλακτικών των κοπράνων, την εφαρμογή υποκλυσμών και την διενέργεια δακτυλικών διαστολών. Σε υψηλότερες στενώσεις (επίπεδο 8-12cm) οι διαστολές εκτελούνται διαπρωκτικώς με την χρήση κηρίων Hegar ή του σιγμοειδοσκοπίου. Εναλλακτικώς, οι διαστολές εκτελούνται ενδοσκοπικώς με αεροδιατεινόμενο ασκό, ο οποίος εφαρμόζεται με ή χωρίς την χρήση οδηγού σύρματος³¹⁴⁻³¹⁹. Οι περισσότεροι ασθενείς, απαιτούν δύο έως τέσσερις συνεδρίες διαστολών, σε μεσοδιαστήματα τριών μηνών. Εάν μια συμπτωματική στένωση παραμένει παρά τις διαστολές, αντιμετωπίζεται χειρουργικώς με πλαστική του πρωκτού, όπως απεικονίζεται στην εικόνα 11.

Μια εναλλακτική τεχνική της ανωτέρω επεμβάσεως αποτελεί η εκτομή της στενωμένης αναστομώσεως και δημιουργίας νέας με την χρήση κυκλικού αναστομωτήρα. Λεπτομερέστερα, εισέρχεται διαπρωκτικώς το στέλεχος του οργάνου και εκπτύσσεται ο στυλεός δια της στενωμένης αναστομώσεως. Η κεφαλή του εργαλείου εισέρχεται στο έντερο διαμέσου κολοτομής, αμέσως κεντρικώς της στενώσεως. Τα δύο τμήματα του οργάνου συμπλησιάζονται και η πυροδότησή του δημιουργεί νέα αναστόμωση, εκτέμνοντας την στένωση (εικόνα 12)³²⁰.

Πάντοτε πρέπει να ελέγχεται η πιθανότητα η υποτροπή του όγκου να αποτελεί το αίτιο της στενώσεως. Ο έλεγχος περιλαμβάνει την απεικόνιση με αξονική ή μαγνητική τομογραφία και την λήψη βιοψιών από την περιοχή της αναστομώσεως.



Εικόνα 11: Πλαστική της στενώσεως χαμηλής αναστομώσεως με διαπρωκτική προσπέλαση. Διατέμνεται η στένωση καθέτως και συρράπτεται εγκαρσίως.



Εικόνα 12: Εκτομή της στενωμένης αναστομώσεως και κατασκευή νέας με την χρήση κυκλικού αναστομωτήρα.

Διαταραχές Ουρήσεως και Σεξουαλική Δυσλειτουργία

Ένα από τα όχι σπάνια προβλήματα μετά από ΧΠΕΟ είναι η διαταραχή της ουρήσεως και της σεξουαλικής λειτουργίας. Οι διαταραχές αυτές είναι αποτέλεσμα τραυματισμού των νεύρων της πυέλου. Συγκεκριμένως, η κάκωση των υπογαστρίων συμπαθητικών νευρικών στελεχών οδηγεί στην εμφάνιση αυξημένου τόνου και μειωμένη χωρητικότητα της ουροδόχου κύστεως με συνοδό δυσκολία στην ούρηση. Όσον αφορά την σεξουαλική λειτουργία, η ίδια κάκωση επιφέρει αδυναμία εκσπερμάτισεως στους άνδρες και απώλεια της υγράνσεως του κόλπου, η οποία προκαλεί δυσπαρένεια στις γυναίκες. Τραυματισμός των παρασυμπαθητικών νεύρων (*nervi erigentes*), τα οποία προέρχονται από τις κοιλιακές I₂₋₄ ρίζες και συνδεδεμένα με τα υπογάστρια νεύρα στο πλάγιο τοίχωμα της πυέλου σχηματίζουν το κάτω υπογάστριο πλέγμα, προκαλεί στυτική δυσλειτουργία, μειωμένη ύγρανση του κόλπου και διαταραχές ουρήσεως³²¹. Ως στελεχειαία διατήρηση των αυτονόμων νεύρων (ΔΑΝ) (*truncal autonomous nerve preservation*) ορίζεται η διατήρηση των προσθίων νευρικών ριζών I₂₋₄, των κάτω υπογαστρίων νεύρων και των πυελικών αυτονόμων νευρικών πλεγμάτων³²². Με την προσεχτική διατήρηση της αυτόματης εννεύρωσεως κατά την εκτέλεση της OEM, η μετεγχειρητική διαταραχή της ουρήσεως και της σεξουαλικής λειτουργίας είναι δυνατόν να μειωθεί από 25%-75% σε 10%-28%³²³. Ειδικότερα, η ανάπτυξη νευρογενούς κύστεως μειώνεται από 9%-40% κατά την συμβατική εκτομή του ορθού σε 0%-11% με την εφαρμογή της OEM και της ΔΑΝ³²³⁻³²⁵. Με την χρήση νευροδιεγέρτη διεγχειρητικώς για την αναγνώριση και προφύλαξη των πυελικών αυτονόμων νεύρων, ελαττώνεται η συχνότητα εμφάνισεως σεξουαλικής δυσλειτουργίας³²⁶. Πάντως, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι και άλλοι παράγοντες πέραν της μη ΔΑΝ δυνατό να σχετίζονται με την σεξουαλική δυσλειτουργία, όπως η ακτινοθεραπεία, συνοδά νοσήματα (αθηρωματώδης νόσος, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης) ή η λήψη φαρμάκων (β-αποκλειστές).

ΙΑ. ΧΑΜΗΛΗ ΠΡΟΣΘΙΑ ΕΚΤΟΜΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ-ΟΛΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΜΕΣΟΟΡΘΟΥ: Λαπαροσκοπική Προσέγγιση

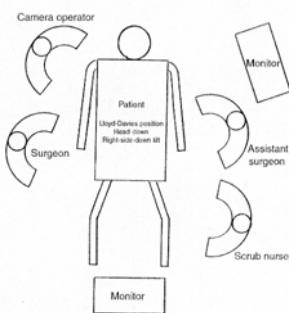
Εισαγωγή

Η ολική αφαίρεση του μεσοορθού (OEM) όπως προτάθηκε από τον Heald το 1982² έχει επιφέρει μεγάλες αλλαγές στην χειρουργική τεχνική των όγκων του μέσου και κάτω τριτημορίου του ορθού. Η βελτίωση της χειρουργικής τεχνικής οδήγησε σε σημαντική μείωση των υποτροπών (<12%) αφενός και σε σημαντική αύξηση της 5-ετούς επιβιώσεως (80%) αφετέρου²⁶⁵. Με την εισαγωγή της OEM αφαιρείται το σύνολο του μεσεντερίου του ορθού, με αποτέλεσμα την συναφαίρεση των όποιων μικρομεταστάσεων υπάρχουν εντός του παρασκευάσματος³²⁷. Η αφαίρεση του μεσοορθού σε συνδυασμό με προεγχειρητική ή συμπληρωματική χημειο- ακτινο- θεραπεία μειώνει ακόμη περισσότερο το ποσοστό των τοπικών υποτροπών (3%) και αυξάνει το διάστημα ελεύθερο νόσου³²⁸. Η κάκωση των πνευλικών νευρών και η αναστοματική διαφυγή αποτελούν τις δύο σημαντικότερες επιπλοκές της επεμβάσεως και η επίπτωσή τους φαίνεται να σχετίζεται αμέσως με την εμπειρία του χειρουργού, ο οποίος εκτελεί την επέμβαση^{329, 330}.

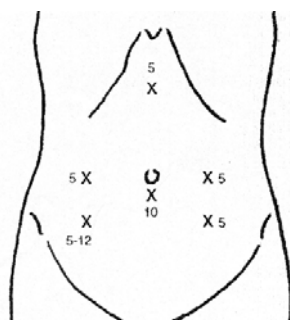
Η OEM είναι δυνατό να γίνει με λαπαροσκοπική προσπέλαση. Έχει τεκμηριωθεί ότι η λαπαροσκοπική OEM προσφέρει όλα τα θεωρητικά πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπήσεως και είναι ασφαλής και τεχνικώς εφικτή σε παχυσάρκους ασθενείς ή ασθενείς με στενή ελάσσονα πύελο^{331, 332}.

Εγχειρητική Τεχνική^{333, 334}

Κατά την τοποθέτηση του ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι είναι σημαντικό η κάμψη των ισχίων να μην είναι μεγάλη, σε αντίθετη περίπτωση ο δεξιός μηρός του ασθενούς υπεισέρχεται και παρεμποδίζει τις κινήσεις του δεξιού αντιβραχίου του χειρουργού. Ο ασθενής τοποθετείται σε θέση Trendelenburg με μεγάλη κλίση και στροφή προς τα δεξιά. Το πνευμοπεριτόναιο εγκαθίσταται μέσω ενός περιομφαλικού trocar, διαμέτρου 10mm. Δύο επιπλέον trocars διαμέτρου 10 και 12mm τοποθετούνται στο δεξιό άνω και κάτω τεταρτημόριο της κοιλιάς, αντιστοίχως. Ένα τέταρτο trocar διαμέτρου 10mm τοποθετείται αριστερά στο ύψος του ομφαλού περίπου. Σε αρκετές περιπτώσεις τοποθετείται ένα πέμπτο trocar στο δεξιό ή αριστερό υποχόνδριο ή υπό την ξιφοειδή απόφυση κατά την μέση γραμμή, προκειμένου να διευκολυνθεί η κινητοποίηση του εντέρου (εικόνες 1,2). Ο χειρουργός και ο χειριστής του λαπαροσκοπίου στέκονται παρά την δεξιά πλευρά του ασθενούς, ενώ η οθόνη τοποθετείται παρά το αριστερό κάτω άκρο του ασθενούς.

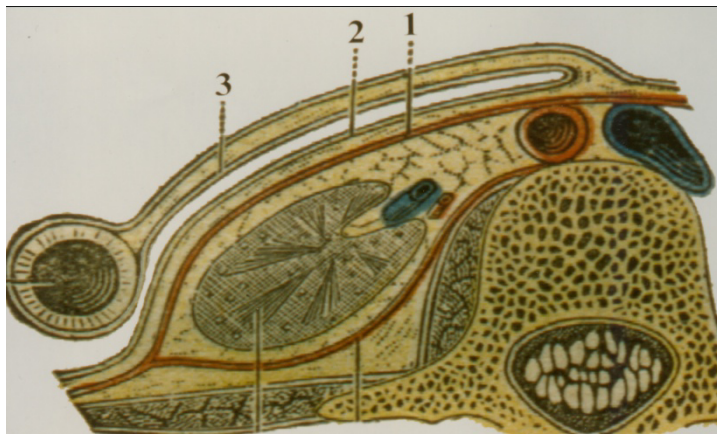


Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση των θέσεων του ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι, των χειρουργών περί τον ασθενή και της οθόνης.



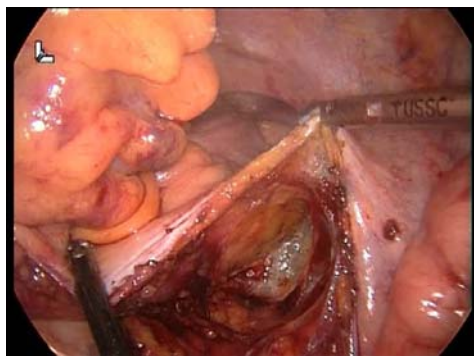
Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση των θέσεων εισόδου των trocars επί του κοιλιακού τοιχώματος.

Μετά την εγκατάσταση του πνευμοπεριτοναίου, στην περίπτωση κατά την οποία ασθενής είναι γυναίκα προτείνεται η ανάρτηση της μήτρας στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, προκειμένου να διευκολυνθεί η παρασκευή του ορθού.



Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση των δύο πετάλων της περιτονίας του Toldt (2,3). Ο μεταξύ των πετάλων χώρος αποτελεί το πεδίο παρασκευής μέχρι το πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα. (1): η περιτονία του Gerota.

Ακολουθεί διατομή του σπλαγγικού περιτοναίου στην βάση του μεσεντερίου του σιγμοειδούς κατά την μέση γραμμή με κατεύθυνση από το ακρωτήριο των μαιευτήρων προς την περιοχή της εκφύσεως της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας (ΚΜΑ). Δημιουργείται ένα αρχικό «παράθυρο» στην βάση του μεσοσιγμοειδούς προς το πλάγιο περιτόναιο μεταξύ των δύο πετάλων της περιτονίας του Toldt και αναπτύσσεται μερικώς ο χώρος μέχρι την αναγνώριση του αριστερού ουρητήρα και των σπερματικών ή ωοθηκικών αγγείων (εικόνα 1). Στην συνέχεια διατέμνεται το σπλαγγικό περιτόναιο το οποίο καλύπτει την κάτω μεσεντέρια φλέβα (ΚΜΦ) υπό το κατώτερο χείλος του παγκρέατος. Ακολουθεί αδρή παρασκευή, απολίνωση και διαίρεση της ΚΜΦ με την χρήση συνδετήρων ή διαθερμοπηξίας τύπου Ligasure-Atlas ή την εφαρμογή γραμμικού κοπτο-συρραπτικού εργαλείου. Ακολουθεί η λεπτομερής παρασκευή και αποψίλωση από τον κυτταρολιπώδη περιβάλλοντα ιστό της ΚΜΑ, περί το 1cm από την έκφυσή της, για την αποφυγή βλάβης των κάτω υπογαστρικών νεύρων. Ο κυτταρολιπώδης ιστός ο οποίος περιέχει του λεμφαδένες τάξεως N3 συναφαιρείται κατά συνέχεια ιστού με το παρασκεύασμα. Η ΚΜΑ απολινώνεται και διαιρείται, όπως η ΚΜΦ.



Εικόνα 4. Είσοδος στο οπίσθιο επίπεδο παρασκευής μεταξύ προιερής και οπισθίας μεσοορθικής περιτονίας (holy plane).

Ακολουθεί παρασκευή μεταξύ των δύο πετάλων της περιτονίας του Toldt προς τα άνω μέχρι το κάτω χείλος του παγκρέατος. Αμέσως ύπερθεν του κάτω χείλους του παγκρέατος, διατέμνεται η προσφυτική ρίζα του μεσεντερίου του εγκαρσίου, από την μέση γραμμή επί τα αριστερά της ΚΜΦ μέχρι το ύψος της σπληνικής καμπής, φέροντας σε επικοινωνία τον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο με το πεδίο παρασκευής υπό το μεσόκολο του κατιόντος και του σιγμοειδούς κόλου. Ακολουθεί η

διατομή του περιτοναίου, το οποίο καλύπτει την αριστερή παρακολική αύλακα, από την πυέλο περιφερικώς μέχρι την σπληνική καμπή κεντρικώς, ολοκληρώνοντας την κινητοποίηση του αριστερού κόλου, της σπληνικής καμπής συμπεριλαμβανομένης. Εάν απαιτείται περαιτέρω κινητοποίηση, αυτή επιτυγχάνεται με την αποκόλληση του μείζονος επιπλόου από το εγκάρσιο κόλο.

Το επόμενο βήμα είναι η είσοδος στον προϊερό χώρο, μεταξύ της σπλαχνικής-ορθικής περιτονίας και της τοιχωματικής περιτονίας της πυέλου (Waldayer), εγκαταλείποντας τα υπογάστρια νεύρα ακέραια επί της τελευταίας. Τα δύο υπογάστρια νεύρα αναγνωρίζονται περί την μέση γραμμή στο ύψος του ακρωτηρίου των μαιευτήρων καθώς εισέρχονται στην πυέλο, για να πορευθούν προς τα κάτω και πλαγίως, στους πλαγίους συνδέσμους του ορθού (εικόνα 4). Η οπισθία παρασκευή ολοκληρώνεται με την διατομή του ορθοϊερού συνδέσμου στο ύψος I₂₋₄, την διαίρεση της περιτονίας του Waldayer και του περιμυϊού του πυελικού πετάλου των ανελκτήρων μυών, την αποκόλληση της ουράς του μεσοορθού από το οπίσθιο τοίχωμα του ορθού και, εάν απαιτείται, την είσοδο μεταξύ του ηβοορθικού μυός και του έσω σφιγκτήρα (εικόνα 5).



Εικόνα 5. Διατομή του ορθοϊερού συνδέσμου.

Το σιγμοειδές έλκεται προς τα αριστερά και ακολουθεί διατομή του περιτοναίου της ελάσσονος πυέλου, από την αριστερή και δεξιά πλευρά του ορθού, προς την μέση γραμμή προσθίως επί της ακρολοφίας, και όχι κατά την εκκόλπιση της περιτοναϊκής ανακάμψεως. Ακολουθεί παρασκευή του ορθού πρώτα από την αριστερή και ακολούθως από την δεξιά πλευρά. Έλκοντας το ορθό επί τα δεξιά ή επί τα αριστερά, αναπτύσσεται το αριστερό ή δεξιό πλάγιο πεδίο αντιστοίχως, επιτρέποντας την παρασκευή του μεσοορθού πλαγίως μέχρι το πυελικό έδαφος. Πριν την προσέγγιση του πυελικού εδάφους, διαιρούνται οι πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού στο σημείο κατά το οποίο εισέρχονται στο μεσοορθό. Η διαίρεση των πλαγίων συνδέσμων του ορθού επί του πλαγίου τοιχώματος της πυέλου συνεπάγεται τραυματισμό της περιοχής κατά την οποία τα υπογάστρια νεύρα συνεχονται με τους παρασυμπαθητικούς κλάδους I₂₋₄ για να σχηματίσουν το πυελικό νευρικό πλέγμα, και για αυτό πρέπει να αποφεύγεται (εικόνα 6).

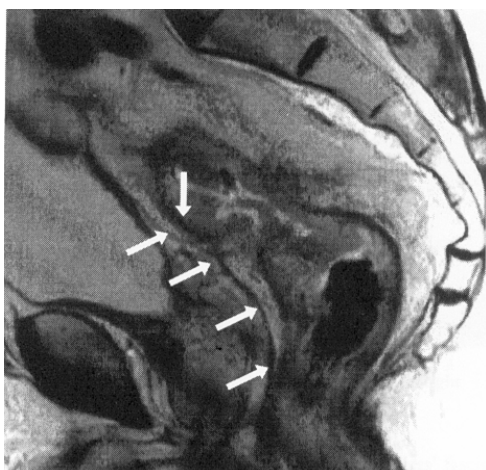


Εικόνα 6. Διατομή αριστερού πλαγίου συνδέσμου του ορθού.

Μετά την διατομή της ανακάμψεως του περιτοναίου επί της ακρολοφίας, το πεδίο παρασκευής ευρίσκεται προσθίως της περιτονίας του Denonvillier μέχρι της προστατικής κάψας, αφήνοντας τις

σπερματοδόχους κύστες ανέπαφες προσθίως στους άνδρες ή επί του ορθοκολπικού διαφράγματος μέχρι του πυελικού εδάφους στις γυναίκες. Στους άνδρες, η περιτονία διατέμνεται εγκαρσίως πριν την συνένωσή της με την κάψα του προστάτη. Κατ' αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η συναφαίρεση με το παρασκευάσμα του προσθίου μεσοορθού στο ύψος του μέσου ορθού και κατά συνέπεια πιθανών μικρομεταστάσεων εντός αυτού (εικόνες 7,8).

Έλκοντας το σιγμοειδές προς την κεφαλή του ασθενούς και, με το περίνεο να ωθείται ταυτόχρονα κεφαλικά, το ορθό διαιρείται περιφερικώς του όγκου, επί των ανελκτήρων μυών. Η διαίρεση με ταυτόχρονη συρραφή επιτυγχάνεται με την εφαρμογή κοπτο-συρραπτικού εργαλείου τύπου endo-GIA (εικόνα 9). Ακολουθεί έξοδος του παρασκευάσματος από την θέση του αριστερού trocar ή από μικρή εγκαρσία τομή άνωθεν της ηβικής συμφύσεως, διατομή του εντέρου, τοποθέτηση της περιπάρεσως στο κεντρικό κολόβωμα του εντέρου (εικόνα 10) και εισαγωγή της κεφαλής του κυκλικού αναστομωτήρα. Το κεντρικό κολόβωμα επανεισάγεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα, γίνεται σύγκλιση του τραύματος και επανεγκατάσταση του πνευμοπεριτοναίου. Η αναστόμωση εκτελείται με τον κλασικό τρόπο, όπως στην ανοικτή προσπέλαση, με την χρήση ενός κυκλικού αναστομωτήρα διαμέτρου 31mm, το στέλεχος του οποίου εισάγεται στο περιφερικό κολόβωμα δια του πρωκτού (εικόνα 11).



Εικόνα 7: Μαγνητική τομογραφία ελάσσονος πυέλου (στεφανιαία τομή), όπου φαίνεται η παρουσία μεσοορθικού ιστού προσθίως του μέσου τριτημορίου του ορθού. Με βέλη επισημαίνεται η περιτονία του Denonvillier.



Εικόνα 8: Εγκαρσία διατομή της περιτονίας του Denonvillier και συναφαίρεση του προσθίου μέρους του μεσοορθού, του αντιστοιχούντος στο μέσο τριτημόριο του ορθού.



Εικόνα 9: Διατομή του ορθού περιφερικώς του όγκου με την χρήση κοπτοσυρραπτικού εργαλείου.

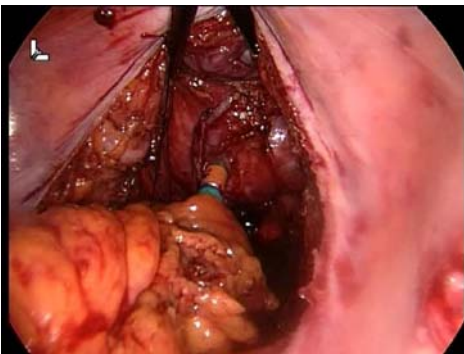
Εάν επιλεγεί η διασφιγκτηριακή εκτομή, η ενδοκοιλιακή παρασκευή ολοκληρώνεται με την είσοδο στον χώρο μεταξύ του ηβοορθικού μυός και έσω σφιγκτήρα (έσω κυκλοτερής μυϊκή στιβάδα), πλαγίως και οπισθίως. Κατά τον περινεϊκό χρόνο, ολοκληρώνεται η διασφιγκτηριακή παρασκευή και το παρασκεύασμα έλκεται και αφαιρείται δια του πρωκτού. Διατέμνεται το έντερο στο ύψος του κεντρικού κολοβώματος και η κολο-πρωκτοδερματική αναστόμωση εκτελείται διαπρωκτικώς με μεμονωμένες ραφές, κατά προτίμηση μετά την κατασκευή κάποιας μορφής νεοληκύθου.



Εικόνα 10: Τα κεντρικό κολόβωμα μετά την τοποθέτηση της κεφαλής του κυκλικού αναστομωτήρα, κατά την εξωπεριτοναϊκή φάση της επεμβάσεως.

Αποτελέσματα

Από την πρώιμη περίοδο της εφαρμογής της, η λαπαροσκοπική προσπέλαση για την OEM σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού αντιμετώπισε τον σκεπτικισμό και τις επιφυλάξεις των χειρουργών ως προς την ογκολογική επάρκειά της, όπως εξάλλου και στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Μέχρι τα τέλη του 2005, ανευρίσκονται στην διεθνή βιβλιογραφία περί τις 20 αναφορές, με ένα σύνολο περί τις 1400 λαπαροσκοπικές προσεγγίσεις για την εκτέλεση OEM³³³⁻³⁵¹ (πίνακας 1). Από τις μελέτες αυτές, μια είναι συγκριτική-μη τυχαιοποιημένη³⁴⁷ και δύο τυχαιοποιημένες-συγκριτικές^{339, 350}, ενώ σε μια τετάρτη συγκρίνεται η λαπαροσκοπική προσέγγιση για την εκτέλεση ΧΠΕΟ-OEM με την διαπρωκτική ενδοσκοπική μικροχειρουργική σε περιπτώσεις καρκίνου του κατωτέρου ορθού, σταδίου T2N0³⁴³. Η δεύτερη από αυτές είναι η πολυκεντρική μελέτη της Μεγάλης Βρετανίας CLASICC, στην οποία περιλαμβάνονται 242 περιπτώσεις λαπαροσκοπικής προσπελάσεως και 132 ανοικτής για καρκίνο του ορθού. Οι ανωτέρω μελέτες στοχεύουν στην απάντηση μιας σειράς ερωτημάτων, τα οποία σχετίζονται με την λαπαροσκοπική προσέγγιση του καρκίνου του ορθού. Πέραν των τεχνικών ερωτημάτων περί του εφικτού και της διεγχειρητικής ασφαλείας της προσεγγίσεως, της άμεσης νοσηρότητας και θνητότητας, καθώς και των πιθανών κλασικών πλεονεκτημάτων της, αυτά τα οποία απασχολούν περισσότερο είναι η ογκολογική επάρκεια, όπως αυτή μεταφράζεται στην συχνότητα των τοπικών υποτροπών και των υποτροπών στην περιοχή εισόδου των trocars, το χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου και την επιβίωση.



Εικόνα 11. Εκτέλεση κολοπρωκτικής αναστομώσεως με την χρήση κυκλικού αναστομωτήρα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Βιβλιογραφικές Αναφορές Λαπαροσκοπικής Προσεγγίσεως για την Εκτέλεση OEM σε Καρκίνο του Ορθού

Βιβλιογραφικές Αναφορές	Αριθμός Περιστατικών
Chung et al, Surg Endosc 2001; 15: 1098-101	5
Bretagnol et al, Colorectal Dis 2003 ; 5 : 451-3	50
Yamamoto et al, Dis Colon Rectum 2002; 45: 1648-54	70
Morino et al, Ann Surg 2003; 237: 335-42	87
Roullier et al, Br J Surg 2003; 90 : 445-451	32
Tsang et al, Br J Surg 2003; 90: 867-71	44
Zhou et al, World J Gastroenterol 2003; 9: 1477-81	82
Leroy et al, Surg Endosc 2004; 18: 281-9	102
Wu et al, World J Gastroenterol 2004; 10: 1167-70	18ΛΑΠ – 18ΑΝ
Zhou et al, Surg Endosc 2004; 18: 1211-15	82 ΛΑΠ – 89 ΑΝ
Yamamoto et al Surg Endosc 2004; 18: 1447-51	31
Delgado et al, Surg Endosc 2004; 18: 1457-62	220
Barlehner et al, Surg Endosc 2005; 19: 757-66	143
Bretagnol et al, Surg Endosc 2005; 19: 892-6	144
Guillou et al (CLASICC), Lancet 2005; 365: 1718-26	242 ΛΑΠ – 132 ΑΝ
Lezoche et al, Surg Endosc 2005; 19: 751-6	20 ΛΑΠ – 20 ΔΠΕΜΧ

ΛΑΠ: λαπαροσκοπική προσέγγιση, ΑΝ: ανοικτή προσέγγιση,
ΔΠΕΕ: διαπρωκτική ενδοσκοπική μικροχειρουργική



Εικόνα 11. Έλεγχος της ακεραιότητας της οπισθίας περιτονίας του μεσοορθού στο εκταμέν παρασεύασμα.

Με βάση τις βιβλιογραφικές ενδείξεις, η λαπαροσκοπική OEM είναι τεχνικώς εφικτή και ογκολογικώς ασφαλής, γιατί συναφαιρούνται επαρκές μήκος εντέρου περιφερικώς και κεντρικώς του όγκου, ακέραιο το μεσοορθό και επαρκής αριθμός περιοχικών λεμφαδένων. Λόγω της αρίστης ορατότητας, αποφεύγεται ο τραυματισμός των υπογαστρίων νεύρων, του πνευλικού πλέγματος στο ύψος των πλαγίων συνδέσμων και των περιφερικών νευρικών δεματίων προσθίως της περιτονίας του Denonvillier. Για τον ίδιο λόγο, με την λαπαροσκοπική προσπέλαση επιτυγχάνεται χαμηλότερη παρασκευή του ορθού και κατά συνέπεια εκτελείται μικρότερος αριθμός κοιλιοπερινεϊκών εκτομών, ενώ επιτυγχάνεται μεγαλύτερο ποσοστό R0 εκτομών με αφαίρεση πλήρους του μεσοορθού και ακέραιης της σπλαχνικής περιτονίας, η οποία το περιβάλλει³³⁹ (εικόνα 12). Είναι ευρέως αποδεκτό ότι αυτό το στάδιο της επεμβάσεως είναι το τεχνικώς δυσκολότερο κατά την λαπαροσκοπική προσέγγιση. Περιγράφεται μια σειρά χειρισμών για την περιφερική διατομή του ορθού καθέτως προς τον άξονά του, με την χρήση κοπτο-συρραπτικών εργαλείων. Οι τεχνικές αυτές περιλαμβάνουν την λαπαροσκοπική τεχνική της διπλής συρραφής^{340, 341} ή εναλλακτικώς της τριπλής συρραφής, η οποία σύμφωνα με τους υποστηρικτές της, πλεονεκτεί στην αποφυγή εμφυτεύσεως καρκινικών κυττάρων στην αναστομωτική γραμμή. Εναλλακτικώς, η διατομή γίνεται με ψαλίδι διακοιλιακώς ή διασφιγκτηριακώς, το παρασεύασμα απομακρύνεται δια του πρωκτού και η αναστόμωση εκτελείται διαπρωκτικώς με μεμονωμένες ραφές. Επιπροσθέτως, η διαίρεση του ορθού περιφερικώς του όγκου

είναι δυνατόν να επιτευχθεί μέσω μικρής τομής Pfanenstiel με τα κλασικά ή τα νεώτερης γενιάς κοπτο-συρραπτικά εργαλεία ανοικτής προσπέλασης (Contour)³⁵². Όλοι οι συγγραφείς συμφωνούν ότι η λαπαροσκοπική προσπέλαση διευκολύνει τα μέγιστα την διασφιγκτηρακή παρασκευή. Η λαπαροσκοπική προσέγγιση συνεπάγεται μικρότερη διεγχειρητική απώλεια αίματος, αλλά μεγαλύτερη χρονική διάρκεια της επεμβάσεως³⁵³, η οποία όμως βραχύνεται με την προοδευτική απόκτηση εμπειρίας και την βελτίωση του τεχνικού εξοπλισμού. Το διεγχειρητικό κόστος της λαπαροσκοπήσεως υπερβαίνει σημαντικώς το αντίστοιχο μετά από ανοικτή προσπέλαση. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται από σχετικώς πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση τύπου Cochrane³⁵⁴. Σύμφωνα με την ανασκόπηση αυτή, στην οποία συμπεριελήφθησαν 48 μελέτες με συνολικό αριθμό 4224 ασθενών, τεκμηριώνονται τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής προσεγγίσεως, τα οποία συνίστανται στην βραχύτερη νοσηλεία και την ταχύτερη αποκατάσταση του ασθενούς, χωρίς να διαπιστώνεται κάποια σημαντική διαφορά όσον αφορά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μεταξύ των δύο προσεγγίσεων. Για αυτά τα τελευταία πάντως, αναγνωρίζεται η αναγκαιότητα αναμονής των αποτελεσμάτων τυχαιοποιημένων μελετών, οι οποίες ευρίσκονται σε εξέλιξη. Όπως δηλώνεται από τους συγγραφείς της ανασκοπήσεως, η ποιότητα των μελετών οι οποίες συμπεριελήφθησαν δεν ήταν ιδιαίτερα υψηλή, ενώ μόνο μια μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, γεγονός το οποίο δεν επέτρεψε την εκτέλεση μετα-ανάλυσεως. Σε αντίστοιχη και ίσως πλέον επιφυλακτική εκτίμηση προβαίνει και η Nelson³⁵⁵ -επικεφαλής του πρωτοκόλλου COST το οποίο διεξάγεται στις ΗΠΑ-, αφού τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών προέρχονται μόνο από ένα μέρος της μελέτης CLASICC, το οποίο αφορά τον καρκίνο του ορθού. Προσφάτως, δημοσιεύθηκαν τα ζετή ογκολογικά αποτελέσματα της μελέτης CLASICC³⁵⁶, σύμφωνα με τα οποία δεν παρατηρείται διαφορά στα ποσοστά τοπικής υποτροπής και επιβιώσεως μεταξύ των δύο προσεγγίσεων. Τέλος, αναμένονται τα μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα του πρωτοκόλλου της Ιαπωνικής Ομάδας Κλινικής Ογκολογίας, ενώ ένα νέο πρωτόκολλο –εκείνο της Ογκολογικής Ομάδας του Αμερικάνικου Κολλεγίου των Χειρουργών- είναι εν εξέλιξη από τον Αύγουστο του 2008.

Γενικώς, σε ότι αφορά την άμεση μετεγχειρητική πορεία, η λαπαροσκοπική προσέγγιση συνεπάγεται μικρότερης διάρκειας και ηπιότερο άλγος, λιγότερη χρήση ναρκωτικών αναλγητικών φαρμάκων, ταχύτερη σίτιση και ταχύτερη κινητοποίηση του ασθενούς καθώς και βραχύτερη ενδοноσοκομειακή νοσηλεία. Η μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα είναι απολύτως συγκρίσιμη με αυτές μετά την ανοικτή προσπέλαση. Επίσης, σε ότι αφορά τα απώτερα αποτελέσματα, η συχνότητα εμφανίσεως μεταστάσεων στα σημεία εισόδου των trocars είναι μικρότερη από 1%, η τοπική υποτροπή της νόσου είναι της τάξεως του 4-8% και η 5-ετής επιβίωση της τάξεως του 75-80%. Οι ανωτέρω δείκτες είναι παρόμοιοι σε μέγεθος με τους αντιστοίχους μετά από ανοικτή προσπέλαση. Πάντως, σε πολύ πρόσφατη συγκριτική μελέτη ασθενών με καρκίνο του κατώτερου ορθού διαπιστώθηκε ότι η 5-ετής επιβίωση είναι μεγαλύτερη στην ομάδα της λαπαροσκοπικής προσεγγίσεως³⁵⁷. Τέλος, σε όλες τις μελέτες οι οποίες εστιάζονται στην μελέτη των απωτέρων λειτουργικών αποτελεσμάτων, τα ευρήματα είναι συγκρίσιμα μεταξύ των δύο προσπελάσεων.

Αναφέρεται ότι περί το 10-34% των περιπτώσεων λαπαροσκοπικής προσεγγίσεως για την εκτέλεση OEM μετατρέπεται σε ανοικτή. Οι κυριότεροι λόγοι μετατροπής κατά σειρά συχνότητας είναι η εμπειρία του χειρουργού, η παρουσία ευμεγέθους όγκου σταδίου T4, η παχυσαρκία και το άρρεν φύλο του ασθενούς, η σταδίου III-IV ταξινόμηση κατά ASA και οι προηγηθείσες επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα. Πάντως νεώτερες μελέτες αναφέρουν ποσοστά μετατροπής αρκετά χαμηλότερα (5.4-9.8%), αντανακλώντας αφενός την καλύτερη επιλογή των ασθενών και αφετέρου την συσσώρευση εμπειρίας³⁵⁸. Η μετατροπή μιας λαπαροσκοπικής επεμβάσεως σε ανοικτή συνεπάγεται μεγαλύτερη διάρκεια εγχειρήσεως, μεγαλύτερες απώλειες αίματος, μεγαλύτερη νοσηρότητα και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας^{359, 360} και παρόμοια θνητότητα, ενώ η επίδρασή της στην απώτερη ογκολογική έκβαση των ασθενών είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Σύμφωνα με την τελευταία μελέτη, το ποσοστό των ασθενών με ελεύθερο νόσου διάστημα στην 5-ετία, ήταν σημαντικώς μεγαλύτερο στην ομάδα των ασθενών χωρίς μετατροπή³⁶¹. Πάντως, η αρνητική επίδραση της μετατροπής ίσως πρέπει να θεωρηθεί αποτέλεσμα παραγόντων σχετιζομένων με τον ασθενή, παρά με την μετατροπή αυτή καθ' εαυτή. Η θέση αυτή υποστηρίζεται από τα ευρήματα μελέτης στην οποία διαπιστώθηκε ότι η τοπική διήθηση του καρκινώματος επηρέασε αρνητικώς την ογκολογική έκβαση σε αμφοτέρους τις προσπελάσεις, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες ασθενών χωρίς τοπική διήθηση. Περαιτέρω, η σύγκριση ομάδων με ή χωρίς μετατροπή αλλά χωρίς τοπική διήθηση του όγκου δεν ανέδειξε κάποια στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την ογκολογική έκβαση των ασθενών³⁶². Είναι εύλογο

ότι τα ανωτέρω ευρήματα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων, σχετικώς με την επίδραση της μετατροπής στην ογκολογική έκβαση.

ΙΒ. ΚΟΙΛΙΟ-ΠΕΡΙΝΕΪΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Η κυρία ένδειξη της κοιλιοπερινεϊκής εκτομής του ορθού υπήρξε η παρουσία ορθικού όγκου ο οποίος ευρίσκεται σε απόσταση μικρότερη των 8cm από το περινεϊκό όριο. Όμως, οι τεχνολογικές εξελίξεις και η εφαρμογή των κυκλικών αναστομωτήρων στην εκτέλεση πολύ χαμηλών αναστομώσεων είχαν ως αποτέλεσμα η χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού με αποκατάσταση της συνεχείας του εντέρου να επιχειρείται για βλάβες οι οποίες ευρίσκονται αρκετά χαμηλότερα εντός του περιφερικού ορθού. Σήμερα, η μόνη απόλυτη αντένδειξη για την εκτέλεση αναστομώσεως, ακόμη και για όγκους του περιφερικότερου τμήματος του ορθού, είναι η διήθηση του πρωκτικού σωλήνα και του σφιγκτηριακού μηχανισμού. Ως παρηγορητική μέθοδος, ακόμα και επί παρουσίας μεταστατικής νόσου, η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού έχει ένδειξη, εφόσον το προσδόκιμο επιβιώσεως του ασθενούς είναι μεγαλύτερο από μερικούς μήνες, γιατί προσφέρει σημαντικώς καλύτερη ποιότητα ζωής σε σχέση με μια απλή παρακαμπτήρια κολοστομία. Αυτό ισχύει ιδιαιτέρως στην περίπτωση όγκων οι οποίοι διηθούν τον σφιγκτηριακό μηχανισμό και προκαλούν τεινεσμό, επεκτείνονται στο περίνεο, ή προκαλούν σημαντική αιμορραγία³⁶³.

Ο προεγχειρητικός έλεγχος του ασθενούς ο οποίος πρόκειται να υποβληθεί σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή είναι παρόμοιος με εκείνον πριν από κάθε είδους κολεκτομή. Η εκτίμηση του κεντρικότερου τμήματος του παχέος εντέρου για την πιθανότητα παρουσίας συγχρόνου καρκίνου γίνεται είτε με κολοσκόπηση, είτε με βαριούχο υποκλυσμό. Ο έλεγχος του υπολοίπου παχέος εντέρου παραβλέπεται μόνο σε περιπτώσεις κατά τις οποίες ο ορθικός όγκος αποφράσσει τον αυλό και δεν επιτρέπει τον κεντρικότερο έλεγχο. Η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία της κοιλίας, με πλέον αξιόπιστη την δεύτερη, δίνει χρήσιμες πληροφορίες για το μέγεθος του όγκου, την επέκτασή του εκτός του τοιχώματος του ορθού και την σχέση του με παρακείμενα όργανα, όπως οι ουρητήρες, η ουροδόχος κύστη κ.ο.κ. Επιπροσθέτως, είναι απαραίτητη για την αναγνώριση απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Η προετοιμασία του εντέρου γίνεται με την προεγχειρητική χορήγηση υδακτικών και υποκλυσμών για τον μηχανικό καθαρισμό του και την περιεγχειρητική χορήγηση χημειοπροφυλάξεως. Η προεγχειρητική τοποθέτηση ουρητηρικών καθετήρων αποτελεί ένα μάλλον αμφισβητούμενο θέμα, αν και οι περισσότεροι χειρουργοί συμφωνούν πλέον ότι έχει θέση σε περιπτώσεις επανεπεμβάσεων στην περιοχή, όταν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε προεγχειρητική ακτινοβολία και όταν αναδεικνύεται απεικονιστικώς επέκταση του όγκου στην περιοχή του ουροποιητικού συστήματος, όπως επί παραδείγματι σε απόφραξη των ουρητήρων³⁶⁴. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η παρουσία των ουρητηρικών καθετήρων δεν εξασφαλίζει υποχρεωτικώς την προστασία τους, αλλά βοηθά στην άμεση αναγνώριση πιθανού διεγχειρητικού τραυματισμού. Σε αναδρομική μελέτη ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομήδείχθηκε ότι στο 27.5% των περιπτώσεων ήταν απαραίτητη η τοποθέτηση ουρητηρικών καθετήρων³⁶⁵.

Ο προεγχειρητικός καθορισμός της θέσεως της κολοστομίας είναι σημαντικός. Συνήθως, η θέση της τελικής κολοστομίας στα πλαίσια της κοιλιοπερινεϊκής εκτομής σχεδιάζεται στο αριστερό κάτω τεταρτημόριο, κάτω από την νοητή γραμμή της θέσεως της ζώνης. Ως καλύτερο σημείο εξόδου της κολοστομίας θεωρείται το διαμέσου του ορθού κοιλιακού μυός, γιατί εξασφαλίζει μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης κήλης παρά την κολοστομία. Εναλλακτικό σημείο είναι η περιτονία κατά την μέση γραμμή. Αν και εκ πρώτης όψεως, η θέση αυτή φαίνεται αποκρουστική αισθητικώς, από την άλλη πλευρά επιτρέπει την κατασκευή κολοστομίας με αρκετά μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης κήλης παρά την κολοστομία, εξαιτίας της ιδιότητας της λευκής γραμμής να κλείνει ερμητικώς τον χώρο πέριξ του κολοβώματος του παχέος εντέρου.

Από την στιγμή κατά την οποία η θέση της κολοστομίας έχει επιλεγεί, ο ασθενής τοποθετείται σε διάφορες θέσεις για τον έλεγχο της ορθότητας της επιλογής. Ένα από τα συνήθη λάθη είναι η επιλογή της θέσεως με τον ασθενή σε υπτία θέση. Σε μια τέτοια περίπτωση, υπάρχει η πιθανότητα, όταν ο ασθενής τοποθετηθεί σε ορθία ή καθιστή θέση, η επιλεγμένη θέση της κολοστομίας να καλύπτεται πλήρως από αναδίπλωση του λίπους, από ουλές, κτλ. Συνεπώς, η θέση της σχεδιαζόμενης κολοστομίας προσαρμόζεται αναλόγως και δεν θα πρέπει να αποκλειστεί ακόμα και η πιθανότητα χρησιμοποίησεως των ανωτέρων τεταρτημορίων, εφόσον αυτή η θέση προσφέρει μεγαλύτερη άνεση στον ασθενή και ευκολότερη περιποίηση. Η θέση σημειώνεται συνήθως με μελάνι

στο δωμάτιο του ασθενούς, ενώ το δέρμα του χαράζεται με βελόνη στην αίθουσα του χειρουργείου, μετά την εισαγωγή στην αναισθησία.

Ανοιχτή Προσπέλαση

Ο ασθενής τοποθετείται σε θέση λιθοτομής με προσοχή ώστε να μην πιέζονται οι ιγνυακοί βόθροι. Τα γόνατα βρίσκονται σε κάμψη και οι μηροί σε απαγωγή, για να επιτρέπουν ταυτόχρονη και άνετη πρόσβαση τόσο στην κοιλιακή χώρα όσο και στο περίνεο. Η υπερβολική κάμψη των ισχίων πρέπει να αποφεύγεται γιατί εμποδίζει τις κινήσεις του χειρουργού ή των βοηθών. Η χρήση συσκευών βαθμιαίας συμπίεσης-αποσυμπίεσης των κάτω άκρων βοηθά αποτελεσματικώς στην αποφυγή της φλεβικής στάσεως και στην πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρομβώσεως.

Η έξοδος του πρωκτικού σωλήνα συγκλείνεται με ισχυρό ράμμα περιπάρεως και στην συνέχεια πλένεται το δέρμα του κοιλιακού τοιχώματος και του περινέου με αντισηπτικό διάλυμα. Στην συνέχεια εκτελείται μέση υπομφάλιος τομή, η οποία επεκτείνεται υπερομφαλώς, εάν παραστεί ανάγκη. Μετά την διάνοιξη του κοιλιακού τοιχώματος και την εισαγωγή αυτομάτου διαστολέα κατά προτίμηση τύπου Balfour, ερευνάται η περιτοναϊκή κοιλότητα για την παρουσία πιθανών μεταστάσεων ή άλλων παθολογικών ευρημάτων. Για την εξασφάλιση ανέτου και ευκρινούς χειρουργικού πεδίου, οι έλικες του λεπτού εντέρου συγκρατούνται με τρόπο της επιλογής του χειρουργού μακράν της κάτω κοιλιακής χώρας και της πυέλου. Η παραμονή των εντερικών ελίκων καλυμμένων εντός του κύτους της κοιλίας εξασφαλίζει ικανοποιητική θερμότητα και υγρασία και μειώνει την πιθανότητα μετεγχειρητικού ειλεού.

Η κινητοποίηση του σιγμοειδούς και του ορθού ξεκινά με διατομή του περιτοναίου κατά μήκος της αριστερής κολοπαρειακής αύλακας. Επειδή ο τραυματισμός του ουρητήρα συνήθως επισυμβαίνει κατά την συγκεκριμένη φάση, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί και να προστατευτεί. Η διατομή του περιτοναίου συνεχίζεται προς τη βάση της ουροδόχου κύστεως.

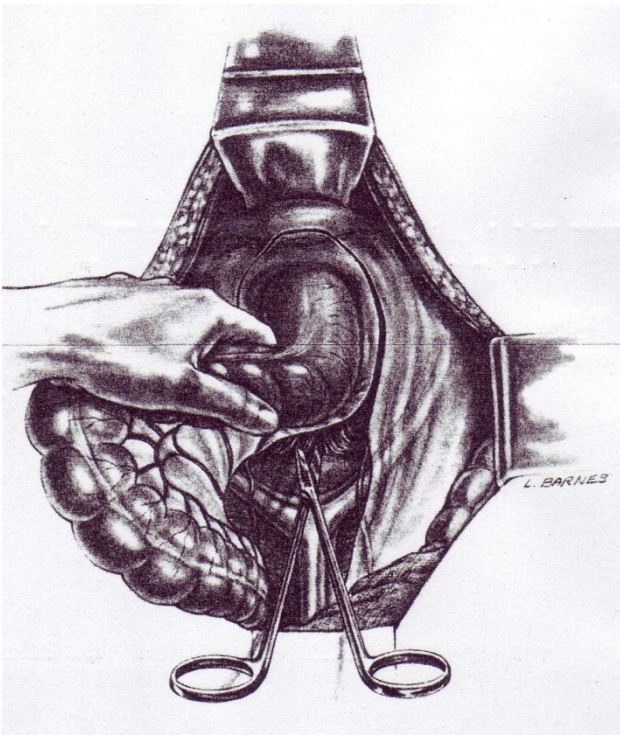
Κατά την εκτέλεση της κοιλιοπερινεϊκής εκτομής απαιτείται η αναγνώριση και η απολίνωση των κάτω μεσεντέριων αγγείων, των μέσων αιμορροϊδικών αγγείων, οι οποίες διαδράμουν παραλλήλως και σε γειτνίαση με τους πλαγίους συνδέσμους του ορθού, και τα κάτω αιμορροϊδικά αγγεία. Τα κάτω μεσεντέρια αγγεία αναγνωρίζονται, παρασκευάζονται και απολινώνονται σε αυτό το στάδιο της επεμβάσεως. Κατά την σύλληψη των αγγείων με ισχυρές αιμοστατικές λαβίδες θα πρέπει να προφυλαχθεί ασφαλώς ο αριστερός ουρητήρας. Η αναγνώριση του δεξιού ουρητήρα σε αυτή την φάση της επεμβάσεως δεν είναι απαραίτητη, εκτός αν είναι γνωστή προϋπάρχουσα συγγενής ανωμαλία ή έχει προηγηθεί άλλη επέμβαση στην περιοχή, η οποία δυνατό να προκαλεί προς την μέση γραμμή απόκλιση του δεξιού ουρητήρα.

