

Przedoperacyjna krótka teleradioterapia (pkt), stała się uznanym sposobem leczenia uzupełniającego chorych na raka odbytnicy. Swedish Rectal Cancer Trial wykazał skuteczność takiego leczenia nie tylko w obniżeniu odsetka nawrotów miejscowych, ale także wpływ na poprawę przeżyć całkowitych. Radioterapia uzupełniająca po leczeniu operacyjnym stosowana jest u chorych z zaawansowaniem B_2 i wyższym wg Astlera-Collera, co odpowiada minimum cechom T_3 lub N_1 w klasyfikacji TNM. Do pkt kwalifikuje się chorych z resekcyjnym rakiem odbytnicy, z wyłączeniem tych z niskim ryzykiem nawrotu miejscowego (w stopniu zaawansowania $T_1T_2N_0$) oraz z przerzutami odległymi. Podjęto próbę odpowiedzi na pytanie: jaka liczba chorych leczonych w Regionalnym Centrum Onkologii w Bydgoszczy za pomocą pkt miała w badaniu pooperacyjnym stopień zaawansowania A lub B_1 wg Astlera-Collera i czy możliwe jest ich wyselekcjonowanie na podstawie rutynowo stosowanych badań przedoperacyjnych?

Materiał pracy stanowiła dokumentacja medyczna 31 chorych leczonych w Regionalnym Centrum Onkologii pkt z powodu raka odbytnicy od lutego 1999 do kwietnia 2002 r. Spośród badań służących do ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego u 5 chorych (16,1 proc.) wykonano USG transrektalne, u 15 (48,4 proc.) tomografię komputerową miednicy (TK), a u 11 chorych (35,5 proc.) oba wymienione badania. U wszystkich chorych wykonano badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej.

W wyniku przeprowadzonej analizy wyciągnięto następujące wnioski: 1. Ponad 1/5 chorych leczona pkt nie wymagałaby pooperacyjnej teleradioterapii uzupełniającej wg klasycznych wskazań. 2. Nie jest możliwe właściwe wyselekcjonowanie grupy chorych, która nie wymagałaby radioterapii na podstawie rutynowych badań przedoperacyjnych. 3. Typowanie cechy T charakteryzuje się wysoką korelacją ocen przed i pooperacyjnych, natomiast gorsze wyniki uzyskiwane są przy ocenie cechy N.

Słowa kluczowe: rak odbytnicy, radioterapia przedoperacyjna.

Miarodajność przedoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania raka odbytnicy w leczeniu rozpoczynanym od uzupełniającej krótkiej teleradioterapii

Competence of preoperative methods of staging in rectal cancer treated by short-term regimen of high-dose fractionated preoperative radiotherapy

Monika Grzela, Wiesława Windorbska

Dział Radioterapii, Regionalne Centrum Onkologii w Bydgoszczy

WSTĘP

Przedoperacyjna krótka teleradioterapia (pkt), stała się uznanym sposobem leczenia uzupełniającego chorych na raka odbytnicy. W większości badań klinicznych, dotyczących zarówno przedoperacyjnej, jak i pooperacyjnej radioterapii stosowanej w leczeniu raka odbytnicy, wykazano zmniejszenie ryzyka nawrotów miejscowych po jej zastosowaniu [1-4]. W jedynym badaniu klinicznym porównującym obie metody leczenia promieniami jonizującymi, Pahlman i Glimelius wykazali wyższą skuteczność pkt w redukcji odsetka nawrotów miejscowych [5]. Swedish Rectal Cancer Trial wykazał także wpływ pkt na poprawę przeżyć bezobjawowych i całkowitych [6].

