

RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA TERAPIE LOKÁLNĚ POKROČILÝCH CA REKTA V ÚRO V POSLEDNÍCH 6 LETECH.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF LOCALLY ADVANCED RECTAL CARCINOMA TREATMENT AT THE INSTITUTE OF RADIATION ONCOLOGY IN THE LAST SIX YEARS

FRIDRICHOVÁ M.¹, VESELÁ M.¹, LOUČKA M.², VÍTEK P.¹

¹ÚSTAV RADIAČNÍ ONKOLOGIE FN BULOVKA, PRAHA

²ÚSTAV MATEMATIKY VŠCHT PRAHA

Roční analytické studie v onkologii (RASO ČOS)

Souhrn

Zpracovali jsme soubor 487 pacientů léčených v Ústavu radiační onkologie Fakultní nemocnice na Bulovce v letech 1998- 2003, pro pokročilý karcinom recta a rectosigmoidea neoadjuvantní chemoradioterapií nebo radio-terapií, hodnotili jsme délku přežití v závislosti na způsobu léčby, vliv následné adjuvantní terapie na délku přežití, dosažený downstaging, možnost provést sfinkter zachovávající operace, procento lokálních recidiv a dosažené léčebné výsledky.

Klíčová slova: pokročilý karcinom recta, předoperační chemoradioterapie, adjuvantní terapie, délka přežití

Summary

Concomitant radiochemotherapy or preoperative radiotherapy have been proved to improve the outcome of locally advanced rectal cancer. In this group of 487 patients treated at the Institute of Radiation Oncology, Faculty Hospital Bulovka during 1998-2003 we evaluated the chance of sphincter sparing surgery, downstaging, the change of overall survival in regard to adjuvant therapy, and percentage of recurrences. The primary end point was overall survival.

Key words: advanced rectal cancer, concomitant radiochemotherapy, preoperative radiotherapy, sphincter sparing surgery, adjuvant therapy, overall survival.

Úvod

Kolorektální karcinom je onemocnění rozšířené ve vyvinutých zemích světa. Roční přírůstek nových pacientů ve světě je kolem 400 tisíc a ve stejném období podlehe tomuto onemocnění okolo 250 tisíc nemocných. Asi 1/3 nádorů má primární lokalizaci v oblasti recta a přechodu v sigmoideum

Česká republika je v mezinárodním srovnání jednou ze zemí s nejvyšší incidencí kolorektálního karcinomu. V roce 2002 bylo hlášeno 8022 případů, což je 12,4% z celkového počtu zhoubných nádorů a ca in situ v ČR v daném roce. Diagnózy C 18-21 zaujímají první místa v incidenci, ale i v mortalitě. /15,6% zemřelých na ZN mělo diagnózu ca kolorekta/.

Prognóza onemocnění je ovlivňována věkem, pohlavím, délkou trvání symptomů, obstrukcí střeva, lokalizací tumoru, potřebou transfuze v době diagnózy a rozsahem chirurgického výkonu. Další faktory jsou dány charakteristikou nádoru - přítomností lymf- a angioinvasí, ploidity, diferenciací tumoru, předoperační hladinou CEA. Velmi významným faktorem

je pozitivita lymfatických uzlin resekátu střeva. Významný faktor pro dlouhodobé přežití je stádium onemocnění v době diagnózy, postižení lymfatických uzlin, prorůstání tumoru mimo střevní stěnu, postižení okolních orgánů a výskyt vzdálených metastáz..

Protože 60-70% pacientů s kolorektálním karcinomem je v době diagnózy ve stádiu II-III, t.j T3-T4, je u těchto nemocných s předoperačně pokročilým onemocněním - suspekci na uzlinové postižení nebo na infiltraci okolních orgánů, indikovaná předoperační chemoradioterapie, následovaná chirurgickým výkonem a následnou adjuvantní chemoterapií. Americké studie preferují pooperační radioterapii a chemoterapii, evropské země dávají přednost předoperační chemoradioterapii s následným chirurgickým výkonem se snahou o výkon zachovávající sfinkter a snížení morbiditu, která souvisí s komplexní pooperační terapií.

