

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Gradu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

Kimio-erradioterapia neoadjubantea lokalki aurreratutako ondesteko minbizian. Neoadjubantzia totala (TNT).

Egilea:

AMAIA URTASUN REZUSTA

Zuzendaria:

ARRATE QUEREJETA AYERRA

© 2023, Amaia Urtasun Rezusta

Donostia, 2023ko apirilaren 25a

LABURDURAK

AAP	Amputación Abdomino-Perineal
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
cCR	Clinical Complete Response
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CRM	Circumferential Resection Margin
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EAE	Euskal Autonomia Erkidegoa
EUS	Endoscopic Ultrasound
KOM	Kolon-Ondesteko Minbizia
LARC	Locally Advanced Rectal Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OPRA trial	‘Organ Preservation Rectal Adenocarcinoma’ trial
OTA	Ordenagailu-bidezko Tomografia Axiala
pCR	Pathological Complete Response
PET	Positron Emission Tomography
QT-RT	Kimio-erradioterapia
RAB	Resección Anterior Baja
EMN	Erresonantzia Magnetiko Nuklearra
TNT	Total Neoadjuvant Therapy
TRG	Tumor Regression Grade

LABURPENA

Testuingurua - Gradu amaierako lan honek Donostiako Unibertsitate Ospitalean ondesteko minbizia tratatzeko terapia neoadjubante totala (TNT - Total Neoadjuvant Therapy) jaso duten pazienteen kurtso klinikoa aztertzea du helburu. Ondesteko minbiziaren tratamendua jakintza alor anitzeko tratamendua da, behin-betiko tratamendua erresekzio kirurgikoa izanik. Hala ere, azken hamarkadan maneiua asko aldatu da, eta honek, pazientearen biziraupenean ez ezik, bizi-kalitatean ere eragina izan du. Izan ere, ondesteko erresekzio kirurgikoak oso ezgaitzaileak dira. Egun, tratamenduaren baitan TNT aurkitzen dugu, lokalki aurreratutako ondesteko minbizian (LARC - Locally Advanced Rectal Cancer) erabiltzen ari den teknika berritzailea, oxaliplatinoan oinarritutako kimioterapia eta erradioterapia konbinatzen dituen. TNTaren helburu nagusia erresekzio eta 'pathological complete response' (pCR) tasa handiagoak lortzea da. Bestalde, tratamenduaren ostean 'clinical complete response' (cCR) lortzen duten pazienteetan watch-and-wait itzarote-jarrera tratamendu aukera berri bat bezala azaleratu da, kirurgia handia saihesten duena.

Metodologia - Ikerketa hau behaketa-ikerketa bat da, atzera begirakoa eta deskribatzailea. Aurrera eramateko, Donostiako Unibertsitate Ospitalean ondesteko minbizia tratatzeko TNT terapia jaso duten pazienteekin datu-base bat sortu da. Paziente horietan erradioterapia OPRA edo RAPIDO eskemak erabili ziren, eta gerora, CAPOX edo FOLFOX kimioterapiarekin tratamendua osatu zen. Tratamenduarekin cCR lortu zuten pazienteetan maneiua kontserbadorea jarraitu zen eta gainontzekoetan kirurgia egin zen. Datu-baseko aldagaiak lehenik banaka analizatu dira, eta ondoren, taula gurutzatuak eta biziraupen-funtzioak burutu dira. Analisi konparatiboetan esanahi estatistikoa adierazgarria dela aintzakotzat hartzeko 0,05 baino txikiagoa den p balioa erabili da.

Emaitzak - Sortutako datu-basean 39 pazienteren datuak daude bilduta; 23 gizon eta 16 emakume. Ikerketaren jarraipen mediana 10 hilabetekoa izan da. Pazienteetan lortutako kontrol lokal globala % 89,7 da, eta jarraipena aztertuz, kontrol lokala lehen urtean % 96koa da eta bigarren urtean % 84koa. Tratamendua jaso bitartean kasu bakarrean (% 2,6) ikusi zen distantziarako errezidiba, baina jarraipenean 3 pazienteetan (% 7,7) metastasiak agertu ziren. Erradioterapia eman osteko erantzun

erradiologikoa: OPRArekin erantzun osoa % 37,1 eta erantzun partziala % 62,9; RAPIDOrekin erantzun osoa % 18,2 eta erantzun partziala % 81,8. Kimioerradioterapia (QT-RT) osoa amaitu osteko erantzun erradiologikoa: OPRArekin erantzun osoa % 60, erantzun partziala % 36 eta gaixotasunaren aurreratzea % 4; RAPIDOrekin erantzun osoa % 54,5, erantzun partziala % 36,4 eta gaixotasunaren aurreratzea % 9,1. Downstaging orokorra % 78,9koa da, cTaren downstaging globala %46,2koa eta cNarena % 85,7koa izanik. Biziraupen globala lehen urtean % 97,4koa da eta bi urtetakoa % 67,8koa. Sexuak ez du biziraupenean eraginik ($p=0,886$). Ez dago desberdintasun esanguratsurik OPRA edo RAPIDO erabiltzearen artean ($p=0,933$), ezta kirurgia egin edo ez egitearen artean ($p=0,662$). Erantzun erradiologikoetan erantzun osoa izateak pronostikoa hobetzen du, erradioterapia jaso ostekoan ($p=0,082$) eta batez ere QT-RT osoa jaso ostekoan ($p=0,013$). Faszia mesorrektalaren konpromezua duten pazienteen biziraupena luzeagoa izan da ($p=0,131$) nahiz eta pronostiko txarreko faktore bat izan. Berdina gertatzen da tronbosi benosoarekin ($p=0,375$). Tratamendu aurreko antigeno kartzinobronarioaren (CEA - Carcinoembryonic Antigen) balio gehienak $< 5\text{ng/ml}$ -koak ziren, batez bestekoa 5,97 izanik, eta tratamendua eman eta gero balioak jaitsi ziren, batez bestekoa 2,839 izatera pasa zelarik. Balioak konparatzean p50 egonkor mantentzen da.

Ondorioak - TNT terapiarekin cCR eta pCR tasak eta erresekzio tasak hobetzen dira, kontrol lokal eta distantziarako kontrol egokiak lehen urteetan mantenduz. OPRA edo RAPIDO erabiltzeak ez du eraginik lortutako amaierako erantzun erradiologikoetan, ezta biziraupenean ere. TNT eraginkorra da tumorearen downstaging-ean. cCR lortzen duten pazienteek pronostiko hobea dute. Nahiz eta pronostiko txarreko faktoreak izan, faszia mesorrektalaren konpromezua zein tronbosi benosoa duten pazienteen biziraupena luzeagoa da, ziurrenik erabilitako tratamenduaren intentsibitatearengatik. CEA tumore-markatzailea parametro baliagarria da minbizia honen kontrolean. Ebaluazio endoskopiko, kliniko eta erradiologiko zaindu bat egin behar da watch-and-wait bidezko maneia egiteko, eta paziente hauek, ez dute operatutako pazienteek baino biziraupen baxuagorik izango.

Hitz gakoak – terapia neoadjubante totala, lokalki aurreratutako ondesteko minbizia, OPRA, RAPIDO, clinical complete response, pathological complete response, watch-and-wait.

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
1.1. ESTADIFIKAZIOA	3
1.1.1. Tratamendu aurreko estadifikazioa	3
1.1.2. Tratamendu osteko estadifikazioa	6
1.1.3. Donostiako Unibertsitate Ospitalea - Ondesteko Minbiziaren Maneiuren Protokoloa6	
1.2. TERAPIA NEOADJUBANTEA	7
1.2.1. Terapia neoadjubantearen indikazioak	7
1.2.2. Terapia neoadjubante totala lokalki aurreratutako tumoreetan	8
1.2.3. Tratamendu neoadjubantearen aukeraketa	9
1.2.4. Watch-and-wait	10
2. HELBURUAK	12
3. METODOAK	12
3.1. IKERKETA DISEINU ETA PARTE-HARTZAILEAK	12
3.2. PROZEDURA	12
3.3. ANALISI ESTADISTIKOA	14
3.4. ETIKA ETA LEGEDIA	15
4. EMAITZAK	15
5. EZTABAIDA	41
5.1. LANAREN MUGAK	43
5.2. ETORKIZUNEKO LERROAK	43
6. ONDORIOAK	44
7. BIBLIOGRAFIA	45
8. ERANSKINAK	49

1. SARRERA

Kolon-ondesteko minbizia (KOM) gizartearen hein handi bati eragiten dion minbizia da. ‘Sociedad Española de Oncología Médica’-ko 2020ko datuen arabera intzidentziari begira hirugarren postuan dago 1.931.590 (% 10,7), mama 2.261.419 (% 12,5) eta birikaren 2.206.771 (% 12,2) atzetik. Hilkortasunari begira, bigarren postuan aurkitzen da 935.173 (% 9,4), soilik birikako minbiziaren atzetik 1.796.144 (% 18) (1). Euskal Autonomia Erkidegoko (EAE) datuek aipatutako Estatu mailako datuen bide epidemiologiko berdina jarraitzen dute (2).

Gaixotasunaren historia naturalari dagokionez, kasuen % 70-80 hesteetako polipo batean sortzen da, hau da, adenoma batean, eta hura gaiztotzean kartzinoma bihurtzen da. Balioespenen arabera, adenoma bat minbizia bihurtzeko batez besteko denbora 10 urtekoa da. Kasu gehienak (% 70) esporadikoak dira, hau da, ez dute familiako aurrekaririk (3). Arriskua adinarekin batera igotzen da, diagnostiko adin-mediana 70 urte izanik, eta arrisku faktoreak deskribatu badira ere, ez dira oso ziurrak. Herentziak garrantzi handiagoa hartzen du koloneko minbizian ondesteko minbizian baino, eta sindrome ohikoenak Lynch eta Poliposis Familiar Adenomatosa dira (4).

Beraz, osasun-arazo larria da gure ingurunean, bai intzidentziagatik bai hilkortasunarengatik ere, eta eskura dagoen ebidentziaren arabera goiz tratatzen bada pronostikoak eta biziraupenak hobera egiten dute. Horregatik, EAEn 2009.urtean KOMaren baheketa programa ezarri zen. Honek helburu bezala gaiztotu aurreko lesioak eta lesio gaiztoak goiz detektatzea eta tratatzea du helburu. Xede-populazioa EAEn bizi diren eta KOM izateko arrisku ertaina duten 50 eta 69 urte arteko gizon-emakumeak dira; 601.500 pertsona dira gutxi gorabehera 2018an (3). Programa berak emandako datuen arabera, 2016ko amaiera arte, baheketari esker 23.092 lesio (adenoma aurreratu) eta gaizto (minbizi inbaditzaile) detektatu eta tratatu ahal izan ziren. Urte horietan diagnostikatutako minbizi inbaditzaile guztietatik % 66 hasierako estadioak ziren (I-II) (4).

Detekzio goiztiarrak garrantzia dauka tratamendua ahalik eta goiztiarrena izateko. Minbizia honen tratamendua jakintza alor anitzeko tratamendua da eta asko aldatu da azken hamarkadan, eta horrek, pazienteren biziraupenean ez ezik, bizi-kalitatean ere

eragina izan du. Izan ere, ondesteko erresekzio kirurgikoak oso ezgaitzaileak dira; konplikazioekin (adb. ihes-anastomotikoak) loturiko % 2-5eko mortalitate perikirurgikoa dute, ez dute errekkurrentzia lokal arriskua guztiz ezabatzen, epe luzerako heste, maskuri zein sexu disfuntzioekin lotzen dira eta askotan kolostomia permanente baten beharra dago (5).

Egun, tratamenduaren baitan terapia neoadjubante totala (TNT - Total Neoadjuvant Therapy) aurkitzen dugu, lokalki aurreratutako ondesteko minbizian (LARC - Locally Advanced Rectal Cancer) erabiltzen ari den teknika berritzailea. Honen oinarria kimio-erradioterapia (QT-RT) neoadjubantea eta kimioterapia sistemikoa kirurgia aurretik ematean datza, oxaliplatinoan oinarritutako kimioterapia eta epe luzeko edo epe laburreko erradioterapia uztartzen dituelarik. TNTaren helburu nagusia tokiko zein urruneko berrerortze tasak gutxitzea da, gaixotasunaren biziraupen orokorra areagotzeko. Kontrol lokalaren barruan, erresekzio eta 'pathological complete response' (pCR) tasa handiagoak lortzea du helburu (6). Horrez gain, tratamenduari erantzuten dioten pazientetan, watch-and-wait behaketa bidezko maneia tratamendu aukera berri bezala azaleratu da, kirurgia-handia saihesten duena erraien kontserbazioa baimenduz (5). Esan bezala tratamendu multimodala epe luzerako eragin nabarmenarekin lotzen da maila funtzionalean, eta beraz, estrategia terapeutikoaren bigarren mailako beste helburu bat tratamenduaren toxikotasuna murriztea da, betiere eraginkortasuna mantenduz.

Erresekzio kirurgikoa ondesteko minbiziaren tratamendu sendagarriaren oinarria da. Kartzinoma inbaditzaile txikiak modu eraginkorrean kudeatu daitezke prozedura kirurgiko mugatuekin, baina paziente gehienek tumore inbaditzaile sakonagoak dituzte eta kirurgia zabalagoa behar dute, hala nola, aurre erresekzio baxua (RAB - Resección Anterior Baja) edo anputazio abdomino-perineala (AAP - Amputación Abdomino-Perineal). LARCEi dagokienez, planteamendu kirurgikoa eta onkologikoa asko aldatzen da estadioaren eta kokapenaren arabera. LARC honela definitzen da: II (IIA: T3N0; IIB: T4aN0; IIC:T4bN0) edo III (IIIA: T1-2N1; IIIB: T3-4N1; IIIC: N2) estadio klinikoan dauden tumoreak; hau da, *muscularis propria* zeharkatu eta ehun perirrektaleraingo hedatzen den edo/eta gongoil positiboak dituen minbizia, betiere urrunerako metastasiak eduki gabe (6).

Horrez gain, tratamenduari begira garrantzitsua da ondesteko anatomia kontuan hartzea. Kolonaren amaierako 12-15zm-ek ondestea osatzen dute eta hiru herenetan banatzen da: muga analetik 5zm-tara beheko herena, 5zm eta 10zm bitartean erdiko herena, eta 10zm-tatik 15zm-tara goiko herena. Goi eta erdi herenetako ondesteko tumoreak normalean RABarekin, anastomosi koloanalarekin eta esfinterraren kontserbazioarekin tratatu daitezke. Amaierako funtzio anorrektala inperfektua izan daitekeen arren, operazio ostean sexu eta gernu disfuntzioa izateko arriskua murrizten da pelbiseko nerbio autonomoen kontserbazioari esker, kasu gehienetan posible dena (6). Aitzitik, kartzinoma uzkitik 5 zm-tara dagoenean erronka handiak dakartza.

Ondesteko tumoreen % 40a beheko herenean agertzen dira eta hauen tratamendu kirurgikoa estandarizatzen zailena da. AAP ebakuntza estandartzat hartu da aspalditik, baina kolostomia iraunkorra eta sexu eta gernu disfuntzioen intzidentzia handia dakar. Gainera, pronostiko okerragoa dute kirurgian zehar tumore-zulaketa tasa handiagoa delako, eta ondorioz, berrerritze lokal arriskua handiagoa da, goi eta erdi herenetako minbiziekin alderatuta biziraupen txikiagoa izanik (4).

1.1. ESTADIFIKAZIOA

1.1.1. Tratamendu aurreko estadifikazioa

Garrantzitsua da ondesteko minbizi batekin diagnostikatutako pazienteak tratamendua hasi aurretik zehaztasunez estadiatzea. Urrutiko metastasiak baztertzeko ordenagailu-bidezko tomografia axiala (OTA) paziente guztietan dago indikatua. Positroi-igorpenaren bidezko tomografiak (PET - Positron Emission Tomography) aldiz, ez du informazio esanguratsurik gehitzen. Horrez gain, tratamenduaren aurretik tumore-markatzaile kartzinobenbrionikoaren antigenoaren (CEA - Carcinoembryonic Antigen) serum mailak aztertu behar dira, tratatu osteko maila altuen iraunkortasunak gaixotasuna adierazten duelako (6).

Bestalde, ondesteko minbiziaren maneian terapia neoadjubarerako hautagai diren pazienteen aukeraketa egiteko ebakuntza aurreko estadifikazio lokoerregionalak berebiziko garrantzia du; azterketa fisiko, endoskopia eta irudi-bidezko ebaluazioaren bidez egiten da, erresonantzia magnetiko nuklearra (EMN) eta/edo ultrasoinu endoskopiko transrektal (EUS - Endoscopic Ultrasound) bidez. EUS edo bereizmen

handiko EMN metodo erradiologiko onargarriak dira ebakuntza aurreko tumore lokalaren estadioa zehazteko. Biak OTA axiala baino zehatzagoak dira tumorearen inbasioaren sakontasuna, nodoen inplikazioa eta erresekzio zirkunferentzia-marjinaren (CRM – Circumferential Resection Margin) egoera ebaluatzeko, baina EUSak CRMaren egoera aurrealdean kokatutako tumoreetan bakarrik balora dezake (6). Horregatik, EMN da ondesteko estadifikazio lokalerako hautazko froga eta zelai altuko (1.5T edo 3T) EMN ekipoekin egin beharra dago, kanal-anitzeko azalera duten antenekin. Bereizmen handiko T2 sekuentziak egiten dira hiru planoetan, tumorearen ardatzari eta hedapen-sekuentziari jarraiki. Irudi honen bitartez kokapen tumorala, tamaina, hazkunde-mota, faszia mesorrektalarekiko eta esfinterrekiko erlazioa, hedapen extramurala, erreflexio peritoneala, infiltrazio baskularra eta estadio ganglionarra (gantz mesorrektaleko gongoilak eta adenopatia extramesorrektalak) baloratzen dira (4).

