



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ**



**Τοπική Ανταπόκριση και Διεγχειρητική Συμπεριφορά
στον Καρκίνο του Ορθού
μετά από Ολική Νεοεπικουρική Θεραπεία.**

**Αικατερίνη Σαράφη
Γενική Χειρουργός**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Παπακωνσταντίνου Ιωάννης, Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

Λεβέντη Αικατερίνη, Επιμελήτρια Α Χειρουργικής στο τμήμα
Χειρουργικής Ογκολογίας ΓΑΟΝΑ Άγιος Σάββας

Στάμου Κωνσταντίνος, Διευθυντής Β Χειρουργικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

Λάρισα, 10 /10 /2025



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ**



**TUMOR RESPONSE AND SURGICAL DIFFICULTY
AFTER TOTAL NEOADJUVANT TREATMENT
FOR LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER**

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
Abstract.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
Εισαγωγή στον καρκίνο του ορθού	10
<i>Επιδημιολογία</i>	<i>10</i>
<i>Σταδιοποίηση</i>	<i>12</i>
<i>Κατευθυντήριες Οδηγίες.....</i>	<i>17</i>
<i>Πολυκεντρικές Μελέτες.....</i>	<i>20</i>
Διεγχειρητικές Προκλήσεις.....	30
<i>Χειρουργική δυσκολία μετά από νεοεπικουρική θεραπεία</i>	<i>30</i>
Παθολογοανατομική Ανταπόκριση.....	33
<i>Συσχέτιση με ογκολογικά αποτελέσματα.....</i>	<i>33</i>
<i>Συσχέτιση με TRG.....</i>	<i>35</i>
<i>pCR και Προγνωστικοί Δείκτες.....</i>	<i>36</i>
<i>Καρκινοεμβρυικό Αντιγόνο (CEA)</i>	<i>38</i>
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	41
<i>Σκοπός.....</i>	<i>42</i>
<i>Στατιστική Ανάλυση.....</i>	<i>48</i>
<i>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</i>	<i>49</i>
<i>Συζήτηση</i>	<i>61</i>
Βιβλιογραφία	70

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί το τελευταίο και το πιο σημαντικό βήμα σε μια πορεία δύο ετών στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών με τίτλο «Χειρουργική Παχέος Εντέρου - Πρωκτού». Η εκπόνηση της εργασίας αυτής αποτέλεσε μια πρώτης τάξεως ευκαιρία να μελετηθεί το δύσκολο και ενδιαφέρον κομμάτι της χειρουργικής ογκολογίας του ορθού. Στην πορεία αυτή, εφόδια αποτέλεσαν οι γνώσεις που αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών, η υπάρχουσα βιβλιογραφία αλλά καθώς και η εμπειρία από την κλινική πράξη.

Η εκπόνηση της εργασίας αυτής δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την παρουσία ορισμένων ανθρώπων, των οποίων η στήριξη και η βοήθεια υπήρξε αρωγός για την πραγματοποίηση της εργασίας αυτής. Για το σκοπό αυτό, ως ένδειξη αναγνώρισης της βοήθειας αλλά και υποστήριξης των ανθρώπων αυτών, κρίνεται αναγκαία η αναφορά σε αυτούς προσωπικά.

Την επιμελήτρια Α της Χειρουργικής Ογκολογικής Κλινικής του ΓΑΟΝΑ Άγιος Σάββας Αικατερίνη Λεβέντη, μέλος της τριμελούς επιτροπής, για την αμέριστη υποστήριξη και καθοδήγηση της κατά τη διάρκεια της ειδίκευσης μου.

Τον καθηγητή Χειρουργικής Παπακωνσταντίνου Ιωάννη, επιβλέποντα της εργασίας αυτής, για τις υποδείξεις του κατά τη διάρκεια της συγγραφής της εργασίας αυτής.

Εις ότι αφορά την χειρουργική κοινότητα, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον διευθυντή της Χειρουργικής Ογκολογικής Κλινικής ΓΑΟΝΑ Άγιος Σάββας Δημήτριο Κορκολή και Ηρακλή Κατσούλη, για τα ερεθίσματα που μου έδωσαν καθ' όλη τη διάρκεια της ειδίκευσης μου πάνω στη χειρουργική ογκολογία του ορθού και του παχέος εντέρου.

Τον Χειρουργό Κωνσταντίνο Στάμου για την στήριξη της στην πραγματοποίηση της διπλωματικής.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους ανθρώπους ανήκοντες και μη στον ιατρικό χώρο, για την στήριξη τους κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εισαγωγή της χημειοθεραπείας (Total Neoadjuvant Therapy - TNT) στο προ εγχειρητικό στάδιο συνδέεται με βελτιωμένα ογκολογικά αποτελέσματα. Παρ' όλα αυτά, η εφαρμογή της TNT ενδέχεται να συνοδεύεται από αυξημένη δυσκολία κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, κυρίως λόγω της εκτεταμένης ίνωσης των ιστών που προκαλείται από την προεγχειρητική θεραπεία. Επιπλέον, είναι ιδιαίτερης σημασίας η δυνατότητα πρόβλεψης της ανταπόκρισης στην προ εγχειρητική θεραπεία, με στόχο τον εντοπισμό ασθενών που είναι πιο πιθανό να επιτύχουν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR) ή να πληρούν τα κριτήρια για στρατηγικές διατήρησης του οργάνου ("watch and wait").

Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση της επίδρασης της TNT σε σύγκριση με την κλασική CRT στον βαθμό υποστροφής του όγκου (Tumor Regression Grade - TRG), στα ποσοστά pCR, καθώς και στη χειρουργική τεχνική δυσκολία, μέσω έμμεσων δεικτών όπως η ποιότητα της TME, το περιφερικό χειρουργικό όριο (CRM) και η επίτευξη R0εκτομής. Δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης αποτελεί η διερεύνηση της συσχέτισης των προ εγχειρητικών επιπέδων του CEA με την πιθανότητα ύπαρξης πλήρους ανταπόκρισης του όγκου.

Η παρούσα εργασία αποτελεί μία αναδρομική, μονοκεντρική, περιγραφική μελέτη κοόρτης που περιλαμβάνει 93 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού που έλαβαν είτε TNT (n=43) είτε CRT (n=50).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα TNT εμφάνισε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πλήρους ή σχεδόν πλήρους υποστροφής (TRG 0-1) σε σύγκριση με την ομάδα CRT (53,5% έναντι 28%, $p = 0.019$). Επιπλέον, δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ TNT και CRT όσον αφορά τα ποσοστά θετικού CRM, R0 και ποιότητας μεσοορθικής εκτομής. Τέλος, ασθενείς με CEA < 5 ng/mL εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά καλής ανταπόκρισης (TRG 0-1) σε σχέση με όσους είχαν CEA ≥ 5 ng/mL (45,3% έναντι 16,7%, $p=0.032$). Στην υποκατηγοριοποίηση με βάση τη θεραπεία το CEA δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Λέξεις Κλειδιά: Ολική νεοεπικουρική Θεραπεία, Χημειοακτινοθεραπεία, Βαθμός υποστροφής όγκου, Ορθικός Καρκίνος, Καρκινοεμβρυικό Αντιγόνο

Abstract

The introduction of chemotherapy (Total Neoadjuvant Therapy - TNT) in the preoperative stage has been associated with improved oncological outcomes. However, the application of TNT may be accompanied by increased difficulty during surgery, mainly due to extensive tissue fibrosis caused by the preoperative treatment. Moreover, the ability to predict response to preoperative therapy is of particular importance, with the aim of identifying patients who are more likely to achieve a complete pathological response (pCR) or meet the criteria for organ-preserving strategies ("watch and wait").

The aim of this study is to evaluate the effect of TNT compared to conventional chemoradiotherapy (CRT) on tumor regression grade (TRG), pCR rates, and surgical technical difficulty, using indirect indicators such as the quality of total mesorectal excision (TME), circumferential resection margin (CRM), and achievement of R0 resection. A secondary endpoint of the study is the investigation of the association between preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) levels and the likelihood of complete tumor response.

This study is a retrospective, single-center, descriptive cohort study including 93 patients with locally advanced rectal cancer who received either TNT (n=43) or CRT (n=50).

The results showed that the TNT group demonstrated a significantly higher rate of complete or near-complete tumor regression (TRG 0–1) compared to the CRT group (53.5% vs. 28%, $p = 0.019$). Furthermore, no statistically significant differences were observed between the TNT and CRT groups in terms of positive CRM rates, R0 resection, and TME quality. Lastly, patients with $CEA < 5$ ng/mL showed significantly higher rates of good tumor response (TRG 0–1) compared to those with $CEA \geq 5$ ng/mL (45.3% vs. 16.7%, $p = 0.032$). When further categorized by treatment type, CEA levels did not demonstrate statistically significant differences.

Key Words: Total neoadjuvant therapy, Chemoradiation, Tumor Regression Grade, Rectal Cancer, CEA

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ολική εκτομή του μεσοορθού (TME) αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην θεραπεία του καρκίνου του ορθού. Η αξιολόγηση της ποιότητας της TME είναι ο κυριότερος παράγοντας πρόγνωσης της τοπικής υποτροπής και επιβίωσης. Στις περιπτώσεις που διακυβεύεται το κυκλοτερές όριο εκτομής (CRM), η προσθήκη της προ εγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε επίτευξη αρνητικών ορίων εκτομής, να μειώσει την τοπική υποτροπή και να αυξήσει τις πιθανότητες για μια σφιγκτηροσωστική επέμβαση. Για το σκοπό αυτό, στις τελευταίες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες NCCN⁽¹⁾ για τον καρκίνο του ορθού, γίνεται εφαρμογή ενός νέου προ εγχειρητικού σχήματος της ολικής νεοεπικουρικής θεραπείας (Total Neoadjuvant Treatment, TNT) με την εισαγωγή της χημειοθεραπείας στο προ εγχειρητικό στάδιο. Οι οδηγίες αυτές βασίστηκαν στα δεδομένα από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (RAPIDO, PRODIGE)^(2,3), σύμφωνα με τις οποίες τα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (ypT0N0) ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με το κλασσικό σχήμα της προ εγχειρητικής θεραπείας (Chemo Radio Therapy, CRT).

Εάν και οι περισσότεροι ασθενείς μετά από TNT εμφάνισαν υποστροφή του όγκου, ένα ποσοστό περίπου 20% ήταν ανθεκτική στην TNT και ως εκ τούτου δεν εμφάνισαν ανταπόκριση. Αυτοί οι ασθενείς δε φάνηκαν να επωφελούνται από τους αυξημένους στο προ εγχειρητικό στάδιο κύκλους χημειοθεραπείας και το παρατεταμένο χρονικό διάστημα μεταξύ σχήματος και χειρουργείου⁽⁴⁾. Είναι σημαντικό επομένως να βρούμε εργαλεία μέσω των οποίων να μπορούμε να προβλέψουμε αν είναι δυνατόν ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από την TNT και θα έχουν την καλύτερη ανταπόκριση, ενδεχομένως και με την εφαρμογή παρατεταμένης αναμονής μετά την ολοκλήρωση των θεραπειών. Στην κατεύθυνση αυτή ορισμένες μελέτες όπως των η μελέτη των Cheong et al.⁽⁵⁾, έδειξαν ότι οι αλλαγές στα επίπεδα του CEA ήταν προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης του όγκου, ενώ ο Chapman et al.⁽⁶⁾, σε μια εργασία με 102 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού και TNT έδειξε ότι τα φυσιολογικά επίπεδα CEA μπορεί να αποτελούν έμμεσο δείκτη καλής ανταπόκρισης στην TNT. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετές εργασίες με μεγάλες σειρές ασθενών στη βιβλιογραφία που να καθορίζουν τελικά προγνωστικούς δείκτες ανταπόκρισης στην TNT.

Πέραν όμως της ογκολογικής ανταπόκρισης η ίνωση που προκαλείται με την υποστροφή του όγκου μετά τις νεοεπικουρικές θεραπείες, δυσχεραίνει την πρόσβαση και τους χειρισμούς στην πύελο οδηγώντας σε συνθήκες αυξημένης χειρουργικής δυσκολίας και ως εκ τούτου μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα της TME. Ως έμμεσοι δείκτες χειρουργικής δυσκολίας στη διεθνή βιβλιογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθούν η ποιότητα της TME κατά Quirke, η θετικότητα του CRM, η R0 εκτομή, η διεγχειρητική απώλεια αίματος, ο παρατεταμένος χειρουργικός χρόνος, ο παρατεταμένος χρόνος κατά τη διενέργεια της πυελικής παρασκευής καθώς και η αναστομωτική διαφυγή^(7,8). Στις μελέτες PRODIGE και RAPIDO^(2,3) η ανάλυση των παραγόντων αυτών έδειξε ότι τα ποσοστά της R0 εκτομής και των θετικών CRM ορίων δεν φάνηκαν να διαφέρουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των ασθενών που έλαβαν TNT και αυτών με CRT, αλλά τα αποτελέσματα αυτά δεν αποτελούσαν πρωτεύοντα ερωτήματα των ανωτέρω μελετών.

Σκοπός της δικής μας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης της ολικής νεοεπικουρικής θεραπείας (TNT), σε σύγκριση με τη συμβατική προ εγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία (CRT), όσον αφορά τον βαθμό υποστροφής του όγκου (TRG) και την επίτευξη πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR), καθώς και την πιθανή επίδραση των δύο θεραπευτικών προσεγγίσεων στη δυσκολία της χειρουργικής παρέμβασης, αξιολογώντας παραμέτρους όπως η ποιότητα της μεσοορθικής εκτομής (TME), η καθαρότητα του περιφερικού ορίου (CRM) και η επίτευξη ριζικής εκτομής (R0).

Ως δευτερέων στόχος, η μελέτη επιχειρεί να αναλύσει κατά πόσο το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) μπορεί να θεωρηθεί προβλεπτικός παράγοντας υποστροφής ή και πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης μετά τη θεραπεία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή στον καρκίνο του ορθού

Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του ορθού αποτελεί το 30–35 % των περιπτώσεων κολοορθικού καρκίνου. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, η ετήσια επίπτωση του καρκίνου του ορθού ανέρχεται σε 13,9 περιστατικά ανά 100.000 άνδρες και 8,6 ανά 100.000 γυναίκες ⁽⁹⁾.

Παρότι η συνολική επίπτωση του CRC σταθεροποιείται ή μειώνεται σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες, ο καρκίνος του ορθού παρουσιάζει αυξητική τάση σε άτομα ηλικίας 50–64 ετών, όπου αντιπροσωπεύει σχεδόν το 40 % των νέων διαγνώσεων ^(9,10). Αυτή η μετατόπιση στην ηλικιακή κατανομή συνδέεται με αλλαγές στον τρόπο ζωής και αυξημένη συχνότητα παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, οι διατροφικές συνήθειες και η κατανάλωση αλκοόλ ⁽¹¹⁾.

Μετατόπιση εμφανίζεται και στην ανατομική εντόπιση των όγκων. Την τελευταία δεκαετία παρουσιάζεται επιβράδυνση στη μείωση της επίπτωσης στον κολοορθικό καρκίνο με πιο έντονη μεταβολή να αφορά τον ορθικό καρκίνο λόγω της αύξησης των περιστατικών σε άτομα κάτω των 65 ετών. Συγκεκριμένα, η επίπτωση αυξάνεται κατά περίπου 2 % ετησίως για άτομα ≤ 50 ετών και κατά 1 % ετησίως για άτομα ηλικίας 50–64 ετών ⁽⁹⁾. Επιπλέον, το ποσοστό των περιστατικών καρκίνου παχέος εντέρου (CRC) που εντοπίζονται στο ορθό αυξήθηκε σταθερά από 27 % το 1995 σε 31 % το 2019, παρά τη βελτιωμένη αποτελεσματικότητα του προ συμπτωματικού ελέγχου για τις βλάβες που εντοπίζονται στο περιφερικό παχύ έντερο. Πλέον, περίπου 4 στις 10 διαγνώσεις CRC σε άτομα ηλικίας 50–64 ετών αφορούν όγκους του ορθού.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αύξηση των περιστατικών πρώιμης έναρξης καρκίνου του ορθού (early-onset rectal cancer, EO-RC), δηλαδή διαγνώσεις σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών. Το φαινόμενο αυτό παρουσιάζει ετήσια αύξηση της τάξης του 2–3 % και αφορά συχνά ασθενείς χωρίς οικογενειακό ιστορικό ή γνωστά γονιδιακά σύνδρομα ⁽¹²⁾.

Οι EO-RC ασθενείς συχνά παρουσιάζονται σε πιο προχωρημένο στάδιο κατά τη διάγνωση, ενώ ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι μπορεί να έχουν βιολογικά πιο επιθετικούς όγκους, όπως χαμηλότερης διαφοροποίησης, παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης και συχνότερη εντόπιση στο περιφερικό ορθό ^(12,13).

Η αυξανόμενη επίπτωση του ΕΟ-RC έχει προκαλέσει αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών, με αρκετές επιστημονικές εταιρείες (π.χ. USPSTF, American Cancer Society) να προτείνουν πλέον έναρξη προληπτικού ελέγχου (screening) από την ηλικία των 45 ετών για άτομα μέσου κινδύνου ⁽¹⁴⁾.

Παρά την αύξηση στην επίπτωση όμως η θνητότητα από καρκίνο του ορθού παρουσιάζει πτωτική τάση στις ανεπτυγμένες χώρες, κυρίως λόγω της βελτίωσης των προγραμμάτων προ συμπτωματικού ελέγχου, της έγκαιρης διάγνωσης και της προόδου στη θεραπεία. Η πενταετής επιβίωση (5-year survival) για τον καρκίνο του ορθού εκτιμάται σε 65–75 %, ενώ στα πρώιμα στάδια η επιβίωση μπορεί να ξεπερνά το 90 % ^(9,15). Αντίθετα, χώρες με χαμηλότερη πρόσβαση σε διαγνωστικές και θεραπευτικές υπηρεσίες –όπως αρκετές της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης– παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερους δείκτες θνησιμότητας.

Σταδιοποίηση

Παραδοσιακά η αξονική τομογραφία θώρακος και άνω κοιλίας είναι απαραίτητες για τον αποκλεισμό απομακρυσμένων μεταστάσεων. Το PET/CT δεν χρησιμοποιείται συστηματικά για σταδιοποίηση ωστόσο, είναι χρήσιμο σε επιλεγμένους ασθενείς με ασαφή ευρήματα στην CT. Επιπλέον για ασθενείς ηλικίας >70 ετών, η επίσημη γηριατρική αξιολόγηση ή χρήση εργαλείων διαλογής για ευπάθεια (frailty) μπορεί να είναι χρήσιμα πριν την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας.

Επιπλέον η πλήρης προ εγχειρητική κολονοσκόπηση (μέχρι τον τυφλό) αποτελεί την καθιερωμένη πρακτική. Η άκαμπτη ορθοσκόπηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του επιπέδου του όγκου. Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία (MRI) έχει σε μεγάλο βαθμό αντικαταστήσει την άκαμπτη ορθοσκόπηση, καθώς παρέχει ακριβείς πληροφορίες για το επίπεδο του πρωτοπαθούς όγκου και τη σχέση του με άλλες δομές της πυέλου και ανατομικά σημεία αναφοράς

Σε περίπτωση απόφραξης, η εικονική κολονοσκόπηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά για τον αποκλεισμό σύγχρονων καρκίνων του παχέος εντέρου. Εάν δεν πραγματοποιηθεί προ εγχειρητικά (εικονική) κολονοσκόπηση, τότε πρέπει να προγραμματιστεί συμπληρωματική κολονοσκόπηση εντός 6 μηνών από το χειρουργείο, το αργότερο.

