

Ο ρόλος του MDT στη βελτίωση της επιβίωσης στον καρκίνο του ορθού.

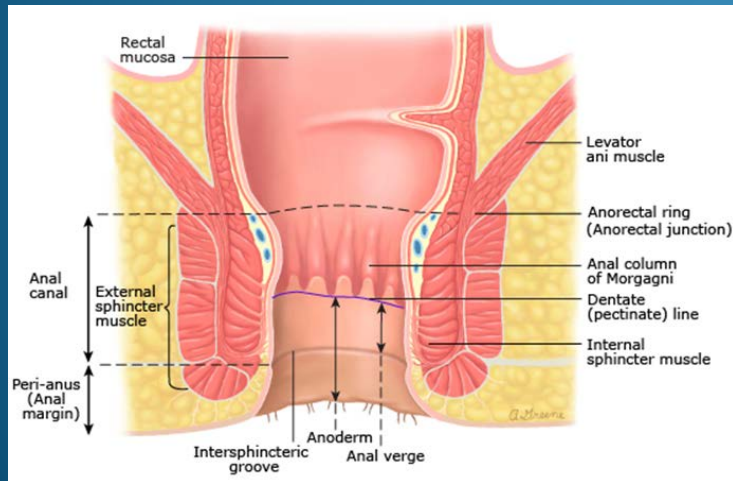
Νεο-επικουρική, επικουρική και μη χειρουργική θεραπεία

Χαράλαμπος Δ. Ζουμπλιός

Διευθυντής

Ογκολογικό Τμήμα

Νοσ. Ευαγγελισμός



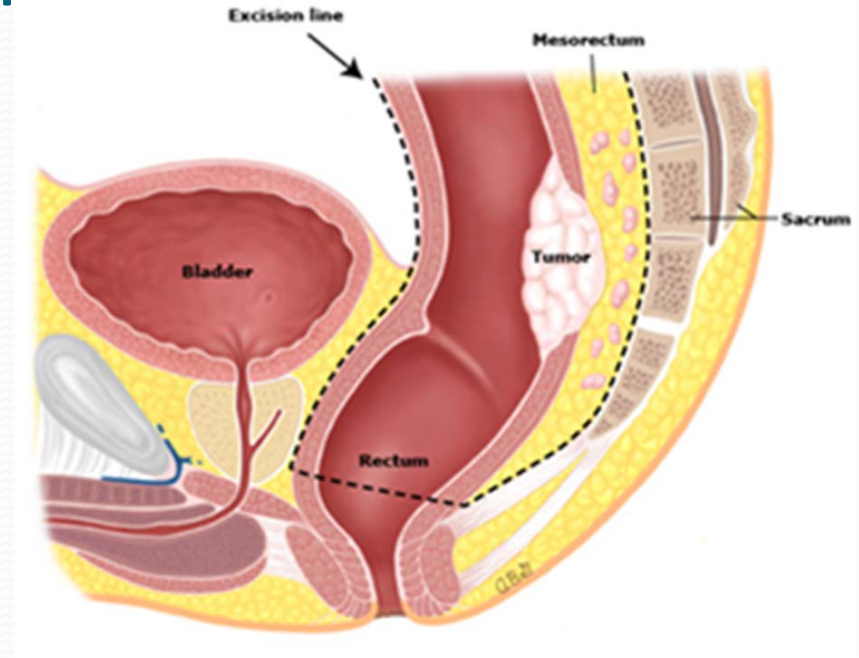


Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISEL, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

Ο ρόλος του MDT στη βελτίωση της επιβίωσης στον καρκίνο του ορθού

- Η χειρουργική αφαίρεση ήταν και **παραμένει** ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης των καρκινωμάτων του ορθού.



Τι προσφέρει η ΟΕΜ;

	Stockholm I (n=686)	Stockholm II (n=481)	TME project (n=381)	p*
Local recurrence	103 (15%)	66 (14%)	21 (6%)	<0.0001
Distant metastases	107 (16%)	87 (18%)	54 (14%)	0.26
Death from rectal cancer	104 (15%)	77 (16%)	35 (9%)	0.002
Death from intercurrent disease	74 (11%)	26 (5%)	45 (12%)	0.06

*For Stockholm I and II vs TME project.

Table 4: **Crude rates of local recurrence, distant metastases, and mortality at 2 years of follow-up**

- Lancet 2000
- Κλασικό χειρουργείο έναντι ΟΕΜ.
- Μείωση του ποσοστού τοπικών υποτροπών στα δύο έτη (15% vs 6%).
- Μείωση του ποσοστού των θανάτων από καρκίνωμα του ορθού (15% vs 9%).

Resectable Adenocarcinoma of the Rectosigmoid and Rectum

I. Patterns of Failure and Survival

BRUCE D. MINSKY, MD, CAROLYN MIES, MD,*† ABRAM RECHT, MD,
TYVIN A. RICH, MD, AND JOHN T. CHAFFEY, MD

In an effort to determine the patterns of failure and survival of rectosigmoid and rectal cancer, a retrospective review of 168 patients who underwent potentially curative surgery at the New England Deaconess Hospital was performed. The 5-year actuarial survival for the entire group was 67%. Survival rates decreased with increasing penetration of the bowel wall by tumor and the presence of lymph node metastasis, but only the latter reached statistical significance. Those patients who underwent an abdominoperineal resection also experienced a significant decrease in survival compared to a low anterior resection. Patterns of failure, expressed as the actuarial incidence of first failure at 5 years, were examined by stage. With the exception of stages B3 and C3, there was a trend towards increased abdominal, distant, and total failure with increasing bowel wall penetration by tumor. A similar trend was seen in local failure in those patients with positive nodes. Knowledge of these data may help identify those patients who may benefit most from adjuvant therapy.

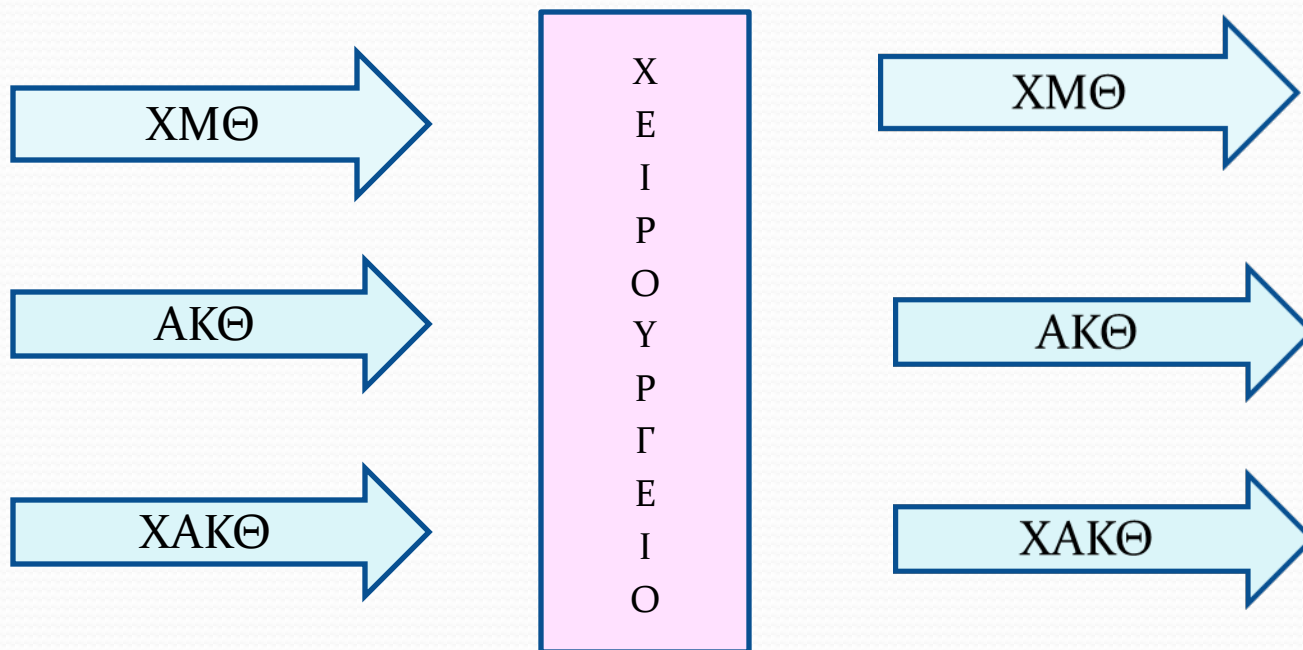
Cancer 61:1408-1416, 1988.

TABLE 6. Actuarial Incidence of First Failure at 5 Years

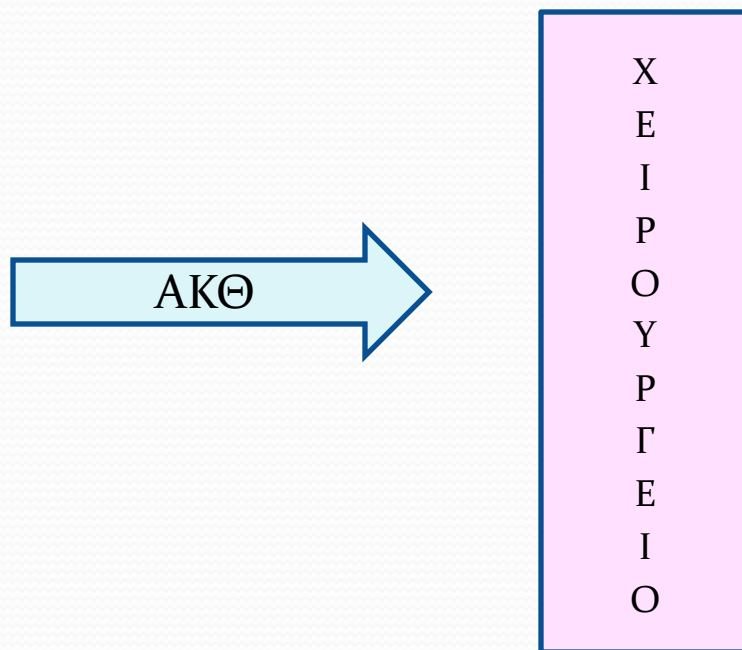
Stage	No.	No. at risk	Total failure†	Failure (%)*					
				Local only‡	Local component§	Abdominal only	Abdominal component¶	Distant only#	Distant component**
A	11	9	10	11	11	10	10	0	0
B1	36	29	3	3	3	0	0	0	0
B2	60	32	42	11	23	5	20	8	15
B3	9	5	22	11	11	20	20	12	12
C1	11	7	11	14	14	0	0	11	11
C2	31	11	58	11	25	15	32	18	23
C3	10	2	70	22	22	16	29	25	36
Total	168	95	33	8	15	6	15	8	12

- Το ποσοστό των τοπικών υποτροπών στο καρκίνωμα του ορθού είναι ίδιο με το ποσοστό των απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Βελτίωση των αποτελεσμάτων της OEM.



ΑΚΘ πριν το χειρουργείο



ΑΚΘ πριν το χειρουργείο

- Annals of Surgery 2007
- 1861 ασθενείς
- Παρακολούθηση 6 έτη
- Σκέλος Α: OEM
- Σκέλος Β: ΑΚΘ (5 Gy επί 5 ημέρες) και ακολούθως OEM.
- Περιελάμβανε ασθενείς με όγκους έως 15 εκ. από τον πρωκτικό δακτύλιο.
- Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν σταδίου I έως III.

	RT + TME		TME Alone		P
	n = 897	%	n = 908	%	
Age (yr)					0.79
Median	65.0		66.0		
Range	26–88		23–92		
Sex					0.92
Male	573	64	578	64	
Female	324	36	330	36	
Distance tumor from anal verge (cm)					0.37
≥10.1					
5.1–10.0	268	30	283	31	
≤5	383	43	359	40	
Unknown	244	27	265	29	
	2	<1	1	<1	
Type of resection					0.11
None	16	2	29	3	
Low anterior	579	65	604	67	
Abdominoperineal	251	28	235	26	
Hartmann	50	6	39	4	
Unknown	1	<1	1	<1	
TNM stage					0.51
0	11	1	17	2	
I	264	30	243	27	
II	251	28	245	27	
III	299	34	325	36	
IV	62	7	61	7	
Unknown or no resection	10	<1	17	2	
CRM involvement					0.34
No	729	81	729	80	
Yes	143	16	148	16	
Unknown	25	3	31	3	

*Characteristics were unknown in some cases because not all case reports were received.

