

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

<<ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ>>

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:

**<< ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ>>**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ : ΚΟΝΤΟΠΟΥΛΟΥ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

ΑΜ. 20161075

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2019

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: κος ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΟΛΥΜΕΝΕΑΣ

**MASTER OF SCIENCE
<<SURGICAL ONCOLOGY>>**

**NATIONAL AND KAPORISTRAN UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL**

THESIS

**SUBJECT: <<CURRENT NON-OPERATIVE APPROACH OF LOCALLY ADVANCED
RECTAL CANCER>>**

POST-GRADUATE STUDENT: KONTOPOULOU I. CHRISTINA

R.N. 20161075

ATHENS

JULY 2019

SUPERVISOR: PROFESSOR GEORGE POLYMENEAS

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Κοντοπούλου Χριστίνα

Εξεταστική Επιτροπή

- Πολυμενέας Γεώργιος, Επιβλέπων
- Θεοδοσόπουλος Θεοδόσιος, Μέλος
- Τούτουζας Κωνσταντίνος, Μέλος

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας. Κοντοπούλου Χριστίνας, συνεδρίασε σήμερα

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η διπλωματική εργασία της Κας. Κοντοπούλου με τίτλο << Σύγχρονη μη χειρουργική προσέγγιση τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού>>, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπόψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακού Φοιτητή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για τη βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό <<ΑΡΙΣΤΑ>> ψήφους....., για τον βαθμό <<ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ>> ψήφους....., και για τον βαθμό <<ΚΑΛΩΣ>> ψήφους Κατά συνέπεια απονέμεται ο βαθμός <<.....>>.

Τα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Πολυμενέας Γεώργιος, Επιβλέπων

- Θεοδοσόπουλος Θεοδόσιος, Μέλος

- Τούτουζας Κωνσταντίνος, Μέλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ/ SUMMARY

Η διαχείριση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού περιλαμβάνει συνδυασμό χημειοθεραπείας, χημειο-ακτινοθεραπείας και χειρουργικής εκτομής με στόχο τον τοπικό έλεγχο του όγκου και τη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης. Ωστόσο, οι πτυχές αυτής της προσέγγισης συνδέονται με σημαντική νοσηρότητα και μακροπρόθεσμα επακόλουθα. Επιπλέον, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι σε ασθενείς με πλήρη κλινική ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία και χημειο-ακτινοθεραπεία, οι θεραπείες αυτές μπορούν να εφαρμοστούν με ασφάλεια ως αρχική μη- χειρουργική αντιμετώπιση μέσα σε ένα αυστηρό πρόγραμμα παρακολούθησης. Ζυγίζοντας τη νοσηρότητα και τις σημαντικές επιπλοκές της εκτομής του ορθού, η βελτιστοποίηση των μη χειρουργικών στρατηγικών χωρίς να διακυβεύονται τα ογκολογικά αποτελέσματα είναι κρίσιμη για την κατανόηση και τη θεραπεία αυτής της ασθένειας.

The management of locally-advanced rectal cancer involves a combination of chemotherapy, chemoradiation, and surgical resection to provide excellent local tumor control and overall survival. However, aspects of this multimodality approach are associated with significant morbidity and long-term sequelae. In addition, there is growing evidence that patients with a clinical complete response to chemotherapy and chemoradiation treatments may be safely offered initial non-operative management in a rigorous surveillance program. Weighed against the morbidity and significant sequelae of rectal resection, recognizing how to best optimize non-operative strategies without compromising oncologic outcomes is critical to our understanding and treatment of this disease.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ/ KEY WORDS

Τοπικά προχωρημένος καρκίνος ορθού (locally advanced rectal cancer)

Μαγνητική Τομογραφία ορθού (rectal MRI)

Νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία (neoadjuvant chemoradiotherapy)

Τακτική Αναμονής και Παρακολούθησης (Watch and Wait Strategy)

Στους γονείς μου,

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

3.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

3.2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

3.3 ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

3.3.1. ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

3.3.1.1 ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

3.3.1.2 ΧΡΗΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

3.3.1.3 ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ

3.3.2 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ TNM

3.3.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΓΚΟΥ ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ

4. ΑΝΑΤΟΜΙΑ

5. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

5.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

5.2 ΤΟΠΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΠΟΛΥ ΠΡΩΙΜΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΟΡΘΟΥ

6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

6.1 ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

6.1.1 ΒΡΑΧΥ ΣΧΗΜΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

6.1.2 ΜΑΚΡΥ ΣΧΗΜΑ ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

6.2 ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΟΡΓΑΝΟΥ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

6.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

6.3.1 ΧΡΟΝΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

6.3.2 ΤΡΟΠΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

6.3.2.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

6.3.2.2 ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

6.4 ΤΑΚΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΜΟΝΗΣ (Watch & Wait)

6.4.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

6.4.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΑΚΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

6.4.3 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

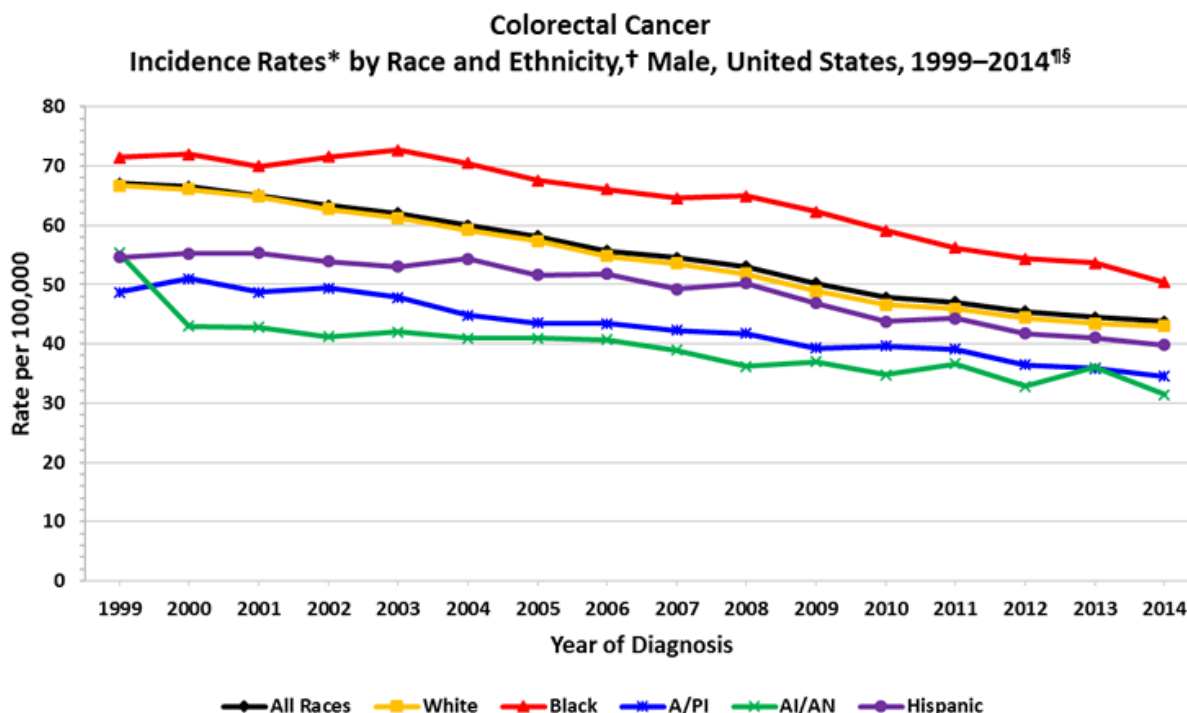
6.4.4 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

6.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση του καρκίνου του ορθού στην Ευρώπη είναι 125.000 ετησίως, δηλαδή 35% της συνολικής επίπτωσης του ορθοκολικού καρκίνου, το οποίο αντανακλά 15-25 περιπτώσεις/100.000 άτομα ετησίως και προβλέπεται να αυξηθεί περαιτέρω και στα δύο φύλλα. Η θνησιμότητα είναι 4-10 περιστατικά/ 100.000 πληθυσμού ετησίως. Μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 70 έτη, αλλά οι προβλέψεις δείχνουν ότι ο αριθμός αυτός θα αυξηθεί στο μέλλον(1). Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο καρκίνος του ορθού είναι εντελώς διαφορετική οντότητα από τον καρκίνο του παχέως εντέρου, με διαφορετικούς αιτιολογικούς παράγοντες καθώς και παράγοντες κινδύνου.



2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο καρκίνος του ορθού συνήθως εμφανίζεται σαν σποραδική νόσος, η οποία δεν σχετίζεται με κληρονομούμενα γονίδια. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, περιλαμβάνουν τη διαίτα πλούσια σε κόκκινο ή επεξεργασμένο κρέας, λιπαρά καθώς και η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ. Ακολουθεί η παχυσαρκία, με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος καθώς και ποσοστό σπλαχνικού λίπους, αλλά και ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου αυξάνει με την ηλικία. Μακροχρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου όπως νόσος Crohn ή ελκώδης κολίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε δυσπλασία και κατ' επέκταση σε καρκινογένεση.

Η πλειοψηφία του καρκίνου του ορθού αναπτύσσεται μέσω του μονοπατιού χρωμοσωμικής αστάθειας. Περίπου 13% των περιπτώσεων οφείλονται σε βλάβη του μηχανισμού επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων DNA (dMMR). Τα πιο συχνά κληρονομούμενα σύνδρομα που σχετίζονται με τον ορθοκολικό καρκίνο (ιδίως τον

καρκίνο παχέως εντέρου) είναι στο σ. Lynch και το Σύνδρομο Οικογενούς Αδενωματώδους Πολυποδίασης (FAP). Ως εκ τούτου, η γενετική συμβουλευτική είναι ένα κρίσιμο εργαλείο στη διαχείριση, καθοδήγηση και επιτήρηση των πασχόντων καθώς και των μελών της οικογενείας που έχουν προσβληθεί.(2)

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

3.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι ο καρκίνος του ορθού μπορεί να ανιχνευτεί στα πλαίσια προληπτικού προσυμπτωματικού ελέγχου, καθώς τα τελευταία χρόνια έχει αποδοθεί μεγάλη σημασία στην δημιουργία συστηματικών προγραμμάτων ελέγχου σε ενήλικες άνω των 50 ετών. Παρόλα αυτά, τα συμπτώματα του πρώιμου καρκίνου του ορθού είναι συχνά ασαφή και μπορούν να περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, απώλεια ζωηρού κόκκινου αίματος από το ορθό, εναλλαγές κενώσεων (ιδίως δυσκοιλιότητα), απώλεια βάρους και κόπωση.

3.2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική διάγνωση περιλαμβάνει αρχικά τη δακτυλική εξέταση. Στη συνέχεια διενεργείται κολonosκόπηση με λήψη βιοψιών, δεν αρκεί απλώς η χαμηλή ορθοσκόπηση, καθώς υπάρχει περίπτωση να ανευρεθεί σύγχρονος όγκος στο παχύ έντερο, και να διαφοροποιήσει τη θεραπευτική προσέγγιση(3). Ο ενδοορθικός υπέρηχος, ιδίως σε T1, T2 όγκους συμβάλει στη διάγνωση και στον προσδιορισμό του σταδίου του όγκου (T) (4). Είναι η ακριβέστερη μέθοδος απεικόνισης του βάθους διήθησης, ωστόσο είναι δύσκολη η διάκριση T2 με T3 όγκων. Για την τοπική σταδιοποίηση παρουσιάζει ευαισθησία 90-100% και ειδικότητα 75%, καθώς είναι εξέταση εξαρτώμενη από τον ιατρό, αλλά και επειδή είναι δυσχερής η διάκριση λεμφαδένων από τα πέριξ αγγεία ή άλλες δομές και η ακριβής εκτίμηση μεγάλων όγκων, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της βλάβης αν πχ. συνυπάρχει φλεγμονή(5). Συνεπώς με την πορεία των ετών και την βελτίωση της τεχνολογίας, η πλέον ακριβής εξέταση για την προεγχειρητική και όχι μόνο σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού είναι η μαγνητική τομογραφία.

