

# VLIV NEOADJUVANTNÍ LÉČBY KARCINOMU REKTA NA OPERABILITU A VÝSKYT VZDÁLENÝCH METASTÁZ

Kubáčková K.<sup>1</sup>, Prausová J.<sup>1</sup>, Dušek L.<sup>2</sup>, Vinakurau Š.<sup>1</sup>, T. Pikus T.<sup>1</sup>, Malinová B.<sup>1</sup>, Hoch J.<sup>3</sup>, Kodet R.<sup>4</sup>, Linke Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Radioterapeuticko-onkologické oddělení, FN Motol, Praha,

<sup>2</sup>Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno, <sup>3</sup>I. chirurgická klinika 2. LF UK, FN Motol, Praha,

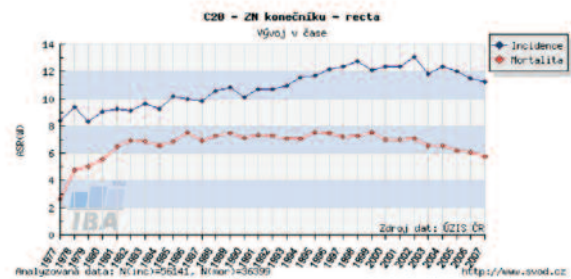
<sup>4</sup>Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK, FN v Motole, Praha

## Vliv neoadjuvantní terapie rekta na jeho operabilitu a výskyt vzdálených metastáz

Kateřina Kubáčková, Jana Prausová, Ladislav Dušek, Jiří Hoch,  
Štěpán Vinakurau, Běla Malinová, Zdeněk Linke  
RTO, FN Motol, Praha  
IBA, MU, Brno  
I. Chirurgická klinika, 2. LF UK, FN Motol, Praha

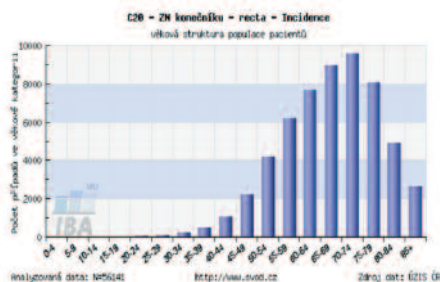
JOD 2011

## Incidence a mortalita



JOD 2011

## Věková distribuce



JOD 2011

## Standardní neoadjuvantní terapie

- Biopsie
- Koloskopie
- CEA
- CT H+B+MP
- Endousg , MNR pánve

JOD 2011

## Standardní neoadjuvantní terapie

- T1-2, NO MO- observace
- T3 či N1-2- neo CHTRT-5-FU
- T3 či N1-2- adjuvantní CHTRT
- T4- neo CHRT+ adjuvance

JOD 2011

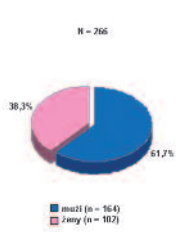
## Charakteristika souboru

- 279 pacientů neoadjuvantní radioterapii
- 13 pacientů vyřazeno z důvodu neúplné informace o stadiu onemocnění nebo z důvodu nepřesných časových údajů pro hodnocení přežití.
- Analýza **na souboru celkem 266 pacientů**, u kterých je znám údaj o klinickém stadiu a mají úplné údaje pro hodnocení celkového přežití a přežití bez známek onemocnění.

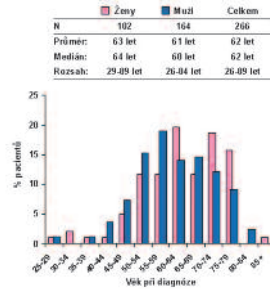
JOD 2011

## Pohlaví a věk pacientů

### Pohlaví



### Věk při diagnóze

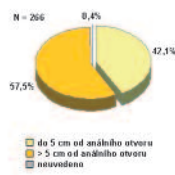


Mezi pacienty je vyšší zastoupení mužů (62 %) než žen (38 %). Střední věk mužů při diagnóze je 60 let, žen 64 let.