Esan bezala, ondesteko minbizian tumorearen kokapenak berebiziko garrantzia du eta TNM aldatu egiten da horren baitan, izan ere, beheko esfinterreko muga anatomikoak direla eta, bertako tumoreek estadifikazio desberdina jarraitzen dute. Hauetan estadifikazio erradiologikoa jarraitzen da (4):

- T1: ondesteko hormara mugatutako tumorea, lodiera osoari eragin gabe (barne esfinterraren *muscular propia* erasan gabe).
- T2: barne esfinterraren *muscular propia* erasaten duen tumorea, eremu interesfinterianora zabaldu gabe.
- T3: eremu interesfinterianoa inbaditzen duen tumorea edo uzkiko muskulu jasotzailetik >1mm-ko distantziara aurkitzen dena.
- T4: barne eta kanpo esfinterrak infiltratzen dituen tumorea edo uzkiko muskulu jasotzailetik <1mm-ko distantziara aurkitzen dena, ondoko erraien inbasioarekin edo gabe.

Gainontzekoetan TNM orokorra erabiltzen da (**1. Irudia**).


American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging Classification for Rectal Cancer 8th ed., 2017
Table 1. Definitions for T, N, M

T Primary Tumor		N Regional Lymph Nodes	
TX	Primary tumor cannot be assessed	NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor	N0	No regional lymph node metastasis
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through muscularis mucosae)	N1	One to three regional lymph nodes are positive (tumor in lymph nodes measuring ≥ 0.2 mm), or any number of tumor deposits are present and all identifiable lymph nodes are negative
T1	Tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)	N1a	One regional lymph node is positive
T2	Tumor invades the muscularis propria	N1b	Two or three regional lymph nodes are positive
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues	N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic, or perirectal/mesorectal tissues
T4	Tumor invades* the visceral peritoneum or invades or adheres** to adjacent organ or structure	N2	Four or more regional lymph nodes are positive
T4a	Tumor invades* through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)	N2a	Four to six regional lymph nodes are positive
T4b	Tumor directly invades* or adheres** to adjacent organs or structures	N2b	Seven or more regional lymph nodes are positive
		M Distant Metastasis	
		M0	No distant metastasis by imaging, etc.; no evidence of tumor in distant sites or organs. (This category is not assigned by pathologists)
		M1	Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis is identified
		M1a	Metastasis to one site or organ is identified without peritoneal metastasis
		M1b	Metastasis to two or more sites or organs is identified without peritoneal metastasis
		M1c	Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases

* Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (i.e., respectively, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).

** Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classification should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion whereas the PN prognostic factor should be used for perineural invasion.

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

Version 1.2023, 3/29/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ST-1


**American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging System for Rectal Cancer 8th ed., 2017**
Table 2. Prognostic Groups

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

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

Version 1.2023, 3/29/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ST-2

1. Irudia. TNM estadiajea kolon-ondesteko minbizian.

1.1.2. Tratamendu osteko estadifikazioa

Ez dago tratamenduaren erantzuna baloratzeko sailkapen estandarrik. Kirurgia erradikala saihestu dezaketen pazienteak hautatzeko oztopo garrantzitsu bat pCR zehaztasunez ezagutzeko ezintasuna da, izan ere, honen emaitza definitiboa kirurgia osteko anatomia patologikoak ematen du. Ez dago terapia neoadjubantearen ondoren tumorearen erregresio osoa duten pazienteak identifikatzeko gai den probarik. Berez, aurkikuntza kliniko eta endoskopikoen konbinazioak ez du informazio nahikorik ematen, paziente batek ‘clinical complete response’ (cCR) aurkeztu baitezake eta pCR iraunkorra izan. Ikuspegi honen mugak ‘Memorial Sloan Kettering Cancer Center’-aren ikerketa batean antzeman daitezke, bertan kirurgia aurreko QT-RT jaso zuten paziente guztietan kirurgia egin zen; erantzun kliniko osoa zuten % 75ean irudi bidez edo proktoskopian antzematen ez ziren tumore-foku iraunkorrak agertu ziren (7). Gainera arazo nagusi bat, tumore primarioaren erregresio osoa izan arren N+ izateko arriskua da. ypT0 diren minbizietan ere, gongoil linfatikoen metastasi edo inplante mesorrektalak izateko arriskua % 12koa da (8-10).

Hori dela eta, irudi bidezko balorazioak garrantzia handia hartzen du tratamendu osteko estadifikazioan. Terapia neoadjubantearen ondorengo tumore primarioaren eta eskualdeko nodoen ebaluaziorako irudien eginkizuna hainbat ikerketaren gaia izan da, eta guztiek iradokitzen dute ez dela nahikoa EMN, OTA, EUS edo PET/OTA isolatuarekin (11-22). EMNan esaterako zaila da hondar tumorearen eremu txikiak fibrositik bereiztea, eta irakurleek tumorearen presentzia gehiegi estimatu ohi dute (18,23-25). Hala ere, teknika erabiliena da eta bost mailatako eskema erabiltzen du. ‘Tumor regression grade’ (TRG) 1 edo 2 erantzun erradiologikoa duten pazienteak soilik izango lirateke ebakuntzarik gabeko planteamendu bat egiteko (11,26,27).

1.1.3. Donostiako Unibertsitate Ospitalea - Ondesteko Minbiziaren Maneiuaren Protokoloa

Donostiako Unibertsitate Ospitaleko Ondesteko Minbiziaren Maneiuaren Protokoloan, EMN bidezko balorazioa deskribatzen da Mandard Sailkapen Aldatua kontuan hartuz (**1. Taula**) (4).

1. Taula. Tumoreak TNT terapiari izandako erantzuna erresonantzia magnetiko bidez baloratzeko sailkapena. Tumorearen erregresio gradua.

Tumor Regression Grade	
TRG1	Trataturiko tumorearen ebidentziarik ez
TRG 2	Erantzun ona: fibrosi lodia, tumore-hondar argirik ez
TRG 3	Neurrizko erantzuna: >%50 fibrosia edo muzina eta ageriko bitarteko seinalea
TRG 4	Erantzun arina: fibrosi gune txikiak edo muzina, baina gehienbat tumorea
TRG 5	Erantzunik ez

Hala ere, praktikan ‘Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen del Abdomen’-ek egindako ‘Informe estructurado de RM para el cáncer de recto’-an agertzen den sailkapena erabiltzen da (28). Horrela erantzun osoa, erantzun partziala, gaixotasun egonkorra eta gaixotasunaren aurreratzea bereizten dira.

Ez dago adostasunik EMN bidezko kontrola egiteko une egokienari buruz. Artikulu gehienek QT-RT amaitu eta 4 aste baino gehiago uzteari buruz hitz egiten dute, normalean 6-8 astetara eginez. Donostiako Ospitale Unibertsitarioan tratamendua amaitu eta 4-6 astera egiten da.

Tratamendu osteko EMNak CRM ebaluatzeko sentsibilitate eta espezifikotasun handia du eta tumorearen tamainaren murrizketa ebaluatzeko erabilgarria da (tumore muzinosoetan izan ezik). Difusio irudien (DWI - Diffusion Weighted Imaging) sekuentzia erabilgarria da erantzuna ebaluatzeko eta itxurazko difusio koefizientearen (ADC - Apparent Diffusion Coefficient) igoera tumorearen erantzunaren adierazgarri da.

1.2. TERAPIA NEOADJUBANTEA

1.2.1. Terapia neoadjubantearen indikazioak

Terapia neoadjubanterako behin betiko indikazio bakarra, ausazko saiakuntzen emaitzek onartuta, cT3 edo cT4 tumoreen presentzia da. Paziente hauentzat, ebakuntza aurreko QT-RT edo iraupen laburreko erradioterapia gomendatzen da, hasierako erresekzioa eta terapia adjubantea ematea baino.

Hala ere, terapia neoadjubantearen beste indikazio erlatibo batzuk iradokitzen dira:

- cN+ eta EMN edo EUS cT1/2 duten pazienteak.
- Ebakuntza aurreko irudietan faszia mesorrektala inbaditzen edo mehatxatzen duen tumorea ($\leq 2\text{mm}$), kirurgian tumorarik gabeko CRM lortzeko probabilitatea gutxitzen baita.

Bestalde, terapia neoadjubantea cT1N0 edo cT2N0 distaletan erabiltzea, AAP beharrean RAB edo koloanal anastomosidun prokterektomia egiteko ahaleginean, eztabaidagarria da eta oraindik ez da onartutako arreta estandarra. Hala ere, pazienteak hautagai kirurgiko eskasa bada edo AAPari uko egiten badio, hasierako erradioterapia edo QT-RT eman, eta ondoren, MRI edo EUSarekin birrebaluazioa egin daiteke (6).

1.2.2. Terapia neoadjubante totala lokalki aurreratutako tumoreetan

Erresektzio marjina positiboa izateko arrisku handia duten paziente gehienentzat (T4 edo faszia mesorrektala inplikatua edota horma kanpoko inbasio benosoa), baita nodo positiboak dituztenentzat, TNT iradokitzen da; hau da, oxaliplatinoan oinarritutako kimioterapia QT-RT edo epe laburreko erradioterapiarekin uztartuta. Orokorrean, ez da estrategia hau erabiltzen arrisku txikiagoko minbiziekin: faszia mesorrektala mehatxaturik ez duen ($> 2\text{mm}$) cT3N0, batez ere goi herenean kokatua badago, eta cT1-2N0 tumore distaletan. Paziente hauek ziurrenik ez dutelako kimioterapiarik behar. AAP edo anastomosi koloanal oso baxu bat behar luketen cT3N0 gaixotasunarentzat organoak kontserbatzeko helburu nagusiarekin TNT jarraitzeko erabakia konplexua da, eta horregatik, pazientearekin alde onen eta txarraren inguruan mintzatzea beharrezkoa da. Ezin da gomendatu arreta estandar gisa une honetan (6).

TNT erabiltzearen arrazoia terapia neoadjubantea bere horretan areagotzen duela da, kimioterapia sistemikoa erradioterapiara gehituz erresektzio eta pCR tasa handiagoak lortzen baitira (29-31). Hala ere, ezjakina da pCR tasen hobekuntza kimioterapiari ekoizten zaion edo erradioterapiatik kirurgiarako tartea handitzeari ('downstaging'-a handiagoa izatea baimentzen duena). OPRA trial (Organ Preservation Rectal Adenocarcinoma trial) saiakuntzako datuek iradokitzen dute erradioterapiatik kirurgiarako tartea handitzea izan daitekeela TNTaren onurarako mekanismo garrantzitsuena, gutxienez, kurtsu luzeko QT-RT erabiltzen denean (32). Beste onura batzuk honako hauek dira: gaixotasun sistemiko potentziala goizago eta era

eraginkorragoan tratatzea kimioterapia adjuvantearekin alderatuta, terapia sistemikoaren betetzea hobetzea (kimioterapia amaitzen duten pazienteen proportzioa handiagoa da neoadjuvantziak adjuvantziarekin alderatuta tolerantzia hobea duelako) eta organoak kontserbatzeko probabilitatea areagotzea (33).

TNT tratamendu eskemetan sartzearen arrisku potentzial handiena gehiegizko-tratamendua da, izan ere, onurak eta kalteak argitzeke daude ausazko entsegetan. Arazo horiek gorabehera, National Comprehensive Cancer Network-aren (NCCN) jarraibide eguneratuek tratamendu aukeren artean TNT barne hartzen dute CRM inplikaturik duten T3 tumoreak, T4 tumoreak edo N1-2 gaixotasuna duten pazienteentzako edo lokalki erresekaezinak edo medikoki operaezinek diren pazienteentzako (34).

1.2.3. Tratamendu neoadjuvantearen aukeraketa

TNT kurtso luzeko erradioterapia edo kurtso laburreko erradioterapia erabiliz lor daiteke, biak oxaliplatinoan oinarritutako kimioterapia sistemiko osagarriarekin batera emanda. Kimioterapia eta erradioterapia sekuentziatzeko modurik egokiena ez dago ezarrita. Paziente gehienentzat, hasierako fluoropirimidinan oinarritutako kurtso luzeko erradioterapia edo kurtso laburreko erradioterapia iradokitzen da, osteko 12 eta 16 aste arteko oxaliplatinoan oinarritutako kimioterapia sistemikoarekin jarraituz, batez ere organoen kontserbazioa helburu garrantzitsua bada. Hala ere, gaixotasuna lokalki oso aurreratua badago eta hasieratik erradioterapia emateko zailtasunak badaude, hobe da kimioterapia sistemikoko 12 eta 16 asterekin hastea, eta ondoren, birrebaluazio erradiologikoa egitea, eta bertan metastasirik ikusten ez bada, kirurgia baino lehen iraupen luzeko edo iraupen laburreko erradioterapia administratu daiteke. Nahiz eta indukzio-kimioterapikoaren iraupen optimoaren inguruko datu prospektibo zuzenik ez izan, TNT ikuspegia erabiltzen bada, kimioterapia neoadjuvantea 4 hilabetera mugatzea eta kimioterapia adjuvantea ezabatzea proposatzen da (6).

Erradioterapiari dagokionez, RAPIDO edo OPRA eskemak jarraitu daitezke. Lehenengoa, epe laburreko erradioterapian oinarritzen da, 25 Gy ematen dira 5Gy-tara 5 egunetan zehar (35). Bigarrena aldiz epe luzeko erradioterapian, eta 45-54 Gy ematen dira 1,8Gy-tara 25-30 egunetan zehar (36). Ez dago zuzenean OPRA eta

RAPIDO eskemen emaitzak konparatzen dituen estudiorik. Donostiako Unibertsitate Ospitalean, metastasiak emateko arrisku altua denean, epe laburreko erradioterapia erabiltzen da, RAPIDO eskema alegia. Lokalki tumorea oso aurreratua denean berriz, kimio-erradioterapia batera erabiltzen duen eskema, OPRA eskema.

OPRA eskemaren barruan, capecitabina orala ematen da erradioterapiak iraun bitartean (825mg/m² egunean birritan). Ikusi da terapeutikoki capecitabina (fluoropirimidina orala) fluoropirimidina infusionalarekiko baliokidea dela erradioterapiarekin batera erabiltzen denean, baina toxizitate-profil desberdina du. German trial-eko III.fasean antzeman zen errekuurentzia lokalak antzekoak zirela capecitabina zein fluoropirimidina infusionala jaso zuten pazienteen artean, baina distantziarako metastasi-tasa baxuagoa zen capecitabina administratutako taldean. Horrez gain, capecitabinak bost urtetara ez zituen biziraupen-tasa baxuagoak, eta honen eragin desiragaitzak azaleko erreakzioak, nekea eta proktitisa ziren bitartean, fluoropirimidina infusionala jasotako pazienteetan leukopenia maizago ikusi zen (36-39).

Kimioterapikoen artean, oxaliplatinoan oinarritutako kimioterapia erregimena erabiltzea gomendatzen da fluoropirimidina bakarrik erabiltzea baino. Hori kontuan hartuz, CAPOX edo FOLFOX zikloak pertsonalizatzen dira pazientearen arabera.

Donostiako Unibertsitate Ospitalean QT-RT neoadjubantea amaitu eta gutxi gorabehera 8 bat astetara pazienteak operatzen dira. Eta ondoren jarraipen hau egiten zaie:

- 1-2 urte: ondesteko ukipena eta CEA 3 hilabetero eta TAC t-a-p 6 hilabetero.
- 3-5 urte: 6 hilabetero ondesteko azterketa eta CEA eta TAC t-a-p.

Horrez gain, kolonoskopia osoa egin behar da ebakuntzaren ondorengo lehenengo urtean edo 6 hilabete geroago, diagnostikoan kolonoskopia osoa egin ezean. Normala bada, 5 urtetara kolonoskopia errepikatuko da (4).

1.2.4. Watch-and-wait

Azterketa erretrospektibo eta berrikuspen sistematiko gehienek, emaitza bikainak jasotzen dituzte terapia neoadjubantearen ondoren pCR lortzen duten pazienteetan (40-

42). Egiaztatuta dago pazienteen % 10-20k TNTarekin erantzun osoa (erradiologikoa eta klinikoa) lortzen duela, eta emaitza horiek, paziente hautatuetan maneiuz kirurgikoa planteatzera eraman dute (43). NCCNaren 2020. urteko jarraibide adostuek adierazten dutenez, ondeste-ukipenean, EMNan eta EUSean hondar-tumoralik ez duten pazienteentzat (cCR), maneiuz kirurgikoa alternatiba onargarria da (34). Urte berdinean, 'American Society of Colon and Rectal Surgeons'-ek agertu zuen cCR zuten pazienteei kirurgia erradikala proposatu behar zitzaiela, baina watch-and-wait maneiua kontsideratu zitekeela ondo hautatutako pazienteetan, betiere protokolizatutako testuinguru batean (44).

Hala ere, oraindik ez dago ebakuntzadun pazienteen biziraupen-emaitzekin alderatuz datu baliokiderik, eta hori, bereziki garrantzitsua da ondesteko minbiziaren historia naturala eta erresekzioaren ondorengo 5 eta 10 urtera arteko errebidibitazio-tasa kontuan hartuta (45). Horregatik, ebakuntzarik gabeko kudeaketarako edozein erabakirik pazientearen eta alor anitzeko taldearen arteko arrisku-tolerantziaren inguruko eztabaida behar luke izan. Maneiuz kirurgikoa aukeratzen denean, ondeste-ukipena, EMN eta endoskopia bidezko azterketa egitea gomendatzen da hiru hilabetero bi urtetan zehar eta ondoren sei hilabetero bost urteko biziraupena bete arte.

Erraien kontserbazioa helburutzat izanda TNT erabiltzearen maneiua OPRA trial-ean aztertu zen, non konklusio honetara iritsi ziren: TNTarekin tratatutako ondesteko minbizia duten pazienteen erdian organoen kontserbazioa lor daiteke kontrol taldearekin alderatuta; hau da, kimioterapia neoadjubantea, kirurgia eta kimioterapia adjubantea jasotako pazienteekin alderatuta (32).

Tratamendu kirurgikorik jaso ez duten pazienteen epe luzerako emaitzei buruzko datu gehienek iradokitzen dute ebaluazio endoskopiko, kliniko eta erradiologiko zaindu batek tratamenduaren aurrean erantzun kliniko osoa duten eta tumore lokala kontrolatzeko probabilitate ona duten pazienteak identifikatzeko gai izan daitekeela, ebakuntza saihestuz. Mundu mailan indukzio-terapiari erantzun osoa izan dioten pazienteetan, terapia ez-kirurgikoaren ausazko aurrera begirako entsegu gehiago egiten ari dira (tartean NCT02514278, NCT02794520, NCT01047969 eta NCT03426397), epe luzerako emaitzei buruzko kezka iraunkorrak konpondu beharko lituzketeenak.

