

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200248





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. Μ. ΚΑΠΠΑΣ

ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΔΙΟΡΘΙΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ  
ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΤΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ  
ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΜΠΑΛΗ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2005





ΠΡΟΚΑΤΑΡΑΧΗ ΕΠΙΣΤΡΟΦΗΣ  
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ  
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟΥ  
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟΥ

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΚΗΡΥΞΗ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΔΙΑΓΩΓΗΣ  
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟΥ  
ΤΟΥ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΚΡΑΤΟΥΣ

ΠΡΟΚΑΤΑΡΑΧΗ ΕΠΙΣΤΡΟΦΗΣ  
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

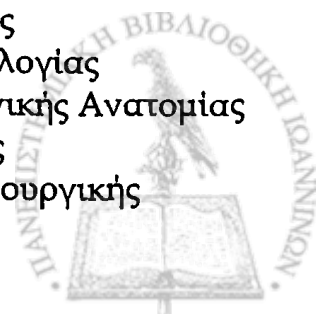
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα. Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2.



- Αίτηση εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 28/5/1999
- Η Γενική Συνέλευση της Ιατρικής Σχολής στην συνεδρίαση, αρ. 390<sup>α</sup>/12-10-1999, όρισε ως τριμελή συμβουλευτική επιτροπή τους κ.κ.:  
ΑΓΓΕΛΟ Μ. ΚΑΠΠΑ, τακτικό Καθηγητή Χειρουργικής (επιβλέπων)  
ΜΙΧΑΗΛ ΦΑΤΟΥΡΟ, αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής  
ΝΙΚΟΛΑΟ ΞΗΡΟΠΟΤΑΜΟ, επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής
- Το θέμα της διδακτορικής διατριβής ορίσθηκε την 9-3-2000.
- Η Γενική Συνέλευση της Ιατρικής Σχολής στην συνεδρίαση, αρ. 424<sup>α</sup>/9-1-2001, ανασύστησε την τριμελή συμβουλευτική επιτροπή ορίζοντας τους κ.κ.:  
ΑΓΓΕΛΟ Μ. ΚΑΠΠΑ, τακτικό Καθηγητή Χειρουργικής (επιβλέπων)  
ΚΩΝ/ΝΟ ΤΣΑΜΠΟΥΛΑ, αναπληρωτή Καθηγητή Ακτινολογίας  
ΔΗΜΗΤΡΙΟ ΝΑΣΤΟ, επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής
- Η Γενική Συνέλευση της Ιατρικής Σχολής στην συνεδρίαση, αρ. 489<sup>α</sup>/4-2-2003, ανασύστησε την τριμελή συμβουλευτική επιτροπή ορίζοντας τους κ.κ.:  
ΑΓΓΕΛΟ Μ. ΚΑΠΠΑ, τακτικό Καθηγητή Χειρουργικής (επιβλέπων)  
ΚΩΝ/ΝΟ ΤΣΑΜΠΟΥΛΑ, αναπληρωτή Καθηγητή Ακτινολογίας  
ΔΗΜΗΤΡΙΟ ΣΤΕΦΑΝΟΥ, αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογικής Ανατομίας
- Προέδρος Ιατρικής σχολής: Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας
- Η διδακτορική διατριβή κατατέθηκε την 9<sup>η</sup> Ιουνίου 2005.
- Επαμελής εξεταστική επιτροπή ορίσθηκαν οι κ.κ.:  
ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ ΤΣΙΑΝΟΣ, τακτικός Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας  
ΑΓΓΕΛΟΣ Μ. ΚΑΠΠΑΣ, τακτικός Καθηγητής Χειρουργικής  
ΝΙΚΗ ΑΓΝΑΝΤΗ, τακτική Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας  
ΚΩΝ/ΝΟΣ ΤΣΑΜΠΟΥΛΑΣ, αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινολογίας  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΤΕΦΑΝΟΥ, αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας  
ΜΙΧΑΗΛ ΦΑΤΟΥΡΟΣ, αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής  
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΞΗΡΟΠΟΤΑΜΟΣ, αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής



- Η διδακτορική διατριβή έγινε αποδεκτή με το βαθμό ΑΡΙΣΤΑ.

Η Γραμματέας της Σχολής  
Ευαγγελία Τσαγγαλά



Στην οικογένειά μου



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί μια νοσολογική οντότητα που εμφανίζει διαρκώς μια αυξητική τάση μεταξύ των ασθενών που έχουν προσέλθει για αντιμετώπιση στην Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική. Αντίστοιχα αυξητική τάση παρουσιάζει και ο αριθμός των ασθενών με καρκίνο του ορθού. Τα δεδομένα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού έχουν τροποποιηθεί αρκετά τις δύο τελευταίες δεκαετίες με κύριο γνώμονα την αύξηση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Επιδίωξή μας είναι η δυνατότητα εφαρμογής της διεθνούς πρακτικής στους ασθενείς μας με καρκίνο του ορθού και βασική προϋπόθεση γι' αυτό είναι η προεγχειρητική πρόβλεψη του βαθμού επέκτασης της νόσου.

Η υλοποίηση του σκοπού αυτού άρχισε πριν από 8 χρόνια με την δυνατότητα απόκτησης μιας συσκευής υπερήχων και της αντίστοιχης διορθικής κεφαλής, μετά από ευγενή δωρεά του ζεύγους Ευθυμίου και Ευστρατίας Τσόγκα. Η αρχική μας ενασχόληση με την διάγνωση των καλοήθων παθήσεων του πρωκτού οδήγησε συν τω χρόνω και στις πρώτες προσπάθειες για προεγχειρητική σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων του ορθού. Η αυξανόμενη διεθνής εμπειρία, που συνηγορεί υπέρ του διορθικού υπερηχογραφήματος στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του ορθικού καρκίνου, καθώς και τα πρώτα ενθαρυντικά αποτελέσματα από την εφαρμογή του, οδήγησαν τον Καθηγητή Χειρουργικής κύριο Α.Μ. Καππά στο να μου εμπιστευθεί τη συγκεκριμένη μελέτη στα πλαίσια μιας διδακτορικής διατριβής.

Θεωρώ χρεός μου να ευχαριστήσω από την θέση αυτή τον σεβαστό μου δάσκαλο, τακτικό Καθηγητή Χειρουργικής κύριο Α.Μ. Καππά, τόσο για την ανάθεση του θέματος, όσο και για την συνεχή συμπαράσταση και καθοδήγησή του σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Ευχαριστώ, επίσης, τους αναπληρωτές Καθηγητές Ακτινολογίας κύριο Κων/νο Τσαμπούλα και Παθολογικής Ανατομίας κύριο Δημήτριο Στεφάνου, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής για την παρακολούθηση της προόδου και την συμβουλευτική παρουσία τους κατά την διάρκεια της εργασίας αυτής.





Την κυρία Τσόγκα- Ζορμπά Ευστρατία ευχαριστώ θερμά, γιατί χωρίς την συμβολή της με την αγορά και δωρεά στην Χειρουργική Κλινική της υπερηχογραφικής συσκευής, η οποία χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη, δεν θα ήταν δυνατή η πραγματοποίηση αυτής.

Ευχαριστώ, επίσης, τους ιατρούς όλων των βαθμίδων της Χειρουργικής Κλινικής του ΠΠΝΙ για την υιοθέτηση του ερευνητικού αυτού πρωτοκόλλου και την συνεργασία τους, ώστε να γίνει πραγματικότητα. Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω το νοσηλευτικό προσωπικό της Χειρουργικής Κλινικής για την βοήθεια που προσέφερε κατά την διάρκεια των υπερηχογραφικών εξετάσεων.

Για την σημαντικότερη βοήθεια στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή του τμήματος Μαθηματικών κύριο Σ. Λουκά, τον επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας κύριο Ι. Αλαμάνο και την κυρία Ευφροσύνη Παππά.

Για την σημαντική συμβολή και την άψογη συνεργασία της στην ιστολογική εκτίμηση ορισμένων σημαντικών παραμέτρων για τα αποτελέσματα της μελέτης και στη φωτογράφιση των ιστολογικών παρασκευασμάτων, ιδιαίτερος ευχαριστώ την ειδικευόμενη ιατρό της Παθολογικής Ανατομίας του ΠΠΝΙ κυρία Ευδοκία Αρκουμάνη.



# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

## A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ	
2.1 Ορθό	5
2.2 Πρωκτικός σωλήνας	8
2.3 Αγγείωση ορθού-πρωκτού	9
2.3.1 Αρτηριακή αιμάτωση	9
2.3.2 Φλεβική αποχέτευση	10
2.3.3 Λεμφική αποχέτευση	10
2.4 Νεύρωση ορθού -πρωκτού	12
3. ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	
3.1 Γενικά στοιχεία	13
3.2 Καρκίνος του ορθού	17
3.3 Θεραπεία καρκίνου του ορθού	18
4. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΟΡΘΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	
4.1 Συστήματα σταδιοποίησης του ορθικού καρκίνου	23
4.2 Μέθοδοι σταδιοποίησης του ορθικού καρκίνου	25
4.2.1 Κλινική σταδιοποίηση	25
4.2.2 Αξονική Τομογραφία (CT)	26
4.2.3 Μαγνητική τομογραφία (MRI)	28
4.2.4 Διορθικό υπερηχογράφημα (EUS)	30
Α) Βασικές αρχές υπερηχογραφίας	30
Β) Εφαρμογή EUS στην σταδιοποίηση των όγκων του ορθού	32
Γ) Σύγκριση EUS με CT και MRI	39
Δ) Το μέλλον του διορθικού υπερηχογραφήματος	40

## 5. ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ



## **Β Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>6. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b>	<b>49</b>
<b>7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	<b>54</b>
<b>8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>65</b>
<b>9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>71</b>
<b>10. ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>73</b>

<b>Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>77</b>
------------------------	-----------



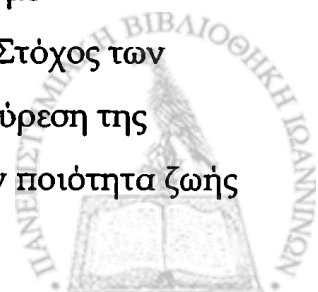
## Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί στις ανεπτυγμένες χώρες την δεύτερη σε συχνότητα εμφάνισης κακοήθεια στον άνθρωπο, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Υπολογίζονται παγκοσμίως 875.000 νέες περιπτώσεις/ έτος, που ισοδυναμούν με το 8,5% των νέων περιπτώσεων καρκίνου.<sup>1</sup> Στο 30% περίπου των ασθενών, ο καρκίνος εντοπίζεται στο ορθό, ενώ σε μικρότερο ποσοστό 1-2% στον πρωκτικό σωλήνα.<sup>2,3</sup> Η ανατομική εντόπιση του ορθού, η ύπαρξη του σφιγκτηριακού μηχανισμού, η ποικιλία των ιστολογικών μορφών και η συχνότητα της τοπικής υποτροπής αποτελούν παραμέτρους για τις οποίες ο καρκίνος του ορθού έχει ξεχωριστό ενδιαφέρον και εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για τον χειρουργό σε σχέση με τους όγκους του υπόλοιπου παχέος εντέρου.

Η θεραπεία του ορθικού καρκίνου συνεχίζει να εξελίσσεται, αν και η κύρια θεραπευτική προσέγγιση εξακολουθεί να είναι η χειρουργική εξαίρεση επί υγιών ορίων. Στον αιώνα που πέρασε γίναμε μάρτυρες πολλών τροποποιήσεων της εφαρμοζόμενης θεραπείας. Αρχικά εφαρμόστηκε η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή (ΚΠΕ) και στη συνέχεια, με την εισαγωγή των χειρουργικών συρραπτικών εργαλείων, οι επεμβάσεις που σέβονται τους σφιγκτήρες για τους περιφερικούς όγκους του ορθού, καθώς και η τοπική εκτομή σε επιλεγμένους ασθενείς με πρώιμες μορφές καρκίνου.<sup>4,7</sup> Επιπλέον, εισήχθη η ολική εκτομή του μεσοορθού (ΟΕΜ) στην προσπάθεια να μειωθεί το ποσοστό της τοπικής υποτροπής, παράλληλα με την διατήρηση της λειτουργικότητας του σφιγκτηριακού μηχανισμού.<sup>8</sup> Στην εποχή μας, η εφαρμογή επικουρικής θεραπείας με την μορφή της προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας σε όγκους προχωρημένου σταδίου επέφερε αλλαγές στην αντιμετώπιση των ασθενών. Συγκεκριμένα πέτυχε την υποσταδιοποίηση των όγκων κάνοντας δυνατή την εκτομή τους, μείωσε την εμφάνιση τοπικής υποτροπής και βελτίωσε την επιβίωση των ασθενών.<sup>9,10</sup> Παράλληλα για μερικούς όγκους του πρωκτικού σωλήνα, η θεραπεία τους μόνο με ακτινοθεραπεία έδειξε ταυτόσημα αποτελέσματα με την ΚΠΕ.<sup>3</sup> Στόχος των διαφοροποιήσεων στην θεραπευτική προσέγγιση παραμένει η εύρεση της χρυσής τομής ανάμεσα στην ριζικότητα της επέμβασης και στην ποιότητα ζωής



των ασθενών, χωρίς συμβιβασμούς στην τελευταία. Προκύπτει, επομένως, ότι ο χειρουργός πρέπει να εξατομικεύσει την εφαρμοζόμενη θεραπεία, ώστε να επιτύχει την καλύτερη έκβαση του ασθενή.

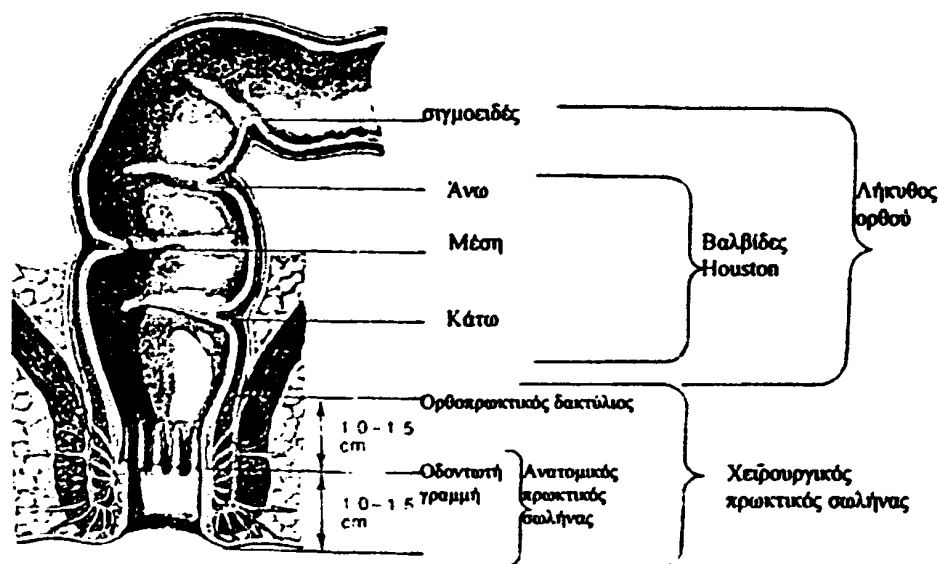
Μετά την ιστολογική επιβεβαίωση του ορθικού καρκίνου η πρόγνωση και η επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας εξαρτώνται κυρίως από το στάδιο της νόσου τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Η σταδιοποίηση της νόσου κατά TNM, είναι η ευρέως χρησιμοποιούμενη σήμερα.<sup>11</sup> Οι δύο πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο του ορθού είναι το βάθος διήθησης του τοιχώματος του ορθού<sup>12,13</sup> και η διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων από τη νόσο<sup>14</sup>. Στην δεκαετία που διανύουμε, ένας ακόμη παράγοντας, η διήθηση του κυκλοτερούς ορίου εκτομής (ΚΟΕ), θεωρείται από ορισμένους συγγραφείς ως ισάξιας προγνωστικής αξίας.<sup>15,16</sup> Η δυνατότητα προεγχειρητικής εκτίμησης των παραγόντων αυτών αποτελεί ένα σημαντικό εφόδιο για την σχεδίαση της θεραπευτικής στρατηγικής. Οι συχνότερα εφαρμοζόμενες μέθοδοι στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού περιλαμβάνουν την δακτυλική εξέταση, το διορθικό υπερηχογράφημα (EUS), την αξονική τομογραφία (CT) και την μαγνητική τομογραφία (MRI). Η δακτυλική εξέταση και το διορθικό υπερηχογράφημα εκτιμούν την τοπικο-περιοχική έκταση της νόσου, ενώ οι υπόλοιπες μέθοδοι δύναται να εκτιμήσουν και την παρουσία μεταστάσεων σε άλλα όργανα.

Η σημασία της προεγχειρητικής σταδιοποίησης είναι πλέον ευρέως αποδεκτή και για το λόγο αυτό, η αξιολόγηση και εξέλιξη της καλύτερης μεθόδου, αποτελεί σημαντικό τμήμα της σύγχρονης έρευνας, που γίνεται πάνω στον ορθικό καρκίνο.





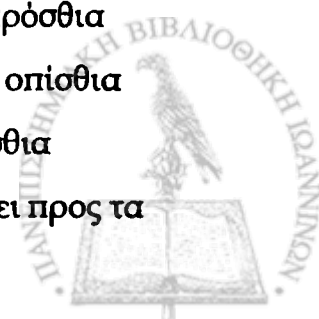
μειωτήρων από τους χειρουργούς, ενώ από τους ανατόμους στο επίπεδο του Ι3 σπονδύλου. Αντίστοιχα ως άνω όριο του ορθού θεωρείται ο ορθοπρωκτικός δακτύλιος (ο ηβοορθικός μύς στην ψηλάφηση) από τους χειρουργούς, ενώ από τους ανατόμους η οδοντωτή γραμμή (εικ. 2.2).<sup>19</sup>



Εικόνα 2.2. Ανατομία ορθού-πρωκτικού σωλήνα  
[Από: Schwartz. Principles of Surgery.]<sup>20</sup>

Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά του ορθού είναι η απουσία κολικών ταινιών, κολικών κυψελών και επιπλοϊκών αποφύσεων. Επιπρόσθετα το ορθό χαρακτηρίζεται από τρεις μετωπιαίες καμπές εκ των οποίων, η ανώτερη και κατώτερη στρέφουν το κυρτό προς τα δεξιά και η μέση προς τα αριστερά. Οι καμπές αυτές προβάλλουν ενδοσουλικά δημιουργώντας τις βαλβίδες του Houston (εικ. 2.2). Ο ρόλος των βαλβίδων, πάντως, δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Παρόλα αυτά, αποτελούν μια εξαιρετική θέση για διενέργεια βιοψιών με μικρό κίνδυνο διάτρησης του εντέρου, ενώ συνεισφέρουν επιμήκυνση του ορθού κατά 5 cm περίπου στην χειρουργική κινητοποίηση αυτού.<sup>17,19</sup>

Το περιτόναιο καλύπτει το ορθό στο άνω τριτημόριο του στην πρόσθια και στην πλάγια επιφάνεια, ενώ στο μέσο τριτημόριο μόνο στην πρόσθια επιφάνεια. Το κάτω τριτημόριο του ορθού, καθώς και ολόκληρη η οπίσθια επιφάνειά του είναι τοποθετημένα εξωπεριτοναϊκά. Από την πρόσθια επιφάνεια μέσου τριτημορίου του ορθού το περιτόναιο ανακάμπτει προς τα





εμπρός, στον μεν άνδρα στην οπίσθια επιφάνεια της ουροδόχου κύστης (ευθυκυστικό κόλπωμα) στη δε γυναίκα στην οπίσθια επιφάνεια του κόλπου και της μήτρας (ευθυμητρικό κόλπωμα).<sup>17</sup>

Το ορθό έρχεται σε σχέση προς τα πίσω με το ιερό οστό, τον κόκκυγα, τα μέσα ιερά αγγεία και τις ρίζες του ιερού νευρικού πλέγματος. Προς τα εμπρός έρχεται σε σχέση με τον τράχηλο της μήτρας και το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου στις γυναίκες, ενώ στους άνδρες με την ουροδόχο κύστη, τις σπερματικές ληκύθους και την οπίσθια επιφάνεια του προστάτη.<sup>17</sup>

Οι περιτονίες, που συναντούμε στην περιοχή της πυέλου, είναι δομές ιδιαίτερης σημασίας για την στήριξη των οργάνων αυτής, για την παρεμπόδιση εξάπλωσης των διάφορων παθολογικών καταστάσεων (π.χ νεοπλάσματα) και λειτουργούν ως οδηγά σημεία κατά την χειρουργική προσπέλαση. Τα τοιχώματα και το έδαφος της πυέλου καλύπτονται από την τοιχωματική πυελική περιτονία, η οποία ανακάμπτει στα όργανα της πυέλου ως σπλαχνική πυελική περιτονία. Η ίδια περιτονία του ορθού αποτελεί επέκταση της σπλαχνικής πυελικής περιτονίας, η οποία καλύπτει το ορθό. Η τελευταία εμφανίζει πάχυνση στα πλάγια του ορθού δημιουργώντας τους πλάγιους συνδέσμους, που περιέχουν συνδετικό ιστό, νεύρα και κλάδους της μέσης αιμορροϊδικής αρτηρίας. Το οπίσθιο τμήμα της ελάσσονος πυέλου καλύπτεται από την προϊερά περιτονία, που αποτελεί πάχυνση της τοιχωματικής πυελικής περιτονίας. Η προϊερά περιτονία καλύπτει το κοίλο του ιερού οστού και του κόκκυγα, τα ιερά νεύρα, την μέση ιερή αρτηρία και τις προϊερές φλέβες. Από την προϊερά περιτονία στο ύψος του I4 σπονδύλου εκφύεται ένα πέταλο αυτής, η περιτονία του Waldayer, η οποία εκτείνεται προς τα εμπρός και κάτω μέχρι την ίδια περιτονία του ορθού. Προσθίως, η εξωπεριτοναϊκή μοίρα του ορθού διαχωρίζεται από τον προστάτη και τις σπερματικές ληκύθους ή τον κόλπο από την περιτονία του Denonvilliers. Το τοίχωμα του ορθού εμφανίζει 4 στιβάδες: βλεννογόνος (κυλινδρικό επιθήλιο), υποβλεννογόνιος, μυϊκή (έσω κυκλοτερής και έξω επιμήκης λεία μυϊκή στιβάδα) και τον ορογόνο (όπου καλύπτεται από περιτόναιο).<sup>17,19</sup>



## 2.2 Πρωκτικός σωλήνας

Ο πρωκτικός σωλήνας αποτελεί το τελευταίο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα και από χειρουργικής άποψης εκτείνεται από τον ορθοπρωκτικό δακτύλιο μέχρι τον πρόδομο του πρωκτού (εικ. 2.2).

Το μήκος του είναι περίπου 4cm. Προς τα εμπρός έρχεται σε σχέση με την ουρήθρα στον άνδρα και με το κέντρο του περινέου και το περιφερικό τμήμα του οπισθίου τοιχώματος του κόλπου στη γυναίκα. Οπισθίως έρχεται σε σχέση με τον κόκκυγα και τον πρωκτοκοκκυγικό σύνδεσμο και στα πλάγια με τον αγγειολιπώδη ιστό του ευθυϊσχιακού βόθρου.<sup>17</sup>

Η ιδιαίτερη σημασία του έγκειται στο ρόλο που παίζει στην διατήρηση της εγκράτειας. Αυτό επιτυγχάνεται, λόγω της ύπαρξης του σφιγκτηριακού μηχανισμού του πρωκτού, που αποτελείται από δυο μύες: τον έξω και τον έσω σφιγκτήρα. Ο έσω σφιγκτήρας αποτελεί την επέκταση της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας του ορθού, έχει μήκος 2,5-4 cm και εκτείνεται μέχρι 1,2 cm περιφερικά της οδοντωτής γραμμής. Ο έξω σφιγκτήρας είναι ένας ελλειπτικός κύλινδρος αποτελούμενος από γραμμωτές μυϊκές ίνες, που περικλείει τον πρωκτικό σωλήνα επί τα εκτός του έσω σφιγκτήρα. Αποτελείται από 3 μοίρες, την εν τω βάθει (ηβοορθικός μυς), την επιπολής και την υποδόρια. Κατά την δακτυλική εξέταση το όριο μεταξύ του πέρατος του έσω σφιγκτήρα και της υποδόριας μοίρας του έξω σφιγκτήρα μπορεί να ψηλαφηθεί ως μεσοσφιγκτηριακή αύλακα.<sup>19,20</sup>

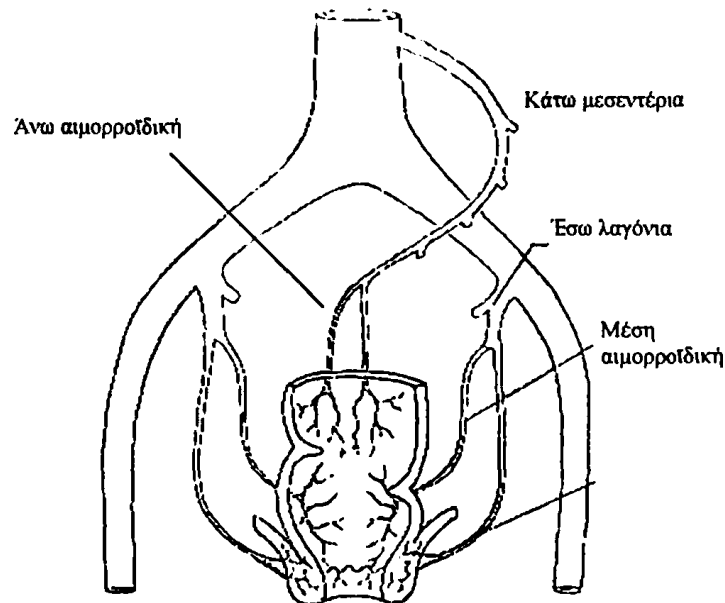
Ο πρωκτικός σωλήνας καλύπτεται στο ανώτερο τμήμα του από κυλινδρικό επιθήλιο, ακολουθεί μια μεταβατική ζώνη επιθηλίου (0,5-1cm πάνω από την οδοντωτή γραμμή), η οποία μεταπίπτει στο πλακώδες μη κερατινοποιημένο επιθήλιο του πρωκτοδέρματος στο ύψος της οδοντωτής γραμμής. Όπως θα αναφερθεί και πιο κάτω αναλυτικότερα, η οδοντωτή γραμμή αποτελεί την διαχωριστική γραμμή για την προέλευση της νευρικής, φλεβικής και λεμφικής κάλυψης του πρωκτικού σωλήνα. Πάνω από την οδοντωτή γραμμή υπάρχουν 8-14 κάθετες βλεννογονικές πτυχές, οι στύλοι του Morgagni, που στη βάση τους σχηματίζουν τις κρύπτες. Στις τελευταίες καταλήγουν οι πόροι των πρωκτικών αδένων.<sup>17,19</sup>



## 2.3 Αγγείωση ορθού- πρωκτού

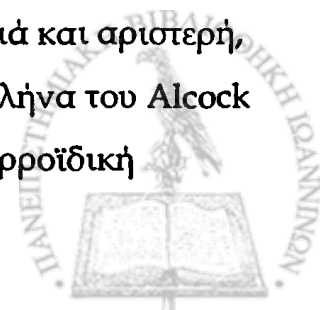
### 2.3.1 Αρτηριακή αιμάτωση

Οι αρτηριακοί κλάδοι που κυρίως αρδεύουν τον ορθοπρωκτικό σωλήνα είναι τρεις: α) η άνω, β) η μέση και γ) η κάτω αιμορροϊδική αρτηρία (εικ. 2.3).<sup>20</sup>



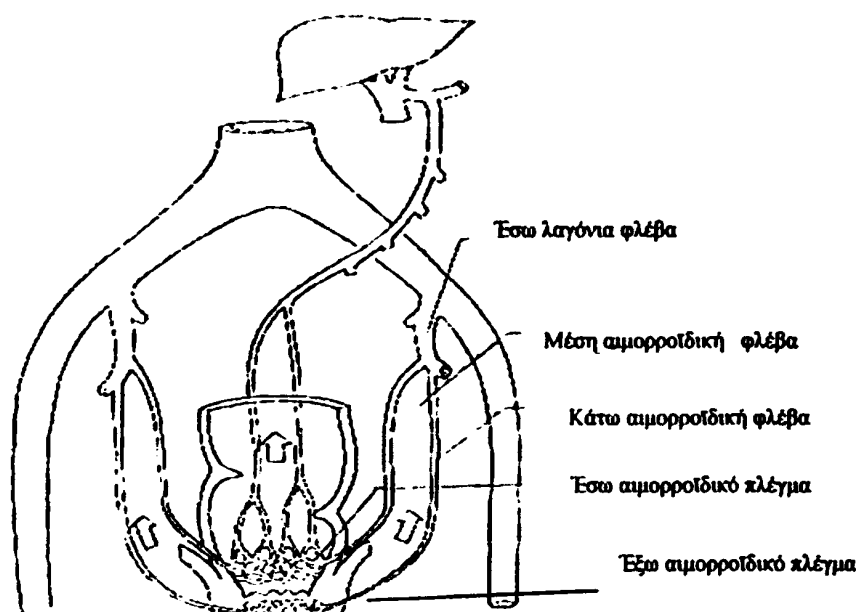
Εικόνα 2.3. Αρτηριακή αιμάτωση του ορθού.  
[Από: Schwartz. Principles of Surgery.]<sup>20</sup>

Η άνω αιμορροϊδική αρτηρία αποτελεί τον ακρεμόνα κλάδο της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας. Μετά την έκφυση της κατέρχεται μέσα στο μεσοσιγμοειδές και στο ύψος του Ι3 σπονδύλου διαιρείται σε δυο κλάδους, αριστερό και δεξιό, που πορεύονται στο αντίστοιχο πλάγιο του ορθού. Μικρότεροι κλάδοι εκφύονται από τους προηγούμενους, διαπερνάνε το τοίχωμα του ορθού και φτάνουν υποβλεννογονίως μέχρι τον έσω σφιγκτήρα. Στο σημείο αυτό υπάρχουν αναστομώσεις με κλάδους της μέσης και κάτω αιμορροϊδικής αρτηρίας. Η άνω αιμορροϊδική αρτηρία αρδεύει το άνω και μέσο τριτημόριο του ορθού. Η μέση αιμορροϊδική αρτηρία, δεξιά και αριστερή, είναι κλάδος της έσω λαγονίου αρτηρίας. Πορεύεται διαμέσου της περιτονίας Denonvilliers και μέσω των πλαγίων συνδέσμων και εισέρχεται στην προσθιοπλάγια επιφάνεια του τοιχώματος του ορθού στο ύψος του ορθοπρωκτικού δακτυλίου. Η κάτω αιμορροϊδική αρτηρία, δεξιά και αριστερή, είναι κλάδος της αιδουϊκής αρτηρίας. Εκφύεται μέσα από το σωλήνα του Alcock και εισέρχεται στον ευθυσιακικό βόθρο. Μαζί με την μέση αιμορροϊδική αρτηρία αιματώνουν τον πρωκτικό σωλήνα.