JOD 2011

## Klinická charakteristika nádorů rekta

### Uložení rektálního tumoru

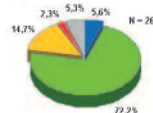


### Velikost primárního nádoru dle T klasifikace

cT	N	%
1	1	0,4 %
1-2	2	0,8 %
2	13	4,9 %
2-3	33	12,4 %
3	105	69,5 %
3-4	4	1,5 %
4	26	9,8 %
X	7	0,8 %
<b>Celkem</b>	<b>266</b>	<b>100 %</b>

### Klinické stadium onemocnění

Stadium	N	%
I	15	5,6 %
II	182	72,2 %
III	24	9,0 %
IV	20	7,5 %
V	39	14,7 %
VI	1	0,4 %
VII	32	12,0 %
VIII	6	2,3 %
IX	14	5,3 %

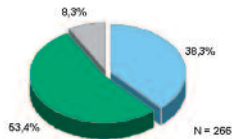


Celkem 42 % tumorů je uloženo do 5 centimetrů od análního otvoru, 6 % tumorů bylo do velikosti T2, 82 % velikosti T3 a 11 % T4. Téměř 78 % pacientů bylo diagnostikováno v klinickém stadiu I nebo 2, 17 % ve stadiu 3-4, U 5,3 % pacientů nebylo při klinickém vyšetření stadium přesně určeno.

JOD 2011

## Celkový přehled léčby pacientů

Typ léčby	N	%
Neoadjuvantní radioterapie s konkomitantní chemoterapií následovaná operací	102	38,3 %
Neoadjuvantní radioterapie bez chemoterapie s následnou operací	142	63,4 %
Neoperabilní pacienti po neoadjuvanci	22	8,3 %
- pouze neoadjuvantní radioterapie s konkomitantní chemoterapií	11	4,1 %
- pouze neoadjuvantní radioterapie	11	4,1 %

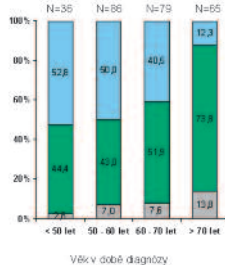


Celkem 92 % pacientů podstoupilo operaci, primárního nádor, 38 % bylo předčleno radioterapií a chemoterapií, 54 % bylo předčleno pouze radioterapií. Celkově 8,3 % pacientů bylo inoperabilních.

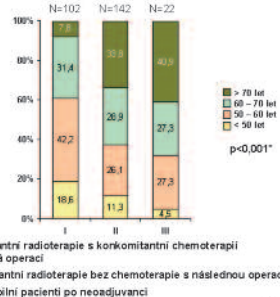
JOD 2011

## Celkový přehled léčby pacientů ve vztahu k věku pacientů

### Léčba pacientů v rámci jejich věkových kategorií



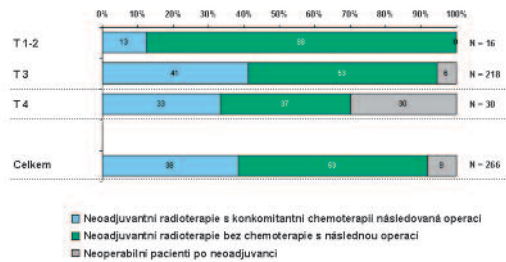
### Věková struktura pacientů podstupujících různé typy léčby



Četnost využití neoadjuvantní radioterapie s konkomitantní chemoterapií následované operací klesá s věkem pacientů (52,8 % ve věkové kategorii do 50 let oproti 12,3 % ve věkové kategorii nad 70 let). Opačný trend lze pozorovat u neoadjuvantní radioterapie bez chemoterapie s následnou operací (44,4 % ve věkové kategorii do 50 let oproti 73,8 % ve věkové kategorii nad 70 let) a u neoperabilních pacientů po neoadjuvanci (2,9 % vs. 13,8 %).

JOD 2011

## Typy léčby dle kategorií T



U pacientů s T1-2 dominantně převažuje neoadjuvantní RT + operace (88 %), u pacientů s T3 a T4 narůstá podíl neoadjuvantní RT+CHT (T3: 41 %; T4: 33 %) a podíl neoperovaných (T3: 6 % a T4: 30 %).

