



ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
Τράπεζας Κύπρου

Νεοεπιχειρητική συστηματική θεραπεία μετά από βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο καρκίνο ορθού-Εμπειρία από το Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου

Κόρτας Χ.¹, Παπαμιχαήλ Δ.¹, Λοϊζίδης Σ.¹, Ματθαίου Χ.¹, Τσιρώνης Γ.¹, Μαρκίδης Γ.², Πολυβίου Π.¹, Βασιλείου Β.¹
¹ Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου, ² Αρεταίειο Νοσοκομείο, Λευκωσία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η υποτροπή σε ασθενείς με υψηλό κινδύνου τοπικά εκτεταμένο καρκίνο του ορθού αποτελεί μεγάλη πρόκληση στην κλινική πράξη. Η μελέτη «RAPIDO» (R. Bahadoer et al., Lancet Oncology 2021) προτείνει νεοεπιχειρητική συστηματική θεραπεία μετά από βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας και πλέον η εν λόγω πρακτική εφαρμόζεται σε αρκετά ογκολογικά κέντρα.

Μέθοδος: Η παρούσα μελέτη αποτελεί αναδρομική ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας και τοξικότητας του συνδυασμού συστηματικής θεραπείας με οξαλιπλατίνη και 5-φθοροουρακίλη ή καπεσιταμίνη μετά από βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας (5x500 cGy). Η θεραπεία εφαρμόστηκε σε ασθενείς που κρίθηκαν υψηλού κινδύνου βάσει των κριτηρίων εισαγωγής της μελέτης «Rapido» (cT4b/cT4b, EMVI, N2, CRM+), μετά από αξιολόγηση στη πολυθεματική ομάδα του γαστρεντερικού συστήματος ΟΚΤΚ. Η αρχική κλινική σταδιοποίηση περιλάμβανε Μαγνητική Τομογραφία ορθού/πυέλου και Αξονική Τομογραφία θώρακα/κοιλίας/πυέλου, ενώ διενεργήτο παθολογοανατομική σταδιοποίηση στο χειρουργικό παρασκεύασμα μετά από ΤΜΕ.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη εντάχθηκαν 13 ασθενείς, από τους οποίους οι 6 ολοκλήρωσαν ήδη τη θεραπεία και χειρουργήθηκαν. Στους 5 ασθενείς που χειρουργήθηκαν παρατηρήθηκε υποσταδιοποίηση (100%) και δεν καταγράφηκαν μετεγχειρητικές επιπλοκές. Σε έναν ασθενή (16,6%) παρατηρήθηκε πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση.

Η τοξικότητα ελέγχθηκε σε 13 ασθενείς. Σε όλους τους ασθενείς παρατηρήθηκε βαθμού Ι-ΙΙ τοξικότητα. Καταγράφηκε Αιματολογική Τοξικότητα (Ουδετεροπενία (7,7%), Θρομβοπενία (23,1%), Αναιμία (30,7%), Νευροτοξικότητα (30,7%), Δυσκοιλότητα (15,4%), Τενεσμός (7,7%) και Διάρροια (7,7%). Βαθμού ΙΙΙ-ΙV Αναιμία καταγράφηκε σε έναν ασθενή (7,7%) και μία ασθενής χρειάστηκε νοσηλεία λόγω ναυτίας και πολλαπλών διαρροϊκών κενώσεων, με αποτέλεσμα να γίνει αλλαγή αγωγής από Capecitabine 1000 mg/m² PO BD d 1-14, oxaliplatin 130 mg/m² IV d1 κάθε 21 μέρες (CAPEOX) σε oxaliplatin 85 mg/m² IV d1, leucovorin 200 mg/m² IV d1-2, bolus fluorouracil 400 mg/m² IV και fluorouracil 600 mg/m² IV για 22 h d1-2 κάθε 14 μέρες (FOLFOX4).

Συμπέρασμα: Οι ασθενείς που έχουν αντιμετωπιστεί σύμφωνα με τη μελέτη RAPIDO είχαν την αναμενόμενη τοξικότητα, όπως αναφέρεται σε σχετική βιβλιογραφία. Όλοι οι ασθενείς που οδηγήθηκαν στο χειρουργείο είχαν υποσταδιοποιηθεί και τα όρια εκτομής ήταν υγιή.