Radioterapie jako součást komplexní léčby snižuje množství lokálních recidiv, ale neprodlužuje celkové přežití.

Prodloužení OS chemoterapií na bázi 5-FU bylo prokázáno NSABP trialy R-01, R-02./ J NCI 2000/. NSABP R-02 řešil

otázku nezbytnosti pooperační radioterapie pánve u stádia II karcinomu rekta se závěrem, že pacienti pT3N0 s dobře diferencovaným tumorem, nepřesahujícím stěnu střešní o více než 2mm, bez lymfatické invaze nebo angioinvaze mají stejný benefit z adjuvantní radio a chemoterapie a není rozdíl mezi režimy s levamisolem nebo 5-FU jako bolus. (Proti našim pacientům se liší počtem resekovaných lymfatických uzlin - v trialech jich udávali minimálně 13.)

Následovaly další studie, které zkoumaly rozdílný účinek kontinuálně podávaného 5-FU versus 5-FU jako bolus 1. a 5. týden pooperační radioterapie. Poslední studie, která v současné době porovnává účinek obou režimů, Intergroup 0144, měla předběžné výsledky hodnotící tříleté přežití na ASCO 2003.

V rameni hodnotícím efekt kontinuálního FU prokazovala delší OS a DFS, se snížením toxicity. Rozdíl v celkovém účinku není statisticky významný, ale pro doporučení kontinuální infuze mluví snížení hematologické toxicity, takže předběžné doporučení pro pooperační adjuvantní terapii pacientů stádia II a III karcinomu rekta je 5-FU v kontinuální infuzi nebo bolus během radioterapie 45-54 Gy a 4 cykly adjuvantní chemoterapie 5-FU s leukovorinem.

V rámci evropských trialů Swedish Rectal Cancer trial zahrnuje 1110 pacientů s klinicky resekabilním ca rekta T1-T3. Hodnotí samotný chirurgický výkon versus předoperační radioterapii hypofrakcionačním schématem - 25Gy podaných v 5 frakcích. Pětileté přežití je prodlouženo v rameni s radioterapií o 10%, počet lokálních recidiv snížen - 11% versus 27%. V rameni s radioterapií jsou projevy tkáňové toxicity: výskyt inkontinence stolice, imperativní průjmy, jako výsledek užití hypofrakcionačního schématu.

Poměrně vysoký počet lokálních recidiv v obou ramenech je dán tím, že chirurgický výkon neobsahoval standardně totální excisi mesorekta. Stejný problém byl i u Dutch Colorectal Cancer Group trial, kde nebyl prokázán benefit v rameni s radioterapií, ale standardně nebyla totální excise mesorekta a dostatek vyšetřených uzlin.

V uzavřených II. fázích studií předoperační chemoradioterapie je normofrakcionace 1,8Gy podaných v 5 dnech týdně, do celkové dávky 45-50,4 Gy s 5-FU konkomitantními chemoterapeutickými režimy. Kompletní patologická remise byla zjištěna u 20% - 26% /CHRT/ v.s 6-12% /RT/. Sfinκτη zachovávací operaci se podařilo realizovat u 60-80% pacientů i s užitím koloanální anastomozy jako alternativy k amputaci rekta.

V současné době se hodnocením chemoradioterapie zabývají 3 randomizované trial EORTC trial 22921, French Foundation FFCD trial 9203 a Trans-Tasman RO Group trial 01.04. Data byla prezentována na ASCO 2004, 2005. U ramene s předoperační chemoradioterapií je jednoznačně vyšší procento patologického downstagingu a 10% kompletnej regrese nálezu. Zvýšilo se procento akutní toxicity na 14%, ale z příliš krátkého období sledování se nedá vysoudit vliv chemoradioterapie na lokální kontrolu a délku přežití.