Ένα από τα υπό συζήτηση τεχνικά ζητήματα είναι το ύψος της απολινώσεως των κάτω μεσεντέριων αγγείων. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, η απολίνωση των κάτω μεσεντέριων αγγείων στην έκφυσή τους δεν κρίνεται απαραίτητη, γιατί η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων σε αυτό το επίπεδο υποδηλώνει στάδιο νόσου μη θεραπεύσιμο, ενώ η αφαίρεση αυτών των λεμφαδένων δεν ακολουθείται από βελτίωση των ποσοστών επιβιώσεως. Επιπλέον, απολίνωση σε αυτό το ύψος συνήθως συνεπάγεται βλάβη των υπογαστρικών νεύρων^{366, 367}. Συνεπώς, η γνώση της καταστάσεως των λεμφαδένων αυτού του επιπέδου σχετίζεται με την σταδιοποίηση και κατά συνέπεια με την πρόγνωση της νόσου. Αντιθέτως, η διατήρηση του πρώτου κλάδου της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας (αριστερά κολική αρτηρία) εξασφαλίζει επαρκή αιμάτωση του κολοβώματος του παχέος εντέρου, από το οποίο θα κατασκευαστεί και η τελική κολοστομία.

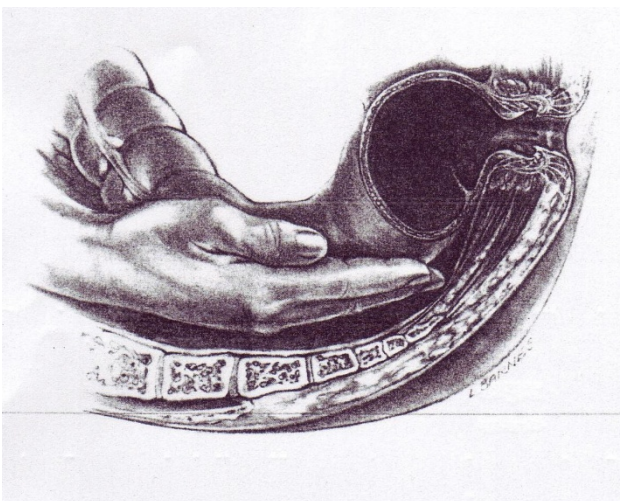
Μετά την απολίνωση των κάτω μεσεντέριων αγγείων ακολουθεί η αποκόλληση του μεσοσιγμοειδούς και σταδιακώς προσεγγίζεται η αρχή του μεσοορθού στο ύψος του ακρωτηρίου των μαιευτήρων. Η παρασκευή του μεσοορθού πρέπει να γίνεται υπό άμεση όραση και οξέως, αν και αρκετοί χειρουργοί ξεκινούν την παρασκευή του μεσοορθού τυφλά και αμβλέως. Η τακτική αυτή δυνατό να προκαλέσει σημαντική αιμορραγία η οποία τις περισσότερες φορές προέρχεται από τις βασικοσπονδυλικές φλέβες και όχι από το προϊερό φλεβικό πλέγμα³⁶⁸. Η προσπάθεια απολινώσεως των φλεβών του προϊερού πλέγματος ή επισχέσεως της αιμορραγίας με την χρήση διαθερμίας είναι συνήθως ανεπιτυχής, ιδιαίτερα όταν η αιμορραγία προέρχεται κατευθείαν από το οστόν. Ως πλέον αποτελεσματική αντιμετώπιση της αιμορραγίας κρίνεται η εφαρμογή τοπικής πίεσεως, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις απαιτείται η τοποθέτηση αιμοστατικών συνδετήρων επί του ιερού οστού³⁶⁹⁻³⁷¹. Πέραν της αιμορραγίας, ένα άλλο πρόβλημα σε αυτή την φάση της επεμβάσεως είναι η ρήξη της σπλαχνικής ενδοπυελικής περιτονίας η οποία επενδύει το μεσοορθό. Στην συγκεκριμένη περίπτωση, η είσοδος σε λανθασμένο επίπεδο και η εγκατάλειψη μέρους του μεσοορθού εντός της πυέλου

συνεπάγεται ανεπαρκή ογκολογικά επέμβαση. Ο ορθός χειρισμός συνίσταται σε ήπια προς τα εμπρός έλξη του ορθοσιγμοειδούς ενώ το ψαλίδι εισέρχεται προσθίως του ακρωτηρίου των μαιευτήρων (εικόνα 1). Ο προίερός χώρος είναι σχετικά ανάγγειος και ο χαλαρός συνδετικός ιστός της περιοχής διατέμνεται με ευκολία³⁷². Η είσοδος στο ορθό χειρουργικό επίπεδο συνοδεύεται από την εύκολη αναγνώριση των υπογαστρικών νευρών τα οποία εγκαταλείπονται στο οπίσθιο-πλάγιο τοίχωμα της πυέλου. Μετά την διάνοιξη του προίερού χώρου, η παρασκευή συνεχίζεται οξέως με την χρήση διαθερμίας ή ψαλιδιού μέχρι το πυελικό έδαφος (εικόνα 2). Τονίζεται ότι η παρασκευή του μεσοορθού πρέπει να εκτελείται όσο το δυνατόν περισσότερο κάτω από άμεση όραση και οξέως. Τέλος, το ορθό απελευθερώνεται από τον κόκκυγα με την διατομή του ορθοϊερού συνδέσμου, αποφεύγοντας τον τραυματισμό των προίερών φλεβών³⁷².

Στην περίπτωση κατά την οποία η έκταση του όγκου εμποδίζει την οπισθία κινητοποίηση του ορθού και εφόσον η επέμβαση εκτελείται ταυτοχρόνως από δύο ομάδες, ο χειρουργός ο οποίος εκτελεί τον κοιλιακό χρόνο της επεμβάσεως είναι σκόπιμο να αναμένει τον χειρουργό ο οποίος εκτελεί τον περινεϊκό χρόνο να αποκολλήσει το περιφερικό ορθό από το ιερό οστού. Τα χέρια των δύο χειρουργών συναντώνται κατά την μέση γραμμή, και αφού έχει διαταμεί ο ορθοκοκκυγικός σύνδεσμος. Από πολλούς χειρουργούς επιλέγεται σταθερώς η συνεκτομή του κόκκυγα, ασχέτως διηθήσεώς του από τον όγκο.

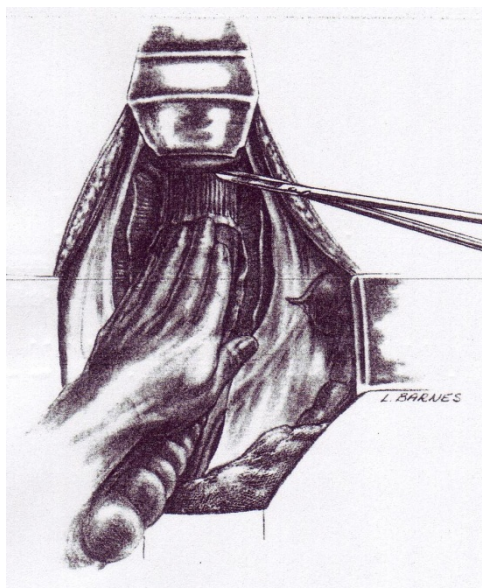


Εικόνα 1: Είσοδος στον προίερό χώρο, μεταξύ της σπλαχνικής ορθικής και της τοιχωματικής προίερής περιτονίας.



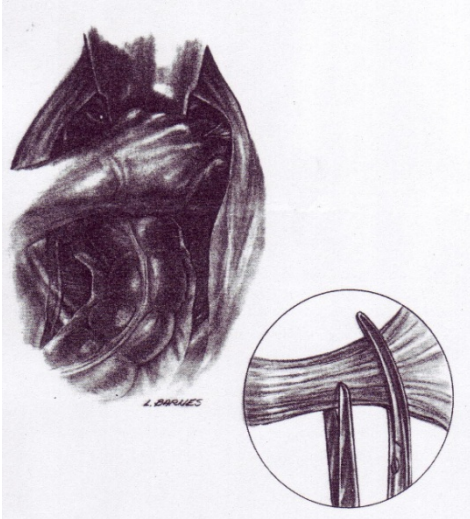
Εικόνα 2: Δια χειρός κινητοποίηση του ορθού και του μεσοορθού από το ακρωτήριο των μαιευτήρων μέχρι τον ορθοϊερό σύνδεσμο.

Η προσθία παρασκευή του ορθού ξεκινά με διατομή του περιτοναίου υψηλότερα από την περιτοναϊκή ανάκαμψη, ώστε η αποκόλληση να γίνει μεταξύ της περιτονίας του Denonvillier οπισθίως και των σπερματοδόχων κύστεων προσθίως στους άνδρες και μεταξύ του ορθοκολπικού διαφράγματος και του οπισθίου τοιχώματος του κόλπου στις γυναίκες. Η παρασκευή διευκολύνεται με την χρήση αγκίστρου τύπου Saint Mark's για την ανάδειξη και την έλξη προς τα πρόσω και άνω του οπισθίου τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως και των σπερματοδόχων κύστεων στους άνδρες ή της μήτρας και του οπισθίου τοιχώματος του κόλπου αντιστοίχως στις γυναίκες. Η διατομή της περιτονίας του Denonvillier διενεργείται εγκαρσίως στο ύψος της προσφύσεώς της στην προστατική περιτονία στους άνδρες. Η προσθία κινητοποίηση κατευθύνεται περιφερικώς ως το κατώτερο όριο του προστάτη και την ουρήθρα, στην οποία ψηλαφάται ο καθετήρας, ενώ με την βοήθεια του αγκίστρου έλκεται ταυτοχρόνως η ουροδόχος κύστη και ο προστάτης προς τα εμπρός και άνω³⁷³. Στις γυναίκες, το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου αποτελεί το όριο της καθάρσεως και η όλη διαδικασία διευκολύνεται με την όσο το δυνατόν περιφερικότερη τοποθέτηση του αριστερού χεριού του χειρουργού και πίεση του ορθού προς το ιερό οστού (εικόνα 3). Η παρασκευή επί του ορθοκολπικού διαφράγματος ολοκληρώνεται μέχρι την αγκύλη του ηβοορθικού μυός και περιφερικότερα. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η αφαίρεση ακεραίου το προσθίου τμήματος του μεσοορθού στο ύψος του μέσου τριτημορίου του ορθού, τεχνικός παράγοντας απαραίτητος για την ογκολογική επάρκεια της επεμβάσεως. Ειδικώς σε όγκους του προσθίου τοιχώματος θα πρέπει να γίνεται υποσταδιοποίηση με προεγχειρητική χημειο-ακτινο-θεραπεία και, εάν κριθεί αναγκαίο, πλέον εκτεταμένη εκτομή η οποία να συμπεριλαμβάνει και το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου, ώστε να εξασφαλιστούν ελεύθερα εγχειρητικά όρια. Η συγκεκριμένη θέση του όγκου, καθώς και το μέγεθος του όγκου, η παρουσία θετικών λεμφαδένων και το θετικό κυκλοτερές όριο εκτομής είναι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες του μακροπροθέσμου ογκολογικού αποτελέσματος των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε OEM και ΚΠΕ.



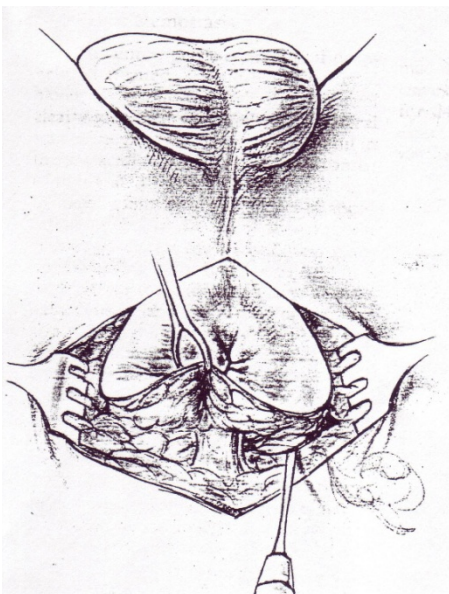
Εικόνα 3: Προσθία κινητοποίηση του ορθού, προσθίως του ορθοκολπικού διαφράγματος.

Όσον αφορά την πλαγία κινητοποίηση, οι πλάγιοι σύνδεσμοι παρασκευάζονται προσθίως και περιφερικώς με την βοήθεια του ψαλιδιού. Στην συνέχεια, ο αριστερός δείκτης του χειρουργού φέρεται κάτωθεν του συνδέσμου και των μέσων αιμορροϊδικών αγγείων της δεξιάς πλευράς. Ακολούθως, ο σύνδεσμος μαζί με τα αγγεία συλλαμβάνονται μεταξύ του δείκτη και του μέσου δακτύλου του αριστερού χεριού του χειρουργού και έλκονται προς τα έσω (εικόνα 4). Μετά την τοποθέτηση αιμοστατικών λαβίδων, ο σύνδεσμος και τα αγγεία διαιρούνται. Με παρόμοιο τρόπο παρασκευάζεται και διαιρείται και ο αριστερός πλάγιος σύνδεσμος. Με την διαίρεση των ινωδών ταινιών μεταξύ του οπισθιοπλαγίου τοιχώματος του κατωτέρου ορθού και του πυελικού εδάφους ολοκληρώνεται η διακοιλιακή φάση της κινητοποιήσεως του ορθού. Πάντως, πολλοί χειρουργοί προτιμούν την οξεία παρασκευή του ορθού σε όλες τις επιφάνειες του με την χρήση αποκλειστικώς διαθερμίας ή των νεωτέρων πηγών ενεργείας.



Εικόνα 4: Παρασκευή, απολίνωση και διατομή του δεξιού πλαγίου συνδέσμου του ορθού.

Το σιγμοειδές κόλον φέρεται προς το κοιλιακό τραύμα και επιλέγεται το κατάλληλο σημείο (συνήθως η κορυφή) για τη δημιουργία της κολοστομίας. Η ήδη προσημειωμένη θέση της κολοστομίας στο κοιλιακό τοίχωμα συλλαμβάνεται με λαβίδα τύπου Kocher και αφαιρείται ένας δίσκος δέρματος διαμέτρου αντίστοιχης εκείνης του σιγμοειδούς το οποίο θα χρησιμοποιηθεί για την κολοστομία. Το υποδόριο λίπος απωθείται με την βοήθεια αγκίστρων και το πρόσθιο τοίχωμα της θήκης του ορθού κοιλιακού διανοίγεται σταυροειδώς. Οι ίνες του ορθού κοιλιακού μύος διαχωρίζονται επιμήκως και τελικώς διανοίγεται το περιτόναιο. Το άνοιγμα της θέσεως της κολοστομίας σε όλο το πάχος του κοιλιακού τοιχώματος πρέπει να επιτρέπει την άνετη διόδο δύο δακτύλων. Δεν θα πρέπει να λησμονηθεί ο απαραίτητος έλεγχος για κάκωση των κάτω επιγάστριων αγγείων. Σε αυτή την περίπτωση, ο έλεγχος της αιμορραγίας διενεργείται ευκολότερα με την διεκβολή γάζας διαμέσου του ανοίγματος της κολοστομίας και έλξη προς την μέση γραμμή. Με τον τρόπο αυτό γίνονται ορατά τα επιγάστρια αγγεία, τα οποία ευρίσκονται προσθίως του περιτοναίου. Αντιθέτως, η προσπάθεια ελέγχου της αιμορραγίας διαμέσου του ανοίγματος του δέρματος της κολοστομίας είναι ιδιαίτερος δύσκολη. Στην συνέχεια, το παχύ έντερο διαιρείται στο προεπιλεγμένο ύψος είτε μεταξύ λαβίδων ή με την χρήση συρραπτικού μηχανήματος. Το κεντρικό κολόβωμα διεκβάλλεται χωρίς τάση στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, ενώ το περιφερικό κολόβωμα καλύπτεται για λόγους αντισηψίας. Το παρασκευάσμα αφαιρείται δια του περινεϊκού τραύματος. Η σύγκλειση του ενδοπεριτοναϊκού χάσματος μεταξύ κολοστομίας και πλαγίου κοιλιακού τοιχώματος συστήνεται από ορισμένους χειρουργούς. Τέλος, μετά την σύγκλειση του κοιλιακού τραύματος ακολουθεί η κατασκευή της κολοστομίας, με μεμονωμένες ραφές απορροφησίμου ράμματος 3-0, οι οποίες περιλαμβάνουν το δέρμα και όλο το πάχος του τοιχώματος του παχέος εντέρου με αναστροφή κατά 1cm περίπου.

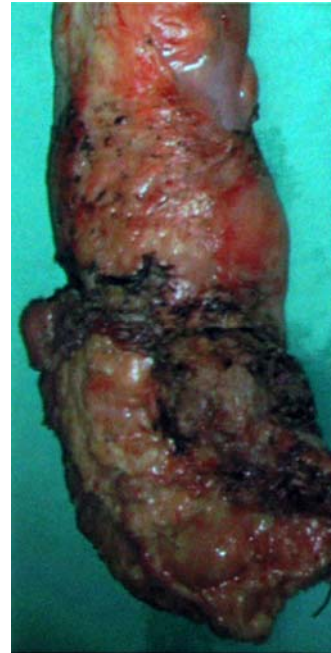
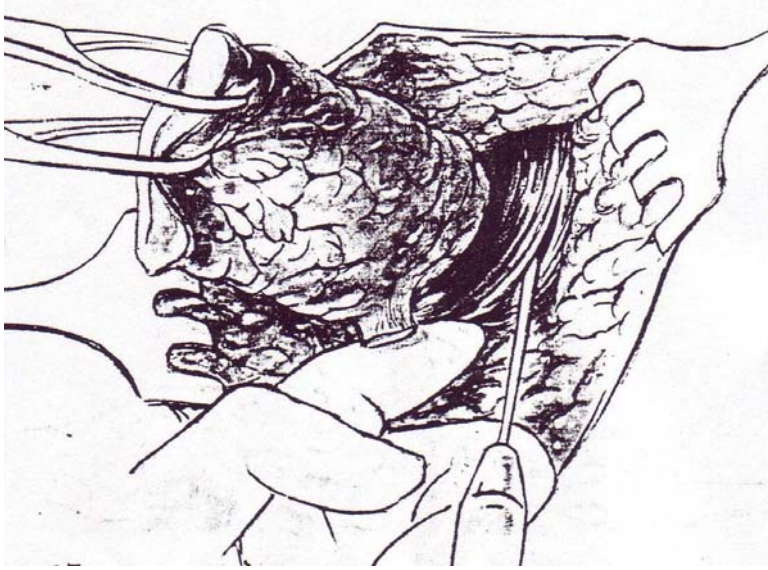


Εικόνα 5: Περινεϊκός χρόνος. Ελλειπτική τομή περίξ του πρωκτού. Διατομή του περιπρωκτικού λίπους μέχρι το ύψος των ανελεκτάρων μυών του πρωκτού.

Όταν η επέμβαση εκτελείται ταυτοχρόνως από δύο ομάδες χειρουργών -κοιλιακή και περινεϊκή-, ο περινεϊκός χρόνος της επεμβάσεως αρχίζει την στιγμή κατά την οποία εκτιμάται από τον χειρουργό του κοιλιακού χρόνου ότι η βλάβη είναι εξαιρεσίμη. Στην περίπτωση κατά την οποία δεν είναι διαθέσιμες δύο ομάδες χειρουργών, ο περινεϊκός χρόνος της επεμβάσεως ξεκινά με την ολοκλήρωση του κοιλιακού χρόνου και το περιτόναιο της πυέλου έχει κλειστεί κεντρικώς του κολοβώματος του ορθοσιγμοειδούς. Στους άνδρες, εκτελείται ελλειπτική τομή στο περινεϊκό δέρμα, ξεκινώντας περί τα 3-4cm προσθίως του πρωκτικού στομίου και καταλήγοντας στην κορυφή του κόκκυγα. Στις γυναίκες, η τομή ξεκινά ακριβώς οπισθίως της εισόδου του κόλπου και κατευθύνεται προς την κορυφή του κόκκυγα. Όταν ο όγκος είναι πρόσθιος, στο χειρουργικό παρασκεύασμα περιλαμβάνεται το περιφερικό τμήμα του οπισθίου τοιχώματος του κόλπου³⁷³.

Σε όλες τις περιπτώσεις ακολουθεί η διατομή του λίπους, το οποίο περιβάλλει τον πρωκτό και το δέρμα του παρασκευάσματος συλλαμβάνεται με τρεις λαβίδες τύπου Allis. Σύμφωνα με τον Holm, δεν είναι ογκολογικώς απαραίτητη η συναφαίρεση μεγάλης ποσότητας περινεϊκού λίπους και το εγχειρητικό όριο πρέπει να διαδράμει πλησίον των σφιγκτήρων. Ενώ ο πρωκτός έλκεται προς τα δεξιά του ασθενούς, ο βοηθός εισάγει οξυαίχμο άγκιστρο και έλκει το δέρμα του περινέου προς τα αριστερά. Στην συνέχεια, το περιορθικό λίπος τέμνεται μέχρι το διάφραγμα των ανεκλήρων μυών (εικόνα 5). Οι δύο κλάδοι των κάτω αιμορροϊδικών αγγείων μόλις περιφερικότερα από την επιφάνεια των ανεκλήρων μυών διαιρούνται με την χρήση διαθερμίας. Η ίδια τεχνική εφαρμόζεται και στην άλλη πλευρά του περινέου.

Στην συνέχεια, αφού αναγνωριστεί ο πρωκτοκοκκυγικός σύνδεσμος στην κορυφή του κόκκυγα, διαιρείται εγκαρσίως με τη διαθερμία. Το οπίσθιο τοίχωμα του ορθού προσφύεται με την περιτονία του Waldeyer στην προκοκκυγική και προϊερή περιοχή. Η διαίρεση της περιτονίας γίνεται οξέως είτε κατά τον διακοιλιακό χρόνο είτε σε αυτή την φάση του περινεϊκού χρόνου με νυστέρι ή διαθερμία ακριβώς κεντρικώς του πρωκτοκοκκυγικού συνδέσμου. Αν αυτή η περιτονία αποσχιστεί δυνατόν να τραυματιστεί το προϊερό φλεβικό πλέγμα και να προκληθεί σημαντική αιμορραγία.. Με την συμπλήρωση αυτού του βήματος είναι προφανές ότι η περινεϊκή και η κοιλιακή φάση της παρασκευής έχουν ενοποιηθεί, οπισθίως. Ακολουθώντας, ο χειρουργός εισάγει τον αριστερό του δείκτη υπό την αριστερή πλευρά του διαφράγματος του ανεκλήρα μυός και με την βοήθεια διαθερμίας διαιρείται ο μυς από πίσω προς τα πρόσω, φροντίζοντας να εγκαταλείπεται όσο δυνατόν μεγαλύτερο τμήμα του μυός επί του παρασκευάσματος (cylindrical type of resection). Για την επίτευξη αυτού του στόχου είναι προτιμώτερο ο ασθενής να τοποθετείται σε πρηνή θέση κατά την περινεϊκή φάση της επεμβάσεως. Σύμφωνα με πολύ πρόσφατη μελέτη, αυτός ο τύπος της εκτομής –ο οποίος αποτελεί μια πρόσφατη καινοτομία της ΚΠΕ- έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της συχνότητας της διατήσεως του ορθού κατά την παρασκευή και των θετικών ορίων εκτομής, και οδηγεί τελικώς στην βελτίωση των ογκολογικών αποτελεσμάτων της επεμβάσεως (εικόνες 6,7)³⁷³. Η διατομή του μυϊκού διαφράγματος συνεχίζεται μέχρι το ύψος της καμπύλης του ηβοορθικού μυός στο πρόσθιο τμήμα του περινέου αλλά όχι διαμέσου αυτού. Η ίδια τεχνική ακολουθείται για την διαίρεση του ανεκλήρα μυός και από την δεξιά πλευρά του περινέου.

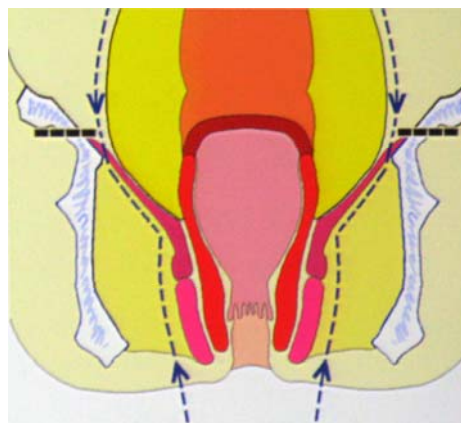
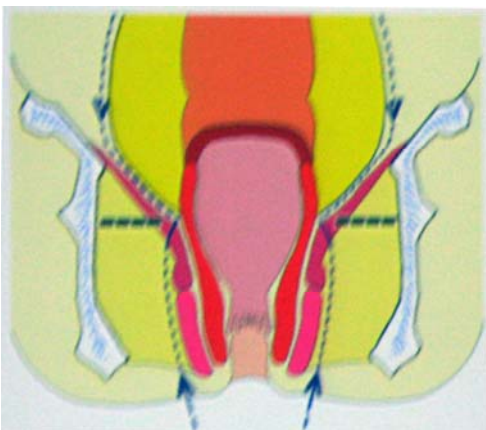


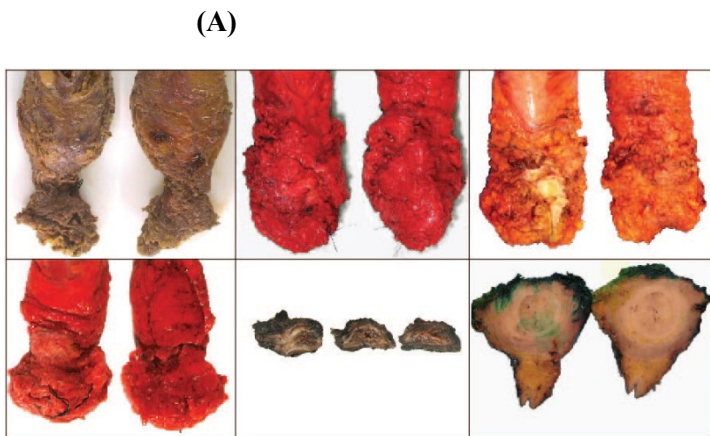
(A)

(B)

Εικόνα 6: Διαίρεση του ανεγκτήρα μύος (A) και χειρουργικό παρασκεύασμα ορθού με τον ανεγκτήρα μν (B).

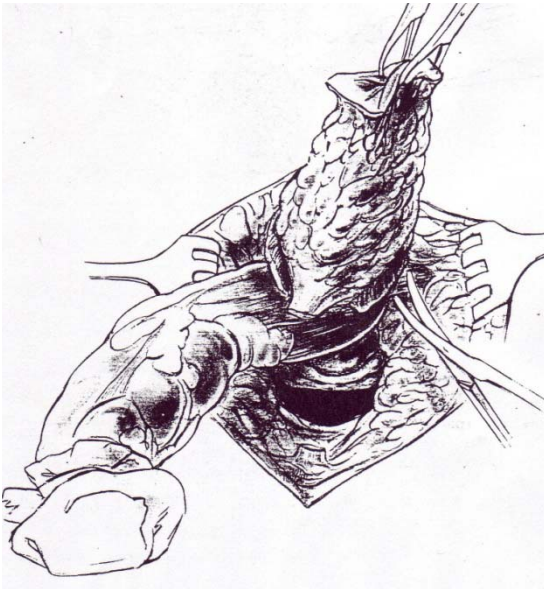
Ο σημαντικότερος κίνδυνος του περινεϊκού χρόνου της επεμβάσεως είναι ο τραυματισμός της ουρήθρας στους άνδρες. Για το λόγο αυτό, η παρασκευή του προσθίου τμήματος θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι την πλήρη αποσαφήνιση της ανατομίας της περιοχής και την ταυτοποίηση των υπολοίπων οδηγών σημείων. Για να διαλευκανθούν οι ανατομικές σχέσεις της περιοχής, το διαιρεμένο ορθοσιγμοειδές εξωτερικεύεται δια του οπισθίου ανοίγματος του περινεϊκού τραύματος (εικόνα 8). Ο δείκτης του χεριού εισάγεται υπό τον ηβοορθικό μν, ο οποίος διαιρείται με τη διαθερμία (εικόνα 9). Ο προστάτης ο οποίος έχει αναδειχθεί κατά τον κοιλιακό χρόνο της επεμβάσεως, καθίσταται ορατός από το άνοιγμα του περινέου. Η διαίρεση του ορθοουρηθρικού μύος είναι ασφαλής όταν διενεργείται παράλληλα της οπισθίας επιφανείας του προστάτη (εικόνες 10,11). Οι επιπολής εγκάρσιοι μύες του περινέου αναγνωρίζονται με δυσκολία, ειδικώς στους παχυσάρκους ασθενείς. Για λόγους ασφαλείας, η παρασκευή πρέπει να διενεργείται οπισθίως αυτών των μύων. Τελικώς, το παρασκεύασμα αφαιρείται μετά την διαίρεση των ινωδών προσφύσεων στον προστάτη.





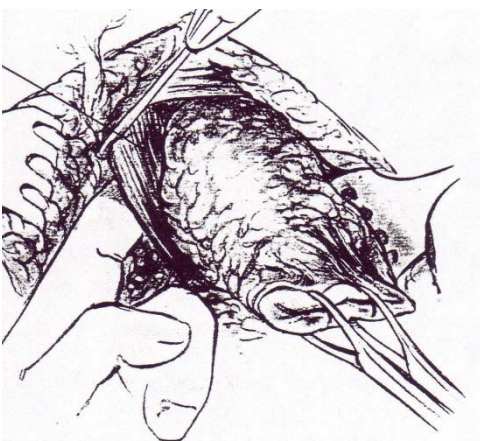
(Γ)

Εικόνα 7: Σχηματική αναπαράσταση των χειρουργικών ορίων της συμβατικής (Α) και της κυλινδρικής (Β) ΚΠΕ. Σύγκριση παρασκευασμάτων συμβατικής και κυλινδρικής ΚΠΕ



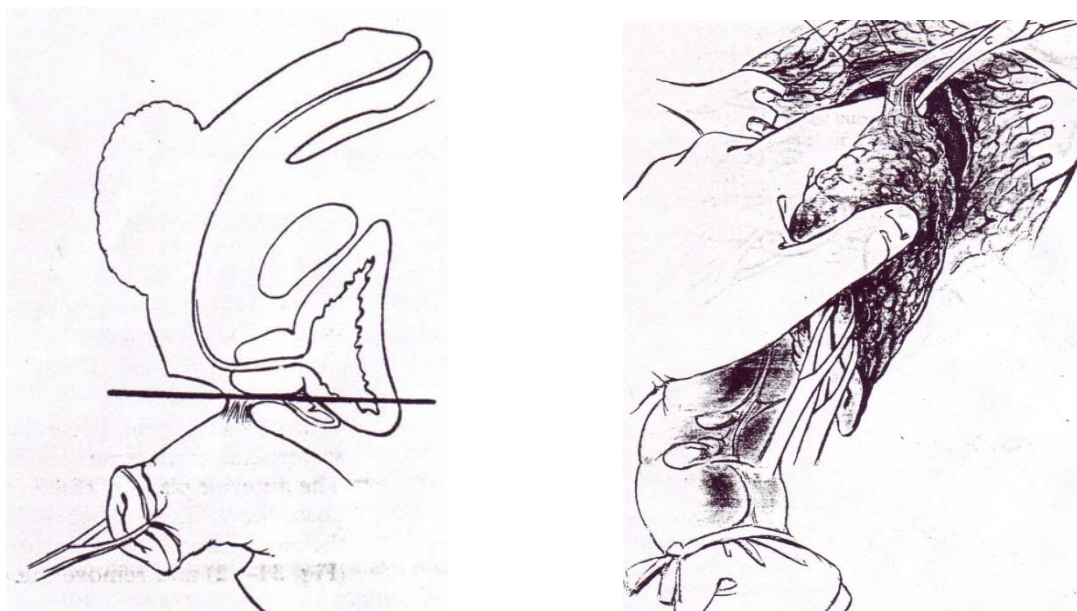
Εικόνα 8: Το διαμεμένο ορθοσιγμοειδές διεκβάλλεται δια του περινεϊκού ανοίγματος.

Είναι προφανές ότι στις γυναίκες δεν απαιτείται να ληφθούν οι ανωτέρω προφυλάξεις. Αν το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου πρόκειται να διατηρηθεί, το επίπεδο της προσθίας παρασκευής ορίζεται οπισθίως του κόλπου. Το τοίχωμα του κόλπου δεν θα πρέπει να τραυματιστεί ή να απαγγειωθεί κατά την διάρκεια της παρασκευής, για την αποφυγή αναπτύξεως περινεο-κολπικού συριγγίου. Αν το κατώτερο οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου πρόκειται να αφαιρεθεί, τούτο διατέμνεται με την διαθερμία μετά την διατομή του δέρματος του περινέου και του προδόμου του κόλπου, όπως έχει ήδη προαναφερθεί. Μετά την αφαίρεση του παρασκευάσματος, γίνεται έκπλυση του χειρουργικού πεδίου με άφθονο φυσιολογικό ορό και ακολουθεί επιμελής αιμόσταση³⁷⁴.



Εικόνα 9: Διαίρεση του δεξιού μέρους του ηβοορθικού μυός με την χρήση διαθερμίας.

Η σύγκλειση του περινεϊκού τραύματος στους άνδρες και στις γυναίκες με ακέραιο το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου, γίνεται κατά πρώτο σκοπό, εφόσον δεν υπάρχει επιμόλυνση με κοπρανώδες περιεχόμενο και η αιμόσταση είναι ικανοποιητική. Αρχικώς, εισάγονται δύο κλειστές παροχτετεύσεις, μέσω τραυμάτων του δέρματος του οπισθίου περινέου και σε απόσταση 4cm από τον κόκκυγα. Η κορυφή των παροχτετεύσεων τοποθετείται στον προϊερό χώρο, ενώ στερεώνονται με ράμμα κατά την έξοδο τους στο περινεϊκό δέρμα. Από την στιγμή κατά την οποία ο χειρουργός του κοιλιακού χρόνου της επεμβάσεως έχει συγκλείσει το πυελικό περιτόναιο, οι παροχτετεύσεις θα πρέπει να τεθούν σε λειτουργία με σκοπό να περιοριστεί, όσο το δυνατόν, η ανάπτυξη νεκρού χώρου μεταξύ συγκλεισθέντος περιτοναίου και πυελικού εδάφους. Σε ορισμένες περιπτώσεις το οπίσθιο τμήμα του διαφράγματος του ανελκτήρα είναι δυνατόν να ανακατασκευαστεί μερικώς με την χρήση μεμονωμένων ραφών πολυγλυκολικού οξέος. Η υπόλοιπη σύγκλειση του περινέου γίνεται με συρραφή του υποδορίου λίπους σε ένα ή δύο στρώματα, με ράμματα πολυγλυκολικού οξέος και του δέρματος με ράμματα nylon.



Εικόνες 10, 11: Διαίρεση του ορθοουρηθρικού μυός.

Στις περιπτώσεις των γυναικών στις οποίες έχει αφαιρεθεί το οπίσθιο τμήμα του κόλπου γίνεται προσπάθεια να κατασκευαστεί ένα υποκατάστατο του οπισθίου τοιχώματος, συρράπτοντας με μεμονωμένες ραφές πολυγλυκολικού οξέος το περινεϊκό λίπος με το εναπομείναν τμήμα του ανελκτήρα. Αν αυτό επιτευχθεί, τότε σε λίγους μήνες μετά την επέμβαση ο βλεννογόνος του κόλπου αναπτύσσεται επί του νέου πυελικού εδάφους, αποκαθιστώντας τον αυλό του. Πιθανό έλλειμμα του οπισθίου τοιχώματος του κόλπου επιπωματίζεται με γάζες, οι οποίες αφαιρούνται την τρίτη μετεγχειρητική μέρα. Η αφαίρεση των γαζών ακολουθείται από έκπλυση της περιοχής.

Λαπαροσκοπική Προσπέλαση

Η λαπαροσκοπική κοιλιοπερινεϊκή εκτομή θεωρείται ως ασφαλής και αποτελεσματική τεχνική για την αντιμετώπιση των κακώθων νεοπλασμάτων της ορθο-πρωκτικής περιοχής³⁷⁵. Σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα δεν διαφέρει σημαντικώς μεταξύ των δύο προσεγγίσεων –ανοικτής ή λαπαροσκοπικής-, ενώ η λαπαροσκοπική τεχνική υπερέχει στην ταχύτερη κινητοποίηση του ασθενούς και στην περιορισμένη χρήση αναλγητικών³⁷⁵. Όσον αφορά τα ογκολογικά αποτελέσματα, η πενταετής επιβίωση (ΛΑΠ:75,2% vs ΑΝ:76,5%) και το ελεύθερο νόσου διάστημα (ΛΑΠ:78,1% vs ΑΝ:73,6%), ομοίως δεν διαφέρει μεταξύ των δύο προσεγγίσεων³⁷⁶. Οι αντενδείξεις για την εφαρμογή της λαπαροσκοπικής

κοιλιοπερινεϊκής εκτομής, η προεγχειρητική προετοιμασία του ασθενούς καθώς και οι βασικές τεχνικές αρχές είναι παρόμοιες με εκείνες των άλλων λαπαροσκοπικών κολεκτομών.

Για την εκτέλεση της επεμβάσεως ο ασθενής τοποθετείται στο χειρουργικό τραπέζι όπως επί αριστερής κολεκτομής. Αντίστοιχη είναι και η τοποθέτηση των trocars. Συγκεκριμένως, η εγκατάσταση του πνευμοπεριτοναίου γίνεται από το περιομφαλικό trocar. Δύο επιπρόσθετα trocars τοποθετούνται στο δεξιό άνω και κάτω τεταρτημόριο πλαγίως του έξω χείλους της θήκης του ορθού κοιλιακού μυός, με τρόπο ώστε να αποφευχθεί πιθανή τρώση των επιγαστρικών αγγείων. Ένα τέταρτο trocar τοποθετείται στην θέση όπου σχεδιάζεται, να γίνει η κολοστομία.

Όπως και στις άλλες περιπτώσεις των κολεκτομών, η κινητοποίηση του παχέος εντέρου και η απολίνωση των κυρίων αγγειακών στελεχών γίνεται κατά προτίμηση από την μέση γραμμή προς την αριστερή πλαγία κοιλιακή χώρα υπό το μεσόκολο (medial-to-lateral), τόσο για ογκολογικούς όσο και για τεχνικούς λόγους ασφαλείας³⁷⁷. Στην προσπέλαση αυτή, το σιγμοειδές κόλον έλκεται προσθίως και περιφερικώς, προς τον αριστερό λαγόνιο βόθρο. Στην συνέχεια, η κάτω μεσεντέριος φλέβα αναγνωρίζεται, παρασκευάζεται, απολινώνεται και διαιρείται, όπως εμφανίζεται κάτω από τον σύνδεσμο του Treitz. Η κάτω μεσεντέριος αρτηρία παρασκευάζεται περί το 1cm περιφερικώς της εκφύσεως της από την αορτή. Σε αυτή τη φάση θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή, ώστε να μην τραυματιστούν τα υπογάστρια νεύρα. Ο κυτταρολιπώδης ιστός, μαζί με τους λεμφαδένες, ο οποίος περιβάλλει την έκφυση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας φέρεται περιφερικώς με την χρήση ψαλιδιού υπερήχων για να συναφαιρεθεί με το παρασκεύασμα, έτσι ώστε να απογυμνωθεί η έκφυση της αρτηρίας, η οποία απολινώνεται με συνδετήρες και στην συνέχεια διαιρείται. Η παρασκευή συνεχίζεται με την είσοδο στον χώρο ο οποίος ορίζεται προσθίως από το μεσοσιγμοειδές και οπισθίως από τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, μεταξύ των δύο πετάλων της περιτονίας του Toldt. Κατά μήκος αυτού του χώρου, το αριστερό κόλον με το σύστοιχο μεσόκολο παρασκευάζονται κεντρικώς μέχρι την είσοδο στον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο προσθίως του κάτω χείλους του παγκρέατος, πλαγίως μέχρι την αριστερή κολοπαρειακή αύλακα και περιφερικώς μέχρι το ακρωτήριο των μαιευτήρων, αφήνοντας οπισθίως τον αριστερό ουρητήρα και τα σπερματικά ή ωθηκικά αγγεία. Η προς τα άνω παρασκευή διευκολύνει αργότερα την κινητοποίηση της αριστερής κολικής καμπής, εάν αυτή απαιτηθεί. Η κινητοποίηση του αριστερού κόλου ολοκληρώνεται με την διαίρεση του περιτοναίου της αριστερής κολοπαρειακής αύλακας, από την αριστερή κολική καμπή μέχρι το αριστερό πλάγιο του ορθού.

Στην συνέχεια, επιλέγεται το σημείο όπου θα διαιρεθεί το παχύ έντερο κεντρικώς με την χρήση του ενδοσκοπικού κοπτοράπτη. Μετά την διαίρεση, το περιφερικό κολόβωμα συλλαμβάνεται και έλκεται με τέτοιο τρόπο ώστε να διευκολύνεται η είσοδος στον προϊερό χώρο. Η παρασκευή συνεχίζεται οπισθίως μέχρι το κεντρικό ύψος του ορθοϊερου συνδέσμου και χωρίς την αναγνώριση των ανελκτήρων μυών, με σκοπό την εκτέλεση κυλινδρικής ΚΠΕ. Η διαίρεση του ορθοϊερού συνδέσμου και η αναγνώριση των ανελκτήρων μυών³⁷⁸ συνεπάγεται την δημιουργία παρασκευάσματος με κυκλωτή εντομή (waist), γεγονός το οποίο παραβιάζει τις αρχές κυλινδρικής ΚΠΕ. Οι πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού διατέμνονται με την χρήση ψαλιδιού υπερήχων. Ομοίως, με την χρήση ψαλιδιού υπερήχων, παρασκευάζεται το ορθό προσθίως, όπως περιγράφηκε κατά την ανοικτή προσπέλαση. Μετά την πλήρη κινητοποίηση του ορθού, ο περινεϊκός χρόνος της επεμβάσεως εκτελείται όπως και στην ανοικτή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή και το χειρουργικό παρασκεύασμα αποσύρεται από το περινεϊκό τραύμα. Τοποθετείται παροχέτευση –κατά προτίμηση κενού- με τρόπο τέτοιο ώστε να εξέλθει από κάποιο trocar πριν την σύγκλειση του περινεϊκού τραύματος. Ακολούθως, το περινεϊκό τραύμα συγκλείεται και επανεγκαθίσταται το πνευμοπεριτόναιο. Το κεντρικό κολόβωμα του παχέος εντέρου φέρεται διαμέσου της τομής δια της οποίας εισάγεται το trocar στο αριστερό κάτω τεταρτημόριο και κατασκευάζεται η τελική κολοστομία³⁷⁷.

Στην περίπτωση κατά την οποία επιλεγεί η «από τα πλάγια προς την μέση γραμμή τεχνική» (lateral-to-medial), το σιγμοειδές έλκεται προς τα έσω και το περιτόναιο διαιρείται κατά μήκος της λευκής γραμμής του Toldt μέχρι την σπληνική καμπή. Καθώς το αριστερό κόλο απελευθερώνεται από τις διάφορες προσφύσεις του περιτοναίου, αναγνωρίζονται το ακρωτήριο των μαιευτήρων, ο αριστερός ουρητήρας, τα αριστερά σπερματικά ή ωθηκικά αγγεία και η περιτονία του Gerota. Το εγκάρσιο κόλον κινητοποιείται με την διαίρεση του γαστροκολικού και του σπληνοκολικού συνδέσμου και των άλλων οπισθοπεριτοναϊκών προσφύσεων στην περιοχή της σπληνικής καμπής. Έχοντας τον ασθενή τοποθετημένο σε θέση Trendelenburgh, το σιγμοειδές έλκεται προσθίως και πλαγίως έτσι ώστε να αναγνωριστούν τα κάτω μεσεντέρια αγγεία³⁷⁹. Στην συνέχεια, διανοίγεται ένα παράθυρο στο μεσεντέριο και ο αγγειακός μίσχος των κάτω μεσεντερίων αγγείων διαιρείται με την χρήση

ενδοσκοπικού αγγειακού συραπτικού εργαλείου, ή με την χρήση συσκευής Ligasure. Τα επόμενα στάδια της επεμβάσεως είναι ίδια και ως έχουν ήδη περιγραφεί.

Είναι αρκετά ενδιαφέρον το εύρημα από πολύ πρόσφατη μελέτη προερχόμενη από την Ολλανδική Πολυκεντρική Μελέτη (Dutch Trial) ότι η ΚΠΕ σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα τοπικής υποτροπής στον προϊερό χώρο συγκριτικώς με άλλες περιοχές της πυέλου, ακόμα και με αρνητικό κυκλοτερές όριο εκτομής. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη επιβεβαιώθηκε παλαιότερο εύρημα ότι οι υποτροπές στην θέση αυτή έχουν την χειρότερη πρόγνωση μαζί με τις πλάγιες και σε αντίθεση με τις πρόσθιες ή τις αναστομωτικές, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα μετά από χαμηλή προσθία εκτομή. Πάντως, στην μελέτη αυτή δεν διερευνάται η τυχόν επίπτωση της λαπαροσκοπικής προσεγγίσεως στην τοπική υποτροπή και τα ογκολογικά αποτελέσματα. Αντιστοίχως, τα ευρήματα από την μελέτη MERCURY δείχνουν ότι οι ασθενείς με καρκίνο του ορθού οι οποίοι υποβάλλονται σε ΚΠΕ έχουν πλέον εκτεταμένους τοπικώς όγκους και μεγαλύτερο ποσοστό θετικών ορίων εκτομής, ενώ μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών από την ομάδα αυτή υποβάλλεται σε προεγχειρητική χημειο-ακτινο-θεραπεία³⁸⁰.

Η τρέχουσα περίοδος της χειρουργικής του ορθού χαρακτηρίζεται από την εντεινομένη προσπάθεια εφαρμογής επεμβάσεων διατηρήσεως του σφιγκτηριακού μηχανισμού. Σε μια προσπάθεια καθορισμού ασφαλεστέρων κριτηρίων εφαρμογής τέτοιων επεμβάσεων και αποφυγής της ΚΠΕ, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι, όταν πρόκειται για καρκίνο του οποίου το κατώτερο όριο ευρίσκεται στην οδοντωτή γραμμή ή κάτω απ' αυτήν, ακόμη και αν η μεσοσφικτηριακή αύλακα δεν φαίνεται διηθημένη, ή όταν υπάρχει προεγχειρητική ιστολογική διάγνωση χαμηλής διαφοροποίησης του όγκου ή βλεννώδους καρκινώματος, τότε η ΚΠΕ αποτελεί μονόδρομο³⁸¹.

Η κυλινδρική ΚΠΕ (cylindrical ή extralevator APR) φαίνεται να δίδει τα καλύτερα αποτελέσματα, αφού τα πρώτα ενθαρρυντικά ευρήματα μεμονωμένων σειρών επιβεβαιώνονται από τα αποτελέσματα πρόσφατης ευρωπαϊκής πολυκεντρικής μελέτης. Σύμφωνα με αυτήν, η κυλινδρική ΚΠΕ οδηγεί σε αφαίρεση περισσότερου ιστού με αποτέλεσμα την μείωση του ποσοστού του θετικού κυκλοτερούς ορίου εκτομής από 50% σε 20%, αλλά όμως και την αύξηση των επιπλοκών του περινεϊκού τραύματος.

