

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ—  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»**

**Β΄ Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ / Αρεταίειο Νοσοκομείο**

**Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ / Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΤΩΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟ  
ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

**Μυλωνάκης Αδάμ, Μεταπτυχιακός Φοιτητής**

**Επιβλέπων: Καθηγητής Διονύσιος Κ. Βώρος**

**Αθήνα, Οκτώβριος 2018**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια των σπουδών για την  
απόκτηση του Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στην

## **ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου  
Αθηνών.

### **Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

#### **ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ**

Βώρος Διονύσιος

Φραγκουλίδης Γεώργιος

Θεοδοσόπουλος Θεοδόσιος

#### **ΒΑΘΜΙΑ**

Ομότιμος Καθηγητής

Καθηγητής

Αναπληρωτής Καθηγητής

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Για τη διεκπεραίωση της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή κο Βώρο Διονύσιο για την αμέριστη βοήθεια και τη συνεχή καθοδήγησή του.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στο προσωπικό της Δ' Χειρουργικής Κλινικής ΓΠΠΝ «Γ. Παπανικολάου» Θεσσαλονίκης και της Α' Χειρουργικής Κλινικής 401 ΓΣΝ Αθηνών και ιδιαίτερα στους Ιατρούς Ρόιδου Αικατερίνη και Αντωνίου Νικόλαο για το ενδιαφέρον και την ουσιαστική συνεισφορά τους στο παρόν εγχείρημα.

Τελικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ανοχή και υποστήριξή της στη συγγραφή της εν λόγω Διπλωματικής Εργασίας.

Η προσπάθεια αυτή αφιερώνεται στη μνήμη του Π.Χίρτογλου που έφυγε από τη ζωή νωρίς.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή.....	1
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup> : ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
1.1.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ .....	2
1.2.ΗΛΙΚΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ.....	2
1.3.ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ.....	3
1.4.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	3
1.5.ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – SCREENING .....	5
1.6.ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ.....	6
1.7. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ .....	7
1.8.ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	8
1.9.ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	10
1.10.ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ.....	15
1.11.ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	16
1.11.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ.....	16
1.11.2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	17
1.11.3 ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	19
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> : ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
2.1 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	21
2.2.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	22
2.3.ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	28
2.3.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΔΙΕΘΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	28
2.3.2 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	31
2.3.3 ΑΔΥΝΑΜΙΕΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ – ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ.....	32
Περίληψη.....	33
Abstract .....	34
Βιβλιογραφία .....	35

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και ορθού αποτελεί μία από τις συχνότερες κακοήθειες της εποχής μας. Πρόκειται για μία καλά μελετημένη νόσο, με αργή ανάπτυξη, γνωστούς παράγοντες κινδύνου και εντοπίσιμες προκαρκινωματώδεις βλάβες. Ακόμα και σήμερα όμως, στις πλέον ανεπτυγμένες χώρες, ένας στους πέντε ασθενείς εμφανίζει μεταστατική νόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η έγκαιρη διάγνωση αυτών αποτελεί μία θεραπευτική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό και για το Εθνικό Σύστημα Υγείας γενικότερα.

Στην Ελλάδα, σε αντίθεση με τις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, πέρα από σποραδικές ανακοινώσεις, δεν υπάρχουν επίσημα στοιχεία σε σχέση με τον κολοορθικό καρκίνο και την εξέλιξή του. Καθίσταται, συνεπώς, δυσχερής η έρευνα πάνω στη συγκεκριμένη κακοήθεια.

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού που χειρουργήθηκαν σε ελληνικά νοσοκομεία και η εξαγωγή γενικότερων συμπεράσματος για την αντιμετώπιση του παραπάνω νεοπλασματος στον ελλαδικό χώρο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup> : ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.1 Επιδημιολογία

Ο κολοορθικός καρκίνος ή καρκίνος παχέος εντέρου- ορθού (ΚΠΕ-Ο), είναι παγκοσμίως ο τρίτος συχνότερα διαγνωσμένος καρκίνος και η τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου απο καρκίνο παγκοσμίως. Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 2012 διαγνώσθηκαν παγκοσμίως 746.000 (10% συνόλου του καρκίνου) νέες περιπτώσεις στους άντρες και 614.000 (9,2% συνόλου του καρκίνου) στις γυναίκες(1). Η επίπτωση του ΚΠΕ-Ο εμφανίζει μεγάλες διαφοροποιήσεις μεταξύ των ηπείρων με τη μεγαλύτερη επίπτωση να παρατηρείται στην Αυστραλία/ Νέα Ζηλανδία (23,4 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού) ακολουθούμενη από τη Νότια , Βόρεια και Δυτική Ευρώπη. Αντιθέτως, η χαμηλότερη επίπτωση σημειώθηκε στην Νότια-Κεντρική Ασία (2,5 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού) και στη Δυτική Αφρική(2).

Στην Ευρώπη το 2012 παρουσίαστηκαν 241.813 νέες περιπτώσεις ΚΠΕ-Ο με 113.246 θανάτους. Από το 1970, η θνητότητα του κολοορθικού καρκίνου ακολουθεί φθίνουσα πορεία στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. Μεγαλύτερη πτώση παρατηρήθηκε στη Δυτική και Βόρεια Ευρώπη ως αποτέλεσμα καλύτερης ενημέρωσης του πληθυσμού, της μείωσης των παραγόντων κινδύνου (όπως αλκοόλ και κάπνισμα) και της μεγαλύτερης συμμετοχής σε προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου. Επιπλέον στη μείωση της θνητότητας συνέβαλλε η ανάπτυξη και εφαρμογή θεραπευτικών πρωτοκόλλων που οδήγησε σε περαιτέρω βελτίωση της διάγνωσης και θεραπείας των ασθενών(3).

Όσον αφορά στα δύο φύλα, οι άντρες παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση (Α:1,44 – Γ:1) και θνητότητα (Α: 1,5 – Γ:1) από καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού σε σχέση με τις γυναίκες. Αναφορικά με τον καρκίνο του ορθού, η διαφορά στην επίπτωση (Α:1,78 – Γ:1) και στη θνητότητα (Α:1,75 – Γ:1) είναι πιο έντονη σε σχέση με την αντίστοιχη του καρκίνου του παχέος εντέρου (επίπτωση Α:1,29 – Γ:1, θνητότητα Α:1,39 – Γ:1)(4).

### 1.2 Ηλικία εμφάνισης

Η εμφάνιση του κολοορθικού καρκίνου συνδέεται ισχυρά με την ηλικία. Η επίπτωση αυξάνει σταδιακά από την ηλικία των 50 ετών με το υψηλότερο ποσοστό να εμφανίζεται στην 8<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής (31% των περιπτώσεων στο Ηνωμένο Βασίλειο)(5). Ο ΚΠΕ-Ο είναι σχετικά σπάνιος σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών (6,18% των περιπτώσεων στο Ηνωμένο Βασίλειο)(5), γεγονός που αντικατοπτρίζει την μακρά πορεία ανάπτυξης της κακοήθειας.

Ηλικία κατά τη διάγνωση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου
-30	323	0,8%
30-39	620	1,5%
40-49	1568	3,9%
50-59	4700	11,6%
60-69	9907	24,4%
70-79	12585	31,0%
80-89	10059	24,7%
90-99	881	2,2%

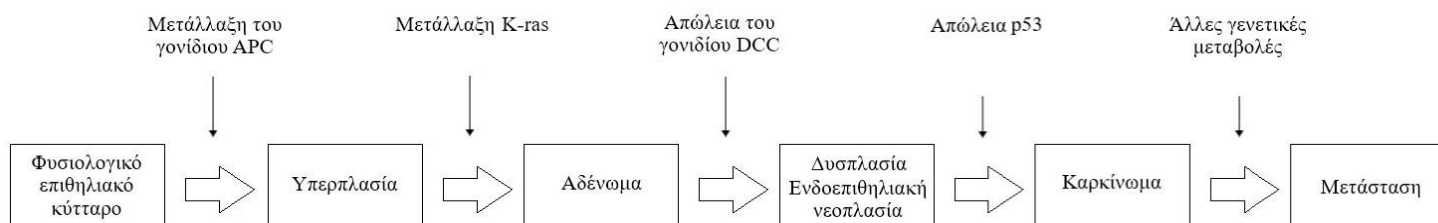
ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Ηλικία κατά τη διάγνωση κολοορθικού καρκίνου στο Ηνωμένο Βασίλειο, Cancer Research UK 2013-2015

### 1.3 Μηχανισμός καρκινογένεσης

Η καρκινογένεση, δηλαδή η μεταμόρφωση των φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά, στον κολοορθικό καρκίνο είναι μία διαδικασία η οποία εξελίσσεται ακολουθώντας ένα συγκεκριμένο πρότυπο επιγενετικών, γενετικών και ταυτόχρονα ιστολογικών αλλαγών. Η ανάπτυξη του ΚΠΕ συνήθως ακολουθεί την εξής αλληλουχία: «υπερπλασία του επιθηλίου – αδένωμα - δυσπλασία - ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία – καρκίνος».

Η αθροιστική δράση των διαδοχικών αλλοιώσεων στο DNA των κυττάρων μεταβάλλει τη μορφολογία και τον τρόπο λειτουργίας τους, με τελικό αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους και την εκδήλωση επιθετικής συμπεριφοράς

Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, η διαδικασία αυτή της καρκινογένεσης εξελίσσεται σταδιακά και διαρκεί, κατά μέσο όρο, από 5 έως 15 (6) ή 10-20 χρόνια κατά άλλους(7), ενώ μπορεί να εξελιχθεί γρηγορότερα σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως το σύνδρομο Lynch(8).



ΕΙΚΟΝΑ 1: Μείζονες γενετικές μεταβολές στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου(8)

### 1.4 Παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι πολυπαραγοντική και πολύπλοκη, ενώ στη διαδικασία της καρκινογένεσης εμπλέκονται τόσο περιβαλλοντικοί όσο και γενετικοί παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί έχουν μελετηθεί ενδελεχώς τις τελευταίες δεκαετίες και πλέον ο καρκίνος του παχέος εντέρου θεωρείται μία νόσος η οποία σε μεγάλο βαθμό μπορεί να προληφθεί, όσον αφορά στους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής του ατόμου.

Η ηλικία αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου και αντικατοπτρίζει τη συσσώρευση βλαβών στο DNA των κυττάρων. Ενδεικτικά, το 94% των περιπτώσεων στο Ηνωμένο Βασίλειο εμφανίζεται σε ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών, ενώ αντίστοιχα στις ΗΠΑ η διάμεση ηλικία εμφάνισης υπολογίζεται στα 66 έτη για τους άνδρες και στα 69 για τις γυναίκες.

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων αφορά σποραδικές περιπτώσεις, με το 75% των ασθενών να έχουν αρνητικό οικογενειακό ιστορικό και απουσία γενετικής προδιάθεσης (9). Στις περισσότερες δυτικές χώρες ο δια βίου κίνδυνος ανάπτυξης κολοορθικού καρκίνου αγγίζει το 4-7% (10,11). Αυτός ο κίνδυνος διπλασιάζεται σε άτομα με συγγενή πρώτου βαθμού με ΚΠΕ-Ο διαγνωσμένο σε ηλικία 50-70 ετών, ενώ τριπλασιάζεται εάν ο συγγενής ήταν νεότερος των 50 ετών κατά τη διάγνωση. Η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου αυξάνει περαιτέρω σε άτομα με 2 ή παραπάνω προσβεβλημένα συγγενικά πρόσωπα(6,12). Συνοψίζοντας το θετικό οικογενειακό ιστορικό διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο 15-20% των περιπτώσεων κολοορθικού καρκίνου(6).

Μία άλλη υποομάδα, η οποία αντιπροσωπεύει το 5-10% του συνόλου των ασθενών είναι αυτή του κληρονομούμενου ΚΠΕ-Ο(6). Το συχνότερο σύνδρομο της ομάδας αυτής είναι το

σύνδρομο Lynch ή Κληρονομικός μη πολυποδιαστικός καρκίνος του παχέος εντέρου (HNPCC). Το σύνδρομο προκαλείται από μετάλλαξη σε ένα από τα γονίδια MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ή EPCAM, τα οποία ελέγχουν τη διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA. Καθώς τα μη φυσιολογικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται, οι συσσωρευμένες βλάβες στο DNA οδηγούν σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και δυνητικά στην εμφάνιση καρκίνου. Το σύνδρομο κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, επομένως ένα κληρονομούμενο αντίγραφο του παθολογικού γονιδίου αρκεί για να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου.

Το δεύτερο συχνότερο σύνδρομο κληρονομικού ορθοκολικού καρκίνου είναι η Οικογενής Αδενωμάτωσης Πολυποδίαση (Familial Adenomatous Polyposis- FAP) . Το σύνδρομο προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου FAP και εκδηλώνεται με ανάπτυξη πολυάριθμων αδενωμάτων στο επιθήλιο του παχέος εντέρου. Τα αδενώματα αυτά είναι αρχικώς καλοήθη, αλλά εφόσον δεν αντιμετωπισθούν, εξαλλασσονται σε κακοήθη, με την πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής να ανέρχεται στο 100% μέχρι την ηλικία των 39 ετών. Άλλα σύνδρομα που προδιαθέτουν σε εμφάνιση ΚΠΕ-Ο είναι το σύνδρομο Gardner, το σύνδρομο Turcot, το σύνδρομο Peutz- Jeghers καθώς και η νεανική πολυποδίαση.

Επιπλέον, η χρόνια κολίτιδα στα πλαίσια Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Νόσου Εντέρου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολοορθικού καρκίνου. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει αναλογικά με τη διάρκεια της ενεργού νόσου. Η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της φλεγμονής με τους βιολογικούς παράγοντες και η καλύτερη παρακολούθηση των ασθενών έχει οδηγήσει τις τελευταίες δεκαετίες σε σημαντική μείωση της επίπτωσης (13).

Εκτός των ενδογενών παραγόντων κινδύνου, μία πλειάδα περιβαλλοντικών παραγόντων διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΚΠΕ-Ο.

1. Σωματικό βάρος: Για κάθε μονάδα στον δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index- BMI) ο κίνδυνος ανάπτυξης αυξάνει κατά 2-3%(14). Επίσης, ασθενείς με Διαβήτη Τύπου 2 έχουν αυξημένο κίνδυνο(15).
2. Αλκοόλ: Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (2-3 μονάδες ημερησίως) έχει συσχετισθεί με αύξηση κινδύνου κατά 20% ενώ μεγαλύτερη κατανάλωση μπορεί να οδηγήσει έως και σε 50% αύξηση του κινδύνου (16).
3. Κάπνισμα: Μεταάνάλυση έχει καταδείξει 18% αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο στους καπνιστές έναντι των μη καπνιστών(17), ενώ υπολογίζεται ότι το 12% του συνόλου των περιπτώσεων κολοορθικού καρκίνου οφείλεται στο κάπνισμα (18).
4. Κατανάλωση κόκκινου-επεξεργασμένου κρέατος: Η πιθανότητα εμφάνισης ΚΠΕ-Ο είναι 17-39% υψηλότερη ανά 100-120 γραμμάρια κόκκινου κρέατος ημερησίως ενώ η αντίστοιχη αύξηση σε πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος είναι 9-50% ανά 25-50 γραμμάρια ημερησίως(19-23).
5. Ακτινοβολία: Επαρκή δεδομένα συσχετίζουν την ακτινοβολία X και γ με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, αλλά με περιορισμένα δεδομένα για τον καρκίνο του ορθού (24).
6. Σωματική άσκηση: Η σωματική άσκηση δρα προληπτικά στον καρκίνο του παχέος εντέρου (όχι του ορθού), με το 5% των περιπτώσεων στο Ηνωμένο Βασίλειο να οφείλεται στην ανεπαρκή άσκηση και καθιστική ζωή. Ο κίνδυνος καρκίνου μειώνεται 17-24% στα πιο ενεργά άτομα σε σχέση με τα πιο ανενεργά, με μικρότερη επίπτωση επίσης και στην εμφάνιση αδενωμάτων(25-27).
7. Προϊόντα ολικής άλεσης: Προστατευτική δράση ασκεί η κατανάλωση προϊόντων ολικής άλεσης και φυτικών ινών γενικότερα, με μείωση του κινδύνου έως και κατά 20% με καθημερινή κατανάλωση 90 γραμμαρίων φυτικών ινών καθημερινά(28).



Η πληθώρα των παραγόντων κινδύνου αντικατοπτρίζεται στη διαφορετική επίπτωση του κολοορθικού καρκίνου στις διάφορες κοινωνικές ομάδες και χώρες. Επίσης, διαφαίνεται ότι ο κολοορθικός καρκίνος αποτελεί μία νόσο που μπορεί να προληφθεί σε μεγάλο ποσοστό (15-71%) με την υιοθέτηση ενός κατάλληλου και πιο υγιεινού τρόπου ζωής(29–31).

### 1.5 Προσυμπτωματικός Έλεγχος - Screening

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος ενδείκνυται για την πρόωμη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου για τους εξής λόγους: Ο τύπος αυτός του καρκίνου είναι συχνός, με φτωχή πρόγνωση για ένα σημαντικό τμήμα των ασθενών, παρά την σημαντική εξέλιξη στον τομέα της θεραπείας του τις τελευταίες δεκαετίες. Επίσης, το αδένωμα, η προκαρκινωματώδης βλάβη από την οποία εγείρεται η κακοήθεια, μπορεί να διαγνωσθεί και να αντιμετωπισθεί εγκαίρως καθώς στην πλειονότητα των περιπτώσεων απαιτούνται τουλάχιστον 5-10 χρόνια για να εξελιχθεί σε κακοήθεια(6). Τελικά, η εντόπιση κακοήθειας χαμηλού σταδίου προσφέρει πολύ καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με κακοήθεια προχωρημένου σταδίου, σε αντίθεση με νεοπλασμάτα όπως του παγκρέατος, που παρουσιάζουν δυσμενή πρόγνωση ακόμα και στα πρωιμότερα στάδια.

