

بررسی مطالعات بزرگ در زمینه‌ی مقایسه‌ی درمان‌های تکمیلی قبل و بعد از جراحی در کانسر رکتوم

■ دکتر سعید کریم‌خانی متخصص رادیوتراپی - آنکولوژی

چکیده

کانسر کولورکتال یکی از کانسره‌های شایع در مردان و زنان می‌باشد. در چند سال اخیر نحوه‌ی درمان این بیماری تغییر کرده است. در گذشته درمان‌های تکمیلی شیمی درمانی و رادیوتراپی بعد از جراحی انجام می‌شد. مطالعات مختلفی بهبود وضعیت زندگی بیمارانی که از درمان‌های تکمیلی قبل از جراحی استفاده می‌کنند، گزارش کرده است. در این مقاله سعی بر این است که با بررسی مطالعات بزرگ در سایت Uptodate تصمیم‌گیری فردی (individual) برای این بیماران را بررسی کنیم.

کلیدواژه‌گان: کانسر کولورکتال، شیمی درمانی، رادیوتراپی.

معرفی کیس

بیمار خانم ۴۰ ساله و مجرد که حدود ۳ ماه قبل به دلیل هماتوژی به پزشک مراجعه کرده و با انجام کولونوسکوپی و بیوپسی همزمان تشخیص کانسر رکتوم داده شد. بیمار سابقه بیماری خاصی نداشته و تنها دچار میگرن می‌باشد. سابقه فامیلی کانسر پستان در دختر عمه داشته است.

اپیدمیولوژی

در آمریکا کانسر رکتوم و کولون سومین کانسر رایج در هر دو جنس مردان و زنان می‌باشد. خطر ایجاد بدخیمی کانسر کولورکتال در طول زندگی در کل جمعیت آمریکا حدود ۶٪ می‌باشد. شیوع کانسر رکتوم در افراد جوان‌تر در حال افزایش است. در حال حاضر جوانانی که در حدود سال ۱۹۹۰ متولد شدند ریسک خطر چهار برابر ابتلا به کانسر رکتوم را در مقایسه آنهایی که حدود سال ۱۹۵۰ متولد شده‌اند را دارند. اکثر سرطان‌های کولورکتال در کشورهای صنعتی اتفاق می‌افتد.

مرگ و میر

جامعه سرطان آمریکا تخمین می‌زند که در سال ۲۰۱۸، کانسر کولورکتال تا ۸ درصد مرگ و میر ناشی از کانسر زنان و مردان را تشکیل دهد. میزان بروز کانسر کولورکتال در ملت‌های غربی نسبت به کشورهای آسیایی آفریقایی بیشتر است. میزان بروز بدخیمی‌های کولورکتال به میزان کمی در مردان نسبت به زنان بیشتر است و همچنین نرخ مرگ و میر در مردان نسبت به زنان بیشتر می‌باشد. میزان بروز وابسته به سن کانسر کولورکتال نسبت مردان به زنان ۱:۱.۳۲ می‌باشد.

Staging کانسر رکتوم

Staging of colorectal cancer						
Stage	I		II	III		IV
	T1	T2	T3	N1	N2	M
Extent of tumor	No deeper than submucosa	Not through muscularis	Through muscularis	1-3 lymph node metastases	≥4 lymph node metastases	Distant metastases
5-year survival	>95%	>90%	70-85%	50-70%	25-60%	<5%
Stage at presentation						
Colon		23%	31%	26%		20%
Rectal		34%	25%	26%		15%

Source: D.L. Kasper, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, J. Loscalzo: Harrison's Manual of Medicine, 19th Edition, www.accessmedicine.com Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

شکل ۱

پاتوفیزیولوژی

در بیمارانی که Complete clinical response پیدا کنند در DRE و MRI و اندوسکوپی مستقیم در صورت عدم پذیرش جراحی توسط بیمار ابتدا Trans anal resection محل اولیه ی تومور انجام شده و در صورتی که T1 یا کمتر و مارژین منفی باشد می توان بیمار را Watch & waiting کرد.