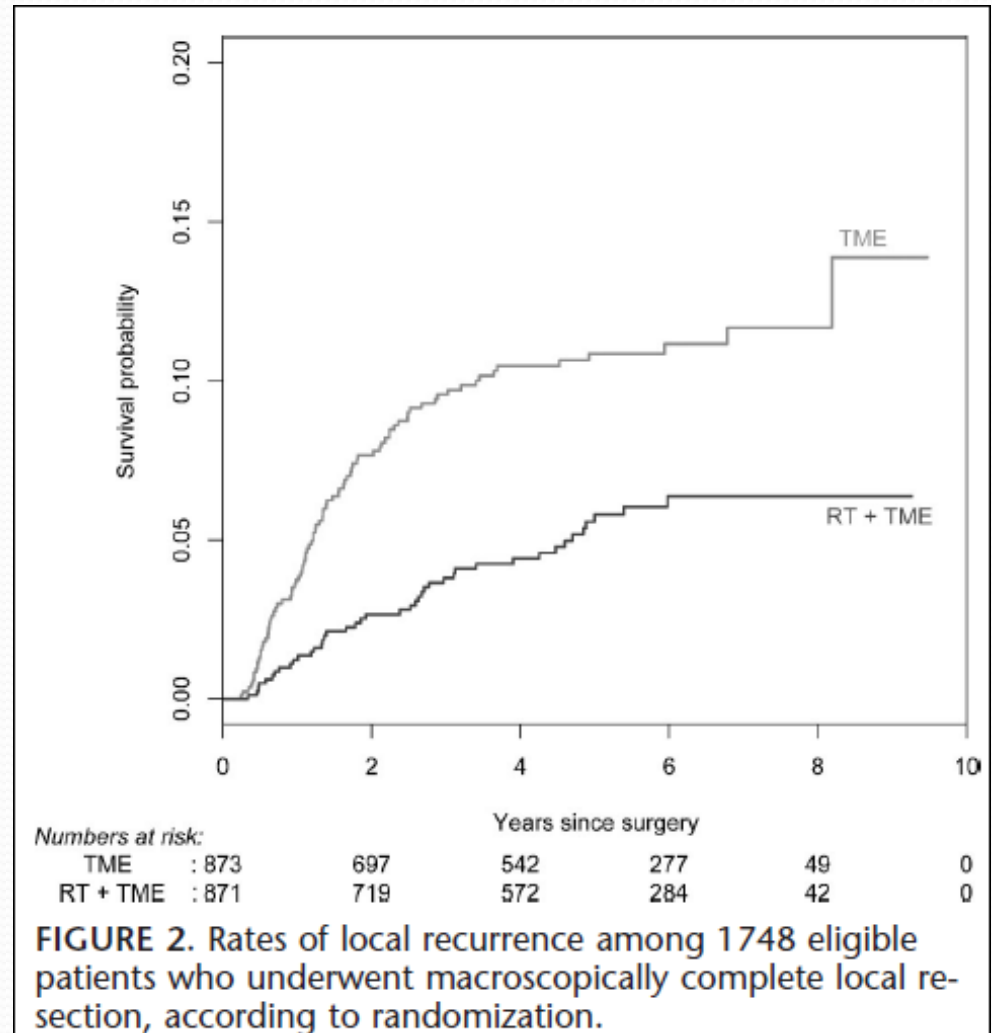
ΑΚΘ πριν το χειρουργείο

- Τοπική υποτροπή

-Στα 5 έτη το ποσοστό τοπικών υποτροπών ήταν:

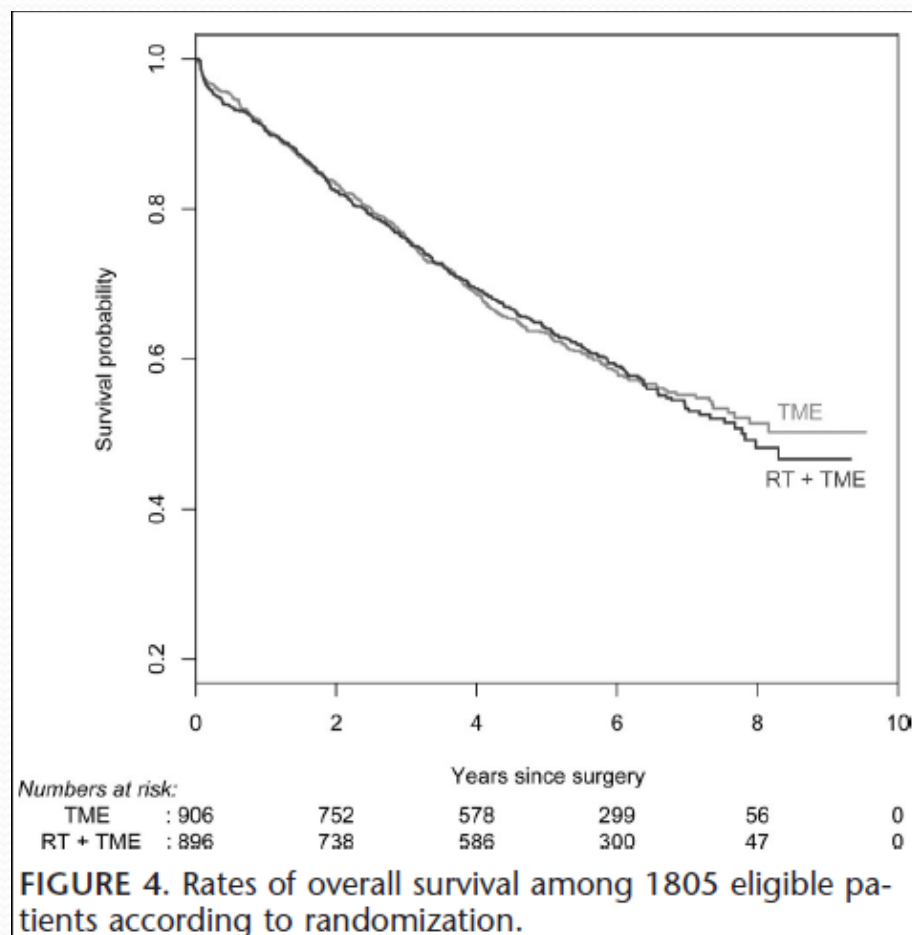
-Σκέλος OEM:
10.9%.

-Σκέλος ΑΚΘ –
OEM: 5.6%
($P < 0.001$).



ΑΚΘ πριν το χειρουργείο

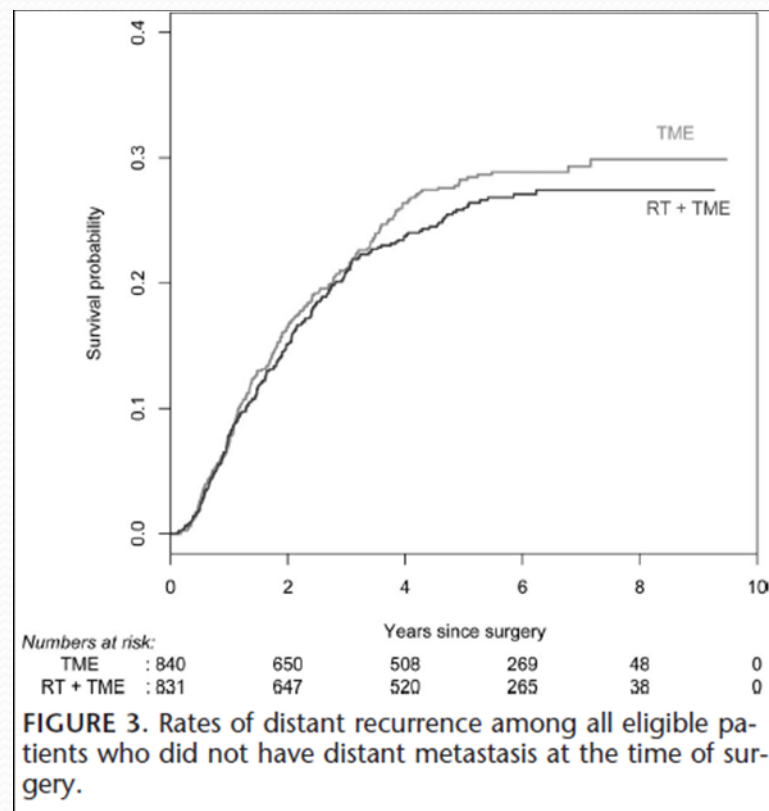
- **Επιβίωση**
- Στα 5 έτη το ποσοστό επιβίωσης ήταν:
- Σκέλος OEM: 63.5%
- Σκέλος ΑΚΘ - OEM: 64.2% ($p = 0.902$)



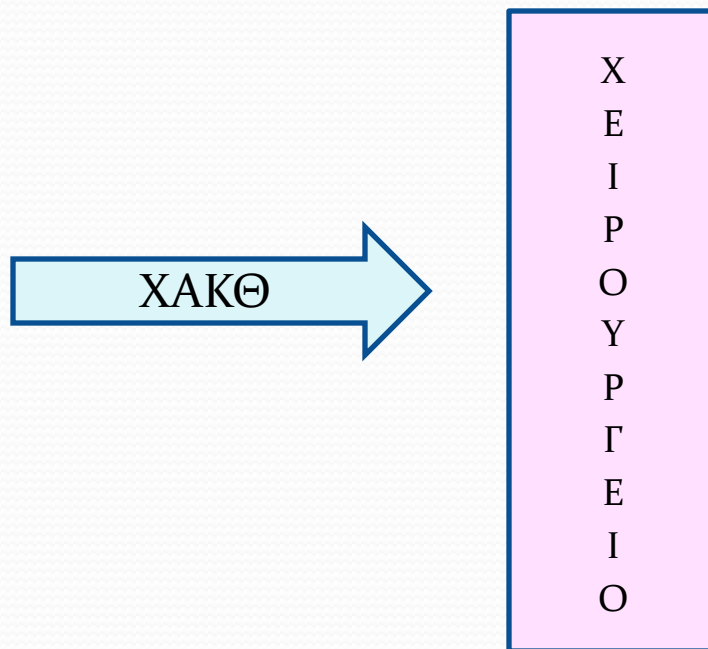
ΑΚΘ πριν το χειρουργείο

- Το ποσοστό των απομακρυσμένων μεταστάσεων, ως πρώτη υποτροπή είναι το ίδιο στο σκέλος της ΑΚΘ (25.8%) και της ΟΕΜ μόνο (28.3%, $p = 0.387$).

Now that both TME and radiotherapy have improved local control substantially, **adjuvant chemotherapy** may have a role in reducing systemic failure and thus improving survival. Indeed, distant failure is common, also in the TME trial without any difference in irradiated and nonirradiated patients (25.8% vs. 28.3%, ($P = 0.387$)).

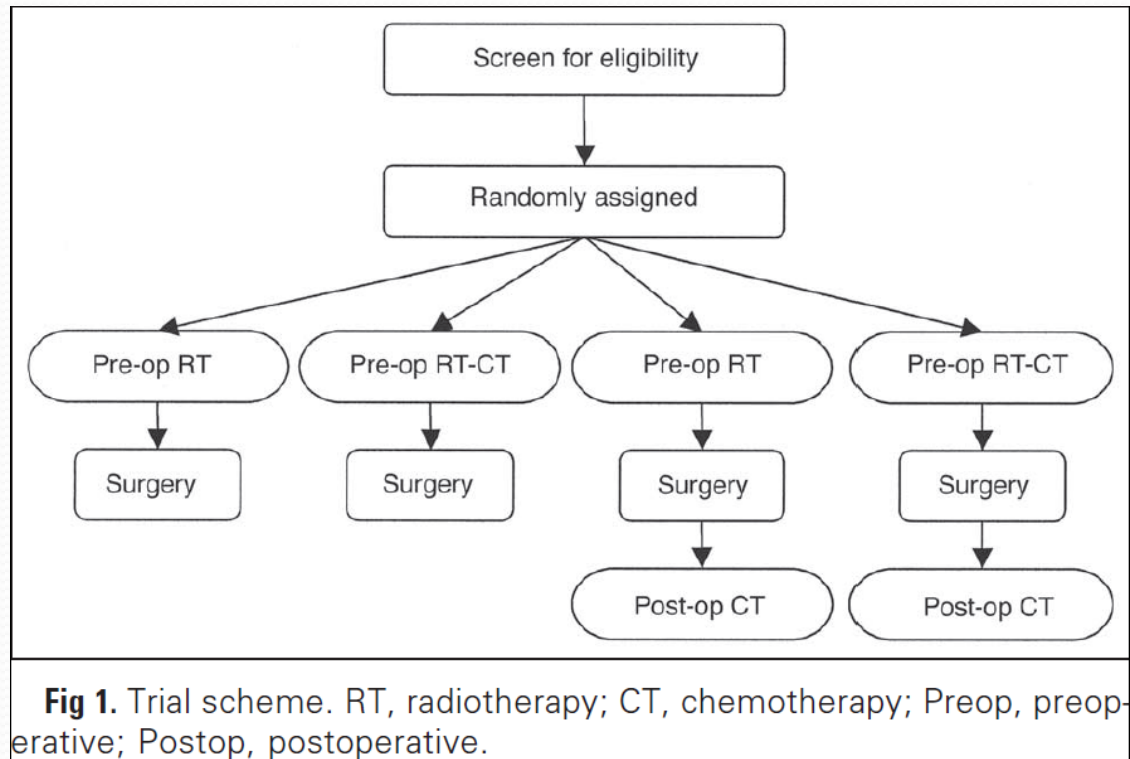


Βελτίωση των αποτελεσμάτων της ΟΕΜ.



