**ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ**

**Ε. Κ. ΤΣΕΛΕΠΑΤΙΩΤΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΕΥΘ. ΕΣΥ**

**ΓΟΝΚ «οι ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ»**

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Περίπου 40.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του ορθού διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο στις ΗΠΑ. Η χειρουργική εκτομή αποτελεί την βασική θεραπευτική επιλογή με σκοπό την ίαση. Πράγματι, μικροί όγκοι με επιπολής διήθηση, μπορούν να αντιμετωπισθούν αποτελεσματικά με τοπική εκτομή. Παρόλα αυτά, στην πλειοψηφία τους, οι ασθενείς εμφανίζονται με βαθύτερους διηθητικούς όγκους και χρειάζονται ριζικότερες επεμβάσεις, όπως η χαμηλή πρόσθια εκτομή (ΧΠΕ) ή η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή (ΚΠΕ). Άλλοι εμφανίζονται με τοπικά προχωρημένους όγκους που προσκολλώνται στερρώς στις παρακείμενες δομές, όπως το ιερό οστούν, τα πλάγια τοιχώματα της πυέλου, τον προστάτη ή την κύστη. Η χειρουργική και ογκολογική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών ποικίλει ευρέως, ανάλογα με το στάδιο και την ακριβή εντόπιση του όγκου στο ορθό.

Έτσι, οι όγκοι των δύο ανώτερων τριτημορίων του ορθού μπορούν συχνά να αντιμετωπισθούν με χαμηλή πρόσθια εκτομή και ορθοπρωκτική αναστόμωση, με διατήρηση του σφιγκτήρα. Πάντως, με αυτή την επιλογή, δεν μπορεί να εξασφαλισθεί πλήρως η λειτουργικότητα του εναπομείναντος τμήματος του ορθού, καθώς και του πρωκτού, ενώ η ουρογεννητική δυσλειτουργία θα πρέπει να αποφευχθεί με κατάλληλη χειρουργική τεχνική διατήρησης της αυτόνομης νεύρωσης της πυέλου. Από την άλλη μεριά, η αποφυγή κολοστομίας είναι σαφώς ευεργετική για τον ασθενή.

Η αντιμετώπιση των όγκων του κάτω τριτημορίου του ορθού αποτελεί πρόκληση, με ζητούμενο την διατήρηση (αν καταστεί εφικτό) του σφιγκτήρα, με ταυτόχρονο όμως καλό τοπικοπεριοχικό έλεγχο της νόσου. Έτσι, όταν το κάτω όριο του όγκου ευρίσκεται σε απόσταση μικρότερη των 6 εκ. από τον δακτύλιο, η ογκολογικά ορθή επέμβαση θα πρέπει να είναι η ΚΠΕ με ταυτόχρονη κολοστομία, μια επέμβαση που συνοδεύεται από υψηλή επίπτωση ουρογεννητικών δυσλειτουργιών και απαιτεί την μόνιμη κολοστομία.

Οι προσεγγίσεις διατήρησης του σφιγκτήρα στον απομεμακρυσμένο καρκίνο του ορθού (κάτω τριτημορίου) διαφοροποιούνται, ανάλογα με το Τ του όγκου. Έτσι, σε μικρούς όγκους (Τ1 ή Τ2), οι τεχνικές τοπικής εκτομής προσφέρουν ικανοποιητικά ποσοστά τοπικού ελέγχου, αλλά και επιβίωσης, συγκρίσιμα με αυτά της ΚΠΕ, ενώ ταυτόχρονα διατηρείται ο σφιγκτήρας. Σε μεγαλύτερους όγκους (Τ3 ή Τ4), ή/και σε όγκους με λεμφαδενικές μεταστάσεις (Ν+), όπως τεκμαίρεται από την (κλινική) προεχγειρητική σταδιοποίηση, δηλαδή είτε με διορθικό υπερηχογράφημα (TRUS), είτε με μαγνητική τομογραφία ορθού, χρησιμοποιείται η προεγχειρητική (neoadjuvant) ακτινοθεραπεία, καθώς και η χημειοακτινοθεραπεία (ΧΑΘ), με σκοπό τη συρρίκνωση του όγκου, σε μια προσπάθεια τελικής μετατροπής, της προγραμματισμένης ΚΠΕ, σε χειρουργική τεχνική διατήρησης του σφιγκτήρα.(1)

