

Zdravljenje lokalno napredovalega raka danke

Treatment of locally advanced rectal cancer

Mirko Omejc*

KO za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2013; suplement 2: 54–55

Ključne besede: rak danke, neoadjuvantno zdravljenje, regresija tumorja

Keywords: rectal cancer, neoadjuvant treatment, tumor regression

POVZETEK

Predoperativno zdravljenje lokalno napredovalega raka danke v kliničnem stadiju II (cT3-4, N0, M0) in III (cT1-4, N+, M0) z radiokemoterapijo je postalo standarden način zdravljenja. S tem dosežemo »downsizing« in »downstaging« tumorja kar omogoča večjo možnost R0 resekcije in izboljša lokalno kontrolo tumorja. V primeru popolne regresije tumorja po neoadjuvantnem zdravljenju pa to pomeni za bolnika boljšo prognozo kot pri tumorjih z delno regresijo ali brez regresije tumorja.

ABSTRACT

Preoperative treatment of advanced rectal cancer in clinical stage II (cT3-4, N0, M0) and III (cT1-4, N+, M0) using radiochemotherapy has become standard treatment approach. Tumor downstaging and downsizing increase R0 resection rates and improve local control. Complete tumor regression after neoadjuvant treatment carries better prognosis than partial or no regression.

Namen kirurškega zdravljenja raka danke je zagotoviti lokalni nadzor nad rakom in tako izboljšati preživetje ter ohranitev analnega sfinktra, mikcijske in spolne funkcije in ohraniti oziroma izboljšati kakovost bolnikovega življenja. Za odločitev o načinu zdravljenja so ključni predoperativni podatki o lokalizaciji in višini tumorja, globini vrašcanja tumorja v steno danke, prizadetosti bezgavk in prisotnosti oddaljenih zasevkov. Pri tumorjih v stadijih pT1/pT2 pN0 je zdravljenje samo kirurško. Pri tumorjih, ki rastejo v muskularis proprijo (T3, T4) in/ali so že zasevali v področne bezgavke (N1, N2) ali v oddaljene organe (M1), pride v poštev poleg kirurškega zdravljenja tudi radiokemoterapija. Na osnovi študij objavljenih v zadnjih

letih, ki so dokazale prednost predoperativnega zdravljenja z radio in kemoterapijo v primerjavi s pooperativnim zdravljenjem glede lokalne kontrole tumorja in toksičnosti, se v zadnjih letih vedno bolj uveljavlja predoperativni pristop (1,2). Izbiro bolnikov za predoperativno zdravljenje nam omogoča nuklearna magnetna resonanca (MRI), ki omogoča natančen prikaz mehkih struktur v mali medenici. S to preiskavo lahko prikažemo radialni rob tumorja in njegovo oddaljenost od fascije mezorektuma. Pri bolnikih, pri katerih tumor sega v neposredno bližino fascije ali jo celo prerašča, je lokalnih ponovitev več. Pri takih tumorjih je zato indicirano predoperativno oziroma neoadjuvantno zdravljenje (3).

* prof. dr. Mirko Omejc, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Uporabljamo dve shemi predoperativne radioterapije. Dolga shema pomeni pet tednov obsevanja in kemoterapije, ki ji sledi 3- do 8-tedenski premor in nato operacija. Uporablja se pri bolj razširjenih karcinomih z namenom zmanjšati velikost tumorja (angl. downsizing) in razširjenost bolezni (angl. downstaging). Kratka shema radioterapije pa pomeni en teden radioterapije brez dodatka kemoterapije in operacija takoj po zaključenem obsevanju. Uporablja se pri manj razširjenih tumorjih, da bi zmanjšali število lokalnih ponovitev.

Vračanje tumorja v steno rektuma in razširitev v regionalne bezgavke sta glavna dejavnika, ki določata prognozo lokalno napredovalega raka danke. Radio- in kemoterapija lahko spremenita patološko T in N kategorijo, saj v različnem obsegu zmanjšata invazijo tumorja v steno rektuma in perirektalne bezgavke. Lahko pride celo do popolnega izginotja tumorskih celic v črevesni steni in bezgavkah (complete response), kar je opisano pri 15–30 % bolnikov z lokalno napredovalim rakom danke po takem zdravljenju. S tem učinkom, »downstaging«, znižanja predoperativnega kliničnega stadija (kategoriji T/N), v primerjavi z patološkim, merimo odgovor tumorja na predoperativno zdravljenje (4, 5).

Popolna klinična regresija tumorja (complete clinical regression, cCR), ki pomeni odsotnost klinično dokazljivega rezidualnega tumorja, pa ne pomeni tudi patološko popolno regresijo tumorja (pathologic complete regression, pCR), to je popolno odsotnost vitalnih tumorskih celic. Kljub razvoju številnih diagnostičnih metod zaenkrat brez operacije in patološkega pregleda resektata, še ni mogoče zanesljivo potrditi odsotnosti tumorskih celic v steni črevesa, mezorektumu in bezgavkah. Tudi ob popolni regresiji tumorja v črevesni steni, obstaja možnost zasevkov v regionalnih bezgavkah, kar predstavlja pomemben izziv pri izbiri ustreznega in ev. manj agresivnega ali neoperativnega zdravljenja. Patološko potrjena popolna regresija tumorja v steni črevesa in regionalnih bezgavkah po neoadjuvantnem zdravljenju pomeni za bolnika boljšo prognozo kot pri tumorjih z delno regresijo ali brez regresije tumorja, ne glede na klinični stadij bolezni pred začetkom neoadjuvantnega zdravljenja (7, 8).

Zmanjšanje in regresija tumorja olajšata kirurško zdravljenje, lahko pa tak odgovor pomeni tudi bolj ugoden biološki potencial tumorja. Ker predoperativna radio- in kemoterapija delujeta na tkiva z dobro prekrvavitvijo in oksigenacijo je učinek takšnega zdravljenja boljši kot pri pooperativnem pristopu in zato delež lokalnih ponovitev bolezni manjši. Zaradi zmanjšanja tumorja je v nekaterih primerih možna nizka sprednja resekcija namesto abdominoperinealne ekscizije in s tem ohranitev kontinuitete prebavne poti. Pomemben je tudi funkcionalni vidik, saj s predoperativnim obsevanjem prizadenemo tumor in del debelega črevesa, ki ga pri operaciji odstranimo, ostanejo pa tkiva, ki niso obsevavana, kar omogoča rekonstrukcijo z neobsevanim delom črevesa in zato boljši funkcionalni rezultat (9, 10).

LITERATURA

1. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811–820.
2. Pucciarelli S, Gagliardi G, Maretto I, Lonardi S, Friso ML, Urso E et al. Long-term oncologic results and complications after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a single-institution experience after a median follow-up of 95 months. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 893–899.
3. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, Geisler D, Dietz DW, Lavery IC et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1590–1598.
4. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM; Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, non-randomized phase II prospective trial. *Ann Surg* 2011; 254: 97–102.
5. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240: 711–717.
6. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynn-Jones R et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 99–107.
7. Shivnani AT, SmallWJr, Stryker SJ, Kiel KD, Lim S, Halverson AL et al. Preoperative chemoradiation for rectal cancer: results of multimodality management and analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 2007; 193: 389–393.
8. Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, Cunningham C, George BD, Jones AC et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2025–2031.
9. Yeo SG, Kim DY, Kim TH, Chang HJ, Oh JH, ParkW et al. Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcomes and prognostic significance of pathologic nodal status (KROG 09-01). *Ann Surg* 2010; 252: 998–1004.
10. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rodel C, Kuo LJ et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835–844.