



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ - ΠΡΩΚΤΟΥ**

---

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ο ρόλος της επικουρικής χημειοθεραπείας στον καρκίνο του ορθού, έπειτα από νέο-επικουρική χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία και χειρουργική θεραπευτική επέμβαση**

Βεδεράκη Στυλιανή Αικατερίνη  
Ειδικευόμενη Γενικής Χειρουργικής

**ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Μπαλογιάννης Ιωάννης:	Επίκουρος καθηγητής Χειρουργικής Π.Γ.Ν.Α, Επιβλέπων καθηγητής
Κουκούλης Γεώργιος:	Επιμελητής Β Γενικής Χειρουργικής Γ.Ν.Α, Μέλος τριμελούς επιτροπής
Συμεωνίδης Δημήτριος:	Ακαδημαϊκός υπότροφος Χειρουργικής Π.Γ.Ν.Α, Μέλος τριμελούς επιτροπής



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ - ΠΡΩΚΤΟΥ**

---

Importance of adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision in patients with rectal cancer

## Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	5
ΛΕΞΕΙΣ – ΚΛΕΙΔΙΑ.....	5
ABSTRACT .....	6
MESH TERMS: .....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
ΟΡΙΣΜΟΣ .....	9
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	9
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ – ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	10
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ .....	10
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ .....	12
ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	15
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ .....	16
ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΦΙΓΚΤΗΡΑ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΟΠΕΡΙΝΕΪΚΗ ΕΚΤΟΜΗ.....	16
ΟΛΙΚΗ ΕΞΑΙΡΕΣΗ ΤΟΥ ΜΕΣΟ -ΟΡΘΟΥ .....	16
ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	17
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ .....	18
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ .....	21
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	28
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	28
ΣΚΟΠΟΣ.....	29
ΑΝΑΚΤΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ .....	29
ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	29
ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	30
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	30
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	34
ΥΠΟ – ΟΜΑΔΕΣ.....	37
ΥΠΟΟΜΑΔΑ: ΕΥΡΩΠΗ .....	37
ΥΠΟΟΜΑΔΑ: ΑΣΙΑ .....	38
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	40
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	42
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....	43

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ:**

Με την παρούσα διπλωματική εργασία, ολοκληρώνω τις σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών: Χειρουργική παχέος εντέρου και πρωκτού, του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, το οποίο διεξήχθη στην πόλη της Λάρισας.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους καθηγητές του μεταπτυχιακού αυτού προγράμματος, η συμβολή των οποίων ήταν καθοριστική για την εκμάθηση των γνωστικών αντικειμένων που παρακολούθησα.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κύριο Μπαλογιάννη Ιωάννη, επιβλέποντα καθηγητή της παρούσας εργασίας, για τον χρόνο και την καθοδήγηση που μου πρόσφερε, όποτε μου ήταν αναγκαίο, σε κάθε στάδιο της εκπόνησης της εργασίας μου.

Οφείλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους συναδέλφους μου, χάριν στους οποίους μπόρεσα να βρω τον χρόνο για να ολοκληρώσω αυτή την εργασία, καθώς και στον κύριο Νικόλαο Βαΐτση για την βοήθεια του ώστε να κατανοήσω την στατιστική ανάλυση.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, καθώς και τον σύντροφό μου Μιχάλη Χανδρινό, για την υπομονή και την στήριξη καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ – ΣΚΟΠΟΣ:** Ο ρόλος της επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο ορθού που έλαβαν προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία είναι ασαφής από τα μέχρι πρότινος δεδομένα. Η παρούσα μελέτη αναπτύσσεται με την μορφή συστηματικής ανασκόπησης και μετά – ανάλυσης, με σκοπό την απάντηση στο αν διαφέρει η πενταετής συνολική επιβίωση (5-years OS), ή η πενταετής ελεύθερη νόσου επιβίωση (5-years DFS) μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επικουρική χημειοθεραπεία και σε εκείνους που δεν υποβλήθηκαν

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:** Έγινε βιβλιογραφική αναζήτηση στην βάση δεδομένων PubMed για κλινικές δοκιμές, μελέτες κούρτης, αναδρομικές ή προοπτικές. Χρονικά, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση από το 2014, με επιπλέον κριτήριο να είναι δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα. Για την εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης έγινε χρήση του διαγράμματος «χωνιού» (funnel plot). Για τη διενέργεια της μετά - ανάλυσης έγινε χρήση του ελεύθερου λογισμικού Revman5. Επίσης, διεξήχθησαν αναλύσεις σε υπό-ομάδες για την διερεύνηση των πηγών ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Από τις 68 μελέτες που εξετάστηκαν πλήρως ως προς το περιεχόμενό τους, 19 πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής, από τις οποίες οι δέκα είχαν τα κατάλληλα δεδομένα για την μετά – ανάλυση. Λόγω του σημαντικού βαθμού ετερογένειας (76%) καθώς και του διαστήματος εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού δείκτη Odds Ratio (0.95 – 2.95), διενεργήθηκε ανάλυση σε δύο υποομάδες, βάσει της γεωγραφικής προέλευσης των μελετών, την υπό – ομάδα της Ευρώπης και την υπό – ομάδα της Ασίας.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της πενταετούς συνολικής επιβίωσης (30%) στους ασθενείς με καρκίνο ορθού που είχαν υποβληθεί σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία και χειρουργική θεραπευτική επέμβαση και έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία. Ιδιαίτερα υψηλό ήταν και το ποσοστό βελτίωσης της πενταετούς ελεύθερης νόσου επιβίωσης (68%) στην ίδια ομάδα ασθενών. Στην υπό - ομάδα της Ασίας, τα αποτελέσματα ως προς την πενταετή ελεύθερη νόσου επιβίωση ήταν παρόμοια με την βασική μελέτη, με ποσοστό βελτίωσης 60%. Αντίθετα, στην υπό – ομάδα της Ευρώπης, η πιθανότητα πενταετούς ελεύθερης νόσου επιβίωσης στους ασθενείς με καρκίνο ορθού που έλαβαν προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία και υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και τους χορηγήθηκε επικουρική χημειοθεραπεία δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά από τους ασθενείς που δεν έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία.

## ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ

Ολική Εκτομή Μεσοορθού  
Καρκίνος Ορθού  
Επικουρική Χημειοθεραπεία  
Συνολική επιβίωση  
Ελεύθερη Νόσου Επιβίωση

## **ABSTRACT:**

**BACKGROUND:** The role of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer who have received preoperative radiotherapy and / or chemotherapy is unclear from previous data. The present study is conducted in the form of a systematic review and meta-analysis, with the aim of answering whether the five-year overall survival (5-years OS) or the five-year free disease survival (5-years DFS) differs between patients who underwent adjuvant chemotherapy to those who have not undergone it

**METHODS:** A bibliographic research was established in PubMed database for clinical trials and cohort studies, retrospectives or perspectives. The research has been conducted for studies published since 2014, with additional criteria being published in English. The funnel plot diagram was used to estimate the posting error. To perform the meta-analysis, the free software Revman 5 was used. In addition, analyzes were performed in sub-groups to investigate any sources of heterogeneity between the studies.

**FINDINGS:** Of the 68 studies that were fully examined in terms of their content, 19 met the participation criteria, of which ten had the appropriate data for the meta-analysis. Due to the significant degree of heterogeneity (76%) as well as the confidence interval of the Odds Ratio aggregate index (0.95 - 2.95), an analysis was performed on two subgroups, based on the geographical origin of the studies, the sub-group of Europe and the sub-group of Asia.

**CONCLUSION:** Significant improvement in five-year overall survival (30%) was observed in patients with rectal cancer who had undergone preoperative radiotherapy and / or chemotherapy and surgery and received adjuvant chemotherapy. The rate of improvement of the five-year disease free survival (68%) in the same group of patients was particularly high. In the Asian subgroup, the outcomes for five-year disease - free survival were similar to the baseline study, with an improvement rate of 60%. In contrast, in the European subgroup, the probability of a five-year disease – free survival in patients with rectal cancer who received preoperative radiotherapy and / or chemotherapy and underwent surgery and was given adjuvant chemotherapy was not significantly different from those who did not have adjuvant chemotherapy.

## **MESH TERMS:**

TME

Rectal Cancer

Adjuvant Chemotherapy

OS

DFS

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην σημερινή εποχή, ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού αποτελεί την τέταρτη συχνότερη κακοήθεια και το τρίτο συχνότερο αίτιο θανάτου σχετικό με καρκίνο παγκοσμίως. Η νόσος στοχεύει τους μεσήλικες, με το 90% των ασθενών να είναι άνω των πενήντα ετών. Η συχνότητα της νόσου είναι υψηλότερη στις αναπτυγμένες χώρες και πιο συχνή σε άντρες.

Από το σύνολο των περιστατικών με ορθοκολικό καρκίνο, το 25-30% αφορά στον καρκίνο του ορθού. Με βάση τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού οργανισμού ESMO, ο καρκίνος του ορθού βρίσκεται στα 12 εκατοστά από τον δακτύλιο του πρωκτού. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 70 έτη, και το 98% των ασθενών διαγιγνώσκεται με αδενοκαρκίνωμα <sup>(1)</sup>.

Η παγίωση της ενδοσκόπησης κατώτερου πεπτικού ως προληπτική εξέταση σε ασθενείς άνω των 45 ετών, οδηγεί τόσο σε περισσότερες διαγνώσεις της νόσου, όσο και σε καλύτερα στάδια της νόσου στην στιγμή της διάγνωσης.

Η θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του ορθού είναι πολυπαραγοντική, και περιλαμβάνει τόσο την χειρουργική όσο και την χημειοθεραπευτική θεραπεία, και την ακτινοθεραπεία.

Η χειρουργική θεραπεία αποτελεί την βασική θεραπευτική προσέγγιση για την δυνατότητα της ριζικής εξαίρεση της νόσου. Η σύγχρονη χειρουργική τεχνική βασίζεται στην ολική εκτομή του μέσο-ορθού. Ένα άρτιο χειρουργικό παρασκεύασμα περιλαμβάνει, εκτός του όγκου, το σύνολο των επιχώριων λεμφαγγείων, του λεμφαδένας καθώς και τον επιχώριο λιπώδη ιστό. Η υιοθέτηση της συγκεκριμένης χειρουργικής τεχνικής είχε καταλυτικό ρόλο στην μείωση του ποσοστού τοπικής υποτροπής της νόσου.

Οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο, αντιμετωπίζουν σημαντικό κίνδυνο υποτροπής της νόσου αλλά και θανάτου λόγω αυτής. Ο υψηλός κίνδυνος υποτροπής γέννησε την ανάγκη ανάπτυξης, επικουρικών της χειρουργικής εκτομής, θεραπευτικών σχημάτων. Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και η προεγχειρητική χορήγηση χημειοθεραπευτικών σχημάτων αποτελούν σχήματα εκλογής για την αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού. Κρίνεται, δε, επιβεβλημένος ο σχεδιασμός της εκάστοτε νέο-επικουρικής θεραπείας, στο πλαίσιο Ογκολογικού συμβουλίου.

Παρότι η χρήση των νεότερων θεραπειών έχει βελτιώσει σημαντικά τα ογκολογικά αποτελέσματα, τα ποσοστά απομακρυσμένων μεταστάσεων παραμένουν υψηλά. Για τον λόγο αυτό, κρίθηκε σκόπιμη η προσθήκη μετεγχειρητικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων στον εξατομικευμένο σχεδιασμό θεραπείας του εκάστοτε ασθενή.

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες τόσο του Διεθνούς Οργανισμού National Comprehensive cancer network (NCCN), όσο και οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, συστήνουν την προεγχειρητική χημειο /ακτινοθεραπεία με χειρουργική θεραπευτική εκτομή ως την θεραπεία εκλογής

για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού <sup>(2)</sup>. Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία συστήνεται σε μεγάλο βαθμό. Όμως, το κλινικό όφελος του μετεγχειρητικού σχήματος αμφισβητείται. Ενδεικτικό είναι το αποτέλεσμα μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης, [Jean – Francois Bosset (2014): Fluorouracil – based adjuvant chemotherapy after preoperative chemo radiotherapy in rectal cancer: long term results of the EORTC 22921 randomized study] <sup>(3)</sup>, η οποία ανέδειξε βελτίωση στην πενταετή ελεύθερη νόσου επιβίωση, καθώς και στην πενταετή συνολική επιβίωση. Ωστόσο, σε διάστημα δέκα ετών, τα ογκολογικά αποτελέσματα της μελέτης δεν αναδεικνύουν τα ίδια θετικά συμπεράσματα. Λόγω της έλλειψης τυχαιοποιημένων μελετών, από την μέχρι πρότινος βιβλιογραφία, η οποία βασίζεται ως επί το πλείστον σε αναδρομικές μελέτες, τα συμπεράσματα είναι ασαφή.

Ο κύριος σκοπός της εργασίας είναι να βοηθήσει στην εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων ως προς την ύπαρξη οφέλους από την επικουρική χημειοθεραπεία σε ασθενείς που έχουν χορηγηθεί νέο-επικουρική χημειοθεραπεία και έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική χειρουργική εξαίρεση με εκτομή μεσοορθικού λίπους (TME).



## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**ΟΡΙΣΜΟΣ:** Ο ορισμός του καρκίνου του ορθού έναντι του καρκίνου του κόλου βασίζεται στην ανατομία, και δημοσιεύθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες της Εταιρίας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας, το 2012 [ΕΟΠΕ: Κατευθυντήριες οδηγίες για την διάγνωση, θεραπεία, και παρακολούθηση του καρκίνου του παχέος εντέρου] <sup>(4)</sup>. Σύμφωνα με την ΕΟΠΕ, «ανατομικό ορόσημο είναι το πρωκτικό χείλος. Ο όγκος, πέραν της δακτυλικής εξέτασης του ορθού, μετράται με άκαμπτη ή εύκαμπτη ορθοσιγμοειδοσκόπηση, ή πιο πρόσφατα, με προσθήκη αξονικής τομογραφίας ή, κατά προτίμηση, μαγνητικής τομογραφίας.

Οι καρκίνοι του ορθού κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το απώτερο άκρο τους, που μετράται από το πρωκτικό χείλος. Ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία (άκαμπτη έναντι εύκαμπτης ενδοσκόπησης), οι μετρήσεις διαφέρουν. Η ακτινοθεραπεία δεν φαίνεται να επηρεάζει το ποσοστό τοπικής υποτροπής σε καρκίνους ορθού εντοπιζόμενους πέραν των 10 εκ». Ως προς τον διαχωρισμό του ορθού σε ανώτερο, μέσο και κατώτερο, οι οδηγίες αναφέρουν πως με την χρήση άκαμπτου ορθοσκοπίου, το κατώτερο ορθό αφορά στα 5εκ. από το πρωκτικό χείλος, το μέσο ορθό βρίσκεται από τα 5εκ έως τα 10εκ από το πρωκτικό χείλος, ενώ το ανώτερο ορθό εντοπίζεται άνω των 10 εκ. από το πρωκτικό χείλος.

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ:** Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού αποτελεί μια από τις πιο συχνές κακοήθειες. Σύμφωνα με την διεθνή διαδικτυακή πλατφόρμα GLOBOCAN, το 2018, οι ασθενείς που νόσησαν από ορθοκολικό καρκίνο, έφτασαν τους 1.849.518 (αποτελεί το 10,2% του συνόλου των κακοηθειών), ενώ οι θάνατοι από την νόσο υπολογίστηκαν στους 880.792, περίπου το 47% αυτών που νόσησαν <sup>(5)</sup>.

Η κακοήθεια στο ορθό είναι η δεύτερη σε συχνότητα κακοήθεια του ορθοκολικού καρκίνου. Έχει συσχετιστεί με τον σύγχρονο τρόπο ζωής και αφορά κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες. Σύμφωνα με την προαναφερθείσα πλατφόρμα, το 2018, η υψηλότερη επίπτωση καταγράφηκε στην Αυστραλία και την Νέα Ζηλανδία, καθώς και στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης. Παρ' όλα αυτά, η θνησιμότητα καταγράφεται υψηλότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες, με υψηλότερη θνησιμότητα στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη.

Η μέση ηλικία εμφάνισης του καρκίνου του ορθού είναι τα 63 έτη, τόσο στους άντρες, όσο και στις γυναίκες. Η εμφάνιση της νόσου είναι πιο σπάνια σε μεγαλύτερες ηλικίες, ενώ όλο και πιο συχνά παρατηρούνται κρούσματα σε νεότερες ηλικίες.

Στο 95% των κρουσμάτων, ο τύπος του καρκίνου είναι το αδενοκαρκίνωμα. Πολύ σπάνια, κάνουν την

εμφάνισή τους και άλλοι τύποι, όπως τα καρκινοειδή, οι στρωματικοί όγκοι, καθώς και το λέμφωμα. Οι περισσότερες μελέτες στην βιβλιογραφία αναφέρονται κατά κύριο λόγο στο αδενοκαρκίνωμα.

**ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ – ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ:** Ο καρκίνος του ορθού είναι στις περισσότερες περιπτώσεις σποραδικός, και μόνο σε ένα μικρό ποσοστό, της τάξεως του 5%, η νόσος κληρονομείται. Τα ακριβή αίτια ανάπτυξης του καρκίνου του ορθού δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως, ωστόσο ο σύγχρονος τρόπος ζωής και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί.

