

**Brachyterapia endorektalna z użyciem źródła o wysokiej mocy dawki:  
leczenie neoadiuwantowe operacyjnego raka odbytnicy**

Té Vuong, Slobodan Devic, Ervin Podgorsak

*W erze całkowitego wycięcia mezorektum (total mesorectal surgery) stosowanie przedoperacyjnej radioterapii z pól zewnętrznych (external beam radiotherapy – EBRT) zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego z 12% do 6%. Wykazano również, że nawroty te są głównie ograniczone do łoża guza. Szwedzkie dane, na podstawie długoletnich obserwacji pacjentów leczonych z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii, wykazały zwiększenie ryzyka powikłań ze strony zdrowych tkanek i wzrost częstości występowania nowotworów wtórnych. W ośrodku McGill University Health Centre w Montrealu przeprowadzono badanie nowej techniki brachyterapii endorektalnej z użyciem źródła o wysokiej mocy dawki (high dose rate – HDR) jako leczenia neoadiuwantowego u pacjentów z operacyjnym rakiem odbytnicy, w celu dokonania oceny jej toksyczności i wpływu na nawroty miejscowe. Badanie zostało zatwierdzone przez naszą Komisję Etyczną Badań Naukowych..*

*Do eksperymentu zakwalifikowano łącznie 100 pacjentów z operacyjnym gruczolakorakiem odbytnicy, leczonych w latach 1998-2002, u których stopień zaawansowania klinicznego oceniono na podstawie endoskopowego, endorektalnego badania ultrasonograficznego i rezonansu magnetycznego (MR). Zaleconą dawkę 26 Gy na objętość guza i zmiany w mezorektum, widziane w MR, podawano za pomocą urządzenia typu HDR, jedna frakcja dziennie przez 4 dni, jako leczenie poprzedzające zabieg operacyjny po upływie 6 do 8 tygodni. Pacjenci z zajęciem węzłów chłonnych, w materiale pobranym podczas operacji, otrzymali pooperacyjną radioterapię wiązkami zewnętrznymi EBRT z równoczesną chemioterapią 5-fluorouracyłem.*

*Badanie obejmowało 93 guzy w stopniu zaawansowania klinicznego T3, cztery w stopniu T4 i trzy w stopniu T2. Ostre zapalenie odbytnicy stopnia 2. obserwowano u wszystkich pacjentów; jednak tylko w jednym przypadku konieczne było przetoczenie krwi. Na podstawie badania preparatu pooperacyjnego, 29% guzów zakwalifikowano jako pT0N0-2, w 34% wykryto resztkowego raka, a 37% wykazywało mikroogniska choroby resztkowej. Tylko u jednego pacjenta stwierdzono mikroskopowo obecność nacieku nowotworowego w marginesie wyciętej zmiany, przy czym nie stwierdzono u niego objawów choroby po upływie pięciu lat od zabiegu. Po okresie obserwacji, którego mediana wynosi 65 miesięcy, pięcioletni względny (oparty na tablicach przeżycia) wskaźnik miejscowych nawrotów wynosi 5%, wskaźnik przeżycia bez objawów choroby wynosi 64%, a wskaźnik przeżycia ogólnego wynosi 68%. Można wysnuć wniosek, że brachyterapia HDR zapobiega nawrotom miejscowym, a ponadto wykazuje korzystną charakterystykę toksyczności w porównaniu do EBRT.*

**High dose rate endorectal brachytherapy:  
neoadjuvant treatment for operable rectal carcinoma**

*In the era of total mesorectal surgery, the use of preoperative external beam irradiation (EBRT) reduces the risk of local recurrence from 12% to 6%. The pattern of local recurrence is shown now to be limited mainly to the tumour bed. In this context, the increased toxicity risk on normal tissues and second malignancies shown in the Swedish long-term data of patients treated with pre-operative EBRT can be raised as an issue. A novel high dose rate (HDR) endocavitary brachytherapy technique was tested as a neoadjuvant treatment for patients with resectable rectal cancer at McGill University Health Centre in Montreal with the objective to evaluate the treatment related toxicity and effects on local recurrence. This study was approved by our Institutional Research Ethics Committee.*

*A total of 100 patients with operable adenocarcinoma of the rectum treated 1998-2002 were selected based on endoscopic endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) staging. A dose of 26 Gy was prescribed to the gross tumour volume and intra-mesorectal deposits as seen on MRI and given over four daily treatments, using the HDR delivery system*

followed by surgery 6-8 weeks after. Patients with positive nodes in the surgical specimen received post-operative EBRT with concurrent 5-Fluorouracil chemotherapy.

The study included 93 T3, four T4, and three T2 tumours. Acute grade 2 proctitis was observed in all patients but only one required transfusion. Among the surgical specimens, 29% were ypT0N0-2, 34% showing residual tumour and 37% showing micro-foci of residual disease. Only one patient had microscopic positive margins and he is still with no evidence of disease at five years. At a median follow-up time of 65 months, the five-year actuarial local recurrence rate is 5%, the disease-free survival is 64%, and the overall survival rate is 68%. We conclude that HDR brachytherapy prevents local recurrence and also has a favourable toxicity pattern when compared to EBRT.

