

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

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μη επεμβατική αντιμετώπιση ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του ορθού
που έχουν υποβληθεί σε νεοεπικουρική θεραπεία**

Άγγελος Παζίδης
Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπαλογιάννης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής ΠΓΝΛ-

Επιβλέπων Καθηγητής

Συμεωνίδης Δημήτριος, Γενικός Χειρουργός-

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Γεώργιος Κουκούλης, Γενικός Χειρουργός-

Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2019

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

Non-operative management of patients with rectal cancer on clinical complete response after neoadjuvant therapy

Περιεχόμενα

Συντομογραφίες	11
Εισαγωγή	13
Ανατομία	13
Καρκίνος του ορθού- Διάγνωση	15
Συμπτώματα	15
Διάγνωση	16
Screening	16
Σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού	18
Στοιχεία διαχείρισης καρκίνου του ορθού	20
Επιλέγοντας την επέμβαση	20
Τοπική εκτομή	21
Διακοιλιακές εκτομές	22
Σφιγκτηροσωστικές εκτομές	22
Κοιλιοπερινεϊκή εκτομή	24
Πρόσθετες θεραπείες	25
Προεγχειρητικοί χειρισμοί	26
Προεγχειρητική ακτινοβολία	27
Συνδυασμένη προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία	28
Πρόσθετες θεραπείες	29
<i>Εισαγωγική χημειοθεραπεία</i>	29
<i>Χημειοθεραπεία εδραίωσης</i>	29
Ενδείξεις προεγχειρητικής θεραπείας	30
Από τη διάσωση των σφιγκτήρων στη διάσωση του ορθού	31
Τοπική εκτομή μετά προεγχειρητική θεραπεία	32
Watch and Wait	34
Χειρουργείο διάσωσης και αποτελέσματα	36
Κριτήρια cCR	37
<i>Κλινική εξέταση-Ενδοσκόπηση</i>	38
<i>Απεικόνιση</i>	38
<i>Βιοψία</i>	39
Πως να αυξηθεί η cCR	40
Ειδικό Μέρος	41

Εισαγωγή	41
Η λογική της ανασκόπησης	41
Στόχος	42
Μέθοδος	42
Κριτήρια επιλογής μελετών	42
Στρατηγική αναζήτησης	43
Εξαγωγή δεδομένων	44
Στατιστική ανάλυση	45
Αποτελέσματα	46
Επιλογή και αποκλεισμός μελετών	46
Χαρακτηριστικά μελετών	48
<i>Είδος μελέτης</i>	<i>48</i>
<i>Συμμετέχοντες - Το δείγμα των μελετών</i>	<i>49</i>
<i>Χρόνος και τόπος</i>	<i>49</i>
<i>Ογκολογικό στάδιο</i>	<i>49</i>
<i>Παρέμβαση (Intervention)- Χημειο-ακτινοθεραπεία</i>	<i>50</i>
<i>Πλήρης κλινική ανταπόκριση</i>	<i>51</i>
<i>Τοπικές υποτροπές</i>	<i>52</i>
<i>Επιβίωση</i>	<i>54</i>
<i>Παρακολούθηση</i>	<i>55</i>
Συζήτηση	57
Ανασκόπηση διαθέσιμων δεδομένων	57
Περιορισμοί	62
Συμπεράσματα	62
Περίληψη	64
Abstract	66
Βιβλιογραφία	68

Συντομογραφίες

APR: abdominoperineal resection/κοιλιοπερινεϊκή εκτομή

cCR: complete clinical response/πλήρης κλινική ανταπόκριση

CRT: χημειο/ακτινοθεραπεία

DFS: disease free survival/επιβίωση ελεύθερη νόσου

OS: overall survival/συνολική επιβίωση

pCR: pathological complete response/ πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση

RFS: recurrence free survival/επιβίωση ελεύθερη υποτροπής

TaTME: transanal TME

TEMS: transanal endoscopic microsurgery

TME: total mesorectal excision/ ολική εκτομή μεσορθού

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (κόλου και ορθού) αποτελεί τον δεύτερο συχνότερο διαγνωσκόμενο καρκίνο στην Ευρώπη με σχεδόν 500.000 νέες περιπτώσεις το χρόνο (12% των νέων καρκίνων ανεξαρτήτως φύλου-περίπου 175.000 αφορούν καρκίνο του ορθού) και τον τρίτο στην Ελλάδα με 7300 νέες περιπτώσεις το χρόνο, με τις 1300 από αυτές να αφορούν καρκίνο του ορθού σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία του παγκόσμιου οργανισμού υγείας. Συνολικά ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου σχετιζόμενη με καρκίνο σε Ευρώπη και Ελλάδα (12,5% και 10,3% αντίστοιχα), με τον καρκίνο του ορθού να βρίσκεται αρκετά χαμηλότερα στην Ελλάδα σε σχέση με τον Ευρωπαϊκό μέσο όρο τόσο σε επίπτωση (1,7% των νέων καρκίνων ανά έτος έναντι 4,3%) όσο και σε θνησιμότητα¹.

Ανατομία

Το ορθό έχει μήκος 12-15cm, αποτελεί τη συνέχεια του σιγμοειδούς κόλου και εκτείνεται μέχρι την οδοντωτή γραμμή όπου και ξεκινά το πρωκτικό κανάλι. Για πρακτικούς λόγους χωρίζεται σε τριτημόρια, το κάτω που εκτείνεται μέχρι 5cm κεντρικά της οδοντωτής γραμμής, το μέσο από τα 5cm έως τα 10cm και το άνω από τα 10cm έως τα 15cm. Το άνω όριο του ορθού αποτελεί σημείο συζήτησης και διαφωνίας ανάμεσα στους χειρουργούς και έχουν δοθεί διάφοροι ορισμοί. Έτσι, ως σημεία αναγνώρισης έχουν χρησιμοποιηθεί η εξαφάνιση των κολικών ταινιών του σιγμοειδούς ώστε να μεταπέσουν στη συνεχή εξωτερική μυϊκή στιβάδα του ορθού, η περιτοναϊκή ανάκαμψη, το ακρωτήριο των μαιευτήρων (κυρίως ακτινολογικό όριο-M RI) καθώς και η απόσταση από τον δακτύλιο (με όριο συνήθως τη μεσοσφιγκτηριακή αύλακα) μετρημένη με το άκαμπτο ορθοσιγμοειδοσκόπιο (ενδοσκοπικό όριο). Από τους ανατόμους δίνεται ως όριο ανάμεσα στο ορθό και το σιγμοειδές το επίπεδο του τρίτου ιερού σπονδύλου. Το ορθό ακολουθεί την κυρτότητα του ιερού οστού μέσα στην ελάσσονα πύελο και έρχεται σε σχέση προσθίως με το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου και τον

τράχηλο της μήτρας στις γυναίκες και με τον προστάτη, τις σπερματοδόχες κύστεις και την ουροδόχο κύστη στους άντρες. Το ανώτερο τριτημόριό του καλύπτεται με περιτόναιο από τις τρεις πλευρές και το μέσο μόνο μπροστά. Έχει όλες τις στιβάδες που έχουν τα υπόλοιπα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα (βλεννογόνος-υποβλεννογόνιος- κυκλοτερής και ευθεία μυϊκή στιβάδα) και περιβάλλεται από λίπος (μεσοορθό) και το περισπλάχνιο πέταλο της πυελικής περιτονίας (μέσο και κατώτερο ορθό) που αποτελεί και το περιμετρικό χειρουργικό όριο εκτομής του ορθού. Η αιμάτωση του ορθού εξυπηρετείται από την άνω ορθική αρτηρία (ή αιμορροϊδική - κλάδος της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας), από τη μέση ορθική (όταν υπάρχει-κλάδος της έσω λαγονίου αρτηρίας) και από την κάτω ορθική (κλάδος της έσω αιδοϊκής αρτηρίας). Η φλεβική αποχέτευση γίνεται με τους αντίστοιχους προς τις αρτηρίες φλεβικούς κλάδους. Έτσι το ορθό παροχετεύει τόσο προς την πυλαία κυκλοφορία, δια της κάτω μεσεντέριας φλέβας, όσο και προς τη συστηματική δια των έσω λαγονίων και των κλάδων τους. Αυτό πιθανά εξηγεί και την αυξημένη, σε σχέση με τους όγκους του κόλου, πιθανότητα εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων στους πνεύμονες πέρα από το ήπαρ. Η λεμφική αποχέτευση ακολουθεί την αρτηριακή παροχή του ορθού, με αποτέλεσμα λεμφαδένες να βρίσκονται κατά μήκος των κλάδων της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας και από αυτήν κατά μήκος της αορτής, αλλά και κατά μήκος των κλάδων της έσω λαγονίας αρτηρίας, των κοινών λαγονίων και των κλάδων τους.

Η συζήτηση που γίνεται και οι διαφωνίες που υπάρχουν γύρω από τον καθορισμό των ορίων του ορθού καταδεικνύει τη σημασία τους στη διαχείριση των ασθενών με ορθικό καρκίνο. Έτσι η απόσταση από το κατώτερο όριο, μεταξύ άλλων, θα καθορίσει τον τύπο της επέμβασης (με βάση το αν μπορεί ή όχι να διατηρηθεί ο σφιγκτηριακός μηχανισμός) και την χρήση νεοεπικουρικών χειρισμών, ενώ το ανώτερο όριο θα καθορίσει εάν ο όγκος βρίσκεται στο (κατώτερο) σιγμοειδές ή στο (ανώτερο) ορθό, αλλάζοντας έτσι συνολικά το πλάνο διαχείρισης του ασθενούς (προεγχειρητική σταδιοποίηση, διενέργεια MRI πυέλου, νεοεπικουρική θεραπεία).

Καρκίνος του ορθού- Διάγνωση

Συμπτώματα

Τα τυπικά συμπτώματα του καρκίνου του παχέος εντέρου περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τη σιδηροπενική αναιμία, την αιματοχεσία, την απώλεια βάρους, την αλλαγή των συνηθειών του εντέρου, ενώ λιγότερο συχνά συμπτώματα αποτελεί το κοιλιακό άλγος και ο ειλεός είτε από πλήρη απόφραξη του αυλού από τον όγκο είτε από διήθηση γειτονικών εντερικών ελίκων ή περιτοναϊκή διασπορά². Όσον αφορά τον καρκίνο του ορθού φαίνεται ότι ο συχνότερος συνδυασμός συμπτωμάτων είναι η αλλαγή στις εντερικές συνήθειες και η αιμορραγία από το ορθό που ανευρίσκονται μέχρι και στο 70% των ασθενών. Φαίνεται ότι η αλλαγή στις εντερικές συνήθειες, με εναλλαγή διάρροιας και δυσκοιλιότητας ή τεινεσμό, αποτελούν το συχνότερο σύμπτωμα στον καρκίνο του ορθού, αλλά και το λιγότερο αντιληπτό ή ανησυχητικό για τους ασθενείς, αφού μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών οδηγείται σε διαγνωστική κολοσκόπηση με αυτή τη δικαιολογία (1,3% των διαγνωσμένων καρκίνων του παχέος εντέρου σε πρόσφατη σειρά). Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών μπορεί να διαγνωστεί εξ αρχής με τα συμπτώματα της μεταστατικής νόσου (αναφέρεται έως και 20%), όπως άλγος δεξιού υποχονδρίου, κοιλιακή διάταση και ειλεός, πρῶιμος κορεσμός, ομφαλικό οζίδιο (Sister Mary Joseph) και άλλα³. Άτυπα και σχετικά σπάνια σημεία και συμπτώματα με τα οποία μπορεί να εμφανιστεί ο ασθενής αποτελούν συνήθως εκδηλώσεις τοπικά προχωρημένης νόσου και περιλαμβάνουν την παρουσία αποστημάτων από ρήξη του όγκου (πχ εικόνα περιεδρικού αποστήματος για καρκίνο του ορθού) ή το σχηματισμό συριγγίων με γειτονικά όργανα.

Συνολικά φαίνεται πως οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου διαγιγνώσκονται μετά την ανάπτυξη συμπτωμάτων², ενώ το ποσοστό των ασυμπτωματικών ασθενών που διαγιγνώσκονται σε επίπεδο screening αναφέρεται ανάμεσα σε 5%-10% με την κολοσκόπηση ενώ μπορεί να φτάσει μέχρι και το 30% με άλλες μεθόδους (FOBT) πιθανά λόγω της ευκολότερης συμμόρφωσης των ασθενών⁴. Η συζήτηση των συμπτωμάτων έχει δύο διαστάσεις. Πέρα από την αναγνώρισή τους που θα οδηγήσει στη διάγνωση του κολο-ορθικού καρκίνου, φαίνεται πως σχετίζονται γενικότερα και με την πρόγνωση, αφού, όπως φαίνεται από κάποιες σειρές, η παρουσία συμπτωμάτων κατά τη διάγνωση σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, σηματοδοτώντας πιο προχωρημένη νόσο. Από την

άλλη, ο συνολικός αριθμός των συμπτωμάτων δεν φαίνεται να επιβαρύνει περαιτέρω την πρόγνωση στον καρκίνο του ορθού^{2,5}.

Διάγνωση

Η διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου γίνεται είτε με την παρουσία συμπτωμάτων είτε στα πλαίσια προγράμματος screening. Η κολοσκόπηση παίζει κυρίαρχο ρόλο και στις δύο περιπτώσεις τόσο γιατί επιτρέπει την άμεση θέαση και αναγνώριση του όγκου όσο και γιατί είναι η μόνη μέθοδος που παρέχει και ιστολογική διάγνωση. Εναλλακτικά και κατά περίπτωση μπορούν να χρησιμοποιηθούν ο βαριούχος υποκλυσμός (σπάνια) και η CT κολονογραφία, ενώ στα πλαίσια του screening χρησιμοποιούνται και άλλες μέθοδοι όπως το fecal occult blood test (FOBT) και παρόμοιες εξετάσεις που βασίζονται στη δειγματοληψία κοπράνων (βλ “Screening” παρακάτω)

Screening

Η λογική του screening βασίζεται στο γενικά αποδεκτό μοντέλο ανάπτυξης των περισσότερων καρκίνων του παχέος εντέρου, τη διαδοχή δηλαδή, σε γενικές γραμμές, υπερπλασία-δυσπλασία-καρκίνωμα in situ-διηθητικό καρκίνωμα, φιλοδοξώντας να προλάβει τη διαδοχή αυτή σε πρωιμότερα και ευκολότερα θεραπεύσιμα στάδια. Οι οδηγίες για το screening του καρκίνου του παχέος εντέρου, επομένως και του ορθού, διαφέρουν ανάλογα με την ομάδα του πληθυσμού στην οποία αναφερόμαστε. Μπορούμε γενικά να χωρίσουμε σε δύο κύριες ομάδες: του ασθενείς μέσου κινδύνου (γενικός πληθυσμός) και τους ασθενείς αυξημένου κινδύνου. Ενώ η πρώτη ομάδα είναι σχετικά ομοιογενής, τουλάχιστον όσον αφορά το πρόγραμμα screening που προτείνεται, η δεύτερη ομάδα είναι ιδιαίτερα ετερογενής και οι οδηγίες διαφοροποιούνται ανάλογα με τον παράγοντα ή τους παράγοντες που προσδίδουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου.

Οι οδηγίες για το γενικό πληθυσμό περιλαμβάνουν τις εξής εναλλακτικές (έναρξη ελέγχου στα 50), κάθε μια με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της:

- Ολική κολοσκόπηση κάθε 10 έτη (επί απουσίας ευρημάτων)
- CT κολονογραφία κάθε 5 έτη

- Ορθοσιγμοειδοσκόπηση κάθε 5 έτη (συμπληρωματική ολική κολοσκόπηση επί ευρημάτων)
- Βαριούχος υποκλυσμός διπλής αντίθεσης κάθε 5 έτη
- Ανίχνευση λανθάνουσας αιμορραγίας με τεστ κοπράνων (gFOBT) κάθε χρόνο
- Ανίχνευση σφαιρίνης στα κόπρανα (FIT) κάθε χρόνο
- Ανίχνευση DNA στα κόπρανα κάθε 3 έτη

Εννοείται πως επί παθολογικού αποτελέσματος σε οποιαδήποτε από τις παραπάνω εξετάσεις πρέπει να ακολουθεί ολική κολοσκόπηση.

Οι ασθενείς αυξημένου κινδύνου αδρά μπορούν να χωριστούν σε αυτούς που έχουν επιβαρυνμένο οικογενειακό ιστορικό (πχ συγγενής πρώτου βαθμού με καρκίνο του παχέος εντέρου, δύο ή περισσότεροι συγγενείς δευτέρου βαθμού με καρκίνο το παχέος εντέρου), ειδικό ατομικό ιστορικό (πχ ελκώδης κολίτιδα), ή γενετική επιβάρυνση (οικογενής πολυποδίαση -FAP, σύνδρομο Lynch κ.ά.). Στους πληθυσμούς με αυξημένο κίνδυνο γενικά προτείνεται, κατά περίπτωση, πρωιμότερη έναρξη του ελέγχου και μικρότερα μεσοδιαστήματα.

Ιστολογικά χαρακτηριστικά των όγκων του ορθού

Το μεγαλύτερο ποσοστό των όγκων του παχέος εντέρου είναι καρκινώματα. Άλλοι πιο σπάνιοι τύποι αποτελούν οι νευροενδοκρινείς όγκοι (πολύ συχνότεροι στην σκωληκοειδή απόφυση), τα αμαρτώματα, μεσεγχυματικοί όγκοι και τα λεμφώματα που είναι σχετικά σπάνια στο γενικό πληθυσμό. Από τους επιθηλιακούς όγκους το 90% περίπου αποτελούν τα αδενοκαρκινώματα. Αυτά αποτελούν μια ιστολογικά ετερογενή ομάδα με μορφολογικούς υπότυπους (βλενώδες αδενοκαρκίνωμα, με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, μυελοειδές κ.ά.), καθένας από τους οποίους φέρει ειδικά χαρακτηριστικά και συχνά διαφορετική πρόγνωση από τους άλλους. Τα αδενοκαρκινώματα χωρίς άλλα ειδικά χαρακτηριστικά (NOS- not otherwise specified) μπορούν να κατηγοριοποιηθούν περαιτέρω ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησής τους με βάση το πόσο μοιάζουν μορφολογικά με τον φυσιολογικό βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Με βάση αυτά τα δεδομένα, ένας όγκος μπορεί να είναι καλής, μέτριας ή κακής διαφοροποίησης (G1, G2, G3 αντίστοιχα) και η κατάταξη αυτή επηρεάζει την πρόγνωση και πολλές φορές τη θεραπευτική προσέγγιση (όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις τοπικής εκτομής όπου οι περισσότεροι συμφωνούν ότι η χαμηλή διαφοροποίηση του όγκου [G3] αποτελεί αντένδειξη - βλ “Τοπική εκτομή” στο “Στοιχεία διαχείρισης καρκίνου του ορθού” παρακάτω)

Σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού περιλαμβάνει τον χαρακτηρισμό του όγκου με βάση το σύστημα ταξινόμησης TNM (AJCC/UICC 8th ed). Η λεπτομερής σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού, πολύ περισσότερο από τον καρκίνο στο υπόλοιπο παχύ έντερο, καθορίζει ουσιαστικά το πλάνο διαχείρισης των ασθενών.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες καθορίζουν όλες τις διαγνωστικές εξετάσεις που πρέπει κατά περίπτωση να χρησιμοποιηθούν για την ακριβέστερη σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού. Έτσι, ένας ασθενής με διαγνωσμένο καρκίνο του ορθού, σύμφωνα με τις οδηγίες της ESMO, πρέπει να υποβληθεί σε⁶:

- CT θώρακος και κοιλίας για την ανεύρεση απομακρυσμένων μεταστάσεων, την επέκταση του όγκου σε γειτονικές δομές/όργανα και την παρουσία λεμφαδένων κατά μήκος των κύριων αγγείων -εκτός πυέλου (cN και cM σταδιοποίηση, πιθανά εκτίμηση cT σε όγκους ανώτερου ορθού τοπικά εκτεταμένους ή σε αδυναμία διενέργειας MRI).
- MRI πυέλου για την ανάδειξη της ακριβούς τοποθεσίας του όγκου, της σχέσης του με τους σφιγκτήρες, την επέκτασή του στο μεσοορθικό λίπος, την παρουσία λεμφαδένων και άλλων ύποπτων χαρακτηριστικών στο μεσοορθό όπως EMVI, tumour deposits κά (cT και cN)
- Ενδο-ορθικό υπερηχογράφημα για την εκτίμηση της σε βάθος επέκτασης του όγκου και της παρουσίας λεμφαδένων στο περιορθικό λίπος (σταδιοποίηση cT κυρίως σε όγκους T1 για την ανάδειξη της επέκτασης στον υποβλεννογόνο (sm) όταν σχεδιάζεται τοπική εκτομή ή όταν αντενδεικνύεται η MRI - σταδιοποίηση cN στην οποία θεωρείται πολύ υποδεέστερος της MRI).
- PET-CT για την εκτίμηση απομακρυσμένων μεταστάσεων είτε επί αμφιβολίας με τις συμβατικές απεικονιστικές είτε όταν ο ασθενής θεωρείται υψηλού κινδύνου για μεταστάσεις (πχ αυξημένη EMVI στην MRI ορθού). Ο ρόλος της εξέτασης φαίνεται προς το παρόν να περιορίζεται στη διερεύνηση των ασθενών με πιθανή υποτροπή.