Προσθέτει όφελος η ΧΜΘ στην ΑΚΘ;

- JCO 2005
- 1011 ασθενείς.
- Όλοι **προεγχειρητική ΑΚΘ 25 ημέρες.**
- Σκέλος Α: ΑΚΘ
- Σκέλος Β: ΑΚΘ + ΧΜΘ
- Σκέλος Γ: ΑΚΘ + μετεγχειρητική ΧΜΘ.
- Σκέλος Δ: ΑΚΘ+ΧΜΘ + μετεγχειρητική ΧΜΘ.



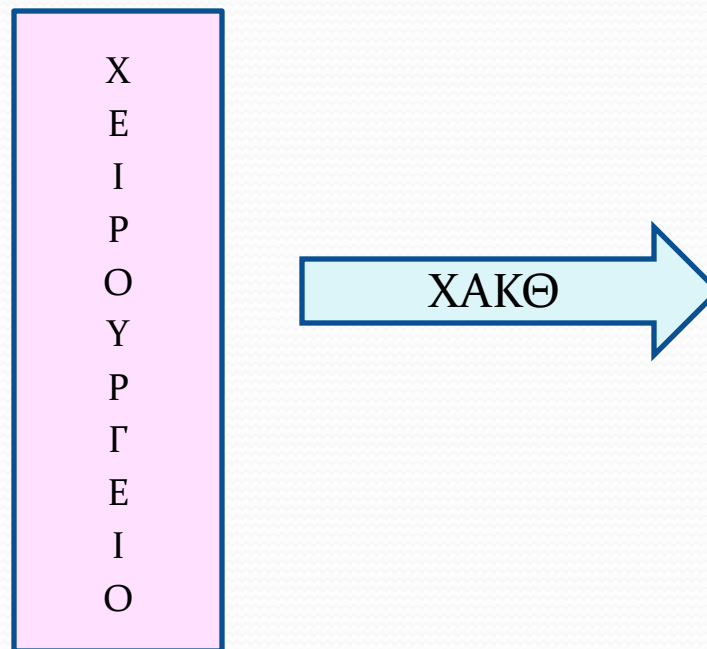
Προσθέτει όφελος η ΧΜΘ στην ΑΚΘ;

- Συγκρινόμενη με την **ΑΚΘ μόνη**, η προσθήκη ΧΜΘ:
- 1) Βελτίωσε το ποσοστό των πλήρων παθολογοανατομικών ανταποκρίσεων (13.7% - 5.3%)
- 2) Μείωσε το ποσοστό των T₄ όγκων (3.8% - 5.3%)
- 3) Μείωσε το ποσοστό των N₂ λεμφαδένων (7.2% - 12%)

Characteristic	RT Group (n = 476)		RT-CT Group (n = 473)		P
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	
Tumor size, mm					
Median	30.0		25.0		< .0001
90% range	10.0-70.0		8.0-110.0		
Tumor stage					
0	25	5.3	65	13.7	< .001
1	36	7.6	49	10.4	
2	141	29.6	156	33.0	
3	233	48.9	175	37.0	
4	25	5.3	18	3.8	
Missing	16	3.4	10	2.1	
Nodes					
Total examined, No.					.046
Mean	9		7		
Range	0.0-45.0		0.0-39		
N0	288	60.5	340	71.9	< .001
N1	108	22.7	84	17.8	
N2	57	12.0	34	7.2	
Missing	23	4.8	15	3.2	
Positive in all patients, No.					< .0001
Mean	1.52		0.86		
SD	0.16		0.10		
Metastases status at surgery					
M0	442	92.9	436	92.2	
M1	20	4.2	22	4.7	
Missing	14	2.9	15	3.2	

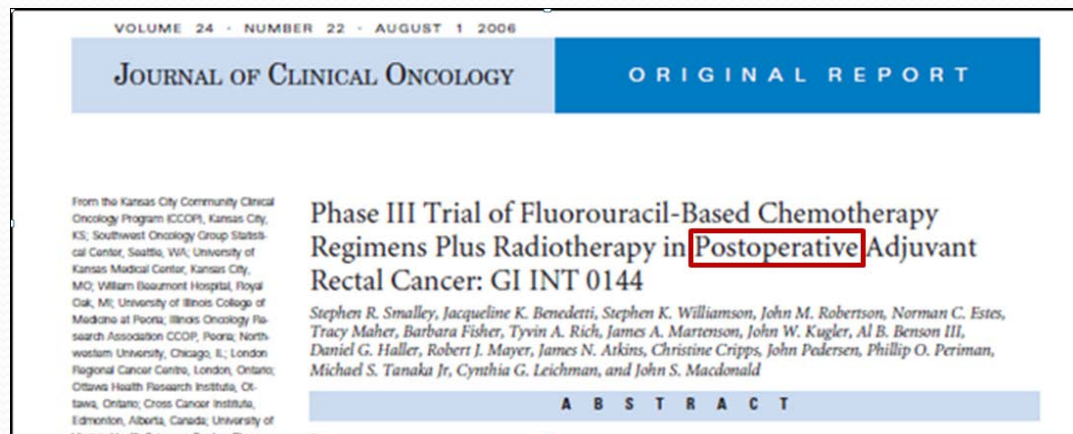
Abbreviations: CT, chemotherapy; RT, radiotherapy; SD, standard deviation.

ΧΑΚΘ μετά το χειρουργείο



ΧΑΚΘ μετά το χειρουργείο (Μελέτη INT 0144)

- JCO 2006
- 1.917 ασθενείς
- Σταδίου II και III.
- Απόσταση από τον πρωκτικό δακτύλιο 12 εκ. η κάτωθεν της ανάκαμψης του περιτοναίου.



Σχεδιασμός INT 0144

5-FU: 500 mg/m ² d1-5	5-FU: 500 mg/m ² d29-33	d57. RT+ 5-FU:225/m ² (24ωρη έγχυση)	28d διάλειμμα	5-FU: 450mg/m ² , d1-5	5-FU: 450mg/m ² , d1-5
5-FU: 300 mg/m ² επί 42 ημ.		d57. RT+ 5-FU:225/m ² (24ωρη έγχυση)	28d διάλειμμα	5-FU: 300 mg/m ² επί 56 ημ.	
5-FU: 425 mg/m ² d1-5. LV:20mg/m ² 2. Levamisole 50mg tid p.o. d1-3/14d	5-FU: 425 mg/m ² d29-33 LV:20mg/m ² /d. Levamisole 50mg tid p.o. d1-3/14d	d57. RT+ 5-FU: 400 mg/m ² d1-4/28d. LV:20mg/m ² /d.	28d διάλειμμα	5-FU: 380 mg/m ² d1-5. LV:20mg/m ² /d. 50mg tid p.o. d1-3/14d	5-FU: 380 mg/m ² d1-5. LV:20mg/m ² /d.
RT= 45 Gy (1,8 Gy/d επί 25 ημέρες) + Boost 5.4 Gy + Boost 3.6 Gy. Total: 54 Gy					

Αποτελέσματα INT 014

- Επιβίωση: ίδια και στα 3 σκέλη.
- Ποσοστό τοπικών υποτροπών: ίδιο και στα 3 σκέλη.
- Σκέλος Α: 8%
- Σκέλος Β: 4.6%
- Σκέλος Γ: 7%.
- Καθιερώθηκε η συνεχόμενη χορήγηση 5-FU, κατά την διάρκεια της ΑΚΘ.

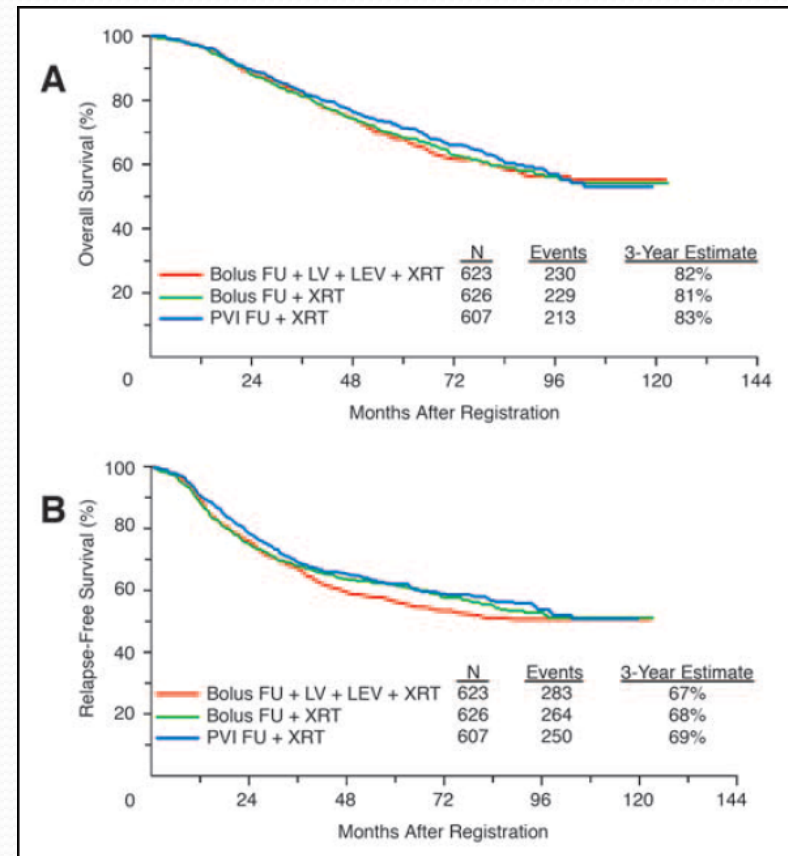
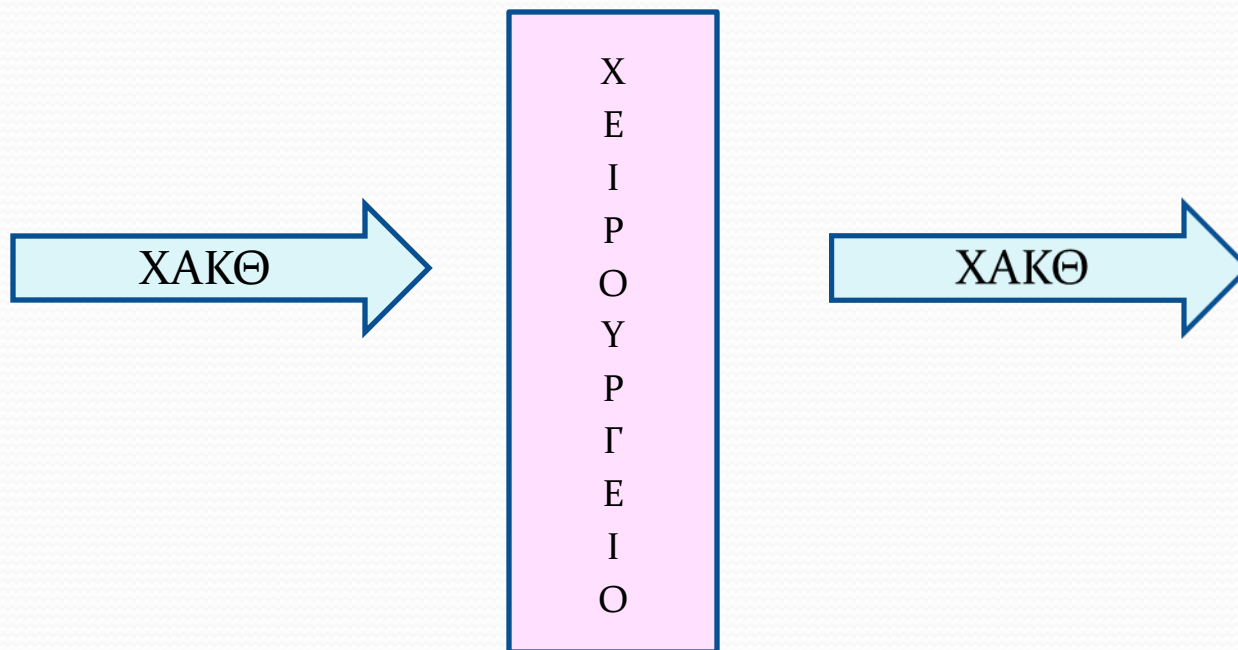


Fig 1. (A) Overall survival and (B) relapse-free survival. FU, fluorouracil; LV, leucovorin; LEV, levamisole; XRT, radiotherapy; PVI, protracted venous infusion.