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΧΑΘ**

Γενικά, οι ενδείξεις προεγχειρητικής ΧΑΘ είναι:

**Όγκοι Τ3, Τ4** – Εδώ πρόκειται για την μοναδική αδιαμφισβήτητη και απόλυτη ένδειξη, βάσει τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Αυτοί οι ασθενείς, αν αντιμετωπίζονταν αρχικά χειρουργικά, όπως παλαιότερα συνηθίζονταν, κατά πάσα πιθανότητα θα είχαν ένδειξη για συμπληρωματική (μετεγχειρητική) ακτινοθεραπεία. Τα δεδομένα τυχαιοποιημένων μελετών ξεκαθαρίζουν ότι: η προεγχειρητική προσέγγιση οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά στο profile όψιμης τοξικότητας, όπως επίσης και σε λιγότερες τοπικές υποτροπές, απ΄ ότι η μετεγχειρητική θεραπεία.

**Όγκοι cT3N0** – Η καταλληλότερη αντιμετώπιση αυτών των ασθενών (σταδιοποιημένων προεγχειρητικά με διορθικό υπερηχογράφημα και/ή μαγνητική τομογραφία ορθού) δεν είναι ξεκάθαρη. Μερικοί από αυτούς έχουν ευνοϊκή πρόγνωση και έτσι έχουν διατυπωθεί ερωτήματα κατά πόσο θα έπρεπε να αντιμετωπίζονται και με μετεγχειρητική (συμπληρωματική) θεραπεία μετά από ΚΠΕ. Από την εμπειρία του Massachusetts General Hospital σε 117 Τ3Ν0 ασθενείς που υποβλήθηκαν μόνο σε εκτομή, χωρίς προεγχειρητική ούτε μετεγχειρητική θεραπεία, βρέθηκε ότι στους 25 ασθενείς που είχαν ευνοϊκά ιστολογικά χαρακτηριστικά (grade 1 ή 2, επέκταση στο περικολικό λίπος μικρότερη από 2 χιλ., καθώς και απουσία αγγειακής διήθησης) ο τοπικός έλεγχος της νόσου στη δεκαετία και η επιβίωση χωρίς υποτροπή ήταν 95 και 87% αντίστοιχα, ενώ στους υπόλοιπους 88 ασθενείς με δυσμενή ιστολογικά χαρακτηριστικά τα ποσοστά ήταν σαφώς χαμηλότερα (71 και 55% αντίστοιχα).(2)

Υπάρχουν επίσης δεδομένα, για αυτή την κατηγορία ασθενών, που υποστηρίζουν τη χορήγηση είτε συμπληρωματικής χημειοθεραπείας

μόνης, είτε και σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση 3791 ασθενών που είχαν ενταχθεί σε 5 τυχαιοποημένες μελέτες με διαφορετικές στρατηγικές χορηγούμενης συμπληρωματικής θεραπείας, διαπιστώθηκε ότι, στους ασθενείς Τ3Ν0, η πενταετής επιβίωση που επιτυγχάνεται με χειρουργείο, ακολουθούμενο από χημειοθεραπεία, ήταν 84% και, πάντως, συγκρίσιμη με την επιβίωση που επιτεύχθηκε με χειρουργείο, ακολουθούμενο από ακτινοθεραπεία μαζί με bolus χορήγηση χημειοθεραπείας (74 μέχρι 80%, στις διάφορες μελέτες). Η πενταετής, όμως, ελεύθερη νόσου επιβίωση ήταν μόνο 69% , πράγμα που σημαίνει κατά τους συγγραφείς, ότι υπάρχει χώρος για βελτίωση των θεραπειών σε αυτή την ομάδα αυτή των ασθενών.(3) Φαίνεται λοιπόν ότι δύσκολα μπορεί να αλλάξει η γενική σύσταση για χορήγηση ΧΑΘ βασισμένης στο 5-FU και σε όλους τους Τ3Ν0 ασθενείς, ακόμα και όταν έχει προηγηθεί ΚΠΕ.