**Słowa kluczowe:** rak endorektalny, brachyterapia HDR

**Key words:** endorectal cancer, high dose rate brachytherapy

## Wprowadzenie

W ciągu ostatnich dziesięciu lat wykazano, że stosowanie całkowitego wycięcia mezorektum (*total mesorectal excision* – TME) w leczeniu raka odbytnicy, głównie w Europie, może doprowadzić do zmniejszenia wskaźnika nawrotów miejscowych z 25-30% do 6-12% [1-8]. Dodanie przedoperacyjnej radioterapii z pól zewnętrznych zmniejsza to ryzyko dodatkowo do 6% [9]. Jednak ta 50% poprawa wyników kontroli miejscowej powinna być rozważana w odniesieniu do liczby pacjentów, którzy muszą być leczeni z powodu zwiększonej toksyczności i powikłań spowodowanych dodatkowym napromienianiem wiązkami zewnętrznymi. Tak jak leczenie miejscowe zaczyna przynosić sukcesy i jest coraz częściej stosowane, tak toksyczność terapii zaczyna być coraz większym problemem klinicznym. Jeśli z leczenia uzupełniającego po TME ma odnieść korzyść 4-6% pacjentów, to obciążenie ostrymi i odległymi w czasie powikłaniami musi być akceptowalne.

W 1998 r. w ośrodku McGill University Health Centre, w próbie zmniejszenia toksyczności związanej z leczeniem, badano zastosowanie brachyterapii endorektalnej o wysokiej mocy dawki (*high dose rate endorectal brachytherapy* – HDREBT) jako alternatywnej metody leczenia, mającego na celu zmniejszenie stopnia zaawansowania nowotworu, w wybranej grupie pacjentów z operacyjnym rakiem odbytnicy. W niniejszym artykule opisano dane na temat toksyczności związanej z leczeniem oraz dane z długotrwałej obserwacji, dotyczące miejscowej kontroli nowotworów i przeżycia pacjentów.

## Materiał i metody

### Selekcja pacjentów

W okresie od października 1998 r. do grudnia 2002 r. do badania włączano wybranych pacjentów z nowo rozpoznany inwazyjnym, operacyjnym gruczolakorakiem odbytnicy, z górnym marginesem w obrębie 15 cm od zewnętrznego otworu odbytu. Badania wykonywane przed leczeniem obejmowały kolonoskopię i biopsję; tomografię komputerową (TK) brzucha i miednicy; rezonans magnetyczny (MR) miednicy; endoskopowe badanie ultrasonograficzne odbytnicy (EUS); RTG klatki piersiowej; morfologię krwi; oznaczenie antygenu rakowo-płodowego (CEA) i badania biochemiczne surowicy. Określano stopnie zaawansowania klinicznego guzów przedoperacyjnie, przy użyciu klasyfikacji UICC [12], opierając się na EUS i MR. Do badania zakwalifikowano pacjentów z dużymi guzami T2,

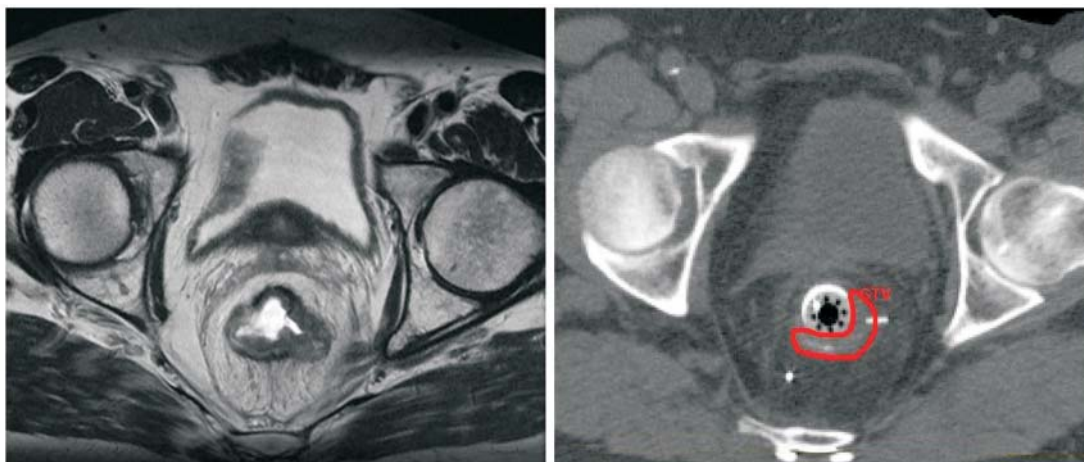
T3 oraz mało zaawansowanymi guzami T4 (w jednej z dwóch metod określania stopnia zaawansowania opisano niepewny stopień T4). Z eksperymentu wykluczano jednak niewielkie guzy T2, z korzystnymi cechami rokowniczymi. Do badania nie kwalifikowano pacjentów po radioterapii w obrębie miednicy w wywiadzie, z implantami gruczolu krokowego, węzłami chłonnoymi okołoaortalnymi lub miednicznymi  $\geq 1$  cm lub z cechami martwicy w węzle.