3.3 ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Μετά τη διάγνωση και ιστολογική επιβεβαίωση κακοήθειας του ορθού, ακολουθεί Αξονική Τομογραφία θώρακος και άνω-κάτω κοιλίας για έλεγχο πιθανής ύπαρξης δευτεροπαθών εντοπίσεων. Εξετάσεις αίματος οι οποίες περιλαμβάνουν γενική αίματος, έλεγχο ηπατικής βιοχημείας, καρκινικούς δείκτες (καρκινοεμβρυικό αντιγόνο- CEA). Το PET δεν είναι εξέταση ρουτίνας, ωστόσο μπορεί να συμβάλει στην εντόπιση μεταστάσεων.(6)

<u>ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ</u>	<u>ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΚΛΟΓΗΣ</u>
Εντόπιση (απόσταση από πρωκτικό δακτύλιο)	-Δακτυλική εξέταση -Ορθοσκόπηση (εύκαμπτο)
Μορφολογική ταξινόμηση	Βιοψία
Κλινικό Στάδιο (cT stage) -πρώιμο	Ενδοορθικός υπέρηχος MRI
-τοπικά προχωρημένο	MRI
Διήθηση σφιγκτήρα	MRI
Κλινικό στάδιο Λεμφαδένων (cN stage)	MRI
Ύπαρξη Μεταστάσεων (M stage)	CT, MRI (κοιλίας) CT θώρακα

3.3.1. ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την σταδιοποίηση και όχι μόνο του καρκίνου του ορθού όπως αναγράφεται σχεδόν σε όλες τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.(4)

3.3.1.1 ΤΕΧΝΙΚΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η εξέταση πραγματοποιείται με πολυκάναλο πηνίο (όχι με ενδοορθικό πηνίο), το άνω όριο έως τον Ο5 σπόνδυλο και το κάτω 10 εκ. κάτωθεν της ηβικής σύμφυσης. Το πάχος των τομών πρέπει να είναι 3 χιλιοστά. Λαμβάνεται T2 ακολουθία σε τρεις τομές, την οβελιαία (sagittal), την εγκάρσια (axial) για την αξιολόγηση της επέκτασης της βλάβης στο μεσοορθό, στεφανιαία (coronal) για την αξιολόγηση της σχέσης των χαμηλών όγκων με τους σφιγκτήρες και τον ανελκτήρα. Οι λοιπές ακολουθίες μπορεί να είναι προαιρετικές. (7)



Εικόνα: MRI T2 ακολουθία, εγκάρσια και στεφανιαία τομή, με βέλη απεικονίζεται η σχέση του όγκου με τους σφιγκτήρες

Στις βασικές μετρήσεις περιλαμβάνεται η κεφαλουραία έκταση του όγκου - κυκλοτερής εντόπιση της βλάβης καθώς και η απόσταση από ορθοπρωκτική συμβολή.

3.3.1.2. ΧΡΗΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

Όπως αναφέρθηκε η μαγνητική τομογραφία αποτελεί το πιο σπουδαίο διαγνωστικό μέσο στον καρκίνο του ορθού. Συμβάλει καταρχάς στην σταδιοποίηση και κατ'επέκταση στον καθορισμό της πρόγνωσης του ασθενούς.(8) Οδηγεί στις θεραπευτικές επιλογές βάσει του σταδίου του όγκου, την πιθανή εφαρμογή νεοεπικουρικής θεραπείας αλλά και είναι το εργαλείο για την επαναξιολόγηση και ανταπόκριση ή όχι του όγκου σε αυτήν. Δίνει σπουδαίες πληροφορίες για τον σχεδιασμό του χειρουργικού πλάνου ή οδηγεί στην αποφυγή του χειρουργείου με την ακριβή σταδιοποίηση που παρέχει. Είναι η εξέταση όπου διενεργείται στην παρακολούθηση μετά από οποιοδήποτε θεραπευτικό χειρισμό (χειρουργείο, χημειο-ακτινοβολία). Τέλος, η μαγνητική τομογραφία παρέχει πλήθος προγνωστικών και προβλεπτικών παραγόντων.(9)

3.3.1.3 ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ

- Περιφερικό όριο εκτομής (CRM):
ορίζεται η απόσταση μεταξύ του περιφερικότερου σημείο του όγκου και της μεσοορθικής περιτονίας. Είναι ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας.

Ανεξάρτητα από το στάδιο του όγκου, η ύπαρξη όγκου εντός 1 χιλιοστού από το χειρουργικό περιφερικό όριο οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα τοπικής υποτροπής και συνεπώς πτωχής πρόγνωσης. Έτσι η πιθανότητα τοπικής υποτροπής είναι 22% σε θετικό CRM, ενώ μόλις 5% σε αρνητικό CRM.(10) Το CRM ορίζει και το πλάνο της μεσοορθικής περιτονίας το οποίο οφείλει ο χειρουργός να ακολουθήσει κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Ακριβώς λόγω της σπουδαίας σημασίας του CRM στην πρόγνωση και την επιβίωση του ασθενούς, περιγράφεται αναλυτικός τρόπος ώστε να διαχειριστεί ο παθολογοανατόμος το παρασκεύασμα με την μονιμοποίηση και τις παρασκευές καθώς και να το περιγράψει(11).

Η μαγνητική τομογραφία, όπως προαναφέρθηκε έχει το πλεονέκτημα να απεικονίζει με ακρίβεια τη μεσοορθική περιτονία. Όταν ο όγκος εκτείνεται σε απόσταση μικρότερη από 1 χιλιοστό από αυτήν, δεισδύει ή εκτείνεται πέρα από αυτή, τότε προβλέπει πιθανή ανάμειξη του ορίου. Σε μια προοπτική μελέτη όπου αξιολόγησε την σχέση του όγκου με τη μεσοορθική περιτονία, υπήρξε απόλυτη ταύτιση της μαγνητικής τομογραφίας με την ιστολογική εξέταση του ορίου, όταν αυτό οριζόταν ως 1 χιλιοστό από τη μεσοορθική περιτονία.(12) Η ακρίβεια της MRI στην ανάδειξη του CRM μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την εντόπιση του όγκου, έτσι συμφωνία MRI - παθολογοανατομικής έκθεσης παρατηρείται στο 22% για όγκους χαμηλής πρόσθιας εντόπισης, στο 82% για όγκους χαμηλής οπίσθιας εντόπισης και στο 100% για όγκους μέσου 1/3 του ορθού.(13)

- Λεμφαδενική διασπορά (N-staging):

Η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων στο παρασκεύασμα είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την πιθανότητα ύπαρξης συστηματικής νόσου και είναι ένδειξη για την μετεγχειρητική επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία.(14) Η μαγνητική τομογραφία περιγράφει την κατάσταση των λεμφαδένων με μεγαλύτερη ακρίβεια, όταν προσμετρούνται άλλα χαρακτηριστικά των λεμφαδένων και όχι το μέγεθος. Ένας λεμφαδένας μπορεί να χαρακτηριστεί ως κακοήθης αν παρουσιάζει ετερογενές σήμα στην MRI και ανώμαλα όρια(15), 30-50% των μεταστατικών λεμφαδένων στον καρκίνο του ορθού έχει μέγεθος κάτω από 5 χιλιοστά. Η μαγνητική τομογραφία παρουσιάζει ευαισθησία 77%, ειδικότητα 71% και ακρίβεια 59-83% στην σταδιοποίηση των λεμφαδένων. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε πρόσφατες μελέτες αποδεικνύεται ότι η λεμφαδενική διασπορά δεν επηρεάζει την έκβαση σε όγκους <<καλής πρόγνωσης>> , σταδίου <T3b (βλ. παρακάτω).(16)

- Εξωαυλική αγγειακή διήθηση (EMVI)

Ορίζεται ως η διήθηση φλεβών εντός του μεσοορθικού λίπους. Στις εικόνες της μαγνητικής η εξωαυλική αγγειακή διήθηση μπορεί να παρουσιάζεται ως οζόμορφη παρυφή αγγείου ή διεύρυνση του αγγείου και απώλεια ροής σε αυτό ή ως οζίδιο κατά την πορεία αγγείου εντός του μεσοορθού. Υπάρχουν σχετικά λίγες μελέτες που προσδιορίζουν την ακρίβεια της μαγνητικής τομογραφίας στον προσδιορισμό της εξωαυλικής αγγειακής διήθησης. Αυτές όμως καταλήγουν ότι η μαγνητική έχει ήπια ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα στην ταυτοποίηση ιστοπαθολογικού EMVI (17). Η ανίχνευση θετικού EMVI με την μαγνητική είναι

ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας πτωχής επιβίωσης. Θετικό EMVI ανευρίσκεται στο 30-40% των ασθενών κυρίως με όγκους μεγαλύτερους ή και T3, ενώ μπορεί να συνυπάρχει μεταστατική νόσος (έτσι αλλάζει και το θεραπευτικό πλάνο). Αν διαπιστωθεί εξωαυλική αγγειακή διήθηση σε μεγάλα αγγεία πχ. ορθικές φλέβες υπάρχει πολύ πτωχή πρόγνωση. (18)

- Στάδιο όγκου (Tumor Stage):

Η μαγνητική τομογραφία αναδεικνύει την επέκταση του όγκου στο μυικό τοίχωμα του ορθού και εξωαυλική επέκταση στον περιορθικό ιστό και παρακείμενα όργανα(9). Εμφανίζει ευαισθησία 80-86%, ειδικότητα 71-76% και ακρίβεια 85% στην διάγνωση του σταδίου του όγκου (η ευαισθησία είναι πολύ μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιείται μαγνητικός τομογράφος 3 Tesla, σε σχέση με 1 ή 1, 5 Tesla)(19). Μελέτες που σύγκριναν την MRI με τον ενδοορθικό υπέρηχο στην διάγνωση του πρώιμου ορθικού καρκίνου διαπίστωσαν χαμηλή ειδικότητα της μαγνητικής στο να διαχωρίσει το αδένωμα από το αδενοκαρκίνωμα (ευαισθησία 99%, ειδικότητα 7%), με την μαγνητική να υπερσταδιοποιεί τους πρώιμους όγκους(20). Ωστόσο η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη MERCURY έδειξε ότι η υψηλής ευκρίνειας MRI ανέδειξε με ακρίβεια το βάθος της περιορθικής επέκτασης του όγκου εντός 5 χιλιοστών στο 92,5% των ασθενών. Συνεπώς η σωστή μαγνητική τομογραφία είναι απόλυτα ακριβής στον προσδιορισμό του σταδίου(21).

Έτσι με βάση τη Μαγνητική Τομογραφία οι όγκοι ταξινομούνται σε

-T2: επέκταση στον μυικό χιτώνα, αλλά όχι πέραν αυτού

-T3: διήθηση μυικής στιβάδας και επέκταση σε περιορθικό λίπος. Οι όγκοι T3 αποτελούν μια ετερογενή ομάδα και η 5ετής επιβίωση εξαρτάται από το βάθος της διήθησης του όγκου εκτός του μυικού χιτώνα-περιορθική επέκταση. Για παράδειγμα σε διήθηση πάνω από 5 χιλιοστά πέραν του μυικού χιτώνα μειώνει την πενταετή επιβίωση από 85% σε 54% (ανεξαρτήτως N σταδίου). Έτσι υπάρχει η περαιτέρω MR ταξινόμηση του T3 σταδίου σε: (22)

- T3a: επέκταση < 1χιλ
- T3b: επέκταση 1-5χιλ
- T3c: επέκταση 5-15χιλ
- T3d: επέκταση >15χιλ

Και ανάλογα ακολουθείται και διαφορετικό θεραπευτικό πλάνο.

Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor invades submucosa but does not extend into circular muscle layer
T2	Tumor invades but does not penetrate MP
T3	Tumor invades subserosa through MP
T3a	• Tumor extends <1mm beyond MP
T3b	• Tumor extends ≥1-5mm beyond MP
T3c	• Tumor extends >5-15mm beyond MP
T3d	• Tumor extends >15mm beyond MP
T4	Tumor invades:
T4a	• Peritoneal reflection
T4b	• Others organs

Λοιπά στοιχεία που παρέχει η μαγνητική τομογραφία στην σταδιοποίηση του ορθικού καρκίνου είναι, η σχέση με τους σφιγκτήρες ιδίως των χαμηλών όγκων, με τους ανελκτήρες, με την ανάκαμψη του περιτοναίου στους υψηλούς όγκους και η κατάσταση απομακρυσμένων λεμφαδένων της πυέλου.