Όσον αφορά την τοπική σταδιοποίηση η High Resolution MRI με ειδικό πρωτόκολλο ορθού, επιτρέπει τη διαστρωμάτωση για διαφοροποιημένη θεραπεία σε καρκίνο του ορθού χαμηλού ή υψηλού κινδύνου. Το ενδοορθικό υπερηχογράφημα (ERUS) υπερτερεί της MRI στη σταδιοποίηση του βάθους διήθησης (T σταδιοποίηση) σε εντοπισμένους όγκους [κλινικό (c)T1 έναντι cT2]. Ωστόσο, το περιορισμένο πεδίο απεικόνισης του ERUS δεν επιτρέπει πλήρη αξιολόγηση του μεσοορθικού και πλάγιου διαμερίσματος.

Γι' αυτό, η MRI αποτελεί πολύτιμο συμπλήρωμα στο ERUS κατά την αρχική προσέγγιση εντοπισμένων όγκων. Η MRI είναι η πιο ακριβής μέθοδος για την αναγνώριση της σχέσης μεταξύ του όγκου και της μεσοορθικής περιτονίας (MRF) καθώς και για την αξιολόγηση της εμπλοκής της.

Όσον αφορά την σταδιοποίηση των λεμφαδένων με το μέγεθος των 10 mm για την εκτίμηση κακοήθειας τόσο το ERUS, όσο και η CT και η MRI είναι ανακριβείς. Η προσθήκη μορφολογικών κριτηρίων, όπως ακανόνιστο περίγραμμα και ετερογενής

ένταση σήματος, μπορεί να βελτιώσει την ανίχνευση νόσου με θετικούς λεμφαδένες (N+), αλλά η σταδιοποίηση των λεμφαδένων ακόμη και με HR MRI παραμένει πρόκληση.

Χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου στην MRI, όπως εναποθέσεις όγκου (Tumour Budding), εξωτοιχωματική φλεβική διήθηση (EMVI+) και πλάγια λεμφαδενική εμπλοκή (LN+), είναι γνωστοί ανεξάρτητοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες, αλλά δεν συσχετίζονται καλά με τα ιστολογικά ευρήματα.

Ωστόσο η παρουσία χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου [σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης RAPIDO : T4a, T4b, εμπλοκή της MRF (MRF+), cN2 (≥ 4 ύποπτοι λεμφαδένες), EMVI+ και πλάγια λεμφαδενική διεύρυνση ≥ 7 mm είναι στοιχεία που πρέπει να περιγράφονται στην γνωμάτευση της MRI, προκειμένου να εντοπιστούν ασθενείς που ενδέχεται να ωφεληθούν από ολική νεοεπικουρική θεραπεία (TNT).

Ο καρκίνος του ορθού σταδιοποιείται χρησιμοποιώντας το **TNM** (Tumor-Nodes-Metastasis) σύστημα (AJCC/UICC 8η έκδοση 2017).

Πίνακας 1 Πρωτοπαθής όγκος (T)	
Tx	Ο πρωτοπαθής όγκος δε μπορεί να εκτιμηθεί
T0	Καμία ένδειξη όγκου
Tis	In situ καρκίνωμα
T1	Ο όγκος διηθεί τον υποβλεννογόνιο
T2	Ο όγκος διηθεί μέχρι τον ιδίως μυϊκό χιτώνα
T3	Ο όγκος διηθεί μέσω του μυϊκού χιτώνα το περιορθικό λίπος
T4a	Ο όγκος διηθεί διαπερνώντας και την επιφάνεια του σπλαγγχνικού περιτόναιου
T4b	Ο όγκος διηθεί ή προσκολλάται σε παρακείμενα όργανα ή δομές.

Πίνακας 2 Περιοχικοί λεμφαδένες (N)	
Nx	Οι περιοχικοί λεμφαδένες δε μπορούν να εκτιμηθούν
N0	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
N1	Μετάσταση σε 1-3 λεμφαδένες
N1a	Μετάσταση σε ένα περιοχικό λεμφαδένα
N1b	Μετάσταση σε 2-3 περιοχικούς λεμφαδένες
N1c	Καρκινικές εναποθέσεις υπορογόνια, στο μεσεντέριο ή στους μη περιτονοποιημένους περικολικούς ή περιορθικούς ιστούς χωρίς μεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφαδένες
N2	Μετάσταση σε 4 και πλέον περιοχικούς
N2a	Μετάσταση σε 4-6 περιοχικούς
N2b	Μετάσταση σε 7 και πλέον περιοχικούς

Πίνακας 3 Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)	
M0	Χωρίς μεταστατική νόσο
M1	Ύπαρξη μεταστατικής νόσου
M1a	Μετάσταση σε 1 όργανο ή περιοχή
M1b	Σε παραπάνω από 1 ή περιτοναϊκές

Πίνακας 4 Ανατομικό στάδιο			
ΣΤΑΔΙΟ 0	Tis	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ I	T1, T2	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ II	T3, T4	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIA	T3	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIB	T4a	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIC	T4b	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ III	Any T	N1,2	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIIA	T1, T2 T1	N1 N2a	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIIB	T1, T2 T3, T4 T3, T4a	N2b N2a N1	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIIC	T3, T4a T4a T4b	N2b N2a N1, N2	M0
ΣΤΑΔΙΟ IV	Any T	Any N	M1
ΣΤΑΔΙΟ IVA	Any T	Any N	M1a
ΣΤΑΔΙΟ IVB	Any T	Any N	M1b
ΣΤΑΔΙΟ IVC	Any T	Any N	M1c

Οι νεότερες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τον καρκίνο του ορθού διαφοροποιούν τις συστάσεις βάση της εντόπισης του όγκου σε ανώτερο, μέσο - κατώτερο τριτημόριο ⁽¹⁶⁾.

Συστάσεις για όγκους μέσου και κατώτερου τριτημορίου

- *cT1N0*: σύσταση για TME ή τοπική εκτομή
- *cT2N0* ή *cT1N pos*: TME με επικουρική ΧΜΘ βάση κλινικής εκτίμησης κινδύνου. Επικουρική ΑΚΘ προστίθεται σε περιπτώσεις με CRM pos, pT4b, pN2 με επέκταση έξω από την κάψα κοντά στην μεσοορθική περιτονία ή κακής ποιότητας TME, εφόσον δεν είχαν λάβει στο προεγχειρητικό στάδιο
- *cT2N pos* ή *cT3N0/I*: για όγκους που εντοπίζονται στο μέσο ορθό δύναται η δυνατότητα για upfront χειρουργείο. Στην κατηγορία αυτή, συστήνεται νεοεπικουρική CRT/SCRT ακολουθούμενη είτε από TME και επικουρική χημειοθεραπεία είτε από τοπική εκτομή και επικουρική χημειοθεραπεία. Επιπλέον, δίνεται η επιλογή για νεοεπικουρική μόνο χημειοθεραπεία βάση των κριτηρίων της μελέτης PROSPECT :T2 N+, T3 N_{any}, CRM ≥3 mm, continence-preserving surgery possible
- *αυξημένου κινδύνου (T4, cN2, mrMRF+, EMVI+, lateral LN+)* : πλήρη νεοεπικουρική θεραπεία είτε induction είτε consolidation ακολουθούμενη από TME.

Συστάσεις για όγκους μέσου και κατώτερου τριτημορίου (διατήρηση οργάνου) :

- *cT1-T2N0*: δύναται η δυνατότητα διατήρησης του οργάνου με πρεοεγχειρητική SCRT/CRT.
- *cT1-T2N pos / cT3*: CRT σε συνδυασμό με βραχυθεραπεία ή TNT
- *αυξημένου κινδύνου (T4, cN2, mrMRF+, EMVI+, lateral LN+)* : σύσταση για consolidation TNT.

Σε περιπτώσεις που επιτυγχάνεται πλήρης κλινική υποστροφή (cCR), ακολουθείται πρωτόκολλο WnW.

Σε σχεδόν πλήρη κλινική υποστροφή (near cCR), ο ασθενής υποβάλλεται σε τοπική εκτομή, ενώ σε μη cCR, οδηγείται στο χειρουργείο για TME και επικουρική χημειοθεραπεία.

Οι ασθενείς με MSI-high ή dMMR όγκους στο ορθό δεν ανταποκρίνονται καλά στην νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Προτείνεται η χορήγηση PD-1 αναστολέα στο προεγχειρητικό στάδιο.

- Σε περίπτωση cCR ο ασθενής έχει τη δυνατότητα διατήρησης του οργάνου.

- Εάν δεν επιτευχθεί cCR, ο ασθενής θα υποβληθεί σε χειρουργείο διάσωσης.

NCCN 2025

Οι οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network (NCCN) για τον ορθικό καρκίνο αποτελούν το διεθνές πρότυπο για την κλινική διαχείριση και θεραπεία των ασθενών με καρκίνο του ορθού, βάσει της σταδιοποίησης (TNM) και των βιολογικών χαρακτηριστικών του όγκου⁽¹⁾.

- *Συστάσεις για T1-T2N0*: Ασθενείς μη κατάλληλους για χειρουργείο με T1 όγκους δύναται η δυνατότητα για ESD, ενώ για δυνητικά υποψήφιους για χειρουργείο προτείνεται είτε ESD είτε τοπική εκτομή εάν δε έχουν χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου. Για όγκους T1N0 υψηλού κινδύνου (θετικά όρια, λεμφαγγειακή διήθηση, κακή διαφοροποίηση, sm3) όπως και για T2N0 προτείνεται η χειρουργική εκτομή είτε upfront με επικουρική χημειοθεραπεία είτε ύστερα από πλήρη νεοεπικουρική θεραπεία (TNT). Σε περίπτωση πλήρους κλινικής υποστροφής υπάρχει η δυνατότητα της διατήρησης του οργάνου. Εάν μετά την τοπική εκτομή, η βιοψία αποκαλύψει όγκο υψηλού κινδύνου ή T2, τότε οι επιλογές είναι είτε TME με επικουρική χημειοθεραπεία είτε TNT με δυνατότητα διατήρησης οργάνου σε περίπτωση cCR.
- *Συστάσεις για pMMR-MSS T1-T2N pos, T3-T4 anyN*: στο στάδιο αυτό συστήνεται η TNT είτε induction είτε consolidation. Επιλογή διατήρησης του οργάνου δίνεται σε ασθενείς με πλήρη κλινική υποστροφή σε εξειδικευμένα κέντρα. Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια της μελέτης PROSPECT μπορούν να υποβληθούν μόνο σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Αφού ολοκληρωθεί το σχήμα της χημειοθεραπείας υποβάλλονται σε σιγμοειδοσκόπηση ή και MRI. Εάν ο όγκος έχει υποστραφεί λιγότερο από 20% τότε θα πρέπει να λάβουν και ακτινοθεραπεία. Νέα προσθήκη στις οδηγίες αυτές είναι η σύσταση για ασπιρίνη σε ασθενείς σταδίου II III που φέρουν μετάλλαξη στο PIK3CA.

- *Συστάσεις για dMMR-MSI H T1-T2N pos, T3-T4 anyN:* η προτιμώμενη θεραπευτική προσέγγιση είναι η νεοεπικουρική ανοσοθεραπεία με αναστολέα του PD 1 για 6 μήνες. Σε περίπτωση πλήρους κλινικής υποστροφής, είναι δυνατή η διατήρηση του οργάνου. Εάν η νόσος επιμένει μετά την ολοκλήρωση της εξάμηνης θεραπείας, τότε λαμβάνει SCRT/CRT ακολουθούμενη από TME και επικουρική χημειοθεραπεία ή σε περιπτώσεις πλήρους κλινικής υποστροφής είναι δυνατή η διατήρηση του οργάνου. Οι ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για ανοσοθεραπεία ακολουθούν το σχήμα TNT. Όλοι οι ασθενείς σταδίου II III που φέρουν μετάλλαξη στο PIK3CA θα λάβουν ασπιρίνη για 3 χρόνια μετά από το χειρουργείο.

Total Neoadjuvant Treatment

Η καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού περιλάμβανε μέχρι πρότινος την ακτινοθεραπεία είτε βραχυχρόνια (Short-Course Radiotherapy - SCRT, 25 Gy σε 5 συνεδρίες) ή προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία (CRT, 50-50,4 Gy σε 25–28 συνεδρίες με συγχορήγηση 5-FU), ακολουθούμενης από ολική εκτομή του μεσοορθού (TME) και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία ^(17,18). Η στρατηγική αυτή έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στη σημαντική μείωση των ποσοστών τοπικής υποτροπής (LR), ωστόσο, τα ποσοστά απομακρυσμένων μεταστάσεων παρέμειναν σχεδόν αμετάβλητα. Ένας πιθανός λόγος είναι η χαμηλή συμμόρφωση στη μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, λόγω μετεγχειρητικών επιπλοκών ή γενικής κακής κατάστασης του ασθενούς⁽¹⁹⁾.

Η εισαγωγή της συστηματικής χημειοθεραπείας στο προ εγχειρητικό στάδιο τα τελευταία χρόνια έχει καθιερωθεί με τη στρατηγική της ολικής νεοεπικουρικής θεραπείας (Total Neoadjuvant Therapy – TNT), βελτιώνοντας την ολοκλήρωση του σχήματος και την αντιμετώπιση της μικρομεταστατικής νόσου. Υπάρχουν δύο κύρια σχήματα TNT:

- (α) induction χημειοθεραπεία (π.χ. FOLFOX ή CAPOX) ακολουθούμενη από CRT ή SCRT,
- (β) αρχικώς CRT ή SCRT ακολουθούμενη από consolidation χημειοθεραπεία.

Η TNT έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε βελτιωμένη συμμόρφωση στη συστηματική θεραπεία, μείωση των απομακρυσμένων μεταστάσεων, και βελτίωση της επιβίωσης χωρίς νόσο (disease-free survival - DFS) ^(2,3). Επιπλέον, η μεγαλύτερη χρονική διάρκεια από την έναρξη της θεραπείας μέχρι το χειρουργείο επιτρέπει μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροφής του όγκου, υψηλότερα ποσοστά πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης (pCR), καθώς και αυξημένες πιθανότητες επίτευξης R0 εκτομής.

Η TNT έχει ιδιαίτερη αξία και για την επιλογή ασθενών που θα μπορούσαν να ενταχθούν σε στρατηγικές διατήρησης του οργάνου ("watch-and-wait" ή τοπική εκτομή), υπό την προϋπόθεση πλήρους κλινικής ανταπόκρισης ⁽²⁰⁾. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή στην εφαρμογή της, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε υπερθεραπεία και περιττή τοξικότητα σε ασθενείς με χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου νόσο. Επιπλέον, η

καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης σε περιπτώσεις φτωχής ανταπόκρισης ενδέχεται να επηρεάσει δυσμενώς την έκβαση.

RAPIDO

Η μελέτη RAPIDO συνέκρινε τη στρατηγική της ολικής νεοεπικουρικής θεραπείας (TNT) που αποτελείται από βραχυ σχήμα ακτινοθεραπείας (SCRT) ακολουθούμενη από 4.5 μήνες χημειοθεραπείας με FOLFOX ή CAPOX, και στη συνέχεια ολική εκτομή του μεσοορθού (TME) στην 22η–24η εβδομάδα, με την κλασική θεραπεία που περιλαμβάνει μακρύ σχήμα χημειο-ακτινοθεραπείας (CRT) με σύγχρονη χορήγηση capecitabine, ακολουθούμενη από TME στην 14η–16η εβδομάδα και προαιρετική μετεγχειρητική χημειοθεραπεία (CAPOX ή FOLFOX) για 24 εβδομάδες^(2,21).

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η σχετιζόμενη με τη νόσο - αποτυχία θεραπείας (DrTF), η οποία ορίστηκε ως η εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων, τοπικής υποτροπής, δεύτερου κολοορθικού καρκίνου ή θανάτου σχετιζόμενου με τη θεραπεία.

Η μελέτη περιλαμβάνει ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου όπως αυτά ορίζονται από τη μαγνητική τομογραφία (MRI), (τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω): cT4, cN2, διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας (MRF+), εξωτοιχωματική αγγειακή διήθηση (EMVI+) ή διογκωμένοι πλάγιοι λεμφαδένες. Η τυχαιοποίηση έγινε με βάση το κέντρο, τη γενική κατάσταση του ασθενούς, το στάδιο cT (cT2-T3 έναντι cT4) και το στάδιο cN (cN0 έναντι cN+).

Από τους 901 ασθενείς που ξεκίνησαν στην μελέτη, 826 υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή. Στην ομάδα της κλασικής CRT, μόνο 187 από τους 400 χειρουργημένους ασθενείς έλαβαν τελικά επικουρική χημειοθεραπεία.

Στην ομάδα της TNT, ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 παρουσιάστηκαν στο 48% των ασθενών, με διάρροια στο 17,6% και αγγειακές διαταραχές (ακαθόριστες) στο 8,5%. Μετά από κλασική CRT, σοβαρή τοξικότητα παρατηρήθηκε στο 25% των ασθενών, ενώ μετά από επικουρική χημειοθεραπεία το ποσοστό ήταν 35%. Η νευροτοξικότητα βαθμού 1–2 (πολυνευροπάθεια) ήταν σημαντικά συχνότερη στην ομάδα της TNT 12 μήνες μετά τη θεραπεία (28% έναντι 14%, $P < 0.0001$), ενώ η βαθμού 3 ήταν παρόμοια (1% και στις δύο ομάδες, $P = 0.72$).

Η ποιότητα της TME ήταν σημαντικά καλύτερη στην ομάδα CRT (85% άρτια TME) σε σύγκριση με την ομάδα TNT (78%, $P = 0.032$). Ο τύπος της χειρουργικής επέμβασης

δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων και δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις χειρουργικές επιπλοκές (κατά Clavien–Dindo).

Και στις δύο ομάδες, το ποσοστό R0 εκτομής έφτασε το 90,5%. Ωστόσο, το ποσοστό πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) ήταν διπλάσιο στην ομάδα TNT (28% έναντι 14%, $P<0.001$).

Το ποσοστό DrTF σε 3 χρόνια ήταν σημαντικά χαμηλότερο με την TNT (23,7% έναντι 30,4%, HR 0.75, $P=0.019$), με το όφελος να παρατηρείται σε όλες τις υποομάδες, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έλαβαν και μετεγχειρητική θεραπεία. Το ποσοστό απομακρυσμένων μεταστάσεων στα 3 χρόνια ήταν 20,0% στην ομάδα TNT έναντι 26,8% στην CRT (HR 0.69, $P=0.005$), ενώ η τοπική υποτροπή ήταν 8,7% και 6,0% αντίστοιχα (HR 1.45, $P=0.09$). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ποιότητα ζωής (QoL) ή στη λειτουργία του εντέρου μεταξύ των ομάδων.

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της RAPIDO⁽²²⁾ περιέλαβαν 446 ασθενείς στην ομάδα TNT και 460 στην ομάδα CRT. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 5,6 ετών, τοπική-περιφερειακή υποτροπή σημειώθηκε στο 12% των ασθενών με TNT και 8% στην ομάδα CRT ($P=0.07$). Οι ασθενείς με TNT είχαν συχνότερα λάβει τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D-CRT) ($P=0.029$).

Η τοπική υποτροπή ήταν σημαντικά συχνότερη στην ομάδα TNT (10% έναντι 6%, $P=0.027$), ενώ η ποιότητα της TME ήταν χειρότερη, με διεγχειρητική ρήξη του μεσοορθικού περιβλήματος σε 11% των περιπτώσεων TNT έναντι 6% της CRT ($P=0.022$).