### Charakterystyka badanej populacji

W latach 1998-2002 leczeniu zgodnemu z protokołem poddano ogółem 100 pacjentów (62 mężczyzn i 38 kobiet). Do badania włączono trzech pacjentów z guzami w stopniu T2, na podstawie dużej objętości guza (zmiana okalająca i możliwe zajęcie węzłów okołoodbytnicznych, badanie EUS jest suboptymalne ze względu na zwężenie odbytnicy przez guz), 93 pacjentów z guzami w stopniu T3 i czterech pacjentów z wątpliwym stopniem T4 (naciek w obrębie ściany przedniej stwierdzono tylko w jednym z badań oceniających stopień zaawansowania klinicznego – EUS lub MR). Z badania wykluczono łącznie 32 pacjentów na podstawie następujących kryteriów: pacjenci z przerzutami (14 pacjentów), z guzami w stopniu T1-2 (dziewięciu pacjentów), z guzami o dużej objętości w stopniu T4 (sześciu pacjentów) i z guzami zwężającymi światło jelita (trzech pacjentów). Guzy były zlokalizowane w górnej trzeciej części odbytnicy (6/100), środkowej trzeciej (45/100) i dolnej trzeciej części (49/100) odbytnicy.

### Obserwacja pacjentów

Pacjentów obserwowano pod kątem ostrej toksyczności i oceniano pod względem odpowiedzi ze strony guza w badaniu palpacyjnym *per rectum*, wykonanym dwa tygodnie po zakończeniu brachyterapii. Tydzień przed zabiegiem chirurgicznym wykonano kontrolną EUS i rektosigmoidoskopię po brachyterapii. Jeśli przed brachyterapią u pacjenta stwierdzano podwyższone stężenie CEA, przeprowadzano również kontrolę tego parametru. Kliniczną toksyczność każdego pacjenta rejestrowano z zastosowaniem ogólnie przyjętych kryteriów oceny toksyczności według NCIC [13]. Po zakończeniu terapii oceniano pacjentów co trzy miesiące przez pierwsze dwa lata, na podstawie badania przedmiotowego obejmującego badanie *per rectum*, rektoskopię i badania krwi. Badania obrazowe (TK i MR) wykonywano w odstępach sześciu miesięcy, a w odstępach rocznych wykonywano zdjęcia RTG klatki piersiowej i kolonoskopię. W przypadku podejrzenia nawrotu wykonywano biopsję zmiany i komplet badań obrazowych w celu ponownego ustalenia stopnia zaawansowania choroby. Badanie zostało sprawdzone i zatwierdzone przez komisję etyczną i od każdego uczestnika uzyskano pisemną świadomą zgodę na udział w eksperymencie.



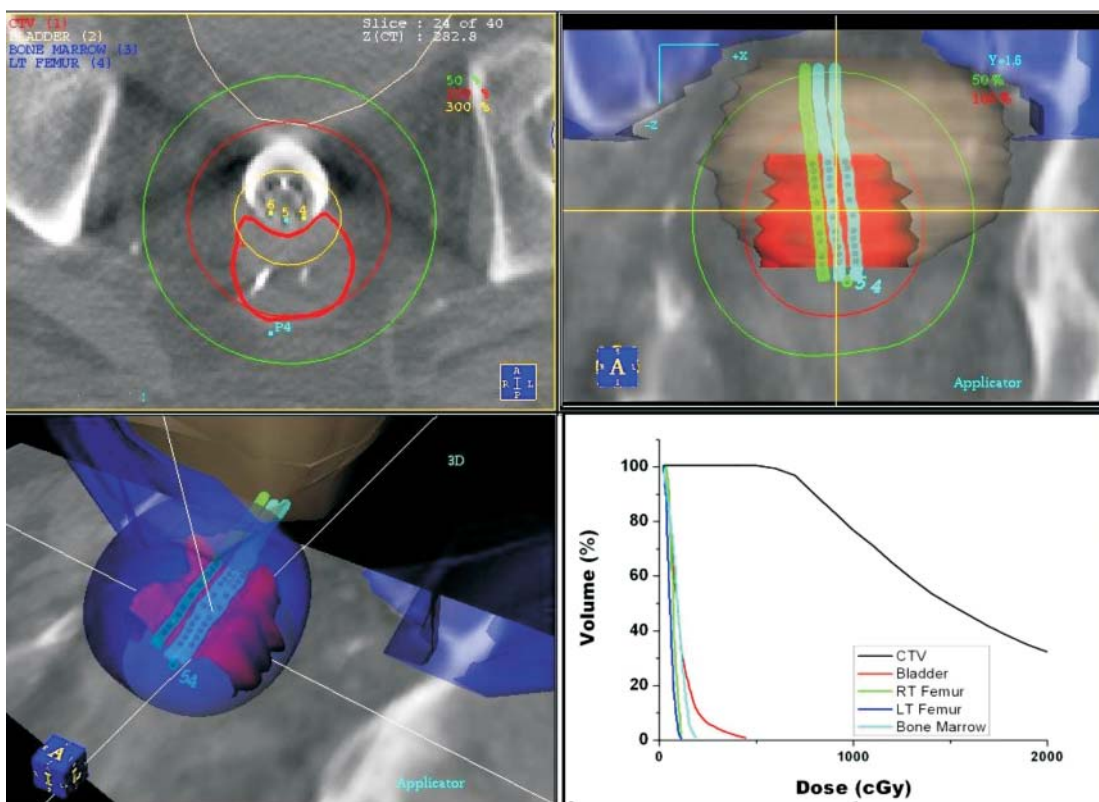
Ryc. 1. Obrysowana kliniczna objętość targetu (CTV) na przekroju TK, wykorzystana do planowania brachyterapii na podstawie informacji z badania MR