Στην Ελλάδα, το Εθνικό Πρόγραμμα Προσυμπτωματικού Ελέγχου για τον καρκίνο του παχέος εντέρου προτείνει τη δοκιμασία λανθάνουσας αιμορραγίας στα κόπρανα (faecal occult blood tests FOBt) ανά δύο έτη σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών.

Αντιθέτως, η Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία συνιστά για τον γενικό πληθυσμό τη διενέργεια των ακόλουθων εξετάσεων με ηλικία έναρξης τα 50 έτη (32):

- Κολonosκόπηση: gold-standard μέθοδος με επανάληψη επί αρνητικού αποτελέσματος κάθε 10 έτη
- Ορθοσιγμοειδοσκόπηση με επανάληψη κάθε 5 έτη μόνη της ή σε συνδυασμό με ετήσιο έλεγχο λανθάνουσας αιμορραγίας στα κόπρανα (FOBt).
- Αξονική κολonosκόπηση ως εναλλακτική των παραπάνω
- Ετήσιο έλεγχο λανθάνουσας αιμορραγίας στα κόπρανα και σε θετικό αποτέλεσμα εκτέλεση κολonosκόπησης

Για τις ομάδες υψηλού κινδύνου ο έλεγχος εντείνεται σε συχνότητα και η έναρξη του μεταφέρεται σε νεαρότερη ηλικία:

**Ένας συγγενής πρώτου βαθμού με ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου ή προχωρημένου αδενωματώδη πολύποδα (μέγεθος  $\geq 1$  εκ, υψηλόβαθμη δυσπλασία ή λαχνωτός ποδύποδας) ή δύο συγγενείς δευτέρου βαθμού με κολοορθικό καρκίνο:**

- Κολonosκόπηση κάθε 5 έτη αρχόμενη από την ηλικία των 40 ετών ή 10 χρόνια πριν τη μικρότερη ηλικία διάγνωσης της κακοήθειας στην οικογένεια

**Φορέας του γονιδίου FAP ή προδιάθεση Οικογενούς Αδενωματώδους Πολυποδίασης**

- Σιγμοειδοσκόπηση ή κολonosκόπηση ανά 2 έτη (ετήσια κολonosκόπηση εάν βρεθούν αδενώματα) από την ηλικία των 12-15 ετών μέχρι την ηλικία της ολικής κολεκτομής

## Φορέας μετάλλαξης στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (MMR) ή αυξημένος κίνδυνος Κληρονομικού μη πολυποδιαστικού καρκίνου του παχέος εντέρου(HNPCC)

- Κολοноσκόπηση κάθε 1-2 έτη αρχόμενη από την ηλικία των 20-25 ετών ή 10 χρόνια πριν τη μικρότερη ηλικία διάγνωσης στην οικογένεια

Η ανασκόπηση των δεδομένων παρουσιάζει μία αποκαρδιωτική εικόνα σχετικά με την συμμετοχή των Ελλήνων πολιτών στα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον κολοορθικό καρκίνο. Σύμφωνα με την EUROSTAT, το 77,3% των ατόμων ηλικίας 50-74 ετών δεν έχει εξετασθεί ποτέ προληπτικά (33), κατατάσσοντας την Ελλάδα στη 10<sup>η</sup> χαμηλότερη θέση συμμόρφωσης του γενικού πληθυσμού στα προγράμματα ελέγχου μεταξύ των χωρών της ΕΕ. Αντίστοιχα ο μέσος όρος της Ευρωπαϊκής Ένωσης ανέρχεται στο 53,2%, ενώ σε χώρες όπως η Γερμανία και η Αυστρία μόνο το 20% των πολιτών δεν έχει ελεγχθεί προληπτικά. Τα δεδομένα αυτά επαληθεύονται και από έρευνα 5.250 υγιών ενηλίκων στην Ελλάδα, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μόνο το 1,73% των ερωτημένων είχε υποβληθεί σε προληπτικό έλεγχο λανθάνουσας αιμορραγίας στα κόπρανα τα τελευταία δύο έτη. Αντίστοιχα, σε προληπτική κολοноσκόπηση ή σιγμοειδοσκόπηση τα τελευταία 10 έτη είχε υποβληθεί μόνο το 20% του δείγματος(34).

### 1.6 Εντόπιση του όγκου

Ο κολοορθικός καρκίνος ανευρίσκεται κατά μήκος όλου του παχέος εντέρου, χωρίς όμως να κατανέμεται ομοιόμορφα σε όλες τις μοίρες του. Το υψηλότερο ποσοστό νεοπλασιών εντοπίζεται στο ορθό(27,8%), ακολουθούμενο από το σιγμοειδές(21,9%) και το τυφλό(14,4%)(5).

Διαφοροποιήσεις παρατηρούνται ανάμεσα στα δύο φύλα, με τους άνδρες να εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του ορθού(Α:31,5% - Γ:23,1%) και του σιγμοειδούς(Α: 23,1% - Γ: 20,4%). Αντίθετα οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά προσβολής του τυφλού (Α: 12,2% - Γ: 17,2%) και του ανιόντος κόλου(Α:7,3% - Γ 9,8%)(5).

Εντόπιση	Άνδρες	Γυναίκες	Συνολικά
Τυφλό	12,2%	17,2%	14,4%
Σκωληκοειδής απόφυση	1,1%	1,9%	1,5%
Ανιόν κόλον	7,3%	9,8%	8,4%
Ηπατική καμπή	2,9%	3,4%	3,1%
Εγκάρσιο κόλον	4,7%	6,3%	5,4%
Σπληνική καμπή	2,3%	2,1%	2,2%
Κατιόν κόλον	3,0%	3,0%	3,0%
Σιγμοειδές	23,1%	20,4%	21,9%
Παχύ έντερο αγνώστου εντοπίσεως	5,0%	6,8%	5,8%
Ορθοσιγμοειδική συμβολή	7,0%	5,9%	6,5%
Ορθό	31,5%	23,1%	27,8%

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Εντόπιση του καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού στις διάφορες μοίρες του, Cancer Research UK 2012

## 1.7 Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα του καρκίνου του παχέος εντέρου ποικίλλει, ενώ ελάχιστα είναι τα παθογνωμονικά για τη νόσο σημεία και συμπτώματα. Λόγω του βραδέος ρυθμού ανάπτυξης, ο καρκίνος παραμένει ασυμπτωματικός στα αρχικά στάδια της νόσου, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της κλινικής υποψίας και διάγνωσης. Η κλινική εμφάνιση εξαρτάται από τον τύπο του νεοπλασματος, τη θέση του όγκου, την έκταση καθώς και από τις πιθανές επιπλοκές (διάτρηση, αιμορραγία, απόφραξη).

Οι τρεις χαρακτηριστικότερες κλινικές εκδηλώσεις είναι οι εξής:

1. Οι **διαταραχές των κενώσεων**(41,5%(35)) εκδηλώνονται ως μεταβολή της συχνότητας κενώσεων και της σύστασης των κοπράνων, τεινεσμός, αίσθημα ατελούς κένωσης αλλά και ως δυσκοιλιότητα ή διαρροϊκές κενώσεις. Σημαντικό σύμπτωμα αποτελεί, επίσης, η αλλαγή στις εντερικές συνήθειες με εναλλαγή δυσκοιλιότητας και διαρροϊκών κενώσεων. Οι παραπάνω μεταβολές εκδηλώνονται κυρίως σε κακοήθεια εντοπιζόμενη στο αριστερό κόλον λόγω του στενότερου αυλού και της στερεότερης σύστασης των κοπράνων.

2. Η **αιμορραγία από το ορθό** αποτελεί ένα από τα συχνότερα συμπτώματα του κολοορθικού καρκίνου καθώς παρατηρείται στο 20% των περιπτώσεων(35). Καθώς όμως το 26,9% του ενήλικου πληθυσμού παρουσίασε τουλάχιστον ένα επεισόδιο αιμορραγίας από το ορθό στη διάρκεια του προηγούμενου έτους (36), το σύμπτωμα δεν θεωρείται αρκετά σημαντικό ώστε να οδηγήσει τον ασθενή σε άμεση αναζήτηση ιατρικής βοήθειας. Η μακροσκοπική παρουσία αίματος στα κόπρανα εμφανίζεται κυρίως σε καρκίνο του σιγμοειδούς και του ορθού καθώς στο πλέον εγγύς κόλον προηγείται ανάμειξη του αίματος με το περιεχόμενο του εντέρου.

Λιγότερο συχνά εμφανίζεται **σιδηροπενική αναιμία** ως εκδήλωση της χρόνιας μικροσκοπικής αιμορραγίας από το έντερο. Μετά την ασπιρίνη και την συστηματική χρήση των Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονώδων, ο ορθοκολικός καρκίνος (μαζί με το γαστρικό καρκίνο) αποτελεί το συχνότερο αίτιο σιδηροπενικής αναιμίας από το γαστρεντερικό σύστημα. Εμφανίζεται κυρίως σε καρκίνο του δεξιού κόλου λόγω εξέλκωσης και χρόνιας απώλειας αίματος με συμπτώματα όπως ζάλη, καταβολή, ωχρότητα και εύκολη κόπωση.

3. Το **κοιλιακό άλγος** εμφανίζεται στο 51% των ασθενών κυρίως με εντόπιση στο δεξιό κόλον λόγω της μερικής απόφραξης του εντερικού αυλού και την επακόλουθη δυσχέρεια προώθησης του περιεχομένου(35). Σε αυτή την περίπτωση το άλγος είναι κολικοειδές, ενώ το εμμένον κοιλιακό άλγος αποτελεί συνήθως σημείο προχωρημένης νόσου. Σημειώνεται εξάλλου ότι το κοιλιακό άλγος είναι το μοναδικό στατιστικώς σημαντικό σύμπτωμα που σχετίζεται με τη θνητότητα(35).

**Απώλεια βάρους** εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε καρκίνο του εγγύς κόλου. Οφείλεται σε ανορεξία και μη πρόσφορο μεταβολισμό, καθώς και σε έκκριση κυτταροκινών, ορμονών και παραγόντων από τον κακοήθη όγκο. Συνδέεται με φτωχή πρόγνωση ως προς την ολική επιβίωση (Overall survival- OS) όσο και στο διάστημα ελεύθερο υποτροπής (Relapse Free Survival- RFS)(37).

Μια **ψηλαφητή κοιλιακή μάζα** με συχνότερη εντόπιση στο ορθό και στο δεξιό λαγόνιο βόθρο μπορεί να είναι επίσης σημείο κολοορθικού καρκίνου. Η μάζα στο ορθό μπορεί επίσης να συνοδεύεται από τεινεσμό ή δυσκοιλιότητα.

Σε προχωρημένο στάδιο, οι ασθενείς μπορεί να εμφανιστούν με **σημεία και συμπτώματα μεταστατικής νόσου**. Εξάλλου, στις ΗΠΑ περίπου το 20% των ασθενών έχει μεταστατική νόσο τη στιγμή της διάγνωσης(38). Ο κολοορθικός καρκίνος εξαπλώνεται μέσω της

λεμφογενούς και αιματογενούς οδού, όπως επίσης και κατά συνέχεια ιστού ή με εμφυτεύσεις στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Μεταστατικές εστίες εμφανίζονται συχνότερα στους περιοχικούς λεμφαδένες, στο ήπαρ, στους πνεύμονες και στο περιτόναιο. Συνεπώς οι ασθενείς είναι δυνατόν να εμφανίσουν την ανάλογη κλινική εικόνα με άλγος στο δεξί υποχόνδριο, διάταση κοιλίας, ηπατομεγαλία, θετικούς περιομφαλικούς ή υπερκλειδίους λεμφαδένες. Γενικά συμπτώματα όπως καταβολή, ανορεξία, καχεξία μπορεί επίσης να εμφανιστούν στα πλαίσια προχωρημένης νόσου.

Ο κολοορθικός καρκίνος εμφανίζεται με οξεία εικόνα σε παρουσία των επιπλοκών του: **οξεία αιμορραγία, απόφραξη και διάτρηση**. Οι επιπλοκές αυτές εμφανίζονται σε ποσοστό που ξεπερνά το 20% και σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση(39,40). Και αυτό διότι η απόφραξη υποδηλώνει δυσμενή βιολογική συμπεριφορά του όγκου, ενώ η διάτρηση προκαλεί διασπορά καρκινικών κυττάρων(41).

### 1.8 Διαγνωστικές μέθοδοι

Η διάγνωση του ΚΠΕ-Ο θα γίνει στους ασυμπτωματικούς ασθενείς κατά τον προληπτικό έλεγχο (screening), ενώ στους συμπτωματικούς ασθενείς μετά την κλινική υποψία της νόσου. Η διάγνωση προκύπτει με βάση την κλινική εικόνα και εξέταση σε συνδυασμό με τα ευρήματα των απεικονιστικών μεθόδων και εργαστηριακών εξετάσεων. Οι κυριότερες διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη για τη διάγνωση του ΚΠΕ-Ο είναι οι κάτωθι:

1. **Κολonosκόπηση:** Αποτελεί τη μέθοδο εκλογής (gold standard) για τον έλεγχο του παχέος εντέρου, λόγω της άριστης οπτικής εικόνας που προσφέρει και της δυνατότητας λήψης βιοψίας. Η μελέτη της βιοψίας θέτει την ιστολογική επιβεβαίωση της νεοπλασίας και παρέχει υλικό για περαιτέρω μοριακό έλεγχο. Η ευαισθησία της μεθόδου αγγίζει το 95%, καθώς δύναται να ανιχνεύσει βλάβες μικρότερες του 1 εκ. και επιφανειακές αλλοιώσεις του βλεννογόνου. Επιπλέον, η κολonosκόπηση έχει και θεραπευτική θέση στην αφαίρεση πολύποδων και στην αντιμετώπιση τυχόν αιμορραγίας. Η αποτελεσματικότητά της στη μείωση της επίπτωσης και της θνητότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού έχει αποδειχθεί με μείωση της τελευταίας κατά 53% σε διάστημα 20 ετών στις ΗΠΑ (42). Μειονεκτήματα της τεχνικής αυτής αποτελούν η επεμβατική φύση της, η απαιτούμενη χορήγηση αναισθησίας, η πιθανή αδυναμία επιτυχούς ολοκλήρωσής της, αλλά κυρίως η εξάρτησή της από την εμπειρία του εξεταστή.

2. **Βαριούχος υποκλυσμός:** Με την τεχνική αυτή εισάγεται πυκνό βάριο και αέρας στο έντερο με σκοπό την επάλειψη του βλεννογόνου του. Ακολούθως, λαμβάνονται ακτινογραφίες σε ποικίλες θέσεις για την πλήρη απεικόνιση του κόλου. Η ευαισθησία της μεθόδου για πολύποδες < 1εκ. φθάνει το 50-80 %, συνεπώς υπολείπεται της κολonosκόπησης ως προς την ανεύρεση μικρών βλαβών.

3. **Ενδοσκόπηση:** Εκτός της κολonosκόπησης, χρησιμοποιούνται άλλα ενδοσκόπια ανάλογα με την εντόπιση της υπο εξέταση βλάβης: α) το ορθοσκόπιο φτάνει στα 18 εκ. από τον πρωκτό β) το εύκαμπτο σιγμοειδοσκόπιο με μήκος 60 εκ. φτάνει 20 εκ. πέραν του σιγμοειδούς γ) το άκαμπτο σιγμοειδοσκόπιο μήκους 20 εκ. απεικονίζει το ορθό και μέρος του σιγμοειδούς. Η ειδικότητα και η ευαισθησία της ενδοσκόπησης είναι παρόμοια με της κολonosκόπησης στις προσπελάσιμες περιοχές.

4. **Ενδοαυλική υπερηχοτομογραφία (Endoscopic Ultrasound- EUS):** Αποτελεί μία σύγχρονη μέθοδο ιδιαίτερα ευαίσθητη ως προς την εκτίμηση του βάθους της διήθησης του

καρκίνου του ορθού και την ανεύρεση τυχόν διηθημένων ενδοπυελικών λεμφαδένων. Ειδικότερα για την εξακρίβωση του βάθους διήθησης των περιοριστικών ιστών (T) υπερέρχει σε ευαισθησία της αξονικής(CT) και μαγνητικής(MRI) τομογραφίας, αποτελώντας την απεικονιστική μέθοδο εκλογής (43,44).

**5. Δακτυλική εξέταση ορθού:** Ανιχνεύει έως και το 75% των κακοηθειών του ορθού οι οποίες εντοπίζονται σε απόσταση μέχρι και 12 εκ. από το πρωκτικό δακτύλιο(45).

**6. Αξονική (Εικονική) Κολονοσκόπηση:** Πραγματοποιείται αξονική τομογραφία μετά από διάταση του εντέρου με αέρα και μετά από ανακατασκευή προκύπτει τρισδιάστατη εικόνα, η οποία και μελετάται. Σε μεταανάλυση με >11.000 ασθενείς, η ευαισθησία της μεθόδου για την ανεύρεση κολοορθικού καρκίνου ανερχόταν σε ποσοστό 96,1% με την αντίστοιχη της κολονοσκόπησης να μην ξεπερνά το 94,7%(46). Παρ'όλα αυτά έχει χαμηλή ευαισθησία για την εντόπιση μικρών (6-9 mm) και επίπεδων βλαβών(47). Η εικονική κολονοσκόπηση προτείνεται σε περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατή η συμβατική ενδοσκόπηση αλλά και ως μέθοδος screening για τον γενικό πληθυσμό στην Ευρώπη(48).