Στα 5 χρόνια, το ποσοστό DrTF ήταν 27,8% στην ομάδα TNT και 34,0% στην CRT (HR 0.79, $P=0.048$), ενώ το ποσοστό απομακρυσμένων μεταστάσεων ήταν 23,0% και 30,4% αντίστοιχα (HR 0.73, $P=0.011$). Η συνολική επιβίωση (OS) ήταν παρόμοια: 81,7% στην TNT και 80,2% στην CRT (HR 0.91, $P=0.50$).

PRODIGE 23

Η μελέτη PRODIGE 23 αξιολόγησε τη στρατηγική της ολικής νεοεπικουρικής θεραπείας (TNT), η οποία περιλάμβανε induction χημειοθεραπεία με έξι κύκλους FOLFIRINOX (leucovorin–5-FU–irinotecan–oxaliplatin), ακολουθούμενη από χημειο-ακτινοθεραπεία με capecitabine, ολική μεσοορθική εκτομή (TME) και στη συνέχεια υποχρεωτική επικουρική θεραπεία για 3 μήνες (capecitabine ή FOLFOX). Αυτή συγκρίθηκε με την κλασική θεραπευτική προσέγγιση: χημειο-ακτινοθεραπεία με capecitabine, TME 7 εβδομάδες αργότερα, και υποχρεωτική επικουρική χημειοθεραπεία (FOLFOX ή capecitabine) για 6 μήνες.

Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η επιβίωση ελεύθερης νόσου (DFS).

Τα κριτήρια εισαγωγής στη PRODIGE ^(3,23) 23 αφορούν ασθενείς με cT3 όγκους "με αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής" ή cT4 εντός 15 cm από την οδοντωτή γραμμή, βάσει MRI. Συνολικά, 461 ασθενείς συμμετείχαν. Το 99% είχε cT3 ή cT4 όγκους, περίπου 90% ήταν cN+, και πάνω από 87% είχαν όγκους σε απόσταση ≤ 10 cm από τον πρωκτό. Πιο αναλυτικά: 17% είχαν cT4 όγκο, 35–39% είχαν cT3c ή cT3d, 26% ήταν cN2, 22% είχαν MRF+.

Η τυχαιοποίηση έγινε ανάλογα με το κέντρο, το βάθος εξωτοιχωματικής επέκτασης (≥ 5 mm ή < 5 mm για τους cT3), την εντόπιση του όγκου και το στάδιο (cT3 έναντι cT4, cN0 έναντι cN+).

Η συμμόρφωση στην επαγωγική θεραπεία ήταν υψηλή: το 92% των ασθενών έλαβε και τους έξι κύκλους FOLFIRINOX. Η συμμόρφωση στην ακτινοθεραπεία ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες, ωστόσο στην ομάδα TNT, περισσότεροι ασθενείς διέκοψαν την capecitabine κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας (8% έναντι 3%, $P = 0.027$).

Η TME πραγματοποιήθηκε κατά μέσο όρο 8 εβδομάδες μετά την CRT και στις δύο ομάδες, χωρίς διαφορές ως προς τη νοσηρότητα. Ωστόσο, η μετεγχειρητική θνησιμότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της κλασικής CRT (2,8% έναντι 0% στην TNT, $P = 0.03$).

Το ποσοστό πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) ήταν 28% στην ομάδα TNT έναντι 12% στην ομάδα CRT ($P < 0.001$). Και στις δύο ομάδες, το 70% των ασθενών έλαβε επικουρική θεραπεία μετεγχειρητικά.

Η DFS στα 3 χρόνια ήταν σημαντικά βελτιωμένη στην ομάδα TNT (75,7% έναντι 68,5%, HR 0.69, P = 0.03), κυρίως λόγω της βελτίωσης της επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις (MFS) στα 3 χρόνια (78,8% έναντι 71,7%, HR 0.64, P = 0.02).

Η ανάλυση υποομάδων (forest plot) στην DFS δεν έδειξε διαφορές στην επίδραση της θεραπείας ανάλογα με το στάδιο, καθώς όλες οι TNM υποομάδες (στάδιο I/II, III και IV, συμπεριλαμβανομένου και του υψηλού κινδύνου) εμφάνισαν καλύτερη πρόγνωση με την TNT.

Όσο αφορά την τοξικότητα και την ποιότητα ζωής, σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα παρατηρήθηκαν στο 11% στην ομάδα TNT σε σχέση με 23% στην CRT (P = 0.0049). Τοξικότητα βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκε στο 46% των ασθενών μετά από FOLFIRINOX. Χορηγήθηκε αυξητικός παράγοντας κοκκιοκυττάρων (G-CSF) στο 27% των ασθενών. Δεδομένα ποιότητας ζωής (QoL) υποδεικνύουν χαμηλότερα ποσοστά ανικανότητας στην ομάδα TNT. Η γενική κατάσταση υγείας και τα σκορ QoL (EORTC QLQ-C30) βελτιώθηκαν με την πάροδο του χρόνου και στις δύο ομάδες (P < 0.0001).

Τα μακροχρόνια αποτελέσματα (με διάμεση παρακολούθηση 82,2 μηνών) έδειξαν ότι η 7ετής DFS ανήρθε 67,6% στην ομάδα TNT και στο 62,5% στην CRT με την διαφορά RMST στους 5,73 μήνες (CI 0,05–11,41, P = 0.048). Η 7ετής MFS στην ομάδα που έλαβε TNT ήταν 79,2% και στην ομάδα της CRT στο 72,3% CRT με την διαφορά RMST: 6,1 μήνες (CI 0,93–11,37, P = 0.021)

Όσο αφορά την 7ετής συνολική επιβίωση (OS) στην ομάδα της TNT ήταν 81,9% σε σύγκριση με 76,1% στην CRT με τη διαφορά RMST στους 4,37 μήνες (CI 0,35–8,38, P = 0.033)

Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η εντατικοποιημένη προ εγχειρητική θεραπεία με FOLFIRINOX, ακολουθούμενη από CRT, χειρουργική εκτομή και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, βελτιώνει όλους τους ογκολογικούς δείκτες (pCR, DFS, MFS, OS) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού.

STELLAR

Η μελέτη STELLAR συνέκρινε την ολική νεοεπικουρική θεραπεία (TNT) — συγκεκριμένα, βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας (SCRT: 25 Gy σε πέντε συνεδρίες), ακολουθούμενη από τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας με CAPOX, ολική εκτομή του μεσοορθου (TME) και επικουρική χημειοθεραπεία με δύο κύκλους CAPOX— με την κλασική προσέγγιση CRT (50 Gy σε 25 συνεδρίες σε συνδυασμό με συγχορηγούμενη capecitabine), ακολουθούμενη από TME και υποχρεωτική επικουρική χημειοθεραπεία με έξι κύκλους CAPOX⁽²⁴⁾.

Ο πρωτεύων καταληκτικός στόχος της μελέτης ήταν το ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης νόσου (DFS) στα 3 χρόνια.

Τα κριτήρια εισαγωγής περιλάμβαναν ασθενείς με cT3, cT4 και οποιοδήποτε cN.

Συνολικά, 599 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε TNT (n = 302) είτε κλασική CRT (n = 297), εκ των οποίων το 56% είχε διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας (MRF+). Στην ανάλυση με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τους 35 μήνες, το ποσοστό DFS στα 3 έτη ήταν 64,5% στην ομάδα TNT έναντι 62,3% στην ομάδα CRT (HR: 0,883, $p < 0,001$ για μη κατωτερότητα).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων ή την τοπικο-περιοχική υποτροπή, ωστόσο το ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS) στα 3 έτη ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα TNT (86,5% έναντι 75,1%, $p = 0,033$).

Όσον αφορά την τοξικότητα βαθμού 3-5, αυτή ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα TNT (26,5% των ασθενών) σε σύγκριση με την ομάδα CRT (12,6%, $p < 0,001$).

Σημαντικό είναι το γεγονός ότι περίπου 20% των ασθενών σε κάθε ομάδα δεν υποβλήθηκαν τελικά σε χειρουργική επέμβαση. Συγκεκριμένα, στην ομάδα CRT, 36/293 ασθενείς (12,2%) αρνήθηκαν το χειρουργείο και 14 (4,8%) εμφάνισαν πρόοδο της νόσου πριν το χειρουργείο. Στην ομάδα TNT, μόνο 17/298 ασθενείς (5,7%) αρνήθηκαν χειρουργείο και 11 (3,7%) εμφάνισαν πρόοδο πριν το χειρουργείο. Αυτή η διαφορά στην προσήλωση στο χειρουργείο μεταξύ των δύο ομάδων καθιστά τη ερμηνεία των αποτελεσμάτων πιο περίπλοκη. Το όφελος στην OS που καταγράφηκε στην ομάδα TNT χρήζει προσεκτικής αξιολόγησης, δεδομένου ότι δεν υπήρξε

αντίστοιχη βελτίωση σε άλλα ογκολογικά καταληκτικά σημεία όπως η τοπική υποτροπή, οι απομακρυσμένες μεταστάσεις και η DFS.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα ποσοστά DFS στα 3 έτη στη μελέτη STELLAR ήταν απρόσμενα χαμηλά (περίπου 63%-64%), σε σύγκριση με τα αναμενόμενα ποσοστά (~75%) που έχουν τεκμηριωθεί σε πολλαπλές μελέτες φάσης III που αξιολογούν την κλασική CRT και TME τις τελευταίες δεκαετίες.

Η μακροχρόνια παρακολούθηση της μελέτης ενδέχεται να δώσει πιο σαφή απάντηση ως προς το ενδεχόμενο όφελος στην OS που παρατηρήθηκε υπέρ της TNT, παρά την απουσία βελτίωσης στον τοπικό ή συστηματικό έλεγχο.

OPRA

Η μελέτη OPRA αποτελείται από 324 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του κατώτερου τριτημορίου του ορθού, οι οποίοι θα υποβάλλονταν είτε σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή είτε κολοπρωκτική αναστόμωση. Από το σύνολο των ασθενών, το 77% είχε cT3, το 13% cT4 και το 71% cN+ όγκους κατά την αρχική σταδιοποίηση. Δεν αναφέρθηκαν υποομάδες για τους cT3 όγκους (π.χ. cT3a-b έναντι cT3c-d).

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία (CRT) με βάση φθοριοπυριμιδίνη και αυξημένη δόση ακτινοβολίας (επιπλέον 4–6 Gy), και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες:

- Ομάδα induction ChT: Οκτώ κύκλοι FOLFOX ή πέντε κύκλοι CAPOX πριν από την CRT.
- Ομάδα consolidation ChT: CRT ακολουθούμενη από την ίδια χημειοθεραπεία.

Σε ασθενείς με πλήρη ή σχεδόν πλήρη κλινική ανταπόκριση (cCR) επιτρεπόταν η στρατηγική «watch and wait» για σκοπούς διατήρησης του οργάνου. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αύξηση του ποσοστού ελεύθερης νόσου επιβίωσης στα 3 έτη (DFS) στο 85%, σε σύγκριση με ιστορικό ποσοστό 75%⁽²⁰⁾.

Κύρια ευρήματα:

- Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο 3ετές DFS σε καμία ομάδα: 76% και στις δύο, με $p = 0.98$.

- Η συμμόρφωση στην ακτινοθεραπεία ήταν καλύτερη στην ομάδα consolidation (μέση δόση RT 52,9 Gy έναντι 50,7 Gy και 96% vs 90% έλαβαν παράλληλη χημειοθεραπεία).
- Η συμμόρφωση στη χημειοθεραπεία ήταν ελαφρώς καλύτερη στην ομάδα induction (3,2% δεν έλαβαν καθόλου ChT στην ομάδα consolidation έναντι 0% στην induction).
- Οξεία τοξικότητα βαθμού 3–4 εμφανίστηκε στο 34% (consolidation) και 41% (induction), $p = 0.30$.
- Το ποσοστό 3ετούς επιβίωσης χωρίς μεταστάσεις (MFS) ήταν παρόμοιο: 84% (consolidation) έναντι 82% (induction), $p = 0.67$.
- Όμως, η 3ετής επιβίωση χωρίς TME ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα consolidation (53% έναντι 41%, $p = 0.01$).

Επικαιροποιημένα αποτελέσματα(26) (με διάμεση παρακολούθηση 5,1 έτη)⁽²⁵⁾:

- 5ετής επιβίωση χωρίς TME: 54% (consolidation) έναντι 39% (induction), $p = 0.012$.
- 5ετής DFS: Παρόμοια ποσοστά — 69% (consolidation) έναντι 74% (induction), $p = 0.68$.
- Το 76% (consolidation) και 72% (induction) των ασθενών προτάθηκαν για διατήρηση οργάνου.
- Από αυτούς, 29% και 44% αντίστοιχα εμφάνισαν υποτροπή, με το 94% των υποτροπών να συμβαίνει εντός 2 ετών από την αρχική cCR.
- Στην ανάλυση κατά πρόθεση θεραπείας (intention-to-treat), δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο DFS μεταξύ εκείνων που υποβλήθηκαν άμεσα σε TME και εκείνων που υποβλήθηκαν σε σωστική (salvage) TME μετά από υποτροπή ($p = 0.61$).

Η μελέτη OPRA έδειξε ότι η στρατηγική της CRT ακολουθούμενης από χημειοθεραπεία προσφέρει:

- Υψηλότερα ποσοστά cCR,
- Καλύτερη επιβίωση χωρίς TME

- Και μεγαλύτερη δυνατότητα διατήρησης του ορθού, χωρίς να επηρεάζεται αρνητικά η συνολική επιβίωση ελεύθερης νόσο.

Συνοπτικά:

Οι μελέτες RAPIDO και PRODIGE 23 προσέφεραν σημαντικές πληροφορίες για την TNT στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού. Και οι δύο μελέτες περιλάμβαναν ομάδες ελέγχου με προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία (CRT) βασισμένη σε φθοριοπυριμιδίνη (με ή χωρίς μετεγχειρητική θεραπεία).

Αν και οι δύο δοκιμές ανέδειξαν πλεονεκτήματα έναντι της κλασικής προ εγχειρητικής CRT, υπήρχαν διαφορές ως προς:

- τη σειρά χορήγησης της χημειοθεραπείας ,
- το χημειοθεραπευτικό σχήμα (FOLFIRINOX, CAPOX, FOLFOX),
- και το σχήμα ακτινοβολίας (μακρά CRT έναντι βραχείας SCRT).

Επιπλέον, η μελέτη RAPIDO περιέλαβε ασθενείς με υψηλού κινδύνου χαρακτηριστικά στη μαγνητική τομογραφία (cT4, cN2, MRF+, EMVI+, διογκωμένοι πλάγιοι λεμφαδένες), ενώ η PRODIGE 23 περιέλαβε ασθενείς με cT3 ή cT4 όγκους και/ή λεμφαδενική συμμετοχή (cN+). Αυτή η διαφορά στα κριτήρια εισαγωγής καθιστά δύσκολη τη συγκριτική αξιολόγηση των δύο μελετών.

Ωστόσο, και οι δύο μελέτες πέτυχαν τον πρωτεύοντα στόχο τους, επιδεικνύοντας σημαντική και κλινικά ουσιώδη βελτίωση στην επιβίωση χωρίς νόσο (DFS), ενώ στη μελέτη PRODIGE 23, η 7ετής συνολική επιβίωση (OS) ήταν επίσης σημαντικά βελτιωμένη. Και στις δύο μελέτες, το ποσοστό πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) έφτασε περίπου το 28%, ποσοστό υπερδιπλάσιο σε σύγκριση με την κλασική CRT.

Συνολικά, οι μελέτες RAPIDO και PRODIGE 23 υποστηρίζουν ότι η TNT αποτελεί έγκυρη στρατηγική για βελτίωση του συστηματικού ελέγχου της νόσου, της DFS και των ποσοστών pCR στον προχωρημένο καρκίνο του ορθού. Στο πλαίσιο της TNT, η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί είτε ως μακρά CRT (με capecitabine ή 5-FU), είτε ως βραχεία SCRT.

Ωστόσο, τα μακροχρόνια αποτελέσματα της RAPIDO έδειξαν σημαντικά χειρότερο τοπικό-περιοχικό έλεγχο στην ομάδα TNT, γεγονός που δημιουργεί προβληματισμό ως προς τη χρήση της SCRT στο πλαίσιο της TNT. Παρ' όλα αυτά, ο πρωτεύων καταληκτικός στόχος (αποτυχία θεραπείας που σχετίζεται με τη νόσο – DrTF) παρέμεινε σημαντικά βελτιωμένος υπέρ της TNT στη μακροχρόνια ανάλυση.

Αξιοσημείωτο είναι ότι, ενώ οι μελέτες RAPIDO και PRODIGE 23 κατέδειξαν μείωση της συχνότητας απομακρυσμένων μεταστάσεων στα 3 έτη μετά την TNT, οι μελέτες STELLAR δεν έδειξαν παρόμοιο αποτέλεσμα.

Διεγχειρητικές Προκλήσεις

Χειρουργική δυσκολία μετά από νεοεπικουρική θεραπεία

Η αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού έχει εξελιχθεί σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Η καθιερωμένη προσέγγιση περιλαμβάνει τη μακράς διάρκειας χημειο-ακτινοθεραπεία (long-course chemoradiotherapy, LCRT), ενώ πλέον αποτελείται από την ολική νεοεπικουρική θεραπεία (total neoadjuvant therapy, TNT), η οποία ενσωματώνει τη συστηματική χημειοθεραπεία προ εγχειρητικά.

Παρά τα αναμφισβήτητα ογκολογικά οφέλη — όπως η αύξηση των ποσοστών πλήρους παθολογικής ύφεσης (pathologic complete response, pCR) και η μείωση της τοπικής υποτροπής — η εφαρμογή αυτών των θεραπευτικών σχημάτων έχει συσχετιστεί με αυξημένο βαθμό χειρουργικής δυσκολίας κατά την εκτέλεση της ολικής μεσοορθικής εκτομής (total mesorectal excision, TME).

Η έκθεση σε ακτινοβολία και κυτταροτοξικούς παράγοντες προκαλεί έντονη ίνωση, , φλεγμονώδη αντίδραση και οίδημα στους ιστούς της πυέλου, αλλοιώνοντας τα ανατομικά επίπεδα και αυξάνοντας τη δυσκολία στην παρασκευή του μεσοορθού. Το φαινόμενο αυτό είναι πιο έκδηλο στις περιπτώσεις όπου το μεσοδιάστημα μεταξύ ακτινοθεραπείας και χειρουργικής εκτομής υπερβαίνει τις 10–12 εβδομάδες, όπως συμβαίνει συχνά σε σχήματα TNT.

Ως έμμεσοι δείκτες χειρουργικής δυσκολίας στη διεθνή βιβλιογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθούν η ποιότητα της TME κατά Quirke, η θετικότητα του CRM, η R0 εκτομή, η διεγχειρητική απώλεια αίματος, ο παρατεταμένος χειρουργικός χρόνος, ο παρατεταμένος χρόνος κατά τη διενέργεια της πυελικής παρασκευής καθώς και η αναστομωτική διαφυγή⁽⁸⁾.