JOD 2011

## Redukce primárního tumoru po neoadjuvanci

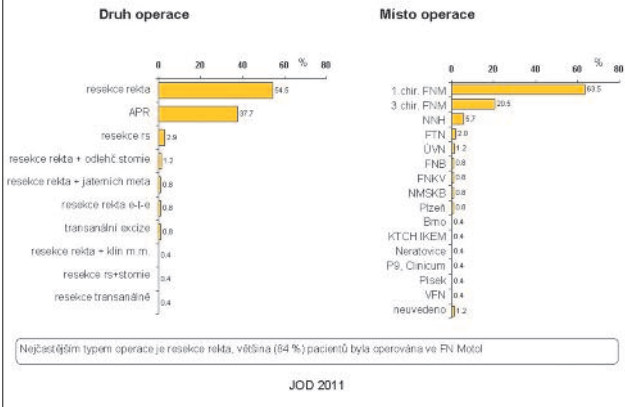
Varianta analýzy s agregovanými kategoriemi T/

Velikost T při klinickém vyšetření	N	Velikost T po neoadjuvanci				Podíl inoperabilních pacientů
		Redukce T	T beze změny	Nárůst T	Neznámo	
1-2	16	12,8%	62,5%	18,8%	6,3%	0 %
3	218	36,7%	56,0%	1,8%	5,5%	5,5 %
4	30	66,7%	10,0%		30,0%	30,0 %
X	2				100,0%	60,0 %
<b>Celkem</b>	<b>266</b>	<b>37,6%</b>	<b>50,8%</b>	<b>2,6%</b>	<b>9,0%</b>	<b>8,3 %</b>

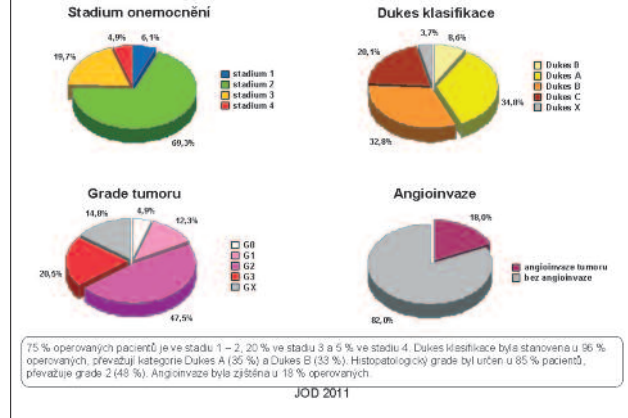
Celkem u 37,6 % pacientů došlo po neoadjuvanci k redukci velikosti primárního tumoru, u 50,8 % se velikost nádoru nezměnila a u 2,6 % došlo k nárůstu velikosti.

JOD 2011

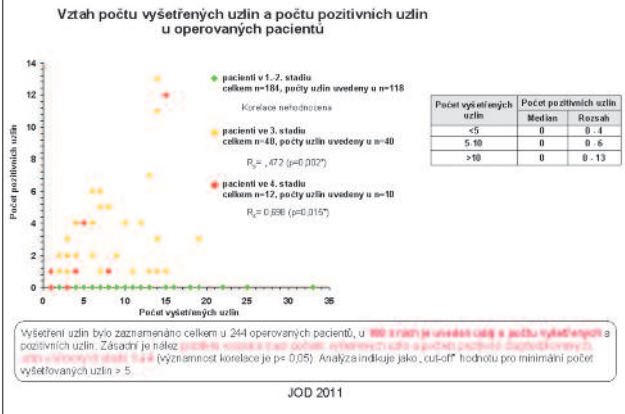
Charakteristika operovaných pacientů (N = 244)



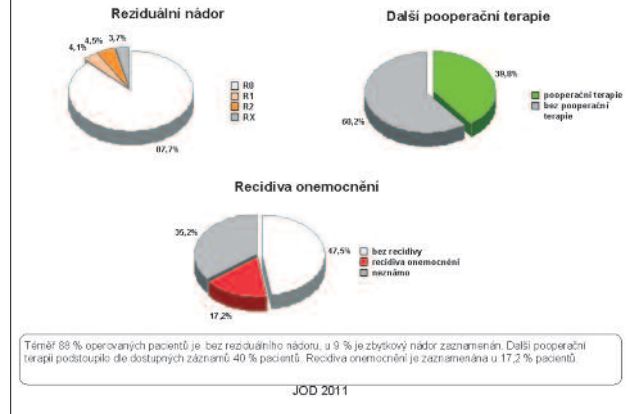
Charakteristika operovaných pacientů (N = 244)