**7. Κολονοσκόπηση με κάψουλα (Colon capsule endoscopy):** Αποτελεί μία ελάχιστα επεμβατική μέθοδο (minimally invasive method) που χρησιμοποιεί μία ασύρματη κάψουλα η οποία μετά από κατάποση από τον ασθενή αποστέλλει σε ηλεκτρονικό υπολογιστή εικόνες όλης της γαστρεντερικής οδού. Μελέτη σε 884 ασθενείς έχει εκτιμήσει την ευαισθησία της σε αδενώματα μεγαλύτερα των 6 mm στο 88%(49). Αντένδειξη στην χρήση της κάψουλας είναι η παρουσία στένωσης, η οποία μπορεί να προκαλέσει την παγίδευσή της. Η Ευρωπαϊκή Εταιρία Ενδοσκόπησης Γαστρεντερικού(European Society of Gastrointestinal Endoscopy- ESGE) συνιστά την ενδοσκόπηση με κάψουλα ως εφαρμόσιμη και ασφαλή μέθοδο σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε κολονοσκόπηση ή σε περίπτωση που αυτή ήταν ατελής(50).

**8. Αξονική τομογραφία CT/ Μαγνητική τομογραφία MRI:** Πρόκειται για απεικονιστικές μεθόδους που βοηθούν στην εξακρίβωση του βάθους διήθησης του τοιχώματος του εντέρου και στην ανίχνευση διηθημένων παρακείμενων ιστών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων. Συγκεκριμένα για τον καρκίνο του ορθού η MRI αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την αξιολόγηση της θέσης του όγκου, της σχέσης του με την περιτονία του μεσοορθού και τους σφιγκτήρες καθώς και του βάθους διήθησης (ιδιαίτερα σε T3+ όγκους) (51).

**9. Ανίχνευση Αιμοσφαιρίνης κοπράνων (Fecal occult blood test- FOBt):** Ανιχνεύει την μικροσκοπική αιμορραγία του παχέος εντέρου σε δείγμα κοπράνων του ασθενούς. Ο καρκίνος που ανιχνεύεται με αυτήν την τεχνική είναι συχνότερα πρώιμοι σταδίου, με αποτέλεσμα την καλύτερη πρόγνωση και τη δυνατότητα ενδοσκοπικής αντιμετώπισής του(52). Με την εφαρμογή της μεθόδου, μελέτη με 29.000 συμμετέχοντες ανέδειξε μείωση της θνητότητας από ορθοκολικό καρκίνο κατά 16%(53). Η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία (American Cancer Society) συστήνει την ετήσια διενέργεια της εξέτασης στο γενικό πληθυσμό με σύσταση για άμεση διενέργεια κολονοσκόπησης σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος (54). Εκτός της αιμοσφαιρίνης, είναι δυνατή και η ανίχνευση μη φυσιολογικού DNA στα κόπρανα (stool DNA test), μία τεχνική πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση του καρκίνου, αλλά με μεγαλύτερο κόστος και αυξημένα επίπεδα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων(55,56).

**10. Καρκινο-εμβρυικό αντιγόνο (Carcinoembryonic Antigen- CEA):** Παράγεται και απεκκρίνεται στην κυκλοφορία από διάφορα κακοήθη κύτταρα, συνεπώς είναι μη ειδικός καρκινικός δείκτης. Χρησιμοποιείται προεγχειρητικά στην αξιολόγηση του σταδίου της νόσου καθώς οι τίτλοι του αυξάνουν συνήθως αναλόγως της βαρύτητας της νόσου, αλλά και μετεγχειρητικά για την αξιολόγηση της επάρκειας της χειρουργικής εκτομής και για την έγκαιρη ανίχνευση υποτροπών.

## 1.9 Σταδιοποίηση

Ως σταδιοποίηση του καρκίνου ορίζεται η αντικειμενική εκτίμηση της έκτασης της νόσου σε μία δεδομένη χρονική στιγμή. Σκοπός της είναι η περιγραφή της σοβαρότητάς της, βασισμένη στη βαρύτητα της τοπικής νόσου και στην ύπαρξη περιοχικής ή γενικευμένης εξάπλωσης. Με βάση το στάδιο θα γίνει η επιλογή της αρχικής και συμπληρωματικής θεραπείας καθώς και η εκτίμηση της πρόγνωσης και του αποτελέσματος της θεραπείας. Ακολουθώντας ένα ενιαίο πρότυπο σταδιοποίησης, διευκολύνεται η επικοινωνία μεταξύ του ιατρικού προσωπικού καθώς και η εξέλιξη της έρευνας για την νεοπλασματική νόσο γενικότερα.

Η ανάγκη σταδιοποίησης του καρκίνου του παχέος εντέρου έγινε εμφανής από τις αρχές του 20ου αιώνα με πρώτο τον παθολογοανατόμο Cuthbert Dukes, ο οποίος το 1932 καθιέρωσε ένα σύστημα με αμιγώς ανατομικά κριτήρια (57):

Dukes A: Ο όγκος διεισδύει στο εντερικό τοίχωμα και περιορίζεται εντός αυτού

Dukes B : Ο όγκος διεισδύει πέραν του εντερικού τοιχώματος αλλά δεν εμπλέκονται λεμφαδένες

Dukes C : Ο όγκος προσβάλλει τους λεμφαδένες

Dukes D : Η νόσος εμφανίζει απομακρυσμένες μεταστάσεις

Το 1954 οι Astler και Coller επέκτειναν το σύστημα του Dukes εισάγοντας στο σύστημα τους το βαθμό διείσδυσης του όγκου στο εντερικό τοίχωμα, διαχωρίζοντας τους ασθενείς σταδίου Dukes B, C σε επιμέρους κατηγορίες (58).

Καθώς όμως έγινε αντιληπτό ότι άτομα με όγκους ίδιου σταδίου είχαν διαφορετική απάντηση στη θεραπεία και πρόγνωση, αναπτύχθηκε το σύστημα TNM (Tumor-Node-Metastasis) από τον χειρουργό Pierre Denoix. Το σύστημα κατηγοριοποιεί τους όγκους ανάλογα με το βάθος διήθησης του εντερικού τοιχώματος (T), την ύπαρξη ή μη, καθώς και τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων (N) και την ύπαρξη ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων (M). Ήδη από το 1957, το TNM αποτελεί το βασικό σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου παγκοσμίως, καθώς έχει αποδειχθεί το πλέον αποτελεσματικό μέχρι σήμερα (59,60). Το σύστημα ανανεώνεται κάθε 6-8 χρόνια, με την ισχύουσα έκδοση να είναι η 8<sup>η</sup> με τελευταία αναθεώρηση τον Φεβρουάριο 2018 (61).

### **Σύστημα TNM κατά AJCC/ UICC**

#### **Πρωτοπαθής όγκος**

TX	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
T0	Καμία ένδειξη παρουσίας πρωτοπαθούς όγκου
Tis	Καρκίνωμα in situ: ενδοεπιθηλιακό ή ενδοβλεννογόνιο καρκίνωμα (εμπλοκή του χόριου του βλεννογόνου χωρίς επέκταση μέσω της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας)
T1	Ο όγκος διηθεί την υποβλεννογόνιο μυϊκή στιβάδα
T2	Ο όγκος διηθεί τη μυϊκή στιβάδα
T3	Ο όγκος διηθεί τη μυϊκή στιβάδα και επεκτείνεται στους μη-περιτοναϊκούς περικολικούς ή περιορθικούς ιστούς
T4a	Ο όγκος διηθεί το σπλαχνικό περιτόναιο
T4b	Ο όγκος διηθεί άλλα όργανα ή δομές

### Επιχώριοι Λεμφαδένες

NX	Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν
N0	Χωρίς μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες
N1	Μεταστατική νόσος σε 1 έως 3 επιχώριους λεμφαδένες
N1a	Μετάσταση σε 1 επιχώριο λεμφαδένα
N1b	Μεταστάσεις σε 2-3 επιχώριους λεμφαδένες
N1c	Δορυφόρες εναποθέσεις του όγκου στον υπορογόνιο χιτώνα ή σε μη ορογονικές επιφάνειες περικολικών η περιορθικών ιστών <b>χωρίς</b> μεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφαδένες ή σε αγγειακές ή νευρικές δομές
N2	Μεταστατική νόσος σε 4 ή περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες
N2a	Μεταστάσεις σε 4-6 επιχώριους λεμφαδένες
N2b	Μεταστάσεις σε 7 ή περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες

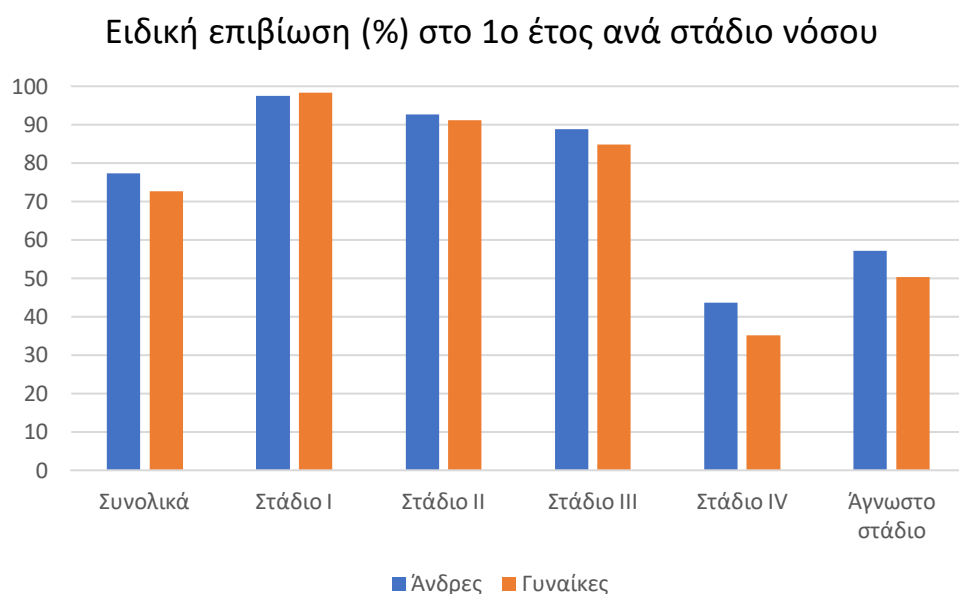
### Απομακρυσμένη μεταστατική νόσος

M1	Απομακρυσμένη μεταστατική νόσος
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1a	Μετάσταση περιορισμένη σε ένα όργανο χωρίς περιτοναϊκή μετάσταση
M1b	Μεταστάσεις σε παραπάνω από ένα όργανα
M1c	Μετάσταση στο περιτόναιο με ή χωρίς εμπλοκή άλλου οργάνου

Στάδιο	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIb	T4a	N0	M0
IIc	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	TA	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	κάθε T	κάθε N	M1a
IVb	κάθε T	κάθε N	M1b
IVc	κάθε T	κάθε N	M1c

ΠΙΝΑΚΑΣ 3:Σταδιοποίηση κολορθικού καρκίνου κατά TNM σύστημα (8η έκδοση Φεβ 2018)

Το σύστημα χρησιμοποιεί το παθολογοανατομικό (ή χειρουργικό) στάδιο(61), σύμφωνα με δεδομένα που αποκτώνται κατά την εγχείρηση και από την ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος. Η προγνωστική αξία της σταδιοποίησης αποτυπώνεται στην ετήσια και πενταετή επιβίωση των ασθενών ανάλογα με το στάδιο της νόσου.



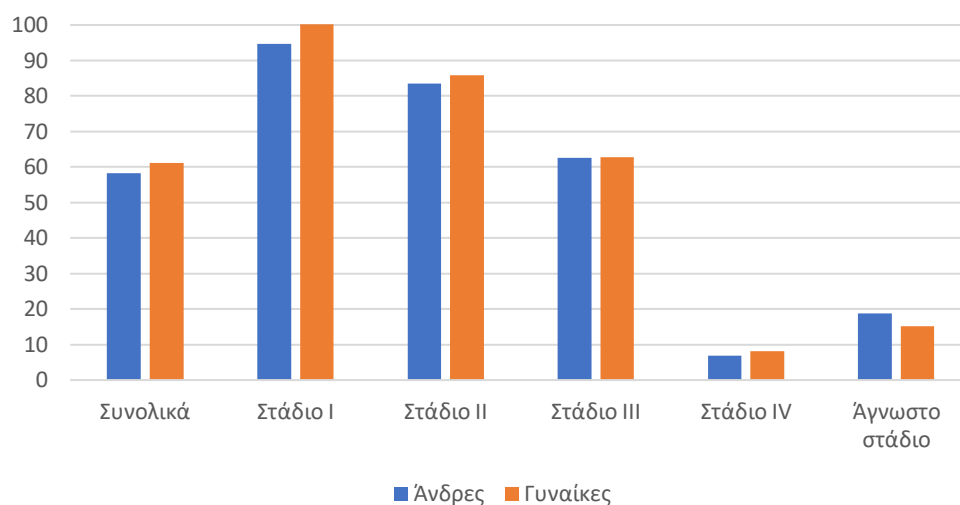
Cancer survival by stage at diagnosis for England: Adults diagnosed 2012, 2013 and 2014 and followed up to 2015(62)

Ειδική επιβίωση (%) στο 1 <sup>ο</sup> έτος ανά στάδιο νόσου(62)		
Στάδιο	Άνδρες	Γυναίκες
Συνολικά	77,4	72,6
Στάδιο I	97,5	98,3
Στάδιο II	92,6	91,2
Στάδιο III	88,8	84,8
Στάδιο IV	43,6	35,2
Άγνωστο στάδιο	57,2	50,4

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Ειδική επιβίωση (%) στο 1ο έτος ανά στάδιο νόσου(62)



### Πενταετής σχετική επιβίωση (%) ανά στάδιο νόσου



Former Anglia Cancer Network, 2002-2006(5)

Πενταετής σχετική επιβίωση (%) ανά στάδιο νόσου(5)		
Στάδιο	Άνδρες	Γυναίκες
Συνολικά	58,2	61,1
Στάδιο I	94,6	100,2
Στάδιο II	83,5	85,9
Στάδιο III	62,6	62,7
Στάδιο IV	6,9	8,1
Άγνωστο στάδιο	18,7	15,1

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Πενταετής σχετική επιβίωση (%) ανά στάδιο νόσου(5)

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού, παρότι ακολουθούν κοινό μονοπάτι καρκινογένεσης και εκτιμώνται με βάση το ίδιο σύστημα σταδιοποίησης, παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις ως προς το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση.

Σημειώνεται ότι οι βάσεις δεδομένων (national databases) των ΗΠΑ, Αυστραλίας και Νορβηγίας δεν χρησιμοποιούν το σύστημα TNM, αλλά διαχωρίζουν τα νεοπλάσματα του παχέος εντέρου στα παρακάτω τρία στάδια:

**Εντοπισμένη νόσος:** Ο καρκίνος περιορίζεται στο παχύ έντερο – ορθό (Αντιστοιχεί στο στάδιο 0 και I κατά TNM AJCC-IUCC)

**Περιοχική νόσος:** Ο καρκίνος επεκτείνεται σε γειτονικούς λεμφαδένες, ιστούς ή όργανα (Αντιστοιχεί στο στάδιο II και III κατά TNM AJCC-IUCC)

**Απομακρυσμένη νόσος:** Ο καρκίνος επεκτείνεται σε απομακρυσμένα όργανα του σώματος (Αντιστοιχεί στο στάδιο IV κατά TNM AJCC-IUCC)

Έχουν γίνει προσπάθειες αντιστοίχισης των δύο συστημάτων και έχει δημιουργηθεί ένας αλγόριθμος μετατροπής (63), ο οποίος όμως απαιτεί επιπρόσθετα στοιχεία για να είναι ακριβής.

Βιβλιογραφικά το στάδιο του κολοορθικού καρκίνου με το οποίο διαγιγνώσκονται οι ασθενείς είναι το εξής στις ανεπτυγμένες χώρες:

#### Καρκίνος Παχέος Εντέρου

Στάδιο κατά τη διάγνωση	Καναδάς(64,65)	Δανία(64)	Σουηδία(64)	Ην. Βασίλειο(64)
Στάδιο I	17,3	11	11,4	8,4
Στάδιο II	30,2	30,2	36,6	35,7
Στάδιο III	26	27,1	28,6	36,4
Στάδιο IV	26,5	31,4	23,5	19,5
Εξάπλωση νόσου κατά τη διάγνωση		Αυστραλία(64)	Νορβηγία(64)	ΗΠΑ(38)
Τοπική		34,8	19,2	38
Περιοχική		45,9	54,4	36
Απομακρυσμένη		19,4	26,4	22
Άγνωστη				4

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Στάδιο- Εξάπλωση καρκίνου παχέος εντέρου κατά τη διάγνωση

#### Καρκίνος Ορθού

Στάδιο κατά τη διάγνωση	Καναδάς(64,65)	Δανία(64)	Σουηδία(64)	Ην. Βασίλειο(64)
Στάδιο I	21,2	13,2	22,4	19,1
Στάδιο II	22,3	23,7	26	26,9
Στάδιο III	31,8	36,5	28,7	34,9
Στάδιο IV	24,8	26,6	22,9	19,2
Εξάπλωση νόσου κατά τη διάγνωση		Αυστραλία(64)	Νορβηγία(64)	ΗΠΑ(38)
Τοπική		41,2	46	43
Περιοχική		41,8	30,8	33
Απομακρυσμένη		17	22,3	18
Άγνωστη				6

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Στάδιο- Εξάπλωση καρκίνου ορθού κατά τη διάγνωση

Τα ανωτέρω δεδομένα αντικατοπτρίζουν τις μικρές διαφοροποιήσεις του σταδίου του καρκίνου μεταξύ των παραπάνω ανεπτυγμένων χωρών. Επιπλέον, προκύπτει ότι συγκριτικά με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ο καρκίνος του ορθού διαγιγνώσκεται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε αρχικό στάδιο.