Σταδιοποίηση κατά TNM⁶

Πρωτοπαθής εστία (T)

- Tx: ο όγκος δεν μπορεί να αξιολογηθεί
- T0: δεν υπάρχει ένδειξη όγκου
- Tis: ενδοβλεννογονικό ή in situ καρκίνωμα (διηθεί τη βασική μεμβράνη αλλά δεν έχει τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα)

- T1: ο όγκος διηθεί στην υποβλεννογόνια στιβάδα χωρίς να επεκτείνεται στη μυϊκή
- T2: ο όγκος διηθεί τη μυϊκή στιβάδα
- T3: ο όγκος διαπερνά τη μυϊκή στιβάδα και επεκτείνεται στον περιορθικό ιστό χωρίς να διηθεί/διαπερνά το περιτόναιο
- T4
 - T4a: ο όγκος διηθεί το περισπλάχνιο πέταλο του περιτοναίου (συμπεριλαμβάνεται η διάτρηση του τοιχώματος του εντέρου δια του όγκου)
 - T4b: ο όγκος διηθεί η έρχεται σε στενή επαφή με γειτονικά όργανα ή δομές

Περιοχικοί λεμφαδένες

- Nx: οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν
- N0: χωρίς μετάσταση στους περιοχικούς λεμφαδένες
- N1: μετάσταση σε 1-3 περιοχικούς λεμφαδένες
 - N1a: μετάσταση σε 1 περιοχικό λεμφαδένα
 - N1b: μετάσταση σε 2-3 περιοχικούς λεμφαδένες
 - N1c: δεν παρατηρούνται διηθημένοι περιοχικοί λεμφαδένες αλλά υπάρχουν καρκινικές εναποθέσεις κάτω από τον ορογόνο ή στο περιορθικό λίπος
- N2: 4 ή περισσότεροι διηθημένοι περιοχικοί λεμφαδένες
 - N2a: 4-6 διηθημένοι περιοχικοί λεμφαδένες
 - N2b: 7 ή περισσότεροι διηθημένοι περιοχικοί λεμφαδένες

Απομακρυσμένες μεταστάσεις

- M0: χωρίς εικόνα απομακρυσμένων μεταστάσεων στην απεικόνιση
- M1: απομακρυσμένη μετάσταση
 - M1a: μετάσταση εντοπιζόμενη ένα όργανο ή μία περιοχή χωρίς συμμετοχή του περιτοναίου
 - M1b: μετάσταση σε 2 ή περισσότερα όργανα/περιοχές χωρίς περιτοναϊκές μεταστάσεις
 - M1c: περιτοναϊκές μεταστάσεις με ή χωρίς συμμετοχή άλλων οργάνων

Πίνακας 1. Κλινικά στάδια (ανάλογα με την TNM κατηγοριοποίηση)

Κλινικό στάδιο	T	N	M
Στάδιο 0	Tis	N0	M0
Στάδιο I	T1-T2	N0	M0
Στάδιο IIA	T3	N0	M0
Στάδιο IIB	T4a	N0	M0
Στάδιο IIC	T4b	N0	M0
Στάδιο IIIA	T1-T2 T1	N1/N1c N2a	M0
Στάδιο IIIB	T3-T4a T2-T3 T1-T2	N1/N1c N2a N2b	M0
Στάδιο IIIC	T4a T3-T4a T4b	N2a N2b N1-N2	M0
Στάδιο IVA	Όλα τα T	Όλα τα N	M1a
Στάδιο IVB	Όλα τα T	Όλα τα N	M1b
Στάδιο IVC	Όλα τα T	Όλα τα N	M1c

Υποκατηγοριοποίηση σταδίου T3 (6)

T3 υποστάδια	Διήθηση πέραν του μυϊκού χιτώνα (mm)
T3a	<1
T3b	1-5
T3c	6-15
T3d	>15

Εκτός από τα χαρακτηριστικά που αναφέρονται στο σύστημα σταδιοποίησης TNM, με τις απεικονιστικές μεθόδους αναγνωρίζονται και νέα στοιχεία τα οποία φαίνεται να επηρεάζουν την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του ορθού. Δύο από τα κυριότερα τέτοια χαρακτηριστικά, κανένα από τα οποία δεν συμπεριλαμβάνεται στην κλασική ταξινόμηση TNM, είναι η υποσταδιοποίηση του σταδίου cT3 και η EMVI. Τα νέα αυτά στοιχεία, έχουν αρχίσει να λαμβάνονται υπόψη, αν και όχι καθολικά, και να επηρεάζουν τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών. Έτσι, ενώ στις κατευθυντήριες οδηγίες της NCCN (NCCN, 3.2018) οι ασθενείς σταδίου cT3 θα λάβουν προεγχειρητική θεραπεία, στις αντίστοιχες οδηγίες της ESMO (8η έκδοση, 2017) οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τις υποδιαίρεσεις του σταδίου αυτού και στην περίπτωση όγκου cT3a/b χωρίς άλλα επιβαρυντικά χαρακτηριστικά προτείνεται η απευθείας χειρουργική αντιμετώπιση (βλ. “Προεγχειρητικές θεραπείες” παρακάτω).

Στοιχεία διαχείρισης καρκίνου του ορθού

Επιλέγοντας την επέμβαση

Χειρουργικές επεμβάσεις για τον καρκίνο του ορθού πραγματοποιούνται, καταγεγραμμένα τουλάχιστον, τα τελευταία περίπου 250 χρόνια. Αρχικά επρόκειτο για απλές διαπρωκτικές εκτομές του όγκου χωρίς αναισθησία, χωρίς καμία σοβαρή προσπάθεια αιμόστασης και, όπως είναι αναμενόμενο, χωρίς επιτυχία. Η πρώτη κολοστομία μετά μερική ογκεκτομή έγινε στα τέλη του 18ου αιώνα, ενώ στις αρχές του επόμενου αιώνα επιχειρήθηκαν και οι πρώτες τμηματικές εκτομές του ορθού με πολύ υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Η πρώτη διακοιλιακή εκτομή του ορθού πραγματοποιήθηκε στα τέλη του 19ου αιώνα από τον Gussbauer. Ο sir David Miles απογοητευμένος από τα υψηλά ποσοστά υποτροπών μετά από επεμβάσεις για καρκίνο του ορθού

στην εποχή του , προχώρησε σε μια πιο ριζική επέμβαση (κοιλιοπερινεϊκή εκτομή) την οποία περιέγραψε το 1908 στο περιοδικό The Lancet. Λίγο αργότερα πολύ χειρουργοί άρχισαν να αμφισβητούν την αναγκαιότητα μιας τόσο ριζικής και εκτεταμένης επέμβασης, με την νοσηρότητα και τη θνητότητα που τη συνόδευε , αναγνωρίζοντας παρά ταύτα την σημαντική μείωση των υποτροπών. Σχεδόν αμέσως ξεκίνησαν οι προσπάθειες σφιγκτηροσωστικών επεμβάσεων, αρχικά για το ανώτερο και μέσο ορθό, ενώ τη δεκαετία του 1970, ο Alan Parks προχώρησε σε πλήρεις εκτομές του ορθού με κολοπρωκτικές αναστομώσεις. Η χαμηλή πρόσθια του ορθού τελειοποιήθηκε και περιγράφηκε με ακριβείς ανατομικούς όρους τη δεκαετία του 1980 από τον Bill Heald με την ολική εκτομή του μεσοορθού (TME)⁷. Έκτοτε και με την ανάπτυξη της τεχνολογίας, κυρίως όσον αφορά τις απεικονιστικές εξετάσεις , κατέστη δυνατή η ακριβής σταδιοποίηση των όγκων του ορθού και η διάκριση των πολύ πρώιμων καρκίνων που θα μπορούσαν ενδεχομένως να αντιμετωπιστούν με τοπική μόνον εκτομή του όγκου.

Τοπική εκτομή

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO (2017) μόνον οι πολύ πρώιμοι όγκοι του ορθού με καλά απεικονιστικά/ιστολογικά χαρακτηριστικά μπορούν να αντιμετωπιστούν με τοπική εκτομή χωρίς δυσμενείς επιπτώσεις στην πρόγνωση του ασθενούς. Συγκεκριμένα, η τοπική εκτομή προτείνεται για όγκους με τα παρακάτω χαρακτηριστικά⁶:

- Επιφανειακοί όγκοι χωρίς ύποπτους λεμφαδένες (cT1sm1N0)
- Διαφοροποιημένοι όγκοι (G1/G2)
- Χωρίς λεμφαγγειακή ή φλεβική διήθηση (LVI)

Σε αυτή την κατηγοριοποίηση φαίνεται να είναι πολύ σημαντικός ο διαχωρισμός των T1 όγκων ανάλογα με το βάθος διήθησης στον υποβλεννογόνο καθώς όγκοι sm2/sm3 παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς σε σχέση με τους sm1 όγκους (13/14% έναντι 0-1,8% αντίστοιχα)⁸. Σε αυτό το σημείο καταδεικνύεται και η αξία του ενδοσκοπικού υπερήχου έναντι της MRI πυέλου καθώς φαίνεται να έχει τη δυνατότητα να διαχωρίσει τα επίπεδα διείσδυσης του όγκου στον υποβλεννογόνο, τουλάχιστον ανάμεσα στους <sm1 και >=sm2 όγκους^{9,10}. Στις οδηγίες της AJCC (NCCN 3.2018) δε γίνεται ο διαχωρισμός σε sm1/2/3 παρά μόνο μετά την εκτομή ενώ τίθενται και επιπλέον κριτήρια, κλινικά και μεγέθους του όγκου¹¹.

Διακοιλιακές εκτομές

Οι δύο καθιερωμένες επεμβάσεις εκτομής του ορθού, για όλους τους υπόλοιπους όγκους εκτός των πολύ πρώιμων, είναι η πρόσθια εκτομή του ορθού και η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή με τις επεκτάσεις τους (πολύ χαμηλή πρόσθια εκτομή, μεσοσφιγκτηριακές εκτομές για τη μία και διασφιγκτηριακή, εξωανελκτήρια και ευθυϊσχιακή εκτομή για την άλλη). Απαραίτητη προϋπόθεση για ένα καλό χειρουργικό αποτέλεσμα σε κάθε εκτομή είναι να γίνεται με βάση τις αρχές της ολικής εκτομής του μεσοορθού (TME). Επέκταση του όγκου σε γειτονικά όργανα (όγκοι T4) μπορεί να επιβάλει συνεκτομή πολλών οργάνων (πυελική εξεντέρωση) μετά από κατάλληλους προεγχειρητικούς θεραπευτικούς χειρισμούς.

Σφιγκτηροσωστικές εκτομές

Η χαμηλή πρόσθια εκτομή όπως περιγράφηκε από τον R.J. Heald και με διάφορες προσθήκες που ακολούθησαν περιλαμβάνει τα εξής βασικά σημεία: Υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας (περίπου ένα εκατοστό από την έκφυσή της) εκτομή όλου του σιγμοειδούς (διατομή στα όρια κατιόντος/σιγμοειδούς' οξεία παρασκευή/διατομή του ανάγγειου πλάνου (που περιγράφηκε από τον Heald ως "ιερό πλάνο") εντός της πυέλου που βρίσκεται ανάμεσα στην προϊερή περιτονία πίσω και το περισπλάχνιο πέταλο της πυελικής περιτονίας (που περιβάλλει το ορθό και το μεσοορθικό λίπος) μπροστά' εκτομή όλου του μεσοορθού (η μερική μεσοορθική εκτομή με εκτομή του μεσοορθού τουλάχιστον 2cm περιφερικά του ορίου διατομής του ορθού θεωρείται σήμερα επίσης αποδεκτή)^{12,13}.

Μεγάλη συζήτηση έγινε για πολλές δεκαετίες αναφορικά με το ασφαλές περιφερικό όριο διατομής με το αρχικό όριο να τίθεται, περισσότερο αυθαίρετα, στα 5cm. Αργότερα, αυτό το όριο αναθεωρήθηκε αφού σε παθολογοανατομικές μελέτες φάνηκε ότι σχετικά σπάνια παρατηρείται επέκταση του όγκου διατοιχωματικά πάνω από 1cm με το ασφαλές όριο να τίθεται πλέον στα 2cm¹⁴. Σε πιο πρόσφατες μελέτες έχει αμφισβητηθεί η σημασία του ορίου αυτού των 2cm ειδικά στους ασθενείς με όγκους στο κατώτερο ορθό που έχουν λάβει προεγχειρητική θεραπεία, στους οποίους φαίνεται πως το 1cm ή και ακόμη λιγότερο (αναφέρονται μέχρι και 5mm ή και 2mm) δεν

συνοδεύεται από στατιστικά σημαντικές διαφορές στην τοπική υποτροπή ή στη συνολική επιβίωση ενώ αντίθετα, όρια μικρότερα του 1mm επηρεάζουν αρνητικά το ογκολογικό αποτέλεσμα¹⁵⁻¹⁷. Οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες της αμερικανικής χειρουργικής εταιρείας παχέος εντέρου (AS-CRS) όπως και άλλες χειρουργικές εταιρείες συστήνουν ως ασφαλές περιφερικό όριο διατομής του ορθού τα 2cm γενικά, και ειδικότερα για ασθενείς με όγκους πολύ χαμηλά στο ορθό στους οποίους έχει προηγηθεί ακτινοθεραπεία και οδηγούνται σε TME το όριο φτάνει στο 1cm¹⁴.

Η χαμηλή πρόσθια εκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί και λαπαροσκοπικά (πλήρως, υβριδικά, υποβοηθούμενα ...). Η λαπαροσκοπική χαμηλή πρόσθια εκτομή φαίνεται να διατηρεί τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής γενικότερα. Έτσι έχει φανεί ότι σχετίζεται, μεταξύ άλλων, με απώλεια μικρότερης ποσότητας αίματος, βραχύτερη νοσηλεία, λιγότερες λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου, μικρότερα ποσοστά ατελούς εκτομής του μεσοορθού ενώ δεν παρατηρείται διαφορά σε σχέση με την ανοιχτή επέμβαση ως προς τον αριθμό των λεμφαδένων, τις τοπικές υποτροπές, τα αρνητικά όρια εκτομής¹⁸.

Η επιλογή ανάμεσα σε μια πολύ χαμηλή πρόσθια εκτομή και μία κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, τουλάχιστον ογκολογικά, έχει να κάνει με την απόσταση του όγκου από την οδοντωτή γραμμή και επομένως τη δυνατότητα να επιτευχθεί ένα ασφαλές περιφερικό όριο αλλά και με την απόσταση ή την εμπλοκή των ανελκτήρων/σφιγκτήρων. Άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, η προεγχειρητική λειτουργική κατάσταση των σφιγκτήρων, συννοσηρότητες καθώς και η επιθυμία του ασθενούς αποτελούν σχετικές ενδείξεις ή αντενδείξεις στην επιλογή του είδους της επέμβασης.

Μία ενδιάμεση λύση ανάμεσα στις δύο κλασικές επεμβάσεις αποτελεί η μεσοσφιγκτηριακή εκτομή (ISR)- ολική ή μερική- που προορίζεται για επιλεγμένους ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί μεν να επιτευχθεί το απαραίτητο περιφερικό όριο με την κλασική χαμηλή πρόσθια εκτομή, δεν εμπλέκεται όμως σε μεγάλο βαθμό έξω σφιγκτήρας και δεν επιθυμούν να προχωρήσουν σε μόνιμη κολοστομία^{19,20}. Τα κριτήρια επιλογής (απεικονιστικά και λειτουργικά) είναι αυστηρά και καλά καθορισμένα ενώ το λειτουργικό αποτέλεσμα περιγράφεται ως ικανοποιητικό για ένα σχετικά υψηλό ποσοστό ασθενών²¹.

Η εξασφάλιση του περιφερικού ορίου εκτομής αποτελεί μεγάλο τεχνικό κυρίως πρόβλημα σε ασθενείς με όγκους πολύ χαμηλά στο ορθό, ενώ η σωματοδομή του ασθενούς (στενή πύελος, παχύσαρκοι ασθενείς) προσθέτει επιπλέον δυσκολίες σε μία ήδη απαιτητική επέμβαση (δυσκολία προσπέλασης, πολλαπλές πυροδοτήσεις του κοπτοράπτη κ.ά.). Μία νέα προσέγγιση αναπτύχθηκε προκειμένου να αντιμετωπίσει κάποια από αυτά τα προβλήματα. Πρόκειται για την διαπρωκτική

εκτομή του ορθού (taTME)²². Πρόκειται για επέκταση/παραλλαγή των επεμβάσεων NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery). Περιλαμβάνει, στην πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μορφή της, το συνδυασμό λαπαροσκοπικής και διαπρωκτικής επέμβασης. Ως προς το διαπρωκτικό κομμάτι έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί διάφορες πλατφόρμες (TEM, SILS port κ.ά.). Αρχικά εντοπίζεται ο όγκος, αποκλείεται το ορθό με περίπαρση σε ασφαλές όριο περιφερικά του όγκου και ξεκινά η διατοιχωματική διατομή του ορθού μέχρι να αποκαλυφθεί το “ιερό πλάνο” του Heald. Κατόπιν η παρασκευή συνεχίζεται προς τα πάνω μέχρι το επίπεδο της άνωθεν λαπαροσκοπικής παρασκευής. Εκτιμάται ότι, εκτός των δυσκολιών που θεωρητικά έρχεται να επιλύσει, η επέμβαση αυτή ενδεχομένως παρέχει καλύτερη οπτική και άρα διαφύλαξη ευαίσθητων δομών όπως τα νεύρα του αυτόνομου νευρικού που συναντώνται και απειλούνται κατά τη χαμηλή πρόσθια εκτομή^{22,23}.

Κοιλιοπερινεϊκή εκτομή

Η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή προτιμάται όταν δεν μπορούν να επιτευχθούν ογκολογικά ασφαλή όρια (περιφερικά ή περιμετρικά λόγω εμπλοκής σφιγκτήρα/ανεκκλήρων) ή όταν προβλέπεται ότι το λειτουργικό αποτέλεσμα μετά μια πολύ χαμηλή αναστόμωση δεν θα είναι ικανοποιητικό ή συμβατό με τη γενικότερη κατάσταση του ασθενούς, οδηγώντας τελικά σε χειρότερη ποιότητα ζωής σε σχέση με τη μόνιμη κολοστομία^{24,25}

Ενώ η περινεϊκή προσπέλαση για τους όγκους του ορθού υπήρχε πολλές δεκαετίες πριν, και μάλιστα όπως ήδη αναφέρθηκε προηγήθηκε της διακοιλιακής, η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή εισήχθη και περιγράφηκε από τον Miles σε άρθρο του το 1908 σε μια προσπάθεια να περιοριστούν τα υψηλά ποσοστά τοπικών υποτροπών. Η εκτομή αυτή περιελάμβανε σιγμοειδές, ορθό και περιορθικό λίπος, ανεκκλήρες/σφιγκτηριακό μηχανισμό και το ευθυϊσχιακό λίπος. Ήδη από την εποχή της πρώτης περιγραφής άρχισαν να εφαρμόζονται πιο περιορισμένες εκτομές, λόγω κυρίως της πολύ υψηλής θνητότητας της επέμβασης. Τα αποτελέσματα της κοιλιοπερινεϊκής εκτομής, ως προς τις τοπικές υποτροπές και τους δείκτες επιβίωσης ήταν συγκρίσιμα με αυτά της πρόσθιας εκτομής, τηρουμένων των αναλογιών, μέχρι την εμφάνιση της TME οπότε εμφανίστηκαν πολύ μεγάλες διαφορές ανάμεσα στις δύο προσεγγίσεις, όπου ήταν βέβαια δυνατόν να συγκριθούν, δεδομένου ότι αφορούν άλλο προφίλ όγκων η μία από την άλλη (πχ APR σε πολύ χαμηλούς) με κάποιες γκρίζες ζώνες και σημεία επικάλυψης. Μία συστηματική

ανασκόπηση που αφορούσε μελέτες σύγκρισης της πρόσθιας εκτομής και της κοιλιοπερινεϊκής στη μετά ΤΜΕ εποχή έδειξε ότι συνολικά η χαμηλή πρόσθια εκτομή συνοδεύεται από μικρότερα ποσοστά διάτρησης του όγκου, εμπλοκής του περιμετρικού ορίου εκτομής και τοπικής υποτροπής, αν και τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν κοινά σε όλες τις μελέτες της ανασκόπησης. Παρ' όλα αυτά σημειώνεται ότι, τουλάχιστον εν μέρει, τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να οφείλονται στα χειρότερα χαρακτηριστικά των όγκων που αντιμετωπίζονται με APR (χαμηλότεροι ή πιο εκτεταμένοι όγκοι)²⁶. Τα προβλήματα αυτά θέλησε να αντιμετωπίσει μία σουηδική μελέτη πραγματοποιώντας μία πιο εκτεταμένη επέμβαση από την κλασική APR- την εξωανεκκτήρια APR (ELAPE). Στη μελέτη αυτή φαίνεται όντως η ELAPE να εμφανίζει μικρότερα ποσοστά εμπλοκής του περιμετρικού ορίου εκτομής καθώς και διάτρησης του όγκου²⁷. Παρ' όλα αυτά, πρόκειται για μία μεγαλύτερη επέμβαση με αυξημένη νοσηρότητα και χωρίς σημαντικές διαφορές επιβίωσης σε όλους τους ασθενείς. Φαίνεται λοιπόν το όφελος της ELAPE σε σχέση με την κλασική APR να αφορά μια ομάδα ασθενών²⁸. Τη διαπίστωση αυτή σχηματοποίησε ο Holm δίνοντας τρεις διαφορετικές εκδοχές της κοιλιοπερινεϊκής και τις ενδείξεις τους. Έτσι, αναφέρεται στην μεσοσφιγκτηριακή κοιλιοπερινεϊκή, την εξωανεκκτήρια και την ισχιοπρωκτική με την πρώτη να αφορά όγκους στους οποίους η αναστόμωση, ενώ πιθανά θα ήταν ογκολογικά αποδεκτή, δεν θα έχει καλό λειτουργικό αποτέλεσμα λόγω κυρίως των χαρακτηριστικών του ασθενούς. Η δεύτερη έχει τις κλασικές ενδείξεις της κοιλιοπερινεϊκής εκτομής για όγκους χαμηλά στο ορθό ή με εμπλοκή των ανεκκτάρων που δε επιτρέπουν τη διατήρηση του σφιγκτήρα ενώ η ισχιοπρωκτική αφορά όγκους που έχουν επεκταθεί πέραν των ανεκκτάρων είτε άμεσα, είτε με ρήξη-συρίγγιο-απόστημα στον ευθυϊσχιακό βόθρο²⁹.

Πρόσθετες θεραπείες

Η χειρουργική αντιμετώπιση ήταν και παραμένει η βάση στη θεραπεία του καρκίνου του ορθού. Σε περιπτώσεις πολύ πρώιμων όγκων, όπως ήδη αναφέρθηκε, η τοπική εκτομή μπορεί και μόνη της να αποτελεί οριστική θεραπεία. Παρ' όλα αυτά, πολλοί ασθενείς έχουν πιο προχωρημένη νόσο κατά τη διάγνωση και χρειάζονται πιο ριζικές εκτομές (χαμηλή πρόσθια/κοιλιοπερινεϊκή εκτομή). Από νωρίς στην ιστορία της χειρουργικής του καρκίνου του ορθού φάνηκε πως τα

αποτελέσματα δεν είναι τόσο ικανοποιητικά , με ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά υποτροπών . Η πρόσθετες θεραπείες , ακτινοβολία-χημειοθεραπεία , δοκιμάστηκαν σε διάφορους συνδυασμούς, αλλάζοντας τη μορφή , τη δόση ή το χρόνο της ακτινοβολίας , χρησιμοποιώντας έναν ή περισσότερους φαρμακευτικούς παράγοντες. Οι δύο βασικές προσεγγίσεις είναι η προεγχειρητική (με ή χωρίς μετεγχειρητική συμπληρωματική θεραπεία ανάλογα με το στάδιο) και η μετεγχειρητική χορήγηση θεραπείας . Στις περισσότερες από τις πρώτες μελέτες , όπως και στις αντίστοιχες οδηγίες, επικρατούσε η χρήση της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας χωρίς χημειοθεραπεία, αφού είχε πολύ πρώιμα διαπιστωθεί ότι το κυριότερο πρόβλημα των ασθενών με καρκίνο του ορθού ήταν οι τοπικές υποτροπές , αντίθετα από το κόλον όπου επικρατούν οι απομακρυσμένες μεταστάσεις ενώ αργότερα προστέθηκαν χημειοθεραπεία και προεγχειρητικές θεραπείες³⁰.