Do pkt kwalifikowani są pacjenci z resekcyjnym rakiem odbytnicy, za wyjątkiem tych z niskim ryzykiem nawrotu miejscowego (w stopniu zaawansowania T_1, T_2N_0) oraz z przerzutami odległymi [1-7]. Za wadę przedoperacyjnej

kwalifikacji do leczenia uzupełniającego uważa się możliwość niepotrzebnego napromieniania chorych we wczesnych stopniach zaawansowania nowotworu [1, 6, 7]. Podjęto próbę odpowiedzi na pytanie: jaka część chorych leczonych w Regionalnym Centrum Onkologii w Bydgoszczy za pomocą pkt miała w badaniu pooperacyjnym stopień zaawansowania A lub B_1 wg Astlera-Collera i czy możliwe jest ich wyselekcjonowanie na podstawie rutynowo stosowanych badań przedoperacyjnych?

MATERIAŁ I METODY

Materiał pracy stanowiła dokumentacja medyczna 31 chorych leczonych w Regionalnym Centrum Onkologii pkt z powodu raka odbytnicy od lutego 1999 do kwietnia 2002 r. W grupie znalazło się 15 mężczyzn i 16 kobiet w wieku 47-82 lat (mediana 64 lata). Rozpoznanie histologiczne ustalano na podstawie badania wycinka pobranego podczas rektoskopii lub kolonoskopii. Spośród badań służą-

The Swedish Rectal Cancer Trial demonstrated that a short-term regimen of high-dose fractionated preoperative radiotherapy (5x5 Gy) reduced the local recurrence rates and improved overall survival.

This has an impact on the primary treatment of rectal cancer.

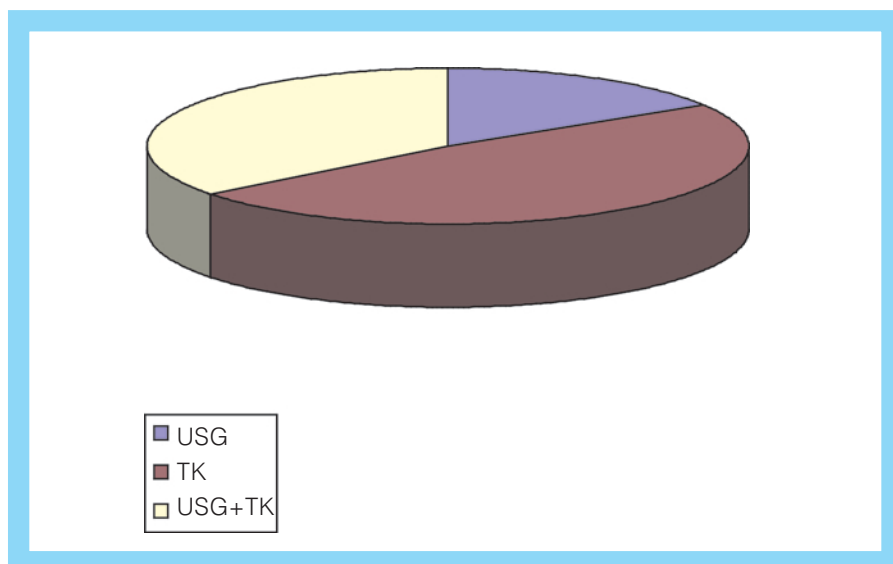
Postoperative radiotherapy is indicated in patients in Astler-Coller stage B₂ and C (pT₃, T₄N₊). By recommending a preoperative approach, it is important to exclude patients with low risk of having a local recurrence, mainly those with a T₁ or T₂N₀ lesion as well as those with metastatic disease. To avoid irradiation of such tumors accurate preoperative imaging should be used.

The purpose of this study was to analyse how many patients treated by preoperative short-term regimen of radiotherapy in the Regional Center of Oncology in Bydgoszcz were in Astler-Coller stage A or B₁ and whether it is possible to recognize them by using accurate preoperative imaging.

In the period between February 1999 and April 2002, 31 patients with rectal cancer were treated by preoperative short-term regimen of radiotherapy in the Regional Center of Oncology in Bydgoszcz. The disease stage was set basing on transrectal ultrasonography in 5 patients (16.1%), computerized tomography of pelvis in 15 patients (48.4%) and on both of them in 11 patients (35.5%). Chest X Ray and abdominal ultrasonography were performed in all patients.