Německý trial CAO/ARO/AIO-94 /Sauer et all./ sledoval cca 800 pacientů s klinickým stádiem II nebo III karcinomu rekta a hodnotil předoperační chemoradioterapii versus pooperační chemoradioterapii 5-FU buď v bolusové formě nebo kontinuální infuzi. Operační řešení zahrnovalo totální mesorektální excisi a probíhalo 6 týdnů po ukončení předoperační léčby. Po operaci za měsíc běžela adjuvantní chemoterapie 5-FU 4 cykly nebo pooperační chemoradioterapie v identickém složení jako předoperační, mimo doplnění celkové dávky radioterapie boostem.

V mediánu 4 let nebyly žádné významné rozdíly v přežití. Byl výrazný downstaging v rameni předoperační chemoradioterapie, vyšší počty sfinκτη zachovávací operace a snížení počtu lokálních recidiv v rameni předoperační chemoradioterapie. Na základě německého trialu může být formulováno, že předoperační chemoradioterapie pro pacienty s pokročilým karcinomem rekta stádia II a III je standardní léčba.

Cíl práce, metodika.

V naší studii jsme zpracovali terapeutické výsledky pacientů léčených na Ústavu radiační onkologie v letech 1.1.1998-31.12.2003.

Zahrnuli jsme pacienty s pokročilým karcinomem rekta, klinicky hodnoceným stádiem T3-T4, N0-N1. Validní data se podařilo získat u 487 pacientů.

Metodika:

Statistická analýza zaměřená na délku přežití v příslušně vymezených skupinách je založena na Kaplan-Mayerově metodě konstrukce křivky přežití s využitím cenzorování.(9) Hypotézy o shodě křivek přežití byly testovány Cox-Mantelovým testem (9,10). K porovnání relativních četností v jednotlivých skupinách (vymezených například downstagingem, druhem terapie nebo klinickým stádiem), bylo použito Studentova testu. Hladina významnosti u všech testů je zvolena 95%.

Za významné, tedy k zamítnutí nulové hypotézy vedoucí, pokládáme tedy všechny testy mající p hodnotu menší než 0,05.

Charakteristika skupiny:

věk	lokalizace tumoru	histologie	CT vyšetření	EUS
35-82 let	8-14 cm	ano	ano (100 % pac.)	15 %pac.

Hodnocení uzlinového nálezu předoperačně je tedy jen orientační. Primárně generalizovaní pacienti do hodnocení zařazeni nebyli.

Hodnotili jsme symptomatologii - trvání enterorhagie, poruchy defekačního stereotypu, elevaci CEA event. jiných markerů, anemii.

Cílem studie bylo hodnotit předoperační konkomitantní chemoradioterapii 5-FU v konkurenčním podání bolusem a kontinuální infuzí nebo capecitabinu versus radioterapie samotné.

Hodnotilo se:

- 1/ procento downstagingu ve všech ramenech předoperační terapie,
- 2/ operabilita nádoru
- 3/ procento sfinκτη šetřících operací
- 4/ délka přežití v závislosti na neoadjuvantní terapii
- 5/ délka přežití bez příznaků onemocnění (DFI)
- 6/ celkové přežití (u části pacientů nemůžeme stanovit pětileté přežití)
- 7/ toxicita podané léčby
- 8/ procento recidiv v závislosti na předoperační terapii a radikálně operačního výkonu.

Downstaging byl hodnocen jako snížení stádia onemocnění nebo kompletnej vymizení tumoru.

Ověření hypotézy závislosti délky přežití na stupni dosaženého downstagingu a předpokladu, že downstaging by mohl být prognostický faktor délky přežití. Pokusili jsme se vyvodit vztah mezi mírou uzlinového postižení, délkou DFI a celkového přežití.