Προεγχειρητικοί χειρισμοί

Φαίνεται ότι η προεγχειρητική θεραπεία προσφέρει κάποια , θεωρητικά τουλάχιστον, πλεονεκτήματα σε σχέση με τη μετεγχειρητική, όπως: προεγχειρητικά ο όγκος και η γύρω περιοχή είναι πιο ευάλωτα στην ακτινοβολία αφού δεν έχει παραβλαφτεί η αιμάτωση και άρα η, απαραίτητη για τη δράση της ακτινοβολίας στους ιστούς , οξυγόνωση ' με την προεγχειρητική θεραπεία παρατηρείται μείωση τόσο του όγκου όσο και των λεμφαδένων με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα ποσοστά εγχειρισιμότητας γενικά και ειδικότερα της διατήρησης του σφιγκτηριακού μηχανισμού' παρατηρείται νέκρωση και ίνωση στην περιοχή του όγκου μειώνοντας της πιθανότητες τοπικής διασποράς κατά την επέμβαση' προεγχειρητικά δεν έχει αλλάξει η θέση των οργάνων στην κοιλιά ούτε υπάρχουν συμφύσεις και άρα δεν ακτινοβολούνται άλλα όργανα. ³¹Η συμβολή της χημειοθεραπείας στο προεγχειρητικό επίπεδο μαζί με την ακτινοβολία καταδείχτηκε από δύο κυρίως τυχαίοποιημένες μελέτες (FFCD 92-03 και EORTC 22921) που έδειξαν ότι ο συνδυασμός αυτός υπερέχει της μεμονωμένης προεγχειρητικής ακτινοβολίας τουλάχιστον όσον αφορά τα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης του όγκου και τις τοπικές υποτροπές, αν και όχι όσον αφορά τη συνολική επιβίωση^{31,32}.

Τα τελευταία χρόνια αναδείχθηκε και μέσα από πολλές μελέτες η υπεροχή της προεγχειρητικής συνδυασμένης χημειοακτινοθεραπείας σε σχέση με την αντίστοιχη μετεγχειρητική θεραπεία κυρίως μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της γερμανικής CAO/ARO/AIO-94 το 2004^{33,34}. Η οποία ανέδειξε μείωση των τοπικών υποτροπών , καλύτερο προφίλ τοξικότητας και

καλύτερη συμμόρφωση στο θεραπευτικό σχήμα της προεγχειρητικής σε σχέση με τη μετεγχειρητική θεραπεία, χωρίς παρ' όλα αυτά να δείξει όφελος στην 5ετή επιβίωση. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και άλλων σχετικών μελετών. Πρόσφατα, παράλληλα με την κλασική προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία, δοκιμάζονται και σχήματα με χορήγηση πλήρους δόσης χημειοθεραπευτικού σχήματος είτε πριν (ως εισαγωγική/induction θεραπεία) είτε μετά την χημειο-ακτινοθεραπεία και πριν το χειρουργείο (ως θεραπεία εδραίωσης/consolidation) (βλ "Πρόσθετες θεραπείες" παρακάτω)³¹.

Προεγχειρητική ακτινοβολία

Αρχικά, ο ρόλος της ακτινοθεραπείας περιοριζόταν στο μετεγχειρητικό στάδιο, ως επικουρική θεραπεία. Στα πλαίσια κλινικών δοκιμών επιχειρήθηκε η χρήση της ακτινοβολίας σε προεγχειρητικό στάδιο σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού, είτε σε μια προσπάθεια μείωσης των υποτροπών και γενικότερα βελτίωσης της πρόγνωσης στους ασθενείς που επρόκειτο να χειρουργηθούν είτε για να αυξηθεί η εγχειρισιμότητα ασθενών με τοπικά εκτεταμένο καρκίνο. Η πρώτη αναφορά της χρήσης της ακτινοβολίας προεγχειρητικά σε ασθενή με καρκίνο του ορθού σε νοσοκομείο του Λονδίνου δημοσιεύτηκε ήδη το 1914, αφορούσε το κατώτερο ορθό και περιγράφεται η μείωση του μεγέθους του όγκου και η επιτυχής χειρουργική αφαίρεσή του περίπου τρεις μήνες μετά³⁵. Μια αναδρομική μελέτη ασθενών δημοσιεύτηκε το 1959 στην οποία φαίνεται ότι οι ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητική ακτινοβολία (αντίστοιχη με 20Gy) είχαν καλύτερη 5ετή επιβίωση από αυτούς που οδηγήθηκαν κατευθείαν στο χειρουργείο, με ιδιαίτερο όφελος για τους ασθενείς με πιο προχωρημένους καρκίνους (σταδίου Dukes C). Μία από τις πρώτες προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες σχετικά με την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία δημοσιεύεται το 1974 και αφορά 700 ασθενείς χωρισμένους σε δύο ομάδες: μία με χορήγηση προεγχειρητικής ακτινοβολίας (αντίστοιχης των 25 Gy) και μία χωρίς. Το χειρουργείο στην ομάδα των ακτινοβολημένων ασθενών έγινε άμεσα μετά το πέρας των συνεδριών. Τα αποτελέσματα δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση, αν και η διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες αυξήθηκε μετά την τριετία³⁵. Πιο πρόσφατα, δύο σχήματα προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας έχουν επικρατήσει: το βραχύ σχήμα των 25Gy σε πέντε ημερήσιες δόσεις (5x5) και το μακρύ σχήμα με 45-50,4 Gy μοιρασμένα σε 25-28 ισόποσα κλάσματα με συγχορήγηση χημειοθεραπείας (πλήρη σύγχρονη χημειοθεραπεία ή σε μικρότερη δόση για αύξηση της ευαισθησίας στη δράση της ακτινοβολίας). Το χειρουργείο

ακολουθεί συνήθως άμεσα μετά το βραχύ σχήμα , ενώ για το μακρύ υπάρχει ένα διάστημα αναμονής το οποίο , έχοντας ξεκινήσει από τις 4 εβδομάδες στα σύγχρονα σχήματα , φαίνεται να επιμηκύνεται ξεπερνώντας κατά περιπτώσεις και τις 10 εβδομάδες (βλ. “Προεγχειρητική συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία” παρακάτω)³⁶. Παρ’όλα τα θεωρητικά οφέλη της συγχρόνησης χημειο - και ακτινοθεραπείας σε προεγχειρητικό επίπεδο , οι δύο βασικές μελέτες που συνέκριναν τα δύο ακτινοθεραπευτικά σχήματα (TROG 0104 και Polish study) δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τη συνολική ή την ελεύθερη νόσου επιβίωση ή την τοξικότητα (τουλάχιστον την απώτερη)³⁷. Έτσι, σε κάποιες χώρες ή κέντρα προτιμάται συνήθως το ένα ή το άλλο σχήμα , ενώ στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO γίνεται διαχωρισμός των ασθενών ανάλογα με τη σταδιοποίηση και τα ιδιαίτερα απεικονιστικά τους χαρακτηριστικά και αναλόγως προτείνεται η μία ή η άλλη προσέγγιση (βλ. “Ένδειξεις προεγχειρητικής θεραπείας” παρακάτω).

Συνδυασμένη προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία

Η συνδυασμένη προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία (νεοεπικουρική/neoadjvant) περιλαμβάνει ένα μακρύ σχήμα ακτινοθεραπείας (τυπικά 45-50,4Gy μοιρασμένα σε 25-28 ημερήσιες δόσεις) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία βασισμένη στις φλουοροπυριμιδίνες , σχήμα το οποίο καθιερώθηκε ως πάγια τακτική ιδιαίτερα μετά τη δημοσίευση της γερμανικής μελέτης CAO/ARO/AIO-94 (προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία με 5FU/LV-TME- μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με τον ίδιο παράγοντα) Το κύριο χρησιμοποιούμενο χημειοθεραπευτικό φάρμακο στα περισσότερα σχήματα είναι η 5-FU/LV είτε bolus είτε σε συνεχή έγχυση^{33,34,38}. Δύο κλινικές μελέτες καθιέρωσαν τη χρήση της καπεσινταμπίνης (από του στόματος χορηγούμενο προφάρμακο της 5-FU) ως ισότιμη του κλασικού σχήματος^{39,40}. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η προσέγγιση αυτή (προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία-χειρουργείο-+/- συμπληρωματική θεραπεία) βελτίωσε σημαντικά τον έλεγχο της περιοχικής νόσου αλλά δεν άλλαξε σημαντικά τη συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του ορθού , κάτι που από πολλούς αποδίδεται στη συστηματική υποτροπή της νόσου που δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την προεγχειρητική θεραπεία στην κλασική της μορφή τουλάχιστον όπως περιγράφεται παραπάνω³³. Σε αυτό το πλαίσιο γίνονται προσπάθειες ενίσχυσής της με νέα χημειοθεραπευτικά φάρμακα σε διάφορους συνδυασμούς. Δύο παράγοντες που δοκιμάστηκαν, πάντα σε συνδυασμό

με την 5-FU, ήταν ήδη σε χρήση στο πλαίσιο της συστηματικής μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας σε διάφορα στάδια του καρκίνου του ορθού και είναι η οξαλιπλατίνα και η ιρινοτεκάνη. Και η ιρινοτεκάνη και η οξαλιπλατίνα έδειξαν καλύτερα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης, αλλά με αυξημένα ποσοστά τοξικότητας⁴¹. Ειδικότερα για την οξαλιπλατίνα βέβαια, οι περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες αναδεικνύουν όντως καλύτερα ποσοστά pCR σε σχέση με το κλασικό σχήμα, χωρίς όμως αυτά να μεταφράζονται σε καλύτερη DFS ή OS³⁸. Αντίθετα, μία μόνο μελέτη προς το παρόν (CAO/ARO/AIO-04) δείχνει επιπλέον και αυξημένα ποσοστά DFS⁴².

Η χρήση των στοχευτικών παραγόντων (anti-EGFR/cetuximab, anti-VEGF/bevacizumab) σε συνδυασμό με την κλασική χημειο-ακτινοθεραπεία ήδη μελετάται, χωρίς όμως ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα προς το παρόν και πιθανά με αρκετές επιπλοκές³⁸.

Πρόσθετες θεραπείες

Εισαγωγική χημειοθεραπεία

Η εισαγωγική χημειοθεραπεία (induction chemotherapy) περιλαμβάνει τη χορήγηση πλήρους χημειοθεραπευτικού σχήματος πριν την έναρξη της κλασικής προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας, αντί της αναμενόμενης και καθιερωμένης σειράς προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία-χειρουργείο-συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Η θεωρία πίσω από την εφαρμογή ενός τέτοιου θεραπευτικού σχήματος είναι να αποφευχθούν κάποια προβλήματα που υπάρχουν στη μετεγχειρητική χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας, όπως το υποχρεωτικό μεσοδιάστημα ανάμεσα στην επέμβαση και την έναρξη της θεραπείας, η περαιτέρω καθυστέρηση της έναρξης λόγω επιπλοκών του χειρουργείου, η αυξημένη τοξικότητα και η προβληματική συμμόρφωση των ασθενών μετά το χειρουργείο. Μια ισπανική μελέτη φάσης II δεν ανέδειξε διάφορες ανάμεσα στη νέα και την κλασική προσέγγιση όσον αφορά τους δείκτες επιβίωσης (DFS/OS), βρήκε όμως καλύτερη συμμόρφωση καθώς και λιγότερα και ηπιότερα τοξικά φαινόμενα από τη μετεγχειρητική χημειοθεραπεία⁴³.

Χημειοθεραπεία εδραίωσης

Η χημειοθεραπεία εδραίωσης (consolidation chemotherapy) περιλαμβάνει τη χορήγηση πλήρους ή περιορισμένου χημειοθεραπευτικού σχήματος αμέσως μετά το τέλος της κλασικής

προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας και πριν το χειρουργείο. Πέρα από την ίδια λογική με την εισαγωγική ως προς τα πιθανά οφέλη σε σχέση με την μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, η χορήγηση χημειοθεραπείας εδραίωσης βασίστηκε σε δύο ακόμη σημεία. Το πρώτο αφορά το γεγονός ότι, όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω, η προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία δεν φαίνεται να επηρεάζει την εμφάνιση συστηματικής υποτροπής και το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση μέχρι την έναρξη της συστηματικής θεραπείας είναι αρκετά μεγάλο επηρεάζοντας δυσμενώς την εμφάνιση μεταστατικής νόσου (38). Επίσης έχει φανεί ότι το μεγαλύτερο, μέχρι ενός σημείου τουλάχιστον, διάστημα αναμονής ανάμεσα στο τέλος της προεγχειρητικής ΧΑΘ και την επέμβαση αυξάνει τα ποσοστά pCR, καθώς και την DFS⁴⁴. Έτσι, η χορήγηση της θεραπείας εδραίωσης εκμεταλλεύεται την αναμονή μέχρι την επέμβαση προκειμένου να λάβει ο ασθενής αρκετά νωρίτερα τη συστηματική του θεραπεία. Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά ως προς τα αυξημένα ποσοστά pCR στους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία εδραίωσης, χωρίς όμως αυτό να συνδέεται ακόμη με βελτίωση των δεικτών επιβίωσης⁴⁵.

Εξίχνηση στο γενικότερο κανόνα του συνδυασμού διαφόρων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων με το μακρύ σχήμα ακτινοβολίας, ενώ το βραχύ ακολουθείται σχεδόν άμεσα από το χειρουργείο, αποτελεί η μελέτη RAPIDO στην οποία θα χορηγηθεί στους ασθενείς το βραχύ σχήμα ακτινοβολίας και θα ακολουθήσει ένα χρονικό διάστημα μέχρι την επέμβαση, στη διάρκεια του οποίου οι ασθενείς θα λάβουν χημειοθεραπεία, με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της να είναι η DFS⁴⁶. Εκτός από τη γενικότερη λογική της χορήγησης συστηματικής θεραπείας προεγχειρητικά, η συγκεκριμένη μελέτη βασίζεται και σε δεδομένα που δείχνουν ότι η αναμονή ανάμεσα στο βραχύ σχήμα ακτινοβολίας και το χειρουργείο έχει επίσης θετική επίδραση στην ανταπόκριση του όγκου⁴⁷.

Ενδείξεις προεγχειρητικής θεραπείας

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO αναγνωρίζονται τέσσερις ομάδες ασθενών με καρκίνο του ορθού ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του όγκου τους. Σε κάθε ομάδα αντιστοιχεί και η ανάλογη προσέγγιση που μπορεί να περιλαμβάνει απευθείας χειρουργείο ή τη χορήγηση προεγχειρητικής θεραπείας.

Risk group	TN substage	Possible therapeutic options	Further considerations
Very early	cT1 sm1 N0 (on ERUS and MRI)	Local excision (TEM) If pT1 and no adverse features, TEM is sufficient If adverse histopathology (sm ≥ 2, G3, V1, L1), requires radical resection (TME) as standard	Alternatively, in the case of adverse features on pathology, TEM plus salvage (or adjuvant) CRT in perioperative high-risk patients (but unproven benefit—with high risk of local recurrence for pT2)
Early (Good)	cT1-cT2; cT3a/b if middle or high, N0 (or also cN1 if high), MRF clear, no EMVI	Surgery (TME) alone is standard. If unexpected poor prognostic signs on histopathology (CRM+, extranodal/N2), consider postoperative CRT/CT (see postoperative recommendations in Table 7)	For fragile, high-risk patients or those rejecting radical surgery (CRT with evaluation, local excision or if achieving cCR, 'watch-and-wait', organ preservation)
Intermediate	cT3a/b very low, levators clear, MRF clear or cT3a/b in mid- or high rectum, cN1-2 (not extranodal), no EMVI	Surgery (TME) alone is a standard only if good-quality mesorectal resection assured (and local recurrence ≤0.5% or, if not, preoperative SCPRT (5×5 Gy) or CRT followed by TME	If CRT is given and cCR is achieved, 'watch-and-wait' in high-risk patients for surgery may be considered
Bad	cT3c/d or very low localisation (levators threatened, MRF clear cT3c/d mid-rectum, cN1-N2 (extranodal), EMVI+, limited cT4aN0	Preoperative SCPRT (5×5cGy) or CRT followed by TME, depending on need for regression	If CRT and cCR achieved, 'watch-and-wait' in high-risk patients may be considered
Advanced (Ugly)	cT3 with any MRF involved, any cT4a/b, lateral node+	Preoperative CRT followed by surgery (TME and more extended surgery if needed due to tumour overgrowth), or preoperative SCPRT (5×5 Gy) plus FOLFOX and delay to surgery	Alternatively, 5×5 Gy alone with a delay to surgery in fragile/elderly or in patients with severe comorbidity who cannot tolerate CRT

Από τη διάσωση των σφιγκτήρων στη διάσωση του ορθού

Η ευρεία χορήγηση προεγχειρητικής θεραπείας στους ασθενείς με καρκίνο του ορθού είχε ως αποτέλεσμα πολύ όγκοι να υποσταδιοποιούνται, που ήταν και το ζητούμενο αρχικά, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρήθηκε η πλήρης υποστροφή του όγκου κατά την παθολογοανατομική εξέταση των παρασκευασμάτων των εκτομών⁴⁸. Αυτή η διαπίστωση οδήγησε στην υπόθεση ότι αυτή η ομάδα ασθενών στους οποίους ο όγκος εξαφανίζεται εντελώς ίσως θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν πιο συντηρητικά και να αποφύγουν τις ριζικές επεμβάσεις με τις πιθανές επιπλοκές και τη θνητότητα που τις συνοδεύει. Η συντηρητική αυτή βέβαια απαιτεί την αναγνώριση των ασθενών αυτών προεγχειρητικά. Για αυτόν τον σκοπό θεωρήθηκε ότι η πλήρης κλινική υποστροφή του όγκου (cCR- clinical Complete Response, οριζόμενη με διάφορα κατά περίπτωση κριτήρια) θα μπορούσε να λειτουργήσει ως ένδειξη της πιθανής pCR και με βάση αυτή

να επιλεγούν οι ασθενείς που θα μπορούσαν να αποφύγουν τη ριζική επέμβαση. Η “συντηρητική” αυτή αντιμετώπιση περιλαμβάνει περιορισμένες τοπικές εκτομές της περιοχής όπου βρισκόταν ο όγκος ή ακόμη και συστηματική και εντατική παρακολούθηση χωρίς καμία άλλη παρέμβαση (watch and wait). Τα ποσοστά της πλήρους παθολογοανατομικής υποτροφής του όγκου (pCR-pathological complete response) διαφέρουν ανάλογα με τη μελέτη αλλά κυμαίνονται ανάμεσα στο 4% και το 44%⁴⁹. Η pCR έχει συσχετιστεί σε πολλές μελέτες με καλύτερη επιβίωση και μειωμένα ποσοστά τοπικών υποτροπών (έως και μηδενικά) αλλά και συστηματικών υποτροπών⁴⁹⁻⁵¹.

Τοπική εκτομή μετά προεγχειρητική θεραπεία

Η ριζικές επεμβάσεις, όπως περιγράφηκαν παραπάνω, αποτελούν ακόμη τη βάση της θεραπείας του καρκίνου του ορθού. Παρ’ όλα αυτά, μικροί όγκοι με χαμηλή πιθανότητα μετάστασης (λεμφαδενικής/απομακρυσμένης) μπορούν με καλά αποτελέσματα να αντιμετωπιστούν και με τοπική εκτομή (βλ “Τοπική εκτομή” στο “Στοιχεία διαχείρισης καρκίνου του ορθού” παραπάνω). Τα κριτήρια για την επιλογή των ασθενών που μπορούν να υποβληθούν σε τοπική εκτομή πρέπει να είναι αυστηρά και περιορισμένα ώστε να μη συνοδεύονται από υψηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής, καθώς αναφέρεται ότι όγκοι T1 παρουσιάζουν, μετά τοπική εκτομή, υποτροπή σε ποσοστό έως και 18% ενώ για τους T2 όγκους το ποσοστό φτάνει το 37%⁵². Όγκοι που μετά την προεγχειρητική θεραπεία έχουν σταδιοποιηθεί σε τέτοιο βαθμό που να εμπίπτουν τελικά στα κριτήρια της τοπικής εκτομής ενδεχομένως θα μπορούσαν να αποτελέσουν στόχο αυτής της προσέγγισης. Αντίθετα, οι ασθενείς που παρουσιάζουν cCR αποτελούν, θεωρητικά τουλάχιστον, μια πολύ καλή ομάδα αντιμετώπισης με τοπική εκτομή, δεδομένου ότι όταν η cCR όντως συνοδεύεται από pCR οι τοπικές υποτροπές είναι ελάχιστες.

Δύο στοιχεία πρέπει παρ’ όλα αυτά να ληφθούν υπόψη σχετικά με την τοπική εκτομή σε αυτούς τους ασθενείς. Πρώτον, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η cCR δεν σημαίνει υποχρεωτικά και pCR, και τα καλά ογκολογικά αποτελέσματα αφορούν την pCR. Συγκεκριμένα φαίνεται πως ενώ τα ποσοστά pCR είναι πιο υψηλά ανάμεσα στους ασθενείς με cCR απ’ ότι στους υπόλοιπους, η συμφωνία των δύο δεν ξεπερνά το 25% σε κάποιες μελέτες, αφήνοντας 75% των ασθενών με cCR να έχουν υπολειπόμενο όγκο ή διηθημένους λεμφαδένες στο μεσοορθό⁵³. Αντίστροφα, οι ασθενείς που τελικά έχουν pCR, προεγχειρητικά πιο συχνά κατατάσσονται ως ασθενείς με μερική κλινική ανταπόκριση παρά με πλήρη (cCR)⁵⁴. Δεύτερον, ακόμη και ανάμεσα στους ασθενείς με

pCR μετά ριζικό χειρουργείο υπάρχει ένα ποσοστό με διηθημένους μεσοορθικούς λεμφαδένες το οποίο αναφέρεται έως και 15%⁴⁹.

Δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να αφορούν τοπική εκτομή σε ασθενείς με cCR. Σ' αυτές πάντως αναφέρεται πως η τοπική εκτομή έχει πολύ καλά ογκολογικά αποτελέσματα (όσον αφορά τα ποσοστά υποτροπής και τη DFS)⁵⁵. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως οδηγούνται σε ριζικό χειρουργείο όταν η παθολογοανατομική έκθεση δείξει όγκους $\geq T2$. Έχει φανεί ότι η άμεση ριζική επέμβαση (εντός 30 ημερών) μετά την τοπική εκτομή δεν επηρεάζει αρνητικά το ογκολογικό αποτέλεσμα του χειρουργείου. Από την άλλη υπάρχουν αρκετές μελέτες με ασθενείς που υποβάλλονται σε τοπική εκτομή μετά από επαρκή υποσταδιοποίηση του όγκου τους ως αποτέλεσμα της προεγχειρητικής θεραπείας. Έτσι, όπως αναφέρθηκε, υπάρχουν μικρές σειρές ασθενών με όγκους T2-T3 που μετά την χημειο-ακτινοθεραπεία κρίνονται κατάλληλοι για τοπική εκτομή (κάθε φορά με συγκεκριμένα κριτήρια). Οι σειρές αυτές δίνουν σχετικά καλά αποτελέσματα, σε κάθε περίπτωση όμως όχι τόσο καλά όσο για τους πολύ πρώιμους όγκους που εξ αρχής είναι κατάλληλοι για τοπική εκτομή. Επιπλέον, πολλές από αυτές τις σειρές "μολύνονται", ως προς το δείγμα τους, με ασθενείς που δεν πληρούν τα τυπικά κριτήρια για τοπική εκτομή μετά την προεγχειρητική θεραπεία αλλά περιλαμβάνονται είτε, λόγω πρωτοκόλλου, σε μια προσπάθεια επέκτασης των ενδείξεων της τοπικής εκτομής, είτε λόγω άρνησης/ αδυναμίας να υποβληθούν σε πιο ριζικές επεμβάσεις, αδικώντας έτσι, πιθανά, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης προσέγγισης⁵⁶.

Ένα ακόμη πρόβλημα της συγκεκριμένης προσέγγισης είναι ότι αν περιοριστεί στους ασθενείς που έχουν ένδειξη προεγχειρητικής χημειο/ακτινοθεραπείας, τα ογκολογικά αποτελέσματα δεν είναι τόσο ενθαρρυντικά, με εξαίρεση ίσως τους T2N0 όγκους στην περίπτωση που ακτινοβολούνται μόνο λόγω της θέσης τους (πολύ χαμηλό ορθό)⁵⁷. Από την άλλη, αν επεκταθούν οι ενδείξεις της χημειο/ακτινοθεραπείας σε όγκους που σήμερα αντιμετωπίζονται απευθείας με χειρουργείο, με το σκεπτικό της υποσταδιοποίησης και της πιο περιορισμένης επέμβασης (τοπική εκτομή), τα ογκολογικά αποτελέσματα στους μικρούς όγκους (κυρίως T2 και κάποιους T3) θα είναι όντως συγκρίσιμα με αυτά του ριζικού χειρουργείου, με όλες όμως τις ανεπιθύμητες επιπτώσεις τις χημειοθεραπείας και κυρίως της ακτινοβολίας σε ασθενείς που, τυπικά, δεν τη χρειάζονται⁵⁸.

Watch and Wait

Η λογική της παρακολούθησης των ασθενών με καρκίνο του ορθού χωρίς τη διενέργεια κάποιας εκτομής αφορούσε κυρίως ασθενείς που είτε δεν επιθυμούσαν να προχωρήσουν σε χειρουργείο, είτε συννοσηρές καταστάσεις δεν επέτρεπαν την ασφαλή διεξαγωγή κάποιας επέμβασης. Επρόκειτο για ασθενείς που τους είχα χορηγηθεί προεγχειρητική θεραπεία και παρουσίαζαν άλλοτε άλλη ανταπόκριση. Τα αποτελέσματα δεν ήταν πολύ καλά (εξαιτίας πολλών παραγόντων, και οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνιζαν εξέλιξη της νόσου τους (59). Μερικές δεκαετίες πριν, όταν τα ογκολογικά αποτελέσματα των ριζικών επεμβάσεων δεν ήταν πολύ καλά, δημιουργήθηκε η σκέψη ότι τουλάχιστον κάποιοι ασθενείς με καρκίνο του ορθού θα μπορούσαν να θεραπευτούν χωρίς χειρουργείο⁶⁰. Αργότερα, ο συνδυασμός του σωστού χειρουργείου και της ακτινο- ή/και χημειο-θεραπείας έδωσε πολύ καλά αποτελέσματα ως προς όλες τις παραμέτρους (υποτροπές, επιβίωση). Η πιθανότητα όμως για κάποιους ασθενείς η χημειο/ακτινοθεραπεία να αποτελέσει οριστική θεραπεία αναζητήθηκε εκ νέου εξαιτίας κυρίως δύο παραγόντων/ παρατηρήσεων: πρώτον, στις παθολογοανατομικές εκθέσεις περιγραφόταν (σε διάφορα ποσοστά ανάλογα με τη μελέτη) πλήρης εξαφάνιση του όγκου, θέτοντας υπό αμφισβήτηση την ανάγκη του χειρουργείου και το όφελος που προκύπτει από αυτό' δεύτερον, παρά τη σημαντική βελτίωση τα τελευταία χρόνια, οι ριζικές επεμβάσεις συνοδεύονται από επιπλοκές πολλές φορές αρκετά σοβαρές, και θνητότητα.

Έτσι, στην νεότερη εποχή, η συντηρητική αυτή προσέγγιση μελετήθηκε αρχικά από την ερευνητική ομάδα της Habr-Gama στη Βραζιλία, που παρουσίασε τα αποτελέσματα των πρώτων περιστατικών της το 2004^{56,61}. Η μελέτη αφορούσε τη σύγκριση αποτελεσμάτων ανάμεσα σε ασθενείς με cCR που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά (watch and wait) και ασθενείς που μετά την εκτομή φάνηκε να έχουν pCR. Το μοτίβο αυτό (σύγκριση cCR-pCR) συνεχίστηκε και στις επόμενες μελέτες της ομάδας καθώς και από άλλους ερευνητές, αν και όχι όλους. Οι ασθενείς, σταδίου T2-T4, έλαβαν προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία και επανασταδιοποιήθηκαν μετά 8 εβδομάδες από το πέρας της ακτινοθεραπείας. Στην πρώτη αυτή αναφορά καθορίστηκαν και τα κριτήρια της ομάδας σχετικά με την πλήρη κλινική ανταπόκριση (cCR-clinical Complete Response), καθώς και το σχήμα εντατικότητας παρακολούθησης των ασθενών που περιελάμβανε μηνιαία κλινική εξέταση, ορθοσκόπηση, βιοψία ύποπτων βλαβών, μέτρηση βιοδεικτών (CEA) καθώς και

απεικονιστικό έλεγχο με CT (αρχικά κάθε 6 μήνες) για τον πρώτο χρόνο, με σταδιακή χαλάρωση του ελέγχου τα επόμενα έτη⁶¹. Σύμφωνα με αυτήν την πρώτη αναφορά, που κίνησε το ενδιαφέρον και άλλων ερευνητών, αρχικά ένα ποσοστό περίπου 27% των ασθενών που έλαβαν προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία παρουσίασαν στον επανέλεγχο, σύμφωνα με τα κριτήρια της ομάδας Habr-Gama, cCR και μπήκε στην ομάδα παρακολούθησης. Από αυτούς ένα μικρό ποσοστό (2,8%) παρουσίασε τοπική υποτροπή, πάντα ενδοαυλική, που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς, ενώ 4,2% των ασθενών εμφάνισαν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα ανάμεσα στα δύο σκέλη της μελέτης ⁶¹. Σε μια επόμενη αναφορά τους, οι συγκεκριμένοι ερευνητές χωρίζουν τους ασθενείς που παρουσιάζουν cCR σε δύο ομάδες' αυτούς που εμφανίζουν πρώιμη, όπως αναφέρεται, υποτροπή εντός 12 μηνών και αυτούς που διατηρούν, κατά το ίδιο χρονικό διάστημα, την πλήρη κλινική ανταπόκριση (sustained clinical complete response)⁶². Αυτή η διαφοροποίηση προέκυψε εξαιτίας δύο παρατηρήσεων' πρώτον, οι περισσότερες υποτροπές παρουσιάζονται μέσα στον πρώτο χρόνο από τη λήξη της ακτινοθεραπείας (στη συγκεκριμένη μελέτη από τους ασθενείς που τελικά εμφάνισαν υποτροπή [συνολικά 25,5% των ασθενών με αρχική cCR] τα 2/3 ήταν εντός 12 μηνών και το 1/3 μετά το χρόνο)' δεύτερον, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (OS, DFS) είναι καλύτερα στην ομάδα που διατηρεί την πλήρη κλινική ανταπόκριση πέραν του έτους^{62,63}. Άλλες σειρές ασθενών, κυρίως από την Ευρώπη, παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά cCR και πολλές φορές διαφορετικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα από αυτά της Βραζιλίας⁵⁶. Βέβαια τα αποτελέσματα σε πολλές από αυτές δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα λόγω των διαφορών τόσο στη χημειο/ακτινοθεραπεία που χορηγήθηκε στους ασθενείς όσο και στον ορισμό της αρχικής cCR και γενικότερα στο σχήμα παρακολούθησης. (βλ. "Κριτήρια cCR" παρακάτω). Τα καλά αποτελέσματα (ως προς τις OS/DFS) και η δυνατότητα διάσωσης των ασθενών με υποτροπή αναδείχθηκαν και από την ομάδα του Maas με 89% DFS και 100% OS στη διετία για τους ασθενείς με cCR, αποτελέσματα που δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά από τους χειρουργημένους ασθενείς που είχαν pCR. Αξίζει να σημειωθεί βέβαια ότι στη συγκεκριμένη μελέτη το ποσοστό cCR επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν χημειο-ακτινοθεραπεία είναι μικρότερο, με διαφορετικά όμως και πιθανά αυστηρότερα κριτήρια από αυτά της ομάδας Habr-Gama. Επίσης, στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν αρκετά χαμηλότερο και το ποσοστό των τοπικών υποτροπών (περίπου 5%) πιθανά λόγω των αυστηρότερων κριτηρίων για τον ορισμό της cCR ή/και της χορήγησης συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στους ασθενείς που ακολούθησαν συντηρητική αντιμετώπιση (watch and wait)⁶⁴.

Μία σχετικά μεγάλη κοόρτη που συνέκρινε ασθενείς (propensity score matched) με cCR που παρακολούθηθηκαν με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζικό χειρουργείο, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε DFS και OS ανάμεσα στις δύο ομάδες, παρόλο που τα ποσοστά υποτροπών στην ομάδα watch and wait ήταν υψηλότερα από αυτά που αναφέρονται από την ομάδα Habr-Gama. Επίσης αναδείχθηκε και σε αυτήν τη μελέτη ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν τοπική υποτροπή ενδοαυτικά διασώζονται σε μεγάλο ποσοστό (εδώ 88%) χωρίς δυσμενή ογκολογικά αποτελέσματα⁶⁵.

Γενικότερα, τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών, παρά τις διαφορές τους, κινούνται προς την ίδια κατεύθυνση, αναδεικνύοντας παρόμοια ποσοστά επιβίωσης, επιτυχημένης διάσωσης μετά την υποτροπή και τελικά διατήρησης του ορθού. Παρ' όλα αυτά υπάρχει σημαντική ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες, κάτι που περιορίζει σημαντικά την εξαγωγή ποιοτικών αποτελεσμάτων και τη δυνατότητα γενίκευσης των συμπερασμάτων που προκύπτουν από αυτές.

Χειρουργείο διάσωσης και αποτελέσματα

Στην ομάδα των ασθενών που αποφασίζεται να ακολουθήσουν συντηρητική αντιμετώπιση μετά την cCR (watch and wait) παρατηρούνται, σε διάφορα ποσοστά ανάλογα με τη μελέτη, υποτροπές. Όπως και στους χειρουργημένους ασθενείς οι υποτροπές μπορεί να είναι τοπικές/περιοχικές ή συστηματικές (μεταστάσεις). Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τόσο της ενδοαυλικές υποτροπές όσο και τις υποτροπές στην πύελο ενώ η δεύτερη αφορά τις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Έχει προταθεί οι υποτροπές εντός του ορθού, ανεξάρτητα από το χρόνο εμφάνισής τους, να χαρακτηρίζονται ως “τοπικές επανεμφάνσεις” του όγκου (local regrowth) παρά ως υποτροπές (local recurrence)⁶⁶. Αυτός ο διαχωρισμός, πέρα από την έννοια της ταξινόμησης και των ορισμών φαίνεται να αντικατοπτρίζει και διαφορές στην αντιμετώπιση και στην πρόγνωση, καθώς οι υποτροπές εντός του ορθού αναγνωρίζονται πιο εύκολα (ειδικά οι ενδοαυλικές) αλλά έχουν και πολύ καλύτερες πιθανότητες διάσωσης στο πλαίσιο της TME αντίθετα από τις τοπικές υποτροπές εντός της πυέλου⁶⁵. Στη συνέχεια και για λόγους απλότητας ο ορισμός “τοπική υποτροπή” θα αναφέρεται στην υποτροπή εντός του ορθού (local regrowth) εκτός αν ρητά αναφέρεται κάτι διαφορετικό.

Από τις περισσότερες μελέτες φαίνεται πως η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει υποτροπή εντός του ορθού (local regrowth) και σε μικρότερο βαθμό συστηματικές υποτροπές. Αυτό φάνηκε από τις πρώτες κιόλας αναφορές και είναι πιθανότητα και ο λόγος που τα ποσοστά διάσωσης είναι αρκετά υψηλά, πλησιάζοντας πολλές φορές το σύνολο των ασθενών με μεμονωμένη τοπική υποτροπή (χωρίς συστηματική υποτροπή)^{61,62,64,65,67,68}. Αναφέρονται διάφορες προσεγγίσεις για τη διάσωση ασθενών με τοπική υποτροπή. Έτσι έχουν χρησιμοποιηθεί, με εξίσου καλά αποτελέσματα, η τοπική ολοτοιχωματική εκτομή, όταν από τη νέα σταδιοποίηση εκτιμάται ότι είναι εφικτή, η βραχυθεραπεία χωρίς επέμβαση και οι ριζικές επεμβάσεις (χαμηλή πρόσθια εκτομή και κοιλιοπερινεϊκή εκτομή)^{65,67}. Οι περισσότεροι ασθενείς μετά τη διάσωση δεν εμφανίζουν νέα υποτροπή, παραμένει όμως ο κίνδυνος απομακρυσμένων μεταστάσεων, κάτι που αποδεικνύεται και από διάφορες μελέτες και που θα μπορούσε να οφείλεται στην παρουσία βιώσιμων καρκινικών κυττάρων μετά τη χημειο/ακτινοθεραπεία που έχουν ήδη διαφύγει ίσως και πριν την τοπική υποτροπή^{62,63}. Το γενικό συμπέρασμα πάντως, όπως προκύπτει από τις δημοσιευμένες σειρές, συνολικά η προσέγγιση της παρακολούθησης μετά την cCR μαζί με τους ασθενείς που, στο πλαίσιο αυτό, παρουσιάζουν τοπική υποτροπή και διασώζονται έχει παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα, ως προς τους δείκτες επιβίωσης, με την ομάδα των ασθενών που εμφανίζουν pCR μετά το ριζικό χειρουργείο⁵⁶.

Κριτήρια cCR

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η σκέψη της μη επεμβατικής αντιμετώπισης των ασθενών με καρκίνο του ορθού προήλθε κυρίως από την παρατήρηση ότι ένα ποσοστό εμφάνιζε πλήρη υποστροφή του όγκου στο παρασκεύασμα της εκτομής και πιθανά θα μπορούσε να έχει αποφύγει τη ριζική επέμβαση με τις επιπλοκές και τη δυσμενή επίπτωση στην ποιότητα ζωής που μπορεί αυτή να επιφέρει⁶⁹. Ωστόσο δεν υπάρχει αξιόπιστος τρόπος να προβλεφθεί προεγχειρητικά ποιοί ασθενείς θα παρουσιάσουν pCR ώστε να μην οδηγηθούν στο χειρουργείο. Έτσι, σε πολλές μελέτες χρησιμοποιήθηκε η cCR σαν δείκτης πιθανής pCR με τα μειονεκτήματα και τους περιορισμούς μιας τέτοιας προσέγγισης (βλ. “Τοπική εκτομή μετά προεγχειρητική θεραπεία”). Διάφοροι ερευνητές έχουν προτείνει κριτήρια προκειμένου να καθοριστεί η cCR. Ανάλογα με τα κριτήρια που κάθε φορά χρησιμοποιούνται αλλάζει πιθανά και ο συνολικός αριθμός των ασθενών που θεωρείται ότι έχουν cCR αλλά και τα ογκολογικά αποτελέσματα της ομάδας αυτής.

Κλινική εξέταση-Ενδοσκόπηση

Η κλινική εξέταση των ασθενών μετά τη χημειο/ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει τη δακτυλική εξέταση και την ενδοσκόπηση (ορθοσκόπηση). Στις πρώτες αναφορές δεν δίδεται πλήρης περιγραφή των ευρημάτων που θα στοιχειοθετήσουν τον βαθμό της κλινικής ανταπόκρισης, πέραν του αυτονόητου- την απουσία δηλαδή υπολειπόμενου όγκου ή σοβαρής εξέλκωσης- και μάλιστα χωρίς περαιτέρω περιγραφές ή ερμηνεία των πιθανών ευρημάτων⁶¹. Αργότερα, κάποιες ομάδες προκειμένου να αυξήσουν την αντικειμενικότητα με την οποία προσδιορίζεται η ανταπόκριση στη θεραπεία, αλλά και την αναπαραγωγικότητα των αποτελεσμάτων τους έθεσαν πιο σαφή και λεπτομερή κλινικά/ενδοσκοπικά κριτήρια. Έτσι, για να θεωρηθεί ότι ένας ασθενής έχει cCR πρέπει να μην υπάρχει υπολειπόμενη μάζα, εξελκώσεις ή διαβρώσεις του βλεννογόνου στην ορθοσκόπηση ούτε ψηλαφητά οζίδια στη δακτυλική εξέταση. Εκτός αυτών υπάρχουν ευρήματα/αλλοιώσεις οι οποίες θεωρούνται συμβατές, και συχνά παρατηρούνται, με την cCR όπως η παρουσία μικρού ερυθριματώδους έλκους, ινώδους ουλής ή τελαγγειεκτασίας στην περιοχή που προηγουμένως βρισκόταν ο όγκος^{64,70}. Να σημειωθεί εδώ ότι στο πλαίσιο της επανασταδιοποίησης γίνεται και μέτρηση του CEA που ενώ δεν αποτελεί κριτήριο για την cCR φαίνεται να σχετίζεται θετικά με αυτήν όταν οι τιμές μετά τη χημειο-ακτινοθεραπεία επιστρέφουν σε φυσιολογικά επίπεδα (<5ng/dl)⁷⁰.

Απεικόνιση

Στις πρώτες μελέτες που έγιναν- με μία από τις πρώτες δημοσιεύσεις το 2004- δεν ήταν ευρέως διαδεδομένη η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας στη σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού. Έτσι οι πρώτες αναφορές επανεκτιμούν το μέγεθος του όγκου και τη λεμφαδενική συμμετοχή με CT κοιλίας/πυέλου. Αργότερα βέβαια καθιερώθηκε η χρήση της MRI σε προεγχειρητικό επίπεδο και επεκτάθηκε και στην επανασταδιοποίηση μετά τη χημειο/ακτινοθεραπεία. Και πάλι η ολλανδική μελέτη των Maas et al. έθεσε σαφή απεικονιστικά κριτήρια χρησιμοποιώντας MRI (τόσο T2 όσο και DWI ακολουθίες) όπως και στην προεγχειρητική σταδιοποίηση, απαιτώντας, για το χαρακτηρισμό της cCR, την πλήρη απουσία όγκου στο ορθό, με μόνη επιτρεπτή αλλοίωση την ίνωση στην περιοχή που βρισκόταν ο όγκος (TRG 1-2)⁷¹, και την απουσία ύποπτων λεμφαδένων στο περιορθικό λίπος, ενώ σε κάποιες μελέτες χρησιμοποιείται και η PET-CT στην

επανασταδιοποίηση^{72,64}. Με αυτά τα κριτήρια φαίνεται πως μειώνεται ο αριθμός των ασθενών που εντάσσονται στην κατηγορία της cCR, σε σχέση με τις πρώτες μελέτες που δημοσιεύτηκαν. Επίσης, έχει φανεί ότι τα κριτήρια αυτά αποκλείουν και ένα ποσοστό ασθενών που τελικά αποδεικνύεται να έχει pCR. Έτσι, σε μια πρόσφατη μελέτη 16% των ασθενών που οδηγήθηκαν στο χειρουργείο λόγω μερικής μόνο κλινικής ανταπόκρισης στην προεγχειρητική θεραπεία είχαν τελικά pCR. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς δεν πληρούσαν κάποια από τα παραπάνω απεικονιστικά κριτήρια (εμφάνιζαν TRG>2, ύποπτους λεμφαδένες ή EMVI) μειώνοντας πιθανά την ευαισθησία των κριτηρίων αυτών στον καθορισμό της cCR/pCR^{54,73}.

Πίνακας 3. Βαθμός υποστροφής του όγκου σύμφωνα με την MRI (mrTRG)⁷⁴

mrTRG	Περιγραφή
1	Χαμηλής έντασης σήμα στην περιοχή όπου βρισκόταν ο όγκος (ενδεικτικό ίνωσης) χωρίς περιοχές ενδιάμεσης έντασης (ενδεικτικό υπολειπόμενου όγκου)
2	Κυριαρχεί η ίνωση στην περιοχή όπου βρισκόταν ο όγκος με πολύ λίγες περιοχές ενδιάμεσου σήματος
3	Σημαντική έκταση σήματος ενδιάμεσης έντασης αλλά όχι περισσότερο από το χαμηλό σήμα
4	Ελάχιστη ίνωση
5	Καμία αλλαγή από την προ της θεραπείας απεικόνιση

Βιοψία

Ενώ θα φαινόταν θεωρητικά λογική η λήψη βιοψιών από την περιοχή όπου πριν βρισκόταν ο όγκος προκειμένου να πιστοποιηθεί και ιστολογικά η πλήρης ανταπόκριση στη χημειο/ακτινοθεραπεία, η προσέγγιση αυτή δεν ακολουθείται καθολικά.

Διάφορες προσεγγίσεις καταγράφονται στη βιβλιογραφία. Έτσι σε κάποιες σειρές δε λαμβάνονται καθόλου βιοψίες και η απόφαση βασίζεται σε ενδοσκοπικά κριτήρια, σε κάποιες λαμβάνονται βιοψίες μόνο επί αμφιβολίας σχετικά με τη φύση των μετακτινικών αλλοιώσεων, ενώ σε κάποιες άλλες υπάρχει η πάγια τακτική λήψη βιοψιών από την ουλή ή την τελαγγειεκτασία που απομένει στον βλεννογόνο του ορθού μετά τη θεραπεία^{61,69,71,75}. Τέλος, σε αμφίβολες περιπτώσεις έχει προταθεί και η τοπική ολοτοιχωματική εκτομή της περιοχής προκειμένου να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή όχι υπολειπόμενου όγκου. Κάποιες μελέτες βέβαια απαιτούν να πληρούνται όλα τα κριτήρια για την cCR αποκλείοντας ακόμη και ασθενείς με αρνητικές βιοψίες⁷². Πιθανά βασιζόμενες σε

δεδομένα που δείχνουν ότι σε πολλές περιπτώσεις παραμένουν καρκινικά κύτταρα βαθύτερα στο τοίχωμα του ορθού και όχι στο βλεννογόνο. απ'όπου λαμβάνονται ενδοσκοπικά οι βιοψίες⁷⁶.