### 2.3.2 Φλεβική αποχέτευση

Η αποχέτευση του αίματος από τον ορθοπρωκτικό σωλήνα γίνεται μέσω φλεβικών κλάδων αντίστοιχων της αρτηριακής παροχής. Οι κλάδοι αυτοί ξεκινούν από φλεβικά πλέγματα μέσα και γύρω από το τοίχωμα του ορθού (εικ. 2.4).<sup>20</sup>



Εικόνα 2.4. Οδοί αποχέτευσης φλεβικού αίματος από το ορθό

[Από: Schwartz. Principles of Surgery.]<sup>20</sup>

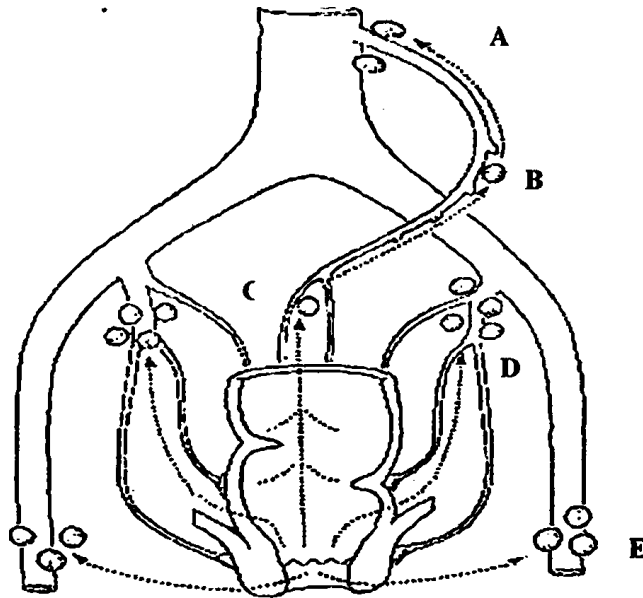
Το άνω και μέσω τριτημόριο του ορθού αποχετεύεται, διαμέσου της άνω αιμορροϊδικής φλέβας στην κάτω μεσεντέρια φλέβα, που εκβάλλει στο πυλαίο σύστημα. Στο κάτω τριτημόριο του ορθού, το τμήμα άνωθεν της οδοντωτής γραμμής αποχετεύεται από την μέση αιμορροϊδική φλέβα (διπλή) στην σύστοιχη έσω λαγόνια φλέβα και από εκεί στο σύστημα της κάτω κοίλης φλέβας. Το τμήμα κάτωθεν της οδοντωτής γραμμής αποχετεύει το αίμα με την κάτω αιμορροϊδική φλέβα (διπλή), που είναι κλάδος της αιδοϊκής φλέβας, στην έσω λαγόνια φλέβα και από εκεί στο σύστημα της κάτω κοίλης φλέβας.<sup>19,20</sup>

### 2.3.3 Λεμφική αποχέτευση

Η λεμφική αποχέτευση σε βασικές γραμμές ακολουθεί την αρτηριακή παροχή (εικ. 2.5).<sup>20</sup> Οι λεμφαδένες του ορθοπρωκτικού σωλήνα είναι



περισσότεροι σε αριθμό συγκρινόμενοι με το υπόλοιπο παχύ έντερο και εντοπίζονται κυρίως στο λίπος του μεσοορθού. Η λέμφος του άνω και του μέσου τριτημορίου του ορθού αποχετεύεται κεφαλικά με λεμφαγγεία που ακολουθούν την άνω αιμορροϊδική αρτηρία και εισέρχεται στους λεμφαδένες της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας.



Εικόνα 2.5. Λεμφική αποχέτευση ορθού- πρωκτού

(A: λεμφαδένες κάτω μεσεντέριας αρτηρίας, B: λεμφαδένες σιγμοειδικών κλάδων, C: λεμφαδένες άνω αιμορροϊδικής αρτηρίας, D:λεμφαδένες έσω λαγόνιας αρτηρίας, E: βουβωνικοί λεμφαδένες)

[Από: Schwartz. Principles of surgery.]<sup>20</sup>

Το κατώτερο τριτημόριο του ορθού αποχετεύει τη λέμφο του κυρίως προς τους λεμφαδένες της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας, αλλά και στα λεμφαγγεία κατά μήκος της μέσης και κάτω αιμορροϊδικής αρτηρίας, της μέσης ιερής αρτηρίας και του ορθοκολπικού ή ορθοκυστικού διαφράγματος. Τα λεμφαγγεία αυτά αποχετεύουν τη λέμφο προς τους λεμφαδένες της έσω λαγόνιας και από εκεί στους παραορτικούς λεμφαδένες. Η λέμφος του τμήματος του πρωκτικού σωλήνα άνωθεν της οδοντωτής γραμμής αποχετεύεται με λεμφαγγεία προς τους λεμφαδένες της έσω λαγόνιας αρτηρίας. Το τμήμα κάτωθεν της οδοντωτής γραμμής αποχετεύει τη λέμφο του προς τους σύστοιχους βουβωνικούς λεμφαδένες.



## 2.4 Νεύρωση ορθού -πρωκτού

Το ορθό έχει κοινή νεύρωση με το ουρογεννητικό σύστημα που αποτελείται από συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές ίνες.<sup>19,20</sup> Η συμπαθητική νεύρωση προέρχεται από τα Ο1-3 μυελοτόμια, άγεται μέσω νευρικών οδών και σχηματίζει στο διχασμό της κοιλιακής αορτής το άνω υπογάστριο πλέγμα. Από αυτό άρχονται τα υπογάστρια νεύρα (αριστερό και δεξιό) που κατέρχονται στα πλάγια του ορθού και καταλήγουν στο πυελικό πλέγμα, στο ύψος του κατώτερου τριτημορίου του ορθού.

Η παρασυμπαθητική νεύρωση άρχεται από τα Ι2-4 μυελοτόμια σχηματίζοντας τα στυτικά νεύρα, τα οποία ενώνονται με τα υπογάστρια νεύρα στο πυελικό πλέγμα. Από το πυελικό πλέγμα ξεκινούν μικτοί κλάδοι που νευρώνουν το ορθό, τον έσω σφιγκτήρα, τον προστάτη, την ουροδόχο κύστη και το πέος. Τα νεύρα αυτά είναι υπεύθυνα για την κινητικότητα και την κένωση του ορθού κατά την αφόδευση, για την κένωση της ουροδόχου κύστεως και την γενετήσια λειτουργία στον άνδρα και τη γυναίκα. Ο έξω σφιγκτήρας, οι ανελκτήρες μύες και η επιπολής αισθητικότητα του τμήματος κάτωθεν της οδοντωτής γραμμής νευρώνονται από το έσω αιδοϊκό νεύρο και τον περινεϊκό κλάδο του 4<sup>ο</sup> ιερού νεύρου.

Όλα τα πυελικά νεύρα εντοπίζονται στο χώρο μεταξύ περιτοναίου και τοιχωματικής πυελικής περιτονίας. Χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής κατά την χειρουργική παρασκευή του ορθού, γιατί κινδυνεύουν με τραυματισμό και επακόλουθη δυσλειτουργία των νευρούμενων οργάνων.<sup>19</sup>



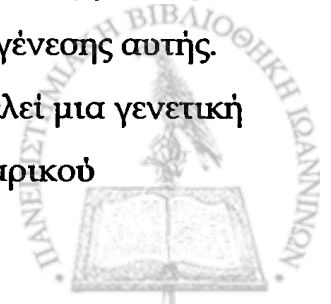
### 3. ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

#### 3.1 Γενικά στοιχεία

Η επίπτωση ορθοκολικού καρκίνου ποικίλει παγκοσμίως μεταξύ των διαφόρων χωρών. Είναι υψηλότερη στις αναπτυγμένες περιοχές, όπως η Αυστραλία, η Νέα Ζηλανδία, η Βόρεια Αμερική, η Ιαπωνία και η Δυτική Ευρώπη, όπου αγγίζει ή και ξεπερνά τις 40 νέες περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού στους άνδρες και τις 25-30 νέες περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού στις γυναίκες. Αντίθετα, στις αναπτυσσόμενες ή υποανάπτυκτες περιοχές του πλανήτη η επίπτωση αφορά 5-10 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού.<sup>21</sup> Η διαφορά αυτή στην επίπτωση μειώνεται στους απογόνους των μεταναστών από υποανάπτυκτες σε ανεπτυγμένες περιοχές, που δηλώνει την επίδραση κάποιων περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη του ορθοκολικού καρκίνου.<sup>22</sup> Είναι εμφανές πως για τις ανεπτυγμένες χώρες η νόσος αυτή αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα υγείας. Στις ΗΠΑ και την Αγγλία αποτελεί την δεύτερη πιο συχνή μορφή καρκίνου μετά τον καρκίνο μαστού στις γυναίκες και τον καρκίνο του προστάτη ή του πνεύμονα στους άνδρες.<sup>23-26</sup> Παγκοσμίως ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι υπεύθυνος για 500.000 θανάτους ετησίως (7,2% των θανάτων από καρκίνο).<sup>1,27</sup> Στη χώρα μας η επίπτωση του είναι η μικρότερη μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (1.500 νέες περιπτώσεις /έτος), αν και η νόσος αποτελεί την 4<sup>η</sup> αιτία θανάτου από κακοήθη νεοπλασμάτα ( περίπου 700 θάνατοι /έτος).<sup>28,29</sup>

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι πρακτικά νόσος της μεγάλης ηλικίας. Η επίπτωσή του αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας από 0,39/1000 άτομα στην ηλικία των 50 ετών, σε 4,5/1000 άτομα στην ηλικία των 80 ετών.<sup>2</sup> Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι η 6<sup>η</sup> δεκαετία. Αυτό δεν ισχύει στις οικογενείς και κληρονομικές μορφές της νόσου, όπου η εμφάνιση αυτής συμβαίνει σε μικρότερη ηλικία, συνήθως στην 3<sup>η</sup> δεκαετία.<sup>20</sup>

Αν και η κύρια αιτία που δημιουργεί την ανάπτυξη καρκίνου στο παχύ έντερο δεν είναι ακριβώς διευκρινισμένη, από πολλές εργαστηριακές μελέτες έχει γίνει περισσότερο κατανοητή η μοριακή βάση της καρκινογένεσης αυτής. Αναγνωρίζεται πλέον ότι ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί μια γενετική νόσο, που σημαίνει ότι η αιτία αυτού του μη ελεγχόμενου κυτταρικού



πολλαπλασιασμού οφείλεται σε ανωμαλίες ή μεταβολές του γενετικού κώδικα. Αυτές οι γενετικές μεταλλάξεις, είτε κληρονομούνται (κληρονομική μορφή καρκίνου), είτε συμβαίνουν κατά την διάρκεια της ζωής του ατόμου (σποραδική μορφή καρκίνου).<sup>20</sup> Γενετική προδιάθεση για καρκίνο στο παχύ έντερο έχει αναγνωρισθεί σε άτομα με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση και με μη πολυποδιασικό ορθοκολικό καρκίνο. Οι δύο αυτές καταστάσεις κληρονομούνται με επικρατή αυτοσωμικό χαρακτήρα και αφορούν την ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου στο 10-15% των περιπτώσεων.<sup>20,30</sup> Φαίνεται ακόμη ότι οι συγγενείς ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο έχουν γενετική προδιάθεση και 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από το γενικό πληθυσμό στην ανάπτυξή του.<sup>2</sup> Υπάρχουν παράλληλα στοιχεία ενοχοποιητικά για τη συμβολή ορισμένων παραγόντων στην διαδικασία της καρκινογένεσης. Σε αυτούς περιλαμβάνονται διαιτητικοί παράγοντες, όπως η φτωχή σε φυτικές ίνες και πλούσια σε κρέας και κορεσμένο λίπος διαίτα και η κατανάλωση αλκοόλ, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, τα χολικά οξέα, η προηγηθείσα χολοκυστεκτομή, η εντερική χλωρίδα, οι πολύποδες, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου και η ακτινοβολία. Αντίθετα προστατευτικά στην εμφάνιση καρκίνου φαίνεται ότι δρουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, το φυλικό οξύ και το σελήνιο.<sup>2,30-32</sup>

Με βάση την μακροσκοπική του εμφάνιση ο ορθοκολικός καρκίνος διακρίνεται σε :α) τον ελκωτικό, β) τον πολυποειδή ή ανθοκραμβοειδή, γ) τον διηθητικό τύπο. Σε ποσοστό 10% περίπου ο όγκος εμφανίζει βλενώδη ζελατινώδη μορφή από την παρουσία μεγάλης ποσότητας βλέννης.<sup>33</sup> Από ιστολογικής πλευράς ο συνηθέστερος τύπος καρκίνου είναι το αδενοκαρκίνωμα (95%) και ακολουθούν το λέμφωμα, οι καρκινοειδείς όγκοι, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις το αδενοπλακώδες, το μικροκυτταρικό, το αδιαφοροποίητο, το μαλπιγιακό καρκίνωμα και το σάρκωμα.<sup>2,20,33</sup>

Τα συμπτώματα που οδηγούν τον ασθενή στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας διαφέρουν ανάλογα με την εντόπιση του νεοπλασματος. Στο δεξιό τμήμα του παχέος εντέρου, λόγω της μεγάλης του διαμέτρου και της υδαρούς σύστασης του κοπρανώδους περιεχομένου, οι όγκοι συνήθως αποκτούν μεγάλο μέγεθος πριν γίνουν αντιληπτοί και εκδηλώνονται συχνά ως ανεξήγητη αναιμία ή αδυναμία, μέλαινα κένωση ή ανίχνευση αίματος στα κόπρανα και



επώδυνο αίσθημα ή ψηλαφητή μάζα στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Αντίθετα στο αριστερό παχύ έντερο με τη μικρότερη διάμετρο του είναι συνήθη τα αποφρακτικά φαινόμενα, που εκδηλώνονται ως δυσκοιλιότητα, κωλικοειδή άλγη, εναλλαγή των κενώσεων ή και πλήρη απόφραξη του εντέρου.

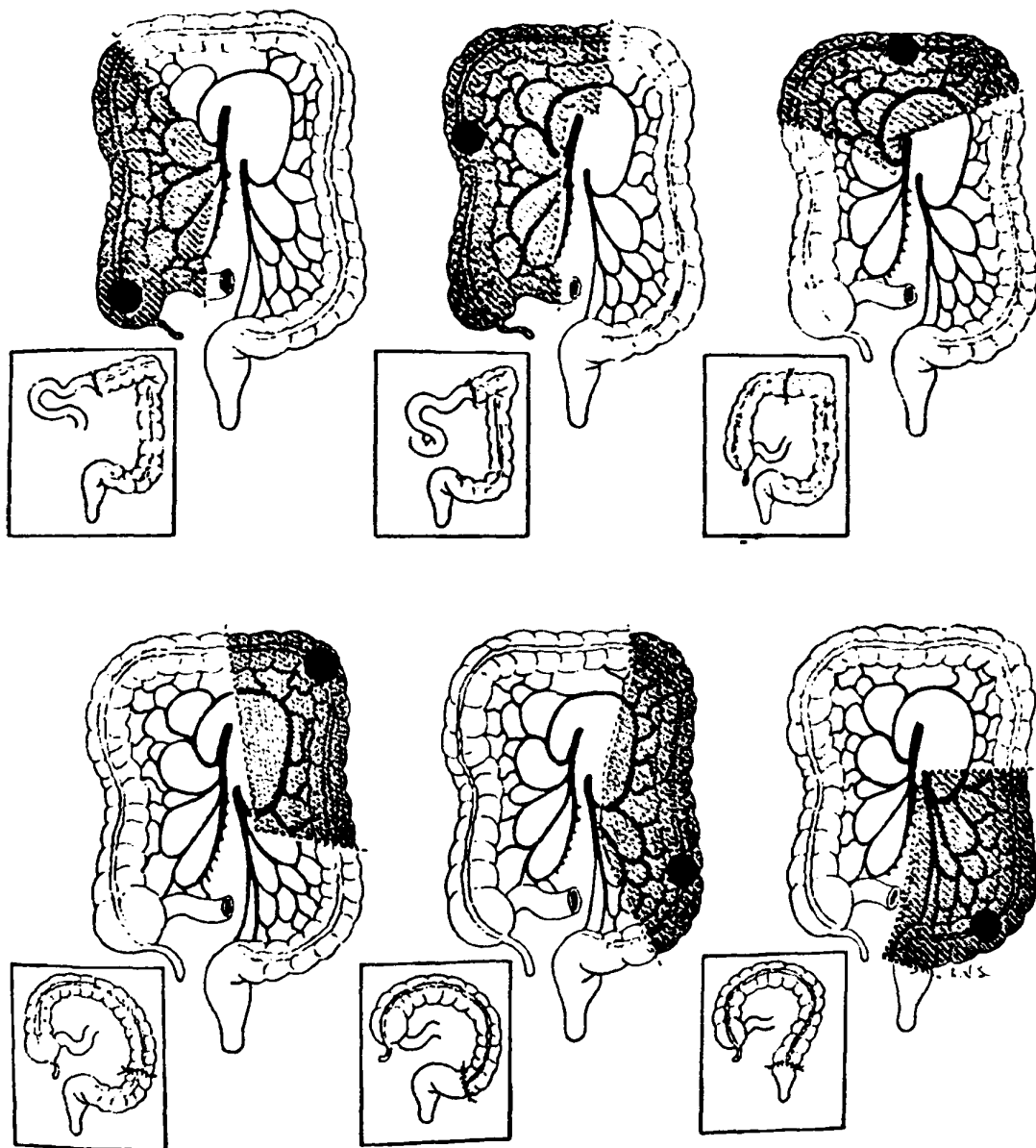
Επιπρόσθετα οι όγκοι του ορθού χαρακτηρίζονται από την απώλεια αίματος με τις κενώσεις και το αίσθημα ατελούς κένωσης μετά την αφόδευση. Μια κατηγορία πολυπόδων, τα λαχνωτά αδενώματα, μπορεί να εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα του εκκριτικού τους επιθηλίου με αποτέλεσμα την παραγωγή και αποβολή μεγάλων ποσοτήτων βλέννης από το ορθό.

Χαρακτηριστικό είναι ότι, παρότι γίνονται νωρίς αντιληπτά τα συμπτώματα, ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι την αναζήτηση της ιατρικής βοήθειας και θεραπείας είναι 7-9 μήνες με απότοκη την καθυστερημένη διάγνωση και επέκταση του όγκου.<sup>2,20</sup>

Η επέκταση του ορθοκολικού καρκίνου μπορεί να συμβεί: *α) κατά συνέχεια ιστού*, διηθώντας τις σιβάδες του εντέρου και στην συνέχεια τα παρακείμενα όργανα, *β) αιματογενώς*, διηθώντας τα φλεβικά στελέχη του εντερικού τοιχώματος προκύπτει διασπορά καρκινικών κυττάρων στην συστηματική και πυλαία κυκλοφορία, *γ) λεμφογενώς*, κατά μήκος της οδού αποχέτευσης της λέμφου του εντέρου σε επιχώριους και κεντρικούς λεμφαδένες, *δ) με ενδοπεριτοναϊκή διασπορά* καρκινικών κυττάρων από όγκο που έχει διηθήσει τον ορογόνο και εμφύτευσή τους στην περιτοναϊκή κοιλότητα και *ε) με ενδοαυλική διασπορά*, όπου το εντερικό περιεχόμενο παρασύρει κύτταρα από την επιφάνεια του όγκου, τα οποία δύναται να εμφυτευτούν περιφερικότερα, π.χ. επί της εντερικής αναστόμωσης κατά την χειρουργική επέμβαση. Στην κλινική πράξη ο καθορισμός του βαθμού επέκτασης του ορθοκολικού καρκίνου καθορίζει το στάδιο της νόσου.<sup>20</sup>

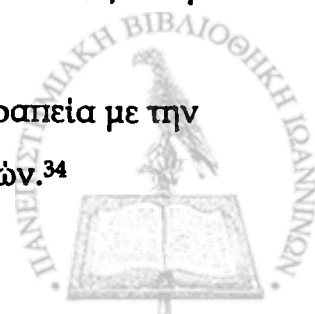
Κλασικά η κύρια θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου θεωρείται η ευρεία χειρουργική εκτομή. Αυτή συνεπάγεται εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας μαζί με το μεσεντέριο, που περιέχει τους επιχώριους λεμφαδένες, καθώς και κάθε όργανο που διηθείται κατά συνέχεια ιστού. Το είδος εκτομής και η αποκατάσταση της συνέχειας του γαστρεντερικού σωλήνα διαφέρουν αναλόγως της εντόπισης του όγκου και περιλαμβάνουν την δεξιά ημικολεκτομή, την εγκαρσιεκτομή, την αριστερά ημικολεκτομή, την

σιγμοειδεκτομή, την χαμηλή πρόσθια εκτομή και την κοιλιοπερινεϊκή εκτομή (εικ. 3.1).



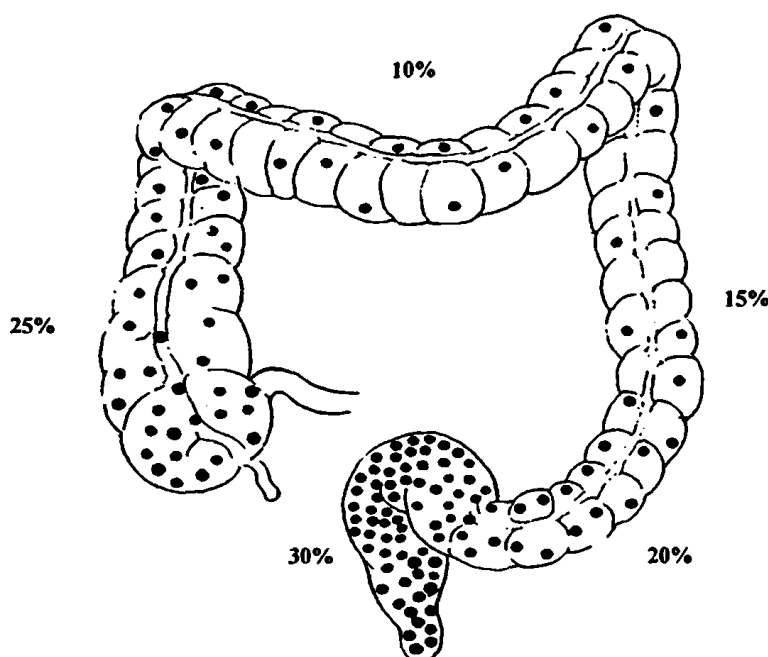
Εικόνα 3.1. Η έκταση της χειρουργικής εκτομής του παχέος εντέρου και η αποκατάσταση της συνέχειας αυτού στις διάφορες εντοπίσεις της νεοπλασματικής νόσου. (Δεν απεικονίζεται η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή).  
[Από: L.W. Way. Current surgical diagnosis & treatment.]<sup>2</sup>

Ανάλογα με τον ιστολογικά τεκμηριωμένο βαθμό επέκτασης της νόσου, για την ελάττωση της επίπτωσης της τοπικής υποτροπής καθώς και της απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου, ακολουθεί επικουρική θεραπεία με την μορφή χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας ή και συνδυασμός αυτών.<sup>34</sup>



### 3.2 Καρκίνος του ορθού

Στο 30% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου στο παχύ έντερο η εντόπιση του είναι στο ορθό (εικ. 3.2).<sup>2</sup>



Εικόνα 3.2. Κατανομή καρκίνου κατά μήκος του παχέος εντέρου [Από: L.W. Way. Current surgical diagnosis & treatment.]<sup>2</sup>

Σε γενικές γραμμές τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά της νόσου ισχύουν και στον καρκίνο του ορθού. Υπάρχουν όμως κάποιες διαφοροποιήσεις του ορθικού καρκίνου, οι οποίες στοιχειοθετούν την πρόκληση και τους προβληματισμούς στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Η πρώτη διαφοροποίηση αφορά την ανατομική εντόπιση και την φυσιολογία του ορθού. Ίσως η πιο σημαντική πτυχή της ανατομίας του ορθού σε σχέση με το υπόλοιπο κόλον, έγκειται στην εύκολη προσβασιμότητά του. Η εύκολη προσπέλασή του με την δακτυλική εξέταση προσφέρει τη δυνατότητα κλινικής διάγνωσης των όγκων του μέσου και κατώτερου τριτημορίου του ορθού. Όμως, είναι η εντόπιση του εντός της ελάσσονος πυέλου και η σχέση του με τις γύρω από αυτό ανατομικές δομές, που θέτουν προβληματισμούς στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Μπορεί εύκολα να αντιληφθεί κανείς ότι η ριζική χειρουργική εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας στο ορθό δυσχεραίνεται αρκετά από την στενή και ανένδοτη οστέινη πυέλο, σε σχέση από την αντίστοιχη σε οποιοδήποτε άλλο σημείο του παχέος εντέρου.

