

Cel pracy: Celem pracy jest ocena tolerancji i skuteczności radykalnej radioterapii i radiochemioterapii u chorych na nieoperacyjnego raka odbytnicy.

Materiał i metodyka: Przedmiotem analizy jest grupa 20 chorych na nieoperacyjnego raka odbytnicy (4 kobiety i 16 mężczyzn) w wieku od 22 do 76 lat (mediana 55). U 6 chorych zastosowano radiochemioterapię (grupa I). Napromieniano odbytnicę i regionalne węzły chłonne do dawki 30–45 Gy. Równocześnie stosowano chemioterapię w oparciu o 5-fluorouracil i leukoworynę. U 14 chorych zastosowano radykalną radioterapię (grupa II). W tej grupie w obszarze guza dawkę całkowitą stosowano w przedziale 60–66 Gy, regionalne węzły chłonne napromieniano do dawki 42 Gy. Dawkę frakcjonowano konwencjonalnie (od 1,8 do 2 Gy) lub w sposób hiperfrakcjonowany (1,5 Gy, 2 razy dziennie). W 4–6 tyg. po radioterapii chorzy byli kwalifikowani do leczenia operacyjnego.

Wyniki: Ostry odczyn popromienny jelit w skali Dīsche wyniósł od 0 do 14 pkt (mediana 3). Najczęstszym wczesnym objawem ubocznym był odczyn popromienny skóry (50 proc.) i biegunka (40 proc.). Późny odczyn popromienny wystąpił u 2 chorych (10 proc.), u jednego chorego stwierdzono przetokę jelita cienkiego, u drugiego chorego zaobserwowano obustronne złamanie szyjki kości udowej. Leczenie przerwano u 1 chorego z powodu progresji nowotworu. U 14 chorych (70 proc.) uzyskano regresję guza pozwalającą na wykonanie radykalnego leczenia operacyjnego, odpowiednio u 3 chorych (50 proc.) w grupie I oraz u 11 chorych (79 proc.) w grupie II. U 6 chorych (30 proc.) zaawansowanie miejscowe nowotworu wykluczało radykalne leczenie chirurgiczne. Aktualizowane 3-letnie przeżycie bezobjawowe i 3-letnie przeżycie całkowite chorych po leczeniu operacyjnym wyniosło odpowiednio 58 proc. i 82 proc.

Wnioski: Radykalna radioterapia samodzielna lub skojarzona z chemioterapią u chorych na pierwotnie nieoperacyjnego raka odbytnicy jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym leczeniem. Zastosowane leczenie pozwoliło na uzyskanie wysokiego odsetka regresji guza, co w konsekwencji pozwoliło na przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego.

Słowa kluczowe: nieoperacyjny rak odbytnicy, radioterapia, chemioterapia.

Ocena skuteczności radykalnej radioterapii i radiochemioterapii u chorych na pierwotnie nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy

The efficacy of radical radiotherapy and radiochemotherapy in patients with primary inoperable locally advanced rectal cancer

Jerzy Wydmański^{1,2}, Rafał Suwiński², Wojciech Majewski^{1,2}, Bogusław Mąka³, Larisa Kim⁴

¹Pracownia Radioterapii Konwencjonalnej i Śródoperacyjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

²Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

³Klinika Chirurgii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

⁴Radiotherapy Department, National Scientific Oncology Center of Uzbekistan

Wstęp

Rak odbytnicy jest jednym z najczęstszych nowotworów w Polsce. W 1999 r. zarejestrowano 3 398 zachorowań i 1 938 zgonów [1]. Standardem leczenia chorych na raka odbytnicy jest leczenie chirurgiczne, skojarzone z przedoperacyjną radioterapią lub radiochemioterapią [2, 3]. Należy szacunkowo przyjąć, że ok. 10 proc. chorych nie jest kwalifikowanych do radykalnego leczenia chirurgicznego z powodu zaawansowania miejscowego nowotworu [4]. Połowa spośród tych chorych ma przerzuty odległe [5]. Mediana przeżycia w grupie nieleczonych chorych wynosi 5–7 mies. [6, 7]. Chorzy umierają z powodu progresji miejscowej lub rozsiewu nowotworu.

Większość chorych na pierwotnie nieoperacyjnego raka odbytnicy jest leczona paliatywnie. Paliatywne operacje najczęściej polegają na wyłonieniu kolostomii, która zmniejsza ryzyko niedrożności przewodu pokarmowego, a przez to może wpływać na wydłużenie przeżycia chorych. Paliatywna radioterapia łagodzi dolegliwości bólowe związane z progresją miejscową nowotworu, zmniejsza nasilenie krwawień, opóźnia czas do wystąpienia niedrożności przewodu pokarmowego i wydłuża nieznacznie przeżycia chorych [8]. Z powodu małej skuteczności chemioterapia jest rzadko stosowana u chorych na nieoperacyjnego raka odbytnicy [9].