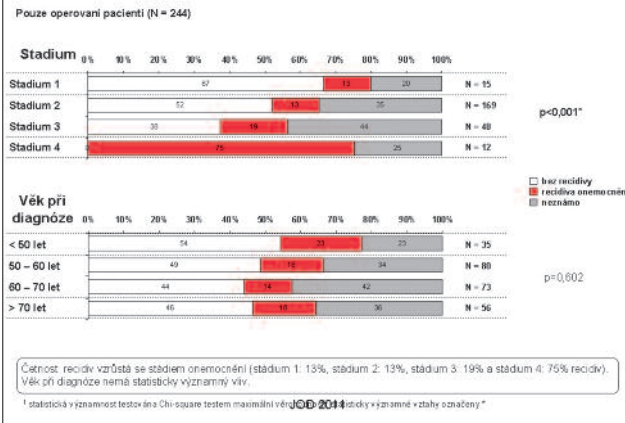
Charakteristika operovaných pacientů



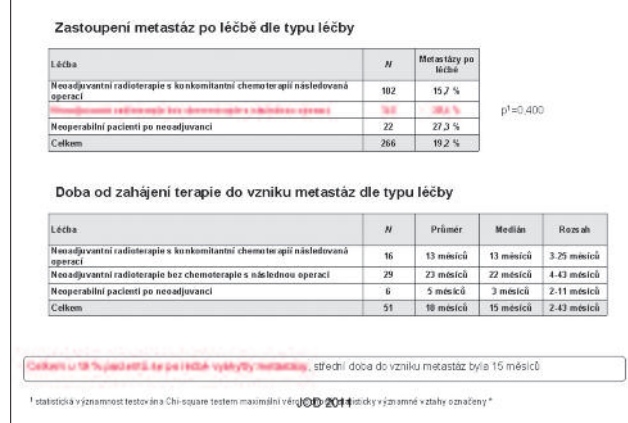
Charakteristika operovaných pacientů (N = 244)



Recidiva onemocnění dle věku pacientů a stadia onemocnění



Výskyt metastáz po léčbě



## Charakteristika inoperabilních pacientů

### Podíl inoperabilních pacientů dle stadia onemocnění

Stadium	N	Podíl inoperabilních
1	35	0,0 %
2	187	6,6 %
3	52	7,7 %
<b>Σ</b>	<b>268</b>	<b>14,3 %</b>
<b>Celkem</b>	<b>266</b>	<b>8,3 %</b>

### Podíl inoperabilních pacientů dle předléčby

Neoadjuvance	N	Podíl inoperabilních
RT + CHT	113	9,7 %
RT	153	7,2 %
<b>Celkem</b>	<b>266</b>	<b>8,3 %</b>

### Podíl inoperabilních pacientů dle pohlaví

Neoadjuvance	N	Podíl inoperabilních
ženy	103	11,6 %
muži	164	6,1 %
<b>Celkem</b>	<b>266</b>	<b>8,3 %</b>

### Věk inoperabilních pacientů

	Ženy	Muži	Celkem
N	12	10	22
Průměr:	66 let	64 let	65 let
Medián:	71 let	64 let	68 let
Rozsah:	47-74 let	51-82 let	47-82 let

Navyšší podíl neoperabilních pacientů je ve stadiu 4 (33 %). Zastoupení neoperabilních pacientů při neoadjuvanci RT+CHT a pouze RT je srovnatelné (9,7 % resp. 7,2 %). V83% podíl neoperabilních pacientů je zachycen u žen (12 %) ve srovnání s muži (6 %), u obou pohlaví jde však o pacienty spíše starší, a to především u žen (u žen je střední věk 71 let, u mužů 64 let).

JOD 2011

## Výskyt metastáz po léčbě

Faktor	N kategorie	Metastázy po léčbě	p <sup>1</sup>	
Pohlaví	žena	102	19,6%	0,397
	muž	164	10,9%	
Věk při diagnóze	<50 let	36	16,7%	0,262
	50 - 60 let	86	15,1%	
	60 - 70 let	79	17,7%	
	> 70 let	65	27,7%	
Stadium	stadium 1+2	196	16,3%	0,158
	stadium 3	52	26,9%	
	stadium 4	19	27,8%	
	T 1+2	16	18,8%	
T 3	219	10,3%		
T 4	T 4	33	23,3%	0,359
	N 0+1	210	17,6%	
N	N > 1	42	23,8%	0,889
	M 0	259	19,3%	
M 1	M 1	6	16,7%	0,279
	Lokalizace tumoru	> 5 cm od análního otvoru	153	
	do 5 cm od análního otvoru	112	22,2%	

