

## Znaczenie kliniczne interwału czasowego pomiędzy przedoperacyjną radioterapią 25 Gy a zabiegiem operacyjnym w leczeniu raka odbytnicy

Piotr Richter<sup>1</sup>, Radosław Pach<sup>1</sup>, Teresa Kowalska<sup>2</sup>,  
Janusz Pawłęga<sup>3</sup>, Jan Kulig<sup>1</sup>, Tadeusz Popiela<sup>1</sup>

*Wstęp.* Współczesne podejście do leczenia miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy obejmuje przedoperacyjną radioterapię i radykalną resekcję guza. Udowodniono pozytywny wpływ napromieniania przedoperacyjnego na wyniki leczenia chorych. Celem niniejszej pracy była ocena, czy interwał czasowy między zakończeniem radioterapii i zabiegiem operacyjnym wpływa na zmniejszenie wielkości i stopnia zaawansowania guza w momencie zabiegu, na odsetek zabiegów oszczędzających zwieracze i odsetek zabiegów radykalnych (R0).

*Materiał i metody.* Analizie poddano grupę 119 chorych, którzy otrzymali radioterapię 25 Gy w 5 frakcjach w ciągu 5 dni jako leczenie neoadiuwantowe w latach 1999-2003. Chorzy zostali podzieleni na 2 grupy: grupę A obejmującą 71 pacjentów operowanych 4-5 tygodni od zakończenia radioterapii i grupę B obejmującą 48 chorych operowanych po 7-10 dniach od zakończenia radioterapii. Obie analizowane grupy porównywano pod względem klinicznego i histopatologicznego zaawansowania raka odbytnicy, lokalizacji guza, odsetka chorych ze zmniejszeniem wielkości i stopnia zaawansowania guza po radioterapii, rodzaju zabiegu operacyjnego, odsetka zabiegów oszczędzających zwieracze, czasu wolnego od wznowy i rodzaju wznowy.

*Wyniki.* Analiza odpowiedzi guza na radioterapię przedoperacyjną wykazała zmniejszenie stopnia zaawansowania nowotworu u 33 pacjentów (46,5%) w grupie A i u 6 pacjentów (12,5%) w grupie B. Jedynie zmniejszenie wielkości guza stwierdzono u 16 pacjentów (22,5%) w grupie A i u 4 pacjentów (8,3%) w grupie B. Odsetek chorych z obniżeniem stopnia zaawansowania nowotworu ( $p=0,0001$ ) i zmniejszeniem wielkości guza ( $p=0,042$ ) oraz odsetek zabiegów radykalnych (R0,  $p=0,047$ ) był większy w grupie z dłuższym interwałem czasowym między zakończeniem radioterapii i zabiegiem operacyjnym. Odsetek zabiegów oszczędzających zwieracze był podobny w obu analizowanych grupach ( $p=0,732$ ).

*Podsumowanie.* Wydłużenie interwału czasowego między radioterapią i leczeniem chirurgicznym powoduje istotne zmniejszenie wielkości i stopnia zaawansowania nowotworu odbytnicy, a także zwiększenie odsetka zabiegów radykalnych (R0).

### The clinical value of the time interval between neoadjuvant radiotherapy 25 Gy and surgery in the treatment of rectal cancer

*Background and purpose.* The contemporary approach to treatment of locally advanced rectal carcinoma consists of neoadjuvant radiotherapy and radical tumor resection. Proven efficacy of preoperative treatment influenced the long-term results and increased the number of sphincter-preserving operations. We performed a randomized clinical trial to assess whether the time interval between neoadjuvant radiotherapy and surgery influences the downstaging and downsizing rate, number of sphincter preserving operations and number of radical (R0) operations.

