

Dokąd zmierza radioterapia w raku odbytnicy?

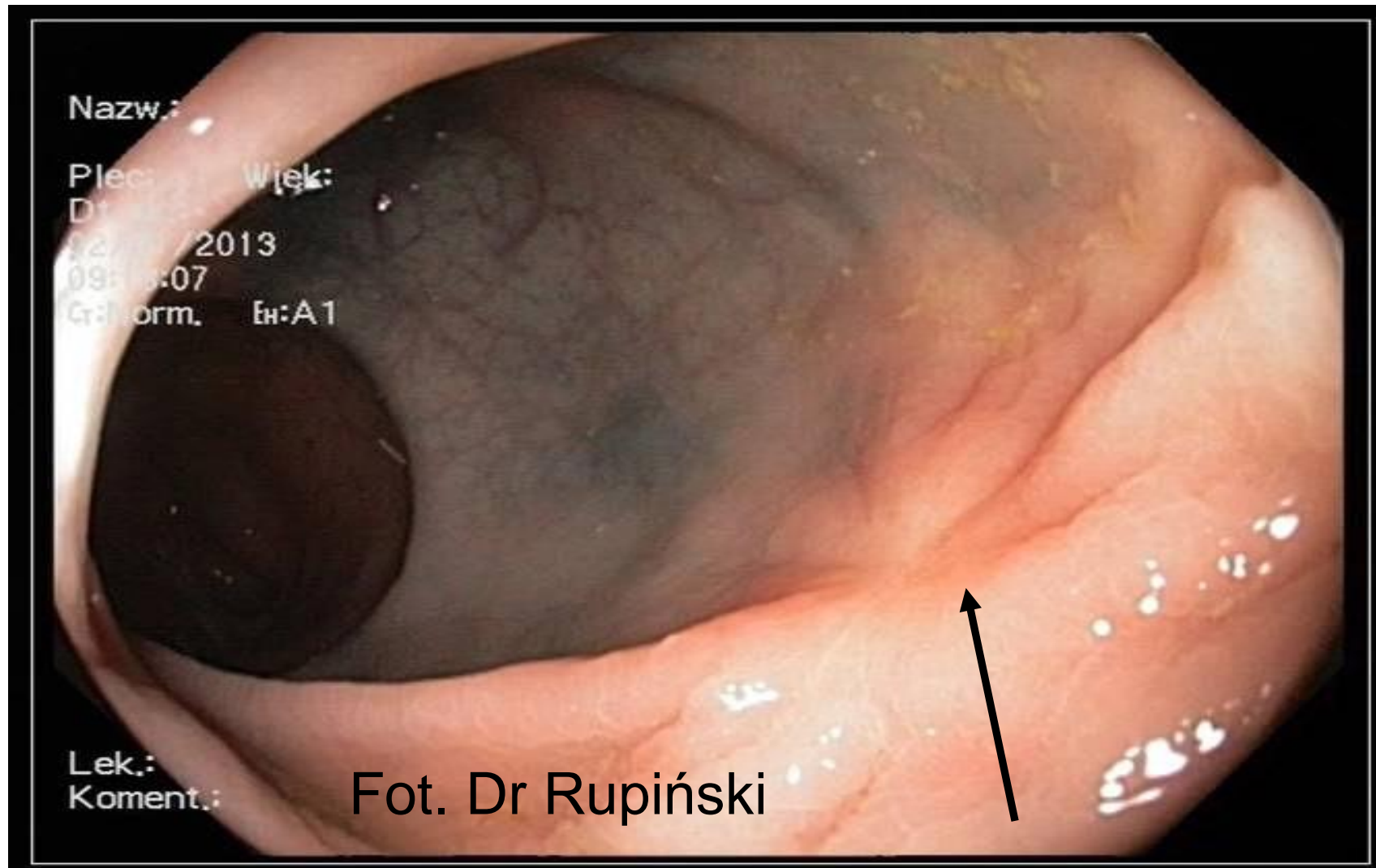
Krzysztof Bujko

Centrum Onkologii w Warszawie

Dokąd zmierza radioterapia w raku odbytnicy?

W kierunku obserwacji bez chirurgii u chorych z kliniczną całkowitą regresją raka po radioterapii.

Chirurgia czy obserwacja?



Zalety tylko radioterapii w porównaniu z chirurgią w raku odbytnicy

- Zachowanie odbytu (i odbytnicy), uniknięcie stomii
- Brak śmiertelności pooperacyjnej
- Brak powikłań pooperacyjnych
- Lepsza czynność: odbytu i odbytnicy, seksualna, układu moczowego
- i w konsekwencji lepsza jakość życia
- **Bezpieczeństwo onkologiczne?**

Powtórka z historii?

Rak płaskonabłonkowy kanału odbytu

Nigro – 1974

- Napromienianie skojarzone z chemioterapią przed amputacją brzuszno-krocową u 3 chorych.
- U wszystkich całkowita regresja w badaniu patologicznym materiału pooperacyjnego.
- Początek ery samodzielnej radiochemioterapii z chirurgią ratującą (tylko w przypadku niewyleczenia/nawrotu).

Rak płaskonabłonkowy kanału odbytu w porównaniu z rakiem odbytnicy

	rak kanału	rak odbytnicy
Kliniczna całkowita regresja (kCR)	90%	10%
Nawroty u obserwowanych z kCR	10%	30%
Zachowany narząd	ok. 80%	ok. 7%

Skuteczność chirurgii ratującej?

Dobre wyniki obserwacji bez chirurgii zostały wykazane w 5 metaanalizach i jednej międzynarodowej bazie danych.

Tylko badania obserwacyjne; większość retrospektywne

Van der Valk M, Lancet, 2018

Chadi SA, Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018

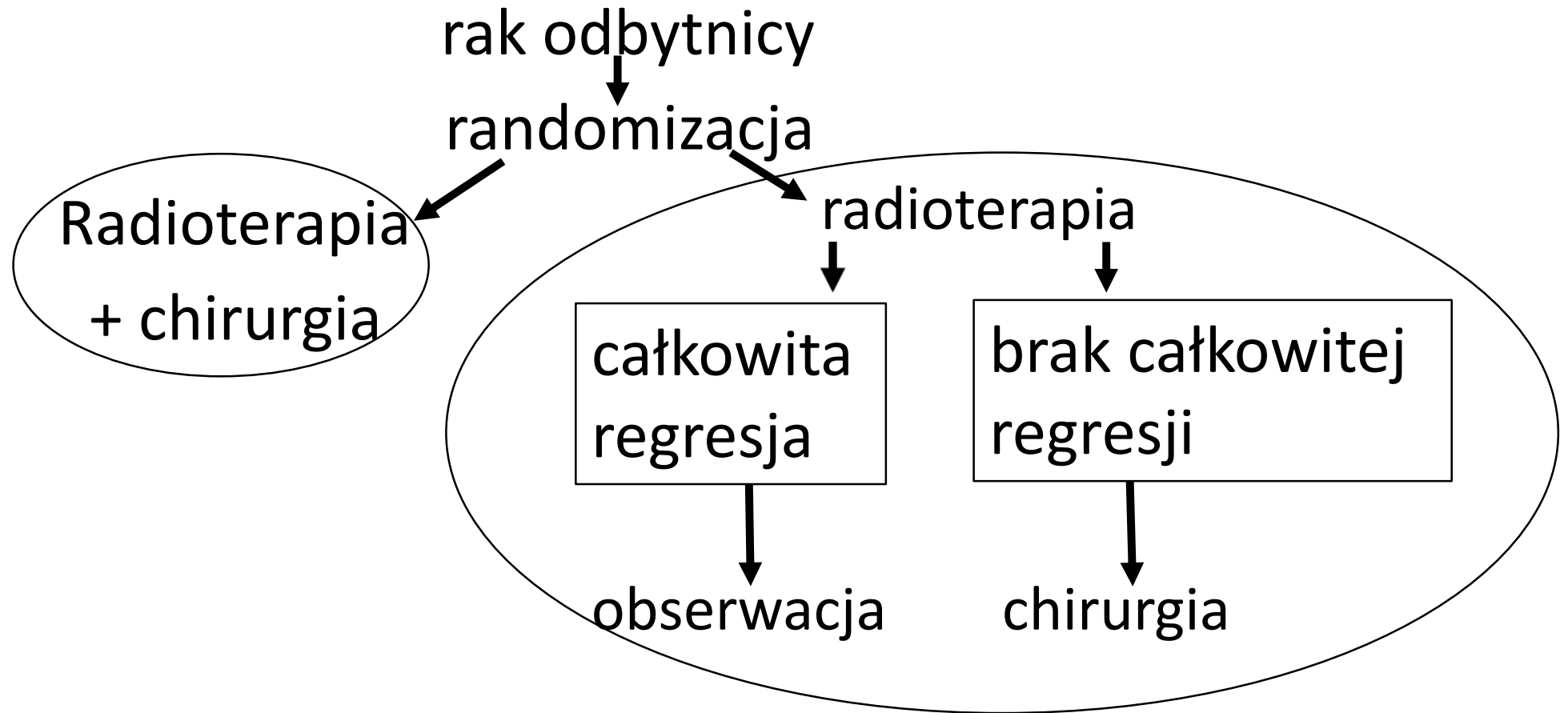
Dattani M, Ann Surg, 2018

Kong JCK, Dis Colon Rectum, 2017

Sammour T. Ann Surg Oncol, 2017

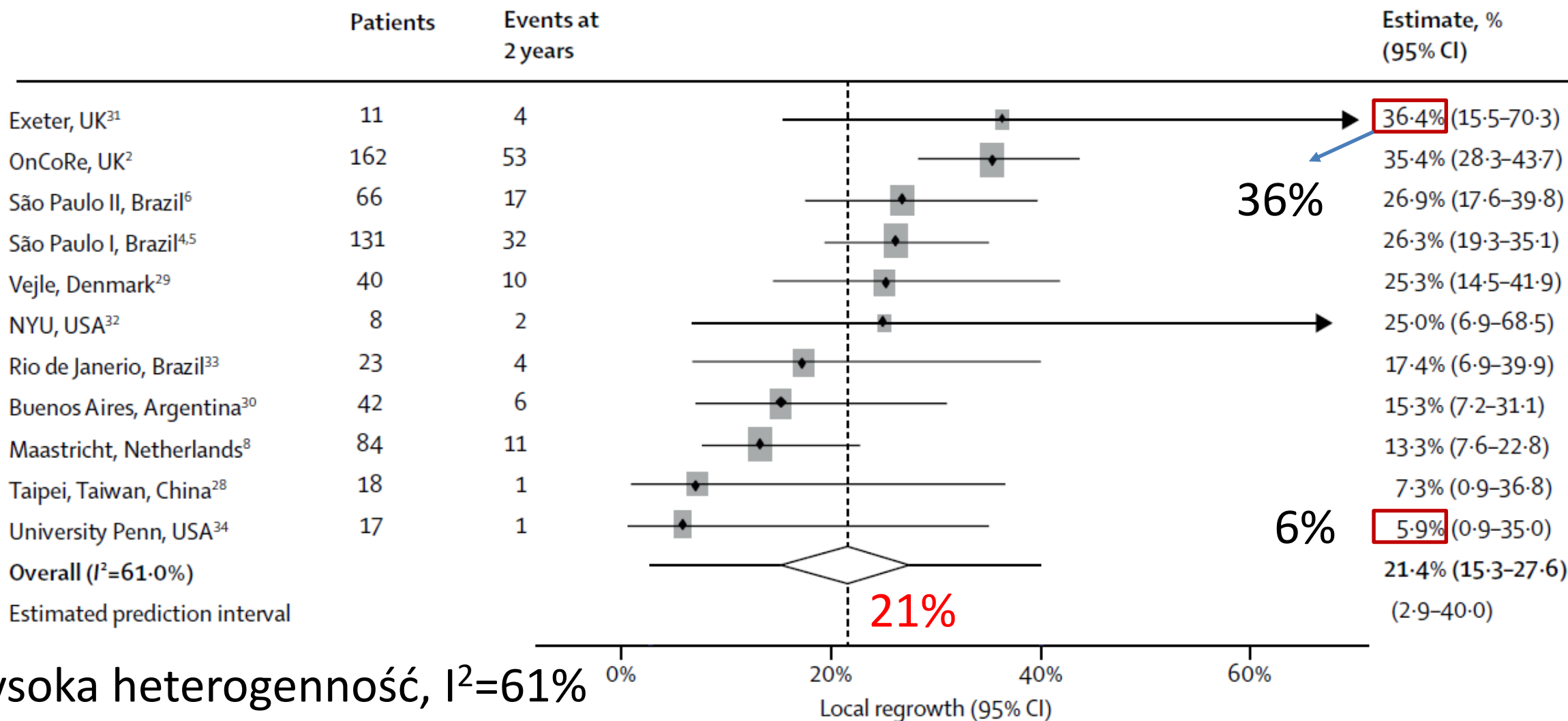
Dossa F, Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017

Projekt badania z randomizacją



Odsetek nawrotów miejscowych: obserwacja bez chirurgii u chorych z całkowitą kliniczną regresją raka po RTCT

SA Chadi, Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018 w druku

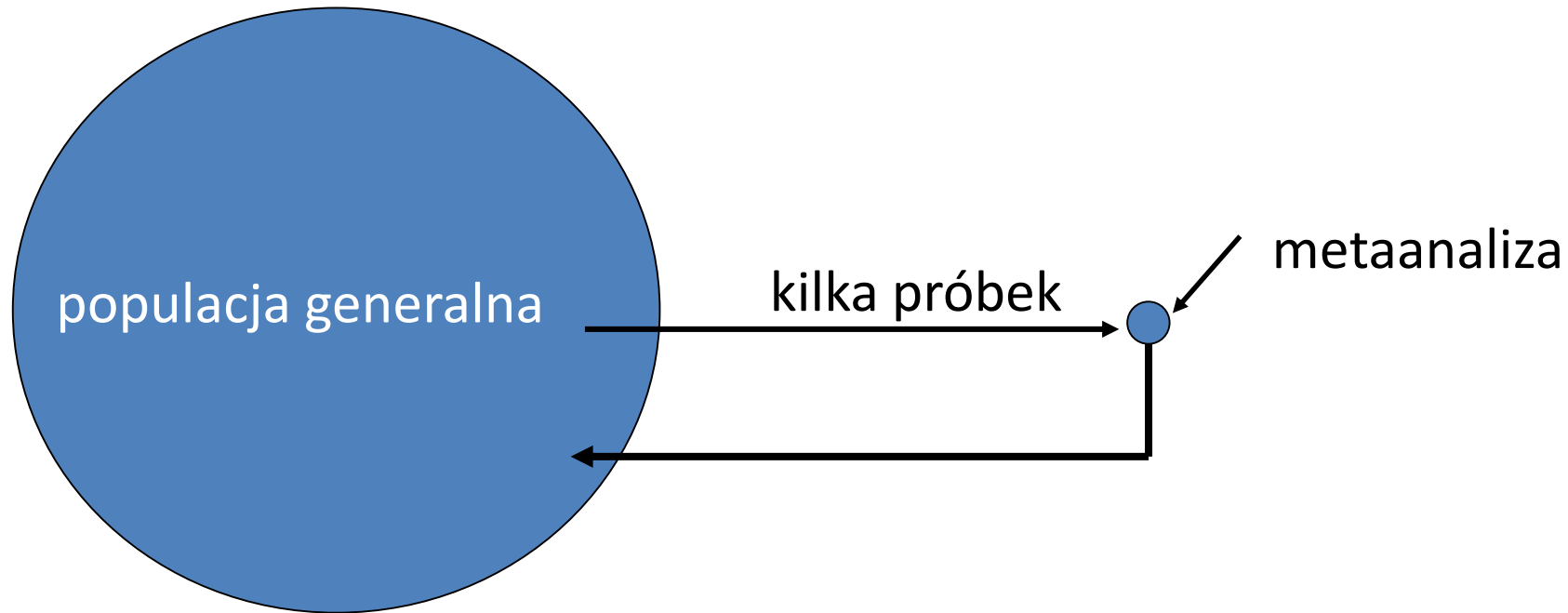


Wysoka heterogenność, $I^2=61\%$

Przyczyny wysokiej heterogenności

- Różnice w selekcji chorych
- Różnice w definicji całkowitej regresji

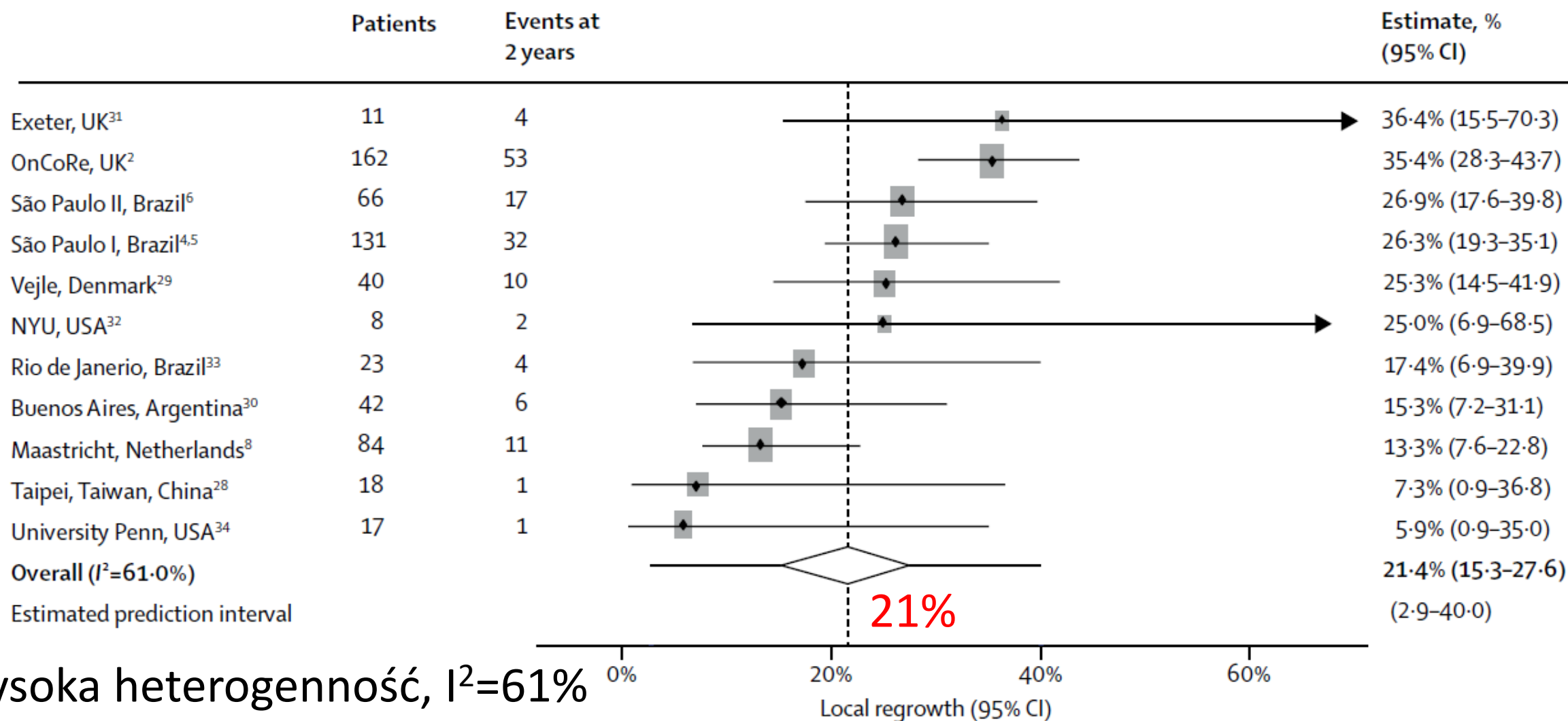
Wysoka heterogenność = duże wątpliwości co do generalizacji wyników



- Czy próbki w metaanalizie są reprezentatywne dla populacji generalnej?
- Czy wyniki metaanalizy z heterogennością można odnieść (generalizować) do populacji generalnej (moich przyszłych chorych)?

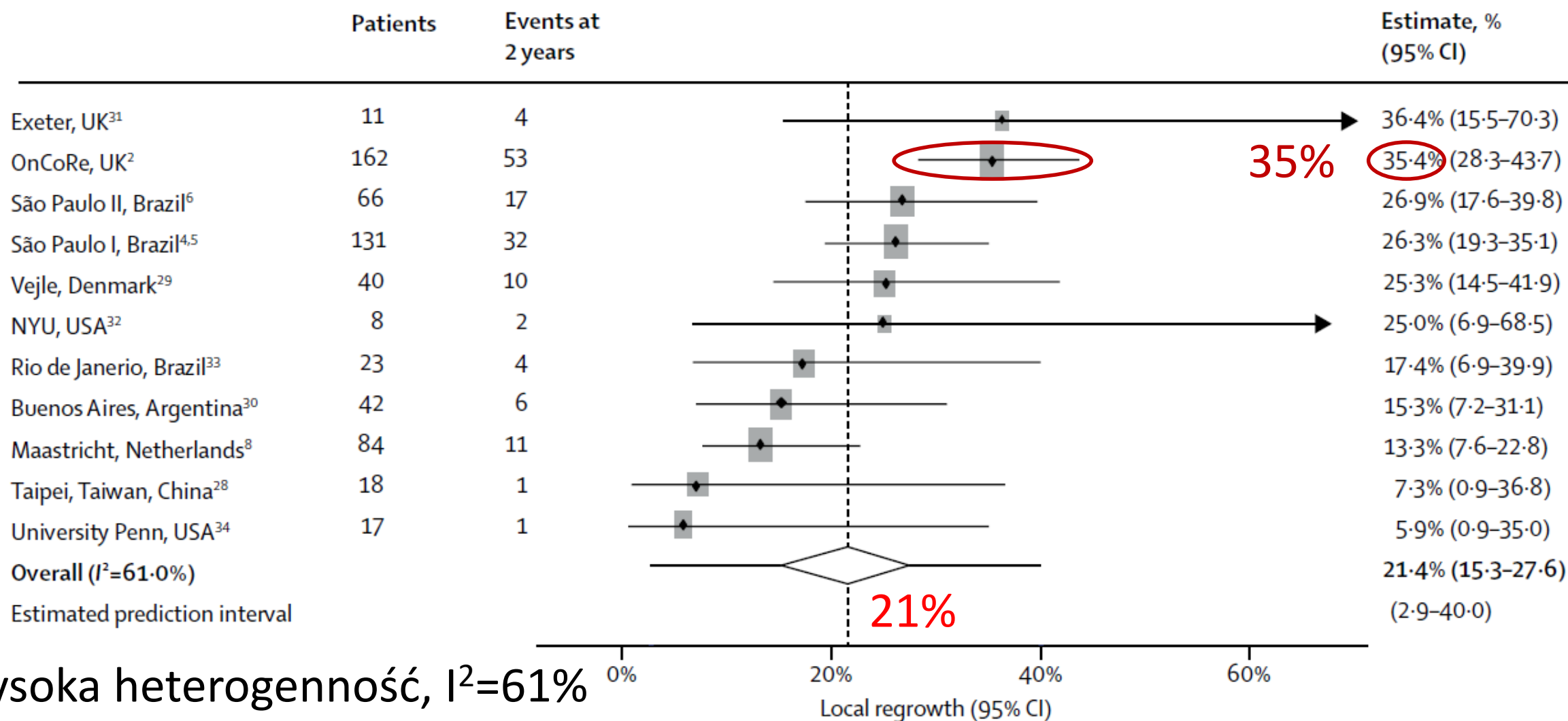
Odsetek nawrotów miejscowych: obserwacja bez chirurgii u chorych z całkowitą kliniczną regresją raka po RTCT

SA Chadi, Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018 w druku



Odsetek nawrotów miejscowych: obserwacja bez chirurgii u chorych z całkowitą kliniczną regresją raka po RTCT

SA Chadi, Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018 w druku



Wysoka heterogenność, $I^2=61\%$

Skuteczność chirurgii ratującej jest wysoka: metaanaliza

Chadi SA, Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018

- 11% z nawrotem nie miało operacji ratującej (obciążenia internistyczne, przerzuty odległe)
- 89% operacja ratująca
 - R1-2 = 2%
 - N+ = 16%

Czy nawrót miejscowy zwiększa ryzyko przerzutów odległych?

1. Subkliniczne przerzuty są już obecne przed leczeniem.
2. Subkliniczne przerzuty nie są obecne przed leczeniem. Suboptymalne leczenie ogniska pierwotnego.

Komórki raka pozostają → Genetyczna progresja → Przerzuty odległe

↓
Nawrót miejscowy

↓
Skuteczna chirurgia ratująca

↓
Przerzuty odległe się ujawniają

Czy nawrót miejscowy obserwowany u 21% chorych zwiększa ryzyko przerzutów odległych?

Chadi SA, Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018

Przerzuty odległe

Chorzy bez nawrotu miejscowego

7%

Chorzy z nawrotem miejscowym

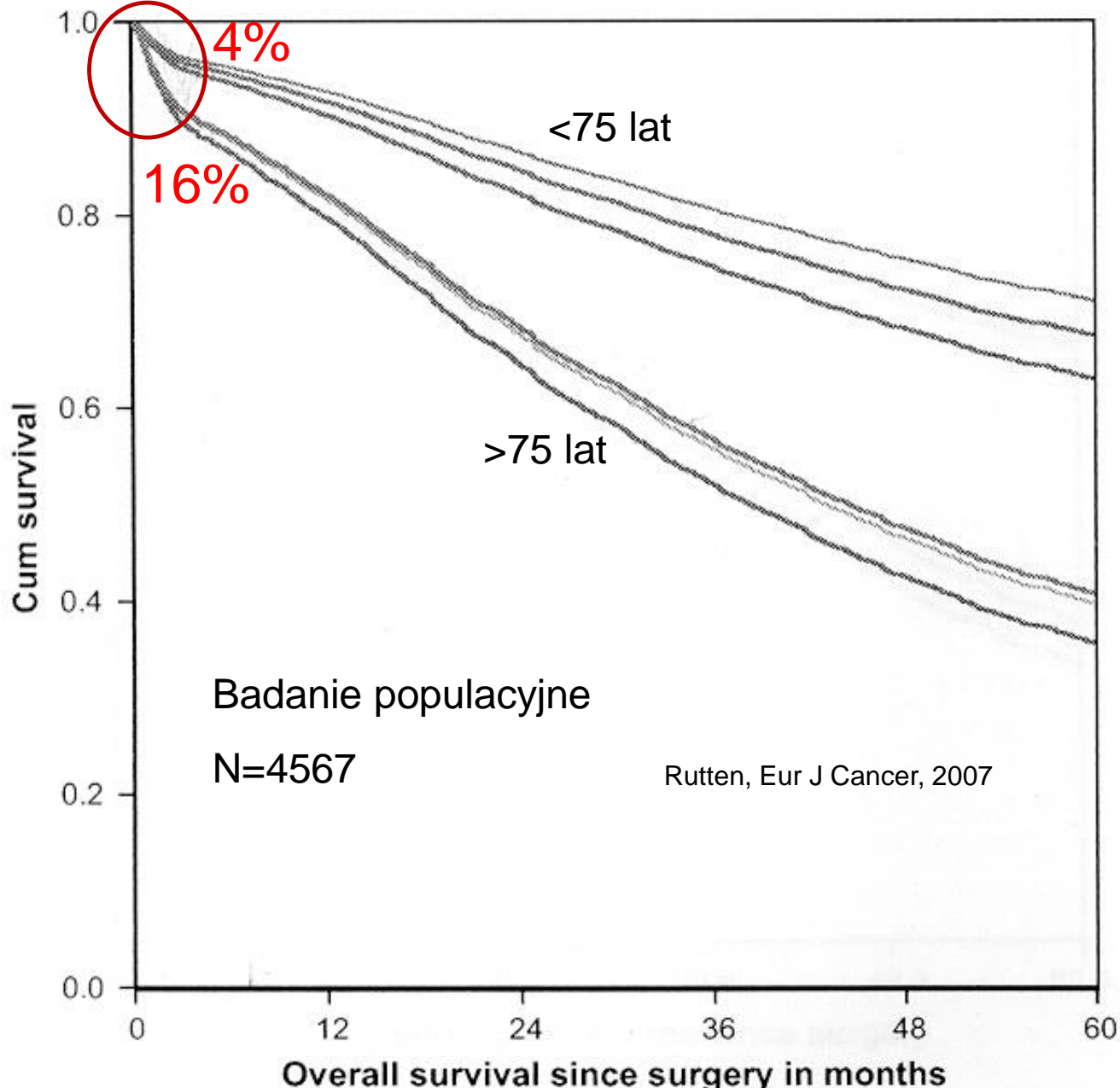
19%

różnica **12%** (19/166 chorych): przyczyna?

- powstały po RT z niewyleczonego raka odbytnicy
- były przed leczeniem; jest ich więcej bo rak był genetycznie bardziej agresywny

U wszystkich leczonych ryzyko przerzutów odległych zwiększone o 0%-3% (19/602)

Przeżycie po operacji raka odbytnicy w zależności od wieku



Obserwacja bez chirurgii – kluczowe stwierdzenia

- Rokowanie u chorych z całkowitą regresją bez chirurgii jest bardzo dobre.
- Wyniki ratującej chirurgii są podobne do obserwowanych gdy operacja jest wykonana jako leczenie pierwsze.
- W porównaniu z chirurgią, dodatkowe ryzyko niepowodzenia onkologicznego jest porównywalne z 90-dniową śmiertelnością pooperacyjną.

cCR (clinical complete response)
Clinical complete revolution



Era całkowitego wycięcia mezorektum
Początek ery obserwacji bez chirurgii (watch-and-wait)?

Rak odbytnicy: kiedy nie operować

Sprawozdanie z konferencji w Lizbonie, luty 2014

- „Ocena odpowiedzi guza przed ustaleniem terminu operacji musi stać się nową praktyką.”
- „Powiadomienie chorego o uzyskaniu całkowitej odpowiedzi guza po napromienianiu i o możliwości obserwacji bez chirurgii jest **na granicy etycznego obowiązku lekarza**”.

Heald, Colorectal Dis 2014, 16: 334

Badanie populacyjne z regionu Manchestera Kolejni chorzy po radiochemioterapii

- 12% (n=129) chorych z całkowitą kliniczną regresją obserwowanych bez chirurgii
- 34% nawrót miejscowy

Rehnan, Lancet Oncol, 2016, 17, 174

Badanie manchesterskie c. d.

- 12% (n=129) chorych z całkowitą kliniczną regresją obserwowanych bez chirurgii
- 34% nawrót miejscowy
- 88% chorych z nawrotem miejscowym było skutecznie leczonych przez operację ratującą. Nie było chorych z nieresekcyjnym nawrotem.
- 5% przerzuty odległe

Badanie manchesterskie c. d.

- 12% (n=129) chorych z całkowitą kliniczną regresją obserwowanych bez chirurgii
- 34% nawrót miejscowy
- 88% chorych z nawrotem miejscowym było skutecznie leczonych przez operację ratującą. Nie było chorych z nieresekcyjnym nawrotem.
- 5% przerzuty odległe: 3% same, 2% razem z nawrotem miejscowym
- **3-letnie przeżycia: chorzy obserwowani bez chirurgii w porównaniu z chorymi z resztkowym guzem po operacji:
96% vs 87%, p=0.024**

Całkowita odpowiedź, guzy promienioczułe



Napromienianie jest
nie tylko leczeniem ale
także testem
prognostycznym

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

R. Glynne-Jones¹, L. Wyrwicz², E. Tiret^{3,4}, G. Brown⁵, C. Rödel⁶, A. Cervantes⁷ & D. Arnold⁸, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

'watch-and-wait' in high-risk patients for surgery may be considered

Wytyczne nie zalecają obserwacji. Dlaczego?

- Brak twardych dowodów z badań z randomizacją na bezpieczeństwo tej metody.
- Metoda potencjalnie niebezpieczna dla chorych
 1. Trudno rozpoznać całkowitą regresję
 2. Trudno rozpoznać wczesny nawrót
 3. Krzywa uczenia

Brak dostatecznego doświadczenia w środowisku.

Zalecenia - tylko w ramach badań.

Cele toczącego się badania populacyjnego

- Wprowadzenie programu obserwacji bez chirurgii do rutyny w skali całej populacji kilku regionów
- Jak często rozponaje się całkowitą regresję
- Jakie są czynniki prognostyczne związane z guzem wystąpienia całkowitej regresji

Kryteria włączenia

- Guzy dolnej odbytnicy
- Rutynowe wskazania i sposoby radioterapii

Badanie c.d.

Ocena odpowiedzi 11-12 tygodni od początku radioterapii

- całkowita odpowiedź – obserwacja
- owrzodzenie popromienne lub bardzo duża odpowiedź (>75%) – ponowna ocena po miesiącu
- gorsza odpowiedź - operacja

(nie)Zgoda chorego

Nie zgadzam się na operację i oświadczam, że zostałam/em wyczerpująco poinformowana/y o celach i zasadach obserwacji bez leczenia chirurgicznego.

Badanie c.d. Wyniki z jednej instytucji

Całkowita odpowiedź kliniczna - obserwacja

9% (4/43)

Strategie obserwacji bez chirurgii

- Rutynowe wskazania do radio(chemio)terapii przedoperacyjnej; szukamy szczęśliwców z całkowitą regresją
- Radioterapia z intencją zachowania organu; zwiększamy szanse na całkowitą regresję
 - rozszerzone wskazania do przedoperacyjnego napromieniania na małe guzy
 - większa dawka napromieniowania
 - więcej chemii

Badanie prospektywne; kryteria doboru, leczenie

Appelt A, Lancet Oncol 2015

- cT2 i małe T3
- 60 Gy (50 Gy + 10 Gy boost) + 5 Gy brachterapia

Wyniki 51 chorych

- Całkowita regresja kliniczna – 78%
- Nawroty miejscowe gdy całkowita regresja – 16%
- Późne powikłania – krwawienia z odbytnicy wymagające interwencji – 7%

Paradoks radioterapii

Wskazania do przedoperacyjnego napromieniania

Zmniejszyły się dla małych guzów

- dobra skuteczność chirurgii
- RT nie poprawia przeżyć
- RT powoduje powikłania



Pogorszenie czynności odbytnicy (nasilenie zespołu resekcji przedniej).

Zwiększyły się dla małych guzów

- możliwe miejscowe wycięcie
- więcej klinicznych całkowitych odpowiedzi



- Obserwacja bez chirurgii



- zachowanie odbytnicy - **lepsza czynność odbytnicy** niż po chirurgii

Jak rozwiązać paradoks radioterapii?

Wybrać najbardziej odpowiednich kandydatów dla zachowania odbytnicy i rozszerzyć u nich wskazania do radioterapii:

- chorzy starsi, z obciążeniami internistycznymi
- z małym guzem
- szczególnie gdy planowana jest amputacja brzuszno-krzyżowa

Jakie są powody entuzjazmu do tej metody wśród lekarzy, którzy ją praktykują

- Zobaczyć=uwierzyć
- Metoda bardzo ceniona przez chorych.

Dziękuję za uwagę