Αναδρομική μελέτη 415 ασθενών αξιολογεί κατά πόσο το είδος της νεοεπικουρικής θεραπείας – βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας με χημειοθεραπεία (short-course TNT) έναντι του μακρού σχήματος (CRT) – επηρεάζει τις μετεγχειρητικές επιπλοκές και την τεχνική επιτυχία της εκτομής σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού που υποβάλλονται σε ολική μεσοορθική εκτομή (TME)⁽⁷⁾. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη σοβαρή (9.6% SC-TNT vs. 12.0% CRT, $p=0.46$) ή συνολική μετεγχειρητική νοσηρότητα μεταξύ των δύο ομάδων (39.7% SC-TNT vs. 37.5% CRT, $p=0.64$). Η ομάδα του short-course TNT παρουσίασε μικρότερο χρόνο επέμβασης ($p=0.01$), υποδεικνύοντας ότι η προσθήκη προ εγχειρητικής χημειοθεραπείας δεν αυξάνει τη

χειρουργική δυσκολία, τουλάχιστον σε επίπεδο διάρκειας και τεχνικής δυσκολίας. Η ποιότητα της TME και η ακρίβεια των ορίων εκτομής ήταν εξίσου υψηλές και στις δύο ομάδες, χωρίς διαφορά στα ποσοστά επανεπέμβασης ή θνητότητας. Παράγοντες που σχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών ήταν: υψηλό ASA (≥ 3), APR και πολυοργανική εκτομή— όχι το είδος της νεοεπικουρικής θεραπείας.

Σε μελέτη ανασκόπησης, όπου παρατίθενται συγκριτικά αποτελέσματα από σημαντικές τυχαιοποιημένες μελέτες TNT τα ποσοστά R0 εκτομής, η ολοκλήρωση χειρουργείου και τα μετεγχειρητικά συμβάντα δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων TNT και συμβατικών σχημάτων⁽²⁶⁾.

Η μελέτη των Chong et al, προσπάθησε να αξιολογήσει αν η εφαρμογή TNT με το πρωτόκολλο RAPIDO επιφέρει μεγαλύτερη τεχνική δυσκολία κατά την διενέργεια της ολικής μεσοορθικής εκτομής (TME), σε σύγκριση με το μακρύ σχήμα χημειοακτινοθεραπείας (LCRT) ή άμεση χειρουργική παρέμβαση (χωρίς προεγχειρητική θεραπεία)⁽²⁷⁾.

Συλλέχθηκαν 12 βίντεο λαπαροσκοπικών επεμβάσεων (4 ανά ομάδα: LCRT, TNT-RAPIDO, upfront). Επτά έμπειροι χειρουργοί αξιολόγησαν ανεξάρτητα τη δυσκολία παρασκευής TME μέσω οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) και προσπάθησαν να αναγνωρίσουν σε ποια ομάδα ανήκει κάθε βίντεο. Συλλέχθηκαν επίσης αντικειμενικά δεδομένα όπως χρόνος επέμβασης, διάρκεια νοσηλείας, μετεγχειρητικές επιπλοκές. Η διάμεση περίοδος μεταξύ ακτινοθεραπείας και χειρουργείου ήταν ~13 εβδομάδες στην ομάδα LCRT και ~24 εβδομάδες στην ομάδα TNT-RAPIDO. Όλοι οι όγκοι υποβλήθηκαν σε R0 εκτομή. Παρόλο που η μέση βαθμολογία δυσκολίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα TNT (4,6) έναντι της LCRT (3,2) και της ανοικτής (4,1), η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,12$). Ο χρόνος επέμβασης, η διάρκεια νοσηλείας και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Το γεγονός ότι οι χειρουργοί μπόρεσαν συχνότερα να αναγνωρίσουν τις περιπτώσεις TNT (71 %) υποδηλώνει ότι, ίσως, υπάρχουν οπτικές ή ιστοικές διαφορές (π.χ. ίνωση ή οίδημα) που καθιστούν αυτές τις περιπτώσεις πιο διακριτές.

Σε σύνολο 181 ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού, 86 (47,5%) έλαβαν ολική νεοεπικουρική θεραπεία (TNT) και 95 (52,5%) υποβλήθηκαν σε κλασική νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία (CRT), δεν υπήρξε διαφορά στη συχνότητα

σοβαρών μετεγχειρητικών επιπλοκών (Clavien–Dindo ≥ 3) ούτε στο συνολικό ποσοστό επιπλοκών ⁽²⁸⁾. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην πληρότητα της ολικής μεσοορθικής εκτομής (TME) ή στο ποσοστό αρνητικών περιμετρικών χειρουργικών ορίων (CRM) μεταξύ των δύο ομάδων. Ο μέσος χρόνος επέμβασης στην ομάδα TNT ήταν 355,5 λεπτά, έναντι 326,7 λεπτών στην ομάδα CRT. Η εκτιμώμενη απώλεια αίματος (EBL) ήταν 263,6 mL στην ομάδα TNT και 297,5 mL στην ομάδα CRT. Η ομάδα TNT είχε λιγότερους λεμφαδένες σε σχέση με την ομάδα CRT. Η TNT βρέθηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με: Αυξημένο χρόνο επέμβασης (OR = 1,19 · p < 0,001), αυξημένη απώλεια αίματος (OR = 1,22 · p < 0,001) και Μειωμένο αριθμό λεμφαδένων στην ιστολογική εξέταση (OR = 0,67 · p < 0,001).

Όσο αφορά τη χρονική απόσταση από τη νεοεπικουρική θεραπεία και το χειρουργείο μια τυχαιοποιημένη μελέτη συνέκρινε το χειρουργείο μετά από 6-8 εβδομάδες έναντι μετά από 9-14 εβδομάδες από την ολοκλήρωση της CRT. Η καθυστέρηση (9-14 εβδομάδες) συσχετίστηκε με μικρότερη απώλεια αίματος κατά τη χειρουργική επέμβαση και λιγότερες μεταγγίσεις (p=0.044). Ο χειρουργικός χρόνος ήταν ελαφρώς μικρότερος στην ομάδα με καθυστερημένη επέμβαση, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Καλύτερη παθολογική ανταπόκριση και πιθανότητα διατήρησης ανατομικών ορίων παρατηρήθηκε στην ομάδα της καθυστερημένης επέμβασης (p<0.001) ⁽²⁹⁾.

Παθολογοανατομική Ανταπόκριση

Συσχέτιση με ογκολογικά αποτελέσματα

Η πλήρης παθολογική ανταπόκριση (pathological complete response, pCR) αποτελεί κρίσιμο προγνωστικό δείκτη στον καρκίνο του ορθού. Η pCR ορίζεται ως η απουσία ζωντανών καρκινικών κυττάρων στο χειρουργικό παρασκεύασμα και συσχετίζεται με βελτιωμένα ογκολογικά αποτελέσματα, όπως η επιβίωση και η πιθανότητα υποτροπής. Στην εποχή της εξατομικευμένης ιατρικής, η αναγνώριση της pCR είναι σημαντική για την βελτιστοποίηση των θεραπευτικών στρατηγικών.

Η ανασκόπηση της Gambacorta et al., εξετάζει δεδομένα από 11 διεθνείς τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Σκοπός της ανάλυσης ήταν η αξιολόγηση του ρόλου της pCR και της 2 χρόνια ελεύθερης νόσου επιβίωσης (2yDFS) ως έμμεσων δεικτών της συνολικής επιβίωσης (OS) ⁽³⁰⁾. Συνολικά αναλύθηκαν 4.600 ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει μακρύ σχήμα νεοεπικουρικής θεραπείας. Διαμορφώθηκαν τέσσερις ομάδες με βάση τα ενδιάμεσα αποτελέσματα: το 12% των ασθενών παρουσίασε τόσο pCR όσο και 2yDFS (καλύτερη πρόγνωση), το 67% πέτυχε 2yDFS χωρίς pCR (καλή πρόγνωση), το 1% είχε pCR αλλά όχι 2yDFS, ενώ το 20% δεν πέτυχε κανένα από τα δύο (χειρότερη πρόγνωση). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο η 2yDFS διατήρησε στατιστικά σημαντική συσχέτιση, ανεξάρτητα από την κατάσταση pCR. Ο συνδυασμός των δεικτών pCR και 2yDFS αναδείχθηκε ως ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της OS, ενώ η αποτυχία επίτευξης 2yDFS σχετίστηκε με δυσμενή πρόγνωση ανεξαρτήτως της κατάστασης pCR. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο συνδυασμός της pCR με την 2ετή ελεύθερη νόσου επιβίωση (disease-free survival, DFS) αποτελεί έναν ισχυρό δείκτη για την ταξινόμηση των ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού.

Μετά από νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία (CRT) και χειρουργική επέμβαση περίπου το 15-20% των ασθενών με καρκίνο του ορθού παρουσιάζουν πλήρη παθολογική ανταπόκριση (pCR). Η συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε αξιολόγησε 16 μελέτες με συνολικά 3363 ασθενείς, από τους οποίους οι 1263 πέτυχαν pCR⁽³¹⁾. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με pCR είχαν εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής (0,7%) και απομακρυσμένης υποτροπής (8,7%) μετά από μέση παρακολούθηση περίπου 55 μηνών. Επιπλέον, οι πενταετείς δείκτες συνολικής επιβίωσης και ελεύθερης νόσου επιβίωσης ήταν 90,2% και 87,0% αντίστοιχα. Σε σύγκριση με τους μη-ανταποκρινόμενους ασθενείς, η pCR συνδέθηκε σημαντικά με

μειωμένη υποτροπή και βελτιωμένη επιβίωση, επιβεβαιώνοντας την κλινική σημασία της ως προγνωστικού δείκτη για μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα.

Τα τελευταία χρόνια, η εφαρμογή της **Total Neoadjuvant Therapy (TNT)** έχει αυξήσει τα ποσοστά επίτευξης pCR, προσφέροντας νέα δεδομένα στη θεραπευτική στρατηγική του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού (LARC). συνολικά, τα ποσοστά pCR μετά παραδοσιακή χημειοακτινοθεραπεία (CRT) κυμαίνονται από **10% έως 20%**, ενώ με TNT αγγίζουν ή και ξεπερνούν το **25-30%**, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα.

Στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του Hoendervangers et al., αξιολογήθηκαν διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές σε 26 μελέτες με συνολικά 33.178 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού (LARC). Η μελέτη έδειξε ότι η επίτευξη pCR σχετίζεται με σημαντικά καλύτερη συνολική επιβίωση (overall survival - OS) και επιβίωση χωρίς νόσο (disease-free survival - DFS), ανεξαρτήτως του είδους της νεοεπικουρικής θεραπείας. Συγκεκριμένα, η 5ετής OS σε ασθενείς με pCR ήταν 90,2% έναντι 76,6% σε όσους δεν πέτυχαν pCR, ενώ η 5ετής DFS ήταν 87,0% έναντι 65,6%, υποδεικνύοντας σαφές όφελος ⁽³²⁾.

Μια μετα-ανάλυση 19 μελετών, που περιλαμβάνει 10 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και δεδομένα από 5.074 ασθενείς, συνέκρινε την TNT με την τυπική νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία (CRT) ⁽³³⁾. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η TNT βελτίωσε σημαντικά την συνολική επιβίωση (OS), την ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και την επιβίωση χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (DMFS), καθώς και το ποσοστό πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης (pCR) και το ποσοστό επιτυχούς ριζικής εκτομής (R0). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση χωρίς τοπική υποτροπή (LRFS)

Μια διεθνής πολυκεντρική αναδρομική μελέτη, που περιέλαβε 1.272 ασθενείς από 47 κέντρα σε τέσσερις ηπείρους, ανέδειξε ότι το 21% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή πέτυχαν πλήρη παθολογική ανταπόκριση (pCR), ενώ το 11,3% ακολούθησε στρατηγική «παρακολούθησης και αναμονής» (watch-and-wait) ⁽³⁴⁾. Η μέση παρακολούθηση ήταν 24,1 μήνες και τα ποσοστά τοπικής και απομακρυσμένης υποτροπής ήταν 5,5% και 16,2% αντίστοιχα. Επιπλέον, η τριετής επιβίωση χωρίς συμβάντα ήταν 68,3% και η συνολική επιβίωση 89%. Τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν περιορισμένα, υπογραμμίζοντας την ασφάλεια και

αποτελεσματικότητα της TNT σε πραγματικές συνθήκες κλινικής πρακτικής, παρόμοια με τα ευρήματα των κλινικών δοκιμών.

Συσχέτιση με TRG

Το σύστημα Ryan Tumor Regression Grade (Ryan TRG) αποτελεί ένα από τα πιο χρησιμοποιημένα σχήματα αξιολόγησης της ανταπόκρισης του όγκου μετά από νεοεπικουρική θεραπεία. Βασίζεται στην εκτίμηση της αναλογίας μεταξύ υπολειμματικών ζωντανών καρκινικών κυττάρων και ινωτικής (ουλωτικής) ανταπόκρισης από τη θεραπεία. Στο πρωτότυπο άρθρο του Ryan (2005) ⁽³⁵⁾, η προσπάθεια ήταν να ομαδοποιηθούν τα παρασκευάσματα σε τρεις βαθμίδες:

TRG 0: πλήρης ανταπόκριση, δηλαδή απουσία ζωντανών καρκινικών κυττάρων (ισοδύναμο με pCR)

TRG 1: μικρές ομάδες καρκίνου μέσα σε εκτεταμένη ίνωση

TRG 2–3: αύξουσα παρουσία υπολειμματικού όγκου, όπου η ίνωση υπερκαλύπτει τη νεοπλασματική μάζα ή ο όγκος υπερτερεί

Στη μελέτη αυτή (60 ασθενείς), ποσοστό ~17% παρουσίασε πλήρη ή σχεδόν πλήρη ανταπόκριση (TRG 1 στο σύστημα 3-βαθμίδων), και δεν παρατηρήθηκε υποτροπή στο διάστημα παρακολούθησης ~22 μηνών.

Η αξιοπιστία μεταξύ των παρατηρητών ήταν ικανοποιητική ($\kappa = 0,84$ για την 3-βαθμη μορφή), γεγονός που υποστηρίζει τη χρησιμότητα του Ryan TRG στη ομοιογενή εκτίμηση της ανταπόκρισης.

Η έννοια της pCR (ypT0N0) θεωρείται το πιο επιθυμητό σενάριο πλήρους ανταπόκρισης· το TRG συστήνεται ως πιο ευαίσθητο εργαλείο διαβάθμισης της ανταπόκρισης. Μια μετα-ανάλυση βασισμένη σε ανασυγκροτημένα δεδομένα ασθενών έδειξε ότι η pCR συνδέεται με σημαντικά καλύτερα μακροχρόνια αποτελέσματα: 10ετής OS ~ 80,5 % έναντι 48,3 % σε ασθενείς χωρίς pCR και 5ετής DFS ~ 90,1 % έναντι 69,8 % ⁽³⁶⁾.

Επιπλέον, η μελέτη αυτή έδειξε ότι η βελτίωση στο TRG συσχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση, με καλύτερα TRG να συνοδεύονται από χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου (HR = 0,240) και υποτροπής (HR = 0,274).

Με βάση αυτές τις πληροφορίες, ο βαθμός TRG — και ειδικά η κατάταξη TRG 0 (που ισοδυναμεί με pCR) — χρησιμεύει ως σημαντικός προγνωστικός δείκτης. Όσο καλύτερη η απάντηση (χαμηλότερος TRG), τόσο καλύτερα τα αποτελέσματα ως προς την επιβίωση και τη διατήρηση της νόσου.

pCR και Προγνωστικοί Δείκτες

Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση στον καρκίνο του ορθού αρχίζει να διαφοροποιείται ανάμεσα σε σχήματα που δίνουν έμφαση στη μείωση της τοξικότητας (όπως το πρωτόκολλο PROSPECT) και σε στρατηγικές διατήρησης του οργάνου. Σε αυτό το πλαίσιο, η ακριβής αναγνώριση των ασθενών που είναι πιθανότερο να επιτύχουν πλήρη παθολογική ανταπόκριση (pCR) και, κατά συνέπεια, να επωφεληθούν από την τακτική της παρακολούθησης χωρίς άμεση χειρουργική (watch-and-wait), καθίσταται ιδιαίτερα κρίσιμη.

Συνεπώς, η πιθανότητα επίτευξης πραγματικού pCR μετά από TNT ενδέχεται να λειτουργήσει ως βασικό κριτήριο για την επιλογή μεταξύ χειρουργικής ή μη επεμβατικής διαχείρισης. Επιπλέον, τα υψηλότερα ποσοστά pCR που παρατηρούνται με την TNT συγκριτικά με τη χημειοακτινοθεραπεία μόνο (CRT) προσφέρουν περισσότερες δυνατότητες για επιτυχή εφαρμογή του "watch-and-wait".

Πριν την ευρεία χρήση της TNT, είχαν μελετηθεί αρκετοί παράγοντες ως προβλεπτικοί της pCR. Η αναδρομική μελέτη των Al-Sukhni et al. , η οποία βασίστηκε σε δεδομένα της National Cancer Database (NCDB), ανέλυσε 23.747 ασθενείς με μη μεταστατικό καρκίνο του ορθού που υποβλήθηκαν σε νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία (nCRT) και επακολούθως σε χειρουργική εκτομή⁽³⁷⁾. Το ποσοστό πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης (pCR) ανήλθε στο 23,3%, επιβεβαιώνοντας την πρόγνωση ως ιδιαίτερα ευνοϊκή για συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ως ανεξάρτητοι θετικοί προγνωστικοί δείκτες για την επίτευξη pCR αναδείχθηκαν: ο καλός βαθμός διαφοροποίησης του όγκου, το χαμηλότερο προθεραπευτικό στάδιο (T/N), η υψηλότερη δόση ακτινοθεραπείας, καθώς και το παρατεταμένο διάστημα ($\geq 6-8$ εβδομάδες) μεταξύ της ολοκλήρωσης της nCRT και της χειρουργικής επέμβασης. Αντιθέτως, η έλλειψη ασφαλιστικής κάλυψης και η προχωρημένη νόσος συσχετίστηκαν αρνητικά με την πιθανότητα pCR.

Η συστηματική ανασκόπηση των Flom et al. , συγκέντρωσε και αξιολόγησε δεδομένα από εννέα μελέτες που διερεύνησαν προγνωστικούς παράγοντες για την επίτευξη pCR στην εποχή της TNT ⁽³⁸⁾. Παρά τη μεθοδολογική ετερογένεια, αναδείχθηκαν αρκετοί αξιολογικοί δείκτες.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της ανασκόπησης, οι παράγοντες που σχετίζονται θετικά με την επίτευξη pCR περιλαμβάνουν χαμηλά προ θεραπευτικά επίπεδα CEA (<2.5 ng/mL), τα οποία σε αρκετές μελέτες συσχετίστηκαν με διπλάσια πιθανότητα pCR σε σύγκριση με υψηλότερα επίπεδα. Επιπλέον, η απουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο KRAS συνδέθηκε με αυξημένα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης, αν και η στατιστική σημαντικότητα των δεδομένων ποικίλλει. Από απεικονιστικής πλευράς, η απουσία διήθησης του κυκλοτερούς περιμετρικού ορίου (CRM-) και η μη διήθηση εξωτοιχωματικών αγγείων (EMVI-) αξιολογήθηκαν θετικά. Η υψηλότερη θέση του όγκου στον ορθοπρωκτικό σωλήνα και η εντόπισή του στο οπίσθιο τοίχωμα του ορθού επίσης συνδέθηκαν με ευνοϊκότερη ανταπόκριση.