ΙΓ. ΔΙΑΣΦΙΓΚΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Η εφαρμογή των κυκλικών συρραπτικών αναστομωτήρων στην χειρουργική του παχέος εντέρου κατά τις τελευταίες δεκαετίες, καθώς και η επινόηση της τεχνικής της κολοπρωκτικής αναστομώσεως είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική μείωση των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού με συνοδό μόνιμη κολοστομία. Επιπλέον, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η πραγματοποίηση ιδιαίτερος «χαμηλών» αναστομώσεων δεν συνοδεύεται από συμβιβασμούς στην ριζικότητα και άρα ογκολογική επάρκεια της επεμβάσεως. Η στροφή της ιατρικής και γενικότερα του υγειονομικού συστήματος όχι μόνο στην θεραπεία αλλά και στην ποιότητα ζωής των ασθενών, σε συνδυασμό με τις τεχνολογικές εξελίξεις, οδήγησαν στην εφαρμογή της κοιλιοπερινεϊκής εκτομής σχεδόν αποκλειστικώς σε ασθενείς με όγκους του ορθού οι οποίοι εντοπίζονται μέχρι 1-2cm κεντρικότερα της οδοντωτής γραμμής και όταν η τοπική εκτομή δεν έχει ένδειξη. Πάντως, ακόμα και σήμερα, η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού αποτελεί την κύρια θεραπευτική μέθοδο αντιμετώπισης του καρκίνου του κάτω τριτημορίου του ορθού, ενώ η μόνιμη κολοστομία είναι η κατάληξη του 20% περίπου των ασθενών με καρκίνο του ορθού³⁸².

Η εφαρμογή της κοιλιοπερινεϊκής εκτομής του ορθού στηρίζεται όχι μόνο σε λειτουργικούς αλλά κυρίως σε ογκολογικούς λόγους, αφού μέχρι πρόσφάτως πιστευόταν ότι η συγκεκριμένη επέμβαση επιτυγχάνει την καλύτερη λεμφαδενική κάθαρση του πυελικού εδάφους και των περιπρωκτικών λεμφαδένων. Η γνώση αυτή φαίνεται να ανατρέπεται, αφού πρόσφατες ανατομικές μελέτες, σε συνδυασμό με την κλινική εμπειρία η οποία έχει συσσωρευτεί από την εφαρμογή της ολικής εκτομής του μεσοορθού, υποδηλώνουν ότι η λεμφική αποχέτευση του ορθού γίνεται κυρίως, αν όχι ολοκληρωτικώς, μέσω των λεμφαγγείων του μεσοορθού και όχι από λεμφαγγεία του πυελικού εδάφους και της περιπρωκτικής περιοχής^{383, 384}. Από λειτουργική άποψη, η μερική ή η πλήρης εκτομή του έσω σφιγκτήρα, η οποία θεωρείται ογκολογικώς αναγκαία σε περιπτώσεις όγκων οι οποίοι ευρίσκονται στο κατώτερο ορθό μέχρις και εντός του πρωκτικού σωλήνα, πιστευόταν ότι οδηγεί σε σοβαρή διαταραχή της λειτουργίας της περιοχής και συνεπώς η μόνιμη κολοστομία στα πλαίσια της κοιλιοπερινεϊκής εκτομής ήταν η ενδεδειγμένη λύση. Όμως, η παρουσία της μόνιμης κολοστομίας συνοδεύεται από μια σειρά οργανικών και ψυχολογικών προβλημάτων τα οποία επηρεάζουν σημαντικώς την ποιότητα της ζωής του ασθενούς, ενώ με την εφαρμογή νέων τεχνικών διατηρήσεως του σφιγκτηριακού μηχανισμού, όχι μόνο επιτυγχάνεται μια ογκολογικώς πλήρης εκτομή, αλλά διατηρείται και η λειτουργική επάρκεια της περιοχής³⁸⁵.

Η διασφιγκτηριακή εκτομή του ορθού, η οποία εμφανίστηκε στην κλινική πράξη στα μέσα της δεκαετίας του 1980, θεωρείται η πλέον «ακραία» μορφή εκτομής του ορθού για πολύ χαμηλούς καρκίνους. Αφορά την εκτομή του ορθού με ταυτόχρονη διακοιλιακή και περινεϊκή προσπέλαση και συναφαίρεση τμήματος ή ολοκλήρου του έσω σφιγκτήρα με σκοπό την εξασφάλιση ενός επαρκούς κυκλοτερούς υγιούς ορίου. Ακολουθεί η αποκατάσταση της συνεχείας του εντερικού σωλήνα με την διαπρωκτική αναστόμωση του κατιόντος κόλου με το πρωκτόδερμα.

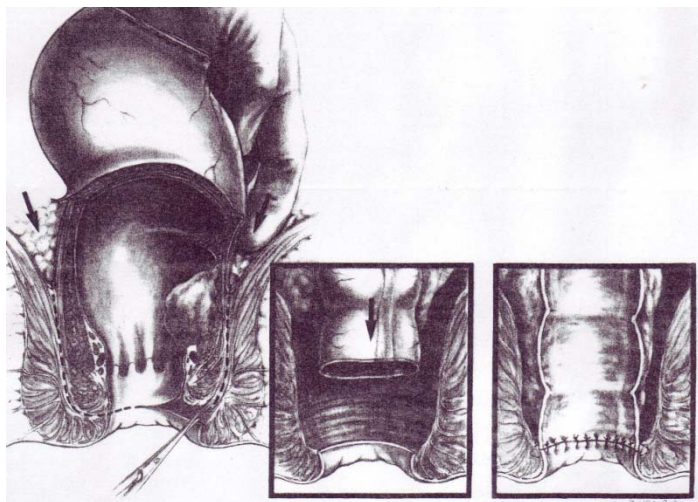
Τεχνική

Την προηγούμενη της επεμβάσεως, ο ασθενής υποβάλλεται σε προετοιμασία εντέρου. Για την εκτέλεση της επεμβάσεως, τοποθετείται σε θέση λιθοτομής. Ο κοιλιακός χρόνος της εγχειρήσεως συνίσταται στην πλήρη κινητοποίηση του ορθού μέχρι το πυελικό έδαφος και στην πλήρη εκτομή του μεσοορθού. Ο χρόνος αυτός δεν διαφέρει από τον αντίστοιχο της προσθίας εκτομής και πραγματοποιείται είτε με ανοικτή είτε με λαπαροσκοπική προσπέλαση^{345, 385}.

Ο πρωκτικός χρόνος της επεμβάσεως ξεκινά με την επιλογή ενός καταλλήλου, αυτομάτου και ατραυματικού πρωκτικού διαστολέα, ο οποίος εξασφαλίζει καλή πρόσβαση στην περιοχή. Στην συνέχεια, ένα διάλυμα φυσιολογικού ορού με αγγειοσυσπαστική ουσία ενίεται περιφερικώς της οδοντωτής γραμμής. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται, αφενός μικρότερη αιμορραγία και αφετέρου διευκολύνεται η είσοδος στο μεσοσφιγκτηριακό χώρο σε δεύτερο χρόνο. Στην συνέχεια εκτελείται κυκλοτερής τομή στο πρωκτόδερμα. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην διατήρηση επαρκούς μήκους πρωκτοδέρματος, για την κατασκευή της κολοπρωκτικής αναστομώσεως. Μετά την διάνοιξη του πρωκτοδέρματος και του υποδορίου, ορισμένοι χειρουργοί αποκλείουν το περιφερικό πρωκτικό κολόβωμα του υπό εκτομή εντέρου με ράμμα περιπάρεσης, για την αποφυγή εμφυτεύσεως καρκινικών κυττάρων στο τραύμα κατά την διάρκεια της περινεϊκής φάσεως της επεμβάσεως³⁸⁶.

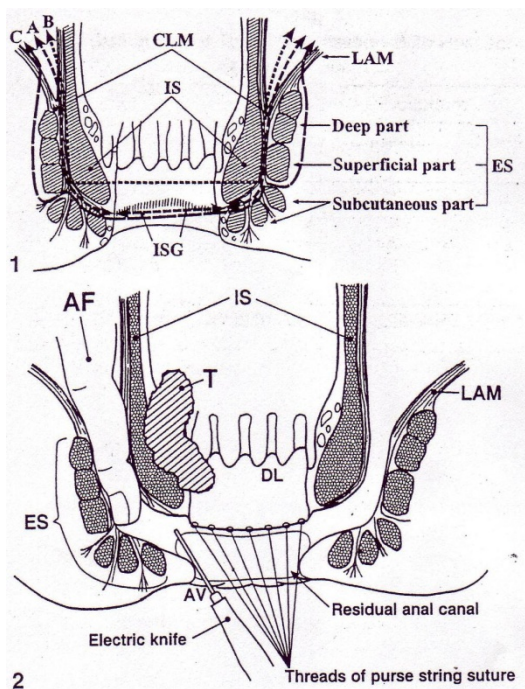
Ακολουθεί η αναγνώριση του έξω σφιγκτήρα, με την μορφή λευκωπού δακτυλίου, και ο διαχωρισμός του από τον έξω σφιγκτήρα και τον ηβοορθικό μυ. Ο χρόνος αυτός διευκολύνεται από τον χειρουργό, ο οποίος εκτελεί την κοιλιακή φάση της, με την προς τα κάτω προώθηση των δακτύλων του, τα οποία εφάπτονται του τοιχώματος του κινητοποιημένου ορθού (εικόνα 1).

Η ολική εκτομή του έξω σφιγκτήρα δεν κρίνεται αναγκαία στην περίπτωση κατά την οποία ο όγκος ευρίσκεται κεντρικότερα της οδοντωτής γραμμής και σε απόσταση μέχρι 2cm απ' αυτήν και παραλλήλως ο πρωκτικός σωλήνας είναι μακρύς. Στην περίπτωση αυτή ο ασθενής υποβάλλεται σε υφολική εκτομή του έξω σφιγκτήρα. Η τομή στο πρωκτόδερμα ευρίσκεται μεταξύ της οδοντωτής γραμμής και της μεσοσφιγκτηριακής αύλακας, ενώ είναι αντιληπτό ότι διατηρείται το υποδόριο τμήμα του έξω σφιγκτήρα. Κατά συνέπεια, η θέση της κολοπρωκτικής αναστομώσεως ευρίσκεται σε απόσταση περίπου 5-10mm περιφερικώς της οδοντωτής γραμμής (εικόνα 2).



Εικόνα 1: Η διακεκομμένη γραμμή καθορίζει την έκταση της εκτομής. Ο έξω σφιγκτήρας του πρωκτού διατηρείται. Η αναστόμωση διενεργείται με διακεκομμένες ραφές.

Αντιθέτως, στην περίπτωση κατά την οποία ο όγκος διηθεί την οδοντωτή γραμμή ή επεκτείνεται περιφερικότερα αυτής, είναι απαραίτητη η εκτομή όλου του έξω σφιγκτήρα και η τομή στο πρωκτόδερμα διενεργείται στο ύψος της μεσοσφιγκτηριακής αύλακας. Τέλος, στις περιπτώσεις, όπου υπάρχει διήθηση του έξω σφιγκτήρα αφαιρείται η επιπολής και η εν τω βάθει μοίρα του έξω σφιγκτήρα και διατηρείται μόνο η υποδορία μοίρα³⁸⁶. Αν και η διάκριση μεταξύ των επιμέρους μοιρών του έξω σφιγκτήρα δεν είναι ευδιάκριτη, η παρουσία χαλαρού σχετικά συνδετικού ιστού μεταξύ τους βοηθά στον διαχωρισμό τους.



Εικόνα 2: 1Α: Ολική διασφιγκτηριακή εκτομή του ορθού με ολική αφαίρεση του έξω σφιγκτήρα. 1Β: Υφολική διασφιγκτηριακή εκτομή με μερική διατήρηση του έξω σφιγκτήρα. 1C: Ολική διασφιγκτηριακή εκτομή με αφαίρεση της εν τω βάθει και επιπολής μοίρας του έξω σφιγκτήρα. CLM: Κοινός επιμήκης μυς, ES: Έξω σφιγκτήρας, IS: Έσω σφιγκτήρας, ISG: Διασφιγκτηριακή αύλακα, LAM: Ανεκκτήρας μυς του πρωκτού. 2Α: Διακοιλιακή καθοδήγηση του περινεϊκού χρόνου. Το έξω στόμιο του πρωκτού συγκλείεται με ράμματα. AV: Πρωκτοπεριναϊκό όριο, T: Όγκος (Από βιβλιογραφική αναφορά υπ' αριθμόν 7).

Μετά την πλήρη κινητοποίηση του ορθού, το χειρουργικό παρασκεύασμα διεκβάλλεται δια του πρωκτικού σωλήνα. Ακολουθεί έκπλυση της πυέλου και του περινεϊκού τραύματος με φυσιολογικό ορό και ιωδιούχο ποβιδόνη και το κατιόν κόλον φέρεται στο περίνεο για την κατασκευή της κολοπρωκτικής αναστομώσεως. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται μεμονωμένες ραφές, οι οποίες περιλαμβάνουν ολόκληρο το τοίχωμα του κόλου κεντρικώς και το πρωκτόδερμα και τμήμα του έξω σφιγκτήρα περιφερικώς. Η καθήλωση του εναπομείναντος πρωκτοδέρματος επί του έξω σφιγκτήρα, ανακατασκευάζει κατά κάποιο τρόπο τον πρωκτικό σωλήνα και το γεγονός αυτό βοηθά στην διατήρηση της ικανότητας διακρίσεως της φύσεως του περιεχομένου του εντέρου και την αποφυγή απωλείας βλέννης (εικόνα 3).



Εικόνα 3: Κατασκευή της κολοπρωκτικής αναστόμωσης

Για την μεγαλύτερη βελτίωση των λειτουργικών αποτελεσμάτων μετά από διασφιγκτηριακή εκτομή του ορθού έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι κατασκευής νεοορθού, όπως η νεολήκυθος τύπου J³⁸⁷. Όμως η κατασκευή της νεολήκυθου τύπου J παρουσιάζει πολλές φορές ιδιαίτερες τεχνικές δυσκολίες, είτε λόγω της παρουσίας παχέος μεσοκόλου του κατιόντος, είτε λόγω της υπάρξεως στενής πυέλου και μακρού πρωκτικού σωλήνα, είτε συχνότερα λόγω της σύγχρονης παρουσίας περισσοτέρων του ενός από τους ανωτέρω ανατομικούς παράγοντες³⁸⁸. Εναλλακτικώς, για την υπερπήδηση των προηγούμενων τεχνικών δυσκολιών, έχει προταθεί η κολοπλαστική (αντίστοιχη της πυλωροπλαστικής). Στην τεχνική αυτή, η οποία εφαρμόζεται και μετά από χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού, γίνεται διατομή του τοιχώματος του κολοβώματος του παχέος εντέρου κατά τον επιμήκη άξονά του και συρραφή του κατά τον εγκάρσιο, περί τα 4-6cm κεντρικώς του προς αναστόμωση άκρου του. Θα πρέπει όμως να αναφερθεί ότι, παρότι τα πρώτα αποτελέσματα της νέας αυτής τεχνικής είναι ενθαρρυντικά³⁸⁹, δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για την ασφαλή αποτίμησή της.

Κριτήρια Εφαρμογής

Ο ασθενής με καρκίνο του ορθού, υποψήφιος να υποβληθεί σε διασφιγκτηριακή εκτομή του ορθού, οφείλει να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια:

- όγκος του κατώτερου ορθού και του πρωκτικού σωλήνα,
- επέκταση του όγκου στο τοίχωμα του ορθού και όχι πέραν του έξω σφιγκτήρα (καθορίζεται με MRI). Υποστηρίζεται, ότι ένα υγιές κυκλοτερές όριο >1mm καθιστά τον ασθενή υποψήφιο για την μέθοδο³⁹⁰. Επιπροσθέτως, το MRI αποτελεί εξαιρετικό εργαλείο για την εκτίμηση πιθανής διηθήσεως του σφιγκτηριακού μηχανισμού,

- διάμετρος όγκου >1cm,
- καλής ή μετρίας διαφοροποίησης όγκος,
- προεγχειρητικώς ελεγχμένη ικανοποιητική σφιγκτηριακή λειτουργία,
- απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων,
- η απόσταση του όγκου από το όριο του πρωκτού να έχει μετρηθεί με το άκαμπτο σιγμοειδοσκόπιο και με τον ασθενή τοποθετημένο στην πλαγία κατακεκλιμένη θέση,
- υποβολή σε προεγχειρητική χημειο-ακτινο-θεραπεία, με στόχο την ελάττωση της συχνότητας των τοπικών υποτροπών.

Παρότι το θέμα των ενδείξεων και κριτηρίων είναι ακόμη υπό διερεύνηση, οι ειδικοί συμφωνούν ότι απόλυτες αντενδείξεις για την εφαρμογή της διασφιγκτηριακής εκτομής του ορθού αποτελούν: α) οι αδιαφοροποίητοι όγκοι, β) οι όγκοι T4 και γ) η προϋπάρχουσα ακράτεια κοπράνων.

Αποτελέσματα

Οι κύριοι παράμετροι αποτιμώσεως της διασφιγκτηριακής εκτομής στην θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του κατώτερου ορθού είναι η ογκολογική επάρκεια της μεθόδου και τα λειτουργικά αποτελέσματα, τα οποία σχετίζονται με τους μηχανισμούς της εγκρατείας. Ο σχετικά μικρός αριθμός δημοσιευμένων μελετών χαρακτηρίζεται από ανομοιογένεια όσον αφορά τις ομάδες των ασθενών, τα κριτήρια επιλογής και τον ακολουθούμενο θεραπευτικό αλγόριθμο, όπως για παράδειγμα την θέση της εφαρμογής προεγχειρητικής ή μετεγχειρητικής ακτινο-χημειο-θεραπείας. Επιπλέον, πρόκειται αποκλειστικώς για μη τυχαιοποιημένες, μάλλον μικρές, σειρές ασθενών από ένα κέντρο. Ο σημαντικότερος δείκτης της ογκολογικής επαρκείας μιας επεμβάσεως είναι η τοπική υποτροπή. Οι Tietz και συν, σε μια σειρά 26 ασθενών ύστερα από μια περίοδο μετεγχειρητικής παρακολούθησεως 39 μηνών, κατέγραψαν ποσοστό τοπικής υποτροπής της τάξεως του 3.4%. Όσον αφορά τα λειτουργικά αποτελέσματα, το ποσοστό της ελάσσονος ακρατείας στην ανωτέρω μελέτη ήταν 27%, ενώ δεν αναφέρεται περίπτωση ασθενούς με μετεγχειρητική μείζονα ακράτεια. Στην συγκεκριμένη μελέτη δεν αναφέρεται η διενέργεια μανομετρικού ελέγχου για την προεγχειρητική και μετεγχειρητική εκτίμηση της ορθοπρωκτικής λειτουργίας. Τούτο, όμως, επιχείρησαν στην μελέτη τους οι Willis και συν³⁹¹ και διαπίστωσαν καλά λειτουργικά αποτελέσματα και ικανοποιητική ποιότητα ζωής μετεγχειρητικώς, παρά την σημαντική μείωση των μέσων πιέσεων του πρωκτικού σωλήνα. Ανάλογα λειτουργικά αποτελέσματα αναφέρουν και οι Saito και συν³⁸⁶ σε σχετικώς πρόσφατη μελέτη, ενώ τοπική υποτροπή της νόσου εμφάνισε ένας από τους 35 ασθενείς, μετά από περίοδο μετεγχειρητικής παρακολούθησεως 23 μηνών. Σε μια μεγάλη σειρά 117 ασθενών, η οποία δημοσιεύτηκε προσφάτως από τους πρωτοπόρους χειρουργούς της μεθόδου, το ποσοστό τοπικής υποτροπής ήταν 5.3% σε διάστημα μετεγχειρητικής παρακολούθησεως 73 μηνών³⁹². Οι ασθενείς αυτής της σειράς εμφάνισαν σταδιακή αποκατάσταση των μετεγχειρητικών πιέσεων συγκρατήσεως του πρωκτού στα προεγχειρητικά επίπεδα, με την συμπλήρωση του πρώτου έτους. Αντιθέτως, οι πιέσεις ηρεμίας του πρωκτικού σωλήνα δεν αποκαταστάθηκαν στο προεγχειρητικό επίπεδο. Οι ανωτέρω μεταβολές στην μανομετρική εικόνα του πρωκτικού σωλήνα είχαν ως κλινική αντανάκλαση την εμφάνιση μείζονος ακρατείας σε ένα ασθενή (0.8%) και ελάσσονος σε 16 (13.7%)³⁹². Τα ποσοστά αυτά τα οποία φαίνονται ιδιαίτερος αισιόδοξα δεν επιβεβαιώνονται από νεότερες μελέτες στις οποίες διαπιστώνεται ότι μόνο το 41% των ασθενών αναφέρει πλήρη εγκράτεια, ενώ το 24% αναφέρει μείζονα ακράτεια³⁹³. Στην ίδια μελέτη αναδεικνύεται ο σημαντικός ρόλος της προεγχειρητικής ακτινο-χημειο-θεραπείας στα λειτουργικά μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Τα ανωτέρω ευρήματα επιβεβαιώνονται από νεότερη μελέτη, όπου η προεγχειρητική ακτινο-χημειο-θεραπεία αναδείχθηκε ως ο σημαντικότερος αρνητικός προγνωστικός παράγοντας της επαρκούς ορθοπρωκτικής λειτουργίας, μετεγχειρητικώς³⁹⁴. Επιπροσθέτως, είναι εύλογο ότι τα λειτουργικά αποτελέσματα σχετίζονται με την έκταση της εκτομής του έσω σφιγκτήρα (μερική, υφολική και ολική), καθιστώντας επιτακτική την καλή επιλογή των ασθενών, ιδιαιτέρως προ της ολικής εκτομής³⁹⁵. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, υποστηρίζεται ότι η διασφιγκτηριακή εκτομή αποτελεί μια καλή εναλλακτική λύση έναντι της κοιλιοπερινεϊκής εκτομής³⁹⁶. Επιπλέον, προτείνεται η κατασκευή νεοληκύθου τύπου J για την βελτίωση των λειτουργικών αποτελεσμάτων και η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία για την βελτίωση των ποσοστών τοπικής υποτροπής³⁹⁶. Αν και η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς τα λειτουργικά αποτελέσματα, θεωρείται μάλλον αναγκαία αφού παρατηρούνται σημαντικώς χαμηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής στους ασθενείς με διασφιγκτηριακή εκτομή και προεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε

σύγκριση με αυτούς οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε ακινοθεραπεία πριν την διασφιγκτηριακή εκτομή. Τα ανωτέρω δεδομένα επιβάλλουν την αυστηρή επιλογή των ασθενών, με βάση τον έλεγχο της ορθοπρωκτικής λειτουργίας προεγχειρητικώς. Ένα επιπρόσθετο ζήτημα το οποίο τίθεται προς διερεύνηση από την ανωτέρω ανασκόπηση είναι τα χειρότερα ογκολογικά αποτελέσματα τα οποία παρατηρούνται σε ασθενείς με επινεμημένους τοπικώς λεμφαδένες, σε σύγκριση με αυτούς των οποίων ο όγκος περιορίζεται στον τοίχωμα του κατωτέρου ορθού³⁹⁷.

Από τις ανωτέρω μελέτες συνάγεται ότι το ποσοστό τοπικής υποτροπής της νόσου από μετά διασφιγκτηριακή εκτομή είναι συγκρίσιμο με το αντίστοιχο μετά από κοιλιοπενεϊκή εκτομή. Τούτο υποδηλώνει την ογκολογική επάρκεια της τεχνικής, η οποία επιβεβαιώνεται περαιτέρω από τα αποτελέσματα προσφάτων μελετών. Συγκεκριμένως, για ασθενείς σταδίου I κατά TNM, το ποσοστό ασθενών ελευθέρου νόσου στην 5ετία ανέρχεται στο 100%, ενώ για ασθενείς σταδίου II και σταδίου III στο 83,5% και 72%, αντιστοίχως³⁹⁸. Επίσης, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για ασθενείς T_{1,2}N_{0,1}M₀ ανέρχεται στο 97%³⁹⁹.

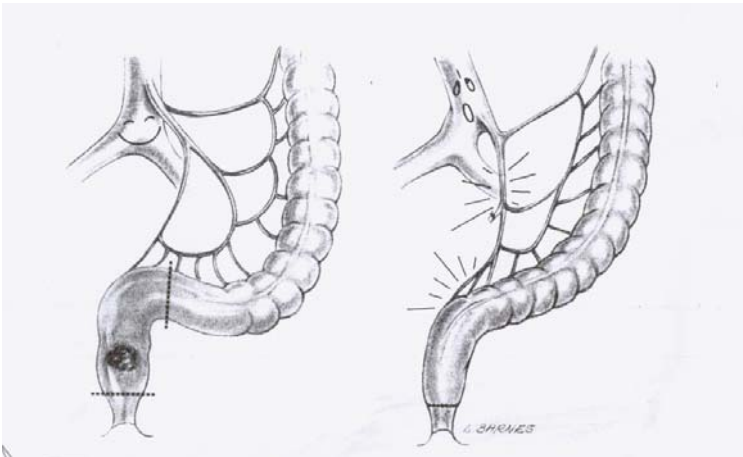
Το βασικό πλεονέκτημα της διασφιγκτηριακής εκτομής του ορθού είναι η αποφυγή μόνιμης κολοστομίας με παράλληλη διατήρηση της σφιγκτηριακής λειτουργίας του πρωκτού, η οποία προσδίδει ικανοποιητική ποιότητα ζωής. Θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι, πέρα από το μικρό αριθμό των διαθέσιμων μελετών και τον όχι ιδιαίτερος επαρκή σχεδιασμό τους, υπάρχουν θέματα τα οποία δεν έχουν αποσαφηνιστεί, όπως η ακριβής μετεγχειρητική εκτίμηση της εγκρατείας, ο ρόλος της προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε έναν ελλιπή σφιγκτηριακό μηχανισμό – μετά από διασφιγκτηριακή εκτομή- και, τέλος, ο προσδιορισμός της πλέον κατάλληλης ομάδας ασθενών να υποβληθεί στην συγκεκριμένη μέθοδο.

Η διασφιγκτηριακή εκτομή χαρακτηρίζεται από σχετικά υψηλή νοσηρότητα, η οποία υπερβαίνει το 30%. Μια από τις σημαντικότερες αιτίες είναι η αναστομωτική διαφυγή. Σε μια προσπάθεια προσδιορισμού των παραγόντων κινδύνου οι οποίοι προδιαθέτουν σε αναστομωτική διαφυγή, δημοσιεύθηκε προσφάτως μελέτη ομάδας ασθενών μετά από διασφιγκτηριακή εκτομή του ορθού χωρίς προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Σύμφωνα με αυτή, διαπιστώθηκε ότι οι περιεγχειρητικές μεταγγίσεις και η συνυπάρχουσα αναπνευστική νόσος αποτελούν ανεξαρτήτους προγνωστικούς παράγοντες για κλινική διαφυγή, ενώ ένας επιπλέον παράγοντας για σοβαρού βαθμού διαφυγή είναι η κατασκευή θυλάκου τύπου J στο κεντρικό κολόβωμα⁴⁰⁰. Άλλες σχετικές με την επέμβαση μακροπρόθεσμες επιπλοκές είναι η πρόπτωση του βλεννογόνου του νεο-ορθού στην περίπτωση της ολικής εξαιρέσεως του έσω σφιγκτήρα και η στένωση της κολοπρωκτικής αναστομώσεως, όταν έχει προηγηθεί μερική εκτομή του³⁹⁸.

ΙΑ. ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΣΤΟΜΙΑ

Η απόφαση για την δημιουργία προστατευτικής κολοστομίας ή ειλεοστομίας μετά την εκτέλεση χαμηλής προσθίας εκτομής του ορθού δεν είναι συνήθως αποτέλεσμα αντικειμενικής αναλύσεως των δεδομένων και των ενδείξεων, αλλά παρορμήσεως του χειρουργού. Οι προβαλλόμενες δικαιολογίες περιλαμβάνουν την τεχνική δυσκολία της επεμβάσεως, την σημαντική απώλεια αίματος, την καθήλωση του όγκου στην πύελο, τα συνυπάρχοντα ιατρικά προβλήματα του ασθενούς, την παρουσία μεταστάσεων, την δημιουργία αναστομώσεως υπό τάση, την πιθανή εικόνα ισχαιμίας της αναστομωτικής γραμμής ή την ανασφάλεια του χειρουργού. Οι Karanjia και συν²⁸⁵ υποστηρίζουν την διενέργεια προστατευτικής στομίας στην περίπτωση κατά την οποία η κολοορθική αναστόμωση ευρίσκεται σε λιγότερο από τα 6cm από το περινεϊκό όριο. Άλλοι όμως ερευνητές υποστηρίζουν ότι η εκλεκτική προστατευτική στομία ίσως προσφέρει χαμηλή συχνότητα αναστομωτικής διαφυγής, αυξάνει όμως την νοσηρότητα, η οποία σχετίζεται με την ίδια την στομία⁴⁰¹.

Το συχνότερο τεχνικό πρόβλημα σε μια κολοορθική αναστόμωση είναι η παρουσία τάσεως στην αναστομωτική γραμμή. Αποτέλεσμα της τάσεως είναι η άμεση διάσπαση της αναστομώσεως αλλά και η διαταραχή της επουλώσεως λόγω ισχαιμίας (εικόνα 1). Η κινητοποίηση της σπληνικής καμψής, αν και όχι πάντοτε αναγκαία, βοηθά στην ελάττωση της τάσεως στην αναστομωτική γραμμή. Επίσης, η περιτύλιξη της αναστομώσεως με επίπλουν φαίνεται ότι ελαττώνει σημαντικώς την συχνότητα διαφυγής.



Εικόνα 1: Η ανάπτυξη τάσεως στην αναστόμωση επηρεάζει την αιμάτωση.

Με βάση την μελέτη των Makela και συν³⁰³, οι προεγχειρητικοί παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται σημαντικώς με την ανάπτυξη αναστομωτικών διαφυγών περιλαμβάνουν τον υποσιτισμό, την απώλεια βάρους, την υπολευκωματιναιμία, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, δύο ή περισσότερες υποκείμενες ασθένειες και την συστηματική κατανάλωση αλκοόλ. Οι προδιαθεσικοί διεγχειρητικοί παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την ανάπτυξη αναστομωτικής διαφυγής περιλαμβάνουν την αυξημένη κατά ASA γενική κατάσταση του ασθενούς, την μεγαλύτερη των δύο ωρών διάρκεια της επεμβάσεως, τις πολλαπλές μεταγίσεις, την διεγχειρητική επιμόλυνση του χειρουργικού πεδίου και την μικρή απόσταση της αναστομώσεως από τον πρωκτικό δακτύλιο. Όμως, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, το κάπνισμα, η χαμηλή αιμοσφαιρίνη, η αυξημένη κρεατινίνη, η υπερχοληρυθριναιμία, ο τύπος της αναστομώσεως, η τεχνική της συρραφής, το μέγεθος του συρραπτικού εργαλείου, η προετοιμασία του εντέρου, το είδος της χημειοπροφυλάξεως ή η χρήση παροχετεύσεως δεν φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την εκδήλωση αναστομωτικής διαφυγής. Η μελέτη έδειξε ότι 86% των ασθενών συγκέντρωναν τρεις ή περισσότερους προ- ή και διεγχειρητικούς προδιαθεσικούς παράγοντες εκδήλωσης αναστομωτικής διαφυγής και στην συγκεκριμένη ομάδα προτείνεται η διενέργεια προστατευτικής στομίας.

Όμως, εάν ο ασθενής έχει χαμηλό προσδόκιμο επιβιώσεως, προτιμάται η διενέργεια κοιλιοπερινεϊκής εκτομής ή επεμβάσεως τύπου Hartmann, αντί εκτομής με αναστόμωση, ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος διαφυγής από την αναστόμωση. Τέλος ως παρηγορική θεραπεία, η σιγμοειδοστομία είναι προτιμότερη από την εγκαρσιοστομία και την ειλεοστομία, οι οποίες παρουσιάζουν δυσκολίες στον χειρισμό τους.

Γενικώς, πιστεύεται ότι απαιτείται η διενέργεια προστατευτικής στομίας στην περίπτωση κατά την οποία η αναστόμωση έχει κατασκευασθεί με το χέρι, παρά με την χρήση συρραπτικών εργαλείων, γεγονός το οποίο πιθανότατα σχετίζεται με την εμπιστοσύνη του χειρουργού στην μηχανική κατασκευή της αναστομώσεως²⁸⁹. Οι Fielding και συν⁴⁰² δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας προοπτικής πολυκεντρικής μελέτης με 2000 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε κολοορθική αναστόμωση. Το 16% των ασθενών είχε υποβληθεί και σε προστατευτική κολοστομία. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην θνητότητα μεταξύ αυτών με και χωρίς προστατευτική στομία. Όμως, είναι αντιληπτό ότι τέτοιου είδους μελέτες χαρακτηρίζονται από σημαντική ανομοιογένεια στην εμπειρία και τις δυνατότητες μεταξύ των διαφόρων εμπλεκόμενων χειρουργών. Πάντως υπάρχουν αρκετές μελέτες οι οποίες δείχνει ότι η προστατευτική κολοστομία στην χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού ελαττώνει την θνητότητα, η οποία προκαλείται από την σήψη και την ανάπτυξη συριγγίων, ως αποτέλεσμα της αναστομωτικής διαφυγής²⁹⁰⁻²⁹³. Είναι προφανές ότι, αν και η συχνότητα της αναστομωτικής διαφυγής δεν σχετίζεται με την διενέργεια ή μη προστατευτικής στομίας, η κλινική βαρύτητα της διαφυγής είναι σαφώς μικρότερη στην περίπτωση κατά την οποία έχει προηγηθεί εκτροπή των κοπράνων από την αναστόμωση.

Την τελευταία δεκαετία παρατηρείται μια στροφή στην προτίμηση των χειρουργών του παχέος εντέρου και του ορθού προς την ειλεοστομία, ως προστατευτική στομία, έναντι της εγκαρσιοστομίας, η οποία επικρατούσε τα προηγούμενα έτη. Τα αίτια αυτής της μεταστροφής είναι ποικίλα. Η ευχέρεια εκτελέσεως μιας αρτίως τεχνικώς ειλεοστομίας και η πλήρης εκτροπή των κοπράνων την οποία επιτυγχάνει, είναι δύο από αυτά. Οι εγκαρσιοστομίες παρουσιάζουν το πρόβλημα της κακοσμίας, συχνά επιπλέκονται με παραστοματική κήλη ή πρόπτωση και η θέση τους στο επιγάστριο δυσχεραίνει τον ασθενή. Αντιθέτως, η ειλεοστομία στερείται συνήθως των ανωτέρω προβλημάτων, ενώ είναι ευχερής η περιποίησή της, ιδιαίτερος σε παχυσάρκους ασθενείς. Το μειονέκτημα της ειλεοστομίας είναι ότι σχετίζεται με σημαντικώς συχνότερη εμφάνιση εντερικής αποφράξεως και παρατεταμένου ειλεού σε σύγκριση με την εγκαρσιοστομία^{403, 404}.

Η μετανάλυση πέντε προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών (Πίνακας 1) έδειξε ότι η προσωρινή κολοστομία συνοδεύεται από σημαντικώς υψηλότερη συχνότητα επιπλοκών στην περιοχή της στομίας αλλά και του τραύματος (συχνότητα φλεγμονής: 80%). Η προσωρινή ειλεοστομία όμως παρουσιάζει υψηλότερη κατά 40% νοσηρότητα μετά την επέμβαση συγκλείσεως του στόματος. Συμπερασματικώς, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις υπεροχής συγκεκριμένου τύπου παροχτευτικής στομίας έναντι άλλης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Βασικά Δεδομένα Πέντε Προοπτικών Τυχαιοποιημένων Μελετών Συγκρίσεως Προστατευτικής Εγκαρσιοστομίας με Ειλεοστομία⁴⁰³⁻⁴⁰⁸

Trial	Age, yr (range)		Male gender, n (%)		Colorectal cancer, n (%)		Days to stoma closure, median (range)		Indication for enterostomy	Follow-up duration
	IS	CS	IS	CS	IS	CS	IS	CS		
1. Queen Mary (2002) ¹ N = 80	Mean: 65.2	Mean: 67.8	26/42 (61.9)	23/38 (60.5)	42/42 (100.0)	38/38 (100.0)	183	180	Low anterior resection for cancer	Not reported
2. North Hampshire (2001) ² N = 70	Median: 63 (40-80)	Median: 68 (32-90)	27/34 (79.4)	22/36 (61.1)	33/34 (97.1)	35/36 (97.2)	62 (17-120)	73 (28-141)	Low anterior resection for cancer	Median 36 months after closure (range, 6-48)
3. Utrecht (1998) ³ N = 76	Mean: 63.2 (26-86)	Mean: 64.7 (29-83)	14/37 (37.8)	13/39 (33.3)	14/37 (37.8)	19/39 (48.7)	Usually 63-84 days		All at-risk colorectal surgery	12 months after closure
4. Royal Free (1987) ⁴ N = 61	Mean: 65 (46-86)	Mean: 65 (44-79)	23/32 (71.9)	13/29 (44.8)	27/32 (84.4)	24/29 (82.8)	15 (10-64)	19 (9-138)	All at-risk colorectal anastomosis	Not reported
5. Leeds (1986) ⁵ N = 47	Median: 71 (36-87)	Median: 66.5 (28-84)	11/23 (47.8)	12/24 (50.0)	20/23 (87.0)	18/24 (75.0)	77 (28-148)	87.5 (49-224)	Elective at-risk colorectal surgery	Up to 2.5 years after closure

Υπάρχουν ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες η εκτροπή των κοπράνων συνοδεύεται από καταστολή της μετατροπής του κολλαγόνου σε ινώδες στο τοίχωμα του αποκλεισμένου εντέρου, με αποτέλεσμα την πλημμελή επούλωση της

αναστομώσεως⁴⁰⁹. Είναι λοιπόν πιθανό η κεντρική στομία να συμβάλλει ή να προκαλεί την διάσπαση της αναστομώσεως. Οι Senagore και συν⁴¹⁰ έδειξαν με μελέτες σε ζώα μετά κολεκτομή και αναστόμωση, ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην αιματική ροή, στην ένταση της φλεγμονής και στην συχνότητα διαφυγής ή στενώσεως στην περιοχή της αναστομώσεως, μεταξύ των ομάδων των ζώων με ή χωρίς προστατευτική στομία. Ωστόσο δεν αμφισβητείται ότι η παρατεταμένη εκτροπή των κοπράνων από το ορθό προκαλεί υποπλασία του βλεννογόνου και προσωρινή-αναστρέψιμη κολίτιδα εκτροπής⁴¹¹.

Η συνολική νοσηρότητα της κατασκευής κολοστομίας είναι 21% και αυτή της συγκλείσεως 49%⁴¹². Το μεσοδιάστημα μεταξύ δημιουργίας και συγκλείσεως της κολοστομίας προτείνεται να υπερβαίνει τις 6 εβδομάδες. Όσο μεγαλύτερο είναι το μεσοδιάστημα τόσο χαμηλότερη νοσηρότητα ακολουθεί την σύγκλειση (Πίνακας 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Συσχέτιση Μεσοδιαστήματος Μεταξύ Διενεργείας και Συγκλείσεως της Κολοστομίας με την Νοσηρότητα

μεσοδιάστημα (μήνες)	Ν ασθενών	Ν επιπλοκών	νοσηρότητα (%)
0-3	41	21	51.2
4-6	35	12	34.2
7-12	26	9	34.6
>12	16	3	18.8
Σύνολο	118	45	-

Οι αποφράσσοντες όγκοι ή όσοι εκδηλώνονται με διάτρηση σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα διασπάσεως της αναστομώσεως, μετά την εξαίρεση της βλάβης. Προς τούτο προτείνεται, είτε η διενέργεια της αναστομώσεως σε δεύτερο χρόνο μετά την αφαίρεση της βλάβης, είτε η προστασία της αναστομώσεως με κεντρική στομία.

Στον πίνακα 3 παρατίθενται οι κύριοι παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με σημαντική αύξηση των αναστομωτικών επιπλοκών, όπως η αθηροσκλήρωση, η αναιμία, η απόφραξη, η διάτρηση και η θέση της αναστομώσεως εκτός περιτοναϊκής κοιλότητας, στην ελάσσονα πύελο²⁹⁷. Όταν συντρέχουν ένας ή περισσότεροι από τους ανωτέρω παράγοντες προτείνεται η προστασία της αναστομώσεως με κεντρική κολοστομία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

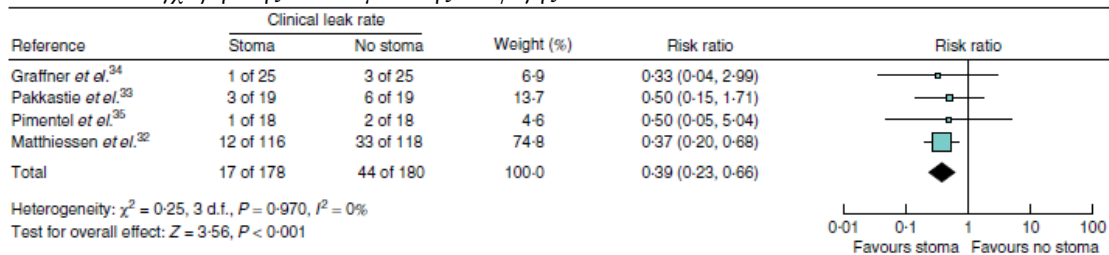
Παράγοντες Σχετιζόμενοι με Αυξημένη Συχνότητα Αναστομωτικών Επιπλοκών

παράγοντες	σημαντικότητα
αρτηριοσκληρυντική νόσος	p<0.001
αναιμία	p<0.001
αναστόμωση υπό την ανάκαμψη του περιτοναίου	p<0.001
απόφραξη ή διάτρηση ως εκδήλωση της νόσου	p<0.001
αναστόμωση υπό το συρραφέν περιτόναιο εντός της ελάσσονος πύελου	p<0.005
παρουσία παροχτεύσεως παρά την αναστόμωση στην ελάσσονα πύελο	p<0.01
διαβήτης	p<0.019
μεγάλη ηλικία	p<0.02
χρήση παροχτεύσεων	p<0.05

Προσφάτως, δημοσιεύθηκαν δύο μετα-αναλύσεις σχετικώς με την χρήση προστατευτικής στομίας μετά από χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθού και ορθοκολική ή κολοπρωκτική αναστόμωση^{413, 414}. Η πρώτη από τους Huser και συν⁴¹³ μετα-αναλύει τέσσερις τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες, συμπεριλαμβάνοντας ακόμα και υψηλά εντοπισμένους όγκους, κεντρικώς της περιτοναϊκής ανακάμψεως. Η μελέτη των Tan και συν⁴¹⁴ περιλαμβάνει τις ίδιες τυχαιοποιημένες μελέτες από τις οποίες χρησιμοποιεί μόνο τα δεδομένα τα οποία αφορούν σε περιφερικώς εντοπισμένους όγκους, έως 6-7cm από τον πρωκτικό δακτύλιο. Και στις δύο μελέτες η μετα-ανάλυση των προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών ανέδειξε καθαρό όφελος της προστατευτικής στομίας (ειλεοστομίας ή κολοστομίας) όσον αφορά στα ποσοστά αναστομωτικής διαφυγής, και επανεπεμβάσεων, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην νοσηρότητα και την θνητότητα (Πίνακες 4-6).

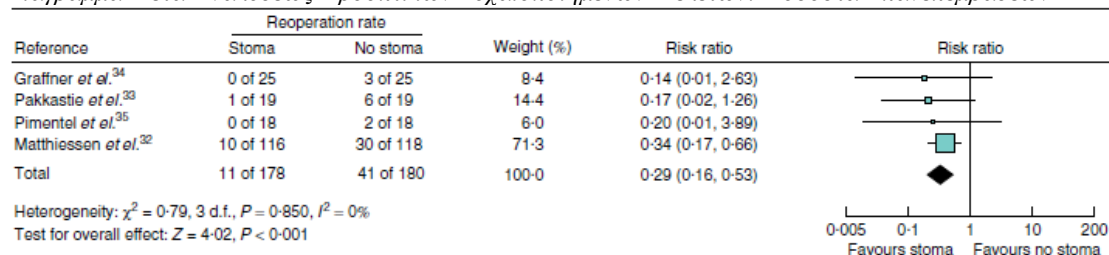
ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Διάγραμμα Μετα-Αναλύσεως Προοπτικών Τυχαιοποιημένων Μελετών: Ποσοστά Μετεγχειρητικής Αναστομοτικής Διαφυγής



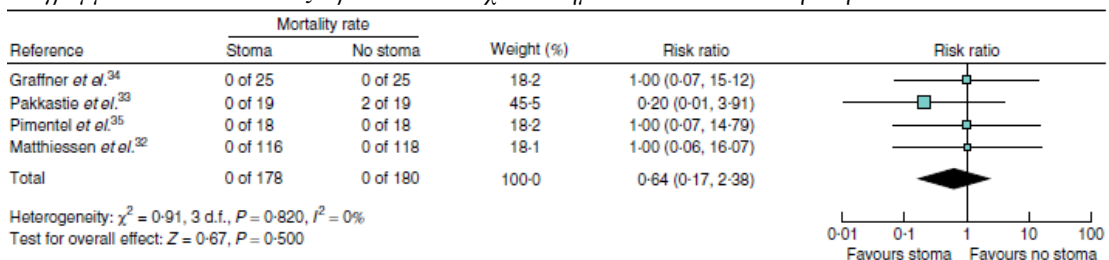
ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Διάγραμμα Μετα-Αναλύσεως Προοπτικών Τυχαιοποιημένων Μελετών: Ποσοστά Επανεπεμβάσεων



ΠΙΝΑΚΑΣ 6

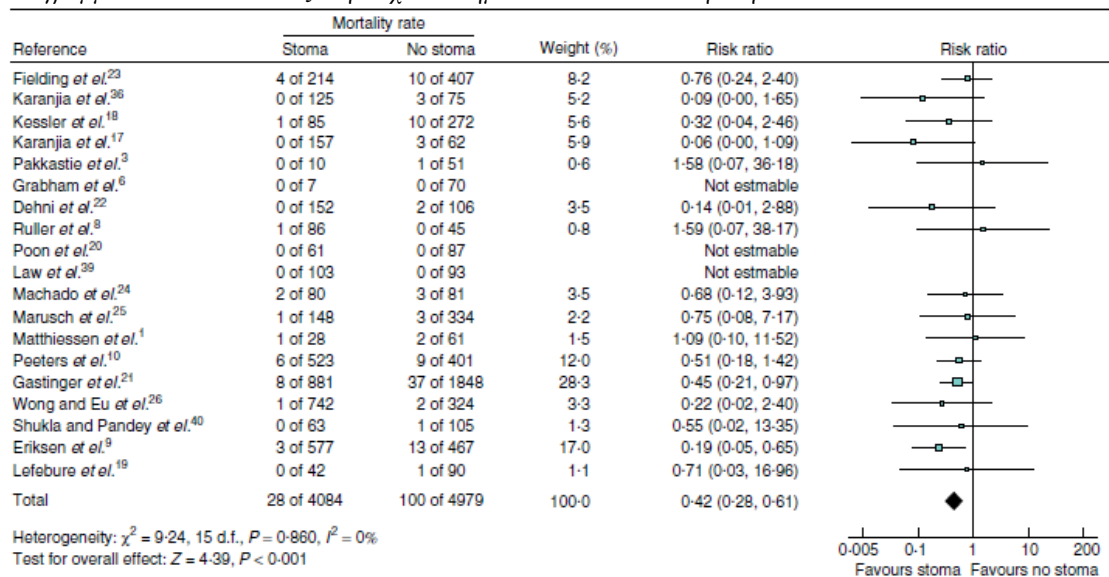
Διάγραμμα Μετα-Αναλύσεως Προοπτικών Τυχαιοποιημένων Μελετών: Θνητότητα



Τα ευρήματα ήταν ακριβώς τα ίδια και όταν αναλύθηκαν οι μη-τυχαιοποιημένες μελέτες. Όμως, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανάλυση της μετεγχειρητικής θνητότητας, όπου αναδείχθηκε στατιστικώς σημαντικό όφελος της προστατευτικής στομίας, παρά την μεγάλη ετερογένεια των μελετών, η οποία εμποδίζει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (Πίνακας 7) ⁴¹⁴.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

Διάγραμμα Μετα-Αναλύσεως Μη-Τυχαιοποιημένων Μελετών: Θνητότητα



Και στις δύο μελέτες^{413, 414}, οι συγγραφείς προτείνουν την διενέργεια προστατευτικής στομίας σε όλες τις περιπτώσεις ΧΠΕΟ με ορθο-κολική ή κολο-πρωκτική αναστόμωση. Παραμένουν επιφυλακτικοί όσον αφορά αφενός την ποιότητα ζωής των ασθενών λόγω της νοσηρότητας και θνητότητας, τις οποίες συνεπάγεται η στομία και οι οποίες ανέρχονται σε 30% και 2,3% αντιστοίχως και αφετέρου την ανάγκη επανεπεμβάσεως για την αποκατάσταση της εντερικής συνεχείας, η οποία απαιτεί νέα νοσηλεία με αύξηση του κόστους και τον κίνδυνο επιπρόσθετης νοσηρότητας και θνητότητας.