Conclusions: 1. Over one-fifth of subjects treated with a short-term regimen of high-dose fractionated preoperative radiotherapy would not require any adjuvant radiotherapy in postoperative course. 2. A routine preoperative diagnostic procedure alone is not sufficient to select which subjects would not require radiotherapy in postoperative treatment. 3. There is a good correlation between pre- and postoperative evaluation of tumor (T) and rather poor correlation in such an evaluation of nodes involvement (N), according to TNM classification.

Key words: rectal cancer, preoperative radiation.



Ryc. 1. Metody oceny przedoperacyjnej

cych do ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego u 5 chorych (16,1 proc.) wykonano USG transrektalne, u 15 (48,4 proc.) tomografię komputerową miednicy (TK), a u 11 chorych (35,5 proc.) oba wymienione. U wszystkich chorych wykonano badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej.

W USG transrektalnym oraz TK oceniano grubość nacieku ściany odbytnicy (która wynosiła 1,1–4,2 cm, średnia $2,1 \pm 0,8$ cm) oraz zajęcie poszczególnych warstw ściany jelita. Cechę N (zajęcie węzłów chłonnych) uznawano za dodatnią (N+), jeżeli uwidaczniano węzły chłonne w USG transrektalnym i/lub w TK (w tym badaniu większe niż 0,5 cm). Chorych napromieniano na obszar miednicy dawką 25 Gy w 5 frakcjach, techniką 4 wiązek. W kolejnym etapie leczenia wykonywano zabieg operacyjny. U 4 chorych z powodu nieresekcyjności guza porzeczano na zabiegach paliatywnych. Preparaty operacyjne poddane były ocenie histopatologicznej i typowane wg klasyfikacji Astlera-Collera i TNM. U 4 chorych, którym nie usunięto guza, przyjęto pooperacyjne T₄ na podstawie protokołu operacyjnego, natomiast wyłączo- no ich z analizy cechy N (przed-

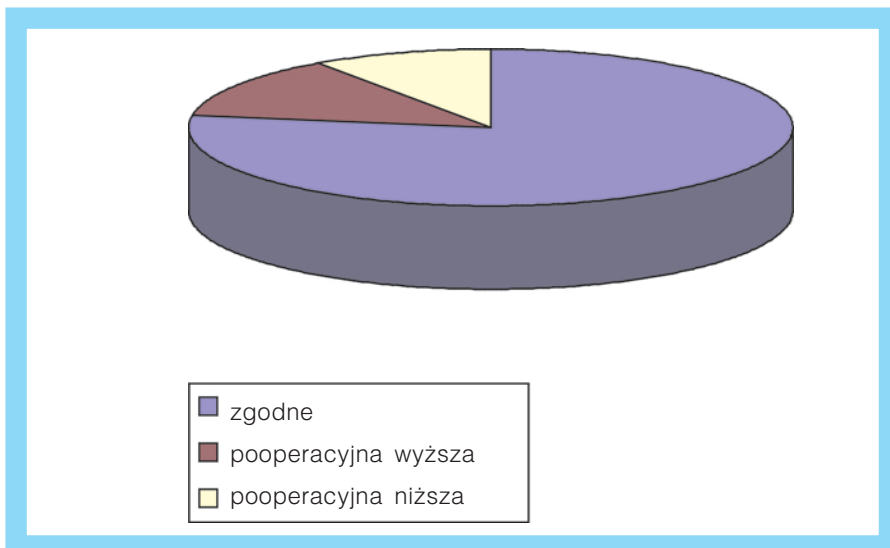
operacyjna ocena u wszystkich wskazywała zajęcie węzłów chłonnych). Zgromadzone dane zestawiono w tabelach liczebności oraz tabelach wielozmiennych, obliczając częstości ich występowania oraz zależności pomiędzy nimi.