W wielu ośrodkach onkologicznych u chorych na pierwotnie nieoperacyjnego raka odbytnicy stosuje się radykalną radiochemioterapię lub radioterapię w celu uzyskania wyleczenia miejscowego lub regresji guza pozwalającej na podjęcie radykalnego leczenia chirurgicznego. Trwają próby zastosowania śródoperacyjnej radioterapii jako metody samodzielnej lub w skojarzeniu z teleradioterapią [10–13]. Przedmiotem badań jest również możliwość skojarzenia radioterapii i hipertermii [14].

W prezentowanej pracy przedstawiono ocenę tolerancji i skuteczności radioterapii i radiochemioterapii u chorych na pierwotnie nieoperacyjnego raka odbytnicy.

Purpose: The purpose of the study is to evaluate the tolerance and efficacy of radical radiotherapy and radiochemotherapy in patients with primarily inoperable rectal cancer.

Methods and material: The analysis is based on 20 patients with primarily inoperable rectal cancer. There were 16 men and 4 women aged 22–76 years (median 55 years). Six patients were treated using combined radiochemotherapy (group I). The PTV included rectum and pelvic lymph nodes, the total radiation dose to the PTV ranged from 30 Gy to 45 Gy. Chemotherapy was based on 5-Fu and LV and was concomitantly administered during radiation. Fourteen patients were treated using radical radiotherapy alone (group II). The total radiation dose to the tumor ranged from 60 Gy to 66 Gy and the pelvic lymph nodes were irradiated using the total dose of 42 Gy. In patients treated with radiotherapy alone, conventional (i.e., dose of 1.8–2.0 Gy per fraction) or hyperfractionated (i.e., dose of 1.5 Gy b.i.d. per fraction) regimens were used. Four to six weeks after completion of radiotherapy patients underwent surgical examination to assess tumor resectability.

Results: Acute treatment toxicity was assessed using the Dische system and ranged from 0 to 14 points (median 3 points). Skin reaction in 50% of patients and diarrhea in 40% of patients were the most frequent toxicities. Late treatment toxicity was observed in 2 patients (10%). Radiotherapy was interrupted in one patient due to disease progression. Tumor regression was observed in 14 patients (70%) after radiotherapy, which allowed radical resection to be performed. Radical resection was possible in 3 patients (50%) from group I and in 11 patients (79%) from group II. In 6 patients (30%), radical resection was not possible due to local tumor extension. In a group of patients after surgery actuarial 3-year disease-free survival and 3-year overall survival were 58% and 82%, respectively. **Conclusions:** Radical radiotherapy, either alone or in combination with chemotherapy, in patients with primary inoperable locally advanced rectal cancer is safe and well tolerated. This treatment allowed radical resection to be performed in a substantial percentage of patients and with primarily inoperable rectal cancer. The tolerance of treatment was satisfactory.

Key words: inoperable rectal cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy.

Materiał i metodyka

Grupa badana i kryteria kwalifikacji

Przedmiotem analizy była grupa 20 chorych na nieoperacyjnego gruczolakoraka odbytnicy, która obejmowała 4 kobiety i 16 mężczyzn w wieku od 22 do 76 lat (mediana 55 lat) leczonych w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach. U 5 chorych uprzednio wykonano laparotomię zwiadowczą i stwierdzono śródoperacyjnie nieresekcyjnego guza odbytnicy. Pozostałych 15 chorych nie zakwalifikowano do zabiegu chirurgicznego ze względu na miejscowe zaawansowanie nowotworu, które zostało ocenione w badaniu klinicznym i badaniach obrazowych (TK lub MR miednicy). Ze względu na miejscowe zaawansowanie guza, w tym brak jego ruchomości w badaniu klinicznym chirurg onkolog nie zakwalifikował żadnego chorego do leczenia operacyjnego.

Po wykonaniu rutynowych badań diagnostycznych i wykluczeniu przerzutów odległych chorzy byli kwalifikowani do radykalnej radiochemioterapii lub radioterapii. Po 4–6 tyg. od zakończenia leczenia oceniono ponownie możliwość leczenia operacyjnego.

Schemat leczenia

U chorych na pierwotnie nieoperacyjnego raka odbytnicy zastosowano radykalną radiochemioterapię lub radioterapię. W latach 1993–1996 u 6 chorych leczenie polegało na skojarzeniu radioterapii i chemioterapii (schemat I). Ponieważ stosowanie skojarzonej radiochemioterapii z uwagi na ryzyko powikłań nie pozwalała na eskalację dawki promieniowania powyżej 56–60 Gy, w latach 1997–2002 podjęto próbę podwyższenia dawki promieniowania, decydując się na rezygnację z równoczesnej radiochemioterapii. Miało to na celu intensyfikację leczenia lokoregionalnego i było uzasadnione obserwacją, że najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia u chorych na nieoperacyjnego raka odbytnicy jest niewyleczenie miejscowe. U 14 chorych zastosowano radykalną radioterapię (schemat II).