Όσον αφορά στο θέμα της θνητότητας, οι Pata και συν⁴¹⁵ διενήργησαν μια λεπτομερέστερη ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων της βιβλιογραφίας και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι για την μείωση ή ακόμα και εξάλειψη των ποσοστών της μετεγχειρητικής θνητότητας μετά από ολική εκτομή του μεσοορθού προτείνεται η διενέργεια προστατευτικής στομίας σε όλους τους ασθενείς. Η επιλεκτική της χρήση δικαιολογείται μόνο από χειρουργικές ομάδες των οποίων τα ποσοστά κλινικών αναστομωτικών διαφυγών και θνητότητας δεν υπερβαίνουν το 0,9%. Επιπροσθέτως, ενθαρρύνουν όλες τις χειρουργικές ομάδες να ελέγχουν και να επαληθεύουν τα αποτελέσματά τους, ώστε να προσφέρεται στους ασθενείς η καλύτερη και ποιοτικότερη χειρουργική αντιμετώπιση.

Τέλος, με τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν είναι δυνατόν να προταθεί ο καλύτερος τύπος προστατευτικής στομίας, δηλαδή ειλεοστομία ή κολοστομία. Οι Rondelli και συν⁴¹⁶ διενήργησαν την πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση συγκρίνοντας την ειλεοστομία αγκύλης με την κολοστομία αγκύλης μετά από ορθο-κολικές ή κολο-πρωκτικές αναστομώσεις. Οι συγγραφείς ανέλυσαν μια σειρά μεταβλητών, τις οποίες διέκριναν σε τέσσερις κατηγορίες:

1. γενικά αποτελέσματα (διαπύση τραύματος, αφυδάτωση)
2. αποτελέσματα σχετιζόμενα με την κατασκευή της στομίας (νέκρωση, πρόπτωση, παραστομακή κήλη, στένωση, σήψη, αιμορραγία)
3. αποτελέσματα σχετιζόμενα με την σύγκλιση της στομίας και την αποκατάσταση της εντερικής συνεχείας (απόφραξη, διαπύση τραύματος, αναστομωτική διαφυγή ή συρίγγιο, κήλες)
4. αποτελέσματα σχετιζόμενα με την λειτουργία της στομίας (ερεθισμός δέρματος, απόφραξη)

Οι μόνες στατιστικώς σημαντικές διαφορές οι οποίες αναδείχθηκαν ήταν το όφελος της ειλεοστομίας σε σχέση με την κολοστομία όσον αφορά στα ποσοστά της προπτώσεως και της σήψεως, ενώ η κολοστομία απεδείχθη ανώτερη, ως αναμενόταν, όσον αφορά στην αφυδάτωση, με σημαντικώς μικρότερα ποσοστά. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι δεν είναι δυνατό να υποδειχθεί μια από τις δύο εναλλακτικές στομίες, ως η καλύτερη. Ωστόσο, οι ίδιοι υιοθετούν την λύση της ειλεοστομίας, καθώς οι επιπλοκές για τις οποίες η ειλεοστομία αποδείχθηκε σημαντικώς ανώτερη έναντι της κολοστομίας (παραστομακή κήλη και σήψη) έχουν σαφώς μεγαλύτερη κλινική βαρύτητα και σε ένα μεγάλο ποσοστό απαιτούν επανεπέμβαση για την, έστω προσωρινή, διόρθωσή τους.

ΙΕ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΘΟΥ – ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι εξελίξεις στους τομείς της χειρουργικής, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας έχουν επιφέρει σημαντικές προόδους στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού. Παλαιότερα, τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ήταν ιδιαίτερα υψηλά και κυμαίνονταν από 10% περίπου στα στάδια T1-2N0, έως 15-35% στο στάδιο T3N0 και 45-60% στα στάδια T3-4N1-2. Με την εφαρμογή της ολικής εκτομής του μεσο-ορθού, τα ποσοστά τοπικής υποτροπής σε εξειδικευμένα κέντρα έχουν μειωθεί κάτω από 10%. Ασθενείς, στους οποίους ο καρκίνος του ορθού έχει υποτροπιάσει τοπικώς, εμφανίζουν ιδιαίτερος σοβαρά συμπτώματα όπως έντονο άλγος, αιμορραγία και αποφρακτικά φαινόμενα, των οποίων η αντιμετώπιση είναι εξαιρετικά δύσκολη. Ο τοπικός έλεγχος της νόσου είναι καθοριστικής σημασίας και ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην επίτευξή του έχει διερευνηθεί εκτεταμένως.

Το κύριο πλεονέκτημα της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας είναι ότι η επιλογή των ασθενών βασίζεται στα παθολογοανατομικά ευρήματα και επομένως δεν χορηγείται θεραπεία σε ασθενείς πρώιμου σταδίου, οι οποίοι δεν θα ωφεληθούν από αυτή. Επιπλέον, δεν υπάρχει καθυστέρηση στην αφαίρεση του όγκου, ούτε διαταραχές της επουλώσεως. Η τοξικότητα όμως, άμεση και αψώτερη, είναι αυξημένη λόγω παρουσίας στην πύελο και ακτινοβολήσεως ελίκων λεπτού εντέρου. Παλαιότερα, επικρατούσε η άποψη ότι ο καρκίνος του ορθού δεν είναι ευαίσθητος στην ακτινοθεραπεία, κυρίως λόγω του ότι δεν υπάρχει ταχεία ανταπόκριση του όγκου. Αποδείχθηκε όμως στην συνέχεια ότι η ταχύτητα με την οποία ένας όγκος μειώνεται σε μέγεθος μετά από ακτινοθεραπεία δεν είναι ακριβής δείκτης της ακτινοευαισθησίας του.

Δύο κυρίως αναδρομικές σειρές, από το «Massachusetts General Hospital» και το «MD Anderson»^{243, 417}, έδειξαν σημαντικό όφελος στον τοπικό έλεγχο και στην επιβίωση των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία 45-55Gy, μετεγχειρητικώς. Μέχρι στιγμής έχουν δημοσιευθεί οκτώ τυχαιοποιημένες μελέτες μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας κυρίως σε ασθενείς με όγκους σταδίων II και III (Πίνακας 1). Οι περισσότερες έδειξαν βελτίωση στον τοπικό έλεγχο της νόσου, χωρίς όμως επίπτωση στην επιβίωση. Σε αρκετές από αυτές τις μελέτες, η ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε με ανεπαρκείς τεχνικές, παλαιά μηχανήματα, χαμηλές δόσεις ή και ως «split course». Η μετα-ανάλυση το 2001 από το «Colorectal Cancer Cooperative Group»²⁴³ έδειξε ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε δόσεις μεγαλύτερες των 35Gy μειώνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής κατά 29% στα 5 έτη, χωρίς όμως επίπτωση στην επιβίωση. Υπάρχει σχετική ένδειξη ότι δόσεις μεγαλύτερες των 48Gy επιφέρουν μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου τοπικής υποτροπής, όπως επίσης και μεγαλύτερη παράταση της ελεύθερης νόσου επιβιώσεως. Πρέπει όμως να τονισθεί το γεγονός ότι όλες οι μελέτες, οι οποίες περιλαμβάνονται στην μετα-ανάλυση, πραγματοποιήθηκαν πριν την εισαγωγή της ολικής εκτομής του μεσο-ορθού, περίοδο κατά την οποία τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ήταν αρκετά υψηλά.

Σε ασθενείς με όγκους σταδίων II και III, η χορήγηση χημειοθεραπείας, κυρίως με 5-fluorouracil, βασίσθηκε στην αρχή ότι η 5-FU δυνατόν να αυξήσει την δράση της ακτινοθεραπείας, ενεργώντας ως ραδιοευαισθητοποιός (radiosensitiser) παράγων και επιπλέον να αντιμετωπίσει πιθανές μικρομεταστάσεις. Τις τελευταίες δεκαετίες τυχαιοποιημένες μελέτες στην Αμερική έδειξαν υπεροχή της συνδυασμένης χημειο-ακτινο-θεραπείας μετεγχειρητικώς σε ασθενείς σταδίου II/III. Η μελέτη του «Gastrointestinal Tumour Study Group»⁴¹⁷ ήταν η πρώτη, η οποία έδειξε όφελος στον τοπικό έλεγχο της νόσου και την ελεύθερη νόσου και την συνολική επιβίωση των ασθενών υψηλού κινδύνου, σταδίων II/III. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα στις μελέτες της «Mayo Clinic»⁴¹⁸ και της «NSABP R-01»²⁵⁴. Η προσθήκη της 5-FU φαίνεται ότι μειώνει το ποσοστά τοπικής υποτροπής περίπου στο 10-12% και αυξάνει την επιβίωση από 50% σε 60-65%. Με βάση τις προαναφερόμενες μελέτες, το «Consensus» του National Cancer Institute⁴¹⁹ το 1990 προτείνει συνδυασμένη χημειο-ακτινο-θεραπεία μετεγχειρητικώς σε ασθενείς με όγκους σταδίων II και III. Το προτεινόμενο πρωτόκολλο θεραπείας περιλαμβάνει 6 κύκλους χημειοθεραπείας και ταυτοχρόνως ακτινοθεραπεία μεταξύ των κύκλων 3 και 4. Στην μετέπειτα τυχαιοποιημένη μελέτη της NSABP R-02²⁴⁶, η ακτινοθεραπεία μείωσε σημαντικώς τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής στα 5 έτη (8% μετά χημειο-ακτινο-θεραπεία και 14% μετά χημειοθεραπεία μόνο) χωρίς όμως όφελος στην επιβίωση. Αξίζει να αναφερθεί ότι η ακτινοθεραπεία βελτίωσε την επιβίωση ασθενών ηλικίας κάτω των 60 ετών, καθώς και αυτών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή.

Η μετέπειτα μελέτη από το «Intergroup 0114»⁴²⁰ έδειξε ότι συνεχής χορήγηση 5-FU κατά το χρονικό διάστημα της ακτινοθεραπείας βελτιώνει περαιτέρω, τόσο τον τοπικό έλεγχο της νόσου, όσο και την επιβίωση. Το ποσοστό τοπικής υποτροπής ήταν 37% και η 4-ετής επιβίωση 70% με συνεχή χορήγηση και 45% και 60% αντιστοίχως με

χορήγηση bolus 5-FU. Κατά την συνεχή έγχυση 5-FU, η τοξικότητα είναι ποικίλη: η «βαθμού 3» εντερική τοξικότητα (διάρροια) είναι αυξημένη ενώ η βαθμού 3 λευκοπενία είναι μειωμένη.

Τα πρώτα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης μελέτης των Lee και συν⁴²¹ συνηγορούν υπέρ της χορηγήσεως ακτινοθεραπείας ταυτοχρόνως με τον πρώτο κύκλο χημειοθεραπείας και όχι κατά την διάρκεια του 3^{ου} κύκλου. Η μελέτη αυτή 308 ασθενών με όγκους σταδίων II και III έδειξε στατιστικώς σημαντική βελτίωση κυρίως στην ελεύθερη νόσου επιβίωση αλλά και στην συνολική επιβίωση, μετά πρώιμη χορήγηση της ακτινοθεραπείας ταυτοχρόνως με το πρώτο σχήμα της χημειοθεραπείας (5-ετής ελεύθερη νόσου επιβίωση 82% και συνολική επιβίωση 84% σε σύγκριση με 67% και 78% αντιστοίχως, με την χορήγηση κατά το 3^ο χημειοθεραπευτικό σχήμα).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Τυχαιοποιημένες Μελέτες Μετεγχειρητικής Ακτινοθεραπείας στον Καρκίνο του Ορθού

Pelvic recurrences after a combination of surgery and postoperative radiotherapy in rectal carcinoma (controlled trials with a no-RT group)

Trial (ref.)	Total dose Gy	No. of fractions	BED Gy	Local recurrences (%)		Relative reduction %
				Control group	RT group	
Odense (25)	50	25	35.4	57/250 (23)	46/244 (19)	17
MRC3 (26)	40	20	36.0	79/235 (34)	48/234 (21)	38
ANZ-BCT (32)	45	25	36.9	1/14	2/17	→
GITSG (29)	40-48	23-26	39.4	27/106 (25)	15/96 (16)	36
NSABP R-01 (30)	46.5	26	39.3	45/184 (24)	30/184 (16)	33
NSABP R-02 (31)	50.4	28	39.8	47/348 (14)	27/346 (8)	42
EORTC (27)	46	23	40.8	30/88 (34)	25/82 (30)	13
Rotterdam (28)	50	25	43.8	28/84 (33)	21/88 (24)	41

Πλέον προσφάτως, η 6^η έκδοση του American Joint Commission Staging System υποδιείρεσε το στάδιο III σε IIIA (T1-2N1), IIIB(T3-4N1) και IIIC(TN2), με βάση την συνδυασμένη ανάλυση των μελετών του Intergroup και του NSABR καθώς και της αναδρομικής σειράς του American College of Surgeons Database⁴²². Η 5-ετής επιβίωση στους ασθενείς στους οποίους δεν χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία ήταν 81%, 57% και 49% στα στάδια IIIA, IIIB και IIIC, αντιστοίχως. Στα στάδια T3N0 και T1-2N1 υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι η ακτινοθεραπεία δεν προσφέρει περαιτέρω όφελος στην επιβίωση σε σύγκριση με την χημειοθεραπεία μόνο, αν και τα δεδομένα σε ότι αφορά την συμβολή της στον τοπικό έλεγχο της νόσου δεν είναι επαρκή. Στην υποκατηγορία των ασθενών με καλά διαφοροποιημένα T3N0 και T1-2N1 αδενοκαρκινώματα του ανωτέρου τριτημορίου του ορθού, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε ολική εκτομή του μεσο-ορθού και αφαίρεση τουλάχιστον 12 λεμφαδένων, ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής είναι μάλλον χαμηλός και το όφελος από την χορήγηση ακτινοθεραπείας μάλλον ελάχιστο⁴²².

Στην Ευρώπη τις τελευταίες δεκαετίες, με βάση τα εξαιρετικά αποτελέσματα αρκετών τυχαιοποιημένων μελετών, τόσο στον τοπικό έλεγχο όσο και στην επιβίωση, εφαρμόζεται περισσότερο η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία²⁴³. Προσφάτως, η μεγάλη μελέτη του German Rectal Cancer Group έδειξε ότι η συνδυασμένη προεγχειρητική χημειο-ακτινο-θεραπεία υπερέρχει της μετεγχειρητικής χημειο-ακτινο-θεραπείας στον τοπικό έλεγχο. Το ποσοστό τοπικής υποτροπής στα 5 χρόνια ήταν 6% μετά προεγχειρητική, έναντι 13% μετά μετεγχειρητική χημειο-ακτινο-θεραπεία. Επιπλέον η τοξικότητα, άμεση και αψώτερη, ήταν σημαντικώς μικρότερη μετά προεγχειρητική παρά μετά μετεγχειρητική θεραπεία (βαθμού 3 και 4 άμεση τοξικότητα: 27% και 40%, αντιστοίχως και βαθμού 3 και 4 αψώτερη τοξικότητα: 14% και 24%, αντιστοίχως). Η επιβίωση όμως ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες²⁴⁷.

Η τοξικότητα της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας και περισσότερο της συνδυασμένης χημειο-ακτινο-θεραπείας δεν είναι αμελητέα, ιδιαίτερος στις παλαιότερες μελέτες. Τις τελευταίες δεκαετίες, οι πρόοδοι στην απεικονιστική τεχνολογία και τους γραμμικούς επιταχυντές και οι εξελίξεις των λογισμικών συστημάτων έχουν οδηγήσει στην εφαρμογή νέων τεχνικών, όπως η *τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία* (3D conformal radiotherapy) και η *IMRT*. Με τις τεχνικές αυτές είναι εφικτή η χορήγηση υψηλών δόσεων στην πύελο (50-60Gy), χωρίς σημαντική ακτινοβόληση των γειτονικών φυσιολογικών ανατομικών δομών.

Παρά τις πολλές δημοσιεύσεις σε ότι αφορά το ρόλο της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού, υπάρχουν ακόμη αρκετά αμφιλεγόμενα ζητήματα. Οι πρόσφατες κυρίως τυχαιοποιημένες μελέτες παρέχουν ικανές ενδείξεις ότι η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία (45-50Gy) συνδυασμένη με χημειοθεραπεία (με 5-fluorouracil/leukovorin) βελτιώνει τον τοπικό έλεγχο της νόσου σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένους όγκους σταδίων II και III. Αποδεκτή συμπληρωματική θεραπεία μετεγχειρητικώς σε ασθενείς με όγκους σταδίων II και III αποτελεί η συνεχής χορήγηση 5-fluorouracil, ταυτοχρόνως με ακτινοθεραπεία στην πύελο (45-55Gy) και στην συνέχεια τέσσερα σχήματα χημειοθεραπείας συντηρήσεως με bolus 5-fluorouracil με ή χωρίς leukovorin. Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις εξακολουθούν να παραμένουν η κυριότερη αιτία θανάτου και περισσότερο αποτελεσματικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα πρέπει να ανευρεθούν. Σε διάφορες εν εξελίξει μελέτες δοκιμάζονται νεότεροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως η oxaliplatin, η irinotecan, η capecitabine και το bevacizumab.

ΙΣΤ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΘΟΥ: ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χειρουργική εκτομή είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπευτικής προσεγγίσεως του καρκίνου του ορθού. Εντούτοις, η χειρουργική επέμβαση αποτελεί πλήρη θεραπεία ίσως μόνο για τους ασθενείς με πρώιμο στάδιο νόσου. Μετά από μια δυνητικώς θεραπευτική επέμβαση, τα ποσοστά πενταετούς επιβιώσεως είναι της τάξεως του 80-90% για τους ασθενείς με νόσο σταδίου I, ενώ είναι χαμηλότερα από 70% για εκείνους με νόσο σταδίου II και III. Σε πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχει γίνει προσπάθεια να βελτιωθούν τα αποτελέσματα της χειρουργικής επεμβάσεως μέσω της προσθήκης συμπληρωματικής θεραπείας. Ενώ οι στρατηγικές στην συμπληρωματική θεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν εστιασθεί στην χορήγηση χημειοθεραπειών μόνο, η ακτινοθεραπεία (RT) αποτελεί σημαντικό συστατικό της συμπληρωματικής θεραπείας για τον καρκίνο του ορθού λόγω κυρίως του υψηλού κινδύνου τοπικής υποτροπής. Σε αντίθεση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, όπου η υποτροπή εμφανίζεται κυρίως με απομακρυσμένες μεταστάσεις, η εμφάνιση της πρώτης υποτροπής στους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του ορθού αφορά εξίσου τόσο στην τοπική υποτροπή (πύελος) όσο και στις απομακρυσμένες μεταστάσεις (ήπαρ, πνεύμονας)⁴²³. Η τοπική υποτροπή συσχετίζεται κυρίως με τις δυσκολίες στην διενέργεια της αρτίας ογκολογικώς χειρουργικής εκτομής με ασφαλές περιφερικό όριο του μεσοορθού⁴²⁴. Η πλειοψηφία των προώρων μελετών αξιολόγησε την μετεγχειρητική χορήγηση RT με ή χωρίς χημειοθεραπεία. Πλέον πρόσφατα, η εστίαση έχει μετατοπιστεί στην προεγχειρητική (neo-adjuvant) εφαρμογή συνδυασμένης χημιο- και ακτινο- θεραπείας (CRT), σε μία προσπάθεια να διατηρηθεί ο πρωκτικός δακτύλιος. Στο κεφάλαιο αυτό θα συζητηθεί η χορήγηση συμπληρωματικής θεραπείας στον χειρουργημένο καρκίνο του ορθού.

ΧΗΜΕΙΟ- ΑΚΤΙΝΟ- ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε σύγκριση με την χορήγηση ακτινοθεραπείας μόνο, φαίνεται να υπάρχει ένα πλεονέκτημα επιβιώσεως μετά από εφαρμογή συνδυασμού ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας με βάση την 5-φλουορουρακίλη (5-FU), μετά από την χειρουργική εκτομή του ορθού σε ασθενείς με στάδιο νόσου II ή III. Η αποτελεσματικότητα αυτής της συνδυασμένης προσεγγίσεως καθιερώθηκε από μια σειρά τυχαίων δοκιμών κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του '80 και της δεκαετίας του '90^{417, 418, 420, 425-427}.

Σε μία αρχική μελέτη της «GITSG», 227 ασθενείς με καρκίνο ορθού σταδίου B2 και C κατά Duke τυχαιοποιήθηκαν μετά από θεραπευτική χειρουργική εκτομή σε ένα από τα τέσσερα σκέλη της μελέτης⁴¹⁷: α) παρατήρηση, β) μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μόνο (40 ή 48 GY), γ) χημειοθεραπεία μόνο [CCNU συν 5-FU] και δ) μετεγχειρητική ακτινοβολία (40 ή 44 GY) με ταυτόχρονη χορήγηση 5-FU, η οποία ακολουθείται από χημειοθεραπεία συντηρήσεως με χορήγηση 5-FU και CCNU. Η μελέτη διακόπηκε προϋίμως μετά την εισαγωγή 227 (από τους προγραμματισμένους 500 ασθενείς) λόγω της παρατηρηθείσας σημαντικής διαφοράς στην έκβαση μεταξύ των σκελών της μελέτης. Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησεως 80 μηνών, οι ασθενείς οι οποίοι θεραπεύθηκαν με τον συνδυασμό χημιο-ακτινοβολίας είχαν ένα σημαντικώς χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής από εκείνους οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μόνο (33 εναντίον 55%). Μια επόμενη ανάλυση με διάμεσο διάστημα παρακολούθησεως 94 μηνών παρουσίασε ακόμα μεγαλύτερο όφελος μετά την τον συνδυασμό χημιο-ακτινο- θεραπείας και, για πρώτη φορά, προέκυψε ένα σημαντικό όφελος επιβιώσεως⁴²⁷. Η τοξικότητα στα σκέλη της μελέτης με θεραπεία δεν ήταν ασήμαντη. Δεκαοχτώ τοις εκατό των ασθενών στην ομάδα με τον συνδυασμό χημιο-ακτινο- θεραπείας εμφάνισαν οξεία σημαντικού βαθμού ανεπιθύμητα συμβάματα και υπήρξαν τρεις θάνατοι, δύο λόγω κολίτιδας στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας και ένα λόγω της οξείας λευχαιμίας στην ομάδα χημειοθεραπείας.

Η κλινική μελέτη «NCCTG» -μια δεύτερη σημαντική μελέτη, η οποία οργανώθηκε από την Mayo Clinic το 1979- τυχαιοποίησε 204 ασθενείς με χειρουργημένο καρκίνο ορθού σταδίου B2 και C κατά Duke να λάβουν μετεγχειρητικώς ακτινοβολία (45 έως 50.4 GY) μόνο ή με ταυτόχρονη χορήγηση 5-FU, η οποία και προηγήθηκε, και ακολουθήθηκε από έναν κύκλο 5-FU και CCNU⁴²⁵. Με διάμεσο διάστημα παρακολούθησεως περισσότερο από επτά έτη, η συνδυασμός χημιο-ακτινο- θεραπείας συνοδεύτηκε από μείωση του κινδύνου υποτροπής της τάξεως του 47%, του κινδύνου θανάτου από καρκίνο της τάξεως του 36% και της συνολικής θνητότητας κατά 29%. Το ποσοστό τοπικής υποτροπής μειώθηκε κατά 46%, ενώ αυτό της αναπτύξεως μεταστάσεων κατά 37%. Σε

αντίθεση με την μελέτη της «GITSG», η θεραπεία ήταν γενικώς καλώς ανεχτή και δεν παρατηρήθηκε μακροπρόθεσμη τοξικότητα.

Η κλινική μελέτη «NSABP P-01», τυχαιοποίησε 555 ασθενείς με χειρουργημένο καρκίνο ορθού σταδίου B2 και C κατά Duke σε ένα από τρία σκέλη:

- παρατήρηση μόνο,
- συμπληρωματική χημειοθεραπεία μόνο (CCNU, vincristine, 5-FU και MOF),
- μετεγχειρητική RT μόνο (46 έως 47 GY)⁴¹⁸.

Καμία ομάδα δεν έλαβε μετεγχειρητικώς τον συνδυασμό χημειο- ακτινο- θεραπείας. Υπήρξε ένα σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης χωρίς νόσο (Disease Free Survival, DFS) στο σκέλος με χημειοθεραπεία σε σύγκριση με την χειρουργική επέμβαση μόνο ή με την μετεγχειρητική εφαρμογή ακτινοθεραπείας μόνο, αλλά κανένα όφελος στην συνολική επιβίωση. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μετεγχειρητικώς ακτινοθεραπεία είχαν μείωση της τοπικής υποτροπής, αλλά καμία βελτίωση στην επιβίωση.

Σχήματα Χημειοθεραπείας

Όλα τα σχήματα χημειοθεραπείας τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες «GITSG», «NSABP» και «NCCTG» περιέχουν CCNU (semustine), ένα γνωστό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας^{426, 428}. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση, ο εκτιμώμενος κίνδυνος όψιμης εμφάνισης οξείας λευχαιμίας στους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν επαναλαμβανόμενες δόσεις CCNU για περισσότερο από 12 έως 18 μήνες είναι 2.3 περιπτώσεις/1000 ασθενείς ανά έτος και ο εξαετής συνολικός κίνδυνος 4%⁴²⁸. Καμία αύξηση στο κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας δεν σημειώθηκε στους ασθενείς με γαστρεντερικό καρκίνο πριν από την χρήση της θεραπείας με CCNU. Δύο επόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες από την «GITSG» («GITSG-7180» και «Intergroup 012») έδειξαν ότι η προσθήκη του CCNU δεν συνοδεύεται από πρόσθετο όφελος σε σύγκριση με την χορήγηση του συνδυασμού ακτινοθεραπείας και 5-FU^{429, 430}. Η μελέτη «NCCTG», αξιολόγησε την συνεχή έγχυση 5-FU καθώς επίσης και την αξία του CCNU ως συστατικό της συμπληρωματικής θεραπείας. Ήταν η πρώτη μελέτη η οποία κατέδειξε ότι οι ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν 5-FU με παρατεταμένη έγχυση κατά την διάρκεια ακτινοθεραπείας είχαν σημαντικώς καλύτερη έκβαση έναντι εκείνων οι οποίοι ελάμβαναν 5-FU με την μορφή της bolus εγχύσεως⁴⁰⁴. Κατόπιν των ανωτέρω δεδομένων, το CCNU δεν χρησιμοποιείται πλέον στα σχήματα της συμπληρωματικής θεραπείας του καρκίνου του ορθού.

Βελτιστοποιώντας την Χορήγηση 5-FU – Ένα σημαντικό ερώτημα το οποίο διερευνάται είναι ο καθορισμός του βελτίστου τρόπου χορηγήσεως της 5-FU στον συνδυασμό χημειο-ακτινο- θεραπείας, αλλά και του βελτίστου χημειοθεραπευτικού σχήματος το οποίο πρέπει να ακολουθήσει την χημειο-ακτινο- θεραπεία. Έχουν εκπονηθεί πολυάριθμα πρωτόκολλα για την αξιολόγηση της ταυτόχρονη χορηγήσεως 5-FU και ακτινοθεραπείας. Σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, η παρατεταμένως εγχεομένη 5-FU (225 mg/m² ανά ημέρα) παράγει υψηλότερα ποσοστά απαντήσεως από την bolus χορήγηση 5-FU⁴³¹⁻⁴³³. Ομοίως, ο συνδυασμός 5-FU με λευκοβορίνη (LV) βελτιώνει την επιβίωση⁴³⁴. Μια βασική συμβολή υπήρξε η διαπίστωση ότι τα αποτελέσματα ευαισθητοποιήσεως στην ακτινοβολία από την 5-FU είναι μέγιστα, όταν η 5-FU χορηγείται μέχρι και 48 ώρες μετά από την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας⁴³⁵. Αυτά τα στοιχεία οδήγησαν στην εφαρμογή πρωτοκόλλων συνεχούς χορηγήσεως 5-FU ταυτοχρόνως με την ακτινοθεραπεία σε ποικίλους γαστρεντερικούς καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του ορθού. Η παρατεταμένη έγχυση του συνδυασμού 5-FU/LV οδήγησε σε σημαντική μείωση των απομακρυσμένων μεταστάσεων (31 έναντι 40%), και βελτίωσε την τετραετή ελεύθερη υποτροπής επιβίωση (RFS) καθώς επίσης και την συνολική επιβίωση (70 έναντι 60 %), σε σύγκριση με την bolus έγχυση 5-FU^{246, 436}. Οι ασθενείς υπό συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 5-FU κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής διάρροιας, η οποία όμως υποχωρεί μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας^{246, 436}. Ένα σημαντικό πρόβλημα της συνεχούς εγχύσεως 5-FU είναι το αυξημένο κόστος, η δυσχέρεια χορηγήσεως και οι επιπλοκές από την χρήση κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Από του Στόματος Χορηγούμενες Fluoropyrimidines

Η Capecitabine είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο προφάρμακο, ανάλογο των fluoropyrimidine το οποίο σχεδιάστηκε για να μιμηθεί την συνεχή έγχυση 5-FU, αποφεύγοντας ταυτοχρόνως τα προβλήματα του κόστους, της δυσχερείας χορηγήσεως και της συνεχούς χρήσεως κεντρικής φλεβικής γραμμής για την έγχυση της 5-FU. Η μετατροπή της capecitabine σε ενεργό 5-FU απαιτεί τρία διαφορετικά ένζυμα, ένα από τα οποία (φωσφορυλάση της θυμιδίνης- Thymidine Phosphorylase TP) υπερεκφράζεται στα νεοπλασματικά κύτταρα -ιδιαίτερως του ορθού και του κόλου- σε σχέση με τα κύτταρα των φυσιολογικών ιστών. Ως συνέπεια, αυτή η επιλεκτικότητα των όγκων οδηγεί σε σημαντικώς υψηλότερη συγκέντρωση 5-FU στα καρκινικά κύτταρα σε σχέση με τον ορό^{437, 438}. Το Capecitabine είναι τόσο αποτελεσματικό όσο και η ενδοφλέβια χορήγηση του συνδυασμού LV/5-FU, ως συμπληρωματική θεραπεία του χειρουργημένου καρκίνου του παχέος εντέρου. Σε μία αρχική μελέτη φάσεως I, η

ταυτόχρονη χορήγηση capecitabine και ακτινοβολίας προεγχειρητικώς ήταν καλώς ανεκτή στο σύνολο των 10 ασθενών. Στην μελέτη, υπήρξαν εννέα κλινικές μερικές απαντήσεις, και μια παθολογοανατομικώς πλήρης απάντηση. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε στην συνέχεια από αρκετές κλινικές μελέτες φάσεως I/II^{421, 439-441}. Στο σύνολό τους, αυτές οι μελέτες υποστηρίζουν ότι η capecitabine είναι κατάλληλο υποκατάστατο της συνεχούς εγχύσεως 5-FU, όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ακτινοβολία τόσο κατά την προεγχειρητική όσο και την μετεγχειρητική αγωγή. Επιπλέον, η χορήγηση capecitabine θεωρείται αποδεκτή επιλογή ως μονοθεραπεία μετά την εφαρμογή χημειο-ακτινο-θεραπείας, σύμφωνα με τις οδηγίες του εθνικού δικτύου καρκίνου των Ηνωμένων Πολιτειών (NCCN)⁴⁴². Εντούτοις, καμία μελέτη δεν έχει καταδείξει ακόμα την μακροπρόθεσμη θεραπευτική αποτελεσματικότητα αυτής της προσεγγίσεως, έναντι της συνεχούς χορηγήσεως 5-FU κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας, ως συμπληρωματική θεραπεία. Μια πρόσθετη ανησυχία είναι ότι ο μεταβολισμός του capecitabine είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, ενώ η συστηματική έκθεση δεν συσχετίζεται με την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα του φαρμάκου.

Νέα φάρμακα

Αν και η προσθήκη της Oxaliplatin στο συνδυασμό LV/5FU (FOLFOX) είναι μια αποδεκτή θεραπευτική αγωγή για την συμπληρωματική θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού και συμπεριλαμβάνεται στις αντίστοιχες οδηγίες του εθνικού δικτύου καρκίνου των Ηνωμένων Πολιτειών (NCCN), δεν υπάρχουν δεδομένα τα οποία να δικαιολογούν την εφαρμογή του σχήματος μετά από χημειο- ακτινο- θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού.

ΙΙ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ: ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Στο θέμα της μετεγχειρητικής παρακολούθησής των ασθενών, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε εκτομή καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού, δεν υπάρχει γενική ομοφωνία, γεγονός το οποίο υποδηλώνεται από τα ποικίλα πρωτόκολλα παρακολούθησής τα οποία περιγράφονται στην διεθνή βιβλιογραφία. Το βασικό ερώτημα το οποίο τίθεται κατά τον σχεδιασμό και την εφαρμογή τέτοιων πρωτοκόλλων, αφορά στον βαθμό κατά τον οποίο ο εντατικός μετεγχειρητικός έλεγχος σχετίζεται με πραγματική βελτίωση των δεικτών της επιβίωσης και της αύξησής του ελευθέρου νόσου διαστήματος. Η πλειονότητα των έως τώρα διαθέσιμων δεδομένων υποστηρίζει την άποψη ότι η εντατικοποίηση των προγραμματίων μετεγχειρητικής παρακολούθησής προσφέρει ελάχιστα στην θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών, οι οποίοι έχουν ήδη υποβληθεί σε κολεκτομή για καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού. Επιπλέον, η αύξηση του κόστους τέτοιων προγραμμάτων δεν έχει αποδειχθεί ότι πλεονεκτεί ως προς την αύξηση της επιβίωσης ή την βελτίωση της μετεγχειρητικής ποιότητας ζωής⁴⁴³. Υπάρχουν αντιθέτως ασθενείς, στους οποίους η εφαρμογή εντατικής μετεγχειρητικής παρακολούθησής αποτελεί τακτική ουσιώδους σημασίας για την πρόωμη ανάδειξη δυνητικά εξαιρεσίμων βλαβών, με σκοπό την θεραπευτική αντιμετώπιση της υποτροπής της νόσου⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁷. Αύξηση του ποσοστού της 5ετούς επιβίωσης κατά 9% έχει αναφερθεί μετά από εφαρμογή εντατικού προγράμματος μετεγχειρητικής παρακολούθησής σε επιλεγμένους ασθενείς⁴⁴⁸. Επιπλέον, υπάρχει ένα ποσοστό ασθενών, στους οποίους η εφαρμογή εντατικού μετεγχειρητικού ελέγχου δυνατόν να επιτύχει την βελτίωση της ποιότητας ζωής, ακόμη και στους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν μη εξαιρεσίμη μεταστατική νόσο⁴⁴⁹.

Εντούτοις, υπάρχει ένα ζήτημα στο οποίο η σημασία της εντατικής μετεγχειρητικής παρακολούθησής είναι κοινώς αποδεκτή. Η συχνότητα αναπτύξεως μεταχρόνων καρκίνων στο εναπομένον τμήμα του παχέος εντέρου ανέρχεται στο 0,35% ετησίως, μετά από τμηματική κολεκτομή ή εκτομή του ορθού. Ως αποτέλεσμα του ορθού σχεδιασμού της μετεγχειρητικής παρακολούθησής, η διάγνωση των μεταχρόνων καρκίνων επιτυγχάνεται σε σημαντικόως προωμότερο στάδιο συγκριτικώς με αυτήν του πρωτοπαθούς όγκου⁴⁵⁰. Η εισαγωγή των ασθενών σε πρόγραμμα τακτικής μετεγχειρητικής παρακολούθησής οδήγησε σε σημαντική αύξηση της εξαιρεσιμότητας της μεταστατικής νόσου -21% έναντι 7% στους ασθενείς χωρίς τακτικό μετεγχειρητικό έλεγχο-, καθώς και σε βελτίωση του ποσοστού 5ετούς επιβίωσης (72% έναντι 62%) μετά την εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου⁴⁵¹.

Οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι μετεγχειρητικής παρακολούθησής ασθενών μετά κολεκτομή για καρκίνο περιλαμβάνουν την κλινική εξέταση, τον έλεγχο των κοπράνων για μικροσκοπική παρουσία αίματος, την πρωκτοσιγμοειδοσκόπηση, την ολική κολοσκόπηση, τον βαριούχο υποκλυσμό, τον καθορισμό των επιπέδων CEA στο πλάσμα, την ραδιοανοσολογικώς κατευθυνόμενη ανάδειξη των εστιών κακοηθείας, τον έλεγχο της βιοχημικής λειτουργίας του ήπατος, τον υπερηχογραφικό έλεγχο της κοιλίας, την αξονική τομογραφία θώρακος/κοιλίας, την μαγνητική τομογραφία (MRI), τον σπινθηρογραφικό έλεγχο, την τομογραφία με εκπομπή ποζιτρονίων (PET scan) και την διαγνωστική λαπαροτομία (second look operation).

Κλινική Εξέταση

Η κλινική εξέταση δεν αποτελεί ευαίσθητη και ακριβή μέθοδο διαγνώσεως της υποτροπής της νόσου. Από την στιγμή κατά την οποία διαπιστωθεί η ύπαρξη ψηλαφητής ενδοκοιλιακής μάζας, εφόσον αυτή αφορά σε υποτροπή του καρκίνου ή σε ηπατική μεταστατική νόσο, είναι σχεδόν πάντοτε μη εξαιρεσίμη. Για τον λόγο αυτόν, η ψηλάφηση της κοιλίας και της περιοχής της πυέλου, καθώς και ο έλεγχος για την παρουσία παθολογικώς διογκωμένων υπερκλειδίων και βουβωνικών λεμφαδένων έχει ουσιαστικώς αξία για την εκτίμηση της ανταποκρίσεως του ασθενούς στην επικουρική θεραπεία, η οποία εφαρμόζεται μετά την ανάδειξη της μεταστατικής νόσου.

Έλεγχος της Μικροσκοπικής Παρουσίας Αίματος στα Κόπρανα (Occult Blood Test)

Η αξία της συγκεκριμένης μεθόδου στην μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε κολεκτομή ή εκτομή ορθού για καρκίνο, φαίνεται ότι δεν είναι καθολικώς αποδεκτή. Ο κύριος λόγος διενεργείας της εξετάσεως αυτής είναι η ανάδειξη μεταχρόνων βλαβών. Σε γενικές γραμμές, υποστηρίζεται ότι ένα εφόρου ζωής σχήμα μετεγχειρητικής παρακολούθησής οφείλει να συμπεριλαμβάνει ετήσιο έλεγχο των κοπράνων για την μικροσκοπική παρουσία αίματος⁴⁵².

Πρωκτοσιγμοειδοσκόπηση και Σιγμοειδοσκόπηση με Εύκαμπτο Σιγμοειδοσκόπιο

Επειδή η θέση της αναστομώσεως είναι προσιτή με το σιγμοειδοσκόπιο, οι ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε εκτομή του ορθού λόγω καρκίνου ελέγχονται ευκόλως ενδοσκοπικώς για την ανάδειξη αναστομωτικής υποτροπής. Γενικώς, τα περισσότερα σχήματα μετεγχειρητικής παρακολούθησεως περιλαμβάνουν διενέργεια σιγμοειδοσκόπησης σε ετησία βάση, χωρίς να αποκλείεται η διενέργειά της σε συχνότερα διαστήματα σε επιλεγμένους ασθενείς. Η αναστομωτική υποτροπή, η οποία συνήθως είναι απόρροια επεκτάσεως του όγκου από την πύελο και όχι αποτέλεσμα παραμονής καρκινικών κυττάρων στο βλεννογόνο, δυνατόν να αναγνωρισθεί ενδοσκοπικώς, επιτρέποντας τον σχεδιασμό της κατάλληλης χειρουργικής αντιμετώπισεως.

Ολική Κολοσκόπηση

Εκτός από την αναζήτηση μεταχρόνων βλαβών, η κολοσκόπηση χρησιμοποιείται ως μέθοδος αναδείξεως μη διαγνωσθέντων προεγχειρητικώς βλαβών στο εναπομείναν τμήμα του παχέος εντέρου, καθώς και ελέγχου της αρχιτεκτονικής της αναστομώσεως. Υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών στις οποίες αναφέρεται η, σε σημαντική συχνότητα, παρουσία καλοήθων ή και κακοήθων βλαβών στο εναπομείναν τμήμα του παχέος εντέρου μετά την τμηματική κολεκτομή ή την εκτομή του ορθού, ως απόρροια της αποτυχίας διαγνώσεως των προεγχειρητικώς⁴⁵³⁻⁴⁵⁷. Επιβεβαίωση του ανωτέρω γεγονότος αποτελεί η ανεύρεση από τον Reilly και συν⁴⁵⁸ συγχρόνων με την αρχική κυρία βλάβη αλλοιώσεων στο 8% των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διεγχειρητική κολοσκόπηση. Εντός τριετούς μετεγχειρητικής παρακολούθησεως ένα επίσης 8% των ασθενών εμφάνισε μεταχρονες βλάβες⁴⁵⁸. Επιπλέον, οι Harris και συν⁴⁵⁹ περιέγραψαν τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά τα οποία απαντώνται στην αναστόμωση, μετά μελέτη 117 ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου ή του ορθού. Στα χαρακτηριστικά αυτά περιλαμβάνονται η παρουσία νεοαγγειώσεως (90%), η λευκωπής χροιάς αναστομωτική γραμμή (55%), η διαταραχή της βλεννογονικής αρχιτεκτονικής με καταστροφή των λαχνών και των κρυπτών (55%), η έκθεση μέρους των ραμμάτων (12% των αναστομώσεων οι οποίες διενεργήθηκαν με την χρήση ραμμάτων) ή των συνδετήρων (24% των αναστομώσεων οι οποίες διενεργήθηκαν με την βοήθεια συρραπτικών εργαλείων) εντός του αυλού, η ανάπτυξη ουλώδους ιστού στην περιφέρεια της αναστομωτικής γραμμής (7%), η απώλεια της ελαστικότητας του τοιχώματος (4%) και τέλος η παρουσία θύλακος παχέος εντέρου με τυφλό άκρο (8%). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι υπήρξε αδυναμία αναγνώρισεως της θέσεως της αναστομώσεως σε ποσοστό 5,5% των ασθενών. Ομοίως, οι Leggett και συν⁴⁶⁰ εφάρμοσαν την διενέργεια κολοσκόπησης εντός έξι μηνών από την αρχική επέμβαση και ακολούθως ανά τριετία και υπολόγισαν την ετησία συχνότητα εμφάνισεως μεταχρόνων καρκίνων σε ποσοστό 0,61%.

Η ολική κολοσκόπηση αποτελεί επίσης χρήσιμη διαγνωστική μέθοδο για την ανάδειξη αναστομωτικής υποτροπής, γεγονός ιδιαίτερας σημασίας εάν ληφθεί υπόψη η διαφορετική βιολογική συμπεριφορά και ο πλέον επιθετικός χαρακτήρα της, συγκριτικώς με την αρχική νόσο. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν την διενέργεια ολικής κολοσκόπησης κάθε τρία έτη μετά την αρχική επέμβαση, υπό την προϋπόθεση της πλήρους απουσίας συγχρόνων βλαβών ή υπολειμματικής νόσου⁴⁵². Αντιθέτως, η διενέργεια ετησίας κολοσκόπησης για τα τέσσερα πρώτα έτη μετά την αρχική θεραπευτική επέμβαση προτείνεται από άλλους ως η πλέον κατάλληλη μέθοδος μετεγχειρητικής παρακολούθησεως, ικανή να ελαττώσει σημαντικώς τα ποσοστά εμφάνισεως μη εξαιρέσιμης αναστομωτικής υποτροπής^{451, 454}. Συμφώνως με τα ανωτέρω, οι Juhl και συν⁴⁶¹ προτείνουν την διενέργεια ολικής κολοσκόπησης κάθε έτος και για χρονικό διάστημα τουλάχιστον έξι ετών μετά την αρχική επέμβαση, βασιζόμενοι στην ανεύρεση αναστομωτικής υποτροπής, μεταχρόνων καρκίνων και νεοεμφανιζόμενων πολυπόδων με συχνότητα 3-5% ετησίως, με βάση το ανωτέρω πρόγραμμα μετεγχειρητικής παρακολούθησεως. Ασφαλής μέθοδος μετεγχειρητικής παρακολούθησεως θεωρείται και η ετησία διενέργεια κολοσκόπησης έως ότου το παχύ έντερο αποδειχθεί ελεύθερο από κάθε είδους βλάβη, οπότε και, συμφώνως με τις βιολογικές ιδιότητες και την φυσική ιστορία του κολο-ορθικού καρκίνου, θεωρείται ασφαλής η διενέργεια κολοσκόπησης ανά τριετία. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονισθεί η μικρή διαγνωστική αξία της κολοσκόπησης στον έλεγχο εξωαυλικής νόσου, η οποία αποτελεί την συνήθη μορφή της υποτροπής του καρκίνου του ορθού, λαμβάνοντας την μορφή του τοπικώς προχωρημένου καρκίνου χωρίς διήθηση του εντερικού βλεννογόνου. Για τον λόγο αυτό, κάθε πρόγραμμα μετεγχειρητικής παρακολούθησεως οφείλει να συμπεριλαμβάνει τις κατάλληλες διαγνωστικές μεθόδους⁴⁶².

Βαριούχος Υποκλυσμός

Η συγκεκριμένη διαγνωστική μέθοδος διαθέτει περιορισμένη διαγνωστική αξία στην μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με κολο-ορθικό καρκίνο. Θεωρείται απίθανο η αναστομωτική υποτροπή να

καταστεί προϋιμότερα αναγνωρίσιμη με τον βαριούχο υποκλυσμό, σε σύγκριση με την κολοσκόπηση. Στο σημείο στο οποίο ενδεχομένως ο βαριούχος υποκλυσμός υπερτερεί της ολικής κολοσκοπήσεως είναι η ανάδειξη ανατομικής παραμορφώσεως του εντερικού αυλού λόγω εξωτερικής πίεσεως από εξωαυλική μάζα, σημείο ενδεικτικό τοπικής υποτροπής της νόσου. Αντιθέτως, η ύπαρξη μετεγχειρητικών βλεννογονικών αλλοιώσεων είναι ευκολότερα αναγνωρίσιμη με την διενέργεια κολοσκοπήσεως.