WYNIKI

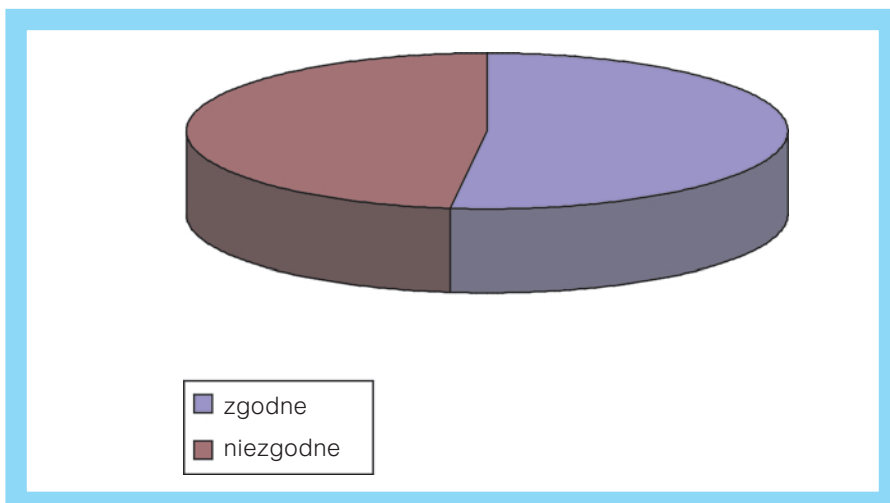
Zaobserwowano istotną statystycznie zgodność w ocenach cechy T przed operacją oraz w badaniu histopatologicznym preparatu ($p < 0,001$, $r = 0,66$). U 24 chorych (77,4 proc.) typowanie cechy T było jednakowe zarówno przed, jak i po zabiegu, u 4 (12,9 proc.) ocena pooperacyjna była wyższa niż przedoperacyjna, a u 3 (9,7 proc.) niższa.

Oceny cechy N różniły się znacznie, nie zaobserwowano istnienia pomiędzy nimi zależności ($p = 0,437$), zgodnie typowano je w około połowie analizowanych przypadków.

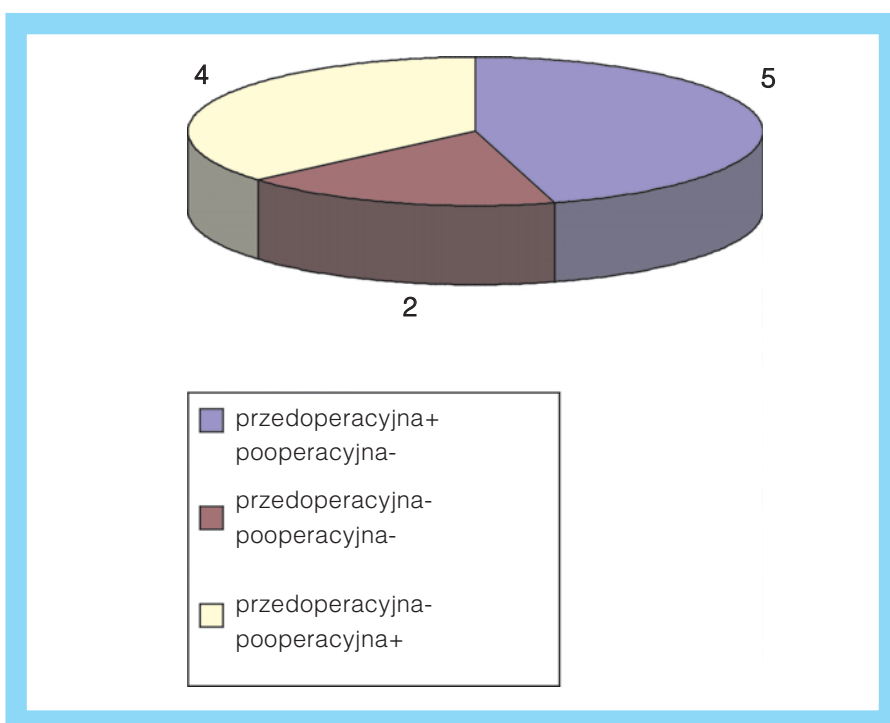
Gdyby podstawą kwalifikacji chorych do pooperacyjnej uzupełniającej teleradioterapii miały być wykonane obrazowe badania przedoperacyjne, to u 6 chorych (19,35 proc.) nie włączono by leczenia z powodu zaawansowania T₂N₀. Pooperacyjna ocena tych