Αντιστρόφως, παράγοντες όπως η σαρκοπενία, η υποαλβουμιναιμία και η συστηματική φλεγμονή (με υψηλές τιμές NLR ή PLR) σχετίστηκαν με χαμηλότερα ποσοστά pCR. Όσον αφορά στη στρατηγική TNT, δεν τεκμηριώθηκε σαφές πλεονέκτημα υπέρ είτε της "induction" είτε της "consolidation" ακολουθίας, λόγω της ετερογένειας των μελετών και της έλλειψης τυχαιοποιημένων δεδομένων. Συνολικά, το ποσοστό pCR κυμαινόταν μεταξύ 15% και 35% στις μελέτες που περιλήφθηκαν, με τους υψηλότερους δείκτες να παρατηρούνται σε ασθενείς με ευνοϊκά βιολογικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά.

Οι συγγραφείς υπογραμμίζουν ότι, παρά την ύπαρξη αρκετών υποσχόμενων δεικτών, κανείς δεν παρουσιάζει επαρκή ευαισθησία ή ειδικότητα ώστε να χρησιμοποιηθεί μόνος του ως εργαλείο πρόβλεψης. Προτείνεται η ανάπτυξη πολυπαραγοντικών μοντέλων με βάση συνδυασμούς κλινικών, εργαστηριακών και ακτινολογικών δεδομένων.

Καρκινοεμβρυικό Αντιγόνο (CEA)

Το CEA αποτελεί βιοδείκτη παρακολούθησης στον κολοορθικό καρκίνο. Ο ρόλος του CEA ως προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης στην νεοεπικουρική θεραπεία είτε μετά από TNT είτε από CRT στον ορθικό καρκίνο έχει μελετηθεί στην διεθνή βιβλιογραφία.

Αναδρομική μελέτη 145 ασθενών που έλαβαν CRT και ακολούθως υποβλήθηκαν σε TME εξετάζει αν η αλλαγή στα επίπεδα του CEA πριν και μετά την νεοεπικουρική θεραπεία μπορεί να λειτουργήσει ως προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού ⁽⁵⁾. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες με βάση τα επίπεδα CEA πριν και μετά την CRT: Ομάδα Α: CEA > 5 ng/mL και πριν και μετά την CRT, Ομάδα Β: CEA > 5 προ-CRT, ≤ 5 μετά CRT, Ομάδα Γ: CEA ≤ 5 και πριν και μετά CRT. Ως καταληκτικά σημεία εξετάστηκαν η παθολογική πλήρης ανταπόκριση (pCR) και η «καλή ανταπόκριση» (TRG 0–1). ομάδα με σταθερά χαμηλό CEA (Γ) εμφάνισε τα υψηλότερα ποσοστά πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης (pCR) και "καλής ανταπόκρισης" (TRG 0–1). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τα επίπεδα CEA ≤ 5 ng/mL πριν τη θεραπεία συσχετίστηκαν σημαντικά με την επίτευξη pCR (OR ~18,7, 95% CI: 4,62–129,51, P < 0,001), ενώ τα επίπεδα CEA ≤ 5 ng/mL μετά τη θεραπεία συσχετίστηκαν με «καλή ανταπόκριση» (OR ~5,07, 95% CI: 1,92–14,83, P = 0,002). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο 5ετές DFS μεταξύ των ομάδων, όμως η ομάδα με υψηλό CEA πριν και μετά (Α) είχε χειρότερη συνολική επιβίωση (P = 0,005).

Αυτή η μελέτη ενισχύει την υπόθεση ότι το CEA μπορεί να λειτουργήσει ως χρήσιμος προγνωστικός βιοδείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία, ειδικά όταν λαμβάνονται υπόψη οι μεταβολές του. Ωστόσο, περιορισμοί όπως ο αριθμός των ασθενών, ο αναδρομικός σχεδιασμός και η έλλειψη τυποποίησης στη διαχείριση των ασθενών (π.χ. χρόνοι επανεκτίμησης, ετερογένεια θεραπευτικών σχημάτων) απαιτούν προσοχή στην ερμηνεία και επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων σε μελλοντικές μελέτες.

Η μελέτη των Chapman et al. είχε ως στόχο να εντοπίσει κλινικούς και μοριακούς δείκτες πρόβλεψης της πλήρους ανταπόκρισης στην ολική νεοεπικουρική θεραπεία (Total Neoadjuvant Therapy, TNT) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού ⁽⁶⁾. Συγκεκριμένα, αξιολογήθηκαν αναδρομικά 102 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TNT. Σκοπός ήταν να βρεθούν παράγοντες που σχετίζονται με την κλινική ή

παθολογική πλήρη ανταπόκριση (complete response, CR), η οποία σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση και ενδέχεται να επιτρέψει προσεγγίσεις διατήρησης του οργάνου.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 37% των ασθενών πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση μετά την TNT. Παράγοντες όπως τα χαμηλά προ θεραπευτικά επίπεδα καρκινικοεμβρυικού αντιγόνου (CEA), η απουσία θετικών λεμφαδένων (cN0), καθώς και ορισμένες μοριακές μεταλλάξεις που σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση, αναδείχθηκαν ως σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες. Ωστόσο, η μελέτη είχε περιορισμούς, όπως το μικρό μέγεθος δείγματος και το γεγονός ότι διεξήχθη σε ένα μόνο κέντρο. Συνολικά, η έρευνα υπογραμμίζει τη σημασία της εξατομικευμένης προσέγγισης στη θεραπεία του καρκίνου ορθού και προτείνει την ανάγκη για περαιτέρω πολυκεντρικές μελέτες για επιβεβαίωση των προγνωστικών αυτών δεικτών.

Στην πολυκεντρική μελέτη που ανέλυσε δεδομένα από 5 καναδικά κέντρα (σύνολο 891 ασθενείς, 885 με διαθέσιμα στοιχεία για pCR), 161 ασθενείς (18,2 %) πέτυχαν παθολογική πλήρη ανταπόκριση (pCR) μετά από χημειοακτινοθεραπεία (CRT), ενώ 724 (81,8 %) δεν πέτυχαν pCR ⁽³⁹⁾. Στην απλή ανάλυση, οι ασθενείς με pCR είχαν σημαντικά χαμηλότερα προθεραπευτικά επίπεδα CEA (μέσος όρος ~2,8 ng/mL έναντι ~3,9 ng/mL, $p = 0,002$) καθώς και υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ως ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες προέκυψαν: η χρήση στατινών (OR = 1,7, 95% CI 1,02–2,92, $p = 0,04$), το χαμηλό προθεραπευτικό CEA (OR = 1,03, 95% CI 1,01–1,06, $p = 0,03$), και η όγκος πιο κοντά στην οδοντωτή γραμμή (OR = 1,07, 95% CI 1,01–1,15, $p = 0,04$). Επιπλέον, το ποσοστό επιβίωσης χωρίς νόσο (3ετής DFS) ήταν 86 % στους ασθενείς με pCR έναντι 62,5 % σε αυτούς χωρίς pCR ($p < 0,0001$), και η pCR σχετίστηκε με σημαντικά καλύτερη συνολική επιβίωση (HR = 0,29, 95% CI 0,17–0,51).

Αντιθέτως, σε μια αναδρομική μελέτη, όπου εξετάστηκαν δεδομένα από 91 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού που έλαβαν ολική νεοεπικουρική θεραπεία, με βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας (short course radiotherapy - SCRT) ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση δε κατάφερε να αναδειχθεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του CEA και της πλήρους ανταπόκρισης (pCR) ⁽⁴⁰⁾. Μεταξύ των μεταβλητών που εξετάστηκαν ήταν η ηλικία, το φύλο, τα αρχικά επίπεδα CEA, ο χρόνος από την ολοκλήρωση της θεραπείας έως τη χειρουργική

επέμβαση, καθώς και ιστολογικά χαρακτηριστικά όπως η παρουσία βλεννώδους στοιχείου.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό pCR στο δείγμα ήταν 24,6%. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η συνέχιση της χημειοθεραπείας μέχρι την ημέρα πριν από τη χειρουργική επέμβαση βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με υψηλότερα ποσοστά pCR ($p = 0,028$), ενώ η παρουσία βλεννώδους στοιχείου στον αρχικό ιστολογικό τύπο σχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης ($p = 0,014$). Η τιμή του CEA πριν τη θεραπεία, η ηλικία ή ο χρόνος αναμονής μέχρι το χειρουργείο δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την pCR.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Η παρούσα μελέτη έχει ως βασικό στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης των διαφορετικών σχημάτων νεοεπικουρικής θεραπείας, συγκεκριμένα της πλήρους νεοεπικουρικής θεραπείας (Total Neoadjuvant Therapy - TNT) και της χημειοακτινοθεραπείας (Chemoradiotherapy - CRT), στην ανταπόκριση του όγκου σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού. Η ανταπόκριση αυτή αξιολογείται με βάση τον βαθμό υποστροφής του όγκου (Tumor Regression Grade - TRG), ο οποίος αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για τη συνολική έκβαση και επιβίωση των ασθενών.

Επιπλέον, η μελέτη στοχεύει στην εκτίμηση της χειρουργικής δυσκολίας που μπορεί να προκύψει μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία. Παρά τα σημαντικά ογκολογικά οφέλη της νεοεπικουρικής θεραπείας, όπως η υποστροφή του όγκου, είναι γνωστό ότι η ίνωση προκαλεί μεταβολή της ανατομίας και της υφής των ιστών με αποτέλεσμα αύξηση της χειρουργικής δυσκολίας. Η πυελική παρασκευή και η εκτέλεση της TME γίνονται τεχνικά πιο απαιτητικές λόγω της ίνωσης, της απώλειας των φυσιολογικών ανατομικών landmarks και της μειωμένης κινητικότητας των ιστών.

Έμμεσοι δείκτες χειρουργικής τεχνικής πρόκλησης αποτελούν

- η ποιότητα της μεσοορθικής εκτομής (TME) κατά Quirke,
- η θετικότητα του περιφερικού χειρουργικού ορίου (CRM),
- η επάρκεια της εκτομής (R0 ή όχι),
- η απώλεια αίματος κατά την επέμβαση,
- η διάρκεια του χειρουργείου συνολικά,
- ο χρόνος που απαιτήθηκε για την πυελική παρασκευή,
- και η εμφάνιση αναστομωτικής διαφυγής.

Λόγω του αναδρομικού χαρακτήρα της μελέτης επιλέξαμε να εξετάσουμε από το παθολογοανατομικό παρασκεύασμα την ποιότητα της μεσοορθικής εκτομής, το CRM και την επάρκεια της R0 εκτομής αρνητικά την τεχνική εκτέλεση της επέμβασης και την ποιότητα της εκτομής.

Τέλος, η μελέτη αξιολογεί τον προ εγχειρητικό δείκτη CEA (καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο) ως πιθανό προγνωστικό παράγοντα για την ανταπόκριση στη νεοεπικουρική θεραπεία. Η σωστή εκτίμηση και αξιοποίηση του CEA μπορεί να βοηθήσει στην εξατομίκευση της θεραπευτικής προσέγγισης και στη βελτιστοποίηση των κλινικών αποφάσεων.

Μέσα από τη συνολική ανάλυση των παραπάνω παραμέτρων, η μελέτη επιδιώκει να συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση των επιπτώσεων των νεότερων θεραπευτικών σχημάτων στον καρκίνο του ορθού,– και να ενισχύσει τη βάση δεδομένων που θα υποστηρίξει εξατομικευμένη και βελτιστοποιημένη χρήση τους.

Πληθυσμός Μελέτης και Μέθοδος

Η παρούσα εργασία αποτελεί μία αναδρομική, μονοκεντρική, περιγραφική μελέτη κοόρτης, η οποία σχεδιάστηκε με σκοπό την καταγραφή, ταξινόμηση και ανάλυση παθολογοανατομικών και προγνωστικών παραμέτρων σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού, οι οποίοι έλαβαν προ εγχειρητική νεοεπικουρική θεραπεία και υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή. Η μελέτη διεξήχθη στην Χειρουργική Ογκολογική Κλινική του Γενικού Αντικαρκινικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Αθηνών (ΓΑΟΝΑ) «Άγιος Σάββας», ενός εξειδικευμένου τριτοβάθμιου νοσοκομείου αναφοράς στον τομέα της ογκολογικής φροντίδας.

Ο πληθυσμός της μελέτης περιλαμβάνει ενήλικους ασθενείς, ηλικίας άνω των 18 ετών, οι οποίοι διαγνώστηκαν με τοπικά προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα του ορθού και αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο της Κλινικής, το οποίο βασίζεται στις επικαιροποιημένες συστάσεις διεθνών επιστημονικών οδηγιών (ESMO, NCCN). Συγκεκριμένα, εντάχθηκαν στη μελέτη ασθενείς οι οποίοι έλαβαν προ εγχειρητική νεοεπικουρική θεραπεία, είτε με τη μορφή ακτινοχημειοθεραπείας (CRT), είτε με πλήρη νεοεπικουρική θεραπεία (TNT), και ακολούθως υποβλήθηκαν σε ριζική χειρουργική εκτομή εντός του χρονικού διαστήματος από 1 Ιανουαρίου 2023 έως 1 Ιανουαρίου 2025.

Η επιλογή των ασθενών βασίστηκε σε προκαθορισμένα και ομοιογενή κριτήρια ένταξης, τα οποία περιλαμβάνουν:

- Ηλικία ≥ 18 ετών κατά την έναρξη της θεραπείας
- Διάγνωση τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού (στάδιο $\geq$ cT3 ή/και cN+), χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
- Διενέργεια πλήρους νεοεπικουρικής θεραπείας ή ακτινοχημειοθεραπείας, βάσει απόφασης ογκολογικού συμβουλίου
- Ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής θεραπείας και πραγματοποίηση ριζικής ογκολογικής εκτομής (Total Mesorectal Excision – TME) εντός του καθορισμένου χρονικού πλαισίου

Αντίστοιχα, καθορίστηκαν σαφή κριτήρια αποκλεισμού, με στόχο την εξασφάλιση της ομοιογένειας του δείγματος και την αποφυγή παραγόντων που δύνανται να επηρεάσουν την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Συγκεκριμένα, εξαιρέθηκαν από τη μελέτη:

- Ασθενείς με τεκμηριωμένη παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (στάδιο IV κατά TNM)
- Περιπτώσεις πρώιμου καρκίνου ορθού (στάδια cT1–T2 χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή)
- Επείγοντα περιστατικά, στα οποία πραγματοποιήθηκε χειρουργική παρέμβαση υπό επείγουσες συνθήκες (π.χ. διάτρηση, αιμορραγία, πλήρης απόφραξη)
- Ασθενείς με κύηση κατά τον χρόνο της διάγνωσης ή της θεραπευτικής αγωγής
- Περιπτώσεις όπου η χειρουργική αντιμετώπιση ήταν παρηγορική ή κυτταρομειωτική και όχι ριζική

Η επιλογή των κριτηρίων εξαίρεσης βασίστηκε στην ανάγκη δημιουργίας ενός ομοιογενούς μελετώμενου πληθυσμού, με κοινά θεραπευτικά χαρακτηριστικά και συγκρίσιμα ογκολογικά δεδομένα. Η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (στάδιο IV) υποδηλώνει διαφορετική βιολογική συμπεριφορά της νόσου. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο βασικός στόχος είναι η συστηματικός έλεγχος της νόσου. Αντίστοιχα, οι ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του ορθού (στάδιο cT1–T2, N0) ακολουθούν συχνά διαφορετικά θεραπευτικά μονοπάτια, όπως τοπική εκτομή ή συντηρητικές στρατηγικές με διατήρηση του οργάνου (watch and wait), χωρίς να απαιτείται πάντοτε προεγχειρητική θεραπεία. Η συμπερίληψη αυτών των περιπτώσεων θα εισήγαγε ετερογένεια στο θεραπευτικό υπόβαθρο και θα δυσχέραινε την αξιόπιστη σύγκριση των αποτελεσμάτων ως προς την ανταπόκριση και τα χειρουργικά-ογκολογικά κριτήρια. Επιπλέον, οι επεμβάσεις επί επειγόντων περιστατικών, δύνανται να επηρεάσουν την ποιότητα της εκτομής και τη μετεγχειρητική πορεία. Οι κυτταρομειωτικές ή παρηγορικές επεμβάσεις, λόγω του μη ριζικού χαρακτήρα τους, δεν εξυπηρετούν τους σκοπούς της παρούσας μελέτης. Τέλος, η εγκυμοσύνη αποτελεί ιδιαίτερη κατάσταση με σημαντικούς περιορισμούς στην εφαρμογή της ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, ενώ ενδέχεται να επηρεάζει τη φυσική πορεία της νόσου μέσω ανοσολογικών και ορμονικών μεταβολών· συνεπώς, ο αποκλεισμός εγκύων ασθενών κρίθηκε επιβεβλημένος.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο, ο οποίος περιλάμβανε: Αξονική τομογραφία θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας με σκοπό τη διερεύνηση της ύπαρξης απομακρυσμένης νόσου. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε Μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο ορθού, τόσο προ θεραπείας όσο και μετά, προκειμένου να αξιολογηθεί η τοπική έκταση της νόσου και η ανταπόκριση στη θεραπεία. Η θεραπευτική στρατηγική καθορίστηκε από το εξειδικευμένο Ογκολογικό Συμβούλιο της Κλινικής, με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα, τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου και την κλινική κατάσταση του ασθενούς, σύμφωνα με τις νεότερες διεθνείς οδηγίες.

Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε με βάση τις αρχές της ολικής μεσοορθικής εκτομής (Total Mesorectal Excision - TME). Η τεχνική εφαρμογή περιλάμβανε είτε ανοικτή είτε ελάχιστα επεμβατική (λαπαροσκοπική) προσπέλαση, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της νόσου και του ασθενούς, την ανατομική εντόπιση του όγκου και την εμπειρία της χειρουργικής ομάδας.

Για λόγους σύγκρισης, το συνολικό δείγμα των ασθενών κατανεμήθηκε αναδρομικά σε δύο διακριτές θεραπευτικές ομάδες:

Η Ομάδα Α περιλαμβάνει ασθενείς που έλαβαν κλασική προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία (CRT), είτε με βραχύ είτε με μακρύ σχήμα, ενώ η ομάδα Β ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε πλήρες σχήμα νεοεπικουρικής θεραπείας (Total Neoadjuvant Therapy – TNT). Συνολικά, λοιπόν, 93 ασθενείς εντάχθηκαν στην μελέτη μας, 50 στην ομάδα Α και 43 στην ομάδα Β.

Για κάθε ασθενή συλλέχθηκαν αναλυτικά δεδομένα από τα παθολογοανατομικά παρασκευάσματα, περιλαμβανομένων:

- TRG (Tumor Regression Grade), ως δείκτης ανταπόκρισης του όγκου στη θεραπεία
- Ποιότητα εκτομής της μεσοορθικής περιτονίας, βάσει της κλίμακας αξιολόγησης QUIRKE
- Καθαρότητα των χειρουργικών ορίων (CRM – Circumferential Resection Margin) και επίτευξη R0 εκτομής, ως βασικοί δείκτες επιτυχούς ριζικότητας και έμμεσης χειρουργικής δυσκολίας

Επιπλέον, από τον προ εγχειρητικό εργαστηριακό έλεγχο, καταγράφηκε το επίπεδο του Καρκινοεμβρυϊκού Αντιγόνου (CEA) μετά την ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής θεραπείας, το οποίο αξιολογείται ως πιθανός προγνωστικός βιοδείκτης πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης, στο πλαίσιο της εξατομικευμένης ογκολογικής θεραπευτικής προσέγγισης.