2. HELBURUAK

Hainbat ikerketek iradoki dute TNT terapiak lokalki aurreratutako ondesteko minbizian, alde batetik, kontrol lokala eta distantziarako kontrola bermatzen dituela, eta bestetik, manei ez-kirurgikoa posible egiten duela. Lan honek Donostiako Unibertsitate Ospitalean ondesteko minbizia tratatzeko TNT terapia jaso duten pazienteen kurtso klinikoa aztertzea du helburu, emaitzek ildo hori jarraitzen duten edo ez baieztatzeko.

3. METODOAK

3.1. IKERKETA DISEINU ETA PARTE-HARTZAILEAK

Ikerketa hau behaketa-ikerketa bat da, atzera begirakoa eta deskribatzailea. Aurrera eramateko, Donostiako Unibertsitate Ospitalean 2020ko irailaren 3tik 2023ko martxoaren 5era ondesteko minbizia tratatzeko TNT terapia jaso duten pazienteekin izenpetu gabeko datu-base bat sortu da. Ikerketarako sarrera irizpideak urruneko metastasirik gabeko lokalki aurreratutako ondesteko minbizi diagnostikoa izatea eta TNT terapia jaso izana izan dira. Horrela, datu-base honetan 39 pazienteren datuak daude bilduta, 23 gizon eta 16 emakume.

3.2. PROZEDURA

Paziente bakoitzaren egoera kontuan hartuz, tratamendu individualizatu bat egin zen OPRA edo RAPIDO TNT eskemak jarraituz, eta honi, oxaliplatinoan oinarritutako kimioterapia gehituz. Kimioterapikoen artean CAPOX edo FOLFOX erabili ziren, gehiengoak 6-9 arteko ziklo jaso zituelarik.

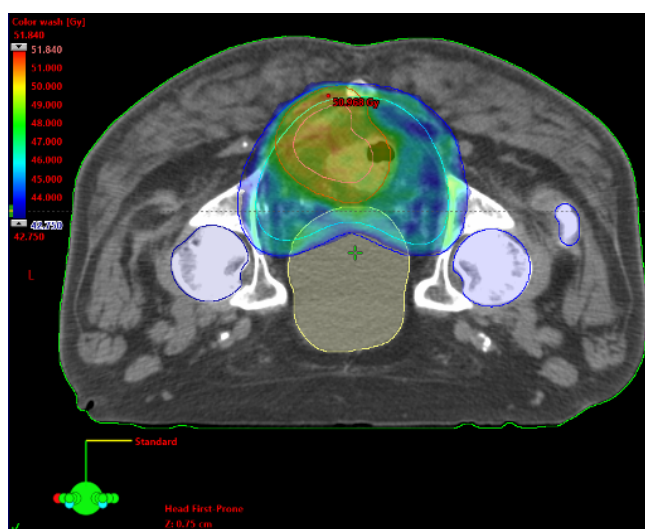
Erradioterapiari dagokionez, OPRA eskemaren kasuan, 45 Gyko dosia eman zen tumorean, mesorrektoan eta arriskuko gongoil eremutan. Era berean 50-54 Gyko dosia eman zen tumorean. RAPIDO eskeman ordea 25 Gyko dosia eman zen tumorean, mesorrektoan eta arriskuko gongoil eremutan.

Bi kasuetan, tratamendua prestatzeko, lehenengo pausua, simulazioa izeneko prozedura egitea da. Bertan gaixoaren posizionamendua eta erabat geldi egoteko erabiliko den sistemaren aukeraketa egiten da. Gaixoa buruz behera kokatzen da

azeleragailuen mahaian eta geldi egoteko eta arrisku organoak babesteko belly board izeneko mahaia erabiltzen da (**2. Irudia**). Ondoren, OTA bat egiten da onkologo erradioterapeutak irradiatuko den eremua zehazteko. Jarraian erradiofisikoak edota erradioterapiako teknikoak planifikazioa egiten dute (**3. Irudia**) eta medikuak onartu ondoren gaixoaren tratamendua martxan jartzen da.



2. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT tratamendua emateko erabiltzen den azeleragailua eta belly board mahaia.



3. Irudia. TNT tratamenduaren planifikazioa OTA irudiaren gainean.

TNTari erantzun osoa izan zuten pazienteei maneu kontserbadorea eskaini zitzaizen eta erantzun kliniko osoa izan ez zuten pazienteetan hautagarri izanez gero erresekzio kirurgikoa egin zen.

3.3. ANALISI ESTADISTIKOA

Datuen azterketarako SPSS programa estatistikoa erabili da. Lehenik aldagaiak banaka analizatu dira, eta ondoren, taula gurutzatuak eta biziraupen-funtzioak burutu dira. Aldagaien arteko alderaketak egiteko Chi karratua erabili da parametro kualitatiboekin lan egin delako. Emaitzen esangura estatistikoa neurtzeko % 95-eko konfiantza-maila ezarri da gehienezko 0,05-eko errorea onartuta; hau da, analisi konparatiboetan esanahi estatistikoa adierazgarria dela aintzakotzat hartzeko 0,05 baino txikiagoa den p balioa erabili da.

Datu-base honetan erabilitako aldagaiak ondorengo taulan daude ikusgai (**2. Taula**).

2. Taula. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT terapiarekin tratatu diren pazienteekin sortutako datu-baseak barne hartzen dituen aldagaiak.

ALDAGAIAK	
1. Paziente zenbakia	
2. Adina	
3. Sexua	Emakumea. Gizona.
4. Tumorearen kokapena	Goiko herena. Erdiko herena. Beheko herena.
5. Tratamendu aurreko CEA	
6. Tumorearen anatomia patologikoa	Adenokartzinoma intestinala. Beste bat.
7. cT	T1. T2. T3. T4a. T4b. T4.
8. cN	N0. N1a. N1b. N1c. N2a. N2b.
9. cM	M0. M1.
10. Estadio klinikoa	I. IIA. IIB. IIC. IIIA. IIIB. IIIC.
11. Tronbosi benosoa	Bai. Ez.
12. Faszia mesorrektalaren konpromezua	Bai. Ez.
13. TNT eskema	OPRA. RAPIDO.
14. Erradioterapia hasiera data	
15. Erradioterapia amaiera data	
16. Erradioterapia dosia	50-54 Gy. 26-49 Gy. 25 Gy.
17. Kimioterapia konkomitantea	Capecitabina. Ez. Ikerketatik kanpo.
18. Erantzun erradiologikoa	Erantzun osoa. Erantzun partziala. Baloratu ezina.
19. Kimioterapia intentsifikazio eskema	CAPOX. FOLFOX. Kimioterapiarik ez.
20. Kimioterapia intentsifikazio zikloak	<6. >= 6. Kimioterapiarik ez.
21. Erantzun erradiologikoa_2	Erantzun osoa. Erantzun partziala. Gaixotasunaren aurreratzea. Baloratu ezina.
22. Ondeste-ukipena erantzun klinikoa	Lesioa. Lesiorik ez. Baloratu ezina. Ikerketatik kanpo.
23. Erantzun anatomopatologikoa	Biopsia +. Biopsia -. Biopsiarik ez. Ikerketatik kanpo.
24. Distantziara barreiatzea	Bai. Ez. Ikerketatik kanpo.

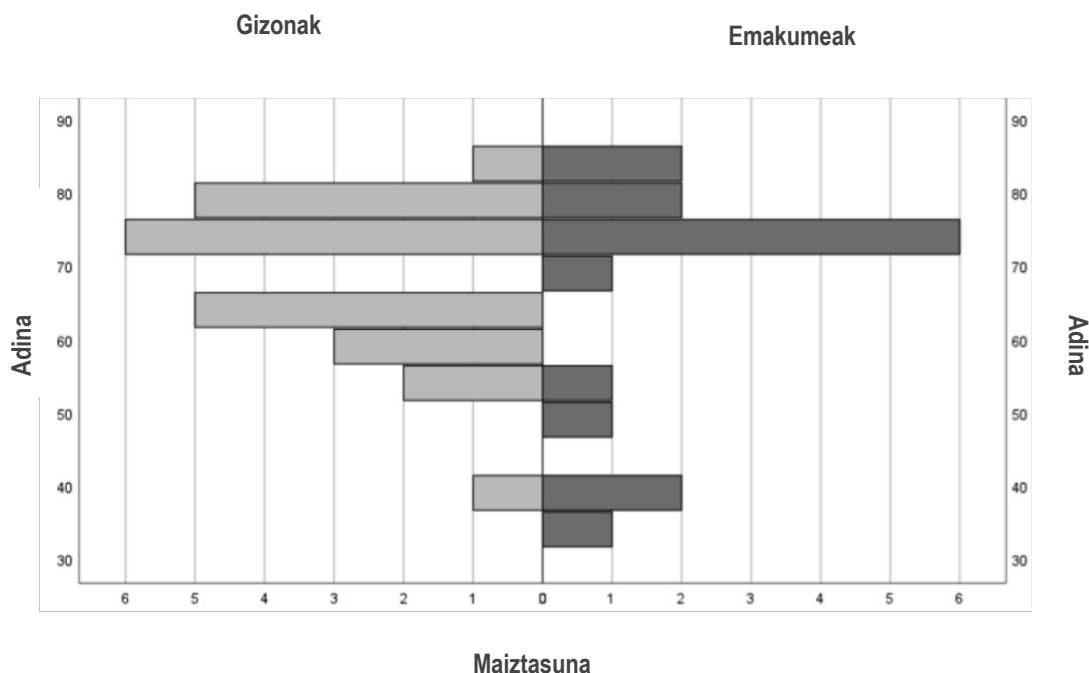
25. Tratamendu osteko CEA	
26. Maneiua	Watch-and-wait. Kirurgia. Ikerketatik kanpo.
27. Kirurgia mota	RAB. AAP. Kirurgiatik kanpo.
28. ypT	Tis. T0. T1. T2. T3. T4a. T4b. Kirurgiarik ez.
29. ypN	N0. N1a. N1b. N1c. N2a N2b. Kirurgiarik ez.
30. ypM	M0. M1.
31. Estadio patologikoa	I. IIA. IIB. IIC. IIIA. IIIB. IIIC.
32. Erresezio gradua	R0. R1. Kirurgiarik ez.
33. Kontrol lokala	Bai. Ez. Ikerketatik kanpo.
34. Errezidiba	Bai. Ez. Ikerketatik kanpo.
35. Errezidibaren lokalizazioa	Lokala. Distantziara. Ikerketatik kanpo. Errezidibarik ez.
36. Oraingo egoera	Bizirik + gaixotasun gabe. Bizirik + gaixotasunarekin. Exitus + gaixotasun gabe. Exitus + gaixotasunarekin.
37. Azken kontrol data	

3.4. ETIKA ETA LEGEDIA

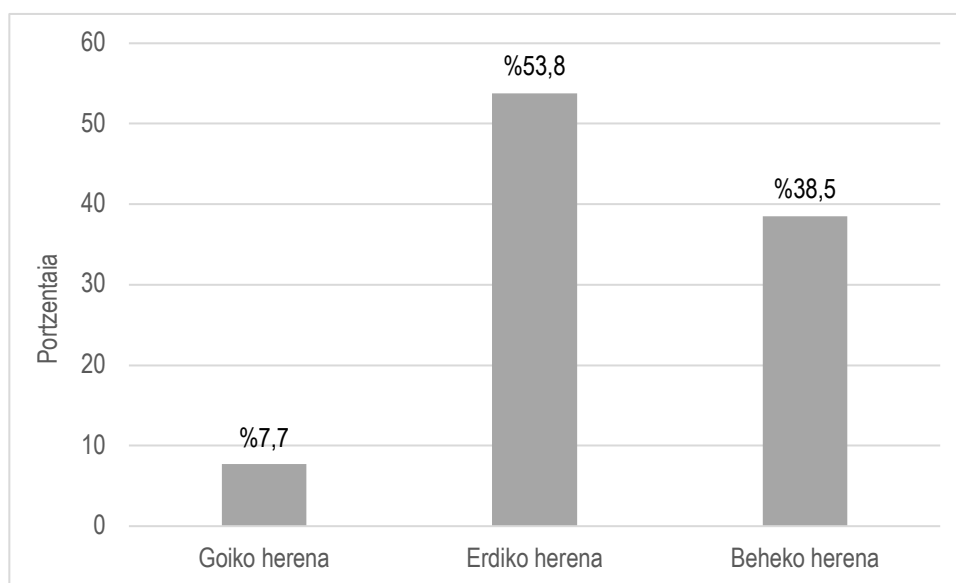
2016/679 Datuak Babesteko Erregelamendu Orokorraren eta 3/2018 Datu Pertsonalak Babesteari eta eskubide digitalak bermatzeari buruzko Lege Organikoaren printzipioak bermatuz egin da ikerketa-lana, izan ere, datuak modu anonimizatuan tratatu dira, pazienteen identifikazio datuak jakiteko modurik izan gabe. Honez gain, Estatuko Osasun Sistemaren Giza Baliabideen Batzordearen “Osasun Zientzietako ikasleek eta egoiliarrek pazientearen intimitaterako eskubidea bermatzeko eta babesteko oinarritzko jarraibideak zehazten dituen Protokoloa” eta Osakidetzaren Zuzendari Nagusiaren 1/2017 jarraibidea errespetatuz egin da ikerketa-lana.

4. EMAITZAK

39 kasu aztertu dira, 23 gizon (% 59) eta 16 emakume (% 41) eta horien adin mediana 67.17 urtetakoa [34-86] da (**4. Irudia**). Denak adenokartzinoma intestinalak ziren eta lokalizazioak honakoak: goiko herenean 3 (% 7,7), erdiko herenean 21 (% 53,8) eta beheko herenean 15 (% 38,5) (**5. Irudia**).



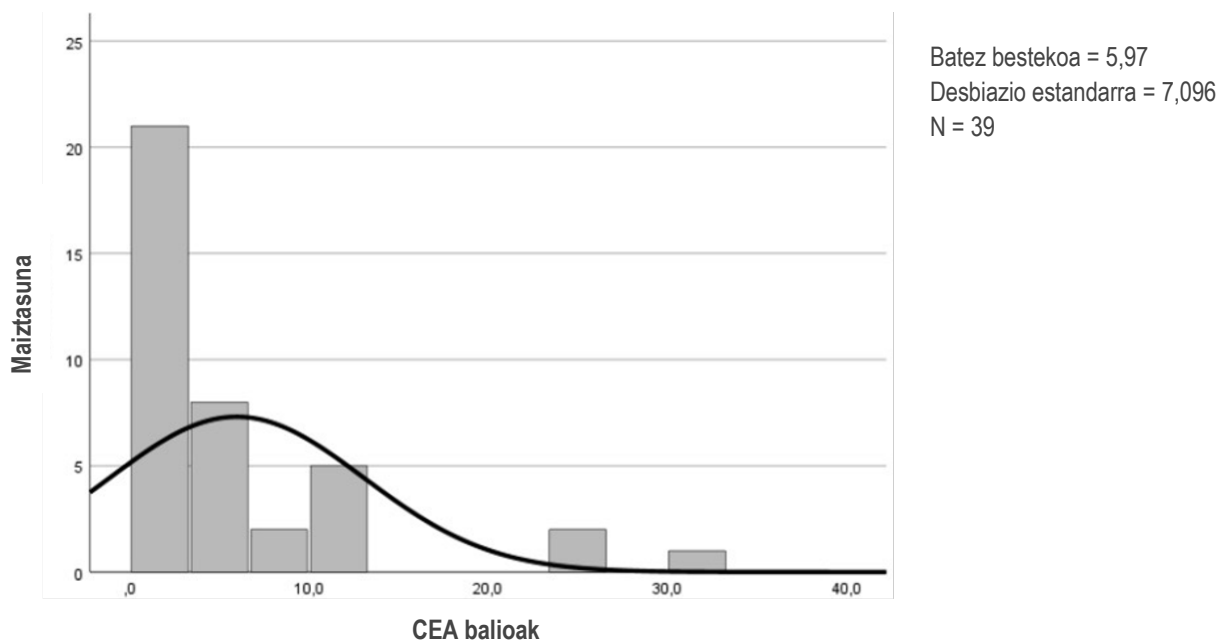
4. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizia zuten pazienteen adina sexuaren arabera.



5. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien lokalizazioa.

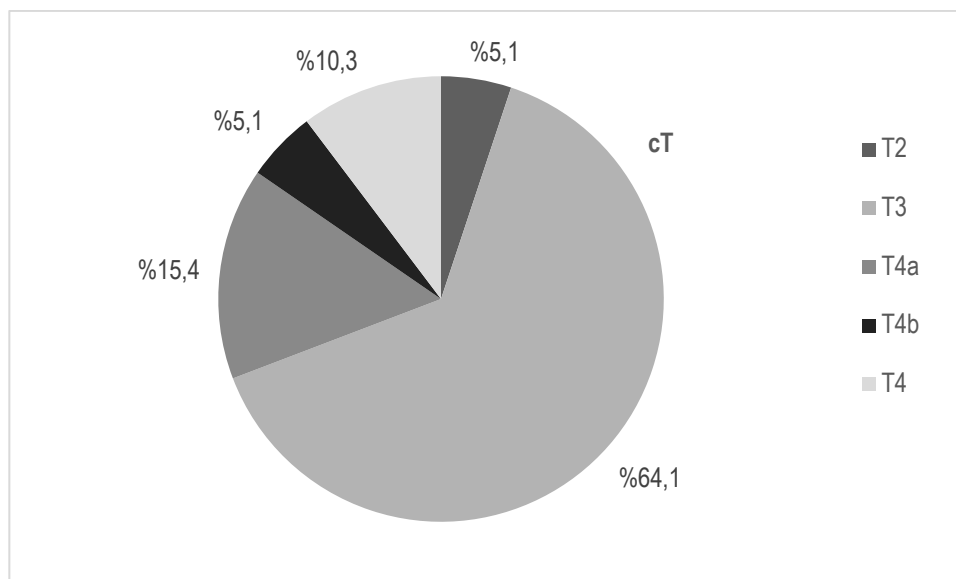
CEA balioa normala dela kontsideratzen da 5 ng/ml-tik behera dagoenean. Horrez gain, CEA igoeraren maila tumorearen fasearekin erlazionatzen dela dirudi, izan ere, 20 ng/dl baino balio handiagoak gaixotasun aurreratuaren adierazgarri dira (46). Kasu

honetan, tratamendu aurreko CEA gehienak $< 5\text{ng/ml}$ -koak ziren, batez bestekoa 5,97 izanik (**6. Irudia**).