Η ηλικία αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου στον γενικό πληθυσμό. Άλλος παράγοντας κινδύνου είναι το βάρος του ασθενούς (B.M.I). Ως μεμονωμένος παράγοντας, δεν αποδείχτηκε να είναι κλινικά σημαντικός. Εντούτοις, σε συνδυασμό με το φύλο, το βάρος μοιάζει στατιστικά σημαντικός παράγοντας, με τους υπέρβαρους άντρες να έχουν υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Το κάπνισμα φαίνεται να έχει αρνητικό ρόλο στην ανάπτυξη του ορθοκολικού καρκίνου, με τους βαρείς καπνιστές που έχουν > 50 πακέτα/έτη, να εμφανίζουν συχνότερα την νόσο.

Άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ΟΚΚ (ορθοκολικού καρκίνου) είναι οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, όπως είναι η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα. Η διάρκεια που ένας ασθενής νοσεί από φλεγμονώδη νόσο εντέρου καθώς και η βαρύτητα τη νόσου του, έχουν σημαντικό ρόλο στον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης του ορθοκολικού καρκίνου. Ακόμη, έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση μεταξύ του ορθοκολικού καρκίνου και της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος. Παρατηρήθηκε, όμως, σε ασθενείς που κατανάλωναν 5 μερίδες κόκκινου κρέατος την εβδομάδα, και κυρίως η υπερκατανάλωση αυτή συσχετίστηκε με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και όχι του ορθού. Εν αντιθέσει με το κόκκινο κρέας, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΟΚΚ <sup>(6)</sup>.

**ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ:** Η σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού είναι όμοια με αυτή του παχέος εντέρου, όμως, λόγω της ιδιαίτερης ανατομική θέσης του ορθού (άνω, μέσο και κατώτερο τριτημόριο), οι θεραπευτικές επιλογές διαφέρουν, και είναι ανάλογες του σταδίου της νόσου. Ο καρκίνος του ορθού σταδιοποιείται σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης TNM, καθώς και με άλλα συστήματα σταδιοποίησης, όπως τα συστήματα Dukes και MAC <sup>(4)</sup>.

Πίνακας 1. Ανατομικό στάδιο/προγνωστικές ομάδες					
Στάδιο	T	N	M	Dukes	MAC
<b>0</b>	Tis	N0	M0	–	
<b>I</b>	T1	N0	M0	A	A
<b>I</b>	T2	N0	M0	A	B1
<b>IIA</b>	T3	N0	M0	B	B2
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0	B	B2
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0	B	B3
<b>IIIA</b>	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
<b>IIIA</b>	T1	N2a	M0	C	C1
<b>IIIB</b>	T3T4a	N1/N1c	M0	C	C2
<b>IIIB</b>	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
<b>IIIB</b>	T1–T2	N2b	M0	C	C1
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0	C	C2
<b>IIIC</b>	T3T4a	N2b	M0	C	C2
<b>IIIC</b>	T4b	N1–N2	M0	C	C3
<b>IVA</b>	Any T	Any N	M1a	–	–
<b>IVB</b>	Any T	Any N	M1b	–	–

Πίνακας 2. Πρωτοπαθής όγκος (T)	
<b>TX</b>	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
<b>T0</b>	Καμία ένδειξη όγκου
<b>Tis</b>	In situ καρκίνωμα: ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα ή διήθηση της βασικής μεμβράνης χωρίς επέκταση στη βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα
<b>T1</b>	Ο όγκος διηθεί μέχρι τη βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα ή και τον υποβλεννογόνο χιτώνα
<b>T2</b>	Ο όγκος διηθεί μέχρι τον ιδίως μυϊκό χιτώνα
<b>T3</b>	Ο όγκος διηθεί δια του μυϊκού χιτώνα το περικολικό ή περιοριστικό λίπος
<b>T4a</b>	Ο όγκος διηθεί διαπερνώντας και την επιφάνεια του σπλαγχνικού περιτοναίου
<b>T4b</b>	Ο όγκος διηθεί ή προσκολλάται σε παρακείμενα όργανα ή δομές

Πίνακας 3. Περιοχικοί λεμφαδένες (N)	
<b>NX</b>	Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
<b>N0</b>	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
<b>N1</b>	Μετάσταση σε 1-3 λεμφαδένες
<b>N1a</b>	Μετάσταση σε ένα περιοχικό λεμφαδένα
<b>N1b</b>	Μεταστάσεις σε 2-3 περιοχικούς λεμφαδένες
<b>N1c</b>	Καρκινικές εναποθέσεις(TD) υπορογόνια, στο μεσεντέριο ή στους μη περιτοναιοποιημένους περικολικούς ή περιορθι- κούς ιστούς χωρίς μεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφα- δένες
<b>N2</b>	Μεταστάσεις σε 4 και πλέον περιοχικούς λεμφαδένες
<b>N2a</b>	Μεταστάσεις σε 4-6 περιοχικούς λεμφαδένες
<b>N2b</b>	Μεταστάσεις σε 7 και πλέον περιοχικούς λεμφαδένες

Πίνακας 4. Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)	
<b>M0</b>	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
<b>M1</b>	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
<b>M1a</b>	Απομακρυσμένες μεταστάσεις περιορισμένες σε ένα όργανο ή μια θέση (π.χ. Ήπαρ, πνεύμονας, ωοθήκη, μη περιοχικός λεμφαδένας)
<b>M1b</b>	Μετάσταση σε πέραν του ενός οργάνου ή θέσης

*Πίνακες 1, 2, 3, 4. Πίνακες σταδιοποίησης του καρκίνου του ορθού, Β.Α. Κομπορόζος, 2012  
[Τεκμηριωμένη αντιμετώπιση του ορθοκολικού καρκίνου και του καρκίνου του πρωκτού].*

Τα τελευταία χρόνια, για την βέλτιστη αντιμετώπιση της νόσου, προστέθηκαν προγνωστικοί δείκτες στην μέχρι πρότινος σταδιοποίηση της νόσου.

**ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:** Προγνωστικοί ορίζονται οι παράγοντες που μπορούν να εκτιμήσουν την έκβαση της νόσου σε έναν ασθενή (τοπική υποτροπή, απομακρυσμένη μετάσταση, συνολική επιβίωση), ανεξάρτητα από την θεραπεία που του έχει χορηγηθεί.

Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Παθολόγων έχει δημοσιεύσει στο παρελθόν ένα ολοκληρωμένο άρθρο στο οποίο κατηγοριοποιεί τους προγνωστικούς παράγοντες στον ορθοκολικό καρκίνο <sup>(7)</sup>. Σε αυτό το

άρθρο, οι παράγοντες ταξινομούνται σε 4 κατηγορίες, βάσει των ισχυρών δεδομένων που αποδεικνύουν τον ρόλο των παραγόντων στην νόσο.

Στην κατηγορία I, περιλαμβάνονται οι παράγοντες, η αξία των οποίων έχει αποδειχτεί με βεβαιότητα μέσα από πολλαπλές δημοσιευμένες στατιστικά ισχυρές μελέτες, και χρησιμοποιούνται ευρέως για τον σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου της νόσου. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται: το σύστημα TNM, τα υψηλά προεγχειρητικά επίπεδα καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA), η διήθηση λεμφαγγείων ή αγγειακών κλάδων και η ύπαρξη υπολειπόμενης νόσου μετά από χειρουργική εξαίρεση.

Η κατηγορία II χωρίζεται σε Πα, όπου βρίσκονται παράγοντες που η σημασία τους έχει αποδειχτεί επανειλημμένως, και σε Πβ, όπου ανήκουν οι παράγοντες για τους οποίους υπάρχουν ισχυρά στοιχεία για την σημασία τους, λείπει όμως, ικανός αριθμός μελετών που να το αποδεικνύουν. Στην κατηγορία Πα περιλαμβάνονται η ιστολογική διαφοροποίηση και η κατάσταση των χειρουργικών ορίων στο χειρουργικό παρασκεύασμα, ενώ στην κατηγορία Πβ περιλαμβάνονται, ο ιστολογικός τύπος της νόσου και ιστολογικοί παράμετροι όπως η μικροδορυφορική αστάθεια και η ανοσολογική απόκριση του οργανισμού στον καρκίνο, όπως η απώλεια της ετεροζυγωτίας, η λεμφοκυτταρική διήθηση της νόσου, και η διαμόρφωση των ορίων του όγκου.

Η κατηγορία III αποτελείται από παράγοντες, για την προγνωστική αξία των οποίων γίνονται υποθέσεις, αλλά δεν έχουν δημοσιευτεί αποτελέσματα πολλών μελετών που να την ενισχύουν. Τέτοιοι παράγοντες είναι: μοριακοί προγνωστικοί δείκτες, περιεκτικότητα σε DNA, η διήθηση νεύρων, η μικροαγγειακή πυκνότητα, υδατάνθρακες ή πρωτεΐνες που συνδέονται με τα καρκινικά κύτταρα, ινοβλαστική αντίδραση γύρω από τον όγκο, η νευροενδοκρινής διαφοροποίηση, η φλεγμονώδης αντίδραση και η μιτωτική δραστηριότητα.

Τέλος, στην κατηγορία IV, το Αμερικάνικο Κολλέγιο Παθολόγων ανέφερε τους παράγοντες εκείνους οι οποίοι μελετήθηκαν για την ύπαρξη αξίας τους στον ορθοκολικό καρκίνο, και η αξία τους δεν αποδείχτηκε. Τέτοιοι παράγοντες είναι: η απώλεια αίματος από το ορθό, οι μεταγγίσεις αίματος καθώς και το μέγεθος και η μορφολογία του όγκου. Από τους παραπάνω, οι βασικότεροι προγνωστικοί παράγοντες είναι:

**Υπολειμματική νόσος:** Η παρουσία ή μη υπολειμματικής νόσου, είτε λόγω ατελούς εκτομής, είτε λόγω παρουσίας απομακρυσμένης μετάστασης, αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα.

**Διήθηση λεμφαδένων:** Αποτελεί τον δεύτερο πιο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα μετά την παρουσία υπολειμματικής νόσου.

**Διήθηση λεμφαγγείων / νεύρων:** Η διήθηση των λεμφαγγείων ανήκει στους κακούς προγνωστικούς παράγοντες, διότι προάγει την λεμφογενή διασπορά και μειώνει την επιβίωση. Η περινευρική

διήθηση, σύμφωνα με μελέτες, μειώνει την 5ετή επιβίωση και αποτελεί ανεξάρτητο κακό προγνωστικό δείκτη.

**Ιστολογική διαφοροποίηση:** Έχει αποδειχθεί πως τα χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα έχουν χειρότερη πρόγνωση από τα καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα.

**Περιμετρικό όριο εκτομής (CRM):** Η παρουσία μη διηθημένου περιμετρικού ορίου του παρασκευάσματος αποτελεί σημαντικό προγνωστικό στοιχείο στον καρκίνο του ορθού, ιδίως ως προς την τοπική υποτροπή. Η προγνωστική αξία του CRM αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα από το σύστημα ταξινόμησης κατά TNM.

**Βαθμός υποστροφής του όγκου [Tumor Regression Grade (TRG)]:** Ο βαθμός υποστροφής του όγκου (TRG) αποτελεί προβλεπτικό δείκτη για την ανταπόκριση στην θεραπεία των ασθενών με καρκίνο του ορθού που έλαβαν νέο – επικουρική χημειοθεραπεία και υποβλήθηκαν σε θεραπευτική χειρουργική επέμβαση με την τεχνική της ολικής εξαίρεσης του μεσοορθού <sup>(8)</sup>. Υπάρχουν διάφορα συστήματα ταξινόμησης του βαθμού υποστροφής του όγκου. Δυο από τα πιο συχνά συστήματα είναι των Mandard και Dworak.

#### Σύστημα ταξινόμησης TRG, Dworak

<b>Grade 0</b>	Καμία ανταπόκριση
<b>Grade 1</b>	Ελάχιστη ανταπόκριση (κυρίαρχος ο όγκος με εμφανή ίνωση / αγγειοπάθεια)
<b>Grade 2</b>	Μέτρια ανταπόκριση (κυρίαρχη η ίνωση με λίγες κυτταρικές ομάδες, δύσκολες να εντοπιστούν)
<b>Grade 3</b>	Σχεδόν πλήρης ανταπόκριση (απουσία καρκινικών κυττάρων, παρουσία μόνο ίνωσης ή ακυτταρικών λιμνών βλέννης)
<b>Grade 4</b>	Πλήρης ανταπόκριση

#### Σύστημα ταξινόμησης TRG, Mandard

<b>TRG 1</b>	Πλήρης υποστροφή
<b>TRG 2</b>	Πολύ αραιά υπολειπόμενα καρκινικά κύτταρα, παρουσία ίνωσης
<b>TRG 3</b>	Περισσότερα υπολειπόμενα καρκινικά κύτταρα, παρουσία ίνωσης
<b>TRG 4</b>	Περισσότερα υπολειπόμενα καρκινικά κύτταρα παρά ίνωση
<b>TRG 5</b>	Κανένα σημείο υποστροφής

Εικόνα 1: Συστήματα ταξινόμησης TRG. 1α. Dworak, 1β. Mandard

**ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:** Η αξιολόγηση μοριακών χαρακτηριστικών του ορθοκολικού καρκίνου, για την επίτευξη του βέλτιστου προσδιορισμού της πρόγνωσης, αποτελεί ένα πολύ σημαντικό κομμάτι της έρευνας που διαδραματίζεται γύρω από την συγκεκριμένη νόσο.

Πολλές μεγάλες μελέτες έχουν αποδείξει την συσχέτιση μεταξύ της μετάλλαξης του ογκογονιδίου KRAS και κακής πρόγνωσης. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία μετάλλαξης στο κωδικόνιο 12, της γλυκίνης (G) σε βαλίνη (V) του KRAS στα καρκινώματα σταδίου dukes c έχει συσχετιστεί με ιδιαίτερα επιθετική συμπεριφορά. Ακόμη, η παρουσία μετάλλαξης στο κωδικόνιο 13 έχει συσχετιστεί με 40% μεγαλύτερη πιθανότητα θνητότητας <sup>(9)</sup>.

Τα αποτελέσματα διάφορων μελετών πλέον, δείχνουν μεγάλη συσχέτιση του δείκτη μικρό – δορυφορικής αστάθειας με καλή πρόγνωση στον ορθοκολικό καρκίνο. Η μικρό –δορυφορική αστάθεια εμφανίζεται στους καρκίνους του παχέος εντέρου και του ορθού ως αποτέλεσμα αδρανοποίησης του μηχανισμού επιδιόρθωσης των αταίριαστων βάσεων (mutation mismatch repair). Ένας όγκος χαρακτηρίζεται ως MSI-HIGH όταν δυο ή περισσότερες από τις πέντε μικρό – δορυφορικές αλληλουχίες, όπως ορίζονται από το National Cancer Institute, παρουσιάζουν μετάλλαξη. Ως MSI-LOW χαρακτηρίζονται οι όγκοι στους οποίους η μετάλλαξη αφορά σε μια εκ των μικρό – δορυφορικών αλλοιώσεων. Οι όγκοι που δεν παρουσιάζουν μικρό- δορυφορικές μεταλλάξεις χαρακτηρίζονται ως σταθεροί (MSS) <sup>(10)</sup>.

Το επιθυμητό όσον αφορά την έρευνα γύρω από τους μοριακού μηχανισμούς του ορθοκολικού καρκίνου, είναι να προβλέπει την ανταπόκριση του κάθε ασθενή στα διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Πολλές μελέτες πραγματοποιούνται προς αυτή την κατεύθυνση με σκοπό την δυνατότητα οι ασθενείς να κατηγοριοποιούνται στους ανταποκρινόμενους και μη όσον αφορά στην επικουρική χημειοθεραπεία. Το μονοκλωνικό στοχευμένο αντίσωμα έναντι του EGFR χρησιμοποιείται συχνά σήμερα στους ασθενείς με μεταστατική νόσο. Συγκεκριμένες μεταλλάξεις του KRAS απέδειξαν ότι καθορίζουν την ανταπόκριση των ασθενών στην αντί – EGFR θεραπεία.

Άλλος ένας στόχος της χημειοθεραπείας είναι η τοποϊσομεράση –I, η οποία αναστέλλεται από την ιρινοτεκάνη <sup>(11)</sup>. Η τοποϊσομεράση έχει σημαντικό ρόλο στην αντιγραφή του DNA. Έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδά της έχουν θετική συσχέτιση με την ευαισθησία στην ιρινοτεκάνη, και θεωρούνται προγνωστικά της θετικής ανταπόκρισης στην θεραπεία με ιρινοτεκάνη και οξαλιπλατίνη. Ακόμη, φάνηκε να είναι προγνωστικός δείκτης στην θεραπεία με 5- φθοριοουρακίλη.

Έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος, εντούτοις, απαιτούνται αποτελέσματα πολλών ακόμη μελετών για να επιβεβαιωθεί ο ρόλος των πολυμορφισμών στον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, με απώτερο σκοπό την παραγωγή καλύτερων θεραπευτικών σκευασμάτων με λιγότερες τοξικές παρενέργειες.

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ:** Η διαχείριση του καρκίνου του ορθού είναι πολύπλοκη και πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τον τύπο της θεραπευτικής χειρουργικής εκτομής.

**ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΦΙΓΚΤΗΡΑ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΟΠΕΡΙΝΕΪΚΗ ΕΚΤΟΜΗ:** Η απόφαση μεταξύ των 2 αυτών τεχνικών βασίζεται επί του παρόντος στα προεγχειρητικά κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα <sup>(13)</sup>. Μια χειρουργική επέμβαση διατήρησης σφιγκτήρα απαιτεί την εξασφάλιση ικανού περιφερικού ορίου (<1εκ), καμία συμμετοχή των σφιγκτήρων καθώς και καμία επέκταση του όγκου στον διασφιγκτηριακό χώρο.

Το 2013, δημοσιεύθηκε μια ταξινόμηση των όγκων του κατώτερου ορθού σε 4 υπότυπους, με σκοπό να βοηθήσει το χειρουργό στην απόφαση της βέλτιστης χειρουργικής επέμβασης [Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. Dis Colon Rectum. 2013;56(5):560–7 This clinical and anatomical subclassification of distal rectal cancer provides an excellent guide for optimal surgical management of rectal cancer] <sup>(12)</sup>.

Η ταξινόμηση είναι η εξής: στον τύπο (1) ανήκουν οι όγκοι που απέχουν >1εκ, από τον πρωκτικό δακτύλιο και για τους οποίους μια πολύ χαμηλή πρόσθια εκτομή είναι προτιμώμενη. Στον τύπο (2) ανήκουν οι όγκοι που απέχουν <1εκ., όπου απαιτείται μερική διασφιγκτηριακή εκτομή, ενώ ο τύπος (3) περιλαμβάνει τους όγκους που διηθούν τον έσω σφιγκτήρα και για τους οποίους απαιτείται ολική διασφιγκτηριακή εκτομή. Τέλος, στον τύπο (4) ανήκουν οι όγκοι που διηθούν και τον έξω σφιγκτήρα, οι οποίοι είναι προτιμότερο να αντιμετωπίζονται με κοιλιοπερινεϊκή εκτομή.

Τα τελευταία χρόνια, η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή χωρίζεται σε 3 είδη, την διασφιγκτηριακή, την έξω-ανελεκτηριακή και την ισchioπρωκτική. Οι ενδείξεις για την διενέργεια διασφιγκτηριακής εκτομής είναι το ιστορικό ακράτειας προεγχειρητικά, ο υψηλός κίνδυνος για αναστοματική διαφυγή, η συννοσηρότητα του ασθενή, καθώς και η επιλογή του ασθενή. Η διασφιγκτηριακή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή θεωρείται εναλλακτική της επέμβασης Hartmann. Οι ενδείξεις για έξω-ανελεκτηριακή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή είναι το επαπειλούμενο περιμετρικό όριο (CRM), καθώς και η μικρότερη του 1εκ. απόσταση του όγκου από την οδοντωτή γραμμή. Τέλος, οι ενδείξεις για την διενέργεια ισchioπρωκτικής κοιλιοπερινεϊκής εκτομής περιλαμβάνουν την διήθηση των ανελεκτρίων, του ευθυϊσχιακού λίπους και του περιπρωκτικού δέρματος από τον όγκο, καθώς και η διάτρηση όγκου με παρουσία αποστήματος ή συριγγίου.

**ΟΛΙΚΗ ΕΞΑΙΡΕΣΗ ΤΟΥ ΜΕΣΟ -ΟΡΘΟΥ:** Το 1982, ο καθηγητής R.J.Heald και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν ένα άρθρο – σταθμό στην μετέπειτα χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του



ορθού. Στο άρθρο, οι συγγραφείς ανέλυναν τον σημαντικό ρόλο του μεσοορθού στην πιθανότητα τοπική υποτροπή στον καρκίνο του ορθού <sup>(14)</sup>. Το 1986, σε συνέχεια του προηγούμενου έργου τους, δημοσίευσαν μια μελέτη με τα αποτελέσματά τους, όπου περιέγραφαν πως με την πιο εκτεταμένη εκτομή πέριξ του όγκου, με σύγχρονη εκτομή του μεσοορθού, τα ποσοστά υποτροπής της νόσου παρουσίαζαν άνευ προηγούμενου μείωση <sup>(15)</sup>. Το 1988, ο καθηγητής παρουσίασε στην επιστημονική κοινότητα την τεχνική της ολικής εκτομής του μεσοορθού (TME) <sup>(16)</sup>.

Η τεχνική αυτή βασίζεται στην χειρουργική των εμβρυικών πλάνων, δηλαδή στην εξασφάλιση του διαχωρισμού της σπλαχνικής από την τοιχωματική περιτονία. Ο στόχος είναι ένα άρτιο παρασκεύασμα με ελεύθερα όρια και ακέραιη μεσοορθική περιτονία, στο οποίο περιλαμβάνεται, εκτός του όγκου, το σύνολο των επιχώριων λεμφαγγείων, των λεμφαδένων και του λιπώδους ιστού. Η ογκολογικώς άρτια εκτέλεση της επέμβασης αυτής προϋποθέτει την εκπλήρωση συγκεκριμένων χειρουργικών χρόνων, όπως η υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, 1-2εκατοστά από την έκφυσή της από την αορτή. Η απόσταση αυτή “προστατεύει” τα υπογάστρια νεύρα από οποιαδήποτε κάκωση. Άλλη μια προϋπόθεση είναι η υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντερίου φλέβας, για την πλήρη κινητοποίηση του αριστερού κόλου και την δημιουργία μια αναστόμωσης ελεύθερης τάσης.

Η εκτομή του σιγμοειδούς θεωρείται απαραίτητο βήμα για την ευκολότερη παρασκευή του μεσοορθού. Το παρασκεύασμα εκτιμάται ως προς την αρτιότητα του κυρίως από τον παθολογοανατόμο, ο οποίος ελέγχει το περιμετρικό όριο εκτομής, δηλαδή την επέκταση του όγκου ή την ύπαρξη διηθημένου λεμφαδένα, το οποίο δεν πρέπει να είναι μικρότερο του 1 χιλιοστού.

Στην σημερινή εποχή, η ολική εκτομή του μεσοορθού αποτελεί την τεχνική εκλογής για την χειρουργική εξαίρεση του καρκίνου του ορθού.

**ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ:** Την τελευταία 25ετία άλλαξε, στο σύνολο της, η αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού. Παρά την εξασφάλιση ενός άρτιου χειρουργείου, τα ποσοστά επιβίωσης στα στάδια προχωρημένης νόσου παρέμεναν υψηλά. Για την καλύτερη πρόγνωση της νόσου, προστέθηκε στην αντιμετώπιση της νόσου η προεγχειρητική χορήγηση ακτινοθεραπευτικών σχημάτων. Η χορήγηση νέο-επικουρικής ακτινοθεραπείας πλεονεκτούσε λόγω της επίτευξης υπο-σταδιοποίησης της νόσου, της δημιουργίας μετακτινικής ινώδους κάψας πέριξ του όγκου με αποτέλεσμα την ευκολότερη χειρουργική εξαίρεση, καθώς και λόγω της συχνότερης διατήρησης του σφιγκτήρα <sup>(17)</sup>. Τα οδηγία σημεία ως προς την προσθήκη αυτή αφορούν στα ευρήματα του παθολογοανατόμου από το εκάστοτε παρασκεύασμα. Η διήθηση του περιμετρικού ορίου εκτομής, η ύπαρξη δορυφόρων καρκινικών οζιδίων, η έξω-λεμφαδενική επέκταση του όγκου, η περινευρική

διήθηση, αποτελούν παράγοντες για την απόφαση χορήγησης προ-εγχειρητικής ακτινοθεραπείας <sup>(18)</sup>.

Ως προς τα ογκολογικά αποτελέσματα, η προσθήκη αυτή είχε σημαντικά οφέλη στην ολική επιβίωση (OS), την ειδική νόσου επιβίωση, καθώς και την τοπική υποτροπή. Οι νέοι ασθενείς που άνηκαν σε ομάδα υψηλού κινδύνου, φάνηκε να έχουν περισσότερο όφελος <sup>(19)</sup>. Η προσθήκη της νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας οδήγησε σε μεγαλύτερη υπό-σταδιοποίηση, καθώς και σε αύξηση του ποσοστού πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (PCR) <sup>(20)</sup>.

Περιγράφονται δυο σχήματα νέο-επικουρικής θεραπείας, το βραχύ και το μακρύ σχήμα. Στο βραχύ σχήμα, η πύελος ακτινοβολείται με 25Gy σε πέντε συνεδρίες, σε διάστημα μια εβδομάδος, και ο ασθενής υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση σε λιγότερο από δέκα ημέρες από την τελευταία συνεδρία. Στο μακρύ σχήμα, ο ασθενής υποβάλλεται σε 25-28 συνεδρίες, στις οποίες η πύελος ακτινοβολείται με 45-50 Gy και η χειρουργική επέμβαση λαμβάνει χώρα 4-8 εβδομάδες μετά. Στο μακρύ σχήμα συμπεριλαμβάνεται και η χορήγηση χημειοθεραπευτικών σχημάτων.

Τα προτεινόμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα για την προεγχειρητική θεραπεία στον καρκίνο του ορθού είναι η χορήγηση 5-φθοριουρακίλης (5-FU) ή η χορήγηση καπεσιταμπίνης, με χωρίς την χορήγηση οξαλιπλατίνης <sup>(21)</sup>. Η 5-φθοριουρακίλη χορηγείται ενδοφλεβίως, ενώ η καπεσιταμπίνη είναι ανάλογο της 5-φθοριουρακίλης που χορηγείται από το στόμα. Τα μέχρι πρότινος πρωτόκολλα δεν περιλαμβάνουν την συγχορήγηση οξαλιπλατίνης στις κατευθυντήριες οδηγίες τους.

Στην βιβλιογραφία, υπάρχουν πολλές μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα ως προς την χορήγηση οξαλιπλατίνης, καθώς στις περισσότερες η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ως προς το ποσοστό πλήρους ιστοπαθολογικής ανταπόκρισης το ποσοστό τοπικής ή απομακρυσμένης μετάστασης καθώς και την συνολική επιβίωση είναι διφορούμενη. Παράλληλα, η οξαλιπλατίνη εμφανίζει αυξημένη τοξικότητα και δεν φαίνεται να είναι βοηθητική ως προς την άρτια χειρουργική εξαίρεση του όγκου, την διατήρηση του σφιγκτήρα ή τις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Τελικά, ο συνδυασμός χορήγησης 5-φθοριουρακίλης ή καπεσιταμπίνης με οξαλιπλατίνη συστήνεται στο πλαίσιο εξατομικευμένης θεραπείας για τον κάθε ασθενή.

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ:** Για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού, έχουν δημοσιευτεί και ακολουθούνται κατευθυντήριες οδηγίες από 3 μεγάλους οργανισμούς: την Ευρωπαϊκή Ογκολογική Κοινότητα (ESMO), τον Αμερικάνικο Οργανισμό Ογκολόγων (NCCN), και την Ιαπωνική Κοινότητα για τον Καρκίνο του Παχέος Εντέρου και του Ορθού (JSCCR).

Το 2017, η Ευρωπαϊκή Ογκολογική Κοινότητα (ESMO), δημοσίευσε τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού, βάσει του σταδίου της νόσου <sup>(1)</sup>. Σύμφωνα με την ESMO, σε πολύ πρώιμα στάδια της νόσου, σταδίου T1No, η ακτινοθεραπεία εξ επαφής αποτελεί

εναλλακτική της χειρουργικής εξαίρεσης θεραπεία σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Σε αυτό το στάδιο, προτιμάται η τοπική εκτομή ως χειρουργική τεχνική. Σε στάδια T1-2, N0, καθώς και σε στάδια T3, N0 (ή N1 αν πρόκειται για ανώτερο ορθό) με ελεύθερη την μεσοορθική περιτονία, λόγω του υψηλού ποσοστού υποτροπής και του υψηλού ποσοστού πιθανής συμμετοχής περιοχικών λεμφαδένων, συστήνεται ως θεραπεία εκλογής η ολική εκτομή του μεσοορθού. Σε στάδια T3 (κατώτερο ορθό, ελεύθεροι ανελκτήρες, ελεύθερη μεσοορθική περιτονία), και σε T3, N1-2 (σε μέσο ή ανώτερο ορθό, χωρίς αγγειακή διήθηση), δεν συστήνεται η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία +/- χημειοθεραπεία, εφόσον μπορεί να επιτευχθεί ένα άρτιο παρασκευάσμα μέσω της TME. Σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού και σε δύσκολα εξαιρέσιμους όγκους, συστήνεται η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία +/- χημειοθεραπεία, καθώς αποδείχτηκε πως μειώνει το ποσοστό τοπικής υποτροπής και εξασφαλίζει σε μεγάλο βαθμό R0 εκτομές (επεμβάσεις κατά τις οποίες έχει εκταμεί ολόκληρος ο όγκος επί υγιών ορίων και ο ασθενής είναι ελεύθερος τόσο μακροσκοπικής όσο και μικροσκοπικής νόσου).

Ως προς την μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, οι Ευρωπαϊκές οδηγίες είναι ασαφείς. Αναφέρουν ένα όφελος στην ελεύθερη νόσου επιβίωση όταν οι ασθενείς έλαβαν μετεγχειρητικά 5-φθοριουρακίλη σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη, χωρίς όμως κανένα όφελος στην συνολική επιβίωση. Για τον λόγο αυτό, λόγω έλλειψης περαιτέρω στοιχείων, δεν συμπεριέλαβαν στις οδηγίες τους την χορήγηση μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας.

Το 2018, ο Αμερικάνικος Οργανισμός Ογκολόγων (NCCN), δημοσίευσε με την σειρά του τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του. Σύμφωνα με του Αμερικανούς Ογκολόγους, η περιορισμένη τοπική εκτομή, είναι επαρκής για πρώιμου σταδίου καρκίνους, T1N0, μικρού μεγέθους <3εκ, και καλής διαφοροποίησης, που βρίσκονται εντός 8εκ. από το πρωκτικό χείλος, και δεν φαίνεται να υπάρχει οποιαδήποτε λεμφαδενική συμμετοχή <sup>(2)</sup>. Για όλα τα υπόλοιπα στάδια της νόσου, συστήνεται η χειρουργική εξαίρεση με την τεχνική TME. Ως προς την χειρουργική επέμβαση, για όγκους του μέσου και ανώτερου ορθού, μια χαμηλή πρόσθια εκτομή έως και 4-5εκ κάτωθεν του περιφερικού ορίου του όγκου με την TME τεχνική και την δημιουργία μιας κολοπρωκτικής αναστόμωσης θεωρείται η επέμβαση εκλογής. Για όγκους του κατώτερου ορθού, όπου ο καρκίνος διηθεί τον σφιγκτήρα ή τους ανελκτήρες μυς, καθώς και για όγκους στους οποίους η χειρουργική εξαίρεση με ελεύθερα νόσου όρια θα απειλούσε τα ανωτέρω ανατομικά στοιχεία, η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή θεωρείται η επέμβαση εκλογής.

Ως προς την συστηματική θεραπεία, για καρκίνους σταδίου T3-4, N0-1, η προεγχειρητική θεραπεία (ακτινοθεραπεία), περιλαμβάνεται στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού λόγω του αυξημένου ποσοστού τοπικής υποτροπής σε αυτά τα στάδια. Παρ' όλα αυτά, λόγω της αυξημένης τοξικότητας της ακτινοθεραπείας, σε όγκους χαμηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή, προτείνεται η αποφυγή της

και η άμεση χειρουργική επέμβαση με μετέπειτα χορήγηση χημειοθεραπευτικού σχήματος.

Η σύγχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας προεγχειρητικά, έχει αποδειχτεί ότι βοηθά στην εκρίζωση της μικρομεταστατικής νόσου, καθώς επίσης αυξάνει τα ποσοστά πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης (PCR) και την πιθανότητα διατήρησης του σφιγκτήρα. Για αυτό το λόγο, οι Αμερικάνοι Ογκολόγοι περιγράφουν ως προτεινόμενη προεγχειρητική συστηματική θεραπεία την ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χορήγηση 5-φθοριουρακίλης ή καπεσιταμπίνης.

Οι μέχρι σήμερα μελέτες που έχουν διεξαχθεί στον πληθυσμό που έλαβε προεγχειρητικά άκτινο/χημειοθεραπεία και υποβλήθηκε σε TME εκτομή και έπειτα χορηγήθηκε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, δεν καταλήγουν σε ασφαλή συμπεράσματα ως προς το όφελος της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας σε αυτό τον πληθυσμό. Εντούτοις, ο NCCN συστήνει την χορήγησή της, με τη χρήση των σχημάτων FOLFOX (σχήμα λευκοβορίνης / 5-φθοριουρακίλης/ οξαλιπλατίνης) ή CAPE-OX (σχήμα καπεσιταμπίνης / οξαλιπλατίνης για υψηλού κινδύνου ασθενείς, και 5-φθοριουρακίλη/λευκοβορίνη ή καπεσιταμπίνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είχαν καλή ανταπόκριση με αυτά τα σχήματα σε προεγχειρητική θεραπεία.