Στατιστική Ανάλυση

Οι τιμές των συνεχών μεταβλητών παρουσιάστηκαν χρησιμοποιώντας την μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ή την διάμεσο και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή). Για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήσαμε τις συχνότητες (n) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των μετρήσεων έγινε χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test

Χρησιμοποιήσαμε το t-test για ανεξάρτητα δείγματα και το Χι-τετράγωνο τεστ για να συγκρίνουμε τους δημογραφικούς και κλινικούς δείκτες όπως επίσης και τους δείκτες αξιολόγησης ανάμεσα στις 2 θεραπείες

Χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης για να μελετήσουμε την επίδραση της θεραπείας και του δείκτη CEA στον δείκτη TRG συνυπολογίζοντας και την επίδραση των δημογραφικών και κλινικών δεικτών. Όλες οι προϋποθέσεις για την πραγματοποίηση των παλινδρομήσεων (ομοιογένεια, γραμμικότητα, κανονική κατανομή και ανεξαρτησία των υπολοίπων του μοντέλου όπως επίσης και η συγγραμικότητα των ανεξαρτήτων μεταβλητών) ελέγχθηκαν.

Η αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας του δείκτη CEA στον δείκτη TRG (0-1 vs 2-3) έγινε χρησιμοποιώντας την μεθοδολογία της ROC analysis υπολογίζοντας την Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve-AUC).

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS v11.0 (IBM Corporation, Somers, NY, USA). Όλα τα τεστ είναι διπλής κατεύθυνσης (two-sided). Η τιμή p-value <0.05 καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικού αποτελέσματος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Για την αξιόπιστη σύγκριση μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων (CRT και TNT), κρίθηκε απαραίτητος ο έλεγχος της ομοιογένειας του δείγματος ως προς βασικά χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την παθολογοανατομική ανταπόκριση και συνολικά την πρόγνωση. Τα κριτήρια ομογενοποίησης που επιλέχθηκαν ήταν: η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και η ανατομική εντόπιση του όγκου. Οι παράγοντες αυτοί θεωρούνται σημαντικοί, καθώς έχουν συσχετιστεί με την ανταπόκριση στη νεοεπικουρική θεραπεία, την πιθανότητα πλήρους υποστροφής και την τεχνική δυσκολία της χειρουργικής εκτομής.

Η στατιστική ανάλυση των παραπάνω μεταβλητών έδειξε ότι δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων σε σχέση με την ηλικία ($p=0.624$), το φύλο ($p=0.064$), το BMI ($p=0.873$), την εντόπιση του όγκου ($p=1.00$).

Αξιολογώντας το T στάδιο, φάνηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν TNT είχαν στατιστικά σημαντική απόκλιση ($p=0.040$) όσο αφορά το στάδιο T0/1 σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που έλαβε CRT (37,2% vs 16%)

Πίνακας 5 : Σύγκριση ανάμεσα στις 2 θεραπείες των δημογραφικών χαρακτηριστικών

Variables	TNT (n=43)	CRT(n=50)	p-value
Ηλικία , Μέση τιμή±TA	70,07±8,47	69,18±8.89	0.624
BMI , Μέση τιμή±TA	25,96±4,00	26,11±4,55	0.873
Φύλο , Άνδρας / Γυναίκα ; n(%)	20(46,5)/23(53,5)	33(66,0)/17(34,0)	0,064
Εντόπιση , Distal/Mid ; n(%)	21(48.8)/22(51.2)	25(50.0)/25(50.0)	1.000
T stage , T0/T1+T2/T3+T4; n (%)	16(37.2)/12(27.9)/15(34.9)	8(16.0)/24(48.0)/18(36.0)	0.040

Βαθμός υποστροφής

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της επίδρασης του είδους της νεοεπικουρικής θεραπείας στην πιθανότητα πλήρους ή σχεδόν πλήρους υποστροφής του όγκου σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού. Η υποστροφή του όγκου εκτιμήθηκε παθολογοανατομικά με βάση τη βαθμολογία TRG (Tumor Regression Grade), σύμφωνα με την κλίμακα Ryan, όπως αυτή προέκυψε από την ανάλυση του χειρουργικού παρασκευάσματος μετά την εκτομή.

Οι ασθενείς της ομάδας TNT εμφάνισαν

- TRG score 0 σε 37.2% ποσοστό σε σχέση με την ομάδα CRT 18% (**p=0.038**)
- TRG score 1 σε 16.2% των ασθενών σε σχέση με 10% της ομάδας CRT
- TRG score 2 σε 16.2% των ασθενών συγκριτικά με 32% της ομάδας CRT (**p=0.04**)
- TRG score 3 εμφάνισαν 13 σε σχέση με 20 της ομάδας CRT

Πίνακας 6 : Σύγκριση ανάμεσα στις 2 θεραπείες στον βαθμό υποστροφής

Variables	TNT (n=43)	CRT(n=50)	p-value
TRG , 0-1 / 2-3 ; n(%)	23(53.5)/20(46.5)	14(28.0)/36(72.0)	0.019
TRG 0	16(37.2)	9 (18)	0.038
TRG 1	7 (16.2)	5 (10)	0.368
TRG 2	7 (16.2)	16 (32)	0.04
TRG 3	13 (26.5)	20 (40)	0.326

Όταν η υποστροφή του όγκου ορίστηκε ως πλήρης ή σχεδόν πλήρης (δηλαδή TRG 0 ή 1), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν TNT σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν CRT (53,5% έναντι 28%, **p = 0.019**).

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης -με την μέθοδο της ταυτόχρονης εισαγωγής των μεταβλητών στο μοντέλο (multiple logistic

regression-enter method) προσπαθήσαμε να ανιχνεύσουμε την επίδραση της θεραπείας στο TRG (0-1) συνυπολογίζοντας και την επίδραση δημογραφικών και κλινικών δεικτών.

Ο έλεγχος του μοντέλου ως προς την κανονική κατανομή και την σταθερή διακύμανση των υπολοίπων, την ύπαρξη ακραίων και επηρεαζουσών τιμών όπως επίσης και της συγγραμικότητας δεν ανέδειξε προβλήματα.

Το μοντέλο ήταν στατιστικά σημαντικό $X^2(5)=11,40$ $p=0.044$ και ερμηνεύει το 15,6 % (Nagelkerke R^2) της διακύμανσης της πιθανότητας TRG (0-1) και το 65,6% από τα άτομα χαρακτηρίστηκαν σωστά ως προς την αξιολόγηση ως προς το TRG.

Πίνακας 7 : Πολυπαραγοντική ανάλυση του δείκτη TRG (0-1) για την θεραπεία

	Κατ αναφοράς	OR	95%CI		p-value
Ηλικία (έτη)	---	0,97	0,92	1,02	0,302
Φύλο	άνδρας	2,16	0,88	5,29	0,100
Bmi	---	1,05	0,94	1,17	0,363
Εντόπιση	Distal	0,86	0,35	2,10	0,741
Θεραπεία	CRT	2,78	1,13	6,83	0,026

Η Θεραπεία έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στο TRG (0-1) συνυπολογίζοντας και την επίδραση δημογραφικών και κλινικών δεικτών (**p=0.026**) ενώ ούτε η ηλικία, το φύλο, το BMI ούτε και η εντόπιση του όγκου δεν είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση ($p>0,05$)

Όπως φαίνεται και από το παραπάνω Πίνακα 7, τα άτομα με θεραπεία TNT έχουν 2.8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πλήρους ή σχεδόν πλήρους υποστροφής TRG (0-1) σε σχέση με αυτά με θεραπεία CRT (**p=0.026**).

Χειρουργική Δυσκολία

Λόγω του αναδρομικού χαρακτήρα της μελέτης επιλέξαμε να εξετάσουμε από το παθολογοανατομικό παρασκεύασμα την ποιότητα της μεσοορθικής εκτομής, το CRM και την επάρκεια της R0 εκτομής. Η αξιολόγηση αυτών των μεταβλητών στην παρούσα μελέτη δίνει επιπλέον πληροφορίες για το κατά πόσο επηρεάζει το είδος της νεοεπικουρικής θεραπείας (CRT έναντι TNT) όχι μόνο την ογκολογική ανταπόκριση, αλλά και την δυσκολία και ποιότητα της χειρουργικής παρέμβασης.

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ασθενών με θετικό CRM ανάμεσα στις ομάδες TNT και CRT (7% vs 2% ; $p=0.332$), ούτε στο ποσοστό της R0 εκτομής(7% vs 4% ; $p=0.659$).

Παρατηρήθηκε μια τάση για χειρότερη ποιότητα μεσοορθικής εκτομής στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν πλήρη νεοεπικουρική θεραπεία, χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντική (20,9% vs 12% ; $p=0.271$) .

Πίνακας 8 : Αξιολόγηση δεικτών βάσει της θεραπείας

Variables	TNT (n=43)	CRT(n=50)	p-value
CRM , negative/ positive ; n(%)	40(93.0)/3(7.0)	49(98.0)/1(2.0)	0.332
ΜΕΣΟΟΡΘΟ , 1 / 2 ; n(%)	34(79,1)/9(20,9)	44(88.0)/6(12.0)	0.271
R0 , 0 / 1 ; n(%)	40(93,0)/3(7,0)	48(96,0)/2(4,0)	0,659

Προγνωστικός δείκτης CEA

Το CEA χρησιμοποιείται συχνά ως προγνωστικός παράγοντας για την ανταπόκριση στη νεοεπικουρική θεραπεία, καθώς υψηλές τιμές έχουν σχετιστεί με μειωμένα ποσοστά παθολογοανατομικής υποστροφής (tumor regression) μετά από προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία. Η μέτρηση του προεγχειρητικού CEA αποτελεί έτσι ένα εύκολο και μη επεμβατικό εργαλείο που μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της βιολογικής επιθετικότητας του όγκου και στη λήψη αποφάσεων για την εξατομίκευση της θεραπείας.

Καθώς στο αρχείο των ασθενών στη χειρουργική κλινική είναι καταγεγραμμένο μόνο το CEA, μια ημέρα προ του χειρουργείου, η συλλογή των επιπέδων του CEA αφορά μόνο τα επίπεδα του μετά την ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής θεραπείας.

Στην παρούσα μελέτη, η ανάλυση των δεδομένων έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των προεγχειρητικών επιπέδων του CEA και της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης του όγκου στη νεοεπικουρική θεραπεία. Οι ασθενείς με CEA < **5 ng/mL** εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά καλής ανταπόκρισης (TRG 0 ή 1) σε σχέση με εκείνους με CEA ≥ **5 ng/mL** (45,3% έναντι 16,7%, αντίστοιχα). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.032$, Fisher's Exact Test).

Η εκτίμηση της σχέσης μέσω της οριακής αναλογίας (OR) ανέδειξε ότι οι ασθενείς με χαμηλό CEA είχαν περίπου 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα καλής υποστροφής σε σχέση με αυτούς με υψηλό CEA (OR=4.15, 95% CI: 1.1–15.5).

Παράλληλα, η ειδικότητα της μέτρησης CEA ήταν υψηλή (91.8%, 95% CI: 77.0%–97.9%), ενώ η ευαισθησία ήταν σχετικά χαμηλή (26.8%, 95% CI: 16.2%–40.5%), υποδηλώνοντας ότι το φυσιολογικό CEA αποτελεί ισχυρό δείκτη αποκλεισμού κακής ανταπόκρισης. Η θετική προβλεπτική αξία (PPV) ανήλθε στο 83.3% (95% CI: 57.8%–95.6%), ενώ η αρνητική προβλεπτική αξία (NPV) ήταν 45.3% (95% CI: 33.9%–57.2%).

Πίνακας 9 : Αξιολόγηση του CEA στην pCR

		Response		OR(95% CI)	p-value
		Good (0-1)	Bad (2-3)		
Low CEA	<5	34(45,3%)	41(54,7%)	4,15(1,1-15,5)	0,032
	>5	3(16,7 %)	15(86,3%)		
Sensitivity , 95%CI		26.8% (16.2%-40.5%)			
Specificity , 95%CI		91.8% (77.0%-97.9%)			
PPV , 95%CI		83.3% (57.8%-95.6%)			
NPV , 95%CI		45.3% (33.9%-57.2%)			

Στην υποομάδα των ασθενών που έλαβαν πλήρη νεοεπικουρική θεραπεία (TNT), η συσχέτιση μεταξύ των προεγχειρητικών επιπέδων CEA και της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (TRG) παρουσίασε παρόμοια τάση με αυτήν της συνολικής μελέτης, αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.222$, Fisher's Exact Test).

Ασθενείς με $\text{CEA} < 5 \text{ ng/mL}$ εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό καλής ανταπόκρισης (TRG 0–1) σε σχέση με ασθενείς με $\text{CEA} \geq 5 \text{ ng/mL}$ (58.3% έναντι 28.6%, αντίστοιχα). Η οριακή αναλογία (OR) ήταν 3.5 (95% CI: 0.6–20.5), υποδεικνύοντας τριπλάσια πιθανότητα καλής ανταπόκρισης στους ασθενείς με χαμηλό CEA, χωρίς όμως να επιτυγχάνεται στατιστική σημαντικότητα λόγω του περιορισμένου δείγματος.

Η ειδικότητα του CEA ως προγνωστικού δείκτη στην ομάδα TNT παρέμεινε υψηλή (91.3%, 95% CI: 70.5%–98.5%), ενώ η ευαισθησία ήταν χαμηλή (25%, 95% CI: 10%–49.4%). Η θετική προβλεπτική αξία (PPV) ήταν 71.4% (95% CI: 30.2%–94.9%), και η αρνητική προβλεπτική αξία (NPV) 58.3% (95% CI: 40.9%–74.0%).

Πίνακας 10 : Αξιολόγηση CEA στην ομάδα TNT

	Response			OR(95%CI)	p-value
	Good (0-1)		Bad (2-3)		
Low CEA	<5	21(58.3%)	15(41.7%)	3.5(0.6-20,5)	0,222
	>5	2(28.6%)	5(71.4%)		
Sensitivity , 95%CI	25% (10%-49.4%)				
Specificity , 95%CI	91.3% (70/5%-98.5%)				
PPV , 95%CI	71.4% (30.2%-94.9%)				
NPV , 95%CI	58.3% (40.9%-74%)				

Στην υποομάδα των ασθενών που έλαβαν βραχύ ή μακρύ σχήμα ακτινοθεραπείας (CRT), παρατηρήθηκε τάση συσχέτισης μεταξύ των προεγχειρητικών επιπέδων CEA και της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (TRG), χωρίς όμως να φτάνει στατιστική σημαντικότητα ($p = 0.148$, Fisher's Exact Test).

Ασθενείς με CEA < **5 ng/mL** παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά καλής ανταπόκρισης (TRG 0–1) σε σχέση με εκείνους με CEA ≥ **5 ng/mL** (33.3% έναντι 9.1%, αντίστοιχα). Η οριακή αναλογία (OR) ανήλθε στο 5.0 (95% CI: 0.6–43.4), υποδεικνύοντας πενταπλάσια πιθανότητα καλής ανταπόκρισης στους ασθενείς με χαμηλό CEA, αν και η μεγάλη διακύμανση του διαστήματος εμπιστοσύνης αντανακλά τον περιορισμένο αριθμό ασθενών.

Η ειδικότητα της μέτρησης CEA στην ομάδα CRT παρέμεινε υψηλή (92.9%, 95% CI: 64.2%–99.6%), ενώ η ευαισθησία ήταν περιορισμένη (27.7%, 95% CI: 14.8%–45.4%). Η θετική προβλεπτική αξία (PPV) ανήλθε σε 90.9% (95% CI: 57.0%–99.5%), υποδηλώνοντας ότι η παρουσία φυσιολογικού CEA σχετίζεται με μεγάλη πιθανότητα καλής ανταπόκρισης. Η αρνητική προβλεπτική αξία (NPV) ήταν 33.3% (95% CI: 19.6%–50.3%).

Πίνακας 11 : Αξιολόγηση CEA στην ομάδα CRT

		Response		OR(95% CI)	p-value
		Good (0-1)	Bad (2-3)		
Low CEA	<5	13(33%)	26(66.6%)	5(0,6-43,4)	0,148
	>5	1(9.1%)	10(90.9%)		
Sensitivity , 95%CI		27.7% (14.8%-45.4%)			
Specificity , 95%CI		92.9% (64.2%-99.6%)			
PPV , 95%CI		90.9% (57%-99.5%)			
NPV , 95%CI		33.3% (19.6%-50.23%)			

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης -με την μέθοδο της ταυτόχρονης εισαγωγής των μεταβλητών στο μοντέλο (multiple logistic regression-enter method) προσπαθήσαμε να ανιχνεύσουμε την επίδραση του δείκτη CEA στο TRG(2-3) συνυπολογίζοντας και την επίδραση δημογραφικών και κλινικών δεικτών.

Ο έλεγχος του μοντέλου ως προς την κανονική κατανομή και την σταθερή διακύμανση των υπολοίπων, την ύπαρξη ακραίων και επηρεαζουσών τιμών όπως επίσης και της συγγραμικότητας δεν ανέδειξε προβλήματα.

Το μοντέλο ήταν στατιστικά σημαντικό $X^2(5)=18,75$ $p=0.005$ και ερμηνεύει το 24,5 % (Nagelkerke R^2) της διακύμανσης της πιθανότητας TRG (2-3) και το 64,5% από τα άτομα χαρακτηρίστηκαν σωστά ως προς την αξιολόγηση ως προς το TRG

Ο δείκτης CEA έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στο TRG (2-3) συνυπολογίζοντας και την επίδραση δημογραφικών και κλινικών δεικτών ($p=0.018$) ενώ ακόμα το φύλο ($p=0.042$) και η θεραπεία ($p=0.039$) έχουν επίσης στατιστικά σημαντική επίδραση στο TRG (2-3). Αντιθέτως, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και η εντόπιση του όγκου (distal) δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ανταπόκριση.

Όπως προκύπτει και από τον Πίνακα 12.

- Τα άτομα με θεραπεία CRT έχουν 2.7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα TRG (2-3) σε σχέση με αυτά με την θεραπεία TNT ($p=0.039$)
- Τα άτομα με δείκτη CEA > 5 έχουν 6.3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα TRG (2-3) σε σχέση με αυτά με δείκτη CEA < 5 ($p=0.018$)
- Οι άνδρες έχουν 2.7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα TRG (2-3) σε σχέση με αυτά με τις γυναίκες ($p=0.042$)

Πίνακας 12 : Πολυπαραγοντική ανάλυση του δείκτη TRG (2-3) για τον δείκτη CEA

	Κατ αναφοράς	OR	95%CI		p-value
Ηλικία (έτη)	---	1,03	0,97	1,09	0,297
Φύλο	γυναίκα	2,71	1,04	7,07	0,042
Bmi	---	0,93	0,83	1,04	0,209
Εντόπιση	Distal	1,50	0,58	3,90	0,406
Θεραπεία	TNT	2,68	1,05	6,83	0,039
CEA	<5	6,33	1,38	29,02	0,018

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης -με την μέθοδο της ταυτόχρονης εισαγωγής των μεταβλητών στο μοντέλο (multiple logistic regression-enter method) προσπαθήσαμε να ανιχνεύσουμε την επίδραση του δείκτη

CEA στο TRG (2-3) συνυπολογίζοντας και την επίδραση δημογραφικών και κλινικών δεικτών για τους ασθενείς που έλαβαν TNT.

Ο έλεγχος του μοντέλου ως προς την κανονική κατανομή και την σταθερή διακύμανση των υπολοίπων, την ύπαρξη ακραίων και επηρεαζουσών τιμών όπως επίσης και της συγγραμικότητας δεν ανέδειξε προβλήματα.