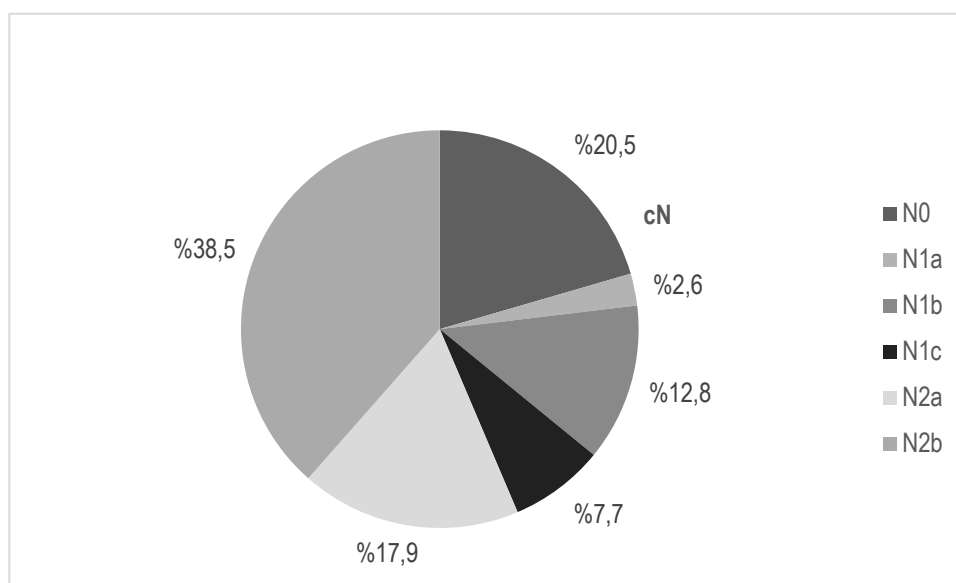


6. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien CEA balioak tratamenduaren aurretik.

TNM estadioari dagokionez, lokalki aurreratutako kartzinoma direla kontuan izanda, denak M0 ziren. cTari dagokionez, kontuan hartu behar da T4 sailkapena desberdina dela goi eta erdiko herenetan eta beheko herenean, azken honetan ez baitira T4a eta T4b estadioak bereizten. Hori dela eta, emaitzak honakoak dira: T2 2 (% 5,1), T3 25 (% 64,1), T4a 6 (% 15,4), T4b 2 (% 5,1) eta T4 4 (% 10,3) (**7. Irudia**). Eta cN estadioak: N0 8 (% 20,5), N1a 1 (% 2,6), N1b 5 (% 12,8), N1c 3 (% 7,7), N2a 7 (% 17,9), N2b 15 (% 38,5) (**8. Irudia**).

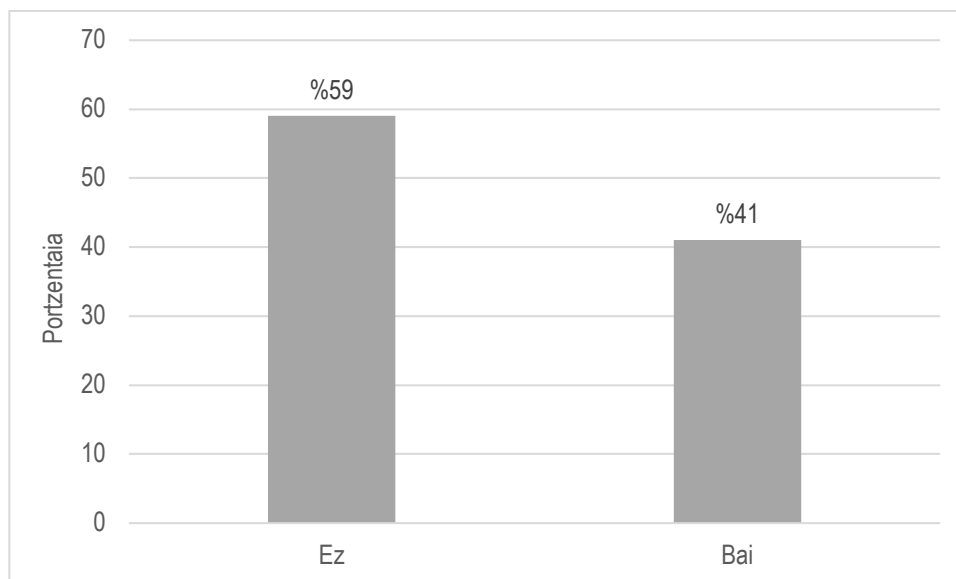


7. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien cT estadia.

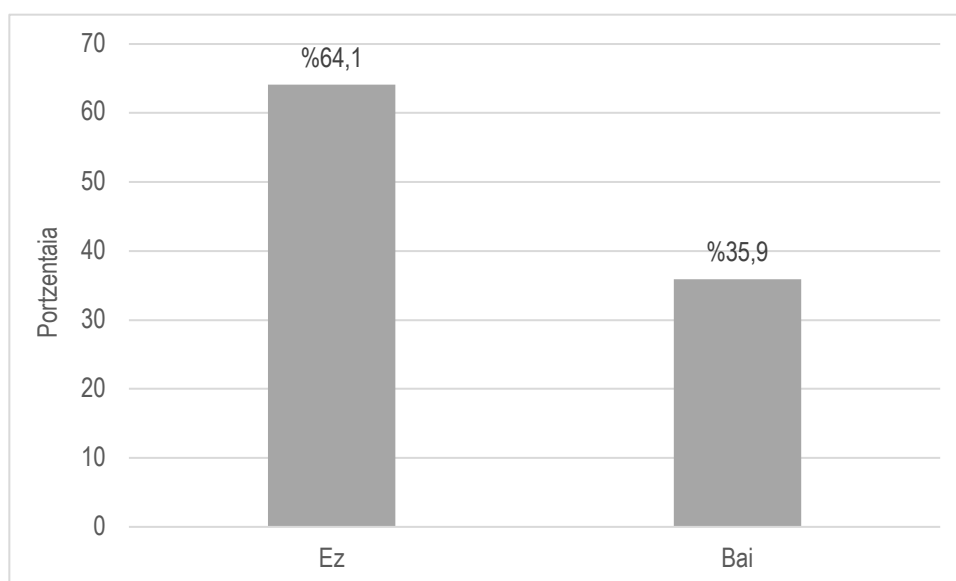


8. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien cN estadia.

Ondesteko minbizian tronbosi benosoa eta faszia mesorrektalaren inbasioa edo mehatxua (tumoretik fasziarako distantzia ≤ 2 mm izatea) pronostiko txarreko faktoreak dira. 39 paziente hauen artean, alde batetik, 16ek (% 41) tronbosi benosoa zuten, eta 23k (% 59) ez (**9. Irudia**), eta bestetik, 14k (% 35,9) faszia mehatxatua zuten eta 25ek (% 64,1) ez (**10. Irudia**).



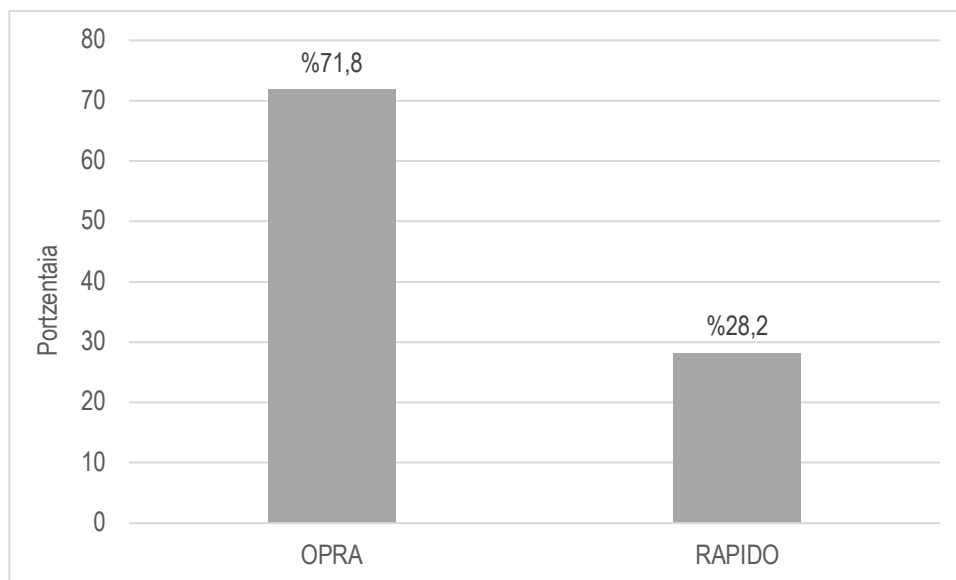
9. Irudia. Tronbosi benosoaren agerpena Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan.



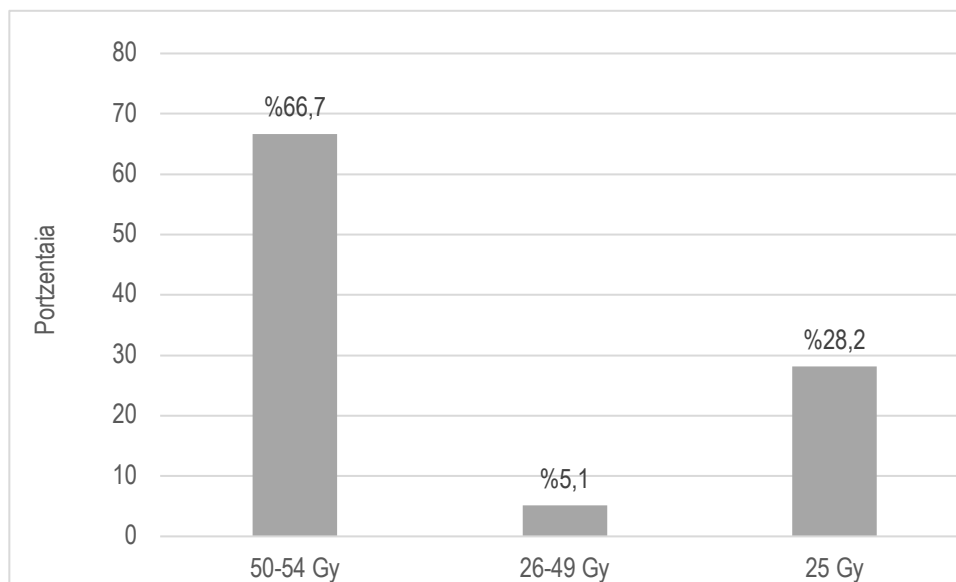
10. Irudia. Faszia mesorrektalaren mehatxua Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan.

Tratamendu erradioterapikoaren barruan 28 pazientek (% 71,8) OPRA jaso zuten eta 11 pazientek (% 28,2) RAPIDO (11. Irudia). Hori horrela izanik, jaso zituzten erradioterapia dosiak honakoak izan ziren: 50-54 Gy 26 paziente (% 66,7), 26-49 Gy 2 paziente (% 5,1) eta 25 Gy 11 paziente (%28,2) (12. Irudia). Capecitabina, OPRA

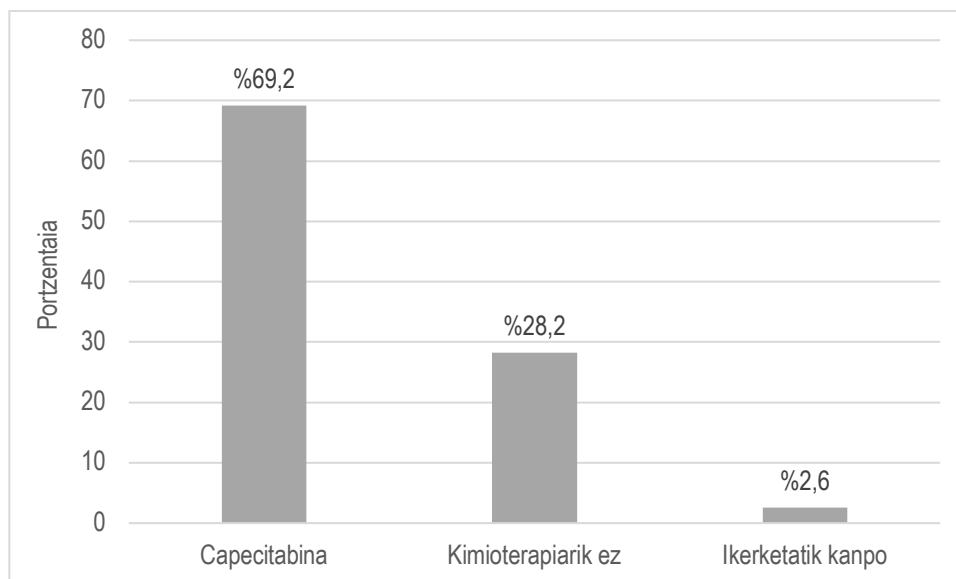
eskemaren barruan zeuden paziente guztiek hartu zuten batek izan ezik (% 69,2), erradioterapia jasotzen ari zela hil baitzen (%2,6) (**13. Irudia**).



11. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean ondesteko minbiziak tratatzeko erabilitako TNT eskemak.

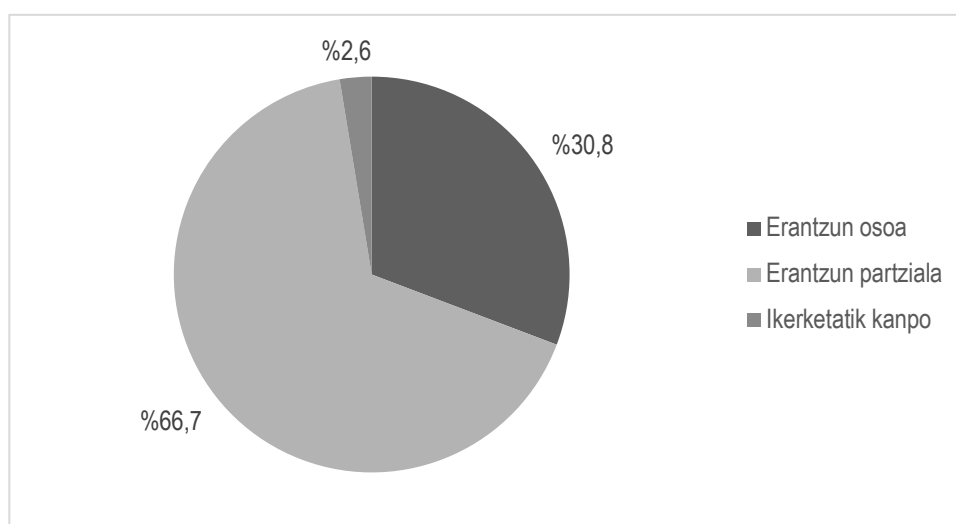


12. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan emandako erradioterapia dosiak (Gy).



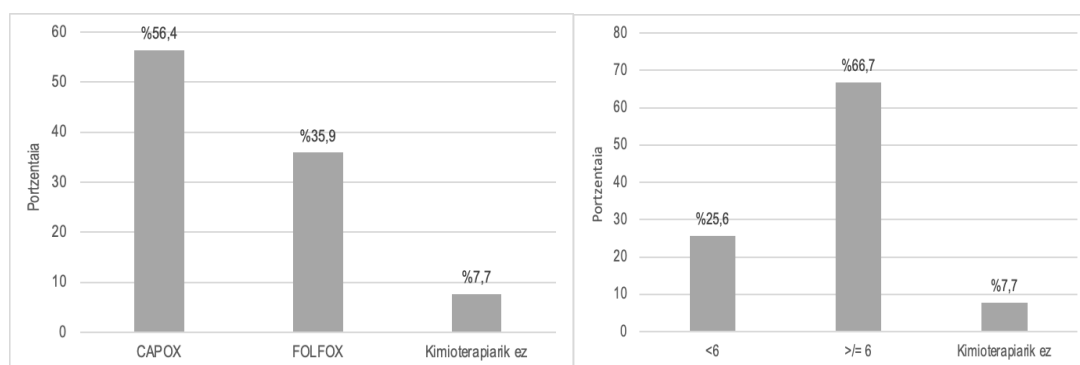
13. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan emandako kimioterapia konkomitantea. Capecitabina OPRA TNT eskemaren barruan ematen den kimioterapikoa da. Kimioterapiarik jaso ez zuten pazienteak RAPIDO TNT eskemaren barruan zeuden.

Epe luzeko erradioterapia edo epe laburreko erradioterapia jaso osteko erantzun erradiologikoari dagokionez, 12 pazienteek erantzun osoa (% 30,8) izan zuten eta 26 pazienteek erantzun partziala (% 66,7) (**14. Irudia**).



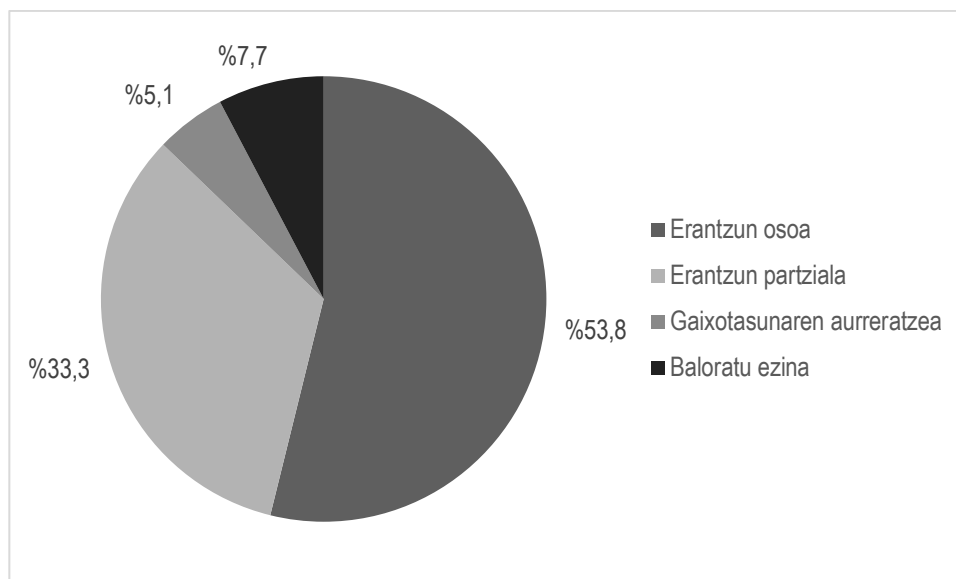
14. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan erradioterapia jaso ostean pazienteek izandako erantzun erradiologikoa.

