

1.1. Wprowadzenie

Niniejsza rozprawa doktorska powstała w oparciu o trzy tematycznie powiązane artykuły opublikowane w recenzowanych czasopismach z *impact factor* w latach 2018-2019. Uzupełnienie stanowią doniesienia konferencyjne powiązane z cyklem.

Dwie pierwsze publikacje prezentują wyniki przeprowadzonych prac badawczych na kohorcie chorych na raka odbytnicy i okrężnicy otrzymujących pooperacyjną chemioterapię według programu FOLFOX-4 (oksaliplatyna, 5-fluorouracyl, pochodne kwasu folinowego). Z racji tego, iż znaczna część pacjentów analizowanych w projekcie była poddawana radioterapii hipofrakcjonowanej, trzecia praca stanowi przegląd systematyczny dostępnych danych na temat toksyczności hematologicznej hipofrakcjonowanej radioterapii.

Chemioterapia jest podstawowym sposobem leczenia uogólnionego raka jelita grubego. Dodatkowo u części chorych poddawanych leczeniu radykalnemu zastosowanie chemioterapii przed- lub pooperacyjnej może prowadzić do poprawy przeżycia.

W ostatnich latach dochodzi do modyfikacji wskazań dla stosowania przedoperacyjnej radioterapii. Wartość dodana radioterapii jest ograniczona do wybranych stanów klinicznych (rak odbytnicy, zajęcie regionalnych węzłów chłonnych w ocenie przedoperacyjnej i wielkość guza pierwotnego powyżej T3a według klasyfikacji TNM w wersji 5). Radioterapia przedoperacyjna jest często stosowana w szerszej populacji (w II i III stopniu zaawansowania raka odbytnicy oraz u wybranych pacjentów z rakiem odbytnicy w stopniu IV). Dotychczas nie jest jasne, jaki jest wpływ przebytej radioterapii na obszar miednicy na tolerancję późniejszej chemioterapii.

Za cel niniejszej pracy doktorskiej obrano zbadanie czy uprzednie zastosowanie radioterapii na obszar miednicy może mieć wpływ na tolerancję następowej chemioterapii.

Uzasadnieniem podjęcia się pracy była wstępna obserwacja wskazująca na niższą intensywność dawkowania chemioterapii pooperacyjnej u chorych uprzednio napromienianych przed operacją na obszar miednicy. Przyczyną tej różnicy może być popromienne uszkodzenie szpiku kostnego i jelit, co prowadzić może do gorszej tolerancji chemioterapii.

Materiał do analizy stanowiła kohorta wszystkich chorych na raka odbytnicy lub okrężnicy z rozpoznaniem histopatologicznym gruczolaka, którzy otrzymywali

chemioterapię pooperacyjną lub z powodu nawrotu choroby nowotworowej (wznowa miejscowa, przerzuty odległe) według schematu FOLFOX-4 w Centrum Onkologii-Instytucie, Oddział w Warszawie, w latach 2011-2016. W jej obrębie porównane zostały dwie grupy chorych:

- na raka odbytnicy po uprzedniej przedoperacyjnej radioterapii lub chemioradioterapii (z intencją radykalną – według ówczesnie obowiązujących protokołów leczenia);
- na raka odbytnicy lub raka okrężnicy bez przedoperacyjnej radioterapii lub chemioradioterapii.

Oceniano intensywność dawkowania oksaliplatyny w czasie 8 i 16 tygodni od rozpoczęcia chemioterapii. Dodatkowo analizie poddano toksyczność hematologiczną, neurologiczną (neuropatia obwodowa) i jelitową oksaliplatyny. Należą one do najczęstszych przyczyn ograniczenia dawki chemioterapii. Oceniano także występowanie nadwrażliwości na oksaliplatynę w czasie 8 i 16 tygodni od rozpoczęcia chemioterapii, ponieważ wystąpienie takiej nadwrażliwości przed 16 tygodniem leczenia może istotnie wpływać na obserwowany parametr intensywności dawki oksaliplatyny. Ponadto pracę doktorską poszerzono o analizę objętości napromienianego szpiku kostnego u chorych napromienianych przedoperacyjnie.