Συμπερασματικά η Μαγνητική Τομογραφία είναι το πιο χρήσιμο εργαλείο στην διάγνωση, σταδιοποίηση, παρακολούθηση και στον σχεδιασμό θεραπευτικού πλάνου στον καρκίνο του ορθού, γι' αυτό το λόγο το γραπτό πόρισμα της μαγνητικής πρέπει να είναι αναλυτικό και να παρέχει όλες τις χρήσιμες πληροφορίες στον κλινικό γιατρό. Έτσι υπάρχουν πρότυπα τα οποία οφείλει κάθε Κέντρο Μαγνητικής τομογραφίας να ακολουθεί στην γνωμάτευση κάθε Μαγνητικής Τομογραφίας ορθού.(23)

3.3.2 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ TNM (24)

Το σύστημα ταξινόμησης κατά TNM βασίζεται στην αρχή ότι η ανατομική έκταση της νόσου μπορεί να σχετίζεται με το μέγεθος και την έκταση του πρωτοπαθούς όγκου (T), την απουσία ή την έκταση των διηθημένων περιοχικών λεμφαδένων (N) και την παρουσία ή απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (M). Όσο μεγαλύτερη η έκταση της νόσου σε κάθε μία από τις κατηγορίες, τόσο μεγαλύτερο το στάδιο (από I έως IV) το οποίο καθορίζει και την πρόγνωση. Η ταξινόμηση αυτή είναι πολύπλευρη καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για το κλινικό αλλά και για το παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου. Έτσι:

- Πρωτοπαθής Όγκος (T)
 - Tis
 - T1: διηθεί τον υποβλεννογόνο χιτώνα
 - T2: διηθεί τον μυικό χιτώνα
 - T3: διαπερνά το μυικό χιτώνα έως τους περιορθικούς ιστούς
 - T4: διηθεί σπλαχνικό περιτόναιο ή έχει κάνει ρήξη(T4a) ή διηθεί ή προσκολλάται σε παρακείμενα όργανα ή δομές (T4b)

- Περιοχικοί Λεμφαδένες (N)
 - N0: χωρίς μεταστάσεις σε λεμφαδένες
 - N1: 1-3 διηθημένοι λεμφαδένες ($\geq 0,2$ χιλ.) ή εναποθέσεις καρκινικών κυττάρων σε αρνητικούς λεμφαδένες
 - a: 1 λεμφαδένας
 - b: 2-3 λεμφαδένες
 - c: κανένας επιχώριος λεμφαδένας θετικός, αλλά εναποθέσεις καρκινικών κυττάρων στον υποορογόνιο, μεσεντέριο, σε περιοχές που δεν καλύπτονται από περιτόναιο (στην περιοχή λεμφικής αποχέτευσης του όγκου)
 - N2: 4 ή περισσότεροι λεμφαδένες διηθημένοι
 - a: 4-6 λεμφαδένες
 - b: περισσότεροι από 7 λεμφαδένες
- Απομακρυσμένες Μεταστάσεις (M)
 - M0 καμία μετάσταση
 - M1
 - a: μετάσταση σε ένα όργανο ή περιοχή (πνεύμονας, ήπαρ, ωοθήκη, απομακρυσμένος λεμφαδένας)
 - b: σε παραπάνω από ένα ή περιτοναϊκές

Stage	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
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
IIIC	T1-T2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b

3.3.3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΓΚΟΥ ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ

Οι όγκοι διακρίνονται με βάση κάποια χαρακτηριστικά από την προεγχειρητική Μαγνητική Τομογραφία σε <<καλούς>>, <<κακούς>> και <<πολύ κακούς>> και χρησιμοποιείται για τον σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής με σκοπό τη βελτιστοποίηση της επιβίωσης.

- <<Καλοί>> (good): T1-T3a-b <5 χιλιοστά, N0-N1, EMVI - , στο μέσο/άνω τριτημόριο του ορθού, CRM καθαρό (5ετής επιβίωση 85-90%)
- <<Κακοί>> (bad): τοπικά προχωρημένοι όγκοι, T3>5 χιλιοστά ή N2 ή EMVI+, CRM καθαρό (χαμηλός κίνδυνος τοπικής υποτροπής αλλά αυξημένο ρίσκο μεταστάσεων)
- <<Πολύ κακοί>> (ugly): δυνητικά θετικό CRM (υψηλός κίνδυνος τοπικής υποτροπής με/χωρίς μεταστάσεις)(25).

4. ANATOMIA ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Το ορθό έχει μήκος 14-15 εκατοστά και αρχίζει μπροστά από τον 13 σπόνδυλο ως συνέχεια του σιγμοειδούς. Πορεύεται προς τα κάτω ακολουθώντας την καμπύλη του ιερού οστού και του κόκκυγα και καταλήγει περίπου 2,5 εκατοστά μπροστά από την κορυφή του κόκκυγα, διαπερνώντας το πυελικό διάφραγμα και μεταπίπτοντας στον πρωκτικό σωλήνα. Το κατώτερο μέρος του ορθού διευρύνεται και σχηματίζει τη λήκυθο του ορθού. Η αιμάτωση του ορθού γίνεται από την άνω, τις μέσες και τις κάτω αιμορροϊδικές αρτηρίες. Οι φλέβες αντιστοιχούν προς τις αρτηρίες. Τα λεμφαγγεία του ορθού αποχετεύουν λέμφο στα παραορθικά λεμφογάγγλια. Η νεύρωση του ορθού προέρχεται από τα κάτω υπογάστρια πλέγματα με συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές ίνες.

Το πυελικό λίπος που περιβάλλει το ορθό και περιέχει τα αγγεία, λεμφαγγεία, λεμφαδένες και νεύρα του ορθού καλείται μεσοορθό (26). Ο όρος μεσοορθό είναι κάπως αυθαίρετος αφού δεν έχει καμία ιστολογική συσχέτιση με το μεσεντέριο (διπέταλη πτυχή του περιτοναίου). Περιέχει όμως, όπως και το μεσόκολο, την αγγείωση, τη νεύρωση και τους λεμφαδένες του ορθού. Ανατομικά το μεσοορθό καλύπτεται από την ιδίως περιτονία του ορθού (fascia propria recti), η οποία με τη σειρά της μπροστά καλύπτεται από την περιτονία του Denonvilliers στους άνδρες, ή το ορθοκολπικό διάφραγμα στις γυναίκες και οπισθίως από την τοιχωματική περιτονία της πυέλου, γνωστή και ως περιτονία του Waldeyer . Πλαγίως είναι καθηλωμένο στα πλάγια τοιχώματα της πυέλου μέσω των ιστικών σχηματισμών που καθιερώθηκαν να λέγονται «πλάγιοι σύνδεσμοι». Σε στεφανιαίες τομές το μεσοορθό στο άνω τριτημόριο του ορθού έχει το σχήμα ημισελήνου, στο επίπεδο των σπερματικών κυστιδίων (ή στο άνω τμήμα του κόλπου) τη μορφή κύκλου με το ορθό έκκεντρα τοποθετημένο, ενώ στο κατώτερο τριτημόριο ανάμεσα στους ανελκτήρες γίνεται λεπτό για να εξαφανιστεί στη συμβολή των ανελκτῆρων με τον πρωκτικό σφιγκτήρα. Το οπίσθιο τοίχωμα της πυέλου σχηματίζεται από τους απιοειδή, κοκκυγικό και ανελκτήρα του πρωκτού μύες, την πρόσθια επιφάνεια του ιερού οστού και του κόκκυγα και τον πρωκτοκοκκυγικό

σύνδεσμο. Όλα τα ανωτέρω καλύπτονται από τοιχωματική περιτονία – την περιτονία του Waldeyer. Η περιτονία αυτή θεωρείται συνέχεια της εγκάρσιας περιτονίας του κοιλιακού τοιχώματος. Όπισθεν της περιτονίας του Waldeyer βρίσκεται το προϊερό φλεβικό πλέγμα και η μέση ιερά αρτηρία. Διάσπαση της περιτονίας αυτής δυνατό να προκαλέσει δυσεπίσχετη αιμορραγία και να θέσει τη ζωή του ασθενούς σε κίνδυνο. Ανάμεσα στην περιτονία του Waldeyer και την ιδίως περιτονία του ορθού βρίσκεται ο οπισθο-ορθικός χώρος, ο οποίος πληρούται από λεπτή στοιβάδα αραιού συνδετικού ιστού. Η είσοδος στο χώρο αυτό και η συνεχής παραμονή σε αυτόν, είναι προϋποθέσεις για την ορθή εκτέλεση της ολικής εκτομής του μεσοορθού (TME). Το κεφαλικό όριο του χώρου αυτού κατά τη μέση γραμμή δεν είναι σαφώς καθορισμένο, ενώ πλαγίως τερματίζει κατά μήκος των λαγόνιων αρτηριών. Ουραία ο χώρος τερματίζει στο επίπεδο όπου οι ανελκτήρες εισέρχονται στο σφιγκτηριακό μηχανισμό του πρωκτού. Ουραία, κατά τη μέση γραμμή, στο επίπεδο του τετάρτου ιερού σπονδύλου, παρατηρείται πυκνή συγκέντρωση ινών σε κεφαλο-ουραία διάταξη, που συνδέουν στέρα τις δύο περιτονίες και που ονομάζεται ορθο-ιερή περιτονία ή ορθο-ιερός σύνδεσμος(27). Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες ο σύνδεσμος αυτός περιέχει κλάδους της μέσης ιερής αρτηρίας ή/και φλέβες του προϊερού πλέγματος, γεγονός που απαιτεί προσοχή κατά το χειρουργικό διαχωρισμό και καλή αιμόσταση, ενώ άλλες μελέτες το έχουν αμφισβητήσει (28). Η δομή αυτή σε έλξη του παρασκευάσματος προς τα πάνω κατά την χειρουργική παρασκευή δίνει στο μεσοορθό δίοβο εικόνα που όμως είναι τεχνητή. Προσθίως, η περιτονία του Denonvilliers διαχωρίζει στους άνδρες την ιδίως περιτονία του ορθού από τον προστάτη και τις σπερματοδόχους κύστες. Η περιτονία του Denonvilliers θεωρείται από την πλειοψηφία των ερευνητών ως υπόλειμμα του περιτοναίου που αρχίζει από το κέντρο του περινέου και καταλήγει στο κόλπωμα του Douglas. Άλλες μελέτες θέλουν την περιτονία του Denonvilliers ως συμπίκνωση συνδετικού ιστού που ακολουθεί τη σύμπτωση του περιτοναίου όταν αυτό σχηματίζει το κόλπωμα του Douglas, ενώ άλλες ως συνοθύλευμα μεσεγχυματικών κυττάρων που εξορμούνται από το μεσεγχυματικό ιστό του ορθού και που διαφοροποιούνται σε συνδετικό ιστό. Όλα αυτά έχουν μεγάλη σημασία στον καθορισμό του σωστού πλάνου διαχωρισμού στην TME. Στην πράξη πάντως οι δύο περιτονίες δημιουργούν 3 χώρους χειρουργικής παρασκευής, που αρκετές φορές δεν αναγνωρίζονται με ευκολία. Αν και τίποτα δεν έχει σαφώς αποδειχτεί, η πλειονότητα των ερευνητών συμφωνεί ότι ο ενδεδειγμένος χώρος χειρουργικού διαχωρισμού κατά την TME είναι αυτός που δημιουργείται ανάμεσα στην περιτονία του Denonvilliers και την ιδίως περιτονία του ορθού. Η διατήρηση άθικτης της περιτονίας του Denonvilliers θεωρείται ότι προστατεύει τα νεύρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος του ουρογεννητικού συστήματος από κάκωση, αλλά και ότι προφυλάσσει από τη δημιουργία ορθοκήλης. Στη γυναίκα το ορθο-κολπικό διάφραγμα αν και πιο λεπτό αντιστοιχεί στην περιτονία του Denonvilliers. Ο όρος πλάγιος σύνδεσμος αποτελεί περιοχή στα πλάγια της πυέλου, όπου ο συνδετικός ιστός είναι πυκνότερος και απ' όπου διέρχονται η μέση αιμορροϊδική αρτηρία (αν υπάρχει) και φλέβα και τα νεύρα του ορθού από το κάτω υπογάστριο πλέγμα. Η δομή αυτή δημιουργεί μια σχετική καθήλωση του ορθού στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα. Οι περισσότεροι συμφωνούν ότι πρόκειται για χειρουργική και όχι ανατομική δομή που προκύπτει στην πορεία της παρασκευής του μεσοορθού (πλάγιο αγγειονευρώδες δεμάτιο ή αληθή ανατομική δομή).

5. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Η ανάπτυξη και η εφαρμογή νέων μεθόδων θεραπείας έχουν αυξήσει σημαντικά την πολυπλοκότητα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού, με τη χειρουργική θεραπεία να παραμένει ο κύριος πυλώνας της. Το ενδιαφέρον για τις διαφορετικές προσεγγίσεις για την Ολική Μεσοορθική Εκτομή (Total Mesorectal Excision), συμπεριλαμβανομένης της τυπικής λαπαροσκόπησης, της ρομποτικής και της διορθικής ΤΜΕ αυξάνεται ραγδαία. Το ενδιαφέρον δεν βασίζεται μόνο στα πλεονεκτήματα της μικρότερης χειρουργικής τομής, αλλά και στην επιθυμία να αποκτηθεί καλύτερη ποιότητα παρασκευάσματος, και συνεπώς καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα.(29) Η σύγχρονη χειρουργική για τον καρκίνο του ορθού ορίζεται από δύο βασικούς άξονες. Πρώτον την βελτίωση του ογκολογικού αποτελέσματος γι' αυτό το λόγο είναι οριζόμενη από το παρασκεύασμα (Cancer specimen directed), κατευθυνόμενη από το περιμετρικό όριο (CRM guided) και καθοριζόμενη από τα εμβρυολογικά πλάνα (Embryological planes defined). Και δεύτερον το καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα για τον ασθενή με τη διάσωση σφιγκτήρα (Sphincter sparing) και τη διατήρηση των αυτόνομων νεύρων (nerve sparing).