TNT osatzeko oxaliplatinoan oinarritutako kimioterapia eman zitzaien. 39 pazientetik 3k (% 7,7) ez zuten jaso; bat tratamenduaren puntu honetara iritsi baino lehenago hil zelako eta beste biek toxikotasuna agertu zutelako erradioterapiaren ondoren. Geratzen diren 36 pazienteetatik, 22 pazienteri (% 56,4) CAPOX eman zitzaien eta 14 pazienteri (% 35,9) FOLFOX, eta zikloei dagokionez, 10 pazientek (% 25,6) 6 ziklo baino gutxiago jaso zituzten eta 26 pazientek (% 66,7) 6 edo 6 baino gehiago (**15. Irudia**).



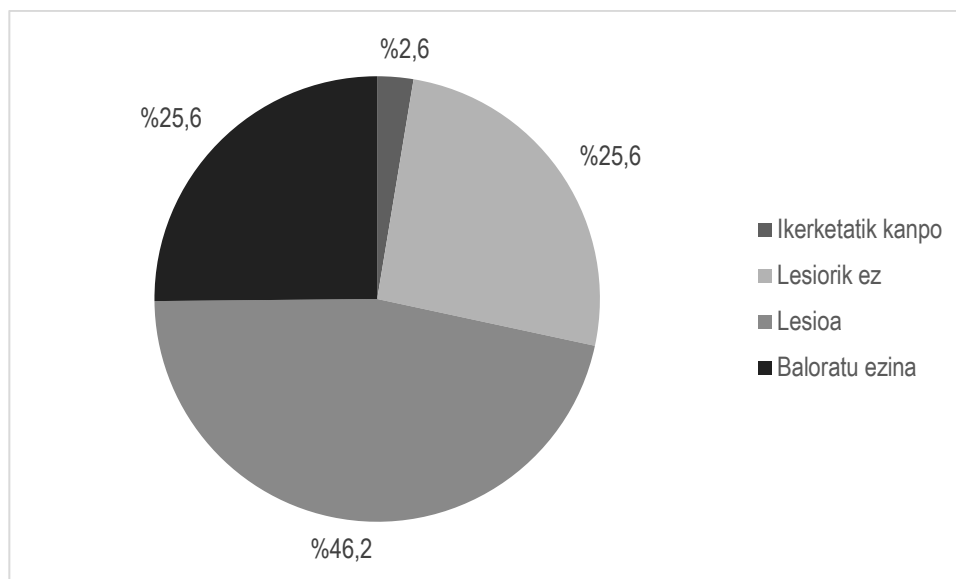
15. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan emandako kimioterapia sistemikoa. Urreuz urren, erabilitako kimioterapiak eta emandako zikloak.

TNT terapia behin amaituta, honi izandako erantzuna erradiologikoki baloratzen da EMN bidez. 3 pazienteetan (% 7,7) ezin izan zen egin, horietako bat aurretik aipatu bezala erradioterapia jaso bitartean hil zelako, eta beste bietan, ezin izan zelako intentsifikazio kimioterapia eman, eta ondorioz, ez zelako horren geroko kontrol erradiologikoa burutu. Beraz, 39 pazienteri beharrean 36 pazienteri egin zitzaien EMN. Horietatik, 21 pazientek (% 53,8) erantzun osoa eduki zuten, erantzun partziala 13 pazientek (% 33,3) eta gaixotasunaren aurreratzea 2 pazienteetan (% 5,1) ikusi zen (**16. Irudia**).

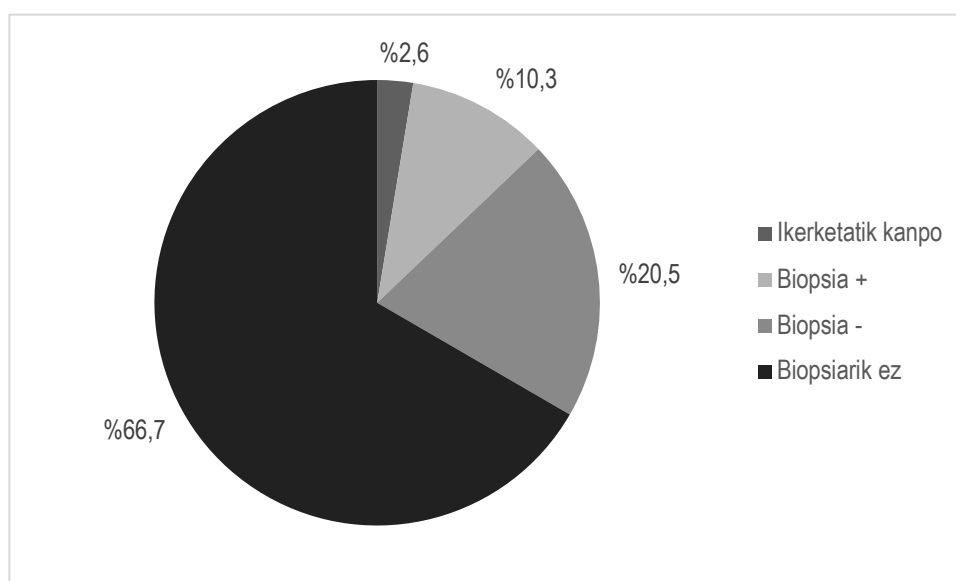


16. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan tratamendu osoa jaso ostean pazienteek izandako erantzun erradiologikoa.

Horrez gain, erantzun klinikoa ondeste-ukipen bidez eta erantzun anatomopatologikoa aztertu ditugu. Kontuan izanda pazienteetako bat hil zela, 38 pazienteetatik, ondeste-ukipen bidezko erantzun klinikoa eduki zuten 10 pazienteek (% 25,6), baina 18 pazienteetan (% 46,2) tumorea ukitzen zen. Hala ere, froga hau beste 10 pazienteetan (% 25,6) ezin izan zen burutu tratamenduak sortutako estenosiengatik ez zelako bideragarria edota baliozkotasun handirik ez zuelako tumorearen kokapena oso altua zelako (**17. Irudia**). Kolonoskopietan hartutako biopsietan 8 pazienteetan (% 20,5) biopsia negatiboa zen eta 4 pazienteetan (% 10,3) lesioa ikusi zen. Hala ere, 26 pazienteetan (% 66,7) ez zen biopsiarik hartu (**18. Irudia**).

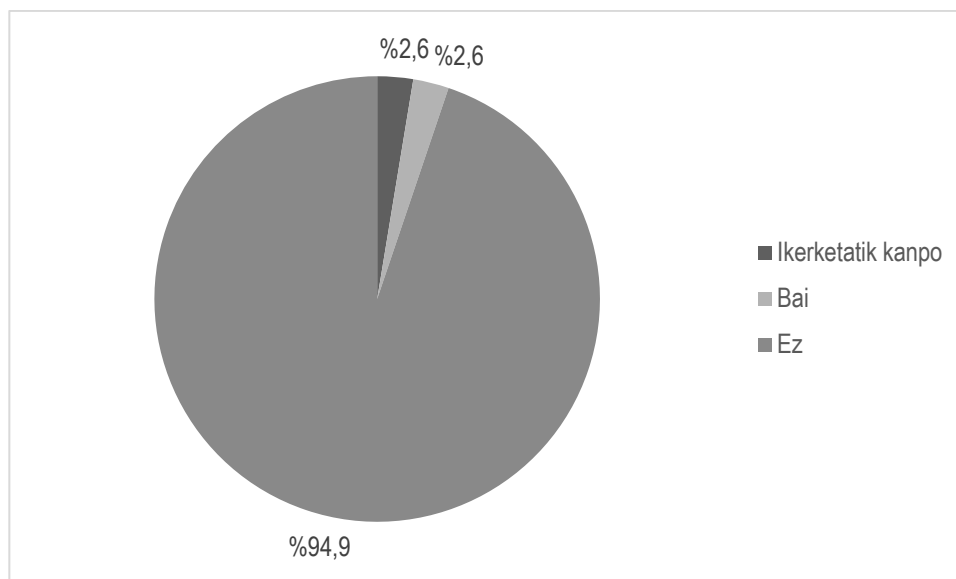


17. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan tratamendu osoa jaso ostean pazienteek izandako erantzun kliniko ondeste-ukipen bidez baloratua.



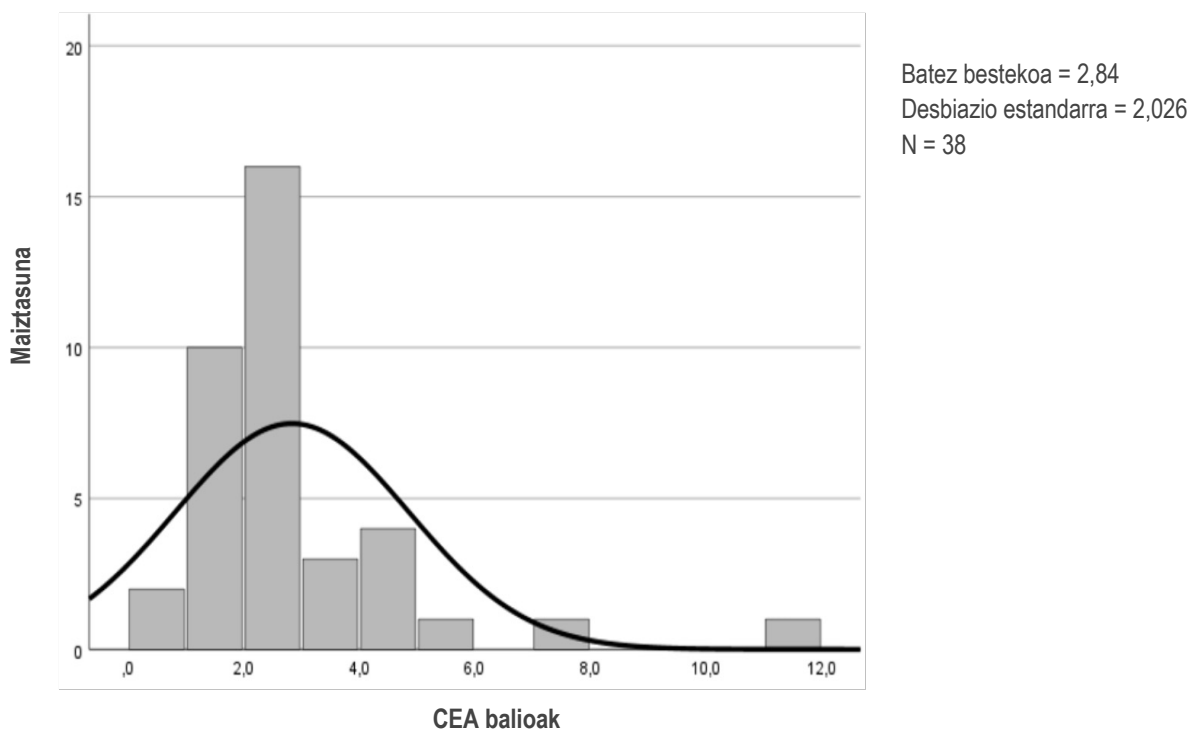
18. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan tratamendu osoa jaso ostean pazienteek izandako erantzun anatomopatologikoa.

Tratamendua jasotzen zuten bitartean, tumorea distantziara kasu bakarrean (% 2,6) barreiatu zen (**19. Irudia**).

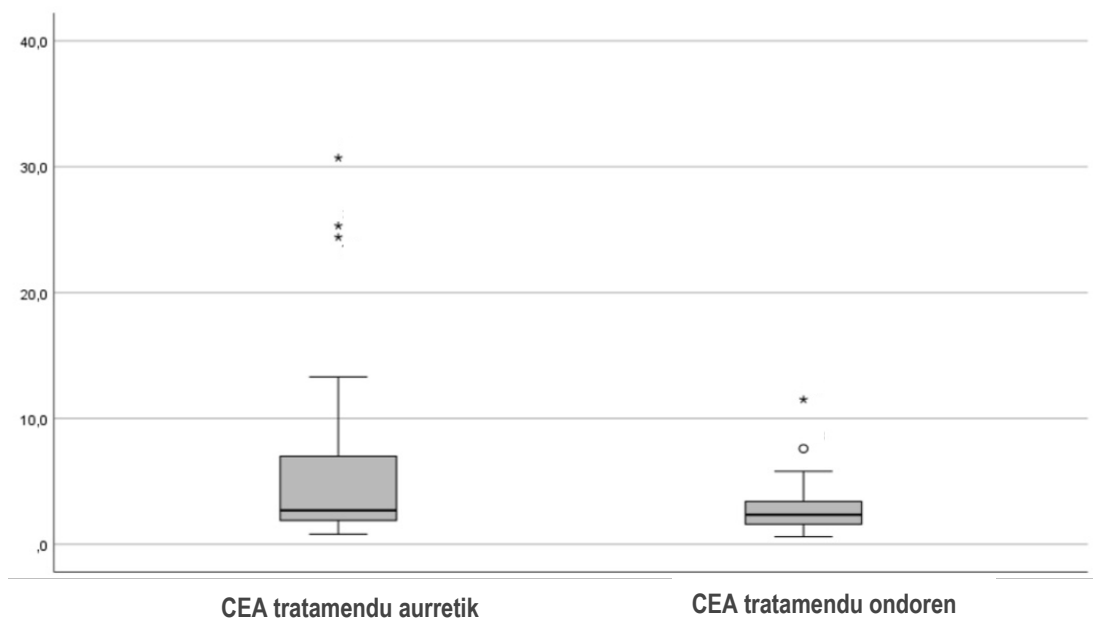


19. Irudia. Distantziara barreiatutako ondesteko minbiziak TNT tratamendua jaso bitartean Donostiako Unibertsitate Ospitalean.

Bestalde, tratamendua eman eta geroko CEA balioak jaitsi zirela ikus dezakegu, batez bestekoa 2,84 izatera pasa zelarik (**20. Irudia**). Tratamendu aurreko eta tratamendu osteko CEAk konparatzen baditugu, atera daitekeen ondorioz garrantzitsuena p50 balioa egonkor mantentzen dela da (**21. Irudia**).

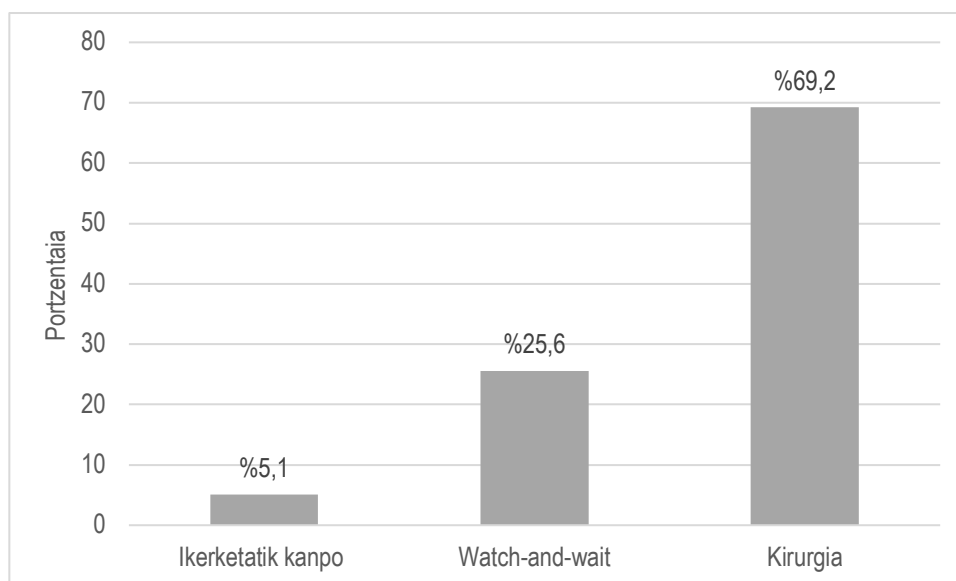


20. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien CEA balioak tratamenduaren ondoren.

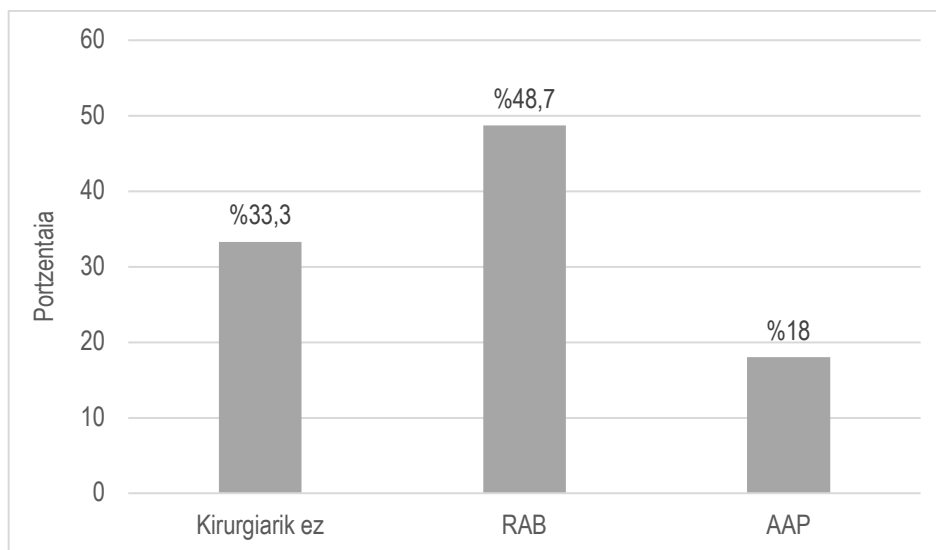


21. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien CEA balioak tratamenduaren aurretik eta ondoren. Kutxa-diagrama honetan mediana (p50) balioa lerro lodiarekin dago irudikatua, eta horrez gain, balio gehienak konfiantza tartearen barruan daudela ikusten dugu. Hortik kanpo agertzen diren puntu zein asteriskoak konfiantza tartetik kanpo zeuden balio zehatzei dagozkie.