Η γειτνίαση του ορθού με τον πρωκτικό σφιγκτηριακό μηχανισμό δημιουργεί ένα ακόμη δίλημμα. Για την επίτευξη επαρκούς περιφερικού ορίου

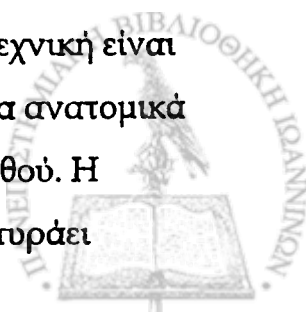
εκτομής, ο χειρουργός θα πρέπει να υπολογίζει τον υπάρχοντα κίνδυνο τραυματισμού του σφιγκτηριακού μηχανισμού. Από φυσιολογικής πλευράς το ορθό λειτουργεί σαν μια δεξαμενή, λόγω της διατασιμότητας του, όπου το κοπρανώδες περιεχόμενό του μπορεί να αποθηκευθεί, μέχρι της εκούσιας από το άτομο κένωσης του. Εάν δεν είναι δυνατή η διατήρηση της λειτουργικής ικανότητας του σφιγκτήρα ή αυτός δεν μπορεί να διασωθεί στα πλαίσια μιας ογκολογικά ριζικής επέμβασης, θα πρέπει να θυσιάζεται. Η απώλεια της λειτουργικής δεξαμενής ή του μηχανισμού εγκράτειας μπορεί να είναι αίτιο σημαντικής αναπηρίας για τον ασθενή. Στην περίπτωση αυτή, αν και ογκολογικώς η κατασκευή μιας κολοστομίας είναι η μοναδική επαρκής λύση, θα πρέπει πάντα να συνεκτιμούμε τις επιπτώσεις που επιφέρει αυτή στην ψυχολογία, την αυτοεκτίμηση και γενικότερα στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Ακόμη ο καρκίνος του ορθού χρειάζεται ειδική θεώρηση γιατί, όπως προαναφέρθηκε, υπάρχει στενή σχέση του ορθού με την νεύρωση του ουρογεννητικού συστήματος. Έχουν τεκμηριωθεί από πολλούς μελετητές η αυξημένη επίπτωση ανικανότητας στους άνδρες και αντίστοιχα δυσπαρεύνιας στις γυναίκες, καθώς και διαταραχών στην κένωση της ουροδόχου κύστεως μετά από επεμβάσεις για καρκίνο του ορθού, ιδίως μετά από ΚΠΕ.<sup>35,36</sup>

Επιπλέον στο ορθό η διπλής κατεύθυνσης φλεβική και λεμφική αποχέτευση έχει ως αποτέλεσμα την αντίστοιχα διπλή οδό διασποράς της νόσου, ιδιαίτερα των όγκων που αφορούν το κατώτερο τριτημόριο αυτού. Έχοντας υπ' όψιν τα ανατομικά δεδομένα προκύπτει ότι η αιματογενής διασπορά γίνεται προς το σύστημα τόσο της πυλαίας, όσο και της κάτω κοίλης φλέβας και η λεμφογενής προς τους λεμφαδένες κατά μήκος της κάτω μεσεντέριας και έσω λαγόνιας αρτηρίας.

### 3.3 Θεραπεία καρκίνου ορθού

Τα όρια εκτομής, καθώς και η εφαρμοζόμενη χειρουργική τεχνική είναι σημαντικά για την έκβαση των ασθενών, αφού τα προαναφερθέντα ανατομικά «εμπόδια» κάνουν πιο περίπλοκη την αφαίρεση των όγκων του ορθού. Η εξέλιξη των χειρουργικών επεμβάσεων τον αιώνα που πέρασε μαρτυράει

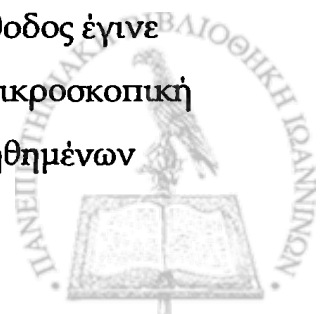


ακριβώς αυτό. Δυο είναι οι παράμετροι που προωθούν αυτή την εξέλιξη. Η εφαρμογή ριζικών επεμβάσεων, που όμως θα σέβονται τον σφιγκτηριακό μηχανισμό, αποφεύγοντας έτσι την κολοστομία και η πρόληψη της τοπικής υποτροπής.

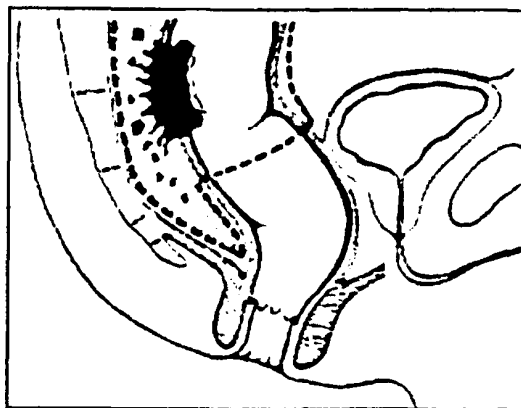
Οι μοντέρνες μέθοδοι ριζικής θεραπείας του καρκίνου του ορθού προέρχονται από την πρωτοποριακή εργασία του Miles στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα, που πρώτος εφάρμοσε την συνδυασμένη ΚΠΕ και αργότερα από τον Lloyd-Davis που την τροποποίησε.<sup>4,37</sup> Μπορεί ο ασθενής να αποκτούσε μια μόνιμη κολοστομία, αλλά θεωρούνταν ότι με αυτό τον τρόπο μπορούσε να αντιμετωπισθεί η προς όλες τις κατευθύνσεις λεμφική διασπορά της νόσου.

Αργότερα ο Dixon καθώς και άλλοι χειρουργοί, ανέπτυξαν και έκαναν δημοφιλή την πρόσθια εκτομή του ορθού, η οποία αφορούσε όγκους του άνω τριτημορίου του ορθού. Στην επέμβαση αυτή με διακουλιακή προσπέλαση γινότανε εκτομή του ορθού και αναστόμωση του κατιόντος κόλου με το ορθικό κολόβωμα.<sup>38</sup> Από την δεκαετία του 1980 και μετά η μέθοδος αυτή εφαρμόστηκε και σε όγκους χαμηλότερα κείμενους. Σε αυτό συνετέλεσαν δύο κυρίως παράγοντες. Παθολογοανατομικές εργασίες έδειξαν ότι η περιφερική ενδοτοιχωματική επέκταση του καρκίνου σπάνια ξεπερνούσε το 1cm, οπότε μειώθηκε το περιφερικό όριο εκτομής από 5 σε 2,5 cm.<sup>39,40</sup> Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη και εφαρμογή των κυκλικών αναστομωτήρων επέτρεψε την πραγματοποίηση χαμηλών προσθίων εκτομών εκεί που η αναστόμωση με το χέρι φάνταζε αδύνατη. Την περίοδο αυτή ξεκινάει και η μεταστροφή στην χειρουργική πρακτική και η ΚΠΕ εφαρμόζεται πια μόνο σε όγκους του κατώτερου τριτημορίου του ορθού, ή σε όγκους που διηθούν τους σφιγκτήρες ή τους ανελκτήρες μύες. Η χρήση της ΚΠΕ σήμερα ποικίλει από το 18% του συνόλου των όγκων του ορθού στο 23% των όγκων που εντοπίζονται στα 5cm από τον δακτύλιο.<sup>41,42</sup>

Ο συνδυασμός της χαμηλής πρόσθιας εκτομής του ορθού με την οξεία παρασκευή και εκτομή του μεσοορθού είναι γνωστός ως ολική εκτομή του μεσοορθού (OEM), η οποία περιγράφηκε από τον Heald.<sup>43</sup> Η μέθοδος έγινε αποδεκτή στον ιατρικό κόσμο μετά την κατανόηση ότι συχνά η μικροσκοπική επέκταση του καρκίνου εμφανίζεται στο μεσοορθό, μέσω των διηθημένων



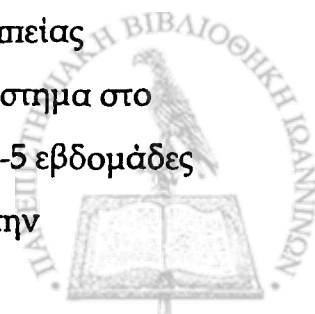
λεμφαγγείων, αγγείων και νεύρων ή με απευθείας επέκταση από την πρωτοπαθή εστία (εικ. 3.3).<sup>44</sup>



Εικόνα 3.3. Η ολική εκτομή του μεσοορθού, όπως αναπαραστάθηκε από τον Heald [Από: Heald R], Husband EM, Ryall RD.]<sup>43</sup>

Η αποτυχία εξάλειψης των εστιών αυτών της νόσου, καθώς και απόπτωση και εμφύτευση καρκινικών κυττάρων κατά την χειρουργική παρασκευή ήταν οι κυριότερες αιτίες της εμφάνισης τοπικής υποτροπής.<sup>45</sup> Η τελευταία εμφανίζεται ακόμη και μετά από θεραπευτικές εκτομές σε ποσοστό που φτάνει ο 25%.<sup>46</sup> Αντίθετα, σύμφωνα με τους Heald και συν. με την εφαρμογή της OEM, η επίπτωση της τοπικής υποτροπής μειώνεται σε λιγότερο από 5%.<sup>8</sup> Εξίσου σημαντική μείωση της τοπικής υποτροπής σε ποσοστό κάτω του 7% τεκμηριώθηκε και από άλλους μελετητές.<sup>47,48</sup> Στην εποχή μας, η OEM θεωρείται απαραίτητη, τόσο στις επεμβάσεις που σέβονται τους σφιγκτήρες, όσο και στην ΚΠΕ.

Από τα τέλη της δεκαετίας του '80 άρχισε και η χρήση της βραχείας διάρκειας προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στην προσπάθεια μείωσης της τοπικής υποτροπής και της βελτίωσης της επιβίωσης των ασθενών με ορθικό καρκίνο. Το σκεπτικό της χρήσης της ακτινοθεραπείας στον ορθικό καρκίνο ήταν η ικανότητα αυτής να καταστρέφει συναθροίσεις καρκινικών κυττάρων εντοπιζόμενες στην περιφέρεια του όγκου. Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί με δύο σχήματα: α) βραχείας διάρκειας και β) μακράς διάρκειας ακτινοθεραπεία. Η δόση της χορηγούμενης ακτινοθεραπείας κυμαίνεται από 25-45Gy. Αυτό που διαφέρει είναι το χρονικό διάστημα στο οποίο χορηγείται (5-7 ημέρες στο βραχείας διάρκειας σχήμα και 3-5 εβδομάδες στο μακράς διάρκειας σχήμα) και ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι την



χειρουργική επέμβαση (10 ημέρες μετά το βραχείας διάρκειας σχήμα και 4-7 εβδομάδες μετά το μακράς διάρκειας σχήμα).<sup>9,49,50</sup> Η Swedish Rectal Cancer Trial έδειξε πριν την ευρεία εφαρμογή της OEM, ότι η μικρής διάρκειας προεγχειρητική ακτινοθεραπεία μειώνει την τοπική υποτροπή από 23 σε 9%.<sup>9</sup> Αντίστοιχα αποτελέσματα για την δράση της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στην τοπική υποτροπή έδειξε αργότερα και το Dutch Colorectal Cancer Group. Στην μελέτη αυτή, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε OEM, βρέθηκε ότι στην ομάδα της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας υπήρξε σημαντική μείωση της τοπικής υποτροπής (2.4 από 8.2%). Ιδιαίτερα αποτελεσματική ήταν η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε όγκους σταδίου II και III.<sup>10</sup> Παράλληλα έχει παρατηρηθεί ότι η προεγχειρητική χορήγηση μακράς διάρκειας ακτινοθεραπείας, με ή χωρίς την προσθήκη χημειοθεραπείας, προσφέρει την δυνατότητα συρρίκνωσης του μεγέθους του όγκου με αποτέλεσμα μη εξαιρεσιμοί αρχικά όγκοι να καθίστανται εξαιρεσιμοί και μάλιστα με δυνατότητα διατήρησης του σφιγκτηριακού μηχανισμού.<sup>45,49,51</sup>

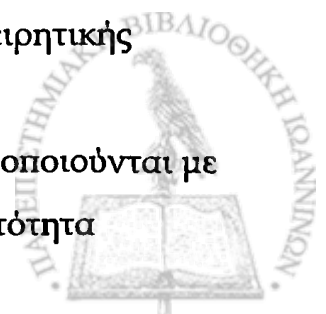
Η εύκολη πρόσβαση στο ορθό έδωσε το έναυσμα για την θεραπευτική προσέγγιση των όγκων με λιγότερο εκτεταμένες εκτομές. Αρχικά η τοπική εκτομή εφαρμοζόταν ως εναλλακτική, παρηγορική μέθοδος σε ανεγχείρητους όγκους ή ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Αργότερα άρχισε η εφαρμογή της με θεραπευτικό σκοπό σε πρώιμες μορφές καρκίνου. Οι τεχνικές τοπικής θεραπείας του ορθικού καρκίνου παρατίθενται στον πίνακα 3.1.

**Πίνακας 3.1 Τεχνικές τοπικής θεραπείας ορθικού καρκίνου**

Διαπρωκτική εκτομή [τυπική, ενδοσκοπική μικροχειρουργική (TEM)]
Ηλεκτροπηξία
Ενδοαυλική ακτινοθεραπεία
Εκτομή με laser
Κρυοθεραπεία
Ενδοσκοπική πολυπεκτομή

Η τοπική εκτομή έχει το πλεονέκτημα της αποφυγής της μετεγχειρητικής θνητότητας και νοσηρότητας και της διατήρησης του πρωκτού.

Η διαπρωκτική εκτομή και η ενδοσκοπική πολυπεκτομή χρησιμοποιούνται με θεραπευτικό στόχο και είναι οι μοναδικές που δίνουν την δυνατότητα



εξακρίβωσης της επέκτασης της νόσου και της επάρκειας της αντιμετώπισης. Η θέσπιση ορισμένων κριτηρίων στην επιλογή των ασθενών που είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε τοπική εκτομή, καθώς και η επικουρική χημειοακτινοθεραπεία έχουν βελτιώσει τα αποτελέσματα της μεθόδου (5ετής επιβίωση 67-88%) (πιν. 3.2).

**Πίνακας 3.2. Κριτήρια επιλογής ασθενών για τοπική εκτομή στον καρκίνο ορθού**

---

Όγκος < 3 cm
Απόσταση < 8 cm από την οδοντωτή γραμμή
Έκταση < 40% της περιφέρειας του ορθού
Κινητός στην δακτυλική εξέταση
Όγκος καλής ή μέτριας διαφοροποίησης
Απουσία λεμφαδενικής μετάστασης
Όγκος που εκτείνεται μέχρι και τη μυϊκή στιβάδα

---

Παρόλα αυτά οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να εντάσσονται σε προγράμματα συχνής μετεγχειρητικής παρακολούθησης, λόγω του κινδύνου τοπικής υποτροπής (0-16%), που είναι υπαρκτός ακόμη και μετά την επικουρική θεραπεία.<sup>52</sup>

Η απόφαση για την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση του κάθε ασθενούς εξαρτάται κυρίως από την εξαιρεσιμότητα του όγκου και τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής της νόσου μετά την επέμβαση. Ο τελευταίος μπορεί να υποδεικνύεται εμμέσως από συγκεκριμένους προγνωστικούς παράγοντες. Ο πιο σημαντικός παράγοντας είναι το στάδιο της νόσου, δηλαδή η τοπικοπεριοχική και συστηματική επέκταση της. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι όγκοι που διηθούν τον υποβλεννογόνο χιτώνα συνοδεύονται από μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες σε ποσοστό μέχρι 10%, ενώ όταν διηθείται ο μυϊκός χιτώνας η πιθανότητα θετικών λεμφαδένων φτάνει το 30%.<sup>52</sup> Επιπλέον, ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες είναι και ορισμένοι χαρακτήρες του όγκου, όπως η παραγωγή βλέννης, το περιεχόμενο του DNA, η διήθηση αγγείων και λεμφαγγείων και ο βαθμός διαφοροποίησης του.<sup>53,54</sup> Όπως γίνεται αντιληπτό οι τελευταίοι μπορούν να εκτιμηθούν μόνο μετά την χειρουργική αφαίρεση του όγκου.





Η δυνατότητα προεγχειρητικής εκτίμησης του σταδίου της νόσου θα μας έδινε την δυνατότητα να επιλέξουμε τους ασθενείς με πρώιμο καρκίνο που θα είναι υποψήφιοι για τοπική εκτομή, αλλά και εκείνους με προχωρημένη μορφή που θα ωφεληθούν, όπως προαναφέρθηκε, από την προεγχειρητική επικουρική θεραπεία.

#### 4. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΟΡΘΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

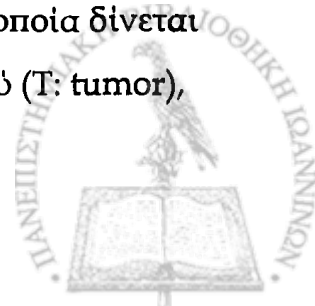
##### 4.1 Συστήματα σταδιοποίησης του ορθικού καρκίνου

Ιστορικά, τα πρώτα συστήματα σταδιοποίησης έγιναν με σκοπό την αναδρομική αξιολόγηση της θεραπείας παρόμοιων καρκίνων και της πρόγνωσης των ασθενών. Ο C. Duke το 1932 περιέγραψε το πρώτο σύστημα σταδιοποίησης με βάση παθολογοανατομικά κριτήρια, το οποίο χρησιμοποίησε με σκοπό την εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών με ορθικό καρκίνο (πίν. 4.1).<sup>55,56</sup> Τέσσερα χρόνια αργότερα ο ίδιος και οι συνεργάτες του υποδιαίρεσαν το στάδιο C σε C<sub>1</sub>, όταν διηθούνται οι επιχώριοι λεμφαδένες και C<sub>2</sub>, όταν διηθούνται οι λεμφαδένες της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας (κορυφαίοι).<sup>57</sup>

**Πίνακας 4.1.** Σταδιοποίηση κατά Duke

Στάδιο A	Όγκος περιορισμένος στο τοίχωμα του ορθού. Χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις
Στάδιο B	Όγκος που εκτείνεται στους περιορθικούς ιστούς. Χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις
Στάδιο C <sub>1</sub>	Διήθηση μεσοκολικών λεμφαδένων
C <sub>2</sub>	Διήθηση κορυφαίων λεμφαδένων

Έκτοτε ακολούθησαν και άλλες τροποποιήσεις στην σταδιοποίηση των όγκων του ορθού από τους Kirklín και συνεργάτες (1949), τους Astler και Coller (1954), το Αυστραλιάνο κλινικοπαθολογικό σύστημα (1981) και προστέθηκε το στάδιο D για την παρουσία μεταστατικής νόσου.<sup>58-60</sup> Από το 1987 μέχρι και σήμερα χρησιμοποιείται ευρέως η ταξινόμηση κατά TNM στην οποία δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στο βάθος διήθησης του τοιχώματος του ορθού (T: tumor), στον αριθμό και την θέση των διηθημένων λεμφαδένων



(N: nodes) και στην παρουσία ή απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (M: metastasis).<sup>11</sup> Πιο αναλυτικά φαίνεται η ταξινόμηση TNM στον πίνακα 4.2.

**Πίνακας 4.2. Ταξινόμηση TNM για τον καρκίνο του ορθού**

Πρωτοπαθής εστία (T)	
T <sub>x</sub>	η πρωτοπαθής εστία δεν μπορεί να καθορισθεί
T <sub>0</sub>	δεν υπάρχει απόδειξη πρωτοπαθούς εστίας
T <sub>is</sub>	καρκίνωμα in situ
T <sub>1</sub>	όγκος που διηθεί την υποβλεννογόνια στιβάδα
T <sub>2</sub>	όγκος που διηθεί την μυϊκή στιβάδα
T <sub>3</sub>	όγκος που διηθεί το περικολικό λίπος
T <sub>4</sub>	όγκος που διηθεί το περιτόναιο ή κατά συνέχεια ιστού τα γύρω όργανα
Περιοχικοί Λεμφαδένες (N)	
N <sub>x</sub>	οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να καθορισθούν
N <sub>0</sub>	δεν υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες
N <sub>1</sub>	διηθημένοι 1-3 περιοχικοί λεμφαδένες
N <sub>2</sub>	διηθημένοι >4 περιοχικοί λεμφαδένες
N <sub>3</sub>	διήθηση λεμφαδένων κατά μήκος της πορείας ενός επώνυμου αγγειακού στελέχους
Απομακρυσμένη μετάσταση (M)	
M <sub>x</sub>	δεν μπορεί να καθορισθεί η ύπαρξη απομακρυσμένης μετάστασης
M <sub>0</sub>	δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις
M <sub>1</sub>	ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων

Από: American Joint Committee on Cancer. <sup>11</sup>

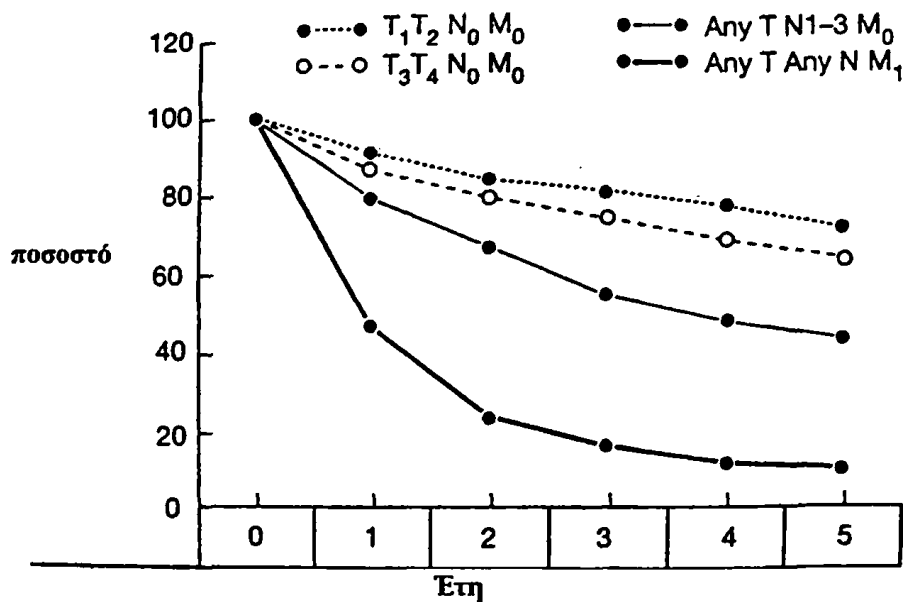
Με βάση την εκτίμηση των ανωτέρω παραγόντων μπορούμε να καθορίσουμε το στάδιο της νόσου. Στον πίνακα 4.3 διακρίνουμε τα 4 στάδια της νόσου και την σχέση με την σταδιοποίηση Duke.

**Πίνακας 4.3. Στάδια καρκίνου ορθού (αντιστοιχία TNM & Duke's)**

	T	N	M	Duke's
Στάδιο 1	T <sub>1-2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	A
Στάδιο 2	T <sub>3-4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	B
Στάδιο 3	οποιοδήποτε T	N <sub>1-3</sub>	M <sub>0</sub>	C
Στάδιο 4	οποιοδήποτε T	οποιοδήποτε N	M <sub>1</sub>	D

Το στάδιο της νόσου ως προγνωστικός παράγοντας επηρεάζει την 5ετή επιβίωση των ασθενών, όπως φαίνεται και στην εικόνα 4.1. <sup>61</sup>





Εικόνα 4.1. Η επίδραση του σταδίου του καρκίνου του ορθού στην πενταετή επιβίωση των ασθενών.<sup>61</sup>

## 4.2 Μέθοδοι σταδιοποίησης του ορθικού καρκίνου

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του ορθικού καρκίνου περιλαμβάνουν την κλινική σταδιοποίηση, που γίνεται με την δακτυλική εξέταση, την αξονική τομογραφία (CT), την μαγνητική τομογραφία (MRI) και το διορθικό υπερηχογράφημα (EUS).<sup>53</sup> Με την κλινική σταδιοποίηση και το EUS εκτιμάται μόνο η τοπικοπεριοχική επέκταση της νόσου (T,N), ενώ με την CT και την MRI εκτιμάται επιπλέον και η ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων (M).

### 4.2.1 Κλινική σταδιοποίηση

Ο εξεταστής με την δακτυλική εξέταση μπορεί άμεσα να καθορίσει το μέγεθος, την κυκλωτερή επέκταση, την απόσταση από τον πρωκτό, καθώς και την τοπικοπεριοχική επέκταση του ορθικού καρκίνου εκτιμώντας το βαθμό κατάρτησής αυτού. Ο Mason ήταν ο πρώτος που διαπίστωσε την συσχέτιση μεταξύ κλινικών και παθολογοανατομικών ευρημάτων στον καρκίνο του ορθού.<sup>62</sup> Πρότεινε ένα σύστημα τεσσάρων κλινικών σταδίων (ΚΣ), που βασιζόταν στο βάθος της καρκινικής διήθησης με δείκτη τον βαθμό κατάρτησης του όγκου. Πιο αναλυτικά, ΚΣ I: όγκος που μετακινείται ελεύθερα πάνω στην

υποκείμενη μυϊκή σπιβάδα του ορθού και δείχνει περιορισμό της νόσου στον βλεννογόνο- υποβλεννογόνο. ΚΣ II: όγκος κινητός, αλλά μαζί με το τοίχωμα του ορθού, που δείχνει απουσία εξωορθικής επέκτασης. ΚΣ III: κινητικότητα όγκου και ορθού ελαφρά καθηλωμένη, που δείχνει διήθηση του περιορθικού λίπους και ΚΣ IV: όγκος και τοίχωμα ορθού καθηλωμένα, που δεικνύει διήθηση των προσκείμενων δομών. Σύμφωνα με τον Mason η συσχέτιση του κλινικού και ιστολογικού σταδίου ήταν 70% για το ΚΣ I, 75% για το ΚΣ II, και 90% για το ΚΣ III.<sup>62</sup> Έκτοτε υπήρξαν και άλλες μελέτες αξιολόγησης της μεθόδου, στις οποίες η ακρίβεια της κυμαίνεται μεταξύ 44 και 83%, επηρεαζόμενη κυρίως από την κλινική εμπειρία.<sup>63,64</sup> Η κλινική σταδιοποίηση είναι πρακτική και απαραίτητη στην ολοκληρωμένη εκτίμηση του ασθενούς.

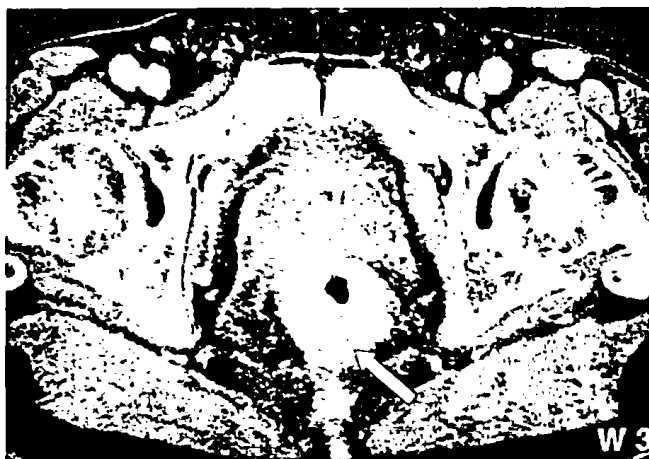
Όμως υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί στην εφαρμογή της. Η μέθοδος μπορεί να εκτιμήσει όγκους που εδράζονται μέχρι τα 10 cm από τον πρωκτό, αφήνοντας εκτός ένα σημαντικό ποσοστό των όγκων του άνω τριτημορίου του ορθού. Επιπλέον η δακτυλική εξέταση δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ φλεγμονώδους και κακοήθους καθήλωσης του ορθού, ούτε να εκτιμήσει την ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων.<sup>65</sup> Τέλος, επειδή είναι υποκειμενική μέθοδος, σε σχέση με τις απεικονιστικές μεθόδους, δεν μπορεί να αναπαραχθεί.<sup>66</sup> Με την ανάπτυξη και εξέλιξη των απεικονιστικών μεθόδων η χρήση της ως μεθόδου σταδιοποίησης έχει αρχίσει να εγκαταλείπεται.

#### 4.2.2 Αξονική Τομογραφία (CT)

Οι αρχικές αναφορές της χρήσης της CT στην σταδιοποίηση των όγκων του ορθού είχαν πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα με αναφερόμενη ακρίβεια που κυμαίνεται από 77-100%.<sup>67-70</sup> Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς των πρώτων αυτών μελετών είχαν προχωρημένη μορφή καρκίνου και οι περιορισμοί της CT φάνηκαν από απώτερες μελέτες. Η CT έχει χαμηλή δομική ανάλυση αντίθεσης και δεν είναι ικανή να απεικονίσει τις διάφορες σπιβάδες του εντερικού τοιχώματος ή την μικρού βαθμού διήθηση του περιορθικού λίπους (εικ. 4.2).

