

ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ΄ Τεύχος 22 Νοέμβριος 2022 - Μάρτιος 2023



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

ISSN 1790-4045
Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

ιατρικά ανάλεκτα



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

Επιτροπή Σύνταξης

Ελπίδοφόρος Δουράτσος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ

Ελευθερία Κρικέλη

Παθολόγος, Διευθύντρια

Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

Διευθυντής Σύνταξης

Δημήτρης Λινός

Χειρουργός, Διευθυντής Χειρουργικής

Κλινικής Ομίλου

(dlinos@hms.harvard.edu)

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Ευθύμιος Πούλιος

Χειρουργός ΥΓΕΙΑ

(efthimis.poulios@gmail.com)

Σπυρίδων Χριστοδούλου

Χειρουργός ΥΓΕΙΑ

(spyridon.christodoulou@yahoo.gr)

Ιωάννης Πατούλης

Χειρουργός του ΥΓΕΙΑ

(ipatoulis@hygeia.gr)

Εμμανουήλ Δ. Παπαδόκης

Ειδικός Παθολόγος του ΥΓΕΙΑ

(e.papadakis@hygeia.gr)

Υπεύθυνη Έκδοσης

Κατερίνα Βασιλάκη

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

www.hygeia.gr, www.mitera.gr, www.leta.gr

Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

Υπεύθυνος

Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@euro2day.gr)

Δημιουργικός

Άντζελα Σοφianoπούλου

Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.

Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232

Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

Άρθρα

1064

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

1069

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

1072

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

1075

Σταδιοποίηση καρκίνου ορθού
Νικόλαος Κρητικός

1079

Χειρουργική προσέγγιση πρώιμου
καρκίνου παχέος εντέρου
Μαρία Μιχαηλίδου

1082

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

1085

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

1088

Χειρουργική προσέγγιση καρκίνου
του ορθού
Νικόλαος Θ. Μπολτσής

1092

Τοπικές θεραπείες ηπατικών
μεταστάσεων
από καρκίνο του παχέος εντέρου
Μιχαήλ Γλυνός

1096

Χρήση ανοσοθεραπείας στον καρκίνο
του παχέος εντέρου
Μαρία Μπισσογιάννη
Φλώρα Σταυρίδη

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

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

Για να λαμβάνετε ταχυδρομικά το περιοδικό στον χώρο όπου επιθυμείτε:

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

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

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

Για περισσότερες πληροφορίες, καλέστε το 210 6867007

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

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

Γράμμα από τη σύνταξη

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

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

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

Καθηγητής Δημήτρης Λινός
Διευθυντής Σύνταξης

Καρκίνος παχέος εντέρου: Επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου, πρόληψη

Μαρία-Θεοδώρα Κουτρουμπή

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

Γεώργιος Καλλιμάνης

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

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

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

Επιδημιολογία

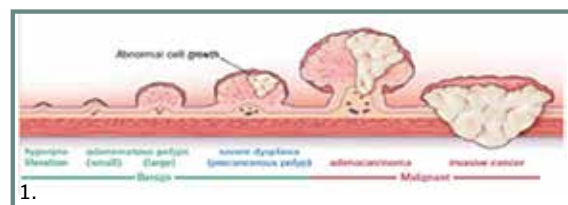
Ο επιπολασμός και η θνησιμότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου διαφέρουν ανάλογα με την περιοχή, ενώ είναι σημαντικά υψηλότερα στους άνδρες. Σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) αποτελεί παγκοσμίως την τρίτη πιο συχνή κακοήθεια στους άνδρες και τη δεύτερη στις γυναίκες.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

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

Αιτιολογία

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

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



Εικ. 1. Αδενωματώδεις πολύποδες (HarvardMedicalSchool).

χωρημένη νόσο.

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

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

Παράγοντες κινδύνου

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

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



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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

- ▶ Φυσική άσκηση.