Sarreran azaldu bezala, watch-and-wait bezalako terapia emergenteak sortzen ari dira erraien kontserbazioa lortu nahian, eta hori dela eta, paziente guztiak ez dira operatu. Bi paziente hil egin ziren tratamenduaren atal honetara iritsi baino lehenago (% 5,1), eta besteen artean 27 paziente (% 69,2) operatu dira. Gainontzeko 10 pazienteak (% 25,6) ez (**22. Irudia**). Egindako interbentzio kirurgikoa 19 kasutan (% 48,7) RAB izan zen eta 7 kasuetan (% 18) AAP (**23. Irudia**). Gaixo batean erabilitako teknika zehaztea falta da analisi estatistikoa operazio dataren aurretik egin zelako.

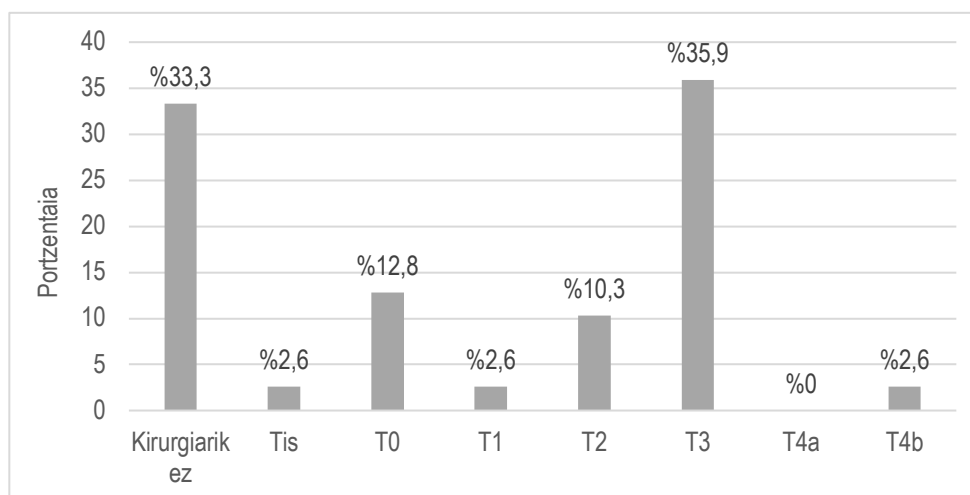


22. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan edukitako maneiua QT-RT amaitu ondoren.

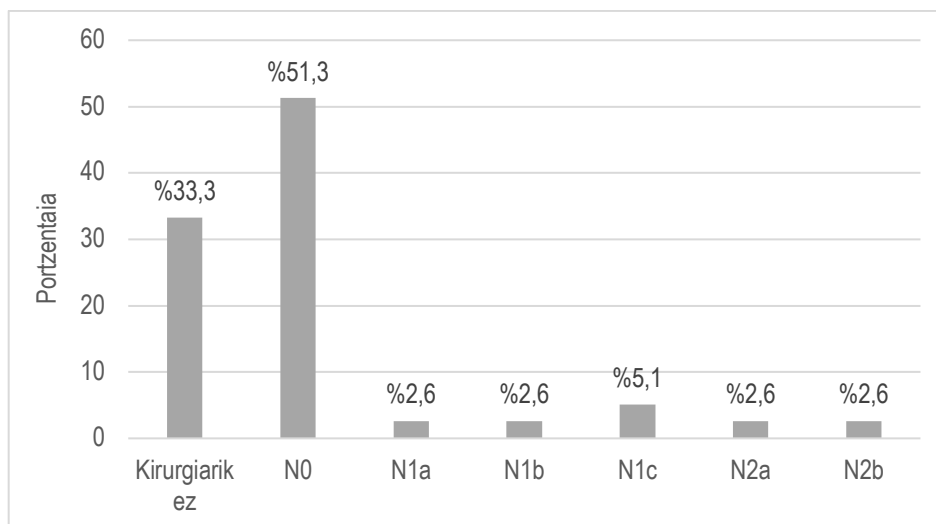


23. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan burututako kirurgia-mota. Kirurgiarik gabeko pazienteen multzoan watch-and-wait bidezko maneia dutenak eta ikerketatik kanpo geratutako pazienteak (ordurako hildako pazienteak) daude bateratuak.

Ebakuntzaren osteko ypT eta ypN honakoak izan ziren: alde batetik, Tis 1 (% 2,6), T0 5 (% 12,8), T1 1 (% 2,6), T2 4 (% 10,3), T3 12 (% 35,9), T4a 0 (% 0) eta T4b 1 (% 2,6) (**24. Irudia**); eta bestetik, N0 20 (% 51,3), N1a 1 (% 2,6), N1b 1 (% 2,6), N1c 2 (% 5,1), N2a 1 (% 2,6) eta N2b 1 (% 2,6) (**25. Irudia**).

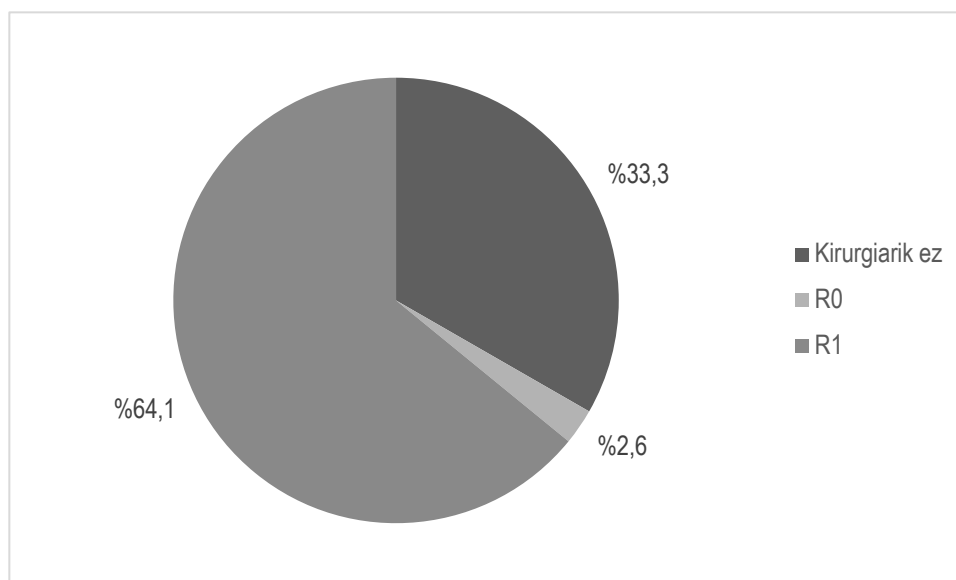


24. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan kirurgia osteko T estadia (ypT).



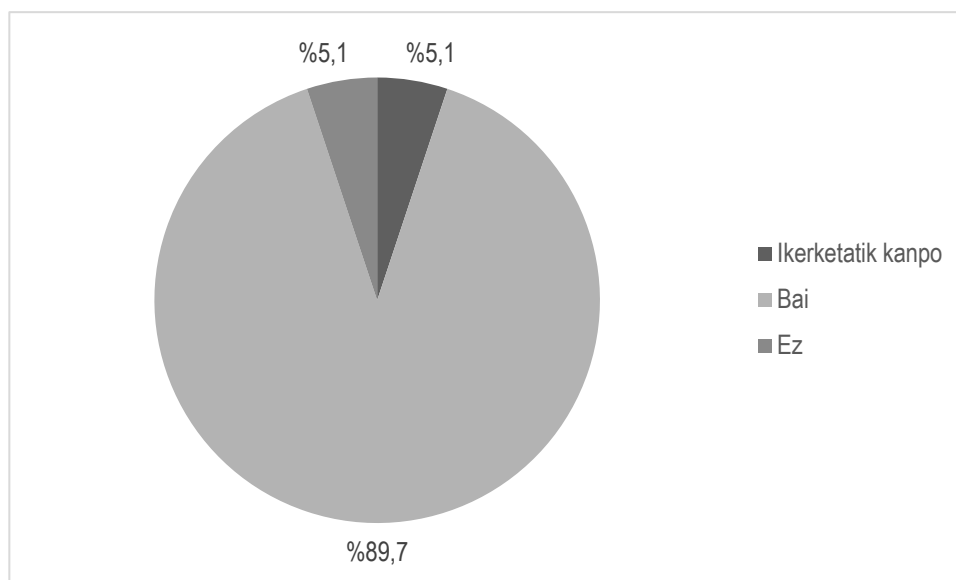
25. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan kirurgia osteko N estadia (ypN).

Operatutako kasu guztietan bakarrean izan ezik (% 2,6), erresekzio gradua R0 25 (% 64,1) izan zen (**26. Irudia**).



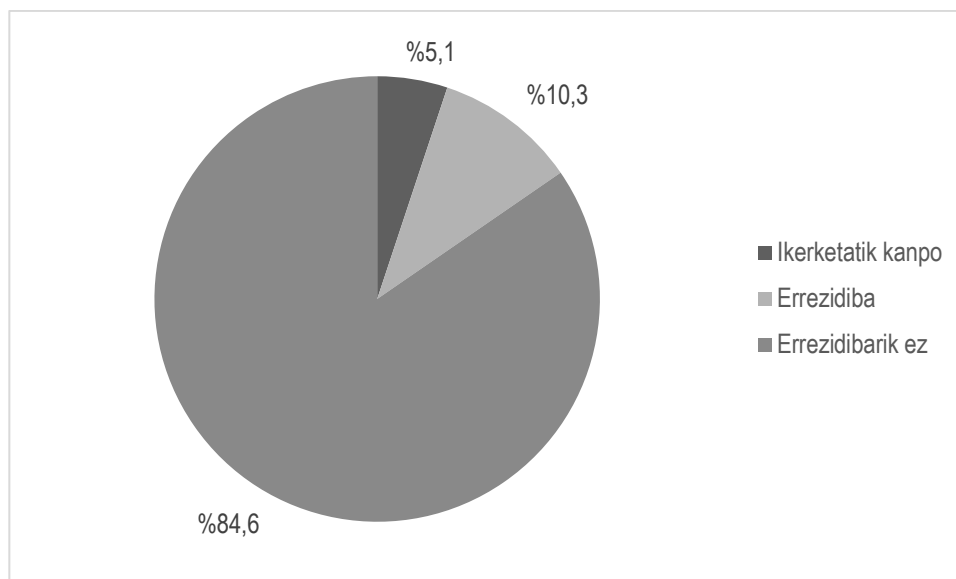
26. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan kirurgietan izandako erresekzio gradua.

Guzti honekin, esan daiteke tratamenduarekin kontrol lokala 35 pazienteetan (% 89,7) lortu zela, eta aitzitik, 2 pazienteetan (% 5,1) ez zela lortu. Horrez gain, tratamendua jaso bitartean hil ziren 2 pazienteak (% 5,1) ditugu (**27. Irudia**).

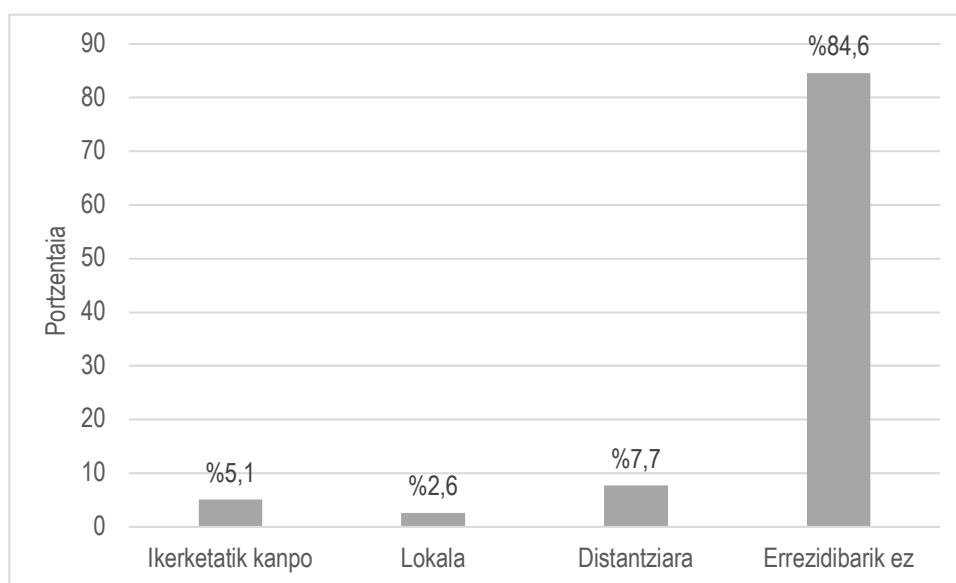


27. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan lortutako kontrol lokala. Kontrol lokala lortu dutenak 'bai' eta lortu ez dutenak 'ez'.

Tratamendua amaitu eta denbora batera, 4 pazienteetan (% 10,3) errezidiba tumoralak eman zen (**28. Irudia**). Horietako bat (% 2,6) errezidiba lokala izan zen, eta beste 3 pazienteetan (% 7,7) distantziara agertu ziren metastasiak (**29. Irudia**).



28. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbiziek edukitako errezidibak.



29. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbiziek edukitako errezidiben lokalizazioa.

OPRA eskemarekin % 100ko R0 kirurgia-tasa lortu da eta RAPIDO eskemarekin % 88,8ko R0 kirurgia-tasa (**3. Taula**). Horrekin ezin dira ondoriorik atera erabilitako TNT eskema eta erresekzio graduaren artean, kirurgia R1 duen paziente bakarra dagoelako. Lehen zutabea operatu gabeko pazienteei dagokie.

3.Taula. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan erabilitako TNT eskema eta erresekzio graduaren arteko taula gurutzatua.

		Erresekzio gradua			
		Kirurgiarik ez	R0	R1	Guztira
TNT eskema	OPRA	11	17	0	28
	RAPIDO	2	8	1	11
	Guztira	13	25	1	39

OPRA eskemarekin, tratamendua jaso ostean izandako erantzun erradiologikoak ikerketatik kanpo gelditu den kasu hori kenduta (OPRA jasotzen ari zela hil baitzen), erantzun osoa % 37,1 eta erantzun partziala % 62,9 dira. Aldiz, RAPIDO eskemarekin erantzun osoa % 18,2 eta erantzun partziala % 81,8 (**4. Taula**).

4.Taula. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan erabilitako TNT eskema eta EMN bidez baloratutako lehen erantzun erradiologikoaren (erradioterapia eman ostekoa) arteko taula gurutzatua.

		Erantzun erradiologikoa			
		Ikerketatik kanpo	Erantzun osoa	Erantzun partziala	Guztira
TNT eskema	OPRA	1	10	17	28
	RAPIDO	0	2	9	11
	Guztira	1	12	26	39

Bigarren erantzun erradiologikoari dagokionez (QT-RT osoa amaitu eta gerokoa), OPRA eskemarekin lortutako erantzun osoa % 60, erantzun partziala % 36 eta gaixotasunaren aurreratzea % 4 dira. RAPIDO eskemarekin ordea, erantzun osoa % 54,5, erantzun partziala % 36,4 eta gaixotasunaren aurreratzea % 9,1. Lehenengo zutabea ebaluatu ezin diren kasuei dagokie (**5. Taula**).

5.Taula. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan erabilitako TNT eskema eta EMN bidez baloratutako bigarren erantzun erradiologikoaren (kimioterapia eman ostekoa) arteko taula gurutzatua.

		Erantzun erradiologikoa				
		Ikerketatik kanpo	Erantzun osoa	Erantzun partziala	Gaixotasunaren aurreratzea	Guztira
TNT eskema	OPRA	3	15	9	1	28
	RAPIDO	0	6	4	1	11
	Guztira	3	21	13	2	39

Downstaging-ari dagokionez, cT2an ez da downstaging-ik egon % 100. cT3an % 31,25ean eman da eta cT4ean % 87,5ean. cTaren downstaging globala aztertuta, esan dezakegu % 46,2 batean eman dela (**6. Taula**).

6.Taula. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan tratamendu aurreko T estadioaren (cT) eta tratamendu osteko T estadioaren (ypT) arteko taula gurutzatua.

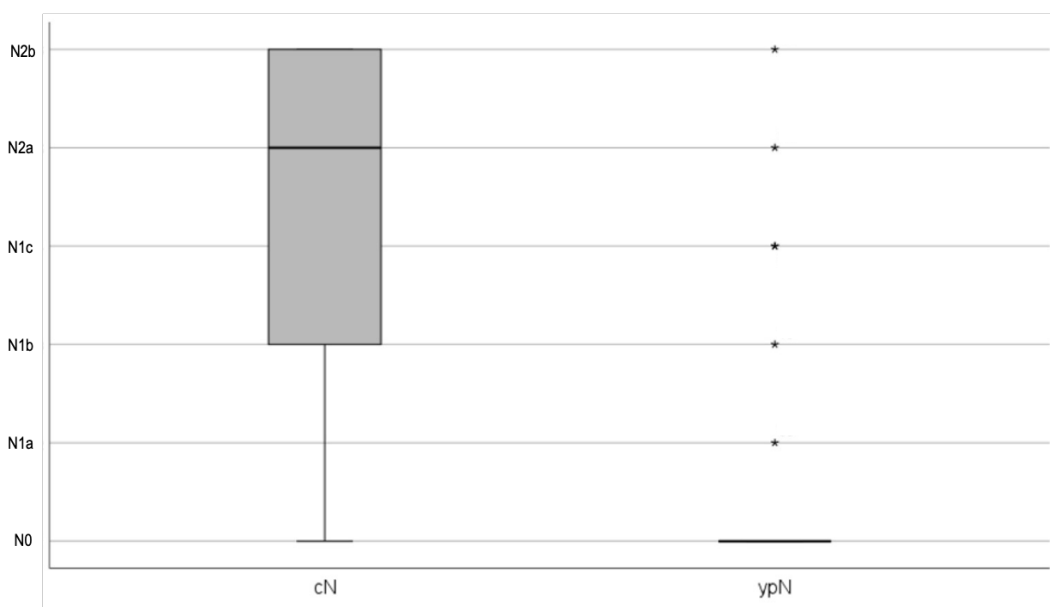
	Kirurgiarik ez	ypTis	ypT0	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4a	ypT4b	Guztira
cT2	0	0	0	0	1	1	0	0	2
cT3	9	0	2	1	2	11	0	0	25
cT4a	2	0	1	0	0	2	0	1	6
cT4b	0	1	1	0	0	0	0	0	2
cT4	2	0	1	0	1	0	0	0	4
Guztira	13	1	5	1	4	14	0	1	39

Adenopatiarik ez zituzten pazienteetan, ebakuntza ostean denak N0 batean mantendu ziren, ez zen estadioaren migrazioa eman. N1etan downstaging-a % 71,4koa izan zen eta N2etan % 92,8koa. Downstaging globala N0ak kenduta % 85,7koa da (**7. Taula**). Kasu honetan, downstaging-a oso nabaria dela ikusten dugu, paziente zehatzak kenduta, mediana (p50) N0ra jaisten delarik (**30. Irudia**).