Βελτίωση των αποτελεσμάτων του
χειρουργείου μόνου.



ΧΑΚΘ πριν το χειρουργείο η μετά;

- NEJM 2004
- 823 ασθενείς
- Στάδιο II και III.
- 16 εκ. από τον πρωκτικό δακτύλιο.
- Τα ποσοστά των αντίστοιχων σταδίων, ήταν ισοσκελισμένα.

Table 1. Baseline Characteristics of the 799 Eligible Patients, According to Randomly Assigned Treatment Group.*

Characteristic	Preoperative Chemoradiotherapy (N=405)	Postoperative Chemoradiotherapy (N=394)	P Value
Age — yr			0.35
Median	62	62	
Range	30–76	33–76	
Sex — no. (%)			0.21
Male	286 (71)	262 (66)	
Female	119 (29)	132 (34)	
Clinical tumor category — no. (%)			0.16
T1 or T2	19 (5)	18 (5)	
T3	277 (68)	262 (66)	
T4	23 (6)	10 (3)	
Unknown	86 (21)	104 (26)	
Clinical nodal category — no. (%)			0.88
Node-negative	168 (41)	153 (39)	
Node-positive	217 (54)	202 (51)	
Unknown	20 (5)	39 (10)	
Distance of tumor from anal verge — no. (%)			0.008
<5 cm	157 (39)	117 (30)	
5–10 cm	166 (41)	168 (43)	
>10 cm	47 (12)	69 (18)	
Unknown	35 (9)	40 (10)	

ΧΑΚΘ πριν το χειρουργείο η μετά;

RT: 28 επί 180cGy					
5-FU: 1000mg/m ² /d επί 5 ημέρες				5-FU: 1000mg/m ² /d επί 5 ημέρες	6 εβδομάδες

X
E
I
P
O
Y
P
Γ
E
I
O

28 ημέρες	28 ημέρες	28 ημέρες	28 ημέρες
5-FU: 500mg/m ² /ημ., επί 5 ημέρες	5-FU: 500mg/m ² /ημ., επί 5 ημέρες	5-FU: 500mg/m ² /ημ., επί 5 ημέρες	5-FU: 500mg/m ² /ημ., επί 5 ημέρες

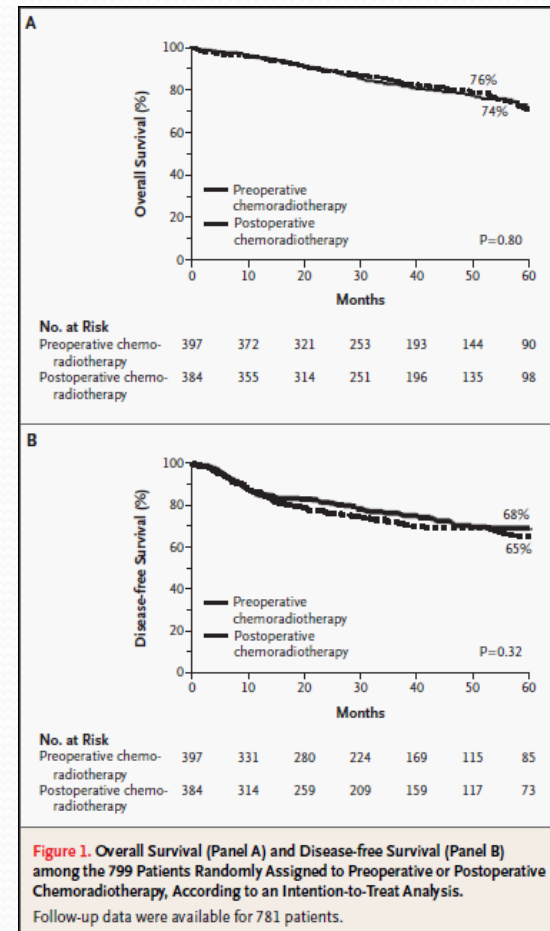
X
E
I
P
O
Y
P
Γ
E
I
O

RT: 28 επί 180cGy + 540 <u>cGY</u> boost					
5-FU: 1000mg/m ² /d επί 5 ημέρες				5-FU: 1000mg/m ² /d επί 5 ημέρες	4 εβδομάδες

28 ημέρες	28 ημέρες	28 ημέρες	28 ημέρες
5-FU: 500mg/m ² /ημ., επί 5 ημέρες	5-FU: 500mg/m ² /ημ., επί 5 ημέρες	5-FU: 500mg/m ² /ημ., επί 5 ημέρες	5-FU: 500mg/m ² /ημ., επί 5 ημέρες

ΧΑΚΘ πριν το χειρουργείο η μετά; Αποτελέσματα

- Η συνολική επιβίωση (OS) και το ελεύθερο νόσου διάστημα (DFS), ήταν ίδιο στα δύο σκέλη της μελέτης.



ΧΑΚΘ πριν το χειρουργείο η μετά; Αποτελέσματα

- Ωστόσο στο σκέλος της προεγχειρητικής ΧΑΚΘ:
- 1) Ποσοστό πλήρων ανταποκρίσεων: 8%
- 2) Μεγαλύτερο ποσοστό νόσου σταδίου I (25% - 18%)
- 3) Μικρότερο ποσοστό νόσου σταδίου III (25% - 40%)

Table 3. Postoperative Pathological Tumor Stage, Type of Surgery, and Completeness of Resection, According to Actual Treatment Given.*

Variable	Preoperative Chemoradiotherapy (N=415)	Postoperative Chemoradiotherapy (N=384)	P Value
Histopathological finding (%)			<0.001
Complete response	8	0	
TNM stage			
I	25	18	
II	29	29	
III	25	40	
IV	6	7	
Unknown	6	6	
Type of resection (%)			0.45
Low anterior, intersphincteric	69	71	
Abdominoperineal	26	23	
Other	3	2	
Unknown	2	3	
Completeness of local resection (%)			0.69
Complete			
Without distant metastasis	91	90	
With distant metastasis	2	4	
Incomplete†			
Without distant metastasis	3	3	
With distant metastasis	3	4	

* Because of rounding, not all percentages total 100.

† Positive radial margins (defined as direct invasion of the resection margin by tumor cells on microscopical evaluation) were found in 2 percent of the patients in the preoperative-treatment group and in 3 percent of those in the postoperative-treatment group (P=0.68).

ΧΑΚΘ πριν το χειρουργείο η μετά; Αποτελέσματα

Table 4. Rates of Sphincter-Sparing Surgery in 194 Patients Determined by the Surgeon before Randomization to Require Abdominoperineal Resection, According to Actual Treatment Given.

Variable	Preoperative Chemoradiotherapy (N=415)	Postoperative Chemoradiotherapy (N=384)	P Value
Abdominoperineal resection deemed necessary — no. (%)	116 (28)	78 (20)	
Sphincter-preserving surgery performed — no./total no. (%)	45/116 (39)	15/78 (19)	0.004

- Αύξηση του ποσοστού των επεμβάσεων διατήρησης του σφιγκτήρα (39% με την προεγχειρητική ΧΑΚΘ – 19%)

ΧΑΚΘ πριν το χειρουργείο η μετά; Αποτελέσματα

Table 5. Grade 3 or 4 Toxic Effects of Chemoradiotherapy, According to Actual Treatment Given.*

Type of Toxic Effect	Preoperative Chemoradiotherapy (N=399) % of patients	Postoperative Chemoradiotherapy (N=237) % of patients	P Value
Acute			
Diarrhea	12	18	0.04
Hematologic effects	6	8	0.27
Dermatologic effects	11	15	0.09
Any grade 3 or 4 toxic effect	27	40	0.001
Long-term			
Gastrointestinal effects†	9	15	0.07
Strictures at anastomotic site	4	12	0.003
Bladder problems	2	4	0.21
Any grade 3 or 4 toxic effect	14	24	0.01

- Τα ποσοστά τοξικότητας μικρότερα στο σκέλος της προεγχειρητικής ΧΑΚΘ.

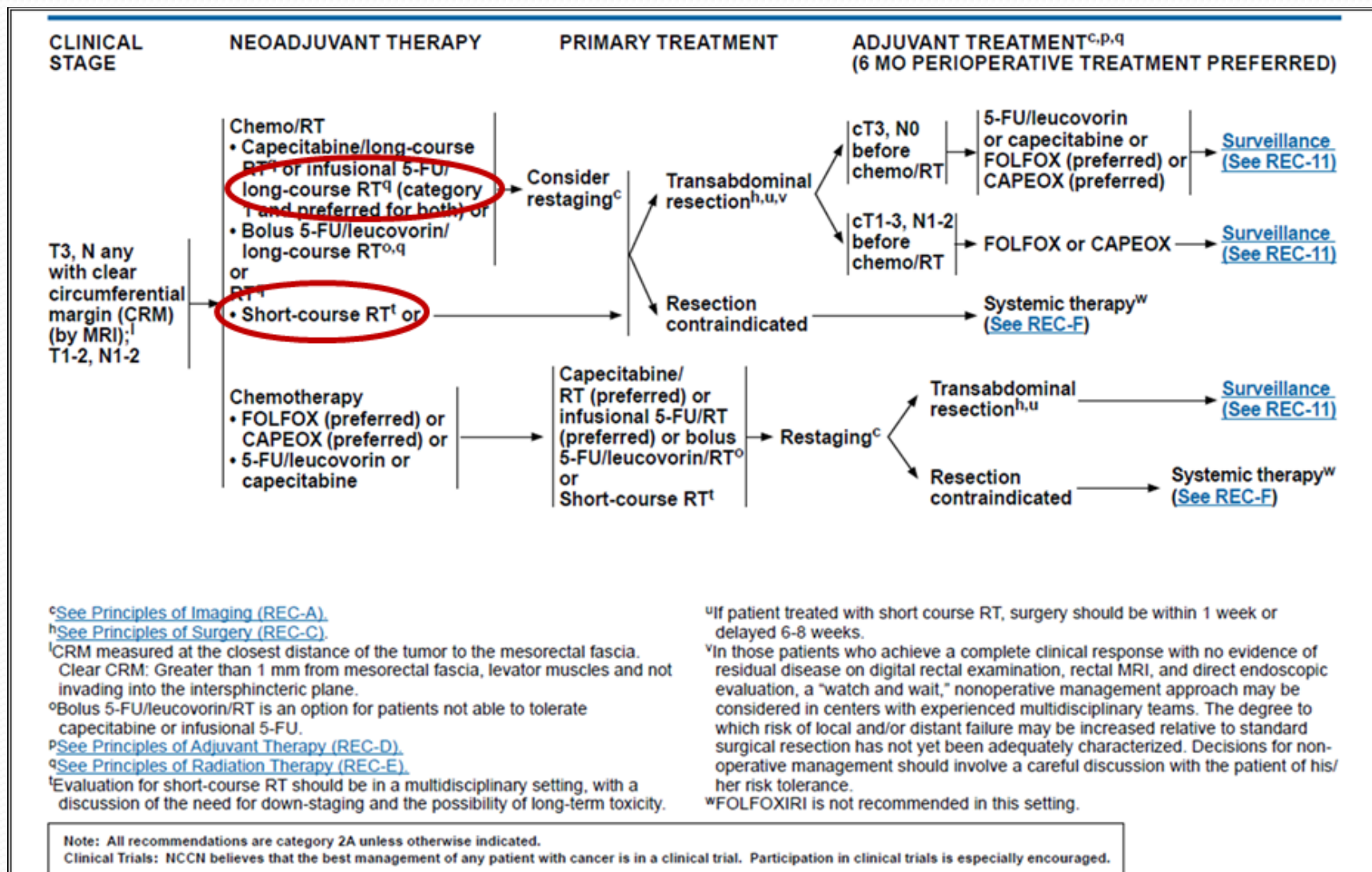
ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

- Η προσθήκη ΑΚΘ η ΧΑΚΘ πριν το χειρουργείο βελτιώνει τα αποτελέσματα της ΟΕΜ.
- Η προεγχειρητική ΧΑΚΘ, δεν αυξάνει το ποσοστό επιβίωσης και το ελεύθερο νόσου διάστημα σε σύγκριση με την μετεγχειρητική ΧΑΚΘ.
- Ωστόσο:
- Αυξάνει το ποσοστό διατήρησης του σφιγκτήρα
- Είναι καλύτερα ανεκτή.