Radioterapia

Chorych napromieniano techniką trójpolową lub czteropolową przy użyciu promieniowania γ 60-Co lub fotonów 6 MV i/lub 20 MV. Granice pól napromienianych były standardowe. W polach PA boczne granice obejmowały wchód miednicy z 1,5–2-cm marginesem, górna była zlokalizowana w połowie 5. kręgu lędźwiowego, dolna obejmowała otwory zastonowe lub guzy kulszowe. Pola boczne sięgały od tylnego brzegu spojenia łonowego do tylnego brzegu kości krzyżowej. Granice pól podlegały zmianom, tak aby zachować co najmniej 2-centymetrowy margines od guza do brzegu pola. Stosowano standardowe osłony narządów krytycznych.

W I schemacie leczenia guz odbytnicy oraz regionalne węzły chłonne były napromieniane dawką frakcyjną 1,5–3,0 Gy do dawki całkowitej 30–45 Gy.

W II schemacie leczenia 3 chorych było napromienianych w sposób konwencjonalny dawką frakcyjną 1,8–2,0 Gy do dawki 44–45 Gy na obszar węzłów chłonnych miednicy. Obszar guza odbytnicy został dopromieniony do dawki całkowitej 63–66 Gy. U 11 chorych zastosowano hiperfrakcjonowaną radioterapię dawką frakcyjną 1,5 Gy 2 razy dziennie z przerwą 6 godz. pomiędzy frakcjami. Zastosowanie przyspieszonego hiperfrakcjonowania w leczeniu chorych na raka odbytnicy uzasadniają obserwacje sugerujące, że nowotwór ten cechuje szybkie tempo repopulacji. Uzasadnia to skrócenie całkowitego czasu leczenia w radykalnym leczeniu przypadków nieoperacyjnych. Jednocześnie przesłanki radiobiologiczne wskazują, że stosowanie relatywnie niskich dawek frakcyjnych 2 razy dziennie może się przyczynić do poprawy tolerancji leczenia, zwłaszcza w przypadku stosowania wysokich dawek całkowitych. Regionalny układ węzłów chłonnych był napromieniany do dawki 42 Gy. Dawka w obszarze guza została podwyższona u 1 chorego do 60 Gy, a u 10 chorych do 66 Gy. U chorych mieszkających w znacznej odległości od Zakładu Radioterapii, któ-

Tabela 1. Skala oceny ostrego odczynu popromiennego narządów jamy brzusznej w oparciu o zmodyfikowaną skalę Dische
Table 1. Modified Dische score system estimating early radiation injury for abdominal organs

Objawy odczynu popromiennego	Nasilenie odczynu popromiennego				
	0	1	2	3	4
rumień skóry	brak	mały	średni	wyraźny	
parcie na stolec	normalne	nasilone	ciągłe	uporczywe	
biegunka (częstość defekacji na dobę)	<2	<2, 3>	<4, 8>	>8	brak kontroli nad zwieraczami
biegunka (leczenie)	nie wymaga	zmiana diety	leczenie doustne	nawadnianie pozajelitowe	
ból odbytnicy (nasilenie)	brak	sporadyczny	częsty	ciągły	
ból odbytnicy (leczenie)	brak	doraźnie leki przeciwbólowe	stale leki przeciwbólowe	leki opioidowe	
krwawienie (częstość)	brak	sporadycznie	ponad 2 razy w tygodniu	codziennie	ciągłe
krwawienie (nasilenie)	brak	niewielkie	znaczne	krwotok	
przetoka	brak			obecna	
pasaż jelitowy	prawidłowy	<i>subileus</i>	<i>ileus</i> (leczony zachowawczo)	<i>ileus</i> (leczony chirurgicznie)	
mikcje	prawidłowe	co 3–4 godz.	co 2–3 godz.	częściej niż co 2 godz.	
krw w moczu	brak	mikroskopowy	makroskopowy	krwotok	
pleksopatia krzyżowa (częstość bólu)	brak	sporadycznie	często	ciągłe	
pleksopatia krzyżowa (leczenie)	brak	doraźnie leki przeciwbólowe	stale leki przeciwbólowe	leki opioidowe	

rzy nie mogli dojeżdżać 2 razy dziennie na napromienianie, stosowano frakcjonowanie konwencjonalne. W pierwszym okresie stosowania radykalnej radioterapii podawano niższe dawki całkowite (60–63 Gy). Obecnie wszyscy chorzy są napromieniani do dawki 66 Gy.

Chemioterapia

W I schemacie leczenia równocześnie z radioterapią została zastosowana chemioterapia: 5-fluorouracyl (5-Fu) w dawce 175–370 mg/m² przez 3 do 5 dni w 1. i/lub ostatnim tygodniu leczenia. U 3 chorych zastosowano 5-Fu łącznie z leukoworyną (LV) w dawce 20 mg/m² przez 5 dni w 1. i ostatnim tygodniu radioterapii.

Toksyczność leczenia

Ostry odczyn popromienny był oceniany raz w tygodniu w oparciu o zmodyfikowaną skalę Dische (tab. 1). Ocenie podlegało nasilenie: biegunek, krwawień z odbytnicy, częstomocz, dolegliwości bólowych w miednicy, pasażu jelitowego, pleksopatii lędźwiowo-krzyżowej i uszkodzenia skóry.