1.2. Streszczenia prac wchodzących w skład cyklu

1.2.1. Artykuł 1

Stosowanie pooperacyjnej chemioterapii u chorych na raka okrężnicy pozwala na uzyskanie korzyści w przeżyciu. Podobnego zysku z leczenia systemowego nie stwierdzono u chorych na raka odbytnicy, którzy byli napromieniani przed operacją. Przyczyny niższej skuteczności pooperacyjnej chemioterapii pomiędzy tymi grupami chorych są nieznane. Jednym z potencjalnych czynników mogących mieć wpływ na tolerancję i skuteczność pooperacyjnej chemioterapii jest przedoperacyjna radioterapia na obszar miednicy. Może ona prowadzić do popromiennego uszkodzenia szpiku kostnego, jelit i splotu krzyżowego, a następnie, poprzez nasilenie toksyczności, do obniżenia intensywności dawkowania pooperacyjnej chemioterapii i jej skuteczności.

W pierwszej pracy z cyklu poddano ocenie związek pomiędzy napromienianiem miednicy a intensywnością dawkowania pooperacyjnej oksaliplatyny stanowiącej jedną ze składowych schematu FOLFOX-4. Przeprowadzono analizę kohorty chorych na raka okrężnicy i odbytnicy leczonych w Centrum Onkologii w latach 2011-2016, którzy

otrzymali pooperacyjną chemioterapię według schematu FOLFOX-4 po uprzedniej operacji, w postaci leczenia uzupełniającego lub z powodu wznowy bądź rozsiewu choroby nowotworowej. Kohorta została podzielona ze dwie grupy – chorych napromienianych i nienapromienianych przed operacją. Pierwszorzędowy punkt oceny końcowej stanowiła intensywność dawkowania oksaliplatyny po 8 i 16 tygodniach chemioterapii. Do drugorzędowych punktów oceny końcowej należały: występowanie toksyczności 3 stopnia lub wyższej według Common Terminology Criteria for Adverse Events w wersji 4.03 (CTC) hematologicznej, jelitowej i neurologicznej, występowanie reakcji alergicznych po podaniu chemioterapii oraz konieczność podawania czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów.

Intensywność dawkowania leku (RDI; ang. *relative dose intensity*) oceniano w sposób standardowy jako iloraz dawki podanej faktycznie do dawki zaplanowanej. Z racji różnych schematów dawkowania 5-fluorouracylu, w analizie skupiono się na oksaliplatynie, której dawka w większym stopniu jest niezależna od innych parametrów (tj. 85 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała pacjenta).

Kryteria włączenia do kohorty spełniło 220 chorych, z których 41 było napromienianych przedoperacyjnie (grupa badana), a 179 nie otrzymało radioterapii (grupa kontrolna). W trakcie pierwszych 8 tygodni chemioterapii obniżenie intensywności dawkowania oksaliplatyny stwierdzono u 29,3% chorych w grupie badanej i 36,9% w grupie kontrolnej ($p=0,36$). W ciągu 16 tygodni, redukcję intensywności dawkowania oksaliplatyny zanotowano u 51,7% chorych w grupie kontrolnej i 59,4% w grupie badanej ($p=0,45$). Jednocześnie, nie stwierdzono różnic w intensywności dawkowania oksaliplatyny pomiędzy badanymi grupami po 8 tygodniach chemioterapii, mediany RDI wynosiły odpowiednio 95,9% dla grupy badanej i 96,2% dla grupy kontrolnej ($p=0,79$). Istotna statystycznie różnica w intensywności dawkowania nie wystąpiła także po 16 tygodniach leczenia systemowego, mediany wartości wynosiły odpowiednio 87,6% dla grupy badanej i 86,5% dla grupy kontrolnej ($p=0,55$).

Co więcej, nie znaleziono różnicy w żadnej z analizowanych częstości występowania poszczególnych toksyczności, reakcji uczuleniowych oraz konieczności podawania czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów, zarówno w czasie 8 tygodni, jak i 16 tygodniach chemioterapii według schematu FOLFOX-4.

