

lek. Jolanta Żok

Odległe wyniki leczenia chorych na raka okrężnicy w trzecim stopniu zaawansowania, z uwzględnieniem znaczenia wybranych czynników kliniczno-patomorfologicznych

Streszczenie

Wstęp i cel pracy: Dane dotyczące skuteczności leczenia onkologicznego pochodzą głównie z prospektywnych badań klinicznych, w których dobór chorych, realizacja planu leczenia i ocena wyników, oparte są na zawartych w protokole, ściśle zdefiniowanych i skrupulatnych zasadach. Wyniki leczenia nowotworów, realizowanego w znacznie mniej restrykcyjnych warunkach praktyki klinicznej, mogą istotnie odbiegać od tych uzyskiwanych w ramach prospektywnych badań klinicznych. Celem niniejszej rozprawy była ocena odległych wyników leczenia, obejmującego radykalny zabieg operacyjny i uzupełniającą chemioterapię, w dużej grupie chorych na raka okrężnicy, w rzeczywistych warunkach codziennej praktyki klinicznej. Dodatkowym celem była ocena rokowniczej wartości szeregu czynników klinicznych i demograficznych oraz rodzaju pooperacyjnej chemioterapii.

Materiał i metody: Przedmiotem analizy było 620 chorych na raka okrężnicy w trzecim stopniu zaawansowania, którzy po zabiegu operacyjnym otrzymali chemioterapię opartą na pochodnych fluoropirymidyny z udziałem lub bez udziału oksaliplatin. Leczenie prowadzono w latach 2000-2014, w pięciu polskich ośrodkach onkologicznych: Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie, Wojewódzkim Centrum Onkologii w Gdańsku, Izerskim Centrum Pulmonologii i Chemioterapii w Szklarskiej Porębie, Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie oraz Opolskim Centrum Onkologii w Opolu.

Wyniki: Wiek chorych w momencie rozpoznania zawarty był w granicach od 25 do 85 lat (średnia 63 lata; poniżej i powyżej średniej odpowiednio 285 (46%) i 335 (54%)), w tym 142 chorych (22,9%) powyżej 70. roku życia. Spośród ogółu chorych 295 (47,6%) stanowiły kobiety, a 325 (52,4%) mężczyźni. Wartość wskaźnika masy ciała (BMI) przed chemioterapią została określona u 609 chorych (98,2%); mediana

wyniosła 26,3 (zakres 23,5-28,9). U większości chorych (372 chorych; 61,1%) oszacowano BMI powyżej 25, czyli w zakresie nadwagi i otyłości. Najczęstszą postacią histologiczną był rak gruczołowy (gruczolakorak) bez określonego typu (507 chorych; 81,8%), znacznie rzadziej rozpoznawano gruczolakoraka śluzotwórczego (96 chorych; 15,5%), a inne typy histologiczne rozpoznano u 17 chorych (2,7%). Zróżnicowanie histologiczne nowotworu (*grade*), określono u 617 chorych (99,5%). Dominowały raki o pośrednim stopniu złośliwości - G2 (473 chorych; 76,7%), natomiast stopień złośliwości G1 i G3 stwierdzono odpowiednio u: 64 (10,4%) i 80 (13,0%) chorych. Najczęstszą lokalizacją guza pierwotnego była esica (275 chorych; 44,4%). Prawostronną i lewostronną lokalizację guza w okrężnicy stwierdzono odpowiednio u 286 (46,3%) i 332 (53,7%) chorych. Najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym była sigmoidektomia (271 chorych; 43,7%) i prawostronna hemikolektomia (204 chorych; 32,9%). Zaawansowanie guza pierwotnego pT3 stwierdzono u 415 chorych (66,9%); cechę pT2 i pT4a stwierdzono odpowiednio u 81 (13,1%) i 76 (12,3%) chorych. Rzadziej, odpowiednio u 42 (6,8%) i 6 (1,0%) chorych, występowały cecha pT4b i pT1. Liczbę usuniętych węzłów chłonnych określono u 603 chorych (97%); mediana wyniosła 12 (zakres 8 - 15). Co najmniej 12 węzłów chłonnych usunięto u 304 chorych (50,4%), a poniżej 8 u 141 (24,4%). Cechę pN1a i pN1b stwierdzono odpowiednio u 193 (31,1%) i 192 (31,0%), rzadziej występowała cecha pN2a (145 chorych; 23,4%) i pN2b (90 chorych; 14,5%). Oznaczenie stężenia antygenu rakowo-zarodkowego (CEA) przed zabiegiem operacyjnym wykonano zaledwie u 200 chorych (32,3%), a po zabiegu operacyjnym (przed chemioterapią) - u 528 chorych (85,2%). U 73,5% chorych stężenie CEA przed zabiegiem chirurgicznym nie przekraczało 5 ng/ml, a mediana wynosiła 10,5 ng/ml. Z kolei stężenie CEA oznaczone przed chemioterapią u ponad 85% chorych nie przekraczało 5 ng/ml; mediana 1,9. Najczęściej w postępowaniu uzupełniającym stosowano schemat FOLFOX-4 (336 chorych; 54,2%) i LF1 (233 chorych; 37,6%). Średni czas od zabiegu operacyjnego do rozpoczęcia chemioterapii uzupełniającej wyniósł 2 miesiące. W trakcie obserwacji o medianie 52,5 miesięcy (4,4 lat) nawrót choroby stwierdzono u 314 chorych (51%). Najczęściej pod postacią przerzutów odległych (48%), głównie do wątroby (32%), rzadziej do płuc (14%) i węzłów chłonnych (13%). Rzadziej obserwowano wyłącznie wznowę miejscową (12% chorych) oraz równoczesną wznowę miejscową i odległe przerzuty (9%). Mediana czasu wolnego od nawrotu choroby wyniosła 41 miesiące (zakres od 0,8 do 191,7