Ocena kliniczna skuteczności miejscowej radioterapii i radiochemioterapii

Po zakończeniu radioterapii i radiochemioterapii oceniano odpowiedź guza na leczenie i ponownie rozważano możliwość operacji. W okresie od 4 do 6 tyg. chorzy byli konsultowani chirurgicznie i ponownie kwalifikowani do leczenia operacyjnego.

Wyniki

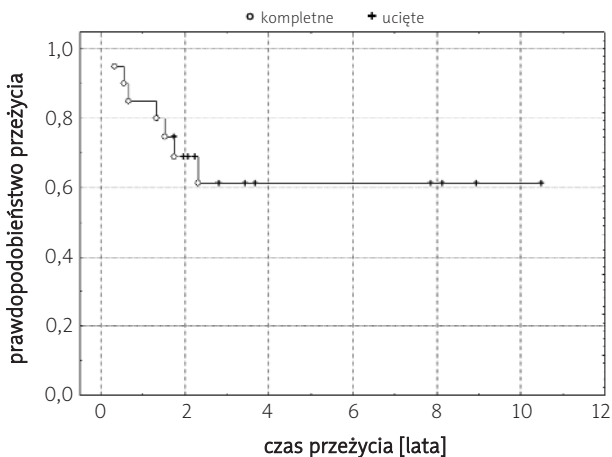
Tolerancja leczenia

Leczenie przerwano u 1 chorego (5 proc.) z powodu progresji nowotworu i pogorszenia stanu ogólnego, u 1 chorego (5 proc.) wprowadzono krótką przerwę w radioterapii ze względu na nasiloną biegunkę. Pozostali chorzy ukończyli leczenie zgodnie z planem. Ostry odczyn popromienny narządów krytycznych oceniony w oparciu o zmodyfikowaną skalę Dische wyniósł 0–14 pkt (mediana 3). U połowy chorych najczęstszym objawem popromiennym było uszkodzenie skóry o miernym nasileniu w polach napromienianych. Nasilone parcie na stolec odczuwało 7 chorych (35 proc.). U 5 chorych (25 proc.) wystąpiła biegunka w drugim stopniu nasilenia, a u 3 chorych (15 proc.) w trzecim. Dolegliwości bólowe w miednicy zgłaszało 9 chorych (45 proc.). W trakcie radioterapii niewielkie krwawienia przy defekacji zgłaszało 5 chorych (25 proc.). Częstomocz wystąpił u 1 chorego (5 proc.).

Późny odczyn popromienny stwierdzono u 2 chorych (10 proc.). U 1 chorego w 15. mies. po zakończeniu radioterapii została stwierdzona przetoka jelita cienkiego, która była z powodzeniem leczona chirurgicznie. U drugiego chorego stwierdzono obustronne złamanie szyjki kości udowej oraz przewlekłe krwawienia z odbytnicy, które spowodowały nasiloną anemię.

Leczenie operacyjne

U 14 chorych (70 proc.) uzyskano regresję guza pozwalającą na wykonanie radykalnego leczenia operacyjnego,



Ryc. 1. Aktualizowane przeżycie w grupie 20 chorych na pierwotnie nieoperacyjnego raka odbytnicy po radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii z następnym leczeniem operacyjnym
Fig. 1. Actuarial overall survival of 20 patients with primary inoperable locally advanced rectal cancer after radical radiotherapy or radiochemotherapy and followed surgery

w I i II grupie odpowiednio u 3 (50 proc.) i 11 chorych (79 proc.). U 6 chorych (30 proc.) zaawansowanie miejscowe nowotworu wykluczało możliwość podjęcia radykalnego leczenia chirurgicznego. U 5 chorych (25 proc.) został wyłoniony sztuczny odbyt, w tym u 1 chorego stwierdzono śródoperacyjnie przerzuty do wątroby. Jeden chory (5 proc.) nie był leczony operacyjnie z powodu złego stanu ogólnego i progresji miejscowej guza w trakcie radiochemioterapii.

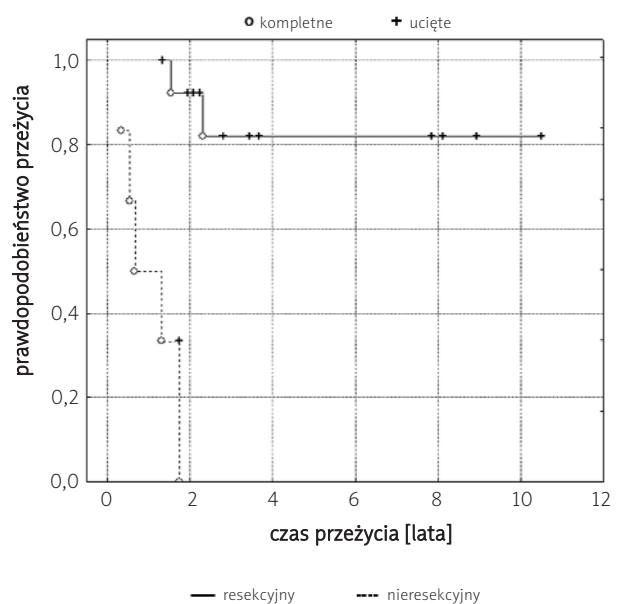
W grupie chorych operowanych radykalnie: u 7 chorych (50 proc.) została wykonana resekcja brzuszno-kroczoza odbytnicy, u 6 (43 proc.) resekcja przednia a u 1 chorego (7 proc.) operacja metodą Hartmana. U wszystkich chorych radykalną operację przeprowadzono makroskopowo. W operowanej grupie chorych nie wystąpiły powikłania chirurgiczne.