## Planowanie radioterapii

Szczegóły procedury planowania leczenia opisano we wcześniejszej pracy [14]. Aplikator endorektalny wprowadzano z użyciem środka nawilżającego przed badaniem TK, do odbytnicy pacjenta leżącego w pozycji embrionalnej na boku. Po wprowadzeniu aplikatora do światła odbytnicy wykonuje się badanie TK, obszaru od górnej jednej trzeciej uda do kilku cm powyżej końcówki aplikatora endorektalnego co 5 mm i z 5 mm grubością warstw. Po wykonaniu badania TK obrazy są przesyłane do stacji roboczej systemu planowania leczenia z możliwością przetwarzania obrazów metodą wirtualnej symulacji.

Następnie wprowadza się obrysy guza (GTV), dodatkowy obszar rozszerzony o mezorektum (zdefiniowany jako CTV), położenie prowadnic w aplikatorze i klipsów endorektalnych,

warstwa po warstwie (Ryc. 1). Klipsy wewnątrzodbytnicze, tak samo jak pierwsze pozycje postoju źródła (*first dwell position* (FDP)) są widoczne na cyfrowo zrekonstruowanych zdjęciach rentgenowskich DRR (*digitally reconstructed radiographs*) i służą jako punkty odniesienia w odtwarzaniu pozycji aplikatora, w codziennym leczeniu. DRRy muszą zostać utworzone jako zestaw płaszczyzn zrekonstruowanych na poziomie aplikatora, tak, aby używając linijki można było zmierzyć odległości między klipsami a FDP i skorygować położenie aplikatora. Rozkład izodod, jako wynik obliczenia rozkładu dawki na podstawie pozycji postoju i optymalizacji czasu postoju źródła, wykonano przy pomocy systemu planowania leczenia PLATO. Pozycje postoju są wyznaczone przez rozmiar wrysowanego targetu. Prowadnice, w których będzie poruszało się źródło wybiera się tak, aby tylko te, które znajdują się w bliskim sąsiedztwie guza,



Ryc. 2. Rozkład dawek w dwóch płaszczyznach głównych (górna lewa ilustracja: płaszczyzna poprzeczna, dolna prawa ilustracja: płaszczyzna czołowa), trójwymiarowa prezentacja rozkładu dawki (dolna lewa ilustracja). Dolna prawa ilustracja: DVH dla CTV (przepisana dawka 650 cGy) narządów i struktur krytycznych (pęcherza, główki kości udowych i szpiku kostnego)



zawierały aktywne pozycje postępu źródła. Po ustaleniu pozycji źródeł wykonuje się planowanie leczenia dla brachyterapii, z wykorzystaniem TK, tak, aby rozkład dawki w sposób pełni konformalny pokrywał *target* i ograniczył dawkę do bezpośrednio sąsiadujących tkanek, poza ścianą odbytnicy.

Na Rycinie 2 przedstawiono rozkład dawek w dwóch płaszczyznach głównych wokół dojamowego aplikatora o kształcie dopasowanym do lokalizacji nowotworu. Rycina 2 pokazuje zgodność rozkładu dawek z CTV w zastosowanej technice brachyterapii, którą ilustruje izodoza 100% odpowiadająca przepisanej dawce. Dodatkowo rycina przedstawia izodozy odpowiadające 50% i 300% przepisanej dawki. Prócz tego na tej samej rycinie zilustrowano dużą zgodność endorektalnej brachyterapii HDR, wyrażonej przez DVH (*dose volume histogram*) w odniesieniu do przepisanej dawki dla CTV i dla otaczających narządów krytycznych.