Πως να αυξηθεί η cCR

Ήδη από τις πρώτες μελέτες που φάνηκε η δυνατότητα της προεγχειρητικής θεραπείας να επάγει pCR σε κάποιους ασθενείς αναζητήθηκαν τρόποι προκειμένου το ποσοστό αυτών των ασθενών να αυξηθεί, δεδομένης της ευνοϊκής πρόγνωσης που επιφέρει. Έτσι, στην αρχή φάνηκε ότι η προσθήκη χημειοθεραπείας στην ήδη χορηγούμενη προεγχειρητική ακτινοθεραπεία αυξάνει το ποσοστό pCR και βελτιώνει την πρόγνωση. Έπειτα, προστέθηκαν και άλλοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες (με κυριότερους την πλατίνα και την ιρινοτεκάνη) και πολλές μελέτες σχεδιάστηκαν έχοντας ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο το ποσοστό pCR. Όντως σε κάποιες από αυτές φάνηκε ότι η προσθήκη οξαλιπλατίνας και ιρινοτεκάνης στην προεγχειρητική θεραπεία αυξάνει σημαντικά την pCR αλλά δεν αποδείχθηκε και αύξηση της DFS ή της OS (βλ “Συνδυασμένη προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία ” παραπάνω). Κάποιοι πρότειναν και εφάρμοσαν την αύξηση της δόσης της ακτινοβολίας ή και την προσθήκη πρόσθετης εντοπισμένης ακτινοβολίας με τη μορφή της βραχυθεραπείας με καλά αποτελέσματα⁷⁷. Πολύ σημαντικό βήμα αποτέλεσε η αύξηση του μεσοδιαστήματος ανάμεσα στην προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και το χειρουργείο. Όπως έχει ήδη αναφερθεί το βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας ακολουθείται σχεδόν άμεσα από το χειρουργείο ενώ το μακρύ σχήμα ακολουθείται από ένα χρονικό μεσοδιάστημα (αρχικά ήταν συνήθως 4 εβδομάδες) στο οποίο εδραιώνεται η δράση της ακτινοβολίας. Διάφοροι ερευνητές δοκίμασαν μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα διαπιστώνοντας ότι βελτιώνεται το ποσοστό των pCR. Έτσι αναφέρεται πως το ιδανικό, αν μπορεί να οριστεί, μεσοδιάστημα στο οποίο επιτυγχάνεται το μεγαλύτερο ποσοστό pCR είναι 10-11 εβδομάδες⁷⁸, ενώ άλλοι αναφέρουν πως δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές για αναμονή μεγαλύτερη των 7 εβδομάδων ενώ παράλληλα μεγαλύτερες αναμονές μπορεί να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην επέμβαση⁷⁹. Επιμήκυνση του μεσοδιαστήματος (το ίδιο με το μακρύ σχήμα) έχει προταθεί και μετά το βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας μετά μία σουηδική αναφορά με ικανοποιητικά αποτελέσματα (80). Η αναφορά αυτή γίνεται καθώς φαίνεται ότι τουλάχιστον κάποιοι από τους παράγοντες που βελτιώνουν την pCR βελτιώνουν και την cCR^{73,76}.

Ειδικό Μέρος

Μη επεμβατική αντιμετώπιση ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του ορθού που έχουν υποβληθεί σε νεοεπικουρική θεραπεία: συστηματική ανασκόπηση των διαθέσιμων μελετών.

Εισαγωγή

Η λογική της ανασκόπησης

Η αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του ορθού που μετά τη χημειο/ακτινοθεραπεία παρουσιάζουν πλήρη κλινική ανταπόκριση προκαλεί συζητήσεις και το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών και κλινικών γιατρών. Η συντηρητική αντιμετώπιση παρουσιάζεται, στις περισσότερες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί, ως καλή εναλλακτική της ριζικής επέμβασης, με κάποιες από αυτές να θεωρούν πως υπερτερεί της χειρουργικής αντιμετώπισης. Παρ'όλα αυτά, δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για τη συντηρητική αντιμετώπιση των ασθενών με πλήρη κλινική ανταπόκριση, ενώ οι υπάρχουσες μελέτες, κυρίως αναδρομικές αν και όχι αποκλειστικά, παρουσιάζουν αρκετές διαφορές μεταξύ τους τόσο στην επιλογή των ασθενών (πχ με βάση το κλινικό τους στάδιο) αλλά και ως προς τη θεραπεία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να υπάρχουν διαφορές στα αποτελέσματα, πολλές φορές αρκετά μεγάλες. Επιπλέον, ο αριθμός των συμμετεχόντων σε κάθε μελέτη ξεχωριστά είναι σχετικά μικρός, περιορίζοντας ακόμη περισσότερο τη δυνατότητα εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων.

Στόχος

Στόχος της συγκεκριμένης ανασκόπησης είναι να γίνει συνολική εκτίμηση του ποσοστού των ασθενών που μπορούν να ενταχθούν σε κάποιο πρωτόκολλο παρακολούθησης (ποσοστό πλήρους κλινικής ανταπόκρισης), πόσοι από αυτούς θα παρουσιάσουν υποτροπή και πόσοι τελικά θα παραμείνουν ελεύθεροι νόσου χωρίς καμία παρέμβαση μετά την αρχική χημειο-ακτινοθεραπεία.

Μέθοδος

Κριτήρια επιλογής μελετών

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη ανασκόπηση επιλέχθηκαν με βάση τα κριτήρια PICO (Participants, Intervention, Comparison, Outcomes) που ακολουθούν.

Τύπος συμμετεχόντων (Participants)

Για την παρούσα ανασκόπηση εκτιμήθηκαν μελέτες που αφορούσαν ασθενείς (ανεξαρτήτως δημογραφικών χαρακτηριστικών) με καρκίνο του ορθού που έλαβαν χημειο/ακτινοθεραπεία (CRT) και κατά την επανεκτίμηση παρουσίασαν πλήρη κλινική ανταπόκριση του όγκου (cCR) όπως αυτή ορίζεται σε κάθε μελέτη. Θεωρήθηκαν αποδεκτές μελέτες με όγκους σταδίου cT2-4N0-2M0 σε ασθενείς που ήταν υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση.

Τύπος παρέμβασης (Intervention)

Βασική θεραπεία: Θεωρήθηκαν αποδεκτά όλα τα χρησιμοποιούμενα είδη προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (μακρύ/ βραχύ σχήμα) με ή χωρίς το συνδυασμό χημειοθεραπείας, καθώς και όλοι οι πιθανοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στα πλαίσια της προεγχειρητικής CRT και μόνο. Επομένως, αποκλείστηκαν μελέτες που περιελάμβαναν συμπληρωματική χημειοθεραπεία μετά την επανεκτίμηση ή εισαγωγική χημειοθεραπεία ή χημειοθεραπεία εδραίωσης.

Μη επεμβατική αντιμετώπιση (Watch and Wait): Συμπεριλήφθηκαν οι μελέτες που μετά τη χημειο/ακτινοθεραπεία δεν αναφέρουν καμία παρέμβαση στο ορθό πλην όσων είναι απαραίτητες για τη διαπίστωση της κλινικής ανταπόκρισης (ενδοσκοπήσεις- βιοψίες) και την παρακολούθηση των ασθενών στο στενό πλαίσιο του πρωτοκόλλου watch and wait όπως ορίζεται σε κάθε μελέτη.

Σύγκριση (Comparison)

Δεν θεωρήθηκε απαραίτητο κριτήριο επιλογής η ύπαρξη σύγκρισης των αποτελεσμάτων της μη επεμβατικής προσέγγισης (watch and wait) με άλλες προσεγγίσεις.

Στις μελέτες που περιλαμβάνουν σύγκριση ομάδων ασθενών (watch and wait και ριζικό χειρουργείο) αυτή είναι ενός από τους δύο τύπους:

Ασθενείς που κρίθηκε ότι έχουν πλήρη κλινική ανταπόκριση (cCR) στην προεγχειρητική θεραπεία και προχώρησαν σε ριζική επέμβαση.

Ασθενείς που είτε κρίθηκε ότι έχουν μερική κλινική ανταπόκριση είτε δεν αναφέρεται ο βαθμός ανταπόκρισης στην προεγχειρητική θεραπεία και στους οποίους στο χειρουργικό παρασκεύασμα του ριζικού χειρουργείου αναδείχθηκε πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR).

Τύπος αποτελεσμάτων (Outcomes)

Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάστηκαν και αναφέρονται τα εξής αποτελέσματα για τους ασθενείς της η επεμβατικής προσέγγισης:

Ελεύθερη τοπικής υποτροπής επιβίωση-local Recurrence Free Survival (RFS)

Ποσοστό τοπικής υποτροπής-Local Recurrence (LR)

Ποσοστό συνολικής υποτροπής

Στρατηγική αναζήτησης

Έγινε λεπτομερής και εκτεταμένη αναζήτηση στις εξής βάσεις ιατρικών δεδομένων

PubMed/PubMed central

Medline

Cochrane Library

Embase

Ascopubs

χρησιμοποιώντας τους παρακάτω όρους και συνδυασμούς:

- “Rectal cancer”
- “Rectal cancer” AND
 - “watch and wait” OR “wait and watch”
 - “watchful waiting”
 - “non-operative management” OR “non operative management”
 - “wait and see”
 - “neoadjuvant chemoradiation”
 - “neoadjuvant radiotherapy”
 - “definite neoadjuvant chemoradiation”
- “prospective study”
- “retrospective study”
- “cohort”
- “comparative study”
- “observational study”

Έγινε αναζήτηση, με τους ίδιους όρους, πρωτοκόλλων κλινικών δοκιμών στις βάσεις clinicaltrials.gov και cancerresearchuk.org.

Επίσης έγινε αναζήτηση επιπλέον μελετών/σειρών στον κατάλογο των βιβλιογραφικών αναφορών των σχετικών με το θέμα άρθρων/ανασκοπήσεων.

Αναζητήθηκαν άρθρα στις εξής γλώσσες : αγγλικά , γαλλικά , ιταλικά , ισπανικά , σουηδικά και ελληνικά.

Εξαγωγή δεδομένων

Τα εξής δεδομένα σταχυολογήθηκαν μέσα από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση

- Το είδος της μελέτης (αναδρομική, προοπτική κλπ)
- Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετέχουν στις μελέτες (ηλικία και φύλο)

- Το είδος της θεραπείας που χορηγήθηκε και τα χαρακτηριστικά της στην κάθε περίπτωση (είδος προεγχειρητικής θεραπείας, μεσοδιάστημα μέχρι την επανεκτίμηση, μέθοδοι/τρόποι επανεκτίμησης, πλάνο παρακολούθησης)
- Τα κλινικά αποτελέσματα

Στατιστική ανάλυση

Έγινε συλλογή των δεδομένων, ανάλυση των στοιχείων των ασθενών για την εξαγωγή των μέσων όρων (δημογραφικά στοιχεία και στοιχεία σταδιοποίησης των όγκων καθώς και ποσοστά πλήρους κλινικής ανταπόκρισης, υποτροπών και διάσωσης). Τα ποσοστά πλήρους κλινικής ανταπόκρισης και τοπικών υποτροπών συγκρίθηκαν ανά ζεύγη με z test για το οποίο το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως $p=0,05$.

Για τον υπολογισμό της συνδυασμένης Ελεύθερης τοπικής Υποτροπής Επιβίωσης (Recurrence free survival- RFS) κατασκευάστηκε ένας συγκεντρωτικός πίνακας συμβάντων ο οποίος στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή των καμπυλών Kaplan-Meier⁸¹. Ως συμβάν (event) ορίστηκε η τοπική υποτροπή. Τα στοιχεία σχετικά με τις υποτροπές και το χρόνο αυτών ανασύρθηκαν από τις εξής πηγές: οι μελέτες 1, 4, 6 και 8 παρείχαν πληροφορίες για τον αριθμό και το χρόνο τοπικής υποτροπής στο κείμενο. Για τη μελέτη 7 τα σχετικά στοιχεία αποστάλθηκαν από τους συγγραφείς μετά από προσωπική επικοινωνία. Στη μελέτη 10 αναφέρεται ο αριθμός των υποτροπών χωρίς να προσδιορίζεται ο ακριβής χρόνος. Σε αυτήν την περίπτωση ο χρόνος της κάθε υποτροπής προέκυψε από την ψηφιοποίηση της αντίστοιχης καμπύλης Kaplan Meier με τη χρήση προγράμματος plot digitiser. Συγκεκριμένα, ορίστηκαν χειροκίνητα τα σημεία μετάπτωσης της καμπύλης (συμβάντα) και για κάθε σημείο βρέθηκαν οι συντεταγμένες (x- χρόνος, y- αθροιστική πιθανότητα επιβίωσης). Έτσι κάθε συμβάν αντιστοιχίστηκε με το χρόνο. Ο αριθμός των συμβάντων σε κάθε μεσοδιάστημα υπολογίστηκε με βάση την αθροιστική πιθανότητα επιβίωσης για κάθε δεδομένο σημείο και τον ενεργό πληθυσμό (population at risk) που αναφέρεται στις καμπύλες⁸². Τα περιστατικά που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση ή δεν ολοκλήρωσαν μια δεδομένη διάρκεια της (censored) προσεγγίστηκαν με τους εξής τρόπους: οι μελέτες 6 και 8 παρέχουν πληροφορίες με στίξη στις καμπύλες επιβίωσης. Η θέση των σημείων στον άξονα x (χρόνος) προσδιορίστηκε με την ψηφιοποίηση των καμπυλών Kaplan Meier με πρόγραμμα plot digitiser. Οι μελέτες 1 και 10 παρείχαν πληροφορίες για τον αριθμό των ασθενών σε κάθε 12μηνο

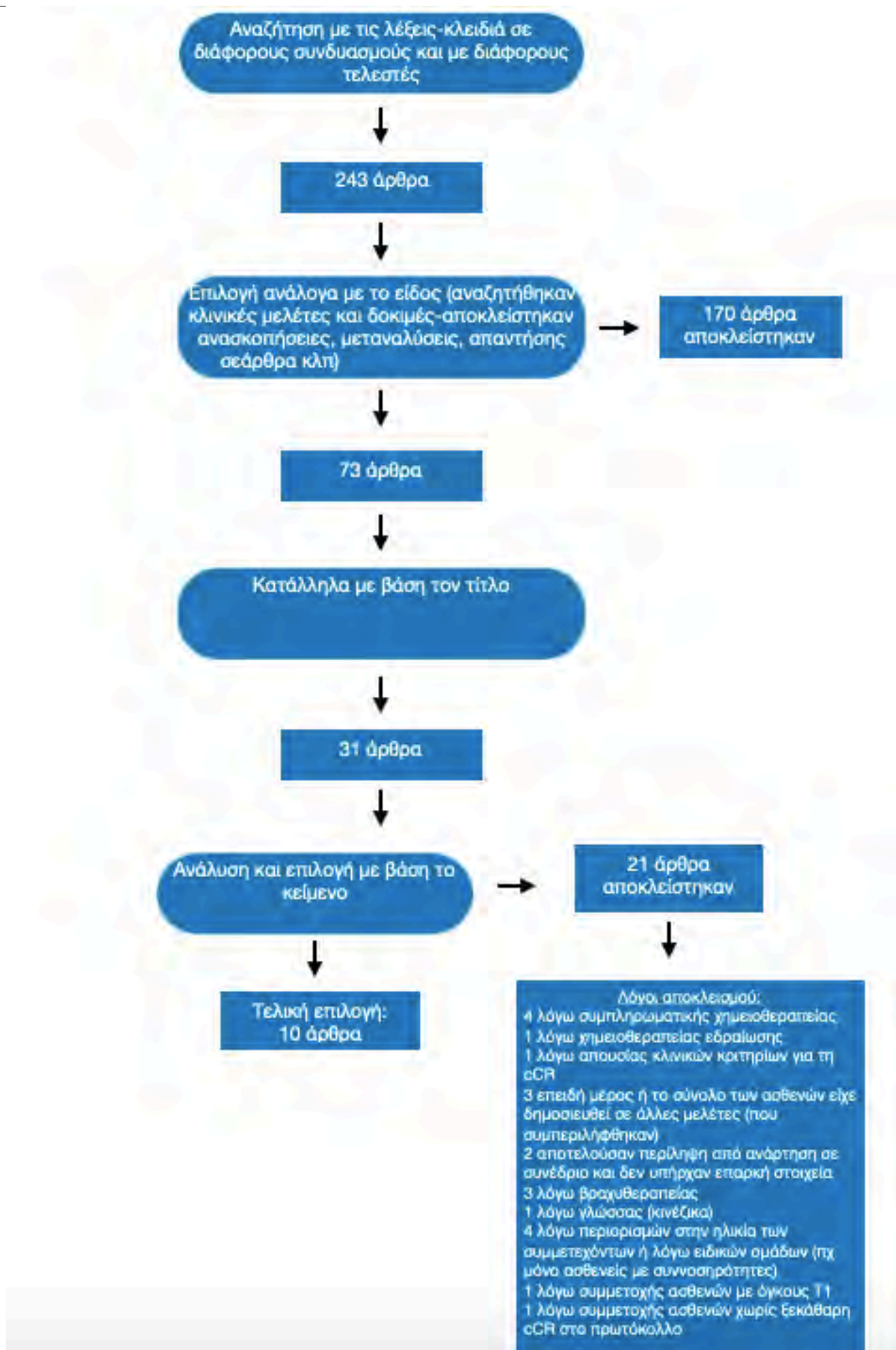
παρακολούθησης (numbers at risk). Η μελέτη 4 δεν παρέχει τη σχετική πληροφορία, έτσι ο αριθμός αυτός εκτιμήθηκε κατά προσέγγιση με βάση τη διάρκεια κάθε μεσοδιαστήματος και τη μέγιστη διάρκεια της παρακολούθησης (max follow-up) με την παραδοχή ότι η κατανομή των περιστατικών αυτών ήταν ομοιόμορφη εντός του κάθε μεσοδιαστήματος⁸³. Για τη μελέτη 7 τα δεδομένα των ασθενών παραχωρήθηκαν μετά από επικοινωνία με τους συγγραφείς.

Αποτελέσματα

Επιλογή και αποκλεισμός μελετών

Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 10 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια που αναφέρθηκαν παραπάνω. Στην προσπάθεια να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση περισσότερες μελέτες, εξετάστηκαν και μελέτες στις οποίες μέρος των ασθενών έλαβε συμπληρωματική χημειοθεραπεία εφόσον ήταν δυνατή η επικοινωνία με τους συγγραφείς για τον αποκλεισμό από την ανασκόπηση των ασθενών που έλαβαν τέτοια θεραπεία.

Κατά τη βιβλιογραφική αναζήτηση αναγνωρίστηκαν μελέτες που, με βάση των τίτλο, θα μπορούσαν να είναι σχετικές με το θέμα της ανασκόπησης. Από αυτές, με βάση την περίληψη, σταχυολογήθηκαν 31. Μία μελέτη αποκλείστηκε λόγω των χαρακτηριστικών των όγκων (συγκεκριμένα περιελάμβανε ασθενείς που έλαβαν χημειο-ακτινοθεραπεία έχοντας όγκους cT1), μία λόγω γλώσσας (κινέζικα), αρκετές λόγω πρόσθετης θεραπείας (είτε εισαγωγικής είτε συμπληρωματικής χημειοθεραπείας όπως η μεγάλη μελέτη των Smith et al, βραχυθεραπείας), κάποιες γιατί οι ασθενείς τους, σε μεγάλο ποσοστό, μπήκαν σε πρωτόκολλο παρακολούθησης λόγω συννοσηρότητας και αδυναμίας να προχωρήσουν σε ριζικό χειρουργείο ενώ μία αποκλείστηκε γιατί το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών της βρίσκεται και σε άλλη μεγαλύτερη μελέτη η οποία συμπεριλήφθηκε στην ανασκόπηση.



Διαδικασία επιλογής και αποκλεισμού.

Χαρακτηριστικά μελετών

Είδος μελέτης

Δεν υπάρχει προς το παρόν δημοσιευμένη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σχετικά με τη συντηρητική αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου που παρουσίασαν πλήρη

Πίνακας 4. Οι μελέτες της ανασκόπησης

Αριθμός μελέτης	Δημοσίευση
1 ⁶¹	Habr_gama et al. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy. <i>Ann Surg.</i> 2004 Oct; 240(4): 711-8
2 ⁷²	Dalton RSJ et al. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? <i>Colorectal dis.</i> 2011 Aug; 14(5): 567-571
3 ⁸⁴	Yeo SG, Kim DY, Oh JH. Longterm survival without surgery following a complete response to preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: A case series. <i>Oncol Lett.</i> 2013; 6:1573-6
4 ⁸⁵	Seshadri RA et al. Complete Clinical Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancers: Can Surgery be Avoided?. <i>Hepatogastroenterology.</i> 2013; 60; 410-4
5 ⁸⁶	Vaccaro CA. Cancer de recto localmente avanzado: resultados preliminares de la preservacion de organo despues de quimiorradioterapia neoadyuvante. <i>Cirurgia Espanola.</i> 2016; 94(5): 274-9
6 ⁸⁷	Araujo ROC et al. Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study. <i>Eur J Surg Oncol.</i> 2015; 41:1456-1463
7 ⁸⁸	Martens MH et al. Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. <i>J Nati Cancer Inst.</i> 2016;108(12)
8 ⁸⁹	Lai CL, Lai MJ, Wu CC, Jao SW, Hsiao CW. Rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, or watch and wait. <i>Int J Colorectal Dis.</i> 2016; 31:413-9
9 ⁶⁵	Renehan AG et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): A propensity-score matched cohort analysis. <i>Lancet oncol.</i> 2018; 17(2): 147-183
10 ⁶⁷	Habr-Gama et al. Baseline T Classification Predicts Early Tumor Regrowth after Nonoperative Management in Distal Rectal Cancer after Extended Neoadjuvant Chemoradiation and Initial Complete Clinical Response. <i>Dis colon rectum.</i> 2017; 60(6): 586-594

κλινική ανταπόκριση μετά σχήμα χημειο-ακτινοθεραπείας. Οι περισσότερες μελέτες είναι αναδρομικές ενώ υπάρχουν κάποιες αναδρομικές που βασίζονται σε προοπτικά συλλεγμένα στοιχεία και κάποιες προοπτικές μελέτες κούρτης . Πέντε μελέτες περιλαμβάνουν σύγκριση

ανάμεσα σε δύο ομάδες ασθενών με διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση (μελέτες 1, 4, 6, 8 και 9).