درمان ADJUVANT

Observe، PT1T2N0 می شود. PT3N0 و خصوصیات پاتولوژیک خوب شامل: Well تا Moderate Well differentiation و کمتر از ۲ میلی متر نفوذ به مزورکتوم بدون LVI و Upper rectum، بیمار تحت نظر گرفته می شود و بقیه کموتراپی یا کموریدیشن و سپس کموتراپی دریافت می کنند.

بررسی چهار مطالعه در رابطه با نحوه درمان و تاثیرات آن در کانسر رکتوم

در تریال EORTC921-2007

رادیوتراپی Preop، کمورادیوتراپی Preop و کموتراپی Postop و کمورادیوتراپی Preop با کمورادیوتراپی Postop را با هم مقایسه کرده است. OS بین این گروه ها با هم تفاوتی نداشته و عود لوکال در

بخش قابل توجهی از کارسینوما ی کولورکتال، آدنو کارسینوما هستند. تقریباً ۱۰ درصد آدنوم ها نهایتاً تبدیل به آدنو کارسینوما می شوند، این فرایند ممکن است تا ۱۰ سال به طول بیانجامد. سه مسیر ژنتیک جهت کارسینوما کولون و رکتوم شرح داده شده است: - ژن APC (adenomatous polyposis coli) مسیر آدنوما کارسینوما

- وراثت nonpolyposis مسیر کانسر کولورکتال (HNPCC)

- Ulcerative colitis dysplasia

موتاسیون در ژن های اصلاح ناسازگاری DNA در تقریباً ۹۰٪ HNPCC و ۱۵٪ کانسر های کولورکتال اسپورادیک یافت می شود.

نحوه درمان های Adj و Neoadj در کانسر رکتوم طبق

گایدلاین NCCN

درمان Neoadjuvant:

T3, clear CRM } ترکیبی از کموتراپی -
OR } کمورادیاسیون یا
T1-2, N1-2 } رادیاسیون تنها
→ سپس جراحی

آنهايي که کموبارادیوتراپی گرفته‌اند بطور قابل توجهی کمتر از کسانی است که نگرفته‌اند. بین Pre و Post تفاوتی نمی‌کند. (شکل ۲)

EORTC trial of neoadjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy prior to surgery for rectal cancer and adjuvant chemotherapy versus no adjuvant chemotherapy

	Preop RT	Preop RT + adjuvant chemo	Preop CRT + adjuvant chemo	Preop CRT
Number of patients	252	253	253	253
Treatment-related grade ≥ 2 diarrhea, percent	17.3	17.3	37.6	37.6
Sphincter preserving surgery, percent	50.5	50.5	52.8	52.8
5 year cumulative rate of local relapse, percent	17.1	9.6	7.6	8.7

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Preop: preoperative; RT: radiation therapy; chemo: chemotherapy; CRT: chemoradiotherapy;.

Data from: Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114.

شکل ۲

بیماران T3-T4 یا نود مثبت را در این تریال قرار داده‌اند که طبق نتایج گرفته شده DFS پس از Preop بطور قابل توجهی طولانی‌تر از Postop است و در مورد OS تمایل به بهبودی بدون آنکه از نظر آماری قابل توجه باشد و تساوی از نظر عود لو کال گزارش شده است. (شکل ۴)

مطالعه NSABP R-03 در سال ۲۰۰۹

نحوه بیمارگیری و رادیوتراپی

در Preop کموتراپی ۱ کورس و سپس کموریدیشن با دو کورس کمو و جراحی و نهایتاً کموتراپی ۴ کورس داده شده است. در postop ابتدا جراحی، سپس سیکل ۱ کمو و سپس کموریدیشن با ۲ سیکل کمو و نهایتاً ۴ سیکل کموتراپی داده شده است. (شکل ۳)