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

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

Πρόληψη

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

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

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

κτινολογικές μεθόδους είτε εξέταση κοπράνων για παρουσία αιμοσφαιρίνης:

Κολονοσκόπηση

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

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

Μη επεμβατικά test

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

Βιβλιογραφία

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

Προληπτικός έλεγχος καρκίνου του παχέος εντέρου

Ιωάννης Γ. Καλλιακμάνης

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

Χρήστος Δημόπουλος

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

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

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

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

Η πρόληψη

Η πρόληψη είναι είτε πρωτογενής είτε δευτερογενής.

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

► Η δευτερογενής πρόληψη έχει δυο βασικούς άξονες:

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

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

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

Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΚΠΕ

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

Άλλοι παράγοντες είναι:

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

στην περιοχή της πυέλου για τη θεραπεία προηγούμενου καρκίνου.

4. Οικογενειακό ιστορικό.

5. Κληρονομούμενα σύνδρομα:

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

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

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

Δ. Σύνδρομο οδοντωτής πολυποδίασης.

Κριτήρια διάγνωσης ή κληρονομικού μη πολυποδιασιακού ΚΠΕ

Κριτήρια Amsterdam II

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

Αναθεωρημένες οδηγίες Bethesda

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

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

Πρόληψη του ΚΠΕ

Διαγνωστικές εξετάσεις με βάση τα κόπρανα

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

Διαγνωστικές εξετάσεις με βάση την απεικόνιση

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

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

Ποιους αφορά η πρόληψη του ΚΠΕ

Ομάδα μέσου κινδύνου

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

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

Ομάδα υψηλού κινδύνου

Η πρόληψη ξεκινάει σε μικρότερη ηλικία και είναι πιο συχνή:

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

Βιβλιογραφία

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

Ο ρόλος του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος στη σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού

Ηλίας Σκοτινιώτης

Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Γ' Γαστρεντερολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

scotiniotis@yahoo.com

Αθανάσιος Σιούλας

Γαστρεντερολόγος, Γ' Γαστρεντερολογική Κλινική ΥΓΕΙΑ

athsioulas@yahoo.gr

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

EUS και T- στάδιο

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

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

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

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

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

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

EUS και N- στάδιο

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

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

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

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

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

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

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

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

EUS vs MRI

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

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

Επανεκτίμηση με EUS

μετά από νεοεπικουρική ΧΜΘ

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

Συμπεράσματα

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

ακριβή μέθοδο για την τοπικοπεριοχική εκτίμηση τέτοιων όγκων.

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

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

Abstract

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

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

Βιβλιογραφία

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

Σταδιοποίηση καρκίνου ορθού

Νικόλαος Κρητικός

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

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

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

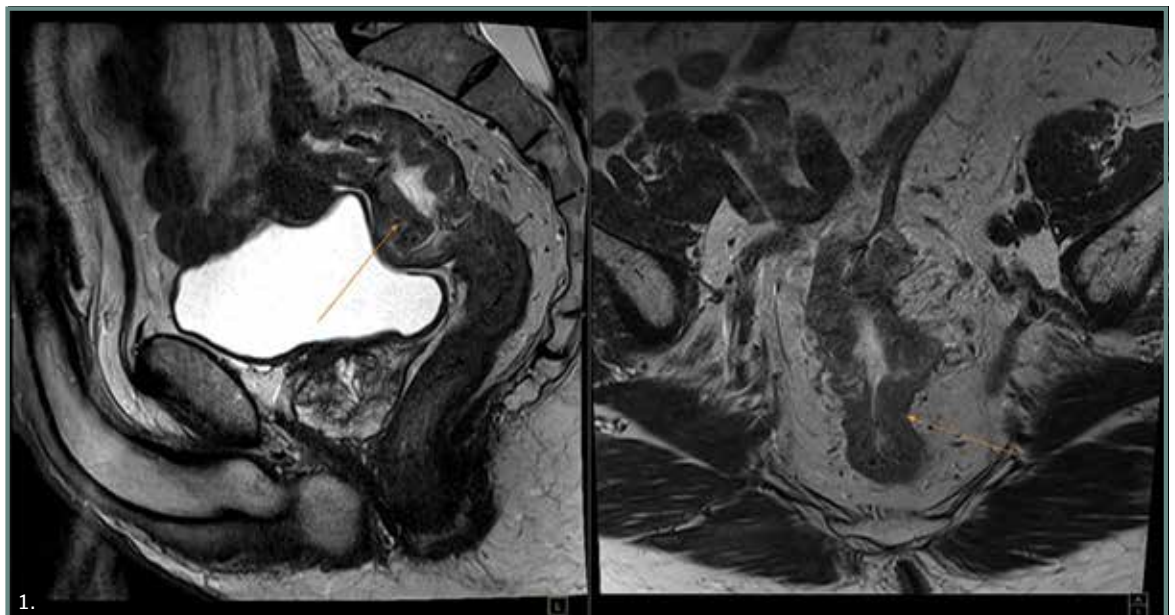
Συχνότερα προσβάλλονται ενήλικες άνω των 50 ετών, αν και την τελευταία δεκαετία υπάρχει αυξημένη επίπτωση σε νεαρότερες ηλικίες (κατ' εξοχήν άντρες και σε μικρότερο βαθμό γυναίκες.)