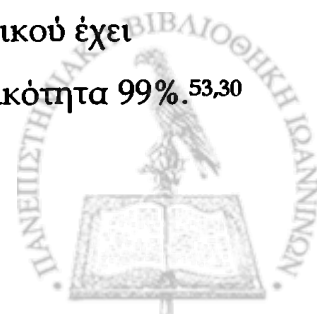


Εικόνα 4.2. CT πνέλου.  
 Διακρίνεται πάχυνση του τοιχώματος  
 του ορθού που αντιστοιχεί στην διήθηση  
 του όγκου (βέλος)



Έτσι το εντερικό τοίχωμα από τον αυλό μέχρι και το περιορθικό λίπος φαίνεται στην CT ως μια σιβάδα. Λόγω αυτού περιορίζεται η ακρίβειά της στην T σταδιοποίηση.<sup>53,71</sup> Επιπλέον και η διήθηση των σφιγκτήρων του πρωκτού από τον όγκο δεν μπορεί να ανιχνευθεί με την CT. Η επέκταση του καρκίνου στα παρακείμενα όργανα δύναται να αποκαλυφθεί με την CT και βασίζεται στην εξάλειψη των ιστικών χώρων μεταξύ των σπλάχνων. Αυτή καθώς και η δυνατότητα ανίχνευσης απομακρυσμένων μεταστάσεων αποτελούν τα πλεονεκτήματα της CT.<sup>72</sup> Η ανίχνευση λεμφαδενικής διήθησης καθορίζεται από το μέγεθος του λεμφαδένα, το σχήμα του και τον διαχωρισμό του από την πρωτοπαθή εστία. Όταν ο λεμφαδένας έχει διάμετρο  $\geq 1\text{cm}$  και ανώμαλο σχήμα θεωρείται ότι πληρεί τα κριτήρια της κακοήθους διήθησης. Το γεγονός όμως ότι η CT δεν μπορεί να διακρίνει την εσωτερική αρχιτεκτονική του λεμφαδένα έχει ως αποτέλεσμα την μη ανίχνευση των μικρών μεταστάσεων μέσα σ' αυτόν. Επίσης διογκωμένοι λεμφαδένες αντιδραστικής αιτιολογίας είναι δυνατό να εκλαμβάνονται λανθασμένα ως διηθημένοι.<sup>72</sup> Τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν γίνει για την αξιολόγηση της CT στην T και N σταδιοποίηση έχουν δείξει ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα 73%, 73%, 63% και 63%, 52%, 78% αντίστοιχα.<sup>73</sup>

Όσον αφορά την εντόπιση απομακρυσμένων μεταστάσεων (M), που αφορούν συνήθως το ήπαρ, η CT με την εν χορήγηση σκιαγραφικού έχει ακρίβεια που κυμαίνεται από 95-100%, ευαισθησία 73% και ειδικότητα 99%.<sup>53,30</sup>



Όμως για την ανίχνευση εστιών < 1cm, η CT πυλαιογραφία θεωρείται η πιο ευαίσθητη μέθοδος.<sup>53</sup>

#### 4.2.3 Μαγνητική τομογραφία (MRI)

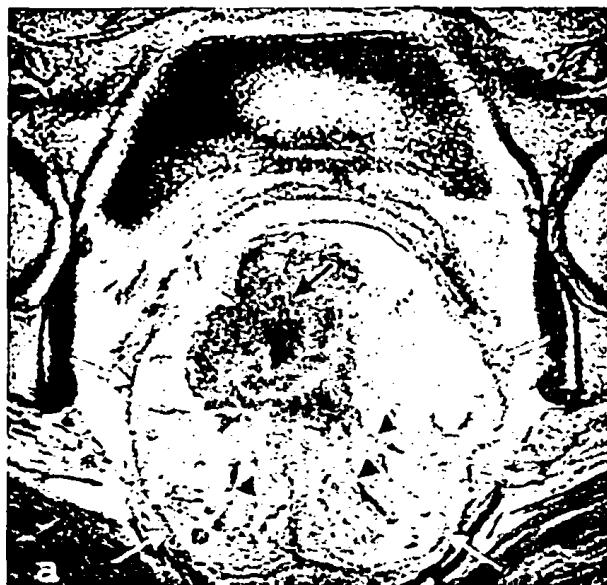
Η μαγνητική τομογραφία ως μέθοδος προεγχειρητικής σταδιοποίησης στον ορθικό καρκίνο παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1986.<sup>74,75</sup> Η ανάπτυξη της μεθόδου αυτής έγινε με την ελπίδα να ξεπεραστούν τα εμπόδια της ανατομικής ανάλυσης της CT. Η αρχική χρήση τυπικών πηνίων είχε ως αποτέλεσμα την απεικόνιση του εντερικού τοιχώματος ως μια στιβάδα, γεγονός που καθιστούσε αδύνατη την εκτίμηση του βάθους διήθησης.<sup>72</sup> Αργότερα με την χρήση ενδοαυλικών πηνίων έγινε δυνατή η εκτίμηση του βάθους διήθησης του τοιχώματος του ορθού και ταυτόχρονα αναπτύχθηκαν απεικονιστικά κριτήρια αναγνώρισης των στιβάδων αυτού.<sup>76,77</sup> Οι στιβάδες αυτές αποτελούνται από μια εσωτερική στιβάδα υψηλής πυκνότητας σήματος (βλεννογόνος και βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα), μια μεσαία στιβάδα (υποβλεννογόνιος), μια δεύτερη στιβάδα χαμηλής πυκνότητας σήματος (μυϊκή στιβάδα) και μια εξωτερική στιβάδα υψηλής πυκνότητας σήματος (περιορθικό λίπος). Η διάγνωση της διήθησης των λεμφαδένων βασίστηκε στο κριτήριο της μη περιεκτικότητας σε λίπος και στο μέγεθος αυτών. Οι λεμφαδένες που δεν περιέχουν λίπος αναγνωρίζονται ως διηθημένοι. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται πιο μοντέρνες τεχνικές MRI χρησιμοποιώντας πηνία συστοιχίας (phased-array) καθώς και τεχνικές διπλής σκιαγραφικής αντίθεσης με διορθικά χορηγούμενο σκιαγραφικό SPIO, οι οποίες βελτιώνουν την ανάλυση της εικόνας, δίνουν πληροφορίες για την διήθηση των σφιγκτήρων και προσφέρουν μια ακόμη σημαντική δυνατότητα, την εκτίμηση του κυκλοτερούς ορίου εκτομής (ΚΟΕ).<sup>16,71</sup>

Η διήθηση του κυκλοτερούς ορίου εκτομής έχει αναγνωρισθεί ως σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει θετικά την εμφάνιση τοπικής υποτροπής (εικ. 4.3).<sup>78,79</sup>



**Εικόνα 4.3. MRI πυέλου.**

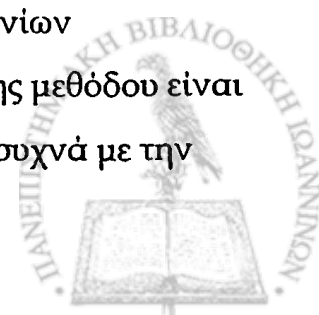
Διακρίνεται το ορθό που διηθείται από όγκο (μαύρο βέλος), το λίπος του μεσοορθού και η πυελική περιτονία (λευκά βέλη), που αποτελεί το όριο εκτομής



Από: Beets-Tan R.G.H,<sup>80</sup>

- Είναι πλέον αποδεκτό ότι δεν αρκεί μόνο η εξασφάλιση υγιούς ορίου εκτομής περιφερικά και κεντρικά του όγκου στον επιμήκη άξονα, αλλά θα πρέπει αντίστοιχα να διασφαλισθεί και στον εγκάρσιο άξονα ακεραιότητα της πυελικής περιτονίας. Από την μελέτη ιστολογικών παρασκευασμάτων φάνηκε ότι η συχνότητα της τοπικής υποτροπής μειώνεται αισθητά όταν επιτευχθεί ΚΟΕ ελεύθερο νόσου για τουλάχιστον 1cm.<sup>16</sup> Στην περίπτωση που ο όγκος διηθεί την πυελική περιτονία, τότε ακόμη και η OEM αφήνει πίσω της καρκινικά κύτταρα ικανά για την εμφάνιση τοπικής υποτροπής. Σε πρόσφατη έρευνα οι Wibe και συν. σε μια σειρά 686 ασθενών που υποβλήθηκαν σε OEM, έδειξαν ότι η τοπική υποτροπή μειώθηκε σε 5% από 22% όταν το ΚΟΕ ήταν αρνητικό διήθησης.<sup>79</sup> Οι ασθενείς με προβλεπόμενο διηθημένο ΚΟΕ είναι υποψήφιοι για προεγχειρητική ακτινοθεραπεία με σκοπό την νέκρωση των καρκινικών κυττάρων και την αποκατάσταση υγιούς ΚΟΕ μέχρι την ώρα της επέμβασης.<sup>54</sup> Στην μεγαλύτερη μελέτη μέχρι σήμερα η MRI εκτίμησε επιτυχώς το ΚΟΕ στο 100% των περιπτώσεων.<sup>16</sup>

Στις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα η ακρίβεια της MRI για την T σταδιοποίηση κυμαίνεται με τη χρήση ολοσωματικών πηνίων από 59-95%, με τη χρήση ενδοαυλικών πηνίων από 55-91%, ενώ με τη χρήση πηνίων συστοιχίας από 55-100%.<sup>53,73,80</sup> Η ειδικότητα και η ευαισθησία της μεθόδου είναι 77% και 86% αντίστοιχα.<sup>73</sup> Το σφάλμα που παρατηρήθηκε πιο συχνά με την



MRI είναι η υπερσταδιοποίηση των T<sub>2</sub> όγκων, που αποδίδεται στην αδυναμία διάκρισης της δεσμοπλαστικής αντίδρασης από την νεοπλασματική διήθηση.<sup>80</sup>

Στην εκτίμηση των λεμφαδένων του μεσοορθού η MRI εμφανίζει ακρίβεια που κυμαίνεται από 39-95%, ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα πηνία.<sup>53,73,80</sup> Στην N σταδιοποίηση η ειδικότητα και η ευαισθησία της MRI είναι 80% και 65% αντίστοιχα.<sup>73</sup>

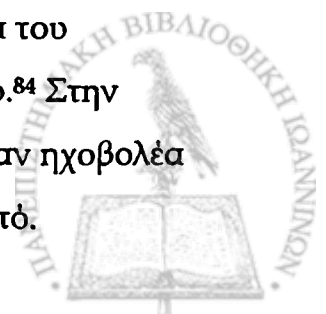
Η MRI στην ανίχνευση μεταστάσεων του ήπατος είναι εξίσου αποτελεσματική με την ενισχυμένης αντίθεσης CT.<sup>81,82</sup>

#### 4.2.4 Διορθικό υπερηχογράφημα (EUS)

##### A) Βασικές αρχές υπερηχογραφίας

Η γνώση των βασικών αρχών που διέπουν τους υπέρηχους είναι ένα σημαντικό βήμα για την σωστή εφαρμογή των υπερηχογραφικών τεχνικών, την επίτευξη της καλύτερης δυνατής απεικόνισης και την κατανόηση της φύσης της ακουστικής εικόνας.

Η αρχή του παλμικού ήχου (pulse- echo) βασίζεται στην μετάδοση και ανάκλαση του ήχου διαμέσου ενός μέσου, όπως ο αέρας, το νερό ή οι ιστοί. Ο ήχος έχει μηχανική φύση και απαιτεί πάντα ένα μέσο για τη μετάδοσή του, ενώ δεν μεταδίδεται στο κενό. Ο ακουστός ήχος έχει συχνότητα που κυμαίνεται μεταξύ 16-20000 κύκλων/ δευτερόλεπτο (Hz). Υπέρηχοι είναι οι ήχοι που έχουν συχνότητα μεγαλύτερη από το εύρος της ανθρώπινης ακοής και αφορούν συχνότητες > 20KHz.<sup>83</sup> Στην διαγνωστική ιατρική οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται είναι της τάξεως των MHz (10<sup>6</sup> Hz ) και συνήθως μεταξύ 2,5-15 MHz. Οι υπέρηχοι παράγονται από έναν πιεζοηλεκτρικό κρύσταλλο, που συνήθως είναι κεραμικός και αποτελείται από μόλυβδο-ζιρκόνιο-τιτάνιο. Η εφαρμογή ενός ηλεκτρικού ερεθίσματος προκαλεί την κίνηση των ιόντων που περιέχονται στον κρύσταλλο και συντονισμό του κρυστάλλου με αποτέλεσμα την εκπομπή υπέρηχου. Η συχνότητα του παραγόμενου υπέρηχου εξαρτάται από το πάχος του κρυστάλλου.<sup>84</sup> Στην διαγνωστική υπερηχογραφία ο κρύσταλλος βρίσκεται μέσα σε έναν ηχοβολέα (transducer), που έρχεται σε επαφή με το δέρμα ή οποιοδήποτε ιστό.





Ο ηχοβολέας μεταφέρει τον ήχο και προκαλεί αντίστοιχη δόνηση στα μόρια του ιστού. Οι δονήσεις αυτές είναι μια σειρά από ρυθμικές μηχανικές συμπυκνώσεις (περιοχές υψηλής πίεσης) και αραιώσεις (περιοχές χαμηλής πίεσης ή μειωμένης πυκνότητας), οι οποίες άγονται από τον ηχοβολέα μέσα στον ιστό. Αυτές αποτελούν τα κύματα υπερήχων.

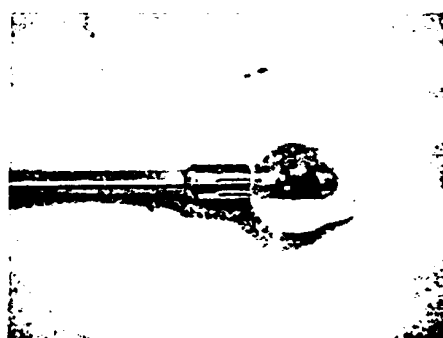
Όταν τα κύματα υπερήχων προσκρούσουν στην επιφάνεια μεταξύ δυο διαφορετικών μέσων τότε η ενέργειά τους χάνεται μέσω ενός από τους μηχανισμούς της ανάκλασης (reflection), της διασκόρπισης (scattering), της διάθλασης (refraction) και της απορρόφησης (absorption). Από τις αλληλεπιδράσεις αυτές η ανάκλαση και η διασκόρπιση είναι ωφέλιμες, γιατί προκαλούν επιστροφή σημάτων στον ηχοβολέα. Η επιστροφή του ήχου στον ηχοβολέα προκαλεί νέα διέγερση στον πιεζοηλεκτρικό κρύσταλλο και παραγωγή ενός ηλεκτρικού σήματος, που μετατρέπεται σε εικόνα. Στα σύγχρονα μηχανήματα υπερήχων η εικόνα δημιουργείται από μια κλίμακα του γκριζου χρώματος (grey scale), όπου οι φωτεινές περιοχές (υπερηχοϊκές) προκαλούνται από ιστούς που ανακλούν τους ήχους και οι σκοτεινές (υποηχοϊκές) από ιστούς που επιτρέπουν την διέλευση των ηχητικών κυμάτων. Από την χρονική περίοδο μεταξύ εκπομπής και λήψης των ηχητικών σημάτων από τον ηχοβολέα υπολογίζεται η απόσταση του ιστού. Η επίτευξη εικόνας πραγματικού χρόνου (real-time image) γίνεται με ταχέως επαναλαμβανόμενες σαρώσεις της εικόνας, έτσι ώστε η κίνηση μεταξύ των σαρώσεων να είναι δυοδιάκριτη. Η διάθλαση και η απορρόφηση έχουν εντελώς αντίθετα αποτελέσματα, αφού οδηγούν τα ηχητικά κύματα μακριά από τον ηχοβολέα ή ελαττώνουν την δύναμη του ηχητικού κύματος μέσω της απορρόφησης της ενέργειας.<sup>83-85</sup> Μετά την παραγωγή της ηχητικής δέσμης συγκλίνει σε μια στενή δέσμη, στην οποία έχουμε την καλύτερη ανάλυση της εικόνας. Η περιοχή αυτή είναι η εστιακή ζώνη (focal zone). Οι σύγχρονες συσκευές υπερήχων έχουν συστήματα ηλεκτρονικής ρύθμισης της ζώνης εστίασης, έτσι ώστε να λαμβάνεται πάντα η καλύτερη απεικόνιση.<sup>83</sup>



## B) Εφαρμογή EUS στην σταδιοποίηση των όγκων του ορθού

Το υπερηχογράφημα του ορθού παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1956 από τους Wild και Reid.<sup>86</sup> Αρκετά χρόνια αργότερα και συγκεκριμένα στις αρχές της δεκαετίας του '80 η μέθοδος αυτή άρχισε να χρησιμοποιείται στην απεικόνιση του ορθικού καρκίνου.<sup>87,88</sup> Το διορθικό υπερηχογράφημα πραγματοποιείται με την εισαγωγή στο ορθό της κεφαλής των υπερήχων (probe), η οποία μπορεί να είναι είτε άκαμπτη, είτε εύκαμπτη. Ο ηχοβολέας που βρίσκεται στην άκρη της κεφαλής περιβάλλεται από ένα μπαλόνι από latex γεμάτο με νερό και περιστρέφεται 360° με συχνότητα 4-6 κύκλους/sec (εικ. 4.4).

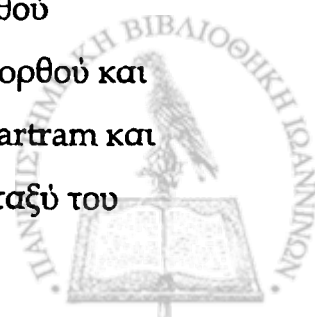
Εικόνα 4.4. Άκαμπτη κεφαλή υπερήχων με το μπαλόνι (Εταιρείας Brüel & Kjaer)®



Από: V. Goh et al.<sup>54</sup>

Το μπαλόνι διατεινόμενο αποκαθιστά την επαφή με το τοίχωμα του εντέρου, ενώ το περιεχόμενο νερό προσφέρει την διάδοση του ηχητικού σήματος. Οι παραγόμενες συχνότητες υπερήχων είναι από 7,5-12MHz από αντίστοιχους ηχοβολείς. Ο πλέον χρησιμοποιούμενος ηχοβολέας είναι των 7,5 MHz, ο οποίος έχει εστιακή απόσταση 2-5cm, γεγονός που επιτρέπει την διείσδυση της ηχητικής δέσμης πιο βαθιά και την εκτίμηση των λεμφαδένων. Αντίθετα οι ηχοβολείς 10 και 12 MHz είναι προτιμότεροι στην εκτίμηση των επιφανειακών στιβάδων του εντέρου.<sup>89</sup> Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι το EUS μπορεί να εκτιμήσει μόνο την τοπικο-περιοχική επέκταση του ορθικού καρκίνου.

Τα ηχητικά κύματα μεταδίδονται στον εγκάρσιο άξονα με γωνία 90°. Από την πρόπτωση και την ανάκλαση αυτών στο τοίχωμα του ορθού απεικονίζονται 5 στιβάδες. Η αρίθμηση ξεκινά από τον αυλό του ορθού και προχωράει ακτινοειδώς προς την περιφέρεια. Σύμφωνα με τους Bartram και Burnett, η πρώτη υπερηχοϊκή στιβάδα αποτελεί την επιφάνεια μεταξύ του



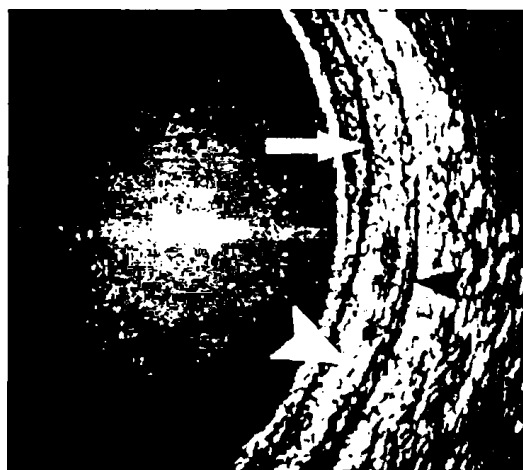
μπαλονιού και του βλεννογόνου. Η δεύτερη στιβάδα είναι υποηχοϊκή και αντιστοιχεί στον βλεννογόνο και την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Ακολουθεί η τρίτη στιβάδα που είναι υπερηχοϊκή και αποτελεί την υποβλεννογόνια στιβάδα. Η τέταρτη στιβάδα απεικονίζεται υποηχοϊκή και αντιστοιχεί στην μυϊκή στιβάδα και η πέμπτη στιβάδα είναι υπερηχοϊκή και αποτελεί την επιφάνεια μεταξύ μυϊκής στιβάδας και του περιορθικού λίπους/περιτοναίου (εικ. 4.5).<sup>90</sup>

#### Εικόνα 4.5

Οι στιβάδες του ορθού, όπως απεικονίζονται με τοEUS.

Η πρώτη υποηχοϊκή γραμμή είναι ο βλεννογόνος (λεπτό άσπρο βέλος).

Ακολουθεί η υποβλεννογόνια στιβάδα που είναι υπερηχοϊκή (χονδρό άσπρο βέλος) και η υποηχοϊκή μυϊκή στιβάδα (μαύρο βέλος).



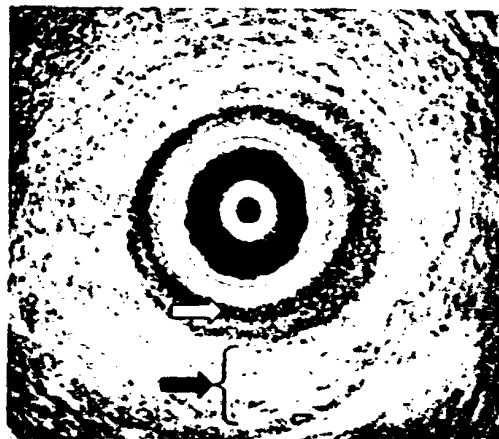
Από: V. Goh et al.<sup>54</sup>

Στην απεικόνιση του πρωκτικού σωλήνα έχουμε περίπου το ίδιο μοτίβο. Ο βλεννογόνος και ο υποβλεννογόνιος έχουν την απεικόνιση που αναφέρθηκε. Η μυϊκή στιβάδα διακρίνεται στον έσω σφιγκτήρα που απεικονίζεται ως ένας υποηχοϊκός δακτύλιος και στην επί τα εκτός αυτού επιμήκη μυϊκή στιβάδα, η οποία είναι υπερηχοϊκή. Ο έξω σφιγκτήρας έχει μικτή ηχογένεια από υπερηχοϊκές και υποηχοϊκές περιοχές (εικ. 4.6).<sup>90</sup>

Εικόνα 4.6.

EUS πρωκτικού σωλήνα:  
 Έσω σφιγκτήρας (λευκό βέλος)  
 Έξω σφιγκτήρας (γκρι βέλος)

(Υλικό Παν/κής Χειρουργικής Κλινικής)



Από τους Hildebrandt και Feifel προτάθηκε ένα σύστημα προεγχειρητικής σταδιοποίησης, ανάλογο του TNM για τα ιστολογικά ευρήματα, που θα βασίζεται στο υπερηχογραφικά καθοριζόμενο βάθος διήθησης. Το σύστημα αυτό ονομάστηκε u TNM (πιν 4.4).

Πίνακας 4.4: Υπερηχογραφικό σύστημα σταδιοποίησης (uTNM)

Πρωτοπαθής εστία	
uT1	Όγκος που διηθεί την πρώτη υποηχοϊκή και την δεύτερη υπερηχοϊκή στιβάδα (βλεννογόνος-υποβλεννογόνιος χιτώνας)
uT2	Όγκος που διηθεί, αλλά δεν διασπά την δεύτερη υποηχοϊκή στιβάδα (μυϊκό χιτώνα)
uT3	Όγκος που διηθεί την τρίτη υπερηχοϊκή στιβάδα (περικολικό λίπος)
uT4	Όγκος που επεκτείνεται κατά συνέχεια ιστού διηθώντας γειτονικά όργανα
Περιοχικοί λεμφαδένες	
uN(-)	Μη εμφανείς ή λεμφαδένες χωρίς κριτήρια νεοπλασματικής διήθησης
uN(+)	Λεμφαδένες με κριτήρια νεοπλασματικής διήθησης

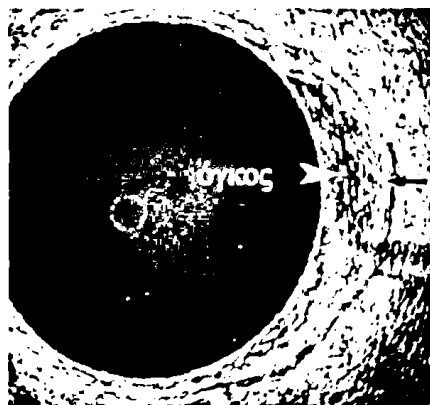
Το πρόθεμα «u» υποσημειώνει ότι η σταδιοποίηση έγινε υπερηχογραφικά.<sup>66</sup> Με το σύστημα αυτό ο T<sub>1</sub> όγκος διηθεί την δεύτερη και τρίτη στιβάδα (βλεννογόνος-υποβλεννογόνιος), ο T<sub>2</sub> όγκος διηθεί, αλλά δεν διαπερνάει την τέταρτη (μυϊκή) στιβάδα, ο T<sub>3</sub> όγκος επεκτείνεται διαμέσου της μυϊκής στιβάδας

στην πέμπτη στιβάδα (περιορθικό λίπος) και τέλος ο T<sub>4</sub> όγκος διηθεί κατά συνέχεια ιστού γειτονικά όργανα (εικ. 4.7 και 4.8).

**Εικόνα 4.7.**

EUS απεικόνιση ενός T<sub>1</sub> όγκου του ορθού.

Ο όγκος δεν φτάνει την μυϊκή στιβάδα (άσπρο βέλος), αλλά περιορίζεται στο υποβλεννογόνιο (μαύρο βέλος).

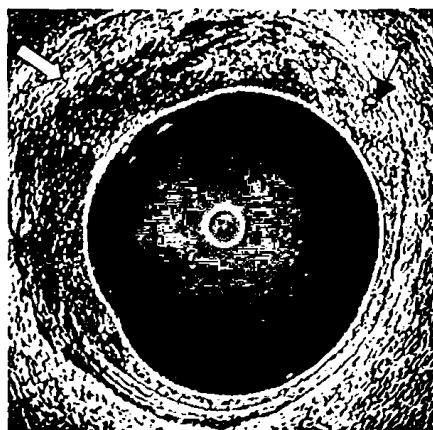


Από: Goh V et al.<sup>53</sup>

**Εικόνα 4.8.**

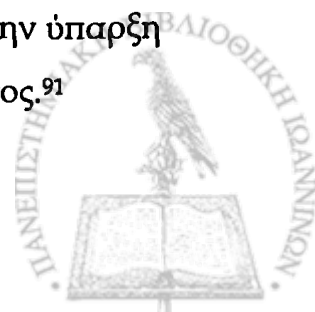
EUS απεικόνιση ενός T<sub>3</sub> όγκου.

Διακρίνεται η διήθηση του περικολικού λίπους (άσπρο βέλος). Το μαύρο βέλος δείχνει την μυϊκή στιβάδα.