W przypadku pacjentów wymagających pooperacyjnej radioterapii z pól zewnętrznych, kliniczny *target* (*clinical target volume* – CTV) obejmuje węzły chłonne okołodobytnicze i węzły podbrzusza do wysokości S1/S2. W przypadku, gdy u pacjentów wykonywano niską resekcję przednią lub resekcję okrężnicy z odbytem, nie było potrzeby włączenia zwieracza odbytu i zespolenia do objętości leczonej, ponieważ łoża po guzie była leczona za pomocą brachyterapii. Planowanie leczenia wiązkami zewnętrznymi wykonuje się na podstawie fuzji obrazów TK, służących do planowania brachyterapii z obrazami uzyskanymi tą samą metodą do planowania radioterapii z pól zewnętrznych, w celu ustalenia wcześniej leczonej objętości za pomocą brachyterapii. Nowa planowana objętość napromieniania (*planning target volume* – PTV) rozpoczyna się 1 cm powyżej górnej granicy targetu dla brachyterapii, zaznaczonej górnymi klipsami.

## Radioterapia

Pacjentów leczono ambulatoryjnie dawką dzienną 6,5 Gy przez 4 kolejne dni. Zakres zabiegu chirurgicznego, który planowano przed leczeniem, wykonywano niezależnie od reakcji guza na brachyterapię. Wykonywano go w okresie od czterech do ośmiu tygodni od zakończenia brachyterapii. W razie potrzeby, po operacji stosowano radioterapię z pól zewnętrznych, przy użyciu mieszanej wiązki wysokoenergetycznych fotonów 6 MV i 18 MV, techniką trójpolową, albo metodą intensywnie modulowanej wiązki IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) [15], zależnie od ilości jelita cienkiego, znajdującej się w obszarze PTV. Dawkę 45 Gy podawano w 25 frakcjach na PTV, 4-6 tygodni po operacji, z zastosowaniem chemioterapii 5FU w dawce 225 mg/m<sup>2</sup> metodą ciągłej wlewki w trakcie napromieniania. Ewentualna późniejsza adiuwantowa chemioterapia z użyciem 5FU była zależna od decyzji lekarza onkologa.

## Wyniki

### Ostre odczyny

U wszystkich 100 pacjentów po 7-10 dniach od zakończenia leczenia obserwowano ostre zapalenie odbytnicy. U 99 pacjentów oceniono je jako powikłanie drugiego stopnia, a tylko jeden pacjent z zapaleniem odbytnicy trzeciego stopnia wymagał przetoczenia krwi. Nie wystąpiły żadne hospitalizacje z powodu toksyczności związanej z leczeniem.

### Operacje chirurgiczne

Dwóch pacjentów odmówiło poddania się planowanej brzusznej amputacji odbytnicy, ze względu na prawidłowo-

wy wynik badania EUS podczas ponownego określania stopnia zaawansowania klinicznego. Dwóch pacjentów zmarło przed operacją: jeden z powodu udaru mózgu, a drugi z powodu zawału serca. Operację TME wykonano u 30 pacjentów, a pozostałych 66 pacjentów poddano w okresie badania zabiegom operacyjnym w szpitalach rejonowych, wykonywanych przez chirurga ogólnego, bez przeszkolenia z TME. Wskaźnik zaobserwowanych nieszczelności zespołań pooperacyjnych wynosił 9% (5/45). Udział resekcji brzuszno-kroczykowych wynosił 53% (51/96), a wskaźnik zachowania zwieracza wynosił 47% (45/96). Jeśli chodzi o wynik badania preparatów pooperacyjnych, 29% guzów zakwalifikowano jako pT0N0-2, w 34% stwierdzono obecność resztkowego guza, a w 37% stwierdzono mikroogniska choroby resztkowej. Pooperacyjną uzupełniającą radioterapię z pól zewnętrznych i chemioterapię zastosowano u 27 z 31 pacjentów z zajęciami węzłami chłonnymi.

### Przeżycia i nawroty miejscowe

Średni okres obserwacji wynosi 65 miesięcy. Po pięciu latach względny (oparty na tablicach przeżycia) wskaźnik nawrotów miejscowych wynosił 5%, wskaźnik przeżycia bez objawów choroby wynosił 64%, a wskaźnik przeżycia ogólnego wynosił 68%.

## Omówienie wyników

W ramach poszukiwania sposobów leczenia wiążących się z mniejszymi skutkami ubocznymi niż obecny standard terapeutyczny, obowiązujący w Ameryce Północnej (radioterapia z pól zewnętrznych i chemioterapia), brachyterapia HDR stanowi obiecującą alternatywę. Jej zaletą jest możliwość dostarczenia wysokiej dawki promieniowania z szybkim jej spadkiem wokół *targetu*, w porównaniu do radioterapii z pól zewnętrznych. Dzięki temu oszczędza się prawidłowe tkanki, w szczególności jelito cienkie, ale także pęcherz, gruczoł krokowy i skórę.