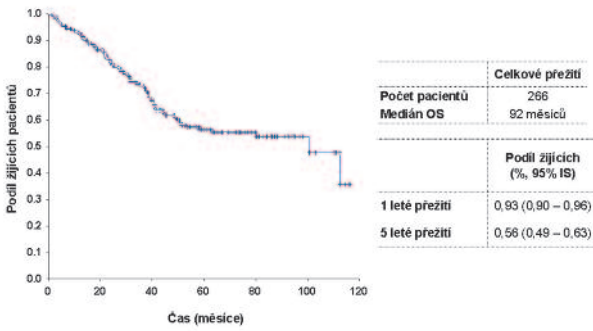
Faktor	N kategorie	Metastázy po léčbě	p <sup>1</sup>	
Léčba	RT + CHT + operace	102	15,7%	0,403
	RT + operace	142	20,4%	
	Neoperabilní	22	27,3%	
Čas od operace	0-12	17	3,8%	0,887*
	13-24	85	14,1%	
	25-36	62	16,0%	
Grade	grade 0+1	42	11,9%	0,179
	grade 2	118	19,0%	
	grade 3+4	62	26,9%	
Anatomická lokalizace	> 5 cm od análního otvoru	153	17,6%	0,887*
	do 5 cm od análního otvoru	112	22,2%	

**Statisticky významný rozdíl byl zjištěn mezi výskytem metastáz po léčbě a Časem léčby a análního otvoru.**

<sup>1</sup> Statistická významnost hodnocena chi-square testem maximální výrobového testu; statisticky významné faktory označeny \*

JOD 2011

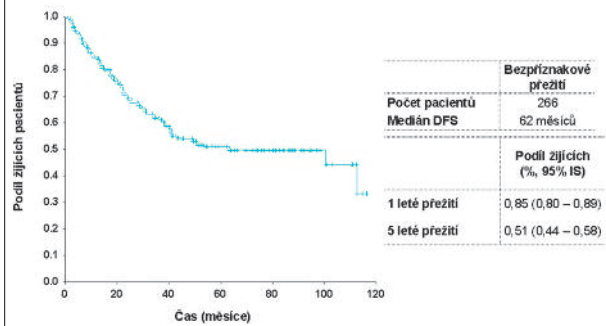
## Celkové přežití



Medián přežití pacientů je 92 měsíců, po jednom roce sledování žije 93% pacientů, po 5 letech 56% pacientů.

JOD 2011

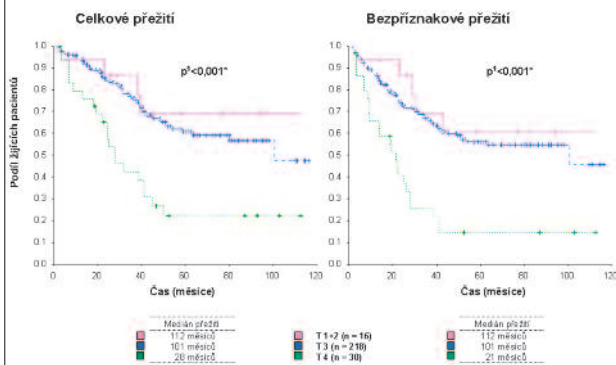
## Bezpriznakové přežití



Medián bezpriznakového přežití pacientů je 62 měsíců, po jednom roce sledování žije bez příznaků 85% pacientů, po 5 letech 51% pacientů.

JOD 2011

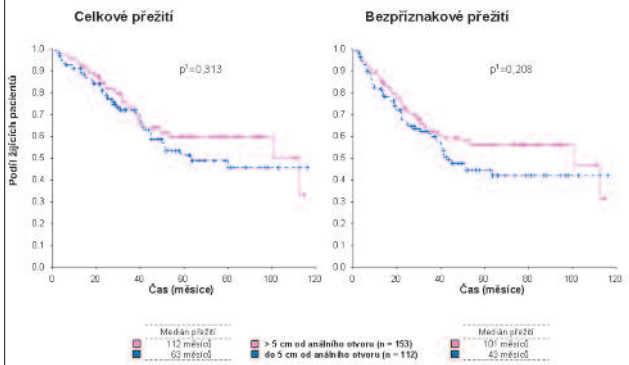
## Přežití dle kategorií T



<sup>1</sup> Statistická významnost hodnocena log rank testem; statisticky významné rozdíly označeny \*