Συμμετέχοντες -Το δείγμα των μελετών

Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 405 ασθενείς με cCR που αντιμετωπίστηκαν στο πλαίσιο ενός πρωτοκόλλου watch and wait. Το μικρότερο δείγμα ήταν αυτό της μελέτης 3 (5 ασθενείς) ενώ το μεγαλύτερο ήταν της μελέτης 9 (129 ασθενείς). Δημογραφικά στοιχεία παρέχονται σε οκτώ από τις δέκα μελέτες (εξαιρούνται οι μελέτες 2 και 5). Σε αυτές ο συνολικός αριθμός ασθενών με cCR που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά είναι 376 ασθενείς από τους οποίους 233 (62%) είναι άντρες και 171 (38%) γυναίκες (M:F=1,36). Η μέση ηλικία των ασθενών αυτών είναι 76,4 έτη.

Χρόνος και τόπος

Οι περισσότερες από τις μελέτες της ανασκόπησης αφορούν ένταξη και παρακολούθηση ασθενών μετά το 2000 ενώ μόνο δύο περιλαμβάνουν στοιχεία ασθενών πριν το 2000 (και οι δύο από το 1991- μελέτες 1 και 4). Επίσης, όλες οι μελέτες δημοσιεύτηκαν μετά το 2000 (μάλιστα εκτός από τη μελέτη 1 όλες μετά το 2010). Σχεδόν οι μισές (4 από τις 10) προέρχονται από ερευνητικά κέντρα της Νότιας Αμερικής (τρεις από τη Βραζιλία-οι δύο από τους ίδιους ερευνητές- και μία από την Αργεντινή) ενώ οι υπόλοιπες από το Ηνωμένο Βασίλειο (δύο), την Ολλανδία (μία), τη Νότια Κορέα (μία), την Ινδία (μία) και την Ταϊβάν (μία).

Ογκολογικό στάδιο

Στοιχεία για την TNM σταδιοποίηση καθώς και για το κλινικό στάδιο των ασθενών δεν παρέχονται σε όλες τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Πληροφορίες για τα

Πίνακας 5. T και N στάδιο των ασθενών των μελετών

Μελέτη	T2	T3	T4	N0	N+
1	14 [19,7]	49 [69]	8 [11,3]	55 [77,5]	16 [22,5]
2	1 [16,6]	4 [66,8]	1 [16,6]	1 [16,6]	5 [83,4]
3	0 [0]	4 [100]	0 [0]	1 [25]	3 [75]
4	9 [39,1]	14 [60,9]	0 [0]	-	-
7	14 [29,2]	30 [62,5]	4 [8,3]	18 [37,5]	30 [62,5]
9	24 [22]	77 [70,6]	8 [7,4]	38 [34,9]	71 [65,1]
10	26 [42,6]	32 [52,5]	3 [4,9]	38 [62,3]	23 [37,7]
Σύνολο	88 [27,3]	210 [65,2]	24 [7,5]	151 [50,5]	148 [49,5]

στάδια T και N προκύπτουν από τις μελέτες 1, 2, 3, 4, 7, 9 και 10 αν και σε κάποιες οι πληροφορίες δεν αφορούν το σύνολο των ασθενών.

Έτσι, το στάδιο T μπορεί να εξαχθεί για 322 ασθενείς και το N για 299. Αναλυτικά, 88 (27,3%) ασθενείς είχαν όγκο cT2, 210 (65,2%) cT3 και 24 (7,5%) cT4. Ως προς το λεμφαδενικό στάδιο 151 (50,5%) ασθενείς ήταν cN0 και 148 (49,5%) cN1/2. Ως προς το κλινικό στάδιο (κατά AJCC/UICC) πληροφορίες παρέχονται στις μελέτες 3, 5, 7, 8 και 10 και αφορούν 162 ασθενείς από τους οποίους 27 (16,7%) ήταν σταδίου I (όλοι ασθενείς cT2N0), 47 (29%) σταδίου II και 119 (54,3%) σταδίου III.

Παρέμβαση (Intervention)- Χημειο-ακτινοθεραπεία

Πίνακας 6. Σχήματα χημειο-ακτινοθεραπείας

Μελέτη	Σχήμα ακτινοθεραπείας	Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες	Δόσεις	Σχήμα χημειοθεραπείας
1	50,4Gy/28 δόσεις	5'-FU + λευκοβορίνη	425+20 mg/m ² /d	3 ημέρες στην αρχή της ακτινοθεραπείας και 3 στο τέλος
2	45Gy/25 δόσεις	Καπεσιταμπίνη	2X 825 mg/m ² /d	καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας
3	45Gy/25 δόσεις + 5,4Gy boost	1. 5'-FU + λευκοβορίνη 2. Καπεσιταμπίνη 3. Καπεσιταμπίνη +ιρινοτεκάνη	1. 400+20 mg/m ² /d 2. 2X 825 mg/m ² /d 3. 825 +40 mg/m ² /d	1. 3 ημέρες στην αρχή και στο τέλος της ακτινοθεραπείας 2. καθ' όλη τη διάρκεια 3. Της ημέρες της ακτινοβολίας και ιρινοτεκάνη το ΣΚ
5	50,4Gy/28 δόσεις	5'-FU + λευκοβορίνη	425+20 mg/m ² /d	3 ημέρες στην αρχή της ακτινοθεραπείας και 3 στο τέλος
6	45-50,4Gy	Καπεσιταμπίνη	2X 825 mg/m ² /d	καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας
7	1. 50,4Gy/28 δόσεις 2. 25Gy/ 5 δόσεις	1. Καπεσιταμπίνη 2. CAPOX	1. 2X 825 mg/m ² /d	καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας
8	1. 45Gy/ 25 δόσεις 2. 54Gy/ 30 δόσεις	5'-FU + λευκοβορίνη Εναλλακτικά σχήματα με καρβο-/οξαλι/πλατίνα	350+10 mg/m ² /d	5 ημέρες στην αρχή της ακτινοθεραπείας και 5 στο τέλος
9	45Gy/25 δόσεις	5'-FU + λευκοβορίνη ή καπεσιταμπίνη +/- πλατίνα	-	-
10	45Gy/25 δόσεις + 9Gy boost	5'-FU + λευκοβορίνη	-	3 κύκλοι κατά την ακτινοθεραπεία και 3 μετά

Διάφορα σχήματα ακτινο/χημειοθεραπείας χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες που παρουσιάζονται. Ως προς την ακτινοθεραπεία, οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν ένα μακρύ σχήμα συνολικής έντασης 45-54Gy, ενώ κάποιοι ασθενείς της μελέτης 7 έλαβαν βραχύ σχήμα (5X5) ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (συγκεκριμένα 2 ασθενείς-προσωπική επικοινωνία).

Αναλυτικότερα, τη συνήθη δόση του μακρού σχήματος των 50,4Gy σε 28 ισόποσες δόσεις των 180cGy έλαβαν οι ασθενείς στις μελέτες 1, 5, 7 και μέρος των ασθενών της μελέτης 6. Σε κάποιες μελέτες η δόση που χορηγήθηκε ήταν 45 Gy (μελέτες 2, 6, 8 και 9) ενώ σε κάποιες η βασική δόση των 45Gy ενισχύθηκε με εντοπισμένη ακτινοθεραπεία (boost radiotherapy) του όγκου και του περιορθικού λίπους έντασης 9Gy (μέχρι το σύνολο των 54Gy- μελέτες 3 και 10).

Η χημειοθεραπεία που χορηγήθηκε στους ασθενείς περιελάμβανε στις περισσότερες σειρές κάποια φλουοροπυριμιδίνη (5'FU είτε bolus είτε σε συνεχή έγχυση, καπεσιταμπίνη), ενώ κάποιοι ασθενείς, συνήθως στο πλαίσιο κάποιου πρωτοκόλλου, έλαβαν και πλατίνα. Η συνήθης δόση της καπεσιταμπίνης στις μελέτες ήταν τα 825mg/m² δύο φορές την ημέρα, ενώ η 5'FU συνήθως συνδυάζεται με φυλλικό σε διάφορες δόσεις που φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα που ακολουθεί.

Πλήρης κλινική ανταπόκριση

Έξι από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση (μελέτες 1, 2, 4, 5, 8 και 10) παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν πλήρη κλινική ανταπόκριση μετά τη χορήγηση χημειο-ακτινοθεραπείας. Εμφανίζουν μεγάλο εύρος τιμών με τα δύο άκρα να βρίσκονται στο 11,3% (μελέτες 4 και 5) και στο 67% (μελέτη 10).

Πίνακας 7. Ποσοστό cCR και μεσοδιάστημα

Μελέτη	Ποσοστό cCR	Αναμονή μετά τη χημειο/ακτινοθεραπεία (εβδομάδες)
1	26.8%	8
2	12.2%	6-8
4	11.3%	4-6
5	11.2%	8-12
8	16.5%	8-12
10	67%	10
Σύνολο	20.6%	

Ο συνολικός αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις έξι αυτές μελέτες και έλαβαν κάποιο είδος χημειο/ακτινοθεραπείας είναι 1158 ασθενείς εκ των οποίων cCR παρουσίασαν οι 238 δίνοντας έτσι ένα συνολικό ποσοστό cCR 20,6%. Οι μελέτες παρουσιάζουν μεταξύ τους διαφορές στο ποσοστό cCR που αναφέρουν και σε κάποιες περιπτώσεις οι διαφορές

αυτές είναι και στατιστικά σημαντικές. Συγκεκριμένα από την ανά ζεύγη ανάλυση των μελετών ως προς το ποσοστό cCR προέκυψε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις μελέτες 4 και 5 (καθεμιά τους με ποσοστό cCR 11,3%, $p=0,5$), ενώ υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε όλες τις μελέτες με μεγαλύτερα ποσοστά cCR. Αναλυτικά, ανάμεσα στις

μελέτες 4 και 8 παρατηρείται διαφορά 5,2% ($p<0.00001$, CI 95%: 5%-5,4%), ανάμεσα στις 1 και 8 η διαφορά είναι 11,2% ($p<0.0001$, CI 95%: 11%-11,4%) και ανάμεσα στις 1 και 10 (και οι δύο μελέτες της ομάδας Habr-Gama) η διαφορά στο ποσοστό cCR είναι 39,3% ($p<0.0001$, CI 95%: 38,8%-39,8%).

Ακόμη, πολύ σημαντικό στον καθορισμό της κλινικής ανταπόκρισης είναι και το διάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα στη θεραπεία και την επανεκτίμηση (βλ. “Αυξάνοντας την cCR” παραπάνω). Πολλά διαστήματα αναφέρονται στις μελέτες και κυμαίνονται από τις 4 μέχρι τις 12 εβδομάδες. Αναλυτικότερα, το μικρότερο διάστημα αναμονής παρατηρείται στη μελέτη 4 και είναι 4-6 εβδομάδες και στη μελέτη 2 της οποίας αρχικά οι ασθενείς επανασταδιοποιούνταν στις 6 εβδομάδες (αργότερα το διάστημα αυξήθηκε στις 8 εβδομάδες), ενώ το μεγαλύτερο διάστημα που αναφέρεται στις μελέτες είναι οι 12 εβδομάδες (μελέτη 3 7-12 εβδομάδες, μελέτες 5 και 8 8-12 εβδομάδες). Ως προς τις υπόλοιπες μελέτες το συνηθέστερο διάστημα αναμονής είναι οι 8 εβδομάδες (μελέτες 1, 2, 7 και 9) ενώ μία μελέτη εξετάζει τους ασθενείς στις 10 εβδομάδες (διάμεση τιμή- μελέτη 10) και μία μελέτη (μελέτη 6) δεν αναφέρει το διάστημα αναμονής μέχρι την επανεκτίμηση.

Τοπικές υποτροπές

Συνολικά, από τους 415 ασθενείς που παρουσιάζονται με cCR και μπαίνουν σε παρακολούθηση στις μελέτες 104 (25,1%) παρουσίασαν κάποια υποτροπή στην περίοδο παρακολούθησής τους. Από αυτούς, 76 ασθενείς (73,1%) παρουσίασαν μόνο τοπική υποτροπή,

10 (9,6%) παρουσίασαν τοπική συστηματική υποτροπή (είτε σύγχρονη είτε μετάχρονη) και 18 ασθενείς (17,3%) παρουσίασαν μεμονωμένη συστηματική υποτροπή. Το μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπών (τοπικών και συστηματικών μαζί) καταγράφεται στη μελέτη 10 (42,6% συνολικά υποτροπών, 27,9% μεμονωμένων τοπικών υποτροπών) ενώ το μικρότερο ποσοστό αφορά δύο μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων (μελέτες 2 και 3) στις οποίες δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές.

Πίνακας 8. Υποτροπές

Μελέτη	Τοπικές υποτροπές (μεμονωμένες) [%]	Υποτροπές συνολικά [%]	Διάσωση περιστατικών με τοπική ή τοπική και συστηματική υποτροπή [%]
1	2 [2,8]	2 [2,8]	2 [100]
2	0	0	-
3	0	0	-
4	7[30,4]	10[43,5]	5 [71,4]
5	4[17,4]	4[17,4]	4 [100]
6	5[11,9]	12[28,6]	4 [50]
7	7[14,6]	10[20,1]	7 [87,5]
8	2[11,1]	3[16,7]	2 [100]
9	36[33]	37[33,9]	36 [97,3]
10	17[27,9]	26[42,6]	16 [88,9]
Σύνολο	76 [18,3]	104 [25]	76 [88,4]

Στο σύνολο των ασθενών που εμφανίζουν τοπική υποτροπή (86 ασθενείς) διασώθηκαν 76 ασθενείς (88,4%) ενώ 6 ασθενείς (7%) είχαν σύγχρονη συστηματική υποτροπή, 3 (3,5%) αρνήθηκαν την επέμβαση και 1 (1,1%) δεν μπορούσε να υποβληθεί σε επέμβαση λόγω συννοσηρών καταστάσεων. Επιλεκτικά, συγκρίθηκαν οι μελέτες 6 και 7 (ποσοστά υποτροπών 28,6% και 20,1% αντίστοιχα) για τις οποίες δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,187$). Όταν όμως η μελέτη 6 συγκρίνεται με τη μελέτη 10 που παρουσιάζει αρκετά μεγάλο ποσοστό υποτροπών (42,6%) σημειώνεται σημαντική διαφορά ($p<0.00001$, CI 95%: 10,2%-41,8%). Οι μελέτες με μεγαλύτερα ποσοστά δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους (4, 9 και 10).

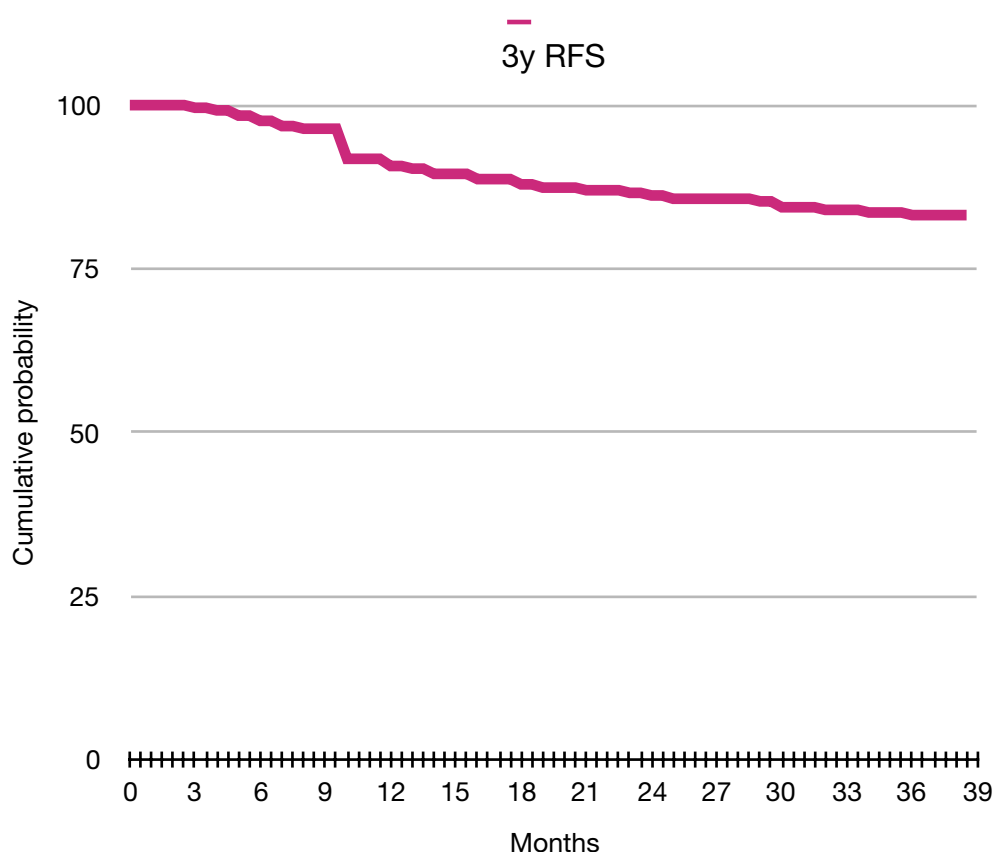
Επιβίωση

Οι συγκριτικές μελέτες (1, 6, 8, και 9) παρουσιάζουν κάποιες διαφορές στην ελεύθερη

Πίνακας 9. DFS και OS στις συγκριτικές μελέτες

Μελέτη	DFS W&W (περίοδος)	DFS χειρουργείο	P	OS W&W (περίοδος)	OS χειρουργείο	P
1	92% (5y)	83%	0.09	100 (5y)	88	0.01
6	60,9% (5y)	82.2%	0.011	71,6% (5y)	89.9%	0.316
8	60,78 μήνες	89,04 μήνες	0.35	100% (5y)	92.3%	0.4
9	98% (3y)	78%	0.043	96% (3y)	87%	0.02

νόσου και στη συνολική επιβίωση ανάμεσα σε watch and wait και χειρουργική αντιμετώπιση. Παρ' όλα αυτά οι διαφορές δεν είναι σημαντικές σε όλες τις μελέτες. Η μελέτη 1 δίνει στατιστικά σημαντική διαφορά σε DFS και OS υπέρ του W&W ενώ στην ίδια κατεύθυνση βρίσκονται και τα αποτελέσματα της μελέτης 9. Ωστόσο αντίστροφη διαφορά (υπέρ του χειρουργείου) βρίσκει στην DFS η μελέτη 6 χωρίς να εντοπίζει διαφορά στην OS. Τέλος, η μελέτη 8 δεν βρίσκει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο προσεγγίσεις (πίνακας 9).



Οκτώ από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση έδιναν επαρκή στοιχεία για τη δημιουργία πίνακα συμβάντων και την κατασκευή καμπύλης Kaplan-Meier για την ελεύθερη νόσου επιβίωση. Εξαιρέθηκαν οι μελέτες 5 (λόγω μη επαρκών στοιχείων) και η μελέτη 9 γιατί, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στον υπολογισμό της ελεύθερης νόσου επιβίωσης δεν συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με τοπική ενδοαυλική υποτροπή. Η μέθοδος εξαγωγής των στοιχείων αναφέρεται παραπάνω (βλ “Στατιστική ανάλυση”).

Πίνακας 10. 3y RFS

Μελέτη	3y local RFS
1	100%
2	100%
3	100%
8	86.8%
6	80%
4	88.9%
7	81%
10	69%
Συνδυασμένη επιβίωση	83.2%

Στον υπολογισμό της συνδυασμένης ελεύθερης τοπικής υποτροπής επιβίωσης συμπεριλήφθηκαν 271 ασθενείς (number at risk). Τα περιστατικά που κατά τη διάρκεια των 36 μηνών χάθηκαν από τον παραπάνω πληθυσμό (censored) ήταν 32. Η συνδυασμένη ελεύθερη τοπικής υποτροπής επιβίωση στην 3ετία (actuarial 3y Recurrence Free Survival) είναι 83,2%, ενώ η ελεύθερη τοπικής υποτροπής επιβίωση στο διάστημα 12-36 μηνών (με την προϋπόθεση μη υποτροπής τους πρώτους 12 μήνες- 2 year conditional local recurrence free survival) είναι 91,7%.

Παρακολούθηση

Στο πλαίσιο των πρωτοκόλλων watch and wait οι ασθενείς μπαίνουν σε ένα πρόγραμμα εντατικής παρακολούθησης, ιδιαίτερα τα πρώτα δύο χρόνια στα οποία είναι περισσότερες υποτροπές. Διάφορα σχήματα τακτικής παρακολούθησης έχουν καταγραφεί. Στον πίνακα 11 φαίνονται αναλυτικά οι προσεγγίσεις των ομάδων που συμπεριλαμβάνονται στην ανασκόπηση.

Πίνακας 11. Τακτική παρακολούθησης

Μελέτη	1ος χρόνος	2ος χρόνος	3ος χρόνος
1	1. Δακτυλική, ορθοσιγμοειδοσκόπηση, CEA/μήνα 2. CT κοιλίας-πυέλου, CXR/ 6μηνο	1. Κλινική εξέταση, CEA/2μηνο 2. CT κοιλίας-πυέλου, CXR/ 6μηνο	Κλινική εξέταση, CEA, και απεικονίσεις/6μηνο
2	1. Εξέταση υπό αναισθησία/3μηνο 2. CEA, MRI, PET-CT/ 6μηνο	-	-
3	1. Κλινική εξέταση, CEA/3μηνο 2. CT/6μηνο 3. Πλήρης κολοσκόπηση/έτος	1. Κλινική εξέταση, CEA/3μηνο 2. CT/6μηνο 3. Πλήρης κολοσκόπηση/έτος	1. Κλινική εξέταση, απεικόνιση/ 6μηνο 2. κολοσκόπηση/έτος Μέχρι την πενταετία
4	1. Κλινική εξέταση, CEA/μήνα 2. CT κοιλίας-πυέλου/ έτος	1. Κλινική εξέταση, CEA/3μηνο 2. Απεικόνιση/έτος	1. Κλινική εξέταση, CEA/3μηνο 2. Απεικόνιση/έτος
5	1. Δακτυλική/ ορθοσιγμοειδοσκόπηση/μήνα 2. MRI-DWI, CT θώρακος/3-6μήνες	1. Κλινική εξέταση- ενδοσκόπηση/2μηνο 2. Απεικόνιση/6μηνο	1. Κλινική εξέταση- ενδοσκόπηση/6μηνο 2. Απεικόνιση/έτος
6	Κλινική εξέταση, ενδοσκόπηση, CEA/ 3μηνο	Κλινική εξέταση, ενδοσκόπηση, CEA/ 3μηνο	Κλινική εξέταση, ενδοσκόπηση, CEA/ 6μηνο
7	Δακτυλική, ορθοσιγμοειδοσκόπηση, MRI/ 3μηνο	Δακτυλική, ορθοσιγμοειδοσκόπηση, MRI/ 3μηνο	Δακτυλική, ορθοσιγμοειδοσκόπηση, MRI/ 6μηνο μέχρι την πενταετία
8	1. Κλινική εξέταση, CEA, ενδοσκόπηση/ 3μηνο 2. MRI-CT/6μηνο	1. Κλινική εξέταση, CEA, ενδοσκόπηση/ 3μηνο 2. MRI-CT/έτος	1. Κλινική εξέταση, CEA, ενδοσκόπηση/ 6μηνο 2. MRI-CT/έτος
9	1. Δακτυλική, MRI ορθού/4-6μήνες 2. CT θώρακος- κοιλίας-πυέλου, CEA τουλάχιστον 2 φορές	1. Δακτυλική, MRI ορθού/4-6μήνες 2. CT θώρακος- κοιλίας-πυέλου, CEA τουλάχιστον 2 φορές	
10	Δακτυλική, ορθοσιγμοειδοσκόπηση, CEA/1,5-2μήνες	Δακτυλική, ορθοσιγμοειδοσκόπηση, CEA/3μηνο	Δακτυλική, ορθοσιγμοειδοσκόπηση, CEA/6μηνο

Συζήτηση

Ανασκόπηση διαθέσιμων δεδομένων

Τα μέχρι σήμερα δημοσιευμένα δεδομένα δεν επαρκούν για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων καθώς δεν υπάρχουν δημοσιευμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για τη συντηρητική αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο του ορθού και cCR. Στην καλύτερη περίπτωση οι μελέτες που βρίσκονται στη βιβλιογραφία είναι αναδρομικές από προοπτικά συλλεγμένα στοιχεία.