Regresja histopatologiczna nowotworu

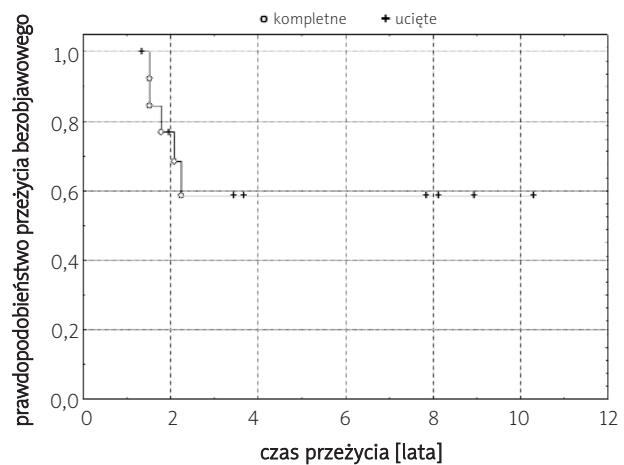
Całkowitą histopatologiczną regresję guza po leczeniu uzyskano u 1 chorego (5 proc.). W badaniu histopatologicznym marginesy chirurgiczne były wolne w 13 przypadkach (93 proc.). Margines obwodowy był nacieczony u 1 chorego (7 proc.). W materiale operacyjnym znaleziono od 0 do 23 węzłów chłonnych (mediana 5). U 3 chorych zostały stwierdzone przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (od 1 do 3).

Przeżycia

Aktualizowane 3-letnie przeżycie całkowite 20 chorych na nieoperacyjnego raka odbytnicy poddanych radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii wyniosło 61 proc. (ryc. 1). Spośród 6 chorych z nieresekcyjnym rakiem odbytnicy 5 zmarło z powodu progresji choroby, a 1 chory żyje z czynną chorobą nowotworową. Mediana przeżycia w tej grupie chorych wynosi 16 mies. W grupie po radykalnym leczeniu operacyjnym żyje 12 spośród 14 chorych. W tej grupie chorych aktualizowane przeżycie 3-letnie wyniosło 82 proc. Aktualizowane przeżycia całkowite w obu grupach chorych przedstawia ryc. 2.



Ryc. 2. Aktualizowane przeżycia w grupie 20 chorych na pierwotnie nieoperacyjnego raka odbytnicy po radioterapii lub radiochemioterapii w zależności od resekcyjności guza po leczeniu
Fig. 2. Actuarial overall survival of 20 patients with primary inoperable locally advanced rectal cancer after radical radiotherapy or radiochemotherapy depending on tumor resectability



Ryc. 3. Aktualizowane przeżycie bezobjawowe w grupie 14 chorych na pierwotnie nieoperacyjnego raka odbytnicy po leczeniu neoadjuwantowym i radykalnym leczeniu operacyjnym
Fig. 3. Actuarial disease-free survival of 14 patients with primary inoperable locally advanced rectal cancer after neoadjuvant treatment and radical surgery

Aktualizowane 3-letnie przeżycie bezobjawowe uzyskano u 58 proc. chorych (ryc. 3.). Główną przyczyną niepowodzenia leczenia był rozsiew nowotworu. U 6 chorych (42 proc.) stwierdzono przerzuty odległe, u 1 spośród tych chorych wystąpiła równoczesna wznowa miejscowa. Mediana czasu do ujawnienia rozsiewu nowotworu wyniosła 21 mies. (18–28 mies.).

Dyskusja

Termin *nieoperacyjny rak odbytnicy* nie jest jednoznaczny i powinien być przedmiotem dyskusji. Jako kryterium nie-

operacyjności raka odbytnicy wymienia się: nieruchomość guza, naciek kości miednicy, gruczolę krokowego, pęcherza moczowego, nerwu kulszowego lub moczowodu [11]. Naciek nowotworu na pochwę nie wyklucza możliwości zabiegu chirurgicznego, chociaż niektórzy autorzy uznają go za kryterium nieoperacyjności guza [12].

Wielu chorych nie kwalifikuje się do radykalnego leczenia ze względu na zły stan ogólny, przerzuty odległe lub rozległy naciek kości krzyżowej, zwłaszcza w jej górnej części. W tej grupie chorych możliwe jest tylko postępowanie paliatywne.