Τέλος, το 2019, η Ιαπωνική Κοινότητα για τον Καρκίνο του Παχέος Εντέρου και του Ορθού (JSCCR) δημοσίευσε τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες <sup>(22)</sup>. Ως προς την χειρουργική εξαίρεση του ορθοκολικού καρκίνου, η JSCCR αναφέρει ως απαραίτητο βήμα τον κατάλληλο λεμφαδενικό καθαρισμό, ανάλογα με το στάδιο του καρκίνου. Πιο ειδικά, για τον καρκίνο του ορθού, αναφέρει την ολική εκτομή του μεσοορθού αλλά και την υφολική εκτομή του μεσοορθού (με εξαίρεση του μεσοορθού πιο ειδική για τον εκάστοτε όγκο), ως τις δυο επιτρεπτές χειρουργικές τεχνικές εξαίρεσης.

Τα κριτήρια που αναφέρονται ως απαραίτητα για την διενέργεια εκτομής με διατήρηση του σφιγκτήρα είναι η εξασφάλιση αρνητικού περιμετρικού ορίου, καθώς και η εξασφάλιση της μετεγχειρητικής λειτουργίας του σφιγκτήρα. Στον σχεδιασμό του στρατηγικού πλάνου για την αφαίρεση των όγκων του ορθού, η Ιαπωνική κοινότητα αναφέρει ως απαραίτητο κριτήριο την διατήρηση των νευρικών πλεγμάτων της περιοχής, εφόσον αυτή επιτρέπεται από το βάθος διήθησης του όγκου. Την τοπική εκτομή των όγκων του ορθού, την επιτρέπουν μόνο σε όγκους σταδίου Tis και σε μερικούς T1 όγκους με ελάχιστο βαθμό διήθησης.

Ως προς την χορήγηση μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας, η JSCCR δεν αναφέρει όφελος σε καρκίνους σταδίου 2. Τέλος, οι Ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες δεν περιγράφουν καθόλου την προεγχειρητική χορήγηση χημειοθεραπείας, παρά τις καλές συστάσεις που η θεραπεία βρίσκει στο Αμερικανικό και Ευρωπαϊκό έδαφος. Επομένως, δεν παρέχει καμία οδηγία ως προς το ερώτημα της παρούσας μελέτης, για το αν υπάρχει όφελος χορήγησης χημειοθεραπείας μετεγχειρητικά, σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού που έχουν υποβληθεί σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή / και χημειοθεραπεία και σε θεραπευτική χειρουργική εξαίρεση του όγκου.

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ:** Όπως φάνηκε από τα στοιχεία που αναλύθηκαν παραπάνω, παρόλη την εξέλιξη των χειρουργικών επεμβάσεων και την τεχνική που επικράτησε (ολική εκτομή του μεσοορθού), καθώς και την εξέλιξη στις ποικίλες μορφές θεραπείας, είτε προεγχειρητικά είτε μετεγχειρητικά, τόσο ως προς την ακτινοθεραπεία, όσο και ως προς τα χημειοθεραπευτικά σχήματα, δεν έχει επικρατήσει έως σήμερα μια κοινή οδηγία ως προς το αν ο ασθενής κερδίζει ή όχι από την χορήγηση της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας, όταν προεγχειρητικά έχει υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία ή και σύγχρονη χορήγηση κάποιου χημειοθεραπευτικού σχήματος.

Για τον λόγο αυτό, κρίθηκε σκόπιμη η συγγραφή μιας ερευνητικής μελέτης. Για την ακριβέστερη ανάπτυξη του θέματος της διπλωματικής διατριβής που επιλέχθηκε, κρίθηκε σκόπιμο να αναπτυχθεί ως βιβλιογραφική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση. Ως συστηματική ανασκόπηση ορίζεται η ανασκόπηση μια σαφώς διατυπωμένης ερώτησης, που χρησιμοποιεί συστηματικές και αναπαραγωγικές μεθόδους για τον προσδιορισμό, την επιλογή και την κριτική αξιολόγηση όλων των σχετικών ερευνών, και για την συλλογή και ανάλυση δεδομένων από τις μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση. Η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση βοηθάει στην όσο το δυνατόν καλύτερη καταγραφή των δεδομένων, σχετικών με τα κριτήρια επιλογής των μελετών, για την επίτευξη όσο το δυνατόν πιο ασφαλών συμπερασμάτων, με τον μικρότερο δυνατό βαθμό μεροληψίας, καθώς και για την συγκέντρωση των ακριβέστερων μελετών για την διενέργεια της μετά - ανάλυσης. Για την συγκεκριμένη μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν εννιά αναδρομικές μελέτες και μια τυχαιοποιημένη μελέτη.

Σε μια από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, που συγγράφηκε από τους Gahagan et al. το 2019 <sup>(23)</sup>, μελετήθηκε το όφελος της χορήγησης επικουρικής χημειοθεραπείας με βάση την πλήρη παθολογική ανταπόκριση της νόσου [pCR (pathologic complete response)]. Στην μελέτη αυτή, παρατηρήθηκε πως στην πλειοψηφία των ασθενών που κατάφεραν την πλήρη παθολογική ανταπόκριση, δεν ήταν συχνή η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αξιολογούνται ως ισχυρά, διότι η βάση δεδομένων που χρησιμοποίησε για να εξάγει τους ασθενείς που χρησιμοποίησε, περιλαμβάνει το 70% των ογκολογικών περιστατικών στις Η.Π.Α. Η μελέτη συμπέρανε πως η χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού, που έχουν λάβει νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία / χημειοθεραπεία και θεραπευτική χειρουργική επέμβαση με ολική εξαίρεση του μεσοορθού, έχει βοηθητικό ρόλο, ανεξάρτητα της πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης της νόσου. Ακόμη, έδειξε ότι το μεγαλύτερο όφελος ελάμβαναν οι ασθενείς με μη πλήρη παθολογική ανταπόκριση (non - pCR) και αρνητικούς λεμφαδένες, με ποσοστό 5ετούς συνολικής επιβίωσης που έφτανε το 86 – 87%, ενώ η ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων σε στα στάδια που μελετήθηκαν,

αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για μειωμένο ποσοστό συνολική επιβίωσης. Οι συγγραφείς παρομοίασαν τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο με « μικρό -μεταστατική νόσο», όπου μια συστηματική θεραπεία, όπως η επικουρική χημειοθεραπεία θα ήταν λογικό να έχει καταλυτικό ρόλο στην αντιμετώπισή του.

Το 2018, οι LU et al. <sup>(24)</sup> δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μια αναδρομικής μελέτης που περιελάμβανε ασθενείς με καρκίνο ορθού σταδίου I (T0-2, N0). Από του ασθενείς που δεν έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, 10 4,8% ανέπτυξε τοπική υποτροπή, ενώ από τους ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, το 90,6% ανέπτυξε υποτροπή στην διάρκεια της μελέτης, με τους μισούς ασθενείς να παρουσιάζουν τοπική υποτροπή και τους άλλους μισούς απομακρυσμένη μετάσταση.

Η συγκεκριμένη μελέτη κατέληξε στο ότι ασθενείς με καρκίνο πρώιμου σταδίου (T0-2, N0), που έχουν υποβληθεί σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση, δεν έχουν όφελος από την χορήγηση μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας, ούτε ως προς την συνολική επιβίωση (OS), ούτε ως προς την πενταετή ελεύθερη νόσου επιβίωση (5-DFS). Η πρόγνωση στο στάδιο που μελετήθηκε είναι εξαιρετική, και ανεξάρτητη από την χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας. Η μελέτη αυτή ανέδειξε την αναίτια αύξηση του κόστους θεραπείας από την προσθήκη της επικουρικής χημειοθεραπείας, την αύξηση της τοξικότητας, την χαμηλή συμμόρφωση των ασθενών στην θεραπεία, και τέλος, στην μελέτη φάνηκε πως η προφυλακτική εντεροστομία σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μετεγχειρητικά παρέμεινε περισσότερο, και ως εκ τούτου, οι ασθενείς παρουσίασαν σε μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκή από την στομία, δηλ. παραστοματική κήλη. Παρά τα ενδιαφέροντα αποτελέσματα, η μελέτη αυτή παρουσίαζε πολλούς περιορισμούς. Το δείγμα των ασθενών που περιελάμβανε ήταν αρκετά περιορισμένο και επρόκειτο για μελέτη ενός κέντρου.

Το 2017, στην Γερμανία, δημοσιεύθηκε μια αναδρομική μελέτη των Lichthardt et al <sup>(25)</sup>. Η μελέτη παρακολούθησε τους ασθενείς σε βάθος δεκαετίας. Στην μελέτη, συμπεριέλαβαν ασθενείς με καρκίνο ορθού, οι οποίοι έλαβαν προεγχειρητικά ακτινοθεραπεία και υποβλήθηκαν σε θεραπευτική χειρουργική επέμβαση, ανεξάρτητα με το στάδιο της νόσου την στιγμή της διάγνωσης. Στην ομάδα των ασθενών που κρίθηκαν καταλληλότεροι ώστε να λάβουν χημειοθεραπεία, άνηκαν ασθενείς νεότερης ηλικίας και χαμηλής συννοσηρότητας. Λόγω του μεγάλου χρονικού διαστήματος που παρακολούθησαν τους ασθενείς τους, η μελέτη απέδειξε πως η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας έχει σημαντικό όφελος σε βάθος χρόνου.

Το ιδιαίτερο εύρημα αυτής της μελέτης ήταν το σημαντικά μεγαλύτερο όφελος που είχαν οι ασθενείς από την προσθήκη νέο - επικουρικής χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία, προεγχειρητικά. Ακόμη, μια σημαντική παρατήρηση ήταν πως το όφελος από την επικουρική χημειοθεραπεία φάνηκε να λαμβάνουν οι ασθενείς που είχαν καλή ανταπόκριση στην προεγχειρητική

θεραπεία.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η υπό - σταδιοποίηση της νόσου μετά την χορήγηση νέο – επικουρικής χημειοθεραπείας θα έπρεπε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αλλά και παράγοντα επιλογής των ασθενών που θα έπρεπε να λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία. Η μελέτη είχε αρκετούς περιορισμούς. Ο αριθμός των συμπεριλαμβανομένων ασθενών ήταν ιδιαίτερα μικρός. Τα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα άλλαξαν από την αρχή έως το τέλος της μελέτης, οπότε δεν ήταν εφικτό να βγουν συμπεράσματα ως προς την καταλληλότερη επικουρική αγωγή. Τέλος, η ηλικία δεν χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο επιλογής των περιστατικών, και αυτό αποτέλεσε σφάλμα της μελέτης.

Το 2017, οι SUN et al. <sup>(26)</sup> δημοσίευσαν μια αναδρομική μελέτη στις Η.Π.Α. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στην εν λόγω μελέτη επιλέχθηκαν από Εθνική Βάση Ογκολογικών Δεδομένων [National Cancer Database (NCDB)]. Όλοι οι συμπεριλαμβανόμενοι ασθενείς έπασχαν από καρκίνο του ορθού σταδίου II και III. Και σε αυτή την μελέτη, η ομάδα των ασθενών που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία ήταν νεότερης ηλικίας, με μικρότερη συννοσηρότητα και υψηλότερου κοινωνικοοικονομικού προφίλ. Επίσης, επικουρική χημειοθεραπεία χορηγήθηκε περισσότερο σε ασθενείς με νόσο σταδίου III.

Οι συγγραφείς απέδειξαν πως η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας έχει όφελος σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο ορθού που έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία και υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, ακόμα και μετά από προσαρμογή των δεδομένων ως προς τα δημογραφικά, θεραπευτικά και τα χαρακτηριστικά του όγκου. Ακόμη, φάνηκε έντονη η κοινωνικοοικονομική ανισότητα ως προς την επιλογή των ασθενών στην ομάδα που έλαβε επικουρική χημειοθεραπεία.

Το σημαντικό συμπέρασμα που πρόσφερε η συγκεκριμένη μελέτη είναι το στατιστικά μεγάλο όφελος που είχαν οι ασθενείς με στάδιο νόσου II, από την χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας. Η μελέτη κρίθηκε σημαντική λόγω του μεγάλου αριθμού ασθενών που συμπεριέλαβε ως δείγμα. Το περιοριστικό της στοιχείο ήταν η αδυναμία ανάλυσης των διάφορων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και αν κάποιο θα υπερίσχυε σε όφελος για τους ασθενείς, έναντι των άλλων σχημάτων.

Στην Κίνα, το 2016, οι Zhou et al. <sup>(27)</sup> δημοσίευσαν μια αναδρομική μελέτη με ερευνητικό ερώτημα για τον επωφελούνται οι ασθενείς με πλήρη παθολογική ανταπόκριση από την χορήγηση μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας. Στην μελέτη αυτή συμπεριλήφθησαν ασθενείς με στάδιο νόσου I, II, III. Στην ομάδα που δεν έλαβε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, οι ασθενείς είχαν μικρότερο δείκτη μάζας σώματος [Body Mass Index (BMI)], και περισσότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές. Σε όλους τους ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στην εν λόγω μελέτη, είχε επιτευχθεί πλήρης ανταπόκριση του όγκου μετεγχειρητικά. Σε καμία από τις δυο υπό-ομάδες της μελέτης δεν παρατηρήθηκε τοπική υποτροπή, εντούτοις δυο ασθενείς από την υπό-ομάδα που δεν έλαβε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία

και τρεις ασθενείς από την υπό-ομάδα που έλαβε θεραπεία, παρουσίασαν συστηματική υποτροπή.

Σε αυτή την μελέτη φάνηκε ότι το στάδιο της νόσου αποτελεί ανεξάρτητο κακό προγνωστικό, καθώς μείωνε το ποσοστό πενταετούς ελεύθερης νόσου επιβίωσης και πενταετούς συνολικής επιβίωσης, ανεξάρτητα από τον ο ασθενής είχε λάβει κάποιο χημειοθεραπευτικό σχήμα. Ανεξάρτητος κακός προγνωστικός παράγοντας αποδείχθηκε και η ηλικία, αφού οι ηλικιωμένοι ασθενείς είχαν χειρότερη πρόγνωση, ακόμα και αν είχαν επιτύχει πλήρη παθολογική ανταπόκριση (pCR).

Η συγκεκριμένη μελέτη αμφισβήτησε παρούσα τακτική, δηλαδή την εκ των ουκ άνευ χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως ίσως η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας προσφέρει μεγαλύτερο όφελος στους ασθενείς που εμφανίζουν τους κακούς προγνωστικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν, δηλαδή στους ηλικιωμένους ασθενείς με προχωρημένο στάδιο νόσου, γιατί φάνηκε να μπορεί να ελέγξει καλύτερα την πιθανότητα συστηματικής υποτροπής και να βοηθήσει στην συνολική επιβίωση. Η σημασία των αποτελεσμάτων της μελέτης των Zhou et al. περιορίστηκε από το μικρό δείγμα ασθενών που μελέτησε, αλλά και από το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς προήλθαν από ένα μόνο κέντρο.

Από τις παλαιότερες μελέτες που συμπεριλήφθη στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση, είναι η αναδρομική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2015 από τους Jung et al <sup>(28)</sup>. Το ερευνητικό ερώτημα της συγκεκριμένης μελέτης αφορούσε στο αν η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας είναι απαραίτητη για όλους τους ασθενείς με καρκίνο ορθού, που έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία και χειρουργήθηκαν με την τεχνική της ολικής εξαίρεσης του μεσοορθού. Η βάση δεδομένων που επιλέχθηκε, περιελάμβανε στοιχεία για όλους τους ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση σε κέντρο της Σεούλ, στην Ν. Κορέα. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν να λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία ήταν σημαντικά νεότεροι και είχαν σημαντικά μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος (BMI). Υποτροπή, είτε τοπική είτε απομακρυσμένη μετάσταση, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 20,4% των ασθενών που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, και 34,3 % των ασθενών που δεν τους χορηγήθηκε μετεγχειρητική θεραπεία. Η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Το ίδιο αποτέλεσμα αποδείχθηκε και ως προς την πενταετή ελεύθερη νόσου επιβίωση, ωστόσο, όταν αυτή αναλύθηκε ως προς το παθολογικό στάδιο της νόσου και την λεμφαδενική συμμετοχή, δεν κρίθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των υπό – ομάδων. Και σε αυτή την μελέτη, παρατηρήθηκε η σημαντική μη συμμόρφωση των ασθενών στην χορήγηση χημειοθεραπευτικού σχήματος.

Σημαντικό συμπέρασμα της εν λόγω μελέτης ήταν η σύσταση της επικουρικής χημειοθεραπείας ως ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα. Ο περιορισμός της μελέτης αφορά στο μικρό δείγμα ασθενών που συμπεριέλαβε. Οι συγγραφείς δεν μπόρεσαν να καταλήξουν σε κάποια κατηγορία ασθενών που να μη επωφελείται από την χορήγηση μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας, οπότε η σύστασή τους ήταν



να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς.