Από την άλλη μεριά, περίπου το 1/5 αυτών των ασθενών μπορεί και να υποσταδιοποιείται (understaged) κατά την κλινική προεγχειρητική σταδιοποίηση. Σε ανασκόπηση 188 ασθενών με cT3N0 καρκίνο του ορθού, που αντιμετωπίσθηκαν με προεγχειρητική ΧΑΘ, στο 22% των ασθενών διαπιστώθηκε τελικά (παθολογοανατομικά) διήθηση μεσοορθικών λεμφαδένων.(4) Και επειδή, η ίδια η προεγχειρητική ΧΑΘ οδηγεί, σε κάποιο ποσοστό ασθενών, σε υποσταδιοποίηση (downstaging), φαίνεται ότι το ποσοστό των ασθενών που θα είχαν διηθημένους λεμφαδένες εάν αντιμετωπίζονταν αρχικά με χειρουργείο, θα υπερέβαινε κατά πολύ το 20%, και όλοι αυτοί θα έπρεπε να λάβουν μετεγχειρητική ΧΑΘ. Γι΄ αυτό, δεδομένων των περιορισμών της απεικονιστικής προεγχειρητικής σταδιοποίησης, όλοι οι ασθενείς με cT3N0 νόσο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προεγχειρητική ΧΑΘ.

**Σχετικές ενδείξεις** – Εδώ περιλαμβάνονται:

-η παρουσία cN+ καρκίνου του ορθού σε ασθενή με cT1,Τ2 όγκο,

-όγκος εγγύτερα των 6 εκ. από τον δακτύλιο, όπου φαίνεται ότι η ΚΠΕ είναι απαραίτητη και,τέλος,

-όγκος που όπως φαίνεται στην προεγχειρητική απεικόνιση διηθεί την περιτονία του μεσοορθού και ο λόγος είναι ότι τότε υπάρχει μικρή πιθανότητα να επιτύχει ο χειρουργός ελεύθερο νόσου περιφερικό όριο εκτομής (circumferential resection margin – CRM).

Σε όλες τις προαναφερθείσες καταστάσεις, δεν υπάρχουν αδιαμφισβήτητες ενδείξεις για το όφελος της προεγχειρητικής ΧΑΘ. Επί πλέον, σε πολλές περιπτώσεις, εάν είχαν οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπισθεί αρχικά με χειρουργείο, δεν θα απαιτούνταν και μετεγχειρητική θεραπεία, βάσει των αποτελεσμάτων της βιοψίας παρασκευάσματος. Θα πρέπει, επομένως, να γίνει αντιληπτό ότι η απόφαση για χορήγηση προεγχειρητικής ΧΑΘ εξαναγκάζει, κατά κάποιο τρόπο, τη θεραπευτική ομάδα να παραπέμψει τον ασθενή για μετεγχειρητική συμπληρωματική χημειοθεραπεία τεσσάρων έως και έξι μηνών. Αυτό οφείλεται στο αναμενόμενο downstaging μετά την προεγχειρητική αντιμετώπιση, που σημαίνει ότι κάποιοι ασθενείς, αν και θα βρεθούν ypN-, εν τούτοις αρχικά ήταν Ν+ και αυτό τους τοποθετεί σε υψηλό κίνδυνο συστηματικής υποτροπής.(1) Επομένως η υπερθεραπεία ορισμένων ασθενών φαίνεται ότι είναι αναπόφευκτη προκειμένου να μην υποθεραπευθούν αυτοί που πραγματικά το δικαιούνται.

**cT1,Τ2N+**: Η κλινική υποψία θετικών λεμφαδένων στο διορθικό υπερηχογράφημα ή τη μαγνητική τομογραφία δεν μπορεί εύκολα να επαληθευθεί. Οι περισσότεροι από τους διηθημένους λεμφαδένες είναι μικρότεροι του εκατοστού και δεν είναι όλοι, όσοι από τους λεμφαδένες απεικονίζονται, διηθημένοι από καρκίνο. Θα μπορούσαμε να ισχυρισθούμε ότι χρειαζόμαστε κάποιο τρόπο να διακρίνουμε σε ποιες περιπτώσεις θα ζητούσαμε να συμπληρωθεί ο προεγχειρητικός έλεγχος και με βιοψία (TRUS FNA) του ύποπτου ή των ύποπτων περιορθικών λεμφαδένων ή έστω με PET scan, ώστε να είναι ασφαλέστερη η επιλογή των ασθενών αυτής της ομάδας για αντιμετώπιση με προεγχειρητική ΧΑΘ.