*Patients and methods.* The group analysed in this study consisted of 119 patients, who received neoadjuvant radiotherapy in a dose of 25 Gy in 5 fractions during 5 days and were operated on in the I Department of Surgery in Cracow between 1999 and 2003. These patients were randomly divided into two groups: group A comprising 71 patients, who received surgery 4-5 weeks after radiotherapy, and group B comprising 48 patients, who were treated operatively 7-10 days after

<sup>1</sup> I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej Collegium Medicum UJ w Krakowie

<sup>2</sup> Oddział Teleradioterapii Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie

<sup>3</sup> Klinika Onkologii Collegium Medicum UJ w Krakowie

completing radiotherapy. Clinical and histological staging, tumour localisation, downstaging and downsizing rate, type of resection, sphincter preserving procedure rates and recurrence rates were compared between the two analysed groups.

**Results.** In the group treated by neoadjuvant radiotherapy (25 Gy) and operatively after 4-5 weeks downstaging was observed in 33 (46.5%) patients. In this group sphincter-preserving operations were performed in 48 (67.7%) patients. In group B downstaging was observed in 6 (12.5%) patients and sphincter-preserving operations were performed in 31 (64.6%) patients. Only downsizing was achieved in 16 patients (22.5%) in group A and in 4 patients (8.3%) in group B. The downstaging and downsizing ratio was significantly higher in the group with a longer time-interval between radiotherapy and surgery ( $p=0.0001$  and  $p=0.042$  respectively). The sphincter preserving procedure rate was similar in both the analyzed groups ( $p=0.732$ ).

**Conclusions.** The long interval (4-5 weeks) between preoperative radiotherapy (25 Gy/5 days) and surgical treatment results in higher rate of downstaging, downsizing and R0 – resections.

**Słowa kluczowe:** rak odbytnicy, przedoperacyjna radioterapia, zabiegi oszczędzające zwieracze, obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu

**Key words:** rectal cancer, preoperative radiotherapy, sphincter preservation, downstaging

## Wstęp

Rak jelita grubego jest znaczącą przyczyną zgonów z powodu nowotworów przewodu pokarmowego w Europie. U większości chorych leczonych w ośrodkach referencyjnych nowotwór zlokalizowany jest w odbytnicy. Odsetek wznów miejscowych po leczeniu chirurgicznym przed wprowadzeniem techniki całkowitego wycięcia mezorektum wahał się od 20% do 50% [1]. Udowodniono, że przedoperacyjna radioterapia wpływa na zmniejszenie odsetka wznów miejscowych i prawdopodobnie poprawia odległe wyniki leczenia. Nie stwierdzono jednak wzrostu odsetka zabiegów oszczędzających zwieracze u chorych po radioterapii przedoperacyjnej [2, 3].

Nadal pojawiają się argumenty przeciwko stosowaniu przedoperacyjnej radioterapii. Całkowite wycięcie mezorektum (TME) jest obecnie standardem leczenia chirurgicznego raka odbytnicy i wiąże się z niskim odsetkiem wznów miejscowych (6%) [4]. Ponadto po radioterapii mogą występować techniczne trudności podczas zabiegu, większa może być również liczba powikłań w okresie okołoperacyjnym [5]. Przy współcześnie stosowanych technikach napromieniania nie stwierdza się zwiększonego odsetka powikłań ani śmiertelności w okresie okołoperacyjnym [6].

Celem niniejszej pracy jest porównanie dwóch modeli leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy: radioterapia przedoperacyjna 25 Gy w 5 frakcjach była stosowana w okresie 7-10 dni lub 4-5 tygodni przed leczeniem operacyjnym (TME). Oceniano, czy interwał czasowy między zakończeniem radioterapii i leczeniem chirurgicznym wpływał na zmniejszenie wielkości (*downsizing*) i stopnia zaawansowania guza (*downstaging*), na odsetek zabiegów oszczędzających zwieracze i odsetek operacji radykalnych (R0). Wszyscy pacjenci zostali szczegółowo poinformowani o rodzaju badania i wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