Στοιχεία Επικοινωνίας

Χρίστος Κόρτας
Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου
Email: christoscortas@hotmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μέχρι πρότινος η νεοεπιχειρητική χημειοακτινοθεραπεία που ακολουθείτο από χειρουργική αφαίρεση μετά από 6-8 εβδομάδες αποτελούσε την κλασική αντιμετώπιση για τους ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο καρκίνο ορθού. Η εν λόγω πρακτική επιτύγχανε ικανοποιητική τοπική ανταπόκριση με μείωση του ποσοστού τοπικής υποτροπής σε 5-9%. Παρόλα αυτά, με τη μέχρι τώρα πρακτική δεν παρατηρείται σημαντική διαφοροποίηση στα ποσοστά συστηματικής υποτροπής. Η μελέτη «RAPIDO» (R. Bahadoer et al., Lancet Oncology 2021) προτείνει νεοεπιχειρητική συστηματική χημειοθεραπεία μετά από βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας (Total Neoadjuvant Treatment-TNT) και στη συνέχεια ΤΜΕ (ολική εκτομή μεσοορθού) με στόχο τη μείωση των ποσοστών συστηματικής υποτροπής.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί αναδρομική ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας και τοξικότητας του συνδυασμού συστηματικής θεραπείας με οξαλιπλατίνη και 5-φθοροουρακίλη ή καπεσιταμίνη μετά από βραχύ σχήμα ακτινοθεραπείας (5x500 cGy). Τα δύο χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το CAPEOX (Capecitabine 1000 mg/m² PO BD d 1-14, oxaliplatin 130 mg/m² IV d1 κάθε 21 μέρες) και FOLFOX4 (oxaliplatin 85 mg/m² IV d1, leucovorin 200 mg/m² IV d1-2, bolus fluorouracil 400 mg/m² IV και fluorouracil 600 mg/m² IV για 22 h d1-2, κάθε 14 μέρες).

Η θεραπεία εφαρμόστηκε σε ασθενείς που κρίθηκαν υψηλού κινδύνου βάσει των κριτηρίων εισαγωγής της μελέτης «RAPIDO», μετά από αξιολόγηση στην πολυθεματική ομάδα του γαστρεντερικού συστήματος ΟΚΤΚ. Από το συγκεκριμένο πρωτόκολλο εξαιρούνταν οι ασθενείς που η φυσική τους κατάσταση δεν επέτρεπε να λάβουν το εν λόγω πρόγραμμα θεραπείας.

Σύμφωνα με τη μελέτη «RAPIDO» ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής χαρακτηρίζονται όσοι πληρούν έστω και ένα από τα πιο κάτω κριτήρια:

- cT4a ή cT4b
- cN2
- Διογκωμένοι πλάγιαι λεμφαδένες
- Διηθημένο όριο κυκλοτερής εκτομής (CRM)
- Extramural Vascular Invasion (EMVI)

Η αρχική κλινική σταδιοποίηση περιλάμβανε Μαγνητική Τομογραφία ορθού/πυέλου και Αξονική Τομογραφία θώρακα/κοιλίας/πυέλου, ενώ διενεργήτο παθολογοανατομική σταδιοποίηση στο χειρουργικό παρασκεύασμα μετά από ΤΜΕ. Η τοξικότητα ελεγχόταν κλινικά και εργαστηριακά πριν από κάθε κύκλο χημειοθεραπείας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη εντάχθηκαν 13 ασθενείς, από τους οποίους οι 6 ολοκλήρωσαν ήδη τη θεραπεία και χειρουργήθηκαν. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και νεοεπιχειρητική χημειοθεραπεία. Από αυτούς οι έξι ασθενείς χειρουργήθηκαν και παρατηρήθηκε υποσταδιοποίηση σε όλους σε σχέση με την κλινική σταδιοποίηση κατά την διάγνωση (100%) και δεν καταγράφηκαν μετεγχειρητικές επιπλοκές. Σε έναν ασθενή (16,6%) παρατηρήθηκε πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση. Στον πίνακα 1 περιγράφονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη καθώς και η ανταπόκριση στη θεραπεία σύμφωνα με την παθολογοανατομική σταδιοποίηση μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Η τοξικότητα ελέγχθηκε σε 13 ασθενείς. Σε όλους τους ασθενείς παρατηρήθηκε βαθμού Ι-ΙΙ τοξικότητα. Από τους ασθενείς που παρουσίασαν ουδετεροπενία κανένας δεν παρουσίασε ουδετεροπενικό εμπύρετο.