**Όγκοι εγγύτερα των 6 εκ.**: Ο στόχος της προεγχειρητικής θεραπείας εδώ, είναι η διατήρηση του σφιγκτήρα, μετατρέποντας την προγραμματισμένη ΚΠΕ σε ΧΠΕ με ορθοπρωκτική αναστόμωση. Η κρίση για την αναγκαιότητα της ΚΠΕ είναι κάπως υποκειμενική και γι’ αυτό το λόγο το όφελος της προεγχειρητικής θεραπείας είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί, τουλάχιστον όσον αφορά στην επίτευξη του στόχου, δηλ. τη διατήρηση του σφιγκτήρα.

Η συνηθέστερη μέθοδος εκτίμησης του αποτελέσματος της προεγχειρητικής θεραπείας στην δυνατότητα διατήρησης του σφιγκτήρα, στον συγκεκριμένο ασθενή, είναι η κλινική εκτίμηση του χειρουργού, που εξετάζει τον ασθενή πριν από την έναρξη της θεραπείας και αποφασίζει για το είδος της επέμβασης που θα απαιτηθεί.(5) Έτσι, συγκρίνεται το ποσοστό των ασθενών που αξιολογήθηκε αρχικά ότι θα χρειάζονταν ΚΠΕ, με το ποσοστό που τελικά απέφυγαν την επέμβαση σαν αποτέλεσμα της προεγχειρητικής θεραπείας.

Δυστυχώς, υπάρχουν λίγες δημοσιευμένες σειρές με τέτοια προοπτικά δεδομένα όπου ο χειρουργός δήλωνε, πριν την έναρξη της θεραπείας, την αναγκαιότητα για ΚΠΕ. Το ποσοστό διατήρησης του σφιγκτήρα, σε τέτοιες σειρές, κυμαίνεται από 39 σε 94% (Μ.Ο. 67%).(1) Ωστόσο δεν υφίσταται προς το παρόν οριστική απόδειξη ότι η προεγχειρητική ΧΑΘ

δύναται να οδηγήσει σταθερά τους ασθενείς σε αποφυγή της ΚΠΕ και σε αξιόπιστη αντικατάστασή της με ΧΠΕ. Στη Γερμανική μελέτη σύγκρισης της προεγχειρητικής έναντι της μετεγχειρητικής ΧΑΘ διαπιστώθηκε διπλασιασμός της πιθανότητας να οδηγηθεί τελικά ο ασθενής σε επέμβαση διατήρησης του σφιγκτήρα με την προεγχειρητική ΧΑΘ (39 έναντι 19%). Όμως το απόλυτο ποσοστό διενέργειας ΚΠΕ στα δύο σκέλη της μελέτης δεν διέφερε σημαντικά.(6)

Είναι γεγονός ότι η πιθανότητα διατήρησης του σφιγκτήρα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από την ικανότητα και την εμπειρία του χειρουργού και αυτό είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί.

**Διήθηση της περιτονίας του μεσοορθού**: Η απεικονιστικά επιβεβαιωμένη ή επαπειλούμενη διήθηση της περιτονίας του μεσοορθού έχει χρησιμοποιηθεί για την επιλογή των κατάλληλων ασθενών προς προεγχειρητική ΧΑΘ.(7) Δεδομένα από τη μελέτη MERCURΥ(8) και άλλες, δείχνουν ότι αυτό το εύρημα είναι συνυφασμένο με μεγάλο ποσοστό ανεύρεσης διηθημένου CRM, γεγονός που με τη σειρά του τοποθετεί τον ασθενή σε υψηλό κίνδυνο τοπικής υποτροπής και του επιφυλάσσει μικρότερη επιβίωση.

**ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΑΘ**

Παλαιότερες μελέτες έχουν ήδη τεκμηριώσει την αξία της συνδυασμένης αντιμετώπισης (combined modality treatment) με ΧΑΘ ως συμπληρωματικής μετεγχειρητικής θεραπείας στον καρκίνο του ορθού.