Ακτινογραφικός Έλεγχος Θώρακος

Η ακτινογραφία θώρακος θεωρείται επιβεβλημένο να διενεργείται ετησίως μετά την αρχική επέμβαση, με σκοπό την πρώιμη αναγνώριση πνευμονικών μεταστάσεων. Η ανεύρεση μεταστατικής πνευμονικής νόσου δεν αποκλείει απαραίτητως την θεραπεία, αφού σε επιλεγμένους ασθενείς, η πνευμονική μεταστασεκτομή συνεπάγεται μακροχρόνια, ελεύθερης νόσου, επιβίωση.

Εργαστηριακός Έλεγχος Βιολογίας Ήπατος

Παραδοσιακά, ο έλεγχος των βιοχημικών παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας υπήρξε σημαντικό βοήθημα στην μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με κολο-ορθικό καρκίνο, παρά το γεγονός ότι η εμφάνιση διαταραχών της ηπατικής βιολογίας αντικατοπτρίζει συνήθως την ύπαρξη γενικευμένης μεταστατικής νόσου. Πιστεύεται από ορισμένους ότι ο έλεγχος των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης αποτελεί διαγνωστική της ηπατικής μεταστατικής νόσου μέθοδο, εξίσου ευαίσθητη με τον προσδιορισμό των επιπέδων του CEA στον ορό, αν και σαφώς ολιγότερο ειδική, γεγονός το οποίο οδήγησε τους Rocklin και συν⁴⁶³ να υποστηρίξουν την κατάργηση του ελέγχου των ηπατικών βιοχημικών παραμέτρων, ως μέθοδο μετεγχειρητικής παρακολούθησεως των ασθενών με κολο-ορθικό καρκίνο. Πάντως, στην περίπτωση κατά την οποία δεν ανευρεθούν ηπατικές μεταστάσεις κατά την διάρκεια λαπαροτομίας σε ασθενή με αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης στο πλάσμα, ο κίνδυνος τελικής εμφανίσεως ηπατικής μεταστατικής νόσου είναι συγκρίσιμος με αυτόν του ασθενούς με φυσιολογικά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης⁴⁶⁴.

Υπερηχοτομογραφικός Έλεγχος Ήπατος

Το υπερηχοτομογράφημα του ήπατος αποτελεί χρήσιμη διαγνωστική μέθοδο στην παρακολούθηση της εξέλιξεως ή της ανταποκρίσεως στην θεραπεία μιας ηπατικής μεταστατικής νόσου. Παρόλα αυτά, η διαγνωστική αξία της συγκεκριμένης μεθόδου αμφισβητείται στους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές CEA και αλκαλικής φωσφατάσης, μετεγχειρητικώς. Με την εξέλιξη των τεχνικών της αξονικής τομογραφίας, η τελευταία έχει ουσιαστικώς αντικαταστήσει το υπερηχοτομογράφημα στον μετεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών με κολο-ορθικό καρκίνο.

Αξονική Τομογραφία Κοιλίας

Η αξονική τομογραφία κοιλίας αποτελεί μια μη επεμβατική και ακριβή μέθοδο ανιχνεύσεως μεταστατικής νόσου ή/και τοπικής υποτροπής, αφού επιτρέπει τον έλεγχο του ήπατος, της πυέλου, του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου και των επινεφριδίων. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν την διενέργεια αξονικής τομογραφίας αμέσως μετεγχειρητικώς, ως εξέταση αναφοράς για την παρακολούθηση της μετεγχειρητικής εξέλιξεως της νόσου⁴⁶⁵. Η μέθοδος αποτελεί επίσης χρήσιμο εργαλείο στην αξιολόγηση των ασθενών, οι οποίοι χρειάζονται συμπληρωματική θεραπεία. Επιπλέον, η αναρρόφηση υγρού από την περιτοναϊκή κοιλότητα υπό την καθοδήγηση αξονικής τομογραφίας, δύναται να συμβάλει στην κυτταρολογική επιβεβαίωση της παρουσίας κακοήθους νόσου. Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο συνδυασμός του ελέγχου των μετεγχειρητικών τιμών του CEA και της διενεργείας αξονικής τομογραφίας κοιλίας διαθέτει την υψηλότερη θετική προγνωστική αξία από όλες τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους ανιχνεύσεως μεταστατικής ή υπολειπομένης νόσου⁴⁶⁶. Η διαγνωστική ακρίβεια της αξονικής τομογραφίας, καθώς και αριθμού άλλων μεθόδων ανιχνεύσεως κακοήθους νόσου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς μετεγχειρητικώς, ελέγχθηκε προσφάτως από τους Glover και συν¹⁰⁶. Η αξονική τομογραφία κοιλίας διαθέτει την μεγαλύτερη ευαισθησία, ενώ από κοινού με την μαγνητική τομογραφία της κοιλίας, παρουσιάζει την μεγαλύτερη ακρίβεια στην διάκριση μεταξύ ηπατικών μεταστάσεων και άλλης φύσεως αλλοιώσεων του ηπατικού παρεγχύματος.

Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί αξιόπιστη, εναλλακτική της αξονικής τομογραφίας, διαγνωστική μέθοδο, ιδιαιτέρως στην ανάδειξη μεταστατικής νόσου στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αντιθέτως, η αξονική τομογραφία εξακολουθεί να αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την ανάδειξη μεταστατικών βλαβών στο ήπαρ και άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένων και των πνευμόνων.

Καρκινικοί Δείκτες

Ο πρωταρχικός ρόλος της χρήσεως των καρκινικών δεικτών στην κλινική πράξη, αφορά στην μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών με κολο-ορθικό καρκίνο, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική χειρουργική επέμβαση και εμφανίζουν δυνητικώς κίνδυνο υποτροπής⁴⁶⁷. Ο πλέον συχνώς χρησιμοποιούμενος καρκινικός δείκτης είναι το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA). Η ποιοτική και ποσοτική ανίχνευση του ίδιου του αντιγόνου, αλλά και η χρήση ειδικών για αυτό ραδιοσημασμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων, αποτελούν χρήσιμες μεθόδους για την ανάδειξη και ακριβή εντόπιση της θέσεως της υποτροπής.

Καρκινοεμβρυϊκό Αντιγόνο – CEA

Αν και παλαιότερες μελέτες απέδιδαν προγνωστική αξία στην ποιοτική και ποσοτική ανίχνευση του CEA, θεωρώντας την αύξηση των επιπέδων του στο πλάσμα ως δείκτη εκδηλώσεως υποτροπής εντός δύο εβδομάδων έως και 10 μηνών^{468, 469}, ο έλεγχος των επιπέδων του CEA δεν φαίνεται να διαθέτει υψηλή ευαισθησία στην ανάδειξη υποτροπής της νόσου⁴⁷⁰. Αναφέρεται ότι μόνο το 25% των ασθενών με υπολειμματική νόσο ή ιστολογικώς επιβεβαιωμένη υποτροπή εμφανίζει αυξημένες τιμές CEA ορού, ακόμη και στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η κλινική συμπτωματολογία της υποτροπής προϋπήρχε. Επιπλέον, αύξηση των τιμών του CEA ως δείκτης υποτροπής της νόσου αναφέρεται μόνο στο 30% των ασθενών με υποτροπή και μάλιστα μόνο στην περίπτωση της υπάρξεως απομακρυσμένων μεταστάσεων⁴⁷¹. Παρά τις υπάρχουσες διαφωνίες ως προς τον βαθμό αξιοπιστίας της συγκεκριμένης μεθόδου ανιχνεύσεως υποτροπής, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι η αύξηση των επιπέδων του CEA υποδηλώνει γενικώς προχωρημένου σταδίου νόσο, η αποτυχία επανόδου των τιμών του CEA στα φυσιολογικά επίπεδα σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση και η αύξηση των επιπέδων του CEA γενικώς προηγείται των κλινικών εκδηλώσεων της υποτροπής^{445, 472, 473}. Σε σχετικώς πρόσφατη μελέτη τους, οι McCall και συν⁴⁷⁴ διαπίστωσαν ότι η αύξηση των επιπέδων του CEA ήταν ο πρώτος δείκτης της παρουσίας υποτροπής στο 58% των ασθενών γενικώς και στο 80% των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις. Επιπλέον, οι Chu και συν⁴⁷⁵ έδειξαν ότι οι προεγχειρητικές και μετεγχειρητικές τιμές του CEA έχουν προγνωστική αξία ως προς τον κίνδυνο υποτροπής και την επιβίωση, ανεξαρτήτως του σταδίου της νόσου. Η συναξιολόγηση των προεγχειρητικών επιπέδων του CEA δυνατόν να αποτρέψει μια άσκοπη χειρουργική επανεπέμβαση στους ασυμπτωματικούς ασθενείς, στους οποίους η υποψία εμφανίσεως υποτροπής βασίζεται αποκλειστικώς στην ανεύρεση αυξημένων τιμών CEA, μετεγχειρητικώς. Τέλος, μια άλλη πιθανή εφαρμογή των μετρήσεων των επιπέδων του CEA με σκοπό την ανάδειξη και ακριβή εντόπιση της θέσεως της υποτροπής, περιγράφηκε το 1980 από τους Patt και συν⁴⁷⁶. Αφορά στον εκλεκτικό καθετηριασμό των αγγείων μιας συγκεκριμένης περιοχής και την λήψη δειγμάτων αίματος για τον προσδιορισμό των τιμών του CEA, με σκοπό την ανάδειξη της θέσεως της υποτροπής, με βάση τις διαφορές στις τιμές του CEA οι οποίες λαμβάνονται από διάφορες περιοχές. Η εξέλιξη νέων ολιγότερον επεμβατικών και περισσότερο ακριβών μεθόδων έχει περιορίσει κατά πολύ την χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου.

CA19-9

Παρά το γεγονός ότι το CA19-9 αποτελεί καρκινικό δείκτη με ευρεία χρήση στους ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο, η προγνωστική του αξία όσον αφορά στην πρώιμη ανάδειξη υποτροπής της νόσου αμφισβητείται. Μελέτες από την Ιαπωνία, όπου η χρήση του CA 19-9 στην κλινική πράξη ήταν ιδιαίτερος διαδεδομένη, δεν έχουν κατορθώσει να θεμελιώσουν ενδείξεις στις οποίες δυνατόν να στηριχθεί η προγνωστική αξία του συγκεκριμένου δείκτη στην υποτροπή του κολο-ορθικού καρκίνου⁴⁷⁷.

Αγγελιαφόρο RNA Ειδικού για Όγκους Αντιγόνου (L6)

Πρόσφατη μελέτη των Schiedeck και συν⁴⁷⁸ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ανάδειξη του αγγελιαφόρου RNA, το οποίο κωδικοποιεί ένα συγκεκριμένο και ειδικό για όγκους αντιγόνο (L6), διαθέτει μεγαλύτερη ευαισθησία και ακρίβεια στην διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με κολο-ορθικό καρκίνο, σε σύγκριση με το CEA.

Πρωτεΐνες Οξείας Φάσεως

Η υπόθεση ότι η μέτρηση των επιπέδων των πρωτεϊνών οξείας φάσεως δυνατόν να αποτελεί χρήσιμη μέθοδο αναδείξεως και παρακολούθησεως της εξελίξεως της υποτροπής, οδήγησε τους McMillan και συν⁴⁷⁹ στην μελέτη 36 ασθενών με κολο-ορθικό καρκίνο, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπευτική επέμβαση. Η μελέτη ανέδειξε σημαντικώς αυξημένη συχνότητα υποτροπής στους ασθενείς με αύξηση των επιπέδων των πρωτεϊνών οξείας φάσεως (73%), σε αντίθεση με τους ασθενείς χωρίς ενδείξεις αντιδράσεως οξείας φάσεως (9,5%). Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η αυξημένη δραστηριότητα των πρωτεϊνών οξείας φάσεως σχετίζεται με πληθώρα παραγόντων και αιτιών, πλην της κακοηθείας, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την ακριβή πιστοποίηση της αιτιολογικής σχέσεως μεταξύ αντιδράσεως οξείας φάσεως και υποτροπής στους ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο.

Ραδιοανοσολογικές Τεχνικές - Ραδιοανοσολογικός Κατευθυνόμενη Χειρουργική

Η εξέλιξη της τεχνολογίας παρασκευής μονοκλωνικών αντισωμάτων, σε συνδυασμό με την εφαρμογή ραδιοανοσολογικών μεθόδων, επέτρεψε τον ακριβή καθορισμό των εστιών της υπολειμματικής νόσου και της υποτροπής, οδηγώντας επιλεγμένους ασθενείς σε επανασταδιοποίηση της νόσου τους και εκ νέου σχεδιασμό της κατάλληλης θεραπείας^{480, 481}. Η χρησιμοποίηση ραδιοσημασμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων εναντίον διαφόρων καρκινικών αντιγόνων και ιδίως του CEA, επιτρέπει την καθήλωση του ραδιοφαρμάκου στις θέσεις, όπου υπάρχουν κύτταρα στην επιφάνεια των οποίων εκφράζονται τα συγκεκριμένα αντιγόνα. Ο καθορισμός των θέσεων αυτών επιτυγχάνεται με την χρήση γ-κάμερας. Η συγκεκριμένη μέθοδος έχει αποδειχθεί εξίσου, αν όχι περισσότερο, ευαίσθητη και αξιόπιστη συγκριτικώς με την αξονική τομογραφία στον εντοπισμό των εστιών της νόσου, ιδιαιτέρως στους μετεγχειρητικούς ασθενείς στους οποίους η ριζικότητα της επεμβάσεως τίθεται υπό αμφισβήτηση⁴⁸². Δίδει την δυνατότητα διακρίσεως μεταξύ τοπικής και γενικευμένης νόσου και διαθέτει σαφώς μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον καθορισμό των επιπέδων του CEA στο πλάσμα. Η αξία της συγκεκριμένης μεθόδου έχει ενισχυθεί τα τελευταία χρόνια με την παρασκευή και χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος B72.3, το οποίο αποτελεί αντίσωμα με εκτεταμένη δραστηριότητα εναντίον ευρείας ποικιλίας βλεννοπαραγωγών αδενοκαρκινωμάτων, τα κύτταρα των οποίων παράγουν την γλυκοπρωτεΐνη TAG-72. Η σήμανση του συγκεκριμένου αντισώματος με ραδιενεργό τεχνητό ή ίδιο έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάδειξη εστιών νόσου σε ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο⁴⁸³, αλλά και καρκίνο του μαστού.

Έχουν αναφερθεί ποσοστά αναδείξεως μικροσκοπικής και υποκλινικής νόσου της τάξεως του 70% σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ανεξαρτήτως των τιμών του CEA στο πλάσμα, ενώ η ικανότητα αναδείξεως εξωηπατικής-ενδοκοιλιακής και ενδοπυελικής νόσου καθιστούν την μέθοδο αυτή ακριβέστερη της αξονικής τομογραφίας⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁶. Η ύπαρξη εκτεταμένων μετεγχειρητικών αλλοιώσεων, η παρουσία μεγάλου μεγέθους όγκων και η ελλιπής αντιγονική έκφραση των κακοήθων κυττάρων, αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες αποκτήσεως ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, αντιστοίχως⁴⁸⁷.

Η εμπειρία η οποία έχει συσσωρευθεί από την χρήση της ραδιοανοσολογικής κατευθυνόμενης χειρουργικής (radioimmunoguided surgery-RIGS) επιτρέπει την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση της στην επιλογή των ασθενών με χειρουργικώς εξαιρέσιμη νόσο κατά τον μετεγχειρητικό έλεγχο⁴⁸⁸⁻⁴⁹⁰, στην αναγνώριση εκείνων με κλινικές ενδείξεις υποτροπής παρά την απουσία ευρημάτων από τον παρακλινικό έλεγχο, στην ανάδειξη μικρομεταστατικής νόσου⁴⁹¹, καθώς και στην διαπίστωση της υπάρξεως διηθημένων λεμφαδένων στην περιοχή της ηπατικής πύλης σε ασθενείς οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε μεταστασεκτομή⁴⁹². Παρόλα αυτά, η αποτελεσματικότητα της RIGS στον έλεγχο της νόσου αμφισβητείται, αφού η χειρουργική εξαίρεση των λεμφαδενικών μικρομεταστάσεων οι οποίες αναδεικνύονται με την μέθοδο αυτή, δεν φαίνεται να βελτιώνει την συνολική επιβίωση των ασθενών.

Τομογραφία με Εκπομπή Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography-PET Scan)

Η τεχνική περιλαμβάνει την ανίχνευση ραδιοϊσοτόπων τα οποία αποτελούν βασικά συστατικά βιολογικών ουσιών, όπως τα σάκχαρα, οι πρωτεΐνες, το ύδωρ και το οξυγόνο. Τα ραδιοϊσότοπα αυτά έχουν την ικανότητα εκπομπής σωματιδίων με θετικό φορτίο, των ποζιτρονίων, η μέγιστη συγκέντρωση των οποίων αντιστοιχεί στην ανάλογη κατανομή των ραδιοϊσοτόπων από τα οποία προέρχονται. Το γεγονός αυτό, προσδίδει στην τεχνική αυτή την δυνατότητα ανιχνεύσεως και ποσοτικοποίησης της μεταβολικής δραστηριότητας της κακοήθους νόσου, η οποία υπερέχει της συνήθους μεταβολικής δραστηριότητας των γειτονικών φυσιολογικών ιστών. Η ιδιότητα αυτή, παρέχει στο PET scan την δυνατότητα διαγνώσεως της υποτροπής της κακοήθους νόσου στο μεταβολικό ήδη στάδιο και πριν εμφανισθούν οι ανάλογες δομικές ιστικές βλάβες. Κατ' αναλογία με τις ραδιοανοσολογικές τεχνικές, το PET scan αποτελεί χρήσιμη διαγνωστική μέθοδο αναδείξεως μεταστατικής νόσου στους ασθενείς, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για κολο-ορθικό καρκίνο. Η ευαισθησία της θεωρείται μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της αξονικής τομογραφίας στην ανάδειξη ηπατικών μεταστάσεων, αλλά και στην εντόπιση εξωηπατικής-ενδοκοιλιακής νόσου⁴⁹³. Η διενέργεια ολοσώμου PET scan δύναται να τροποποιήσει, αναλόγως των ευρημάτων, την θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών σε ποσοστό περίπου 40%⁴⁹⁴. Τα βασικά μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνουν το υψηλό κόστος και την περιορισμένη διαθεσιμότητα της συγκεκριμένης τεχνολογίας. Ως εξειδικευμένη διαγνωστική μέθοδος, οι ενδείξεις χρήσεώς της είναι περιορισμένες και ουσιαστικώς αφορούν είτε στον έλεγχο της φύσεως μιας υποτιθημένης τοπικής υποτροπής, είτε στην αξιολόγηση της εξαιρεσιμότητας μιας αμφισβητούμενης φύσεως μάζας, πάντοτε με την επιπροβολή του σπινθηρογραφήματος επί της αξονικής τομογραφίας της περιοχής (PET/CT)⁴⁹⁴.

Διαγνωστική Λαπαροτομία (Second Look Operation)

Η λογική εφαρμογής του μετεγχειρητικού επανελέγχου της κοιλίας με λαπαροτομία στους ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο βασίζεται στην παραδοχή του γεγονότος, ότι ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης της υποτροπής ή του τοπικώς προχωρημένου καρκίνου είναι η χειρουργική εξαίρεσή του⁴⁹⁵. Η πρώτη εφαρμογή αυτού του είδους της θεραπευτικής προσεγγίσεως ανήκει στον Wangenstein⁴⁹⁵, ο οποίος στα 1949 δημοσίευσε τα αποτελέσματα της διενεργείας διαγνωστικής λαπαροτομίας έξη μήνες και ένα έτος μετεγχειρητικώς σε ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο. Ο μεγάλος αριθμός ασθενών (85%) οι οποίοι αναγκάστηκαν να υποβληθούν σε επανεπεμβάσεις με αρνητικά αποτελέσματα, οδήγησε στην εγκατάλειψη της μεθόδου, έως την επίτευξη του ποιοτικού και ποσοτικού προσδιορισμού του CEA πλάσματος. Η διενέργεια διαγνωστικής λαπαροτομίας στους ασθενείς με προοδευτική αύξηση των επιπέδων του CEA μετεγχειρητικώς οδήγησε σε επιτυχή ανάδειξη μεταστατικής νόσου στο 83% αυτών, με σημαντική βελτίωση των ποσοστών εξαιρεσιμότητάς της^{496, 497}. Παρ' όλα αυτά και παρά το γεγονός ότι η συγκεκριμένη μέθοδος αναφέρεται να αποφέρει οφέλη σε επιλεγμένους ασθενείς⁴⁹⁸, η εξέλιξη της τεχνολογίας και ο σχεδιασμός νέων μεθόδων αναδείξεως μεταστατικής νόσου ή υποτροπής έχουν δραστηριώς περιορίσει την χρήση της στην κλινική πράξη.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΕΩΣ

Ο μεγαλύτερος όγκος των έως σήμερα διαθέσιμων στοιχείων υποδηλώνει ότι ο ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός του CEA πλάσματος, ο ακτινογραφικός έλεγχος του θώρακος και η κλινική εξέταση αποτελούν μεθόδους χωρίς ιδιαίτερη ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση υπολειμματικής νόσου ή υποτροπής σε ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο. Αντιθέτως, οι δυνητικώς εξαιρεσιμες μεταστατικές εστίες, ο τοπικώς προχωρημένος καρκίνος και η υποτροπή της νόσου ανιχνεύονται κυρίως με την αξονική τομογραφία και την κολονοσκόπηση⁴⁹⁹.

Η εντατικότητα του προγράμματος μετεγχειρητικής παρακολούθησεως των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπευτική εκτομή του παχέος εντέρου και του ορθού για κολο-ορθικό καρκίνο, αποτελεί ακόμη και σήμερα θέμα διαφωνιών. Αρκετοί εντούτοις συγγραφείς υποστηρίζουν την εφαρμογή καλά οργανωμένων πρωτοκόλλων μετεγχειρητικής παρακολούθησεως ως μέσον παρατάσεως της επιβιώσεως ή ακόμη και θεραπείας ασθενών με υποτροπή της νόσου, το ποσοστό των οποίων όμως αγγίζει μόνο το 2% του συνόλου των ασθενών με αποδεδειγμένη υποτροπή του κολο-ορθικού καρκίνου^{447, 500}. Η δυνατότητα εφαρμογής αποτελεσματικής μετεγχειρητικής θεραπείας παρέχεται σχεδόν αποκλειστικώς στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόζεται εντατικό πρόγραμμα μετεγχειρητικής παρακολούθησεως, γεγονός το οποίο υποδηλώνει την σημασία της πρώιμης αναδείξεως της υποτροπής ή της μεταστατικής νόσου στην βελτίωση της επιβιώσεως^{501, 502}. Σημαντικό τέλος ρόλο στην επιλογή του καταλλήλου προγράμματος μετεγχειρητικής παρακολούθησεως έχει και η αναγνώριση παραγόντων κινδύνου, η παρουσία των οποίων αυξάνει την πιθανότητα εμφανίσεως υποτροπής. Έτσι, σε ασθενείς με διήθηση περισσότερων των τριών λεμφαδένων, με μακροσκοπική διήθηση παρακειμένων οργάνων και με αδιαφοροποιήτου τύπου όγκους, η μετεγχειρητική παρακολούθηση οφείλει να είναι ιδιαίτερος στενή⁵⁰³.

Το ακόλουθο πρωτόκολλο μετεγχειρητικής παρακολούθησεως των ασθενών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική εκτομή του κολο-ορθικού καρκίνου προτείνεται από τον Coman:

- σε ασθενείς με όγκο σταδίου A κατά Duke (στάδιο I), δεν απαιτείται μετεγχειρητικός έλεγχος για την ανάδειξη υποτροπής ή μεταστατικής νόσου,
- σε ασθενείς με όγκο σταδίου B και C κατά Duke (στάδιο II και III) οφείλεται να διενεργείται ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός του CEA πλάσματος κάθε 3 μήνες και για χρονικό διάστημα δύο ετών. Στην περίπτωση κατά την οποία η τιμή του CEA πλάσματος ευρεθεί αυξημένη, επαναλαμβάνεται η εξέταση. Εφόσον η αυξημένη τιμή CEA πλάσματος επιβεβαιωθεί, διενεργείται πλήρης έλεγχος, ο οποίος περιλαμβάνει ακτινογραφικό έλεγχο θώρακος, κολοσκόπηση, αξονική τομογραφία, PET scan ή ραδιοανοσολογικό έλεγχο. Εάν διαπιστωθεί η παρουσία τοπικής ή/και εξαιρεσιμης νόσου, επιβάλλεται η διενέργεια πλήρους προεγχειρητικού ελέγχου με σκοπό την υποβολή του ασθενούς σε χειρουργική εξαίρεση των βλαβών. Στην τελευταία περίπτωση, η χρήση διεγχειρητικού υπερηχογραφήματος ήπατος δυνατόν να αποδειχθεί ωφέλιμη στην αναγνώριση μη ψηλαφητών μεταστάσεων.

3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α. Κάθαρση Λεμφαδένων μετά από Ολική Εκτομή του Μεσοορθού για Καρκίνο (OEM) του Ορθού: Λαπαροσκοπική έναντι Ανοικτής Προσεγγίσεως

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τυποποίηση της OEM για τον καρκίνο του ορθού, όπως προτάθηκε από τους Heald και συν² αδιαμφισβήτητα είχε ως αποτέλεσμα σε χαμηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής⁵⁰⁴ και μακρύτερες επιβιώσεις³²⁸ συγκρινόμενη με την συμβατική εκτομή του ορθού. Έως σήμερα, υπάρχουν στοιχεία ότι η λαπαροσκοπική προσέγγιση προσφέρει την ευκαιρία για μια σχολαστική και εύκολη παρασκευή του μεσοκόλου και του μεσο-ορθού υπό άμεση όραση του χειρουργικού πεδίου, σε αντίθεση με την καθοδηγούμενη δια της αφής ανοικτή προσέγγιση, η οποία κυρίως εφαρμόζεται κατά την παρασκευή του ορθού. Σύμφωνα με δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις^{505, 506}, υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική επιτυγχάνει ογκολογική κάθαρση όμοια με αυτή της ανοικτής για τον καρκίνο του ορθού. Τα παρουσιαζόμενα στοιχεία δεν είναι ισχυρά, κυρίως λόγω του ότι βασίζονται σε τυχαιοποιημένες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών^{378, 507}, μια πολυκεντρική μελέτη³³⁹ και αρκετές μελέτες κοόρτης^{331, 332, 347, 375, 508-519}. Οι πολυκεντρικές μελέτες φέρουν το μειονέκτημα ότι περιλαμβάνουν ασθενείς χειρουργημένους από διαφορετικούς χειρουργούς με διαφορετική και συχνά ελλιπή εμπειρία, ώστε με αυτόν τον τρόπο να ακυρώνουν το πλεονέκτημα της στρατολόγησης μεγάλου αριθμού ασθενών και να αποδυναμώνουν τα συμπεράσματα που προκύπτουν. Και οι δύο μετα-αναλύσεις δεν κατάφεραν να βρουν επαρκή στοιχεία για τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα πάνω στην υποτροπή του καρκίνου και την επιβίωση. Επιπροσθέτως, υπάρχει έλλειψη δεδομένων πάνω στην λεμφαδενική κάθαρση μεταξύ ανοικτής και λαπαροσκοπικής προσπελάσεως.

ΣΚΟΠΟΣ

Η σύγκριση της ογκολογικής επάρκειας όπως αυτή καταδεικνύεται με τον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων μεταξύ της ανοικτής και της λαπαροσκοπικής OEM σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού.

ΜΕΘΟΔΟΙ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Όλοι οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολική εκτομή του μεσοορθού για καρκίνο του ορθού με σκοπό την ίαση είτε με την ανοικτή είτε με την λαπαροσκοπική προσπέλαση σε 4 κέντρα από το 2001-2009 συμπεριελήφθησαν σε μια προοπτική βάση δεδομένων. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν να υποβληθούν σε μια από τις δύο προσπελάσεις σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια: (1) ασθενείς με σκορ της American Society of Anaesthesiologists (ASA Score) μικρότερο του 3 επιλέχθηκαν να υποβληθούν σε λαπαροσκόπηση, (2) ασθενείς με ιστορικό πολλαπλών προηγούμενων λαπαροτομιών επιλέχθηκαν να υποβληθούν στην ανοικτή προσέγγιση και (3) όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την προσωπική επιλογή του χειρουργού. Οι τρεις πιο έμπειροι χειρουργοί στην χειρουργική του παχέος εντέρου και ορθού είτε πραγματοποίησαν είτε επόπτευσαν όλες τις επεμβάσεις. Η εμπειρία των χειρουργών σε λαπαροσκοπικές και ανοικτές επεμβάσεις ήταν ίδια. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν από την μελέτη (1) εάν είχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά την προεγχειρητική σταδιοποίηση, (2) εάν αρνήθηκαν την προεγχειρητική θεραπεία όποτε αυτή είχε ένδειξη και (3) εάν αρνήθηκαν την επέμβαση. Τα δεδομένα τα οποία συνελέχθησαν και συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων αφορούσαν στα δημογραφικά των ασθενών, τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά των όγκων, την προεγχειρητική απεικόνιση των όγκων, την προεγχειρητική θεραπεία εάν προσφέρθηκε, το είδος της χειρουργικής επέμβασης και της αναστόμωσης εάν έγινε και την μακροσκοπική εκτίμηση των χειρουργικών παρασκευασμάτων.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Ασθενείς με όγκο του ορθού που εντοπιζόταν στα περιφερικά 12 εκατοστά από τον πρωκτό συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Η προεγχειρητική σταδιοποίηση του όγκου πραγματοποιήθηκε με μαγνητική τομογραφία πυέλου σε όλους τους ασθενείς και με ενδοορθικό υπερηχογράφημα σε 7 από τους 52 (13%) της ανοικτής ομάδας και σε 8 από τους 47 (18%) στην λαπαροσκοπική ομάδα. Η δακτυλική εξέταση και η άκαμπτη ορθοσιγμοειδοσκόπηση χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό της επέκτασης του όγκου στην περιφέρεια του ορθού, την απόστασή του

από τον πρωκτό και το βαθμό καθήλωσής του. Ασθενείς με προσθίως εντοπιζόμενο T3 όγκο, T3 όγκο με κυκλοτερές όριο εκτομής μικρότερο των 2 χιλιοστών, λεμφαδενικές μεταστάσεις, διήθηση φλεβών και μεγάλων τοπικώς προχωρημένων T4 όγκων υπεβλήθησαν στο μακρύ σχήμα προεγχειρητικής ακτινο-χημειο-θεραπείας (45 Gy και 5-φθοριουρακίλη για 5 εβδομάδες) ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση σε διάστημα 6-8 εβδομάδων μετά το πέρας της. Ασθενείς με όγκους επεκτεινόμενους στα πλάγια πυελικά τοιχώματα ή σε άλλα πυελικά όργανα αποκλείστηκαν από την μελέτη. Η απόφαση για τον τύπο της επεμβάσεως (Χαμηλή προσθία εκτομή με αναστόμωση με αυτόματο κοπτοράπτη, χαμηλή προσθία εκτομή με διασφιγκτηριακή εκτομή και κολοπρωκτική αναστόμωση με το χέρι ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή) πάρθηκε πριν την πιθανή μείωση μεγέθους του όγκου από την επίδραση της προεγχειρητικής χημειο-ακτινο-θεραπείας.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Η πρώτη φάση της επεμβάσεως και με τις δύο προσεγγίσεις αφορούσε στην απολίνωση της κάτω μεσεντερίου φλέβας αμέσως κάτω από τον σύνδεσμο του Treitz και εν συνεχεία απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας περίπου σε απόσταση ενός εκατοστού από την έκφυσή της από την αορτή, με σκοπό να προστατευθούν σε αυτό το σημείο τα υπογάστρια νεύρα και συγχρόνως να εκταμούν όλοι οι λεμφαδένες κατά μήκος του αγγείου. Η κινητοποίηση του σιγμοειδούς και του κατιόντος έγινε με την «από το κέντρο προς τα πλάγια» προσέγγιση ανάμεσα στα δύο πέταλα της περιτονίας του Todd.

Στην περίπτωση χαμηλής προσθίας εκτομής του ορθού, το «ιερό» πεδίο (holy plane) ανάμεσα στην πυελική περιτονία και την οπίσθια μεσοορθική περιτονία αναπτύχθηκε περιφερικά έως τον ορθοϊερό σύνδεσμο, ο οποίος διατέμνεται οξέως. Τα υπογάστρια νεύρα αφέθηκαν άθικτα οπισθίως. Το περιτόναιο στις δύο πλάγιες πλευρές του ορθού διατέμνεται και οι δύο γραμμές της διατομής συναντώνται προσθίως στην ακρολοφία της ανακάμψεως του περιτοναίου 1 με 2 εκατοστά προσθίως του cul-de-sac. Ο χώρος προσθίως της περιτονίας του Denonvillier στο μέσο τριτημόριο του ορθού και οπισθίως των σπερματοδόχων κύστεων και του προστάτη του άντρα και του οπισθίου τοιχώματος του κόλπου στην γυναίκα αναπτύχθηκε. Η περιτονία του Denonvillier διατέμνεται εγκαρσίως στο επίπεδο της κορυφής του προστάτη στον άντρα ή στο επίπεδο της περιφερικής εκτομής του ορθού στην γυναίκα. Πλαγίως, οι πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού διατέμνονται κεντρικώς για να προφυλαχθούν τα υπογάστρια νεύρα. Στην περίπτωση διασφιγκτηριακής εκτομής, η περιτονία που περιβάλλει τον ανελκτήρα μυ του πρωκτού διατέμνεται και αναπτύσσεται ο χώρος μεταξύ των σφιγκτήρων και του εντερικού τοιχώματος. Εάν μέρος του ορθού διατηρείται πάνω από τον ανελκτήρα μυ, τότε απογυμνώνεται οπισθίως από την ουρά του οπισθίου μεσοορθού. Η εγκάρσια περιφερική διατομή του ορθού επιτυγχάνεται με την χρήση γραμμικού αυτόματου κοπτοράπτη και εκτελείται ευθεία κολο-ορθική αναστόμωση με την χρήση κυκλικού αναστομωτήρα. Στην περίπτωση διασφιγκτηριακής εκτομής του ορθού, η περιφερική διατομή έγινε διαπρωκτικώς, το παρασκεύασμα αποσύρεται δια του πρωκτού και πραγματοποιείται με το χέρι ευθεία κολοπρωκτική αναστόμωση. Η απόσταση της αναστομωτικής γραμμής από τον πρωκτό μετρήθηκε με διεγχειρητική πρωκτοσκοπήση. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε προφυλακτική ειλεοστομία τύπου αγκύλης.

Σε περίπτωση κοιλιοπερινεϊκής εκτομής, η οπίσθια παρασκευή σταμάτησε στο επίπεδο του ορθοϊερού συνδέσμου. Στο περινεϊκό στάδιο της επεμβάσεως, η τομή έγινε ευρέως στο δέρμα γύρω από τον πρωκτό και αφορούσε στο ισchioορθικό λίπος και το πλείστο του όγκου του ανελκτήρα μυός καλυμένο κεφαλικά με ένα φύλλο περιτονίας. Το αφαιρούμενο παρασκεύασμα θα έπρεπε να έχει το σχήμα κυλίνδρου στο περιφερικό του τμήμα παρά το σχήμα «μέσης»⁵²⁰ μεταξύ της ουράς του μεσοορθού και των σφιγκτήρων. Στις περισσότερες των περιπτώσεων το κενό στο περινεο καλυπτόταν με βιολογικό προσθετικό υλικό και το περινεϊκό δέρμα ραβόταν από πάνω του.

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΞΑΙΡΕΘΕΝΤΕΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ

Όλοι οι εξαιρεθέντες λεμφαδένες του παρασκευάσματος θα έπρεπε να αναγνωριστούν, να απομονωθούν και να μονιμοποιηθούν. Αρχικά, οι κορυφαίοι λεμφαδένες στο σημείο της απολίνωσης της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας παρασκευάζονται. Αμέσως μετά το μεσεντέριο κόβεται κατά μήκος του μεσεντερικού χείλους του εντερικού τοιχώματος προσέχοντας να μην αφαιρεθεί οποιαδήποτε περιοχή υποορογόνιου λίπους διηθημένου από το καρκίνωμα. Το μεσεντέριο χωρίζεται σε τρία επίπεδα: (α) το μεσεντέριο εγγύς του όγκου σε ακτίνα 1 εκατοστού από αυτόν, (β) το ενδιάμεσο επίπεδο και (γ) το κορυφαίο επίπεδο. Στη συνέχεια, λεπτές τομές από κάθε επίπεδο με απόσταση 1 χιλιοστού η μία από την άλλη προετοιμάζονται και εξετάζονται με προσεκτική ψηλάφηση. Κάθε στέρεος ιστός που αναγνωρίζεται με την ψηλάφηση θεωρείται λεμφαδένας και μονιμοποιείται ξεχωριστά.

Τέσσερις τομές από κάθε λεμφαδένα μετά από χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης εξετάζονται. Εξωτοιχωματικές εναποθέσεις μεγαλύτερες από 3 χιλιοστά εκλαμβάνονται ως διηθημένοι λεμφαδένες ακόμα και αν δεν αναγνωρίζεται υπολειπόμενος λεμφικός ιστός.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια του λογισμικού SPSS έκδοση 15.0 (SPSS, Chicago, Ill., USA). Οι τιμές εκφράζονται ως διάμεση και διακύμανση (media και range). Οι συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών πραγματοποιήθηκαν με την εφαρμογή είτε της δοκιμασίας t-test (για μεταβλητές με κανονική κατανομή) είτε της δοκιμασίας Mann-Whitney U-test (για μεταβλητές με μη κανονική κατανομή) για μη συνεξυγμένες τιμές. Η δοκιμασία χ^2 ή η δοκιμασία Fisher εφαρμόστηκε για την σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών των δύο ομάδων. Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές για τιμές του p μικρότερες του 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πενήντα δύο ασθενείς (30 άντρες) με μια διάμεση ηλικία 67 (39-88) έτη εντάχθηκαν στην ομάδα Α (ανοικτή προσέγγιση) και 47 (28 άντρες) στην ομάδα Β (λαπαροσκοπική προσέγγιση) με μια διάμεση ηλικία 66 (34-81). Οι όγκοι στο ορθό βρισκόντουσαν σημαντικά υψηλότερα από τον πρωκτό στην ομάδα Α σε σχέση με την ομάδα Β [7,5(1-12) εκ. έναντι 5,5(1-12) εκ., $p=0.03$]. Σε 12 περιπτώσεις στην ομάδα Α και σε 10 στην ομάδα Β, ο όγκος αφορούσε το πρόσθιο τοίχωμα του ορθού. Εννέα πριτώσεις στην ομάδα Α και 10 στην ομάδα Β είχαν όγκο T3 με επαπειλούμενο κυκλοτερές όριο εκτομής (πίνακας 1). Λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα Α είχαν T3/T4 όγκους από ότι στην ομάδα Β (61.54% έναντι 72.34%), παρόλο που η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Αναφορικά με την κατάσταση των λεμφαδένων, υπήρχαν 31 ασθενείς σταδίου N0, 15 N1 και 6 N2 στην ομάδα Α και 32 N0, 11 N1 και 4 N2 περιπτώσεις στην ομάδα Β. Συμπερασματικά, με βάση την προεγχειρητική σταδιοποίηση 25 ασθενείς από την ομάδα Α και 19 από την ομάδα Β υπεβλήθησαν σε προεγχειρητική θεραπεία (ΟΜΑΔΑ Α: 4 βραχύ σχήμα, 21 μακρύ σχήμα / ΟΜΑΔΑ Β: 3 βραχύ σχήμα, 16 μακρύ σχήμα).

Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα Β υπεβλήθησαν σε διασφιγκτηριακή και κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού από ότι στην ομάδα Α ($p=0.04$). Επίσης, οι κολο-ορθικές ή κολο-πρωκτικές αναστομώσεις ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα Β από ότι στην ομάδα Α (διάμεση απόσταση από την οδοντωτή γραμμή: ΟΜΑΔΑ Β: 4 (1-4,5) εκ. έναντι ΟΜΑΔΑ Α: 5,5 (1,5-8,5) εκ., $p<0.001$). Οπότε και σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκόπηση έφεραν προφυλακτική ειλεοστομία αγκύλης ($p=0.04$) (Πίνακας 2). Υπήρξε μία μετατροπή λαπαροσκοπικής επέμβασης σε ανοικτή (3%), λόγω στερεούς σύμφυσης του όγκου στο δεξιό πλάγιο πυελικό τοίχωμα. Δεν υπήρξαν ειδικές τεχνικές δυσκολίες ούτε παρατηρήθηκε μεγαλύτερη απώλεια αίματος στους ασθενείς με προεγχειρητική θεραπεία σε σχέση με αυτούς που δεν υπεβλήθησαν σε προεγχειρητική θεραπεία.

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στον συνολικό αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων μεταξύ των ομάδων [ΟΜΑΔΑ Α: 21.5 (6-48) – ΟΜΑΔΑ Β: 19.2 (7-46), $p=0.2$]. Επίσης, ο αριθμός των περιοχικών, ενδιάμεσων και κορυφαίων λεμφαδένων δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Σε 25 ασθενείς της ομάδας Α και σε 25 της ομάδας Β οι λεμφαδένες έφεραν καρκινικές εναποθέσεις (Πίνακας 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η λαπαροσκοπική προσέγγιση έγινε εύκολα αποδεκτή για την χειρουργική του παχέος εντέρου, αλλά γίνεται αποδεκτή με πολύ αργό ρυθμό για την χειρουργική του καρκίνου του ορθού. Αυτό συμβαίνει λόγω των αρχικών επιφυλάξεων για την επάρκεια των ελεύθερων ορίων εκτομής και της εξαίρεσης ικανού αριθμού λεμφαδένων κατά την εκτέλεση ολικής εκτομής του μεσοορθού για καρκίνο του μέσου και περιφερικού τριτημορίου του ορθού. Δύο πρόσφατα δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η λαπαροσκοπική χειρουργική για καρκίνο του ορθού μπορεί να επιτύχει ογκολογική επάρκεια ανάλογη με αυτή της ανοικτής χειρουργικής^{505, 506}. Από τις 23 μελέτες που συμπεριλήφθησαν σε αυτές τις μετα-αναλύσεις, μόνο 4 ήταν τυχαιοποιημένες, 3 μονοκεντρικές με μικρό αριθμό ασθενών και 1 πολυκεντρική³³⁹. Η απόδειξη της ογκολογικής επάρκειας από αυτές τις μελέτες είναι σχετικά αδύναμη λόγω μεθοδολογικών μειονεκτημάτων. Επιπρόσθετα, η ογκολογική επάρκεια για τον καρκίνο του ορθού πρέπει να αντανakλάται στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα δηλαδή στα ποσοστά της τοπικής υποτροπής και της επιβίωσης. Και πάλι, τα υπάρχοντα στοιχεία από τις παραπάνω μελέτες είναι αδύναμα. Αυτό συμβαίνει διότι η μεγάλη στατιστική ισχύ της πολυκεντρικής μελέτης ακυρώνεται από την ανομοιογενή κατανομή των μετεγχειρητικών και προεγχειρητικών σχημάτων μεταξύ των συμμετεχόντων χειρουργικών ομάδων και τον ποικίλο βαθμό εμπειρίας των χειρουργών υπεύθυνων για τις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις. Η ανεπαρκής εμπειρία υποδηλώνεται από τα ποσοτά μετατροπής των λαπαροσκοπικών εκτομών του ορθού, οι οποίες στην προσφάτως δημοσιευμένη πολυκεντρική CLASICC trial φτάνουν στο 34%³³⁹. Αντιθέτως, η ποιότητα της επέμβασης είναι

υψηλότερη και το ποσοστό μετατροπής πολύ χαμηλό σε δύο δημοσιευμένες σειρές λαπαροσκοπικής εκτομής του ορθού, όπου μόνο πολύ έμπειροι χειρουργοί πραγματοποίησαν τις επεμβάσεις^{342, 344}. Επίσης, τα ποσοστά τοπικής υποτροπής και επιβίωσης σε αυτές τις δύο σειρές είναι παρόμοια με αυτά των καλύτερων χειρουργών της ανοικτής χειρουργικής^{2, 504}. Περισσότερο ομοιογενείς συγκριτικές μελέτες, δηλαδή προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες από μια έμπειρη χειρουργική ομάδα με ομοιόμορφη ογκολογική προσέγγιση όσον αφορά στα σχήματα προ- και μετεγχειρητικής θεραπείας, θα προσφέρουν πιο ισχυρές ενδείξεις πάνω στην ογκολογική ασφάλεια της λαπαροσκοπικής προσπέλασης για τον καρκίνο του ορθού.

Η μετα-ανάλυση από τους Aziz και συν⁵⁰⁵ που συμπεριέλαβαν 1375 ασθενείς από 17 μελέτες δεν δείχνει σημαντικές διαφορές στα ποσοστά των ασθενών με θετικά κυκλοτερή όρια εκτομής και στον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων μεταξύ λαπαροσκοπικής και ανοικτής χαμηλής προσθίας και κοιλιοπερινεϊκής εκτομής του ορθού για καρκίνο του ορθού. Από τις 6 μελέτες με αναφορά στον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων και συμπεριλήφθησαν στην μετα-ανάλυση από τους Gao και συν⁵⁰⁶, οι πέντε δεν αναφέρουν σημαντική διαφορά στον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων μεταξύ ανοικτής και λαπαροσκοπικής προσέγγισης. Μόνο σε μια από τους Αταύο και συν⁵²¹ ο αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ανοικτή προσπέλαση.

Επειδή έχει δείχτει ότι πολλές λεμφαδενικές μεταστάσεις στον κολοορθικό καρκίνο βρίσκονται σε μικρούς λεμφαδένες μικρότερων από 5 χιλ. σε διάμετρο και ότι ένας ελάχιστος αριθμός 12-18 λεμφαδένων πρέπει να εξεταστεί, πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτική διερεύνηση για την ανεύρεση των λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα²²⁵. Αυτά τα κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν στην ιστολογική εξέταση στην παρούσα μελέτη, τα αποτελέσματα της οποίας δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων μεταξύ της λαπαροσκοπικής και της ανοικτής προσπέλασης. Επίσης, δεν υπήρχαν διαφορές στην κατανομή των λεμφαδένων στα παρασκευάσματα. Οι μέσοι αριθμοί των περιοχικών, ενδιάμεσων και κορυφαίων λεμφαδένων ήταν όμοιοι μεταξύ ανοικτής και λαπαροσκοπικής προσέγγισης. Έτσι, η λαπαροσκόπηση φαίνεται να έχει την δυνατότητα παρόμοιας ποιοτικής και ποσοτικής εξαίρεσης λεμφαδένων σε σχέση με την ανοικτή προσπέλαση, αρκεί και όλα τα άλλα κριτήρια επαρκούς ποιότητας χειρουργείου να τηρούνται και από τις δύο προσεγγίσεις.

Οι ορθικοί όγκοι της λαπαροσκοπικής ομάδας εντοπίζονταν σημαντικά χαμηλότερα στην παρούσα μελέτη. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερες αναστομώσεις και μεγαλύτερο αριθμό κοιλιοπερινεϊκών και διασφιγκτηριακών εκτομών σε σχέση με την ανοικτή ομάδα. Όμως, οι περιπτώσεις με επαπειλούμενο κυκλοτερές όριο εκτομής στην προεγχειρητική απεικόνιση και το τελικό T_a και N στάδιο της νόσου δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Καμμία από αυτές τις μακροσκοπικές και ιστολογικές παράμετροι δεν φαίνεται να επηρεάζουν τον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων.