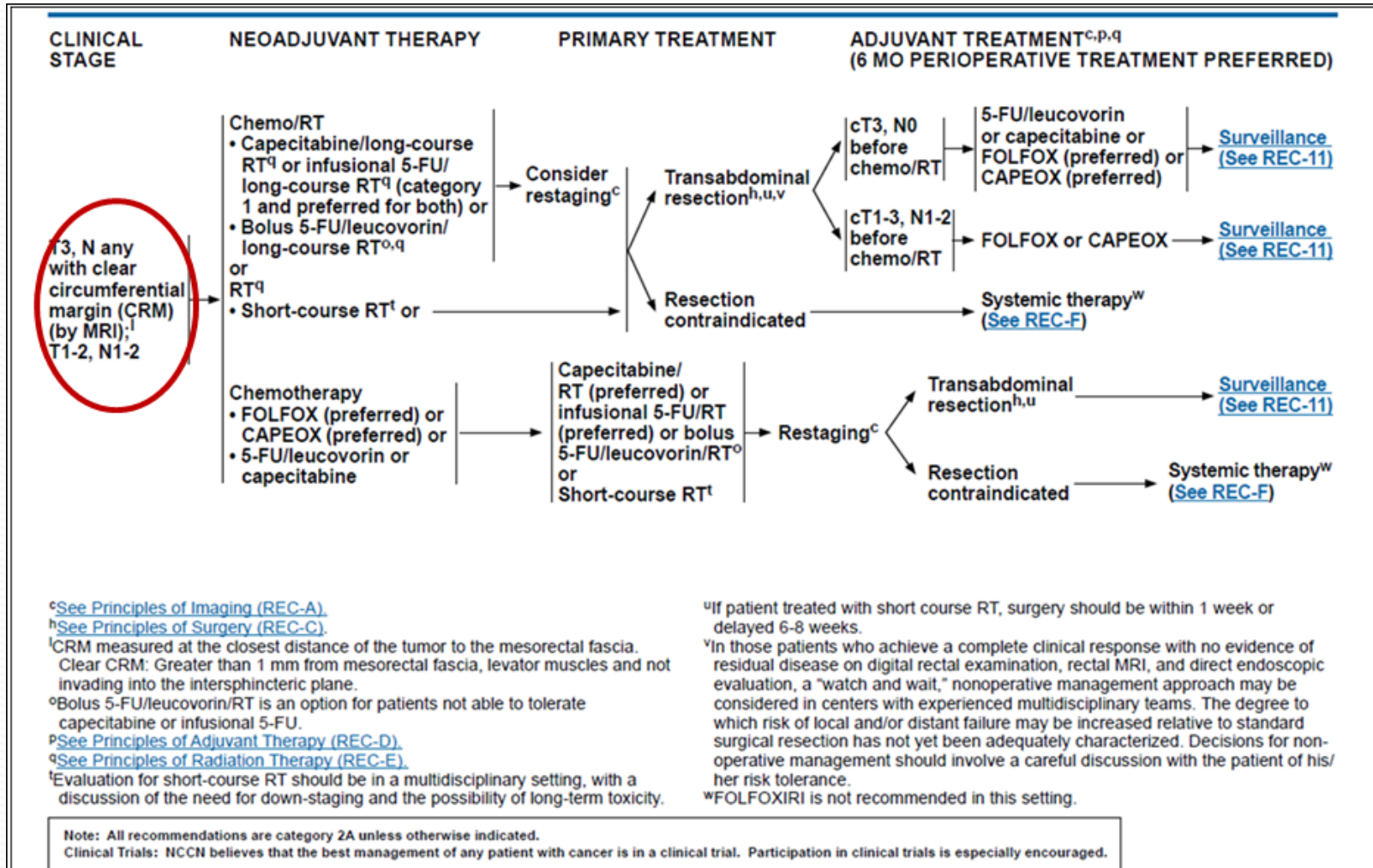
Προβληματισμοί που παραμένουν

- Ακτινοθεραπεία 28 η 5ήμερη;
- Πρέπει να λάβουν ΧΑΚΘ οι ασθενείς με όγκους που είναι στο ανώτερο ορθό και που θα υποβληθούν έτσι και αλλιώς σε πρόσθια εκτομή;
- Μπορεί η ΧΑΚΘ να συνδυαστεί με χορήγηση ΧΜΘ (total neoadjuvant) και πότε;
- Ποιο χημειοθεραπευτικό θα συνδυαστεί με την ακτινοθεραπεία;
- Πόσο διάστημα μετά την ΧΑΚΘ θα γίνει το χειρουργείο;
- Θα χειρουργηθούν οι ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση μετά την ΧΑΚΘ;

Ακτινοθεραπεία 28 η 5ήμερη;



Πρέπει να λάβουν ΧΑΚΘ οι ασθενείς με όγκους που είναι στο ανώτερο ορθό και που θα υποβληθούν έτσι και αλλιώς σε πρόσθια εκτομή;



Πρέπει να λάβουν ΧΑΚΘ οι ασθενείς με όγκους που είναι στο ανώτερο ορθό και που θα υποβληθούν έτσι και αλλιώς σε πρόσθια εκτομή;

Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

Table 6. Recommended choice of treatment options within TNM risk category of primary rectal cancer without distant metastases			
Risk group	TN substage	Possible therapeutic options	Further considerations
Very early	cT1 sm1 N0 (on ERUS and MRI)	Local excision (TEM) If pT1 and no adverse features, TEM is sufficient If adverse histopathology (sm ≥ 2, G3, V1, L1), requires radical resection (TME) as standard	Alternatively, in the case of adverse features on pathology, TEM plus salvage (or adjuvant) CRT in perioperative high-risk patients (but unproven benefit—with high risk of local recurrence for pT2)
Early (Good)	cT1-cT2; cT3a/b if middle or high, N0 (or also cN1 if high), MRF clear, no EMVI	Surgery (TME) alone is standard. If unexpected poor prognostic signs on histopathology (CRM+, extranodal/N2), consider postoperative CRT/CT (see postoperative recommendations in Table 7)	For fragile, high-risk patients or those rejecting radical surgery (CRT with evaluation, local excision or if achieving cCR, 'watch-and-wait', organ preservation)
Intermediate	cT3a/b very low, levators clear, MRF clear or cT3a/b in mid- or high rectum, cN1-2 (not extranodal), no EMVI	Surgery (TME) alone is a standard only if good-quality mesorectal resection assured (and local recurrence ≤0.5% or, if not, preoperative SCPRT (5×5 Gy) or CRT followed by TME	If CRT is given and cCR is achieved, 'watch-and-wait' in high-risk patients for surgery may be considered
Bad	cT3c/d or very low localisation levators threatened, MRF clear cT3c/d mid-rectum, cN1-N2 (extranodal), EMVI+, limited cT4aN0	Preoperative SCPRT (5×5cGy) or CRT followed by TME, depending on need for regression	If CRT and cCR achieved, 'watch-and-wait' in high-risk patients may be considered
Advanced (Ugly)	cT3 with any MRF involved, any cT4a/b, lateral node+	Preoperative CRT followed by surgery (TME and more extended surgery if needed due to tumour overgrowth), or preoperative SCPRT (5×5 Gy) plus FOLFOX and delay to surgery	Alternatively, 5×5 Gy alone with a delay to surgery in fragile/elderly or in patients with severe comorbidity who cannot tolerate CRT
Other factors besides T and N stages are relevant, such as EMVI, MRF involvement, distance from the anus and sphincters, size of mesorectum and patient characteristics. Patient preferences are also important. cCR, clinical complete response; CRM, circumferential resection margin; CRT, chemoradiotherapy; CT, computed tomography; EMVI, extramural vascular invasion; ERUS, endoscopic rectal ultrasound; FOLFOX, leucovorin/fluorouracil/oxaliplatin; MRF, mesorectal fascia; MRI, magnetic resonance imaging; SCPRT, short-course preoperative radiotherapy; TEM, transanal endoscopic microsurgery; TME, total mesorectal excision; TNM, tumour, node, metastasis.			

Πρέπει να λάβουν ΧΑΚΘ οι ασθενείς με όγκους που είναι στο ανώτερο ορθό και που θα υποβληθούν έτσι και αλλιώς σε πρόσθια εκτομή;

Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

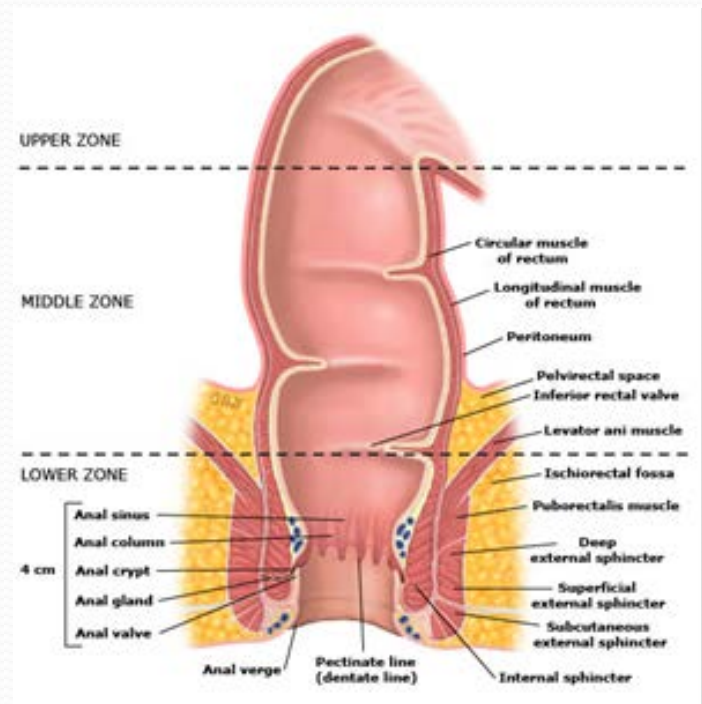
Table 3. Subclassification of T3 rectal cancer [18]

	Depth of invasion beyond the muscularis propria (in mm)
T3a ^a	< 1
T3b	1–5
T3c	6–15
T3d	> 15

^aThis sub-classification based upon an evaluation using MRI before treatment decision is clinically valuable, and is used in these recommendations. It can be used also in the histopathological classification but is **not validated** and not incorporated in any of the TNM versions (5–7).

MRI, magnetic resonance imaging; TNM, tumour, node, metastasis. Reprinted from [18] with permission from Springer.

*Early rectal cancer not suitable for local excision [cT1–cT2; cT3a/b if **middle or high**, N0 (or also cN1 if high), MRF clear, no EMVI]. More advanced tumours up to and including cT2c/T3a/b **should be treated by radical TME surgery** because of higher risks of recurrence and the higher risk of mesorectal lymph node involvement [36]. The standard of care for surgery is TME, implying that all of the mesorectal fat, including all lymph nodes, should be meticulously excised [III, A]. A partial mesorectal excision with a distal margin of at least 5 cm of mesorectum can be considered in high rectal cancer.*



Πρέπει να λάβουν ΧΑΚΘ οι ασθενείς με όγκους που είναι στο ανώτερο ορθό και που θα υποβληθούν έτσι και αλλιώς σε πρόσθια εκτομή;

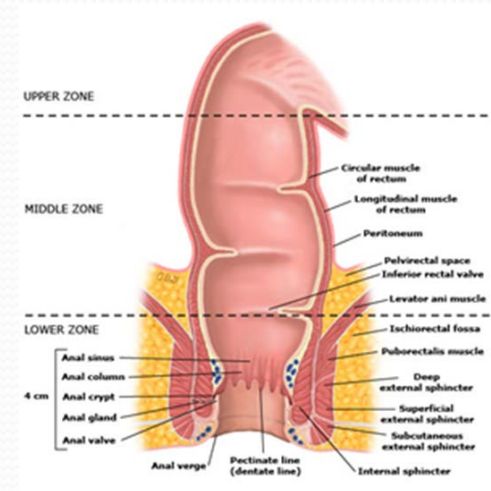
Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

Table 3. Subclassification of T3 rectal cancer [10]

	Depth of invasion beyond the muscularis propria (in mm)
T3a ^a	< 1
T3b	1–5
T3c	6–15
T3d	> 15

^aThis sub-classification based upon an evaluation using MRI before treatment decision is clinically valuable, and is used in these recommendations. It can be used also in the histopathological classification but is **not validated** and not incorporated in any of the TNM versions (5–7).