Από: Maier A, Fuchsjäger M.<sup>71</sup>

Οι όγκοι έχουν υποηχοϊκή εμφάνιση και μπορεί να περιβάλλονται από διαφόρου βαθμού υποηχοϊκό φλεγμονώδη ιστό ή οίδημα. Υπερηχογραφικά δεν μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ νεοπλασματικού και φλεγμονώδη ιστού. Επιπλέον είναι αρκετά δύσκολο να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ ενός αδενώματος και του πολύ πρώιμου καρκίνου που αφορά μόνο τον βλεννογόνο. Σε μια μελέτη η κακοήθης εξαλλαγή του αδενώματος εντοπίστηκε ακριβώς με το EUS. Η κακοήθης εξαλλαγή υποδεικνυόταν από την ύπαρξη υποηχοϊκών κηλίδων μέσα στο ομοιογενές μοτίβο του αδενώματος.<sup>91</sup>



Στην εκτίμηση των λεμφαδένων του μεσοορθού οι Hildebrandt και συνεργάτες μετά από *in vivo* και *in vitro* αξιολόγηση πρότειναν τα εξής κριτήρια: α) εάν οι λεμφαδένες δεν απεικονίζονται στο EUS, τότε η πιθανότητα να είναι διηθημένοι είναι μικρή, β) οι υπερηχοϊκοί λεμφαδένες είναι απότοκοι φλεγμονώδους αντίδρασης, γ) οι υποηχοϊκοί λεμφαδένες είναι ενδεικτικοί μεταστατικής νόσου και δ) οι λεμφαδένες με μικτή ηχογένεια, αν και δεν μπορούν να ταξινομηθούν ακριβώς, θα πρέπει να θεωρούνται διηθημένοι.<sup>92</sup> Μορφολογικά χαρακτηριστικά, όπως το μέγεθος, το σχήμα, το εξωτερικό όριο (ανώμαλο) και ο μειωμένος συντελεστής εξασθένησης του ηχητικού σήματος έχουν θεωρηθεί ότι σχετίζονται με καρκινωμάτωση διήθηση.<sup>92-94</sup> Γενικά, οι μεταστατικοί λεμφαδένες του μεσοορθού εμφανίζονται ως ωοειδείς ή σφαιρικοί υποηχοϊκοί σχηματισμοί του μεσοορθού. Όμως, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, κανένα από τα παραπάνω δεν μπορεί να προβλέψει επαρκώς την διήθηση των λεμφαδένων.<sup>54</sup>

Πολλοί μελετητές εργάστηκαν με σκοπό να εκτιμηθεί η ακρίβεια του EUS στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του ορθικού καρκίνου. Η αναφερόμενη ακρίβεια της μεθόδου στην T σταδιοποίηση κυμαίνεται από 67-97%.<sup>53,54</sup> Σε πρόσφατη μελέτη, που περιλαμβάνει 545 ασθενείς, την μεγαλύτερη σειρά μέχρι σήμερα, οι Garcia-Aguilar και συν. παρατήρησαν ακρίβεια 69%, ενώ σε μετά-ανάλυση 11 μελετών από τους Soloman και McLeod φάνηκε ότι το EUS είναι πολύ ακριβής μέθοδος στην εκτίμηση του βάθους διήθησης με συνολικό στατιστικό δείκτη  $k$  0.85.<sup>95,96</sup> Αλλά και στην εκτίμηση των λεμφαδένων υπάρχει διακύμανση στην ακρίβεια της μεθόδου από 62-83%.<sup>53,54</sup> Ο Garcia-Aguilar παρουσιάζει ακρίβεια 64%, ενώ στην μετά-ανάλυση που προαναφέρθηκε ο συνολικός στατιστικός δείκτης  $k$  ήταν 0.58.<sup>95,96</sup>

Η διακύμανση αυτή των αποτελεσμάτων δηλώνει ότι κάποιοι ασθενείς είτε υποσταδιοποιήθηκαν, είτε υπερσταδιοποιήθηκαν. Υπάρχουν πολλά αίτια που προκαλούν την λανθασμένη σταδιοποίηση. Έχοντας υπ' όψιν τους περιορισμούς και τις παγίδες του EUS, θα είναι εφικτή η βελτίωση των αποτελεσμάτων της σταδιοποίησης. Τα πιο συχνά σφάλματα στην σταδιοποίηση έχουν καταγραφεί μετά από αναδρομική κλινικο-ιστολογική



ανάλυση αυτών.<sup>97,98</sup> Στην υπερσταδιοποίηση του T το πιο συχνό εύρημα είναι η σταδιοποίηση των T2 όγκων ως T3. Αυτό οφείλεται στην συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων, στην δεσμοπλαστική αντίδραση και στην υπεραγγείωση πέριξ του όγκου, που μιμούνται την διήθηση από τον όγκο στο EUS. Αυτό συμβαίνει γιατί ο όγκος, η μυϊκή στιβάδα και η φλεγμονώδης διήθηση έχουν την ίδια ηχογένεια. Η υποσταδιοποίηση του όγκου είναι κυρίως αποτέλεσμα της μικροσκοπικής διήθησης πέρα από τις εκτιμούμενες στιβάδες, καθώς και της αδυναμίας του EUS να τις εντοπίσει, λόγω της συγκεκριμένης ανάλυσης της εικόνας. Όπως αναφέρθηκε για την λήψη της καλύτερης εικόνας η γωνία πρόπτωσης των ηχητικών κυμάτων στον ιστό θα πρέπει να είναι κάθετη. Όταν υπάρχει γωνίωση στον άξονα ηχοβολέα- όγκου

ή ο όγκος εδράζεται κοντά στις βαλβίδες του Houston ή στο πρωκτικό κανάλι, τότε δυσχεραίνεται η υπερηχογραφική εξέταση και μπορεί να δοθεί εσφαλμένο αποτέλεσμα. Ένα ακόμη πρόβλημα προκύπτει από τους πολυποειδείς ή ογκώδεις καρκίνους, οι οποίοι μπορεί να μην επιτρέπουν την ολοκλήρωση της εξέτασης, λόγω στένωσης του αυλού, αλλά και τοποθετούν την ζώνη εστίασης σε σημείο διαφορετικό από εκείνο του ενδιαφέροντος. Σε μια μελέτη, στο 17% των όγκων δεν κατέστη δυνατή η σταδιοποίηση, λόγω της μη διέλευσης του ηχοβολέα διαμέσου του στενωτικού όγκου.<sup>99</sup>

Επιπλέον, η εκτίμηση της T σταδιοποίησης επηρεάζεται από την χρήση της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Είναι πιθανό ότι λόγω της ακτινοβολίας το τοίχωμα του ορθού παχύνεται, γίνεται περισσότερο υποηχοϊκό και δεν απεικονίζονται ευχερώς οι στιβάδες του.<sup>100,101</sup> Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση της ακρίβειας της μεθόδου από 86 σε 47%.<sup>100</sup> Σε πρόσφατη έρευνα που μελετήθηκε η αξιοπιστία του EUS μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία βρέθηκε ότι η ίνωση ήταν το πιο επικρατές στοιχείο στην ακτινοβολημένη περιτόχη και στην ουσία την έκταση αυτής σταδιοποιούσε η μέθοδος. Παράλληλα, όμως η μελέτη έδειξε ότι ο τυχόν εναπομείνας όγκος βρίσκεται πάντα μέσα στην ίνωση και ποτέ εκτός αυτής.<sup>102</sup>



Στους περιορισμούς της μεθόδου συγκαταλέγεται ακόμη το γεγονός ότι το EUS δεν μπορεί να απεικονίσει και κατ' επέκταση να εκτιμήσει την διήθηση της πελκικής περιτονίας, που παριστά το ΚΟΕ.<sup>103</sup>

Αντίστοιχα στην εκτίμηση των λεμφαδένων το EUS είναι λιγότερο ακριβές, γιατί είναι πιο δύσκολη η διάκριση των διηθημένων αδένων. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως τα υπερηχογραφικά κριτήρια που χαρακτηρίζουν έναν αδένα διηθημένο δεν μπορούν να προβλέψουν πάντα επιτυχώς την κατάσταση αυτού. Το μέγεθος δεν αποτελεί αξιόπιστο κριτήριο, αφού λεμφαδένες >0.5 έχουν πιθανότητα 50-70% να είναι διηθημένοι, ενώ και εκείνοι που είναι < 0.4 cm έχουν πιθανότητα περίπου 20%. Επιπρόσθετα σε ποσοστό >20% των ασθενών που έχουν διηθημένους λεμφαδένες, αυτοί έχουν μέγεθος μικρότερο των 0.3 cm.<sup>53</sup> Η υπερσταδιοποίηση της κατάστασης των λεμφαδένων είναι συνήθως αποτέλεσμα της αντιδραστικής υπερπλασίας αυτών, ενώ μερικές φορές είναι πιθανό να εκλαμβάνονται ως λεμφαδένες αγγεία σε εγκάρσια διατομή. Για το λόγο αυτό έγιναν προσπάθειες με την χρήση επιπλέον μεθόδων, όπως η Doppler υπερηχογραφία και η υπερηχογραφικά κατευθυνόμενη βιοψία των λεμφαδένων να βελτιωθεί η ακρίβεια της N σταδιοποίησης.<sup>104-106</sup> Στα αίτια υποσταδιοποίησης των λεμφαδένων περιλαμβάνονται η παρουσία μετάστασης σε λεμφαδένες εκτός του μεσοορθού, που δεν δύναται να απεικονισθούν με το EUS (π.χ λεμφαδένες κατά μήκος της κάτω μεσεντέριας ή της θυροειδούς αρτηρίας), η δυσκολία ανίχνευσης των πολύ μικρών λεμφαδένων (<5mm) και οι μικρομεταστάσεις.<sup>97</sup>

Ένας επιπλέον παράγοντας που συνεισφέρει στην βελτίωση των αποτελεσμάτων της μεθόδου είναι η εμπειρία του εξεταστή. Το EUS δεν παύει να είναι μια δυναμική εξέταση· η ερμηνεία των λαμβανομένων εικόνων γίνεται κατά την ώρα της εξέτασης και είναι υποκειμενική. Όλοι οι ερευνητές συμφωνούν ότι απαιτείται μια καμπύλη εκμάθησης της μεθόδου πριν την χρησιμοποίησή της στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για τους ασθενείς με καρκίνο του ορθού και ότι η αποκτούμενη εμπειρία βελτιώνει τα αποτελέσματα αυτής. Όμως, για τον χρόνο εκπαίδευσης που απαιτείται δεν υπάρχει συμφωνία απόψεων ή κάποια οδηγία.<sup>107-109</sup>





### Γ) Σύγκριση EUS με CT και MRI

Συνοψίζοντας, φαίνεται ότι το EUS αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο προεγχειρητικής σταδιοποίησης. Για την T σταδιοποίηση το EUS θεωρείται η πιο αξιόπιστη μέθοδος σε σχέση με την CT και MRI

(πίν. 4.5).<sup>53,54,71,73,98,110</sup>

Πίνακας 4.5. Σύγκριση μεθόδων προεγχειρητικής εκτίμησης του βάθους διήθησης (T) του ορθικού καρκίνου

	ειδικότητα	ευαισθησία	ακρίβεια
EUS	73%	94%	82%
CT	63%	78%	73%
MRI	77%	86%	82%
MRI (endorectal coil)	79%	89%	84%

Από: Frascio and Giacosa.<sup>110</sup>

Εάν ο όγκος επεκτείνεται στα γύρω σπλάχνα ή στο πυελικό τοίχωμα ή όταν θέλουμε να εκτιμήσουμε το ΚΟΕ, τότε ενδείκνυται η διασταύρωση των στοιχείων με εκείνα άλλων μεθόδων, όπως η MRI, που μπορεί να φανεί πιο ακριβής μέθοδος.<sup>16,53</sup>

Στην πρόβλεψη της κατάστασης των λεμφαδένων όλες οι μέθοδοι αντιμετωπίζουν δυσκολία. Όπως αναφέρθηκε καμιά μέθοδος δεν μπορεί να ανιχνεύσει τις μικρομεταστάσεις εντός των λεμφαδένων. Σύμφωνα με συγκριτικές μελέτες, το EUS είναι και πάλι η πιο αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης των επιχώριων λεμφαδένων, αλλά όχι και εκείνων που βρίσκονται πιο μακριά από την ζώνη εστίασης (πίν. 4.6).<sup>53,71,110</sup>

Πίνακας 4.6. Σύγκριση μεθόδων προεγχειρητικής εκτίμησης της κατάστασης των λεμφαδένων (N) στον ορθικό καρκίνο.

	ειδικότητα	ευαισθησία	ακρίβεια
EUS	73%	74%	75%
CT	78%	52%	66%
MRI	80%	62%	74%
MRI (endorectal coil)	83%	82%	82%

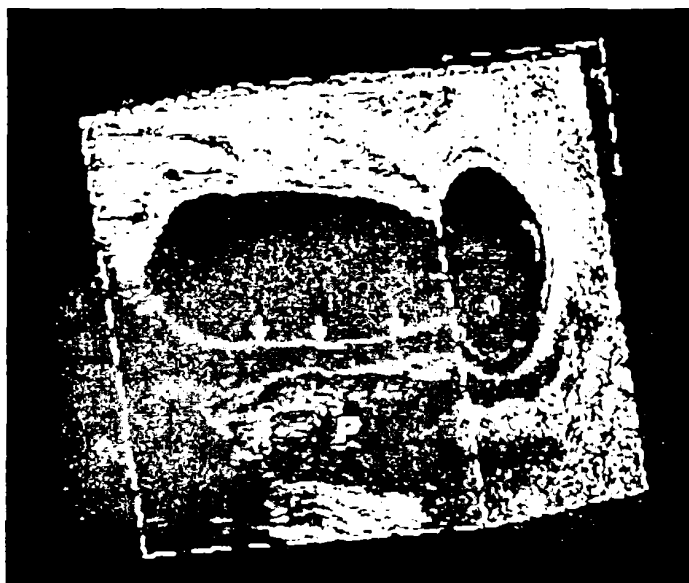
Από: Frascio and Giacosa.<sup>110</sup>



Εάν και η MRI, όπως φαίνεται και στους πίνακες, έχει παρόμοια αποτελέσματα με το EUS, θα πρέπει να τονίσουμε ότι η MRI είναι μια πολύ δαπανηρή μέθοδος, όσον αφορά την απόκτηση του εξοπλισμού, αλλά και το κόστος της ίδιας της εξέτασης. Για το λόγο αυτό δεν είναι δυνατή η εφαρμογή της σε κάθε νοσηλευτικό ίδρυμα. Αντίθετα το EUS συνδυάζει την αξιοπιστία της μεθόδου με αρκετά πιο οικονομικό πακέτο, είναι ανώδυνο, μπορεί να επαναληφθεί εύκολα, δεν χρειάζεται ιδιαίτερη προετοιμασία από τον ασθενή και δεν τον υποβάλλει στους κινδύνους της ακτινοβολίας, όπως η CT.

#### Δ) Το μέλλον του διορθικού υπερηχογραφήματος

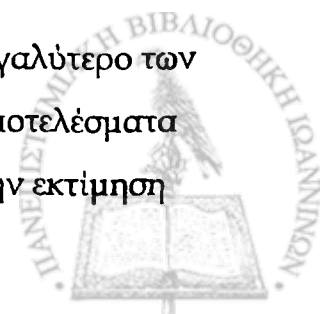
Μια νέα γενιά υπερηχογραφικών συσκευών, που έχουν τη δυνατότητα τρισδιάστατων απεικόνισεων, βρίσκεται ήδη σε εξέλιξη και τα πρώτα αποτελέσματα έχουν ήδη δημοσιευθεί (εικ. 4.9).



Εικόνα 4.9. Τρισδιάστατη απεικόνιση ενός όγκου, που διηθεί όλες τις σιβάδες του ορθού (βέλη), αλλά έχει σαφές διαχωριστικό επίπεδο από τον προστάτη (P).

Από: Hünerbein M.<sup>111</sup>

Παρότι το κόστος απόκτησης των συσκευών αυτών είναι μεγαλύτερο των συμβατικών, η τρισδιάστατη απεικόνιση υπόσχεται καλύτερα αποτελέσματα τόσο στην προεγχειρητική σταδιοποίηση των όγκων, όσο και στην εκτίμηση



των υπόλοιπων παθήσεων του ορθού. Σε αυτό συνεισφέρουν η πιο ευκρινής ανατομική απεικόνιση της περιοχής και της επέκτασης του όγκου στο χώρο, η καλύτερη εκτίμηση μικρών δομών, όπως οι λεμφαδένες, καθώς και η δυνατότητα διάκρισης του όγκου από την πέριξ αυτού φλεγμονώδη αντίδραση.

<sup>111</sup> Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες για την πλήρη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της τεχνικής αυτής.



## 5. ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

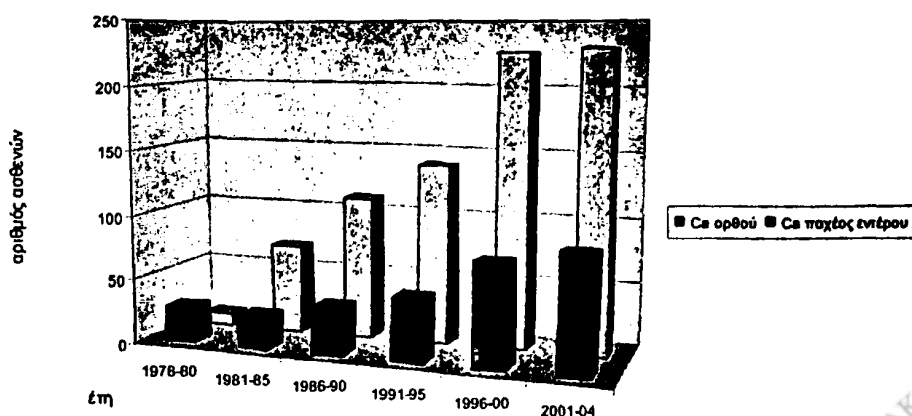
Ο ορθικός καρκίνος παραμένει ένα μείζον ιατρικό πρόβλημα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στο Ηνωμένο Βασίλειο υπολογίζονται περίπου 11.000 νέες περιπτώσεις / έτος, που συνοδεύονται από σημαντική θνητότητα (6.000 ασθενείς το 1990).<sup>112,113</sup> Αν και πρόκειται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων για ιστολογικά όμοιους τύπους νεοπλασμάτων (αδενοκαρκίνωμα), ο ορθικός καρκίνος χρήζει διαφορετικής αξιολόγησης και αντιμετώπισης από τον αντίστοιχο κολικό.

Η ανατομική εντόπιση του ορθού εντός της ελάσσονος πυέλου και οι σχέσεις του με σημαντικά πυελικά νεύρα και το σφιγκτηριακό μηχανισμό του πρωκτού είναι οι παράγοντες που δημιουργούν τη διαφορά. Αποτέλεσμα αυτών είναι η τεχνικά δύσκολη χειρουργική εξαίρεση του πάσχοντος ορθού, η οποία για το λόγο αυτό πολλές φορές είναι ατελής. Πράγματι, η συσχέτιση μεταξύ φτωχής χειρουργικής τεχνικής και αυξημένης τοπικής υποτροπής είναι πιο ισχυρή στον ορθικό καρκίνο από οποιοδήποτε άλλο όγκο.<sup>114</sup> Η τοπική υποτροπή στον ορθικό καρκίνο έχει σημαντική επίπτωση στην νοσηρότητα και θνητότητα της νόσου. Από την άλλη πλευρά, η εύκολη πρόσβαση στο ορθό θέτει το ερώτημα κατά πόσο θα ήταν εφικτή και αποτελεσματική μια λιγότερο εκτεταμένη εκτομή. Πρόσφατα στοιχεία εκτιμούν, ότι ίσως 10-15% των όγκων του ορθού, που διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο, πληρούν τα κριτήρια τοπικής εκτομής.<sup>115,116</sup> Παράλληλα, η εντόπιση στο ορθό προσφέρει την δυνατότητα χρήσης της ακτινοθεραπείας, είτε ως επικουρικής, είτε ως θεραπευτικής μεθόδου. Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της τοπικής υποτροπής, ενώ με κατάλληλη προσαρμογή της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας προκαλεί συρρίκνωση των εκτεταμένων νεοπλασμάτων. Οι μέθοδοι αυτές συνεισφέρουν στην εφαρμογή λιγότερο εκτεταμένων εκτομών και στην καλύτερη πρόγνωση των ασθενών. Η χρήση της ακτινοθεραπείας όμως, έχει συνδεθεί και με αύξηση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας.<sup>51</sup> Είναι επομένως ζωτικής σημασίας για την έκβαση των ασθενών η σωστή επιλογή αυτών, που θα ωφεληθούν από την ακτινοθεραπεία.



Έχοντας υπ' όψιν τις δυνατότητες, τις ιδιαιτερότητες και τα προβλήματα, που προκύπτουν στην αντιμετώπιση των ασθενών με ορθικό καρκίνο, γίνεται φανερό ότι ο σχεδιασμός της κατάλληλης θεραπείας είναι πρωταρχικής σημασίας. Σήμερα έχει γίνει αποδεκτό ότι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας που καθοδηγεί τους θεραπευτικούς χειρισμούς και επηρεάζει την εμφάνιση τοπικής υποτροπής είναι το στάδιο της νόσου. Η προεγχειρητική διαπίστωση της τοπικο-περιοχικής έκτασης της νόσου, και ιδιαίτερα της ύπαρξης διηθημένων λεμφαδένων, είναι αυτή που θα καθοδηγήσει το θεραπευτικό σχεδιασμό.<sup>53,65,117</sup> Η προεγχειρητική σταδιοποίηση προσφέρει την δυνατότητα να αναγνωρίσουμε τους ασθενείς με πρώιμη μορφή καρκίνου (T<sub>1</sub> όγκοι), που δύναται να αντιμετωπισθούν εξίσου αποτελεσματικά με τοπική εκτομή.<sup>65,118</sup> Παράλληλα στους ασθενείς με προχωρημένη τοπικά νόσο (T<sub>3</sub> ή T<sub>4</sub> όγκοι) η εφαρμογή προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας αποβλέπει στην διευκόλυνση της θεραπευτικών εκτομών και την βελτίωση της πρόγνωσης και επιβίωσης.<sup>51</sup> Η εξατομίκευση της θεραπείας προσφέρει στους ασθενείς την ογκολογικά ορθότερη επέμβαση, εκπληρώνοντας και την επιθυμία τους για διατήρηση της εικόνας και των λειτουργιών του σώματος, που χαρακτηρίζουν μια ποιοτική ζωή.

Στην Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων παρατηρήθηκε τα τελευταία χρόνια μια σταδιακή αύξηση του αριθμού των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, που προσέρχονται προς αντιμετώπιση (εικ. 5.1).



Εικόνα 5.1. Αναπαράσταση της αυξητικής τάσης του ορθοκολικού καρκίνου στην Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων τα τελευταία 25 χρόνια



Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τις εξελίξεις στον τομέα της θεραπείας του ορθικού καρκίνου μας ώθησε στην ενασχόληση με την προεγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου. Για τον σκοπό αυτό επιλέξαμε το διορθικό υπερηχογράφημα (EUS), ως μέθοδο σταδιοποίησης, αφού στην διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας το EUS αποτελεί διεθνώς την πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδο εκτίμησης της τοπικοπεριοχικής επέκτασης της νεοπλασματικής νόσου αυτής της περιοχής.<sup>53,54, 71,73,98,110</sup>

Όπως αναφέρθηκε, το EUS έχει παρουσιάσει διεθνώς τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα στην εκτίμηση, τόσο του βάθους διήθησης του τοιχώματος του ορθού, όσο και της κατάστασης των λεμφαδένων, παρότι παρουσιάζεται μεταξύ των μελετών μια διακύμανση της ακρίβειάς του, τόσο στην T όσο και στην N σταδιοποίηση (67-97% και 62-83% αντίστοιχα).<sup>53,110</sup> Από τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αξιολογήθηκαν θετικά η οικονομικά προσιτή απόκτηση του εξοπλισμού στα πλαίσια μιας χειρουργικής κλινικής και η εύκολη εφαρμογή και η ανοχή της μεθόδου από τον ασθενή. Όπως έχει δείξει η διεθνής εμπειρία, το EUS μπορεί να εφαρμοσθεί σε επίπεδο κλινικής μελέτης και από μη ειδικό ακτινοδιαγνώστη ιατρό.<sup>89</sup> Στην περίπτωση αυτή, ο κλινικός ιατρός μπορεί να έχει μια ολοκληρωμένη εικόνα της περιοχής, ιδιαίτερα σημαντική για τον διεγχειρητικό προσανατολισμό.

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η προεγχειρητική διαπίστωση του σταδίου στους ασθενείς μας με ορθικό καρκίνο, με τη μέθοδο του EUS. Σε πρώτη φάση σκοπός μας ήταν η αξιολόγηση της μεθόδου ως προς την αποτελεσματικότητα της στην εκτίμηση του βάθους διήθησης του εντερικού τοιχώματος και της διήθησης ή μη των επιχώριων λεμφαδένων. Παράλληλα προσπαθήσαμε να εντοπίσουμε τους περιορισμούς και τις δυσκολίες στην εφαρμογή της μεθόδου. Σε αργότερο χρόνο ο στόχος μας είναι, έχοντας ως βασικές προϋποθέσεις την επίτευξη της βέλτιστης και σταθερής απόδοσης στην σταδιοποίηση και την τυποποίηση της μεθόδου στους ασθενείς μας, να είμαστε σε θέση να χρησιμοποιήσουμε τα αποτελέσματά της ως κύριους άξονες στην εφαρμογή των θεραπευτικών μεθόδων.



**Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 6. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 6.1 Υλικό

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθησαν τελικά 43 ασθενείς, οι οποίοι εισήχθησαν προς αντιμετώπιση στην Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο 2000 έως τον Σεπτέμβριο 2004. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστολογικά διαγνωσμένο αδενοκαρκίνωμα ορθού. Η ιστολογική διάγνωση έγινε με εξέταση βιοψτικού υλικού, που πάρθηκε κατά την κολοσκόπηση. Η μελέτη έγινε προοπτικά βάσει λεπτομερούς πρωτοκόλλου. Μεταξύ των ασθενών ήταν 32 άνδρες (74%) και 11 γυναίκες (26%), με ηλικία που κυμαινόταν από 38 έως 89 έτη (μέσος όρος 71,5 έτη, διάμεσος τιμή 72 έτη). Σε όλους τους ασθενείς έγινε προεγχειρητική εκτίμηση της τοπικο-περιοχικής επέκτασης της νόσου με την χρήση του EUS. Οι ανωτέρω 43 ασθενείς προήλθαν από την αρχική εκτίμηση 80 ασθενών. Οι υπόλοιποι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη, λόγω μη ολοκλήρωσης της εξέτασης, προηγηθείσας χειρουργικής επέμβασης στην περιοχή, υποτροπής του όγκου ή μη συμμόρφωσης στην προταθείσα αγωγή. Παράγοντες που συνετέλεσαν στην μη ολοκλήρωση της εξέτασης ήταν: α) το μεγάλο μέγεθος του όγκου ή η στένωση, που προκαλούσε ο όγκος στον εντερικό αυλό, η οποία δεν επέτρεψε τη δίοδο του ηχοβολέα, β) η υψηλή εντόπιση του όγκου στο ορθό (ανώτερο τριτημόριο) και γ) η δυσανεξία μερικών ασθενών κατά την εφαρμογή της μεθόδου.

### 6.2 Μέθοδοι

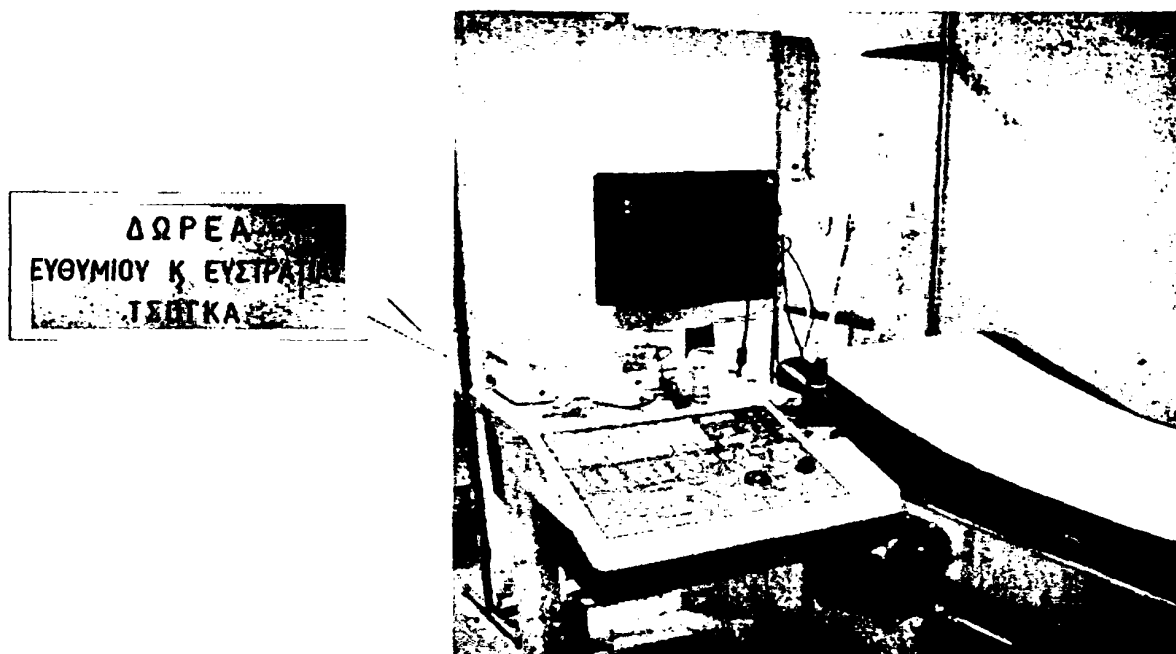
Οι ασθενείς μελετήθηκαν με το διορθικό υπερηχογράφημα (EUS) μετά την εισαγωγή τους στην Κλινική και ακολούθησε η ενδεικνυόμενη θεραπεία μέσα σε χρονικό διάστημα 5 ημερών. Όλες οι εξετάσεις έγιναν από τον ίδιο εξεταστή-συγγραφέα της Διατριβής, ο οποίος ενασχολήθηκε επισταμένα με το EUS και απέκτησε εμπειρία σε αυτό με την εφαρμογή του σε καλοήθεις παθήσεις του ορθοπρωκτικού σωλήνα.