Για την βελτίωση της προγνωστικής αξίας της σταδιοποίησης έχουν προταθεί και άλλοι παράγοντες πέραν των T, N, M. Αυτοί είναι δημογραφικοί: το φύλο, η ηλικία(66) και ιστολογικοί: η αναλογία των διηθημένων λεμφαδένων(Lymph node ratio- LNR)(66,67) η ιστολογική διαφοροποίηση του όγκου, ο αριθμός των αφαιρούμενων λεμφαδένων κατά την εκτομή(66) και η ύπαρξη υπολειπόμενης νόσου(68). Τα στοιχεία αυτά περιγράφονται στις εκθέσεις και χρησιμοποιούνται από τους θεράποντες ιατρούς, αλλά η προσθήκη τους στο σύστημα σταδιοποίησης δεν έχει προς το παρόν υλοποιηθεί.

### 1.10 Παθολογοανατομική εξέταση

Παρά το γεγονός ότι ο κολορρθικός καρκίνος προέρχεται από την κακοήθη εξαλλαγή ενός αδενώματος ή μιας επίπεδης δυσπλασίας, η εξέλιξη του ακολουθεί ποικίλα μορφολογικά πρότυπα. Τυπικά, οι νεοπλασίες του παχέος κατατάσσονται με βάση το πρότυπο ανάπτυξής τους στις εξής κατηγορίες:

1. **Πολυποειδής καρκίνος** : Εμφανίζεται ως εξωφυτική μάζα με ανώμαλη συνήθως επιφάνεια που προβάλλει εντός του εντερικού αυλού, συνήθως στο εγγύ ή δεξιό κόλον
2. **Ελκωτικός καρκίνος** : Χαρακτηριστικό του συγκεκριμένου προτύπου ανάπτυξης είναι τα επηρμένα ανώμαλα χείλη του και ο ρυπαρός πυθμένας
3. **Στενωτικός ή δακτυλιοειδής καρκίνος** : Εμφανίζεται συνήθως στο άπω ή δεξιό κόλον μετά τη διήθηση όλων των τεταρτημορίων του αυλού, προκαλώντας συχνά στενωτικά και αποφρακτικά συμπτώματα
4. **Διηθητικός καρκίνος** : Χαρακτηρίζεται από την ευρεία διάχυση των καρκινικών κυττάρων ανάμεσα στα φυσιολογικά, χωρίς ξεκάθαρο όριο όγκου- υγιούς ιστού. Έντονη είναι επίσης η φλεγμονώδης και ανοσιακή απάντηση στην περιοχή.

#### **Ιστολογικοί τύποι**

Μικροσκοπικά ο κολορρθικός καρκίνος είναι στην συντριπτική του πλειοψηφία(ποσοστό >90% του συνόλου) αδενοκαρκίνωμα που εξορμάται από κυλινδρικό μονόστιβο επιθήλιο(69). Υποκατηγορία του αδενοκαρκινώματος (11,6% των αδενοκαρκινωμάτων) (70) αποτελεί το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα, στο οποίο > 50% του εξωκυττάρου χώρου καταλαμβάνεται από βλέννη. Σπανιότερες μορφές κακοήθειας που εμφανίζονται στο παχύ έντερο είναι ο καρκίνος εκ πλακώδους επιθηλίου, το καρκινοειδές του παχέος εντέρου και τα λεμφώματα (71) .

Ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης τα νεοπλάσματα κατατάσσονται ως:

**Gx** Δεν δύναται να εκτιμηθεί

**G1** Υψηλής διαφοροποίησης(10% συνόλου περιπτώσεων)

**G2** Μέσης διαφοροποίησης(≈70% συνόλου περιπτώσεων)

**G3** Χαμηλής διαφοροποίησης (20% συνόλου περιπτώσεων)

**G4** Αδιαφοροποίητο (72)

Σε καρκίνους υψηλής διαφοροποίησης, τα καρκινικά κύτταρα προσομοιάζουν στα φυσιολογικά κύτταρα του εντέρου, παρουσιάζουν αργό ρυθμό ανάπτυξης ενώ σπανίως εξαπλώνονται σε άλλα όργανα. Αντιθέτως σε χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνους, τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν ανωμαλίες, έχουν ταχύ ρυθμό πολλαπλασιασμού και είναι πιθανή η εξάπλωσή τους σε άλλους ιστούς. Οι μέτριου βαθμού καρκίνοι έχουν χαρακτηριστικά ενδιάμεσα των προηγούμενων ως προς τη μορφολογία, το ρυθμό ανάπτυξης και την ικανότητα εξάπλωσής τους σε άλλα όργανα.

### 1.11 Θεραπεία του καρκίνου παχέος εντέρου

Η θεραπεία του κολορθικού καρκίνου είναι κατεξοχήν χειρουργική. Ο στόχος της αρχικής χειρουργικής εκτομής είναι η εξάλειψη της νόσου στο παχύ έντερο, στους επιχώριους λεμφαδένες και στους γειτονικούς ιστούς. Το στάδιο της νόσου, η παρουσία σύγχρονων όγκων και η γενική κατάσταση του ασθενούς αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες στο σχεδιασμό του κατάλληλου χειρουργικού πλάνου με απώτερο στόχο την πλήρη εκτομή και συνακόλουθα την καλύτερη πρόγνωση για τον ασθενή.

#### 1.11.1 Ανατομία

Η γνώση της ανατομίας του αρτηριακού, φλεβικού και λεμφαγγειακού συστήματος του παχέος εντέρου κρίνεται απαραίτητη για τη διενέργεια της οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης.

Το ανιόν και εγγύς εγκάρσιο κόλον εμβρυολογικά προέρχονται από το μέσο έντερο και αιματώνονται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία μέσω της ειλεοκολικής, δεξιάς και μέσης κολικής αρτηρίας. Το άπω εγκάρσιο, το κατιόν κόλον και το σιγμοειδές προέρχονται εμβρυολογικά από το οπίσθιο έντερο και αιματώνονται από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία μέσω της αριστερής κολικής και των σιγμοειδικών αρτηριών. Παράπλευρη αιματική παροχή παρέχεται από την επιχείλιο αρτηρία του Drummond και το τόξο του Riolan. Το ορθό, με εμβρυολογική προέλευση από το οπίσθιο έντερο, αιματώνεται στο άνω ένα τρίτο του από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία μέσω της άνω ορθικής (αιμορροϊδικής) αρτηρίας, ενώ τα κατώτερα δύο τρίτα του αιματώνονται από τις μέσες και κάτω ορθικές αρτηρίες, οι οποίες είναι κλάδοι της υπογάστριας αρτηρίας.

Το φλεβικό σύστημα του παχέος εντέρου συνοδεύει το αρτηριακό και παροχετεύει το αίμα στην πυλαία φλέβα. Στο 70% του πληθυσμού, η δεξιά κολική φλέβα σχηματίζει μαζί με τη δεξιά γαστροεπιπλοϊκή τη γαστροκολική φλέβα, η οποία είναι βραχεία και εκβάλλει στην άνω μεσεντέριο φλέβα. Η φλεβική απορροή του ορθού γίνεται από τις άνω αιμορροϊδικές φλέβες προς την κάτω μεσεντέριο φλέβα και το πυλαίο σύστημα, ενώ από τις μέσες και κάτω αιμορροϊδικές φλέβες προς τις έσω λαγόνιες φλέβες και τη συστηματική φλεβική κυκλοφορία.

Η λεμφική οδός ακολουθεί παράλληλα την αντίστοιχη αρτηριακή. Τα **λεμφικά τριχοειδή** προωθούν τη λέμφο στους **επικολικούς λεμφαδένες** οι οποίοι εντοπίζονται παράλληλα με το εντερικό τοίχωμα. Οι επικολικοί λεμφαδένες αποχετεύουν στους **παρακολικούς** στο ύψος του τόξου του Drummond. Οι επικολικοί και οι παρακολικοί αποτελούν την πλειοψηφία των λεμφαδένων του παχέος εντέρου και είναι το συχνότερο σημείο λεμφαδενικής διασποράς. Οι παρακολικοί με τη σειρά τους παροχετεύουν στους **μεσοκολικούς** κατά μήκος των κυρίων αγγείων και αυτοί στους **κεντρικούς**, οι οποίοι εντοπίζονται στην έκφυση της άνω και κάτω μεσεντέριας αρτηρίας. Η λεμφική κυκλοφορία καταλήγει μέσω των τελευταίων στους **παραορτικούς λεμφαδένες** και μέσω της χυλοφόρου δεξαμενής στη συστηματική κυκλοφορία.

Το δεξιό κόλον αποχετεύεται στους άνω μεσεντέριους λεμφαδένες μέσω των μεσοκολικών λεμφαδένων ενώ αντίστοιχα το αριστερό κόλον στους κάτω μεσεντέριους λεμφαδένες. Στους κάτω μεσεντέριους λεμφαδένες αποχετεύει και το άνω 1/3 του ορθού. Η λέμφος από τα κατώτερα 2/3 οδηγείται στους υπογάστριους λεμφαδένες και στη συνέχεια στους παραορτικούς. Το κατώτερο 1/3 του ορθού αποχετεύει, τελικά, παράλληλα με τα έσω λαγόνια αγγεία, στους βουβωνικούς λεμφαδένες.

### 1.11.2 Χειρουργική Θεραπεία

Η χειρουργική θεραπεία απαιτεί την απομάκρυνση του όγκου με επαρκή ογκολογικά όρια εκτομής και του συνοδού αρτηριακού, φλεβικού και λεμφαγγειακού δικτύου en bloc μαζί με τυχόν διηθημένους γειτονικούς ιστούς. Ανάλογα με την θέση, έκταση και φυσική κατάσταση του ασθενούς, ο χειρουργός γι αυτόν τον σκοπό επιλέγει μία από τις παρακάτω χειρουργικές επεμβάσεις:

#### Δεξιά Ημικολεκτομή

Ενδείκνυται σε ασθενείς με καρκίνο του τυφλού και ανιόντος κόλου. Αφαιρούνται τα τμήματα του εντέρου που αιματώνονται από την ειλεοκολική, την δεξιά κολική και το δεξιό κλάδο της μέσης κολικής αρτηρίας, δηλαδή τα τελευταία 5 με 8 εκ. του ειλεού, το δεξιό κόλον, η ηπατική καμπή και το εγκάρσιο μέχρι το δεξιό τρίτημόριο του. Μείζονες επιπλοκές της επέμβασης συνιστούν ο τραυματισμός του ουρητήρα, του δωδεκαδακτύλου και σπάνια η ανεπάρκεια χολικού οξέος.

#### Εκτεταμένη Δεξιά Ημικολεκτομή

Ενδείκνυται σε ασθενείς με καρκίνο της ηπατικής καμπής ή του εγκάρσιου κόλου. Σε σχέση με την δεξιά ημικολεκτομή, αφαιρείται επιπροσθέτως το σύνολο του εγκάρσιου με εκτομή της μέσης κολικής αρτηρίας από το επίπεδο έκφυσής της. Γενικά, απαιτείται κινητοποίηση της σπληνικής καμπής για να επιτευχθεί αναστόμωση ελεύθερη τάσης, οπότε προκύπτει και ο κίνδυνος ιατρογενούς τραυματισμού του σπληνός. Καθώς το 90% του νερού απορροφάται από το εγγύς κόλον η εκτεταμένη αυτή εκτομή συνδέεται με χρόνια διάρροια.

#### Εγκαρσιεκτομή

Ενδείκνυται σε κακοήθειες της μεσότητας του εγκάρσιου κόλου και αφορά την εκτομή μετά την απολίνωση της μέσης κολικής αρτηρίας. Για να αποφευχθεί η τάση στο σημείο της αναστόμωσης, απαιτείται κινητοποίηση του δεξιού και αριστερού κόλου και της ηπατικής και σπληνικής καμπής, συνεπώς τίθεται ως εναλλακτική η εκτεταμένη δεξιά ημικολεκτομή. Καθώς όμως η μεσότητα του εγκάρσιου αποτελεί αρκετά σπάνια τοποθεσία ανεύρεσης πρωτοπαθούς κακοήθειας, η επέμβαση σπανίως πραγματοποιείται.

#### Αριστερή ημικολεκτομή

Ενδείκνυται σε νεοπλάσματα του αριστερού κόλου και της σπληνικής καμπής. Η εκτομή περιλαμβάνει το εγκάρσιο πέραν της περιοχής που αιματώνεται από το δεξιό κλάδο της μέσης κολικής αρτηρίας και το κατιόν έως το ορθό. Πραγματοποιείται υψηλή απολίνωση των αριστερών κολικών αγγείων ή της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, αλλά η επέμβαση μπορεί να εξατομικευτεί ανάλογα με την εντόπιση της βλάβης. Οι κύριες επιπλοκές της είναι ο τραυματισμός του σπληνός και του αριστερού ουρητήρα.

#### Σιγμοειδεκτομή

Ενδείκνυται σε νεοπλάσματα του σιγμοειδούς. Οι σιγμοειδικές αρτηρίες απολινώνονται στο ύψος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας και εκτέμνεται το σιγμοειδές. Το κατιόν και η σπληνική καμπή κινητοποιούνται και η αναστόμωση κατιόντος- ορθού πραγματοποιείται στο επίπεδο της ορθοσιγμοειδικής καμπής.

### Χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού

Ενδείκνυται σε νεοπλάσματα του άνω και μέσου τριτημορίου του ορθού. Κατά την επέμβαση κινητοποιείται η σπληνική καμπή, το κατίον και το ορθοσιγμοειδές και αφαιρείται το σιγμοειδές και το εμπλεκόμενο τμήμα του ορθού με διατήρηση των σφιγκτήρων. Αφαιρείται ταυτόχρονα το σύνολο του μεσοορθού μαζί με τον λιπώδη και λεμφικό ιστό με άθικτη την ιδίως μεσοορθική περιτονία και επαρκές περιμετρικό όριο. Η παραπάνω τεχνική αποτελεί την Ολική Μεσοορθική Εκτομή (Total Mesorectal Excision- TME)(73), η οποία μείωσε εντυπωσιακά το ποσοστό υποτροπής της νόσου μετά το χειρουργείο. Τυχόν βλάβη ή διάσπαση της περιτονίας επηρεάζει αρνητικά την έκβαση, αυξάνοντας τα ποσοστά τοπικής υποτροπής. Η αναστόμωση είναι τελικοτελική μεταξύ του κατιόντος και του κολοβώματος του ορθού (το σιγμοειδές είναι παχύτερο και λιγότερο αγγειούμενο από το κατίον, οπότε η αναστόμωσή του με το ορθό δεν συνιστάται). Σημαντική νοσηρότητα προκαλεί η διάσπαση της αναστόμωσης, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 3-20%, προκαλώντας σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας (74,75). Γι αυτό τον λόγο προτείνεται, στις επαπειλούμενες αναστομώσεις (ιδιαίτερα μετά από προηγηθείσα ακτινοθεραπεία), η διενέργεια προστατευτικής ειλεοστομίας με σκοπό να διατηρηθεί «καθαρή» η αναστόμωση και να αποφευχθεί η αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης. Μάλιστα δύο μετααναλύσεις προτείνουν τη διενέργεια προστατευτικής στομίας σε κάθε χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού, με βασικό επιχείρημα την αμελητέα νοσηρότητα αυτής σε σχέση με τη νοσηρότητα μίας πιθανής διαφυγής και επανεπέμβασης(76,77).

### Υφολική κολεκτομή

Ενδείκνυται σε σύγχρονους κολικούς όγκους σε διαφορετικά τμήματα του παχέος εντέρου, σε επιλεγμένους ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση χωρίς προσβολή του ορθού, καθώς και σε επιλεγμένους ασθενείς με σύνδρομο Lynch. Πραγματοποιείται εκτομή του αριστερού και δεξιού κόλου και αναστόμωση του τελικού ειλεού με το άνω τριτημόριο του ορθού. Παρόλο που είναι δυνατή η επίτευξη καλής ποιότητας ζωής, ο κανόνας είναι μετεγχειρητικά οι συχνές μαλακές κενώσεις. Απαραίτητη καθίσταται συνεπώς η ακριβής συμμόρφωση του ασθενούς στην κατάλληλη διαίτα και η τήρηση αυστηρών κανόνων υγιεινής με σχολαστική καθαριότητα της περιοχής.

### Εγχείρηση Hartmann

Ενδείκνυται σε παθολογικές καταστάσεις του ορθοσιγμοειδούς που δεν επιτρέπουν την εκτέλεση αναστόμωσης όπως σε φλεγμονή σε οξεία απόφραξη και σε αμφιβολία διάγνωσης. Σε αυτή την περίπτωση, εκτέμνεται το πάσχον τμήμα και συγκλείεται το κεντρικό κολόβωμα. Κεντρικότερα δημιουργείται μια τελική κολοστομία, η οποία συγκλείεται σε δεύτερο χρόνο συνήθως μετά από 2-3 μήνες.

### Κοιλοπερινεϊκή εκτομή του ορθού

Ενδείκνυται σε νεοπλάσματα του μέσου και κάτω τριτημορίου του ορθού που διηθούν τους σφιγκτήρες, σε πρωτοπαθή διαταραχή της λειτουργίας αυτών καθώς και σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι τεχνικά εφικτή η διάσωσή τους. Ο ασθενής τοποθετείται σε θέση λιθοτομής και με σύγχρονη προσπέλαση από την κοιλιακή χώρα και το περίνεο, αφαιρείται ο ορθοπρωκτικός σωλήνας και δημιουργείται μόνιμη τελική κολοστομία. Η αποκατάσταση του πυελικού εδάφους επιτυγχάνεται με πρωτοπαθή σύγκλιση, τοποθέτηση έλικας τελικού ειλεού, παρεμβολή του σώματος της μήτρας ή με την τοποθέτηση μη απορροφήσιμου πλέγματος.