7.Taula. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan tratamendu aurreko N estadioaren (cN) eta tratamendu osteko N estadioaren (ypN) arteko taula gurutzatua.

	Kirurgiarik ez	ypN0	ypN1a	ypN1b	ypN1c	ypN2a	ypN2b	Guztira
cN0	3	5	0	0	0	0	0	8
cN1a	0	1	0	0	0	0	0	1
cN1b	1	4	0	0	0	0	0	5
cN1c	1	0	0	0	1	1	0	3
cN2a	4	2	0	0	1	0	0	7
cN2b	4	8	1	1	0	0	1	15
Guztira	13	20	1	1	2	1	1	39

Beraz, esan genezake geroz eta estadio aurreratuagoetan egon, orduan eta eraginkorragoa dela TNT.



30. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan tratamendu aurreko N estadioen (cN) eta tratamendu osteko N estadioen (ypN) arteko konparaketa. Kutxa-diagrama honetan mediana (p50) balioa lerro lodiarekin dago irudikatua eta puntu zein asteriskoak konfiantza tartetik kanpo zeuden balio zehatzei dagozkie.

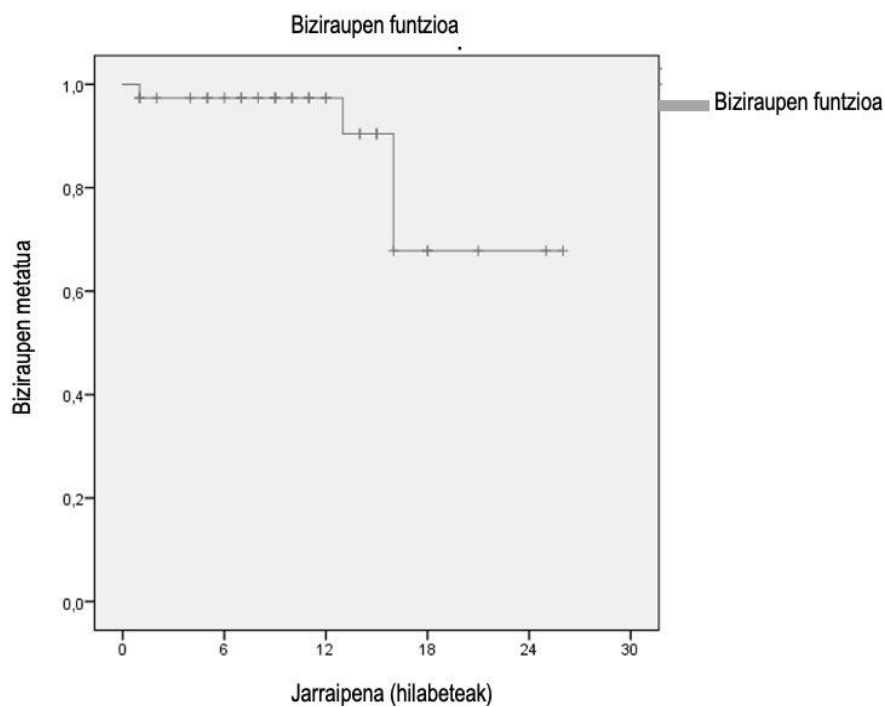
Estadioekin berdina aztertuz gero, honakoa antzematen dugu: downstaging-a I estadioan % 0, IIA estadioan % 0, IIB estadioan % 66,6, IIIB estadioan % 75 eta IIIC estadioan % 92,3. Hauek bateratuz esan dezakegu downstaging orokorra % 76,9koa dela (**8. Taula**).

8.Taula. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien tratamendu aurreko estadioen eta tratamendu osteko estadioen arteko taula gurutzatua.

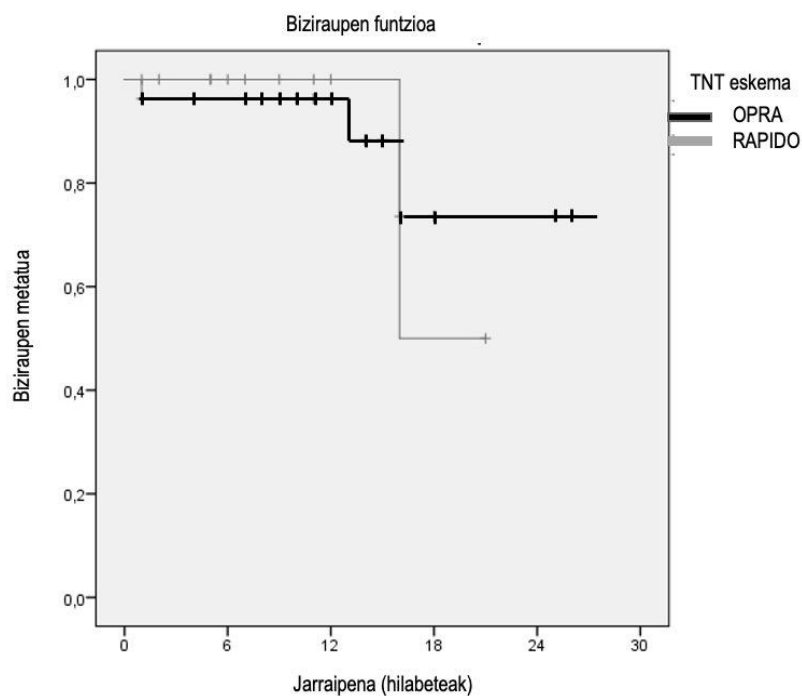
		Estadio anatomopatologikoa									
		0	I	IIA	IIB	IIIC	IIIA	IIIB	IIIC	Guztira	
Estadio Klinikoa	I	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	IIA	2	0	0	1	0	0	0	0	0	3
	IIB	1	1	1	0	0	1	0	0	0	4
	IIIC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	IIIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	IIIB	6	2	0	3	0	0	1	2	0	14
	IIIC	4	3	1	6	0	0	1	1	1	17
	Guztira	13	6	3	10	0	1	2	3	1	39

Hemendik aurrera aurkeztutako balioak interpretatzeko kontuan hartu behar da ikerketan burututako jarraipen mediana 10 hilabetekoa izan dela.

Biziraupen globala lehen urtean % 97,4koa izan da eta bi urteetan % 67,8koa (**31. Irudia**). TNT eskemen araberako azterketa egitean, ez dago desberdintasun esanguratsurik OPRA edo RAPIDO erabiltzearen artean ($p=0,933$) (**32. Irudia**).

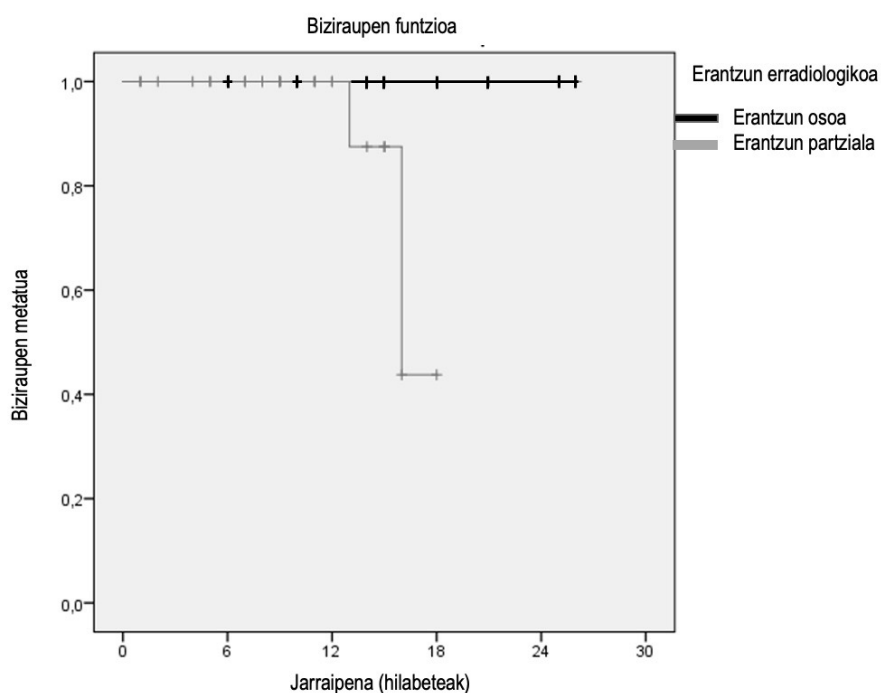


31. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien biziraupen funtzioa.

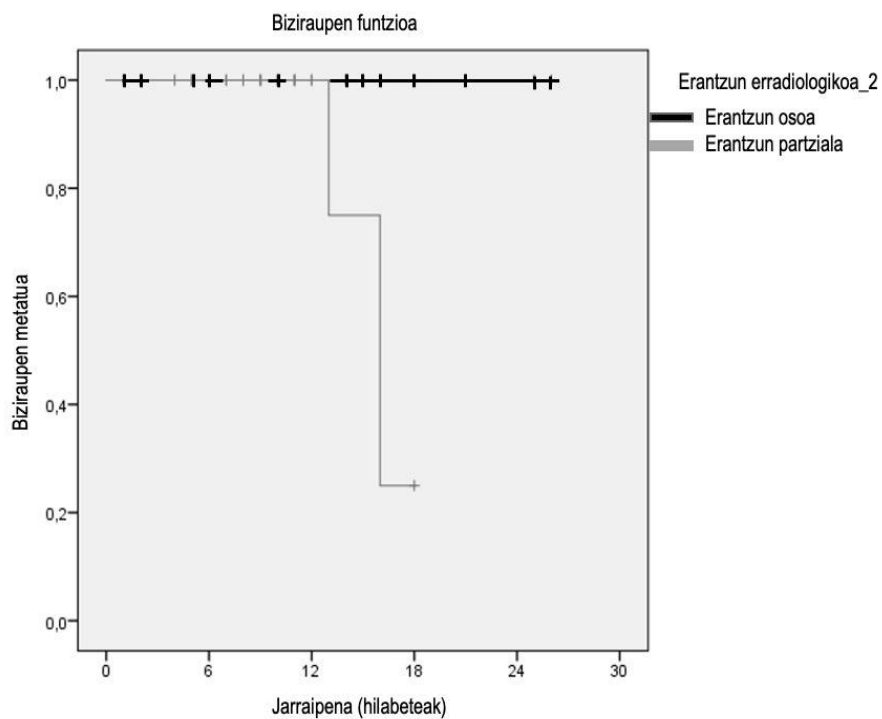


32. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien biziraupen funtzioa erabilitako TNT eskemaren arabera: OPRA / RAPIDO.

Biziraupena eta erantzun erradiologikoak aztertzen badira logikoa da pentsatzea erantzun oso batek biziraupen luzeago bat edukiko duela. OPRA edo RAPIDO jaso osteko erantzun erradiologikoan erantzun osoa izateak desberdintasuna ia esanguratsua ($p=0,082$) du (**33. Irudia**), aldiz, QT-RT tratamendua guztiz amaitu osteko erantzun erradiologikoan erantzun osoaren alde dagoen desberdintasuna esanguratsua da ($p=0,013$) (**34. Irudia**).

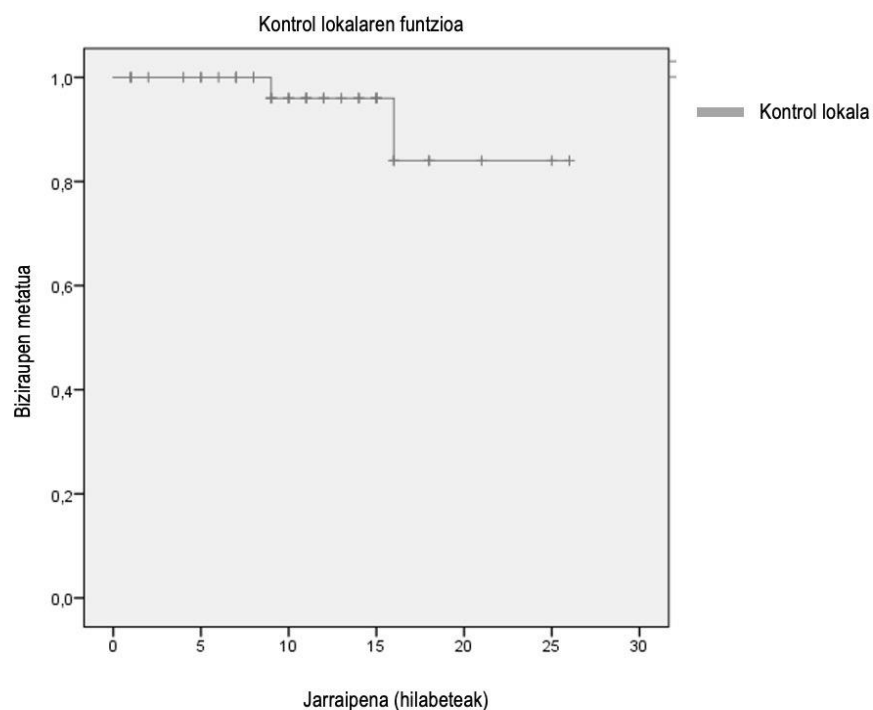


33. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien biziraupen funtzioa erradioterapia jaso ostean izandako erantzun erradiologikoaren arabera: erantzun osoa / erantzun partziala.



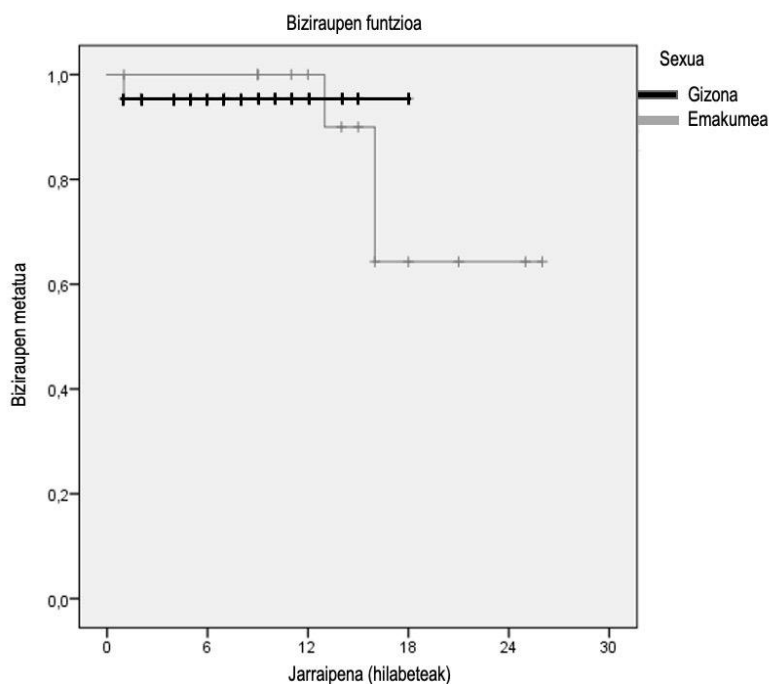
34. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien biziraupen funtzioa kimioterapia jaso ostean izandako erantzun erradiologikoaren arabera.

Kontrol lokalari dagokionez, urtebetera pazienteen % 96ean mantentzea lortu zen eta bi urtetara % 84ean (35. Irudia).



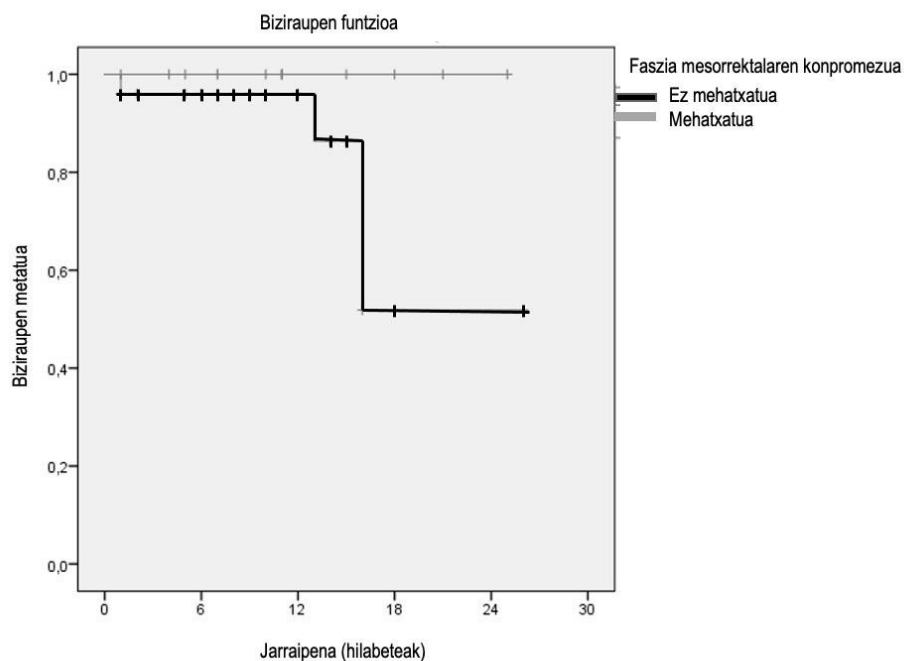
35. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizietan lortutako kontrol lokala.

Biziraupena sexuaren arabera konparatzen bada, ez da desberdintasun esanguratsurik agertzen ($p=0,886$) (**36. Irudia**).