Kwalifikacja chorych do leczenia operacyjnego opiera się na wynikach badań obrazowych oraz na subiektywnej ocenie zaawansowania guza, dokonanej przez chirurga. To właśnie subiektywność oceny powoduje, że grupa chorych na nieoperacyjnego raka odbytnicy jest niejednorodna, gdyż kwalifikację do leczenia chirurgicznego warunkuje nie tylko zaawansowanie miejscowe, lecz także możliwości techniczne leczonego ośrodka i doświadczenie operatora. Jeżeli w ocenie chirurga rozległość nacieku nie pozwala na przeprowadzenie operacji z intencją radykalną, to taki przypadek należy uznać za nieoperacyjny [15, 16]. W przyjętym schemacie postępowania każdy chory po dyskwalifikacji przez kierującego chirurga podlegał ponownej ocenie przez chirurga onkologa. Po jednoznacznej opinii chirurga onkologa o nieoperacyjności nowotworu była podejmowana decyzja o leczeniu neoadjuwantowym.

W leczeniu radykalnym stosuje się neoadjuwantową radioterapię lub radiochemioterapię. W literaturze nie ma doniesień porównujących skuteczność i tolerancję radykalnej radioterapii i radiochemioterapii. Wybór schematu postępowania jest zatem uzależniony od doświadczenia ośrodka prowadzącego leczenie.

Zastosowanie radioterapii lub radiochemioterapii neoadjuwantowej pozwala na resekcję guza odbytnicy u 16 do 95 proc. chorych [4, 5, 8, 14, 17–26]. W grupie chorych po uprzedniej laparotomii zwiadowczej odsetek resekcyjnych guzów po leczeniu indukcyjnym jest niższy i wynosi poniżej 30 proc. [18]. W materiale własnym zastosowane leczenie pozwoliło na radykalną resekcję raka odbytnicy u 70 proc. chorych. Znaczne różnice w resekcyjności guzów po leczeniu indukcyjnym pomiędzy poszczególnymi ośrodkami wynikają nie tylko z odmiennych schematów leczenia, ale również z powodu zastosowania różnych kryteriów operacyjności. Autorzy rzadko podają informację o liczbie chorych kwalifikowanych do radykalnego leczenia neoadjuwantowego i do paliatywnej radioterapii [17, 27]. Odmiennie kryteria doboru chorych do leczenia mogą również wpływać na różną częstość radykalnych operacji w poszczególnych ośrodkach. Regresja raka odbytnicy po radioterapii przebiega wolno. Brierley podaje, że w ciągu 3 mies. po zakończeniu leczenia stwierdzono regresję guzów u 60 proc. chorych, a w ciągu 6 mies. u 90 proc. chorych [10]. Ocena operacyjności guza powinna być przeprowadzana wielokrotnie w trakcie pierwszego półrocza po radioterapii. Pomimo braku regresji guza odbytnicy, zaleca się podjęcie próby leczenia operacyjnego u wszystkich chorych [16]. Zachowanie zwieraczy nie jest zasadniczym celem leczenia neoadjuwantowego. U ok. 23–60 proc. chorych możliwe jest wykonanie resekcji przedniej odbytnicy [16, 19, 20, 22, 24].

W stosowanych schematach przedoperacyjnej radioterapii lub chemioradioterapii dawka całkowita w obszarze guza wynosi 30–70 Gy. Dawka poniżej 50 Gy nie pozwala na uzyskanie zadowalającego odsetka wyleczeń miejscowych. Częstość wznów miejscowych w tej grupie chorych wynosi 24–48 proc. [12, 21, 25, 26]. Zastosowanie dawki powyżej 56 Gy znacząco zwiększa szansę na całkowitą regresję nowotworu oraz na odsetek przeżyć wieloletnich [8]. Ratto podaje, że częstość wznów miejscowych jest niższa w grupie chorych, u których zastosowano *boost* śródoperacyjny [12].

Ze względu na dużą objętość guza pierwotnego wzrasta ryzyko rozsiewu nowotworu. Przerzuty odległe są główną przyczyną niepowodzenia leczenia i występują u 30–40 proc. chorych [12, 19, 24, 28]. Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii zmniejsza częstości przerzutów [30].

Mediana przeżycia w grupie chorych po leczeniu operacyjnym wynosi 20–30 mies. [4, 18, 19, 25]. Przeżycia 5-letnie wynoszą 20–85 proc. [12, 19, 25]. W grupie chorych z nieresekcyjnymi guzami odbytnicy mediana przeżycia wynosi 6–12 mies. [8, 12, 18]. Leczenie wysokimi dawkami pozwala na osiągnięcie dobrego efektu paliatywnego, polegającego na złagodzeniu dolegliwości i wydłużeniu przeżycia.

Całkowita regresja histopatologiczna guza po samodzielnej radioterapii jest rzadka, występuje u 3–10 proc. chorych [10, 18, 29]. Skojarzenie radioterapii z chemioterapią zwiększa odpowiedź miejscową i pozwala na uzyskanie 3–25 proc. całkowitych regresji histopatologicznych [16, 12, 19, 20, 22–24, 29]. Nie wszyscy autorzy potwierdzają tę obserwację. Meyerson u żadnego chorego nie uzyskał całkowitej regresji guza [30]. Częstość całkowitych odpowiedzi histopatologicznych guza zależy od jego objętości [31, 32]. Całkowita regresja histopatologiczna nowotworu znacząco wpływa na obniżenie ryzyka nawrotu miejscowego [22].