Η διακοιλιακή εκτομή είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία ανεξάρτητα από το στάδιο του καρκίνου. Η εκτομή πρέπει να είναι θεραπευτική (R0). Ο τύπος της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από την ακριβή θέση του όγκου.

5.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Προκειμένου να κατηγοριοποιηθεί η θεραπεία του καρκίνου του ορθού είναι απαραίτητος ο διαχωρισμός του με βάση κάποια στοιχεία.

Αρχικά ανάλογα με την διήθηση του τοιχώματος ο καρκίνος του ορθού διακρίνεται σε:

-πολύ πρώιμος (very early): κάποιο cT1, sm1

-πρώιμος (early): cT1-2, cT3 a/b

-τοπικά προχωρημένος (locally advanced): cT3 c/d ή/και N+

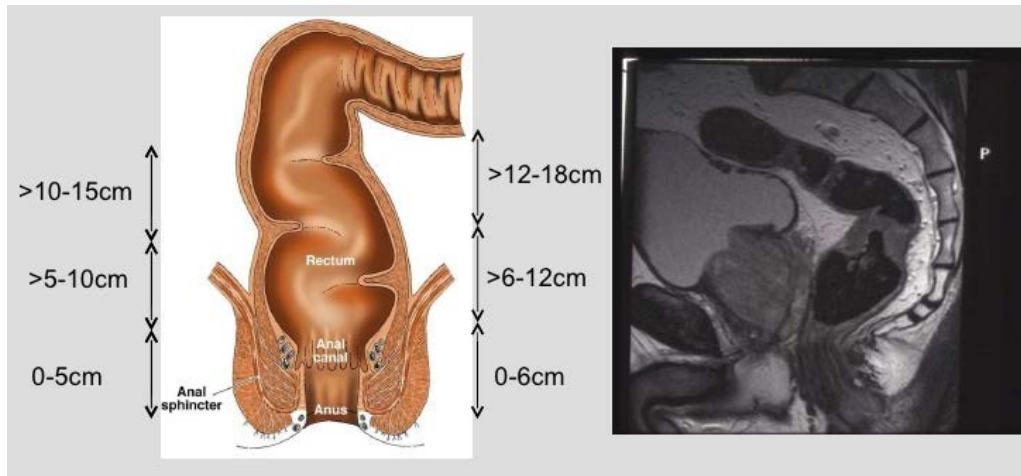
Επιπρόσθετα στοιχεία χρήσιμα για τον χειρουργό είναι το ύψος του όγκου, η απόσταση από το περιφερικό όριο εκτομής (CRM), το στάδιο της λεμφαδενικής νόσου (cN) και η εξωτοιχωματική διήθηση νεύρων και αγγείων (EMVI).

Επίσης με βάση τα τριτημόρια του ορθού με τη χρήση άκαμπτου ορθοσκοπίου (από το έξω όριο του πρωκτού), το ορθό χωρίζεται σε:(30)

-κάτω (έως 5 εκατοστά)

-μέσο (από 5 έως 10 εκατοστά)

-άνω (από 10 έως 15 εκατοστά)



5.2 ΤΟΠΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΠΟΛΥ ΠΡΩΙΜΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΟΡΘΟΥ

Συνίσταται για καρκίνο ορθού κλινικού σταδίου cT1N0 (όπως και η διακοιλιακή ογκολογική εκτομή).(1) Στα πλεονεκτήματα της διαπρωκτικής εκτομής -πέραν του ότι είναι μια σφιγκτηροσωστική επέμβαση- συγκαταλέγονται η μικρότερη νοσηρότητα και θνητότητα και η ταχύτερη ανάρρωση. Σε κάθε περίπτωση, για την επιλογή της χειρουργικής επεμβάσεως, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η απόφαση του ασθενούς, μετά από πλήρη και ενδελεχή ενημέρωση για τα ευρήματα, τα αναμενόμενα πρώιμα και απώτερα αποτελέσματα, καθώς και τις επιπλοκές κάθε χειρουργικής επέμβασης. Η διαπρωκτική εκτομή ενδείκνυται για πρώιμους καρκίνους που πληρούν τα κατάλληλα κριτήρια. Η διαπρωκτική ενδοσκοπική μικροχειρουργική (Transanal Endoscopic Microsurgery -TEM) και η TAMIS (Transanal Minimally Invasive Surgery) βοηθά στην εκτομή όγκων με τις ίδιες ενδείξεις που εντοπίζονται στο ανώτερο τμήμα του ορθού.(31)

Τα κριτήρια που έχουν καθοριστεί για την διαπρωκτική εκτομή είναι ο όγκος να είναι στάδιο T1 στην προεγχειρητική απεικόνιση, να καταλαμβάνει την περίμετρο του εντερικού αυλού σε ποσοστό <30%, μέγεθος όγκου κάτω από 3 εκατοστά, να είναι κινητός ο όγκος, να έχει απόσταση από το δακτύλιο έως και 8 εκατοστά, να είναι καλώς ή μέτρια διαφοροποιημένος, χωρίς λεμφαγγειακή, αγγειακή ή περινευρική διήθηση και να επιτευχθούν όρια εκτομής πάνω από 3 χιλιοστά .(32)

Συνεπώς η διαπρωκτική εκτομή προσφέρεται για όγκους T1N0M0 με ευνοϊκούς παθολογοανατομικούς χαρακτήρες, όπου τα αποτελέσματα της, ως προς την 5ετή επιβίωση, φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτά των ριζικών διακοιλιακών επεμβάσεων(33).

6. ANTIMETΩΠΙΣΗ ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Τις τελευταίες δεκαετίες πραγματοποιούνται μεγάλες μελέτες με στόχο την μείωση της τοπικής υποτροπής και την παράταση της συνολικής επιβίωσης ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού(34). Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως η χειρουργική εξαίρεση παραμένει η κύρια επιλογή θεραπευτικής αντιμετώπισης, ωστόσο η υποσταδιοποίηση του όγκου με προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία καθώς και η μετεγχειρητική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία για τη συστηματική νόσο έχουν προσδώσει σπουδαίο όφελος στους ασθενείς(35). Η τυποποίηση της ολικής μεσοορθικής εκτομής (TME), της δόσης και της διάρκειας της ακτινοθεραπείας και η βελτιστοποίηση του χρόνου και της αλληλουχίας των θεραπευτικών παρεμβάσεων με την παρατεταμένη χρήση των φλουοροπυριμιδών μαζί με την ακτινοθεραπεία έχουν μειώσει σημαντικά τα ποσοστά της τοπικής υποτροπής στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού.(36)

Η τοπική υποτροπή μετά από θεραπεία για καρκίνο του ορθού παρατηρούνταν παλαιότερα, πριν την περίοδο της πολυδιάστατης αντιμετώπισης του. Τα ποσοστά της τοπικής υποτροπής έχουν μειωθεί στο 5% με την βελτιστοποίηση των χειρουργικών τεχνικών και την εφαρμογή ως ρουτίνα συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά. Το βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας με άμεσο χειρουργείο ή το μακρύ σχήμα ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και σε δεύτερο χρόνο χειρουργείο είναι οι πιο συχνά ακολουθούμενες τακτικές για την αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού (37). Ωστόσο πλέον γίνεται λόγος για αναβολή του χειρουργείου στους ασθενείς όπου έχουν ανταποκριθεί στην προεγχειρητική θεραπεία και εφαρμόζονται πρωτόκολλα "αναμονής" με στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

6.1 ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σκοπός της προεγχειρητικής θεραπείας είναι η μείωση του κινδύνου τοπικής υποτροπής, η βελτίωση της εξαιρεσιμότητας ως προς τη λειτουργικότητα, ιδιαίτερα σε όγκους που βρίσκονται χαμηλά, και η R0 εκτομή σε CRM+ νόσο. Οι επιλογές προεγχειρητικής θεραπείας για τον καρκίνο του ορθού περιλαμβάνουν μόνο ακτινοθεραπεία (βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας) ή ένα συνδυασμό με χημειοθεραπεία και ακτινοβολία (μακράς διάρκειας χημειο-ακτινοθεραπεία). Τα πλεονεκτήματα της προεγχειρητικής θεραπείας είναι η πιθανή σμίκρυνση του όγκου ή και η υποσταδιοποίησή του, η πρόληψη της διασποράς των καρκινικών κυττάρων και η αυξημένη ακτινο-ευαισθησία του όγκου, που προκύπτει από την αυξημένη οξυγόνωση των κυττάρων του όγκου και μειωμένη τοξικότητα σε σύγκριση με τη μετεγχειρητική(38).

6.1.1 ΒΡΑΧΥ ΣΧΗΜΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Περισσότερες από 20 τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας αποκλειστικά σε ασθενείς με εξαιρεσιμο καρκίνο του ορθού. Σε όλες τις προαναφερθείσες μελέτες εφαρμόστηκαν μέτριες δόσεις ακτινοβολίας και στις περισσότερες αποδείχθηκε βελτίωση του τοπικού

ελέγχου της νόσου(39). Τρεις μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία οδηγεί σε σημαντική μείωση της τοπικής υποτροπής σε βιολογικά δραστικές δόσεις άνω των 30 Gy. Οι μελέτες που καθιέρωσαν τη βραχείας διάρκειας προεγχειρητική RT (5 x 5Gy) είναι αυτές του Folkesson κ.ά. (40) και του Kariteijn (41). Και οι δύο μελέτες δείχνουν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στον τοπικό έλεγχο με την προσθήκη της RT έναντι της χειρουργικής επέμβασης και μόνο.

Η σύντομη προεγχειρητική ακτινοθεραπεία χορηγείται για 5 διαδοχικές ημέρες σε μία συνολική δόση 25Gy (5 Gy ανά κλάσμα). Η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να λάβει χώρα μέσα σε μία εβδομάδα από την ολοκλήρωση της θεραπείας(41) (42). Λόγω του μικρού χρονικού διαστήματος ανάμεσα στην ακτινοβολία και το χειρουργείο, δεν αναμένεται καμία συρρίκνωση/υποσταδιοποίηση του όγκου και συνεπώς το βραχύ σχήμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις με εμπλοκή του CRM ή T4 νόσο.

6.1.2 ΜΑΚΡΥ ΣΧΗΜΑ ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η μακράς διάρκειας προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία συνιστάται για τοπικά προχωρημένους όγκους του ορθού (cT3-T4 ή N+) για τους οποίους είναι επιθυμητή η σμίκρυνση προ του χειρουργείου (38, 39). Η μακράς διάρκειας προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματική με τη βραχεία προεγχειρητική ακτινοθεραπεία για τους ασθενείς με χειρουργήσιμους καρκίνους του ορθού από την άποψη του τοπικού ελέγχου της νόσου και της επιβίωσης (43), αλλά ανώτερη της βραχείας για ασθενείς με μη χειρουργήσιμη νόσο (44). Η μελέτη που καθιέρωσε την προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία έναντι της μετεγχειρητικής είναι αυτή του Sauer κ.ά., στην οποία οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένους καρκίνους του ορθού (cT3-T4 ή N+) έλαβαν είτε προεγχειρητική είτε μετεγχειρητική CRT (38). Κατά τη διάρκεια της μακράς διάρκειας προεγχειρητικής CRT χορηγείται μία συνολική δόση ακτινοβολίας των 45-46Gy στον όγκο-στόχο (clinical target volume, CTV) (1,8-2,0Gy ανά κλάσμα). Μπορεί να χορηγηθεί μία ώση προς την ευρύτερη περιοχή του όγκου (gross tumor volume, GTV) έως τη συνολική δόση των 50,4Gy. Οι υψηλότερες δόσεις μπορεί να σχετίζονται με βελτιωμένο τοπικό έλεγχο, αλλά υπάρχει ένας σημαντικός κίνδυνος για υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών και τοξικότητας. Η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να ακολουθήσει σε 6-8 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Μπορεί να πραγματοποιηθεί διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (IORT) μέχρι τα 10-20Gy σε μία μοναδική δόση στους ανεγχείρητους ή στους υποτροπιάζοντες όγκους, προκειμένου να βελτιωθεί ο τοπικός έλεγχος (39). Στο μακράς διάρκειας σχήμα, η ακτινοθεραπεία μπορεί να συνδυαστεί με φθοριοπυριμιδίνες/LV. Διατίθενται οι ακόλουθες επιλογές:

5-FU 350 mg/m² + LV 20mg/m² d1-5 (bolus), εβδομάδα 1 και 5

5-FU 1000mg/m² d1-5 (CI), εβδομάδα 1 και 5

Καπεσιταβίνη 850 mg/m² , δις ημερησίως, ημέρες 1-5

6.2 ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΟΡΓΑΝΟΥ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Διάφορες τεχνικές διατήρησης του οργάνου έχουν κερδίσει έδαφος στην θεραπεία του καρκίνου του ορθού τις τελευταίες δεκαετίες. Ανεξάρτητα με την προσέγγιση (ανοιχτή, λαπαροσκοπική, ρομποτική) οι επεμβάσεις για την εκτομή όγκων ορθού σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα όπου περιλαμβάνει μακροχρόνια δυσουρικά προβλήματα, σεξουαλική δυσλειτουργία και διαταραχές στις κενώσεις καθώς και με την παρουσία προφυλακτικών ή τελικών στομιών. Επίσης, ανάλογα με την ηλικία και την συνοσηρότητα, μπορεί να είναι αυξημένο το ποσοστό θνησιμότητας(45). Συνεπώς, σε επιλεγμένους ασθενείς, χειρουργικές και μη προσεγγίσεις με σκοπό τη διατήρηση του οργάνου έχουν προταθεί.(46)

Η παρατήρηση ότι τα καρκινώματα του ορθού έχουν τη δυνατότητα να υποστραφούν (tumor regression) σημαντικά με μείωση του μεγέθους του πρωτοπαθούς όγκου (downsizing), του βάθους διήθησης του όγκου αλλά ακόμα και πιθανή “αποστείρωση” των λεμφαδένων από καρκινικά κύτταρα (downstaging) μετά την προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία έδωσε πρόσφορο έδαφος στην ανάπτυξη εναλλακτικών που στοχεύουν στη διατήρηση του οργάνου όπως τοπικές εκτομές, ως αναφέρθηκαν ανωτέρω(47). Επιπροσθέτως, η υποστρόφη του πρωτοπαθούς όγκου μπορεί να οδηγήσει και σε πλήρη εξαφάνιση του στα χειρουργικά παθολογοανατομικά παρασκευάσματα [complete pathologic response (pCR)] σε κάποιους ασθενείς. Σε ένα υποσύνολο αυτών των ασθενών η πλήρης υποστρόφη του πρωτοπαθούς όγκου που γίνεται αντιληπτή κλινικά πριν το χειρουργείο καλείται πλήρης κλινική ανταπόκριση [complete clinical response (cCR)](48). Σε αυτή την ομάδα ασθενών με πλήρη κλινική ανταπόκριση (cCR) μετά από την προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία αναφέρονται τα πρωτόκολλα “Παρακολούθησης και Αναμονής” χωρίς άμεση χειρουργική επέμβαση.(49)

6.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στην αναζήτηση των ασθενών που θα ενταχθούν στα πρωτόκολλα “Παρακολούθησης και Αναμονής” ζωτικής σημασίας είναι η αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου μετά την προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία. Ωστόσο, η αξιολόγηση αυτή είναι δύσκολη λόγω της αβεβαιότητας ως προς τον σωστό χρόνο που πρέπει να γίνει μετά την θεραπεία, αλλά και για τα κατάλληλα μέσα που θα χρησιμοποιηθούν για την σωστή κλινική και ακτινολογική εκτίμηση του όγκου. Αυτή η αξιολόγηση οφείλει να γίνει για κάθε ασθενή μετά την προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία, ανεξάρτητα το ποια θεραπευτική στρατηγική θα ακολουθηθεί περαιτέρω.

6.3.1 ΧΡΟΝΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Ο βαθμός υποστρόφης του όγκου μετά την νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία φαίνεται να είναι ένα χρονο-εξαρτώμενο φαινόμενο. Η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη που μελέτησε την επίδραση της νεοεπικουρικής θεραπείας σε διαφορετικές χρονικές στιγμές ήταν μία Γαλλική μελέτη που συνέκρινε 2 και 6 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Έτσι καθορίστηκαν οι 6 εβδομάδες ως το όριο μετά την θεραπεία για να ακολουθήσει η

χειρουργική επέμβαση(50). Ωστόσο, άλλες αναδρομικές μελέτες ανέδειξαν ότι όσοι ασθενείς υποβάλλονταν σε ριζική επέμβαση μετά τις 6-8 εβδομάδες ήταν πιο πιθανό να έχουν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR)(51, 52).

Το 2015 οι Garcia-Anguilan(53) και συνεργάτες, πραγματοποίησαν μια προοπτική μη τυχαιοποιημένη μελέτη όπου αξιολόγησαν ασθενείς υπό νεοεπικουρική θεραπεία με προοδευτικά μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα μέχρι το χειρουργείο. Η μία ομάδα υπεβλήθη σε χειρουργείο στις 6 εβδομάδες μετά και οι άλλες ομάδες σε 12, 16 και 20 εβδομάδες μετά όπου λάμβαναν μόνο συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Παρόλο που δεν ήταν τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς είχαν παρόμοια δημογραφικά στοιχεία και στάδια όγκου. Οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι μεγαλύτερα διαστήματα ανάμεσα στην θεραπεία και το χειρουργείο σχετίζονταν με μεγαλύτερα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (6εβδ. =18%, 12 εβδ.=25%, 16εβδ.=30%, 20εβδ.=38%). Επίσης δεν παρατηρήθηκαν επιβλαβείς επιπτώσεις στην συνολική νοσηρότητα, στην απώλεια αίματος ή μεγαλύτερη δυσκολία στις χειρουργικές παρασκευές.(53)

Το σωστό διάστημα μετά την νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία παραμένει ασαφές και μελέτες που διεξάγονται τώρα αναμένονται να παρέχουν περισσότερα δεδομένα ώστε να γίνει κατανοητό το όφελος και το ρίσκο από την παράταση της αξιολόγησης μετά την νεοεπικουρική θεραπεία. Στην πραγματικότητα μπορεί να μην είναι το ίδιο το χρονικό διάστημα αξιολόγησης σε κάθε ασθενή, καθώς ασθενείς/όγκοι ανταποκρίνονται διαφορετικά και με διαφορετικό χρόνο στην θεραπεία. Τελικά, οι όγκοι που ανταποκρίνονται είναι πιθανό να απαιτούν αλλά και να ωφελούνται από μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ενώ εκείνοι που δεν θα ανταποκριθούν εξ'αρχής δεν θα ωφεληθούν κιόλας. Οι όγκοι με καλή ανταπόκριση όπου θα αξιολογηθούν για θεραπεία με διατήρηση του οργάνου θα ήταν συνετό να επανααξιολογηθούν σε πάνω από 12 εβδομάδες μετά το πέρας της νεοεπικουρικής θεραπείας, ώστε να αποφασιστεί η στρατηγική αντιμετώπισης τους. Ενώ όγκοι με μικρή ανταπόκριση όπου επιβάλλεται να αντιμετωπιστούν χειρουργικά με ολική μεσοορθική εκτομή ωφελούνται από την αξιολόγηση 6-8 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας(54).

6.3.2. ΤΡΟΠΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

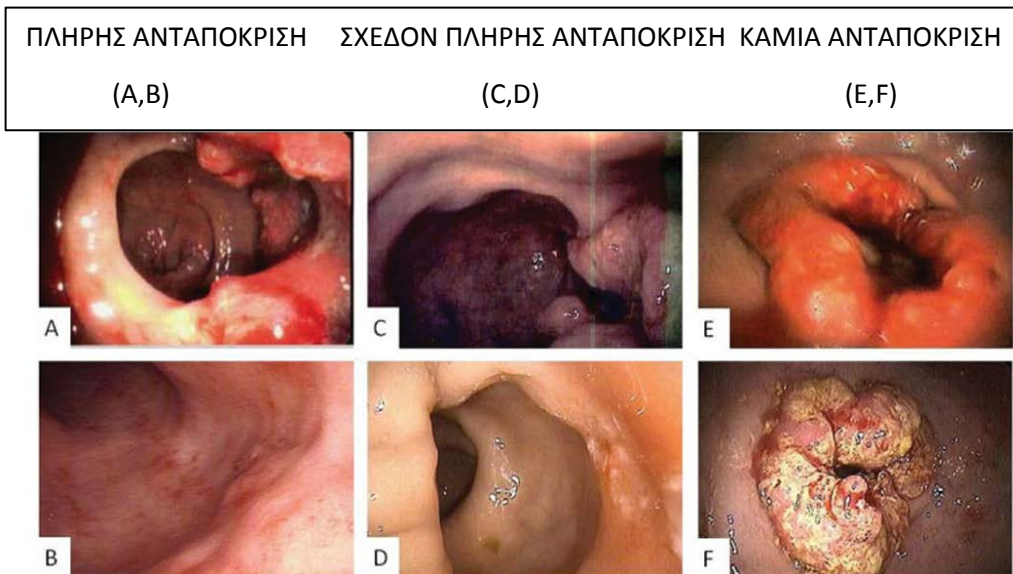
6.3.2.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η κλινική εξέταση είναι σπουδαίο εργαλείο και στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου. Συνήθως οι ασθενείς αναφέρουν ύφεση της συμπτωματολογίας τους. Η δακτυλική εξέταση του ορθού (digital rectal examination- DRE) είναι το πιο σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο στα χέρια του ιατρού και για να οριστεί ο όγκος με πλήρη κλινική ανταπόκριση (cCR) πρέπει να απουσιάζει οποιαδήποτε ανωμαλία, μάζα, έλκος ή στένωση κατά την εξέταση. Ο βλεννογόνος του ορθού πρέπει να είναι λείος και μαλακός(48).

Ακολουθεί η ενδοσκοπική αξιολόγηση του όγκου ή της περιοχής όπου βρισκόταν ο όγκος. Μεγάλη σημασία έχει η επιμελής παρατήρηση για οποιαδήποτε ανωμαλία ή για επιφανειακά έλκη που διέφυγαν της δακτυλικής εξέτασης. Μια επίπεδη λευκή ουλή και

τηλεαγγειεκτασία είναι συχνά ευρήματα σε ασθενείς με πλήρη κλινική ανταπόκριση. Παρόλο που το εύκαμπτο ορθοσκόπιο παρέχει και απεικονιστική τεκμηρίωση της ανταπόκρισης, η άκαμπτη ορθοσκόπηση είναι επαρκής για τους περισσότερους ασθενείς(48).

Σε πλήρη κλινική ανταπόκριση μετά τις ανωτέρω εξετάσεις δεν συστήνεται η λήψη βιοψιών. Η προβλεπτική αξία της βιοψίας είναι αρκετά χαμηλή ακόμα και σε ασθενείς χωρίς πλήρη ανταπόκριση, αλλά και είναι δύσκολη η αξιολόγηση αυτών των παρασκευασμάτων από τον Παθολογοανατόμο(55).



6.3.2.2 ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Παρόλο που αρχικά η κλινική εξέταση και η ενδοσκόπηση επαρκούσαν για να οριστεί η πλήρης κλινική ανταπόκριση, η εξέλιξη στην αποσαφήνιση των απεικονιστικών μεθόδων και ιδίως της Μαγνητικής Τομογραφίας οδήγησε στην πλήρη και υποχρεωτική ένταξη της στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου στην νεοεπιχειρητική χημειοακτινοθεραπεία. Η δυνατότητα της υψηλής ευκρίνειας Μαγνητικής Τομογραφίας να διακρίνει την ίνωση από την υπολειμματική νόσο, την κατέστησε απαραίτητο εργαλείο για την αξιολόγηση των ασθενών, ώστε να επιβεβαιώσει τα κλινικά και ενδοσκοπικά κριτήρια(56). Η ΜΤ (μαγνητική τομογραφία) μπορεί να παρέχει ακριβή ακτινολογική εκτίμηση (mrTRG) του βαθμού παθολογικής υποστρόφης του όγκου (TRG). Η αξιολόγηση αυτού του mrTRG σκορ μπορεί να αναγνωρίσει τους καλούς και τους φτωχούς σε ανταπόκριση όγκους (good and poor responders) με σοβαρή επίπτωση στην ελεύθερη νόσου αλλά και στη συνολική επιβίωση(57, 58).

Παρόλο που η κλινική και ενδοσκοπική εξέταση με αυστηρά κριτήρια παρουσιάζει αυξημένη ειδικότητα στην αναγνώριση της πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με μερική κλινική ανταπόκριση μπορεί να υποκρύπτει πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση(59, 60). Στην πραγματικότητα παρατηρείται ότι οι περισσότεροι ασθενείς που μετά την νεοεπιχειρητική θεραπεία έχουν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση, μπορεί να έχουν μερική

κλινική ανταπόκριση στις 6-8 εβδομάδες μετά την θεραπεία(59). Γι' αυτό το λόγο διεξάγονται μελέτες με βάση τη Μαγνητική Τομογραφία με στόχο να διαχωρίσουν τους ασθενείς που θα παρουσιάσουν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση ακόμα και με μερική κλινική. Προς το παρόν οι εν λόγω ασθενείς οδηγούνται άμεσα σε ριζική χειρουργική εξαίρεση, ωστόσο με τη χρήση των εργαλείων της MT στόχος είναι η ακριβής αναγνώριση των ασθενών αυτών και η αποφυγή άσκοπης χειρουργικής παρέμβασης(61).