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

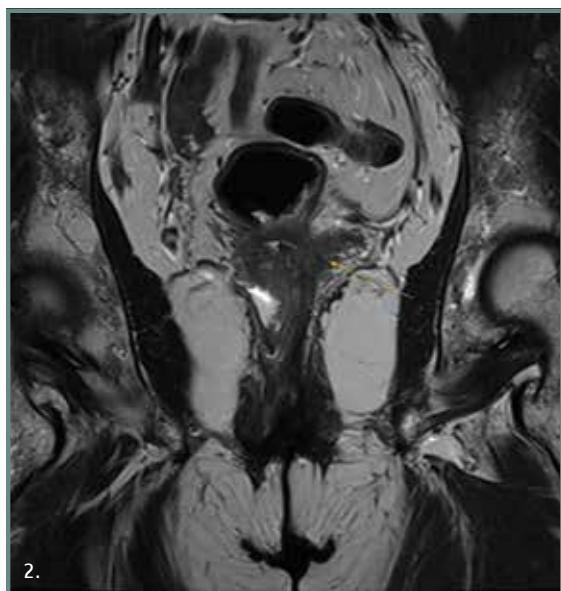
Στη συνέχεια και προκειμένου να αποφασιστεί η κατάλληλη θεραπευτική στρατηγική, είναι απαραίτητο να προσδιοριστεί η ακριβής τοπική έκταση της νόσου, αλλά και η σύγχρονη παρουσία προσβολής απομακρυσμένων οργάνων.

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

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



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



Εικ. 2. Εξωτοιχωματική επέκταση νεοπλασματος μέσου ορθού.

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

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

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

Η μαγνητική τομογραφία

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

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

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

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

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

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

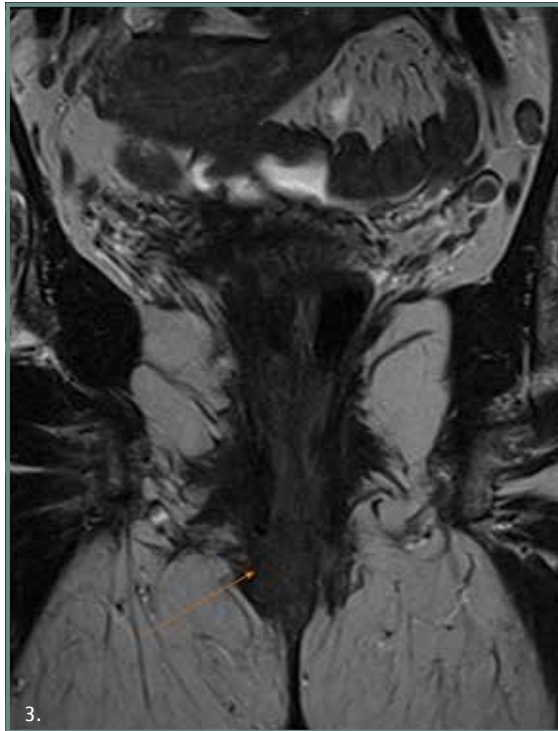
Η ανάδειξη της μαγνητικής τομογραφίας ως το βασικό εργαλείο στη διερεύνηση των νεοπλασμάτων του ορθού σχετίζεται με τη δυνατότητα της μεθόδου να αναδείξει με ευκρίνεια την διαστρωμάτωση του εντερικού τοιχώματος (Εικόνα 1) και την ακριβή θέση της βλάβης.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