## Materiał i metody

Grupa chorych analizowana w niniejszej pracy obejmuje 119 chorych, którzy otrzymali radioterapię 25 Gy w 5 frakcjach

w ciągu 5 dni, a następnie byli operowani w I Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej w Krakowie w okresie od roku 1999 do roku 2003. Chorzy zostali podzieleni na 2 grupy: grupę A obejmującą 71 pacjentów operowanych 4-5 tygodni po zakończeniu radioterapii i grupę B obejmującą 48 chorych operowanych po 7-10 dniach od zakończenia radioterapii. Chorzy byli przydzieleni do jednej z dwóch grup na podstawie wygenerowanych komputerowo list randomizacyjnych. Wszyscy chorzy poddani radioterapii byli leczeni zgodnie z wynikami randomizacji. Analiza była wykonana zgodnie z wynikiem randomizacji (*intention to treat analysis*). Spośród chorych zrandomizowanych do leczenia operacyjnego po 7-10 dniach od zakończenia radioterapii u 6 chorych nie wykonano napromieniania: u 2 chorych ze względu na wystąpienie objawów niedrożności i konieczność operacji przed rozpoczęciem napromieniania, u 3 chorych ze względu na brak możliwości rozpoczęcia radioterapii w okresie do 14 dni od randomizacji, jeden chory wycofał zgodę na udział w badaniu przed rozpoczęciem radioterapii.

Wszyscy pacjenci zostali poddani przedoperacyjnej radioterapii w Oddziale Teleradioterapii Centrum Onkologii w Krakowie i otrzymali zaplanowaną dawkę promieniowania (25 Gy w 5 frakcjach). Wykorzystywano planowanie 3D. Stosowano promieniowanie z akceleratora o energii 6 MV oraz technikę 3-polową (pole tylne i dwa pola boczne sklinowane). Dawkę specyfikowano na przecięciu wiązek. Obszar napromieniania obejmował 2/3 tylne miednicy do wysokości wzgórka łonowego (guz pierwotny, mezorektum, węzły chłonne biodrowe wspólne, biodrowe wewnętrzne i zewnętrzne). Granica górna pola tylnego znajdowała się 1 cm powyżej wzgórka łonowego; granica dolna zawsze obejmowała dolny brzeg mezorektum z marginesem 1 cm (w przypadkach guzów położonych powyżej 5 cm od brzegu odbytu) lub margines 3 cm poniżej dolnego brzegu guza (w przypadkach guzów położonych poniżej 5 cm od brzegu odbytu); granice boczne znajdowały się w odległości 1 cm w bok od wchodu miednicy. Granica tylna pola bocznego znajdowała się 1,5 cm od wewnętrznej krawędzi kości krzyżowej; granicę przednią stanowiła wewnętrzna krawędź spojenia łonowego; granice: górna i dolna pół bocznych były takie same, jak pola tylnego. Jakość radioterapii była oceniana poprzez porównanie zdjęć portalowych (wykonywanych w pierwszym dniu leczenia) ze zdjęciami z symulatora. Planowane warunki geometryczne przyszłej radioterapii były ustalane podczas symulacji pod kontrolą monitora telewizyjnego. Geometria guza w danym dniu terapii była zapisywana w postaci zdjęć portalowych dzięki tzw. systemowi wizualizacji pola. Różnice przekraczające 5 mm (w zakresie położenia osłon i punktu centralnego) były korygowane, a następnie wykonywano nowe zdjęcie portalowe.