Schéma terapie :

Chemoterapie:

A /5-FU bolus 350mg/m²/d + LV 20mg/m²/d 1.a 5.týden předoperační RT.

B/ 5-FU kontinuální infuze

C/ capecitabin 825mg/m² 2x denně 7 dnů v týdnu po dobu předoperační radioterapie.

Radioterapie:

megavoltážní terapie lineárními urychlovači 5 ev. 6 MeV, normofrakcionací 1,8- 2,0 Gy/denně 5 dnů v týdnu, ze 4 polí, do ekv. d. 42,0- 50,4 Gy. Největší část pacientů dostala dávku 44,0 Gy. Tato dávka byla velmi dobře tolerována, s minimální akutní toxicitou. Boost nebyl podán.

Hypofrakcionační schéma nebylo použito.

Chirurgická léčba:

pět spolupracujících pracovišť, operace 4.-6.týden po ukončení neoadjuvantní terapie. Hodnotili jsme typ operace, počty odebraných uzlin, komplikace léčby, pokud byly ve vztahu k předoperační terapii.

Po návratu z chirurgického pracoviště následovaly 4-6 cyklů adjuvantní CHT na bázi 5-FU.

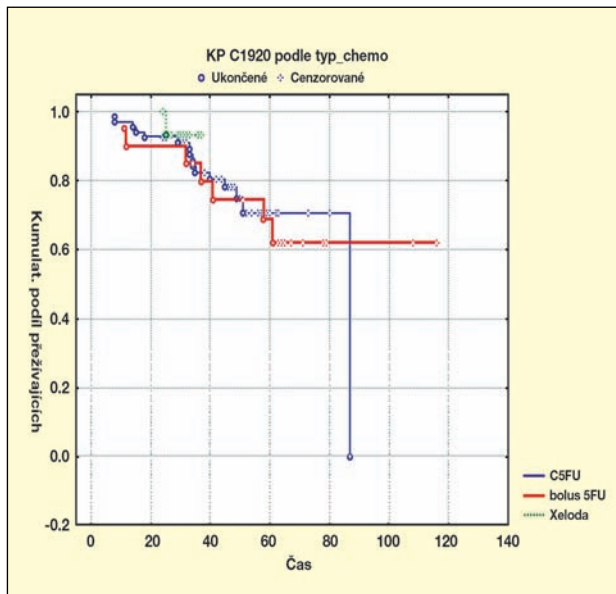
Výsledky :

ad 1,4/ Byl zhodnocen downstaging u 303 pacientů, pT0 pN0 se vyskytl pouze ve skupině s konkomitátně podávaným capecitabinem. Počet těchto pacientů byl velmi nízký, nelze statisticky vyhodnotit (16 pacientů).

Kombinací neúplnosti některých údajů v rámci vstupního vyšetření a údajů o nenalezených uzlinách nebo jejich minimálním počtu v resektátu /pNX/, bylo často obtížné přesně stanovit předoperační stádium onemocnění /hodnoceno T3NX nebo TXNX/. Následně u řady pacientů nebylo možné hodnotit downstaging, ale byli zahrnuti do křivek přežití. Nenaplněním požadavku totální mesorektální excise nebyl odběr a pooperační vyšetření dostatečného množství lymfatických uzlin i když chirurg náležitý odběr uzlin deklaroval.

Křivky přežití po neoadjuvantní chemoradioterapii s 5-FU se statisticky významně neliší (KI vs.bolus)

Obř. 1: Křivka přežití podle typu neoadjuvantní chemoterapie.



Proměnné: OS měsíce podle typu chemo (3 skupiny (FPC1920) $\chi^2 = .287957$ sv = 3 p = .86591 (málo dat u druhé a třetí skupiny)

ad 2,3/

Spolupracující chirurgická pracoviště preferovala radikální operace, sfinkter šetřící operace představují něco přes 50% výkonů.