Ograniczenia fizyczne, nieodłącznie związane z techniką brachyterapii, mają szereg zalet, w porównaniu do radioterapii z pól zewnętrznych. Dużo większą dawkę promieniowania można dostarczyć na guz (Ryc. 1), zmniejszając zapotrzebowanie na uczulające działanie chemioterapii. Dodatkowo uzyskuje się oszczędzenie tkanek położonych zewnątrz w stosunku do guza, wreszcie, ponieważ napromieniana objętość jest mniejsza niż w przypadku radioterapii z pól zewnętrznych, czas leczenia może być skrócony. Napromienianie guza i najbliższych okołodobytniczych węzłów chłonnych oraz nacieków do mezorektum wysoką dawką, aby uzyskać zmniejszenie stopnia zaawansowania/objętości nowotworu, prowadzi do sterylizacji komórek nowotworowych na obwodzie mezorektum i sprzyja wykonaniu operacji z zachowaniem zwieracza. Podczas operacji usuwa się resztkowe komórki guza i martwiczo zmienione tkanki. W związku z tym uzasadnione jest przypuszczenie, że późne odczyny popromienne ze strony prawidłowych tkanek będą mniejsze.

Zgodnie z oczekiwaniami, głównym objawem toksycznym związanym z omawianą strategią terapeutyczną było zapalenie odbytnicy, ale nie stwierdzono żadnych zgonów związanych z leczeniem. Jak już opisywano wcześniej [16], liczba powikłań chirurgicznych nie zwiększyła się, a nieszczelności zespolenia obserwowano na poziomie 9%. Najczęstszą trudnością związaną z operacją było zlokalizowanie pierwotnej łoża guza, ponieważ u dwóch trzecich pacjentów nie stwierdzano wyczuwalnego palpacyjnie guza resztkowego po brachyterapii. Obecnie chirurdzy mierzą dystalne marginesy guza podczas początkowej oceny lub, gdy guz znajduje się w dolnej jednej trzeciej odbytnicy, o wielkości marginesów decyduje się po starannym badaniu endoskopowym, poprzedzającym wykonanie zespolenia okrężniczo-odbytowego, z ochronną ileostomią.

Wskaźnik całkowitych odpowiedzi potwierdzonych patologicznie (pCR *pathological complete response*), wynoszący 29% (ypT0), był korzystny w porównaniu do odpowiedzi uzyskiwanych z zastosowaniem konwencjonalnej dawki 45 Gy w 25 frakcjach z chemioterapią lub bez [17-20], przy czym u 37% pacjentów stwierdzono kilka ognisk przetrwałych komórek.

Stwierdzono, że ocena stopnia regresji guza stanowi czynnik rokowniczy w przypadku pacjentów leczonych neoadiuwantową radioterapią i chemioterapią [17, 21-27]. Wiltshire i wsp. [18] wykazali korzyści ze zwiększenia dawki pod względem osiąganych odpowiedzi pCR: 134 pacjentów było leczonych w trzech grupach, otrzymujących po 40 Gy, 46 Gy i 50 Gy z chemioterapią 5FU w ciągłej wlewie; wskaźniki pCR wynosiły odpowiednio 15%, 23% i 33% ( $p=0,07$ ). Dwuletni względny wskaźnik przeżycia bez nawrotów miejscowych wynosił odpowiednio 72%, 90% i 89% ( $p=0,02$ ), wskaźnik dwuletniego przeżycia bez objawów choroby wynosił odpowiednio 62%, 84% i 78% ( $p=0,02$ ), a przeżycie ogólne wynosiło 72%, 94% i 92% ( $p=0,03$ ).

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że chemioterapia poprawia miejscową kontrolę nowotworu [19, 20]. Dodanie chemioterapii 5FU do przedoperacyjnej radioterapii powodowało zwiększenie wskaźnika pCR (yT0) z 4,3% do 14% w badaniu EORTC-22921 [19] i z 3,6% do 11,4% w badaniu FFCD-9203 [20], jednak ze zwiększeniem toksyczności stopnia 3. i 4.: z 2,7% w grupie leczonej wyłącznie radioterapią do 14,6% w grupie otrzymującej skojarzone leczenie z 5FU i radioterapię ( $p<0,05$ ) w badaniu FFCD-9203 [20]. W badaniu EORTC-22921 [19] wykazano również wzrost powikłań ze strony przewodu pokarmowego w stopniu  $\geq 2$  z 17,3% do 37,6% ( $p<0,001$ ).

W ostatnich latach dodanie schematów chemioterapii [19, 20, 28-36] do konwencjonalnej radioterapii lub hiperfrakcjonowanej radioterapii [32] doprowadziło do zwiększenia regresji całkowitej z 11% do 33% [18], ze zwiększeniem toksyczności stopnia 3. i 4., wahającej się od 29% [32-36] do 57% [28, 35]. Niejasne pozostaje, czy ten wykładniczy wzrost obciążenia toksycznością związaną z leczeniem jest usprawiedliwiony w dobie operacji TME. Dzięki przedoperacyjnej DREBT można uzyskać wyso-

Tab. I. Porównawcze wskaźniki eliminacji guzów według wariantów leczenia

Wariant leczenia	ypT0 (TG3)	TG2 z mikroogniskami
Wyłącznie XRT	3,7%	19%
TK-XRT	8-12%	15%
Brachyterapia HDR (Montreal)	29%	37%