Στο παρόν κεφάλαιο θα συζητηθούν τα αποτελέσματα νεότερων μελετών που συνοπτικά επικεντρώνονται στο βασικό ερώτημα:

-ποια είναι καταλληλότερη στρατηγική: η προεγχειρητική ή η μετεγχειρητική ΧΑΘ;

**Προεγχειρητική ή μετεγχειρητική ΧΑΘ;**

Η μετεγχειρητική ΧΑΘ αποτελούσε το standard of care μέχρι την ανατροπή που επέφερε το 2004 η Γερμανική μελέτη:(6)

**German Rectal Cancer Study** - Τυχαιοποιήθηκαν 881 ασθενείς με όγκο Τ3,T4 ή Ν+ ώστε να λάβουν το ίδιο σχήμα ΧΑΘ, είτε προεγχειρητικά, είτε μετεγχειρητικά: 50,4 Gy, σε 28 ημερήσια κλάσματα, στον όγκο και τους πυελικούς λεμφαδένες, ταυτόχρονα με έγχυση 5-FU (1000 mg/m2 ημερησίως, για 5 ημέρες, κατά τη διάρκεια της πρώτης και της πέμπτης εβδομάδας της ακτινοθεραπείας - ΑΚΘ). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολική εκτομή του μεσοορθού (TME) και έλαβαν 4 κύκλους συμπληρωματικής χορήγησης μονοθεραπείας με 5-FU (500 mg/m2 ημερησίως, για 5 ημέρες, κάθε 4 εβδομάδες).

Με μέση παρακολούθηση 46 μηνών, η προεγχειρητική ΧΑΘ σχετίζονταν με σημαντικά μικρότερο ποσοστό υποτροπών στην πύελο (6 έναντι 13%). Η πενταετής, όμως, ελεύθερη νόσου επιβίωση, καθώς και η ολική επιβίωση, δεν διέφεραν σημαντικά στα δύο σκέλη.

Η Αμερικανική μελέτη **NSABP R-03**(9)αν και είχε στόχο να εντάξει 900 ασθενείς, έκλεισε πρόωρα το 1999 έχοντας μέχρι τότε τυχαιοποιήσει 267 ασθενείς, σε δύο σκέλη, όπως και η Γερμανική μελέτη, με το ίδιο κλινικό ερώτημα. Δημοσιεύθηκε το 2009, μετά από μέση παρακολούθηση 8,4 ετών. Στο προεγχειρητικό σκέλος η θεραπεία συνίστατο σε ένα κύκλο 5-FU και leucovorin, δύο κύκλους 5-FU και leucovorin ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία πυέλου και τέλος, μετεγχειρητική χορήγηση 4 κύκλων 5-FU και leucovorin. Στο μετεγχειρητικό σκέλος η θεραπεία συνίστατο στο χειρουργείο, ακολουθούμενο από ένα κύκλο 5-FU και leucovorin, δύο κύκλους 5-FU και leucovorin ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία πυέλου και τέλος, χορήγηση 4 κύκλων 5-FU και leucovorin. Η μελέτη έδειξε ότι ένα ποσοστό 15% των ασθενών οδηγήθηκε σε πλήρη παθολογοανατομική ύφεση (pCR) με την προεγχειρητική ΧΑΘ, και μάλιστα κανένας από αυτούς δεν υποτροπίασε, ενώ φάνηκε σημαντική υπεροχή της προεγχειρητικής ΧΑΘ ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση, αλλά μόνο οριακή υπεροχή της ως προς τη συνολική επιβίωση.

**ΧΑΘ ή ΑΚΘ;**

Στο ερώτημα εάν, η προσθήκη της χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) στην συμβατικής κλασματοποίησης ΑΚΘ, κάνει τη διαφορά, όσον αφορά στον τοπικό έλεγχο της νόσου και την επιβίωση, έχουν απαντήσει πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες, καθώς και μία μετανάλυση μελετών.

Από τις μελέτες αυτές η μεγαλύτερη, με 1011 ασθενείς, είναι η **EORTC 22921**.(10,11) Εδώ, ερευνήθηκε το όφελος της προσθήκης ΧΜΘ (πενθήμερη bolus χορήγηση 5-FU και leucovorin, κατά την πρώτη και την πέμπτη εβδομάδα της ΑΚΘ) στην προεγχειρητική ΑΚΘ (45 Gy σε διάστημα 5 εβδομάδων) καθώς επίσης και το όφελος της χορήγησης μετεγχειρητικής ΧΜΘ (4 κύκλοι 5-FU και leucovorin), με κατάλληλο σχεδιασμό, σε τέσσερα σκέλη θεραπείας: προεγχειρητική ΑΚΘ, προεγχειρητική ΧΑΘ, προεγχειρητική ΑΚΘ και μετεγχειρητική ΧΜΘ και τέλος προεγχειρητική ΧΑΘ και μετεγχειρητική ΧΜΘ.