Η Κινέζικη αναδρομική μελέτη των Hu et al. <sup>(29)</sup> που δημοσιεύθηκε το 2019, είχε σαν κύριο ερευνητικό ερώτημα το αν η επικουρική χημειοθεραπεία είναι απαραίτητη στους ασθενείς που έχει επιτευχθεί πλήρης παθολογική ανταπόκριση (pCR). Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε ασθενείς που έπασχαν από τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού, σταδίου II και III. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών μετά την θεραπεία ήταν δέκα έτη. Σε αυτή την μελέτη, οι παράμετροι επιλογής των ασθενών ώστε να ανήκουν στην υπό – ομάδα που έλαβε μετεγχειρητική θεραπεία η στην υπό – ομάδα που δεν έλαβε μετεγχειρητική θεραπεία, δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Ως προς την συνολική επιβίωση, οι ασθενείς που είχαν επιτύχει πλήρη παθολογική ανταπόκριση, δεν εμφάνισαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά από την χορήγηση ή μη μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας. Οι συγγραφείς μελέτησαν επιπλέον τους ασθενείς ως προς το χημειοθεραπευτικό σχήμα που έλαβαν μετεγχειρητικά. Και σε αυτή την ανάλυση, δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην συνολική επιβίωση των ασθενών που έλαβαν μετεγχειρητικά μονοθεραπεία με καπεσιταμίνη η σχήμα καπεσιταμίνης / οξαλιπλατίνης (CapeOx), ή των ασθενών που δεν έλαβαν καμία θεραπεία.

Η μελέτη ανέφερε το θετικό περιμετρικό όριο (CRM) και την περί- αγγειακή διήθηση (EMVI) ως ανεξάρτητους κακούς προγνωστικούς παράγοντες, εντούτοις, σε ασθενείς με πλήρη παθολογική ανταπόκριση, ούτε αυτοί οι παράγοντες συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση. Παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα είχαν και όταν μελετήθηκε ο πληθυσμός ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS). Στην συγκεκριμένη μελέτη, δεν αναφέρθηκε καμία τοπική υποτροπή, ενώ το 12,5% των ασθενών που έλαβαν μετεγχειρητικά χημειοθεραπεία και το 11,2% αυτών που δεν έλαβαν, παρουσίασαν απομακρυσμένη μετάσταση (ποσοστά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά).

Μια σημαντική παρατήρηση αυτής της μελέτης ήταν ο χρόνος παρουσίας απομακρυσμένης μετάστασης, με το μεγαλύτερο ποσοστό να εμφανίζεται στους πρώτους δώδεκα μήνες, και τους υπόλοιπους ασθενείς να υποτροπιάζουν στην τριετία. Η μελέτη αυτή κρίθηκε ισχυρή διότι η επιλογή των ασθενών που συμπεριέλαβε έγινε από μια μεγάλη βάση δεδομένων.

Στην Γερμανία, το 2016, οι Garlipp et al. <sup>(30)</sup> δημοσίευσαν μια ακόμη αναδρομική μελέτη με κύριο ερευνητικό ερώτημα το αν υπάρχει μεγαλύτερο όφελος από την χορήγηση πιο εντατικοποιημένου επικουρικού χημειοθεραπευτικού σχήματος στους ασθενείς με καρκίνο ορθού. Οι συγγραφείς επέλεξαν τους ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη, από μια μεγάλη πολυκεντρική βάση δεδομένων. Εδώ, οι ασθενείς μοιράστηκαν σε δυο μεγάλες ομάδες, την Α όπου δεν έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία και την Β, όπου έλαβαν κάποιο χημειοθεραπευτικό σχήμα. Στην συνέχεια, οι ασθενείς της ομάδας Β μοιράστηκαν εκ νέου σε δυο υπό – ομάδες, την Β1, όπου ανήκαν οι ασθενείς που έλαβαν 5-φθοριουρακίλη ή καπεσιταμίνη, και την υπό – ομάδα Β1, όπου στο εκάστοτε χημειοθεραπευτικό σχήμα προστέθηκε η οξαλιπλατίνη. Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) κρίθηκε

σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα B, ενώ ως προς την τοπική υποτροπή, δεν φάνηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά. Στην μελέτη των υπό – ομάδων, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ελεύθερη νόσου επιβίωση από την προσθήκη ή μη της οξαλιπλατίνης στο χημειοθεραπευτικό σχήμα που χορηγήθηκε.

Οι συγγραφείς δεν προώθησαν την προσθήκη της οξαλιπλατίνης στην επικουρική χημειοθεραπεία στην δεδομένη χρονική στιγμή. Τόνισαν, όμως, ότι το δείγμα των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία ήταν αρκετά μικρό, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να εξάγουν ασφαλή συμπεράσματα. Ακόμη, σύστησαν την χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας για την πρόληψη μιας απομακρυσμένης μετάστασης, αφού καμία στατιστική διαφορά δεν συμπεράναν από την προσθήκη ΧΜΘ ως προς την ανάπτυξη τοπικής υποτροπής.

Τέλος, οι συγγραφείς κατέληξαν πως το μεγαλύτερο εμπόδιο στην εξαγωγή παρόμοιων μελετών και την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη επίτευξη κατευθυντήριων οδηγιών, είναι η μη συμμόρφωση των ασθενών στην μετεγχειρητική θεραπεία, ειδικά αφού πρώτα έχουν υποβληθεί και αναρρώσει από ένα μεγάλο και δύσκολο χειρουργείο.

Μια ακόμη αναδρομική μελέτη της παρούσας εργασίας είναι αυτή των Bohlok et al. <sup>(31)</sup>, μια Βέλγικη μελέτη, που δημοσιεύθηκε το 2018. Εδώ συμπεριλήφθησαν ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού, σταδίου II και III. Το κύριο ερευνητικό ερώτημα ήταν η ύπαρξη οφέλους από την χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας και αν αυτό μπορεί να προβλεφθεί από τον βαθμό υποστροφής του όγκου [Tumor Regression Grade (TRG)], ώστε να λειτουργήσει ως παράγοντας επιλογής των ασθενών που θα λάβουν επικουρική θεραπεία.

Στην συγκεκριμένη μελέτη, παρατηρήθηκε ένα ποσοστό της τάξης του 20,27% υποτροπής, με το 6,7% να αφορά σε τοπική υποτροπή, και το 13,2% να αφορά σε απομακρυσμένη μετάσταση. Οι ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία ήταν νεότεροι, με πιο προχωρημένο στάδιο νόσου και μικρότερη έκταση χειρουργικής εξαίρεσης της νόσου. Με βάση την χορήγηση ή μη επικουρικής χημειοθεραπείας στους ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την συνολική επιβίωση ή την ελεύθερη νόσου επιβίωση. Με βάση τον βαθμό υποστροφής του όγκου (TRG), παρατηρήθηκε στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά στους ασθενείς με μεγάλο βαθμό υποστροφής (TRG 0-2), από εκείνους με μικρότερο βαθμό υποστροφής (TRG 3-4), ως προς την συνολική επιβίωση και την ελεύθερη νόσου επιβίωση. Όταν ο βαθμός υποστροφής του όγκου μελετήθηκε ως προβλεπτικός παράγοντας για την χορήγηση χημειοθεραπείας μετεγχειρητικά, δεν φάνηκε όφελος από την προσθήκη επικουρικού χημειοθεραπευτικού σχήματος σε οποιοδήποτε βαθμό υποστροφής του όγκου ούτε ως προς την συνολική επιβίωση, ούτε ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση, επομένως κρίθηκε ακατάλληλος ως προβλεπτικός παράγοντας.

Η μελέτη παρουσίαζε περιορισμούς. Χρησιμοποίησε αρκετά μικρό δείγμα πληθυσμού, επρόκειτο για

αναδρομική μελέτη και, εν τέλει, το δείγμα των ασθενών που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία ήταν αρκετά «εξευγενισμένο».

Η τελευταία μελέτη που συμπεριλήφθηκε στην παρούσα ανασκόπηση και μετά – ανάλυση, διαφέρει από τις υπόλοιπες μελέτες γιατί πρόκειται για τυχαιοποιημένη μελέτη. Η μελέτη αυτή δημοσιεύθηκε στην Γερμανία το 2014 και είναι γνωστή ως PROCTOR – SCRIPT <sup>(32)</sup>. Συγγράφηκε από τους Breugom et al. Η μελέτη αφορούσε σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού, σταδίου II και III. Επρόκειτο για τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 52 νοσοκομεία. Οι ασθενείς μελετήθηκαν κυρίως ως προς την συνολική τους επιβίωση, και δευτερευόντως ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση και την πιθανότητα υποτροπής. Ως προς την συνολική επιβίωση, οι συγγραφείς δεν ανέφεραν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία και σε αυτούς που δεν υποβλήθηκαν σε κανένα επικουρικό χημειοθεραπευτικό σχήμα. Παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα είχαν και ως προς την μελέτη της ελεύθερης νόσου επιβίωσης (DFS).

Ως προς το τελευταίο ερώτημα της μελέτης, το οποίο ήταν η πιθανότητα υποτροπής, είτε τοπική είτε απομακρυσμένης μετάστασης, ούτε σε αυτό δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις δυο ομάδες των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη.

Η μελέτη αυτή είχε δυο βασικούς περιορισμούς. Πρώτον, παρατηρήθηκε μεγάλη αδυναμία συμμόρφωσης των ασθενών στην χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας. Αυτός ο περιορισμός αποδείχτηκε τόσο μεγάλος, ώστε οι συγγραφείς εξαναγκάστηκαν να μην ολοκληρώσουν την προγραμματισμένη παρακολούθηση των ασθενών. Ο δεύτερος περιορισμός που παρουσίασε η εν λόγω μελέτη, ήταν η αδυναμία παρακολούθησης σημαντικού αριθμού των ασθενών που συμμετείχαν και είχαν επιλεχθεί να λάβουν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Ως μετά - ανάλυση ορίζεται η στατιστική εκείνη διαδικασία μέσω της οποίας συνδυάζονται αποτελέσματα από διάφορες και ανεξάρτητες ερευνητικές μελέτες, προκειμένου να απαντηθεί ένα ερευνητικό ερώτημα με ένα κοινό αποτέλεσμα. Η μετά - ανάλυση, σε σύγκριση με όλες τις υπόλοιπες ερευνητικές μεθόδους, κατέχει προέχουσα θέση και τοποθετείται στην κορυφή της πυραμίδας της μεθοδολογίας της έρευνας σε ό,τι αφορά την επιστημονική απόδειξη. Στην ιεραρχική τάξη, μετά τη μετά - ανάλυση, κατατάσσονται οι συστηματικές ανασκοπήσεις. Πρόκειται για ανασκοπήσεις που στοχεύουν στον εντοπισμό, την αξιολόγηση και την περιληπτική σύνοψη εκείνων των μελετών που σχετίζονται με ένα συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα. Μπορεί, χωρίς να είναι απαραίτητο, να περιλαμβάνει και μετά - ανάλυση.

Εν συνεχεία, τοποθετούνται στην πυραμίδα και πάντα σε φθίνουσα τάξη, οι Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (Randomized Clinical Trial, RCT). Είναι κλινικές έρευνες στις οποίες τα άτομα που συμμετέχουν κατανέμονται, σε δύο ή και περισσότερες ομάδες, με τυχαίο τρόπο. Η μία ομάδα (πειραματική) λαμβάνει την παρέμβαση στην οποία εξετάζεται και η άλλη ομάδα (συγκριτική ή ελέγχου) λαμβάνει εικονική ή εναλλακτική παρέμβαση (Placebo).

Ακολουθούν οι μελέτες κοόρτης (Cohort Study). Είναι ένας σχεδιασμός παρατήρησης βάσει του οποίου παρακολουθείται η πορεία μιας ομάδας ατόμων που έχουν κάποιο κοινό χαρακτηριστικό ή εκτίθενται σε κοινό παράγοντα. Το συγκεκριμένο είδος μελέτης χρησιμεύει για να εξακριβώσει το κατά πόσο η έκθεση σε έναν ύποπτο παράγοντα κινδύνου δύναται να προκαλέσει ένα ορισμένο συμβάν.

Στις μελέτες ελέγχου-περιπτώσεων (Case control study), σε αντίθεση με τις μελέτες κοόρτης όπου τα υπό μελέτη υποκείμενα ταξινομούνται σύμφωνα με την έκθεση, ή μη, σε κάποιον αιτιολογικό παράγοντα, η ταξινόμηση σε ομάδες γίνεται βάσει της έκβασης. Μελέτες τέτοιου είδους εξετάζουν κατά πόσο ένας ύποπτος αιτιολογικός παράγοντας διαφέρει ανάμεσα στις ομάδες.

Τέλος, κατατάσσονται οι Σειρές Περιπτώσεων (Case Series). Σε αυτού του είδους τις μελέτες γίνεται μία περιγραφική, μόνο, ανάλυση μιας σειράς ανθρώπων είτε που έχουν μία νόσο ή που είναι εκτεθειμένοι σε κάποιον παράγοντα. Σε αυτές τις μελέτες δεν υπάρχει ομάδα σύγκρισης ή ελέγχου.

Τα τελευταία 20 χρόνια ο αριθμός των δημοσιευμένων μετά - αναλύσεων ακολουθεί μία εκθετική αύξηση. Οι πρώτες προσπάθειες, σε θεωρητικό τουλάχιστον επίπεδο, του συνδυασμού αποτελεσμάτων από διαφορετικές μελέτες ξεκίνησαν κατά τον 17<sup>ο</sup> αιώνα με πρωτοπόρο τον μαθηματικό Pascal. Όμως, η χρήση της μετά - ανάλυσης άρχισε να διαδίδεται μόλις τον 20<sup>ο</sup> αιώνα. Η πρώτη δημοσιευμένη μετά - ανάλυση έγινε το 1940.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του κατά πόσο είναι χρήσιμο εργαλείο η επικουρική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του ορθού, όταν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση.

Τα ερευνητικά ερωτήματα της μετά - ανάλυσης είναι:

1. Διαφέρει η 5-ετής συνολική επιβίωση (Overall Survival 5-years, 5-years OS) ανάμεσα στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επικουρική χημειοθεραπεία, στον καρκίνο του ορθού, και σε εκείνους που δεν υποβλήθηκαν;
2. Διαφέρει η 5-ετής ελεύθερη-νόσου επιβίωση (Disease-Free Survival 5-years, 5-years DFS) ανάμεσα στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επικουρική χημειοθεραπεία, στον καρκίνο του ορθού, και σε εκείνους που δεν υποβλήθηκαν;

**ΑΝΑΚΤΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ:** Η βιβλιογραφική αναζήτηση έγινε στο Pubmed. Αναζητήθηκαν κλινικές δοκιμές και μελέτες κοόρτης, αναδρομικές ή προοπτικές. Ως λέξεις κλειδιά ορίστηκαν οι «rectal cancer», «adjuvant chemotherapy», «survival analysis» σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς. Χρονικά αναζητήθηκαν οι δημοσιευμένες μελέτες της τελευταίας εξαετίας και με, επιπλέον, κριτήριο να είναι δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα.

**ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ:** Τα δεδομένα από κάθε μελέτη συλλέχθηκαν έτσι ώστε να ικανοποιείται ο σκοπός της μετά - ανάλυσης. Συγκεκριμένα, για κάθε μελέτη που επιλέχθηκε έγινε καταγραφή των εξής μεταβλητών:

- α) τύπος μελέτης,
- β) χώρα διεξαγωγής της έρευνας,
- γ) απόλυτος αριθμός ασθενών,
- δ) 5-years OS (απόλυτος αριθμός), και
- ε) 5-years DFS (απόλυτος αριθμός).

Στις μελέτες όπου υπήρχε καταγραφή μόνο του ποσοστού των δεικτών «5-years OS» και «5-years DFS», χωρίς τον απόλυτο αριθμό των συμβάντων, έγινε υπολογισμός του τελευταίου μέσω του του γινομένου του ποσοστού με τον συνολικό αριθμό ασθενών σε κάθε μία από της μελετώμενες ομάδες (Ομάδα παρέμβασης: επικουρική χημειοθεραπεία, Ομάδα ελέγχου: μη επικουρική θεραπεία).

**ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ:** Για την εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης έγινε χρήση του διαγράμματος «χωνιού» (funnel plot). Πρόκειται για ένα γράφημα που αναπαριστά γραφικά τη διασπορά των μελετών που συγκροτούν τη μετά - ανάλυση. Στην περίπτωση μη ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης η κατανομή των διάφορων μελετών, γύρω από την κεντρική τάση του υπό μελέτη φαινομένου, έχει τη μορφή ανεστραμμένου χωνιού. Οι μελέτες που αποτελούνται από μεγαλύτερο δείγμα -και συνεπώς με υψηλότερη ακρίβεια- συσσωρεύονται στην κορυφή του χωνιού. Από την άλλη, οι μελέτες με μικρότερο αριθμό δείγματος συναθροίζονται ομοιόμορφα στη βάση του χωνιού. Έτσι, στις μελέτες που υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης το funnel plot εμφανίζεται ασύμμετρο.

Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό μιας μετά - ανάλυσης είναι ο βαθμός ετερογένειας των μελετών που συμμετέχουν. Η εκτίμηση της ετερογένειας γίνεται με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας  $Q$  και του δείκτη  $I^2$ . Όσον αφορά τη δοκιμασία  $Q$ , πρόκειται για έναν έλεγχο  $\chi^2$  ετερογένειας με βαθμούς ελευθερίας  $n-1$ . Ο δείκτης  $I^2$  είναι ένας πιο ακριβής τρόπος αξιολόγησης του βαθμού ετερογένειας. Είναι ένας δείκτης που περιγράφει το ποσοστό που αποκλίνουν οι μελέτες μεταξύ τους. Λαμβάνει τιμές από 0 έως 100%. Τιμή μεγαλύτερη από 75% υποδηλώνει ετερογένεια υψηλού επιπέδου. Επιπλέον, ο συγκεκριμένος δείκτης επηρεάζεται σε μικρότερο βαθμό από το μέγεθος του δείγματος των μελετών όσο και από το πλήθος τους.