Για την μελέτη χρησιμοποιήθηκε η υπερηχοτομογραφική συσκευή Panther Ultrasound Scanner τύπου 2002 ADI της εταιρίας Brtuel & Kjaer® με



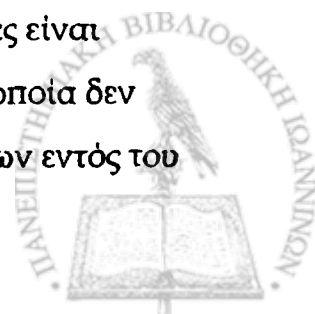


κεφαλή υπερήχων της ίδιας εταιρίας τύπου 1850 και περιστρεφόμενο ηχοβολέα 7MHz, εστιακής απόστασης 2-5cm (εικ. 6.1). Η κεφαλή υπερήχων έχει επίμηκες σχήμα με στέλεχος, που φέρει βαθμονομημένη κλίμακα, μήκους 24 cm. Ο ηχοβολέας καλύπτεται με μπαλόνι από latex, το οποίο γεμίζει με νερό μέσω ειδικής κάνουλας.



Εικόνα 6.1. Η συσκευή υπερήχων της μελέτης με την ενδοορθική κεφαλή.

Πριν την εξέταση γίνεται κένωση του ορθού με την χορήγηση μικρού υποκλυσμού (fleet enema) προς αποφυγή του φαινομένου του «ψευδοόγκου», που προκαλείται από την παραμονή κοπρανώδους υλικού εντός του αυλού. Η εξέταση πραγματοποιείται με τον ασθενή σε πλήρη συνείδηση, χωρίς να είναι απαραίτητη οποιοδήποτε είδους καταστολή. Ο ασθενής τοποθετείται κλινήρης επί της εξεταστικής κλίνης σε αριστερή πλαγία θέση. Ακολουθεί δακτυλική εξέταση του ορθού για δύο κυρίως λόγους: πρώτον, γιατί πρέπει να γίνει κλινικός εντοπισμός της απόστασης του όγκου από τον δακτύλιο και δεύτερον για να έχουμε υπ' όψιν μας τις τυχόν ανατομικές δυσκολίες (γωνιώσεις), που θα πρέπει να παρακάμψουμε. Οι ενέργειες αυτές είναι απαραίτητες για την προώθηση της κεφαλής εντός του ορθού, η οποία δεν γίνεται υπό όραση. Κατά την εισαγωγή της κεφαλής των υπερήχων εντός του



ορθού το μπαλόνι είναι άδειο από νερό. Αφού προωθήσουμε την κεφαλή σε βάθος πέραν του εκτιμώμενου με την δακτυλική εξέταση του όγκου και το οποίο μετρούμε με την κλίμακα, γεμίζουμε το μπαλόνι με 20-40ml νερό, ώστε να διατεινουμε το τοίχωμα του ορθού και να αποκτηθεί η επιθυμητή ακουστική συνέχεια. Η υπερηχογραφική σάρωση θα πρέπει να ξεκινάει μερικά εκατοστά πάνω από τον όγκο, διότι οι τυχόν μεταστατικοί λεμφαδένες εδράζονται συνήθως σε επίπεδο αντίστοιχο ή υψηλότερο του όγκου. Στη συνέχεια η κεφαλή αποσύρεται σταδιακά λαμβάνοντας εικόνες, τόσο από το μεσοορθό, όσο και από τον όγκο. Στο επίπεδο του όγκου γίνεται εστίαση και μεγέθυνση της εικόνας, ώστε να απεικονισθούν πλήρως οι στιβάδες του ορθού.

Οι όγκοι του ορθού απεικονίζονται υπερηχογραφικά ως υποηχοϊκοί σχηματισμοί, που εξορμώνται από τον αυλό και επεκτείνονται διηθώντας το τοίχωμα. Η εκτίμηση του βάθους διήθησης του τοιχώματος του ορθού γίνεται με το σύστημα uTNM, που προτάθηκε από τους Hildebrandt και Feifel και αναφέρθηκε λεπτομερώς στο γενικό μέρος.<sup>66</sup> Οι λεμφαδένες του μεσοορθού απεικονίζονται ως ωοειδείς ή σφαιρικοί σχηματισμοί και βρίσκονται συνήθως κοντά στον όγκο. Θεωρείται ότι οι υποηχοϊκοί ή μικτής ηχογένειας λεμφαδένες είναι διηθημένοι, ενώ οι υπερηχοϊκοί αντιδραστικοί.<sup>92</sup> Με βάση τα υπερηχογραφικά ευρήματα γίνεται πρόβλεψη της τοπικο-περιοχικής επέκτασης της νόσου, σύμφωνα με την TNM σταδιοποίηση.<sup>11</sup> Οι επιχώριοι λεμφαδένες χαρακτηρίζονται ως N<sub>0</sub> και N<sub>+</sub>, εάν είναι αρνητικοί ή θετικοί νεοπλασματικής μετάστασης αντίστοιχα.

Οι ασθενείς μόλις ολοκληρώσουν τον προεγχειρητικό έλεγχο οδηγούνται στο χειρουργείο. Σε τρεις ασθενείς με προχωρημένη τοπικά νόσο (T<sub>4</sub>) εφαρμόστηκε προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία με σκοπό την συρρίκνωση του όγκου. Ακολούθησε επανασταδιοποίηση με το EUS και η χειρουργική θεραπεία.<sup>93</sup> Οι ασθενείς αυτοί εκτιμήθηκαν ξεχωριστά από τους υπολοίπους, όσον αφορά την προεγχειρητική υπερηχογραφική πρόβλεψη του σταδίου.

Το είδος της επέμβασης ήταν ανάλογο της εντόπισης του όγκου, των τοπικών συνθηκών και της εκτίμησης του χειρουργού. Το χειρουργικό



παρασκευάσμα αποστέλλεται για ιστολογική εξέταση στο εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας (εικ. 6.2). Αφού γίνει η μονιμοποίηση του παρασκευάσματος με διάλυμα φορμαλδεύδης 10%, κόβονται τεμάχια από τον όγκο και το περίξ υγιές εντερικό τοίχωμα και ανευρίσκονται στο περικολικό λίπος οι επιχώριοι λεμφαδένες. Τα ιστοτεμάχια αυτά, αφού εγκλεισθούν σε κύβους παραφίνης τέμνονται σε μικροτόμο (πάχος τομής 5 $\mu$ m) και τοποθετούνται σε αντικειμενοφόρες πλάκες.



Εικόνα 6.2. Παρασκευάσμα εκτομής ορθού. Διακρίνεται ο όγκος (βέλος), ο οποίος έχει διαταμεί στο μέσον του και διηθεί σε βάθος όλο το εντερικό τοίχωμα.

Ακολουθεί χρώση του παρασκευάσματος με αιματοξυλίνη - εοσίνη και μικροσκοπική εξέταση των ιστοτεμαχίων. Στην εξέταση προσδιορίζονται το βάθος διήθησης του νεοπλάσματος, τα χειρουργικά όρια εκτομής, ο βαθμός δεσμοπλαστικής αντίδρασης και οιδήματος του όγκου (εικ. 6.3). Στους λεμφαδένες του μεσοορθού εκτιμάται το μέγεθος, η ύπαρξη μακρο- (>2mm) ή μικρο- ( $\leq$ 2mm) μεταστάσεων και η ύπαρξη αντιδραστικής λεμφαδενίτιδας.

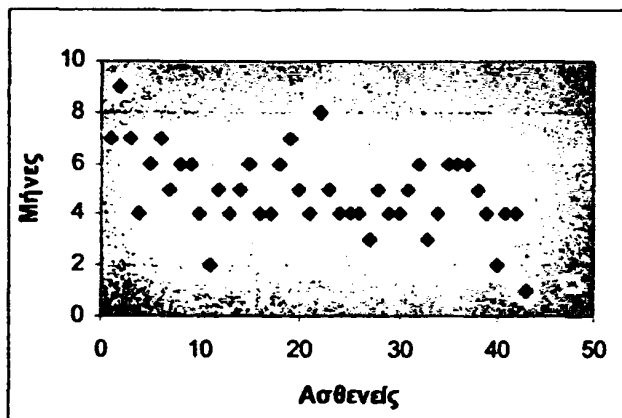


Εικόνα 6.3. Ιστολογικό παρασκεύασμα αδενοκαρκινώματος ορθού (T), το οποίο διηθεί το μεγαλύτερο τμήμα της μυϊκής σιβάδας (M).

Τα προεγχειρητικά υπερηχογραφικά ευρήματα (uTN) συγκρίνονται προοπτικά με τα ιστολογικά ευρήματα (pTN). Από τη σύγκριση αυτή θα αξιολογηθεί το EUS ως μέθοδος προεγχειρητικής σταδιοποίησης. Συγκεκριμένα υπολογίζεται η ακρίβεια, η ειδικότητα, η ευαισθησία, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία. Όταν παρατηρούνται σφάλματα στην EUS σταδιοποίηση, τότε γίνεται ανασκόπηση των παρασκευασμάτων για την εντόπιση της αιτίας αυτών. Η σύγκριση των ποσοστών συμφωνίας στην T και N σταδιοποίηση με παρουσία φλεγμονώδους-δεσμοπλαστικής αντίδρασης ή οιδήματος και αντιδραστικής λεμφαδενίτιδας ή μικρομετάστασης αντίστοιχα έγινε με τη δοκιμασία  $\chi^2$ . Χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση Yates ή το Fisher exact test κατά περίπτωση. Στην σύγκριση του μεγέθους μεταξύ των διηθημένων και μη λεμφαδένων έγινε χρήση των μέσων τιμών αυτών και του t test. Στατιστικά σημαντικοί θεωρήθηκαν οι συγκρινόμενοι παράμετροι, όταν  $p < 0.005$ .

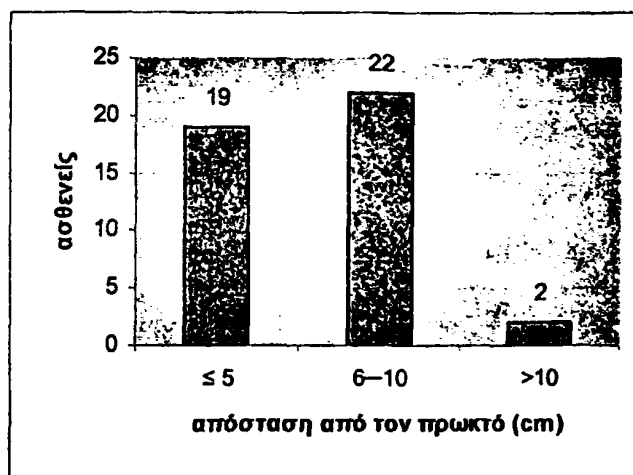
## 7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το κυρίαρχο σύμπτωμα που οδήγησε τους ασθενείς σε διαγνωστικό έλεγχο ήταν η απώλεια αίματος με τις κενώσεις από το ορθό (98%). Λιγότερο συχνά συμπτώματα περιελάμβαναν τον τεινεσμό, την αποβολή βλέννης από το ορθό και την δυσκοιλιότητα. Ο μέσος χρόνος διάρκειας των συμπτωμάτων μέχρι την αναζήτηση ιατρικής βοήθειας ήταν περίπου 5 μήνες (εικ. 7.1).



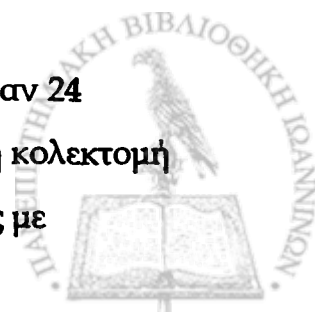
Εικόνα 7.1. Κατανομή του χρόνου που μεσολάβησε από την πρώτη εκδήλωση μέχρι την διάγνωση της νόσου στους ασθενείς της μελέτης.

Η εντόπιση των νεοπλασμάτων στο ορθό αφορούσε το κατώτερο τριτημόριο στο 42% των ασθενών, το μέσο τριτημόριο στο 53% των ασθενών και το άνω τριτημόριο στο 5 % των ασθενών (εικ. 7.2).



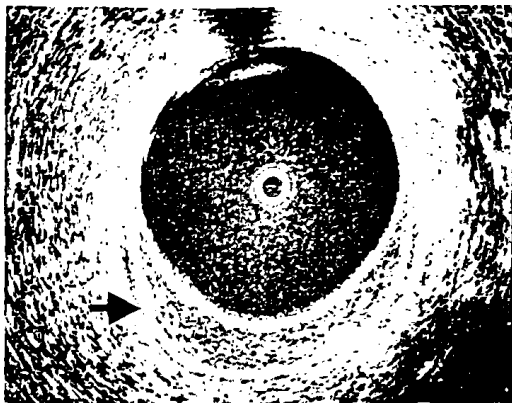
Εικόνα 7.2. Εντόπιση των όγκων του ορθού στους ασθενείς της μελέτης

Οι επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν στους ασθενείς ήταν 24 κοιλιοπερινεϊκές εκτμήσεις, 14 χαμηλές πρόσθιες εκτομές, μία ολική κολεκτομή και 3 τοπικές εκτομές. Οι τοπικές εκτομές αφορούσαν 2 ασθενείς με

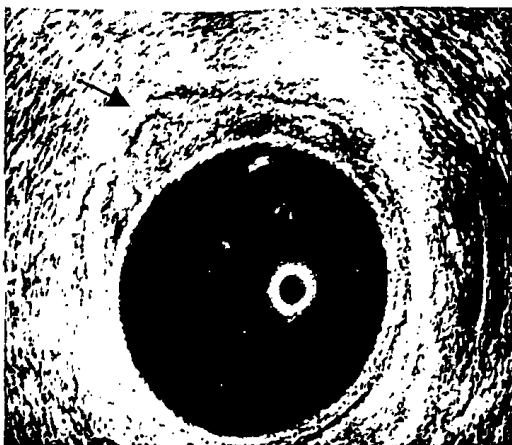


εξαλλαγέντα πολύποδα ορθού και έναν ασθενή με δευτεροπαθή εντόπιση αδενοκαρκινώματος του σιγμοειδούς στον πρωκτικό σωλήνα. Ο τελευταίος ασθενής αντιμετωπίστηκε με τοπική εκτομή και χημειο-ακτινοθεραπεία, λόγω άρνησης του στην προταθείσα κοιλιοπερινεϊκή εκτομή.

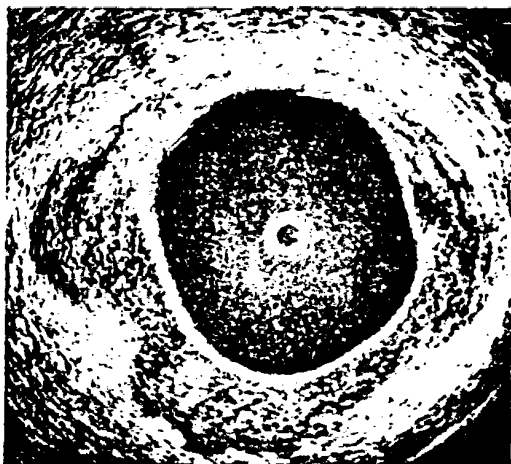
Στην προεγχειρητική εκτίμηση του βάθους διήθησης (T), στους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία, το EUS σταδιοποίησε σωστά 1/3 T<sub>1</sub>, 6/7 T<sub>2</sub> και 26/30 T<sub>3</sub> όγκους εμφανίζοντας συνολική ακρίβεια 83% (εικ. 7.3, 7.4 και 7.5). Το EUS υποσταδιοποίησε το 7% των όγκων και υπερσταδιοποίησε το 10% αυτών (πίν. 7.1). Στην εκτίμηση της διήθησης του εντερικού τοιχώματος από τον όγκο το EUS εμφάνισε ειδικότητα 90% , ευαισθησία 90% , θετική προγνωστική αξία 96% και αρνητική προγνωστική αξία 75%.



Εικόνα 7.3. EUS απεικόνιση ενός T<sub>1</sub> όγκου. Διακρίνεται σαφώς η υπερηχοϊκή υποβλεννογόνιος (κίτρινο βέλος) και η υποηχοϊκή μυϊκή στιβάδα (μαύρο βέλος).



Εικόνα 7.4. EUS απεικόνιση ενός T<sub>2</sub> όγκου με διήθηση της μυϊκής στιβάδας (βέλος).



Εικόνα 7.5. T<sub>3</sub> όγκος ορθού με διάσπαση της μυϊκής στιβάδας και διήθηση του περικολικού λίπους

Πίνακας 7.1. Διήθηση τοιχώματος του ορθού: EUS (uT) έναντι ιστολογικής εξέτασης (pT)

	pT <sub>1</sub>	pT <sub>2</sub>	pT <sub>3</sub>	pT <sub>4</sub>	σύνολο (n)	υπερσταδιο- ποίηση (%)	οποσταδιο- ποίηση (%)	ακρίβεια
uT <sub>1</sub>	1	0	0	0	1			100
uT <sub>2</sub>	2	6	3	0	11	18	27	54
uT <sub>3</sub>	0	1	26	0	27	4		96
uT <sub>4</sub>	0	0	1	0	1	100		0
σύνολο	3	7	30	0	40	10	7	83

Το συχνότερο σφάλμα στην T σταδιοποίηση ήταν η υπερσταδιοποίηση. Από τους 4 ασθενείς, που υπερεκτιμήθηκε το στάδιο τους, σε δύο ασθενείς υπήρχε οίδημα πέριξ του όγκου. Επιπλέον στον ένα ασθενή βρέθηκε διήθηση κατά το 1/3 της μυϊκής στιβάδας. Στον τρίτο ασθενή, που σταδιοποιήθηκε ως T<sub>2</sub>, δεν βρέθηκε διήθηση της μυϊκής στιβάδας. Στον τέταρτο ασθενή, που σταδιοποιήθηκε ως T<sub>4</sub>, βρέθηκε διήθηση μέχρι 4mm πριν το υγιές πλάγιο όριο. Επιπλέον σε 3/4 ασθενείς βρέθηκε δεσμοπλαστική αντίδραση στον όγκο (εικ. 7.6).





Εικόνα 7.6. Ιστολογικό παρασκεύασμα από αδenoκαρκίνωμα του ορθού. Διακρίνεται η έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση του όγκου (βέλη). [χρώση αιματοξυλίνης- εοσίνης x 400]

Στους 3 ασθενείς, που υποσταδιοποιήθηκαν, η ιστολογική εξέταση ανέδειξε διήθηση του περικολικού λίπους σε βάθος 1, 3 και 4 mm αντίστοιχα.

Η επίδραση της δεσμοπλαστικής αντίδρασης και του οιδήματος στην ακριβή T σταδιοποίηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική (πίν. 7.2).

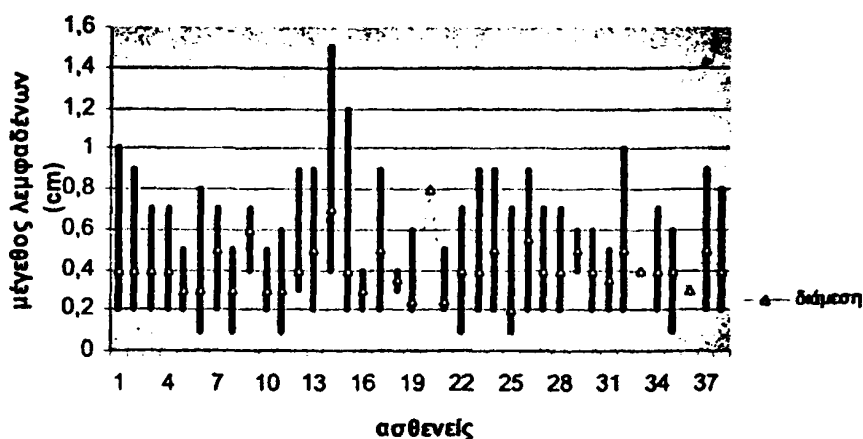
Πίνακας 7.2. Επίδραση α) της δεσμοπλαστικής αντίδρασης και β) του οιδήματος στην συμφωνία των αποτελεσμάτων μεταξύ uT και pT.

A)		δεσμοπλαστική αντίδραση	
		ναι	όχι
συμφωνία T σταδιοποίησης (uT/pT)	ναι	14	19
	όχι	5	2
p: 0.33, n.s			
B)		οίδημα	
		ναι	όχι
συμφωνία T σταδιοποίησης (uT/pT)	ναι	10	23
	όχι	4	3
p: 0.36, n.			

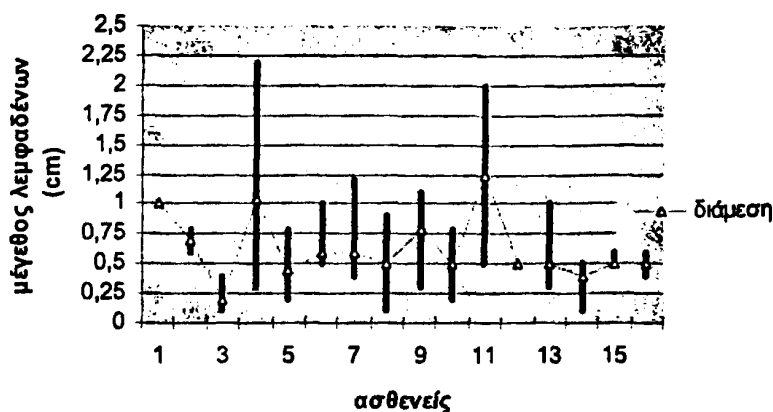




Η εκτίμηση της κατάστασης των λεμφαδένων του μεσοορθού έγινε στους 40/43 ασθενείς, γιατί όπως προαναφέρθηκε 3 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με τοπική εκτομή. Ως εκ τούτου ήταν αδύνατη η αφαίρεση και αξιολόγηση των περιοχικών λεμφαδένων. Ο αριθμός των αφαιρεθέντων λεμφαδένων ανά χειρουργικό παρασκεύασμα εμφάνισε μεγάλη ποικιλία από 1 έως 43 λεμφαδένες (διάμεσος τιμή: 14 λεμφαδένες). Το μέγεθος των επιχώριων λεμφαδένων εμφάνισε διακύμανση ακόμη και στον ίδιο ασθενή. Φάνηκε ότι ανάλογα με τη ύπαρξη ή μη διήθησης από το νεόπλασμα η διαφορά του μεγέθους ήταν μικρή (εικ. 7.7, 7.8).



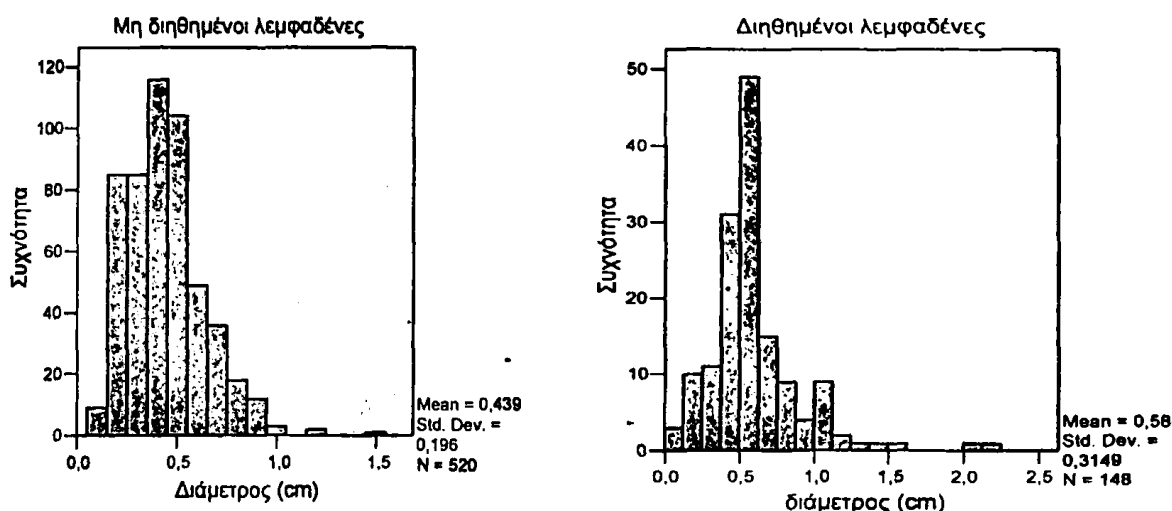
Εικόνα 7.7. Διακύμανση μεγέθους μη διηθημένων λεμφαδένων μεσοορθού ανά ασθενή



Εικόνα 7.8. Διακύμανση μεγέθους διηθημένων λεμφαδένων μεσοορθού ανά ασθενή

Στους μη διηθημένους λεμφαδένες το μέγεθος κυμάνθηκε από 0,1-1,5 cm [μέση τιμή 0,4 cm] και στους διηθημένους από 0,1-2, 2 cm [μέση τιμή 0,6 cm]. Από την σύγκριση των μέσων τιμών του μεγέθους στις δύο κατηγορίες των λεμφαδένων

προέκυψε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0.001$ ). Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων φάνηκε ότι οι λεμφαδένες με μέγεθος μεγαλύτερο από 0,5cm είναι διηθημένοι σε μεγαλύτερο ποσοστό 43% έναντι 23% να είναι μη διηθημένοι. Οι λεμφαδένες με διάμετρο 0,4-0,5 cm εμφανίζουν παρόμοιο ποσοστό διήθησης ή μη (42%). Οι λεμφαδένες με διάμετρο μικρότερη από 0,3cm εμφανίζουν διήθηση σε μικρότερο ποσοστό 16% έναντι 35% μη διήθησης (εικ. 7.9, 7.10)



Εικόνες 7.9 και 7.10. Κατανομή της συχνότητας της διαμέτρου των επιχώριων λεμφαδένων ανάλογα με την ύπαρξη ή μη διήθησης από το νεόπλασμα

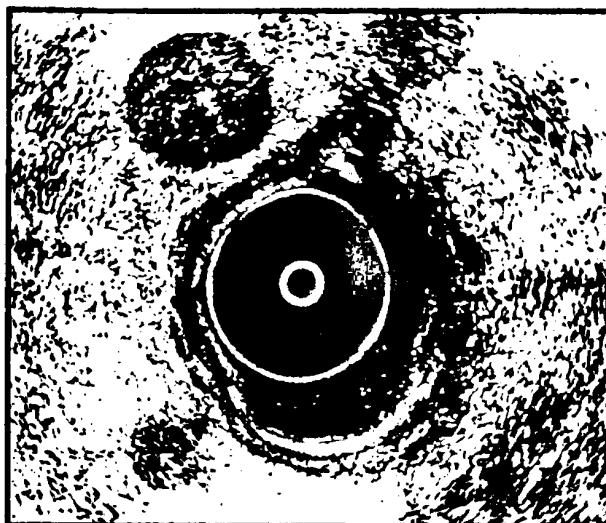
Λεμφαδενική διήθηση παρατηρήθηκε σε 0/3 T<sub>1</sub> ασθενείς (0%), 1/8 T<sub>2</sub> ασθενείς (12,5%) και 15/32 T<sub>3</sub> ασθενείς (47%). Το διορθικό υπερηχογράφημα εκτίμησε σωστά την κατάσταση των λεμφαδένων στους 22/37 ασθενείς εμφανίζοντας ακρίβεια 59% (πίν. 7.3) (εικ. 7.11). Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 53% και η ειδικότητα 64%. Υπερσταδιοποίηση της κατάστασης των λεμφαδένων υπήρξε στο 22% των ασθενών, ενώ υποσταδιοποίηση στο 19%. Η θετική προγνωστική αξία ήταν 50% και η αρνητική προγνωστική αξία ήταν 67%.

Το μέγεθος που μετρήσαμε στους εκτιμώμενους ως διηθημένους λεμφαδένες ήταν μεγαλύτερο ή ίσο των 4 mm.