Πρόσφατα, μία μελέτη που συνέκρινε τον ακτινολογικό βαθμό υποστροφής του όγκου (mrTRG) με τις υπολειπόμενες βλεννογονικές αλλοιώσεις μετά την νεοεπικουρική θεραπεία ανέδειξε ότι το ακτινολογικό σκόρ (mrTRG) μπορεί να υποδείξει 10 φορές παραπάνω πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση ασθενών από ότι τα κλινικά και ενδοσκοπικά ευρήματα. Αυτά τα ευρήματα είναι πιθανό να διαφοροποιήσουν την θεραπευτική επιλογή αυτής της ομάδας ασθενών.(61)

Η ακολουθία διάχυσης στην MT (Diffusion-weighted MRI) είναι αυτή που προσδίδει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και σημαντική βοήθεια στην επανασταδιοποίηση μετά από νεοεπικουρική θεραπεία, καθώς στην T2 ακολουθία είναι δύσκολη η διάκριση της ίνωσης από τον υπολειπόμενο όγκο. Συγκεκριμένα οι ιδιότητες διάχυσης των μορίων του νερού διαφέρουν σε ιστούς με νέκρωση, με αυξημένη συγκέντρωση κυττάρων (όπως στους όγκους) και με ίνωση. Η ελεύθερη διάχυση των μορίων του νερού έχει συσχετιστεί με την απουσία υπολειπόμενου όγκου και συνεπώς με την πλήρη ανταπόκριση(62).

Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες και μεταanalύσεις ώστε να καταλήξει η ιατρική κοινότητα σε ένα σύστημα όπου να μπορεί να διακρίνει το βαθμό υποστροφής του όγκου (mrTRG) και συνεπώς την πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση, δηλαδή την απουσία υπολειπόμενων καρκινικών κυττάρων στα παθολογοανατομικά παρασκευάσματα(63). Συνήθεις αξιολογούμενοι παράγοντες είναι το ποσοστό των υπολειμματικών κυττάρων και η ίνωση. Διάφορα συστήματα τόσο απεικονιστικής όσο και ιστολογικής αξιολόγησης όπως Mandard, Modified Mandard (Ryan), Becker, Dworak, Modified Dworak, Rodel, Werner and Hoffler, (64)AJCC 7η έκδοση έχουν γίνει αποδεκτά.

Συνοψίζοντας τα ανωτέρω η Gina Brown και οι συνεργάτες της δημιούργησαν την κάτωθι βαθμονόμηση για τον βαθμό υποστροφής του όγκου(65). Όσο μικρότερο είναι το νούμερο τόσο μεγαλύτερη είναι η υποστροφή.

- 1: ακτινολογική πλήρης ανταπόκριση- καμία ένδειξη ότι υπήρξε ποτέ όγκος
- 2: καλή ανταπόκριση (έντονη ίνωση, χωρίς εμφανή υπολειπόμενο όγκο που υποδηλώνει ελάχιστη ή καθόλου υπολειπόμενη νόσο)
- 3: μέτρια ανταπόκριση (50% ίνωση ή βλέννη και ορατό ενδιάμεσο σήμα)
- 4: μικρή ανταπόκριση (μικρές εστίες ίνωσης ή βλέννης αλλά κυρίως όγκος)
- 5: καθόλου ανταπόκριση (έντονο ενδιάμεσο σήμα, ίδια απεικόνιση με αρχικό όγκο)

6.4 ΤΑΚΤΙΚΗ ΑΝΑΜΟΝΗΣ (WATCH AND WAIT POLICY)

6.4.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 η Habr-Gama και οι συνεργάτες της άρχισαν να μελετούν την επίδραση της ακτινοβολίας στους όγκους του ορθού και ξεκίνησαν να εφαρμόζουν προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία σε όγκους κατώτερου τριτημορίου ορθού χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις. Από τους 118 ασθενείς οι 36 (30.5%) είχαν πλήρη κλινική ανταπόκριση, όπου 6 από τους 36 επιβεβαιωνόταν από το παθολογοανατομικό παρασκεύασμα του χειρουργείου, και οι 30 δεν είχαν κανένα κλινικό σύμπτωμα, ούτε ενδοσκοπική εικόνα κακοήθειας(66). 82 ασθενείς είχαν ατελή ανταπόκριση (69,4%)-74 ασθενείς με υπολειμματική νόσο στην πρώτη εξέταση και 8 ασθενείς: υπολειμματική νόσο μεταξύ 3-14 μηνών. Όλοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. Μετά από 36 μήνες 30.5% ασθενών παρέμεινε με πλήρη κλινική ανταπόκριση και 26.4% ασθενών δεν υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση, ενώ 38.1% ασθενών υποβλήθηκαν σε επέμβαση με διάσωση των σφιγκτήρων και συνολικά 90 ασθενείς ήταν ελεύθεροι νόσου. Αυτή ήταν και η μελέτη που ανέτρεψε τα μέχρι τότε δεδομένα για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού. (66)

6.4.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΑΚΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Η τακτική αυτή αναφέρεται στην στενή παρακολούθηση και αναβολή της χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς που παρουσίασαν πλήρη κλινική (cCR) ανταπόκριση μετά από νεοεπιχειρητική χημειοακτινοθεραπεία. Αυτή η τακτική παρέχει ικανοποιητικά ογκολογικά αποτελέσματα με ποσοστό τοπική υποτροπής κάτω από 10%.(49, 67)

Αρχικά η ογκολογική κοινότητα ήταν σκεπτική ως προς αυτή την τακτική, ωστόσο με την πάροδο των χρόνων αυξάνεται το ενδιαφέρον. Όμως είναι ζωτικής σημασίας η σωστή επιλογή των ασθενών που θα οδηγηθούν σε αυτήν την θεραπευτική προσέγγιση. Ασθενείς με αυξημένη συνοσηρότητα όπου δεν δύναται να υποβληθούν σε ριζική επέμβαση, ασθενείς που αρνούνται να υποβληθούν σε χειρουργείο και ιδίως σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, ασθενείς με αρχικού σταδίου όγκους πολύ χαμηλά, με αυξημένου κινδύνου όγκους πολύ χαμηλά καθώς και ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο έχουν την δυνατότητα να επιλέξουν το μονοπάτι της μη χειρουργικής αντιμετώπισης(68).

Ωστόσο πλέον ο μεγάλος λόγος γίνεται για τους ασθενείς που δεν ανήκουν σε καμία από τις ανωτέρω κατηγορίες καθώς είναι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού που ανταποκρίθηκαν πλήρως ή μερικώς στην νεοεπιχειρητική θεραπεία.

Με βάση την G.Brown και τα πρώτα δεδομένα της Μελέτης TRIGGER:

-Σε ασθενείς με πλήρη και καλή ανταπόκριση στην νεοεπιχειρητική θεραπεία (σκορ mrTRG 1,2) αναβάλλεται το χειρουργείο, συνεχίζουν να λαμβάνουν χημειοθεραπεία για 24 μήνες (CAPOX/FOLFOX), εισάγονται σε πρωτόκολλο στενής παρακολούθησης για 5 χρόνια (48).

-Ασθενείς με μέτρια ή μικρή ανταπόκριση (mrTRG 3,4) συνεχίζουν να λαμβάνουν χημειοθεραπεία για 12 εβδομάδες (CAPOX-FOLFOX) και κατόπιν γίνεται επανεκτίμηση

με μαγνητική και εκ νέου μετράται το mrTRG σκορ. Εάν ο όγκος έχει ανταποκριθεί (mrTRG 1,2) αναβάλλεται το χειρουργείο και συνεχίζουν χημειοθεραπεία για ακόμη 12 εβδομάδες ακολουθώντας το αυστηρό πρωτόκολλο παρακολούθησης. Εάν δεν υπάρχει καμία ανταπόκριση (mrTRG 3,4) οι ασθενείς οδηγούνται στο χειρουργείο και κατόπιν λαμβάνουν επικουρική θεραπεία.(63)

-Ασθενείς με καμία ανταπόκριση οδηγούνται απευθείας στο χειρουργείο.

Το πρωτόκολλο παρακολούθησης για τους ασθενείς η οποίοι δεν θα χειρουργηθούν περιλαμβάνει μέτρηση του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA), δακτυλική εξέταση, απεικονιστικές εξετάσεις και ορθοσιγμοειδοσκόπηση σε τακτά χρονικά διαστήματα. Σχηματικά ανάλογα με τον χρόνο από το πέρας της νεοεπικουρικής θεραπείας διενεργούνται:

Από νεοεπικουρική θεραπεία	Δακτυλική εξέταση	CEA ορού	Απεικονιστικές	Ενδοσκοπήσεις
4-8 εβδ.	+	+	MRI	
8-12 εβδ	+	+	MRI, PET	
16 εβδ.	+	+	MRI, PET	
6 μήνες	+	+	MRI	Εύκαμπτη ορθοσκόπηση
9 μήνες	+	+	MRI	Εύκαμπτη ορθοσκόπηση
12 μήνες	+	+	CT, MRI, PET	κολonosκόπηση
15 μήνες	+	+		
18 μήνες	+	+	MRI	Εύκαμπτη ορθοσκόπηση
21 μήνες	+	+		
24 μήνες	+	+	CT, MRI	Εύκαμπτη ορθοσκόπηση
30 μήνες	+	+		
36 μήνες	+	+	CT, MRI	Εύκαμπτη ορθοσκόπηση
42 μήνες	+	+		
48 μήνες	+	+	MRI	Εύκαμπτη ορθοσκόπηση
54 μήνες	+	+		
60 μήνες (5 έτη)	+	+	MRI	κολonosκόπηση
6 έτη	+	+	MRI	Εύκαμπτη ορθοσκόπηση
7 έτη	+	+	MRI	Εύκαμπτη ορθοσκόπηση
8 έτη	+	+		
9 έτη	+	+		
10 έτη	+	+		κολonosκόπηση

6.4.3 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Παρόλο που εδώ και δεκαετίες γίνεται συζήτηση και έρευνα για την μη χειρουργική προσέγγιση του καρκίνου του ορθού, δεν υπάρχουν φάσης II ή III τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (randomized control trials- RCT), ενώ όλες έχουν πολύ μικρές σειρές ασθενών. Τα μέχρι τώρα δεδομένα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια ως προς

τα κριτήρια επιλογής ασθενών, την απεικόνιση και τη σταδιοποίηση, τα χημειοθεραπευτικά σχήματα, τη διάρκεια και τη δόση της ακτινοθεραπείας, τη μέθοδο αξιολόγησης της πλήρους κλινικής ανταπόκρισης αλλά και το πρωτόκολλο παρακολούθησης(67).

Το 2013 η Habr-Gama και οι συνεργάτες της δημοσίευσαν μία προοπτική μελέτη με 70 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού (T2-4/N0-2/M0) οι οποίοι έλαβαν νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία και αξιολογήθηκαν 10 εβδομάδες μετά το τέλος της. Από αυτούς όσοι δεν είχαν πλήρη κλινική ανταπόκριση οδηγήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, ενώ αυτοί με την πλήρη σε τακτική παρακολούθησης(69). Αρχική πλήρη κλινική ανταπόκριση στις 10 εβδομάδες είχε το 68% των ασθενών, ενώ στα 3 χρόνια μετά 90% συνολική επιβίωση και 72% ελεύθερη νόσου επιβίωση. Παρατεταμένη πλήρη κλινική ανταπόκριση μετά από 12 μήνες είχε το 57%, ενώ στα 3 έτη 94% συνολική επιβίωση και 75% ελεύθερη νόσου επιβίωση. Η τοπική υποτροπή εμφανιζόταν συνήθως τους πρώτους 12 μήνες (17%), ενώ σπανιότερα όψιμη τοπική υποτροπή (10%). Συνολικά στο 50% των ασθενών δεν απαιτήθηκε χειρουργική επέμβαση.(69)

Το 2017 η ίδια ομάδα δημοσίευσε μία αναδρομική ανασκόπηση βάσης δεδομένων με 91 ασθενείς με καρκίνο κατώτερου τριτημορίου ορθού με ίδιο στάδιο με την ανωτέρω μελέτη όπου έλαβαν προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία με 54Gy ακτινοβολίας και παρατεταμένο σχήμα με 5-FU και επανεκτιμήθηκαν στις 10 εβδομάδες. 61 από αυτούς είχαν πλήρη κλινική ανταπόκριση (67%) και μπήκαν σε πρωτόκολλο παρακολούθησης(70). Συνέκριναν τους ασθενείς με cT2 με αυτούς με cT3-4 όπου δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στο ποσοστό πλήρους κλινικής ανταπόκρισης ούτε στο ποσοστό όψιμης τοπικής υποτροπής ή συστηματικής υποτροπής. Ωστόσο το ποσοστό πρώιμης τοπικής υποτροπής ήταν υψηλότερο σε ασθενείς cT3/4 σε σχέση με cT2 (30% vs 3%; $p = 0.007$), αλλά και η επιβίωση στο πρώτο έτος χωρίς τοπική υποτροπή ήταν υψηλότερη σε ασθενείς cT2 (96% vs 69%; $p = 0.009$)(70).