- resekce s anastomozou end to end - sfinkter šetřící operace - 52,77%

- radikální operační řešení s amputací rekta sec.Miles v 37, 58%

- zbývajících 10 % - neoperovaní pacienti nebo lokálně inoperabilní.

Tito byli zahrnuti do hodnocení přežití.

ad 7/ Komplikace podané předoperační konkomitátní chemoterapie nebyly závažné. U obou ramen 5-FU chemoterapie i capecitabinu nebyly evidovány nežádoucí účinky gr. III -IV. Celkově lze hodnotit tuto neoadjuvantní chemoradioterapii s hematologickou toxicitou nepřekračující stupeň 2. i u jedinců ve věku nad 70 let, jako dobře tolerovanou.

ad 8/ procento recidiv v závislosti na předoperační terapii a radikalitě operačního výkonu.

Relapsy se vyskytly celkem u 24% všech léčených, z toho největší podíl tvořily vzdálené relapsy (plíce, játra) 34%, méně lokálních relapsů 26,5%, neurčené 39% (pacienti dispenzarizováni na jiném pracovišti, údaje získané dotazem).

Takže z celkového počtu pacientů :

- lokální recidivy 6,36%

- vzdálené relapsy 8,2%

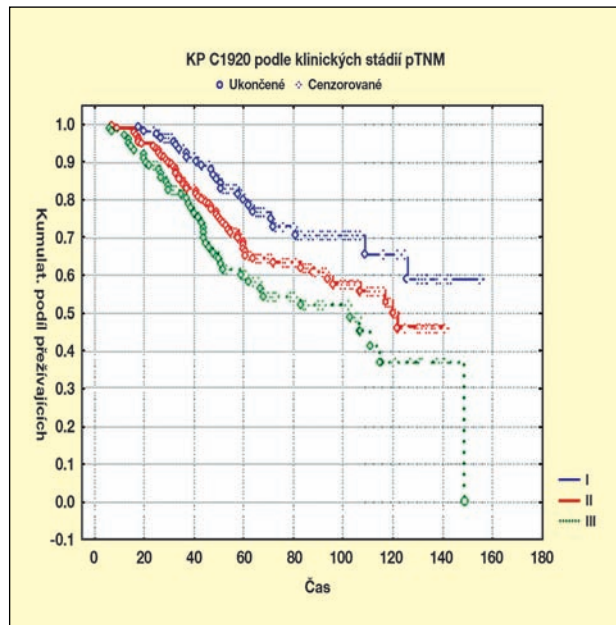
- blíže neurčených 9,4%.

Hodnocení pooperační morbidity vyhodnocením údajů z chirurgických pracovišť a statistické zpracování nebylo možné pro nedostatek validních údajů o pooperační morbiditě a komplikacích. Podle zpráv se zdá, že je-li dodržen interval operace 4-6 týdnů po ukončení radioterapie, nejsou větší komplikace během samotného výkonu, ani v délce pooperačního hojení.

ad 6/ Pětileté přežití v našem souboru po neoadjuvantní chemoradioterapii a následně adjuvantní chemoterapii mělo 73% pacientů. Ve srovnatelném období udávají SEER 5-ti leté přežití u bílých Američanů 66,6%, statistické údaje české ročenky uvádějí 60%.

Křivky přežití prokázaly prodloužení přežití u pacientů po neoadjuvantní chemoradioterapii s pooperačním negativním nodálním statem a adjuvantní chemoterapií. U pacientů s adjuvantní radioterapií se prodloužení celkového přežití statisticky významně neprokázalo.

obř. 2: Křivka přežití celého souboru (C19,20) podle pooperačního stagingu.



Křivky přežití podle klinických stádií TNM

Proměnné: OS měsíce by pTNM2 (3 skupiny (FPC1920.sta) $\chi^2 = 12,0908$ sv = 3 p = **.00237**

Ke grafům je vždy připojen výsledek Cox-Mantelova testu, který testuje statistickou shodnost zobrazovaných křivek. Je-li p -hodnota menší než 0,05, pak je rozdílnost zobrazovaných křivek prokázána s jistotou 95 %, v opačném případě jsou křivky statisticky shodné.