Στους ασθενείς που αντιμετωπίσθηκαν με προεγχειρητική ΧΑΘ παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά pCR συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν μόνο ΑΚΘ. Τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ήταν χαμηλότερα στα 3 σκέλη που χορηγήθηκε ΧΜΘ, ανεξάρτητα από το αν αυτή δόθηκε πριν ή μετά από το χειρουργείο. Με μέση περίοδο follow up τα 5,4 έτη, η συνολική επιβίωση και στα 4 σκέλη δεν διέφερε σημαντικά. Η πενταετής ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα σε αυτούς που έλαβαν μόνο προεγχειρητική ΑΚΘ και σε εκείνους που έλαβαν προεγχειρητική ΧΑΘ. Επίσης αυτή δεν διέφερε σημαντικά σε εκείνους που έλαβαν και μετεγχειρητική ΧΜΘ σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν.

Στην μετανάλυση από την **Cochrane Database Systematic Review**(12) οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι αν και η προσθήκη ΧΜΘ στην προεγχειρητική ΑΚΘ αύξησε την πιθανότητα pCR (από 3,5 σε 11,8% αντίστοιχα) όπως επίσης και βελτίωσε τον τοπικό έλεγχο της νόσου (ποσοστό υποτροπής 9,4 από 16,5 %αντίστοιχα), παρ’ όλα αυτά, με την ΧΑΘ παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά grade 3 ή 4 τοξικότητας (σε σχέση με μόνη την ΑΚΘ) και δεν σημειώθηκε αύξηση της πιθανότητας διάσωσης του σφιγκτήρα, ούτε βελτίωση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης και της συνολικής επιβίωσης.

Με δεδομένη, μάλιστα, τη συσχέτιση ανάμεσα στο παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου (όπως αυτό καταγράφεται μετά την προεγχειρητική ΧΑΘ) και στη συνολική επιβίωση, καθίσταται δυσνόητο γιατί τα υψηλότερα ποσοστά pCR, που καταγράφηκαν στις μελέτες αυτές, δεν μεταφράσθηκαν και σε καλύτερες επιβιώσεις. Ωστόσο, η προσθήκη προεγχειρητικής ΧΜΘ στην συμβατικής κλασματοποίησης ΑΚΘ έχει καθιερωθεί και αποτελεί πλέον την σύγχρονη multimodality προεγχειρητική αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού.

**Επιπλοκές**

Η προεγχειρητική χορήγηση ΧΑΘ δεν φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα επιπλοκών από την χειρουργική εκτομή που θα ακολουθήσει, σε σύγκριση με την μετεγχειρητική χορήγηση.(6) Στη Γερμανική μελέτη η επίπτωση γαστρεντερικής τοξικότητας grade 3 ή 4 ήταν, πρακτικά, η ίδια τόσο στην ομάδα της προεγχειρητικής, όπως και της μετεγχειρητικής ΧΑΘ (28,8% έναντι 31,7% αντίστοιχα), ενώ η μετεγχειρητική νοσηρότητα δεν αυξάνονταν σημαντικά με την προεγχειρητική χορήγηση ΧΑΘ (2,7% έναντι 8,5% αντίστοιχα).

Τα κατάγματα του ιερού οστού αποτελούν ασυνήθη εκδήλωση όψιμης τοξικότητας της ΑΚΘ της πυέλου.(13,14) Σε μία μελέτη(13) η επίπτωση κατάγματος του ιερού στα τρία έτη μετά την προεγχειρητική ΧΑΘ ανέρχονταν στο 3% των ασθενών, ενώ οι γυναίκες φάνηκε ότι εμφάνιζαν υψηλότερο κίνδυνο (5,8% έναντι 1,6% των ανδρών).