Το μοντέλο ήταν οριακά στατιστικά σημαντικό $X^2(5)=10,20$ $p=0,070$ και ερμηνεύει το 28,2 % (Nagelkerke R^2) της διακύμανσης της πιθανότητας TRG (2-3) και το 72,1% από τα άτομα χαρακτηρίστηκαν σωστά ως προς την αξιολόγηση ως προς το TRG

Συγκεκριμένα, η ηλικία έδειξε οριακή σχέση με την ανταπόκριση (OR=1,07, 95% CI: 0,98–1,17, $p=0,155$), ενώ το γυναικείο φύλο παρουσίασε αυξημένη πιθανότητα καλής ανταπόκρισης (OR=2,46, 95% CI: 0,59–10,32, $p=0,219$), χωρίς όμως να φτάνει στατιστικό επίπεδο σημαντικότητας.

Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και η εντόπιση του όγκου στην κατώτερη περιοχή του ορθού (distal) επίσης εμφάνισαν θετική τάση προς αυξημένη πιθανότητα ανταπόκρισης (OR=0,86, $p=0,197$ και OR=3,29, $p=0,109$ αντίστοιχα), χωρίς όμως σημαντική συσχέτιση.

Παρόμοια, το προ εγχειρητικό CEA <5 ng/mL συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα καλής ανταπόκρισης (OR=5,33), αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (95% CI: 0,70–40,54, $p=0,105$), πιθανολογώντας ωστόσο έναν πιθανό προγνωστικό ρόλο που θα χρειαστεί επιβεβαίωση σε μεγαλύτερο δείγμα.

Πίνακας 13 : Πολυπαραγοντική ανάλυση του δείκτη TRG (2-3) για τον δείκτη CEA (TNT θεραπεία)

	Κατ αναφοράς	OR	95%CI		p-value
Ηλικία (έτη)	---	1,07	0,98	1,17	0,155
Φύλο	γυναίκα	2,46	0,59	10,32	0,219
Bmi	---	0,86	0,69	1,08	0,197
Εντόπιση	Distal	3,29	0,77	14,17	0,109
CEA	<5	5,33	0,70	40,54	0,105

Για την αξιολόγηση της επίδρασης του προεγχειρητικού δείκτη CEA στην παθολογοανατομική ανταπόκριση (TRG 0-1 έναντι TRG 2-3) στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία (CRT), εφαρμόστηκε μοντέλο πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης με τη μέθοδο ταυτόχρονης εισαγωγής (enter method). Στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν, πέρα από τον δείκτη CEA, δημογραφικοί και κλινικοί παράγοντες που ενδεχομένως επηρεάζουν το αποτέλεσμα.

Ο έλεγχος του μοντέλου ως προς την κανονική κατανομή και την σταθερή διακύμανση των υπολοίπων, την ύπαρξη ακραίων και επηρεαζουσών τιμών όπως επίσης και της συγγραμικότητας δεν ανέδειξε προβλήματα.

Το μοντέλο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό $X^2(5)=6,57$ $p=0.254$ και ερμηνεύει το 17,7 % (Nagelkerke R^2) της διακύμανσης της πιθανότητας TRG (2-3) και το 78% από τα άτομα χαρακτηρίστηκαν σωστά ως προς την αξιολόγηση ως προς το TRG

Όσον αφορά τον δείκτη CEA, παρότι δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική επίδραση στην πιθανότητα εμφάνισης TRG 2-3 με προσαρμογή για τους υπόλοιπους παράγοντες ($p=0,141$), παρατηρείται ότι ασθενείς με $CEA > 5$ ng/mL έχουν περίπου 6,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κακή ανταπόκριση (TRG 2-3) συγκριτικά με όσους έχουν $CEA < 5$ ng/mL. Η έλλειψη στατιστικής σημαντικότητας πιθανότατα οφείλεται στο περιορισμένο μέγεθος του δείγματος. Κανένας άλλος εξεταζόμενος παράγοντας δεν εμφάνισε σημαντική επίδραση ($p>0,05$), γεγονός που επίσης μπορεί να σχετίζεται με το μικρό δείγμα.

Συνολικά, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν μια τάση συσχέτισης μεταξύ αυξημένων επιπέδων CEA και κακής παθολογοανατομικής ανταπόκρισης μετά CRT, η οποία χρήζει περαιτέρω επιβεβαίωσης σε μεγαλύτερες μελέτες.

Πίνακας 14 : Πολυπαραγοντική ανάλυση του δείκτη TRG (2-3) για CEA (CRT
θεραπεία)

	Κατ αναφοράς	OR	95%CI		p-value
Ηλικία (έτη)	---	1,01	0,94	1,09	0,769
Φύλο	γυναίκα	3,10	0,76	12,65	0,115
Bmi	---	0,97	0,83	1,13	0,676
Εντόπιση	Distal	0,69	0,17	2,78	0,602
CEA	<5	6,58	0,54	80,66	0,141

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε τη συσχέτιση του είδους της νεοεπικουρικής θεραπείας (TNT έναντι CRT) με την παθολογοανατομική ανταπόκριση (TRG) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού. Σκοπός ήταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών προσεγγίσεων στην επίτευξη πλήρους ή σχεδόν πλήρους υποστροφής του όγκου, καθώς και η διερεύνηση της επίδρασης του CEA στην ανταπόκριση.

Τα τελευταία χρόνια, η θεραπεία TNT έχει προταθεί ως πιο εντατικοποιημένη στρατηγική, με σκοπό τη βελτίωση της συστηματικής και τοπικής ανταπόκρισης, τη μείωση της υπολειπόμενης νόσου και την αύξηση των ποσοστών διατήρησης του σφιγκτήρα.

Η συζήτηση των αποτελεσμάτων βασίζεται τόσο στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, όσο και στη σύγκριση με τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας, με στόχο την κριτική αξιολόγηση των θεραπευτικών στρατηγικών.

Για τη συγκριτική αξιολόγηση της θεραπευτικής επίδρασης μεταξύ TNT και CRT ως προς την παθολογοανατομική ανταπόκριση, βασικό ζητούμενο ήταν η διασφάλιση της ομοιογένειας μεταξύ των δύο ομάδων. Παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο ΔΜΣ (BMI) και η εντόπιση του όγκου ελέγχθηκαν στατιστικά και δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές, επιτρέποντας μια αξιόπιστη σύγκριση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Εξαίρεση αποτέλεσε το στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό T0/T1 στην ομάδα TNT ($p = 0.040$), υποδεικνύοντας πιθανή καλύτερη ανταπόκριση ήδη από τη σταδιοποίηση μετά τη θεραπεία.

Η παθολογοανατομική ανταπόκριση, όπως εκτιμήθηκε μέσω του TRG (Ryan scale), ανέδειξε ότι η ομάδα TNT εμφάνισε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πλήρους ή σχεδόν πλήρους υποστροφής (TRG 0-1) σε σύγκριση με την ομάδα CRT (53,5% έναντι 28%, $p = 0.019$). Αυτό υποδηλώνει ότι το εντατικοποιημένο θεραπευτικό σχήμα της TNT ενδέχεται να επιφέρει μεγαλύτερη κυτταρολογική καταστροφή του όγκου, κάτι που έχει σημαντικές προγνωστικές και θεραπευτικές προεκτάσεις.

Αυτό το εύρημα συνάδει με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Στη μελέτη RAPIDO ⁽²⁾, η TNT συνοδεύτηκε από υψηλότερα ποσοστά παθολογικής πλήρους ανταπόκρισης (pCR, που αντιστοιχεί σε TRG 0), συγκριτικά με τη συμβατική CRT (28% έναντι 14%). Παρόμοια, στη μελέτη PRODIGE 23 ⁽³⁾, η προσθήκη επαγωγικής

χημειοθεραπείας πριν την CRT αύξησε το ποσοστό pCR στο 27,5% σε σχέση με το 11,7% της CRT. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν το πλεονέκτημα της TNT στην επίτευξη καλύτερης παθολογοανατομικής ανταπόκρισης.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση των παρόντων δεδομένων επιβεβαίωσε ότι η θεραπεία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για TRG 0-1, ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, BMI ή ανατομικής εντόπισης. Η πιθανότητα επίτευξης TRG 0-1 ήταν 2,8 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν TNT (OR = 2,78, 95% CI: 1,13–6,83, $p = 0.026$). Η στατιστική σημαντικότητα του μοντέλου ($p = 0.044$) και η επάρκειά του στην πρόβλεψη (Nagelkerke $R^2 = 15,6\%$) ενισχύουν την αξιοπιστία του συμπεράσματος.

Αν και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση άλλων παραγόντων (π.χ. φύλο, ηλικία), αξίζει να σημειωθεί ότι στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα. Για παράδειγμα, κάποιες μελέτες, όπως αυτή των Lee et al. έχουν συσχετίσει το BMI με αυξημένη πιθανότητα πλήρους ανταπόκρισης ⁽⁴¹⁾, ενώ άλλες, όπως του Kalady et al. ⁽⁴²⁾, προτείνουν ότι η εντόπιση στην κατώτερη μοίρα του ορθού ενδέχεται να σχετίζεται με μικρότερα ποσοστά TRG 0-1, λόγω υποθετικών τεχνικών δυσκολιών στην επίτευξη αποτελεσματικής ακτινοθεραπείας.

Ωστόσο, στη δική μας ανάλυση, ούτε ο ΔΜΣ, ούτε το φύλο, ούτε η εντόπιση του όγκου παρουσίασαν στατιστικά σημαντική επίδραση στην πιθανότητα καλή ανταπόκρισης ($p > 0.05$ για όλες τις παραμέτρους), γεγονός που καθιστά το είδος της θεραπείας ως τον ισχυρότερο προσδιοριστικό παράγοντα.

Ειδικότερα, στη μετα-ανάλυση των Kasi et al.⁽⁴³⁾, η οποία περιλάμβανε τυχαιοποιημένες μελέτες συγκρίνοντας TNT έναντι CRT, η πλήρης παθολογική ανταπόκριση (pCR) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα TNT (odds ratio ≈ 1.99 , 95% CI 1.59–2.49, $p < 0.001$). Αντίστοιχα, σε μια πιο πρόσφατη δικτυακή μετα-ανάλυση 10 τυχαιοποιημένων μελετών, η πλήρης υποστροφή στους ασθενείς με TNT κυμαινόταν από 20% έως 22%, έναντι 12% στην ομάδα CRT ⁽⁴⁴⁾.

Σε σύγκριση με τα παραπάνω, το δικό μας ποσοστό TRG 0–1 (53,5%) στην ομάδα TNT φαίνεται υψηλότερο από το αντίστοιχο pCR στις διεθνείς μελέτες. Η διαφορά αυτή πιθανώς αποδίδεται σε διαφορετικά κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης (TRG 0–1 vs pCR), καθώς και σε πιθανές διαφορές στο δείγμα των ασθενών, στη χημειοθεραπεία που χρησιμοποιήθηκε, στο χρόνο από την ολοκλήρωση της θεραπείας μέχρι τη χειρουργική επέμβαση, καθώς και στον τρόπο παθολογοανατομικής

εκτίμησης. Σε κάθε περίπτωση, η τάση παραμένει σταθερή: η TNT υπερέχει της CRT ως προς την επίτευξη πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης, γεγονός που ενδέχεται να σχετίζεται και με βελτιωμένα ογκολογικά αποτελέσματα μακροπρόθεσμα.

Παρότι η εισαγωγή της χημειοθεραπείας στο προεγχειρητικό στάδιο (Total Neoadjuvant Therapy - TNT) συνδέεται με αυξημένα ποσοστά παθολογοανατομικής υποτροφής του όγκου όπως φάνηκε και από τη μελέτη μας, τίθεται παράλληλα το ερώτημα εάν αυτή η επιθετικότερη θεραπευτική στρατηγική επηρεάζει αρνητικά τις τεχνικές παραμέτρους και την ποιότητα της χειρουργικής εκτομής, μέσω της πρόκλησης εκτεταμένης ίνωσης, **απώλειας ανατομικών σημείων αναφοράς** και **μειωμένης κινητικότητας των ιστών** στην πύελο.

Η παρούσα μελέτη προσέγγισε αυτό το ερώτημα εξετάζοντας έμμεσους παθολογοανατομικούς δείκτες χειρουργικής πρόκλησης και ποιότητας της εκτομής, όπως:

- Η ποιότητα της **μεσοορθικής εκτομής (TME)** κατά **Quirke**,
- Η **θετικότητα του περιφερικού χειρουργικού ορίου (CRM)**,
- Η επίτευξη **R0 εκτομής**.

Στην παρούσα ανάλυση, παρατηρήθηκε **τάση για χειρότερη ποιότητα TME** στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν TNT συγκριτικά με την ομάδα CRT (20,9% έναντι 12%), χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.271$). Αυτό είναι συμβατό με τη διεθνή βιβλιογραφία, όπου έχουν καταγραφεί **τεχνικές δυσκολίες** στην εκτέλεση TME μετά από εκτεταμένη νεοεπικουρική θεραπεία.

Το CRM αποτέλεσε έναν από τους πιο αξιόπιστους δείκτες τεχνικής επάρκειας, καθώς σχετίζεται τόσο με την ποιότητα της εκτομής όσο και με την πρόγνωση. Στη μελέτη μας, δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ TNT και CRT όσον αφορά τα ποσοστά θετικού CRM (7% έναντι 2%, $p=0.332$). Η διατήρηση υψηλών ποσοστών αρνητικού CRM και στις δύο ομάδες υποδηλώνει ότι παρά τις τεχνικές προκλήσεις, η χειρουργική ποιότητα παρέμεινε αποδεκτή, με ελάχιστο ογκολογικό συμβιβασμό.

Αναφορικά με την επίτευξη R0 εκτομής, και οι δύο ομάδες παρουσίασαν υψηλά ποσοστά επάρκειας, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά (TNT: 93%, CRT: 96%,

$p=0.659$). Το εύρημα αυτό συνάδει με τη θεωρία ότι η προ εγχειρητική θεραπεία, εφόσον επιτυγχάνει σημαντική υποστροφή, μπορεί να αντισταθμίσει την τεχνική δυσκολία, εφόσον διατηρείται υψηλή χειρουργική εξειδίκευση.

Τα ευρήματα αυτά συμβαδίζουν με τα αποτελέσματα της μελέτης RAPIDO ⁽²⁾, όπου επίσης καταγράφηκε υψηλότερη TRG 0-1 ανταπόκριση στην ομάδα TNT αλλά χωρίς επιδείνωση στα χειρουργικά ποιοτικά κριτήρια (CRM, R0)

Στην πολυκεντρική μελέτη αναδείχθηκε ότι το ποσοστό πλήρους TME και το αρνητικό CRM δεν διαφοροποιήθηκε σημαντικά μεταξύ ασθενών που έλαβαν TNT έναντι CRT R0 resection rates (RR=0.85, 95% CI: 0.66-1.10, $P=0.21$, I2 =15%), circumferential resection margin positive rates (RR=0.87, 95% CI: 0.65-1.16, $P=0.35$, I2 =10%) ⁽⁴⁵⁾.

Σε μελέτη αξιολόγησης βίντεο ρομποτικών TME σε τρεις ομάδες (TNT-RAPIDO, LCRT, upfront surgery), δεν κατέδειξαν διαφορά στη βαθμολογία χειρουργικής δυσκολίας μεταξύ των ομάδων, παρά τη μεγαλύτερη καθυστέρηση από την ακτινοβολία στη χειρουργική στους ασθενείς TNT ⁽²⁷⁾.

Τέλος, μια πανεθνική έρευνα χειρουργών από την Ολλανδία καταγράφει την υποκειμενική εμπειρία τους από χειρουργεία μετά από TNT ⁽⁴⁶⁾:

- Το 65% ανέφερε αλλαγή στην υφή και τα όρια των ιστών.
- Το 47% δυσκολία στην ταυτοποίηση ανατομικών επιπέδων.
- Το 32% αυξημένη διεγχειρητική αιμορραγία. Παρότι τα ευρήματα είναι υποκειμενικά, επιβεβαιώνουν τις κλινικές προκλήσεις, έστω και αν αυτές δεν μεταφράζονται πάντα σε παθολογοανατομικές διαφορές.

Παρότι η TNT ενδέχεται να αυξάνει την τεχνική δυσκολία λόγω μεγαλύτερου βαθμού ίνωσης και τροποποίησης της ανατομικής φυσιολογίας της πυέλου, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική υποβάθμιση σε βασικούς δείκτες ποιότητας της εκτομής σε σύγκριση με την CRT. Η τάση προς χειρότερη ποιότητα TME στην ομάδα TNT μπορεί να ερμηνευτεί ως ένδειξη αυξημένης τεχνικής πρόκλησης, ωστόσο δεν είχε αρνητική επίδραση στα ποσοστά CRM+ ή R1 εκτομών.

Αυτό επιβεβαιώνει την ανάγκη για εξειδικευμένη χειρουργική προσέγγιση, ειδικά όταν προηγείται TNT, και αναδεικνύει ότι η εντατικοποίηση της θεραπείας απαιτεί προσαρμογή των χειρουργικών στρατηγικών.

Στο πλαίσιο του καρκίνου του ορθού, πλήθος μελετών έχει διερευνήσει τον προγνωστικό ρόλο του προεγχειρητικού CEA ως δείκτη βιολογικής επιθετικότητας και ως ενδεχόμενο εργαλείο πρόβλεψης της ανταπόκρισης στη νεοεπικουρική θεραπεία.

Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του CEA μετά την ολοκλήρωση της νεοεπικουρικής θεραπείας και της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (TRG). Ασθενείς με CEA < 5 ng/mL εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά καλής ανταπόκρισης (TRG 0–1) σε σχέση με όσους είχαν CEA ≥ 5 ng/mL (45,3% έναντι 16,7%, $p=0.032$). Η σχετική οριακή αναλογία (OR=4.15, 95% CI: 1.1–15.5) υποδεικνύει τετραπλάσια πιθανότητα καλής ανταπόκρισης για τα άτομα με χαμηλό δείκτη CEA, γεγονός που συμφωνεί με την υφιστάμενη βιβλιογραφία. Σε 141 ασθενείς, αυξημένο προ-CRT CEA (>5 ng/mL) συσχετίστηκε με κακή ανταπόκριση στην CRT. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ο CEA ήταν ο μόνος παράγοντας που προέβλεπε στατιστικά σημαντικά φτωχή ανταπόκριση (OR = 2.876; 95% CI = 1.04-7.46; $p = 0.041$)⁽⁴⁷⁾.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η διατήρηση αυτής της συσχέτισης και μετά προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, BMI, εντόπιση, τύπος θεραπείας). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ο δείκτης CEA ≥ 5 ng/mL παρέμεινε στατιστικά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για κακή ανταπόκριση (TRG 2–3), με OR=6.33 ($p=0.018$).