Ryc. 2. Oceny cechy T



Ryc. 3. Oceny cechy N



Ryc. 4. Kwalifikacja na podstawie ocen

przypadków wykazuje u 4 chorych zaawansowanie wyższe niż stwierdzone w badaniach przedoperacyjnych, kwalifikujące do radioterapii. Z kolei 5 chorych (16,13 proc.), którzy na podstawie diagnostyki przedoperacyjnej kwalifikowani byliby do leczenia uzupełniającego, nie byłaby na podstawie badania pooperacyjnego poddana radioterapii. Łącznie więc 7 chorych (22,58 proc.) poddanych pkt uniknęłoby radioterapii, gdyby kwalifikowano do niej po leczeniu operacyjnym. Tylko u 2 leczonych (6,45 proc.) wskazywały na to wykonane badania przedoperacyjne.

Nie udało się wykazać istotnego związku pomiędzy kwalifikacją na podstawie badań przedoperacyjnych, a kwalifikacją pooperacyjną ($p=0,412$).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Zaobserwowana w badaniu zgodność cechy T w ocenie przed- i pooperacyjnej pozwala pozytywnie ocenić stosowane metody badań, oceniające miejscowe zaawansowanie guza. Tomografia komputerowa (TK) umożliwia ocenę miejscowego zaawansowania nowotworu, zwłaszcza w przypadku naciekania sąsiadujących narządów. TK nie uwidacznia jednak poszczególnych warstw ściany odbytnicy i tym samym nie umożliwia dokładnej oceny głębokości naciekania wczesnych postaci raka. Według doniesień metoda ta jest miarodajna w 70 proc. przypadków [9]. USG transrektalne pozwala uwidocznic 5 warstw ściany odbytnicy i umożliwia ocenę ich naciekania w 81–94 proc., ze skłonnością raczej do zawyżenia stopnia zaawansowania [9].

Większa dostępność badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) pozwala na zastosowanie tej metody w ocenie zaawan-

sowania miejscowego raka odbytnicy. Wprowadzenie cewek doodbytniczych umożliwia obrazowanie poszczególnych warstw ściany odbytnicy, z dokładnością oceny głębokości naciekania do 70–90 proc.

Ocena cechy N różniła się znacznie w ocenie przed- i pooperacyjnej. W większości przypadków raka odbytnicy nie można pewnie ocenić stanu węzłów chłonnych metodami nieinwazyjnymi [1]. Dokładność TK w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych sięga 40–50 proc. [9, 10]. W USG transrektalnym prawidłowe węzły chłonne są zwykle niewidoczne, uwidocznione węzły uważa się zatem za zmienione przerzutowo. Dokładność tej metody wynosi 58–83 proc. [9, 11]. MRI pozwala ocenić stan węzłów chłonnych z dokładnością 57–90 proc. [9, 10].

Nadzieje na precyzyjniejszą ocenę węzłów chłonnych miednicy budzi pozytronowa emisyjna tomografia (PET). Według doniesień, jej dokładność w ocenie przerzutowych węzłów chłonnych sięga 80–100 proc. [10].