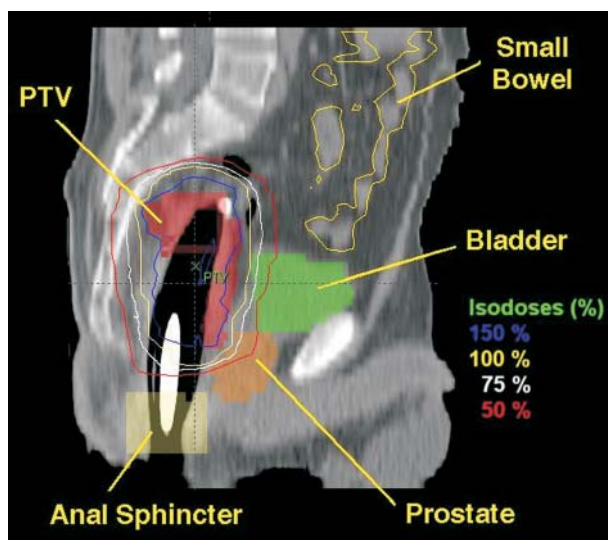
ki wskaźnik regresji guzów; 29% ypT0 czy TG3 (zgodnie z Ryan Regression classification) oraz 37% mniej resztkowych mikroognisk (TG2) może być osiągnięte przy 1% zapalenia odbytnicy stopnia 3. (Tab. I). Wyniki te są zdecydowanie korzystniejsze w porównaniu z naszym standardowym podejściem, a ponadto zmniejszają koszty leczenia samego nowotworu oraz koszty leczenia związanego z toksycznością stosowanych procedur terapeutycznych.

Uzyskany wskaźnik nawrotów, wynoszący 5% w okresie obserwacji, którego średnia wynosiła 65 miesięcy, jest istotny, biorąc pod uwagę fakt, że w opisywanym badaniu tylko 30% resekcji wykonano metodą TME, a 66% w ramach operacji konwencjonalnych. Miejscowy nawrót w łożu guza stwierdzono u czterech pacjentów. Dwóch z tych pacjentów zostało poddanych pooperacyjnej radioterapii z pól zewnętrznych, z uzupełniającą chemioterapią. U jednego pacjenta uogólniony nawrót pojawił się przed nawrotem miejscowym, a u innego uczestnika badania wystąpił po nawrocie miejscowym. U dwóch innych pacjentów doszło do nawrotu wyłącznie po HDREBT. Jeden z nich miał guz w miejscu zespolenia, udokumentowany miesiąc po operacji, a u drugiego pacjenta doszło do nawrotu w obrębie węzłów chłonnych pachwinowych i biodrowych zewnętrznych.

W przeciwieństwie do innych badań wykluczono z opisywanego eksperymentu pacjentów z:

- (1) guzami zwięzającymi światło jelita, niemożliwymi do oceny metodą EUS (trzech pacjentów), ze względu na ograniczenia techniczne, związane z wprowadzeniem aplikatora;
- (2) guzami o dużej objętości T4 (sześciu pacjentów);
- (3) niewielkimi zmianami T1 i T2 (dziewięciu pacjentów);
- (4) zajęciem węzłów przyaortalnych lub z wysoce podejrzanymi węzłami miednicy (martwiczymi lub o objętości  $\geq 1,5$  cm). Niemniej jednak w badanej grupie pacjentów stwierdzano guzy o dużej objętości (49% uczestników badania miało guzy  $\geq 5$  cm) i 94% guzów było ograniczonych do pierwszych 10 cm od zewnętrznego otworu odbytu.

Zdecydowano się na zastosowanie pooperacyjnej radioterapii z pól zewnętrznych z równoczesną chemioterapią, zgodnie z zaleceniami NIH, u tych pacjentów, u których udokumentowano zajęcie węzłów chłonnych w preparacie pooperacyjnym, przekazany do badania histopatologicznego [37]. Nie jest jasne, czy jest to potrzebne, czy nie, ponieważ obserwowano 68% wskaźnik uogólnionych nawrotów w tej podgrupie pacjentów. Średnia dawka na guza wynosiła w naszej serii 40 Gy



Ryc. 3. Rozkład dawek w płaszczyźnie strzałkowej w endorektalnej brachyterapii. (PTV – target, small bowel – jelito cienkie, bladder – pęcherz, prostate – gruczoł krokowy, anal sphincter – zwieracz odbytu)

w czterech frakcjach przez tydzień; wynikało to z prawa odwrotności kwadratów (Ryc. 3), i przyczyniło się do uzyskania niskiego wskaźnika nawrotów. Jest to zgodne z doniesieniem Glimeliusa i wsp. [38], którzy wykazali zależność dawka-odpowiedź pomiędzy dawką promieniowania, a zmniejszeniem liczby nawrotów miejscowych.

## Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że brachyterapia endorektalna o wysokiej mocy dawki stanowi skuteczną alternatywę terapeutyczną, prowadzącą do zmniejszenia wielkości nowotworu/obniżenia stopnia zaawansowania u pacjentów z operacyjnym rakiem odbytnicy i ma względnie korzystny wpływ na częstość i stopień występujących powikłań. Nasze wyniki potwierdzają stosunkowo niewielki wpływ przerzutów do węzłów miednicy na częstość nawrotów miejscowych, w porównaniu do udziału łoża guza w miejscowych niepowodzeniach leczenia. Na tym etapie pożądane byłoby przeprowadzenie badania fazy III.