Όσον αφορά τη διακριτική ικανότητα του CEA ως προγνωστικού εργαλείου, η παρούσα ανάλυση ανέδειξε υψηλή ειδικότητα (91.8%) αλλά χαμηλή ευαισθησία (26.8%), γεγονός που καταδεικνύει τη χρησιμότητα του δείκτη κυρίως ως εργαλείο αποκλεισμού (rule-out) κακής ανταπόκρισης. Δηλαδή, ένα φυσιολογικό CEA είναι ισχυρή ένδειξη ότι ο ασθενής πιθανώς θα ανταποκριθεί ικανοποιητικά, ενώ ένα αυξημένο CEA δεν είναι απόλυτα προβλέψιμο από μόνο του. Αυτό είναι σύμφωνο με δεδομένα από τον Yang et al που το post-CRT CEA < 2.61 ng/mL σχετίστηκε με πλήρη ανταπόκριση (pCR), με ευαισθησία 76.0% και ειδικότητα 58.4%⁽⁴⁸⁾. Μάλιστα, στην υποομάδα ασθενών με αρχικά υψηλό CEA (≥ 6 ng/mL), η ειδικότητα και η ευαισθησία

αυξήθηκαν περαιτέρω (87.5% και 76.7% αντίστοιχα), ενισχύοντας τη θέση του CEA ως δυναμικού βιοδείκτη πρόγνωσης της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Ωστόσο, όταν έγινε ξεχωριστή ανάλυση ανά θεραπευτικό σχήμα (TNT ή CRT), η στατιστική σημαντικότητα χάθηκε, πιθανότατα λόγω μικρού αριθμού ασθενών. Στην ομάδα TNT, οι ασθενείς με CEA < 5 ng/mL είχαν τριπλάσια πιθανότητα καλής ανταπόκρισης (58.3% έναντι 28.6%, OR=3.5), χωρίς στατιστική σημαντικότητα ($p=0.222$), με παρόμοια τάση να καταγράφεται και στην ομάδα CRT ($p=0.148$, OR=5.0). Η απουσία σημαντικότητας στις υποομάδες μπορεί να σχετίζεται με το μικρό δείγμα και την περιορισμένη στατιστική ισχύ, ωστόσο τα αποτελέσματα παραμένουν κλινικά σημαντικά.

Η προσθήκη του CEA στο πολυπαραγοντικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης ενίσχυσε την προγνωστική ακρίβεια για το TRG. Η συνολική προγνωστική δύναμη του μοντέλου (Nagelkerke $R^2=24.5\%$) και η ακρίβεια ταξινόμησης (64.5%) υποδεικνύουν ότι η χρήση του CEA, σε συνδυασμό με άλλους δείκτες, μπορεί να προσφέρει χρήσιμη προγνωστική πληροφορία για την εξατομίκευση της θεραπείας.

Τα δεδομένα της μελέτης μας έρχονται σε συμφωνία με διεθνείς μελέτες. Η εργασία Moureau Zabutto et al. ανέδειξε ότι προ-CRT CEA < 5 ng/mL ήταν ανεξάρτητος παράγοντας για πλήρη ανταπόκριση ($p=0.019$) όταν ελέγχθηκαν και άλλοι παράγοντες όπως το μέγεθος του όγκου και η χημειοθεραπεία⁽⁴⁹⁾.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι στις περισσότερες μεγάλες κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν το αποτέλεσμα της TNT ή CRT (όπως RAPIDO, PRODIGE-23, CAO/ARO/AIO-12), το CEA δεν συμπεριλαμβάνεται συστηματικά ως προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης, παρότι αναφέρεται συχνά στις αρχικές δημογραφικές περιγραφές των ασθενών. Ίσως απαιτείται μελλοντική ενσωμάτωση του CEA σε προγνωστικά ή προβλεπτικά μοντέλα (nomograms) για την καλύτερη αξιολόγηση της ανταπόκρισης. Η χρήση της “καθαρής τάσης” του CEA κατά τη διάρκεια της θεραπείας (όπως στην FOWARC) ίσως είναι πιο ευαίσθητη προσέγγιση από μία μεμονωμένη τιμή πριν ή μετά τη θεραπεία. Η παρακολούθηση της αλλαγής (δηλαδή πόσο “καθαρός” γίνεται ο δείκτης) φαίνεται να προσφέρει βελτιωμένη πρόβλεψη⁽⁵⁰⁾.

Οι αποκλίσεις που παρατηρούνται μεταξύ διαφορετικών μελετών αναφορικά με τη συσχέτιση του καρκινικού εμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) και της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού μπορούν να αποδοθούν σε ποικίλους

παράγοντες. Πρώτον, η χρήση διαφορετικών ορίων τιμής (cut-off values) για τον CEA — όπως ≥ 5 , ≥ 6 ή ≥ 7 ng/mL — επηρεάζει άμεσα την ευαισθησία και την ειδικότητα της μέτρησης ως προγνωστικού εργαλείου. Δεύτερον, η χρονική στιγμή της μέτρησης (προ- ή μετα-νεοεπικουρικής θεραπείας), καθώς και η ενσωμάτωση της αναλογίας μεταβολής του δείκτη (CEA ratio), μπορούν να διαφοροποιήσουν σημαντικά τα αποτελέσματα. Επιπλέον, το μέγεθος του δείγματος και η στατιστική ισχύς κάθε μελέτης παίζουν κρίσιμο ρόλο, καθώς μικρότερα δείγματα ενδέχεται να μην αναδείξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές, παρά την ύπαρξη κλινικά σημαντικών τάσεων. Τέλος, η ετερογένεια του μελετώμενου πληθυσμού όσον αφορά στο κλινικό στάδιο, τη λεμφαδενική συμμετοχή, την εντόπιση του όγκου και κυρίως το είδος της νεοεπικουρικής θεραπείας (π.χ. long-course CRT έναντι TNT ή short-course RT) συνιστούν παράγοντες που επηρεάζουν την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας του CEA και ενδέχεται να εξηγούν τις μεταξύ των μελετών διαφοροποιήσεις.

Παρά τα ενδιαφέροντα ευρήματα, η μελέτη μας παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Ένα από τα βασικά μειονεκτήματα της παρούσας μελέτης είναι ο αναδρομικός και μονοκεντρικός της σχεδιασμός, ο οποίος περιορίζει τη δυνατότητα ελέγχου συγχυτικών παραγόντων και ενέχει κινδύνους για μεροληψία επιλογής και καταγραφής.

Επιπλέον, αν και αξιολογήθηκε η τιμή του CEA ως προγνωστικός δείκτης, δεν υπήρξε συστηματική καταγραφή των προ-θεραπευτικών επιπέδων του δείκτη, ούτε και της αναλογικής του μεταβολής (CEA ratio), περιορίζοντας έτσι την ερμηνευτική ισχύ των ευρημάτων.

Η ετερογένεια στο σχήμα της χορηγούμενης νεοεπικουρικής θεραπείας (μακρύ ή βραχύ CRT, TNT με διαφορετικά πρωτόκολλα) και η μη συστηματική καταγραφή ορισμένων παραμέτρων (όπως οι προθεραπευτικές τιμές CEA) περιορίζουν την εσωτερική εγκυρότητα και τη δυνατότητα σύγκρισης μεταξύ των ομάδων. Αυτό συνέβη λόγω του πραγματιστικού και αναδρομικού χαρακτήρα της παρούσας μελέτης που ουσιαστικά αντικατοπτρίζει τις ετερογενείς συνθήκες εφαρμογής της νεοεπικουρικής θεραπείας του καρκίνου του ορθού στην κλινική πράξη.

Παράλληλα, η εκτίμηση της «χειρουργικής δυσκολίας» βασίστηκε σε έμμεσους δείκτες όπως το CRM και η ποιότητα της εκτομής, χωρίς αντικειμενική ποσοτικοποίηση.

τεχνικών παραμέτρων (π.χ. διάρκεια επέμβασης, απώλεια αίματος), περιορίζοντας την αξιοπιστία των συμπερασμάτων.

Τέλος, το μέγεθος του δείγματος, ιδίως όταν αυτό διαχωρίζεται σε υποομάδες ανάλογα με τη θεραπεία μειώνει τη στατιστική ισχύ και ενδέχεται να αποκρύπτει ουσιαστικές τάσεις.

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ενισχύουν τον ρόλο του CEA ως εν δυνάμει προγνωστικού δείκτη για την παθολογοανατομική ανταπόκριση μετά από νεοεπικουρική θεραπεία στον καρκίνο του ορθού. Επιπλέον επιβεβαιώνουν ότι η εφαρμογή πρωτοκόλλων πλήρους νεοεπικουρικής θεραπείας (Total Neoadjuvant Therapy – TNT), συνδυάζεται με αύξηση των ποσοστών καλής παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (TRG 0–1) και πλήρους υποστροφής (pathologic complete response – pCR), γεγονός που υποστηρίζει τη στρατηγική της εντατικοποιημένης θεραπείας για επιλεγμένους ασθενείς.

Ωστόσο, παρόλο που κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώθηκε στην παρούσα μελέτη, τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να ερμηνευτούν υπό το πρίσμα των τεχνικών και χειρουργικών συνεπειών της ενισχυμένης θεραπείας, καθώς η αυξημένη ινώδης αντίδραση και φλεγμονώδης διήθηση που προκαλείται από την TNT ενδέχεται να επιτείνει τη δυσκολία στη χειρουργική παρασκευή, επηρεάζοντας την ποιότητα εκτομής της μεσοορθικής περιτονίας (TME) και δυνητικά αυξάνοντας τον κίνδυνο θετικών ορίων εκτομής (CRM). Επομένως, σε ασθενείς με υψηλό CEA ή σε εκείνους που αναμένεται πτωχή ανταπόκριση, η χειρουργική δυσκολία λόγω μεταθεραπευτικής ίνωσης θα πρέπει να συνυπολογίζεται στην επιλογή θεραπευτικής στρατηγικής.

Η διαφορετική ανταπόκριση των ασθενών στη νεοεπικουρική θεραπεία πιθανόν αντανάκλα μοριακές και μικροπεριβαλλοντικές διαφοροποιήσεις. Σε αυτό το πλαίσιο, η καλύτερη κατανόηση της βιολογίας της νόσου και η ενσωμάτωση γονιδιακών ή ανοσολογικών πληροφοριών θα μπορούσαν να επιτρέψουν στο μέλλον μια πιο στοχευμένη και εξατομικευμένη θεραπευτική στρατηγική.

Παράλληλα, η αξιολόγηση δεικτών όπως το CEA μπορεί να συμβάλει στον καθορισμό υποομάδων ασθενών με υψηλή πιθανότητα πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης, ανοίγοντας τον δρόμο για μη χειρουργικές προσεγγίσεις ή πρωτόκολλα διατήρησης του οργάνου (watch-and-wait strategies). Σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς, και υπό αυστηρή παρακολούθηση, η αποφυγή της ριζικής εκτομής θα μπορούσε να μειώσει

σημαντικά τη νοσηρότητα και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής, χωρίς να θυσιάζεται η ογκολογική ασφάλεια. Μελλοντικές προοπτικές μελέτες, μεγαλύτερου δείγματος και πολυκεντρικής συμμετοχής, είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων και την ενσωμάτωσή τους σε καθιερωμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα.

.

Βιβλιογραφία

1. Benson AB 3rd, Venook AP, Adam M, Chang G, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines® Insights: Rectal Cancer, Version 3.2024. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(6):569–582. doi:10.6004/jnccn.2024.0041
2. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):29–42. doi:10.1016/S1470-2045(20)30555-6
3. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):702–15.
4. Zhang H, Cao K, Li G, Zhai Z, Wei G, Qu H, et al. Active surveillance in long period of total neoadjuvant therapy in rectal cancer: Early prediction of poor regression response. Front Oncol. 2022 Nov 10;12:1049228. doi:10.3389/fonc.2022.1049228
5. Cheong C, Shin JS, Suh KW. Prognostic value of changes in serum carcinoembryonic antigen levels for preoperative chemoradiotherapy response in locally advanced rectal cancer. World J Gastroenterol. 2020 Nov 28;26(44):7022–35. doi:10.3748/wjg.v26.i44.7022
6. Chapman BC, Lai SH, Friedrich T, Lieu CH, Moskalenko M, Olsen JR, et al. Rectal cancer: clinical and molecular predictors of a complete response to total neoadjuvant therapy. Dis Colon Rectum. 2023 Apr;66(4):521–30.
7. Bauer PS, et al. Perioperative complications after proctectomy for rectal cancer: Does neoadjuvant regimen matter? Ann Surg. 2022 Feb;275(2):e263–71.
8. Zhang H, et al. Advances in pelvic imaging parameters predicting surgical difficulty in rectal cancer. World J Surg Oncol. 2023 Feb 27;21(1):53.

9. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48. doi:10.3322/caac.21772
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660
11. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019;394(10207):1467–80. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0
12. Emile SH, Youssef M, Elfeki H, et al. Microsatellite status and outcomes in early-onset vs late-onset rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2024;39(1):43. doi:10.1007/s00384-024-04604-z
13. . Motie BB, Carchman EH, Smith MA, et al. Incidence rates and survival of rectal cancer in young patients. *Dis Colon Rectum.* 2021;64(5):534–42. doi:10.1097/DCR.0000000000002107
- 14 Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2021 guideline update. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):243–61. doi:10.3322/caac.21674
15. Punt CJA, Koopman M, Vermeulen L, et al. Rectal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):68. doi:10.1038/s41572-021-00285-3
16. Hofheinz RD, de Vos-Geelen J, Glynne-Jones R, Corrà C, Glimelius B, Haustermans K, et al. Localised rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;36(9):1007–1024. doi:10.1016/j.annonc.2023.06.011
17. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-40.
18. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638-46
19. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a

systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):200-7

20. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40(23):2546-56

21. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer: results of the international randomized RAPIDO trial. *Radiother Oncol.* 2020;147:75-83.

22. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, Bahadoer RR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Roodvoets AGH, et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: a 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg.* 2023;278(4):e766-72. doi:10.1097/SLA.0000000000005799

23 Conroy T, Castan F, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. *Ann Oncol.* 2024;35(10):873-81.

24 Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1681-92.

25 Verheij FS, Omer DM, Williams H, et al. Long-term results of organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy: the randomized phase II OPRA trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(5):500-6.

26 johnson GGRJ, Park J, Helewa RM, Goldenberg BA, Nashed M, Hyun E. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: a guide for surgeons. *Can J Surg.* 2023;66(2):E196-201. doi:10.1503/cjs.005822.

27. Chong CXZ, Koh FH, Tan HL, Sivarajah SS, Ng JL, Ho LML, et al. The impact of short-course total neoadjuvant therapy, long-course chemoradiotherapy, and upfront surgery on the technical difficulty of total mesorectal excision: an observational study

with an intraoperative perspective. *Ann Coloproctol.* 2024;40(5):451-8. doi:10.3393/ac.2023.00899.0128

28. Xu Z, Valente MA, Sklow B, Liska D, Gorgun E, Kessler H, et al. Impact of total neoadjuvant therapy on postoperative outcomes after proctectomy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2023;66(7):1022-8. doi:10.1097/DCR.0000000000002555.

29. Garrer WY, El Hossieny HA, Gad ZS, Namour AE, Abo Amer SM. Appropriate timing of surgery after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(9):4381-9.

30. Gambacorta MA, Chiloire G, Caravatta L, et al. Combining pathological complete response and 2-year disease-free survival as a new endpoint to classify locally advanced rectal cancer patients. *Cancers (Basel).* 2023;15(12):3209

31. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99(7):918-28. doi:10.1002/bjs.8702.

32. Hoendervangers S, Molenaar CJL, Veld JV 't, Musters GD, Melenhorst J, van den Berg J, et al. Pathological complete response following different neoadjuvant treatment strategies for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(11):4169-84. doi:10.1245/s10434-020-08531-5

33. Ma Z, Tan L, Liu Z-l, Xiao J-w. Total neoadjuvant therapy or standard chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Surg.* 2022;9:911538. doi:10.3389/fsurg.2022.9115384

34. Audisio A, Velenik V, Meillat H, Ruiz-Garcia E, Riesco Martinez MC, Dekervel J, et al. International real-world study of total neoadjuvant therapy (TNT) for locally advanced rectal cancer (LARC). *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl 3):abstr 40.

35. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47(2):141-146

36. Li JY, Huang XZ, Gao P, Song YX, Chen XW, Lv XE, Fu Y, Xiao Q, Ye SY, Wang ZN. Survival landscape of different tumor regression grades and pathologic complete

response in rectal cancer after neoadjuvant therapy based on reconstructed individual patient data. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1214. doi: 10.1186/s12885-021-08922-1.

37. Al-Sukhni E, Attwood K, Mattson DM, Gabriel E, Nurkin SJ. Predictors of pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;23(4):1177–86. doi: 10.1245/s10434-015-5017-y

38. Flom E, Schultz KS, Pantel HJ, Leeds IL. The Predictors of Complete Pathologic Response in Rectal Cancer during the Total Neoadjuvant Therapy Era: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 15;15(24):5853. doi: 10.3390/cancers15245853. PMID: 38136397; PMCID: PMC10742121.

39 .Armstrong D, Raissouni S, Price Hiller J, Mercer J, Powell E, MacLean A, et al. Predictors of pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer: A multicenter study. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Dec;14(4):291–5. doi: 10.1016/j.clcc.2015.06.001. PMID: 26433487

40. Yacoub H, Zenzri Y, Cherif D, Ben Mansour H, Attia N, Mokrani C, Ben Zid K, Letaief F, Maamouri N, Mezlini A. Predictors of pathological complete response after total neoadjuvant treatment using short course radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *BMC Gastroenterol*. 2025;25(1):208. doi:10.1186/s12876-025-03709-1

41. Lee SY, Kim CH, Kim YJ, Kwak HD, Ju JK, Kim HR. Obesity as an independent predictive factor for pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2019;96(3):116–22. doi:10.4174/astr.2019.96.3.116. PMID: 30838183; PMCID: PMC6393413.

42. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, Fazio VW. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg*. 2009 Oct;250(4):582-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b91e63. PMID: 19710605

43. Kasi A, Abbasi S, Handa S, Al-Rajabi R, Saeed A, Baranda J, Sun W. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2030097. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30097. PMID: 33326026; PMCID: PMC7745099.

- 44 .Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruschieri L, Rausa E, Ghidini M, Turati L. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg.* 2020 Mar;271(3):440-448. doi: 10.1097/SLA.0000000000003471. PMID: 31318794.
45. Lin W, Li C, Clement EA, Brown CJ, Raval MJ, Karimuddin AA, Ghuman A, Phang PT. Surgical Outcomes in Total Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer Versus Standard Long-course Chemoradiation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg.* 2024 Apr 1;279(4):620–630. doi:10.1097/SLA.0000000000006161. PMID: 38009646
46. Jäger T, Zitt M, Riss S, Presl J, Schredl P, Neureiter D, et al. Does Total Neoadjuvant Therapy Impact Surgical Precision in Total Mesorectal Excision? A Nationwide Survey of the Experiences of Expert Surgeons. *Cancers (Basel).* 2025 Jan 17;17(2):283. doi:10.3390/cancers17020283. PMID: 39858065; PMCID: PMC11763819
47. Park YA, Sohn SK, Seong J, Baik SH, Lee KY, Kim NK, Cho CW. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Surg Oncol.* 2006 Feb 1;93(2):145–50. doi:10.1002/jso.20320. PMID: 16425302.
48. Yang KL, Yang SH, Liang WY, Kuo YJ, Lin JK, Lin TC, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) level, CEA ratio, and treatment outcome of rectal cancer patients receiving pre-operative chemoradiation and surgery. *Radiat Oncol.* 2013 Mar 1;8:43. doi:10.1186/1748-717X-8-43. PMID: 23452434; PMCID: PMC3599903.
49. Moureau-Zabotto L, Farnault B, de Chaisemartin C, Esterni B, Lelong B, Viret F, et al. Predictive factors of tumor response after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jun 1;80(2):483–91. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.02.025. PMID: 21093174.
- 50 .Hu H, Huang J, Lan P, Zhang Z, Wu X, Xing J, et al. CEA clearance pattern as a predictor of tumor response to neoadjuvant treatment in rectal cancer: a post-hoc analysis of FOWARC trial. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1145. doi:10.1186/s12885-018-4997-y.

