

SŁOWA KLUCZOWE

Rak odbytnicy, przyspieszone hiperfrakcjonowanie, radiochemioterapia neoadjuwantowa, radioterapia radykalna, nieresekcyjny rak odbytnicy.

STRESZCZENIE

Założenia teoretyczne:

U chorych na miejscowo nieresekcyjnego raka odbytnicy stosuje się leczenie neoadjuwantowe, które w założeniu ma prowadzić do możliwości resekcji guza. Jednak, pomimo wieloletnich doświadczeń w stosowaniu radiochemioterapii lub samodzielnej radioterapii, brak jest nadal zgodności co do optymalnego schematu leczenia neoadjuwantowego.

Te wątpliwości, w tym rola hiperfrakcjonowanej radioterapii w porównaniu do radioterapii konwencjonalnie frakcjonowanej i radiochemioterapii u chorych na pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy stanowiły podstawę do podjęcia oceny porównawczej tych metod leczenia neoadjuwantowego.

Cel pracy:

Głównym celem pracy jest ocena porównawcza dwóch schematów leczenia neoadjuwantowego u chorych na pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy: radioterapii i radiochemioterapii, w tym przyspieszonego hiperfrakcjonowania.

Szczegółowym celem badań własnych jest ocena tolerancji i skuteczności tych schematów w odniesieniu do obiektywnych odpowiedzi, resekcyjności, przeżyć całkowitych i wyleczalności miejscowej, a także oznaczenie czynników prognostycznych i predykcyjnych w tej grupie chorych ze szczególną oceną objętości guza.

Materiał i metodyka:

Przedmiotem analizy jest 145 chorych na pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T4, leczonych w latach 2000-2016 w Oddziale

Gliwickim Centrum Onkologii- Instytutu. W badanej grupie było 105 mężczyzn i 40 kobiet, średni wiek chorych wyniósł 61 lat.

Do grupy badanej zostali włączeni pacjenci z guzem nieruchomym 91 (63%), lub o ograniczonej ruchomości w badaniu per rectum 54 (37%). Badana grupa obejmowała 40 (28%) chorych po próbie resekcji guza odbytnicy, którzy z powodu nieresekcyjności guza zostali skierowani do Instytutu Onkologii celem dalszego leczenia oraz 105 (72%) chorych uznanych nieresekcyjnych na podstawie badania klinicznego.

Stosowano dwa główne schematy leczenia: radioterapię samodzielną; u 73 (50%) pacjentów i radiochemioterapię u 72 (50%). W schemacie samodzielnej radioterapii pacjenci byli napromieniani konwencjonalnie (CF) promieniami X 9-20 MV do dawek całkowitych wynoszących 60-66 Gy w obszarze guza odbytnicy 37 (51%), lub w schemacie przyspieszonego hiperfrakcjonowania (AHF), dwa razy dziennie, w dawkach frakcyjnych 1,5 Gy do dawki całkowitej 66 Gy w obszarze guza odbytnicy z marginesem 36 (49%).

W schemacie radiochemioterapii (RTCT) stosowano 5-Fluorouracyl z Leukoworyną (dwa cykle) wraz z radioterapią do dawki 54 Gy w obszarze guza z marginesem.

Mediana czasu obserwacji wynosiła 5 lat i 6 miesięcy (od 5 miesięcy do 14 lat i 5 miesięcy).

Wyniki:

W pierwszym etapie oceniono wyniki wczesne: odpowiedź na leczenie i odsetek resekcyjności. Odsetek odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe wynosił w całej grupie 67%, w podgrupie RT i RTCT było to odpowiednio 60% i 75% ($p=0,065$). Odsetek resekcji wyniósł w całej grupie 50%, w grupie RT było to 37%, a 65% w RTCT ($p=0,0012$).