Označení skupin ve vztahu k pTNM

skupina 0 = pT0N0M0

skupina I = pT1N0M0, pT2N0M0

skupina II = pT3N0M0, pT4N0M0

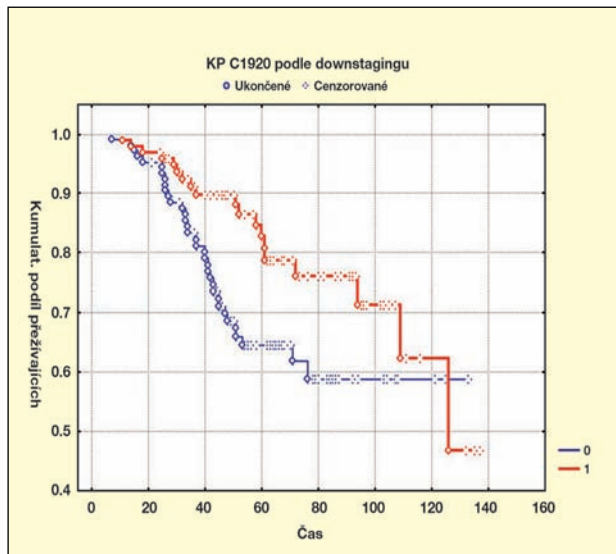
skupina III = pT*N1M0, pT*N2M0, pT*N3M0

* znamená 1-4 nebo X

Byl prokázán vztah mezi mírou uzlinového postižení a délkou přežití.

Obr. 2 objasňuje, jakým způsobem je významné uzlinové postižení a jako ovlivňuje délku přežití. (křivka 3). Statistická analýza ukázala, že se významně odlišují i křivky I a II. Závislost délky přežití na dosažení downstagingu se potvrdila pro celý soubor 487 pacientů kteří dostali neoadjuvantní terapii.

Obr. 3: Křivky přežití u pacientů (C19,20) po neoadjuvantní terapii podle dosaženého downstagingu
0- downstaging nedosažen
1- downstaging ano



Cox-Mantelův test (FPC1920.sta)
Test. statist. = -2,30129 p = ,02138

Závěr:

Užívané léčebné techniky našeho pracoviště jsou v souladu s celosvětovým trendem předoperační a pooperační terapie pokročilých karcinomů rekta.

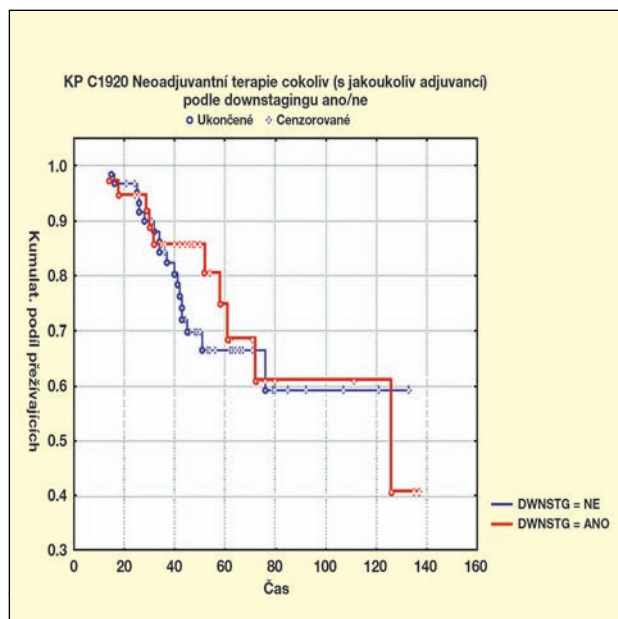
V tomto smyslu není nutno užívané techniky měnit, stojí za úvahu zařadit podání nových cytostatik, např. capecitabin, irinotecan, oxaliplatinu, bevacizumab ke zvýšení procenta downstagingu a zvýšení pravděpodobnosti úspěšnosti sfinkter šetřícího výkonu.