Reasumując, przeprowadzona analiza nie potwierdziła wpływu przedoperacyjnej radioterapii na tolerancję późniejszej chemioterapii opartej o schemat FOLFOX-4 u chorych na raka okrężnicy i odbytnicy.

1.2.2. Artykuł 2

Okolo połowa szpiku kostnego aktywnego w procesie hematopoezy u osób dorosłych znajduje się w kościach miednicy. Kości miednicy mogą otrzymać istotną dawkę promieniowania w trakcie przedoperacyjnej radioterapii raka odbytnicy. Co ważne, toksyczność hematologiczna stanowi główną przyczynę przerwania chemioterapii lub obniżenia intensywności jej dawkowania u chorych na raka okrężnicy oraz odbytnicy. Oksaliplatyna wchodząca w skład najpowszechniej wykorzystywanych schematów uzupełniającej i paliatywnej chemioterapii w tej grupie chorych także wykazuje silne działanie mielosupresyjne. Z tego powodu poddano analizie parametry dozymetryczne chorych z grupy badanej (poddanych napromienianiu) w odniesieniu do toksyczności hematologicznej.

Badano dawkę średnią oraz objętości szpiku otrzymujące 10-90% przepisanej dawki. Szpik kostny konturowano z podziałem na cztery obszary anatomiczne, które stanowiły kolejno: cały szpik miednicy, szpik kości biodrowych, szpik lędźwiowo-krzyżowy i szpik dolnej części miednicy. Opierając się na danych literaturowych wskazujących na istotną rolę dużych objętości szpiku otrzymujących małe i średnie dawki w przewidywaniu toksyczności hematologicznej, jako reprezentacyjne wybrano dawki średnie oraz 20% i 40% przepisanej dawki. Analizy dozymetryczne przeprowadzono wykorzystując narzędzia zintegrowane z systemem planowania radioterapii Eclipse na podstawie zrealizowanych planów napromieniania badanej grupy chorych.

Nie zaobserwowano istotnego wpływu relacji dawka-objętość na występowanie toksyczności hematologicznej drugiego lub wyższego stopnia według NCI CTC z wykorzystaniem uogólnionego modelu liniowego. Nie stwierdzono także istotnie statystycznych różnic pomiędzy dawkami średnimi oraz 20% i 40% dawki przepisanej dla poszczególnych objętości szpiku pomiędzy chorymi u których wystąpiła toksyczność hematologiczna w stopniu 2 i większym a chorymi, których takiej toksyczności nie doświadczyli. Tym samym wysunięto wniosek, iż objętość napromienianego szpiku kostnego nie wpływa na toksyczność hematologiczną następowej chemioterapii u chorych napromienianych na obszar miednicy.

1.2.3. Artykuł 3

Jedną z możliwych przyczyn różnic pomiędzy wynikami prac badawczych wchodzących w skład cyklu, a dostępnymi dotychczas w literaturze danymi pochodzącymi z ośrodków ze Stanów Zjednoczonych może być różnica w stosowanych schematach frakcjonowania. Od czasu badania Polish-I i analogicznego badania prowadzonego przez grupę australijską, najczęściej wykorzystywanym w Polsce schematem frakcjonowania radioterapii w leczeniu chorych na raka odbytnicy jest krótka hipofrakcjonowana radioterapia przedoperacyjna polegająca na podaniu pięciu frakcji po 5 Gy. W innych badaniach, w których oceniano wpływ napromieniania na obszar miednicy na toksyczność hematologiczną, uwzględniano wyłącznie populację chorych napromienianych konwencjonalnymi frakcjami po 1,8-2,0 Gy do dawki całkowitej 45-50,4 Gy.