Το 2016 η ομάδα του Renehan δημοσίευσε μία παρατήρηση της πραγματικής πρακτικής που εφαρμόστηκε σε 218 ασθενείς με καρκίνο ορθού οι οποίοι έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία. Στην ομάδα παρακολούθησης εισήχθησαν 129 ασθενείς με πλήρη κλινική ανταπόκριση, ενώ οι υπόλοιποι υπεβλήθησαν σε χειρουργική εκτομή. Από τους 129 ασθενείς 34% εμφάνισαν τοπική υποτροπή, ενώ το 88% των ασθενών με μη-μεταστατική υποτροπή υπεβλήθησαν σε χειρουργείο με διατήρηση του σφιγκτήρα και είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε 3-ετή-χωρίς κολοστομία επιβίωση. Ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδας παρακολούθησης και ομάδας χειρουργείου σε 3-ετή συνολική επιβίωση. Συνεπώς οι μελετητές καταλήγουν ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών με Ca ορθού που εντάσσονται σε πρωτόκολλο παρακολούθησης θα αποφύγουν μια σοβαρή χειρουργική επέμβαση και μια μόνιμη κολοστομία, χωρίς να διακυβεύεται η ογκολογική ασφάλεια σε 3-ετή παρακολούθηση.(71)

Το 2018 οι Hupkens και συνεργάτες μελέτησαν ασθενείς με καρκίνο ορθού όπου επανεκτιμήθηκαν 6-8 εβδομάδες μετά την νεοεπικουρική θεραπεία με Μαγνητική Τομογραφία και ενδοσκόπηση. 108 ασθενείς με πλήρη κλινική ανταπόκριση μπήκαν σε πρωτόκολλο παρακολούθησης (W&W 1). Ενώ από τους 68 ασθενείς με σχεδόν πλήρη κλινική ανταπόκριση, οι 19 υπεβλήθησαν σε τοπική εκτομή, και 49 σε δεύτερη

επανεκτίμηση μετά από 6-12 εβδομάδες. 44 από τους 49 ασθενείς παρουσίασαν πλήρη κλινική ανταπόκριση στη δεύτερη επανεκτίμηση και μπήκαν σε πρωτόκολλο παρακολούθησης (W&W 2), ενώ οι υπόλοιποι 5 υπεβλήθησαν σε ολική εκτομή του μεσοορθού. Συγκρίνοντας τις δύο ομάδες ασθενών που είχαν μπει σε πρωτόκολλο παρακολούθησης, η ομάδα W&W 2 (δηλαδή αυτοί που αρχικά δεν είχαν πλήρη κλινική ανταπόκριση) είχε μεγαλύτερο ποσοστό τοπικής υποτροπής σε 2 έτη σε σχέση με την ομάδα W&W 1 (local regrowth-free rate 73% vs 84%), αλλά χωρίς διαφορά στην ολική επιβίωση (2-year overall survival 98% vs 99%, $p > 0.05$). Έτσι κατέληξαν ότι η πλειοψηφία των ασθενών με αρχική σχεδόν πλήρη κλινική ανταπόκριση (ncCR) θα οδηγηθεί σε πλήρη (cCR) επεκτείνοντας την περίοδο παρακολούθησης και θα μπορεί να ενταχθεί σε πρόγραμμα παρακολούθησης(72).

6.4.4 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Ο κύριος στόχος της τακτικής αναμονής και παρακολούθησης είναι μία βελτιωμένη ποιότητα ζωής και ένα καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα σε σχέση με την ολική εκτομή του μεσοορθού, παράλληλα διατηρώντας το καλό ογκολογικό αποτέλεσμα.

Το 2017 ο Hupkens και οι συνεργάτες του μελέτησαν 2 ομάδες ασθενών με καρκίνο ορθού, 41 ασθενείς που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση και 41 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση. Όλοι οι ασθενείς ήταν ελεύθεροι νόσου στα 2 χρόνια μετά. Στα ερωτηματολόγια που εδόθησαν στους ασθενείς και των δύο ομάδων συμπεριλήφθηκαν αυτά για την γενική ποιότητα ζωής (Short Form 36, European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30), σχετικά με τη νόσο και την ολική μεσοορθική εκτομή (European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CR38), σχετικά με διαταραχές των κενώσεων (Vaizey and low anterior resection syndrome scores), σχετικά με σεξουαλική δυσλειτουργία (International Index of Erectile Function and Female Sexual Function Index), και με διαταραχές ούρησης (International Prostate Symptom Score). Το συμπέρασμα που προέκυψε ήταν ότι η ομάδα παρακολούθησης είχε καλύτερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με την ομάδα που υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση. Ενώ το 1/3 των ασθενών που δεν χειρουργήθηκαν εμφάνισαν Σύνδρομο Χαμηλής Πρόσθιας Εκτομής σε σύγκριση με το 66.7% των ασθενών της άλλης ομάδας(73).

Ωστόσο προς απάντηση αυτού του άρθρου άλλοι συγγραφείς θεωρούν ότι η ποιότητα ζωής είναι ένα πολύ σχετικό ζήτημα και η σύγκριση των δύο θεραπευτικών επιλογών είναι δυνατή όταν και οι δύο επιλογές είναι εφικτές και για όλους τους ασθενείς. Η απουσία πληροφοριών για την ανταπόκριση στην νεοεπικουρική θεραπεία στην ομάδα που θα υποβληθεί σε χειρουργική αντιμετώπιση δεν καθιστά ξεκάθαρο το ερώτημα αν αυτοί οι ασθενείς θα μπορούσαν να είναι υποψήφιοι για παρακολούθηση. Αν οι ασθενείς που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση αποτελούν μια υπο-ομάδα ασθενών με μερική ανταπόκριση τότε οι διαφορές στην ποιότητα ζωής έχει μικρή κλινική σημασία διότι η θεραπευτική επιλογή καθορίζεται από την ανταπόκριση στη νεοεπικουρική θεραπεία και όχι από την αρχική θεραπευτική στρατηγική(74).

6.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως η απουσία μεγάλης τυχαιοποιημένης τυφλής μελέτης για την θεραπεία του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού έχει οδηγήσει την χειρουργική κοινότητα να είναι διστακτική όσον αφορά στην στρατηγική αποφυγής του χειρουργείου. Ωστόσο η έρευνα είναι συνεχής και τα αποτελέσματα ολοένα αυξανόμενα. Σίγουρα στο άμεσο μέλλον θα απασχολήσει την ιατρική κοινότητα και ιδίως χειρουργούς, ογκολόγους και ακτινοθεραπευτές η μη χειρουργική προσέγγιση προς όφελος της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Όμως η εφαρμογή αυτής της θεραπευτικής στρατηγικής σίγουρα προϋποθέτει μεγάλα ιατρικά κέντρα με πλήθος ειδικοτήτων να απαρτίζουν τα Ογκολογικά Συμβούλια και στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

Έτσι, οι Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την σύγχρονη μη χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού αναφέρουν ότι (75):

- Η μη επεμβατική προσέγγιση και η πολιτική αναμονής για καρκίνο του ορθού με πλήρη κλινική ανταπόκριση (cCR) μετά από νεο-επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία (CRT) πραγματοποιείται μόνο στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών. Μπορεί επίσης να προσφέρεται σε ασθενείς που είναι διαφορετικά ακατάλληλοι για να υποβληθούν σε τυπική χειρουργική επέμβαση εκτομής ή αρνούνται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση **(LOE III; SOR A)**
- Η πολιτική αναμονής και παρακολούθησης για ασθενείς με καρκίνο του ορθού και πλήρη κλινική ανταπόκριση(cCR) μετά από νεο-επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία (CRT) ή ακτινοθεραπεία (RT) οδηγεί σε περισσότερες τοπικές υποτροπές (LR) ή πρώιμες αναγεννήσεις, αλλά με την ίδια συνολική επιβίωση(OS) και την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (DFS) μετά από χειρουργική επέμβαση διάσωσης σε σύγκριση με την τυπική χειρουργική εκτομή **(LOE II; SOR B)**
- Οι υποψήφιοι για την " πολιτική αναμονής" μετά από πλήρη κλινική ανταπόκριση (cCR) είναι ασθενείς με αρχικά μικρούς, καλά διαφοροποιημένους, μη βλεννοπαραγωγούς, όγκους T2N0 **(LOE III; SOR B)**
- Ένα πολύ εντατικό πρόγραμμα παρακολούθησης, που περιλαμβάνει τη μαγνητική τομογραφία πυέλου κάθε 3 μήνες για 5 χρόνια είναι απαραίτητο **(LOE III; SOR A)**
- Τα στοιχεία σχετικά με τη εφικτότητα και τα αποτελέσματα της χειρουργικής επέμβασης διάσωσης σε περιπτώσεις υποτροπής μετά από αρχική πλήρη κλινική ανταπόκριση (cCR) είναι χαμηλής ποιότητας. Φαίνεται ότι η χειρουργική επέμβαση διάσωσης είναι εφικτή σε περισσότερο από το 80% των ασθενών χωρίς να διακυβεύονται τα ογκολογικά αποτελέσματα αλλά με την έκταση της απαιτούμενης χειρουργικής επέμβασης να παραμένει απροσδιόριστη **(LOE IV; SOR C)**

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. PubMed PMID: 28881920.
2. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, Group EGW. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi73-80. PubMed PMID: 23813931.
3. Pang EJ, Liu WJ, Peng JY, Chen NW, Deng JH. Prediction of synchronous colorectal cancers by computed tomography in subjects receiving an incomplete colonoscopy: a single-center study. *World journal of gastroenterology*. 2015 Feb 14;21(6):1857-64. PubMed PMID: 25684952. Pubmed Central PMCID: 4323463.
4. Nielsen LB, Wille-Jorgensen P. National and international guidelines for rectal cancer. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2014 Nov;16(11):854-65. PubMed PMID: 24888694.
5. Haren Varia M, ChB, FRCR Consultant, Department of Clinical Radiology, Blackpool, Fylde and Wyre NHS Trust, UK. Rectal Carcinoma Imaging.
6. Burt Cagir M, FACS. Rectal Cancer 2018.
7. Brown G. Thin section MRI in multidisciplinary pre-operative decision making for patients with rectal cancer. *The British journal of radiology*. 2005;78 Spec No 2:S117-27. PubMed PMID: 16306634.
8. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Annals of surgery*. 2011 Apr;253(4):711-9. PubMed PMID: 21475011.
9. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*. 2012 Jul;19(7):2212-23. PubMed PMID: 22271205.
10. Group MS. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *Bmj*. 2006 Oct 14;333(7572):779. PubMed PMID: 16984925. Pubmed Central PMCID: 1602032.
11. Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T, Tsang CS, Brown SR, Dixon MF, et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Diseases of the colon and rectum*. 1998 Aug;41(8):979-83. PubMed PMID: 9715152.
12. Salerno GV, Daniels IR, Moran BJ, Heald RJ, Thomas K, Brown G. Magnetic resonance imaging prediction of an involved surgical resection margin in low rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2009 Apr;52(4):632-9. PubMed PMID: 19404067.
13. Reibetanz J, Germer CT. [Exact assessment of the circumferential resection margin in rectal cancer using MRI]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2012 Sep;83(9):822. PubMed PMID: 22903432. Exakte Beurteilung des zirkumferenziellen Resektionsrandes mittels MRT beim Rektumkarzinom.
14. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003 May;227(2):371-7. PubMed PMID: 12732695.
15. Koh DM, Brown G, Temple L, Raja A, Toomey P, Bett N, et al. Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings--initial observations. *Radiology*. 2004 Apr;231(1):91-9. PubMed PMID: 14976266.