Kryteria włączenia do badania obejmowały: raka odbytnicy w stopniu II lub III według UICC, zlokalizowanego 0-12 cm od brzegu odbytu i brak przeciwwskazań do radioterapii. Pacjenci

z przebytą chorobą nowotworową w wywiadzie, po radioterapii z innego powodu i nie wyrażający zgody na wykonywanie badań kontrolnych po zabiegu byli wykluczeni z badania. Radioterapii nie wykonywano w przypadku awarii sprzętu lub braku możliwości rozpoczęcia napromieniania w okresie 14 dni od rozpoznania raka. Kliniczny stopień zaawansowania nowotworu (cTNM) był ustalany na podstawie badania *per rectum*, rektoskopii, badania ultrasonograficznego jamy brzusznej, zdjęcia RTG klatki piersiowej, endorektalnej ultrasonografii (ERUS) oraz tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy (CT). Stopień zaawansowania histopatologicznego był określany po radioterapii i zabiegu operacyjnym na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego (ypTNM). Obniżenie stopnia zaawansowania guza nowotworowego stwierdzano, gdy stopień zaawansowania po radioterapii (ypTNM) był niższy niż przed napromienianiem (cTNM). Zmniejszenie wielkości guza stwierdzano, gdy średnica guza po radioterapii była przynajmniej o 1/3 mniejsza niż przed napromienianiem (ocena w rektoskopii i ERUS) i nie stwierdzano zmniejszenia stopnia zaawansowania guza według kryteriów UICC.

Wiek pacjentów wahał się od 26 do 92 lat (średnio 61 lat), stosunek mężczyźni/kobiety wynosił 1,2. Zabiegi operacyjne były wykonywane przez ten sam zespół chirurgów (przeszkolonych w zakresie techniki TME), a technika całkowitego wycięcia mezorektum była standardowym postępowaniem. U chorych po przedniej i przedniej niskiej resekcji odbytnicy nie wykonywano obarczającej kolostomii. Do zabiegów oszczędzających zwieracze zaliczano przednią i przednią niską resekcję odbytnicy oraz miejscowe wycięcie nowotworu. Zabieg Hartmanna nie był uwzględniany w grupie zabiegów oszczędzających zwieracze.

Dwie analizowane grupy chorych porównywano pod względem klinicznego oraz histopatologicznego zaawansowania raka odbytnicy, odsetka chorych ze zmniejszeniem stopnia zaawansowania i wielkości nowotworu, rodzaju zabiegu operacyjnego, odsetka zabiegów oszczędzających zwieracze, lokalizacji guza i rodzaju wznowy. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: zmniejszenie stopnia zaawansowania guza i wielkości guza po radioterapii, odsetek radykalnych zabiegów (R0) i odsetek zabiegów oszczędzających zwieracze. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek wznów miejscowych i systemowych, odsetek zabiegów R1 i R2 według klasyfikacji Hermanka.

Wszyscy operowani pacjenci mieli wykonywane badania kontrolne co 6 miesięcy po zabiegu celem wykrycia wznowy miejscowej lub systemowej. W ramach badań kontrolnych wykonywano: zdjęcie RTG klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, endorektalną ultrasonografię, rektosko-

pię oraz w wybranych przypadkach tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy.

Obie analizowane grupy były jednorodne pod względem wieku, płci, lokalizacji guza i klinicznego zaawansowania nowotworu przed radioterapią (Tab. I).

Różnice pomiędzy zmiennymi kategorycznymi były analizowane za pomocą testu  $\chi^2$ , wartość  $p < 0,05$  była uważana za istotną statystycznie. Test  $\chi^2$  był wykorzystywany do porównania odsetka chorych ze zmniejszeniem stopnia zaawansowania i wielkości guza pomiędzy analizowanymi grupami, odsetka zabiegów R0 i zabiegów oszczędzających zwieracze, a także odsetka wznów. Do porównania liczby chorych w stopniu ypT1-T4 oraz I-IV UICC po zabiegu operacyjnym zastosowano dokładny test Fishera. Założono, że odsetek chorych ze zmniejszeniem stopnia zaawansowania nowotworu nie powinien przekraczać 10% w grupie chorych operowanych 7-10 dni po radioterapii i 40% w grupie operowanych po 4-5 tygodniach. Przy ustalaniu mocy testu na 90% do wykrycia istotnej statystycznie różnicy ( $p = 0,05$ , test dwustronny), każda z analizowanych grup powinna zawierać 42 pacjentów. Warunek ten został spełniony w niniejszej pracy.