MRI, magnetic resonance imaging; TNM, tumour, node, metastasis. Reprinted from [18] with permission from Springer.



Intermediate

cT3a/b very low, levators clear, MRF clear or cT3a/b in mid- or high rectum, cN1-2 (not extranodal), no EMVI

Surgery (TME) alone is a standard only if good-quality mesorectal resection assured (and local recurrence $\leq 0.5\%$ or, if not, preoperative SCPR (5 × 5 Gy) or CRT followed by TME

If CRT is given and cCR is achieved, 'watch-and-wait' in high-risk patients for surgery may be considered

Πρέπει να λάβουν ΧΑΚΘ οι ασθενείς με όγκους που είναι στο ανώτερο ορθό και που θα υποβληθούν έτσι και αλλιώς σε πρόσθια εκτομή;

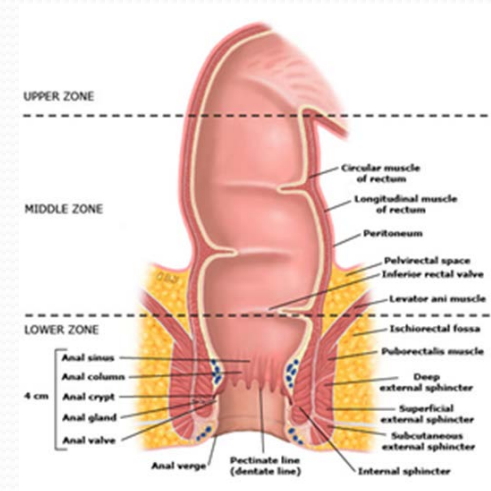
Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

Table 3. Subclassification of T3 rectal cancer [10]

	Depth of invasion beyond the muscularis propria (in mm)
T3a ^a	< 1
T3b	1–5
T3c	6–15
T3d	> 15

^aThis sub-classification based upon an evaluation using MRI before treatment decision is clinically valuable, and is used in these recommendations. It can be used also in the histopathological classification but is **not validated** and not incorporated in any of the TNM versions (5–7).

MRI, magnetic resonance imaging; TNM, tumour, node, metastasis. Reprinted from [18] with permission from Springer.



Bad

cT3c/d or very low localisation le-
vators threatened, MRF clear
cT3c/d mid-rectum, cN1–N2
(extranodal), EMVI+, limited
cT4aN0

Preoperative SCPRT (5×5cGy) or CRT followed
by TME, depending on need for regression

If CRT and cCR achieved, 'watch-and-
wait' in high-risk patients may be
considered

Μπορεί η ΧΑΚΘ να συνδυαστεί με χορήγηση ΧΜΘ (total neoadjuvant) και πότε;

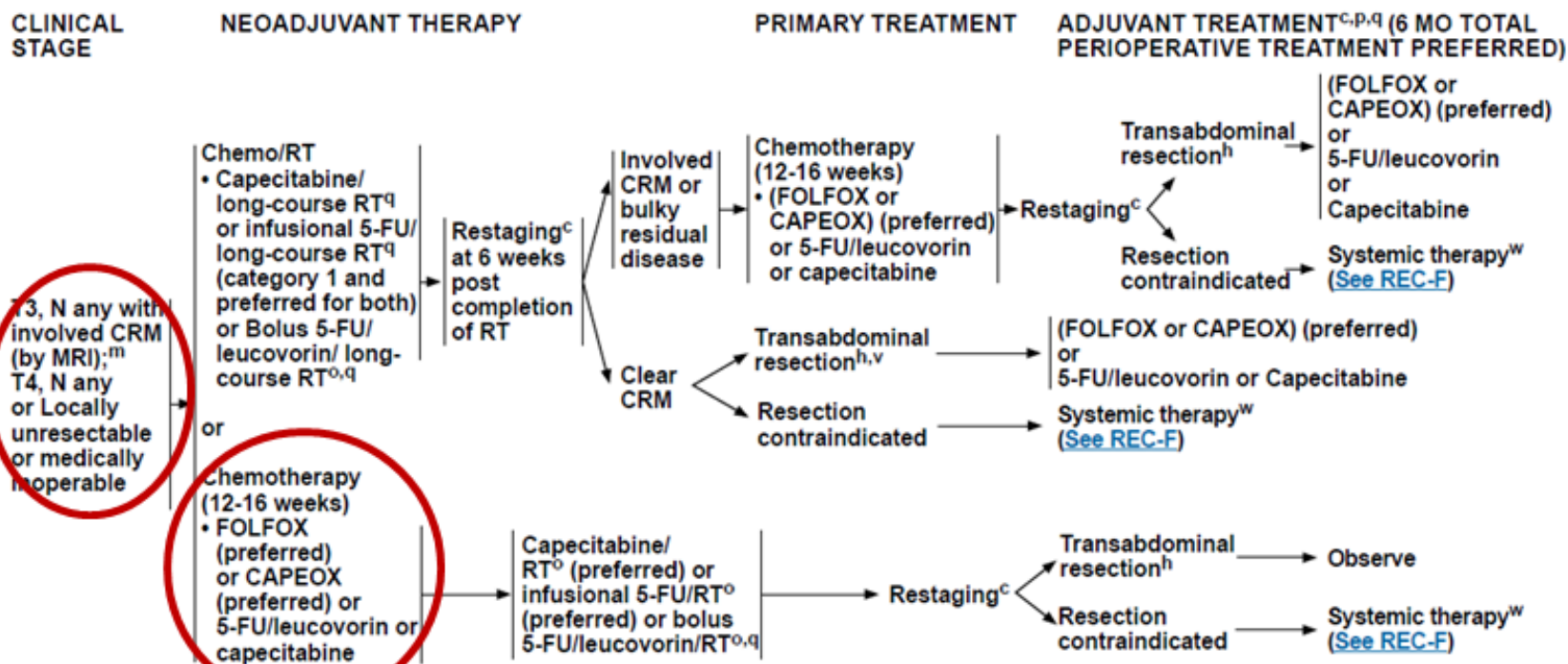
Printed by Charalampos Zoumplos on 1/26/2019 1:21:50 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2018 Rectal Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



[Surveillance \(See REC-11\)](#)

^cSee Principles of Imaging (REC-A).

^hSee Principles of Surgery (REC-C).

^mCRM measured at the closest distance of the tumor to the mesorectal fascia. Involved CRM: within 1mm of mesorectal fascia; or, for lower third rectal tumors, within 1 mm from levator muscle; or, for anal canal lesions, invasion into or beyond the intersphincteric plane

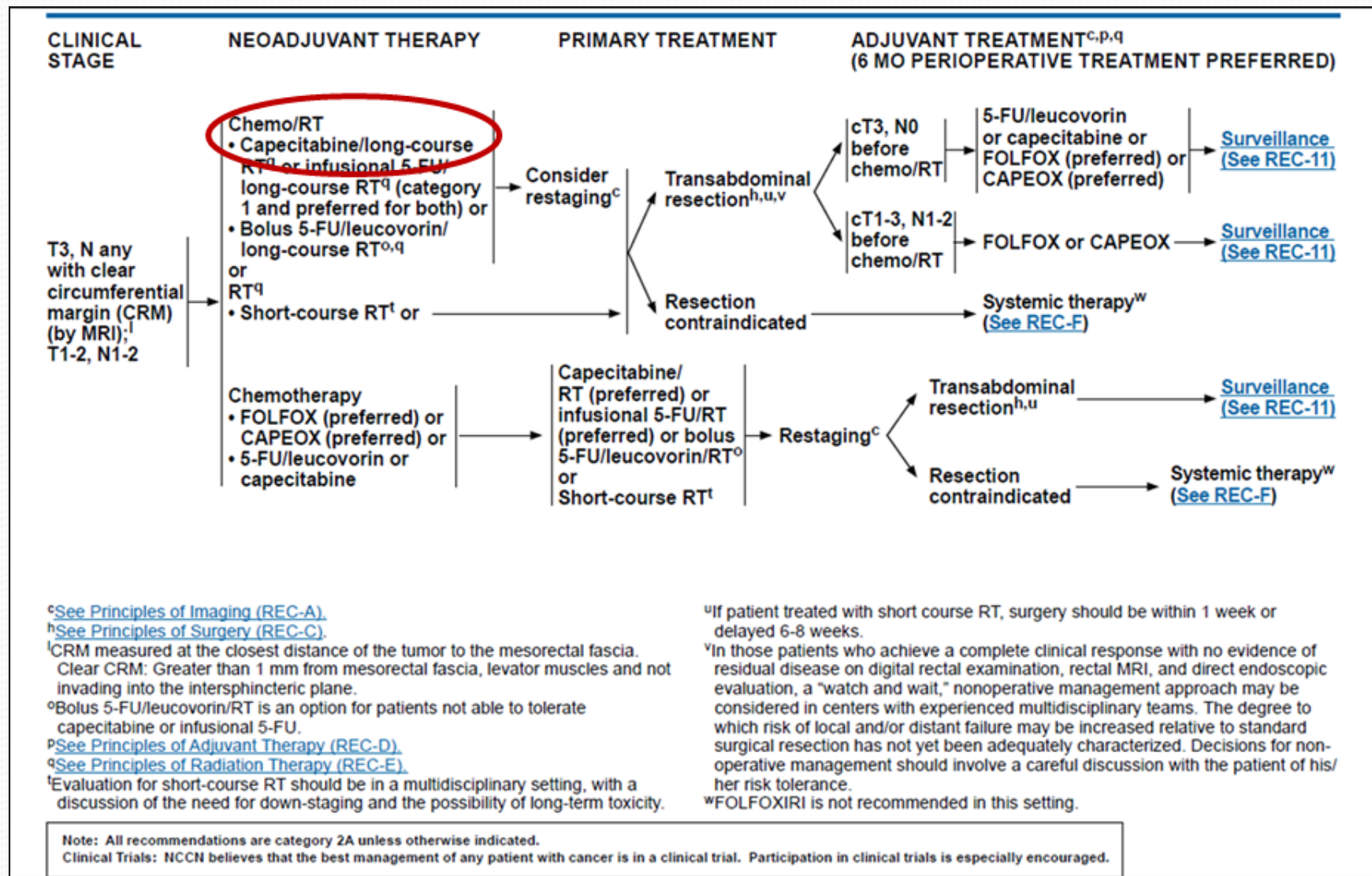
^oBolus 5-FU/leucovorin/RT is an option for patients not able to tolerate capecitabine or infusional 5-FU.

^pSee Principles of Adjuvant Therapy (REC-D).

^vIn those patients who achieve a complete clinical response with no evidence of residual disease on digital rectal examination, rectal MRI, and direct endoscopic evaluation, a "watch and wait", nonoperative management approach may be considered in centers with experienced multidisciplinary teams. The degree to which risk of local and/or distant failure may be increased relative to standard surgical resection has not yet been adequately characterized. Decisions for non-operative management should involve a careful discussion with the patient of his/her risk tolerance.

^wFOLFOXIRI is not recommended in this setting.

Ποιο χημειοθεραπευτικό θα συνδυαστεί με την ακτινοθεραπεία;



Πόσο διάστημα μετά την ΧΑΚΘ θα γίνει το χειρουργείο;

- Παραδοσιακά 6 εβδομάδες από το χειρουργείο.
- Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η πλήρης ανταπόκριση απαιτεί 20 εβδομάδες από το πέρας της ακτινοθεραπείας.
- Μεγαλύτερη αναμονή, θεωρητικά αυξάνει το ποσοστό των pCR, αλλά μπορεί να αυξάνει την δυσκολία του χειρουργείου και την μετεγχειρητική θνητότητα.
- Οι σύγχρονες συστάσεις είναι αναμονή 7 έως 10 εβδομάδων
- Οριστική βέλτιστη απάντηση δεν υπάρχει ακόμη.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer

Rolf Sauer, M.D., Heinz Becker, M.D., Werner Hohenberger, M.D., Claus Rödel, M.D., Christian Wittekind, M.D., Rainer Fietkau, M.D., Peter Martus, Ph.D., Jörg Tschmelitsch, M.D., Eva Hager, M.D., Clemens F. Hess, M.D., Johann-H. Karstens, M.D., Torsten Liersch, M.D., Heinz Schmidberger, M.D., and Rudolf Raab, M.D.,
for the German Rectal Cancer Study Group*

METHODS

We randomly assigned patients with clinical stage T3 or T4 or node-positive disease to receive either preoperative or postoperative chemoradiotherapy. The preoperative treatment consisted of 5040 cGy delivered in fractions of 180 cGy per day, five days per week, and fluorouracil, given in a 120-hour continuous intravenous infusion at a dose of 1000 mg per square meter of body-surface area per day during the first and fifth weeks of radiotherapy. Surgery was performed six weeks after the completion of chemoradiotherapy. One month after surgery, four five-day cycles of fluorouracil (500 mg per square meter per day) were given. Chemoradiotherapy was identical in the postoperative-treatment group, except for the delivery of a boost of 540 cGy. The primary end point was overall survival.