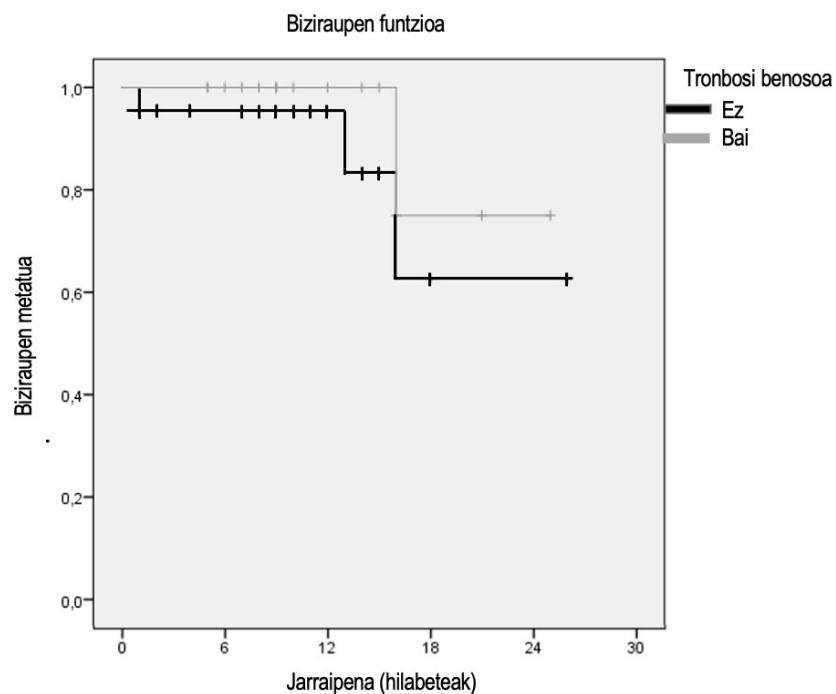


36. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien biziraupen funtzioa sexuaren arabera.

Aurretik aipatu bezala, faszia mesorrektalaren konpromezua pronostiko txarreko faktorea da, beraz, pentsa daiteke tumoretik fasziarako distantzia 2mm edo gutxiago izateak biziraupena laburtuko lukeela. Baina kontrakoa gertatu dela antzeman dezakegu, esanguratsua ez bada ere ($p=0,131$) (**37. Irudia**). Tronbosi benosoarekin berdina gertatzen da, tronbosia dutenek biziraupen luzeagoa dutela, baina aurreko kasuan bezala desberdintasuna ez da esanguratsua ($p=0,375$) (**38. Irudia**).

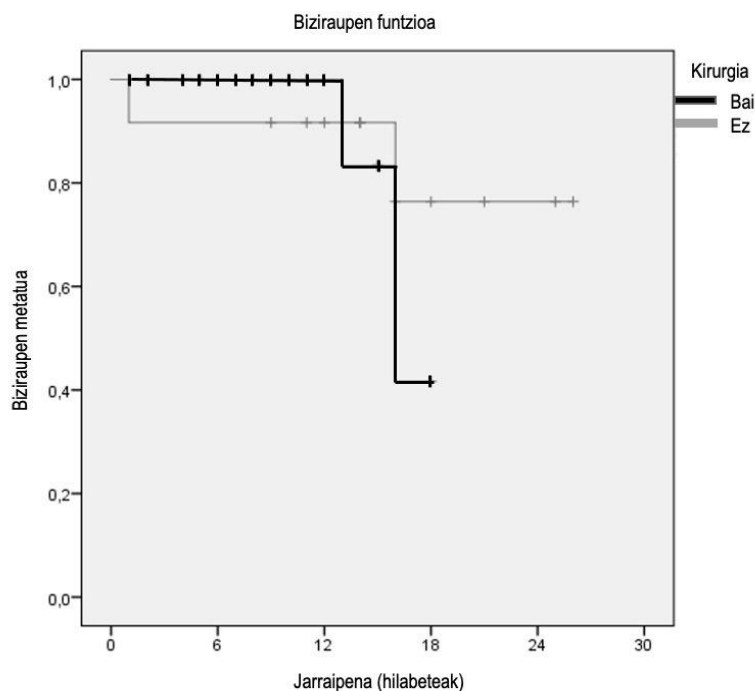


37. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien biziraupen funtzioa faszia mesorrektalaren konpromezuaren arabera. Faszia mehatxatua = ≤ 2 mm.



38. Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien biziraupen funtzioa tronbosi benosoia edukitzearen arabera.

Biziraupenak kirurgia egitearekin duen erlazioa aztertuz, emaitza hobeak ikusten dira operatu ez diren pazienteetan, baina desberdintasun esanguratsurik gabe ($p=0,662$) (39. Irudia).



39 Irudia. Donostiako Unibertsitate Ospitalean TNT bidez tratatutako ondesteko minbizien biziraupen funtzioa operatu gabe edo operatuta egotearen arabera.

5. EZTABAIDA

TNT terapiaren helburuetara bueltatuz, sarreran aipatu bezala, kontrol lokala eta urruneko kontrola dauzkagu. Alde batetik, ikusi da tratamendu amaieran lortutako kontrol lokala urtebetez paziente gehienetan mantendu dela. Dena den, bigarren urtean balio horretan jaitsiera bat antzematen da. Bestetik, tratamendua jaso bitartean distantziarako errezidibak ez ziren ohikoak izan, baina gerora paziente gutxi batzuetan metastasiak aurkitu dira. Horregatik, esan daiteke helburuak nahiko ondo betetzen direla lehen urteetan, baina muga garrantzitsu bat dago hau baloratzeko, aurretik aipatu bezala, ondesteko minbiziaren historia naturala kontuan hartuz tratamendu ondorengo 5-10 urtera errezidiba-tasa altua delako. Hala ere, TNTak lortutako kontrol lokalari

esker cCR eta pCR tasak eta erresekzio tasak egokiak kontsideratu ditzakegu, batez ere azken horri dagozkionak.

Erantzun erradiologikoari erreparatuz, erradioterapia ostean egindako EMNetan OPRA eskemarekin RAPIDO eskemarekin baino emaitza hobekak lortu direla ikusten da, baina tratamendu guztia amaitu ostean egindako EMNetan bi eskemekin lorturiko balioak berdindu egiten dira. Halaber, kirurgia ostean lortutako erresekzio graduari erreparatuz gero, OPRA eta RAPIDO eskemak konparatzeak ez du baliozkotasunik, paziente bakarrean lortu baitzen R1 erresekzio gradua.

Horrez gain, downstaging-a aztertzerakoan ikusi da zenbat eta T eta N, eta beraz, estadio altuagoan egon, orduan eta hobe erantzuten diola tumoreak terapiari, batez ere, adenopatiei dagokienean.

Helburu guzti horien funtsa azken finean biziraupena luzatzea da, eta kasu honetan ere, lehen urtetik bigarren urtera jaitsiera nabarmen bat ikusten da, heren batekoa gutxi gorabehera. Beraz, esan daiteke TNT terapia eraginkorra dela lehen urteetan. Aipatzearen, eta osasungintzan duen garrantziari jarraiki, ikusi da sexuak ez duela eraginik TNT bidez tratatutako pazienteen biziraupenean.

Bestalde, OPRA edo RAPIDO eskemak erabiltzeak biziraupenean eraginik ez duela ondorioztatu da. Hori kontuan izanik, paziente bakoitzarentzat egiten den tratamendu individualizatua egokia dela esan daiteke. Era berean, kirurgia edo watch-and-wait bidezko maneua egiteak ez du pazienteek bizitako urteetan eragin, behintzat ikertutako denbora tartean. Hala ere, jarraipen luzeago bat egitea beharko litzateke biziraupena bi azpitaldeetan antzekoa dela baieztatu ahal izateko.

Erantzun erradiologikoari dagokionez ordea, erantzun erradiologiko oso bat edukitzeak positiboki eragiten du biziraupenean, batez ere, tratamendu QT-RT osoa egin ostean egiten den EMNari erreparaturik. Izan ere, arestian esan bezala, cCR lortzen duten pazienteetan pronostiko paregabea dago deskribatuta literaturan.

Horrez gain, azpimarragarria da faszia mesorrektalaren konpromezua zein tronbosi benosoa duten pazienteek biziraupen luzeagoa izan dutela, nahiz eta pronostiko txarreko faktoreak izan. Horren arrazoia jasotzen duten tratamendua intentsiboagoa dela izan liteke.

Amaitzeko, CEA balioak aztertzen badira, orokorrean baxuak direla ikusten da, tratamendua eman aurretik ere ez dira zifra oso altuak ikusten. Horrekin ondorioztatu daiteke ez dela diagnostikorako erraminta oso sentsiblea. Hala ere, tratamendua eman eta gero balioen mediana mantentzen bada ere, zifren jaitsiera ematen dela antzeman daiteke, eta beraz, zifra hauen igoera emango balitz errezidiba baten adierazgarri izango litzateke. Horregatik, kontrolerako baliozkoa den parametroa dela baieztatu daiteke.

5.1. LANAREN MUGAK

Ikerketaren mugarik handiena paziente kopurua da, izan ere, Donostiako Unibertsitate Ospitalean orain dela hiru urte martxan jarri zen terapia da. Honek, azterketa guztietan du eragina, azken finean 'n' txiki batean emaitzak edozein aldaketarekiko oso sentiberak direlako. Gainera, terapia berria izateak jarraipen-denbora mugatua izatea eragiten du, eta esan bezala, ondesteko kartzinomaren eboluzio naturala dela eta, minbizia honetan egin beharreko jarraipena luzea eta estua da.

5.2. ETORKIZUNEKO LERROAK

Etorkizunera begira, cCR duten pazienteetan watch-and-wait bidezko maneiuterapeutikoa aurrera eramateko asmoz, Donostiako Unibertsitate Ospitaleko Ondesteko Minbiziaren Maneiuren Protokoloa eguneratzea gomendagarria litzateke. Izan ere, protokolo hau RAPIDO ikerketa amaitu baino lehenago idatzi zen, eta gainera, sarreran aipatutako arrazoiei jarraiki, tratamendu osteko balorazioa egiteko modua berrikusi beharko litzateke.

Ikerketa honetako datuak ikusita, 6 paziente kirurgiara joan ziren pCR bat izanda. Hori, operatu baino lehen jakitea ezinezkoa bada ere, egindako frogak ziurrenik eskas geratu ziren. Horietako 3 ondeste-ukipen patologiko bat izategatik joan ziren kirurgiara, EMNan erantzun oso bat izanik. Kontuan izanda ondeste-ukipena egiten duenarekiko subjektiboa dela, zeregin horrek ez du oinarri sendorik. Beste 2 kasu EMNan tumorea ikusten zelako operatu ziren, baina aurretik aipatu bezala froga honek faltsu positiboak eman ditzake, hondar tumorearen eremu txikiak fibrositik bereiztea zaila izanik irakurleek tumorearen presentzia gehiegi estimatu ohi dutelako. Honek, ebaluazio kliniko eta erradiologiko bat egiteaz gain, ebaluazio endoskopiko bat

protokolizatzeko gomendia ematera bideratzen du. Aldiz, azkeneko kasuan kirurgia saihestezina zen, izan ere, watch-and-wait terapia soilik arestian aipatutako jarraipen estua egiteko aukera badago erabiltzea gomendatzen da, eta paziente honek goiko hereneko tumorea zuenez, ondeste-ukipena burutzea ezinezkoa zen.

6. ONDORIOAK

- TNT terapiarekin cCR, pCR eta erresekzio tasak hobetzen dira, kontrol lokala eta distantziarako kontrola lehen urteetan mantenduz.
- OPRA edo RAPIDO TNT eskemak erabiltzeak ez du eraginik lortutako amaierako erantzun erradiologikoetan, ezta biziraupenean ere.
- TNT terapia eraginkorra da downstaging-ari dagokionean, batez ere estadio altuko minbizietan.
- TNT terapiak ez du biziraupenean desberdintasunik sexuaren arabera.
- cCR lortzen duten pazienteek pronostiko hobea dute, eta beraz, biziraupen luzeagoa.
- Faszia mesorrektalaren konpromezua zein tronbosi benosoa duten pazienteen biziraupena luzeagoa da, ziurrenik horietan tratamendu intentsiboagoa ematen delako.
- CEA tumore-markatzailearen balioa mantentzeak edo honen igoerak minbiziaren iraunkortasuna edo berragertze iradoki dezake. Beraz, kontroletan eskatu beharreko parametroa da.
- Ebaluazio endoskopiko, kliniko eta erradiologiko zaindu batek tratamenduaren aurrean erantzun kliniko osoa duten eta tumore lokala kontrolatzeko probabilitate ona duten pazienteak identifikatzeko gai izan daiteke, eta honi esker, ebakuntza saihestu liteke watch-and-wait bidezko maneia eginez. Erraien kontserbazioa onartzen duen terapia honek etorkizun handiko bidea izan dezake.
- Modu egokian ebaluatutako watch-and-wait bidez maneiatutako pazienteek ez dute operatutako pazienteek baino biziraupen baxuagorik.

7. BIBLIOGRAFIA

1. seom.org [Internet]. Madrid: SEOM; 2022 [konsulta 2022/11/09]. Las cifras del cáncer en España 2022. Erabilgarri: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
2. Euskadi.eus [Internet]. Euskadi: Eusko Jaurlaritza Osasun Saila; 2022 [konsulta: 2022/11/09]. EUSKAL AUTONOMIA ERKIDEGOAN 2001-2020. Erabilgarri: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/registros_cancer/es_def/adjuntos/Cancer-CAE-2001-2020.pdf
3. Portillo I, Idigoras I, Bilbao I, Hurtado JL, Urrejola AM, Mentxaka A, et al. EUSKADIKO KOLON ETA ONDESTEKO MINBIZIAREN BAHEKETA-PROGRAMA. Osakidetza [Internet]. 2022 [konsulta 2022/011/09]. Erabilgarri: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/deteccion_cancer_colrectal/eu_def/adjuntos/EUS_PROGRAMA_DEFINITIVO_22022021.pdf
4. Larzabal M, Goikoetxea U, Gil I, Saralegui Y, Mugica A, Labanka J, et al. Protocolo para el manejo del cáncer de recto en el hospital universitario Donostia. Hospital Universitario Donostia. 2018.
5. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *The Lancet. Oncology*. 2016; 17(2), 174–183.
6. Willet CG, Ryan DP. Neoadjuvant chemoradiotherapy, radiotherapy, and chemotherapy for rectal adenocarcinoma. UpToDate [Internet]. 2023 [konsulta 2023/02/07]. Erabilgarri: <https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-chemoradiotherapy-radiotherapy-and-chemotherapy-for-rectal-adenocarcinoma>
7. Hiottis SP, Weber SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *JAm Coll Surg* 2002; 194:131.
8. Stipa F, Zerneck A, Moore HG, et al. Residual mesorectal lymph node involvement following neoadjuvant combined-modality therapy: rationale for radical resection? *Ann Surg Oncol* 2004; 11:187.
9. Zmora O, Dasilva GM, Gurland B, et al. Does rectal wall tumor eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy? *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1607.
10. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *Gastrointest Surg* 2005; 9:90.
11. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011; 29:3753.

12. Kristiansen C, Loft A, Berthelsen AK, et al. PET/CT and histopathologic response to preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:21.
13. Gollub MJ, Gultekin DH, Akin O, et al. Dynamic contrast enhanced-MRI for the detection of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol* 2012; 22:821.
14. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, et al. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation: long-term results of a prospective trial (National Clinical Trial 00254683). *Cancer* 2012; 118:3501.
15. Zhang C, Tong J, Sun X, et al. 18F-FDG-PET evaluation of treatment response to neo-adjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2012; 131:2604.
16. Guillem JG, Ruby JA, Leibold T, et al. Neither FDG-PET Nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. *Ann Surg* 2013; 258:289.
17. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013; 269:101.
18. Zhao RS, Wang H, Zhou ZY, et al. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2014; 57:388.
19. Hanly AM, Ryan EM, Rogers AC, et al. Multicenter Evaluation of Rectal cancer ReImaging pOst Neoadjuvant (MERRION) Therapy. *Ann Surg* 2014; 259:723.
20. Memon S, Lynch AC, Akhurst T, et al. Systematic review of FDG-PET prediction of complete pathological response and survival in rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:3598.
21. Maffione AM, Marzola MC, Capirci C, et al. Value of (18)F-FDG PET for Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204:1261.
22. de Jong EA, ten Berge JC, Dwarkasing RS, et al. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surgery* 2016; 159:688.
23. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009; 250:730.

24. Dresen RC, Beets GL, Rutten HJ, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumor confined to the rectal wall? *Radiology* 2009; 252:71.
25. Jonas J, Bähr R. Neoadjuvant chemoradiation treatment impairs accuracy of MRI staging in rectal carcinoma. *Gut* 2006; 55:1214.
26. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12:19.
27. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994; 73:2680.
28. Sedia.es. [Internet]. Madrid: moon; 2018 [konsulta 2023/01/31]. INFORME ESTRUCTURADO DE RM PARA EL CÁNCER DE RECTO. Erabilgarri: <https://www.sedia.es/informe-estructurado-de-rm-para-el-cancer-de-recto/>
29. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Effect of adding FOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:957.
30. Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4:180071.
31. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, et al. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg* 2020; 271:440.
32. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub M, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2022; 40:2546.
33. Shi DD, Mamon HJ. Playing With Dynamite? A Cautious Assessment of TNT. *J Clin Oncol* 2021; 39:103.
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCC clinical practice guidelines in oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on May 18, 2022).
35. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Krynski J, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):834-42
36. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):579-88.
37. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32:1927.

38. Allegra C), Yothers G, O'Connell M), et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
39. Zou XC, Wang QW, Zhang JM. Comparison of 5-FU-based and Capecitabine-based Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Rectal Cancer: A Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16: 123.
40. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br] Surg* 2012; 99:918.
41. Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol* 2020; 38S: ASCO #4006.
42. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11:835.
43. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JW, et al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3873-80.
44. You YN, Hardiman KM, Bafford A, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2020; 63:1191.
45. Romesser PB, Smith G, Crane CH. Nonoperative Management of Rectal Cancer Shows Cost-Effectiveness, but Can Comparative Effectiveness Be Established?] *Natl Cancer Inst* 2020; 112:771.
46. Hermida I, Sánchez E, Nerín C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores Tumorales. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2016; 9(1), 31-42.