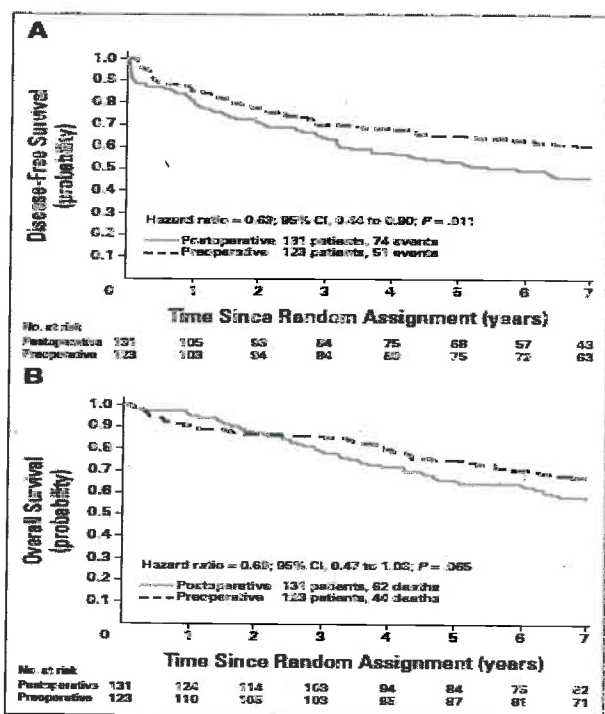
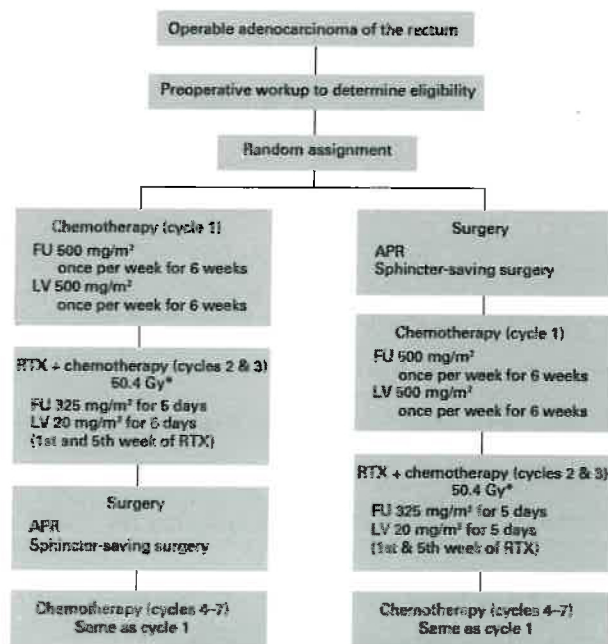


Fig 2. (A) Disease-free survival of 254 patients randomly assigned to preoperative or postoperative chemoradiotherapy, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project R-03 (NSABP R-03) trial. (B) Overall survival of 254 patients randomly assigned to preoperative or postoperative chemoradiotherapy, NSABP R-03.