Oceniono wpływ poszczególnych czynników klinicznych na wyniki wczesne. I tak, na odsetek odpowiedzi znamienne wpływ miały: stopień ruchomości guza (nieruchomy vs ograniczona ruchomość) oraz fakt wykonania laparotomii zwiadowczej. Natomiast, dla odsetka resekcyjności znamienne okazały się: stan sprawności, stopień ruchomości guza i rodzaj leczenia neoadjuwantowego, z wyraźną przewagą RTCT.

W dalszym etapie oceniono wyniki odległe. Aktualizowany 5-letni odsetek wyleczeń miejscowych w całej grupie wyniósł 50%, a przeżyć całkowitych 37%. Zaobserwowano znamienne wyższe odsetki 5-letnich wyleczeń miejscowych dla RTCT (68%) w porównaniu do RT (37%) ($p=0,0002$), także 5-letnie przeżycia całkowite były wyższe w grupie RTCT (52%) vs. RT (27%) ($p=0,002$).

Dla wyleczeń miejscowych i przeżyć całkowitych znamienne były stan sprawności oraz rodzaj zastosowanego leczenia przedoperacyjnego (RTCT w porównaniu do RT). Fakt wykonania wcześniejszej laparotomii zwiadowczej miał znamienny wpływ na odsetek 5-letnich wyleczeń miejscowych.

Objętość guza nie miała znamiennego wpływu na żaden z analizowanych punktów końcowych.

W analizie wielowariantowej zastosowanie RTCT okazało się niezależnym pozytywnym czynnikiem prognostycznym dla resekcyjności ($p=0,02$) i dla wyleczalności miejscowej ($p=0,034$) i granicznie znamienym dla przeżyć całkowitych ($p=0,084$).

W porównaniu trzech schematów leczenia: przyspieszone hiperfrakcjonowanie (AHF), konwencjonalne frakcjonowanie (CF) i radiochemioterapia (RTCT) okazało się, że zarówno dla odsetka obiektywnych odpowiedzi jak i resekcyjności RTCT cechowała się lepszymi znacznie wynikami od CF natomiast AHF cechowało się pośrednią skutecznością, bez znamiennych różnic zarówno w stosunku do CF, jak i RTCT. W odniesieniu do wyników odległych potwierdzono, że RTCT jest bardziej skuteczna od dwóch pozostałych metod; po RTCT opisano 68% 5-letnich wyleczeń miejscowych, po CF 25%, natomiast po AHF 42% i różnice w porównaniu do obu schematów samodzielnej radioterapii były znamienne ($p=0,0002$ i $p=0,01$).

Również 5-letnie przeżycia całkowite były znacznie lepsze po RTCT niż po CF (52% vs 17%, $p=0,005$). Natomiast, w odniesieniu do AHF, różnice w 5-letnich przeżyciach całkowitych względem RTCT były tylko na granicy znamienności statystycznej (52% vs 36%, $p=0,057$).

Wnioski:

1. Neoadjuwantowa radiochemioterapia w leczeniu pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy jest bardziej skuteczna od samodzielnej radioterapii w

doprowadzeniu do obiektywnej odpowiedzi, resekcyjności, wyleczeń miejscowych i przeżyć całkowitych.

2. Wyniki leczenia neoadjuwantowego zależą głównie od takich czynników klinicznych jak: stan sprawności i wiek chorych oraz czynników odzwierciedlających miejscowe zaawansowanie nowotworu jak: nieoperacyjność stwierdzona na podstawie wcześniejszej laparotomii zwiadowczej, czy stopień ruchomości guza.
3. Brak wpływu objętości guza na wszystkie badane punkty końcowe może wskazywać na zasadność kwalifikacji pacjentów do leczenia neoadjuwantowego niezależnie od wymiarów nacieku w odbytnicy, a także na kluczową rolę odpowiedniego leczenia chirurgicznego.
4. W przypadku przeciwwskazań do chemioterapii, schemat przyspieszonego hiperfrakcjonowania wydaje się być optymalnym postępowaniem, ze względu na wyższą skuteczność niż konwencjonalne frakcjonowanie.