Θα χειρουργηθούν οι ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση μετά την χημειοθεραπεία;

- Περίπου 8% των ασθενών παρουσιάζουν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση.
- Θα μπορούσαν οι ασθενείς αυτοί να αποφύγουν το χειρουργείο;

Table 3. Postoperative Pathological Tumor Stage, Type of Surgery, and Completeness of Resection, According to Actual Treatment Given.*			
Variable	Preoperative Chemoradiotherapy (N=415)	Postoperative Chemoradiotherapy (N=384)	P Value
Histopathological finding (%)			<0.001
Complete response	8	0	
TNM stage			
I	25	18	
II	29	29	
III	25	40	
IV	6	7	
Unknown	6	6	
Type of resection (%)			0.45
Low anterior, intersphincteric	69	71	
Abdominoperineal	26	23	
Other	3	2	
Unknown	2	3	
Completeness of local resection (%)			0.69
Complete			
Without distant metastasis	91	90	
With distant metastasis	2	4	
Incomplete†			
Without distant metastasis	3	3	
With distant metastasis	3	4	

* Because of rounding, not all percentages total 100.

† Positive radial margins (defined as direct invasion of the resection margin by tumor cells on microscopical evaluation) were found in 2 percent of the patients in the preoperative-treatment group and in 3 percent of those in the postoperative-treatment group (P=0.68).

Θα χειρουργηθούν οι ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση μετά την χημειοθεραπεία;

- AnSurg 2004
- 71 ασθενείς που είχαν κλινικά διαπιστωμένη CR μετά ΧΑΚΘ.
- Συγκρίθηκαν με 21 ασθενείς με χειρουργικά διαπιστωμένη pCR μετά ΧΑΚΘ.
- Μη χειρουργημένοι: 7% τοπική υποτροπή (που αντιμετώπισθηκε). 5ετής επιβίωση: 92%.
- Χειρουργημένοι: 0% τοπική υποτροπή. 5ετής επιβίωση: 83%.
- Μειονεκτήματα της μελέτης: 1) αναδρομική μελέτη, 2) δεν γινόταν έλεγχος με MRI.

WHAT HAPPENS IF A COMPLETE CLINICAL RESPONSE AFTER CRT OR SCPR IS OBSERVED?

“Half of your patients don’t need surgery!”

Rodrigo Perez

ESMO

Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy
Long-term Results

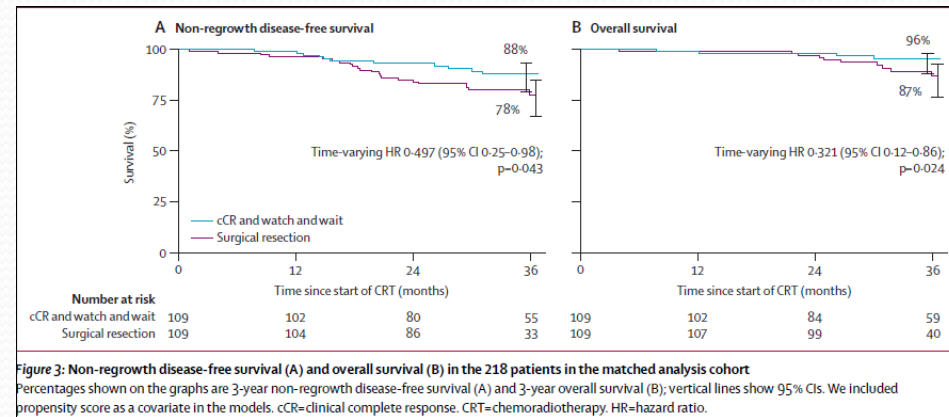
Angelita Habr-Gama, MD, Rodrigo Oliva Perez, MD,* Wladimir Nadalin, MD,†
Jorge Sabbaga, MD,† Ulysses Ribeiro Jr, MD,‡ Afonso Henrique Silva e Sousa Jr, MD,*
Fábio Guilherme Campos, MD,* Desidério Roberto Kiss, MD,* and Joaquim Gama-Rodrigues, MD,‡*

Θα χειρουργηθούν οι ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση μετά την χημειοθεραπεία;

- Lancet 2012
- OnCoRe project.
- Μη χειρουργηθέντες: 129 ασθενείς.
- Χειρουργηθέντες: 129 επιλεγμένοι από βάση δεδομένων.
- Τοπική υποτροπή: 34% των μη χειρουργηθέντων. (88% αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά).
- Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ζετή, ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση.

 Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis

Andrew G Renehan, Lee Malcomson, Richard Emsley, Simon Gollins, Andrew Maw, Arthur Sun Myint, Paul S Rooney, Shabbir Susnerwalla, Anthony Blower, Mark P Saunders, Malcolm S Wilson, Nigel Scott, Sarah T O'Dwyer



Θα χειρουργηθούν οι ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση μετά την χημειοθεραπεία;

Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer

S. T. Martin, H. M. Heneghan and D. C. Winter

Institute for Clinical Outcomes, Research and Education (iCORE) and Department of Colorectal Surgery, St Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland

Correspondence to: Mr S. T. Martin, Department of Colorectal Surgery, St Vincent's University Hospital, Elm Park, Dublin 4, Ireland (e-mail: drseanmartin@gmail.com)

Conclusion: A pCR following neoadjuvant CRT is associated with **excellent** long-term survival, with low rates of local recurrence and distant failure.

- BJS 2012
- 724 μελέτες
- Τοπική υποτροπή: 0.7%.
- Απομακρυσμένες μεταστάσεις: 8.7%.

Θα χειρουργηθούν οι ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση μετά την χημειοθεραπεία;

Review

Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation

R. Glynne-Jones and R. Hughes

Centre for Cancer Treatment, Mount Vernon Hospital, Northwood HA6 2RN, UK

Correspondence to: Dr R. Glynne-Jones (e-mail: rob.glynnejones@nhs.net)

Conclusion: The rationale of a 'wait and see' policy relies mainly on retrospective observations from a single series. Proof of principle in small low rectal cancers, where clinical assessment is easy, should **not** be extrapolated **uncritically** to more advanced cancers where nodal involvement is common. Long-term prospective observational studies with more uniform inclusion criteria are required to evaluate the risk *versus* benefit.

- BJS 2012

Θα χειρουργηθούν οι ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση μετά την χημειοθεραπεία;

[Home](#)[Patients](#)[Professionals](#)[Participating Centres](#)[News & Communications](#)[Contact us](#)



International Watch & Wait database

**Champalimaud Foundation**

Home



Our aim is to inform the public of the developments in the field of organ preservation in rectal cancer management and to promote a network of international health care professionals to foster evidence-based medical information and recommendation dissemination to ensure the maximal spread of “core treatment quality standards” to the appropriate audiences for a maximised benefit of rectal cancer care.

Θα χειρουργηθούν οι ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση μετά την χημειοθεραπεία;

- Το χειρουργείο εξακολουθεί να αποτελεί την καθιερωμένη αντιμετώπιση μετά την ΧΑΚΘ, ακόμα και επί κλινικής πλήρους ανταπόκρισης.

Κληρονομικότητα

NCCN National Comprehensive Cancer Network®		NCCN Guidelines Version 3.2018 Rectal Cancer		NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion
CLINICAL PRESENTATION ^{a,b}	WORKUP ^c	CLINICAL STAGE	PRIMARY TREATMENT	
Rectal cancer appropriate for resection ^{i,j}	• Biopsy • Pathology review • Colonoscopy • Consider rigid proctoscopy • Chest CT and abdominal CT or MRI • CBC, chemistry profile, CEA • Pelvic MRI with contrast • Endorectal ultrasound (only if MRI is contraindicated [e.g. pacemaker]) • Enterostomal therapist as indicated for preoperative marking of site, teaching • PET/CT scan is not indicated	T1, N0^k → Transanal local excision, if appropriate^h → See Adjuvant Treatment (REC-3) T1-2, N0^k → Transabdominal resection^h → See Adjuvant Treatment (REC-4) T3, N any with clear circumferential margin (CRM) (by MRI);^l T1-2, N1-2 → See Primary Treatment (REC-5) T3, N any with involved CRM (by MRI);^m T4, N any or Locally unresectable or medically inoperable → See Primary Treatment (REC-6)		
Suspected or proven metastatic adenocarcinoma	See management of suspected or proven metastatic synchronous adenocarcinoma (REC-7)			

^aAll patients with rectal cancer should be counseled for family history. Patients with suspected Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis (FAP), and attenuated FAP, see the [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#).

^bFor melanoma histology, see the [NCCN Guidelines for Melanoma](#).

^cSee [Principles of Imaging \(REC-A\)](#).

^dSee [Principles of Surgery \(REC-C\)](#).

For optimizing care of older adult patients with cancer, see the [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

Κληρονομικότητα

NCCN National Comprehensive Cancer Network®		NCCN Guidelines Version 3.2018 Rectal Cancer		NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion
CLINICAL PRESENTATION ^{a,b}	WORKUP ^c	CLINICAL STAGE	PRIMARY TREATMENT	
Rectal cancer appropriate for resection ^{i,j}	• Biopsy • Pathology review • Colonoscopy • Consider rigid proctoscopy • Chest CT and abdominal CT or MRI • CBC, chemistry profile, CEA • Pelvic MRI with contrast • Endorectal ultrasound (only if MRI is contraindicated [e.g. pacemaker]) • Enterostomal therapist as indicated for preoperative marking of site, teaching • PET/CT scan is not indicated	T1, N0^k → Transanal local excision, if appropriate^h → See Adjuvant Treatment (REC-3) T1-2, N0^k → Transabdominal resection^h → See Adjuvant Treatment (REC-4) T3, N any with clear circumferential margin (CRM) (by MRI);^l T1-2, N1-2 → See Primary Treatment (REC-5) T3, N any with involved CRM (by MRI);^m T4, N any or Locally unresectable or medically inoperable → See Primary Treatment (REC-6)		
Suspected or proven metastatic	→ See management of suspected or proven metastatic synchronous adenocarcinoma (REC-7)			

^aAll patients with rectal cancer should be counseled for family history. Patients with suspected Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis (FAP), and attenuated FAP, see the [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#).

FAP, see the [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal](#).

^pFor melanoma histology, see the [NCCN Guidelines for Melanoma](#).