شکل ۴

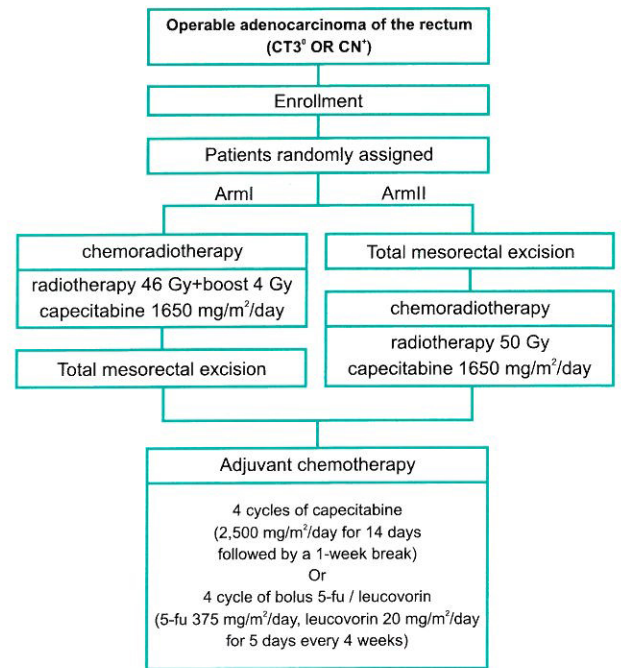


شکل ۳

مطالعه Korean trial سال ۲۰۱۰

نحوه بیمارگیری: T3-T4 و یا لنف نود مثبت بوده است با این تفاوت که در درمان‌ها: Preop رادیوتراپی 23F / 46 Gy به تمام لگن داده شده و Boost 4Gy/2F و در Postop 50Gy/25F به کل لگن داده شده است. نوع شیمی درمانی در جدول ۱ نشان داده شده است.

نتایج: Local control و DFS بین Preop و Postop برتری نداشته است و درمان‌های Preop و Postop بخوبی تحمل می‌شدند. به این علت که DFS و OS پنج ساله در Postop نسبت به مطالعه NSABP-03 بهتر بوده است. (جدول ۱)



جدول ۱

نتایج: OS ده ساله در Pre و Post تفاوتی نداشته. DFS بعد از جراحی در مدت ده سال تفاوتی نداشته. عود لوکال نیز در Preop از نظر آماری بهتر از Postop بوده است. Distant metastasis ده ساله در Pre و Post متفاوت نبوده است.

Ovarian failure

رادیوتراپی آسیب بیشتری نسبت به شیمی درمانی بر بافت تخمدانی وارد می‌کند. دوز رادیوتراپی که باعث Ovarian failure در ۹۷.۵٪ بیماران می‌شود بصورت زیر محاسبه شده است:

* 20.3 Gy at birth

* 18.4 Gy at age 10 years

* 16.5 Gy at age 20 years

* 14.3 Gy at age 30 years

باید توجه داشت که بیشتر خانم‌های جوانی که Radiation لگن می‌گیرند باید برای جابجا کردن تخمدان‌ها به بیرون فیلد رادیوتراپی توجه شوند.

Dose بیش از ۶ گری باعث هایپو گونادیزم اولیه دائمی در خام‌های زیر ۴۰ سال می‌گردد.

با توجه به مطالعات مربوط به کانسر رکتوم و آسیب تخمدانی بنظر می‌رسد که انجام جراحی در این بیماران (T2N0-1) و سپس بررسی نیاز به کمورادیاسیون Postop با در نظر گرفتن افزایش کم احتمال عود لوکال امکان پذیر می‌باشد. هر چند که در تومور بورد انیستیتو کانسر نظراساتید به کمورادیاسیون Neoadjz بوده است.

در تریال Germany 2012

روش بیمارگیری همانند مطالعات قبلی بوده و کموتراپی همزمان انفوزیون ۲۴ ساعته، 5FU هفته‌ی اول و پنجم حین رادیوتراپی 1000mg/m²/day بوده است. رادیوتراپی 28F / 45.5 Gy به بستر تومور داده شده است. فقط در postop یک بوست 4.5Gy به بستر تومور داده شده است. جراحی TME، چهار تا شش هفته بعد از تکمیل کمورادیاسیون همزمان Preop انجام شده است. کموتراپی 5FU bolus، پنج روز پشت سر هم از هر ۲۸ روز داده شده است. در این مطالعه ۳۵٪ بیماران در بازوی Postop بعلت اینکه بعد از جراحی stage 0,1 یا ۴ بوده‌اند CRT نشده‌اند.

References:

1. www.nccn.org
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328328>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770376>
4. <http://ascopubs.org/journal/jco>