## Ενδοσκοπική εκτομή

Ενδείκνυται για νεοπλάσματα που επεκτείνονται στο βλεννογόνιο ή υποβλεννογόνιο του παχέος εντέρου και η πιθανότητα λεμφικής επέκτασης είναι αμελητέα. Οι τεχνικές που εφαρμόζονται είναι η ενδοσκοπική βλεννογονική εκτομή (Endoscopic mucosal resection-EMR) και η ενδοσκοπική υποβλεννογονία διατομή (Endoscopic submucosal dissection-ESD). Με την εφαρμογή των παραπάνω, ο εξειδικευμένος ενδοσκόπος είναι σε θέση να αφαιρέσει πολύποδες μεγέθους μέχρι 2εκ. και >2 εκ. αντίστοιχα, με κύριες επιπλοκές της θεραπείας την αιμορραγία και τη διάτρηση του εντέρου.

### 1.11.3 Επικουρική Θεραπεία

Η επικουρική θεραπεία στον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι κυρίως η χημειοθεραπεία, ενώ στον καρκίνο του ορθού θέση έχει τόσο η χημειοθεραπεία όσο και η ακτινοβολία.

Τα κύρια χημειοθεραπευτικά φάρμακα στον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι τα εξής: 5-φθοριοουρακίλη(5-FU), καπεσιταμπίνη, οξαλιπλατίνα, λευκοβορίνη και ιρινοτεκάνη. Στόχος της χημειοθεραπείας είναι η αντιμετώπιση μικρομεταστάσεων που δεν έχουν ανιχνευθεί στον ακτινολογικό έλεγχο και η αύξηση της ευαισθησίας των καρκινικών κυττάρων στην ακτινοβολία. Αντίστοιχα, στόχος της ακτινοθεραπείας είναι η μείωση της πιθανότητας τοπικής υποτροπής και η μετατροπή μη εξαιρέσιμου όγκου σε εξαιρέσιμο, με σκοπό την χειρουργική αφαίρεση σε υγιή όρια. Η χρήση των ανωτέρω μεθόδων προεγχειρητικά συνιστά την εισαγωγική ή νεο-επικουρική (neoadjuvant) θεραπεία.

#### 1.11.3.1 Ενδείξεις χορήγησης επικουρικής θεραπείας

### **Καρκίνος Παχέος Εντέρου**

Σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου **σταδίου I** δεν συνιστάται επικουρική χημειοθεραπεία.

Σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου **σταδίου II** συνιστάται επικουρική χημειοθεραπεία διάρκειας 6 μηνών μόνο σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου. Τέτοιος κίνδυνος εμφανίζεται σε περίπτωση διάτρησης, απόφραξης, όγκου που διηθεί αγγεία, λεμφαγγεία ή νεύρα. Επίσης, κρίνεται σκόπιμη σε νεόπλασμα T4 ή χαμηλής ιστολογικής διαφοροποίησης καθώς και στην περίπτωση που κατά την εγχείρηση αφαιρέθηκαν ≤12 λεμφαδένες ή ανευρέθησαν αβέβαια ή θετικά όρια εκτομής. Η επικουρική θεραπεία προσφέρει απόλυτη βελτίωση της πενταετούς επιβίωσης σε ασθενείς σταδίου II ίση με 3,6%(78), γι'αυτό και δεν προτείνεται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου ή ηλικιωμένους άνω των 70 ετών, αλλά το όφελος θα πρέπει να σταθμίζεται κάθε φορά σε σχέση με τις πιθανές παρενέργειες της.

Σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου **σταδίου III** συνιστάται, εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη, επικουρική χημειοθεραπεία διάρκειας 6 μηνών. Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε περιπτώσεις μη πλήρους εξαίρεσης του όγκου.

Για τον μεταστατικό καρκίνο η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παθολογικής Ογκολογίας (European Society for Medical Oncology- ESMO) προτείνει:

Σε ασθενείς με R0 εξαιρέσιμες ηπατικές ή πνευμονικές μεταστάσεις και χωρίς αντενδείξεις είναι δυνατή η αρχική εκτομή του πρωτοπαθούς και μεταστατικού όγκου.

Σε ασθενείς με πιθανώς εξαιρέσιμο μεταστατικό όγκο, ο στόχος είναι η μετατροπή του όγκου σε εξαιρέσιμο με τη χρήση χημειοθεραπείας και στη συνέχεια η χειρουργική εκτομή.

Συνεπώς στους ασθενείς αυτούς δίνεται η πλέον επιθετική γραμμή χημειοθεραπείας, καθώς με την εκτομή επιτυγχάνεται η καλύτερη δυνατή επιβίωση.

Σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο όγκο, στόχος είναι η χορήγηση παρηγορικής χημειοθεραπείας, με δυνατή τη χρήση της ηλεκτροκαυτηρίασης σε περίπτωση ολιγομεταστατικής νόσου

## Καρκίνος του ορθού (79,80)

Στις πλέον πρώιμες και ευνοϊκές περιπτώσεις, κυρίως στους κακοήθεις πολύποδες συνίσταται τοπική ενδοσκοπική χειρουργική θεραπεία όπως η TEM, εφόσον είναι δυνατή η R0 εκτομή .

Σε όγκους που έχουν διηθήσει τον υποβλεννογόνιο (T1) ή τον μυϊκό χιτώνα (T2) ο κίνδυνος υποτροπής λόγω υπολειμματικών καρκινικών κυττάρων ή μετάστασης σε τοπικούς λεμφαδένες είναι μεγάλος ( $\geq 10\%$ ), οπότε συνίσταται η ριζική αφαίρεση με ολική εκτομή του μεσοορθού. Η ριζική αυτή εκτομή προτιμάται καθώς η χειρουργική θεραπεία διάσωσης μετά από υποτροπή αποφέρει φτωχά αποτελέσματα. Χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε περίπτωση που αντενδείκνυται η χειρουργική θεραπεία. Αντιθέτως, τοπική ραδιοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική της εκτομής μόνη της ή σε συνδυασμό με χημειοακτινοθεραπεία.

Σε όγκους T3 χωρίς διήθηση του κυκλικού ορίου εκτομής και σε όγκους T4 με περιορισμένη διήθηση του περιτοναίου, συνίσταται προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, ακολουθούμενη από ολική εκτομή του μεσοορθού. Η ίδια οδηγία ισχύει και για τους T2 όγκους ευρισκόμενους πολύ χαμηλά (και ιδιαίτερα του πρόσθιου ορθού) καθώς η απόσταση από το κυκλοτερές όριο είναι πολύ μικρή.

Σε τοπικά προχωρημένους όγκους (T3 με θετικό το κυκλοτερές όριο ή T4 με επέκταση σε όργανα όχι ευκόλως εξαιρέσιμα) συνίσταται προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία με βάση τη 5-FU και χειρουργική εκτομή μετά από 6-8 εβδομάδες από την ολοκλήρωση της ΧΜΘ.

Σε κάθε περίπτωση προτιμάται η προεγχειρητική από την μετεγχειρητική επικουρική θεραπεία, καθώς είναι πιο αποτελεσματική και λιγότερο τοξική από τη δεύτερη.

Σε μεταστατική νόσο, η επιλογή της θεραπείας εξατομικεύεται με βάση τον ασθενή, την έκταση της νόσου, την εξαιρεσιμότητα του πρωτοπαθούς και του μεταστατικού όγκου και την ανάγκη συρρίκνωσης ή υποσταδιοποίησης. Με βάση τα παραπάνω κριτήρια:

- Έαν ο πρωτοπαθής και μεταστατικός όγκος είναι εξαρχής εξαιρέσιμοι και ο ασθενής κατάλληλος για εντατική θεραπεία, συνίσταται προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Μετά από 6-8 εβδομάδες, προτείνεται επαναξιολόγηση και χειρουργική εκτομή μετά από 3 μήνες ή όταν κριθεί κατάλληλο.
- Σε πιθανώς εξαιρέσιμο όγκο, σκοπός της θεραπείας είναι η μετατροπή του σε εξαιρέσιμο, συνεπώς προτείνεται σχήμα χημειοθεραπείας με υψηλά ποσοστά απόκρισης. Οι ασθενείς πρέπει στη συνέχεια να αξιολογούνται τακτικά, καθώς η μέγιστη απόκριση εμφανίζεται μετά από 12-16 εβδομάδες θεραπείας και να χειρουργούνται όποτε αυτό θεωρηθεί δυνατό.
- Σε μη εξαιρέσιμους όγκους, σκοπός της θεραπείας είναι η βέλτιστη ποιότητα ζωής και η ανακούφιση των συμπτωμάτων που προκαλούνται από τον πρωτοπαθή ή μεταστατικό όγκο. Συνίσταται συστηματική χημειοθεραπεία στους ασθενείς, εφόσον είναι ανεκτή, ενώ σε αντίθετη περίπτωση χορηγείται παρηγορητική αγωγή. Χειρουργική αφαίρεση του πάσχοντος τμήματος ή ενδοσκοπική πρόθεση πρέπει να ληφθεί υπόψιν σε περίπτωση απόφραξης ή αιμορραγίας.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> : ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2.1 Υλικό και μέθοδος

Η παρούσα αποτελεί μια αναδρομική μελέτη των 249 ασθενών της Δ' Χειρουργικής Κλινικής Νοσοκομείου Γ.Παπανικολάου Θεσσαλονίκης και της Α' Χειρουργικής Κλινικής Νοσοκομείου 401 ΓΣΝΑ που χειρουργήθηκαν για πρωτοπαθή καρκίνο του παχέος εντέρου στις ανώτερες κλινικές το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2010- Δεκέμβριος 2016. Εξαιρέθηκαν από τη μελέτη οι ασθενείς εκείνοι που αντιμετωπίστηκαν για υποτροπή της νόσου, στα πλαίσια παρηγορικής θεραπείας καθώς και εκείνοι που κατέληξαν κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Στους ασθενείς διενεργήθηκε προεγχειρητική ακτινογραφία θώρακος, ΗΚΓ, αξονική τομογραφία θώρακος και άνω-κάτω κοιλίας, κολonosκόπηση και εργαστηριακός αιματολογικός έλεγχος (γενική αίματος, γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη ορού και βιοχημικός έλεγχος). Σε επιλεγμένους ασθενείς διενεργήθηκαν κυστεοσκόπηση και ερευνητική λαπαροσκόπηση. Τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν σε αρχείο Microsoft Excel για στατιστική ανάλυση. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως  $p < 0,05$  και τα διαστήματα εμπιστοσύνης CI 95%.

Για την ιστολογική εξέταση των χειρουργικών παρασκευασμάτων, ελήφθησαν δείγματα από τον ιστό του όγκου και των τοποπεριοχικών λεμφαδένων τα οποία μονιμοποιήθηκαν σε φορμόλη 10% για 48-72 ώρες. Μετά την έγκλεισή τους σε παραφίνη, τα δείγματα κοπήκαν με τη χρήση μικροτόμου σε διατομές 4  $\mu\text{m}$  και χρώστηκαν με χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης.

## 2.2 Αποτελέσματα

Στη μελέτη συγκεντρώθηκαν συνολικά 249 ασθενείς, με την επίπτωση να αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας. Ο νεότερος ασθενής διεγνώσθη σε ηλικία 36 ετών (λόγω διαταραχών κενώσεων), ενώ ο γηραιότερος σε ηλικία 94 ετών (λόγω αποφρακτικού ειλεού). Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 70,77 έτη, με τυπική απόκλιση 11,09 έτη. Μεγαλύτερη επίπτωση παρουσιάστηκε στην ηλικία 70-79 ετών, με μικρή πτώση σε αυτήν των 80-89. Το 85% των ασθενών είναι ηλικίας 60-89 έτη, ενώ αντιθέτως σε ηλικία άνω των 90 ετών εμφανίστηκαν μόνο 2 ασθενείς.

Ηλικία κατά τη διάγνωση	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου
30-39	3	1,2%
40-49	10	4,0%
50-59	22	8,8%
60-69	67	26,9%
70-79	85	34,1%
80-89	60	24,1%
90-99	2	0,8%

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Ηλικία κατά τη διάγνωση ορθοκολικού καρκίνου

Στο δείγμα παρατηρήθηκε διαφοροποίηση στον αριθμό των ασθενών ανάλογα με το φύλο. Πάσχοντες με καρκίνο παχέος εντέρου βρέθηκαν 103 άνδρες και 81 γυναίκες με αναλογία 1,27:1, ενώ η αναλογία ανδρών γυναικών με καρκίνο του ορθού ήταν 1,7:1 ( 41 άνδρες: 24 γυναίκες) . Συνολικά οι ασθενείς ήταν 144 άνδρες και 105 γυναίκες με αναλογία ανδρών:γυναικών 1,37:1.

Σχετικά με την εντόπιση του κακοήθους όγκου, το μεγαλύτερο ποσοστό (71 περιπτώσεις, 28,5% του συνολικού αριθμού) ανευρέθη στο σιγμοειδές, με δεύτερη συχνότερη το ορθό ( 65 περιπτώσεις, 26% του συνολικού αριθμού). Μεταξύ των δύο φύλων, παρατηρήθηκε ότι οι άνδρες εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό καρκίνο του σιγμοειδούς και του ορθού, αντίθετα οι γυναίκες εμφάνισαν συχνότερα καρκίνο του τυφλού και του ανιόντος κόλου. Σε 10 περιπτώσεις (4%) παρουσιάστηκαν σύγχρονοι όγκοι σε 2 περιοχές του παχέος εντέρου, οι οποίοι εντοπίστηκαν μετά απο κολονοσκόπηση και αφαιρέθηκαν χειρουργικά.

Εντόπιση	Ανδρες		Γυναίκες		Συνολικά	
	Ασθενείς	Ποσοστό(%)	Ασθενείς	Ποσοστό(%)	Ασθενείς	Ποσοστό(%)
Τυφλό	14	9,7%	16	15,4%	30	12,0%
Σκωληκοειδής απόφυση	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Ανιόν κόλον	11	7,6%	11	10,6%	22	8,8%
Ηπατική καμπή	11	7,6%	4	3,8%	15	6,0%
Εγκάρσιο κόλον	4	2,8%	2	1,9%	6	2,4%
Σπληνική καμπή	5	3,4%	4	3,8%	9	3,6%
Κατιόν κόλον	4	2,8%	3	2,9%	7	2,8%
Σιγμοειδές	45	31,0%	26	25,0%	71	28,5%
Ορθοσιγμοειδική συμβολή	7	4,8%	7	6,7%	14	5,6%
Ορθό	41	28,3%	24	23,1%	65	26,1%
Σύγχρονοι όγκοι	3	2,1%	7	6,7%	10	4,0%

ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Εντόπιση του όγκου σε σχέση με το φύλο του ασθενούς

Το μέγεθος του όγκου ελήφθη επίσης υπόψιν στην έρευνα. Ο κακοήθης όγκος μετρήθηκε σε όλες τις διαστάσεις του και χαρακτηρίστηκε με βάση τη μεγαλύτερη διάμετρο. Το μέσο μέγεθος ήταν 4,7 εκατοστά με το διάμεσο στα 4,5 εκ. και τη τυπική απόκλιση στα 1,84 εκ. Αναλυτικότερα στο δεξιό κόλον το μέσο μέγεθος του όγκου ανερχόταν στα 5,27 εκατοστά, στο εγκάρσιο 4,86 εκατοστά, στο αριστερό κόλον 4,91 εκατοστά, ενώ στο ορθό 4,17 εκατοστά. Ο μεγαλύτερος σε διαστάσεις όγκος μετρήθηκε στα 13,5 εκατοστά προκαλώντας απόφραξη του ανιόντος, ενώ ο μικρότερος με μέγεθος 1,2 εκατοστά ανευρέθη στο ορθό στα πλαίσια διερεύνησης αναιμίας.

Από το σύνολο των 249 ασθενών που διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, οι 69, ήτοι το 27,7%, παρουσιάστηκαν με εικόνα οξείας χειρουργικού προβλήματος. Συχνότερο αίτιο ανάγκης για άμεση χειρουργική επέμβαση ήταν ο αποφρακτικός ειλεός σε καρκίνο του δεξιού αλλά και του αριστερού κόλου.

Σε περιβάλλον εξωτερικού ιατρείου προσήλθαν οι λοιποί 180 ασθενείς. Συχνότερο σύμπτωμα σε εντόπιση της νόσου στο δεξιό κόλον ήταν το κοιλιακό άλγος, ακολουθούμενο από την αδυναμία-καταβολή λόγω αναιμίας. Αντιθέτως στο αριστερό κόλον, πλέον σύνηθες σύμπτωμα ήταν οι διαταραχές των κενώσεων (30% του συνόλου των ψυχρών περιστατικών του αριστερού κόλου) ακολουθούμενο από την εμφάνιση αδυναμίας- αναιμίας. Σε 12 (4,8%) ασθενείς η κακοήθεια εντοπίστηκε στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου με κολονοσκόπηση, ενώ 6 ήταν οι ασθενείς στους οποίους ανευρέθη σε τυχαίο έλεγχο.