Εν συνεχεία, μετά την ανάλυση επί του συνόλου των μελετών, και σε περίπτωση υψηλού επιπέδου ετερογένειας, διενεργείται ανάλυση υποομάδων (subgroup analysis).

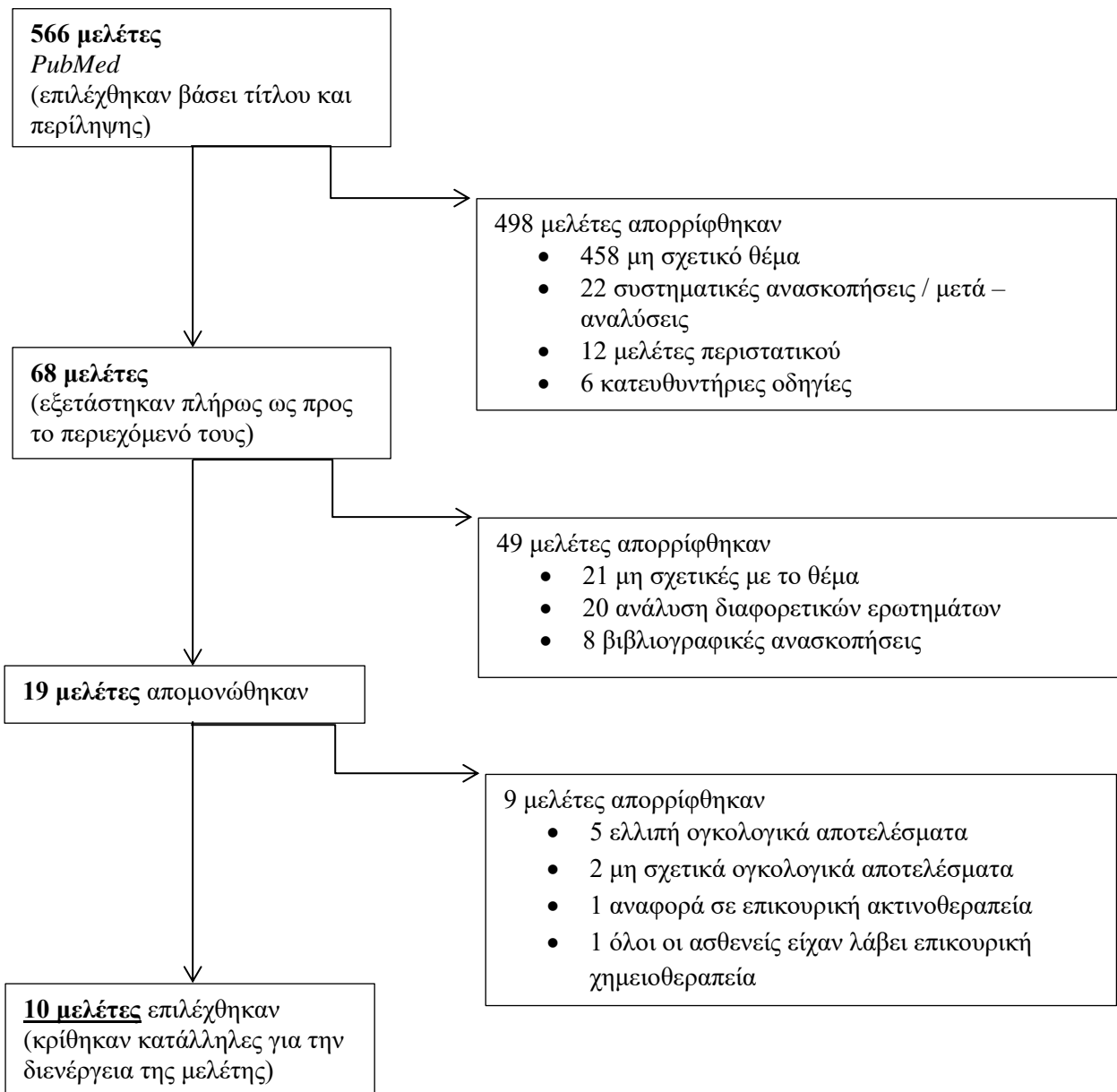
Για τη διενέργεια της μετά - ανάλυσης έγινε χρήση του ελεύθερου λογισμικού Revman 5. Η ελάχιστη τιμή του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας,  $p$ -value, σε όλες τις στατιστικές δοκιμασίες ορίστηκε στο 5%.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η ηλεκτρονική βιβλιογραφική αναζήτηση κατέληξε, αρχικά, σε 566 μελέτες. Από αυτές, 498 απορρίφθηκαν λόγω του ότι δεν ήταν σχετικές με το ερευνητικό ερώτημα ή αφορούσαν σε αφηγηματικές ή άλλου τύπου ανασκοπήσεις. Στην συνέχεια, μελετήθηκαν εκτενέστερα οι εναπομείνουσες 68 μελέτες, εκ των οποίων απορρίφθηκαν αρχικώς οι 49 γιατί κρίθηκαν μη σχετικές με το θέμα ή αφορούσαν σε άλλου τύπου ανασκοπήσεις.

Από τις τελικές 19 μελέτες που κρίθηκαν ως κατάλληλες για την χρήση τους στην εργασία, μία μελέτη απορρίφθηκε διότι αναφέρονταν σε επικουρική ακτινοθεραπεία. Άλλες δύο μελέτες δεν χρησιμοποιήθηκαν στη μετά - ανάλυση γιατί τα ογκολογικά αποτελέσματα των μελετών ήταν μη σχετικά, και άλλη μια μελέτη επειδή περιοριζόταν στο να μελετάει την μετεγχειρητική χημειοθεραπεία μόνο σε ένα στάδιο της νόσου, στο οποίο δεν αναφερόταν καμία άλλη μελέτη. Επιπλέον τέσσερις μελέτες απορρίφθηκαν γιατί τα στοιχεία που δημοσίευαν για τα ογκολογικά τους

αποτελέσματα ήταν ελλιπή. Μία, ακόμη, μελέτη απορρίφθηκε γιατί επικεντρωνόταν στο πότε έλαβαν οι ασθενείς την χημειοθεραπεία μετά το χειρουργείο, οπότε στην συγκεκριμένη μελέτη όλοι είχαν λάβει χημειοθεραπεία.

Κατά την όλη διαδικασία αποκλείστηκαν 556 δημοσιεύσεις, οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια αποκλεισμού, με αποτέλεσμα να αναγνωριστούν 10 μελέτες που αποτέλεσαν το τελικό δείγμα της μετά - ανάλυσης. Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται, συγκεντρωτικά, τα χαρακτηριστικά των δέκα μελετών που εισήλθαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση / μετά - ανάλυση.

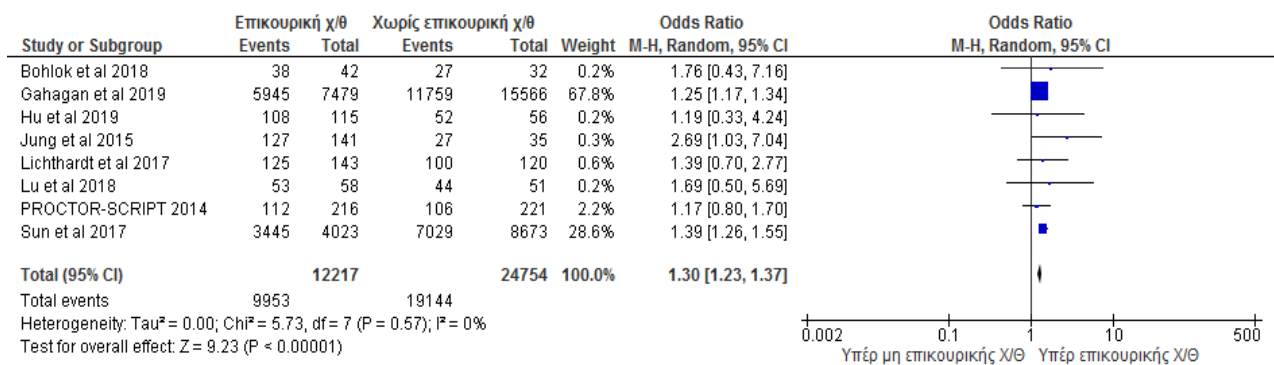


Πίνακας 5. Διαδικασία επιλογής μελετών



ΜΕΛΕΤΗ	Bohlok et al	Lu et al	Hu et al	Jung et al	PROCTO R-SCRIPT	Gahagan et al	Lichthardt et al	Sun et al	Zhou et al	Garlipp et al
ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	Αναδρομική	Αναδρομική	Αναδρομική	Αναδρομική	Τυχαίοποιημένη	Αναδρομική	Αναδρομική	Αναδρομική	Αναδρομική	Αναδρομική
ΧΩΡΑ	ΒΕΛΓΙΟ	ΚΙΝΑ	ΚΙΝΑ	Ν. ΚΟΡΕΑ	ΓΕΡΜΑΝΙΑ	ΗΠΑ	ΓΕΡΜΑΝΙΑ	ΗΠΑ	ΚΙΝΑ	ΓΕΡΜΑΝΙΑ
ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	2018	2018	2019	2015	2014	2019	2017	2017	2016	2016
ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	2007-2014	2005-2014	2006-2016	2006-2011	2000-2013	2006-2013	1992-2013	2006-2012	2005-2013	2005-2010
ΣΤΑΔΙΟ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΟΡΘΟΥ	2/3	1	2/3	1/2/3	2/3	2/3	0/1/2/3	2/3	1/2/3	1/2/3
ΔΟΣΗ ΑΚΘ	45-50Gy	42-50Gy		44Gy	45-50Gy				50Gy	
ΜΤΧ ΧΜΘ ΣΧΗΜΑ	FOLFOX, Capecitabine, 5FU+leucovorin	Capecitabine, CAPOX, FOLFOX, SOX		5FU-FA	5FU-LV or Capecitabine		5FU-FA, Capecitabine, FOLFOX/FOLFIRI		CapeOX, FOLFOX, Capecitabine	5FU, Capecitabine, FOLFOX
ΤΥΠΟΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟΥ	ΧΠΕ, ΚΠΕ (ΤΜΕ)	ΧΠΕ, ΚΠΕ (ΤΜΕ)		ΧΠΕ, ΚΠΕ, κ.α	ΧΠΕ, ΚΠΕ (ΤΜΕ)	ΧΠΕ, ΚΠΕ	ΧΠΕ, ΚΠΕ	ΧΠΕ, ΚΠΕ	ΧΠΕ, ΚΠΕ	ΧΠΕ, ΚΠΕ (ΤΜΕ)
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (ΧΜΘ / (-) ΧΜΘ)	74 (42 / 32)	109 (58 / 51)	171 (115 / 56)	176 (141 / 35)	437 (216 / 221)	23045 (7479 / 15566)	263 (143 / 120)	12696 (4023/8673)	40 (19/21)	1497 (928/569)
5-years OS (ΧΜΘ / (-) ΧΜΘ)	38 / 27	53 / 44	108 / 52	127 / 27	112 / 106	5945 / 11759	125/100	3445 / 7029		
5-years DFS (ΧΜΘ / (-) ΧΜΘ)	33 / 27	47 / 38	100 / 49	110 / 22	91 / 82				17/15	188/34

**Πίνακας 6.** Χαρακτηριστικά των 10 μελετών της παρούσας εργασίας. OS: overall survival (συνολική επιβίωση), DFS: disease free survival (ελεύθερη νόσου επιβίωση), ΧΠΕ: χαμηλή πρόσθια εκτομή, ΚΠΕ: κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, ΤΜΕ: total mesorectal excision (ολική εκτομή του μεσοορθού), FOLFOX: συνδυασμός λευκοβορίνης, φθοριοουρακίλης, οξαλιπλατίνης, FOLFIRI: συνδυασμός λευκοβορίνης, φθοριοουρακίλης, ιρινοτεκάνης, CapeOX: συνδυασμός καπεσιταμπίνης, οξαλιπλατίνης, 5FU-FA: συνδυασμός 5-φθοριοουρακίλης, λευκοβορίνης, ΑΚΘ: ακτινοθεραπεία, ΧΜΘ: χημειοθεραπεία.



## ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

**Διαφέρει η 5-ετής συνολική επιβίωση (Overall Survival 5-years, 5-years OS) ανάμεσα στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επικουρική χημειοθεραπεία, στον καρκίνο του ορθού, και σε εκείνους που δεν υποβλήθηκαν;**

Τόσο η δοκιμασία ( $\chi^2(7) = 5.73$ ,  $p = .570$ ) και ο δείκτης  $I^2$  (0%), όσο και η μελέτη της διασποράς των επιμέρους αποτελεσμάτων (funnel plot), συνηγορούν σε ισχυρή ομοιογένεια μεταξύ των μελετών.

Ενώ τα διαστήματα εμπιστοσύνης όλων των μεμονωμένων μελετών, πλην εκείνης των Sun et al, διασχίζουν το όριο-χωρίς-αποτέλεσμα (Odds Ratio = 1) που δεν αντιπροσωπεύει σημαντικές διαφορές, το διάστημα εμπιστοσύνης της συνοπτικής εκτίμησης (σχήμα διαμαντιού, μαύρου χρώματος) βρίσκεται εξ ολοκλήρου στα δεξιά της γραμμής-χωρίς αποτέλεσμα που αντιπροσωπεύει στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πενταετή συνολική επιβίωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επικουρική χημειοθεραπεία έναντι των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν ( $Z = 9.23$ ,  $p < .001$ ).

Συγκεκριμένα ο δείκτης Odds Ratio (λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα ενδεχόμενο) αποτυπώνεται στο 30% (CI 95%: 1.23 – 1.37) υπέρ των ασθενών που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία. Δηλαδή, η πιθανότητα πενταετούς επιβίωσης ενός ασθενή, με καρκίνο του ορθού που έχει υποβληθεί σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση, που του χορηγήθηκε επικουρική χημειοθεραπεία είναι 30% μεγαλύτερη από έναν αντίστοιχο ασθενή που δεν έλαβε επικουρική χημειοθεραπεία.

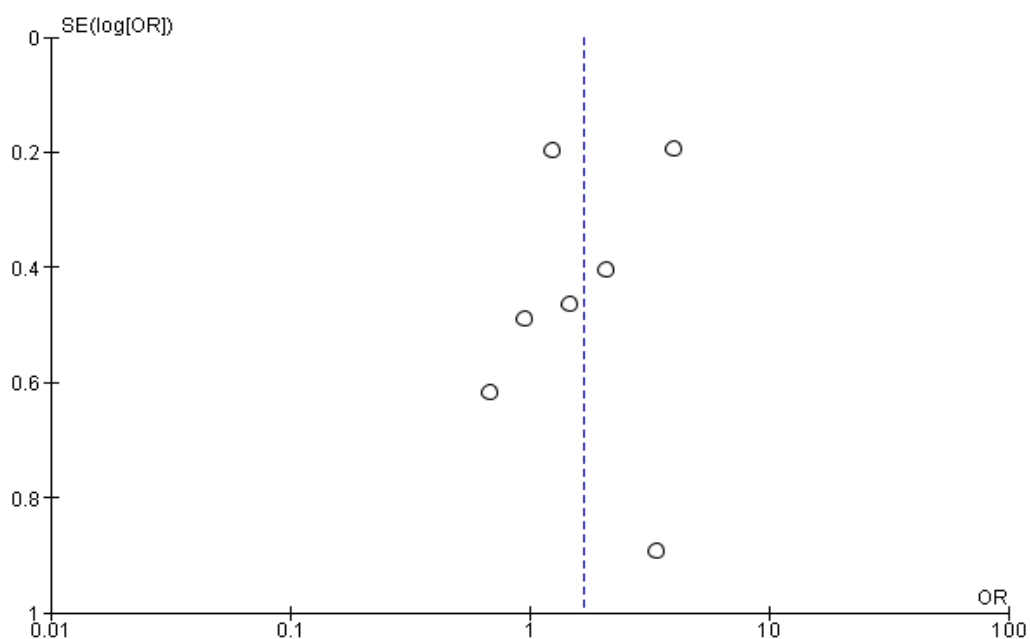
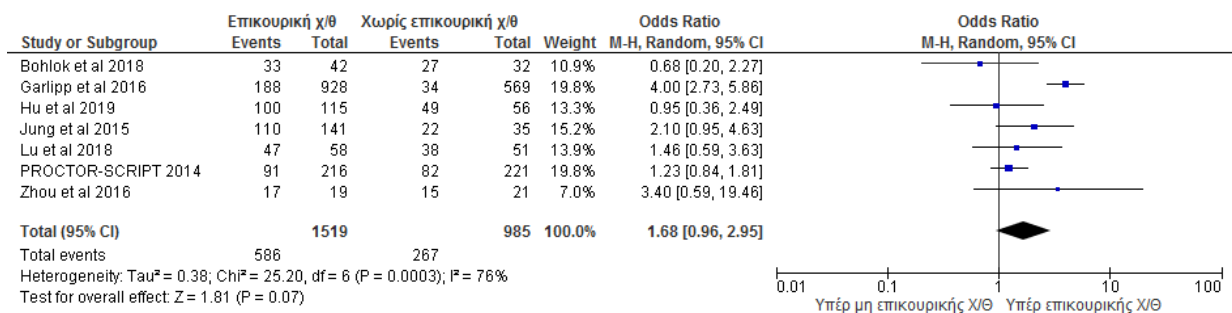
**Διαφέρει η 5-ετής ελεύθερη-νόσου επιβίωση (Disease-Free Survival 5-years, 5-years DFS) ανάμεσα στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επικουρική χημειοθεραπεία, στον καρκίνο του ορθού, και σε εκείνους που δεν υποβλήθηκαν;**

Τόσο η δοκιμασία ( $\chi^2(6) = 25.20$ ,  $p < .001$ ) και ο δείκτης  $I^2$  (76%), όσο και η μελέτη της διασποράς των επιμέρους αποτελεσμάτων (funnel plot), συνηγορούν σε αρκετά σημαντική ετερογένεια μεταξύ

των μελετών.