Για πρώτη φορά στην ιστορία της συντηρητικής αντιμετώπισης του καρκίνου του ορθού εισάγεται στη βιβλιογραφία δομημένα η σύγκριση των αποτελεσμάτων ανάμεσα σε δύο ομάδες ασθενών από τους Habr-Gama et al (μελέτη 1) όπου το ένα σκέλος περιλαμβάνει τους ασθενείς που μετά τη νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία παρουσιάζουν cCR και αποφεύγουν το χειρουργείο μπαίνοντας σε ένα πρόγραμμα αυστηρής παρακολούθησης και το άλλο σκέλος αφορά τους ασθενείς που, μη έχοντας cCR, υποβάλλονται σε ριζική επέμβαση και η παθολογοανατομική έκθεση αναδεικνύει pCR. Το ίδιο πρότυπο ακολουθούν και άλλες μελέτες κυρίως προερχόμενες από τη Νότια Αμερική αλλά όχι μόνο. Στην ανασκόπηση αυτή τα ίδια σκέλη περιλαμβάνει η μελέτη 6. Κάπως διαφορετική είναι η προσέγγιση στη μελέτη 9 όπου το σκέλος της συντηρητικής αντιμετώπισης είναι ίδιος με τις προηγούμενες μελέτες αλλά ο επεμβατικός περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική επέμβαση ανεξαρτήτως σταδίου στην παθολογοανατομική έκθεση. Εντελώς διαφορετική είναι η τακτική στις μελέτες 4 και 8 όπου το επεμβατικό σκέλος περιλαμβάνει ασθενείς που προεγχειρητικά θεωρήθηκε ότι είχαν cCR και παρ' όλα αυτά οδηγήθηκαν σε ριζική επέμβαση, με τη σύγκριση πλέον να αφορά τον ίδιο πληθυσμό (ασθενείς με cCR) με δύο διαφορετικές προσεγγίσεις (χειρουργείο vs watch and wait).

Οι μελέτες που αναλύονται στην ανασκόπηση περιλαμβάνουν διάφορα μεγέθη δείγματος. Το μικρότερο δείγμα ασθενών με cCR που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά βρίσκεται στη μελέτη 3 (5 ασθενείς- πρόκειται για αναδρομική μελέτη όπου κατά την αναζήτηση στοιχείων αναγνωρίστηκαν αυτοί οι πέντε ασθενείς χωρίς να υπάρχει συγκεκριμένο πρωτόκολλο συντηρητικής αντιμετώπισης) ενώ το μεγαλύτερο δείγμα βρίσκεται στη μελέτη 9 (129 ασθενείς από τους οποίους 109 εντάχθηκαν σε σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα του άλλου σκέλους- propensity score matched analysis). Σχετικά με τις μελέτες που περιλαμβάνουν σύγκριση ανάμεσα σε

δύο ομάδες δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσά τους ως προς τα δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία) των ασθενών.

Στην ανασκόπηση περιλήφθηκαν μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με όγκους cT2-4 και cN0-2. Η επιλογή αυτή έγινε προκειμένου στην ανασκόπηση να συμπεριληφθούν ασθενείς που βάσει του σταδίου τους είναι υποψήφιοι να λάβουν προεγχειρητική χημειο/ακτινοθεραπεία με βάση διεθνείς ή τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Η βασική κατηγορία ασθενών που λαμβάνει νεοεπικουρική θεραπεία περιλαμβάνει ασθενείς cT3-4 με ή χωρίς λεμφαδένες και ασθενείς cT2 με ύποπτους λεμφαδένες. Στις ευρύτερες αποδεκτές ενδείξεις χημειο/ακτινοθεραπείας εντάσσονται και ασθενείς cT2N0 (στάδιο I) με πολύ χαμηλούς όγκους όπου η νεοεπικουρική θεραπεία στοχεύει κυρίως στη διάσωση των σφιγκτήρων και για αυτόν το λόγο συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση και αυτοί οι ασθενείς. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν και ασθενείς σταδίου I (cT2N0) που θεωρητικά έπρεπε να προχωρήσουν απευθείας σε ριζική επέμβαση (βλ. “Ενδείξεις προεγχειρητικής θεραπείας” στο “Πρόσθετες θεραπείες” παραπάνω). Οι λόγοι που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία στις συγκεκριμένες μελέτες είναι είτε λόγω δυσμενών χαρακτηριστικών (πχ EMVI +) είτε λόγω της πεποίθησης των ερευνητών ότι αυτή η ομάδα των ασθενών έχει τις περισσότερες πιθανότητες cCR και ένταξης σε πρωτόκολλα watch and wait με τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα (όπως χαρακτηριστικά αναφέρουν οι Habr-Gama et al).

Στις μελέτες που αναλύονται χρησιμοποιήθηκαν κατά κύριο λόγο μακρά σχήματα ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με κάποια φλουοροπυριμιδίνη. Σε ορισμένες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον δόσεις στοχευμένης ακτινοθεραπείας ή διάφοροι συνδυασμοί χημειοθεραπευτικών φαρμάκων χωρίς να είναι δυνατόν να καθοριστεί κατά πόσο επηρέασαν οι διαφορετικές αυτές προσεγγίσεις το τελικό αποτέλεσμα.

Το ζητούμενο σε όλες τις μελέτες που παρουσιάζονται σε αυτήν την ανασκόπηση είναι η πλήρης κλινική ανταπόκριση του ορθικού καρκίνου μετά τη χημειο-ακτινοθεραπεία και η διαχείριση των ασθενών αυτών. Η διαπίστωση της πλήρους κλινικής ανταπόκρισης γίνεται με διάφορα μέσα ενώ πολλοί ερευνητές έχουν καθιερώσει αυστηρά κριτήρια για τον καθορισμό της πλήρους κλινικής ανταπόκρισης (βλ. “Κριτήρια cCR” παραπάνω). Τα μέσα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της κλινικής ανταπόκρισης είναι σε γενικές γραμμές ίδια με αυτά που χρησιμοποιούνται για την προεγχειρητική σταδιοποίηση στις εκάστοτε μελέτες. Έτσι, όλες οι μελέτες περιλαμβάνουν κλινική εξέταση (δακτυλική εξέταση του ορθού) και ενδοσκόπηση, CT (οι περισσότερες για την ανάδειξη συστηματικής νόσου). MRI χρησιμοποιήθηκε στον επανέλεγχο μετά

τη χημειο/ακτινοθεραπεία σε 8 από τις δέκα μελέτες (δεν χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς στις μελέτες 1 και 4 καθώς είναι και οι παλαιότερες της σειράς με τους πρώτους ασθενείς να εντάσσονται στα πρωτόκολλα το 1991) ενώ στη μελέτη 8 αναφέρεται η χρήση της CT πυέλου σε κάποια περιστατικά εναλλακτικά της MRI. Επιπλέον χαρακτηριστικά της MRI χρησιμοποιήθηκαν επιλεκτικά σε κάποιες μελέτες όπως οι ακολουθίες διάχυσης στην MRI (MRI-DWI). Σε αρκετές μελέτες χρησιμοποιήθηκε ο ενδοορθικός υπέρηχος κυρίως ως εναλλακτική της MRI ή συμπληρωματικά προς αυτήν και με βάση τη διαθεσιμότητά του (η χρήση του σε μέρος των ασθενών αναφέρεται στις μελέτες 1, 4 και 8). Σε μία μόνο μελέτη (μελέτη 2) αναφέρεται η χρήση βάσει πρωτοκόλλου σε όλους τους ασθενείς της PET-CT (σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση και την MRI) για τον χαρακτηρισμό της πλήρους κλινικής ανταπόκρισης. Το άλλο αμφιλεγόμενο ζήτημα στην ανάδειξη της cCR είναι η λήψη βιοψιών από την περιοχή όπου προηγουμένως βρισκόταν ο όγκος (βιοψία ουλής, τελαγγειεκτασίας, περιοχής με καθήλωση στη δακτυλική ή δειγματοληπτικές βιοψίες). Από τις μελέτες της ανασκόπησης δύο περιλαμβάνουν υποχρεωτική λήψη βιοψιών πριν τον καθορισμό της κλινικής ανταπόκρισης (μελέτες 1 και 2) ενώ ακόμη δύο αναφέρουν ότι λήφθηκαν βιοψίες επιλεκτικά από κάποιους ασθενείς (μελέτες 4 και 7).

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα μεγαλύτερα ποσοστά cCR αναφέρονται από την ομάδα Habr-Gama (μελέτες 1 και 10). Βέβαια, συγκεκριμένα για τη μελέτη 10 οι συγγραφείς χώρισαν τους ασθενείς που εμφάνισαν cCR σε αυτούς που τη διατήρησαν για τουλάχιστον ένα έτος (50 ασθενείς) και σε αυτούς που υποτροπίασαν πριν το έτος. Με αυτήν την προσέγγιση θα μπορούσαμε να θεωρήσουμε, σύμφωνα πάντα με τους συγγραφείς, ότι το ποσοστό cCR είναι τελικά 55% αντί 67% αν και ο διαχωρισμός αυτός δεν υπάρχει στις άλλες μελέτες και επίσης, παρά τη θεωρητική αιτιολόγηση της επιλογής, το διάστημα του ενός έτους για τον τελικό χαρακτηρισμό της cCR είναι αυθαίρετο.

Σχετικά με τις υποτροπές, οι περισσότερες μελέτες παρουσιάζουν ένα ποσοστό τοπικών υποτροπών στην ομάδα των ασθενών που εντάσσονται στα πρωτόκολλα watch and wait. Στις μελέτες αναφέρονται τόσο τοπικές όσο και συστηματικές υποτροπές. Από τις τοπικές υποτροπές οι περισσότερες ήταν εμφανείς στην κλινική εξέταση (ενδοαυλικές βλάβες) εκτός από τη μελέτη 9 η οποία αναφέρει 44 υποτροπές (στο σύνολο των ασθενών της) 2 εκ των οποίων (5%) βρίσκονταν βαθύτερα του βλεννογόνου (υποβλεννογόνιος και περιοριστικό λίπος), τη μελέτη 5 όπου 1 από τις 4 υποτροπές δεν είχε βλεννογονικές βλάβες και εντοπίστηκε με PET-CT (αφού και η MRI ήταν

αρνητική για υποτροπή) και τη μελέτη 10 στην οποία 1 από τους 18 ασθενείς με πρώιμη υποτροπή (εντός του έτους) ανιχνεύτηκε με MRI.

Ο διαχωρισμός των υποτροπών σε τοπικές και συστηματικές έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς οι περισσότεροι ασθενείς, αν όχι όλοι, με τοπική υποτροπή μπορούν να διασωθούν με κάποιου είδους εκτομή (βλ. “Χειρουργείο διάσωσης και αποτελέσματα” παραπάνω). Όντως, σε πολλές από τις παραπάνω μελέτες διασώζονται όλοι οι ασθενείς με τοπική υποτροπή (π.χ. μελέτη 1 και 5 με 100% διάσωση τοπικών υποτροπών) ενώ οι αιτίες μη διάσωσης είναι η σύγχρονη συστηματική υποτροπή καθώς και η άρνηση χειρουργικής επέμβασης από την πλευρά του ασθενούς ή ακόμη και η αδυναμία επέμβασης λόγω συνοδών προβλημάτων υγείας. Δεν αναφέρεται το είδος της επέμβασης διάσωσης σε όλες της έρευνες, αλλά οι θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν, σε αδρή σειρά φθίνουσας συχνότητας, είναι οι εξής: κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, χαμηλή πρόσθια εκτομή, τοπική ολοτοιχωματική εκτομή, βραχυθεραπεία, επέμβαση Hartmann και υφολική κολεκτομή. Ως προς τα ποσοστά των συνολικών υποτροπών, φαίνεται πως υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις μελέτες, σε κάποιες περιπτώσεις στατιστικά σημαντικές.

Ένα πολύ σημαντικό στοιχείο στις μελέτες για τη συντηρητική αντιμετώπιση των ασθενών με cCR είναι τα αποτελέσματα της προσέγγισης αυτής σε σύγκριση με την κλασική θεραπεία. Πέντε μελέτες (1, 4, 6, 8, 9) περιλαμβάνουν σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα παρακολούθησης και την ομάδα του ριζικού χειρουργείου, με διαφορετικά βέβαια χαρακτηριστικά στο επεμβατικό σκέλος ανάμεσα στις μελέτες. Οι περισσότερες μελέτες δεν καταγράφουν διαφορά σε DFS και OS ανάμεσα στην ομάδα παρακολούθησης και την ομάδα χειρουργείου. Αξίζει όμως να σημειωθούν μερικά στοιχεία. Η μελέτη 6 συγκρίνει την ομάδα παρακολούθησης των ασθενών με cCR με την ομάδα που μετά το χειρουργείο φάνηκε να έχουν pCR. Είναι η μόνη από τις μελέτες σύγκρισης που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση που βρίσκει στατιστικά σημαντική διαφορά στην DFS ανάμεσα στις δύο ομάδες υπέρ του χειρουργείου (60,9% vs 82,8%, $p=0,011$), με τη διαφορά αυτή να μην ισχύει για τους όγκους του κατώτερου ορθού (<5cm). Επίσης, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση. Στον αντίποδα, η μελέτη 9 συγκρίνει την ίδια ομάδα παρακολούθησης με όλους τους χειρουργημένους ασθενείς ανεξαρτήτως παθολογοανατομικού σταδίου. Στη μελέτη αυτή δεν αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική διαφορά σε DFS και OS ανάμεσα στις δύο ομάδες, όμως υπάρχει η αντίθετη τάση, δηλαδή οι δείκτες επιβίωσης της συντηρητικής αντιμετώπισης είναι καλύτεροι. Σε αυτό το σημείο πρέπει να γίνουν δύο παρατηρήσεις. Πρώτον, οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης εισάγουν την “non-regrowth

Disease Free Survival” κι έτσι, δεν υπολογίζουν ως συμβάν την ενδοαυλική υποτροπή στην ομάδα παρακολούθησης, αλλά μόνο της εξωαυλικές, πυελικές και απομακρυσμένες υποτροπές. Δεύτερον, ενώ τα αποτελέσματα από τη σύγκριση των δεικτών επιβίωσης αναφέρονται ως στατιστικά μη σημαντικά, αυτό οφείλεται στην επιλογή των συγγραφέων να ορίσουν ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το $p=0.01$, αντί του συνήθως $p=0,05$ που χρησιμοποιείται σε όλες τις άλλες μελέτες της ανασκόπησης (3y DFS 96%vs 87%, $p=0.024$). Από τις δύο μελέτες που συγκρίνουν χειρουργείο και παρακολούθηση στην ίδια ομάδα ασθενών (ασθενείς με cCR) η μελέτη 8 δεν αναφέρει στατιστικά σημαντικές διαφορές στους δείκτες επιβίωσης ενώ η μελέτη 4 δίνει μόνο τη διάμεση επιβίωση (συνολική και ελεύθερη νόσου) στις δύο ομάδες χωρίς να αναλύει τη μεταξύ τους διαφορά.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσέγγιση των ερευνητών στη μελέτη 10 να διαχωρίσουν τους ασθενείς ανάλογα με το στάδιο T και αν υπολογίσουν χωριστά την επιβίωση στους ασθενείς σταδίου T 2 και T 3/4. Η μελέτη αναφέρει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ελεύθερη τοπικής υποτροπής επιβίωση ανάμεσα σε T2 και T3/4 στη διετία (85% και 53% αντίστοιχα , $p=0,034$) χωρίς ωστόσο να παρατηρείται διαφορά στις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι ερευνητές καταλήγουν μετά πολυπαραγοντική ανάλυση ότι μόνο το στάδιο T επηρεάζει την τοπική υποτροπή στους 12 μήνες.

Τέλος, οι ασθενείς που εντάσσονται σε ένα πρωτόκολλο watch and wait παρακολουθούνται συστηματικά σε μεσοδιαστήματα που αρχικά είναι πολύ μικρά, τα πρώτα 1-2 χρόνια, ενώ αργότερα αραιώνουν σχετικά . Στις μελέτες που παρουσιάστηκαν αναφέρονται διάφορα μέσα παρακολούθησης, από την κλινική εξέταση και την ενδοσκόπηση που περιλαμβάνονται σε όλες τις μελέτες, την απεικόνιση που στις περισσότερες μελέτες είναι MRI ενώ σε κάποιες μελέτες χρησιμοποιείται και CT είτε αποκλειστικά είτε εναλλακτικά . Νεότερες τεχνικές όπως η DWI-MRI και PET-CT χρησιμοποιούνται συμπληρωματικά σε κάποιες μελέτες ενώ σε ελάχιστες από αυτές αποτελούν σταθερή τακτική, όπως η PET-CT στη μελέτη 2. Παρ' όλα αυτά οι τεχνικές αυτές δεν έχουν καθιερωθεί ακόμη ούτε στην προεγχειρητική σταδιοποίηση ούτε σταθερά στην επανεκτίμηση.

Προοπτικές μελέτες σχετικά με τη συντηρητική αντιμετώπιση ασθενών που παρουσιάζουν cCR βρίσκονται σε εξέλιξη, θέτοντας διάφορα ερωτήματα. Κάποιες από αυτές είναι οι μελέτες με αριθμό καταχώρησης στο clinicaltrials.gov NCT01047969, NCT02278653, NCT02008656, NCT02860234, NCT02052921, NCT00952926, NCT01863862. Οι περισσότερες από αυτές τις

μελέτες ξεφεύγουν από την κλασική προσέγγιση του watch and wait με την έννοια της συντηρητικής αντιμετώπισης χωρίς επιπλέον θεραπεία καθώς περιλαμβάνουν χορήγηση χημειοθεραπείας εδραίωσης ή και επικουρικής θεραπείας, παρ' όλα αυτά τα αποτελέσματά τους αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Μόνο μία από αυτές, προερχόμενη από τη Βραζιλία, εξετάζει το κλασικό πρωτόκολλο watch and wait χωρίς επιπλέον θεραπεία (NCT02052921).

Περιορισμοί

Οι περιορισμοί της ανασκόπησης αυτής ξεκινούν ήδη από το σχεδιασμό των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Όπως αναφέρθηκε οι περισσότερες είναι αναδρομικές με ό,τι αυτό συνεπάγεται. Επίσης, κάθε μελέτη έχει δικό της ορισμό για την cCR, διαφορετικό σχήμα χημειο/ακτινοθεραπείας, διαφορετικό μεσοδιάστημα μέχρι την επανεκτίμηση και την ένταξη στο πρωτόκολλο, ενώ οι διαφορές επεκτείνονται και στον τρόπο και το πλάνο παρακολούθησης μετά.

Επιπλέον, πολλές μελέτες θα μπορούσαν επίσης να συμπεριληφθούν, εν όλω ή εν μέρει, αλλά δεν ήταν δυνατή η επικοινωνία με τους συγγραφείς ή τα στοιχεία που απαιτούνταν για την ανασκόπηση δεν αποστάλθηκαν. Ακόμη και στις μελέτες που τελικά συμπεριλήφθηκαν, τα δημοσιευμένα στοιχεία δεν επαρκούσαν για την εκτίμηση όλων των μεγεθών (πχ επιβίωση) από όλες. Κατά συνέπεια περιορίστηκε σημαντικά ο συνολικός αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση σε σχέση με τους ασθενείς που διεθνώς έχουν μπει σε πρόγραμμα watch and wait, ενώ η ετερογένεια των μελετών περιορίζει τη δυνατότητα εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων.

Συμπεράσματα

Το ενδιαφέρον για τη συντηρητική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του ορθού που παρουσιάζουν πλήρη υποστροφή του όγκου μετά τη χημειο-ακτινοθεραπεία είναι μεγάλο και τα πρώτα αποτελέσματα φαίνονται ενθαρρυντικά. Το ποσοστό των ασθενών που μπορούν να ενταχθούν σε κάποιο πρωτόκολλο παρακολούθησης μετά τη χημειο-ακτινοθεραπεία ποικίλουν

στις μελέτες και αυτό ίσως να σχετίζεται τόσο με τα κριτήρια με βάση τα οποία κάθε ερευνητική ομάδα ορίζει την πλήρη κλινική ανταπόκριση ή πιθανά και με το σχήμα της χημειο-ακτινοθεραπείας που προηγήθηκε, κάτι το οποίο μένει να ερευνηθεί και να αναλυθεί συστηματικά. Ανάμεσα στους ασθενείς που τελικά επιτυγχάνουν μία cCR σε μελέτες φαίνεται ότι πιθανά υπάρχουν υπο-ομάδες οι οποίες έχουν καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (ως προς τις υποτροπές ή και τους δείκτες επιβίωσης), όπως για παράδειγμα η ασθενείς με όγκους T2. Μένει να αναγνωριστούν και άλλοι τέτοιοι παράγοντες, προ- ή μετά τη χημειο-ακτινοθεραπεία, οι οποίοι είτε μεμονωμένα είτε συνδυαστικά να συνοδεύονται από καλύτερα αποτελέσματα και πιθανά κάποιοι από αυτούς να έχουν και προβλεπτική αξία ώστε να κατευθύνουν καλύτερα την επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από ένα πρωτόκολλο παρακολούθησης. Τα διάφορα σχήματα παρακολούθησης που παρουσιάζονται στις μελέτες της ανασκόπησης διαφέρουν τόσο στα χρονικά μεσοδιαστήματα των επανελέγχων όσο και στα μέσα που χρησιμοποιούν για να ανιχνεύσουν την υποτροπή. Μία λεπτομερής ανάλυση των επιμέρους σχημάτων πιθανό να αναδείκνυε τα μέσα και το χρόνο της παρακολούθησης που συνδυάζουν άμεση ανίχνευση των υποτροπών και μικρότερο κόστος.