**Slobodan Devic PhD**  
McGill University Health Centre  
1650 Cedar Avenue  
Montreal, Quebec  
Canada H3G 1A4  
devic@medphys.mcgill.ca

## References

1. Heald RJ. The holy plane of rectal surgery. *J R Soc Med* 1988; 81: 503.
2. Heald R, Moran B, Ryall R i wsp. Rectal Cancer. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-9.
3. Enker W, Thaler H, Cranor M i wsp. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 335-46.
4. Enker WE. Total mesorectal excision with sphincter and autonomic nerve preservation in the treatment of rectal cancer. *Curr Tech Gen Surg* 1996; 5: 1-8.
5. Macfarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341: 457-60.
6. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE i wsp. Effects of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 2000; 356: 93-6.
7. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Changing strategy for rectal cancer associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999; 86: 379-84.
8. Merchant N, Guillem J, Paty P i wsp. T3N0 rectal cancer: results following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 642-47.
9. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID i wsp. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
10. Camma C, Giunta M, Fiorica F i wsp. Preoperative Radiotherapy for resectable rectal cancer. *JAMA* 2000; 284: 1008-15.
11. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001; 358: 1291-1304.
12. Sobin LH, Wittekind C. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. Wyd. 5. New York: Wiley; 1997, 66-9.
13. National Cancer Institute. *Common Toxicity Criteria*. version 2.0 September 1998.
14. Vuong T, Devic S, Moftah B i wsp. High dose rate endorectal brachytherapy in the treatment of locally advanced rectal carcinoma: technical aspects. *Brachytherapy* 2005; 4: 230-5.
15. Patel S, Vuong T, Ballivy O i wsp. Phase II trial of pelvic intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy for patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60, suppl.1: S424, 2150.
16. Vuong T, Belliveau P, Michel R i wsp. Conformal preoperative endorectal brachytherapy treatment for locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1486-95.
17. Sauer C, Martus P, Papadopoulos T i wsp. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemo-radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8688-96.
18. Wiltshire K, Ward IG, Swallow C i wsp. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: effect of dose escalation on pathological complete response, local recurrence-free survival, disease free survival and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 709-16.
19. Bosset JF, Collette L, Calais G i wsp. Chemotherapy with preoperative Radiotherapy in rectal cancer. *New Eng J Med* 2006; 355: 1114-23.
20. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F i wsp. Preoperative radiotherapy with or without concurrent Fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC9-9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-5.
21. Berger C, De Muret A, Garaud P i wsp. Preoperative radiotherapy for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor density (RTCD): prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 619-27.
22. Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E i wsp. Prognostic implications of downstaging following radiation therapy for operable T3-4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 935-41.
23. Janjan N, Abbruzzese J, Pazdur R i wsp. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51: 153-60.
24. Modiuddin M, Hayne M, Regine W i wsp. Prognostic significance of post-chemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1075-80.
25. Valentini V, Coco C, Picciocchi A i wsp. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 664-74.
26. Brown C, Ternent C, Thorson A i wsp. Response to preoperative chemoradiation in stage II and III rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1189-93.

27. Garcia-Aiguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P i wsp. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 298-304.
28. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E i wsp. Randomized phase II study of neoadjuvant combined chemoradiation for distal rectal cancer. Radiation Therapy Oncology Group trial-0012. *J Clin Oncol* 2006; 24: 650-55.
29. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C i wsp. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high dose radiation and oxaliplatin-containing regimen. The Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1119-24.
30. Rodel C, Grabenbauer G, Papadopoulos T i wsp. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3098-104.
31. Mehta V, Cho C, Ford J i wsp. Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-Fluorouracil, and weekly CPT-11 followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys* 2003; 55: 132-7.
32. Read T, McNevin M, Gross E i wsp. Neo-adjuvant therapy for adenocarcinoma of the rectum: tumor response and acute toxicity. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 513-22.
33. Ooi B, Tjandra J, Green M. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 403-18.
34. Myerson R, Picus J, Read T. Combining chemotherapy with radiation in the adjuvant care of rectal cancer: morbidity of treatment and its impact on management decisions. *Perspect Colon Rect Surg* 2000; 12: 113-29.
35. Navarro M, Dotor E, Rivera F i wsp. A phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly Irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-Fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys* 2006; 66: 201-5.
36. Ryan D, Niedzwiecki D, Hollis D i wsp. Phase I/II study of preoperative Oxaliplatin, Fluorouracil, and external beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer. Cancer & Leukemia Group B-89901. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2557-62.
37. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
38. Glimelius B, Isacson U, Jung B i wsp. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose response effect favouring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 281-7.

Otrzymano: 10 listopada 2007 r.

Przyjęto do druku: 12 stycznia 2008 r.