Βιβλιογραφία

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

Χειρουργική προσέγγιση πρώιμου καρκίνου παχέος εντέρου

Μαρία Μιχαλίδου

Χειρουργός, Συνεργάτης Τμήματος Χειρουργικής Ήπατος & Χοληφόρων ΥΓΕΙΑ

md.michailidou@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Έπειτα από την ογκολογική εκτομή, η αναστόμωση μπο-

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

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

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

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

Abstract

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

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

Βιβλιογραφία

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

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

Γεώργιος Τζίμας

Χειρουργός, Διευθυντής Τμήματος Χειρουργικής Ήπατος & Χοληφόρων

george_tzimas@hotmail.com

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

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

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

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

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

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

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

Οι θεραπευτικές επιλογές

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

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

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

Βιβλιογραφία

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

Συμπληρωματική χημειοθεραπεία στα στάδια II και III του καρκίνου παχέος εντέρου

Παναγιώτης Μπαξεβάνος

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

Πάρις Κοσμίδης

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

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

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

Συμπληρωματική χημειοθεραπεία στο Στάδιο II

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

ραπειτική απόφαση είναι η αξιολόγηση των ακόλουθων παραγόντων κινδύνου:

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

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

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

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

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

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

Συμπληρωματική χημειοθεραπεία στο Στάδιο III

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

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

Σε μια προσπάθεια μείωσης της διάρκειας θεραπείας

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

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

Συμπεράσματα

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

Abstract

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

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

Βιβλιογραφία

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

Χειρουργική προσέγγιση καρκίνου του ορθού

Νικόλαος Θ. Μπολτσής

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

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

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

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

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

Με τη νέα αυτή τακτική το χειρουργικό παρασκευάσμα

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

η επιθυμία του ασθενούς, αφού ενημερωθεί διεξοδικά.

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

Abstract

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

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

Βιβλιογραφία

1. NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer, Version 4.2022.*
2. Heald RJ. The "Holy Plane" of rectal surgery. *JR Soc Med* 1988; 81: 503-508.
3. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*, 1993; 341: 457-460.
4. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-616.
5. Quirke P, Dixon MF, Durdey P, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet*, 1986; 328: 996-999.
6. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 34-43.
7. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345: 638-646.
8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1.731-1.740.
9. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 365: 1.718-1.726.
10. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3.061-3.068.
11. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 210-218.
12. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1.324-1.332.
13. Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 767-774.
14. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage ii or iii rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 1.346-1.355.
15. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALa-CaRT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 1.356-1.363.
16. You YN, et al. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer.*

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

Τοπικές θεραπείες ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του παχέος εντέρου

Μιχαήλ Γλυνός

Επεμβατικός Ακτινολόγος, Διευθυντής Τμήματος Επεμβατικής Ακτινολογίας ΥΓΕΙΑ

MGlynos@hygeia.gr

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

Οι κυριότερες μέθοδοι σε αυτές τις περιπτώσεις είναι:

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

Θερμική κατάλυση ηπατικών εστιών

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

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

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

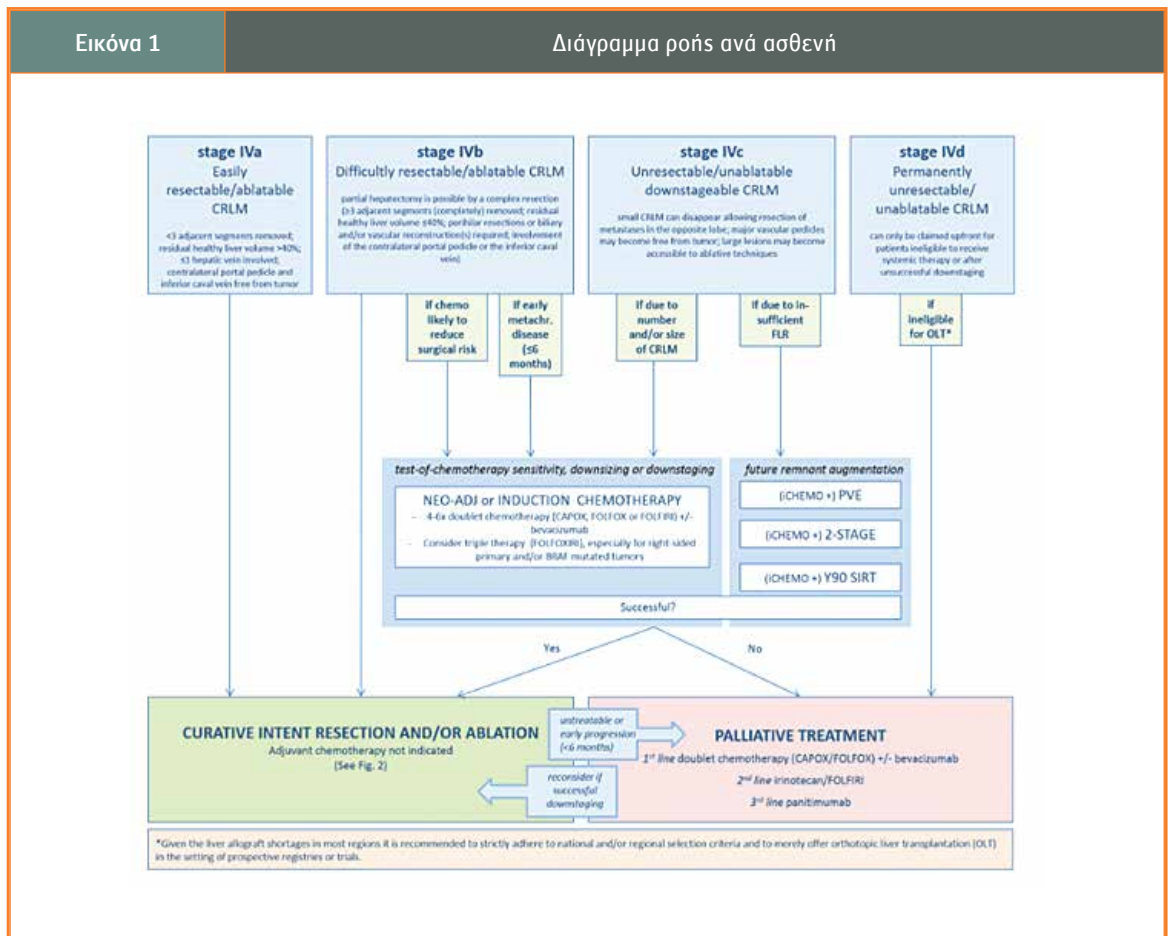
Σε περιπτώσεις ανεγχείρτων ηπατικών μεταστάσεων, η θερμική κατάλυση συνιστάται για ασθενείς με μέχρι τρεις εστίες διαμέτρου μέχρι 3 cm σε ικανοποιητική απόσταση από σημαντικές ανατομικές περιοχές (αιμοφόρα αγγεία, μεγάλοι κλάδοι χοληφόρων, χοληδόχος κύστη, παχύ έντερο). Σε προχωρημένα στάδια της νόσου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