W materiale własnym spośród 14 chorych, u których regresja guza pozwalała na radykalne leczenie chirurgiczne, tylko u 1 chorego (7 proc.) stwierdzono wznowę miejscową nowotworu.

Tolerancja przedoperacyjnej radykalnej radioterapii i radiochemioterapii była zadowalająca. U 1 chorego (5 proc.) przerwano leczenie z powodu progresji nowotworu i pogorszenia stanu ogólnego w trakcie radiochemioterapii, u żadnego chorego nie stwierdzono odczynu popromiennego czwartego stopnia. Najczęściej występowała biegunka i odczyn skórny o miernym nasileniu. Jelito cienkie jest jednym z najbardziej promieniowrażliwych narządów krytycznych w jamie brzusznej. Zaleca się, by w jelicie cieniutkim nie przekraczać dawki 50 Gy frakcjonowanej konwencjonalnie, a w leczeniu skojarzonym z chemioterapią dawki 45 Gy. Ryzyko popromiennego uszkodzenia jelita cienkiego zależy od lokalizacji guza odbytnicy. Napromienianie guzów zlokalizowanych w górnej części odbytnicy i na pograniczu odbytniczoesicznym powoduje, że w obszarze wysokiej dawki znajduje się część jelita cienkiego. Ogranicza to możliwość podwyższenia dawki w obszarze guza. Ruchomość pętli jelita cienkiego powoduje, że nie zawsze ta sama część jelita znajduje się w obszarze napromienianym, co może polepszać tolerancję leczenia. Przebyte wcześniejsze operacje powikłane stanem zapalnym mogą skut-

kować ograniczeniem ruchomości jelita i powodować zwiększone ryzyko powikłań [10]. Historyczna technika leczenia polegająca na zastosowaniu 2 przeciwległych pól wiąże się ze znacznym odsetkiem poważnych odczynów popromiennych ze strony jelita cienkiego [18]. Nowoczesne planowanie leczenia w oparciu o badania TK i MR, zastosowanie wielopolowych technik konformalnych pozwala na podwyższenie dawki w obszarze guza i zredukowanie ryzyka odczynów popromiennych, szczególnie w obszarze jelita cienkiego i nerek, przy zachowaniu wysokiej szansy na miejscowe wyleczenie nowotworu.

Skojarzenie radioterapii i chemioterapii powoduje nasilenie ostrego odczynu popromiennego jelit. Powikłania 3. i 4. stopnia wg RTOG występują u 11–59 proc. chorych [12, 19, 20, 33]. Myerson stwierdził, że częstość ostrych odczynów popromiennych jelit w 3. stopniu wzrasta z 5 proc. po samodzielnej radioterapii do 25 proc. w skojarzeniu z chemioterapią [29]. Część chorych nie kończy leczenia z powodu nasilenia objawów toksycznych. Popromienne zapalenie odbytnicy, wymagające zastosowania leków opioidowych stwierdza się u kilkunastu procent chorych [20].

W analizowanej grupie późny odczyn popromienny jelita cienkiego wystąpił u jednego chorego w postaci przetoki. Przetoka jelitowa jest groźnym dla życia powikłaniem po radioterapii. James podaje, że 3 spośród 42 chorych (7 proc.) zmarło z powodu tego powikłania [18]. Rzadkim późnym powikłaniem po radioterapii jest niedrożność jelita cienkiego, którą stwierdza się u kilku procent chorych [20]. Skojarzenie radioterapii i chemioterapii powoduje wzrost częstości tego powikłania [33]. Najczęściej niedrożność ujawnia się w ciągu 3 lat od zakończenia leczenia [20, 33]. Zastosowanie radioprotektorów zmniejsza ryzyko poważnych późnych odczynów popromiennych [15].

Wnioski

Radykalna radioterapia samodzielna lub skojarzona z chemioterapią u chorych na pierwotnie nieoperacyjnego raka odbytnicy jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym leczeniem. Zastosowane leczenie pozwoliło na wykonanie resekcji raka odbytnicy u 70 proc. chorych oraz uzyskanie wysokiego odsetka 3-letnich przeżyć bezobjawowych i całkowitych.