W *Swedish Rectal Cancer Trial* zmniejszenie odsetka nawrotów miejscowych po przedoperacyjnej radioterapii wykazano u pacjentów we wszystkich stopniach zaawansowania w skali Dukesa. Szczegółne uzasadnienie do stosowania pkt autorzy znajdują u chorych z bardzo niską lokalizacją guza, planowanych do brzuszno-kroczonego odjęcia odbytnicy, niezależnie od wielkości zmiany. Chorzy ci mają bowiem wysokie ryzyko nawrotu miejscowego choroby, nawet przy optymalnym leczeniu chirurgicznym. Dlatego przedoperacyjna radioterapia powinna być w tej grupie stosowana u wszystkich leczonych [6]. Podobne wyniki proporcjonalnej redukcji liczby wznów miejscowych we wszystkich stopniach zaawansowania guza wg

Dukesa uzyskano u pacjentów poddawanych pkt w *Stockholm-Malmö Trial* [12]. Czy wszyscy chorzy z rakiem odbytnicy powinni być poddawani napromienianiu przed zabiegiem operacyjnym? Glimelius uważa, że niezbędne jest opracowanie sposobów przedoperacyjnego wyselekcjonowania grupy pacjentów, którzy bez radioterapii przedoperacyjnej będą mieli ryzyko nawrotu miejscowego rzędu kilku procent (<2–3 proc.) [7].

W *Swedish Rectal Cancer Trial* analizowano także wpływ przedoperacyjnej radioterapii na przeżycia całkowite chorych po leczeniu przedoperacyjnym. Analizując osobno grupy o różnym stopniu zaawansowania wg Dukesa, wpływ radioterapii na przeżycia odległe wykazano we wszystkich grupach, ale statystycznie znamienne efekty wykazano tylko w grupie z zaawansowaniem C [6].

WNIOSKI

- ▶ Ponad 1/5 chorych leczona pkt nie wymagałaby pooperacyjnej teleradioterapii uzupełniającej wg klasycznych wskazań.
- ▶ Nie jest możliwe właściwe wyselekcjonowanie grupy chorych, która nie wymagałaby radioterapii na podstawie rutynowych badań przedoperacyjnych.
- ▶ Typowanie cechy T charakteryzuje się wysoką korelacją ocen przed- i pooperacyjnych, natomiast gorsze wyniki uzyskiwane są przy ocenie cechy N.

PIŚMIENNICTWO

1. Myerson R, Genovesi D, Lockett MA, et al. *Five fraction of preoperative radiotherapy for selected cases of rectal carcinoma: Long term tumor control and tolerance to treatment.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 43: 537-43.
2. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al. *Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: Final results of randomized study of EORTC.* Ann Surg 1998; 208: 606-14.

3. Pahlman L, Glimelius B, Cedermark B, et al. *Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma.* Eur J Cancer 1996; 162: 397-402.
4. Goldberg P, Nicholls R J, Potter NH, et al. *Long-term results of randomized trial of short-course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: Reduction of local treatment failure.* Eur J Cancer 1994; 30: 1602-6.
5. Pahlman L, Glimelius B. *Preoperative or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma – report from a multicentre trial.* Ann Surg 1990; 211: 187-95.
6. Pahlman L, Glimelius B, Cedermark B, et al. *Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer.* N Engl J Med 1997; 336: 980-7.
7. Glimelius B. *Pre- or postoperative radiotherapy in rectal cancer – more to learn?* Radiother Oncol 2001; 61: 1-5.
8. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer.* N Engl J Med 2001; 345: 638-46.
9. Shelton AA, Wong WD. *Colorectal cancer.* In: *Current Surgical Therapy.* Cameron JL. St Louis, Mosby: 6th ed. 1998; 217-28.
10. Carey BM. *„State of art” Imaging techniques.* In: *Imaging for target volume determination in radiotherapy. Teaching course of ESTRO.* Krakow, Poland, 24-28th June 2001.
11. Beynon J, Mortensen NJ, Foy DMA, et al. *Preoperative assesment of mesorectal lymph node involvement in rectal cancer.* Br J Surg 1989; 76: 276-9.
12. *Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma: a prospective randomized trial.* Cancer 1990; 66: 49-55.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Monika Grzela**

Dział Radioterapii

Regionalne Centrum Onkologii

im. prof. F. Łukaszczyka

ul. I. Romanowskiej 2

85-796 Bydgoszcz

tel. (052) 374 33 74

e-mail: mong@byd.net.pl