Συμπερασματικά, η λαπαροσκοπική εκτομή του ορθού επιτυγχάνει παρόμοιο αριθμό εξαιρεθέντων λεμφαδένων και παρόμοια κατανομή αυτών στο χειρουργικό παρασκεύασμα σε σχέση με την ανοικτή προσπέλαση. Η λεμφαδενική κάθαρση πρέπει να συνδυάζεται με άλλες ιστολογικές παραμέτρους για να διασφαλιστεί ότι η λαπαροσκοπική εκτομή του ορθού είναι μια εναλλακτική προσπέλαση που προσφέρει χειρουργικά παρασκευάσματα παρόμοιας καλής ποιότητας όπως η συμβατική ανοικτή μέθοδος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Προεγχειρητική σταδιοποίηση του όγκου (T_a) με μαγνητική τομογραφία πυέλου.

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
T1	4	4
T2	16	9
T3	27 (9)	31 (10)
T4	5	3

Σε παρένθεση ο αριθμός των περιπτώσεων με κυκλωτές όριο εκτομής μικρότερο των 5 χιλ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Διεγχειρητικά Δεδομένα

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Συνολικός Αριθμός Ασθενών	52	47
Είδος Επέμβασης		
Χαμηλή Προθία Εκτομή του Ορθού	43	30
Διασφιγκτηριακή Εκτομή του Ορθού	3	6
Κοιλιοπερινεϊκή Εκτομή του Ορθού	6	11
Απόσταση της Αναστόμωσης από τον Πρωκτό (cm)	5.5 (1.5-8.5)	4 (1-4.5)
Προστατευτική Ειλεοστομία	16 (30,7%)	20 (42,5%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Ιστολογικά Χαρακτηριστικά των Εξαιρεθέντων Λεμφαδένων.

	Ομάδα Α	Ομάδα Β
Λεμφαδένες (n)	21,5 (6-48)	19.2 (7-46)
Περιοχικοί	4 (1-10)	3.9 (2-9)
Ενδιάμεσοι	14.5 (3-34)	15 (5-35)
Κορυφαίοι	2 (1-3)	2 (1-3)
Λεμφαδενική Διήθηση		
Θετικοί	25	25
Αρνητικοί	27	22

Β. Ποιότητα Χειρουργικής Επέμβασης για τον Καρκίνο του Ορθού: Σύγκριση μεταξύ Ανοικτής και λαπαροσκοπικής Προσπέλασης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εισαγωγή της ιδέας της ολικής εκτομής του μεσοορθού για την χειρουργική θεραπεία του καρκινώματος του ορθού σχετίζεται με ποσοστά τοπικής υποτροπής <10% και με ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης >80% για ασθενείς με καρκίνο του ορθού σταδίου I και II ^{2, 271, 327, 522}. Για αυτά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα θεωρείται υπεύθυνη η αφαίρεση πιθανών μικρομεταστάσεων μέσα στο μεσοορθό, οι οποίες δεν είναι δυνατό να γίνουν ορατές από οποιαδήποτε απεικονιστική μέθοδο ²⁶⁵.

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η διήθηση του κυκλοτερούς ορίου εκτομής από τον όγκο αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την τοπική υποτροπή ⁵²³⁻⁵²⁶. Γι' αυτό το λόγο, είναι υποχρεωτική η αφαίρεση ενός πλήρους και άθικτου παρασκευάσματος για την εκτίμηση της ογκολογικής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της χειρουργικής επέμβασης. Ο ποιοτικός έλεγχος του παρασκευάσματος περιλαμβάνει την μακροσκοπική εκτίμηση (1) του περιφερικού ορίου εκτομής, (2) της ακρολοφίας της αναδίπλωσης του περιτοναίου και (3) του κυκλοτερούς ορίου εκτομής (το οποίο χαρακτηρίζεται από την πρόσθια επιφάνεια της περιτονίας του Denonvillier στο μέσο τριτημόριο του ορθού, την ορθική περιτονία που καλύπτει το μεσοορθό οπισθίως και πλαγίως στο άνω και μέσο τριτημόριο του ορθού και σε περίπτωση κοιλιοπερινεϊκής εκτομής τον όγκο του ανελκτήρα του πρωκτού) ^{228, 527}.

Πιο πρόσφατα έχει δείξει ότι η ολική εκτομή του μεσοορθού, είτε με χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού είτε με κοιλιοπερινεϊκή, είναι τεχνικώς εφικτή και ασφαλής με λαπαροσκόπηση και προσφέρει μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ισότιμα σε σχέση με την ανοικτή προσέγγιση ⁵⁰⁵. Υπό ογκολογικούς όρους, σημαίνει ότι αφαιρείται άθικτο το μεσοορθό με άθικτο το σπλαγγχνικό πέταλο της περιτονίας, αποκτάται ικανός αριθμός εξαιρεθέντων λεμφαδένων και το κατάλληλο περιφερικό όριο εκτομής με την λαπαροσκοπική προσπέλαση ^{339, 342, 344, 350}. Η παρούσα μελέτη συνέκρινε την μακροσκοπική ποιότητα των χειρουργικών παρασκευασμάτων μετά από ολική εκτομή του μεσοορθού σε ασθενείς με χαμηλό καρκίνο του ορθού, οι οποίοι χειρουργήθηκαν είτε ανοικτά είτε λαπαροσκοπικά.

ΜΕΘΟΔΟΙ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Όλοι οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολική εκτομή του μεσοορθού για καρκίνο του ορθού με σκοπό την ίαση είτε με την ανοικτή είτε με την λαπαροσκοπική προσπέλαση σε 3 κέντρα από το 2001-2006 συμπεριελήφθησαν σε μια προοπτική βάση δεδομένων. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν να υποβληθούν σε μια από τις δύο προσπελάσεις σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια: (1) ασθενείς με σκορ της American Society of Anaesthesiologists (ASA Score) μικρότερο του 3 επιλέχθηκαν να υποβληθούν σε λαπαροσκόπηση, (2) ασθενείς με ιστορικό πολλαπλών προηγούμενων λαπαροτομιών επιλέχθηκαν να υποβληθούν στην ανοικτή προσέγγιση και (3) όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την προσωπική επιλογή του χειρουργού. Ο πιο έμπειρος χειρουργός στην χειρουργική του παχέος εντέρου και ορθού είτε πραγματοποίησε είτε επέστρεψε όλες τις επεμβάσεις. Η εμπειρία του χειρουργού σε λαπαροσκοπικές και ανοικτές επεμβάσεις ήταν ίδια. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν από την μελέτη (1) εάν είχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά την προεγχειρητική σταδιοποίηση, (2) εάν αρνήθηκαν την προεγχειρητική θεραπεία όποτε αυτή είχε ένδειξη και (3) εάν αρνήθηκαν την επέμβαση. Τα δεδομένα τα οποία συνελέχθησαν και συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων αφορούσαν στα δημογραφικά των ασθενών, τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά των όγκων, την προεγχειρητική απεικόνιση των όγκων, την προεγχειρητική θεραπεία εάν προσφέρθηκε, το είδος της χειρουργικής επέμβασης και της αναστόμωσης εάν έγινε και την μακροσκοπική εκτίμηση των χειρουργικών παρασκευασμάτων.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Ασθενείς με όγκο του ορθού που εντοπιζόταν στα περιφερικά 12 εκατοστά από τον πρωκτό συμπεριλήφθησαν στην μελέτη. Η προεγχειρητική σταδιοποίηση του όγκου πραγματοποιήθηκε με μαγνητική τομογραφία πυέλου σε όλους τους ασθενείς και με ενδοορθικό υπερηχογράφημα σε 5 από τους 39 (13%) της ανοικτής ομάδας και σε 6 από τους 33 (18%) στην λαπαροσκοπική ομάδα. Η δακτυλική εξέταση και η άκαμπτη ορθοσιγμοειδοσκόπηση χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό της επέκτασης του όγκου στην περιφέρεια του ορθού, την απόστασή του

από τον πρωκτό και το βαθμό καθήλωσής του. Ασθενείς με προσθίως εντοπιζόμενο T3 όγκο, T3 όγκο με κυκλοτερές όριο εκτομής μικρότερο των 2 χιλιοστών, λεμφαδενικές μεταστάσεις, διήθηση φλεβών και μεγάλων τοπικώς προχωρημένων T4 όγκων υπεβλήθησαν στο μακρύ σχήμα προεγχειρητικής ακτινο-χημειο-θεραπείας (45 Gy και 5-φθοριουρακίλη για 5 εβδομάδες) ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση σε διάστημα 6-8 εβδομάδων μετά το πέρας της. Ασθενείς με όγκους επεκτεινόμενους στα πλάγια πυελικά τοιχώματα ή σε άλλα πυελικά όργανα αποκλείστηκαν από την μελέτη. Η απόφαση για τον τύπο της επεμβάσεως (Χαμηλή προσθία εκτομή με αναστόμωση με αυτόματο κοπτοράπτη, χαμηλή προσθία εκτομή με διασφιγκτηριακή εκτομή και κολοπρωκτική αναστόμωση με το χέρι ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή) πάρθηκε πριν την πιθανή μείωση μεγέθους του όγκου από την επίδραση της προεγχειρητικής χημειο-ακτινο-θεραπείας.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Η πρώτη φάση της επεμβάσεως και με τις δύο προσεγγίσεις αφορούσε στην απολίνωση της κάτω μεσεντερίου φλέβας αμέσως κάτω από τον σύνδεσμο του Treitz και εν συνεχεία απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας περίπου σε απόσταση ενός εκατοστού από την έκφυσή της από την αορτή, με σκοπό να προστατευθούν σε αυτό το σημείο τα υπογάστρια νεύρα και συγχρόνως να εκταμούν όλοι οι λεμφαδένες κατά μήκος του αγγείου. Η κινητοποίηση του σιγμοειδούς και του κατιόντος έγινε με την «από το κέντρο προς τα πλάγια» προσέγγιση ανάμεσα στα δύο πέταλα της περιτονίας του Todd.

Στην περίπτωση χαμηλής προσθίας εκτομής του ορθού, το «ιερό» πεδίο (holy plane) ανάμεσα στην πυελική περιτονία και την οπίσθια μεσοορθική περιτονία αναπτύχθηκε περιφερικά έως τον ορθοϊερό σύνδεσμο, ο οποίος διατέμνεται οξέως. Τα υπογάστρια νεύρα αφέθηκαν άθικτα οπισθίως. Το περιτόναιο στις δύο πλάγιες πλευρές του ορθού διατέμνεται και οι δύο γραμμές της διατομής συναντώνται προσθίως στην ακρολοφία της ανακάμψεως του περιτοναίου 1 με 2 εκατοστά προσθίως του cul-de-sac. Ο χώρος προσθίως της περιτονίας του Denonvillier στο μέσο τριτημόριο του ορθού και οπισθίως των σπερματοδόχων κύστεων και του προστάτη του άντρα και του οπισθίου τοιχώματος του κόλπου στην γυναίκα αναπτύχθηκε. Η περιτονία του Denonvillier διατέμνεται εγκάρσιως στο επίπεδο της κορυφής του προστάτη στον άντρα ή στο επίπεδο της περιφερικής εκτομής του ορθού στην γυναίκα. Πλαγίως, οι πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού διατέμνονται κεντρικώς για να προφυλαχθούν τα υπογάστρια νεύρα. Στην περίπτωση διασφιγκτηριακής εκτομής, η περιτονία που περιβάλλει τον ανελκτήρα μυ του πρωκτού διατέμνεται και αναπτύσσεται ο χώρος μεταξύ των σφιγκτήρων και του εντερικού τοιχώματος. Εάν μέρος του ορθού διατηρείται πάνω από τον ανελκτήρα μυ, τότε απογυμνώνεται οπισθίως από την ουρά του οπισθίου μεσοορθού. Η εγκάρσια περιφερική διατομή του ορθού επιτυγχάνεται με την χρήση γραμμικού αυτόματου κοπτοράπτη και εκτελείται ευθεία κολο-ορθική αναστόμωση με την χρήση κυκλικού αναστομωτήρα. Στην περίπτωση διασφιγκτηριακής εκτομής του ορθού, η περιφερική διατομή έγινε διαπρωκτικώς, το παρασκεύασμα αποσύρεται δια του πρωκτού και πραγματοποιείται με το χέρι ευθεία κολοπρωκτική αναστόμωση. Η απόσταση της αναστομωτικής γραμμής από τον πρωκτό μετρήθηκε με διεγχειρητική πρωκτοσκοπηση. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε προφυλακτική ειλεοστομία τύπου αγκύλης.

Σε περίπτωση κοιλιοπερινεϊκής εκτομής, η οπίσθια παρασκευή σταμάτησε στο επίπεδο του ορθοϊερού συνδέσμου. Στο περινεϊκό στάδιο της επεμβάσεως, η τομή έγινε ευρέως στο δέρμα γύρω από τον πρωκτό και αφορούσε στο ισchioορθικό λίπος και το πλείστο του όγκου του ανελκτήρα μυός καλυμένο κεφαλικά με ένα φύλλο περιτονίας. Το αφαιρούμενο παρασκεύασμα θα έπρεπε να έχει το σχήμα κυλίνδρου στο περιφερικό του τμήμα παρά το σχήμα «μέσης» μεταξύ της ουράς του μεσοορθού και των σφιγκτήρων. Στις περισσότερες των περιπτώσεων το κενό στο περίνεο καλυπτόταν με βιολογικό προσθετικό υλικό και το περινεϊκό δέρμα ραβόταν από πάνω του.

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Η μακροσκοπική εκτίμηση των εξαιρεθέντων παρασκευασμάτων πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς από τον πιο έμπειρο χειρουργό στην χειρουργική του ορθού και συμπεριέλαβε εκτίμηση των ακόλουθων:

1. Το κομμένο άκρο της ανάκαμψης του περιτοναίου προσθίως του ορθού θεωρούνταν επαρκές εάν υπήρχε τουλάχιστον 1 εκατοστό απόσταση από την περιτοναϊκή αύλακα διασφαλίζοντας ότι το πρόσθιο όριο της εκτομής βρίσκεται προσθίως της περιτονίας του Denonvillier ²⁶⁵.
2. Η περιτονία του Denonvillier θα έπρεπε να είναι άθικτη και να καλύπτει το πρόσθιο μεσοορθό στο επίπεδο του μέσου τριτημορίου του ορθού ^{265, 528}.
3. Η ποιότητα του εξαιρεθέντος μεσοορθού βαθμολογήθηκε όπως περιγράφεται από τους Quirke και συν. ²²⁸:
 - a. Grade I: Πλήρες μεσοορθό καλυπτόμενο από σπλαγχνική περιτονία χωρίς ελλείματα > 5 χιλιοστών και χωρίς το σχηματισμό κώνου προς τον όγκο.

- b. Grade II: Έλλειμα ή ανωμαλία της επιφανείας του μεσοορθού > 5 χιλιοστών ή ήπιος σχηματισμός κόνου προς τον όγκο. Το εντερικό τοίχωμα ορατό μόνο στην περιοχή όπου το ορθό εισέρχεται στον ανελκτήρα μυ του πρωκτού.
- c. Grade III: Ελάχιστη ποσότητα μεσοορθού με ανώμαλη επιφάνεια και ελλείματα που επιτρέπουν να φανεί το εντερικό τοίχωμα.

Το εντερικό τοίχωμα περιφερικά του μεσοορθού σε περίπτωση διασφιγκτηριακής ή κοιλιοπερινεϊκής εκτομής του ορθού βαθμολογήθηκε σε 4 βαθμίδες όπως περιγράφεται από τους Quirke και συν.²²⁸:

1. «Υπό του αναμενομένου»: Έλλειμα του εντερικού τοιχώματος ή διάτρηση στο επίπεδο του όγκου.
2. «Αναμενόμενο»: Το εξαιρούμενο εντερικό τοίχωμα ήταν άθικτο.
3. «Ενισχυμένο»: Το περιφερικό ορθό ήταν περιφερικά καλυμένο από ένα στρώμα του ανελκτήρα μυ του πρωκτού.
4. «Ριζικό»: Το πρωκτικό κανάλι καλύπτεται περιφερικά από ένα «μανίκι» ανελκτήρα μυός του πρωκτού τουλάχιστον 1 εκατοστό σε πάχος.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού SPSS για λειτουργικό Windows (SPSS version 15; Chicago, Illinois). Οι τιμές των μεταβλητών εκφράζονται σε διάμεση τιμή και διακύμανση. Οι συγκρίσεις μεταξύ των 2 ομάδων έγιναν με την εφαρμογή είτε της δοκιμασίας Student t-test ή της δοκιμασία Mann-Whitney U-test για μη συνεξυγμένες τιμές όπου ήταν κατάλληλο. Η δοκιμασία χ^2 με διόρθωση κατά Yates για μικρά δείγματα εφαρμόστηκε για την σύγκριση ποιοτικών μεταβλητών. Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικές σημαντικές εάν η τιμή του $p < 0.05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εβδομήντα δύο ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Τριάντα εννέα ασθενείς [23 άντρες (59%) και 16 γυναίκες (41%)] με μια διάμεση ηλικία 69 ετών (41-85), υπεβλήθησαν σε ολική εκτομή του μεσοορθού με την ανοικτή προσέγγιση. Τριάντα τρεις ασθενείς [20 άντρες (61%) και 13 γυναίκες (39%)] με διάμεση ηλικία 72 έτη (31-84) υπεβλήθησαν σε ολική εκτομή του μεσοορθού με την λαπαροσκοπική προσπέλαση. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των όγκων φαίνονται στον πίνακα 1. Δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στην ηλικία, την κατανομή του φύλλου, τον δείκτη μάζας-σώματος (Body-mass index-BMI), τον αριθμό των ασθενών που έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία ή τα ποσοστά των προσθίως εντοπιζόμενων όγκων. Οι ορθικοί όγκοι βρίσκονταν σε σημαντικά υψηλότερη θέση από τον πρωκτό στην ανοικτή ομάδα σε σχέση με την λαπαροσκοπική. Πέντε ασθενείς (13%) από την ανοικτή ομάδα και 3 (10%) από την λαπαροσκοπική είχαν όγκους T4. Δέκα ασθενείς (26%) στην ανοικτή ομάδα και 8 (25%) στην λαπαροσκοπική είχαν T3 όγκους με κυκλοτερές όριο εκτομής μικρότερο των 2 χιλιοστών. Η προεγχειρητική κλινική και κατά TNM σταδιοποίηση των ασθενών φαίνεται στον πίνακα 2. Σύμφωνα με την προεγχειρητική σταδιοποίηση, 18 ασθενείς (46%) από την ανοικτή ομάδα και 13 (42%) από την λαπαροσκοπική υπεβλήθησαν σε προεγχειρητική θεραπεία.

Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στην λαπαροσκοπική ομάδα υπεβλήθησαν σε διασφιγκτηριακή ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού από εκείνους της ανοικτής [Ανοικτή ομάδα: 5/39 (12.5%) έναντι Λαπαροσκοπικής ομάδας: 11/33 (34%), $p=0.04$]. Αυτό αποδίδεται στην χαμηλότερη εντόπιση των όγκων στην λαπαροσκοπική ομάδα. Λόγω του ίδιου γεγονότος, οι κολοορθικές αναστομώσεις βρίσκονταν σημαντικά χαμηλότερα στην λαπαροσκοπική ομάδα έναντι της ανοικτής [Ανοικτή ομάδα: 5.5 εκ. (1.5-9) έναντι Λαπαροσκοπικής ομάδας: 4 εκ. (1-4.5), $p<0.001$]. Πρακτικά, η περιφερική δαιτομή του ορθού και η αναστόμωση βρίσκονταν στο επίπεδο της πυελικής πλευράς του ανελκτήρα του πρωκτού ή κάτω από αυτό. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς στην λαπαροσκοπική ομάδα είχαν προστατευτική ειλεοστομία [Ανοικτή ομάδα: 10/39 (26%) έναντι Λαπαροσκοπικής ομάδας: 14/33 (42%), $p=0.04$], λόγω της σημαντικά χαμηλότερης εντόπισης της αναστόμωσης στην λαπαροσκοπική ομάδα (πίνακας 3). Υπήρξε μία μετατροπή λαπαροσκοπικής επέμβασης σε ανοικτή (3%) λόγω στερεής καθήλωσης του όγκου στο δεξιό πλάγιο πυελικό τοίχωμα. Δεν υπήρξαν ειδικές τεχνικές δυσκολίες ούτε παρατηρήθηκε μεγαλύτερη απώλεια αίματος στους ασθενείς με προεγχειρητική θεραπεία σε σχέση με αυτούς που δεν υπεβλήθησαν σε προεγχειρητική θεραπεία.

Τα αποτελέσματα της μακροσκοπικής εκτίμησης των παρασκευασμάτων φαίνονται στον πίνακα 4. Πληρέστερη ογκολογικώς εξαίρεση επιτυγχάνεται με την λαπαροσκοπική προσπέλαση παρά με την ανοικτή. Επαρκής ανάκαμψη του περιτοναίου βρέθηκε στην πλειοψηφία των περιπτώσεων μετά από οποιαδήποτε προσπέλαση [Ανοικτή ομάδα: 37/39 (95%) vs Λαπαροσκοπική ομάδα: 32/33 (97%); $p=n.s$]. Η περιτονία του Denonvillier παραβιάστηκε επάνω από το επίπεδο του περιφερικού ορίου μόνο μετά από την ανοικτή προσέγγιση [Ανοικτή

ομάδα: 32/39 (82%) vs Λαπαροσκοπική ομάδα: 33/33 (100%); $p=0.01$]. Μόνο σε δύο από τις επτά περιπτώσεις παραβίασης της περιτονίας του Denonvillier βρέθηκε πρόσθιος T4 όγκος.

Πλήρης OEM επιτεύχθηκε σε σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά μετά από λαπαροσκόπηση [Ανοικτή ομάδα: 31/39 (79%) vs Λαπαροσκοπική ομάδα: 32/33 (97%); $p=0.025$]. Το πιο συχνό εύρημα μέτριας ή μη επαρκούς OEM μετά από ανοικτή προσπέλαση ήταν η παρουσία ελειμμάτων της περιτονίας ή/και του μεσοορθικού λίπους προσθίως στο επίπεδο του ορθοιερύ συνδέσμου (5 περιπτώσεις – 13%), ακολουθούμενο από την παρουσία προσθίως εντοπιζόμενου T4 όγκου σε μια περίπτωση (2.5%). Η παρουσία προσθίως εντοπιζόμενου T4 όγκου ήταν ο λόγος για την μοναδική μη πλήρη OEM στην λαπαροσκοπική ομάδα (3%). Ενισχυμένη ή ριζική ΚΠΕ ήταν το αποτέλεσμα σε όλες τις περιπτώσεις και στις 2 ομάδες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η διήθηση του κυκλοτερούς ορίου εκτομής^{523, 524, 526} και η ποιότητα της χειρουργικής επέμβασης^{228, 527} αποτελούν ανεξάρτητους, αν και στενά σχετιζόμενοι, προγνωστικοί παράγοντες τοπικής υποτροπής ενός καρκινώματος του ορθού. Σύμφωνα με δεδομένα από την Ολλανδική μελέτη για τον καρκίνο του ορθού⁵²⁷, το θετικό κυκλοτερές όριο εκτομής είναι το αποτέλεσμα της απευθείας ανάπτυξης του όγκου και διήθησης της ορθικής περιτονίας στο ένα τρίτο των περιπτώσεων. Στα εναπομείναντα δύο τρίτα, ένα θετικό όριο είναι πιθανώς το αποτέλεσμα ανεπαρκούς χειρουργικής επέμβασης, με ορθικό παρασκευάσμα σε σχήμα κώνου και μη επαρκή OEM. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί ότι μια τεχνικώς πτωχή OEM σε ασθενείς με αρνητικό κυκλοτερές όριο εκτομής σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά υποτροπής και χαμηλά ποσοστά επιβίωσης, σε σύγκριση με ασθενείς με αρνητικά κυκλοτερή όρια στους οποίους επετεύχθη πλήρη OEM. Γι' αυτό η ποιότητα του αφαιρεθέντος μεσοορθού είναι προσθετικής προγνωστικής αξίας σε ασθενείς χωρίς διήθηση του κυκλοτερούς ορίου εκτομής⁵²⁷.

Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της χειρουργικής για τον καρκίνο του ορθού με τα μεσοπρόθεσμα και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, αν και ιδανική, είναι περιορισμένης αξίας λόγω του ότι απαιτούνται μεγάλοι αριθμοί περιπτώσεων ανά χειρουργό και μεγάλες περίοδοι μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Στην περίπτωση του χειρουργού ο οποίος χειρουργεί τον ασθενή με καρκίνο του ορθού, η μακροσκοπική εκτίμηση του εξαιρεθέντος παρασκευάσματος είναι μεγάλης σημασίας προσφέροντας στον χειρουργό με προγνωστικές πληροφορίες για την υποτροπή και την επιβίωση⁵²⁷.

Στις πρώτες μέρες της λαπαροσκόπησης, υπήρξε μια ανησυχία για την ογκολογική ασφάλεια της λαπαροσκοπικής προσπέλασης για την αντιμετώπιση του κολοορθικού καρκίνου. Όμως, πρόσφατες αναφορές από τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες, στην πλειοψηφία τους πολυκεντρικές, έδειξαν ότι η λαπαροσκόπηση για την χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου σχετίζεται με νοσηρότητα, θνητότητα και επιβίωση παρόμοια με αυτών της ανοικτής προσέγγισης, ενώ προσφέρει λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο και γρηγορότερη ανάρρωση^{339, 361, 529-533}. Δεδομένων των τεχνικών δυσκολιών της OEM, η απαιτούμενη εμπειρία και ικανότητα και η ανάγκη χρήσης προηγμένης τεχνολογίας, δημιούργησαν σκεπτικισμό για την εφαρμογή της λαπαροσκοπικής μεθόδου για την χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του ορθού⁵³⁴. Όμως, η εμπειρία από την εφαρμογή της προσπέλασης στις ΚΠΕ^{344, 511} και η εξαιρετική ορατότητα βαθιά μέσα στην πύελο που προσφέρει η λαπαροσκόπηση^{342, 344, 505} ενθάρρυναν τους χειρουργούς να προχωρήσουν με την λαπαροσκοπική OEM για τον καρκίνο του ορθού. Προς το παρόν, υπάρχουν αρκετές μεγάλες σειρές^{333, 335-338, 342, 344-349, 351} και τρεις τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες^{265, 339, 350}, μία εκ των οποίων πολυκεντρική³³⁹, που αναφέρουν ταχύτερη ανάρρωση και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας μετά την λαπαροσκοπική προσέγγιση, ενώ η θνητότητα, η νοσηρότητα και η επιβίωση είναι παρόμοιες μεταξύ των δύο προσπελάσεων.

Μόνο λίγες από αυτές τις μελέτες παρέχουν δεδομένα για την μακροσκοπική εκτίμηση των εξαιρεθέντων παρασκευασμάτων. Πέντε από αυτές^{336, 339, 342, 344, 347}, δύο εκ των οποίων συγκριτικές^{339, 347}, αναφέρουν το μήκος του περιφερικού ορίου εκτομής, ενώ μόνο μια σειρά³³⁶ αναφέρει την κατάσταση του αφαιρουμένου μεσοορθού. Σε καμμία από τις μελέτες δεν εμπεριέχονταν T4 όγκοι. Οι Morino και συν³⁴⁴ πρότειναν τον αποκλεισμό περιπτώσεων με T4 όγκους από την λαπαροσκοπική ομάδα όταν δεν απαντούν στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία.

Η παρούσα μελέτη επιχειρεί να προσφέρει περαιτέρω στο θέμα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής για τον καρκίνο του ορθού με την εκτίμηση του αποτελέσματος της μακροσκοπικής αξιολόγησης του αφαιρεθέντος παρασκευάσματος μετά είτε ανοικτής χειρουργικής είτε λαπαροσκοπικής προσπέλασης σύμφωνα με ειδικά πρωτόκολλα^{228, 265, 527, 528}. Περιπτώσεις με T4 όγκους συμπεριλαμβάνονται στην μελέτη καθώς και όγκοι T3 με επαπειλούμενο κυκλοτερές όριο εκτομής. Αυτές οι περιπτώσεις καθώς και αυτές με προσθίως εντοπιζόμενο όγκο στο μέσο τριτημόριο του ορθού υπεβλήθησαν σε προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία. Γενικά, η

λαπαροσκοπική προσπέλαση σχετιζόταν με πιο πλήρη OEM από όλες τις απόψεις συγκρινόμενη με την ανοικτή. Η αξιολόγηση του παρασκευάσματος αποκάλυψε παραβιασμένη την περιτονία του Denonvillier μόνο μετά από ανοικτή επέμβαση, ενώ μέτρια ή μη επαρκής OEM πλαγίως ή οπισθίως ήταν πιο συχνές μετά από ανοικτή επέμβαση πρᾶ μετά από λαπαροσκόπηση.

Ένα κύριο μειονέκτημα αυτής της μελέτης ήταν το γεγονός ότι ο ίδιος χειρουργός που είτε πραγματοποίησε είτε επέπτευσε όλες τις επεμβάσεις ήταν αυτός που έκανε και την μακροσκοπική αξιολόγηση των παρασκευασμάτων. Είναι προφανές ότι η μακροσκοπική εκτίμηση δεν ήταν τυφλή. Για την αντιμετώπιση του γεγονότος αυτού μια νέα μελέτη έχει σχεδιαστεί όπου ο χειρουργός χωρίς να είναι «τυφλός» και ένας παθολογοανατόμος «τυφλά» θα αξιολογούν τα χειρουργικά παρασκευάσματα από τις δυο διαφορετικές προσπελάσεις και η μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο παρατηρητών θα εκτιμηθεί.

Οι Heald και συν⁵²⁸ προτείνουν ότι η βέλτιστη OEM για καρκίνο του ορθού αφορά στην πρόσθια παρασκευή μπροστά από την περιτονία του Denonvillier. Η παρασκευή κατά το πλάνο αυτό είναι τεχνικώς ευκολότερη, αποφεύγοντας την διάτρηση του πρόσθιου τοιχώματος του ορθού και προσφέρει ποσοστά τοπικής υποτροπής γύρω στο 6.5% για καρκινώματα Duke's C²⁶⁵ σε αντίθεση με το 21% όταν η παρασκευή γίνεται πίσω από την περιτονία του Denonvillier⁵³⁵. Άλλοι συγγραφείς^{344, 536} προτείνουν ότι η πρόσθια παρασκευή θα πρέπει να γίνεται πίσω από την περιτονία του Denonvillier για οπισθίως και πλαγίως εντοπιζόμενους όγκους, ενώ για προσθίως εντοπιζόμενους όγκους του μέσου τριτημορίου του ορθού προτείνουν την παρασκευή προσθίως της Denonvillier. Οι συγγραφείς της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν την άποψη του Heald και σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης υποστηρίζουν την άποψη ότι η βέλτιστη πρόσθια παρασκευή προσθίως της Denonvillier στον άντρα ή το ορθοκολπικό διάφραγμα στην γυναίκα είναι πιο πιθανό να επιτυγχάνεται με την λαπαροσκοπική παρά με την ανοικτή προσπέλαση.

Ομοίως με άλλες αναφορές⁵²⁷, σε περίπου ένα τρίτο των περιπτώσεων της παρούσας σειράς με θετικό κυκλοτερές όριο εκτομής η αιτία ήταν ένας εκτεταμένος όγκος. Στα υπόλοιπα δύο τρίτα των περιπτώσεων με θετικό κυκλοτερές όριο εκτομής η αιτία ήταν ανεπαρκής χειρουργική επέμβαση. Η παραβίαση της σπλαγγνικής περιτονίας του μεσοορθού οπισθίως συνέβη συνήθως στο επίπεδο του ορθοϊερού συνδέσμου, η διατομή του οποίου συνήθως επιχειρείται τυφλά κατά την ανοικτή προσέγγιση.

Η πιο πλήρης OEM μετά από λαπαροσκόπηση αποδίδεται στην τέλεια ορατότητα βαθιά μέσα στην πύελο. Η παρασκευή του ορθού και του μεσοορθού από όλες τις πλευρές μέχρι το πυελικό έδαφος γίνεται υπό άμεση όραση, εμποδίζοντας έτσι την είσοδο σε λάθος πλάνο. Η καλύτερη ορατότητα και η ευκολία να πραγματοποιηθεί μια χαμηλή προσθία εκτομή με την λαπαροσκόπηση μπορεί επίσης να εξηγήσει το αυξημένο ποσοστό ασθενών με πολύ χαμηλές κολοορθικές αναστομώσεις και διασφγκτηριακές εκτομές του ορθού στην λαπαροσκοπική ομάδα. Το πλεονέκτημα της καλύτερης ορατότητας και της επίτευξης πιο πλήρους OEM με την λαπαροσκοπική προσπέλαση τονίζεται και από άλλους συγγραφείς^{337, 339, 342, 344-346, 349-351}. Οι συγγραφείς της μελέτης CLASICC³³⁹ παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με καρκίνο του ορθού ήταν πιο πιθανό να υποβληθούν σε χαμηλή προσθία εκτομή εάν χειρουργούντουσαν με την λαπαροσκοπική μέθοδο, και απέδωσαν το γεγονός στην καλύτερη έκθεση της πυέλου και την τεχνική ευκολία που προσφέρει το λαπαροσκόπιο. Όμως, αναφέρουν επίσης και αυξημένο κίνδυνο για θετικά κυκλοτερή όρια εκτομής στους ασθενείς με λαπαροσκοπική χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού χωρίς να αναφέρουν κάποια λογική εξήγηση.

Μετατροπή λαπαροσκοπικής OEM σε ανοικτή αναφέρεται σε ποσοστά που κυμαίνονται από 3% έως 35% και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα²⁶⁵. Η παρουσία ενός T4 όγκου είναι ανάμεσα στις πιο συχνές αιτίες μετατροπής όπως συνέβη και με την μοναδική περίπτωση μετατροπής σε αυτήν τη μελέτη. Είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι η μετατροπή λόγω ενός εκτεταμένου όγκου μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απόκτησης μη επαρκούς χειρουργικού παρασκευάσματος στο τέλος της επέμβασης, παρόλο που τα ευρήματα αυτής της μελέτης δεν στηρίζουν αυτήν την υπόθεση. Όμως, προτείνεται ότι ο χειρουργός χρειάζεται πολλή εμπειρία για να πραγματοποιήσει μια λαπαροσκοπική OEM και να προσφέρει στον παθολογοανατόμο ένα πλήρες παρασκεύασμα^{342, 344, 537}.

Συμπερασματικά, ένα μακροσκοπικά πλήρες παρασκεύασμα είναι πιο πιθανό να προκύψει μετά από μια λαπαροσκοπική OEM λόγω της καλύτερης ορατότητας βαθιά μέσα στην πύελο. Περαιτέρω συγκριτικές μελέτες μεταξύ των δύο προσπελάσεων, με σκοπό να αποσαφηνίσουν τα μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα, χρειάζονται για να επιβεβαιώσουν πιθανά πρόσθετα οφέλη της λαπαροσκόπησης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Χαρακτηριστικά Ασθενών και Όγκων

	Ανοικτή (n=39)	Λαπαροσκοπική (n=33)	p-value
Ηλικία (έτη)	69 (41-85)	72 (31-84)	n.s
Φύλλο	23♂:16♀	20♂:13♀	n.s
BMI (kg/m²)	26 (19-34)	26 (18-39)	n.s
Προσθίως εντοπιζόμενοι όγκοι	10 (26%)	9 (26%)	n.s
Προεγχειρητική θεραπεία	18 (46%)	13 (42%)	n.s
Διορθικό U/S	5 (13%)	6 (18%)	n.s
Απόσταση όγκου από τον πρωκτό (cm)	8 (1-12)	6 (1-12)	0.03

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Προεγχειρητική σταδιοποίηση των όγκων (TNM-Κλινικό Στάδιο) βασισμένη σε απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (MRI) της πυέλου.

TNM	Ανοικτή (n=39)	Λαπαροσκοπική (n=33)
T1N0M0	2 (5%)	2 (6%)
T2N0M0	11 (28%)	7 (22%)
T2N1M0	2 (5%)	0 (0%)
T2N2M0	0 (0%)	0 (0%)
T3N0M0	10 (27%)	18 (54%)
T3N1M0	6 (15%)	3 (9%)
T3N2M0	3 (7.5%)	0 (0%)
T4N0M0	1 (2.5%)	1 (3%)
T4N1M0	2 (5%)	0 (0%)
T4N2M0	2 (5%)	2 (6%)

Κλινικό Στάδιο	Ανοικτή (n=39)	Λαπαροσκοπική (n=33)
Στάδιο I	13 (33%)	9 (28%)
Στάδιο II	12 (32%)	18 (54%)
Στάδιο III	14 (35%)	6 (18%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Διεγχειρητικά Δεδομένα

	Ανοικτή (n=39)	Λαπαροσκοπική (n=33)	p-value
Τύπος Επέμβασης			
Χαμηλή προσθία εκτομή (1)	34 (87.5%)	22 (66%)	
Διασφιγκτηριακή εκτομή (2)	1 (2.5%)	5 (15%)	
Κοιλιοπερινεϊκή εκτομή (3)	4 (10%)	6 (19%)	
(2) + (3)	5 (12.5%)	11 (34%)	0.04
Απόσταση της αναστόμωσης από τον πρωκτό (cm)	5.5 (1.5-9)	4 (1-4.5)	<0.001
Προφυλακτική ειλεοστομία	10 (26%)	14 (42%)	0.04
Μετατροπές	-	1 (3%)	-

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Μακροσκοπική Αξιολόγηση του Παρασκευάσματος

	Ανοικτή (n=39)	Λαπαροσκοπική (n=33)	p-value
Ανάκαμψη του περιτοναίου			
Επαρκής	37 (95%)	32 (97%)	n.s
Ανεπαρκής	2 (5%)	1 (3%)	
Περιοιτία του Denonviller			
Αθικτη	32 (82.5%)	33 (100%)	0.01
Παραβιασμένη	7 (17.5%)	0 (0%)	
OEM			
Πλήρης	31 (79%)	32 (97%)	0.025
Μέτρια	6 (15%)	1 (3%)	
Μη πλήρης	2 (6%)	0 (0%)	
Εντερικό τοίχωμα κάτω του μεσοορθού	Διασφ+ΚΠΕ n=5	Διασφ+ΚΠΕ n=11	
	0 (0%)	0 (0%)	n.s
Υπό του αναμενομένου	1 (20%)*	5 (45%)*	
Αναμενόμενο	1 (20%)**	1 (10%)**	
Ενισχυμένο	3 (60%)**	5 (45%)**	
Ριζικό			
Distal Margin of Clearance (mm)	17 (4-37)	23 (12-70)	n.s

Διασφ = Διασφιγκτηριακή εκτομή

ΚΠΕ = Κοιλιοπερινεϊκή εκτομή

(*) περιπτώσεις με διασφιγκτηριακή εκτομή του ορθού

(**) περιπτώσεις με κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού

4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Α. Κάθαρση Λεμφαδένων μετά από Ολική Εκτομή του Μεσοορθού για Καρκίνο (ΟΕΜ) του Ορθού: Λαπαροσκοπική έναντι Ανοικτής Προσεγγίσεως

Εισαγωγή: Η λαπαροσκοπική εκτομή του ορθού βρίσκεται ακόμα υπό αμφισβήτηση όσον αφορά στην επάρκειά της για ογκολογική κάθαρση.

Σκοπός: Να εκτιμηθεί ο αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων μετά από λαπαροσκοπική ολική εκτομή του μεσοορθού για καρκίνο του ορθού σε σύγκριση με την ανοικτή προσπέλαση.

Μέθοδοι: 99 ασθενείς με καρκίνο στο μέσο και περιφερικό τριτημόριο του ορθού χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα Α περιέλαβε 52 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ανοικτή ολική εκτομή του μεσοορθού (43 με χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού, 3 με διασφιγκτηριακή εκτομή και 6 με κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού). Στην ομάδα Β υπήρχαν 47 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκοπική ολική εκτομή του μεσοορθού (30 με χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού, 6 με διασφιγκτηριακή και 11 με κοιλιοπερινεϊκή εκτομή του ορθού). Δεκαέξι από τους ασθενείς με χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού στην ομάδα Α και 20 από την ομάδα Β έφεραν προστατευτική ειλεοστομία αγκύλης. Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν ή εποπτεύθηκαν από έμπειρο χειρουργό ειδικευμένο στην χειρουργική του παχέος εντέρου και στην προχωρημένη λαπαροσκοπική χειρουργική.

Αποτελέσματα: Η κατανομή του φύλλου και της ηλικίας ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες [Ομάδα Α: 30 άντρες, μέση ηλικία 67 (39-88) – Ομάδα Β: 28 άντρες, μέση ηλικία 66 (34-81)]. Η μέση απόσταση του όγκου από την οδοντωτή γραμμή ήταν 7.5 εκ (1-12 εκ) για την ομάδα Α και 5.5 εκ (1-12 εκ) για την ομάδα Β. Η αναστόμωση πραγματοποιήθηκε σε μια μέση απόσταση 5.5 εκ (1.5-8.5 εκ) από την οδοντωτή γραμμή για την ομάδα Α και 4 εκ (1-4.5 εκ) για την ομάδα Β. Ιστολογικά, στην ομάδα Α υπήρχαν 5 T4 όγκοι, 18 T3, 9 T3+ (<1 χιλ απόσταση από το κυκλοτερές όριο εκτομής), 16 T2 και 4 T1. Στην ομάδα Β υπήρχαν 3 T4 όγκοι, 21 T3, 10 T3+, 9 T2 και 4 T1. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Ο μέσος αριθμός λεμφαδένων που εξαιρέθηκαν από τα παρασκευάσματα της ομάδας Α ήταν 21.5 (6-48) και στην ομάδα Β 19.2 (7-46) ($p=0.2$). Στην ομάδα Α ανευρέθησαν 4 (1-10) περιοχικοί, 14.5 (3-34) και 2 (1-3) κορυφαίοι λεμφαδένες. Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα Β ήταν 3.9 (2-9), 15 (5-35) και 2 (1-3). Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν ήταν σημαντικές. Επίσης, η διαφορά στα ποσοστά διήθησης των λεμφαδένων μεταξύ των ομάδων δεν ήταν σημαντική (Ομάδα Α: 25, Ομάδα Β: 25).

Συμπεράσματα: Η λαπαροσκοπική εκτομή του ορθού μπορεί να επιτύχει παρόμοια λεμφαδενική κάθαρση με την ανοικτή προσπέλαση. Επίσης, η κατανομή των λεμφαδένων στο παρασκεύασμα είναι παρόμοια ανάμεσα στις δύο προσπελάσεις.

Β. Ποιότητα Χειρουργικής Επέμβασης για τον Καρκίνο του Ορθού: Σύγκριση μεταξύ Ανοικτής και λαπαροσκοπικής Προσπέλασης.

Εισαγωγή: Η μακροσκοπική αξιολόγηση του χειρουργικού παρασκευάσματος είναι ένας ανεξαρτητος προγνωστικός παράγοντας για τα ογκολογικά αποτελέσματα μετά από ολική εκτομή του μεσοορθού (OEM) για καρκίνο του ορθού.

Σκοπός: Η μελέτη είχε σκοπό την εκτίμηση της μακροσκοπικής ποιότητας των χειρουργικών παρασκευασμάτων μετά από λαπαροσκοπική και ανοικτή OEM σε ασθενείς με χαμηλό ορθικό καρκίνο.

Ασθενείς – Μέθοδοι: Εβδομήντα-δύο ασθενείς με χαμηλό καρκίνο του ορθού υπεβλήθησαν σε OEM είτε με την ανοικτή (n=39) είτε με την λαπαροσκοπική (n=33) προσπέλαση. Σε όλα τα παρασκευάσματα εκτιμήθηκαν μακροσκοπικά η ανάκαμψη του περιτοναίου, η περιτονία του Denonvillier, η σπλαγχνική περιτονία που καλύπτει το μεσοορθό πλαγίως και οπισθίως και το εντερικό τοίχωμα κάτωθεν του μεσοορθού.

Αποτελέσματα: Οι κολοορθικές αναστομώσεις εντοπιζόντουσαν σημαντικά χαμηλότερα στην λαπαροσκοπική από ότι στην ανοικτή ομάδα ($p < 0.001$). Η περιτονία του Denonvillier ήταν παραβιασμένη σε επτά ασθενείς μετά από ανοικτή επέμβαση ($p = 0.01$). Σημαντικά πιο πλήρης OEM με άθικτη την σπλαγχνική περιτονία πραγματοποιήθηκε μετά από λαπαροσκόπηση σε σύγκριση με την ανοικτή επέμβαση ($p = 0.025$).

Συμπέρασμα: Η λαπαροσκόπηση προσφέρει ένα μακροσκοπικά πιο πλήρες χειρουργικό παρασκεύασμα μετά από OEM για καρκίνο του ορθού από ότι η ανοικτή προσέγγιση, λόγω του ότι προσφέρει καλύτερη ορατότητα βαθιά μέσα στην πύελο.

5. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ



ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΓΟΥΒΑΣ

ΙΑΤΡΟΣ-ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΣΠΟΥΔΕΣ - ΣΤΑΔΙΟΔΡΟΜΙΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

ΑΘΗΝΑ 2011

I. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα/Επώνυμο	Νικόλαος Γούβας
Όνομα πατέρα	Γεώργιος
Όνομα μητέρας	Μάρθα
Ημ/νία γεννήσεως	13/12/1978
Τόπος γεννήσεως	Αθήνα, Ελλάδα
Εθνικότητα	Ελληνική
Οικογενειακή κατάσταση	Παντρεμένος, 1 υιός
Διεύθυνση οικίας	1. Καρασούτσα 15, 11141, Αθήνα, Ελλάδα
Γλώσσες	Ελληνικά -Μητρική Αγγλικά -Άριστα, γραπτά και προφορικά Proficiency of Cambridge University First Certificate of Cambridge University Certificate of advanced English course for medical students “English for communication and professional purposes” Ιταλικά -Άριστα, γραπτά και προφορικά Diploma di lingua italiana di primo grado Istituto Italiano di Cultura

Τηλέφωνο +30-6974810318, +30-2102139185
 E-mail nikos.gouvas@gmail.com

II. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

<p>Μεταπτυχιακές Σπουδές Φεβρουάριος 2007-Σήμερα</p>	<p>Διδακτορική διατριβή στο Πανεπιστήμιο Κρήτης, Τμήμα Ιατρικής με τίτλο: “Μελέτη των Μακροσκοπικών και Μικροσκοπικών Ποιοτικών Χαρακτηριστικών και των Εξαιρεθέντων Λεμφαδένων από Παρασκευάσματα Όγκων του Ορθού μετά από Ολική Εκτομή του Μεσοορθού: Σύγκριση Μεταξύ Λαπαροσκοπικής και Ανοικτής Προσπελάσεως”</p>
<p>Πανεπιστήμιο Οκτώβριος 1997-Μάρτιος 2004</p>	<p>Πανεπιστήμιο Κρήτης, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Ηράκλειο Κρήτης, Ελλάδα Βαθμός: 7,15/10</p>
<p>Λύκειο Σεπτέμβριος 1990-Ιούνιος 1996</p>	<p>Ιταλική Σχολή Αθηνών (Βαθμός: 19,2/20)</p>

III. ΑΡΙΣΤΕΙΑ-ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

<p>Νοέμβριος 2003</p>	<p>Υποτροφία 6.000,00€ από τη φαρμακευτική εταιρεία JANSSEN-CILAG στο σεμινάριο με θέμα «5^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Γαστρεντερική Κινητικότητα: 2^η ενότητα ΣΤΟΜΑΧΟΣ-ΛΕΙΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ» μετά από εξετάσεις, το οποίο έλαβε χώρα στα Χανιά από 12/11/2003 έως 15/11/2003.</p>
<p>Νοέμβριος 2004</p>	<p>Υποτροφία 6.000,00€ από τη φαρμακευτική εταιρεία JANSSEN-CILAG στο σεμινάριο με θέμα «6^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Γαστρεντερική Κινητικότητα: 3^η ενότητα ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ – ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ» μετά από εξετάσεις, το οποίο έλαβε χώρα στην Αλεξανδρούπολη από 24/11/2004 έως 27/11/2004.</p>
<p>Νοέμβριος 2005</p>	<p>Υποτροφία 6.000,00€ από τη φαρμακευτική εταιρεία JANSSEN-CILAG στο σεμινάριο με θέμα «7^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Γαστρεντερική Κινητικότητα: 1^η ενότητα ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ» μετά από εξετάσεις, το οποίο έλαβε χώρα στην Καλαμπάκα από 16/11/2005 έως 19/11/2005.</p>
<p>Ιούνιος 2010</p>	<p>1^ο βραβείο για την καλύτερη προφορική ανακοίνωση με τίτλο: “Το οισοφαγογράφημα για την εκτίμηση των λειτουργικών αποτελεσμάτων μετά από λαπαροσκοπική μυτομή Heller και πρόσθια ημιθολοπλαστικά κατά Dor για την θεραπεία της αχαλασίας οισοφάγου” κατά το 4^ο Πανελλήνιο συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Πεπτικού στην Αθήνα 11/06/2010-13/06/2010.</p>

IV. ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

a. Κλινική Εμπειρία

Προπτυχιακή	
Οκτώβριος 2001-Ιούλιος 2003	Συμμετοχή ως φοιτητής στις δραστηριότητες των κλινικών Γενικής Χειρουργικής, Ορθοπαιδικής, Θωρακοχειρουργικής, Ουρολογίας, Παθολογίας, Πνευμονολογίας, Καρδιολογίας, ΜΕΘ, Νευρολογίας, ΩΡΛ και Ψυχιατρικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Κρήτη, Ελλάδα
Μεταπτυχιακή	
Μάρτιος 2004-Δεκέμβριος 2005	Συμμετοχή ως άμισθος ιατρός στις δραστηριότητες της Γενικής Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, υπό την επίβλεψη του Αν. Καθηγητή Χειρουργικής κ. Ευάγγελου Ξυνού
Φεβρουάριος 2006 – Αύγουστος 2006	Στρατιωτική θητεία ως ιατρός
Σεπτέμβριος 2008 - Σήμερα	Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής στην Α Χειρουργική Κλινική του «Κωνσταντοπούλειου» ΓΝ Νέας Ιωνίας, Αθήνα, Ελλάδα, Δ/ντής: Dr. Χρήστος Δερβένης.
14/12/2010 – 19/12/2010	Επισκέπτης εκπαιδευόμενος στο τμήμα Γενικής Χειρουργικής του Γενικού Νοσοκομείου της Aosta, Valle D' Aosta, ITALY. Επιβλέπων: Dr. Paolo Millo.

b. Ερευνητική Εμπειρία

Προπτυχιακή	
Ιούνιος 2003-Μάρτιος 2004	Εργαστήριο κινητικότητας πεπτικού υπό την επίβλεψη του Αν. Καθηγητή Χειρουργικής του Πνεπιστημίου Κρήτης κ. Ευάγγελου Ξυνού
Δεκέμβριος 2002-Μάιος 2003	Εργαστήριο Ανατομίας-Εμβρυολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης υπό την επίβλεψη του Επικ. Καθηγητή Ανατομίας-Εμβρυολογίας κ. Μυρίλα Πέτρου
Μεταπτυχιακή	
Φεβρουάριος 2007-Σήμερα	Διδακτορική Διατριβή στο Πανεπιστήμιο Κρήτης, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κλινική Γενικής Χειορουργικής
Μάρτιος 2004 - Δεκέμβριος 2005	Εργαστήριο κινητικότητας πεπτικού υπό την επίβλεψη του Αν. Καθηγητή Χειρουργικής του Πνεπιστημίου Κρήτης κ. Ευάγγελου

	Ξυνού
Φεβρουάριος 2005 – Μάιος 2005	Επισκέπτης εκπαιδευόμενος στο κέντρο Γαστρεντερολογικής Έρευνας του Καθολικού Πανεπιστημίου της Leuven στο Βέλγιο υπό την επίβλεψη της Prof. Inge Depoortere και Prof. Daniel Sifrim.
Ιανουάριος 2007 – Φεβρουάριος 2007	Επισκέπτης Ερευνητής στο τμήμα Χειρουργικής, Ογκολογίας, Αναπαραγωγικής Βιολογίας και Αναισθησιολογίας του St Mary's Hospital του The Imperial College of London-UK υπό την επίβλεψη του Prof. Sir Ara Darzi και του Senior Clinical Lecturer Mr. Paris Tekkis.
Φεβρουάριος 2007 – Φεβρουάριος 2008	Τιμητικό ετήσιο συμβόλαιο για την διεξαγωγή μετα-αναλύσεων πάνω στην χειρουργική του παχέος εντέρου και του ορθού στο τμήμα Χειρουργικής, Ογκολογίας, Αναπαραγωγικής Βιολογίας και Αναισθησιολογίας του St Mary's Hospital του The Imperial College of London-UK υπό την επίβλεψη του Prof. Sir Ara Darzi και του Reader Mr. Paris Tekkis.
Αύγουστος 2008 – Σεπτέμβριος 2008	Επισκέπτης Ερευνητής στο τμήμα Χειρουργικής, Ογκολογίας, Αναπαραγωγικής Βιολογίας και Αναισθησιολογίας του St Mary's Hospital του The Imperial College of London-UK υπό την επίβλεψη του Prof. Sir Ara Darzi και του Reader Mr. Paris Tekkis.

V. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

ΕΝΤΜΗΣΕΙΣ: OR: Original paper, RW: Review article, MA: Meta-Analysis, CS: Case report, LT: Letter, AB: Abstract

No	TITLE	TYPE
1.	Athanassakis E, Gouvas N , Tsiaoussis J, Pechlivanides G, Zacharioudakis G, Tzortzinis A, Dervenis C, Chrysos E, Xynos E. Quality of surgery for rectal carcinoma. Tech Coloproctol 2006; 10: 368–77.	AB
2.	Pechlivanides G, Tsiaoussis J, Athanassakis E, Zervakis N, Gouvas N , Zacharioudakis G, Xynos E. Stapled transanal rectal resection (STARR). Tech Coloproctol 2006; 10: 368–77.	AB
3.	Tsiaoussis J, Triantafyllou K, Mantides A, Pechlivanides G, Gouvas N , Xynos E. Biofeedback versus rectal sensory training and balloon defecating exercises in dyssynergia of defecation. Tech Coloproctol 2006; 10: 368–77.	AB
4.	Tsiaoussis J, Athanassakis E, Pechlivanides G, Tzortzinis A, Gouvas N , Mantides A, Xynos E. Long-term functional results after laparoscopic surgery for esophageal achalasia. Am J Surg 2006; 193: 26-31.	OR
5.	Pechlivanides G, Gouvas N , Tsiaoussis J, Tzortzinis A, Tzardi M, Moutafidis M, Dervenis C, Xynos E. Lymph node clearance after total mesorectal excision for rectal cancer: Laparoscopic versus open approach. Dig Dis 2007; 25: 94-9.	OR
6.	Gouvas N , Tsiaoussis J, Pechlivanides G, Tzortzinis A, Zervakis N, Avgerinos C, Dervenis C, Xynos E. Quality of surgery for rectal carcinoma: Comparison between open and laparoscopic approach. Colorectal Dis 2007; 9 Suppl 3: 43.	AB
7.	Tan E, Gouvas N , Xynos E, Tekkis P. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. Colorectal Dis 2007; 9 Suppl 3: 47.	AB
8.	Pechlivanides G, Tsiaoussis J, Athanassakis E, Zervakis N, Gouvas N , Zacharioudakis G, Xynos E. Stapled transanal rectal resection (STARR) to reverse the anatomic disorders of pelvic floor dyssynergia. World J Surg 2007; 31: 1329-35.	OR
9.	Tsiaoussis J, Pechlivanides G, Gouvas N , Athanassakis E, Zervakis N, Mantides A, Xynos E. Patterns of esophageal acid exposure after laparoscopic Heller's myotomy and Dor's fundoplication for esophageal achalasia. Surg Endosc 2008; 22: 1493-9.	OR
10.	Tan E, Gouvas N , Nicholls RJ, Ziprin P, Xynos E, Tekkis PP. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. Surg Oncol 2009; 18: 15-24.	MA
11.	Gouvas N , Tsiaoussis J, Pechlivanides G, Zervakis N, Tzortzinis A, Avgerinos C, Dervenis C, Xynos E. Laparoscopic or open surgery for the cancer of the middle and lower rectum short-term outcomes of a comparative non-randomised study. Int J Colorectal Dis 2009 Feb 17. [Epub ahead of print]	OR
12.	Gouvas N , Tsiaoussis J, Pechlivanides G, Tzortzinis A, Dervenis C, Avgerinos C, Xynos E. Quality of surgery for rectal carcinoma: comparison between open and laparoscopic approaches. Am J Surg 2009 Mar 21. [Epub ahead of print]	OR
13.	Gouvas N , Tan E, Windsor A, Xynos E, Tekkis PP. Fast-track vs standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update. Int J Colorectal Dis 2009 Oct; 24(10): 1119-31.	MA
14.	Georgiou P, Tan E, Gouvas N , Antoniou A, Brown G, Nicholls RJ, Tekkis PP.	MA

	Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. <i>Lancet Oncol.</i> 2009 Sep 18. [Epub ahead of print]	
15.	Gouvas N , Tsiaoussis J, Athanasakis E, Zervakis N, Pechlivanides G, Xynos E. Simple suture or prosthesis hiatal closure in laparoscopic repair of paraesophageal hernia: a retrospective cohort study. <i>Dis Esophagus.</i> 2010 Jul 23. [Epub ahead of print]	OR
16.	Vini L, Diamantidou E, Xynos E, Gouvas N , Silyvridou A, Kakana C, Boulogianni G. Adjuvant combined modality approach with irinotecan/cisplatin chemotherapy, followed by chemoradiation using oral capecitabine in stage IB-III B gastric cancer. <i>Ann Oncol</i> 2009; 20(Suppl. 7): 83-4.	AB

VI. ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΣΥΜΠΟΣΙΑ, ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΚΑΙ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ: OP: Oral Presentation, P: Poster, Ch: Chairman, IL: Invited Lecture

No	TITLE	TYPE
1.	Athanassakis E, Gouvas N , Tsiaoussis J, Pechlivanides G, Zacharioudakis G, Tzortzinis A, Dervenis C, Chrysos E, Xynos E. Quality of surgery for rectal carcinoma. 2nd International Symposium “Colorectal Games” , 5 – 7 October 2006, Heraklion, Crete, GREECE	P
2.	Pechlivanides G, Tsiaoussis J, Athanassakis E, Zervakis N, Gouvas N , Zacharioudakis G, Xynos E. Stapled transanal rectal resection (STARR). 2nd International Symposium “Colorectal Games” , 5 – 7 October 2006, Heraklion, Crete, GREECE	P
3.	Tsiaoussis J, Triantafyllou K, Mantides A, Pechlivanides G, Gouvas N , Xynos E. Biofeedback versus rectal sensory training and balloon defecating exercises in dyssinergia of defecation. 2nd International Symposium “Colorectal Games” , 5 – 7 October 2006, Heraklion, Crete, GREECE	P
4.	Tambakakis E, Gouvas N , Kyriazis J, Lainas P, Lamaris G, Mirilas P. The role of the gubernaculum in the inguinoscrotal phase of the testicular descent. 7th Scientific Congress of Greek Medical Students , 27 – 29 April 2001, Larissa, GREECE	OP
5.	Tsiaoussis J, Pechlivanides G, Gouvas N, Athanassakis E, Zervakis N, Mantides A, Xynos E. Esophageal acid exposure patterns after laparoscopic Heller myotomy and Dor’s fundoplication for esophageal achalasia. 8th Panhellenic Congress of Laparoendoscopic Surgery , 5 – 7 July 2007, Athens, GREECE	OP
6.	Lainas P, Kyriazis J, Goumenakis M, Ninios K, Fortis S, Gouvas N , Leventakos K, Mirilas P. Experimental administration of flutamide and embryogenesis of the male urogenital tract: Review and future prospect. 3rd Panhellenic Congress of Forensics and Toxicology , 6 – 10 November 2002, Heraklion, Crete, GREECE	P
7.	Gouvas N , Tsiaoussis J, Pechlivanides G, Tzortzinis A, Zervakis N, Avgerinos C, Dervenis C, Xynos E. Quality of surgery for rectal carcinoma: Comparison between open and laparoscopic approach. 2nd Annual Meeting of the European Society of Coloproctology , 26 – 29 September 2007, Portomaso, MALTA	P
8.	Tan E, Gouvas N , Xynos E, Tekkis P. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. 2nd Annual Meeting of the European Society of Coloproctology , 26 – 29 September 2007, Portomaso, MALTA	P
9.	Gouvas N . Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. The gold-standard of tomorrow. 7th Mediterranean and Middle-Eastern Congress , 2 – 5 December 2008, Hurghada, EGYPT	IL, Ch
10.	Gouvas N . Perianal Pain. 28th Panhellenic Congress of Gastroenterology , 13 – 16 November 2008, Athens, GREECE	IL
11.	Gouvas N . Esophageal Scintigraphy. 10th postgraduate seminar on gastrointestinal motility: ESOPHAGUS , 21 – 24 January 2009, Delfi, GREECE	IL
12.	Gouvas N . Scintigraphy for the quantification of Gastroesophageal Reflux. 10th postgraduate seminar on gastrointestinal motility: ESOPHAGUS , 21 – 24 January 2009, Delfi, GREECE	IL

13.	Gouvas N. Surgical treatment of Barrett's esophagus. 10th postgraduate seminar on gastrointestinal motility: ESOPHAGUS , 21 – 24 January 2009, Delfi, GREECE	IL
14.	C. Triantopoulou, C. Avgerinos, E. Zouros, A.Sofianidis, N. Gouvas , C. Dervenis. Pancreatic Metastases: A Diagnostic Challenge. 8th Congress of the European Hepato- Pancreato- Biliary Assosiation , 18 – 20 June 2009, Athens, GREECE	P
15.	Vini L, Diamantidou E, Xynos E, Gouvas N , Silyvridou A, Kakana C, Boulogianni G. Adjuvant combined modality approach with irinotecan/cisplatin chemotherapy, followed by chemoradiation using oral capecitabine in stage IB- IIIB gastric cancer. 11th World Congress on Gastrointestinal Cancer , 24 – 27 June 2009, Barcelona, SPAIN	P
16.	Gouvas N. Pathophysiology of fecal incontinence. Congress for Benign Anal Pathology , 4 – 6 December 2009, Volos, GREECE	IL
17.	Gouvas N. Current evidence on fast-track colorectal surgery. Audit of main studies on readmission rates and patient's compliance and satisfaction. International Workshop on Fast Track in Colorectal Surgery , 10 – 11 December 2009, St Vincent-Aosta, ITALY	IL
18.	Gouvas N. Scintigraphic methods for the assessment of gastric emptying, small intestine transit time and duodenogastric reflux. 11th postgraduate seminar on gastrointestinal motility: Stomach-Small Intestine-Biliaries , 28 – 31 January 2010, Loutraki, GREECE	IL
19.	Gouvas N. Laparoscopic vs Open Approach for the Treatment of Morbid Obesity. Workshop on Morbid Obesity , 19 – 20 February 2010, Athens Naval and Veterans' Hospital, GREECE	IL
20.	Gouvas N. Complications of Sleeve Gastrectomy. Workshop on Morbid Obesity , 19 – 20 February 2010, Athens Naval and Veterans' Hospital, GREECE	IL
21.	Gouvas N. Surgical Treatment of Rectal Cancer. Is Diverting Stoma needed? Postgraduate Seminars on Colorectal Diseases , 3 & 6 June 2010 Rhethymnon-Crete, GREECE	IL
22.	Gouvas N. Postoperative Treatment of Rectal Cancer: Follow-up Protocols. Postgraduate Seminars on Colorectal Diseases , 3 & 6 June 2010 Rhethymnon-Crete, GREECE	IL
23.	Gouvas N , Tsiaoussis J, Pechlivanides G, Zervakis N, Mantides A, Dervenis C, Xynos E. Timed-Barium Speific Esophagogram for the assessment of functional outcomes after laparoscopic Heller myotomy and Dor's fundoplication for the treatment of esophageal achalasia. 4th Panhellenic Congress of the Hellenic Society of Digestive Surgery , 11 – 13 June 2010, Athens, GREECE	OP
24.	Gouvas N. Fast Track Colorectal Surgery – Current Evidence on Readmission Rates and Length of Hospital Stay. 4th Panhellenic Congress of the Hellenic Society of Digestive Surgery , 11 – 13 June 2010, Athens, GREECE	IL
25.	Gouvas N. Fast Track Colorectal Surgery – Current Evidence on Costs and Patients' Compliance and Satisfaction. 4th Panhellenic Congress of the Hellenic Society of Digestive Surgery , 11 – 13 June 2010, Athens, GREECE	IL
26.	Gouvas N. Implementation of Fast-Track Protocols in Open and Laparoscopic Sphincter-Preserving Rectal Cancer Surgery. 27th Panhellenic Congress of Surgery – International Surgical Forum 2010 , 24 – 27 November 2010, Athens, GREECE	IL

27.	Kelgiorgi D, Gouvas N , Gigonti I, Apessou D, Papaparaskeva K, Kechagias A, Avgerinos C, Dervenis C. The Evolution in the Assessment of Surgical Margins of Pancreatectomy Specimens from Patients with Pancreatic Cancer. Worse Quality of Surgery or Was It Always Like This? 27th Panhellenic Congress of Surgery – International Surgical Forum 2010 , 24 – 27 November 2010, Athens, GREECE	OP
28.	Zouros E, Agalianos C, Kelgiorgi D, Gouvas N , Papaspyrou N, Delis S, Dervenis C. Short-Term Outcomes of Fast Track Protocols in Patients with Pancreatoduodenectomy for the treatment of Pancreatic or Periapillary Area Diseases. 27th Panhellenic Congress of Surgery – International Surgical Forum 2010 , 24 – 27 November 2010, Athens, GREECE	OP
29.	Gouvas N . Fast-Track Surgery – Current Evidence. Postgraduate Courses of the Surgical Association of Northern Greece , 12 th January 2011, Thessaloniki, GREECE	IL
30.	Gouvas N . Fast-Track Surgery – The role of the nurse. Postgraduate Courses of the Surgical Association of Northern Greece , 12 th January 2011, Thessaloniki, GREECE	IL
31.	Gouvas N . Anorectal Manometry. 12th postgraduate seminar on gastrointestinal motility: Colon-Anorectum , 14 – 16 January 2011, Volos, GREECE	IL
32.	Gouvas N . Anal electromyography (EMG) and other anorectal functional tests. 12th postgraduate seminar on gastrointestinal motility: Colon-Anorectum , 14 – 16 January 2011, Volos, GREECE	IL

VII. ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ, ΣΥΜΠΟΣΙΩΝ, ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ

1. **3rd International Symposium – Colorectal Games**, Rhethymnon, Crete, May 2008 (member of the organising committee)
2. **8th Congress of the European Hepato-Pancreato-Biliary Association**, Athens, June 2009 (member of the scientific Secretariat)
3. **Endoscopic and Surgical techniques for the therapy of motility disorders of the gastroesophageal junction**, Athens, November 2009 (member of the organising and scientific committee)
4. **4th International Symposium – Colorectal Games**, Rhethymnon, Crete, June 2010 (member of the organising committee)
5. **4th Panhellenic Congress of the Hellenic Society of Digestive Surgery**, Athens, June 2010 (member of the organising committee)

VIII. ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ

1. **“Stomach Functional Tests”**, 15th April 2008 at the 2nd Surgical Department, “Metaxa” Hospital of Pireus, GREECE

IX. ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

- Hellenic Society for Digestive Surgery (HSDS)
- United European Gastroenterology Federation (UEGF)
- European Digestive Surgery (EDS)
- European Society of Coloproctology (ESCP)

X. ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- Μετάφραση (Αγγλικά-Ελληνικά) του “Rapid Access, Guide to Physical Examination“ Hand book by Donald Novey , M.D. Parisianou Publications, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Δημοσθένη Μπούρο
- Εθελοντής Ιατρός, Πανελλήνια Πανεπιστημιάδα, Ηράκλειο, Κρήτη 2002
- Εθελοντής, Καμπάνια κατά του AIDS, οργάνωση HELMSIC (Hellenic Medical Students Community) Ηράκλειο, Κρήτη 1^η Δεκεμβρίου 2001
- Ιατρός σε γήπεδα ποδοσφαίρου του Δήμου Ηρακλείου Κρήτης
- Σεμινάριο πληροφορικής: “Management of MS EXCEL 2000 sheets” οργάνωση ΙΤΕ Ηράκλειο, Κρήτη. Διάρκεια: 27 ώρες 10/05/2004-28/05/2004
- Σεμινάριο πληροφορικής: “Management of MS ACCESS 2000 databases” οργάνωση ΙΤΕ Ηράκλειο, Κρήτη. Διάρκεια: 30 ώρες 11/10/2004-01/11/2004

XI. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

- Υπολογιστές
- Ταξίδια
- Αθλητισμός
- Κινηματογράφος
- Μουσική

XII. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- **Evaghelos Xynos** - Associate Professor of General Surgery, University of Crete, Greece
- **Inge Depoortere** – Professor of Physiology, Catholic University of Leuven, Belgium
- **Daniel Sifrim** – Professor of Gastroenterology, Catholic University of Leuven, Belgium
- **Petros Mirilas** – Lecturer of Pediatric Surgery, Aristoteleion University of Thessaloniki, Greece
- **Paris Tekkis** – Reader, Imperial College, UK
- **Christos Dervenis** – Head of 1st Surgical department of the Konstantopouleion “Agia Olga” Hospital of Athens

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Davies MR. Anatomy of the nerve supply of the rectum, bladder, and internal genitalia in anorectal dysgenesis in the male. *J Pediatr Surg* 1997; 32(4):536-41.
2. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69(10):613-6.
3. O' Rahilly R MF. *Human Embryology and Teratology*. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 2001.
4. Shafik A. A new concept of the anatomy of the anal sphincter mechanism and the physiology of defecation. X. Anorectal sinus and band: anatomic nature and surgical significance. *Dis Colon Rectum* 1980; 23(3):170-9.
5. Skandalakis JE KA, Colborn GL et al. Large intestine and anorectum. *In* Skandalakis JE WT, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS, ed. *Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery*, Vol. 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004. pp. 863-1002.
6. TW S. *Langman's Medical Embryology*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990.
7. Burleigh DE, D'Mello A, Parks AG. Responses of isolated human internal anal sphincter to drugs and electrical field stimulation. *Gastroenterology* 1979; 77(3):484-90.
8. Wankling WJ, Brown BH, Collins CD, Duthie HL. Basal electrical activity in the anal canal in man. *Gut* 1968; 9(4):457-60.
9. Hancock BD. Internal sphincter and the nature of haemorrhoids. *Gut* 1977; 18(8):651-5.
10. Read MG, Read NW. Role of anorectal sensation in preserving continence. *Gut* 1982; 23(4):345-7.
11. Frenckner B, Euler CV. Influence of pudendal block on the function of the anal sphincters. *Gut* 1975; 16(6):482-9.
12. Floyd WF, Walls EW. Electromyography of the sphincter ani externus in man. *J Physiol* 1953; 122(3):599-609.
13. Bennett RC, Duthie HL. The Functional Importance of the Internal Anal Sphincter. *Br J Surg* 1964; 51:355-7.
14. Bartolo DC, Read NW, Jarratt JA, et al. Differences in anal sphincter function and clinical presentation in patients with pelvic floor descent. *Gastroenterology* 1983; 85(1):68-75.
15. Orkin BA, Hanson RB, Kelly KA, et al. Human anal motility while fasting, after feeding, and during sleep. *Gastroenterology* 1991; 100(4):1016-23.
16. Whitehead WE, Orr WC, Engel BT, Schuster MM. External anal sphincter response to rectal distention: learned response or reflex. *Psychophysiology* 1982; 19(1):57-62.
17. Preston DM, Lennard-Jones JE, Thomas BM. The balloon proctogram. *Br J Surg* 1984; 71(1):29-32.
18. Marcello PW, Barrett RC, Collier JA, et al. Fatigue rate index as a new measurement of external sphincter function. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(3):336-43.
19. Whitehead WE, Schuster MM. Anorectal physiology and pathophysiology. *Am J Gastroenterol* 1987; 82(6):487-97.
20. Dietrich S, Okamoto G. Bowel training for children with neurogenic dysfunction: a follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63(4):166-70.
21. Pannek J, Greving I, Tegenthoff M, et al. Urodynamic and rectomanometric findings in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn* 2001; 20(1):95-103.
22. Abercrombie JF, Rogers J, Williams NS. Total anorectal reconstruction results in complete anorectal sensory loss. *Br J Surg* 1996; 83(1):57-9.
23. Lane RH, Parks AG. Function of the anal sphincters following colo-anal anastomosis. *Br J Surg* 1977; 64(8):596-9.
24. Gunterberg B, Kewenter J, Petersen I, Stener B. Anorectal function after major resections of the sacrum with bilateral or unilateral sacrifice of sacral nerves. *Br J Surg* 1976; 63(7):546-54.
25. Athanasakis H, Tsiaoussis J, Vassilakis JS, Xynos E. Laparoscopically assisted subtotal colectomy for slow-transit constipation. *Surg Endosc* 2001; 15(10):1090-2.
26. Chrysos E, Athanasakis E, Tsiaoussis J, et al. Rectoanal motility in Crohn's disease patients. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(10):1509-13.
27. Varma JS, Smith AN, Busuttill A. Correlation of clinical and manometric abnormalities of rectal function

- following chronic radiation injury. *Br J Surg* 1985; 72(11):875-8.
28. Kamm MA, Lennard-Jones JE, Nicholls RJ. Evaluation of the intrinsic innervation of the internal anal sphincter using electrical stimulation. *Gut* 1989; 30(7):935-8.
 29. Bannister JJ, Read NW, Donnelly TC, Sun WM. External and internal anal sphincter responses to rectal distension in normal subjects and in patients with idiopathic faecal incontinence. *Br J Surg* 1989; 76(6):617-21.
 30. Kaur G, Gardiner A, Duthie GS. Rectoanal reflex parameters in incontinence and constipation. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(7):928-33.
 31. Rattan S. The internal anal sphincter: regulation of smooth muscle tone and relaxation. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17 Suppl 1:50-9.
 32. Andersson PO, Bloom SR, Edwards AV, et al. Neural vasodilator control in the rectum of the cat and its possible mediation by vasoactive intestinal polypeptide. *J Physiol* 1983; 344:49-67.
 33. Bhardwaj R, Vaizey CJ, Boulos PB, Hoyle CH. Neuromyogenic properties of the internal anal sphincter: therapeutic rationale for anal fissures. *Gut* 2000; 46(6):861-8.
 34. Miller R, Bartolo DC, Locke-Edmunds JC, Mortensen NJ. Prospective study of conservative and operative treatment for faecal incontinence. *Br J Surg* 1988; 75(2):101-5.
 35. Miller R, Orrom WJ, Cornes H, et al. Anterior sphincter plication and levatorplasty in the treatment of faecal incontinence. *Br J Surg* 1989; 76(10):1058-60.
 36. Sangwan YP, Coller JA, Barrett RC, et al. Distal rectoanal excitatory reflex: a reliable index of pudendal neuropathy? *Dis Colon Rectum* 1995; 38(9):916-20.
 37. Shafik A, Shafik AA, Ahmed I. Role of positive anorectal feedback in rectal evacuation: the concept of a second defecation reflex: the anorectal reflex. *J Spinal Cord Med* 2003; 26(4):380-3.
 38. Shafik A, Shafik AA, El-Sibai O, Ahmed I. Study of the role of the second defecation reflex: anorectal excitatory reflex in the pathogenesis of constipation. *J Am Coll Surg* 2003; 196(5):729-34.
 39. Parks AG, Porter NH, Melzak J. Experimental study of the reflex mechanism controlling the muscle of the pelvic floor. *Dis Colon Rectum* 1962; 5:407-14.
 40. Melzak J, Porter NH. Studies of the Reflex Activity of the External Sphincter Ani in Spinal Man. *Paraplegia* 1964; 1:277-96.
 41. Shafik A. A study of the continence mechanism of the external urethral sphincter with identification of the voluntary urinary inhibition reflex. *J Urol* 1999; 162(6):1967-71.
 42. Shafik A. Neuronal innervation of urethral and anal sphincters: surgical anatomy and clinical implications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12(5):387-98.
 43. Dinoso VP, Jr., Murthy SN, Goldstein J, Rosner B. Basal motor activity of the distal colon: a reappraisal. *Gastroenterology* 1983; 85(3):637-42.
 44. Parks AG, Porter NH, Hardcastle J. The syndrome of the descending perineum. *Proc R Soc Med* 1966; 59(6):477-82.
 45. Bharucha AE, Croak AJ, Gebhart JB, et al. Comparison of rectoanal axial forces in health and functional defecatory disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290(6):G1164-9.
 46. Lowry AC, Simmang CL, Boulos P, et al. Consensus statement of definitions for anorectal physiology and rectal cancer: report of the Tripartite Consensus Conference on Definitions for Anorectal Physiology and Rectal Cancer, Washington, D.C., May 1, 1999. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(7):915-9.
 47. Phillips SF, Edwards DA. Some aspects of anal continence and defaecation. *Gut* 1965; 6(4):396-406.
 48. Duthie HL. Progress report. Anal continence. *Gut* 1971; 12(10):844-52.
 49. Bharucha AE. Pelvic floor: anatomy and function. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18(7):507-19.
 50. Duthie HL. Dynamics of the rectum and anus. *Clin Gastroenterol* 1975; 4(3):467-77.
 51. Roe AM, Bartolo DC, Mortensen NJ. Diagnosis and surgical management of intractable constipation. *Br J Surg* 1986; 73(10):854-61.
 52. Thorson AG. Anorectal physiology. *Surg Clin North Am* 2002; 82(6):1115-23.
 53. Bartram C. Dynamic evaluation of the anorectum. *Radiol Clin North Am* 2003; 41(2):425-41.
 54. Lubowski DZ, Meagher AP, Smart RC, Butler SP. Scintigraphic assessment of colonic function during defaecation. *Int J Colorectal Dis* 1995; 10(2):91-3.
 55. Shafik A, El-Sibai O, Ahmed I. Parasympathetic extrinsic reflex: role in defecation mechanism. *World J Surg* 2002; 26(6):737-40; discussion 741.
 56. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back

- colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112(1):24-8.
57. Thorpe CD, Grayson DJ, Jr., Wingfield PB. Detection of carcinoma of the colon and rectum by air contrast enema. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152(3):307-9.
 58. Kewenter J, Jensen J, Boijesen M, et al. Perception errors with double-contrast enema after a positive guaiac test. *Gastrointest Radiol* 1987; 12(1):79-82.
 59. Strom E, Larsen JL. Colon cancer at barium enema examination and colonoscopy: a study from the county of Hordaland, Norway. *Radiology* 1999; 211(1):211-4.
 60. Gluecker TM, Fletcher JG. CT colonography (virtual colonoscopy) for the detection of colorectal polyps and neoplasms. current status and future developments. *Eur J Cancer* 2002; 38(16):2070-8.
 61. 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(12):1207-17.
 62. Laghi A, Iannaccone R, Carbone I, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): blinded prospective comparison with conventional colonoscopy for the detection of colorectal neoplasia. *Endoscopy* 2002; 34(6):441-6.
 63. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142(8):635-50.
 64. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349(23):2191-200.
 65. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365(9456):305-11.
 66. Nusko G, Mansmann U, Partzsch U, et al. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. *Endoscopy* 1997; 29(7):626-31.
 67. Landeras LA, Aslam R, Yee J. Virtual colonoscopy: technique and accuracy. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(2):333-45.
 68. Vijan S, Hwang I, Inadomi J, et al. The cost-effectiveness of CT colonography in screening for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(2):380-90.
 69. Macari M, Bini EJ, Jacobs SL, et al. Significance of missed polyps at CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(1):127-34.
 70. McFarland EG, Levin B, Lieberman DA, et al. Revised colorectal screening guidelines: joint effort of the American Cancer Society, U.S. Multisociety Task Force on Colorectal Cancer, and American College of Radiology. *Radiology* 2008; 248(3):717-20.
 71. Mainenti PP, Romano M, Imbriaco M, et al. Added value of CT colonography after a positive conventional colonoscopy: impact on treatment strategy. *Abdom Imaging* 2005; 30(1):42-7.
 72. Macari M, Bini EJ. CT colonography: where have we been and where are we going? *Radiology* 2005; 237(3):819-33.
 73. Neri E, Giusti P, Battolla L, et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology* 2002; 223(3):615-9.
 74. Copel L, Sosna J, Kruskal JB, et al. CT colonography in 546 patients with incomplete colonoscopy. *Radiology* 2007; 244(2):471-8.
 75. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2007; 357(14):1403-12.
 76. Kim DH, Pickhardt PJ, Hanson ME, Hinshaw JL. CT colonography: performance and program outcome measures in an older screening population. *Radiology*; 254(2):493-500.
 77. Lauenstein TC, Goehde SC, Ruehm SG, et al. MR colonography with barium-based fecal tagging: initial clinical experience. *Radiology* 2002; 223(1):248-54.
 78. Luboldt W, Bauerfeind P, Wildermuth S, et al. Colonic masses: detection with MR colonography. *Radiology* 2000; 216(2):383-8.
 79. Glaser F, Schlag P, Herfarth C. Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement. *Br J Surg* 1990; 77(8):883-7.
 80. Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G. Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiology* 1989; 170(2):319-22.
 81. Pappalardo G, Reggio D, Frattaroli FM, et al. The value of endoluminal ultrasonography and computed tomography in the staging of rectal cancer: a preliminary study. *J Surg Oncol* 1990; 43(4):219-22.
 82. Hurlstone DP, Brown S, Cross SS, et al. Endoscopic ultrasound miniprobe staging of colorectal cancer:

- can management be modified? *Endoscopy* 2005; 37(8):710-4.
83. Dixon AK, Fry IK, Morson BC, et al. Pre-operative computed tomography of carcinoma of the rectum. *Br J Radiol* 1981; 54(644):655-9.
 84. Thoeni RF, Moss AA, Schnyder P, Margulis AR. Detection and staging of primary rectal and rectosigmoid cancer by computed tomography. *Radiology* 1981; 141(1):135-8.
 85. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol* 1999; 9(1):78-84.
 86. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004; 232(2):335-46.
 87. Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Bolen JW. Colorectal carcinoma evaluation with CT: preoperative staging and detection of postoperative recurrence. *Radiology* 1986; 158(2):347-53.
 88. Kuszyk BS, Bluemke DA, Urban BA, et al. Portal-phase contrast-enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166(1):91-5.
 89. Filippone A, Ambrosini R, Fuschi M, et al. Preoperative T and N staging of colorectal cancer: accuracy of contrast-enhanced multi-detector row CT colonography--initial experience. *Radiology* 2004; 231(1):83-90.
 90. Mauchley DC, Lynge DC, Langdale LA, et al. Clinical utility and cost-effectiveness of routine preoperative computed tomography scanning in patients with colon cancer. *Am J Surg* 2005; 189(5):512-7; discussion 517.
 91. Blomqvist L, Machado M, Rubio C, et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol* 2000; 10(4):653-60.
 92. Maldjian C, Smith R, Kilger A, et al. Endorectal surface coil MR imaging as a staging technique for rectal carcinoma: a comparison study to rectal endosonography. *Abdom Imaging* 2000; 25(1):75-80.
 93. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357(9255):497-504.
 94. de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83(6):781-5.
 95. Taylor A, Sheridan M, McGee S, Halligan S. Preoperative staging of rectal cancer by MRI; results of a UK survey. *Clin Radiol* 2005; 60(5):579-86.
 96. Kim DJ, Kim JH, Lim JS, et al. Restaging of Rectal Cancer with MR Imaging after Concurrent Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiographics*; 30(2):503-16.
 97. Beets-Tan RG, Beets GL, Borstlap AC, et al. Preoperative assessment of local tumor extent in advanced rectal cancer: CT or high-resolution MRI? *Abdom Imaging* 2000; 25(5):533-41.
 98. Rummeny EJ, Wernecke K, Saini S, et al. Comparison between high-field-strength MR imaging and CT for screening of hepatic metastases: a receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 1992; 182(3):879-86.
 99. Semelka RC, Schlund JF, Molina PL, et al. Malignant liver lesions: comparison of spiral CT arterial portography and MR imaging for diagnostic accuracy, cost, and effect on patient management. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6(1):39-43.
 100. Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA, et al. Focal liver disease: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and T2-weighted fat-suppressed, FLASH, and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1992; 184(3):687-94.
 101. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, et al. Superparamagnetic iron oxide--enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* 1996; 198(3):881-7.
 102. Hamm B, Vogl TJ, Branding G, et al. Focal liver lesions: MR imaging with Mn-DPDP--initial clinical results in 40 patients. *Radiology* 1992; 182(1):167-74.
 103. Vogl TJ, Kummel S, Hammerstingl R, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996; 200(1):59-67.
 104. Balci NC, Befeler AS, Leiva P, et al. Imaging of liver disease: comparison between quadruple-phase multidetector computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(10):1520-7.
 105. Schima W, Kulinna C, Langenberger H, Ba-Ssalamah A. Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? *Cancer Imaging* 2005; 5 Spec No A:S149-56.
 106. Glover C, Douse P, Kane P, et al. Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases.

- Dis Colon Rectum 2002; 45(4):476-84.
107. Carter R, Hemingway D, Cooke TG, et al. A prospective study of six methods for detection of hepatic colorectal metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78(1):27-30.
 108. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, et al. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 1995; 196(2):471-8.
 109. Choi BI, Han JK, Song IS, et al. Intraoperative sonography of hepatocellular carcinoma: detection of lesions and validity in surgical resection. *Gastrointest Radiol* 1991; 16(4):329-33.
 110. Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, et al. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriportography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg* 2000; 24(1):43-7; discussion 48.
 111. Wechalekar K, Sharma B, Cook G. PET/CT in oncology--a major advance. *Clin Radiol* 2005; 60(11):1143-55.
 112. Von Schulthess GK, Hany TF. Imaging and PET-PET/CT imaging. *J Radiol* 2008; 89(3 Pt 2):438-47; quiz 448.
 113. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61(5):759-67.
 114. 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(27):1977-81.
 115. Das PM, Singal R. DNA methylation and cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(22):4632-42.
 116. Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16(4):775-810.
 117. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science* 1996; 274(5293):1672-7.
 118. Cartwright C. Intestinal cell growth control: role of Src tyrosine kinases. *Gastroenterology* 1998; 114(6):1335-8.
 119. Hamilton SR. The molecular genetics of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 1993; 105(1):3-7.
 120. Irby RB, Mao W, Coppola D, et al. Activating SRC mutation in a subset of advanced human colon cancers. *Nat Genet* 1999; 21(2):187-90.
 121. Kapitanovic S, Radosevic S, Kapitanovic M, et al. The expression of p185(HER-2/neu) correlates with the stage of disease and survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1997; 112(4):1103-13.
 122. Shibata D, Schaeffer J, Li ZH, et al. Genetic heterogeneity of the c-K-ras locus in colorectal adenomas but not in adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(13):1058-63.
 123. Takayama T, Ohi M, Hayashi T, et al. Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2001; 121(3):599-611.
 124. Tortola S, Marcuello E, Gonzalez I, et al. p53 and K-ras gene mutations correlate with tumor aggressiveness but are not of routine prognostic value in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1375-81.
 125. Bourne HR, Sanders DA, McCormick F. The GTPase superfamily: conserved structure and molecular mechanism. *Nature* 1991; 349(6305):117-27.
 126. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319(9):525-32.
 127. Frattini M, Balestra D, Suardi S, et al. Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004; 10(12 Pt 1):4015-21.
 128. Pretlow TP, Brasitus TA, Fulton NC, et al. K-ras mutations in putative preneoplastic lesions in human colon. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(24):2004-7.
 129. Losi L, Roncucci L, di Gregorio C, et al. K-ras and p53 mutations in human colorectal aberrant crypt foci. *J Pathol* 1996; 178(3):259-63.
 130. Shirasawa S, Furuse M, Yokoyama N, Sasazuki T. Altered growth of human colon cancer cell lines disrupted at activated Ki-ras. *Science* 1993; 260(5104):85-8.
 131. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000; 119(5):1219-27.
 132. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971; 68(4):820-3.
 133. Knudson AG, Jr. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res* 1985; 45(4):1437-43.
 134. Vogelstein B, Fearon ER, Kern SE, et al. Allelotype of colorectal carcinomas. *Science* 1989;

- 244(4901):207-11.
135. Lamlum H, Ilyas M, Rowan A, et al. The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's 'two-hit' hypothesis. *Nat Med* 1999; 5(9):1071-5.
 136. Spirio LN, Samowitz W, Robertson J, et al. Alleles of APC modulate the frequency and classes of mutations that lead to colon polyps. *Nat Genet* 1998; 20(4):385-8.
 137. Bienz M, Clevers H. Linking colorectal cancer to Wnt signaling. *Cell* 2000; 103(2):311-20.
 138. Su LK, Vogelstein B, Kinzler KW. Association of the APC tumor suppressor protein with catenins. *Science* 1993; 262(5140):1734-7.
 139. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 2001; 10(7):721-33.
 140. Uthoff SM, Eichenberger MR, McAuliffe TL, et al. Wingless-type frizzled protein receptor signaling and its putative role in human colon cancer. *Mol Carcinog* 2001; 31(1):56-62.
 141. Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol* 2000; 18(9):1967-79.
 142. Korinek V, Barker N, Morin PJ, et al. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC^{-/-} colon carcinoma. *Science* 1997; 275(5307):1784-7.
 143. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, et al. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 1997; 275(5307):1787-90.
 144. Shih IM, Wang TL, Traverso G, et al. Top-down morphogenesis of colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(5):2640-5.
 145. van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, et al. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell* 2002; 111(2):241-50.
 146. Kim PJ, Plescia J, Clevers H, et al. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet* 2003; 362(9379):205-9.
 147. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C, et al. Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol* 2001; 3(4):433-8.
 148. Drucker L, Shpilberg O, Neumann A, et al. Adenomatous polyposis coli I1307K mutation in Jewish patients with different ethnicity: prevalence and phenotype. *Cancer* 2000; 88(4):755-60.
 149. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997; 17(1):79-83.
 150. Kirsch DG, Kastan MB. Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis. *J Clin Oncol* 1998; 16(9):3158-68.
 151. Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, et al. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res* 1991; 51(23 Pt 1):6304-11.
 152. Kuerbitz SJ, Plunkett BS, Walsh WV, Kastan MB. Wild-type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(16):7491-5.
 153. Woods DB, Vousden KH. Regulation of p53 function. *Exp Cell Res* 2001; 264(1):56-66.
 154. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992; 358(6381):15-6.
 155. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, et al. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1990; 50(23):7717-22.
 156. Kikuchi-Yanoshita R, Konishi M, Ito S, et al. Genetic changes of both p53 alleles associated with the conversion from colorectal adenoma to early carcinoma in familial adenomatous polyposis and non-familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992; 52(14):3965-71.
 157. Soussi T. The p53 tumor suppressor gene: from molecular biology to clinical investigation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 910:121-37; discussion 137-9.
 158. Hamid O, Varterasian ML, Wadler S, et al. Phase II trial of intravenous CI-1042 in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(8):1498-504.
 159. Raj K, Ogston P, Beard P. Virus-mediated killing of cells that lack p53 activity. *Nature* 2001; 412(6850):914-7.
 160. Warren RS, Kirm DH. Liver-directed viral therapy for cancer p53-targeted adenoviruses and beyond. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11(3):571-88, vi.
 161. Watanabe T, Sullenger BA. Induction of wild-type p53 activity in human cancer cells by ribozymes that repair mutant p53 transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(15):8490-4.
 162. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal

- cancers. *Science* 1990; 247(4938):49-56.
163. Chan SS, Zheng H, Su MW, et al. UNC-40, a *C. elegans* homolog of DCC (Deleted in Colorectal Cancer), is required in motile cells responding to UNC-6 netrin cues. *Cell* 1996; 87(2):187-95.
 164. Hedrick L, Cho KR, Fearon ER, et al. The DCC gene product in cellular differentiation and colorectal tumorigenesis. *Genes Dev* 1994; 8(10):1174-83.
 165. Cho KR, Oliner JD, Simons JW, et al. The DCC gene: structural analysis and mutations in colorectal carcinomas. *Genomics* 1994; 19(3):525-31.
 166. Thiagalingam S, Lengauer C, Leach FS, et al. Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers. *Nat Genet* 1996; 13(3):343-6.
 167. Sun XF, Rutten S, Zhang H, Nordenskjold B. Expression of the deleted in colorectal cancer gene is related to prognosis in DNA diploid and low proliferative colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(6):1745-50.
 168. Goyette MC, Cho K, Fasching CL, et al. Progression of colorectal cancer is associated with multiple tumor suppressor gene defects but inhibition of tumorigenicity is accomplished by correction of any single defect via chromosome transfer. *Mol Cell Biol* 1992; 12(3):1387-95.
 169. Reiss M, Santoro V, de Jonge RR, Vellucci VF. Transfer of chromosome 18 into human head and neck squamous carcinoma cells: evidence for tumor suppression by Smad4/DPC4. *Cell Growth Differ* 1997; 8(4):407-15.
 170. Eppert K, Scherer SW, Ozcelik H, et al. MADR2 maps to 18q21 and encodes a TGFbeta-regulated MAD-related protein that is functionally mutated in colorectal carcinoma. *Cell* 1996; 86(4):543-52.
 171. MacGrogan D, Pegram M, Slamon D, Bookstein R. Comparative mutational analysis of DPC4 (Smad4) in prostatic and colorectal carcinomas. *Oncogene* 1997; 15(9):1111-4.
 172. Riggins GJ, Thiagalingam S, Rozenblum E, et al. Mad-related genes in the human. *Nat Genet* 1996; 13(3):347-9.
 173. Xie W, Rimm DL, Lin Y, et al. Loss of Smad signaling in human colorectal cancer is associated with advanced disease and poor prognosis. *Cancer J* 2003; 9(4):302-12.
 174. Zhou XP, Woodford-Richens K, Lehtonen R, et al. Germline mutations in *BMPR1A/ALK3* cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. *Am J Hum Genet* 2001; 69(4):704-11.
 175. Baker SM, Bronner CE, Zhang L, et al. Male mice defective in the DNA mismatch repair gene *PMS2* exhibit abnormal chromosome synapsis in meiosis. *Cell* 1995; 82(2):309-19.
 176. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology* 1995; 109(5):1685-99.
 177. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Liu B, et al. Mutations of *GTBP* in genetically unstable cells. *Science* 1995; 268(5219):1915-7.
 178. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994; 263(5153):1625-9.
 179. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. 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(22):5248-57.
 180. Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, et al. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nat Genet* 1994; 6(3):273-81.
 181. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, et al. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998; 129(10):787-96.
 182. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993; 363(6429):558-61.
 183. Fujiwara T, Stolker JM, Watanabe T, et al. Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences. *Am J Pathol* 1998; 153(4):1063-78.
 184. Markowitz S, Wang J, Myeroff L, et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 1995; 268(5215):1336-8.
 185. Ashktorab H, Smoot DT, Carethers JM, et al. High incidence of microsatellite instability in colorectal cancer from African Americans. *Clin Cancer Res* 2003; 9(3):1112-7.
 186. Hatch SB, Lightfoot HM, Jr., Garwacki CP, et al. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. *Clin Cancer Res*

- 2005; 11(6):2180-7.
187. Laiho P, Launonen V, Lahermo P, et al. Low-level microsatellite instability in most colorectal carcinomas. *Cancer Res* 2002; 62(4):1166-70.
 188. Parc YR, Halling KC, Wang L, et al. HSMH6 alterations in patients with microsatellite instability-low colorectal cancer. *Cancer Res* 2000; 60(8):2225-31.
 189. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res* 1998; 58(8):1713-8.
 190. Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, et al. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res* 1996; 56(21):4836-40.
 191. Cui H, Horon IL, Ohlsson R, et al. Loss of imprinting in normal tissue of colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Nat Med* 1998; 4(11):1276-80.
 192. Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, et al. The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas. *Am J Hum Genet* 2001; 69(4):780-90.
 193. Herman JG, Umar A, Polyak K, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(12):6870-5.
 194. Nakagawa H, Chadwick RB, Peltomaki P, et al. Loss of imprinting of the insulin-like growth factor II gene occurs by biallelic methylation in a core region of H19-associated CTCF-binding sites in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(2):591-6.
 195. Veigl ML, Kasturi L, Olechnowicz J, et al. Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(15):8698-702.
 196. Weinberg RA. Oncogenes and tumor suppressor genes. *CA Cancer J Clin* 1994; 44(3):160-70.
 197. Esteller M, Fraga MF, Guo M, et al. DNA methylation patterns in hereditary human cancers mimic sporadic tumorigenesis. *Hum Mol Genet* 2001; 10(26):3001-7.
 198. Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res* 1997; 57(5):808-11.
 199. Baylin SB, Esteller M, Rountree MR, et al. Aberrant patterns of DNA methylation, chromatin formation and gene expression in cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10(7):687-92.
 200. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med* 2003; 349(21):2042-54.
 201. Tycko B. Epigenetic gene silencing in cancer. *J Clin Invest* 2000; 105(4):401-7.
 202. Rhee I, Bachman KE, Park BH, et al. DNMT1 and DNMT3b cooperate to silence genes in human cancer cells. *Nature* 2002; 416(6880):552-6.
 203. Cui H, Cruz-Correa M, Giardiello FM, et al. Loss of IGF2 imprinting: a potential marker of colorectal cancer risk. *Science* 2003; 299(5613):1753-5.
 204. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003; 362(9377):39-41.
 205. 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(9):791-9.
 206. Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology* 2004; 127(1):9-16.
 207. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30(2):227-32.
 208. Kambara T, Whitehall VL, Spring KJ, et al. Role of inherited defects of MYH in the development of sporadic colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 40(1):1-9.
 209. Gupta RA, Brockman JA, Sarraf P, et al. Target genes of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in colorectal cancer cells. *J Biol Chem* 2001; 276(32):29681-7.
 210. Dobbie Z, Muller PY, Heinimann K, et al. Expression of COX-2 and Wnt pathway genes in adenomas of familial adenomatous polyposis patients treated with meloxicam. *Anticancer Res* 2002; 22(4):2215-20.
 211. Gupta RA, Tan J, Krause WF, et al. Prostacyclin-mediated activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(24):13275-80.
 212. He TC, Chan TA, Vogelstein B, Kinzler KW. PPARdelta is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell* 1999; 99(3):335-45.