**Σύνοψη**

Βασιζόμενοι κυρίως στη Γερμανική μελέτη φαίνεται ότι η προεγχειρητική ΧΑΘ με συμβατικής κλασματοποίησης ΑΚΘ τείνει να αποτελέσει πλέον το νέο standard of care της αντιμετώπισης του καρκίνου του ορθού. Η μοναδική ξεκάθαρη ένδειξή της είναι η παρουσία cΤ3 ή Τ4 νόσου. Σχετικές ενδείξεις αποτελούν:

1). Η ανεύρεση cN+ νόσου σε ασθενείς με cT1 ή Τ2 νόσο.

2). Όγκος ευρισκόμενος εγγύς του δακτυλίου, όπου η αρχική εκτίμηση ήταν ότι δεν θα μπορούσε να αποφευχθεί η ΚΠΕ, και

3). Η διήθηση της περιτονίας του μεσοορθού, όπως αυτή τεκμαίρεται από την προεγχειρητική σταδιοποίηση του όγκου, λόγω του ότι τότε υπάρχει μικρή πιθανότητα να επιτευχθεί με απευθείας χειρουργική αντιμετώπιση αρνητικό (μη διηθημένο) CRM.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ**

Ο καρκίνος του ορθού παρουσιάζει ορισμένες ιδιαιτερότητες και δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται από κοινού με τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Η προεγχειρητική ΧΑΘ χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού. Η μοναδική απόλυτη ένδειξή της, βασισμένη σε προοπτικά δεδομένα τυχαιοποιημένων μελετών, είναι σε όγκους Τ3 ή Τ4 (**ένδειξη 1A**). Δεν υπάρχουν προς το παρόν επαρκή δεδομένα που να δείχνουν καθαρό όφελος από τη χρήση της και σε άλλες ομάδες ασθενών. Ωστόσο ο προεγχειρητική ΧΑΘ φαίνεται να αποτελεί λογική προσέγγιση σε:

1). Όγκους, εγγύς του δακτυλίου, που δεν είναι καθηλωμένοι καθώς και δεν προσφέρονται για τοπική εξαίρεση. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς αναμένεται να οφεληθούν από την προεγχειρητική ΧΑΘ, οδηγούμενοι τελικά σε επέμβαση διατήρησης του σφιγκτήρα.

2). Ασθενείς που, όπως προκύπτει από την προεγχειρητική σταδιοποίηση, υπάρχει ισχυρή υποψία διήθησης του μεσοορθού. Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα τυχαιοποιημένων μελετών, φαίνεται ότι η διήθηση του μεσοορθού προβλέπει με αρκετή αξιοπιστία ότι στο παθολογονατομικό παρασκεύασμα θα βρεθεί τελικά διηθημένο CRM και αυτό προοιωνίζει υψηλό κίνδυνο τοπικής υποτροπής, και

3). Ογκους Τ1, Τ2 αλλά cN+. Σ΄ αυτές τις περιπτώσεις είναι προτιμώτερο να επιβεβαιώνεται με EUS FNA ή PET/CT Scan η διήθηση των λεμφαδένων πριν την απόφαση για χορήγηση προεγχειρητικής ΧΑΘ, και όταν αυτό δεν επιβεβαιωθεί, οι ασθενείς να χειρουργούνται κατευθείαν.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι οι ασθενείς θα πρέπει από την αρχή να ενημερώνονται για τις πιθανότητες και τις δυνατές επιλογές. Ετσι, αν προτιμηθεί εξ αρχής χειρουργική αντιμετώπιση, πιθανόν να μην χρειασθεί τελικά μετεγχειρητική ΧΑΘ, εφόσον το παθολογοανατομικό στάδιο είναι ευνοϊκό (δηλ. μέχρι Τ2Ν0). Από την άλλη μεριά, λόγω της υποσταδιοποίησης που πολλές φορές επιτυγχάνεται με την προεγχειρητική ΧΑΘ, η ανεύρεση αρνητικών λεμφαδένων στο παθολογοανατομικό παρασκεύασμα του χειρουργείου δεν εξασφαλίζει τον ασθενή και τότε θα πρέπει να δοθεί πλήρης μετεγχειρητική ΧΜΘ, διάρκειας 6 μηνών.