16. Park JS, Jang YJ, Choi GS, Park SY, Kim HJ, Kang H, et al. Accuracy of preoperative MRI in predicting pathology stage in rectal cancers: node-for-node matched histopathology validation of MRI features. *Diseases of the colon and rectum*. 2014 Jan;57(1):32-8. PubMed PMID: 24316943.
17. Hunter C, Brown G. Pre-operative staging of rectal cancer: a review of imaging techniques. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2016 Sep;10(9):1011-25. PubMed PMID: 27152870.
18. Bugg WG, Andreou AK, Biswas D, Toms AP, Williams SM. The prognostic significance of MRI-detected extramural venous invasion in rectal carcinoma. *Clinical radiology*. 2014 Jun;69(6):619-23. PubMed PMID: 24581964.
19. Waage JE, Leh S, Rosler C, Pfeffer F, Bach SP, Havre RF, et al. Endorectal ultrasonography, strain elastography and MRI differentiation of rectal adenomas and adenocarcinomas. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2015 Feb;17(2):124-31. PubMed PMID: 25407010. Pubmed Central PMCID: 4312907.
20. De Vargas Macciucca M, Casale A, Manganaro L, Floriani I, Fiore F, Marchetti L, et al. Rectal villous tumours: MR features and correlation with TRUS in the preoperative evaluation. *European journal of radiology*. 2010 Feb;73(2):329-33. PubMed PMID: 19157738.
21. Group MS. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology*. 2007 Apr;243(1):132-9. PubMed PMID: 17329685.
22. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, Rouanet P, Bibeau F, Brown G. The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "DISTANCE"? *Radiology*. 2013 Aug;268(2):330-44. PubMed PMID: 23882096.
23. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *European radiology*. 2018 Apr;28(4):1465-75. PubMed PMID: 29043428. Pubmed Central PMCID: 5834554.
24. Cancer AJCo. *Cancer Staging Manual* 2018.
25. Smith N, Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta oncologica*. 2008;47(1):20-31. PubMed PMID: 17957502.
26. Lindsey I, Guy RJ, Warren BF, Mortensen NJ. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *The British journal of surgery*. 2000 Oct;87(10):1288-99. PubMed PMID: 11044153.
27. Nano M, Lanfranco G, Dal Corso H, Ferronato M, Solej M. The lateral ligaments of the rectum: myth or reality? *Chirurgia italiana*. 2000 Jul-Aug;52(4):313-21. PubMed PMID: 11190520.
28. Godlewski G, Prudhomme M. Embryology and anatomy of the anorectum. *Basis of surgery. The Surgical clinics of North America*. 2000 Feb;80(1):319-43. PubMed PMID: 10685155.
29. Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Perez R. Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012 May-Jun;62(3):173-202. PubMed PMID: 22488575.
30. Nigel D'Souza M, MRCS, yz Michael P. M. de Neree tot Babberich, MD, § Andre d'Hoore, MD, PhD,, Emmanuel Tiret M, jj Evaghelos Xynos, MD, PhD, Regina G. H. Beets-Tan, MD, PhD, yy, Iris D. Nagtegaal M, PhD, zz Lennart Blomqvist, MD, PhD, §§ Torbjorn Holm, MD, PhD, §§, Bengt Glimelius M, PhD, Antonio Lacy, MD, PhD, jjjj Andres Cervantes, MD, PhD,, Robert Glynne-Jones M, FRCR, yyy Nicholas P. West, PhD, FRCPath, zzz Rodrigo O. Perez, MD, PhD, §§§, Claudio Quadros M, PhD, Kil Yeon Lee, MD, PhD, jjjjjj Thandinkosi E. Madiba, MBChB, PhD,, et al. Definition of the Rectum
An International, Expert-based Delphi Consensus. *Annals of surgery*. 2019.
31. Maglio R, Muzi GM, Massimo MM, Masoni L. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS): new treatment for early rectal cancer and large rectal polyps-experience of an Italian center. *The American surgeon*. 2015 Mar;81(3):273-7. PubMed PMID: 25760203.

32. Slater A, Betts M, Anderson EM, Cunningham C. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Clinical radiology*. 2016 Feb;71(2):e121-9. PubMed PMID: 26654131.
33. Peng J, Chen W, Sheng W, Xu Y, Cai G, Huang D, et al. Oncological outcome of T1 rectal cancer undergoing standard resection and local excision. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2011 Feb;13(2):e14-9. PubMed PMID: 20860716.
34. Musio D, De Felice F, Bulzonetti N, Guarnaccia R, Caiazzo R, Bangrazi C, et al. Neoadjuvant-intensified treatment for rectal cancer: time to change? *World journal of gastroenterology*. 2013 May 28;19(20):3052-61. PubMed PMID: 23716984. Pubmed Central PMCID: 3662944.
35. Bosset JF. Adjuvant treatment of rectal cancer: improving patient selection. *Gastrointestinal cancer research : GCR*. 2008 Jan;2(1):37-8. PubMed PMID: 19259321. Pubmed Central PMCID: 2630812.
36. Kornmann M, Staib L, Wiegel T, Kreuser ED, Kron M, Baumann W, et al. Adjuvant chemoradiotherapy of advanced resectable rectal cancer: results of a randomised trial comparing modulation of 5-fluorouracil with folinic acid or with interferon-alpha. *British journal of cancer*. 2010 Oct 12;103(8):1163-72. PubMed PMID: 20877353. Pubmed Central PMCID: 2967051.
37. Hansen MH, Balteskard L, Dorum LM, Eriksen MT, Vonen B, Norwegian Colorectal Cancer G. Locally recurrent rectal cancer in Norway. *The British journal of surgery*. 2009 Oct;96(10):1176-82. PubMed PMID: 19787766.
38. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 Oct 21;351(17):1731-40. PubMed PMID: 15496622.
39. Valentini V, Glimelius B, Minsky BD, Van Cutsem E, Bartelink H, Beets-Tan RG, et al. The multidisciplinary rectal cancer treatment: main convergences, controversial aspects and investigational areas which support the need for an European Consensus. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005 Sep;76(3):241-50. PubMed PMID: 16165238.
40. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Aug 20;23(24):5644-50. PubMed PMID: 16110023.
41. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2001 Aug 30;345(9):638-46. PubMed PMID: 11547717.
42. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009 Mar 7;373(9666):811-20. PubMed PMID: 19269519. Pubmed Central PMCID: 2668947.
43. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *The British journal of surgery*. 2006 Oct;93(10):1215-23. PubMed PMID: 16983741.
44. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Aug 1;26(22):3687-94. PubMed PMID: 18669453.
45. Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Perez RO. Nonoperative management of rectal cancer: identifying the ideal patients. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2015 Feb;29(1):135-51. PubMed PMID: 25475576.

46. Smith FM, Rao C, Oliva Perez R, Bujko K, Athanasiou T, Habr-Gama A, et al. Avoiding radical surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: results of a decision-analytic model. *Diseases of the colon and rectum*. 2015 Feb;58(2):159-71. PubMed PMID: 25585073.
47. Smith FM, Waldron D, Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *The British journal of surgery*. 2010 Dec;97(12):1752-64. PubMed PMID: 20845400.
48. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Diseases of the colon and rectum*. 2010 Dec;53(12):1692-8. PubMed PMID: 21178866.
49. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Annals of surgery*. 2004 Oct;240(4):711-7; discussion 7-8. PubMed PMID: 15383798. Pubmed Central PMCID: 1356472.
50. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999 Aug;17(8):2396. PubMed PMID: 10561302.
51. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2008 Oct;15(10):2661-7. PubMed PMID: 18389322.
52. Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, De Hertogh G, Fieuw S, Van Cutsem E, et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome. *Annals of surgical oncology*. 2012 Sep;19(9):2833-41. PubMed PMID: 22451236.
53. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2015 Aug;16(8):957-66. PubMed PMID: 26187751. Pubmed Central PMCID: 4670237.
54. Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Gama-Rodrigues J, Sousa AH, Jr., Campos FG, et al. Optimal timing for assessment of tumor response to neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer: do all patients benefit from waiting longer than 6 weeks? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012 Dec 1;84(5):1159-65. PubMed PMID: 22580120.
55. Perez RO, Habr-Gama A, Pereira GV, Lynn PB, Alves PA, Proscurshim I, et al. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downsizing: can they rule out persisting cancer? *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012 Jun;14(6):714-20. PubMed PMID: 22568644.
56. Lambregts DM, Maas M, Bakers FC, Cappendijk VC, Lammering G, Beets GL, et al. Long-term follow-up features on rectal MRI during a wait-and-see approach after a clinical complete response in patients with rectal cancer treated with chemoradiotherapy. *Diseases of the colon and rectum*. 2011 Dec;54(12):1521-8. PubMed PMID: 22067180.
57. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 Oct 1;29(28):3753-60. PubMed PMID: 21876084.

58. Patel UB, Brown G, Rutten H, West N, Sebag-Montefiore D, Glynne-Jones R, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012 Sep;19(9):2842-52. PubMed PMID: 22526897.
59. Smith FM, Wiland H, Mace A, Pai RK, Kalady MF. Clinical criteria underestimate complete pathological response in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Diseases of the colon and rectum*. 2014 Mar;57(3):311-5. PubMed PMID: 24509452.
60. Nahas SC, Rizkallah Nahas CS, Sparapan Marques CF, Ribeiro U, Jr., Cotti GC, Imperiale AR, et al. Pathologic Complete Response in Rectal Cancer: Can We Detect It? Lessons Learned From a Proposed Randomized Trial of Watch-and-Wait Treatment of Rectal Cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2016 Apr;59(4):255-63. PubMed PMID: 26953983.
61. Bhoday J, Smith F, Siddiqui MR, Balyasnikova S, Swift RI, Perez R, et al. Magnetic Resonance Tumor Regression Grade and Residual Mucosal Abnormality as Predictors for Pathological Complete Response in Rectal Cancer Postneoadjuvant Chemoradiotherapy. *Diseases of the colon and rectum*. 2016 Oct;59(10):925-33. PubMed PMID: 27602923.
62. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FC, Lambrecht M, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Annals of surgical oncology*. 2011 Aug;18(8):2224-31. PubMed PMID: 21347783. Pubmed Central PMCID: 3136702.
63. Franke AJ, Parekh H, Starr JS, Tan SA, Iqbal A, George TJ, Jr. Total Neoadjuvant Therapy: A Shifting Paradigm in Locally Advanced Rectal Cancer Management. *Clinical colorectal cancer*. 2018 Mar;17(1):1-12. PubMed PMID: 28803718.
64. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *International journal of colorectal disease*. 1997;12(1):19-23. PubMed PMID: 9112145.
65. Siddiqui MR, Bhoday J, Battersby NJ, Chand M, West NP, Abulafi AM, et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World journal of gastroenterology*. 2016 Oct 7;22(37):8414-34. PubMed PMID: 27729748. Pubmed Central PMCID: 5055872.
66. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U, Jr., Nadalin W, Gansl R, Sousa AH, Jr., et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Diseases of the colon and rectum*. 1998 Sep;41(9):1087-96. PubMed PMID: 9749491.
67. Glynne-Jones R, Hughes R. Complete Response after Chemoradiotherapy in Rectal Cancer (Watch-and-Wait): Have we Cracked the Code? *Clinical oncology*. 2016 Feb;28(2):152-60. PubMed PMID: 26625960.
68. Bernier L, Balyasnikova S, Tait D, Brown G. Watch-and-Wait as a Therapeutic Strategy in Rectal Cancer. *Current colorectal cancer reports*. 2018;14(2):37-55. PubMed PMID: 29576755. Pubmed Central PMCID: 5857277.
69. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, Proscurshim I, Bailao Aguilar P, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Diseases of the colon and rectum*. 2013 Oct;56(10):1109-17. PubMed PMID: 24022527.
70. Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Gama-Rodrigues J, Vailati BB, Ortega C, Fernandez LM, et al. Baseline T Classification Predicts Early Tumor Regrowth After Nonoperative Management in Distal Rectal Cancer After Extended Neoadjuvant Chemoradiation and Initial Complete Clinical Response. *Diseases of the colon and rectum*. 2017 Jun;60(6):586-94. PubMed PMID: 28481852.
71. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe

project): a propensity-score matched cohort analysis. *The Lancet Oncology*. 2016 Feb;17(2):174-83. PubMed PMID: 26705854.

72. Hupkens BJP, Maas M, Martens MH, van der Sande ME, Lambregts DMJ, Breukink SO, et al. Organ Preservation in Rectal Cancer After Chemoradiation: Should We Extend the Observation Period in Patients with a Clinical Near-Complete Response? *Annals of surgical oncology*. 2018 Jan;25(1):197-203. PubMed PMID: 29134378.

73. Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, Berbee M, Melenhorst J, Beets-Tan RG, et al. Quality of Life in Rectal Cancer Patients After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection - A Matched-Controlled Study. *Diseases of the colon and rectum*. 2017 Oct;60(10):1032-40. PubMed PMID: 28891846.

74. Vailati BB, Habr-Gama A, Mattacheo AE, Sao Juliao GP, Perez RO. Quality of Life in Patients With Rectal Cancer After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection-Are We Comparing Apples to Oranges? *Diseases of the colon and rectum*. 2018 Mar;61(3):e21. PubMed PMID: 29420434.

75. Xynos E, Tekkis P, Gouvas N, Vini L, Chrysou E, Tzardi M, et al. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). *Annals of gastroenterology*. 2016 Apr-Jun;29(2):103-26. PubMed PMID:

27064746. Pubmed Central PMCID: 4805730.