213. Yang WL, Frucht H. Activation of the PPAR pathway induces apoptosis and COX-2 inhibition in HT-29 human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2001; 22(9):1379-83.
214. Sarraf P, Mueller E, Smith WM, et al. Loss-of-function mutations in PPAR gamma associated with human colon cancer. *Mol Cell* 1999; 3(6):799-804.
215. Rathert P, Zhang X, Freund C, et al. Analysis of the substrate specificity of the Dim-5 histone lysine methyltransferase using peptide arrays. *Chem Biol* 2008; 15(1):5-11.
216. Shivdasani RA. MicroRNAs: regulators of gene expression and cell differentiation. *Blood* 2006; 108(12):3646-53.
217. Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(5):903-6.
218. Cheng L, Lai MD. Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9(12):2642-9.
219. Jass JR. Serrated adenoma and colorectal cancer. *J Pathol* 1999; 187(5):499-502.
220. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis--a precancerous condition. *Histopathology* 1988; 13(6):619-30.
221. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(6):524-37.
222. Nascimbeni R, Villanacci V, Mariani PP, et al. Aberrant crypt foci in the human colon: frequency and histologic patterns in patients with colorectal cancer or diverticular disease. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(10):1256-63.
223. Tanaka M, Kusumi T, Sasaki Y, et al. Colonic intra-epithelial carcinoma occurring in a hyperplastic polyp via a serrated adenoma. *Pathol Int* 2001; 51(3):215-20.
224. Yamauchi T, Watanabe M, Hasegawa H, et al. Serrated adenoma developing into advanced colon cancer in 2 years. *J Gastroenterol* 2002; 37(6):467-70.
225. Jass JR, Morson BC. Reporting colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1987; 40(9):1016-23.
226. Walker J, Quirke P. Prognosis and response to therapy in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38(7):880-6.
227. Compton CC. Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2002; 2(3):149-60.
228. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2(8514):996-9.
229. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(6):295-308.
230. Kanavaros P, Stefanaki K, Valassiadou K, et al. Expression of p53, p21/waf, bcl-2, bax, Rb and Ki67 proteins in colorectal adenocarcinomas. *Med Oncol* 1999; 16(1):23-30.
231. Valassiadou KE, Stefanaki K, Tzardi M, et al. Immunohistochemical expression of p53, bcl-2, mdm2 and waf1/p21 proteins in colorectal adenocarcinomas. *Anticancer Res* 1997; 17(4A):2571-6.
232. Osako T, Miyahara M, Uchino S, et al. Immunohistochemical study of c-erbB-2 protein in colorectal cancer and the correlation with patient survival. *Oncology* 1998; 55(6):548-55.
233. Yang JL, Yu Y, Markovic B, et al. Overexpression of c-erbB-2 mRNA and/or c-neu oncoprotein is a predictor for metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 1997; 17(2A):1023-6.
234. Krajewska M, Moss SF, Krajewski S, et al. Elevated expression of Bcl-X and reduced Bak in primary colorectal adenocarcinomas. *Cancer Res* 1996; 56(10):2422-7.
235. Maurer CA, Friess H, Buhler SS, et al. Apoptosis inhibiting factor Bcl-xL might be the crucial member of the Bcl-2 gene family in colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 1998; 43(12):2641-8.
236. Liu DF, Ferguson K, Cooper GS, et al. p27 cell-cycle inhibitor is inversely correlated with lymph node metastases in right-sided colon cancer. *J Clin Lab Anal* 1999; 13(6):291-5.
237. Wang H, Nan L, Yu D, et al. Anti-tumor efficacy of a novel antisense anti-MDM2 mixed-backbone oligonucleotide in human colon cancer models: p53-dependent and p53-independent mechanisms. *Mol Med* 2002; 8(4):185-99.
238. Ilyas M, Hao XP, Wilkinson K, et al. Loss of Bcl-2 expression correlates with tumour recurrence in colorectal cancer. *Gut* 1998; 43(3):383-7.
239. Kaklamanis L, Savage A, Mortensen N, et al. Early expression of bcl-2 protein in the adenoma-carcinoma

- sequence of colorectal neoplasia. *J Pathol* 1996; 179(1):10-4.
240. Sgambato A, Ratto C, Faraglia B, et al. Reduced expression and altered subcellular localization of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) in human colon cancer. *Mol Carcinog* 1999; 26(3):172-9.
241. Arnold CN, Goel A, Boland CR. Role of hMLH1 promoter hypermethylation in drug resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer cell lines. *Int J Cancer* 2003; 106(1):66-73.
242. Vermeulen PB, Verhoeven D, Hubens G, et al. Microvessel density, endothelial cell proliferation and tumour cell proliferation in human colorectal adenocarcinomas. *Ann Oncol* 1995; 6(1):59-64.
243. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358(9290):1291-304.
244. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(9):638-46.
245. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72(1):15-24.
246. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(5):388-96.
247. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(17):1731-40.
248. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23(24):5620-7.
249. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(11):1114-23.
250. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(28):4379-86.
251. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, 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):4620-5.
252. Rodel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(16):3098-104.
253. Habr-Gama A, Perez RO. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg* 2009; 96(2):125-7.
254. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324(11):709-15.
255. Vuong T, Devic S, Moftah B, et al. High-dose-rate endorectal brachytherapy in the treatment of locally advanced rectal carcinoma: technical aspects. *Brachytherapy* 2005; 4(3):230-5.
256. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(12):2404-9.
257. Kuehne J, Kleisli T, Biernacki P, et al. Use of high-dose-rate brachytherapy in the management of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(7):895-9.
258. Dixon CF. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Ann Surg* 1948; 128(3):425-42.
259. Kirwan WO, O'Riordain MG, Waldron R. Declining indications for abdominoperineal resection. *Br J Surg* 1989; 76(10):1061-3.
260. Corder AP, Karanjia ND, Williams JD, Heald RJ. Flush aortic tie versus selective preservation of the ascending left colic artery in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1992; 79(7):680-2.
261. Cawthorn SJ, Parums DV, Gibbs NM, et al. Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *Lancet* 1990; 335(8697):1055-9.
262. Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, 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):584-8.
263. Karanjia ND, Schache DJ, North WR, Heald RJ. 'Close shave' in anterior resection. *Br J Surg* 1990; 77(5):510-2.

264. Ono C, Yoshinaga K, Enomoto M, Sugihara K. Discontinuous rectal cancer spread in the mesorectum and the optimal distal clearance margin in situ. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(6):744-9; discussion 742-3.
265. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341(8843):457-60.
266. Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J, et al. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83(8):1112-5.
267. Heald RJ, Smedh RK, Kald A, et al. Abdominoperineal excision of the rectum--an endangered operation. Norman Nigro Lectureship. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(7):747-51.
268. Heald RJ. Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus. *Br J Surg* 1995; 82(10):1297-9.
269. Jeyarajah S, Sutton CD, Miller AS, Hemingway D. Factors that influence the adequacy of total mesorectal excision for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9(9):808-15.
270. Hainsworth PJ, Egan MJ, Cunliffe WJ. Evaluation of a policy of total mesorectal excision for rectal and rectosigmoid cancers. *Br J Surg* 1997; 84(5):652-6.
271. Arbmán G, Nilsson E, Hallbook O, Sjødahl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83(3):375-9.
272. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26(2):303-12.
273. Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, et al. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392(2):179-88.
274. Chapuis P, Bokey L, Fahrner M, et al. Mobilization of the rectum: anatomic concepts and the bookshelf revisited. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(1):1-8; discussion 8-9.
275. Agaba EA. Does rectal washout during anterior resection prevent local tumor recurrence? *Dis Colon Rectum* 2004; 47(3):291-6.
276. Sayfan J, Averbuch F, Koltun L, Benyamin N. Effect of rectal stump washout on the presence of free malignant cells in the rectum during anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(12):1710-2.
277. Ravitch MM. Varieties of stapled anastomoses in rectal resection. *Surg Clin North Am* 1984; 64(3):543-54.
278. Cohen Z, Myers E, Langer B, et al. Double stapling technique for low anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1983; 26(4):231-5.
279. Griffen FD, Knight CD. Stapling technique for primary and secondary rectal anastomoses. *Surg Clin North Am* 1984; 64(3):579-90.
280. Julian TB, Ravitch MM. Evaluation of the safety of end-to-end (EEA) stapling anastomoses across linear stapled closures. *Surg Clin North Am* 1984; 64(3):567-77.
281. Knight CD, Griffen FD. An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery* 1980; 88(5):710-4.
282. Nicholls RJ, Hall C. Treatment of non-disseminated cancer of the lower rectum. *Br J Surg* 1996; 83(1):15-8.
283. Laxamana A, Solomon MJ, Cohen Z, et al. Long-term results of anterior resection using the double-stapling technique. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(12):1246-50.
284. Beard JD, Nicholson ML, Sayers RD, et al. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective, randomized trial. *Br J Surg* 1990; 77(10):1095-7.
285. Karanjia ND, Corder AP, Holdsworth PJ, Heald RJ. Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis. *Br J Surg* 1991; 78(2):196-8.
286. Gall FP, Hermanek P. Cancer of the rectum--local excision. *Surg Clin North Am* 1988; 68(6):1353-65.
287. Bax TW, McNeven MS. The value of diverting loop ileostomy on the high-risk colon and rectal anastomosis. *Am J Surg* 2007; 193(5):585-7; discussion 587-8.
288. Eckmann C, Kujath P, Schiedeck TH, et al. Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19(2):128-33.
289. Steinhagen RM, Weakley FL. Anastomosis to the rectum. Operative experience. *Dis Colon Rectum* 1985; 28(2):105-9.
290. Goligher JC, Graham NG, De Dombal FT. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. *Br J Surg* 1970; 57(2):109-18.

291. Machado M, Hallbook O, Goldman S, et al. Defunctioning stoma in low anterior resection with colonic pouch for rectal cancer: a comparison between two hospitals with a different policy. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(7):940-5.
292. Marusch F, Koch A, Schmidt U, et al. Value of a protective stoma in low anterior resections for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(9):1164-71.
293. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factor contributing to leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 1973; 177(5):513-8.
294. Bakx R, Busch OR, van Geldere D, et al. Feasibility of early closure of loop ileostomies: a pilot study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(12):1680-4.
295. Perez RO, Habr-Gama A, Seid VE, et al. Loop ileostomy morbidity: timing of closure matters. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(10):1539-45.
296. Casillas S, Nicholson JD. Aortic thrombosis after low anterior resection for rectal cancer: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(6):829-32.
297. Manson PN, Corman ML, Collier JA, Veidenheimer MC. Anterior resection for adenocarcinoma. Lahey Clinic experience from 1963 through 1969. *Am J Surg* 1976; 131(4):434-41.
298. Cirocco WC, Golub RW. Endoscopic treatment of postoperative hemorrhage from a stapled colorectal anastomosis. *Am Surg* 1995; 61(5):460-3.
299. Debas HT, Thomson FB. A critical review of colectomy with anastomosis. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 135(5):747-52.
300. Hawley PR. Infection--the cause of anastomotic breakdown: an experimental study. *Proc R Soc Med* 1970; 63(8):752.
301. Sweeney WB, Deshmukh N. Modified Kraske approach for disease of the mid-rectum. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(1):75-8.
302. Golub R, Golub RW, Cantu R, Jr., Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997; 184(4):364-72.
303. Makela JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(5):653-60.
304. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85(3):355-8.
305. Foster ME, Lancaster JB, Leaper DJ. Leakage of low rectal anastomosis. An anatomic explanation? *Dis Colon Rectum* 1984; 27(3):157-8.
306. Hao XY, Yang KH, Guo TK, et al. Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colorectal resection: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(12):1159-65.
307. Cheragwandi A, Nieuwenhuis DH, Gagner M, Consten EC. An update of available innovative staple line reinforcement materials in colorectal surgery. *Surg Technol Int* 2008; 17:131-7.
308. Nguyen NT, Longoria M, Chalifoux S, Wilson SE. Bioabsorbable staple line reinforcement for laparoscopic gastrointestinal surgery. *Surg Technol Int* 2005; 14:107-11.
309. Gouvas N, Tan E, Windsor A, et al. Fast-track vs standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(10):1119-31.
310. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, et al. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006; 8(4):259-65.
311. Leo E, Belli F, Baldini MT, et al. New perspective in the treatment of low rectal cancer: total rectal resection and coloendoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(2 Suppl):S62-8.
312. Luchtefeld MA, Milsom JW, Senagore A, et al. Colorectal anastomotic stenosis. Results of a survey of the ASCRS membership. *Dis Colon Rectum* 1989; 32(9):733-6.
313. Graffner H, Fredlund P, Olsson SA, et al. Protective colostomy in low anterior resection of the rectum using the EEA stapling instrument. A randomized study. *Dis Colon Rectum* 1983; 26(2):87-90.
314. Aston NO, Owen WJ, Irving JD. Endoscopic balloon dilatation of colonic anastomotic strictures. *Br J Surg* 1989; 76(8):780-2.
315. Banerjee AK, Walters TK, Wilkins R, Burke M. Wire-guided balloon coloplasty--a new treatment for colorectal strictures? *J R Soc Med* 1991; 84(3):136-9.
316. Bedogni G, Ricci E, Pedrazzoli C, et al. Endoscopic dilation of anastomotic colonic stenosis by different techniques: an alternative to surgery? *Gastrointest Endosc* 1987; 33(1):21-4.
317. McLean GK, Cooper GS, Hartz WH, et al. Radiologically guided balloon dilation of gastrointestinal

- strictures. Part I. Technique and factors influencing procedural success. *Radiology* 1987; 165(1):35-40.
318. Neufeld DM, Shemesh EI, Kodner IJ, Shatz BA. Endoscopic management of anastomotic colon strictures with electrocautery and balloon dilation. *Gastrointest Endosc* 1987; 33(1):24-6.
 319. Oz MC, Forde KA. Endoscopic alternatives in the management of colonic strictures. *Surgery* 1990; 108(3):513-9.
 320. Ovnat A, Peiser J, Avinoah E, Charuzi I. A new approach to rectal anastomotic stricture. *Dis Colon Rectum* 1989; 32(4):351-3.
 321. Havenga K, Maas CP, DeRuiter MC, et al. Avoiding long-term disturbance to bladder and sexual function in pelvic surgery, particularly with rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18(3):235-43.
 322. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181(4):335-46.
 323. Guillem JG, Cohen AM. Treatment options for mid- and low-rectal cancers. *Adv Surg* 2000; 34:43-66.
 324. Mitsui T, Kobayashi S, Matsuura S, et al. Vesicourethral dysfunction following radical surgery for rectal carcinoma: change in voiding pattern on sequential urodynamic studies and impact of nerve-sparing surgery. *Int J Urol* 1998; 5(1):35-8.
 325. Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Nerve-sparing surgery with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A(7-8):1229-32.
 326. Hanna NN, Guillem J, Dosoretz A, et al. Intraoperative parasympathetic nerve stimulation with tumescence monitoring during total mesorectal excision for rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2002; 195(4):506-12.
 327. McCall JL, Cox MR, Wattoo DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1995; 10(3):126-32.
 328. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999; 86(3):379-84.
 329. Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, et al. Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85(4):526-9.
 330. Havenga K, DeRuiter MC, Enker WE, Welvaart K. Anatomical basis of autonomic nerve-preserving total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83(3):384-8.
 331. Iroatulam AJ, Agachan F, Alabaz O, et al. Laparoscopic abdominoperineal resection for anorectal cancer. *Am Surg* 1998; 64(1):12-8.
 332. Tate JJ, Kwok S, Dawson JW, et al. Prospective comparison of laparoscopic and conventional anterior resection. *Br J Surg* 1993; 80(11):1396-8.
 333. Chung CC, Ha JP, Tsang WW, Li MK. Laparoscopic-assisted total mesorectal excision and colonic J pouch reconstruction in the treatment of rectal cancer. *Surg Endosc* 2001; 15(10):1098-101.
 334. Pikarsky AJ, Rosenthal R, Weiss EG, Wexner SD. Laparoscopic total mesorectal excision. *Surg Endosc* 2002; 16(4):558-62.
 335. Barlechner E, Benhidjeb T, Anders S, Schicke B. Laparoscopic resection for rectal cancer: outcomes in 194 patients and review of the literature. *Surg Endosc* 2005; 19(6):757-66.
 336. Bretagnol F, Lelong B, Laurent C, et al. The oncological safety of laparoscopic total mesorectal excision with sphincter preservation for rectal carcinoma. *Surg Endosc* 2005; 19(7):892-6.
 337. Bretagnol F, Rullier E, Couderc P, et al. Technical and oncological feasibility of laparoscopic total mesorectal excision with pouch coloanal anastomosis for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2003; 5(5):451-3.
 338. Delgado S, Momblan D, Salvador L, et al. Laparoscopic-assisted approach in rectal cancer patients: lessons learned from >200 patients. *Surg Endosc* 2004; 18(10):1457-62.
 339. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9472):1718-26.
 340. Hamada M, Nishioka Y, Kurose Y, et al. New laparoscopic double-stapling technique. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(12):2247-51.
 341. Kuroyanagi H, Oya M, Ueno M, et al. Standardized technique of laparoscopic intracorporeal rectal transection and anastomosis for low anterior resection. *Surg Endosc* 2008; 22(2):557-61.
 342. Leroy J, Jamali F, Forbes L, et al. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: long-term outcomes. *Surg Endosc* 2004; 18(2):281-9.
 343. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, et al. Transanal endoscopic versus total mesorectal laparoscopic

- resections of T2-N0 low rectal cancers after neoadjuvant treatment: a prospective randomized trial with a 3-years minimum follow-up period. *Surg Endosc* 2005; 19(6):751-6.
344. Morino M, Parini U, Giraudo G, et al. Laparoscopic total mesorectal excision: a consecutive series of 100 patients. *Ann Surg* 2003; 237(3):335-42.
345. Rullier E, Sa Cunha A, Couderc P, et al. Laparoscopic intersphincteric resection with coloplasty and coloanal anastomosis for mid and low rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90(4):445-51.
346. Tsang WW, Chung CC, Li MK. Prospective evaluation of laparoscopic total mesorectal excision with colonic J-pouch reconstruction for mid and low rectal cancers. *Br J Surg* 2003; 90(7):867-71.
347. Wu WX, Sun YM, Hua YB, Shen LZ. Laparoscopic versus conventional open resection of rectal carcinoma: A clinical comparative study. *World J Gastroenterol* 2004; 10(8):1167-70.
348. Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Moriya Y. A comparison of the complication rates between laparoscopic colectomy and laparoscopic low anterior resection. *Surg Endosc* 2004; 18(10):1447-51.
349. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Kitajima M. Prospective evaluation of laparoscopic surgery for rectosigmoidal and rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(12):1648-54.
350. Zhou ZG, Hu M, Li Y, et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer. *Surg Endosc* 2004; 18(8):1211-5.
351. Zhou ZG, Wang Z, Yu YY, et al. Laparoscopic total mesorectal excision of low rectal cancer with preservation of anal sphincter: a report of 82 cases. *World J Gastroenterol* 2003; 9(7):1477-81.
352. Ishii Y, Hasegawa H, Nishibori H, et al. The application of a new stapling device for open surgery (Contour Curved Cutter Stapler) in the laparoscopic resection of rectal cancer. *Surg Endosc* 2006; 20(8):1329-31.
353. Gouvas N, Tsiaoussis J, Pechlivanides G, et al. Laparoscopic or open surgery for the cancer of the middle and lower rectum short-term outcomes of a comparative non-randomised study. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(7):761-9.
354. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD005200.
355. Boller AM, Nelson H. Colon and rectal cancer: laparoscopic or open? *Clin Cancer Res* 2007; 13(22 Pt 2):6894s-6s.
356. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(21):3061-8.
357. Strohlein MA, Grutzner KU, Jauch KW, Heiss MM. Comparison of laparoscopic vs. open access surgery in patients with rectal cancer: a prospective analysis. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(4):385-91.
358. Ng KH, Ng DC, Cheung HY, et al. Laparoscopic resection for rectal cancers: lessons learned from 579 cases. *Ann Surg* 2009; 249(1):82-6.
359. Rottoli M, Bona S, Rosati R, et al. Laparoscopic rectal resection for cancer: effects of conversion on short-term outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(5):1279-86.
360. Yamamoto S, Fukunaga M, Miyajima N, et al. Impact of conversion on surgical outcomes after laparoscopic operation for rectal carcinoma: a retrospective study of 1,073 patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208(3):383-9.
361. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9416):1187-92.
362. Row D, Weiser MR. An update on laparoscopic resection for rectal cancer. *Cancer Control*; 17(1):16-24.
363. Butcher HR, Jr. Carcinoma of the rectum. Choice between anterior resection and abdominal perineal resection of the rectum. *Cancer* 1971; 28(1):204-7.
364. Bothwell WN, Bleicher RJ, Dent TL. Prophylactic ureteral catheterization in colon surgery. A five-year review. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(4):330-4.
365. Kyzer S, Gordon PH. The prophylactic use of ureteral catheters during colorectal operations. *Am Surg* 1994; 60(3):212-6.
366. Pezim ME, Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 1984; 200(6):729-33.
367. Surtees P, Ritchie JK, Phillips RK. High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Br J Surg* 1990; 77(6):618-21.
368. Wang QY, Shi WJ, Zhao YR, et al. New concepts in severe presacral hemorrhage during proctectomy. *Arch Surg* 1985; 120(9):1013-20.

369. Metzger PP. Modified packing technique for control of presacral pelvic bleeding. *Dis Colon Rectum* 1988; 31(12):981-2.
370. Stolfi VM, Milsom JW, Lavery IC, et al. Newly designed occluder pin for presacral hemorrhage. *Dis Colon Rectum* 1992; 35(2):166-9.
371. Zama N, Fazio VW, Jagelman DG, et al. Efficacy of pelvic packing in maintaining hemostasis after rectal excision for cancer. *Dis Colon Rectum* 1988; 31(12):923-8.
372. Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. *J R Soc Med* 1988; 81(9):503-8.
373. West NP, Finan PJ, Anderin C, et al. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3517-22.
374. Takahashi T, Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral ligament: its anatomy and clinical importance. *Semin Surg Oncol* 2000; 19(4):386-95.
375. Baker RP, White EE, Titu L, et al. Does laparoscopic abdominoperineal resection of the rectum compromise long-term survival? *Dis Colon Rectum* 2002; 45(11):1481-5.
376. Ng SS, Leung KL, Lee JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9):2418-25.
377. Metcalf AM. Laparoscopic colectomy. *Surg Clin North Am* 2000; 80(4):1321-6.
378. Breukink SO, Grond AJ, Pierie JP, et al. Laparoscopic vs open total mesorectal excision for rectal cancer: an evaluation of the mesorectum's macroscopic quality. *Surg Endosc* 2005; 19(3):307-10.
379. Lord SA, Larach SW, Ferrara A, et al. Laparoscopic resections for colorectal carcinoma. A three-year experience. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(2):148-54.
380. Shihab OC, Brown G, Daniels IR, et al. Patients with low rectal cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection. *Dis Colon Rectum*; 53(1):53-6.
381. Shirouzu K, Ogata Y. Histopathologic tumor spread in very low rectal cancer treated with abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(11):1887-94.
382. Renner K, Rosen HR, Novi G, et al. Quality of life after surgery for rectal cancer: do we still need a permanent colostomy? *Dis Colon Rectum* 1999; 42(9):1160-7.
383. Fernandez-Represa JA, Mayol JM, Garcia-Aguilar J. Total mesorectal excision for rectal cancer: the truth lies underneath. *World J Surg* 2004; 28(2):113-6.
384. Topor B, Acland R, Kolodko V, Galandiuk S. Mesorectal lymph nodes: their location and distribution within the mesorectum. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(6):779-85.
385. Black PK. Psychological, sexual and cultural issues for patients with a stoma. *Br J Nurs* 2004; 13(12):692-7.
386. Saito N, Ono M, Sugito M, et al. Early results of intersphincteric resection for patients with very low rectal cancer: an active approach to avoid a permanent colostomy. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(4):459-66.
387. Seow-Choen F, Goh HS. Prospective randomized trial comparing J colonic pouch-anal anastomosis and straight coloanal reconstruction. *Br J Surg* 1995; 82(5):608-10.
388. Z'Graggen K, Maurer CA, Mettler D, et al. A novel colon pouch and its comparison with a straight coloanal and colon J-pouch--anal anastomosis: preliminary results in pigs. *Surgery* 1999; 125(1):105-12.
389. Furst A, Suttner S, Agha A, et al. Colonic J-pouch vs. coloplasty following resection of distal rectal cancer: early results of a prospective, randomized, pilot study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(9):1161-6.
390. Beets-Tan RG. MRI in rectal cancer: the T stage and circumferential resection margin. *Colorectal Dis* 2003; 5(5):392-5.
391. Willis S, Kasperk R, Braun J, Schumpelick V. Comparison of colonic J-pouch reconstruction and straight coloanal anastomosis after intersphincteric rectal resection. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386(3):193-9.
392. Schiessel R, Novi G, Holzer B, et al. Technique and long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(10):1858-65; discussion 1865-7.
393. Chamlou R, Parc Y, Simon T, et al. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Ann Surg* 2007; 246(6):916-21; discussion 921-2.
394. Ito M, Saito N, Sugito M, et al. Analysis of clinical factors associated with anal function after intersphincteric resection for very low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(1):64-70.
395. Yamada K, Ogata S, Saiki Y, et al. Functional results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94(10):1272-7.
396. Tilney HS, Tekkis PP. Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphincteric resection for

- low rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10(1):3-15; discussion 15-6.
397. Hohenberger W, Merkel S, Matzel K, et al. The influence of abdomino-peranal (intersphincteric) resection of lower third rectal carcinoma on the rates of sphincter preservation and locoregional recurrence. *Colorectal Dis* 2006; 8(1):23-33.
398. Yamada K, Ogata S, Saiki Y, et al. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(6):1065-71.
399. Han JG, Wei GH, Gao ZG, et al. Intersphincteric resection with direct coloanal anastomosis for ultralow rectal cancer: the experience of People's Republic of China. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(5):950-7.
400. Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, et al. Risk factors for anastomotic leakage following intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*; 14(1):104-11.
401. Grabham JA, Moran BJ, Lane RH. Defunctioning colostomy for low anterior resection: a selective approach. *Br J Surg* 1995; 82(10):1331-2.
402. Fielding LP, Stewart-Brown S, Hittinger R, Blesovsky L. Covering stoma for elective anterior resection of the rectum: an outmoded operation? *Am J Surg* 1984; 147(4):524-30.
403. Law WL, Chu KW, Choi HK. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. *Br J Surg* 2002; 89(6):704-8.
404. Poon JT, Law WL, Chu KW. Small bowel obstruction following low anterior resection: the impact of diversion ileostomy. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389(4):250-5.
405. Edwards DP, Leppington-Clarke A, Sexton R, et al. Stoma-related complications are more frequent after transverse colostomy than loop ileostomy: a prospective randomized clinical trial. *Br J Surg* 2001; 88(3):360-3.
406. Gooszen AW, Geelkerken RH, Hermans J, et al. Temporary decompression after colorectal surgery: randomized comparison of loop ileostomy and loop colostomy. *Br J Surg* 1998; 85(1):76-9.
407. Houry GA, Lewis MC, Meleagros L, Lewis AA. Colostomy or ileostomy after colorectal anastomosis?: a randomised trial. *Ann R Coll Surg Engl* 1987; 69(1):5-7.
408. Williams NS, Nasmyth DG, Jones D, Smith AH. De-functioning stomas: a prospective controlled trial comparing loop ileostomy with loop transverse colostomy. *Br J Surg* 1986; 73(7):566-70.
409. Blomquist P, Jiborn H, Zederfeldt B. Effect of diverting colostomy on collagen metabolism in the colonic wall. Studies in the rat. *Am J Surg* 1985; 149(3):330-3.
410. Senagore A, Milsom JW, Walshaw RK, et al. Does a proximal colostomy affect colorectal anastomotic healing? *Dis Colon Rectum* 1992; 35(2):182-8.
411. Appleton GV, Williamson RC. Hypoplasia of defunctioned rectum. *Br J Surg* 1989; 76(8):787-9.
412. Mirelman D, Corman ML, Veidenheimer MC, Collier JA. Colostomies--indications and contraindications: Lahey Clinic experience, 1963--1974. *Dis Colon Rectum* 1978; 21(3):172-6.
413. Huser N, Michalski CW, Erkan M, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008; 248(1):52-60.
414. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96(5):462-72.
415. Pata G, D'Hoore A, Fieuws S, Penninckx F. Mortality risk analysis following routine vs selective defunctioning stoma formation after total mesorectal excision for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009; 11(8):797-805.
416. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(5):479-88.
417. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312(23):1465-72.
418. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(1):21-9.
419. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264(11):1444-50.
420. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331(8):502-7.
421. Lee JH, Ahn JH, Bahng H, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. *J Clin*

- Oncol 2002; 20(7):1751-8.
422. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, 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):1785-96.
 423. Minsky BD, Mies C, Recht A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988; 61(7):1408-16.
 424. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344(8924):707-11.
 425. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10(4):549-57.
 426. Boice JD, Jr., Greene MH, Killen JY, Jr., et al. Leukemia and preleukemia after adjuvant treatment of gastrointestinal cancer with semustine (methyl-CCNU). *N Engl J Med* 1983; 309(18):1079-84.
 427. Douglass HO, Jr., Moertel CG, Mayer RJ, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315(20):1294-5.
 428. Boice JD, Greene MH, Killen JY, Jr., et al. Leukemia after adjuvant chemotherapy with semustine (methyl-CCNU)--evidence of a dose-response effect. *N Engl J Med* 1986; 314(2):119-20.
 429. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989; 7(4):425-32.
 430. Weinerman B, Shah A, Fields A, et al. Systemic infusion versus bolus chemotherapy with 5-fluorouracil in measurable metastatic colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 1992; 15(6):518-23.
 431. Byfield JE, Calabro-Jones P, Klisak I, Kulhanian F. Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-Fluorouracil or ftorafur and X rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8(11):1923-33.
 432. Erlichman C, Fine S, Wong A, Elhakim T. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6(3):469-75.
 433. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322(6):352-8.
 434. Miller RC, Sargent DJ, Martenson JA, et al. Acute diarrhea during adjuvant therapy for rectal cancer: a detailed analysis from a randomized intergroup trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2):409-13.
 435. Rich TA, Shepard RC, Mosley ST. Four decades of continuing innovation with fluorouracil: current and future approaches to fluorouracil chemoradiation therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(11):2214-32.
 436. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, 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):1744-50.
 437. Kovach JS, Beart RW, Jr. Cellular pharmacology of fluorinated pyrimidines in vivo in man. *Invest New Drugs* 1989; 7(1):13-25.
 438. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45(4):291-7.
 439. Gieschke R, Burger HU, Reigner B, et al. Population pharmacokinetics and concentration-effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55(3):252-63.
 440. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer* 2002; 86(8):1297-302.
 441. Meyerhardt JA, Tepper JE, Niedzwiecki D, et al. Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114. *J Clin Oncol* 2004; 22(4):648-57.
 442. Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, et al. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994; 220(5):676-82.
 443. Virgo KS, Vernava AM, Longo WE, et al. Cost of patient follow-up after potentially curative colorectal cancer treatment. *JAMA* 1995; 273(23):1837-41.
 444. Bohm B, Schwenk W, Hucke HP, Stock W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993; 36(3):280-6.
 445. Lucha PA, Jr., Rosen L, Olenwine JA, et al. Value of carcinoembryonic antigen monitoring in curative surgery for recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(2):145-9.
 446. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer.

- Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130(10):1062-7.
447. Rosen M, Chan L, Beart RW, Jr., et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(9):1116-26.
448. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219(2):174-82.
449. Shibata D, Paty PB, Guillem JG, et al. Surgical management of isolated retroperitoneal recurrences of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(6):795-801.
450. Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(4):388-93.
451. Ovaska J, Jarvinen H, Kujari H, et al. Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1990; 159(6):593-6.
452. Bulow S, Svendsen LB, Mellempgaard A. Metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77(5):502-5.
453. Kronborg O, Hage E, Deichgraeber E. The remaining colon after radical surgery for colorectal cancer. The first three years of a prospective study. *Dis Colon Rectum* 1983; 26(3):172-6.
454. Larson GM, Bond SJ, Shallcross C, et al. Colonoscopy after curative resection of colorectal cancer. *Arch Surg* 1986; 121(5):535-40.
455. Lautenbach E, Forde KA, Neugut AI. Benefits of colonoscopic surveillance after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg* 1994; 220(2):206-11.
456. Nava HR, Pagana TJ. Postoperative surveillance of colorectal carcinoma. *Cancer* 1982; 49(5):1043-7.
457. Unger SW, Wanebo HJ. Colonoscopy: an essential monitoring technique after resection of colorectal cancer. *Am J Surg* 1983; 145(1):71-6.
458. Reilly JC, Rusin LC, Theuerkauf FJ, Jr. Colonoscopy: its role in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1982; 25(6):532-8.
459. Harris MT, Laudito A, Wayne JD. Colonoscopic features of colonic anastomoses. *Gastrointest Endosc* 1994; 40(5):554-7.
460. Leggett BA, Cornwell M, Thomas LR, et al. Characteristics of metachronous colorectal carcinoma occurring despite colonoscopic surveillance. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(5):603-8.
461. Juhl G, Larson GM, Mullins R, et al. Six-year results of annual colonoscopy after resection of colorectal cancer. *World J Surg* 1990; 14(2):255-60; discussion 260-1.
462. Barkin JS, Cohen ME, Flaxman M, et al. Value of a routine follow-up endoscopy program for the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1988; 83(12):1355-60.
463. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34(9):794-7.
464. Tartter PI, Slater G, Papatestas AE, Aufses AH, Jr. The prognostic significance of elevated serum alkaline phosphatase levels preoperatively in patients with carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158(6):569-71.
465. Ellert J, Kreel L. The value of CT in malignant colonic tumors. *J Comput Tomogr* 1980; 4(3):225-40.
466. Gianola FJ, Dwyer A, Jones AE, Sugarbaker PH. Prospective studies of laboratory and radiologic tests in the management of colon and rectal cancer patients: I. Selection of useful preoperative tests through an analysis of surgically occult metastases. *Dis Colon Rectum* 1984; 27(12):811-8.
467. Woolfson K. Tumor markers in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1991; 34(6):506-11.
468. Gold P, Freedman SO. Demonstration of Tumor-Specific Antigens in Human Colonic Carcinomata by Immunological Tolerance and Absorption Techniques. *J Exp Med* 1965; 121:439-62.
469. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122(3):467-81.
470. Moertel CG, Schutt AJ, Go VL. Carcinoembryonic antigen test for recurrent colorectal carcinoma. Inadequacy for early detection. *JAMA* 1978; 239(11):1065-6.
471. Sugarbaker PH, Zamcheck N, Moore FD. Assessment of serial carcinoembryonic antigen (CEA) assays in postoperative detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer* 1976; 38(6):2310-5.
472. Northover J. Carcinoembryonic antigen and recurrent colorectal cancer. *Gut* 1986; 27(2):117-22.
473. O'Dwyer PJ, Mojzsis C, McCabe DP, et al. Reoperation directed by carcinoembryonic antigen level: the importance of a thorough preoperative evaluation. *Am J Surg* 1988; 155(2):227-31.
474. McCall JL, Black RB, Rich CA, et al. The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting

- recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(9):875-81.
475. Chu DZ, Erickson CA, Russell MP, et al. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma. Serum levels before and after resection and before recurrence. *Arch Surg* 1991; 126(3):314-6.
476. Patt YZ, Mavligit G, Chuang VP, Faltely J. Arteriovenous carcinoembryonic antigen gradient: determination by selective angiography for localization of metastatic colorectal cancer. *Arch Surg* 1980; 115(9):1122-4.
477. Morita S, Nomura T, Fukushima Y, et al. Does serum CA19-9 play a practical role in the management of patients with colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2004; 47(2):227-32.
478. Schiedeck TH, Wellm C, Roblick UJ, et al. Diagnosis and monitoring of colorectal cancer by L6 blood serum polymerase chain reaction is superior to carcinoembryonic antigen-enzyme-linked immunosorbent assay. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(6):818-25.
479. McMillan DC, Wotherspoon HA, Fearon KC, et al. A prospective study of tumor recurrence and the acute-phase response after apparently curative colorectal cancer surgery. *Am J Surg* 1995; 170(4):319-22.
480. Arnold MW, Schneebaum S, Berens A, et al. Radioimmunoguided surgery challenges traditional decision making in patients with primary colorectal cancer. *Surgery* 1992; 112(4):624-9; discussion 629-30.
481. Manayan RC, Hart MJ, Friend WG. Radioimmunoguided surgery for colorectal cancer. *Am J Surg* 1997; 173(5):386-9.
482. Begent RH, Keep PA, Searle F, et al. Radioimmunolocalization and selection for surgery in recurrent colorectal cancer. *Br J Surg* 1986; 73(1):64-7.
483. Corman ML, Galandiuk S, Block GE, et al. Immunoscintigraphy with 111In-satumomab pentetide in patients with colorectal adenocarcinoma: performance and impact on clinical management. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(2):129-37.
484. Delaney CP, Zutshi M, Senagore AJ, et al. Prospective, randomized, controlled trial between a pathway of controlled rehabilitation with early ambulation and diet and traditional postoperative care after laparotomy and intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(7):851-9.
485. Dominguez JM, Wolff BG, Nelson H, et al. 111In-CYT-103 scanning in recurrent colorectal cancer--does it affect standard management? *Dis Colon Rectum* 1996; 39(5):514-9.
486. Philpott GW, Siegel BA, Schwarz SW, et al. Immunoscintigraphy with a new indium-111-labeled monoclonal antibody (MAb 1A3) in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(8):782-92.
487. Tempero M. Pitfalls in antibody imaging in colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71(12 Suppl):4248-51.
488. Arnold MW, Schneebaum S, Berens A, et al. Intraoperative detection of colorectal cancer with radioimmunoguided surgery and CC49, a second-generation monoclonal antibody. *Ann Surg* 1992; 216(6):627-32.
489. Kim JA, Triozzi PL, Martin EW, Jr. Radioimmunoguided surgery for colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 1993; 7(2):55-60; discussion 60, 63-4.
490. Martin EW, Jr., Carey LC. Second-look surgery for colorectal cancer. The second time around. *Ann Surg* 1991; 214(3):321-5; discussion 326-7.
491. Di Carlo V, Badellino F, Stella M, et al. Role of B72.3 iodine 125-labeled monoclonal antibody in colorectal cancer detection by radioimmunoguided surgery. *Surgery* 1994; 115(2):190-8.
492. Schneebaum S, Arnold MW, Houchens DP, et al. The significance of intraoperative periportal lymph node metastasis identification in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1995; 75(12):2809-17.
493. Johnson K, Bakhsh A, Young D, et al. Correlating computed tomography and positron emission tomography scan with operative findings in metastatic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(3):354-7.
494. Beets G, Penninckx F, Schiepers C, et al. Clinical value of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in recurrent colorectal cancer. *Br J Surg* 1994; 81(11):1666-70.
495. Wangenstein OH. Cancer of the colon and rectum; with special reference to earlier recognition of alimentary tract malignancy; secondary delayed re-entry of the abdomen in patients exhibiting lymph node involvement; subtotal primary excision of the colon; operation in obstruction. *Wis Med J* 1949; 48(7):591-7.
496. Minton JP, James KK, Hurtubise PE, et al. The use of serial carcinoembryonic antigen determinations to predict recurrence of carcinoma of the colon and the time for a second-look operation. *Surg Gynecol*

- Obstet 1978; 147(2):208-10.
497. Steele G, Jr., Zameck N, Wilson R, et al. Results of CEA-initiated second-look surgery for recurrent colorectal cancer. *Am J Surg* 1980; 139(4):544-8.
498. Delpero JR, Pol B, Le Treut P, et al. Surgical resection of locally recurrent colorectal adenocarcinoma. *Br J Surg* 1998; 85(3):372-6.
499. Bleeker WA, Mulder NH, Hermans J, et al. Value and cost of follow-up after adjuvant treatment of patients with Dukes' C colonic cancer. *Br J Surg* 2001; 88(1):101-6.
500. Safi F, Link KH, Beger HG. Is follow-up of colorectal cancer patients worthwhile? *Dis Colon Rectum* 1993; 36(7):636-43; discussion 643-4.
501. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(6):619-26.
502. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(9):1127-33.
503. Moran MR, Rothenberger DA, Gallo RA, et al. Multifactorial analysis of local recurrences in rectal cancer, including DNA ploidy studies: a predictive model. *World J Surg* 1993; 17(6):801-5.
504. Heald RJ, Karanjia ND. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 1992; 16(5):848-57.
505. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(3):413-24.
506. Gao F, Cao YF, Chen LS. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21(7):652-6.
507. Quah HM, Jayne DG, Eu KW, Seow-Choen F. Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer. *Br J Surg* 2002; 89(12):1551-6.
508. Anthuber M, Fuerst A, Elser F, et al. Outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer in 101 patients. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(8):1047-53.
509. Darzi A, Lewis C, Menzies-Gow N, et al. Laparoscopic abdominoperineal excision of the rectum. *Surg Endosc* 1995; 9(4):414-7.
510. Feliciotti F, Guerrieri M, Paganini AM, et al. Long-term results of laparoscopic versus open resections for rectal cancer for 124 unselected patients. *Surg Endosc* 2003; 17(10):1530-5.
511. Fleshman JW, Wexner SD, Anvari M, et al. Laparoscopic vs. open abdominoperineal resection for cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(7):930-9.
512. Goh YC, Eu KW, Seow-Choen F. Early postoperative results of a prospective series of laparoscopic vs. Open anterior resections for rectosigmoid cancers. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(7):776-80.
513. Hartley JE, Mehigan BJ, Qureshi AE, et al. Total mesorectal excision: assessment of the laparoscopic approach. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(3):315-21.
514. Leung KL, Kwok SP, Lau WY, et al. Laparoscopic-assisted abdominoperineal resection for low rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2000; 14(1):67-70.
515. Leung KL, Kwok SP, Lau WY, et al. Laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma. Immediate and medium-term results. *Arch Surg* 1997; 132(7):761-4; discussion 765.
516. Ramos JR, Petrosimolo RH, Valory EA, et al. Abdominoperineal resection: laparoscopic versus conventional. *Surg Laparosc Endosc* 1997; 7(2):148-52.
517. Schwandner O, Schiedeck TH, Killaitis C, Bruch HP. A case-control-study comparing laparoscopic versus open surgery for rectosigmoidal and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14(3):158-63.
518. Seow-Choen F, Eu KW, Ho YH, Leong AF. A preliminary comparison of a consecutive series of open versus laparoscopic abdomino-perineal resection for rectal adenocarcinoma. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12(2):88-90.
519. Vorob'ev GI, Shelygin Iu A, Frolov SA, et al. [Laparoscopic surgery of rectal cancer (comparative results of laparoscopic and open abdominal resection)]. *Khirurgiia (Mosk)* 2003(3):36-42.
520. Radcliffe A. Can the results of anorectal (abdominoperineal) resection be improved: are circumferential resection margins too often positive? *Colorectal Dis* 2006; 8(3):160-7.
521. Araujo SE, da Silva e Sousa AH, Jr., de Campos FG, et al. Conventional approach x laparoscopic abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003; 58(3):133-40.
522. McAnena OJ, Heald RJ, Lockhart-Mummery HE. Operative and functional results of total mesorectal excision with ultra-low anterior resection in the management of carcinoma of the lower one-third of the

- rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170(6):517-21.
523. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002; 235(4):449-57.
524. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, 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):350-7.
525. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89(3):327-34.
526. Wiggers T, van de Velde CJ. The circumferential margin in rectal cancer. Recommendations based on the Dutch Total Mesorectal Excision Study. *Eur J Cancer* 2002; 38(7):973-6.
527. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20(7):1729-34.
528. Heald RJ, Moran BJ, Brown G, Daniels IR. Optimal total mesorectal excision for rectal cancer is by dissection in front of Denonvilliers' fascia. *Br J Surg* 2004; 91(1):121-3.
529. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(20):2050-9.
530. Franklin ME, Jr., Rosenthal D, Abrego-Medina D, et al. Prospective comparison of open vs. laparoscopic colon surgery for carcinoma. Five-year results. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(10 Suppl):S35-46.
531. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9325):2224-9.
532. Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, et al. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998; 187(1):46-54; discussion 54-5.
533. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(7):477-84.
534. Wexner SD, Cohen SM, Ulrich A, Reissman P. Laparoscopic colorectal surgery--are we being honest with our patients? *Dis Colon Rectum* 1995; 38(7):723-7.
535. Killingback M, Barron P, Dent OF. Local recurrence after curative resection of cancer of the rectum without total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(4):473-83; discussion 483-6.
536. Lindsey I, Mortensen NJ. Iatrogenic impotence and rectal dissection. *Br J Surg* 2002; 89(12):1493-4.
537. Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP. Conversion rates in laparoscopic colorectal surgery: a predictive model with, 1253 patients. *Surg Endosc* 2005; 19(1):47-54.