Αρχική εμφάνιση νόσου	ΔΕΞΙΟ ΚΟΛΟΝ		ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΚΟΛΟΝ		ΣΥΝΟΛΟ	
	Ασθενείς	Ποσοστό	Ασθενείς	Ποσοστό	Ασθενείς	Ποσοστό
<b>ΟΞΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ</b>	14	17,70%	55	32,40%	69	27,70%
Οξεία αιμορραγία	3	3,80%	24	14,10%	27	10,80%
Αποφρακτικός ειλεός	9	11,40%	25	14,70%	34	13,70%
Οξεία κοιλία- Περιτονίτιδα	2	2,50%	6	3,50%	8	3,20%
<b>ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ</b>	65	82,30%	115	67,60%	180	72,30%
Διαταραχές κενώσεων	2	2,50%	52	30,60%	54	21,70%
Αναιμία - Αδυναμία	19	24,10%	27	15,90%	46	18,50%
Κοιλιακό άλγος	23	29,10%	8	4,70%	31	12,40%
Χρόνια αιμορραγία	7	8,90%	10	5,90%	17	6,80%
Εύρημα Κολονοσκόπησης	5	6,30%	7	4,10%	12	4,80%
Απώλεια βάρους	4	5,10%	6	3,50%	10	4,00%
Μάζα κοιλίας	2	2,50%	1	0,60%	3	1,20%
Εύρημα CT	2	2,50%	0	0,00%	2	0,80%
Εύρημα Κλινικής Εξέτασης	0	0,00%	2	1,20%	2	0,80%
Εύρημα ΥΠΧ κοιλίας	1	1,30%	1	0,60%	2	0,80%
Αιματοουρία	0	0,00%	1	0,60%	1	0,40%

ΠΙΝΑΚΑΣ 10: Αρχική κλινική εικόνα της νόσου ανάλογα με την εντόπισή της

Η συχνότερη χειρουργική επέμβαση που διενεργήθηκε ήταν η σιγμοειδεκτομή (54 επεμβάσεις, 21,6%) ακολουθούμενη από την χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού (46 επεμβάσεις, 18,4%) και την εκτεταμένη δεξιά ημικολεκτομή (42 επεμβάσεις, 16,9%). Σε σύνολο 249 επεμβάσεων, ανευρέθηκαν 10(4%) παρασκευάσματα με θετικά μικροσκοπικά όρια εκτομής (R1 εκτομή). Όλες οι επεμβάσεις έγιναν ανοιχτά πλην δύο περιπτώσεων ενδοσκοπικής αφαίρεσης χαμηλόβαθμης κακοήθειας του ορθού.

Από τις 15 περιπτώσεις μεμονωμένων ηπατικών μεταστάσεων, οι 6 αντιμετωπίστηκαν με ταυτόχρονη αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου και της μεταστατικής εστίας(5 περιπτώσεις χειρουργικής αφαίρεσης, 1 καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες). Σε έναν ασθενή ακολουθήθηκε η liver first προσέγγιση, ενώ στους υπόλοιπους 8 διενεργήθηκε εκτομή του πρωτοπαθούς και σε δεύτερο χρόνο (5-10 μήνες αργότερα) του δευτεροπαθούς όγκου.

Είδος χειρουργικής επέμβασης	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου
Σιγμοειδεκτομή	49	19,7%
Εκτεταμένη δεξιά ημικολεκτομή	42	16,9%
Χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού	42	16,9%
Δεξιά ημικολεκτομή	33	13,3%
Χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθοσιγμοειδούς	29	11,6%
Αριστερή ημικολεκτομή	16	6,4%
Κοιλοπερινεϊκή εκτομή ορθού	15	6,0%
Υφολική κολεκτομή	3	1,2%
Ενδοσκοπική αφαίρεση	2	0,8%
Σιγμοειδεκτομή + Άτυπη ηπατεκτομή	2	0,8%
Αριστερή ημικολεκτομή + Δεξιά ημικολεκτομή	2	0,8%
Σιγμοειδεκτομή + RF ήπατος	1	0,4%
Σιγμοειδεκτομή + Αριστερή ημικολεκτομή	1	0,4%
Αριστερή ημικολεκτομή + Σπληνεκτομή	1	0,4%
Σιγμοειδεκτομή + Υστερεκτομή	1	0,4%
Άτυπη δεξιά ηπατεκτομή, τμηματεκτομή ήπατος + Μετά από 6 μήνες:Χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού	1	0,4%
Χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού + Μετά από 5 μήνες αριστερή ηπατεκτομή	1	0,4%
Δεξιά ημικολεκτομή + Σιγμοειδεκτομή	1	0,4%
Δεξιά ημικολεκτομή + Άτυπη ηπατεκτομή	1	0,4%
Δεξιά ημικολεκτομή + Δεξιά ηπατεκτομή	1	0,4%
Χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού + Μετά από 6 μήνες: Τμηματεκτομή ήπατος	1	0,4%
Χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού + Μετά από 1 χρόνο: Δεξιά ηπατεκτομή	1	0,4%
Χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού + Μετά από 6 μήνες: Δεξιά ηπατεκτομή	1	0,4%
Σιγμοειδεκτομή + Τμηματεκτομή ήπατος	1	0,4%
Σιγμοειδεκτομή + Μετά από 10 μήνες: Τμηματεκτομή ήπατος	1	0,4%

ΠΙΝΑΚΑΣ 11: Είδος χειρουργικής επέμβασης

Ο μέσος όρος λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν με τη χειρουργική θεραπεία ήταν 26,6, με τους περισσότερους να φτάνουν τους 92 σε υφολική κολεκτομή, ενώ οι λιγότεροι που ανευρέθηκαν ήταν 5 σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή ορθού. Σε 24 περιπτώσεις ανευρέθηκαν στην παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος λιγότεροι από 12 λεμφαδένες, αριθμός που θεωρείται απαραίτητος για την σωστή σταδιοποίηση.

Σε σύνολο 46 επεμβάσεων χαμηλής πρόσθιας εκτομής ορθού, στις 24 (52,1%) από αυτές διενεργήθηκε προφυλακτική ειλεοστομία.

Έτος	Επεμβάσεις ΧΠΕ ορθού	Προφυλακτική ειλεοστομία
2010	4	2
2013	3	2
2012	7	3
2015	6	3
2014	8	4
2011	9	5
2016	9	5

ΠΙΝΑΚΑΣ 12: Διενέργεια προφυλακτικής ειλεοστομίας ανά έτος σε ΧΠΕ ορθού

Αναφορικά με τη διαφοροποίηση των κακοηθειών, στο μεγαλύτερο ποσοστό (207 περιπτώσεις, 83%) περιγράφονται όγκοι μέσης διαφοροποίησης. Καλής διαφοροποίησης χαρακτηρίστηκαν 15(6%) περιπτώσεις και χαμηλής διαφοροποίησης 26 (10%) περιπτώσεις. Σε μία περίπτωση παρουσιάστηκε, με άλγος δεξιάς κοιλιακής χώρας, αδιαφοροποίητο νεόπλασμα ανιόντος κόλου.

Όσον αφορά στη μορφολογία, το ήμισυ των εξαιρούμενων όγκων (129 περιπτώσεις, 51,8%) ήταν ελκωτικού τύπου, εκ των οποίων το 27,9% (36 περιπτώσεις) παρουσίασε πινακοειδές ελκωτικό πρότυπο ανάπτυξης. Αμιγώς διηθητικές εξεργασίες εμφάνισαν 8 ασθενείς (3%), με 4 εξ' αυτών να εντοπίζονται στο σιγμοειδές. Αντίστοιχα, εικόνα πολυποειδούς ανάπτυξης βρέθηκε σε 37 παρασκευάσματα (14,8%), ενώ αμιγώς εξωφυτική εξεργασία παρατηρήθηκε σε 25 (10%). Σε 50 ασθενείς ο όγκος εμφάνισε μεικτό μορφολογικό πρότυπο με περιοχές εξέλκωσης, διήθησης και εξωφυτικής ανάπτυξης. Ανεξαρτήτως μορφολογίας, η κακοήθεια προκάλεσε απόφραξη του αυλού σε 64 (25,7%) ασθενείς, με 33 (51,5%) εξ' αυτών να εμφανίζουν εικόνα αποφρακτικού ειλεού.

Μορφολογία όγκου	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επί του συνόλου
Ελκωτικός	114	45,8%
Πολυποειδής	37	14,9%
Εξωφυτικός	25	10,0%
Στενωτικός	15	6,0%
Διηθητικός	8	3,2%
Μεικτού τύπου	50	20,1%

ΠΙΝΑΚΑΣ 13: Μορφολογία του όγκου

Η παθολογοανατομική ανάλυση κατέδειξε 248 περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος, εκ των οποίων οι 231 (93,1%) χαρακτηρίστηκαν ως αμιγή αδενοκαρκινώματα. Τα υπόλοιπα 17 (6,9%) αναγνωρίστηκαν ως βλεννώδη αδενοκαρκινώματα, λόγω της εξεσημασμένης, σε ποσοστό άνω του 50%, παραγωγής εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου βλέννης σε αυτά. Παρατηρήθηκε τελικά και μία περίπτωση σαρκοματοειδούς καρκινώματος ορθοπρωκτικής συμβολής, ένας εξαιρετικά σπάνιος όγκος με 22 περιγεγραμμένες περιπτώσεις έως το 2011 (81).

Χρησιμοποιώντας το σύστημα σταδιοποίησης TNM κατά AJCC/UICC οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το παθολογοανατομικό στάδιο της κακοήθειας. Σε σύνολο 249 ασθενών, 5 (2%) διαγιγνώστηκαν σε στάδιο 0, 45 (18%) σε στάδιο I, 83 (33,3%) σε στάδιο II και 95(38,2%) σε στάδιο III. Απομακρυσμένες μεταστάσεις (στάδιο IV) εμφάνισαν 21 (8,4%) ασθενείς.

Καθώς, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού εμφανίζουν διαφορές μεταξύ τους ως προς το στάδιο εμφάνισης της νόσου, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν ανάλογα με την εντόπιση της κακοήθειας. Όλοι οι ασθενείς με σύγχρονους όγκους παρουσίασαν κακοήθεια στο παχύ έντερο, υπολογίστηκαν συνεπώς σε αυτή την ομάδα, με στάδιο νόσου αυτό της πιο προχωρημένης κακοήθειας.

Στάδιο	T	N	M	Αριθμός Ασθενών	Ποσοστό Ασθενών
0	Tis	N0	M0	3	1,6%
I	T1	N0	M0	5	2,7%
	T2	N0	M0	23	12,5%
IIA	T3	N0	M0	59	32,1%
IIB	T4a	N0	M0	6	3,3%
IIIC	T4b	N0	M0	1	0,5%
III A	T1-T2	N1/N1c	M0	0	0,0%
	T1	N2a	M0	0	0,0%
III B	T3-T4a	N1/N1c	M0	35	19,0%
	T2-T3	N2a	M0	5	2,7%
	T1-T2	N2b	M0	0	0,0%
III C	T4a	N2a	M0	6	3,3%
	T3-T4a	N2b	M0	22	12,0%
	T4b	N1-N2	M0	2	1,1%
IVA	κάθε T	κάθε N	M1a	15	8,2%
IVB	κάθε T	κάθε N	M1b	2	1,1%
IVC	κάθε T	κάθε N	M1c	0	0,0%

ΠΙΝΑΚΑΣ 14: Στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου

Στάδιο	T	N	M	Αριθμός Ασθενών	Ποσοστό Ασθενών
0	Tis	N0	M0	2	3,1%
I	T1	N0	M0	1	1,5%
	T2	N0	M0	16	24,6%
IIA	T3	N0	M0	17	26,2%
IIB	T4a	N0	M0	0	0,0%
IIIC	T4b	N0	M0	0	0,0%
III A	T1-T2	N1/N1c	M0	2	3,1%
	T1	N2a	M0	0	0,0%
III B	T3-T4a	N1/N1c	M0	15	23,1%
	T2-T3	N2a	M0	3	4,6%
	T1-T2	N2b	M0	1	1,5%
III C	T4a	N2a	M0	0	0,0%
	T3-T4a	N2b	M0	4	6,2%
	T4b	N1-N2	M0	0	0,0%
IVA	κάθε T	κάθε N	M1a	4	6,2%
IVB	κάθε T	κάθε N	M1b	0	0,0%
IVC	κάθε T	κάθε N	M1c	0	0,0%

ΠΙΝΑΚΑΣ 15: Στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση ασθενών με καρκίνο του ορθού

Σε σύνολο 19 ασθενών, οι οποίοι παρουσίασαν μεμονωμένη μεταστατική νόσο, η πλειοψηφία αυτών (15 περιπτώσεις, 79%) εμφάνισε μεταστάσεις στο ήπαρ, με 3 ασθενείς να εμφανίζουν μεταστάσεις στον πνεύμονα, και 1 ασθενής μετάσταση στην ωοθήκη. Σε 2 ασθενείς εντοπίστηκαν πολλαπλές μεταστατικές εστίες, κατατάσσοντας τους στο στάδιο IVB.

Στάδιο κατά τη διάγνωση	Κόλον	Ορθό	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό(%) του συνόλου
Στάδιο 0	3 (1,6%)	2(3,1%)	5	2,0%
Στάδιο I	28(15,2%)	17(26,2%)	45	18,1%
Στάδιο II	66(35,9%)	17(26,2%)	83	33,3%
Στάδιο III	70(38%)	25(38,5%)	95	38,2%
Στάδιο IV	17(9,2%)	4(6,2%)	21	8,4%

ΠΙΝΑΚΑΣ 16: Στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού

## 2.3 Συζήτηση

Ο καρκίνος παχέος εντέρου και ορθού αποτελεί μία από τις συχνότερες κακοήθειες παγκοσμίως, με επίπτωση που αναμένεται να αυξηθεί κατά 60% μέχρι το 2030(1). Αυτή η αύξηση αποδίδεται στην στροφή των αναπτυσσόμενων χωρών στο δυτικό τρόπο ζωής, που χαρακτηρίζεται από τη μειωμένη σωματική δραστηριότητα, την αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένων τροφών και από τη συστηματική χρήση προϊόντων καπνού και αλκοόλ.

Στις πλέον ανεπτυγμένες χώρες, παρατηρείται μείωση της θνητότητας, με σταθερή ή μειούμενη επίπτωση(1), χάρη στην πρωιμότερη διάγνωση (23,50,51), στην αποτελεσματικότερη θεραπεία ή στο συνδυασμό αυτών. Επίσης, κανόνας για τις ανεπτυγμένες χώρες είναι πλέον η καταχώρηση των νεοδιαγνωσθέντων νεοπλασιών γενικότερα σε διεθνείς βάσεις δεδομένων με σκοπό τη μελέτη, την εξαγωγή συμπερασμάτων και τη συνεργασία των κλινικών και νοσοκομείων σε επίπεδο ευρύτερο του εθνικού. Καθώς στην Ελλάδα δεν υπάρχει τέτοια οργανωμένη δομή, επιχειρήθηκε μέσα από την παρούσα έρευνα να μελετηθούν οι ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού που χειρουργήθηκαν σε δύο τριτοβάθμια νοσοκομεία της Ελλάδος, με σκοπό την σύγκριση της παρούσας κατάστασης στην Ελλάδα με αυτή των υπόλοιπων ανεπτυγμένων χωρών. Αξίζει να σημειωθεί ότι η Ελλάδα παρουσιάζει την δεύτερη χαμηλότερη θνητότητα από κολοροθικό καρκίνο (21,8 θάνατοι ανά 100.000 πληθυσμού), μετά την Κύπρο (19,6 θάνατοι ανά 100.000 πληθυσμού) στην Ε.Ε των 28(33).

### 2.3.1 Συσχέτιση με διεθνή βιβλιογραφία

Στους ασθενείς της μελέτης, η αναλογία ανδρών: γυναικών ήταν 1,37:1 που προσεγγίζει το 1,44:1 της διεθνούς κοινότητας. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου συγκεκριμένα η αναλογία διαμορφώθηκε στο 1,27:1 (διεθνή στατιστικά 1,29:1), ενώ στον καρκίνο του ορθού στο 1,7:1 (διεθνή στατιστικά 1,75:1). Συνεπώς, στην παρούσα έρευνα η αναλογία ασθενών μεταξύ των δύο φύλων συμβαδίζει με τα διεθνή δεδομένα με μικρές αποκλίσεις.

Αναφορικά με την ηλικία, η επίπτωση του καρκίνου στους ασθενείς της μελέτης ακολούθησε την παγκόσμια τάση, με σταδιακή αύξηση από την ηλικία των 50 ετών. Το υψηλότερο ποσοστό των ασθενών, ήτοι το 34,1%, παρουσίασε την νόσο στην 8<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής με το αντίστοιχο ποσοστό στο Ηνωμένο Βασίλειο τα έτη 2013-2015 να κυμαίνεται στο 31%. Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει αποκτήσει η επίπτωση της νόσου στις νεότερες ηλικίες <50 ετών, η οποία βρίσκεται σε σταθερή άνοδο(53). Στην παρούσα εργασία, οι ασθενείς νεότεροι των 50 ετών αντιπροσωπεύουν το 5,2% του συνόλου των περιπτώσεων, με το αντίστοιχο ποσοστό στο Ηνωμένο Βασίλειο να αγγίζει το 6,2% και στις ΗΠΑ το 10%(38). Δεν υπήρξε ασθενής ηλικίας μικρότερης των 30 ετών (συχνότητα διεθνούς βιβλιογραφίας 0,8%), γεγονός που μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στο περιορισμένο δείγμα ασθενών.

Το μέγεθος του όγκου αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη επιβίωσης, με έρευνες να υποστηρίζουν το μέγεθος των 4 εκ.(57) ή των 5 εκ.(87) ως οριακή τιμή. Στην παρούσα έρευνα με χρήση του ορίου των 5 εκατοστών, το 56% των ασθενών (140 περιπτώσεις) έφεραν όγκο μικρότερο του ορίου, ενώ στο 46% των ασθενών (109 περιπτώσεις) παρατηρήθηκε όγκος  $\geq$  5εκ. με συνεπακόλουθη αρνητική πρόγνωση λόγω αυτού.

Σχετικά με την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου, η συχνότερη θέση του ήταν το σιγμοειδές με δεύτερη συχνότερη το ορθό. Αυτό το αποτέλεσμα έρχεται σε αντίθεση με τη υπάρχουσα βιβλιογραφία, στην οποία αναφέρεται το ορθό ως η πιο συχνή εντόπιση. Αντιθέτως, επιβεβαιώθηκαν τα αυξημένα ποσοστά του καρκίνου του τυφλού και ανιόντος κόλου στις γυναίκες καθώς και του καρκίνου του σιγμοειδούς και του ορθού στους άνδρες σε σχέση με το άλλο φύλο.