## Wyniki

Stopień histopatologicznego zaawansowania raka odbytnicy w obu grupach przedstawiono w Tabeli II. Analiza odpowiedzi guza na radioterapię przedoperacyjną wykazała zmniejszenie stopnia zaawansowania nowotworu u 33 pacjentów (46,5%) w grupie A i u 6 pacjentów (12,5%) w grupie B. Jedynie zmniejszenie wielkości guza stwierdzono u 16 pacjentów (22,5%) w grupie A i u 4 pacjentów (8,3%) w grupie B. Odsetek chorych z obniżeniem stopnia zaawansowania nowotworu i zmniejszeniem wielkości guza był większy w grupie z dłuższym interwałem czasowym między zakończeniem radioterapii i zabiegiem operacyjnym (Tab. III). Obserwowano klinicznie znaczne zmniejszenie wymiarów guza pierwotnego, w tym całkowitą odpowiedź (ocena histopatologiczna) z zaniknięciem zmiany nowotworowej (u dwóch chorych,

Tab. I. Charakterystyka badanych grup chorych

	Grupa A 25Gy/4-5 tygodni	Grupa B 25 Gy/7-10 dni
Liczba chorych	71	48
Wiek	60,5 (26-89)	61,1 (31-92)
Kobiety	34 (48%)	20 (42%)
Mężczyźni	37 (52%)	28 (58%)
Zaawansowanie kliniczne:		
cT2	3 (4,2%)	5 (10,4%)
cT3	60 (84,5%)	40 (83,3%)
cT4	8 (11,3%)	3 (6,3%)
cN+	15 (21,1%)	17 (35,4%)
cN-	56 (78,9%)	31 (64,6%)
Lokalizacja guza odbytnicy:		
część środkowa	39 (55%)	26 (54%)
część dolna	32 (45%)	22 (46%)

Tab. II. Histopatologiczne zaawansowanie raka odbytnicy u chorych leczonych z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii 25 Gy

	25 Gy/4-5 tygodni N=71	25 Gy/7-10 dni N=48	p (test Fishera)
ypT0	2 (2,8%)	0 (0%)	0,354
ypT1	5 (7%)	3 (6,3%)	0,371
ypT2	22 (31%)	11 (22,9%)	0,226
ypT3	33 (46,5%)	25 (52,1%)	0,340
ypT4	9 (12,7%)	9 (18,7%)	0,257
ypN+	21 (29,6%)	21 (43,7%)	0,082
ypN-	50 (70,4%)	27 (56,2%)	0,082
UICC 0	2 (2,8%)	0	0,354
UICC I	22 (31%)	10 (20,8%)	0,155
UICC II	23 (32,4%)	12 (25%)	0,255
UICC III	19 (26,8%)	23 (47,9%)	0,020
UICC IV	5 (7%)	3 (6,3%)	0,588

**Tab. III. Obniżenie stopnia zaawansowania i wielkości guza, liczba zabiegów oszczędzających zwieracze i zabiegów radykalnych (R0) u chorych po neoadiuwantowej radioterapii 25 Gy**

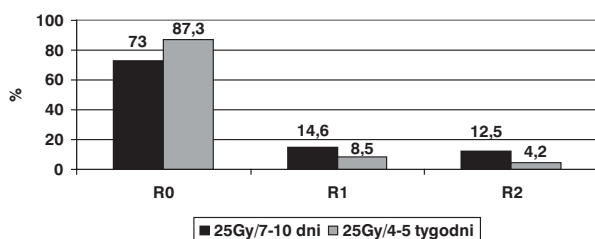
	25Gy/4-5 tygodni	25 Gy/7-10 dni	p
Obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu	33 (46,5%)	6 (12,5%)	0,0001
Zmniejszenie wielkości guza	16 (22,5%)	4 (8,3%)	0,042
Zabiegi oszczędzające zwieracze	48 (67,7%)	31 (64,6%)	0,732
Resekcje R0	62 (87,3%)	35 (73,0%)	0,047

tj. 2,8%). Obserwacje kliniczne (wielkość guza resektowanego) pokrywały się z odpowiedzią na radioterapię, ocenianą na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego (głębokość naciekania ściany odbytnicy i obecność przerzutów do węzłów chłonnych).