Užití nových cytostatik na našem pracovišti závisí na očekávaných výsledcích celosvětově probíhajících studií.

U pacientů vyššího věku je nutné individuální posuzování celkového stavu, biologického věku a v případě četných komorbidit zvážit neoadjuvantní radioterapii.

Bude nutné zvýšit procento endosonografických vyšetření, které upřesňuje míru infiltrace stěny a postižení lokoregionál-

Obr. 4: Křivky přežití pacientů s neoadjuvantní terapií a následnou adjuvantní terapií podle dosaženého downstagingu



Křivka přežití u skupiny pacientů, kde bylo dosaženo downstagingu, je statisticky významně odlišná od skupiny bez dosažení downstagingu.

Délka přežití se neliší u pacientů po adjuvantní terapii u skupiny s negativním i pozitivním downstagingem. Nebyla potvrzena hypotéza užití downstagingu jako nezávislého markeru.

ních lymfatických uzlin. Bez přesné znalosti vstupního stagingu je obtížné hodnotit downstaging.

Bude nutné zvýšit požadavky na chirurgická pracoviště k dodržování světových doporučení na rozsah operačního výkonu /TME/.

Bude nutné zvýšit požadavky na histopatolog k určování přesného počtu odebraných uzlin.

Většími nároky na preciznost vstupních dat budou hodnotitelné léčebné výsledky lépe srovnatelné s evropskými daty a následně bude i větší možnost zapojit naše centra do evropských studií.

Tato práce byla umožněna laskavou podporou České obce sokolské, která poskytla prostředky získané na Běžích Terryho Foxe pořádaných v řadě měst České republiky v roce 2004.

Organizační stránku zařadila Česká onkologická společnost ČLK JEP.

Literatura:

1. Sauer R., Becker Heinz, Hohenberger W. et al. Preoperative vs. Postoperative Chemoradioterapy or Rectal Cancer NEngl.J Med 351 : 1731-40, 2004
2. Bosset J-F., et al. Preoperative chemoradioterapy vs. peroperative radioterapy in rectal cancer pts. Eur. J Cancer 40:219-224, 2004
3. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS: FU + levamisole as effective adjuvant therapz after resection of stage III colon carcinoma. Ann Int. Med 122.321-326 1995
4. Cassidy J, Scheidtauer W , McKendrick J, et al : Capecitabine vs. bolus 5FU/LV as adjuv. th for colon cancer / the X-ACT study: results of a phase III trial ASCO 2004, New Orleans LA
5. Kocáková I, Špelda S ,Kocák I et al. Předoper.chemoradioterapie s kape-

6. Watanabe T, Wu TT: Molecular predictors of survival after adjuvant CHT pro colorectal cancer N.Engl. J Med 344: 1196- 1206 2001
7. Souglakos J, Androulakis N., Mavroudis D., et all : Multicenter dose-finding study of concurrent capecitabine and radiotherapy as adjuvant treatment for operable rectal cancer. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., Vol. 56, No 5, pp. 1284-1287, 2003
8. Jun-Sang Kim, Jae-Sung Kim, Moon-June CHO et all: Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int.J.Radiation Oncol Biol.Phys., Vol. 54, No 2 pp. 403-408, 2002
9. Statistica System Reference Manual. StatSoft Cz.s.r.o 2002
10. Hendel Jan: Přehled statistických metod zpracování dat. Portál 2004
11. Novotvary 2002 ČR - ÚZIS ČR 2005 materiály ASCO 2004,2005

Došlo: 28. 2. 2006
Přijato: 30. 3. 2006