Z tego powodu poddano analizie dostępne w literaturze dane dotyczące wpływu hipofrakcjonowanej radioterapii na toksyczność hematologiczną leczenia. Po przeprowadzonym wyszukiwaniu stwierdzono, że istnieje niewielka ilość danych poruszających ten problem pomimo coraz powszechniejszego wykorzystywania wysokich dawek frakcyjnych w praktyce klinicznej. Pewną rolę mogą pełnić słabo zbadane zjawiska, takie jak nasilona kompensacja funkcjonalna nieaktywnego szpiku kostnego po napromienianiu niewielkich objętości wysokimi dawkami frakcyjnymi. Podsumowując, wyniki opublikowanych prac wskazują na dobrą hematologiczną tolerancję wczesną hipofrakcjonowanej radioterapii w różnych lokalizacjach anatomicznych, natomiast brak jest podobnych danych dotyczących toksyczności późnej.

1.3. Podsumowanie

Wyniki niniejszej pracy doktorskiej nie wykazały wpływu przedoperacyjnej radioterapii na obszar miednicy na tolerancję następowej chemioterapii mierzonej poprzez zmianę intensywności dawkowania oksaliplatyny u chorych na raka odbytnicy. Różnica w intensywności dawki pomiędzy pacjentami napromienianymi i nienapromienianymi wynosiła nominalnie tylko 1% i nie była istotna statystycznie. Co więcej, nie udowodniono zależności pomiędzy objętością napromienianego szpiku a nasileniem toksyczności hematologicznej, która jest najpoważniejszą przyczyną spadku intensywności dawki przy stosowaniu chemioterapii według schematu FOLFOX-4.

Reasumując, niniejszy cykl prac nie pozwolił na identyfikację przyczyny niższej skuteczności chemioterapii pooperacyjnej u chorych na raka odbytnicy, którzy otrzymali przedoperacyjną radioterapię w stosunku do chorych nienapromienianych, u których korzyść ta ma potwierdzenie w wynikach badań klinicznych z losowym doбором chorych i metaanalizach. Dalsze analizy, najlepiej w formie prospektywnych badań obserwacyjnych, powinny uwzględnić chorych otrzymujących inne schematy pooperacyjnej chemioterapii by ostatecznie wykluczyć radioterapię przedoperacyjną jako czynnik przyczyniający się do obniżenia skuteczności pooperacyjnej chemioterapii u chorych na raka odbytnicy i wyeliminować ewentualny błąd selekcji, którym mogą być obarczone retrospektywne badania wchodzące w skład niniejszego cyklu prac.

W międzyczasie ukazały się wyniki dwóch badań tego samego autora, które stoją w sprzeczności z tymi uzyskanymi w naszych analizach. Pomimo podobnych hipotez i metodyki, między kohortami występowały znaczące różnice, które nie pozwalają na ich bezpośrednie porównanie. Należały do nich inne techniki napromieniania, różne schematy frakcjonowania oraz odmienna definicja objętości tarczowej w przedoperacyjnej radioterapii. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi stosowanymi w Polsce, objętość napromieniania była u większości naszych chorych istotnie zredukowana w stosunku do wspomnianych badań, co może przekładać się na mniejszą toksyczność leczenia.

Przyczyny niższej skuteczności chemioterapii u chorych na raka odbytnicy po przedoperacyjnej radioterapii mogą być również niezwiązane z samą intensywnością dawkowania. Pomiędzy rakiem odbytnicy a rakiem okrężnicy występuje wiele różnic biologicznych, przez co błędne może być założenie każące traktować te jednostki chorobowe łącznie i stosować podobne założenia w doborze leczenia. Należą do nich między innymi odmienne warunki anatomiczne, inny przebieg kliniczny, profil molekularny lub wyższe stadium zaawansowania w momencie rozpoznania w przypadku raka odbytnicy. Inny jest także zakres resekcji i stosowane techniki operacyjne.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonych analiz mogą stanowić argument przemawiający na korzyść dalszego stosowania radioterapii przedoperacyjnej w dotychczasowych wskazaniach u chorych na raka odbytnicy, ponieważ nie stwierdzono wpływu radioterapii na intensywność dawkowania i tolerancję późniejszej chemioterapii opartej o oksaliplatynę. Dotyczy to także sytuacji, w których istotnym elementem leczenia jest następowa chemioterapia, na przykład chorych z ograniczoną liczbą przerzutów, u których planowana jest radykalna metastazektomia.