Η κλινική εμφάνιση των ασθενών ήταν η τυπική αυτής του κολοορθικού καρκίνου. Το 27,7% των ασθενών προσήλθε ως επείγον χειρουργικό πρόβλημα, ποσοστό συγκρίσιμο με αυτά ξένων σειρών: 15,7%(59), 22,2%(91), 25%(40), 36,3%(92). Στους ασθενείς με εντόπιση κακοήθειας στο δεξιό κόλον προέχον σύμπτωμα ήταν το κοιλιακό άλγος (29,1% των περιπτώσεων), ενώ στο αριστερό κόλον εμφανίστηκαν στο μεγαλύτερο ποσοστό διαταραχές κενώσεων(30,6% των περιπτώσεων).

Η χειρουργική θεραπεία που επιλέχθηκε ήταν ανάλογη της εντόπισης του όγκου, συνεπώς η συχνότερη χειρουργική επέμβαση που εκτελέστηκε ήταν η σιγμοειδεκτομή ακολουθούμενη από την χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού και την εκτεταμένη δεξιά ημικολεκτομή. Μικροσκοπικά θετικά (R1) όρια εκτομής ανευρέθησαν σε 10 ιστολογικές εξετάσεις χωρίς κάποια στατιστική σημαντική διαφορά σχετικά με την εντόπιση της νόσου, ποσοστό χαμηλό σχετικά με τη διεθνή βιβλιογραφία (68,93,94).

Σχετικά με την αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού διενεργήθηκαν 46 επεμβάσεις χαμηλής πρόσθιας εκτομής με την μέθοδο της ολικής εκτομής του μεσοορθού και 15 επεμβάσεις κοιλιοπερινεϊκής εκτομής του ορθού. Η αναλογία αυτή της τάξεως 75-25(%) είναι σύμφωνη με τα διεθνή δεδομένα 70-30(%) (93), 86-14(%) (94), 69-31(%) (95) με αποτέλεσμα να αποφεύγεται όσο είναι δυνατόν το φτωχό ογκολογικό αποτέλεσμα της δεύτερης(65).

Η διενέργεια προστατευτικής ειλεοστομίας διενεργήθηκε σε 23 από τις 46 επεμβάσεις (52,1%) χαμηλής πρόσθιας εκτομής του ορθού. Το χαμηλό αυτό δείγμα δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την υιοθέτηση αυτής της τεχνικής, η οποία προτείνεται τουλάχιστον σε περιπτώσεις επαπειλούμενης αναστόμωσης (79).

Σε 24 περιπτώσεις ανευρέθηκαν λιγότεροι από 12 λεμφαδένες στο παθολογοανατομικό παρασκεύασμα. Το όριο αυτό των εξαιρούμενων λεμφαδένων, με την εισαγωγή της προεγχειρητικής θεραπείας βρίσκεται υπό συζήτηση (67,68), εξακολουθεί όμως να αποτελεί ενδεδειγμένη τακτική του χειρουργού και του παθολογοανατόμου η αναγνώριση και πλήρης αφαίρεση τους (68). Αναφορικά με τη διαφοροποίηση των όγκων, σε σχέση με τα διεθνή δεδομένα εξετάστηκαν λιγότεροι όγκοι υψηλής και χαμηλής διαφοροποίησης, με αυξημένο το ποσοστό των μέτρια διαφοροποιημένων (83% έναντι 70% των διεθνών δεδομένων).

Το στάδιο της νόσου με το οποίο διαγιγνώσκονται οι ασθενείς αποτελεί το κύριο ερώτημα της παρούσας εργασίας. Από την σύγκριση των δεδομένων της έρευνας με τη διεθνή βιβλιογραφία προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα και προβληματισμοί.

Στάδιο κατά τη διάγνωση	Καναδάς(64,65)	Δανία(64)	Σουηδία(64)	Ην. Βασίλειο(64)	Παρούσα έρευνα
Στάδιο 0					1,6
Στάδιο I	17,3	11	11,4	8,4	15,2
Στάδιο II	30,2	30,2	36,6	35,7	35,9
Στάδιο III	26	27,1	28,6	36,4	38
Στάδιο IV	26,5	31,4	23,5	19,5	9,2
Εξάπλωση νόσου κατά τη διάγνωση		Αυστραλία(64)	Νορβηγία(64)	ΗΠΑ(57)	Παρούσα έρευνα
Τοπική		34,8	19,2	38	16,8
Περιοχική		45,9	54,4	36	73,9
Απομακρυσμένη		19,4	26,4	22	9,2
Άγνωστη				4	

ΠΙΝΑΚΑΣ 17: Σύγκριση σταδίου της νόσου(%) κατά τη διάγνωση ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου

Στάδιο κατά τη διάγνωση	Καναδάς(64,65)	Δανία(64)	Σουηδία(64)	Ην. Βασίλειο(64)	Παρούσα έρευνα
Στάδιο 0					3,1
Στάδιο I	21,2	13,2	22,4	19,1	26,2
Στάδιο II	22,3	23,7	26	26,9	26,2
Στάδιο III	31,8	36,5	28,7	34,9	38,5
Στάδιο IV	24,8	26,6	22,9	19,2	6,2
Εξάπλωση νόσου κατά τη διάγνωση		Αυστραλία(64)	Νορβηγία(64)	ΗΠΑ(57)	Παρούσα έρευνα
Τοπική		41,2	46	43	29,3
Περιοχική		41,8	30,8	33	64,7
Απομακρυσμένη		17	22,3	18	6,2
Άγνωστη				6	

ΠΙΝΑΚΑΣ 18: Σύγκριση σταδίου της νόσου(%) κατά τη διάγνωση ασθενών με καρκίνο του ορθού

Με μια πρώτη ματιά η ανάγνωση των παραπάνω πινάκων θα μας οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι ο καρκίνος εμφανίστηκε σε πρωιμότερο στάδιο στους ασθενείς της έρευνας σε σχέση με τους ασθενείς των λοιπών ανεπτυγμένων χωρών. Η παγίδα της σύγκρισης βρίσκεται στο ότι οι βάσεις δεδομένων του εξωτερικού αρχειοθετούν όλες τις περιπτώσεις νεοπλασιών, ανεξαρτήτως σταδίου και αντιμετώπισης, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών που δεν αντιμετωπίζονται χειρουργικά, αλλά με χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία ή παρηγορητικά. Συνεπώς περιλαμβάνουν και τους ασθενείς κυρίως σταδίου IV οι οποίοι δεν αντιμετωπίζονται χειρουργικά και οι οποίοι δεν καταγράφονται στην παρούσα έρευνα. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι το ποσοστό των ασθενών σταδίου IV που τελικά χειρουργείται για την πρωτοπαθή κακοήθεια τους με σκοπό την ίαση φτάνει το 50%(69) ή το 55%(70). Με βάση τα ανωτέρω και θεωρώντας ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς σταδίου 0-III (ποσοστά επέμβασης σε καρκίνο σταδίου III >95 %(71)) χειρουργούνται με σκοπό την ίαση, κατά προσέγγιση προκύπτουν τα παρακάτω στοιχεία, σε μία προσπάθεια να γενικευθούν τα αποτελέσματα στον ευρύτερο πληθυσμό.

Στάδιο κατά τη διάγνωση	Κόλον	Ορθό	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό(%)
Στάδιο I	28(14,1%)	17(25,3%)	45	16,9%
Στάδιο II	66(33,3%)	17(25,3%)	83	31,3%
Στάδιο III	70(35,3%)	25(36,2%)	95	35,8%
Στάδιο IV	34(17,1%)	8(11,9%)	42	15,8%

ΠΙΝΑΚΑΣ 19: Υποθετική γενίκευση των ευρημάτων της έρευνας στον γενικό πληθυσμό

Αντιπαραβάλλοντας τα παραπάνω κατά προσέγγιση δεδομένα με αυτά των βάσεων του εξωτερικού, προκύπτει ότι οι ασθενείς της παρούσας έρευνας διαγιγνώσκονται με κολοορθικό καρκίνο πρωιμότερου σταδίου. Σημαντικότερη εμφανίζεται η διαφορά στο στάδιο IV, με το 17,1% των ασθενών να εμφανίζει μεταστατική νόσο προερχόμενη από καρκίνο του παχέος εντέρου, έναντι του 19,2-31,4% των λοιπών ανεπτυγμένων χωρών. Αντίστοιχα το υποθετικό ποσοστό του μεταστατικού καρκίνου του ορθού φτάνει στο 12% έναντι του 17-26,6% του εξωτερικού.

### 2.3.2 Συμπεράσματα

Από την παρούσα μελέτη εξάγονται τα εξής συμπεράσματα:

1. Τα επιδημιολογικά στοιχεία της ηλικίας και του φύλου των ασθενών συμβαδίζουν με την διεθνή βιβλιογραφία.
2. Η συχνότητα εντόπισης στις διάφορες μοίρες του παχέος εντέρου είναι μεγαλύτερη στο σιγμοειδές στους ασθενείς της δικής μας σειράς, ενώ επιβεβαιώθηκαν τα αυξημένα ποσοστά του καρκίνου του τυφλού και του ανιόντος στις γυναίκες και του σιγμοειδούς και του ορθού στους άνδρες σε σχέση με το άλλο φύλο.
3. Οι ασθενείς της μελέτης εμφάνισαν την τυπική συμπτωματολογία ανάλογα με την εντόπιση του όγκου, ενώ μόνο σε ένα μικρό ποσοστό (4,8%) η κακοήθεια διεγνώσθη στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου.
4. Στα δύο νοσοκομεία της έρευνας, παρότι τριτοβάθμια, δεν εφαρμόζεται ο ενδοαυλικός υπέρηχος (EUS) ή ειδικό πρωτόκολλο μαγνητικής τομογραφίας ορθού για την καλύτερη εξακρίβωση της τοπικής επέκτασης (T) της νόσου. Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητο, οι ασθενείς παραπέμπονται σε εξωτερικά εργαστήρια για τη διενέργεια του παραπάνω ελέγχου με στόχο την ακριβέστερη απεικόνιση και σταδιοποίηση της νόσου.
5. Το είδος της χειρουργικής εκτομής καθορίστηκε ανάλογα με τη θέση και την έκταση του όγκου. Προτιμήθηκε η κολεκτομή σε όλες τις επεμβάσεις πλην δύο περιπτώσεων όγκων χαμηλής κακοήθειας που αντιμετωπίστηκαν ενδοσκοπικά με ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές (minimally invasive surgery).
6. Στον καρκίνο του ορθού συγκεκριμένα εφαρμόστηκε ευρέως η χαμηλή πρόσθια εκτομή με ολική εκτομή του μεσοορθού, με περιορισμένη χρήση της κοιλιοπερινεϊκής εκτομής.
7. Ο αριθμός των προστατευτικών ειλεοστομιών αυξήθηκε στη διάρκεια των ετών, αλλά η τάση αυτή οφείλεται στην αύξηση των επεμβάσεων χαμηλής πρόσθιας εκτομής ορθού παρά στην αυστηρή υιοθέτηση της στρατηγικής αυτής.
8. Το παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου των ασθενών που χειρουργήθηκαν με σκοπό τη θεραπεία ήταν το εξής: Στάδιο 0: 5(2%), Στάδιο I: 45(18,1%), Στάδιο II: 83(33,3%), Στάδιο III: 95(38,2%), Στάδιο IV 21(8,4%).
9. Η σύγκριση των παραπάνω σταδίων με τις διεθνείς βάσεις δεδομένων του κολοορθικού καρκίνου δεν είναι έγκυρη, καθώς οι δεύτερες περιλαμβάνουν το σύνολο των κακοηθειών του παχέος εντέρου, χειρουργήσιμων και μή.

### 2.3.3 Αδυναμίες της έρευνας - Προοπτικές

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της συμπτωματολογίας, της χειρουργικής αντιμετώπισης και του σταδίου των χειρουργικών ασθενών με κολορθικό καρκίνο στην Ελλάδα. Για το σκοπό αυτό μελετήθηκαν ασθενείς που χειρουργήθηκαν, με σκοπό τη θεραπεία, το χρονικό διάστημα 2010-2016, στα νοσοκομεία ΓΝ.Παπανικολάου και 401 ΓΣΝΑ, δύο τριτοβάθμια ιδρύματα της πρωτεύουσας και συμπρωτεύουσας με 732 και 454 κλίνες αντίστοιχα.

Η έρευνα, συνεπώς, δεν αντικατοπτρίζει την εικόνα στην περιφέρεια όπου παρατηρείται: α) μειωμένη ενημέρωση των πολιτών για τα πρόδρομα συμπτώματα του καρκίνου με αποτέλεσμα την καθυστέρηση στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας, β) δυσχερής πρόσβαση σε υποδομές υγείας, γ) μη εξειδικευμένα τμήματα με περιορισμένο εξοπλισμό και μικρό αριθμό ασθενών στα οποία δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί όλο το εύρος αυτών.

Επίσης, δεν διερευνήθηκε η ποιότητα της χορηγούμενης προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής επικουρικής θεραπείας. Χαρακτηριστικό της ελληνικής πραγματικότητας ,εξάλλου, είναι η ολοκλήρωση των διάφορων σταδίων της θεραπείας σε διαφορετικά τμήματα ή νοσοκομεία. Αντιθέτως, η ολοκληρωμένη αντιμετώπιση από την αρχική διάγνωση έως τη θεραπεία και τη μετεγχειρητική παρακολούθηση στο ίδιο εξειδικευμένο κέντρο με μεγάλο αριθμό ασθενών αποτελεί μάλλον την εξαίρεση.

Η εξαγωγή συμπερασμάτων για τον γενικό πληθυσμό δεν καθέστη δυνατή. Με βάση τη βιβλιογραφία, η πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο σταδίου 0-III και περίπου το 50% αυτών με καρκίνο σταδίου IV χειρουργούνται με σκοπό τη θεραπεία, έτσι επιχειρήθηκε μία γενίκευση των ευρημάτων. Χωρίς όμως ακριβή δεδομένα για τους Έλληνες ασθενείς, οποιαδήποτε σύγκριση με ξένες σειρές ασθενών δεν μπορεί να θεωρηθεί ακριβής.

Η παρούσα έρευνα καταδεικνύει την ανάγκη δημιουργίας κέντρων αναφοράς με μεγάλο όγκο ασθενών, τα οποία θα υιοθετήσουν τις σύγχρονες τεχνικές διάγνωσης (EUS, MRI ορθού) και θεραπείας του καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού (εισαγωγική χημειοθεραπεία/ ακτινοθεραπεία, λαπαροσκοπική κολεκτομή, λαπαροσκοπική και διαπρωκτική ολική εκτομή του μεσοορθού). Τέτοια κέντρα με έμπειρους χειρουργούς παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης(103), μικρότερη περιεγχειρητική θνητότητα (104) και καλύτερη συνεργασία μεταξύ των εμπλεκόμενων χειρουργών, ογκολόγων και ακτινοθεραπευτών(105).

Τελικά επισημαίνεται η αναγκαιότητα αποτελεσματικής καταγραφής των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου και των νεοπλασιών γενικότερα σε μία εθνική βάση δεδομένων. Το Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τον Καρκίνο του 2011-2015 προέβλεπε την ανάπτυξη Εθνικού Αρχείου Νεοπλασιών (106) το οποίο επί του παρόντος δεν έχει τεθεί σε εφαρμογή. Το αρχείο αυτό αναμένεται να συμβάλει στην καλύτερη διαχείριση των ασθενών σε όλη τη χώρα και στην αξιολόγηση της αντιμετώπισης της νόσου σε σχέση με τις ξένες χώρες.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Γενικές πληροφορίες

Ο κολοορθικός καρκίνος είναι από τις συχνότερες και σοβαρότερες κακοήθειες παγκοσμίως, με 746.000 νέες περιπτώσεις και 614.000 θανάτους το 2012. Παρότι στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες λειτουργούν προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου και οι νέες περιπτώσεις καταχωρούνται σε εθνικές βάσεις δεδομένων, ελάχιστες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για την αντιμετώπιση της νόσου στον ελλαδικό χώρο. Στόχος της παρούσας έρευνας είναι να μελετήσει τη συμπτωματολογία και το στάδιο της νόσου των ασθενών κατά τη διάγνωση καθώς και να περιγράψει το είδος της χειρουργικής θεραπείας τους.

### Μέθοδος

Εξετάστηκαν αναδρομικά οι φάκελοι 249 ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού οι οποίοι χειρουργήθηκαν με σκοπό την ίαση στη Δ' Χειρουργική Κλινική ΓΠΝ «Γ. Παπανικολάου» Θεσσαλονίκης και Α' Χειρουργική Κλινική 401ΓΣΝ Αθηνών κατά το διάστημα 2010-2016.

### Αποτελέσματα

Η συχνότερη κλινική εικόνα των ασθενών ήταν το κοιλιακό άλγος (29,1% των περιπτώσεων) για νόσο του δεξιού κόλου και οι διαταραχές των κενώσεων για νόσο του αριστερού κόλου. Το 27,7% των κακοηθειών εμφανίστηκε με εικόνα οξέος χειρουργικού προβλήματος, ενώ μόνο το 4,8% των περιπτώσεων διαγιγνώσθηκε σε προσυμπτωματικό έλεγχο. Η χειρουργική θεραπεία εξατομικεύτηκε με βάση την εντόπιση και το στάδιο του όγκου. Όπως προέκυψε από την παθολογοανατομική εξέταση των χειρουργικών παρασκευασμάτων, το στάδιο κατά TNM της νόσου των ασθενών της σειράς ήταν: Στάδιο 0: 5(2%), Στάδιο I: 45(18,1%), Στάδιο II: 83(33,3%), Στάδιο III: 95(38,2%), Στάδιο IV: 21(8,4%).