Piśmiennictwo

- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa, 2002.
- Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336 (14): 980-7. Erratum in: *N Engl J Med* 1997; 336 (21): 1539.
- Janjan NA, Crane CN, Feig BW, et al. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (3): 713-8.
- Mella O, Dahl O, Horn A, et al. Radiotherapy and resection for apparently inoperable rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1984; 27 (10): 663-8.
- Bjerkset T, Dahl O. Irradiation and surgery of primarily inoperable rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1980; 23 (5): 298-303.
- Moertel CG, Reitemeier RJ. Natural history of gastrointestinal cancer. Chap. 1. In: *Advanced gastrointestinal cancer: clinical management and chemotherapy*. New York: Harper & Row, 1969: 3-12.
- Stearns MW, Binkley GE. Palliative surgery for cancer of rectum and colon. *Cancer* 1954; 7: 1016-19.
- Overgaard M, Overgaard J, Sell A. Dose-response relationship for radiation therapy of recurrent, residual, and primarily inoperable colorectal cancer. *Radiother Oncol* 1984; 1: 217-25.
- Lokich JJ, Skarin AT, Mayer RJ i wsp. Lack of effectiveness of combined 5-fluorouracil and metyl-CCNU therapy in advanced colorectal cancer. *Cancer* 1977; 40: 2792-6.
- Brierley J, Cummings B, Wong C, et al. Adenocarcinoma of the rectum treated by radical external radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (2): 255-9.
- Lanciano RM, Calkins AR, Wolkov HB, et al. A phase I/II study of intraoperative radiotherapy in advanced unresectable or recurrent carcinoma of the rectum: a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) study. *J Surg Oncol* 1993; 53 (1): 20-9.
- Ratto C, Valentini V, Morganti A, et al. Combined-modality therapy in locally advanced primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (1): 59-67.
- Tepper JE, Cohen AM, Wood WC, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy in the treatment of unresectable rectal cancer. *Arch Surg* 1986; 121 (4): 421-3.
- Anscher MS, Lee K, Hurwitz H, et al. A pilot study of preoperative continuous infusion 5-fluorouracil, external microwave hyperthermia, and external beam radiotherapy for treatment of locally advanced, unresectable, or recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (3): 719-24.
- Liu T, Liu Y, He S, et al. Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer. *Cancer* 1992; 69 (11): 2820-5.
- Bujko K, Nowacki MP, Liszka-Dalecki P, et al. Skuteczność radiochemioterapii przedoperacyjnej u chorych na nieresekcyjnego raka odbytnicy. Wyniki badania pilotowego. *Nowotwory* 1998; 48: 663-72.
- Wassif SB. Ten years' experience with a multimodality treatment of advanced stages of rectal cancer. *Cancer* 1983; 52 (11): 2017-24.
- James RD, Schofield PF. Resection of "inoperable" rectal cancer following radiotherapy. *Br J Surg* 1985; 72 (4): 279-81.
- Carraro S, Roca E. L, Cartelli C, et al. Radiochemotherapy with short daily infusion of low-dose oxaliplatin, leucovorin, and 5-FU in T3-T4 unresectable rectal cancer: a phase II IATGI study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (2): 397-402.
- Myerson R, Valentini V, Elisa H, et al. A phase I/II trial of three-dimensionally planned concurrent boost radiotherapy and protracted venous infusion of 5-FU chemotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (5): 1299-308.
- Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S, et al. Preoperative irradiation for unresectable rectal and rectosigmoid carcinomas. *Cancer* 1983; 52 (5): 814-8.
- Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Pre-operative combined 5-FU, low dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25 (5): 821-7.
- Minsky BD, Kemeny N, Cohen AM, et al. Preoperative high-dose leucovorin/5-fluorouracil and radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 67 (11): 2859-66.
- Seong J, Cho J, Kim N, et al. Preoperative chemoradiotherapy with oral doxifluridine plus low-dose oral leucovorin in unresectable primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (2): 435-9.
- Mendenhall WM, Souba WW, Bland KI, et al. Preoperative irradiation and surgery for initially unresectable adenocarcinoma of the rectum. *Am Surg* 1992; 58 (7): 423-9.
- Willet CG, Shellito PC, Rodkey GV, et al. Preoperative irradiation for tethered rectal carcinoma. *Radiother Oncol* 1991; 21 (2): 141-2.
- Taylor RE, Kerr GR, Arnott SJ. External beam radiotherapy for rectal adenocarcinoma. *Br J Surg* 1987; 74 (6): 455-9.
- Pahlman L, Glimelius B, Ginman C, et al. Preoperative irradiation of primarily non-resectable adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Acta Radiol Oncol* 1985; 24 (1): 35-9.
- Myerson RJ, Picus J, Read TE. Combining chemotherapy with radiation in the adjuvant care of rectal cancer: Morbidity of treatment and its impact on management decisions. *Perspect Colon Rectal Surg* 2000; 12: 113-29.
- Myerson R, Zobeiri I, Birnbaum E, et al. Early results from a phase I/II radiation dose-escalation study with concurrent amifostine and infusional 5-fluorouracil chemotherapy for preoperative

- treatment of unresectable or locally recurrent rectal carcinoma. *Semin Oncol* 2002; 29 (6 suppl 19): 29-33.
31. Tierie AH. Radiotherapy in marginal resectable and non-resectable rectum cancer. *Radiol Clin (Basel)* 1978; 47 (3): 222-7.
32. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: The M. D. Anderson Cancer Center Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1027-38.
33. Danjoux C, Gelber R, Catton G, et al. Combination chemo-radiotherapy for residual, recurrent or inoperable carcinoma of the rectum: E.C.O.G. study (EST 3276). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11 (4): 765-71.

Adres do korespondencji

dr med. Jerzy Wydmański

Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-101 Gliwice
tel./faks +48 32 278 80 01
e-mail: wydmanski@neostrada.pl