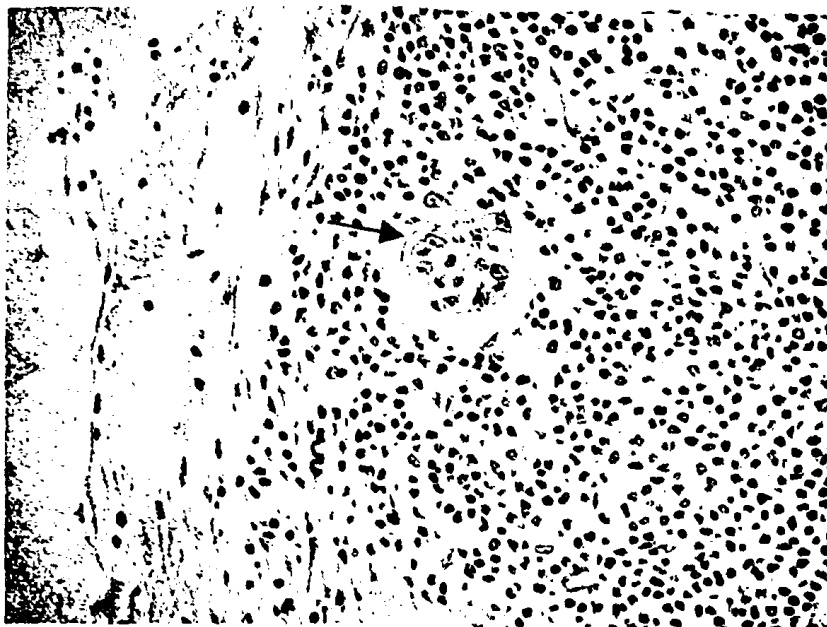
Πίνακας 7.3. Εκτίμηση λεμφαδενικής μετάστασης στο μεσοορθό: EUS (uN) έναντι ιστολογικής εξέτασης (pN)

	p N0	p N+	σύνολο (n)	υπερσταδιοποίηση (%)	υποσταδιοποίηση (%)	ακρίβεια
uN <sub>0</sub>	14	7	21		33	67
uN+	8	8	16	50		50
σύνολο	22	15	37	22	19	59



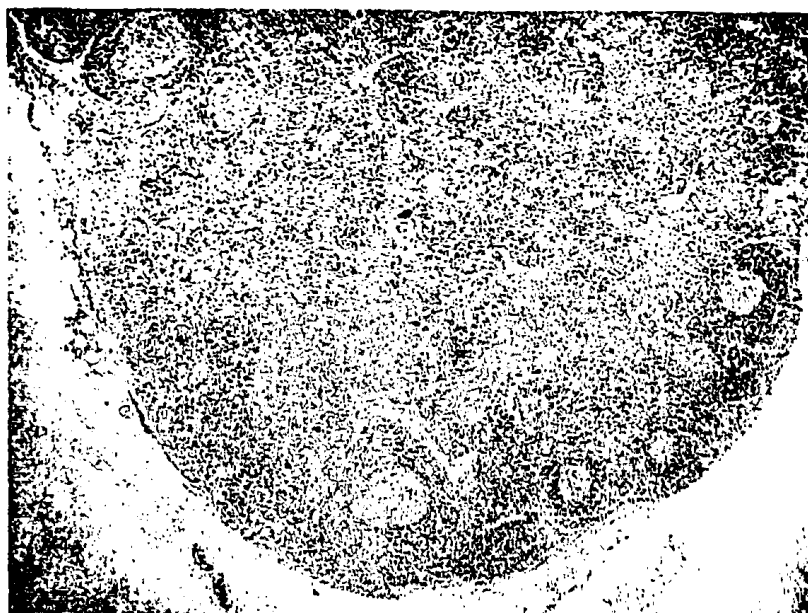
Εικόνα 7.11. Ευμεγέθεις διηθημένοι λεμφαδένες μεσοορθού. Διακρίνεται η υποηχοϊκή δομή και το ομαλό περίγραμμα

Από τους 7 ασθενείς που υποσταδιοποιήθηκαν στην λεμφαδενική εκτίμηση οι 2 ασθενείς είχαν θετικούς λεμφαδένες και με μικρομεταστάσεις, το μέγεθος των οποίων δεν ξεπερνούσε τα 0,3cm (εικ.7.12).



Εικόνα 7.12 . Ιστολογικό παρασκεύασμα λεμφαδένα μεσοορθού. Διακρίνεται η εστία μικρομετάστασης από τον όγκο του ορθού (βέλος)  
[χρώση αιματοξυλίνης- εοσίνης x 400]

Στο σύνολο των ασθενών που υπερσταδιοποιήθηκαν (8 ασθενείς) παρατηρήθηκε αντιδραστική λεμφαδενίτιδα (εικ. 7.13).



Εικόνα 7.13. Ιστολογικό παρασκεύασμα λεμφαδένα μεσοορθού, ο οποίος παρουσιάζει αντιδραστική λεμφαδενίτιδα.  
[χρώση αιματοξυλίνης- εοσίνης x 100]

Παρότι, οι παράγοντες αυτοί πιθανώς έπαιξαν κάποιο ρόλο στην ασυμφωνία μεταξύ uN και pN, η επίδρασή τους δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική (πίν. 7.4).

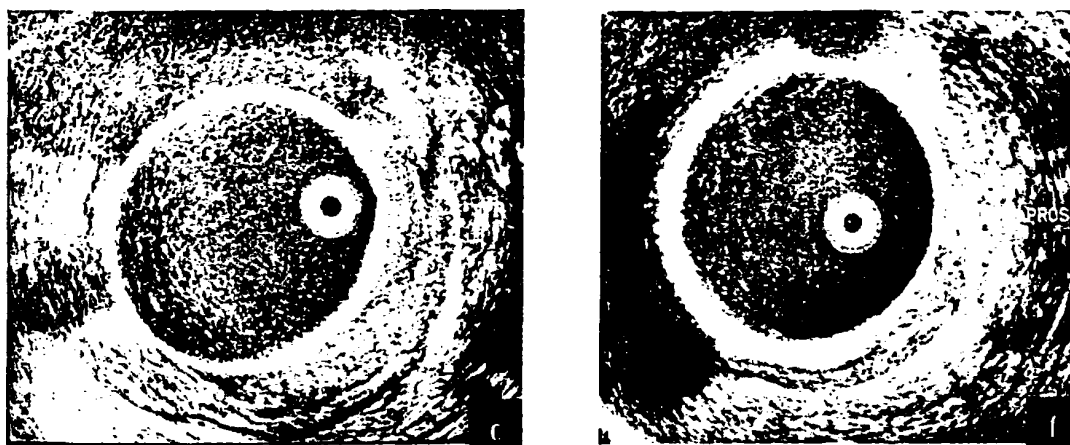
Πίνακας 7.4. Επίδραση α) της αντιδραστικής λεμφαδενίτιδας και β) των μικρομεταστάσεων στην συμφωνία των αποτελεσμάτων μεταξύ uN και pN.

α)		αντιδραστική λεμφαδενίτιδα	
		ναι	όχι
συμφωνία N σταδιοποίησης (uN/pN)	ναι	15	7
	όχι	14	1
p: 0.16, n.s			

β)		μικρομεταστάσεις	
		ναι	όχι
συμφωνία N σταδιοποίησης (uN/pN)	ναι	1	21
	όχι	3	12
p: 0.28, n.s (Fisher exact)			

Στους ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία είχε εκτιμηθεί αρχικά με το EUS ότι υπήρχε διήθηση των γύρω οργάνων, δηλαδή σταδιοποιήθηκαν ως T<sub>4</sub>. Στο εύρημα αυτό συνηγορούσε η κλινική εξέταση και η γενομένη αξονική τομογραφία κάτω κοιλίας. Με το πέρας του κύκλου της χημειο-ακτινοθεραπείας και πριν τη χειρουργική θεραπεία έγινε επανασταδιοποίηση με το EUS (εικ. 7.14).



Εικόνα 7.14. Απεικόνιση με το EUS ενός όγκου του προσθίου τοιχώματος του ορθού.

α) Πριν την ακτινο-χημειοθεραπεία: ο όγκος έρχεται σε επαφή με την οπίσθια επιφάνεια του προστάτη [PR] (uT<sub>4</sub>). β) Μετά την ακτινο-χημειοθεραπεία: ο όγκος (T) είναι συρρικνωμένος και υπάρχει σαφές επίπεδο αποκόλλησης από τον προστάτη [PROS] (uT<sub>3</sub>).



Στους δύο ασθενείς υπήρξε αποτυχία στην νέα πρόβλεψη του βάθους διήθησης του τοιχώματος του ορθού. Συγκεκριμένα ο ένας ασθενής υποσταδιοποιήθηκε και ο άλλος υπερσταδιοποιήθηκε. Ο τρίτος ασθενής σταδιοποιήθηκε σωστά κατά T (πίν. 7.5). Κύριο ιστολογικό χαρακτηριστικό των ακτινοβολιθέντων όγκων ήταν το έντονο οίδημα (εικ. 7.15).



Εικόνα 7.15. Ιστολογικό παρασκεύασμα ακτινοβοληθέντος καρκίνου του ορθού. Χαρακτηριστική είναι η έντονη παρουσία οιδήματος (βέλη) [χρώση αιματοξυλίνης- εοσίνης x 100]

Ο ασθενής που υποσταδιοποιήθηκε παρουσίαζε διήθηση μέχρι και του 1/2 της μυϊκής στιβάδας. Η πρόβλεψη της κατάστασης των λεμφαδένων με το EUS ήταν σωστή σε όλους [ακρίβεια 100%] (πίν. 7.5).

Πίνακας 7.5. Εκτίμηση του σταδίου T, N στους ασθενείς με προεγχειρητική ακτινο-χημειοθεραπεία

	pT <sub>2</sub>	pT <sub>3</sub>	pN <sub>0</sub>	pN <sub>+</sub>
uT <sub>2</sub>		1		
uT <sub>3</sub>	1	1		
uN <sub>0</sub>			2	
uN <sub>+</sub>				1



Συνολικά, ακριβής πρόβλεψη τόσο του σταδίου T όσο και του σταδίου N στον ίδιο ασθενή παρατηρήσαμε στο 50% των περιπτώσεων (20/40 ασθενείς). Στις υπόλοιπες περιπτώσεις σε 12 ασθενείς (30%) υπήρξε συμφωνία T και ασυμφωνία N σταδιοποίησης, σε 5 ασθενείς (13%) ασυμφωνία T και συμφωνία N σταδιοποίησης, ενώ σε 3 ασθενείς (7%) υπήρξε αποτυχία στην T και N σταδιοποίηση. Από τους 3 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τοπική εκτομή, οι δύο εκτιμήθηκαν ακριβώς στην T σταδιοποίηση, ενώ ο ένας υπερσταδιοποιήθηκε (πίν. 7.6).

Πίνακας 7.6. Συμφωνία ή μη μεταξύ uTN και pTN στον ίδιο ασθενή

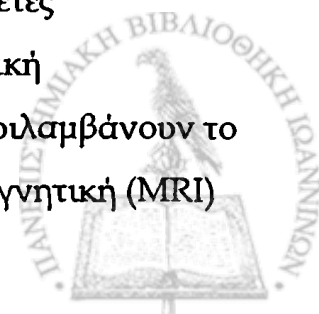
	συμφωνία N	ασυμφωνία N	μη εκτίμηση N
συμφωνία T	20	12	2
ασυμφωνία T	5	3	1



## 8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η θεραπευτική προσέγγιση του ορθικού καρκίνου παρουσιάζει μια σταδιακή εξέλιξη τα τελευταία χρόνια. Κύριο χαρακτηριστικό αυτής είναι η εφαρμογή νέων επικουρικών ή χειρουργικών θεραπειών, καθώς και η διάθεση για λιγότερο ακρωτηριαστικές επεμβάσεις. Η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή έχει ήδη περιορισθεί στο 18% των όγκων του ορθού και έχει αντικατασταθεί στην πράξη και τη συνείδηση των χειρουργών από επεμβάσεις που σέβονται τους σφιγκτήρες, ενώ σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να εφαρμοσθεί τοπική εκτομή του νεοπλάσματος.<sup>7,41,42</sup> Σε αυτό συνετέλεσαν η διαπίστωση της σημαντικότητας της εκτομής του μεσοορθού<sup>8,47,48</sup>, η εξέλιξη των χειρουργικών εργαλείων και η σημαντική προσφορά της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στον τοπικό έλεγχο της νόσου<sup>9,49</sup>. Βασική προϋπόθεση είναι η γνώση του βάθους διήθησης του τοιχώματος του ορθού και της ύπαρξης διηθημένων λεμφαδένων πριν επιλεγεί η θεραπευτική αγωγή. Σύμφωνα με την TNM σταδιοποίηση των όγκων, οι παράγοντες αυτοί αποτελούν τμήμα του σταδίου της νόσου.<sup>9</sup> Παράλληλα έχει τεκμηριωθεί, ότι αποτελούν τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες στον καρκίνο του ορθού.<sup>53</sup> Η εκτίμηση της τοπικο-περιοχικής επέκτασης του καρκίνου του ορθού αποτελεί σημαντικό τμήμα της σύγχρονης έρευνας. Στην ουσία η προεγχειρητική σταδιοποίηση προσπαθεί να προβλέψει την ιστολογική επέκταση της νόσου και να προτείνει την ενδεδειγμένη θεραπεία βάσει αυτής. Μια προσέγγιση αυτού το είδους αποφεύγει την πιθανότητα, τόσο της υποθεραπείας, όσο και της υπερθεραπείας των ασθενών.

Για αρκετά χρόνια η σταδιοποίηση γινόταν με την δακτυλική εξέταση του όγκου και την διαπίστωση της καθήλωσης αυτού. Παρότι τα αναφερόμενα αποτελέσματα ήταν αξιολογα (ακρίβεια μέχρι 83%)<sup>63</sup>, η υποκειμενικότητα της εκτίμησης και ερμηνείας του όρου «καθηλωμένος», καθώς και η αδυναμία επαναληψιμότητας του αποτελέσματος οδήγησε στην υιοθέτηση των απεικονιστικών μέσων σταδιοποίησης. Σήμερα διατίθενται αρκετές απεικονιστικές μέθοδοι με σημαντικές δυνατότητες για την τοπική προεγχειρητική σταδιοποίηση του ορθικού καρκίνου. Αυτές περιλαμβάνουν το διορθικό υπερηχογράφημα (EUS), την αξονική (CT) και την μαγνητική (MRI)

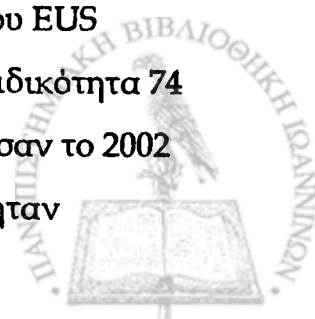




τομογραφία. Κάθε μέθοδος συγκεντρώνει τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Από τις γενόμενες συγκριτικές μελέτες φαίνεται ότι τα περισσότερα πλεονεκτήματα συγκεντρώνουν το EUS και η MRI, αν και έχουν διαφορετικές εφαρμογές στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του ορθικού καρκίνου.<sup>53,54,71,73,98,110</sup> Η MRI έχει να παρουσιάσει τα τελευταία χρόνια έναν συνεχώς εξελισσόμενο ρόλο στον προσδιορισμό της διήθησης του κυκλοτερούς ορίου εκτομής, δηλαδή της ίδιας περιτονίας του ορθού.<sup>16,54,80</sup> Ωστόσο, από τη σύγκριση μεταξύ των δύο μεθόδων έχει αναδειχθεί η ανωτερότητα του EUS έναντι της MRI, τόσο στην T όσο και στην N σταδιοποίηση.<sup>53,54,71,80,110</sup>

Το EUS χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στην σταδιοποίηση του ορθικού καρκίνου στην δεκαετία του '80. Στα χρόνια που μεσολάβησαν από την πρώτη εφαρμογή της μεθόδου έχουν γίνει πολλές τροποποιήσεις στον εξοπλισμό και την μεθοδολογία με σκοπό την βελτίωση της απόδοσής της. Η ικανότητά του EUS να απεικονίζει τις επιμέρους στιβάδες του εντέρου, λόγω της υψηλής ιστικής ανάλυσης, είχε ως αποτέλεσμα την ευρύτερη αποδοχή της μεθόδου αυτής, ως ακριβούς και αξιόπιστης στην σταδιοποίηση του ορθικού καρκίνου. Πράγματι, το EUS παραμένει ασυναγώνιστο στην εκτίμηση των πρώιμων μορφών καρκινικής διήθησης του τοιχώματος του ορθού και κατ' επέκταση η καλύτερη μέθοδος εκτίμησης της καταλληλότητας του όγκου για τοπική εκτομή.<sup>54</sup> Στις κλινικές μελέτες του EUS, καθώς και στις μετα-αναλύσεις των γενόμενων εργασιών η ευρισκόμενη ακρίβεια της μεθόδου στην T σταδιοποίηση κυμαίνεται από 67-97% έχοντας κατά μέσο όρο ευαισθησία και ειδικότητα 94% και 73% αντίστοιχα.<sup>53,54,110</sup>

Η μεταστατική διήθηση των λεμφαδένων του μεσοορθού αποτελεί μείζονα προγνωστικό παράγοντα. Η ανίχνευση αυτών είναι σημαντική, καθώς οι ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες μπορεί να ωφεληθούν από προεγχειρητική επικουρική ακτινοθεραπεία, ενώ αποκλείονται από την εφαρμογή τοπικής θεραπείας σε περίπτωση πρώιμου T<sub>1</sub> ή T<sub>2</sub> όγκου. Στην εκτίμηση της κατάστασης των λεμφαδένων του μεσοορθού (N σταδιοποίηση) η ακρίβεια του EUS κυμαίνεται από 62-83% έχοντας κατά μέσο όρο ευαισθησία και ειδικότητα 74 και 73% αντίστοιχα.<sup>53,54,110</sup> Οι Garcia-Aguilar και συν. δημοσίευσαν το 2002 την μεγαλύτερη σειρά ασθενών στην οποία η ακρίβεια του EUS ήταν



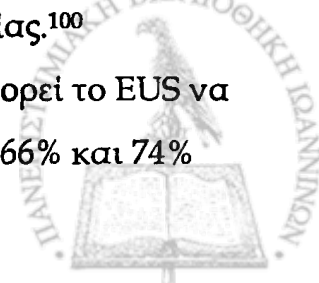
χαμηλότερη σε σύγκριση με τις προηγηθείσες μελέτες και συγκεκριμένα 69% στην T και 64% στην N εκτίμηση.<sup>95</sup> Η διαφοροποίηση αυτή οφείλεται σύμφωνα με τους συγγραφείς στον αποκλεισμό από τη μελέτη μεγάλου αριθμού ασθενών σταδίου II και III, λόγω της ακτινοθεραπείας που ακολουθούσε την προεγχειρητική σταδιοποίηση.

Οι Akasu και συν. σε αντίστοιχες δημοσιεύσεις έδωσαν έμφαση στους παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε σφάλματα κατά την σταδιοποίηση με το EUS.<sup>97</sup> Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις τους το πιο συχνό σφάλμα στην T σταδιοποίηση είναι η υπερσταδιοποίηση των T<sub>2</sub> όγκων ως T<sub>3</sub>.

Η υπερσταδιοποίηση του βάθους διήθησης δύναται να προέλθει από διήθηση που εκτείνεται κοντά στην επόμενη μη διηθημένη στιβάδα, από υπάρχουσα συνάθροιση φλεγμονωδών κυττάρων, από δεσμοπλαστική αντίδραση του όγκου ή από υπεραγγείωση, που μιμούνται στο EUS την νεοπλασματική διήθηση. Αυτό εξηγείται από την ηχογένεια του όγκου που προσομοιάζει εκείνη της μυϊκής στιβάδας και της φλεγμονώδους διήθησης. Αντίστοιχα η υποσταδιοποίηση μπορεί να προέλθει από μικροσκοπική επέκταση του όγκου πέραν του εκτιμούμενου με το EUS ορίου. Προβλήματα κατά την σταδιοποίηση μπορούν επίσης να προκαλέσουν ανατομικές ιδιομορφίες της εξεταζόμενης περιοχής του ορθού καθώς και του όγκου (π.χ στενωτικοί όγκοι), που δυσχεραίνουν τους χειρισμούς και την διέλευση του ηχοβολέα.

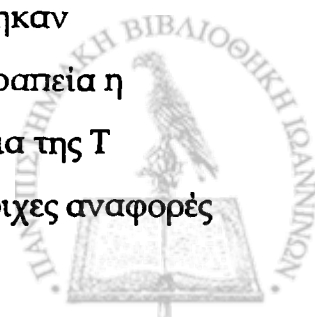
Τα τελευταία χρόνια η αυξανόμενη χρήση της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας προσέθεσε έναν ακόμη παράγοντα που επηρεάζει την ακριβή σταδιοποίηση. Οι αλλοιώσεις των ιστικών δομών από την επίδραση της ακτινοβολίας και η επακόλουθη ίνωση έχουν ως αποτέλεσμα κυρίως την υπερσταδιοποίηση.<sup>97,100,101</sup> Οι Gavioli και συν. θεωρούν ότι μετά από ακτινοβολία αυτό που σταδιοποιεί το EUS δεν είναι πια ο όγκος, αλλά η ίνωση που έχει σχηματισθεί. Το σημαντικό είναι ότι ο τυχόν εναπομείνας όγκος εντοπίζεται εντός αυτής.<sup>102</sup> Οι Napoleon και συν. παρουσίασαν μείωση της ακρίβειας των αποτελεσμάτων της EUS εκτίμησης του βάθους διήθησης (T) περίπου στο μισό (47%), όταν προηγήθηκε χρήση ακτινοθεραπείας.<sup>100</sup>

Στην N σταδιοποίηση τα σφάλματα είναι συχνότερα. Μπορεί το EUS να έχει καλύτερη ακρίβεια σε σχέση με τις CT και MRI (75% έναντι 66% και 74%



αντίστοιχα), ωστόσο τα αποτελέσματα του δεν είναι τα επιθυμητά.<sup>110</sup> Για την βελτίωση των αποτελεσμάτων θεωρείται απαραίτητη η μεγάλη εμπειρία του εξεταστή, ενώ από μελέτες *in vitro* και *in vivo* οι Hildebrandt και Hulsmans με τους συνεργάτες τους ανέδειξαν κάποιες ανατομικές και απεικονιστικές παραμέτρους των λεμφαδένων ως κριτήρια διήθησης. Ο Hildebrandt εκτιμώντας τους υποηχοϊκούς και υπερηχοϊκούς λεμφαδένες ως διηθημένους και μη αντίστοιχα παρουσίασε ακρίβεια 74%, ειδικότητα 83% και ευαισθησία 72%.<sup>92,119</sup> Οι Hulsmans και συν. μελέτησαν τις εξής παραμέτρους: το λόγο επιμήκους προς τον εγκάρσιο άξονα του λεμφαδένα, την ηχογένεια, την ομοιογένεια, την απεικόνιση της περιφέρειας, την παρουσία υποηχοϊκού χείλους, περιφερικής άλω και την ανάκλαση της πύλης του λεμφαδένα. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι τα χαρακτηριστικά του λεμφαδένα που σχετίζονται με την καλοήθεια ή κακοήθεια αυτού στην ιστολογική εξέταση είναι η εγκάρσια διάμετρος, ο βαθμός ανομοιογένειας και η παρουσία ή απουσία πυλαίας ανάκλασης.<sup>94</sup> Το μέγεθος του λεμφαδένα δεν αποδείχθηκε αξιόπιστο κριτήριο διήθησης αυτού αφού, ακόμη και μικροί λεμφαδένες (<4mm) βρέθηκαν διηθημένοι σε ποσοστό 20%.<sup>53</sup> Τα κριτήρια αυτά, όπως γίνεται κατανοητό, εκτιμούν ποιοτικά χαρακτηριστικά. Για το λόγο αυτό υπόκεινται στην υποκειμενικότητα του εξεταστή και κατά επέκταση στην αποκτηθείσα εμπειρία του πάνω στην ερμηνεία των υπερηχογραφικών εικόνων. Η υποκειμενικότητα αυτή ευθύνεται σε μεγάλο ποσοστό για την N υπερ- και υποσταδιοποίηση. Η αντιδραστική λεμφαδενίτιδα είναι κυρίως υπεύθυνη για την υπερσταδιοποίηση και ακολουθείται από την αναγνώριση ως διηθημένων λεμφαδένων αγγείων σε εγκάρσια διατομή.<sup>97</sup> Αντίθετα η παρουσία μικρών διηθημένων λεμφαδένων, μικρομεταστάσεων ή η μετάσταση σε κορυφαίους λεμφαδένες οδηγούν συνήθως σε υποσταδιοποίηση.<sup>97</sup>

Στο δικό μας υλικό εντάχθηκαν 43 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο νεόπλασμα του ορθού. Στους ασθενείς αυτούς περιλαμβάνονται και 3 ασθενείς που έλαβαν νέο-επικουρική θεραπεία και μελετήθηκαν ξεχωριστά. Στους 40 ασθενείς που δεν έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία η πλειοψηφία των όγκων αφορούσε T<sub>3</sub> όγκους. Η συνολική ακρίβεια της T σταδιοποίησης με το EUS ήταν 83%, που συμφωνεί με τις αντίστοιχες αναφορές

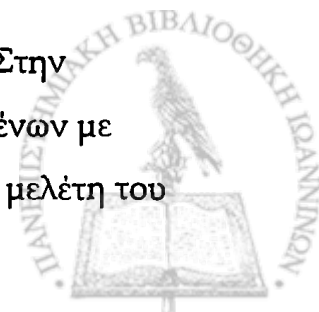


της διεθνούς εμπειρίας. Το συχνότερο σφάλμα που παρατηρήσαμε και εμείς ήταν η υπερσταδιοποίηση (10%). Από την ανάλυση των παραγόντων που οδήγησαν στην εσφαλμένη εκτίμηση διαπιστώσαμε ότι το οίδημα του όγκου και η δεσμοπλαστική αντίδραση ήταν παρούσες στην πλειοψηφία των ασθενών αυτών. Αξίζει όμως να τονισθεί ότι οι παράγοντες αυτοί ήταν παρόντες και σε ασθενείς που σταδιοποιήθηκαν σωστά με αποτέλεσμα να μην είναι στατιστικά σημαντικοί στην εσφαλμένη σταδιοποίηση ( $p > 0.33$ ). Επιπλέον, σε 2 ασθενείς που υπερσταδιοποιήθηκαν, η διήθηση του νεοπλάσματος πλησίαζε πολύ κοντά στην εκτιμώμενη με το EUS στιβάδα του εντέρου. Υποσταδιοποίηση παρατηρήσαμε σε 3 ασθενείς με T<sub>3</sub> όγκους. Η ιστολογική επανεξέταση των ιστολογικών παρασκευασμάτων έδειξε ότι η διήθηση του περικολικού λίπους ήταν εστιακή και εκτεινόταν σε βάθος από 1- 4mm. Πιθανώς αυτός ήταν και ο λόγος που δεν κατορθώσαμε να εντοπίσουμε υπερηχογραφικά την περιοχή αυτή.

Η εκτίμηση της κατάστασης των επιχώριων λεμφαδένων έγινε σε 40/43 ασθενείς. Ο αριθμός των λεμφαδένων ανά παρασκευάσμα εμφάνισε διακύμανση με διάμεσο τιμή τους 14 λεμφαδένες, που βρίσκεται εντός των ογκολογικά αποδεκτών ορίων. Ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων στους ασθενείς με T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> και T<sub>3</sub> όγκους διαπιστώθηκε στο 0%, 12,5% και 47% αντίστοιχα. Στην αντίστοιχη διεθνή εμπειρία υπάρχει διακύμανση του ποσοστού διηθημένων λεμφαδένων από 0-12% για τους T<sub>1</sub> όγκους, από 12-28% για τους T<sub>2</sub> όγκους και από 36-79% για τους T<sub>3</sub> όγκους.<sup>120-122</sup>

Οι υποηχοϊκοί σχηματισμοί στο μεσοορθό, που εκτιμήθηκαν ως διηθημένοι λεμφαδένες ήταν διαμέτρου  $\geq 4$ mm. Η εμπειρία μας δεν μας επέτρεψε την αναγνώριση λεμφαδένων σε σχηματισμούς με μικρότερο από αυτό μέγεθος. Από τη σύγκριση των μέσων τιμών του μεγέθους μεταξύ διηθημένων και μη λεμφαδένων στο ιστολογικό παρασκευάσμα διαπιστώθηκε ότι οι διηθημένοι λεμφαδένες είναι συνήθως μεγαλύτερου μεγέθους (μέση τιμή 0,6cm έναντι 0,4cm αντίστοιχα).