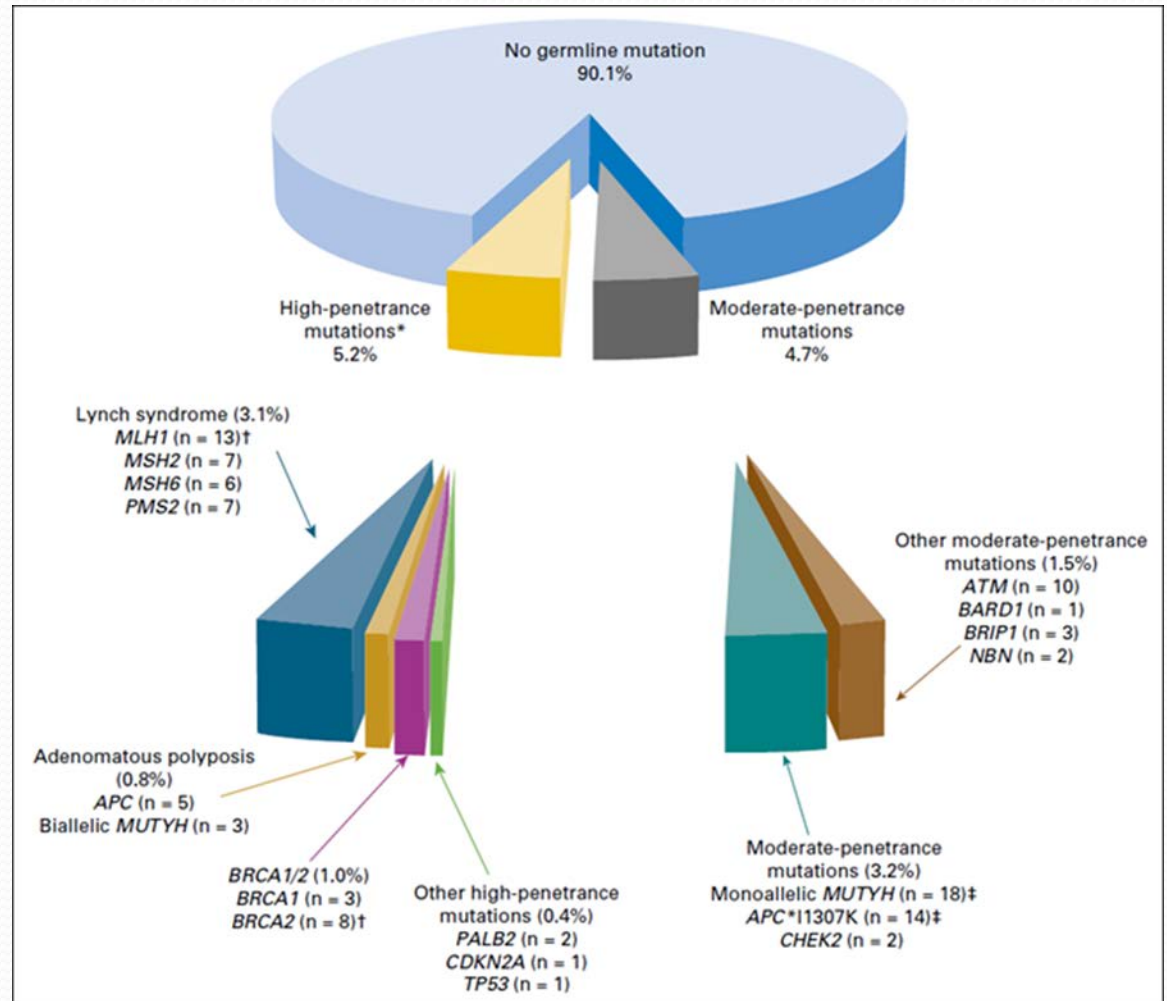
^qSee Principles of Imaging (REC-A).

^rSee Principles of Surgery (REC-C).

For optimizing care of older adult patients with cancer, see the [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

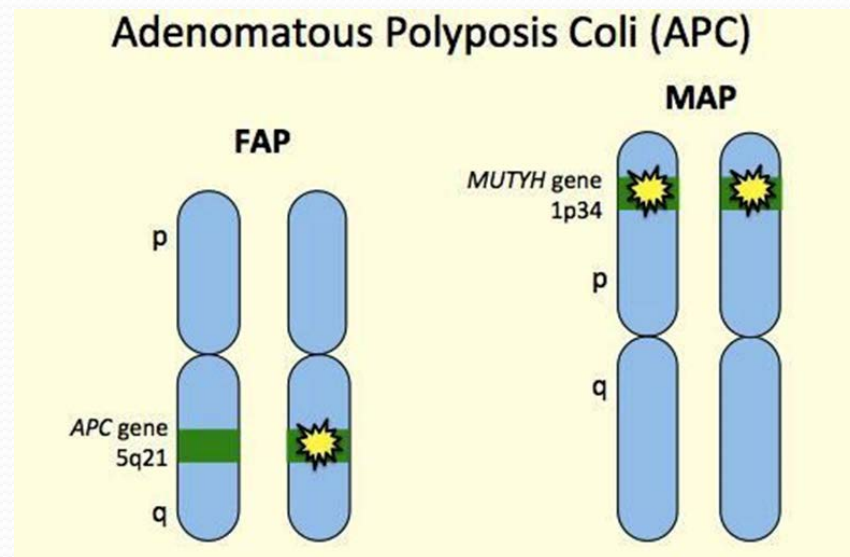
Κληρονομικότητα

- Υψηλής διεισδυτικότητας μεταλλάξεις: 5.2%
- Σύνδρομο Lynch: 3.1%. Κίνδυνος ανάπτυξης ΚΟΚ κατά την διάρκεια της ζωής 25-75% .
- Familial adenomatous polyposis (FAP): 0.8%. Κίνδυνος ανάπτυξης ΚΟΚ κατά την διάρκεια της ζωής 90% .



Κληρονομικότητα. Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP).

- Υπεύθυνα γονίδια:
- Adenomatous Polyposis Coli gene ((APC).
- MUTYH gene.
- Ανίχνευση: Next Generation Sequencing.
- Αντιμετώπιση:
- Ολική πρωκτοκολεκτομή, υφολική κολεκτομή.



Κληρονομικότητα. Σύνδρομο Lynch

- Δοκιμασία (MicroSatellite Instability) **MSI** και/η ανοσοϊστοχημεία για (MisMatch Repair) **MMR** πρωτείνες.
- Σποραδικά καρκινώματα: 15% θετικά σε MSI.
- Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E αποκλείει το σύνδρομο Lynch.

The revised Bethesda guidelines for testing colorectal tumors for microsatellite instability (MSI)
Tumors from individuals should be tested for MSI in the following situations:
1. Colorectal cancer diagnosed in a patient who is less than 50 years of age.
2. Presence of synchronous, metachronous colorectal, or other HNPCC-associated tumors*, regardless of age.
3. Colorectal cancer with the MSI-H η -like histology Δ diagnosed in a patient who is less than 60 years of age ϕ .
4. Colorectal cancer diagnosed in a patient with one or more first-degree relatives with an HNPCC-related tumor, with one of the cancers being diagnosed under age 50 years .
5. Colorectal cancer diagnosed in a patient with two or more first- or second-degree relatives with HNPCC-related tumors, regardless of age.

Κληρονομικότητα. Σύνδρομο Lynch

- NEJM 2018
- Έλεγχος με MSI όλων των ασθενών με νεοδιαγνωσθέν ΚΟΚ.
- Πρέπει να συζητηθεί η υφολική κολεκτομή.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PRACTICE

Caren G. Solomon, M.D., M.P.H., *Editor*

Lynch Syndrome–Associated Colorectal Cancer

Frank A. Sinicrope, M.D.

KEY CLINICAL POINTS

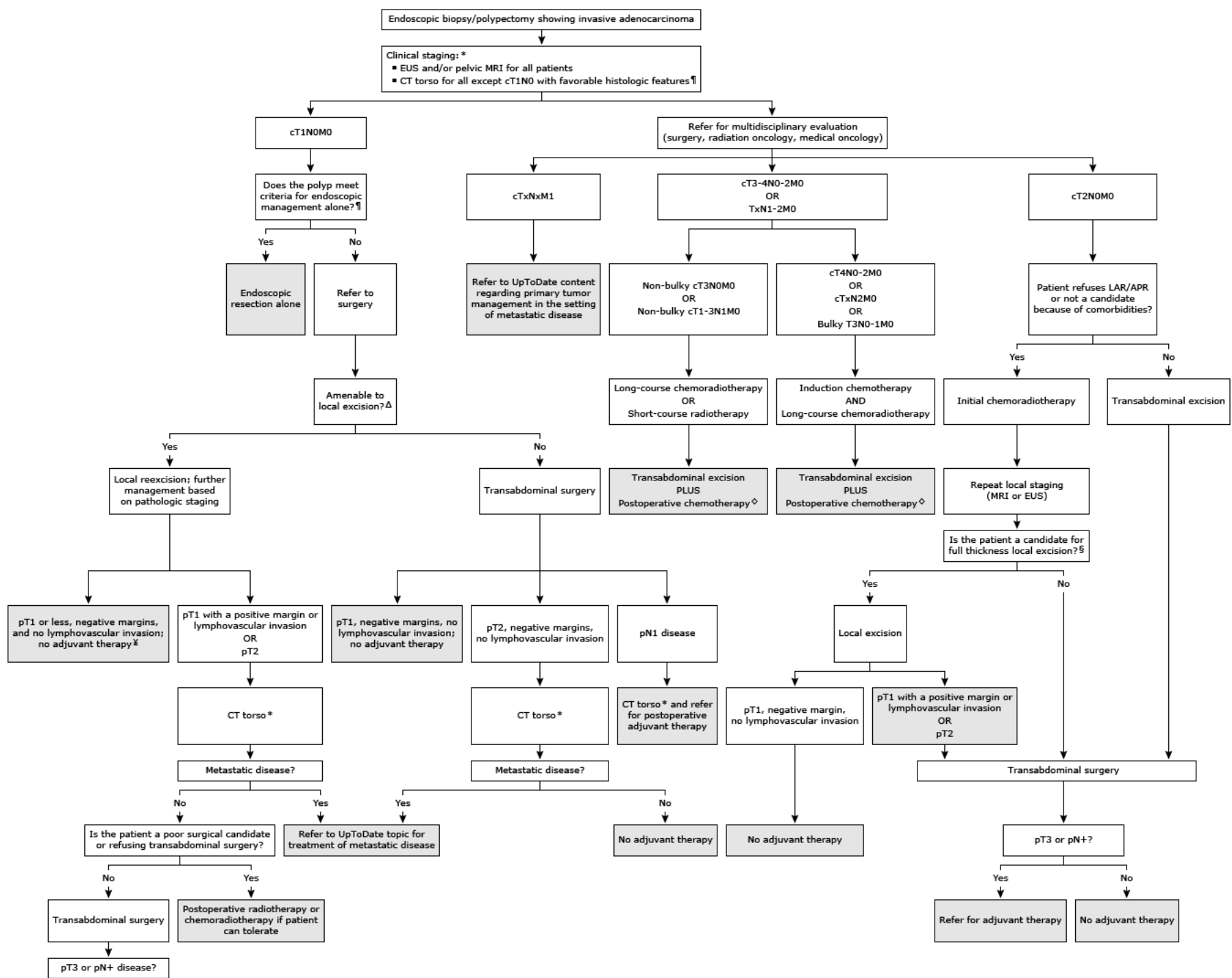
LYNCH SYNDROME–ASSOCIATED COLORECTAL CANCER

- The Lynch syndrome is the most common inherited syndrome associated with colorectal cancer, accounting for 3% of new diagnoses; it is also associated with extracolonic cancers, the most common of which is endometrial cancer.
- The Lynch syndrome phenotype includes a propensity for cancers of the proximal colon, poor tumor differentiation with mucinous or signet-ring cell histologic features or a medullary growth pattern, abundant infiltrating lymphocytes in the tumor, and synchronous and metachronous colorectal cancers.
- Criteria for the diagnosis of the Lynch syndrome on the basis of specific features of family history of cancer fail to detect the syndrome in many affected patients. Confirmation of the diagnosis requires the detection of a germline mutation in a mismatch-repair gene or in epithelial-cell adhesion molecule (EPCAM).
- Guidelines recommend **universal** testing of all patients with **newly diagnosed colorectal cancer** for deficient mismatch repair to determine whether the cancer is associated with the Lynch syndrome.
- A diagnosis of the Lynch syndrome should prompt consideration of **subtotal colectomy** rather than segmental resection owing to the high risk of metachronous colorectal cancers. Immune checkpoint inhibitors can produce durable responses in patients with the Lynch syndrome who have metastatic colorectal cancer.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

- Σε T₄ η T₃ καρκινώματα του ορθού η προεγχειρητική ΧΑΚΘ, αποτελεί αποδεδειγμένη ένδειξη.
- Στα T₁ και T₂ με θετικούς λεμφαδένες, η ένδειξη δεν είναι απόλυτη, αλλά υπάρχει σύσταση να προηγείται ΧΑΚΘ ειδικά αν πρόκειται για όγκους του άπω ορθού.
- Η μετεγχειρητική (επικουρική) ΧΑΚΘ, έχει τις ίδιες συστάσεις, αν για οποιοδήποτε λόγο δεν έχει γίνει προεγχειρητική ΧΑΚΘ. T₃ όγκοι με αρνητικούς λεμφαδένες πιθανώς να μην χρειάζονται επικουρική ΧΑΚΘ.
- Η ΧΜΘ, πριν την χορήγηση ΧΑΚΘ, συστήνεται επί T₄ όγκων, η μεγάλης λεμφαδενικής συμμετοχής.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας



PredictCancer.org
CANCER PREDICTION MODELS

Home Predict Cancer app Models Publish models News **Links** Contact Legal

Rectal carcinoma: local and distant control and survival

Input	Output
Gender: ☐ Male ☐ Female Age (years): Clinical tumor stage (cT): Radiotherapy dose [Gy]: Concomitant chemotherapy: ☐ no ☐ yes Surgery procedure: ☐ LAR ☐ APR Pathological tumor stage (pT): Pathological nodal stage (pN): 	

- Ηλικία
- Φύλο
- Κλινικό στάδιο
- Δόση ΑΚΘ
- ΧΜΘ
- Είδος χειρουργείου
- Παθολογοανατομικό στάδιο