Ως προς το προτιμώμενο σχήμα ΧΜΘ κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής ΑΚΘ: φαίνεται ότι ισχυρότερη τεκμηρίωση υπάρχει για την συνεχή έγχυση 5-FU (225 mg/m2/24h) καθ΄ όλη τη διάρκεια της ΑΚΘ (5-6 εβδομάδες) (**ένδειξη 2B**). Άλλες επιλογές αποτελούν: η από του στόματος καπεσιταμπίνη, η bolus 5-FU μαζί με LV κατά τη διάρκεια της πρώτης και τελευταίας εβδομάδας της ΑΚΘ, καθώς και η έγχυση 5-FU (1000 mg/m2/d) για 5 ημέρες κατά τη διάρκεια της πρώτης και πέμπτης εβδομάδας της ΑΚΘ.

Μετά την χειρουργική εκτομή, εφόσον προηγήθηκε προεγχειρητική ΧΑΘ, προτείνεται χορήγηση εξάμηνης διάρκειας συμπληρωματικής ΧΜΘ, ανεξάρτητα από το παθολογοανατομικό στάδιο νόσου (**ένδειξη 2C**). Δεν έχει ακόμη διαφανεί ποιο είναι το καταλληλότερο σχήμα αυτής της συμπληρωματικής ΧΜΘ. Λογικές επιλογές φαίνεται ότι αποτελούν: το σχήμα FOLFOX, η εβδομαδιαία χορήγηση bolus 5-FU με high dose LV (στα 500 mg/m2 και γιά τις δύο ουσίες) γιά 6 συνεχείς εβδομάδες σε κύκλους των 8 εβδομάδων, η καπεσιταμπίνη καθώς και η μονοθεραπεία με 5-FU στα 500 mg/m2/d για 5 ημέρες σε κύκλους των 4 εβδομάδων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Downloaded 9 October 2010.
2. Willett CG, Badizadegan K, et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? Dis Colon Rectum 1999 Feb; 42(2):167-73.
3. [Gunderson, LL, Sargent, DJ, Tepper, JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. J Clin Oncol 2004; 22:1785.](http://www.uptodate.com/online/content/abstract.do?topicKey=gicancer%2F9550&refNum=40)
4. [Guillem, JG, Diaz-Gonzalez, JA, Minsky, BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. J Clin Oncol 2008; 26:368.](http://www.uptodate.com/online/content/abstract.do?topicKey=gicancer%2F10433&refNum=6)
5. Minsky, BD. Sphincter preservation for rectal cancer: Fact or fiction? J Clin Oncol 2002; 20:1971.
6. [Sauer, R, Becker, H, Hohenberger, W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351:1731.](http://www.uptodate.com/online/content/abstract.do?topicKey=gicancer%2F10433&refNum=23)
7. [Chau, I, Brown, G, Cunningham, D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. J Clin Oncol 2006; 24:668.](http://www.uptodate.com/online/content/abstract.do?topicKey=gicancer%2F10433&refNum=24)
8. [Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. BMJ 2006; 333:779.](http://www.uptodate.com/online/content/abstract.do?topicKey=gicancer%2F10433&refNum=25)
9. [Roh, MS, Colangelo, LH, O'Connell, MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. J Clin Oncol 2009; 27:5124.](http://www.uptodate.com/online/content/abstract.do?topicKey=gicancer%2F10433&refNum=33)
10. [Bosset, JF, Calais, G, Mineur, L, et al. Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results--EORTC 22921. J Clin Oncol 2005; 23:5620.](http://www.uptodate.com/online/content/abstract.do?topicKey=gicancer%2F10433&refNum=36)
11. [Bosset, JF, Collette, L, Calais, G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006; 355:1114.](http://www.uptodate.com/online/content/abstract.do?topicKey=gicancer%2F10433&refNum=39)
12. [Ceelen, WP, Van Nieuwenhove, Y, Fierens, K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009; :CD006041.](http://www.uptodate.com/online/content/abstract.do?topicKey=gicancer%2F10433&refNum=38)
13. [Herman, MP, Kopetz, S, Bhosale, PR, et al. Sacral insufficiency fractures after preoperative chemoradiation for rectal cancer: incidence, risk factors, and clinical course. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74:818.](http://www.uptodate.com/online/content/abstract.do?topicKey=gicancer%2F10433&refNum=44)
14. [Inoue, Y, Miki, C, Ojima, E, et al. Pelvic insufficiency fractures after preoperative radiotherapy for rectal carcinoma. Int J Clin Oncol 2003; 8:336.](http://www.uptodate.com/online/content/abstract.do?topicKey=gicancer%2F10433&refNum=45)