W grupie A i B kliniczne zaawansowanie nowotworu przed zabiegiem operacyjnym było podobne (guzy o zaawansowaniu T3/T4 odpowiednio w 95,8% i 89,6%,  $p=0,186$ ). W grupie z krótkim interwałem czasowym między radioterapią i leczeniem chirurgicznym stwierdzono większą liczbę zaawansowanych guzów (T3/T4) w badaniu histopatologicznym (71,8% vs. 59,2%, różnica nie była istotna statystycznie,  $p=0,193$ ). W grupie chorych operowanych 7-10 dni od zakończenia radioterapii stwierdzono większą liczbę guzów w III stopniu zaawansowania według UICC (odpowiednio 47,9% vs. 26,8%,  $p = 0,02$ ).

U wszystkich chorych poddanych analizie wykonano resekcję guza. Odsetek zabiegów radykalnych (R0) wynosił w grupie A 87,3%, a w grupie B 73% ( $p=0,047$ ). W grupie A wykonano mniej zabiegów R1 i R2 (Ryc. 1). Odsetek zabiegów oszczędzających zwieracze był podobny w obu analizowanych grupach: w grupie A – 67,7% (48 chorych), w grupie B – 64,6% (31 chorych).

W całej analizowanej grupie chorych nie obserwowano ubocznych objawów radioterapii. Nie stwierdzono również typowych zmian poradiacyjnych śródoperacyjnie (takich jak zwłóknienie i obrzęk tkanek, zwężenie moczowodu etc.). Jeden przypadek śródoperacyjnej perforacji guza był związany raczej z działaniem chirurga niż z uszkodzeniem tkanek po radioterapii. Dwa przypadki dehiscencji zespolenia były spowodowane niedokrwieeniem, nie związanym z napromienianiem. Nie stwierdzono różnic w zakresie powikłań chirurgicznych w obu analizowanych grupach.



**Ryc. 1.** Radykalność resekcji (klasyfikacja R wg Hermanka) u 119 chorych po przedoperacyjnej radioterapii 25 Gy

W trakcie badań kontrolnych po zabiegu (średni czas obserwacji 20 miesięcy) przerzuty odległe stwierdzono u 8 pacjentów (6,7%), wznowę miejscową u 2 chorych (1,7%), a u 1 pacjenta (0,8%) rozpoznano jednocześnie wznowę miejscową i systemową. Nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku wznów między grupami A i B. U 2 chorych ze wznową guz pierwotny był dobrze zróżnicowany, u 7 wykazywał pośredni stopień zróżnicowania, a u 2 pacjentów stwierdzono śluzotwórczy typ raka. U 4 chorych ze wznową (36,4%) guz był w II stopniu zaawansowania według UICC, u pozostałych 7 chorych (63,6%) stwierdzono III stopień zaawansowania nowotworu.

## Omówienie

Dotychczas nie opracowano jednolitego standardu leczenia chorych z rakiem odbytnicy. Istniejące modele leczenia różnią się w aspekcie dawki i czasu trwania radioterapii oraz dodatkowej chemioterapii. Wielu autorów podkreśla lepsze wyniki leczenia przedoperacyjnego. Leczenie skojarzone umożliwia zmniejszenie odsetka wznów miejscowych [7-9], zwiększenie odsetka zabiegów oszczędzających zwieracze [3, 10] i zmniejszenie zaawansowania guza nowotworowego [9-11]. Wpływ przedoperacyjnej radioterapii na przeżycia odległe i przeżycia wolne od choroby jest nadal niepewny. W niektórych pracach wykazano niewielki wpływ radioterapii na odległe wyniki leczenia [12]. Zróżnicowane wyniki badań klinicznych mogą być związane z różnymi stopniami zaawansowania raka odbytnicy u chorych włączanych do badań, a także z różnymi modelami stosowanej radioterapii. Najczęściej stosowane modele napromieniania obejmują: dawkę 45-55 Gy podawaną w ciągu 5 tygodni oraz dawkę 25 Gy podawaną w ciągu 5-7 dni. Pacjenci są kwalifikowani do zabiegu po 4-6 tygodniach (dawka 45-55 Gy) lub po 1 tygodniu od zakończenia radioterapii (dawka 25 Gy). Dłuższy interwał czasowy między zakończeniem napromieniania i leczeniem operacyjnym wpływa na zmniejszenie stopnia zaawansowania i wymiarów guza. W niniejszej pracy odsetek chorych z obniżeniem stopnia zaawansowania nowotworu i zmniejszeniem wielkości guza był oceniany u chorych po krótkiej przedoperacyjnej radioterapii (dawka 25 Gy/5 dni), którzy byli operowani po 7-10 dniach lub 4-5 tygodniach od zakończenia radioterapii. Uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie wymiarów i stopnia zaawansowania nowotworu. Odsetek chorych z obniżeniem stopnia zaawansowania nowotworu po

7-10 dniach od zakończenia radioterapii wynosił jedynie 12,5%. W pracy opublikowanej w 2001 roku nie stwierdzono zmniejszenia stopnia zaawansowania nowotworu w okresie do 10 dni od rozpoczęcia (a nie od zakończenia) radioterapii [13]. Pojedyncze przypadki zmniejszenia zaawansowania nowotworu, uzyskane w niniejszej pracy po krótkim interwale czasowym, mogą wynikać z faktu oceny zaawansowania guza w okresie późniejszym niż w cytowanej powyżej pracy. Bouzourene H. w pracy opublikowanej w 2002 roku [14] podaje zmniejszenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy u 43% ze 102 chorych leczonych neoadiuwantową radioterapią w dawce 41,6 Gy w 26 frakcjach podawanych w ciągu 2,5 tygodnia – interwał czasowy między zakończeniem radioterapii i zabiegiem operacyjnym wynosił zwykle 6 dni. Ten wynik sugeruje, iż obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu zależy nie tylko od czasu, jaki upływa od rozpoczęcia radioterapii do zabiegu operacyjnego, ale także od dawki napromieniania. Odsetek chorych z obniżeniem stopnia zaawansowania nowotworu, uzyskany w prezentowanym badaniu po 4-5 tygodniach od zakończenia radioterapii 5x5 Gy (46,5%), jest porównywalny z uzyskanym po 4-8 tygodniach po przedoperacyjnej radiochemioterapii (dawka 45-54 Gy podawana w ciągu 5 tygodni w połączeniu z chemioterapią z 5-fluorouracylem lub irynotekanem) [15, 16].

W badaniu Lyon R90-01 podjęto próbę ustalenia optymalnego interwału czasowego między radioterapią i leczeniem chirurgicznym. W badaniu tym oceniono grupę 201 pacjentów, poddanych radioterapii 39 Gy w 13 frakcjach podawanych w ciągu 17 dni. Chorzy byli operowani w ciągu 2 tygodni lub w okresie 6-8 tygodni od zakończenia radioterapii. W grupie z dłuższym interwałem czasowym wykazano istotnie większy odsetek odpowiedzi na radioterapię (53% vs. 72%,  $p=0,007$ ) oraz większy odsetek chorych z obniżeniem stopnia zaawansowania nowotworu (10% vs. 26%,  $p=0,005$ ) [17]. Wyniki te są zbliżone do uzyskanych w niniejszej pracy. W ciągu 5-letniego okresu obserwacji nie wykazano różnic w zakresie przeżycia chorych [17].