### Συμπεράσματα

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης συμφωνούν σε μεγάλο βαθμό με τη διεθνή βιβλιογραφία. Η βαθύτερη ανάλυση των δεδομένων αναδεικνύει την αναγκαιότητα αυξημένης συμμετοχής του γενικού πληθυσμού σε προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου, λειτουργίας κέντρων αναφοράς και θέσπισης εθνικής βάσης δεδομένων με σκοπό την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου.

## ABSTRACT

### Background

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common and most serious malignancies worldwide, accounting for 746,000 new cases and 614,000 deaths in 2012 alone. Although screening programs are offered in most developed countries and the new cases are recorded in national cancer databases, little is known about the treatment of CRC in Greece. The aim of this study is to examine the symptomatology and the status of CRC patients at the time of diagnosis as well as the type of their surgical treatment.

### Methods

The hospital records of 249 patients with CRC who had undergone a procedure with curative intent, in Fourth Surgical Department, G. Papanikolaou Hospital Thessaloniki and in First Department of Surgery, 401 Army General Hospital Athens, were retrospectively studied. Patients were divided in two groups according to the location of their tumor (colon and rectum) and the results were compared to databases of developed countries.

### Results

Abdominal pain was the most common presenting symptom (29,1% of cases) for right-sided CRC and a change in bowel habits for the left-sided CRC. In our study, 27.7% of the patients were admitted as surgical emergencies, while only 4.8% of the malignancies were detected by screening. Surgical treatment varied according to the location and the stage of the tumour. Histopathological study of the resection specimens allowed us to note that 5 patients (2%) have been diagnosed in stage 0, 45 (18,1%) in stage I, 83 (33,3%) in stage II, 95 (38,2%) in stage III and 21 (8,4%) in stage IV.

### Conclusions

The demographic and clinical characteristics of these patients are in agreement with the existing bibliography. Further interpretation of the results highlights the need of increased participation in screening programs, creation of specialized cancer centers of excellence and establishment of a national cancer database, for a more effective treatment of colorectal cancer.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017 Apr;66(4):683–91.
2. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cited 2018 Aug 31]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
3. Ouakrim DA, Pizot C, Boniol M, Malvezzi M, Boniol M, Negri E, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ*. 2015 Oct 6;351:h4970.
4. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2018 Sep 17]. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
5. Bowel cancer survival statistics [Internet]. Cancer Research UK. 2015 [cited 2018 May 13]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/survival>
6. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. COLORECTAL CANCER. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1:15065.
7. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *J Carcinog* [Internet]. 2009 Mar 26 [cited 2018 Sep 17];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2678864/>
8. Jones S, Chen W, Parmigiani G, Diehl F, Beerwinkler N, Antal T, et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Mar 18;105(11):4283–8.
9. Yamagishi H, Kuroda H, Imai Y, Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer* [Internet]. 2016 Jan 6 [cited 2018 Sep 30];35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4704376/>
10. Kolligs FT. Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer. *Visc Med*. 2016 Jun;32(3):158–64.
11. Street W. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. :40.
12. Bowel cancer risk [Internet]. Cancer Research UK. 2015 [cited 2018 Sep 30]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/risk-factors>
13. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(7):645–59.
14. World Cancer Research Fund. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer 2017. :111.
15. Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut*. 2006 Feb;55(2):285–91.

16. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1958–72.
17. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2765–78.
18. Zisman AL, Nickolov A, Brand RE, Gorchow A, Roy HK. Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco: implications for screening. *Arch Intern Med*. 2006 Mar 27;166(6):629–34.
19. Aune D, Chan DSM, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, et al. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control*. 2013 Apr;24(4):611–27.
20. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e20456.
21. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2006 Dec 1;119(11):2657–64.
22. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2002 Mar 10;98(2):241–56.
23. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 May;10(5):439–46.
24. Coglianò VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable Exposures Associated With Human Cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Dec 21;103(24):1827–39.
25. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee I-M. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009 Feb 24;100(4):611–6.
26. Røksahm TE, Aagnes B, Hjartåker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013 Nov;22(6):492–505.
27. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Oct 17;104(20):1548–61.
28. Aune D, Chan DSM, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ [Internet]*. 2011 Nov 10 [cited 2018 Sep 30];343. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3213242/>



29. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control*. 2000 Aug;11(7):579–88.
30. Erdrich J, Zhang X, Giovannucci E, Willett W. Proportion of colon cancer attributable to lifestyle in a cohort of US women. *Cancer Causes Control*. 2015 Sep;26(9):1271–9.
31. Parkin DM, Olsen A-H, Sasieni P. The potential for prevention of colorectal cancer in the UK. *Eur J Cancer Prev*. 2009 Jun;18(3):179–90.
32. Αγγελική Θεοδωροπούλου, Γεώργιος Καραμανώλης, Μαρία Τζουβαλά, Γρηγόριος Αλ. Πασπάτης. Πρόληψη καρκίνου του παχέος εντέρου- Θέσεις της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας. *Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία*; 2013.
33. Eurostat - Data Explorer [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>
34. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane Systematic Review of Colorectal Cancer Screening Using the Fecal Occult Blood Test (Hemoccult): An Update. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008 Jun;103(6):1541–9.
35. Ben-Ishay O, Peled Z, Othman A, Brauner E, Kluger Y. Clinical presentation predicts the outcome of patients with colon cancer. *World J Gastrointest Surg*. 2013 Apr 27;5(4):104–9.
36. Crosland A, Jones R. Rectal bleeding: prevalence and consultation behaviour. *BMJ*. 1995 Aug 19;311(7003):486–8.
37. Kuo Y-H, Shi C-S, Huang CY, Huang Y-C, Chin C-C. Prognostic significance of unintentional body weight loss in colon cancer patients. *Mol Clin Oncol*. 2018 Apr;8(4):539–43.
38. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Apr;64(2):104–17.
39. Smothers L, Hynan L, Fleming J, Turnage R, Simmang C, Anthony T. Emergency Surgery for Colon Carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2003 Jan 1;46(1):24–30.
40. Sjo OH, Larsen S, Lunde OC, Nesbakken A. Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer. *Colorectal Disease*. 2009 Sep 1;11(7):733–9.
41. Surgical management of obstructed and perforated colorectal cancer: still debating and unresolved issues | *Colorectal Cancer* [Internet]. [cited 2018 Oct 1]. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/crc.13.68>
42. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):687–96.
43. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*. 2004 Sep;232(3):773–83.

44. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JBK, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2009 Feb;16(2):254–65.
45. Ang CW, Dawson R, Hall C, Farmer M. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care for palpable rectal tumour. *Colorectal Dis*. 2008 Oct;10(8):789–92.
46. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011 May;259(2):393–405.
47. de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011 Aug;21(8):1747–63.
48. Spada C, Stoker J, Alarcon O, Barbaro F, Bellini D, Bretthauer M, et al. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. *Endoscopy*. 2014 Oct;46(10):897–915.
49. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC, Carretero C, Chowers Y, et al. Accuracy of Capsule Colonoscopy in Detecting Colorectal Polyps in a Screening Population. *Gastroenterology*. 2015 May 1;148(5):948-957.e2.
50. Spada C, Hassan C, Galmiche JP, Neuhaus H, Dumonceau JM, Adler S, et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2012 May;44(5):527–36.
51. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. *American Journal of Roentgenology*. 2015 Jun 23;205(1):W42–55.
52. van Rossum LGM, van Rijn AF, van Munster IP, Jansen JBMJ, Fockens P, Laheij RJF, et al. Earlier stages of colorectal cancer detected with immunochemical faecal occult blood tests. *Neth J Med*. 2009 May;67(5):182–6.
53. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2008 Aug;95(8):1029–36.
54. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008 Jun;58(3):130–60.
55. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*. 2008 Oct 7;149(7):441–50, W81.
56. Dhaliwal A, Vlachostergios PJ, Oikonomou KG, Moshenyat Y. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: Molecular targets and perspectives. *World J Gastrointest Oncol*. 2015 Oct 15;7(10):178–83.

57. The classification of cancer of the rectum - Dukes - 1932 - The Journal of Pathology and Bacteriology - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2018 May 12]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.1700350303>
58. Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1954 Jun;139(6):846–52.
59. Gasser A, Isaak B, Maibach R, Ruchti C, Wagner HE, Nöthiger F. [Staging and prognosis of colorectal carcinoma]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1992 Sep 12;122(37):1356–62.
60. Ueno H, Mochizuki H, Akagi Y, Kusumi T, Yamada K, Ikegami M, et al. Optimal Colorectal Cancer Staging Criteria in TNM Classification. *JCO.* 2012 May 1;30(13):1519–26.
61. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jun 1;25(6):1454–5.
62. Cancer survival by stage at diagnosis for England (experimental statistics) - Office for National Statistics [Internet]. [cited 2018 Sep 18]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancersurvivalbystageatdiagnosisforenglandexperimentalstatistics/adultsdiagnosed20122013and2014andfollowedupto2015#survival-by-stage>
63. Walters S, Maringe C, Butler J, Brierley JD, Rachet B, Coleman MP. Comparability of stage data in cancer registries in six countries: lessons from the International Cancer Benchmarking Partnership. *Int J Cancer.* 2013 Feb 1;132(3):676–85.
64. Maringe C, Walters S, Rachet B, Butler J, Fields T, Finan P, et al. Stage at diagnosis and colorectal cancer survival in six high-income countries: A population-based study of patients diagnosed during 2000–2007. *Acta Oncologica.* 2013 Jun 1;52(5):919–32.
65. Sikdar KC, Dickinson J, Winget M. Factors associated with mode of colorectal cancer detection and time to diagnosis: a population level study. *BMC Health Services Research* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Sep 12];17(1). Available from: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016-1944-y>
66. Weiser MR, Gönen M, Chou JF, Kattan MW, Schrag D. Predicting survival after curative colectomy for cancer: individualizing colon cancer staging. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 20;29(36):4796–802.
67. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, et al. Prognosis of Patients With Colorectal Cancer Is Associated With Lymph Node Ratio: A Single-center Analysis of 3026 Patients Over a 25-year Time Period. *Annals of Surgery.* 2008 Dec 1;248(6):968–78.
68. Khan M a. S, Hakeem AR, Scott N, Saunders RN. Significance of R1 resection margin in colon cancer resections in the modern era. *Colorectal Disease.* 2015 Nov 1;17(11):943–53.
69. Nitsche U, Zimmermann A, Späth C, Müller T, Maak M, Schuster T, et al. Mucinous and Signet-Ring Cell Colorectal Cancers Differ from Classical Adenocarcinomas in Tumor Biology and Prognosis. *Ann Surg.* 2013 Nov;258(5):775–83.

70. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pathology*. 2012 May 1;65(5):381–8.
71. Ponz de Leon M, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis*. 2001 May;33(4):372–88.
72. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep;3(3):153–73.
73. Heald RJ, Ryall RDH. RECURRENCE AND SURVIVAL AFTER TOTAL MESORECTAL EXCISION FOR RECTAL CANCER. *The Lancet*. 1986 Jun 28;327(8496):1479–82.
74. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jørgensen T, Harling H, Danish Colorectal Cancer Group. Anastomotic leakage after curative anterior resection for rectal cancer: short and long-term outcome. *Colorectal Dis*. 2010 Jul;12(7 Online):e76-81.
75. Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, Tschmelitsch J. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Am J Surg*. 2008 Oct;196(4):592–8.
76. Pisarska M, Gajewska N, Małczak P, Wysocki M, Witowski J, Torbicz G, et al. Defunctioning ileostomy reduces leakage rate in rectal cancer surgery - systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018 Apr 17;9(29):20816–25.
77. Wu S-W, Ma C-C, Yang Y. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 21;20(47):18031–7.
78. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007 Dec 15;370(9604):2020–9.
79. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013 Oct 1;24(suppl 6):vi81–8.
80. López RI, Castro JL, Cedeño H, Cisneros D, Corrales L, González-Herrera I, et al. Consensus on management of metastatic colorectal cancer in Central America and the Caribbean: San José, Costa Rica, August 2016. *ESMO Open* [Internet]. 2018 Mar 15 [cited 2018 Sep 25];3(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890062/>
81. Choi YY, Jeon YM, Kim YJ. Sarcomatoid carcinoma of colon: extremely poor prognosis. *J Korean Surg Soc*. 2011 Jun;80(Suppl 1):S26–30.
82. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JMA, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 May 8;375(9726):1624–33.
83. Lindebjerg J, Osler M, Bisgaard C. Colorectal cancers detected through screening are associated with lower stages and improved survival. *Dan Med J*. 2014 Jan;61(1):A4758.
84. File:Causes of death — malignant neoplasms of colon, rectosigmoid junction, rectum, anus and anal canal, residents, 2013.png - Statistics Explained [Internet]. [cited 2018 Sep

- 22]. Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes\\_of\\_death\\_%E2%80%94\\_malignant\\_neoplasms\\_of\\_colon,\\_rectosigmoid\\_junction,\\_rectum,\\_anus\\_and\\_anal\\_canal,\\_residents,\\_2013.png&oldid=324958#filelinks](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes_of_death_%E2%80%94_malignant_neoplasms_of_colon,_rectosigmoid_junction,_rectum,_anus_and_anal_canal,_residents,_2013.png&oldid=324958#filelinks)
85. Connell LC, Mota JM, Braghiroli MI, Hoff PM. The Rising Incidence of Younger Patients With Colorectal Cancer: Questions About Screening, Biology, and Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(4):23.
  86. Bowel cancer incidence statistics [Internet]. Cancer Research UK. 2015 [cited 2018 Sep 15]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/incidence>
  87. Chen C-H, Hsieh M-C, Hsiao P-K, Lin E-K, Lu Y-J, Wu S-Y. A critical reappraisal for the value of tumor size as a prognostic variable in rectal adenocarcinoma. *J Cancer*. 2017 Jul 4;8(10):1927–34.
  88. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *Am J Clin Oncol*. 2011 Feb;34(1):43–9.
  89. Mejri N, Dridi M, El Benna H, Labidi S, Daoud N, Boussem H. Prognostic value of tumor size in stage II and III colorectal cancer in Tunisian population. *Colorectal Cancer*. 2017 Dec 1;6(4):113–9.
  90. Zhai ZW, Gu J. [Influence of tumor size on the prognosis in patients with colon cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2012 May;15(5):495–8.
  91. Biondo S, Martí-Ragué J, Kreisler E, Parés D, Martín A, Navarro M, et al. A prospective study of outcomes of emergency and elective surgeries for complicated colonic cancer. *The American Journal of Surgery*. 2005 Apr 1;189(4):377–83.
  92. Anderson JH, Hole D, McArdle CS. Elective versus emergency surgery for patients with colorectal cancer. *BJS*. 1992 Jul 1;79(7):706–9.
  93. Joshi HM, Ormsby N, Chadwick M, Scott M, Samad A, Rajaganeshan R. PTH-306 R1 rectal cancer: an analysis of survival. *Gut*. 2015 Jun 1;64(Suppl 1):A544–A544.
  94. Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino M, et al. Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. *World Journal of Surgical Oncology*. 2007 Jul 4;5(1):73.
  95. Omidvari S, Hamed SH, Mohammadianpanah M, Razzaghi S, Mosalaei A, Ahmadloo N, et al. Comparison of abdominoperineal resection and low anterior resection in lower and middle rectal cancer. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2013 Sep;25(3):151–60.
  96. Law WL, Chu KW. Abdominoperineal resection is associated with poor oncological outcome. *Br J Surg*. 2004 Nov;91(11):1493–9.
  97. den Dulk M, Marijnen CAM, Putter H, Rutten HJT, Beets GL, Wiggers T, et al. Risk Factors for Adverse Outcome in Patients With Rectal Cancer Treated With an Abdominoperineal Resection in the Total Mesorectal Excision Trial. *Ann Surg*. 2007 Jul;246(1):83–90.

98. Li Destri G, Di Carlo I, Scilletta R, Scilletta B, Puleo S. Colorectal cancer and lymph nodes: The obsession with the number 12. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 28;20(8):1951–60.
99. McDonald JR, Renehan AG, O'Dwyer ST, Haboubi NY. Lymph node harvest in colon and rectal cancer: Current considerations. *World J Gastrointest Surg*. 2012 Jan 27;4(1):9–19.
100. van der Pool AEM, Damhuis RA, Ijzermans JNM, de Wilt JHW, Eggermont AMM, Kranse R, et al. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage iv colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal Dis*. 2012 Jan;14(1):56–61.
101. Ahmed S, Leis A, Chandra-Kanthan S, Fields A, Reeder B, Iqbal N, et al. Surgical Management of the Primary Tumor in Stage IV Colorectal Cancer: A Confirmatory Retrospective Cohort Study. *J Cancer*. 2016 Apr 27;7(7):837–45.
102. Upadhyay S, Dahal S, Bhatt VR, Khanal N, Silberstein PT. Chemotherapy use in stage III colon cancer: a National Cancer Database analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2015 Sep;7(5):244–51.
103. Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P, Iversen LH. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD005391.
104. Rogers SO, Wolf RE, Zaslavsky AM, Wright WE, Ayanian JZ. Relation of surgeon and hospital volume to processes and outcomes of colorectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2006 Dec;244(6):1003–11.
105. Rogers SO, Ayanian JZ, Ko CY, Kahn KL, Zaslavsky AM, Sandler RS, et al. Surgeons' Volume of Colorectal Cancer Procedures and Collaborative Decision-making about Adjuvant Therapies. *Ann Surg*. 2009 Dec;250(6):895–900.
106. Εθνικό Σχέδιο Δράσης Για Τον Καρκίνο | Σχέδιο Δράσης :: Υπουργείο Υγείας [Internet]. [cited 2018 Sep 30]. Available from: <http://www.anti-cancer.gr/pages/7>