Ενώ τα διαστήματα εμπιστοσύνης όλων των μεμονωμένων μελετών, πλην εκείνης των Garlipp et al, διασχίζουν το όριο-χωρίς-αποτέλεσμα (Odds Ratio = 1) που δεν αντιπροσωπεύει σημαντικές διαφορές, το διάστημα εμπιστοσύνης της συνοπτικής εκτίμησης (σχήμα διαμαντιού, μαύρου χρώματος) βρίσκεται εξ ολοκλήρου στα δεξιά της γραμμής-χωρίς αποτέλεσμα που αντιπροσωπεύει σημαντικά υψηλότερη πενταετή ελεύθερη-νόσου επιβίωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επικουρική χημειοθεραπεία έναντι των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν ( $Z = 1.81, p = .007$ ).

Συγκεκριμένα ο δείκτης Odds Ratio (λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα ενδεχόμενο) αποτυπώνεται στο 68% (CI 95%:.95 – 2.95) υπέρ των ασθενών που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία. Δηλαδή, η πιθανότητα πενταετούς ελεύθερη-νόσου επιβίωση ενός ασθενή, με καρκίνο του ορθού που έχει υποβληθεί σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση, που του χορηγήθηκε επικουρική χημειοθεραπεία είναι 68% μεγαλύτερη από έναν αντίστοιχο ασθενή που δεν έλαβε επικουρική χημειοθεραπεία.



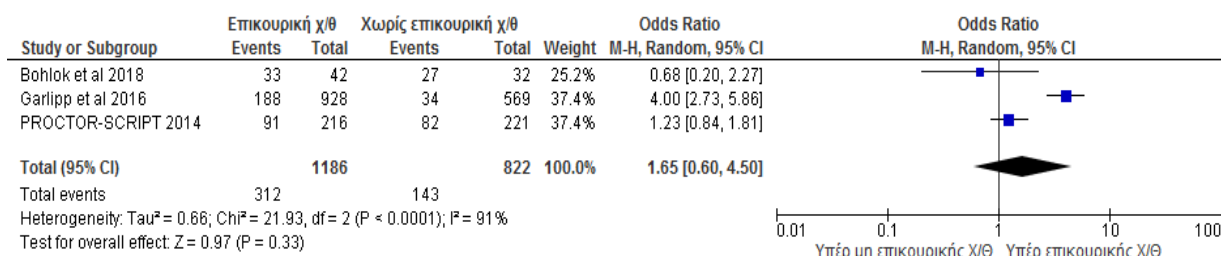
**ΥΠΟ – ΟΜΑΔΕΣ:** Λόγω του σημαντικού βαθμού ετερογένειας (76%) καθώς και του διαστήματος εμπιστοσύνης του συγκεντρωτικού δείκτη Odds Ratio (.95 – 2.95), διενεργήθηκε ανάλυση σε δύο υποομάδες, βάσει της γεωγραφικής προέλευσης των μελετών:

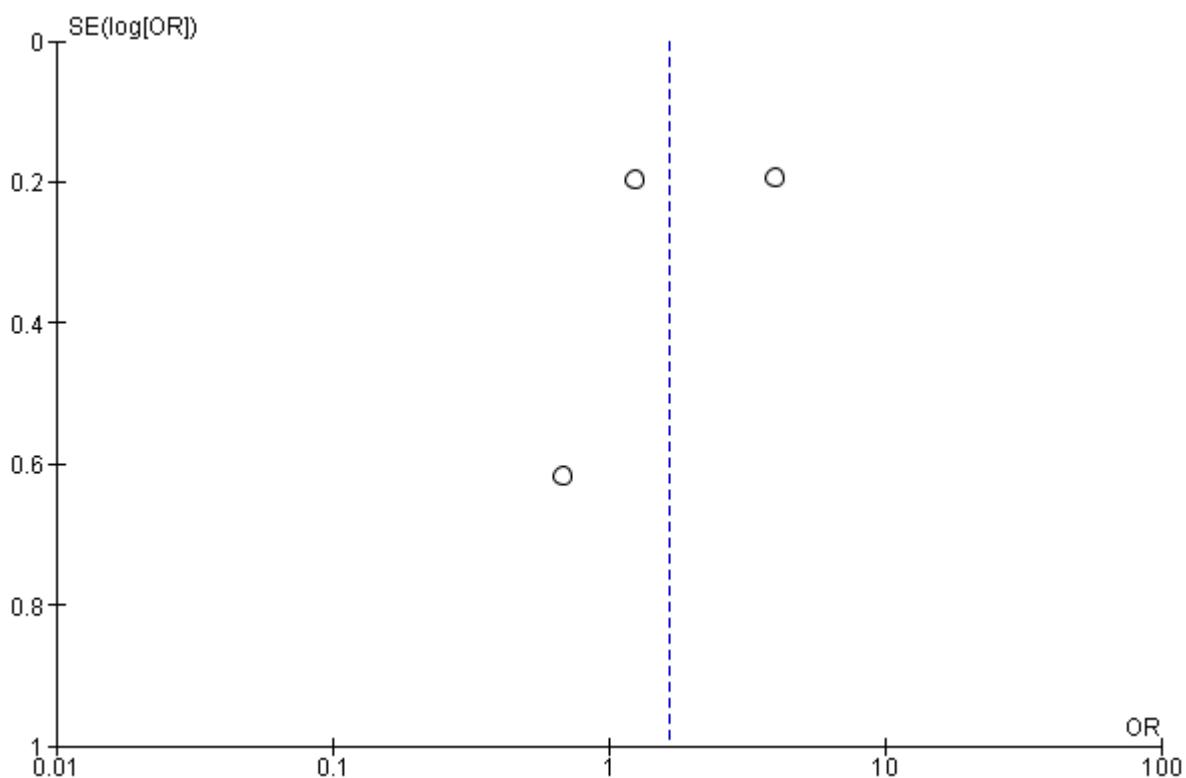
- Από την Ευρώπη προέρχονται 3 ερευνητικές μελέτες, μία από το Βέλγιο και δύο από τη Γερμανία.
- Από την Ασία προέρχονται 4 μελέτες, τρεις από την Κίνα και μία από την Ν. Κορέα.

### ΥΠΟΟΜΑΔΑ: ΕΥΡΩΠΗ

Τόσο η δοκιμασία ( $\chi^2(2) = 21.93, p < .001$ ) και ο δείκτης  $I^2$  (91%), όσο και η μελέτη της διασποράς των επιμέρους αποτελεσμάτων (funnel plot), συνηγορούν σε ισχυρή ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης όλων των μεμονωμένων μελετών, πλην εκείνης των Garlipp et al, διασχίζουν το όριο-χωρίς-αποτέλεσμα (Odds Ratio = 1) που δεν αντιπροσωπεύει σημαντικές διαφορές. Το διάστημα εμπιστοσύνης της συνοπτικής εκτίμησης (σχήμα διαμαντιού, μαύρου χρώματος) διασχίζει, επίσης, το όριο-χωρίς-αποτέλεσμα (Odds Ratio = 1) γεγονός που συνηγορεί σε έλλειψη στατιστικώς σημαντικής διαφοράς της πενταετούς ελεύθερης-νόσου επιβίωσης στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επικουρική χημειοθεραπεία έναντι των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν ( $Z = 0.97, p = .330$ ). Παρότι ο δείκτης Odds Ratio (λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα ενδεχόμενο) αποτυπώνεται στο 65% (CI 95%:.95 – 2.95) υπέρ των ασθενών που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, το διάστημα εμπιστοσύνης κυμαίνεται από .60 έως 4.50.

Δηλαδή, η πιθανότητα πενταετούς ελεύθερης-νόσου επιβίωσης ενός ασθενή, από την Ευρώπη και με καρκίνο του ορθού που έχει υποβληθεί σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση, που του χορηγήθηκε επικουρική χημειοθεραπεία δεν διαφέρει στατιστικώς σημαντικά από έναν αντίστοιχο ασθενή που δεν έλαβε επικουρική χημειοθεραπεία.

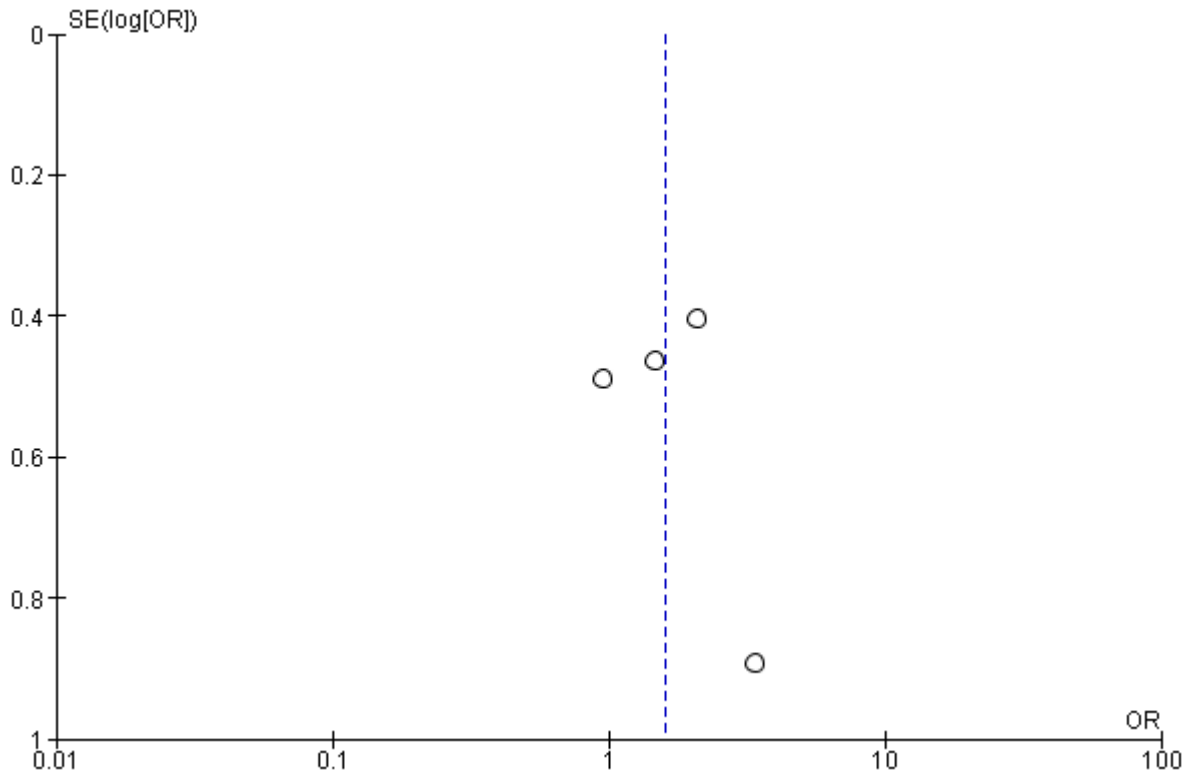
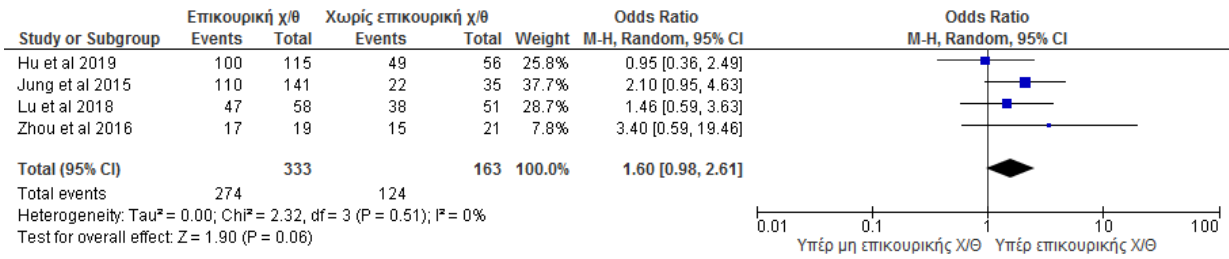




## ΥΠΟΜΑΔΑ: ΑΣΙΑ

Τόσο η δοκιμασία ( $\chi^2(3) = 2.32, p = .510$ ) και ο δείκτης  $I^2$  (0%), όσο και η μελέτη της διασποράς των επιμέρους αποτελεσμάτων (funnel plot), συνηγορούν σε ισχυρή ομοιογένεια μεταξύ των μελετών. Ενώ τα διαστήματα εμπιστοσύνης όλων των μεμονωμένων μελετών διασχίζουν το όριο-χωρίς-αποτέλεσμα (Odds Ratio = 1) που δεν αντιπροσωπεύει σημαντικές διαφορές, το διάστημα εμπιστοσύνης της συνοπτικής εκτίμησης (σχήμα διαμαντιού, μαύρου χρώματος) βρίσκεται εξ ολοκλήρου στα δεξιά της γραμμής-χωρίς αποτέλεσμα που αντιπροσωπεύει σημαντικά υψηλότερη πενταετή ελεύθερη-νόσου επιβίωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επικουρική χημειοθεραπεία έναντι των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν ( $Z = 1.90, p = .060$ ).

Συγκεκριμένα ο δείκτης Odds Ratio (λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα ενδεχόμενο) αποτυπώνεται στο 60% (CI 95%:.98 – 2.61) υπέρ των ασθενών που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία. Δηλαδή, η πιθανότητα πενταετούς ελεύθερης-νόσου επιβίωσης ενός ασθενή, από την Ασία και με καρκίνο του ορθού που έχει υποβληθεί σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση, που του χορηγήθηκε επικουρική χημειοθεραπεία είναι 60% μεγαλύτερη από έναν αντίστοιχο ασθενή που δεν έλαβε επικουρική χημειοθεραπεία.



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση είχε ως βασικό ερευνητικό ερώτημα το όφελος της επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο ορθού, οι οποίοι έχουν λάβει προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή/ και χημειοθεραπεία, και έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική χειρουργική επέμβαση.

Βάσει των αποτελεσμάτων της μετά – ανάλυσης, ως προς την συνολική επιβίωση σε βάθος πενταετίας, η επικουρική χημειοθεραπεία παρουσιάζει σημαντικό όφελος. Ακόμα μεγαλύτερο αποδείχτηκε το όφελος της επικουρικής χημειοθεραπείας, όταν οι μελέτες αναλύθηκαν ως προς την πενταετή ελεύθερη – νόσου επιβίωση.

Οι μελέτες παρουσίαζαν μεγάλη ομοιογένεια στα αποτελέσματά τους, ως προς την συνολική επιβίωση, και αρκετά μεγάλη ετερογένεια ως προς την πενταετή ελεύθερη – νόσου επιβίωση. Το σύνολο των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην μετά – ανάλυση προήλθαν από την Ευρώπη και την Ασία. Γι' αυτό τον λόγο, και λόγω της μεγάλης ετερογένειας των μελετών ως προς την πενταετή ελεύθερη – νόσου επιβίωση, κρίθηκε σκόπιμο να δημιουργηθούν δυο υπό – ομάδες και να αναλυθούν ξεχωριστά οι μελέτες της Ευρώπης και της Ασίας.

Στην ανάλυση αυτών των υπό – ομάδων, τα αποτελέσματα ήταν διαφορετικά. Στην Ευρώπη, το όφελος της χορήγησης επικουρικής χημειοθεραπείας φάνηκε στατιστικώς μη σημαντικό ως προς την ελεύθερη νόσου πενταετή επιβίωση. Στις μελέτες της Ασίας, το αποτέλεσμα παρέμεινε ίδιο με το αποτέλεσμα της βασικής μετά – ανάλυσης, δηλαδή φάνηκε οι ασθενείς με καρκίνο ορθού που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή/ και χημειοθεραπεία, να επωφελούνται από την χορήγηση επικουρικού χημειοθεραπευτικού σχήματος.

Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν στην πλειοψηφία τους αναδρομικές, με εξαίρεση την PROCTOR – SCRIPT <sup>(32)</sup>, που επρόκειτο για μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη. Η πλειοψηφία των μελετών χρησιμοποίησαν ασθενείς που έπασχαν με καρκίνο του ορθού στα στάδια **II - III**, εκτός από τέσσερις από αυτές, δυο προερχόμενες από την Κίνα, των Lu et al. και των Zhou et al. <sup>(24, 27)</sup>, καθώς και μια από την Ν. Κορέα, από τους Jung et al. <sup>(28)</sup>

Στον πρώιμο καρκίνο του ορθού, η χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας, σύμφωνα με τις Μελέτες που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μελέτη, φάνηκε να μην προσφέρει ιδιαίτερο όφελος στους ασθενείς, αφού στο στάδιο αυτό, η πρόγνωση είναι συνήθως καλή, ανεξάρτητα της θεραπείας που θα λάβει ο ασθενής. Σε τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού, που έχει επιτευχθεί πλήρης παθολογική ανταπόκριση, οι Zhou et al. και Hu et al. <sup>(27, 29)</sup> δεν διέκριναν κάποιο όφελος από την χορήγηση



επικουρικής χημειοθεραπείας. Αντίθετα, η Αμερικάνικη μελέτη των Gahagan et al. <sup>(23)</sup> παρατήρησε μεγάλο όφελος αφού χαρακτήρισε τον προχωρημένο καρκίνο του ορθού ως « μικρό - μεταστατική νόσο».

Σε μια Ιταλική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2014 από τους De Stefano et al., διαπιστώθηκε το όφελος της χορήγησης μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας κυρίως σε ασθενείς η νόσος των οποίων είχε λεμφαδενική συμμετοχή. Αντίθετα αποτελέσματα είχε μια νεότερη μελέτη, που δημοσιεύθηκε το 2017, από τους Kulaylat et al. <sup>(33)</sup> οι οποίοι ανέλυσαν το όφελος της χορήγησης επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού, ακόμα και με απουσία λεμφαδενικής συμμετοχής στο στάδιο της νόσου την στιγμή της διάγνωσης. Η παρούσα μελέτη δεν φέρει αποτελέσματα με βάση την λεμφαδενική συμμετοχή, λόγω έλλειψης επαρκών μελετών.

Μια πρόσφατη μετά – ανάλυση, των Lim et al. <sup>(34)</sup>, δημοσιευμένη το 2019, καταλήγει να αμφισβητεί το όφελος της επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς που έχουν επιτύχει πλήρη παθολογική ανταπόκριση.

Η παρούσα μελέτη δεν απαντά στο ερώτημα περί του καταλληλότερου επικουρικού χημειοθεραπευτικού σχήματος. Στην αρχή των περισσότερων από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, δεν υπήρχαν σαφή στοιχεία για το αν η μονοθεραπεία με 5-φθοριουρακίλη ή καπεσιταμίνη ήταν ανώτερη από συνδυασμένη θεραπεία. Το 2019, δημοσιεύτηκαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της μελέτης ADORE. Στην εν λόγω μελέτη, οι συγγραφείς αξιολόγησαν τον ρόλο της οξαλιπλατίνης ως μέρος συνδυαστικής επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο ορθού που έλαβαν προεγχειρητικά μονοθεραπεία με 5 – φθοριουρακίλη. Η μελέτη αυτή συμπέρανε πως η χορήγηση του σχήματος FOLFOX (συνδυασμός 5-φθοριουρακίλης και οξαλιπλατίνης) βελτίωσε την ελεύθερη νόσου επιβίωση και μπορεί να θεωρηθεί βασικό επικουρικό χημειοθεραπευτικό σχήμα.

Τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετά –ανάλυσης έχουν αρκετούς περιορισμούς. Όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν, εκτός από μια, ήταν αναδρομικές μελέτες, και αναπόφευκτα «υποφέρουν» από μεροληψία στα κριτήρια επιλογής ασθενών και επιλογής θεραπειών. Λόγω της έμμεσης εξαγωγής δεδομένων από καμπύλες επιβίωσης, σίγουρα θα έχουν προκληθεί σφάλματα, λόγω της όποιας διαφοράς από τα αρχικά δεδομένα. Λόγω ανεπαρκών δεδομένων, η τοξικότητα που σχετίζεται με την επικουρική χημειοθεραπεία δεν αξιολογήθηκε στην παρούσα εργασία.

Μια παρατήρηση αυτής της μελέτης που χρήζει επισήμανσης είναι τα ιδιαίτερα αποτελέσματα από τις Κινέζικες μελέτες, τα οποία ταιριάζουν με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ιαπωνικής Ογκολογικής κοινότητας <sup>(22)</sup>. Και στις δυο περιπτώσεις, η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο ορθού που έλαβαν προεγχειρητικά ακτινοθεραπεία ή/ και χημειοθεραπεία, και χειρουργική

επέμβαση με ολική εξαίρεση του μεσοορθού, δεν είναι συχνή. Ο λόγος αυτής της μη συχνής χορήγησης, ίσως έγκειται στο γεγονός πως στις Ασιατικές χώρες, ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στον εκτενή λεμφαδενικό καθαρισμό την στιγμή της χειρουργική επέμβασης. Ίσως μια χειρουργική επέμβαση, πιο άρτια ως προς την τεχνική της, αλλά και πιο « επιθετική» ως προς τον «καθαρισμό» των ιστών από την νόσο, θα πρόσφερε καλύτερη επιβίωση στους ασθενείς, ακόμα και χωρίς την χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** : Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συνηγορούν υπέρ της χορήγησης επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο ορθού, οι οποίοι έχουν λάβει προεγχειρητικά ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία, και έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική χειρουργική επέμβαση. Λόγω της μεγάλης ετερογένειας των δεδομένων, αλλά και της παρατήρησης ότι οι περισσότερες σχετικές μελέτες είναι αναδρομικές, περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες απαιτούνται για την θέσπιση κατευθυντήριων οδηγιών σχετικών με την χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ:

- 1. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**  
R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rodel, A. Cervantes & D. Arnold, on behalf of the ESMO Guidelines Committee  
Approved by the ESMO Guidelines Committee: August 2002, last update May 2017
- 2. NCCN, Rectal Cancer, Version 2.2018, Clinical Practice Guidelines In Oncology**  
Al B. Benson III MD, Alan P. Venook, MD, Mahmoud M. Al-Hawary MD, Lynette Cederquist MD, Yi-Jen Chen MD PhD, Kristen K. Ciombor MD, Stacey Cohen MD, Harry S. Cooper MD, Dustin Deming MD, Paul F. Engstrom MD, Jean L. Grem MD, Axel Grothey MD, Howard S. Hochster MD, Sarah Hoffe MD, Steven Hunt MD, Ahmed Kamel MD, Natalie Kirilcuk MD, Smitha Krishnamurthi MD, Wells A. Messersmith MD, Jeffrey Meyerhardt MD, MPH, Mary F. Mulcahy MD, James D. Murphy MD, MS, Steven Nurkin MD, MS, Leonard Saltz MD, Sunil Sharma MD, David Shibata MD, John M. Skibber MD, Constantinos T. Sofocleous MD, PhD, FSIR, FCIRSE, Elena M. Stoffel MD, MPH, Eden Stotsky-Himelfarb BSN, RN, Christopher G. Willett MD, Evan Wutrick MD, Kristina M. Gregory RN, MSN, OCN, Lisa Gurski PhD, and Deborah A. Freedman-Cass PhD.
- 3. Fluorouracil – based adjuvant chemotherapy after preoperative chemo radiotherapy in rectal cancer: long term results of the EORTC 22921 randomized study**  
Jean-Francois Bosset, Gilles Calais, Laurent Mineur, Philippe Maingon, Suzana Stojanovic-Rundic, Reni-Jean Bensadoun, Etienne Bardet,, Alexander Beny, Jean-Claude Ollier, Michel Bolla, Dominique Marchal, Jean-Luc Van Laethem, Vincent Klein, Jordi Giralt, Pierre Clavere, Christoph Glanzmann, Patrice Cellier, Laurence Collette, for the EORTC Radiation Oncology Group  
Lancet Oncol 2014; 15: 184-90
- 4. Βασίλειος Α. Κομπορόζος, Γεώργιος Ε, Θεοδωρόπουλος, Χρίστος Φ. Γεωργιάδης. « Τεκμηριωμένη αντιμετώπιση του ορθοκολικού καρκίνου και του καρκίνου του πρωκτού»**  
Επιμέλεια Έκδοσης, Βασίλειος Α. Κομπορόζος, Αθήνα 2012
- 5. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors**  
Prashanth Rowla, Tagore Sunkara, Adam Barsouk  
Gastroenterology Rev 2019; 14 (2): 89-103
- 6. Meta-analyses of Colorectal Cancer Risk Factors**  
Constance M. Johnson, Caimiao Wei, Joe E. Ensor, Derek J. Smolenski, Christopher I. Amos, Bernard Levin, and Donald A. Berry  
Cancer Causes Control. 2013 June ; 24(6): 1207-1222.
- 7. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists, Consensus Statement 1999**  
Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR et al.  
Arch Pathol Lab Med 2000 Jul; 124 (7): 979-94.
- 8. What Is the Ideal Tumor Regression Grading System in Rectal Cancer Patients after Preoperative Chemoradiotherapy?**  
Soo Hee Kim MD, Hee Jin Chang, MD, PhD, Dae Yong Kim, MD, PhD, Ji Won Park, MD, PhD, Ji Yeon Baek, MD, PhD, Sun Young Kim, MD, PhD, Sung Chan Park, MD, MS, Jae Hwan Oh, MD, PhD, Ami Yu, PhD, and Byung-Ho Nam, PhD  
Cancer Res Treat. 2016 Jul; 48(3): 998-1009.
- 9. The molecular basis of rectal cancer**  
Michelle Shiller, Sarah Boostrom  
Clin Colon Rectal Surg. 2015 Mar; 28(1): 53-60

10. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis  
Popat s, Hubner R, Houlston RS  
J Clin Oncol 2005, 23(3):609-618.
11. Molecular Determinants of Irinotecan Efficacy  
Vallbohmer D, Iqbal S, Yang DY et al.  
Int J Cancer 2006, 119(10):2435-2442.
12. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. This clinical and anatomical subclassification of distal rectal cancer provides an excellent guide for optimal surgical management of rectal cancer  
Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C.  
Dis Colon Rectum. 2013;56(5):560-7
13. Controversies in Abdominoperineal Excision  
Tobjorn Holm  
Surg Oncol Clin N Am. 2014 Jan ;23(1):93-111
14. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence?  
R J Heald, E M Husband, R D Ryall  
Br J Surg. 1982 Oct;69(10):613-6
15. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer  
R J Heald, R D Ryall  
Lancet. 1986 Jun 28;1(8496):1479-82
16. The holy plane of rectal surgery  
R J Heald  
J R Soc Med. 1988 Sep; 81(9): 503-508
17. Neoadjuvant Radiotherapy for Rectal Cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials  
Nuh N. Rahbari MD, Heike Elbers MD, Vasileios Askoxyllakis MD, Edith Motchall, Ulrich Bork MD, Markus W. Buhler MD, Jurgen Weitz MD, Moritz Koch MD  
Annals of surgical oncology, 2013. (20):4169-4182.
18. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer  
Manish Chand, Muhammed RS Siddiqui, Ian Swift, Gina Brown  
World J Gastroenterol 2016 January 28; 22(4): 1721-1726
19. Preoperative Radiotherapy for Resectable Rectal Cancer, a meta-analysis  
Calogero Camma MD, Marco Giunta MD, Francesco Fiorica MD, et al.  
JAMA, 2000; 284(8):1008-1015
20. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer (Review)  
De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2
21. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomized, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial  
Prof Ralf Dieter Hofheinz MD, Prof Frederic Wenz MD, Prof Stefan Post MD, Prof Axel Matzdorff MD, et al.  
The Lancet Oncology, Vol 13, Issue 6, June 2013, 579-588.
22. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer

Yojiro Hashiguchi, Kei Muro, Yutaka Saito, Yoshinori Ito, Yoichi Ajioka, Tetsuya Hamaguchi, Kiyoshi Hasegawa, Kinichi Hotta, Hideyuki Ishida, Megumi Ishiguro, Soichiro Ishihara, Yukihide Kanemitsu, Yusuke Kinugasa, Keiko Murofushi, Takako Eguchi Nakajima, Shiro Oka, Toshiaki Tanaka, Hiroya Taniguchi, Akihito Tsuji, Keisuke Uehara, Hideki Ueno, Takeharu Yamanaka, Kentaro Yamazaki, Masahiro Yoshida, Takayuki Yoshino, Michio Itabashi, Kentaro Sakamaki, Keiji Sano, Yasuhiro Shimada, Shinji Tanaka, Hiroyuki Uetake, Shigeki Yamaguchi, Naohiko Yamaguchi, Hirotohi Kobayashi, Keiji Matsuda, Kenjiro Kotake, Kenichi Sugihara, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum  
International Journal of Clinical Oncology (2020) 25:1-42

- 23.** Improved survival with adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiation regardless of pathologic response  
John V. Gahagan, Matthew D. Whealon, Michael J. Phelan, Steven Mills, Mehraneh D. Jafari, Joseph C. Carmichael, Michael J. Stamos, Jason A. Zell, Alessio Pigazzi  
Surgical Oncology 32 (2020) 35-40
- 24.** Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with ypT0–2N0 rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy and curative surgery?  
Zhao Lu, Pu Cheng, Ming-Guang Zhang, Xi-Shan Wang and Zhao-Xu Zheng  
Gastroenterology Report, 6(4), 2018, 277-283
- 25.** Impact of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant radio- or radiochemotherapy for patients with locally advanced rectal cancer  
Sven Lichthardt, Lisa Zenorini, Johanna Wagner, Johannes Baur, Alexander Kerscher, Niels Matthes, Caroline Kastner, Jorg Pelz1, Volker Kounzmann, Christoph-Thomas Germer, Armin Wiegering  
J Cancer Res Clin Oncol (2017) 143:2363-2373
- 26.** Adjuvant Chemotherapy After Preoperative Chemoradiation Improves Survival in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer  
Zhifei Sun, M.D. Brian Gilmore, M.D. Mohamed A. Adam, M.D. Jina Kim, M.D.  
Shiao-wen D. Hsu, M.D., Ph.D. John Migaly, M.D. Christopher R. Mantyh, M.D.  
Dis Colon Rectum 2017; 60: 1050-1056
- 27.** Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and radical surgery in locally advanced rectal cancer? Long-term analysis of 40 ypCR patients at a single center  
Jiaolin Zhou & Huizhong Qiu & Guole Lin & Yi Xiao & Bin Wu & Wenming Wu & Xiyu Sun & Junyang Lu & Guannan Zhang & Lai Xu & Yuchao Liu  
Int J Colorectal Dis. 2016, 05 April
- 28.** Adjuvant Chemotherapy After Neoadjuvant Chemoradiation and Curative Resection for Rectal Cancer: Is it Necessary for all Patients?  
KYUNG UK JUNG, MD, HEE CHEOL KIM, MD, PhD, JOON OH PARK, MD, PhD,  
YOUNG SUK PARK, MD, PhD, HEE CHUL PARK, MD, PhD, DOO HO CHOI, MD, PhD,  
YONG BEOM CHO, MD, PhD, SEONG HYEON YUN, MD, PhD, WOO YONG LEE, MD, PhD,  
AND HO-KYUNG CHUN, MD, PhD  
Journal of Surgical Oncology 2015;111:439-444
- 29.** Adjuvant chemotherapy for rectal cancer with complete pathological response (pCR) may not be necessary: a pooled analysis of 5491 patients  
Xiang Hu, Ya-Qi Li, Xiao-ji Ma, Long Zhang, San-Jun Cai and Jun-Jie Peng  
Hu et al. Cancer Cell Int (2019) 19:127
- 30.** Adjuvant treatment for resected rectal cancer: impact of standard and intensified postoperative chemotherapy on disease-free survival in patients undergoing

preoperative chemoradiation-a propensity score-matched analysis of an observational database

Benjamin Garlipp & Henry Ptok & Frank Benedix & Ronny Otto & Felix Popp & Karsten Ridwelski & Ingo Gastinger & Christoph Bencker & Hans Lippert & Christiane Bruns  
Langenbecks Arch Surg (2016) 401:1179-1190

- 31.** The potential benefit of adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy is not predicted by tumor regression grade

Ali Bohlok & Alain Hendlisz & Fikri Bouazzi & Maria Gomez Galdon & Jean Van de Stadt & Luigi Moretti & Issam El Nakadi & Gabriel Liberale  
International Journal of Colorectal Disease, 2018, 08 July

- 32.** Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group(DCCG) randomized phase III trial

J. Breugom, W. van Gijn, E. W. Muller, Å. Berglund, C. B. M. van den Broek, T. Fokstuen, H. Gelderblom, E. Kapiteijn, J. W. H. Leer, C. A. M. Marijner, H. Martijn, E. Meershoek-Klein Kranenbarg, I. D. Nagtegaal, L. Pählman, C. J. A. Punt, H. Putter, A. G. H. Roodvoets, H. J. T. Rutten, W. H. Steup, B. Glimelius & C. J. H. van de Velde, Cooperative Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group and the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group  
Annals of Oncology 26: 696-701, 2015

- 33.** Adjuvant Chemotherapy Improves Overall Survival of Rectal Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy Regardless of Pathologic Nodal Status

Audrey S. Kulaylat, MD, Christopher S. Hollenbeck, PhD, and David B. Stewart Sr, MD, FACS, FASCRS  
Ann Surg Oncol (2017) 24:1281-1288

- 34.** Adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients who achieved a pathological complete response after preoperative chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis

Yu Jin Lim, Youngkyong Kim & Moonkyoo Kong  
Scientific Reports, (2019) 9:10008