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

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

Εικόνα 1

Διάγραμμα ροής ανά ασθενή



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

Ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία-χημειοεμβολισμός

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

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

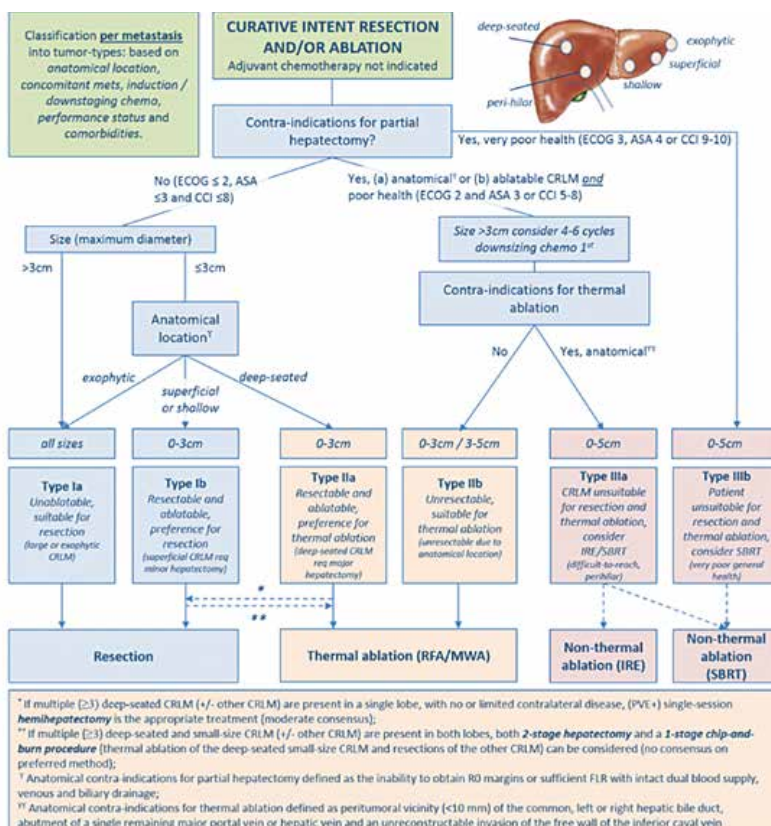
τος ο συνδυασμός τους.

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

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

Εικόνα 2

Διάγραμμα ροής ανά όγκο



Ενδαρτηριακός Ραδιοεμβολισμός (TARE, SIRT)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

Βιβλιογραφία

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

Χρήση ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Μαρία Μπισογιάννη

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

Φλώρα Σταυρίδη

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

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

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

Ανοσοθεραπεία σε dMMR μεταστατική νόσο

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

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

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

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

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

Ανοσοθεραπεία σε dMMR εντοπισμένη νόσο

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

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

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

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

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

Ανοιχτά ερωτήματα

Η θέση της ανοσοθεραπείας σε pMMR νόσο

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

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

Πιθανοί προβλεπτικοί βιοδείκτες

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

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

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

Συμπεράσματα

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

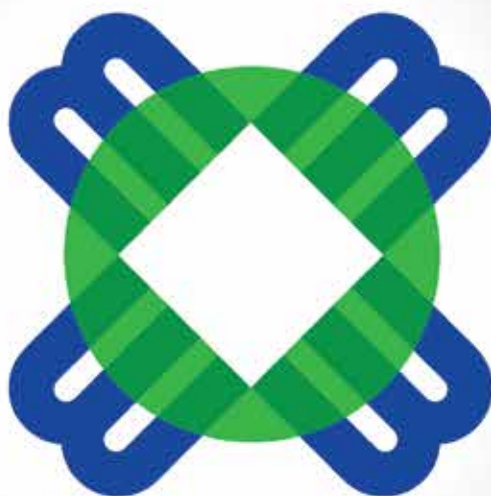
Abstract

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

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

Βιβλιογραφία

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



ΜΗΤΕΡΑ.

κατάλληλο για όλους

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



Μαιευτική/
Γυναικολογική
Κλινική



Παιδιατρική
Κλινική



Γενική
Κλινική

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

www.mitera.gr |    

 **ΜΗΤΕΡΑ**
Με καλύτερα για τη ζωή
ΜΕΛΟΣ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ IHG

Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Υγεία



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

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



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



υγεία

Με τυχόνη για τη ζωή

ΜΕΛΟΣ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΗΗG