

KLINIKAI ÉS HISZTOPATOLÓGIAI EREDMÉNYEK ELŐREHALADOTT RECTUMTUMOROK NEOADJUVÁNS KEZELÉSE UTÁN

Varga László¹, Baradnay Gellért¹, Hóhn József¹, Simonka Zsolt¹,
Hideghéthy Katalin², Maráz Anikó², Nikolényi Alíz², Veréb Blanka²,
Tiszlavicz László³, Németh István³, Mán Eszter¹, Lázár György¹

Szegedi Tudományegyetem ÁOK, ¹Sebészeti Klinika, ²Onkoterápiás Klinika, ³Patológiai Intézet, Szeged

Az előrehaladott rectumcarcinoma méretének, stádiumának csökkentése, a reszekabilitás arányának növelése céljából vezettük be az ún. hosszúidejű neoadjuváns radio-kemoterápiát. 2005. VI. 1. és 2008. VII. 31. között 67 előrehaladott rectum-adenocarcinomás ($T_{2-4}N_{1-2}M_0$) beteg neoadjuváns és műtéti kezelését végeztük. A 44 férfi/23 nő átlagéletkora 61,3 év (46–84 év) volt. A neoadjuváns sugárkezelés 25 alkalommal összesen 45 Gy, valamint az első és az utolsó héten, 5–5 napon át 350 mg/m²/nap 5-FU és 20 mg/m²/nap leucovorin kemoterápia, az utóbbi időben kiegészítve célzottan a makroszkópos tumorra biztonsági zónával 3x1,8 Gy előrehozott boost besugárással. Restaging vizsgálatokat követően átlagosan 8 héttel az onkológiai kezelés után végeztük a műtéteket. 38 (57%) elülső rectumresekció történt kettős stapler technikával, 18 (27%) abdominoperinealis rectumexstirpációt, 7 Hartmann-műtétet, illetve 4 per anum excíziót végeztünk. A patológiai feldolgozás a preoperatív staginghez képest 6 esetben (11%) teljes (pT_0N_0) remissziót, 43%-ban parciális remissziót mutatott. A regressziós gradiens alapján TRG 1 11%, TRG 2 25%, TRG 3 32,2%, TRG 4 26,8%, TRG 5 5% volt. Reoperációt igénylő morbiditás 5,9% volt. Varratélgtelenség nem fordult elő. Az onkológiai és sebészeti kezelésnek mortalitása nem volt. A hosszúidejű neoadjuváns onkológiai kezelés az esetek többségében a rectumdaganat stádiumát csökkenti, ezzel emeli a reszekabilitást és a jobb életminőséget jelentő resekciós műtétek arányát. Magyar Onkológia 54:129–135, 2010

Közlésre érkezett:
2010. március 16.

Elfogadva:
2010. április 20.

Levelezési cím:
Dr. Varga László
SZTE ÁOK
Sebészeti Klinika
6720 Szeged
Pécsi u. 6.
Telefon: (06-62) 545-444
Fax: (06-62) 545-701
E-mail:
va@surg.szote.u-szeged.hu

Kulcsszavak: rectumcarcinoma, neoadjuváns radio-kemoterápia

The role of the surgical intervention is decisive in treating colorectal tumors. The neo-adjuvant radio-chemotherapy has improved the efficacy of the treatment of advanced rectum tumors. In order to decrease the size and stage of advanced rectal carcinoma and to increase the rate of resectability, we introduced neoadjuvant radio-chemotherapy. We carried out neo-adjuvant and surgical treatment in case of 67 patients with rectal adenocarcinoma ($T_{2-4}N_{1-2}M_0$) between June 1, 2005 and July 31, 2008. The average age of the patients was 61.2 years, the division according to sex was 44 males/23 females. Regarding the local stage of the rectal process or the proximity to the sphincter, we applied radio-chemotherapy (radiotherapy 25 times altogether 45 Gy and on the first and last week for 5–5 days they received 350 mg/m²/day 5-FU and 20 mg/m²/day leucovorin chemotherapy, recently complemented with 3x1.8 Gy advanced boost radiation aiming at the macroscopic tumor site with security zone). Patients underwent surgery 8 weeks on average after restaging examinations. Thirty-eight patients underwent anterior rectal resection with double stapler procedure; there were 18 abdominoperineal rectal extirpations, 7 Hartmann operations and 4 per anum excisions. Compared to the preoperative staging, the histological evaluation of the resected specimens showed total remission (pT_0N_0) in 11% and partial remission in 43%. The morbidity necessitating reoperation was 5.9%, without mortality and suture insufficiency. The long-term neo-adjuvant oncological treatment led to down-staging of rectal tumors in most cases and increased the resectability and rate of resection operations. Varga L, Baradnay G, Hóhn J, Simonka Z, Hideghéthy K, Maráz A, Nikolényi A, Veréb B, Tiszlavicz L, Németh I, Mán E, Lázár G. Clinical and histopathological results after the neo-adjuvant treatment of advanced rectal tumors. Hungarian Oncology 54:129–135, 2010

Keywords: neo-adjuvant, radio-chemotherapy, colorectal tumor, tumor remission

A colorectalis rák gyakorisága és az évenként felfedezett új esetek száma fokozatosan növekszik. Magyarországon is a daganatos megbetegedések között férfiaknál a tüdőrák, nőknél az emlőrák után a második leggyakoribb halálzási ok. Sajnos a halálzási nem csak számszerűen magas, hanem a halálzási ráták növekedési dinamikája is Európát tekintve nálunk a legkedvezőtlenebb (33, 44).

A kórkép patogeneze, az ún. adenoma – carcinoma szekvencia szerepe bizonyítottan tekinthető (24, 43). Mivel ennek átfutási ideje általában hosszú (mintegy 5–15 évre tehető), az ún. premalignus, rákelőző állapotok (adenomatosus polypusok, gyulladásoos vastagbélbetegségek), de akár még a rákelőző elváltozások (adenoma, dysplasia) felfedezése és ezzel a fejlődési láncolat megtörése lenne a cél. Elsősorban a korai diagnosztikától, az endoszkópos szűrővizsgálatok bevezetésétől lenne várható a rákos esetek számának csökkenése. A terápia eredményességének is a legfontosabb záloga a daganatok korai felismerése (32).

A colorectalis daganatok kb. 30%-a a rectumra lokalizálódik. Itt a radikális tumorkiirtás ellenére is magas a lokális recidívák aránya (20–45%) (21, 29, 47).

A legtöbb beteg számára a sebészi beavatkozás, a műtét az elsődlegesen választandó eljárás. A colorectalis tumor kezelésében 1990 előtt a mütéti beavatkozás szerepe és jelentősége meghatározó volt (4). Napjainkra a rectumtumorkok diagnosztikája és terápiaja multidiszciplináris feladattá vált (2). A radioterápiával és kemoterápiával egyre jobb eredményeket értek el és e kezelése aránya is megváltozott. A sebésztechnikát forradalmasító staplerek megjelenése új utat nyitott a rectum sebészetében, a régebben kisebb számú sphinctermegtartásoo mütétek száma nőtt, így a beteg életminősége lényegesen jobb lett a korábbi időszakhoz képest. A totális mesorectalis excízió (TME) technikájának általánossá válása a sebészi gyakorlatban csökkentette a lokális recidívák arányát (3, 16, 17, 19, 27).

Az előrehaladott rectumtumorkok kezelésének hatásosságát a diagnosztika fejlődése és a neoadjuváns radio-kemoterápia az elmúlt években tovább javította (7, 8, 11–13, 26, 30, 35, 38, 40).

Az előrehaladott rectumcarcinoma méretének (downsizing), ill. stádiumának (down-staging) csökkentése, valamint a reszekabilitás arányának növelése, a helyi recidívák számának csökkentése és természetesen a túlélés javítása céljából került klinikánkon bevezetésre az ún. hosszúidejű neoadjuváns radio-kemoterápia.

BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

2005. VI. 1. és 2008. VII. 31. között a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinika és Onkoterápiás Klinika együttműködésében 67 előrehaladott rectum-adenocarcinomás (T_{2-4} , N_{1-2} , M_0) beteg neoadjuváns és mütéti kezelését végeztük. A betegek adatait retrospektíven elemeztük. A 44 férfi és 23 nő átlagéletkora 61,3 év volt, a legfiatalabb beteg 46, a legidősebb 84 éves volt.

A neoadjuváns kezelést a preoperatív staging vizsgálat alapján az anusgyűrűt 8 cm-re megközelítő minden T_2 , valamint T_{3-4} és N_{1-2} stádiumú daganatoknál indikáltuk. A vizsgálatokhoz elengedhetetlen a lokális tumorméret T, és a nyirokcsomóstatusz N ismerete, melyhez klinikánkon a rectalis MR-vizsgálatot és/vagy intraluminalis UH-, hasi CT-vizsgálatokat végeztünk és határoztuk meg a tumor stádiumát. A neoadjuváns onko-radiológiai kezelés CT-alapú háromdimenziós számítógépes tervezéssel történt. A besugárzást lineáris gyorsítóval, konformális technikával végeztük, individuális maszkrogzítéssel, belly board-on.

Célterület: 1. makroszkópos tumor + perirectalis, praesacralis, parailiacalis nyirokrégiók – $25 \times 1,8$ Gy. 2. A kombinált preoperatív terápia bevezető szakasza után (első 15 beteg) a sugárkezelést a makroszkópos tumorra $3 \times 1,8$ Gy kisvolumenű besugárzással egészítettük ki. A sugárkezelés mellett szimultán kemoterápia történt, az első és az utolsó héten 5–5 napon át $350 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ 5-FU és $20 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ Leucovorin adásával, a daganat sugárérzékenyítése céljából. A radio-kemoterápia után egy hónappal restaging vizsgálatokat (hasi-, kismencei CT és/vagy MR, endoszonográfia) végeztünk a morfológiai remisszió megítélésére. 6–9 héttel az onkológiai kezelés befejezése után kerültek a betegek mütétre. Elemeztük a klinikai paramétereket és a kezelés eredményét, a patológiai tumorválaszt, a pTNM- és a Mandard-score-t (TRG).

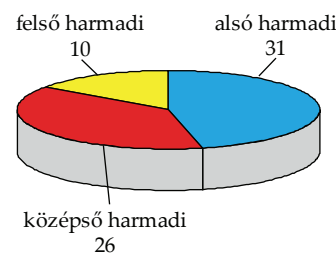
EREDMÉNYEK

A tumor mérete

A diagnosztikus képalkotó eljárásokkal (kolonoszkópia, CT) történt a tumorméret meghatározása. Eredetileg a tumorkok átlagos hossza $5,8 \text{ cm}$ ($\pm 3,1 \text{ cm}$) volt. A tumorkok 78,5%-a haladta meg a 3 cm -es nagyságot. Az öszztumortérfogat (GTV – gross tumor volume) a topo-CT felvételeken $140,7$ ($\pm 116,4$) cm^3 -t mutatott.

A tumor távolsága az anustól

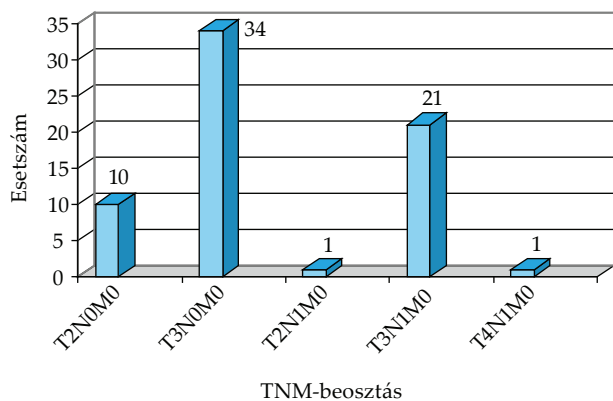
A tumorkok túlnyomó többsége a rectum alsó kétharmadára lokalizálódott. Az anális végtől való távolság $8,3$ ($\pm 6,9$) cm. Alsó harmadi (0–7 cm) tumor 31 (46,2%), középső harmadi (7,1–11 cm) 26 (38,8%), míg felső harmadi (11,1–16 cm) 10 esetben (15%) fordult elő (1. ábra).



1. ábra. A rectumtumorkok megoszlása az anustól mért távolság alapján

Preoperatív staging

A tumor környezetéhez való viszonyát, a perirectalis nyirokcsomó-érintettségét CT-, MR- vagy transrectalis UH-vizsgálattal állapítottuk meg. A preoperatív staging alapján a daganatok 85%-a II–III-as stádiumú volt. Nyirokcsomó-pozitivitás 34%-ban fordult elő (2. ábra).



2. ábra. A rectumtumorok TNM-beosztása a preoperatív staging alapján

Neoadjuváns kemoradioterápia

A 67 betegből 56 beteg részesült az ún. alapkezelési protokollban: 25×1,8 Gy dózisu sugárterápia + az 1. és 5. héten kemoterápiás kezelés (350 mg/m² 5-fluorouracil + 20 mg/m² leucovorin). 11 esetben kellett eltérni ettől a sémától. 3 betegnél a kemoterápián változtattak, a radioterápián 8 esetben módosítottak.

51 esetben a betegek radioterápiája kiegészült célzott besugárással is. 41-en 3×1,8 Gy dózisu, hárman 5×1,8 Gy dózisu boost kezelést kaptak. Egy-egy esetben 6×, 8×, ill. 9×1,8 Gy dózisu célzott besugárást történt.

A neoadjuváns terápia szövődményei

Az onkológiai kezelés szövődményei általában enyhe lefolyásúak és reverzibilisek voltak. I–II. fokozatú hasmenés 34 betegnél, radiocystitis 8, hányinger-hányás 3 esetben fordult elő. Proctitis 8, perianalis dermatitis 15 esetben jelentkezett. 1–1 esetben fordult elő subileus, mélyvénás thrombosis és neutropenia. Toxicitás miatt a neoadjuváns kezelést nem kellett felfüggeszteni.

Műtéti kezelés

A neoadjuváns kezelés befejezését követően átlagosan 8 héttel (6–9 hét) 67 esetben végeztünk műtétet a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján. Abdominoperinealis rectumexstirpációt 18 esetben (27%) végeztünk. Ezekben az esetekben a tumor 5 cm-nél kisebb távolságra volt az anustól. Hartmann-eljárásra, ideiglenes vagy végleges stoma kialakítására 7 esetben (10%) került sor. Az esetek 63%-ában spinchtermegtartó műtétet lehetett végezni. Dixon-féle anterior reszekciót

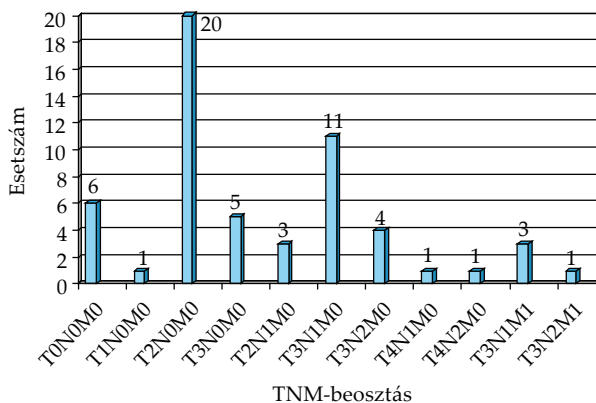
kettős stapler technikával 38 esetben (57%) végeztünk, ebből 6 esetben protektív ileostoma kialakítására is sor került. 4 esetben (6%) történt per anum excízió, 2 esetben a betegek előrehaladott kora és a nem megfelelő műtéti teherbíró képessége, két alkalommal pedig a csaknem teljes lokális regresszió miatt. Laparoszópos műtéti technikát 6 esetben alkalmaztunk.

Műtéti szövődmények

Műtéti szövődmény következtében 4 esetben történt reoperáció (5,9%), 3 esetben ileus, 1 esetben kontaminációs peritonitis miatt. Varratelégtelenségünk nem volt. Exitus nem történt.

Posztoperatív staging, szövettani feldolgozás

A tumor sebészi eltávolítása után a preparátum szövettani feldolgozása történt, melynek során megállapítottuk a posztoperatív staginget (3. ábra), a tumorregresszió mértékét (TRG, Mandard-skála alapján). Vizsgáltuk továbbá a reszekciós vonalak viszonyát a tumorhoz. Ezen adatok ismerete fontos a daganat prognózisának megállapításához, a további adjuváns terápia teendő mérlegeléséhez. A pre- és posztoperatív staging összehasonlításával következtetni lehet a neoadjuváns terápia hatására, a tumor-downstaging mértékére. A komplett alapkezelési pro-

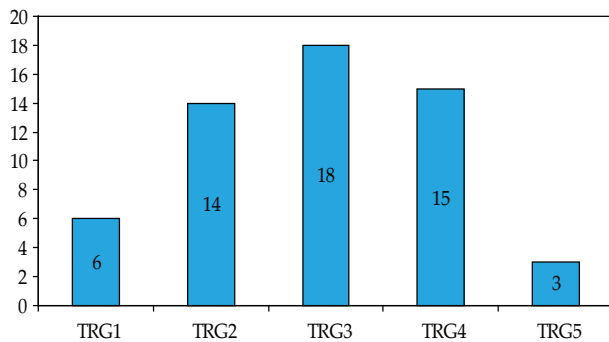


3. ábra. A rectumtumorok TNM-beosztása a posztoperatív staging alapján

tokollt kapott 56 betegnél hasonlítottuk össze a pre- és posztoperatív staging eredményeit.

A neoadjuváns terápia hatására 6 esetben következett be teljes remisszió (11%). Az esetek mindegyike kezdetben I. vagy II. stádiumú volt. 11 esetben történt III. stádiumból II. stádiumba történő downstaging (20%). 13 esetben a korábbi T₃ vagy T₄ stádiumú daganat T₁ vagy T₂ stádiumúra csökkent (23%). Tehát a komplett és parciális remissziók aránya 54% volt.

Szövettani feldolgozás során a neoadjuváns terápia adott választ a tumorregressziós skálával (TRG) is mérjük (Mandard-score). Szintén a komplett alapkezelési protokollt kapott 56 betegre vonatkoztatva TRG 1-es



4. ábra. A kemoradioterápiára adott válasz a tumorregressziós grádiens (TRG) alapján

szöveti minta – a mintában reziduális tumor nincs, csak fibrózis látható – 6 esetben (11%), TRG 2-es minta 14 esetben volt (25%), TRG 3-as 18 (32,2%), míg TRG 4-es 15 eset (26,8%) volt. A legkedvezőtlenebb TRG 5-ös fokozatból, ahol nincs tumorválasz, 3 eset volt (5%). Tehát az esetek (TRG 1–3) 68%-ában történt számottevő válasz a neoadjuváns terápiára (4. ábra).

Egy másik faktor, ami meghatározza a betegség prognózisát, a tumormentes R0 reszekció. Ezért vizsgáltuk, hogy a reszekátumban a reszekciós szél mennyire közelíti meg a tumort proximálisan, disztálisan és körkörösén. Proximálisan az átlagos reszekciós szél 101,9 mm, minden esetben tumormentes, míg disztálisan 48,51 mm volt és minden esetben elérte az onkológiai radikalitáshoz szükséges 15 mm-t. A körkörös reszekciós szél átlagosan 11,16 mm volt. 3 esetben a cirkumferenciális reszekciós vonal tumorosan érintett volt. Ez a 63 reszekciós műtétre vonatkoztatva 5%, ami azt jelenti, hogy 95%-ban sikerült R0 reszekciót végezni.

Betegek követése

A betegeket a tumor felfedezésétől 2008. január 1-ig követtük, melynek során vizsgáltuk a betegségmentes túlélést (disease-free survival, DFS), a relapszusok helyét és idejét. A 24,6 (12–30) hónapos utánkövetés alatt 1 haláleset volt (19 hónap után, áttét miatt), 11 esetben történt relapszus, ez a 67 neoadjuváns kemoradioterápián átesett beteg 16%-a. Lokális recidíva 3 esetben alakult ki (4,5%). Két esetben találtak kizárólag májmetasztázist, egy esetben nyirokcsomó-, két esetben tüdő- és máj-, egy esetben tüdő- és mellékvese-, egy esetben máj- és nyirokcsomó- és szintén egy esetben tüdő-, máj-, nyirokcsomó- és mellékveseáttétet. A kezelés kezdetétől 2008. január 1-ig betegségmentesen eltelt túlélési idő átlagosan 19 hónap volt.

MEGBESZÉLÉS

A rectumcarcinoma külön entitásként kezelt betegség. A colorectalis szakaszt tekintve itt a leggyakoribb a rák előfordulása, a medencébe süllyedt helyzete, a

záróizomzat közelsége miatt különleges műtéti technikát igényel, a szomszédos szervekre korán áttérjed, a rectum peritoneummal borított és peritoneumzsák alatti serosa nélküli szakaszának varratartó képessége eltérő, a metasztázisképzés csatornái több irányúak és lényegesen gyakoribb a helyi kiújulás. A rectumcarcinomák kezelésénél az elsődleges cél a gyógyulás és a mélyen ülő tumoroknál a permanens colostoma elkerülése. A rectumcarcinomák kezelésének főbb problémája a lokális recidíva. Még radikálisnak vélt reszekció vagy rectumkiirtás után is meglepően magas a helyi recidívák aránya, néhány nagy centrumot kivéve (20–45%). A lokális recidívák elsődleges okai a primer tumor és nyirokutak, nyirokcsomók inadekvát reszekciója és az intraoperatív tumorsejtszóródás. Mint rizikófaktor ebben szerepet játszik a lokálisan előrehaladott tumorstádium (T3–4), az érintett nyirokcsomók nagyobb száma (N1–3), a lokalizáció (anális csatornához közeli tumorok, laterális medencefal infiltrációja), valamint a műtét típusa és nem utolsósorban a sebészeti team gyakorlottsága, mely kiemeli a vastagbél-centrumokban végzett műtétek jelentőségét. A lokális recidíva jelentősen befolyásolja és beszűkíti az életminőséget és a hosszú távú túlélést (36, 37, 47). Ezek az adatok mutatják, hogy az adekvát műtét mellett kiegészítő terápia is szükséges.

Az eltávolított rectumcarcinoma szövettani analízise azt igazolta, hogy a rák terjedése sokkal agresszívabb horizontális irányban a végbél falán át a perirectalis zsírszövet és a mesorectum felé, mint horizontális irányban, orálisan, vagy aborálisan a falban. Ez a felismerés indította arra a sebészeket, hogy a perirectalis zsírszövet széles kiirtásával igyekezzenek növelni a radikalitást és csökkenteni a helyi kiújulás arányát. Ezt a célt szolgálja a „total mesorectal excision” (TME) módszere, aminek kidolgozása Heald és mtsai nevéhez fűződik (16, 17, 27). Az onkológiai radikalitásnak eleget teszünk, ha a tumor alsó széle alatt 1,5–2 cm-re vágjuk át a rectumot, így gyakrabban lehet a záróizmot megőrizni. Alsóharmadi (ujjal elérhető) végbélrák esetében is elvégezzük az elülső reszekciót, ún. „ultralow” colorectalis/anális anastomosist készítve. Egyedül a TME által egyes centrumokban a lokális recidívák aránya 8% alá csökkent. A TME atyja, Heald 4%-os recidívarátáról számolt be mély elülső reszekciók után (27).

Ha azonban csak az abdomino-perinealis exstirpációkat vesszük figyelembe, igen mély fekvésű tumoroknál a recidíva továbbra is 15–50% közötti (27). Az ok a tumor inkomplett eltávolítása, a reszekciós szélek közelsége, illetve pozitivitása. A reszekciós szélek érintettségének prognosztikai jelentőséggel is bír. Ha a tumormentes reszekciós szél kevesebb mint 1 mm, a lokális recidívák száma szignifikánsan emelkedik és a túlélés csökken (1, 5, 22, 45).

Az utóbbi években a rectumtumorok kezelésének eredményessége a multimodális terápiai eljárások alkalmazásával jelentősen javult.

Preoperatív radioterápia primeren reszekábilis rectumcarcinománál

Számos megfontolás szól a preoperatív sugárkezelés mellett (9, 34, 35). A besugarazott tumorsejtek elpusztulása által csökken a lokális recidíva és az élő tumorsejtek intraoperatív szóródásának veszélye. A normális vérátáramlás, normális szöveti oxigenizáció mellett preoperatív a tumor jobb választ ad a sugárkezelésre, mint posztoperatív, hypoxiás körülmények között. Preoperatív sugárkezelésnél kevesebb öszszenövés és a vékonybeleket kevesebb mellékhatás éri. Preoperatív sugárkezelés hatására komplett és parciális tumorremisszió következhet be a betegek jelentős részénél. Számos randomizált tanulmányban igazolták a preoperatív sugárterápia eredményeit. Minden esetben csökkent a lokális recidívák száma, szemben az egyedüli műtéttel. A betegek 5 éves túlélése is nőtt (14, 18, 22, 34, 42). Vizsgálták a preoperatív hipofrakcionált sugárkezelés értékét, szemben az egyedüli TME-vel is. A preoperatív sugárkezelés mellett az R0 reszekciók száma növekedett és a lokális recidívák száma tovább csökkent, viszont értékelhető tumorremissziót a sugárkezelést rövid időn belül követő reszekciók során nem tudtak megfigyelni (22). Kiegészítő kemoterápia kombinációban a sugárterápiával tovább javítja a tumorremisszió fokát és ezzel megnöveli a reszekabilitást (46). Kombinált preoperatív radio-kemoterápiával komplett tumorremissziót értek el a kezelt betegek 10–30%-ában. Igen előrehaladott tumoroknál is makroszkópos és mikroszkópos tumormaradék nélküli reszekciót lehet végezni az esetek 90%-ában (10).

Optimális távolság a radio-kemoterápia és a műtét között

Az eddigi tanulmányok a neoadjuváns radioterápia és műtét közötti időtávolságot különbözően választották meg. Rövid „időablak”-nál – hipofrakcionált sugárkezelési séma (5x5 Gy), majd a műtét egy héten belül – a cél a tumorsejtek devitalizálása és a medencei és peritonealis tumorszóródás elkerülése.

Ezzel szemben a nagy „időablak” (több mint 4 hét a radio-kemoterápia és a műtét között) célja a tumorremisszió, a javuló reszekabilitás. Lyoni tanulmány szerint szignifikánsan jobb a remisszió, ha a neoadjuváns terápia és az operáció között egy nagyobb időtávolság van (6–8 hét). A hosszabb szünetű csoportnál jobb klinikai tumorválaszt értek el (71,7%), szemben a rövidebb szünetű csoportnál (53,1%). A patológiai válaszban is volt különbség: míg a 6–8 hetes csoportnál a patológiai down-staging 26%-os volt, a 2 hetes csoportnál csak 13,1%. Több spinchtermegtartásos műtétet tudtak végrehajtani a hosszabb szünetű csoportnál (76% vs. 68%) (12). A preoperatív radio-kemoterápia célja tehát a tumorvolumen redukciójával az R0 reszekciók arányának és a spinchtermegtartásos műtétek számának növelése.

A preoperatív radioterápia kemoterápiával történő kiegészítése még tovább csökkentette a lokális recidívák arányát és növelte az öt éves túlélést (25, 39). A preoperatív kemoradioterápiával nőtt azon esetek száma, ahol patológiai regresszió következett be, sőt komplett patológiai tumormentesség érhető el. A tumorméret csökken, így lehetőség nyílik a spinchtermegtartásos sebészi kezelésre, csökkenhet a disztális és proximális biztonsági zóna mérete is. Moore és munkatársai megállapították, hogy kemoradioterápián átesett betegeknél, az 1 és a 2 cm-es disztális biztonsági zónával reszekált csoportoknál nincs szignifikáns különbség a betegek túlélésében és a lokális recidívák arányában (31).

Negyven éve áll rendelkezésünkre az antimetabolit 5-fluorouracil (5-FU), egy pirimidin-antagonista szer, amely a timidilátszintáz gátolja, így csökkenti a de novo DNS-szintézist és -javítást. Ezt a hatását a radioterápia potenciózza. Korábban bolus injekcióban adták, de ez nem hozott igazi előrelépést, mert a szer 15 perc alatt lebomlik, ez nem elég hatékony. A hatékonyság növelésére folyamatos infúziós kezeléssel állandó plazmaszintet értek el, így a biológiai válasz is jobb lett. A kezelés hátulütője, hogy nőtt a toxikus hatások száma (hasmenés, hányás, leukopenia, thrombocytopenia stb.). Leucovorinnal történő kombinációja arany standard terápiává vált (15). Jelenleg elterjedten használják az 5-FU (350 mg/m²) + leucovorin (20 mg/m²) kombinációt a preoperatív radioterápia 1. és 5. hetében.

A kemoradioterápia adott válasz preoperatív markerei

Sokat ígérő molekuláris genetikai kutatások folynak a kemoradioterápiás válasz megjósolására. Korábbi tanulmányokban leírták, hogy azoknál az embereknél, akik rendszeres NSAID-kezelésben részesülnek, kisebb a colorectalis carcinoma kialakulásának esélye, illetve jobb a túlélési esélyeik, mivel ezek a gyógyszerek gátolják a COX-2-termelést, a prosztaglandin-felszabadulást és az archidonsav-kaszkádot. Kiderítették, hogy a COX-2 fontos mediátora a tumorinvázióknak és metasztázisképzésnek, segítségével a tumorsejt kikerül az apoptózist és a szervezet védekező mechanizmusait. Azt is kimutatták, hogy azoknál, akiknél magas a COX-2-szint, alacsonyabb az 5 éves túlélés a radioterápia után (41). Az EGFR a carcinomák 50–70%-ában expresszálódik, a tumor agresszivitásával mutat szoros összefüggést, upregulációja esetén rosszabb prognózisra és kedvezőtlenebb terápiás válaszra számíthatunk. A tumorhypoxia radio- és kemoterápia-rezisztenciához vezet. A hypoxia markerei közül a VEGF (vascular endothelial growth factor) segítségével mérhető a kemoradioterápiára adott válasz (41). A terápia megkezdése előtt mért natural killer (NK) sejt-aktivitás csökkenése a III. stádiumú tumoroknál csökkent terápiás választ jelent és nagyobb esélyt a távoli metasztázisok kialakulására (23). A kemoterápiára adott válasz mérésére legmegbízhatóbb a timidilátszintáz (TS) enzim vizsgálata. Azok a betegek, ahol magas a TS enzim

szintje, jobb 5 éves túlélésre számíthatnak, mint azok, akiknél ez az érték alacsony (20). Klinikánkon is elkezdtük formalinban fixált, paraffinba ágyazott sebészi specimennek vizsgálatát, többek között p53-, EGFR- és COX-2-expresszióra tissue array számítógépes multiplex immunhisztokémiai módszer segítségével. A p53-, COX-2- és BAX-expresszió előrelátható értékére további kutatások szükségesek. A tumorminták szövettani vizsgálata további információval szolgálhat a megfelelő beteganyag kiválasztásához.

A kemoradioterápiára adott válasz posztoperatív markerei

A tumor sebészi eltávolítását követő patológiai feldolgozás során pontosan meghatározható a tumor stádiuma, sokkal pontosabb T- és N-staginget tesz lehetővé. Egyes esetekben teljes patológiai választ tapasztalunk, kimutatható reziduális tumor nélkül (complete pathological response, CRP). Ahol van reziduális tumor, ott nem teljes válaszról beszélünk (non-complete pathologic response, NCRP) (6). Ezt az eredményt összehasonlítva a preoperatív stádiummal megkapjuk a tumorregresszió mértékét (klinikopatológiai downstaging). Mivel a preoperatív stádiumbeosztásnál figyelembe kell venni a képpalkotó eljárások tévedési lehetőségét, vagy a tumor biopsziájakor a nem ideális helyről történő mintavételt, a regresszió megállapítása nem maximálisan pontos. Mégis fontos szerepe van a prognózis megállapításában. Mandard és munkatársai először a nyelőcsőtumorok terápiás válaszána mérésére dolgoztak ki egy sémát (28). Ezt a Mandard-skálát a rectumtumoroknál is használják a terápiás válasz mérésére. Mandard öt fokozatra osztotta a regressziós választ, a reszekátumban lévő fibrotikus és tumoros részek aránya alapján. Ez lett a tumor regression grading system (TRG): TRG 1-ről beszélünk, ha csak fibrózis van és nincs reziduális tumor. TRG 2 esetében kevés maradék tumor van jelen, de nagyrészt fibrózis látható, TRG 3-nál már több a tumoros rész, de a fibrózis dominál még. TRG 4 esetén a reziduális tumor mértéke nagyobb, mint a fibrózisé. TRG 5-nél nincs regressziós válasz. Anyagunkban az esetek 68%-ában észleltünk számottevő regressziót a neoadjuváns kezelés hatására.

ÖSSZEFOGLALÁS

A colorectalis carcinomák aránya az utóbbi időben egyre jobban nőtt a daganatos megbetegedések körében.

A rectumtumorok kezelésében óriási változás ment végbe az utóbbi két évtizedben, amely nagy mértékben javította a lokális recidívák arányát, a betegek túlélését. A sebészi terápiában nagy áttörést jelentett a kettős stapler technika, melynek segítségével a mélyen fekvő tumoroknál is lehetőség nyílt a spinchtermegtartására, anastomosisok készítésére. Így a radikális abdominoperinealis rectumexstirpáció helyett egyre gyakrabban alkalmazható a Dixon-féle anterior

reszekció. A laparoszkoós technika a rectumtumorok műtéteinél is létjogosultságot nyert. A Heald által kidolgozott totális mesorectalis excízióval a lokális recidívák aránya 4% alá csökkent. A terápia hatékonyságát a diagnosztikai módszerek fejlődése is tovább segítette. CT- és az MR-vizsgálat ma már minden betegnél használatos csakúgy, mint a kolonoszkópiás vizsgálat. Egyre elterjedtebben használják a transrectalis UH-ot. E diagnosztikus eszközök segítségével a tumor stádiumbeosztása sokkal pontosabbá vált. A neoadjuváns kemoradioterápia bevezetésével, a kemoterápiás szerek fejlődésével és a besugárzás pontosabbá és hatékonyabbá tételével elérhető, hogy patológiai downstaging következzen be a tumorban még a műtét előtt. A hosszúidejű neoadjuváns onkológiai kezelés az esetek többségében a rectumdaganat stádiumát csökkenti, valamint emeli a reszekabilitást és a jobb életminőséget jelentő reszekciós műtétek arányát. Így egyes tumorok operábilissá tehetőek, tovább nőhet a spinchtermegtartásos műtétek aránya. Kevesebb a lokális recidíva, a metasztázisok száma, nő a betegek túlélése. A spinchtermegtartásos műtétek aránya anyagunkban 63% volt. Az alsó harmadi tumorok viszonylag gyakori, közel 50%-os előfordulását figyelembe véve ez az eredmény kielégítőnek mondható. Protéktív ileostomát rutinszerűen nem alkalmaztunk, csak az igen mély fekvésű, technikailag nehezen eltávolítható tumorok reszekciójakor helyeztünk fel. A neoadjuváns kemoradioterápia a sebészi szövődmények számát nem növelte.

A különböző molekuláris genetikai vizsgálatokkal megjósolható a kezelésre adott terápiás válasz. A patológiai feldolgozással hasznos információt kaphatunk a műtét sikerességéről. A szövettani feldolgozás adja meg a végső választ arra, hogy a tumorban a neoadjuváns terápia hatására történt-e regresszió.

A rectumtumorok kezelésében ma már sebészek, onkológusok, patológusok, gasztroenterológusok egyaránt részt vesznek. A sikerhez jó csapatmunkára van szükség. Ez is alátámasztja a colorectalis tumorok vas-tagbél-sebészeti centrumokban történő ellátását.

IRODALOM

1. Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 344:707–711, 1994
2. Balogh Á, Kahán Zs, Maráz A, et al. A colorectalis rák multidiszciplináris kezelése. *Orvosi Hetilap* 142:547–557, 2001
3. Balogh Á, Zöllei I, Varga L, et al. Teljes mesorectum kimetszés ultrahangos vágó-koaguláló (Ultracision) késsel a végbélrák műtéteinél. *Orvosi Hetilap* 171:379–383, 2000
4. Baradnay G, Varga L, Hóhn J, et al. Kiterjesztett (multivisceralis) műtétek a vizeletelvezető rendszert érintő előrehaladott colorectalis carcinomák ellátására. *Magyar Onkológia* 47:341–344, 2003
5. Birbeck K, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 235:449–457, 2002
6. Brown CL, Ternent CA, Thorson AG, et al. Response to preoperative chemoradiation in stage II and III rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 11:1189–1193, 2003

7. Bujiko K, Nowacki Mp, Oledzki J, et al. Sphincter preservation after short-term preoperative radiotherapy for low rectal cancer – presentation of own data and a literature review. *Acta Oncol* 40:593–601, 2001
8. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, et al. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal cancer: A prospective randomized controlled trial. *Cancer* 75:2269–2275, 1995
9. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer. *Lancet* 358:1291–1304, 2001
10. Cooper R, Sebag-Montefiore D. Pre-operative chemoradiotherapy for locally advanced carcinoma of the rectum: acute toxicity, pathological response and outcome. *Radiother Oncol* 56:257, 2000
11. Dershaw DD, Enker WE, Cohen AM, et al. Transrectal ultrasonography of rectal carcinoma. *Cancer* 66:2336–2340, 1990
12. Francois Y, Nemoz CJ, Baulienne J, et al. 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* 17:2396–2402, 1999
13. Frykholm G, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomised trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 36:564–572, 1993
14. Gerard JP, Romestang P, Ardiet JM, et al. Endocavitary radiation therapy. *Semin Radiother Oncol* 8:13–23, 1998
15. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, et al. Quality of life during chemotherapy in patients with symptomatic advanced colorectal cancer. *Cancer* 73:556–562, 1984
16. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69:613–616, 1982
17. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg* 133:894–899, 1998
18. Higgins GA Jr, Conn JH, Jordan PH Jr, et al. Preoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg* 181:624–631, 1975
19. Höhn J, Varga L, Baradnay G, et al. A lokális recidíva okai a végbél-rák radikális műtétei után. *Magyar Onkológia* 47: 355–359, 2003
20. Johnston PG, Benson AB, Catalano P, et al. Thymidylate-synthase protein expression in primary colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21:815–819, 2003
21. Kapiteijn E, Marijnen C, Colenbrander A, et al. Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 24:528–535, 1998
22. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I, et al for the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345:638–646, 2001
23. Keiji K, Norio S, et al. Natural killer cell activity and distant metastasis in rectal cancers treated surgically with and without neoadjuvant CRT. *Am Coll Surg* 197:254–260, 2003
24. Koga Y, Yao T, Hirahashi M, et al. Flat adenoma-carcinoma sequence with high-malignancy potential as demonstrated by CD10 and beta-catenin expression: a different pathway from the polypoid adenoma-carcinoma sequence. *Histopathology* 52:569–577, 2008
25. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl Med* 324:709–715, 1991
26. Liersch T, Langer C, Jakob C, et al. Präoperative Diagnostik beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (>T3 oder N+). *Chirurg* 74:224–234, 2003
27. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 341:457–460, 1993
28. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of oesophageal carcinoma. *Cancer* 73:2680–2686, 1994
29. McCall JL, Cox MR, Wattchow DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorect Dis* 10:126–132, 1995
30. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Pre-operative combined 5FU, low dose leucovorin and concurrent radiation therapy for rectal cancer. *Cancer* 73:273–278, 1994
31. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, et al. Adequacy of 1 cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 10:80–85, 2003
32. Nagy F. A colorectalis tumorok szűrése, diagnosztikája, a betegek követése. *Orvosképzés* 73:336–340, 1998
33. Ottó Sz. A magyarországi epidemiológiai adatok szerepe a colorectalis daganatok szűrésében. *Eur J Gastroenterol Hepatol Magyar kiadás* 6:209–213, 2003
34. Pahlman L for the Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *New Engl J Med* 336:980–987, 1997
35. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma: report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 211:187–195, 1990
36. Phillips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, et al. Local recurrence following „curative surgery” for large bowel cancer: II. The rectum and rectosigmoid. *Br J Surg* 71:17–20, 1984
37. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumours spread and surgical excision. *Lancet* 2:996–999, 1986
38. Roedel C, Hohenberger W, Sauer R. Adjuvant and neoadjuvant therapy of rectal cancer. The current status. *Strahlenther Onkol* 174:497–504, 1998
39. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al, German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351:1731–1740, 2004
40. Sentovich SM, Blatchford GJ, Falk PM, et al. Transrectal ultrasound of rectal tumors. *Am J Surg* 166:638–641, 1993
41. Smith FM, Reynolds JV, Miller N, et al. Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 32:55–64, 2005
42. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336:980–987, 1997
43. Tischoff I, Tannapfel A. Epigenetic alterations in colorectal carcinomas and precancerous lesions. *Zeitschrift Gastroenterol* 46:1202–1206, 2008
44. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol* 87:449–474, 2008
45. Wilbe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. On behalf of the Norwegian Rectal Cancer Group. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 89:327–334, 2002
46. Withers HP, Peters LJ, Taylor JM. Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease. *Int J Radiother Oncol* 31:353–359, 1995
47. Zimmermann F, Molls M. Indikationen zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom. *Chirurg* 74:887–896, 2003