Udowodniono również, że wydłużenie interwału czasowego między radioterapią i leczeniem chirurgicznym do 10-14 tygodni nie powoduje dalszego zmniejszenia zaawansowania nowotworu w porównaniu z interwałem 4-8 tygodniowym [15]. Krótka, wysoko frakcjonowana radioterapia wydaje się być wystarczającym leczeniem neoadiuwantowym u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy.

W niniejszej pracy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku zabiegów oszczędzających zwieracze pomiędzy analizowanymi grupami ( $p=0,732$ ). W pracy opublikowanej w 2002 roku również nie stwierdzono różnic w odsetku zabiegów oszczędzających zwieracze u chorych po radioterapii 25 Gy oraz radiochemioterapii 50,4 Gy + 5-fluorouracyl [2].

Wstępne wyniki leczenia w średnim okresie obserwacji wynoszącym 20 miesięcy były podobne w obu grupach. Dłuższy okres obserwacji jest niezbędny celem oceny

wpływu radioterapii na zmniejszenie odsetka wznów i przeżycia odległe.

Krótka przedoperacyjna radioterapia (25 Gy w 5 frakcjach w ciągu 5 dni) poprawia wyniki leczenia u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy. Taki model radioterapii nie wiąże się ze zwiększeniem trudności technicznych podczas zabiegu, które występują po radioterapii 45-55 Gy (wtórne zwłóknienie i neowaskularyzacja utrudniająca preparowanie tkanek), ani nie powoduje zwiększenia odsetka powikłań w okresie pooperacyjnym.

## Wnioski

Wydłużenie interwału czasowego między radioterapią i leczeniem chirurgicznym powoduje istotne zmniejszenie wielkości i obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu odbytnicy, a także zwiększenie odsetka zabiegów radykalnych (R0). Wstępne wyniki leczenia (przeżycia i odsetek wznów) u chorych z rakiem odbytnicy, poddawanych przedoperacyjnej radioterapii 25 Gy/5 dni, są porównywalne niezależnie od długości interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i zabiegiem operacyjnym.

**Dr hab. Piotr Richter**

I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii

Gastroenterologicznej

Collegium Medicum UJ, ul. Kopernika 40, Kraków

e-mail: richpretor@kr.home.pl

## Piśmiennictwo

1. Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg* 1996; 162: 397-401.
2. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72: 15-24.
3. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Eng J Med* 1997; 336: 980-7.
4. Heald R, Ryall R. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-82.
5. Holm T, Rutqvist L, Johanson H i wsp. Postoperative mortality in rectal cancer treated with or without preoperative radiotherapy: causes and risk factors. *Br J Surg* 1996; 83: 964-8.
6. Korkolis DP, Plataniotis GD, Gondikakis E i wsp. Short-term preoperative radiotherapy is a safe approach for treatment of locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 1-6.
7. Camma C, Giunta M, Fiorica F i wsp. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008-15.
8. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 1291-304.
9. Horn A, Halvorsen J, Dahl O. Preoperative radiotherapy in operable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 823-8.
10. Grann A, Minsky B, Cohen A. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 515-22.
11. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for

- potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1605-10.
12. Goldberg P, Nicholls R, Porter N i wsp. Long-term results of a randomised trial of short course low-dose adjuvant preoperative radiotherapy for rectal cancer: Reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1597-9.
  13. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E i wsp. Pathology Review Committee and the Cooperative Clinical Investigators. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 1976-84.
  14. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W i wsp. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer* 2002; 94: 1121-30.
  15. Stein DE, Mahmoud NN, Anne PR i wsp. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 448-53.
  16. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A i wsp. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 895-903.
  17. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J i wsp. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2369.

Otrzymano: 15 stycznia 2007 r.

Przyjęto do druku: 28 maja 2007 r.