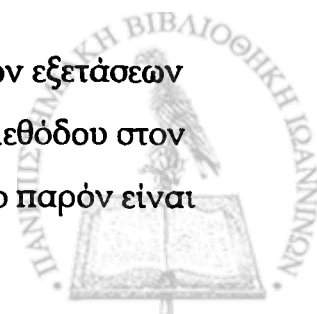
Η διαφορά αυτή αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική ( $p < 0.001$ ). Στην ιστολογική εξέταση διαπιστώθηκε διήθηση στο 16% των λεμφαδένων με μέγεθος μικρότερο από 3 mm. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με την μελέτη του



Dworak, που αναφέρει ότι οι διηθημένοι λεμφαδένες μεγέθους μικρότερου από 3 mm φτάνουν μέχρι και 20%.<sup>123</sup> Το διορθικό υπερηχογράφημα εκτίμησε σωστά τους επιχώριους λεμφαδένες σε 22/37 ασθενείς εμφανίζοντας ακρίβεια 59%. Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 53% και η ειδικότητα 64%. Τα αποτελέσματά μας στην N σταδιοποίηση είναι χαμηλότερα εκείνων της βιβλιογραφικής αναφοράς. Το συχνότερο σφάλμα μας ήταν και πάλι η υπερσταδιοποίηση (8 ασθενείς). Η αντιδραστική λεμφαδενίτιδα ήταν παρούσα στους λεμφαδένες των ασθενών αυτών, όμως δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντικός παράγοντας ( $p=0.16$ ). Σε 7 ασθενείς υποεκτιμήθηκε η κατάσταση των λεμφαδένων. Οι δύο ασθενείς είχαν μικρό αριθμό διηθημένων λεμφαδένων (2 και 4 αντίστοιχα), μεγέθους από 1-8mm, εκ των οποίων ένας σε κάθε ασθενή εμφάνιζε μικρομετάσταση. Η παρουσία μικρομετάστασης, επίσης, δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική για την ασυμφωνία uN/pN ( $p=0.28$ ). Θεωρούμε, επομένως, ότι ο σημαντικότερος παράγοντας που οδήγησε στην εσφαλμένη N σταδιοποίηση ήταν κατά κύριο λόγο η μικρή εμπειρία στην αναγνώριση των ποιοτικών υπερηχογραφικών κριτηρίων διήθησης των λεμφαδένων.

Στην ομάδα των ασθενών με προχωρημένη τοπικά νόσο, που έλαβαν προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία, διαπιστώθηκε κατ' αρχήν απεικονιστικά η επίδραση αυτής στην συρρίκνωση και υποσταδιοποίηση του όγκου. Όσον αφορά την υπερηχογραφική σταδιοποίηση, παρότι καθορίσαμε επακριβώς την κατάσταση των λεμφαδένων, δεν συνέβη το ίδιο και στην εκτίμηση του βάθους διήθησης του εντερικού τοιχώματος. Ένας από τους 3 ασθενείς σταδιοποιήθηκε ακριβώς. Η ιστολογική εξέταση του ακτινοβολημένου εντέρου δεν ανέδειξε τόσο έντονη την παρουσία ίνωσης, όπως αναφέρεται σε άλλες μελέτες.<sup>102</sup> Αντίθετα στους δικούς μας ασθενείς παρατηρήσαμε έντονο οίδημα πέριξ του όγκου. Σίγουρα ο μικρός αριθμός ασθενών δεν μας επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων για το ρόλο του EUS στις περιπτώσεις νεο-επικουρικής θεραπείας.

Πολλοί ερευνητές συμφωνούν ότι ο αριθμός των γενόμενων εξετάσεων με το EUS είναι σημαντικός για την βελτίωση της απόδοσης της μεθόδου στον τομέα της σταδιοποίησης του ορθικού καρκίνου.<sup>107-109,124</sup> Προς το παρόν είναι



ασαφής ο βαθμός της εμπειρίας του εξεταστή που απαιτείται πριν την ικανοποιητική εφαρμογή του EUS στον τομέα αυτό. Στην εργασία των MacKay και συν. πάνω στην καμπύλη εκμάθησης του EUS, αναφέρεται ότι περισσότερες από 50 εξετάσεις είναι απαραίτητες για την επίτευξη της καλύτερης ακρίβειας στην σταδιοποίηση της διήθησης του τοιχώματος (T), ενώ αντίστοιχα για την N σταδιοποίηση η βελτίωση επέρχεται με την επίτευξη τουλάχιστον 100 εξετάσεων.<sup>109</sup> Εμείς έχουμε συμπεριλάβει 43 ασθενείς σε αυτή τη μελέτη, αν και ο αριθμός των εξετάσεων που έχουμε πραγματοποιήσει είναι, όπως αναφέρθηκε, μεγαλύτερος. Στην παρούσα φάση βαδίζουμε πάνω στην καμπύλη εκμάθησης του EUS και προσδοκούμε βελτιστοποίηση της ακρίβειας της μεθόδου, καθώς θα αυξάνεται η εμπειρία μας.

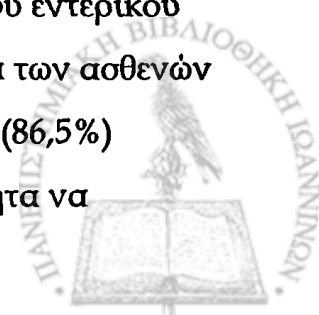
## 9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από όσα αναλυτικά συζητήθηκαν πιο πάνω και από την ανάλυση των αποτελεσμάτων, που προέκυψαν από την προοπτική αυτή κλινική μελέτη, συμπεραίνονται τα ακόλουθα:

Η προεγχειρητική σταδιοποίηση είναι πολύ σημαντική στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού, διότι με τις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές, αυτή μπορεί να τροποποιηθεί και να εξατομικευθεί.

Το διορθικό υπερηχογράφημα αποτελεί μια πολύτιμη διαγνωστική μέθοδο, διότι μπορεί να εφαρμοσθεί στην κλινική πράξη με σχετικά χαμηλό κόστος σε σχέση με τις υπόλοιπες μεθόδους προεγχειρητικής σταδιοποίησης, ενώ έχει δείξει την καλύτερη αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, είναι εντελώς ανώδυνη και ασφαλής και μπορεί να επαναληφθεί χωρίς τον κίνδυνο της ακτινοβολίας.

Το EUS μπορεί να απεικονίσει με ακρίβεια τις στιβάδες του εντερικού τοιχώματος, έχοντας στα χέρια μας ακρίβεια 83%. Η πλειοψηφία των ασθενών μας είχαν T<sub>2</sub> και T<sub>3</sub> όγκους, το μεγαλύτερο ποσοστό των οποίων (86,5%) σταδιοποιήσαμε σωστά. Το γεγονός αυτό μας δίνει την δυνατότητα να



επιλέξουμε τους ασθενείς που είναι κατάλληλοι και θα ωφεληθούν από τις ευεργετικές δράσεις της προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας.

Η εκτίμηση των λεμφαδένων του μεσοορθού με το EUS είχε μικρότερη αποτελεσματικότητα (ακρίβεια 59%). Στον τομέα αυτό σίγουρα η εμπειρία του εξεταστή έπαιξε το σημαντικότερο ρόλο. Πιστεύουμε ότι με την πάροδο του χρόνου της καμπύλης εκμάθησης, καθώς και με την προσπάθεια να αντικειμενοποιήσουμε και να αναλύσουμε, ποσοτικά πια, τα υπερηχογραφικά κριτήρια διήθησης των λεμφαδένων, θα επιτύχουμε την βελτιστοποίηση των μελλοντικών αποτελεσμάτων.

Καταλήγοντας, το διορθικό υπερηχογράφημα μπορεί να συμβάλλει αποτελεσματικά στην προεγχειρητική τοπική και περιοχική σταδιοποίηση του ορθοκολικού καρκίνου. Η ανάπτυξη νέου υπερηχογραφικού τρισδιάστατου εξοπλισμού υπόσχεται στην υπερπήδηση των εμποδίων, που παρουσιάζονται στην εφαρμογή της μεθόδου. Μέχρι τότε, ο συνδυασμός του EUS με την MRI μπορεί, σε επιλεγμένες περιπτώσεις, να συμβάλλει στην πιο ολοκληρωμένη εκτίμηση της έκτασης της νόσου.



Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
Ιατρική Σχολή  
Χειρουργική Κλινική  
Διευθυντής: Καθηγητής Α.Μ. Καππάς

Τίτλος μελέτης: Συμβολή του διορθικού υπερηχογραφήματος στην προεγχειρητική τοπική και περιοχική σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού

Υπό : Χριστίνας Δημητρίου Μπαλή

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σύγχρονη αντιμετώπιση του ορθοκολικού καρκίνου εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τον βαθμό τοπικο-περιοχικής επέκτασης της νόσου. Επομένως, είναι ιδιαίτερα σημαντική η εφαρμογή μιας ακριβούς και αξιόπιστης μεθόδου σταδιοποίησης των όγκων αυτών, εάν επιθυμούμε το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση του διορθικού υπερηχογραφήματος (EUS), ως μεθόδου σταδιοποίησης του ορθικού καρκίνου.

Μελετήθηκαν 43 ασθενείς με καρκίνο του ορθού, οι οποίοι σταδιοποιήθηκαν προεγχειρητικά, όσον αφορά το βάθος διήθησης του εντερικού τοιχώματος, την ύπαρξη ή μη διηθημένων λεμφαδένων στο μεσοορθό και την διήθηση παρακείμενων οργάνων, με την χρήση του EUS. Τρεις ασθενείς μελετήθηκαν ξεχωριστά, λόγω χορήγησης προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας. Ακολούθησε παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος της χειρουργικής εκτομής και σύγκριση του προεγχειρητικού σταδίου (uTN) με το παθολογοανατομικό στάδιο (pTN), σύμφωνα με την TNM σταδιοποίηση.

Στην εκτίμηση του βάθους διήθησης του εντερικού τοιχώματος η ακρίβεια του EUS ήταν 83%, έχοντας ευαισθησία και ειδικότητα 90%. Στην εκτίμηση της κατάστασης των επιχώριων λεμφαδένων η ακρίβεια ήταν χαμηλότερη 59%, με ευαισθησία και ειδικότητα 53% και 64% αντίστοιχα. Στους ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία η εκτίμηση της διήθησης του τοιχώματος ήταν ακριβής στο 33% και της κατάστασης των λεμφαδένων στο 100%.





Το διορθικό υπερηχογράφημα είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος προεγχειρητικής σταδιοποίησης στον ορθικό καρκίνο. Η επίγνωση των περιορισμών της μεθόδου, καθώς και η αυξανόμενη εμπειρία του εξεταστή μπορούν να βελτιώσουν την ακρίβεια στην σταδιοποίηση και να συνεισφέρουν στην καταλληλότερη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενή.



**University of Ioannina**  
**Medical school**  
**Department of General Surgery**  
**Head of the Department: prof. A. M. Kappas**

**Study title:** The impact of endorectal ultrasonography (EUS) in the preoperative local and regional staging of rectal cancer.

**Author:** Christina D. Bali

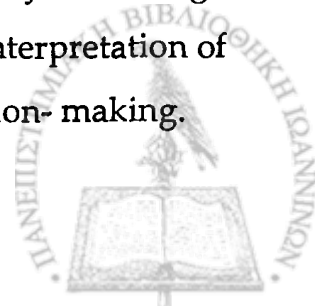
**SUMMARY**

The prognosis and treatment of rectal cancer depend on the stage at diagnosis. Accurate preoperative staging is therefore crucial for the selection between different treatment modalities, including local excision, total mesorectal excision and preoperative chemoradiation. This study aims to evaluate prospectively the accuracy of endorectal ultrasonography (EUS) in the local and regional staging of rectal cancer.

Forty- three patients with biopsy proven rectal cancer underwent evaluation of the rectal wall invasion and the mesorectal lymph node status using EUS. Three patients who were given preoperative chemoradiation were studied separately. EUS findings (uTN) were compared to the histopathology examination of the surgically resected specimens (pTN), according to TNM classification.

In our study group, most patients had T3 tumors. Overall accuracy, sensitivity and specificity in assessing the depth of rectal wall invasion (T) were 83%, 90% and 90% respectively. In the lymph node status assessment the accuracy, sensitivity and specificity were 59%, 53% and 64% respectively. One out of three patients previously treated by preoperative chemoradiation was correctly staged for T stage, but in N staging the accuracy was better (100%).

Analysing our results we conclude that EUS is a valuable diagnostic tool in local and regional staging of the rectal cancer. The progressively increasing examiner's experience will overcome the obstacles in accurate interpretation of the ultrasound images and contribute to optimum clinical decision-making.



### Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



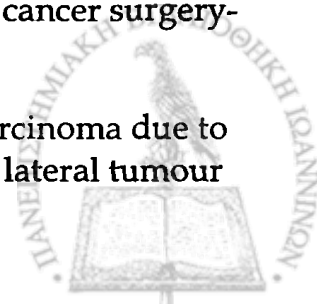
1. Potter JD. Colorectal Cancer: Molecules and Populations. *Journal of National Cancer Institute* 1999;91: 916-32
2. Schrock TR. Large intestine. In: Lawrence W. Way (ed). *Current Surgical Diagnosis & Treatment* (10<sup>th</sup> ed). Appleton & Lange, 1996, p:644-692
3. Winburn GB. Anal carcinoma or "just hemorrhoids"  
*Am Surgeon* 2001; 67:1048-58
4. Miles WE. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 1908; 2:1812-3
5. Rain SN, Patin S, Morganstern L. Use of mechanical apparatus in low colorectal anastomosis. *Arch Surg* 1975; 71:575-81
6. Yeatman TJ, Bland KI. Sphincter-saving procedures for distal carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1989; 209:1-18
7. Banerjee AK, Jehle EC, et al. Local excision of rectal tumor. *Br J Surg* 1995; 82:1165-73
8. Mc Farlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal tumor. *Lancet* 1993;341:457-60
9. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-87
10. Kapiteijn E, Marijnen AM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638-46
11. American Joint Committee on Cancer. *The manual for Staging Cancer*. (4<sup>th</sup> ed.) Philadelphia, J.B Lippincott 1992, p:82.
12. Jass JR, Love SB. Prognostic value of direct spread in Duke's C cases of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:477-80
13. Harrison JC, Dean PJ, et al. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol* 1994; 25:498-505
14. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Duke's C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1986;203:115-122
15. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of the circumferential margin involvement in local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344:707-11



16. Beets-Tan RG, Beets LG, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumor-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497-504
17. Σάββας ΑΠ. Σπλαχνολογία - Πεπτικό σύστημα. Εισ: Α.Π Σάββα. Επίτομη ανατομική του ανθρώπου και άτλας. (τόμος Ι) Θεσσαλονίκη, 1979, σελ. 321-31
18. Sobotta. Άτλας ανατομικής του ανθρώπου. (3<sup>η</sup> έκδοση) Εκδόσεις Παρισιάνου, 1990, Τόμος 2, σελ: 217
19. Marcio J, Jorge N. Anorectal anatomy and physiology. In: Beck DE, Wexner SD (ed). *Fundamentals of Anorectal Surgery* (2<sup>nd</sup> ed). W B Saunders Company Ltd, 1998, p:1-24
20. Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW et al. Colon, Rectum, and Anus. In: Schwartz SI (ed). *Principles of Surgery* (7<sup>th</sup> ed). McGraw-Hill, 1999, p:1265-1382
21. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics: *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64
22. Walker APR, Segal J. Puzzles in the epidemiology of colon cancer. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:10
23. Towler BP, Irwing L, Glasziou P, et al. Screening for the colorectal cancer using faecal occult blood test, hemocult. *Cochrane database Syst. Rev.* 2000;2:CD001216
24. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36
25. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82:905-941
26. Black RJ, Bray F, Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of National Incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-1107
27. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29
28. Τριανταφυλλίδης Ξ, Κογεβίνας Ε. Περιγραφική επιδημιολογία του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού με έμφαση στα δεδομένα των χωρών της Μεσογείου. Πρακτικά 6<sup>ου</sup> ετήσιου Μεταπτυχιακού Σεμιναρίου στην Ογκολογία του Πεπτικού Συστήματος, Αθήνα, 1995
29. Ministry of social affairs of Greece. Etiology and prevention of malignant neoplasias. YKY (ed), Athens, 1991



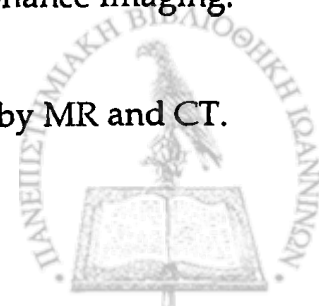
30. Kim D, Wong D, Bleday R. Rectal carcinoma: etiology and evaluation. In: Beck DE, Wexner SD.(ed) *Fundamentals of Anorectal Surgery* (2<sup>nd</sup> ed). W B Saunders Company Ltd,1998, p:278-300
31. Byers T, Nestle M, McTiernan A, et al. American cancer society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2002;52:92-119
32. Kune C. *Cholecystectomy and cholelithiasis. Causes and control of colorectal cancer: a model for cancer prevention*. Boston, Kluwer Academic,1996,p:165-178
33. Παπαδημητρίου ΚΣ. Παθήσεις παχέος εντέρου. Εις: Ειδική Παθολογική Ανατομική (συστηματική παθολογία), Αθήνα, 1990, εκδόσεις Λίτσας, σελ:203-24
34. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999;353:391-399
35. Quah HM, Jayne DG, Eu KW, et al. Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer. *Br J Surg* 2002;89:1551-6
36. Keating JP. Sexual function after rectal excision. *ANZ J Surg* 2004;74:248-59
37. Loyd Davis O. Lithotomy- Trendelenburg position for resection of the rectum and lower pelvic colon. *Lancet* 1939;2:74
38. Dixon C. Surgical removal of lesions occurring in the sigmoid and rectosigmoid. *Am J Surg* 1939;46:12-17
39. Williams N, et al. Re-appraisal of the 5 cm rule of the distal excision for the carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of the patient's survival. *Br J Surg* 1983;70:150-4
40. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1983;198:159-163
41. Nissan A, Guillem JG, Paty PB, et al. Abdominoperineal resection for rectal cancer at a speciality center. *Dis Colon Rectum* 2001;44:27-36
42. Heald RJ, Smedh RK, Kald A, et al. Abdominoperineal excision of the rectum- an endangered operation. *Dis Colon Rectum* 1997;40:747-51
43. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery- the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-23
44. Quirke P, Durdey P, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of the lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-99



45. Tytherleigh MG, McC.Mortensen NJ. Options for sphincter preservation in surgery for low rectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:922-33
46. Colorectal cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy of rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001;358:1291-1304
47. Arbman C, Nilsson E, et al. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:375-79
48. McCall JL, Cox MR, Wattchow DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Inter J Colorectal Dis* 1995;10:126-32
49. Minsky BD. Adjuvant therapy of resectable rectal cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2002;28:181-88
50. Yves F, Nemoz C, Baulieux J. Influence of 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. *J Clin Oncol.* 1999;17:2396-402
51. Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003;42:476-92
52. Sharma A, Hartley J, Monson JRT. Local excision of rectal tumours. *Surg Oncol* 2003;12:51-61
53. Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:17-28
54. Goh V, Halligan S, Bartram CI. Local radiological staging of rectal cancer. *Clin Radiology* 2004;59:215-26
55. Dukes C. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932;35:323-32
56. Dukes C, Bussey H. The spread of rectal cancer and it's effect on prognosis. *Br J Surg* 1958;12:309-20
57. Gabriel WB, Dukes C, Bussey HJR. Lymphatic spread in cancer of the rectum. *Br J Surg* 1936;23:395-413
58. Kirklin J, Dockert M, Waugh J. The role of the peritoneal reflexion in the prognosis of the carcinoma of the rectum and sigmoid. *Surg Gynecol Obst* 1949;88:326-31
59. Astler V, Coller F. The prognosis significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954;139:846-52



60. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, et al. The relationship of survival to staging and grading of the colorectal carcinoma: a prospective study of 503 cases. *Cancer* 1981;47:1424-29
61. Steele JD. The National Cancer Database report on colorectal cancer. *Cancer* 1994;74:1979-89
62. Mason AY. Rectal cancer: The spectrum of elective surgery. *Proc R Soc Med* 1976;69:237-44
63. Nicholls RJ, Mason AY, Morson BC, et al. The clinical staging of rectal cancer. *Br J Surg* 1982;69:404-9
64. Nicholls RJ, Galloway DJ, Mason AY, et al. Clinical local staging of rectal cancer. *Br J Surg* 1985;72:s51-52
65. Williams NS, Durdey P, Quirke P, et al. Preoperative staging of rectal neoplasm and its impact on clinical management. *Br J Surg* 1985;72:868-74
66. Hildebrandt U, Feifel G. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1985;28:42-46
67. Thoeni RF, Moss AA, Schnyder P, Margulis AR. Detection and staging of primary rectal and rectosigmoid cancer by computed tomography. *Radiology* 1981;141:135-38
68. Zaunhauer W, Haertel M, Fuchs WA. Computed tomography in carcinoma of the rectum. *Gastrointestinal Radiology* 1981;6:79-84
69. Grabbe E, Lierse W, Winkler R. the perirectal fascia: morphology and use in staging of rectal cancer. *Radiology* 1983;149:241-46
70. Balthazar EJ, Megibow AJ, Winkler R. carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *Am J Roentgenol* 1988;150:301-6
71. Maier A, Fuchsjager M. Preoperative staging of rectal cancer. *Eur J Radiol* 2003;47:89-97
72. Thoeni RF. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997;35:457-85
73. Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:9-20
74. Hodgman CG, MacCarty RL, Wolff BG, et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and 0.5T magnetic resonance imaging. Preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1986;29:446-50
75. Butch RJ, Stark DD, Wittenberg J, et al. Staging rectal cancer by MR and CT. *AJR* 1986;146:1155-60





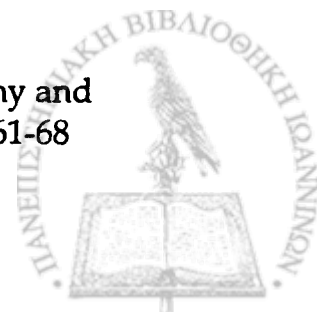
76. Chan TW, Kressel HY, Milestone B, et al. Rectal carcinoma: staging at MR imaging with endorectal surface coil. *Radiology* 1991;1181:461-67
77. Schnall MD, Futrh EE, Rosato EF, et al. Rectal tumor stage: correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 1994;190:709-14
78. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Path* 2002;26:350-57
79. Wibe A, Rendedal PR, Swensson E, et al. Prognostic significance of circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-34
80. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: how accurate can imaging predict the T stage and the circumferential resection margin? *Int J Colorectal Dis* 2003;18:385-91
81. Stark DD, Wittenberg J, Butch RJ, Ferrucci JT. Hepatic-metastases: randomized, controlled comparison of detection with MR imaging and CT. *Radiology* 1987;165:399-406
82. Rummeny EJ, Werneke K, Saini S, et al. Comparison between high-field-strength MR imaging and CT for screening of hepatic metastases: a receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 1992;182:879-86
83. Terrence DC. Ultrasound physics and instrumentation. *Surg Clin North Am* 1998;78(2):197-217
84. Bartram CI, Burnett SJP. Ultrasonography-basic principles. In: Bartram CI, Burnett SJP (ed). *Atlas of anal endosonography*. Oxford, Butterworth-Heinemann 1991, p:17-21
85. Μπενάκης Β. Οι μέθοδοι ακτινολογικής έρευνας. Εις: Βιργιλίου Μπενάκη. Εισαγωγή στην ακτινοδιαγνωστική, 1991, σελ: 58-75
86. Wild JJ, Reid JM. Diagnostic use of ultrasound. *Br J Physical Med* 1956;19:248-57
87. Hildebrandt U, Feifel G, Zimmerman F, et al. Significant improvement in clinical staging of rectal carcinoma with a new intrarectal ultrasound scanner. *J Experim Clin Cancer Research* 1983;2:53-56
88. Dragsted J, Gammelgaard J. Endoluminal ultrasonic scanning in the evaluation of rectal cancer: a preliminary report of 13 cases. *Gastrointest Radiol* 1983;8:367-69
89. Saclarides TJ. Endorectal ultrasound. *Surg Clin North Am* 1998;78(2):237-49



90. Bartram CI, Burnett SJP. Normal anatomy of the anal canal. In: Bartram CI, Burnett SJP (ed). Atlas of anal endosonography. Oxford, Butterworth-Heinemann 1991, p:7-16
91. Glaser F, Schlag P, Herfarth C. Endorectal ultrasonography for assessment of invasion of rectal tumors and lymph node involvement. Br J Surg 1990;77:883-87
92. Hildebrandt U, Klein T, Feifel G, et al. Endosonography of pararectal lymph nodes. In vitro and in vivo evaluation. Dis Colon Rectum 1990;33(10):863-68
93. Nielsen MB, Qvitzau S, Pedersen JF. Detection of pericolic lymph nodes in patients with colorectal cancer: an in vitro and in vivo study o efficacy of endosonography. AJR AM J Roentgenol 1993;161:57-60
94. Hulsmans FH, Bosma A, Mulder PJ, et al. Perirectal lymph nodes in rectal cancer: in vitro correlation of sonographic parameters and histopathologic findings. Radiology 1992;184:553-60
95. Garcia-Aguilar J, Pollac J, Lee Suk-Hwan, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors, Dis Colon Rectum 2002;45:10-15
96. Soloman MJ, McLeod RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability and validity. Dis Colon Rectum 1993;36:200-5
97. Akasu T, Sugihara K, Moriya Y, Fugita S. Limitations and pitfalls of transrectal ultrasonography for staging of rectal cancer. Dis Colon Rectum 1997;41:s10-15
98. Kumar A, Scholefield JH. Endosonography of the anal canal and rectum. World J Surg 2000;24:208-15
99. Hawes RH. New staging techniques. Endoscopic ultrasound. Cancer 1993;71:s4207-13
100. Nalolean B, Pujol B, Berger F, et al. Accuracy of endosonography in the staging of the rectal cancer treated by radiotherapy. Br J Surg 1991;78:785-88
101. Glaser F, Kuntz C, Schlag P, Herfarth C. Endorectal ultrasound for control of preoperative radiotherapy of rectal cancer. Ann Surg 1993;217:64-71
102. Gavioli M, Bagni A, Piccagli I, et al. Usefulness of endorectal ultrasound after preoperative radiotherapy in rectal cancer: comparison between sonographic and histopathologic changes. Dis Colon Rectum 2000;43(8):1075-83
103. Wiggers T. Staging of rectal cancer. Br J Surg 2003;90:895-6



104. Lindmark G, Elvin A, Pahlman L, Glimelius B. The value of endosonography in preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1992;7:162-66
105. Milsom JN, Czyrko C, Hull TL, et al. Pre-operative biopsy of pararectal lymph nodes in rectal cancer using endoluminal ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 1994;37:364-68
106. Shami V, Parmar K, Waxman I. Clinical impact of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the management of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2004;47:59-65
107. Orrom WJ, Wong WD, Rothenberger DA, et al. Endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal tumors. A learning experience. *Dis Colon Rectum* 1990;33:654-59
108. Carmody BJ, Otchy DP. Learning curve of transrectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 2000;43:193-7
109. MacKay SG, Pager CK, Joseph D, et al. Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg* 2003;90:346-50
110. Frascio F, Giacosa A. Role of endoscopy in staging colorectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2001;20:82-85
111. Hünerbein M. Endorectal ultrasound in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2003;5:402-5
112. Cancer Research Campaign. Facts on cancer. *CRC Factsheets* 1993:18.1-18.4
113. Office of population censuses and surveys. Mortality statistics; General review of Registrar-General on deaths in England and Wales, 1990. Series DH11. London: HMSO 1992: 32
114. Heald RJ. Total mesorectal excision in optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus. *Br J Surg* 1995;82:1297-99
115. Pilada MJ, Gregory OC. Local treatment of rectal cancer. *Am Fam Physician* 1997;56:1-8
116. Visser BC, Varma MG, Welton ML. Local therapy for rectal cancer. *Surg Oncol* 2001;10:61-9
117. Fielding LP, Fenoglio-Preiser CM, Freedman LS. The future of prognostic factors in outcome prediction for patients with cancer. *Cancer* 1992;70:2367-77
118. Akasu T, Kondo H, Moriya Y, et al. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. *World J Surg* 2000;24:1061-68



119. Hildebradt U, Feifel G, Schwartz HP, et al. Endorectal ultrasound: instrumentation and clinical aspects. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:203-7
120. Sengupta S, Tjiandra JJ. Local excision of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1345-61
121. Brodsky JT, Richard GK, Cohen Am, et al. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer* 1992;69:322-26
122. Sitzler PJ, Seow-choen F, Ho YH, et al. Lymph node involvement and tumor depth in rectal cancer: an analysis of 805 patients. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1472-76
123. Dworak O. Number and size of lymph nodes and node metastasis in rectal cancer. *Surg Endosc* 1989;3:96-9
124. Harnsberger JR, Charvat P, Longo WE, et al. The role of intarectal ultrasound (IRUS) in staging of rectal cancer and detection of extrarectal pathology. *Am Surgeon* 1994;60:571-76