Περίληψη

Εισαγωγή

Η συντηρητική αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού που παρουσιάζει πλήρη κλινική ανταπόκριση στη χημειο-ακτινοθεραπεία έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών. Οι πρώτες συστηματικές καταγραφές ξεκίνησαν το 2004 στη Βραζιλία και έκτοτε πολλά κέντρα έχουν παρουσιάσει σειρές ασθενών με καρκίνο του ορθού. Η ανασκόπηση αυτή έχει στόχο την καταγραφή μεγεθών και στοιχείων σχετικά με αυτήν την προσέγγιση.

Επιλογή μελετών- Μέθοδος

Παρουσιάζονται συνολικά δέκα μελέτες, οι περισσότερες αναδρομικές αν και όχι όλες. Οι μελέτες που παρουσιάζονται αφορούν ασθενείς με καρκίνο του ορθού που έλαβαν νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία και στους οποίους ο όγκος παρουσίασε πλήρη κλινική ανταπόκριση (cCR) με αποτέλεσμα να μην οδηγηθούν στο χειρουργείο αλλά να ενταχθούν σε κάποιο σχήμα στενής παρακολούθησης. Σε κάποιες από αυτές υπάρχει σύγκριση της συντηρητικής και της χειρουργικής αντιμετώπισης. Ανασύρθηκαν από τις μελέτες στοιχεία σχετικά με το ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν cCR, το ποσοστό υποτροπών, τη διάσωση των ασθενών με υποτροπή, και την ελεύθερη υποτροπής επιβίωση. Η ανεύρεση των σχετικών μελετών έγινε με ηλεκτρονική αναζήτηση της βιβλιογραφίας σε ιατρικές βάσεις δεδομένων (MEDLINE, ascopubs, PubMed, Cochrane, Embase) χρησιμοποιώντας σχετικές λέξεις κλειδιά, ενώ διάφορες μελέτες αναγνωρίστηκαν μέσα από τις βιβλιογραφικές παραπομπές των μελετών που αρχικά ανευρέθηκαν και εξετάστηκαν.

Αποτελέσματα

Στις συγκριτικές μελέτες φαίνεται σε γενικές γραμμές πως δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση ανάμεσα σε χειρουργική και συντηρητική αντιμετώπιση, αν και κάτι τέτοιο δεν ισχύει για όλες τις μελέτες που παρουσιάζονται. Αρκετές διαφορές παρατηρούνται και στα αναφερόμενα ποσοστά cCR ανάμεσα στις μελέτες, με το μεγαλύτερο να είναι 67% και το μικρότερο 11,2%, στοιχείο το οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Το συνδυασμένο ποσοστό cCR για τις δέκα μελέτες είναι 20,6%. Οι τοπικές υποτροπές είναι ακόμη ένα σημείο που παρουσιάζει ενδιαφέρον. Στις μελέτες που παρουσιάζονται το μεγαλύτερο ποσοστό είναι 33% και το μικρότερο 2,8%, ενώ το συνδυασμένο

ποσοστό τοπικής υποτροπής για όλες τις μελέτες είναι 18,3% ενώ το συνολικό ποσοστό υποτροπής (τοπικής και συστηματικής) είναι 25%. Τέλος, η συνδυασμένη ελεύθερη τοπικής υποτροπής επιβίωση στην 3ετία υπολογίστηκε στο 83,2% με τις μελέτες να κινούνται ανάμεσα στο 69% και στο 100%.

Συμπεράσματα

Φαίνεται πως η συντηρητική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του ορθού που παρουσιάζουν πλήρη κλινική ανταπόκριση στη χημειο-ακτινοθεραπεία μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική της ριζικής επέμβασης έχοντας πάντα κατά νου ότι συνοδεύεται από περισσότερες τοπικές υποτροπές οι οποίες όμως είναι διασώσιμες χειρουργικά σε ποσοστά που αγγίζουν το 100%. Πιθανά υπάρχουν ομάδες ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν περισσότερο από μία τέτοια προσέγγιση, όπως οι ασθενείς με όγκους T2 ή εν γένει καλά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως ήδη αναφέρεται από κάποιους ερευνητές. Τέλος, απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά τόσο με την ασφάλεια της συντηρητικής αντιμετώπισης όσο και με την ομάδα ή τις ομάδες των ασθενών που είναι οι καταλληλότεροι υποψήφιοι για αυτή την προσέγγιση ώστε να μπορεί η απόφαση για την κατάλληλη θεραπεία να εξατομικεύεται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς.

Abstract

Introduction

Conservative treatment for patients with rectal cancer who present complete clinical response after neoadjuvant chemotherapy is an interesting topic for many researchers. The results of the first organised attempts were published in 2004 in Brazil and many centres worldwide have presented their patient series thereafter. This systematic review will present available data relevant to this approach.

Studies selection-Method

In this review ten studies will be presented, most of which retrospective. All studies are concerned with patients with rectal cancer who presented with complete clinical response of their tumour after neoadjuvant chemo-radiotherapy and consequently avoided surgery and were managed in a watch and wait protocol instead. The data retrieved from these studies include the percentages of patients with cCR and recurrence, salvage therapy after recurrence and recurrence free survival rates. The studies were recognised by searching the medical literature databases (MEDLINE, ascopubs, PubMed, Cochrane, Embase) by using relevant key words while some studies were found in the citation lists of studies or reviews on the subject.

Results

In most but not all the comparative studies included there seems to be no statistically significant difference in survival rates between surgical and conservative treatment. Differences are present in cCR rates, with the highest rate being 67% and the lowest 11,2% a fact attributable to many possible factors. The combined cCR rate among the studies is 20,6%. As far as the local recurrences are concerned, the highest rate reported is 33% and the rate is 2,8% while the combined local recurrence rate is 18,3% and the combined total (local and systemic) recurrence rate is 25%. Finally, the combined 3-year local recurrence-free survival rate is 83,2% with the extremes among the studies being 69% and 100%.

Conclusion

It seems that watch and wait could be a viable alternative to radical resection for rectal cancer patients who present with complete clinical response after neoadjuvant therapy. It should always

be born in mind though that conservative treatment is prone to more local recurrences although most of them are readily salvageable. It is possible that certain patient groups, such as patients with T2 tumours, would benefit more than others from a conservative approach. Finally, further and better organised research is needed to elucidate every aspect of conservative treatment as far as its safety and patient eligibility criteria are concerned.

Βιβλιογραφία

1. Global Cancer Observatory- accessed on November 22, 2018 at "<http://gco.iarc.fr/>
2. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2016;15(1):67–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2015.07.004>
3. Siegel RL, Miller DK, Jemal A, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7–30.
4. Moiel D, Thompson J. Early detection of colon cancer-the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? *Perm J* [Internet]. 2011 [cited 2019 Jan 3];15(4):30–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22319413>
5. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Impact of Screening Colonoscopy on Outcomes in Colon Cancer Surgery. *JAMA Surg* [Internet]. 2013;148(8):747. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamasurg.2013.8>
6. Glynne-Jones R, Brown G. ESMO GUIDELINES. *Ann Oncol*. 2017;21(4):365–9.
7. Galler AS, Petrelli NJ, Shakamuri SP. Rectal cancer surgery: A brief history. *Surg Oncol*. 2011;20(4):223–30.

8. Maeda K, Koide Y, Katsuno H. When is local excision appropriate for “early” rectal cancer? *Surg Today* [Internet]. 2014 Nov 21 [cited 2018 Nov 20];44(11):2000–14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00595-013-0766-3>
9. Brown G. Staging rectal cancer: endoscopic ultrasound and pelvic MRI. *Cancer Imaging* [Internet]. 2008 Oct 4 [cited 2018 Nov 20];8 Spec No(Spec Iss A):S43-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18852080>
10. Burdan F, Sudol-Szopinska I, Staroslawska E, Kolodziejczak M, Klepacz R, Mocarska A, et al. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *Eur J Med Res* [Internet]. 2015 Jan 14 [cited 2018 Nov 20];20(1):4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586770>
11. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. Rectal Cancer. 2018; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-16384-0>
12. Lichliter WE. Techniques in total mesorectal excision surgery. *Clin Colon Rectal Surg* [Internet]. 2015 Mar [cited 2018 Nov 23];28(1):21–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733970>
13. Heald RJ. The “Holy Plane” of rectal surgery. *J R Soc Med* [Internet]. 1988 [cited 2018 Nov 23];81:503–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1291757/pdf/jrsocmed00158-0011.pdf>
14. ascrs guidelines rectal cancer. 2013 [cited 2018 Nov 23]; Available from: www.springer.com.
15. Zeng WG, Liu MJ, Zhou ZX, Wang ZJ. A Distal Resection Margin of ≤ 1 mm and Rectal Cancer Recurrence After Sphincter-Preserving Surgery: The Role of a Positive Distal Margin in Rectal Cancer Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(11):1175–83.

16. Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 Nov 23];19(3):801–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879269>
17. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. [cited 2018 Nov 23];10(1):80–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12513965>
18. Sajid MS. Systematic review of oncological outcomes following laparoscopic vs open total mesorectal excision. *World J Gastrointest Endosc* [Internet]. 2014 May 16 [cited 2018 Nov 23];6(5):209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24891934>
19. Kim HS, Ko S, Oh N. Long-term results of extended intersphincteric resection for very low rectal cancer: a retrospective study. *BMC Surg* [Internet]. 2016 Dec 18 [cited 2018 Nov 20];16(1):21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27090553>
20. Tilney HS, Tekkis PP. Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphincteric resection for low rectal cancer. *Colorectal Dis* [Internet]. 2008 Jan 7 [cited 2018 Nov 20];10(1):3-15; discussion 15-6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-1318.2007.01226.x>
21. Chamlou R, Parc Y, Simon T, Bennis M, Dehni N, Parc R, et al. Long-term Results of Intersphincteric Resection for Low Rectal Cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Nov 23];246(6):916–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043092>

22. Heald RJ. A new solution to some old problems: Transanal TME. *Tech Coloproctol*. 2013;17(3):257–8.
23. Velthuis S, Van Den Boezem PB, Van Der Peet DL, Cuesta MA, Sietses C. Feasibility study of transanal total mesorectal excision. *Br J Surg*. 2013;100(6):828–31.
24. Grumann MM, Noack EM, Hoffmann IA, Schlag PM. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg [Internet]*. 2001 Feb [cited 2018 Nov 20];233(2):149–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176118>
25. Abbas MA. Sphincter preservation for distal rectal cancer: how low is too low? *Am J Clin Oncol [Internet]*. 2008 Apr [cited 2018 Nov 20];31(2):195–8. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000421-200804000-00014>
26. How P, Shihab O, Tekkis P, Brown G, Quirke P, Heald R, et al. A systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision era. *Surg Oncol [Internet]*. 2011;20(4):e149–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2011.05.001>
27. West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the Oncologic Superiority of Cylindrical Abdominoperineal Excision for Low Rectal Cancer. *J Clin Oncol [Internet]*. 2008 Jul 20 [cited 2018 Nov 24];26(21):3517–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541901>
28. Prytz M, Angenete E, Ekelund J, Haglund E. Extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) for rectal cancer--short-term results from the Swedish Colorectal Cancer Registry. Selective use of ELAPE warranted. *Int J Colorectal Dis [Internet]*. 2014 Aug [cited 2018 Nov 24];29(8):981–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950793>

29. Holm T. Controversies in abdominoperineal excision. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(1):93–111.
30. Llen E, Apiteijn K, Arijnen OAMM, Agtegaal RDN, Teup IHS, Heo T, et al. The New England Journal of Medicine PREOPERATIVE RADIOTHERAPY COMBINED WITH TOTAL MESORECTAL EXCISION FOR RESECTABLE RECTAL CANCER Background Short-term preoperative radiotherapy [Internet]. Vol. 345, *N Engl J Med*. 2001 [cited 2018 Nov 21]. Available from: www.nejm.org
31. Li Y, Wang J, Ma X, Li T, Yan Y, Xue C, et al. A review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer [Internet]. Vol. 12, *International Journal of Biological Sciences*. 2016 [cited 2018 Nov 19]. p. 1022–31. Available from: <http://www.ijbs.com>
32. Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M-T, et al. Preoperative Radiotherapy With or Without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203. 2006 [cited 2018 Nov 21]; Available from: www.jco.org
33. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2018 Nov 21];30:1926–33. Available from: www.jco.org/podcasts
34. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 [cited 2018 Nov 21];351(17):1731–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa040694>

35. Duncan W, Smith AN. PREOPERATIVE RADIOTHERAPY IN RECTAL CANCER [Internet]. Vol. 308, The Lancet. 1976 [cited 2018 Nov 21]. p. 364–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1345553/pdf/annsurg00291-0152.pdf>
36. Dagleish T, Williams JMG., Golden A-MJ, Perkins N, Barrett LF, Barnard PJ, et al. [No Title]. J Exp Psychol Gen. 2007;136(1):23–42.
37. Ahmed S, Eng C. Neoadjuvant Strategies: Locally Advanced Rectal Cancer. Clin Colon Rectal Surg. 2017;30(5):383–6.
38. Rödel C, Hofheinz R, Fokas E. Rectal cancer: Neoadjuvant chemoradiotherapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2016;30(4):629–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.06.004>
39. Hofheinz R-D, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2012 Jun [cited 2018 Nov 22];13(6):579–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503032>
40. Allegra CJ, Yothers G, O’Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 Nov 22];107(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374429>
41. Rödel C, Sauer R. Integration of Novel Agents into Combined-Modality Treatment for Rectal Cancer Patients. Strahlentherapie und Onkol [Internet]. 2007 May [cited 2018 Nov 22];183(5):227–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17497093>

42. Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: Initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7): 679–87.
43. Fernández-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: Long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Aug [cited 2018 Nov 22];26(8):1722–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957330>
44. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An Interval >7 Weeks between Neoadjuvant Therapy and Surgery Improves Pathologic Complete Response and Disease-Free Survival in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2008 Oct 4 [cited 2018 Nov 22];15(10):2661–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389322>
45. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Aug [cited 2018 Nov 22];16(8):957–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187751>
46. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GAP, Pålman L, van de Velde CJH, Beets-Tan RGH, et al. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer--the RAPIDO trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2013 Jun

7 [cited 2018 Nov 22];13:279. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23742033>

47. Radu C, Berglund Å, Pählman L, Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer – A retrospective study. *Radiother Oncol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2018 Nov 22];87(3):343–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18093674>
48. São Julião GP, Habr-Gama A, Vailati BB, Araujo SEA, Fernandez LM, Perez RO. New Strategies in Rectal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2017;97(3):587–604.
49. Dedemadi G, Wexner SD. Complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer: To operate or not to operate? *Dig Dis*. 2012;30(SUPPL.2):109–17.
50. Cui J, Fang H, Zhang L, Wu Y-L, Zhang H-Z. Advances for achieving a pathological complete response for rectal cancer after neoadjuvant therapy-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). *Chronic Dis Transl Med* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 24];2:10–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cdtm.2016.06.001>
51. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, Geisler D, Dietz DW, Lavery IC, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer Decreases Distant Recurrence and Could Eradicate Local Recurrence. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2011 Jun 5 [cited 2018 Nov 24];18(6):1590–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21207164>
52. Hahnloser D, Wolff BG, Larson DW, Ping J, Nivatvongs S. Immediate Radical Resection After Local Excision of Rectal Cancer: An Oncologic Compromise? *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2005 Mar [cited 2018 Nov 25];48(3):429–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15747069>

53. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, et al. No Title. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2018 Oct 17];194(2). Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751501011590>
54. Nahas SC, Rizkallah Nahas CS, Sparapan Marques CF, Ribeiro U, Cotti GC, Imperiale AR, et al. Pathologic Complete Response in Rectal Cancer: Can We Detect It? Lessons Learned from a Proposed Randomized Trial of Watch-and-Wait Treatment of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(4):255–63.
55. Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D, Trotti A, Williams B, Barthel JS, et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg* [Internet]. 2001 Sep [cited 2018 Nov 26];234(3):352-8; discussion 358-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11524588>
56. Scully BF, Cooper RC, Sa L-K. Complete Clinical Response in Rectal Adenocarcinoma: Review of Treatment Options. *J Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 26];1:1. Available from: <http://www.imedpub.com/clinical-gastroenterology-and-hepatology/>
57. Mohiuddin M, Marks G, Bannon J. High-dose preoperative radiation and full thickness local excision: a new option for selected T3 distal rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1994 Nov 15 [cited 2018 Nov 25];30(4):845–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7960986>
58. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR, Chan E, Cataldo P, Marcet J, et al. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2018 Nov 25];19(2):384–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21755378>

59. Lim L, Chao M, Shapiro J, Millar JL, Kipp D, Rezo A, et al. Long-term outcomes of patients with localized rectal cancer treated with chemoradiation or radiotherapy alone because of medical inoperability or patient refusal. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Nov 26];50(12):2032–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17896138>
60. Langer B, Tovee EB, Patel S. Radical radiotherapy versus abdominoperineal resection as primary treatment of carcinoma of the lower rectum. *CMAJ*. 1977 Nov; 117:1183-4
61. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva E Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. In: *Annals of Surgery* [Internet]. 2004 [cited 2018 Oct 8]. p. 711–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1356472/pdf/20041000s00016p711.pdf>
62. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, Julião GPS, Proscurshim I, Aguilar PB, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: Are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum*. 2013;56(10):1109–17.
63. Glynne-Jones R, Hughes R. Current Status of the Watch-and-Wait Policy for Patients with Complete Clinical Response Following Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2017;13(1):17–26.
64. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SME, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 [cited 2018 Oct 8];29(35):4633–40. Available from: www.jco.org/

65. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): A propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 8];17(2):174–83. Available from: www.thelancet.com/oncology
66. Heald RJ, Beets G, Carvalho C. Report from a consensus meeting: Response to chemoradiotherapy in rectal cancer - predictor of cure and a crucial new choice for the patient: On behalf of the Champalimaud 2014 Faculty for “Rectal cancer: When NOT to operate.” *Color Dis*. 2014;16(5):334–7.
67. Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, Vailati BB, Ortega C, Fernandez LM, et al. Baseline T Classification Predicts Early Tumor Regrowth after Nonoperative Management in Distal Rectal Cancer after Extended Neoadjuvant Chemoradiation and Initial Complete Clinical Response. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 8];60(6):586–94. Available from: <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.31.1a/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=GPGGFPHPEDDDEEDNNCEKNDGCFFBFAA00&returnUrl=ovidweb.cgi%3F%26Full%2BText%3DL%257cS.sh.22.23%257c0%257c00003453-201706000-00007%26S%3DGPGGFPHPEDDDEEDNNCEKNDGCFFBFAA00&directlink=http%3A%2F>
68. Brooker R. Organ sparing radiotherapy in rectal cancer: definitive chemoradiation is a safe and valid option. In [cited 2018 Oct 10]. Available from: http://www.postersessiononline.com/173580348_eu/congresos/17wcgc/aula/-P_331_17wcgc.pdf
69. Hughes R, Harrison M, Glynn-Jones R. Could a wait and see policy be justified in T3/4 rectal cancers after chemo-radiotherapy? *Acta Oncol (Madr)*. 2010;49(3):378–81.

70. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: Characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(12):1692–8.
71. Sposato LA, Lam Y, Karapetis C, Vatandoust S, Roy A, Hakendorf P, et al. Observation of “complete clinical response” in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: The Flinders experience. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2018;(April):1–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajco.12993>
72. Dalton RSJ, Velineni R, Osborne ME, Thomas R, Harries S, Gee AS, et al. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? *Color Dis* [Internet]. 2012;14(5):567–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-1318.2011.02752.x>
73. Gani C, Bonomo P, Zwirner K, Schroeder C, Menegakis A, Rödel C, et al. Organ preservation in rectal cancer – Challenges and future strategies. *Clin Transl Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Apr [cited 2018 Nov 24];3:9–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S240563081730006X>
74. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic Resonance Imaging–Detected Tumor Response for Locally Advanced Rectal Cancer Predicts Survival Outcomes: MERCURY Experience. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2018 Dec 6];29(28):3753–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876084>
75. Barina A, De Paoli A, Delrio P, Guerrieri M, Muratore A, Bianco F, et al. Rectal sparing approach after preoperative radio- and/or chemotherapy (RESARCH) in patients with rectal cancer: a multicentre observational study. *Tech Coloproctol* [Internet].

2017 [cited 2018 Oct 8];21(8):633–40. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10151-017-1665-1.pdf>

76. Habr-Gama A, São Julião GP, Perez RO. Nonoperative management of rectal cancer: Identifying the ideal patients. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2015;29(1):135–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2014.09.004>
77. Appelt AL, Pløen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jørgensen JCR, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: A prospective observational study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 8];16(8):919–27. Available from: www.thelancet.com/oncology
78. Qian Y, Chin AL, Toesca DAS, Koong AC, Chang DT. Nonoperative Management of Rectal Cancer: A Modern Perspective. *Oncology (Williston Park)* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 26];31(10):e13–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083469>
79. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2018 Nov 26];34(31):3773–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432930>
80. Radu C, Berglund Å, Pahlman L, Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer - A retrospective study. *Radiother Oncol*. 2008;87(3):343–9.
81. Peacock JL, Peacock PJ. *Oxford Handbook of Medical Statistics*. 1st ed. new York: Oxford University Press; 2011.

82. Wei Y, Royston P. Reconstructing time-to-event data from published Kaplan-Meier curves. *Stata J* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Dec 29];17(4):786–802. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29398980>
83. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* [Internet]. 1998 Dec 30 [cited 2018 Dec 30];17(24):2815–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9921604>
84. Yeo SG, Kim DY, Oh JH. Long-term survival without surgery following a complete response to pre-operative chemoradiotherapy for rectal cancer: A case series. *Oncol Lett*. 2013;6(6):1573–6.
85. Seshadri RA, Kondaveeti SS, Jayanand SB, John A, Rajendranath R, Arumugam V, et al. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancers: Can surgery be avoided? *Hepatogastroenterology* [Internet]. 2013 May [cited 2018 Oct 10];60(123):410–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635444>
86. Vaccaro CA, Yazzi FJ, Ojra Quintana G, Santino JP, Sardi ME, Beder D, et al. Cáncer de recto localmente avanzado: Resultados preliminares de la preservación del recto después de quimiorradioterapia neoadyuvante. *Cir Esp*. 2016;94(5):274–9.
87. Araujo ROC, Valadão M, Borges D, Linhares E, De Jesus JP, Ferreira CG, et al. Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 10];41(11):1456–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.08.156>

88. Martens MH, Maas M, Heijnen LA, Lambregts DMJ, Leijtens JWA, Stassen LPS, et al. Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 8]; 108(12):djw171. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/108/12/djw171/2706932>
89. Lai C-LL, Lai M-JJ, Wu C-CC, Jao S-WW, Hsiao C-WW. Rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, or “watch and wait.” *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 9];31(2):413–9. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00384-015-2460-y.pdf>