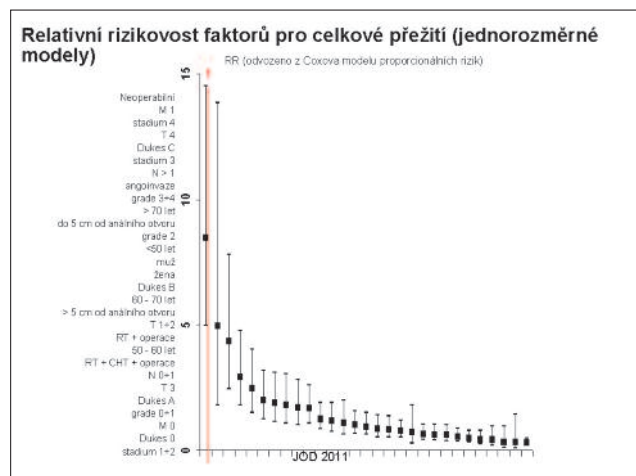
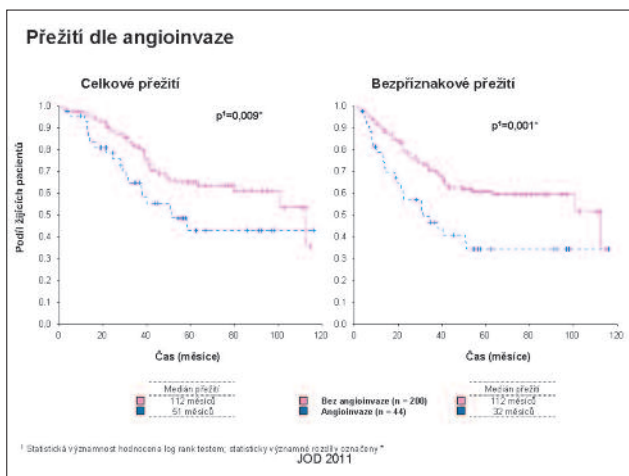
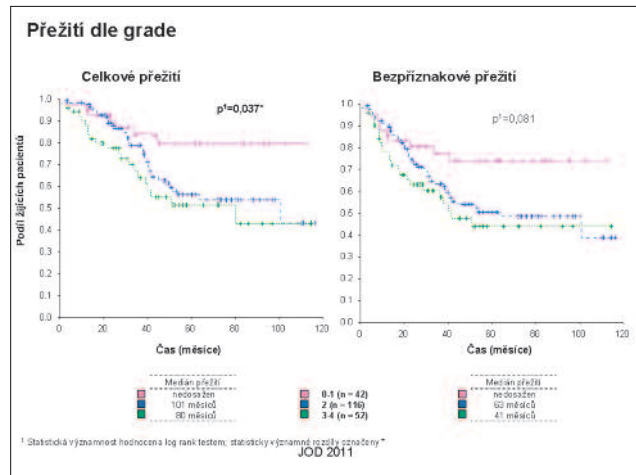
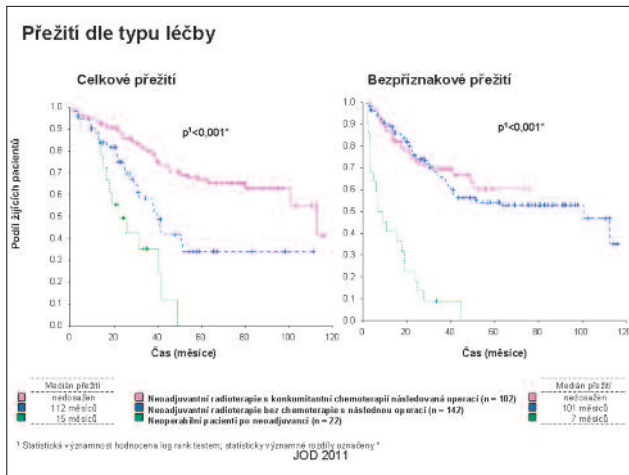
JOD 2011

## Přežití dle uložení tumoru



<sup>1</sup> Statistická významnost hodnocena log rank testem; statisticky významné rozdíly označeny \*

JOD 2011



## Závěr I

- 8,3% inoperabilních po neoadjuvantní terapii
- 8,6% nemocných bez nádoru po operaci
- Vyšší % lokálních recidiv -17% (10%)
- Nižší výskyt vzdálených metastáz 19% (30%-35%)
- 5- ti leté přežití 56%

JOD 2011

## Závěr II- jak dál?

### Neoadjuvantní terapie neovlivní celkové přežití

- Diagnostika- MRI, PET/CT ?
- Kombinace nových cytostatika a jejich „timing“
- GEP- „ Genetic Make-up “ – personalizovaná medicína
- Optimální strategie CHT+RT+ cílené terapie (bevacizumab, cetuximab)

JOD 2011