Βαθμού ΙΙΙ-ΙV αναιμία καταγράφηκε σε έναν ασθενή και χρειάστηκε μετάγγιση παραγώνων αίματος. Μία ασθενής χρειάστηκε νοσηλεία λόγω ναυτίας και πολλαπλών διαρροϊκών κενώσεων με αποτέλεσμα να γίνει αλλαγή αγωγής από CAPEOX σε FOLFOX4. Σε έναν ασθενή με γνωστό ιστορικό συνδρόμου Gilbert παρατηρήθηκε βαθμού ΙΙΙ ίκτερος. Στον πίνακα 2 περιγράφεται αναλυτικά η τοξικότητα που καταγράφηκε.

Πίνακας 1: Κλινικά Χαρακτηριστικά και Ανταπόκριση Ασθενών

Ηλικία	Φύλο	Υψος Ογκου	Κλινική Σταδιοποίηση	Παράγοντες Κινδύνου	Παθολογοανατομική Σταδιοποίηση	Ανταπόκριση
49	A	ΑΝΩ	cT3N+	CRM+, EMVI+	pT0N0M0	CR
59	Θ	ΑΝΩ	cT3N+	N2, EMVI+	PT3N0M0	Υποσταδιοποίηση
66	A	ΜΕΣΟ	cT3N+	N2, CRM+, EMVI+	pT3N1M0	Υποσταδιοποίηση
65	Θ	ΜΕΣΟ	cT4N+	T4	pT4N0M0	Υποσταδιοποίηση
35	Θ	ΑΝΩ	cT3N+	CRM+, EMVI+	pT2N0M0	Υποσταδιοποίηση
68	A	ΚΑΤΩ	cT3N+	N2, CRM+	pT3N0M0	Υποσταδιοποίηση
41	A	ΜΕΣΟ	cT4N+	T4, N2, CRM+	-	-
59	Θ	ΑΝΩ	cT3N+	CRM+, EMVI+	-	-
64	Θ	ΜΕΣΟ	cT4N+	T4	-	-
56	A	ΜΕΣΟ	cT3N+	EMVI+	-	-
51	Θ	ΜΕΣΟ	cT3N+	CRM+, EMVI+	-	-
74	Θ	ΜΕΣΟ	cT3N0	EMVI+	-	-
78	A	ΑΝΩ	cT3N+	EMVI+	-	-

Πίνακας 2: Τοξικότητα

Βαρύτητα Τοξικότητας	Βαθμού Ι-ΙΙ	Βαθμού ΙΙΙ-ΙV
Ουδετεροπενία	23,1%	
Αναιμία	38,4%	7,7%
Θρομβοπενία	23,1%	
Νευροτοξικότητα	38,4%	
Δυσκοιλότητα	23,1%	
Τενεσμός	15,3%	
Διάρροια	30,1%	15,3%
Ναυτία	7,7%	7,7%
Ίκτερος	-	7,7%

- Η μελέτη RAPIDO έχει αλλάξει την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού, χρησιμοποιώντας TNT.
- Αναμένονται τα μακροχρόνια αποτελέσματα με τη συγκεκριμένη θεραπεία, ειδικά σε ασθενείς με πολύ χαμηλούς όγκους ορθού.
- Αναδρομικές μελέτες σαν και αυτή που γίνεται στο κέντρο μας είναι σημαντική για την άντληση πληροφοριών όσο αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

ΣΧΟΛΙΑ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι ασθενείς που έχουν αντιμετωπιστεί στο Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου σύμφωνα με την μελέτη RAPIDO είχαν την αναμενόμενη τοξικότητα, όπως αναφέρεται σε σχετική βιβλιογραφία. Όλοι οι ασθενείς που οδηγήθηκαν στο χειρουργείο είχαν υποσταδιοποιηθεί και τα όρια εκτομής ήταν υγιή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. R. Bahadoer et al., Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomized, open-label, phase 3 trial, The Lancet Oncology, Dec 2020