miesiący). W momencie zakończenia obserwacji spośród ogółu 620 chorych, 302 (49%) nadal żyło, a 318 chorych (51%) zmarło. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 52 miesiące (zakres od 4,8 do 191,7 miesięcy). W analizie wielo-czynnikowej wykazano zależność pomiędzy postacią histologiczną raka niezróżnicowaną, cechą pT4b i pN2b a skróceniem czasu wolnego od nawrotu choroby, kolejno (WR=5,31; p=0,029; WR=6,23; p=0,000; WR=2,12; p=0,015). Z kolei zastosowanie schematów z oksaliplatyną, wyższa liczba usuniętych węzłów chłonnych (≥ 12), wiek ≥ 63 r.ż. w momencie rozpoznania, związane były z mniejszym ryzykiem nawrotu odpowiednio: (WR=0,57; p=0,023), (WR=0,95; p=0,019), (WR=0,97; p=0,005). W analizie wieloczynnikowej, skrócenie czasu całkowitego przeżycia zaobserwowano u chorych ≥ 63 r.ż. w momencie rozpoznania (WR=1,05; p=0,000), z cechą pN2b (WR=1,47; p=0,010) oraz nawrotem choroby pod postacią wznowy miejscowej (WR=1,44; p=0,015) lub przerzutów odległych (WR=9,44; p=0,000). Podczas gdy postać histologiczna gruczolakoraka bez określonego typu (WR=0,69; p=0,010), cecha pT2 (WR=0,46; p=0,000), pT3 (WR=0,62; p=0,001) oraz stopień zróżnicowania raka G1 (WR=0,55; p=0,013) wiązały związek z poprawą całkowitego czasu przeżycia.

Wnioski: Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że skuteczność leczenia chorych na raka jelita grubego w trzecim stopniu zaawansowania, poddanych w ramach codziennej praktyki klinicznej radykalnej resekcji i uzupełniającej chemioterapii, są gorsze w porównaniu z danymi pochodzącymi z badań klinicznych i międzynarodowych baz SEER i ACCENT. Wykazano, że postać histologiczna raka niezróżnicowana oraz cechy pT4b i pN2b związane są z większym ryzykiem nawrotu, podczas gdy zastosowanie schematów z oksaliplatyną, wyższa liczba usuniętych węzłów chłonnych (≥ 12) oraz wiek powyżej 63 r.ż. w momencie rozpoznania – z mniejszym. Z kolei, nawrót choroby pod postacią wznowy miejscowej lub dodatkowo z przerzutami odległymi, wiek powyżej 63 r.ż. w momencie rozpoznania oraz cecha pN2b związane są z wyższym ryzykiem zgonu. Natomiast leczenie miejscowe i systemowe po nawrocie choroby wpływają na poprawę parametrów przeżycia. Nie wykazano wpływu schematów zawierających oksaliplatynę na poprawę OS, co może wynikać ze zbyt krótkiego okresu obserwacji. Schematy chemioterapii zawierające oksaliplatynę cechują się wyższym ryzykiem występowania działań niepożądanych, w tym polineuropatii czuciowej. Wystąpienie działań niepożądanych w trakcie chemioterapii związane jest z krótszym czasem wolnym od nawrotu choroby i czasem

całkowitego przeżycia. U chorych otrzymujących schematy z oksaliplatyną, jej dawka kumulacyjna nie ma wpływu na parametry przeżycia. W analizie podgrup wyższą skuteczność schematów zawierających oksaliplatynę w zakresie czasu wolnego od nawrotu choroby i całkowitego przeżycia zaobserwowano u chorych z BMI ≥ 25 , z lewostronną lokalizacją guza pierwotnego i w podtypie innym niż śluzowy. Niewątpliwie obserwacje te wymagają dalszych badań. Niezadowalające wyniki leczenia w badanej grupie chorych, mogą być związane z niskim stopniem przestrzegania polskich i międzynarodowych zaleceń w zakresie liczby usuwanych węzłów chłonnych oraz czasu od operacji do rozpoczęcia uzupełniającej chemioterapii.

Summary

Background and purpose: Data concerning the effectiveness of oncological therapy is usually collected from prospective clinical trials in which the population of patients, the implementation of a treatment plan and the evaluation of results are based on strictly defined, rigid rules, contained in the protocol. The results of cancer treatment administered within the considerably less restrictive conditions of clinical practice can significantly differ from those obtained from prospective clinical trials. The primary objective of this dissertation is to assess the divergent results of treatment involving radical surgical procedures and adjuvant chemotherapy, received by a large group of colon cancer patients in actual daily clinical practice conditions. The additional aim of this study is to assess the prognostic value of clinical and demographic factors, as well as the type of post-surgical chemotherapy.

Material and methods: There were 620 patients with third stage colon cancer subjected to analysis. After surgical procedures they were given chemotherapy based on fluoropyrimidine derivative solely or combined with oxaliplatin. The treatment was administered from 2000 to 2014 in five Polish centers of oncology: Warmian-Masurian Oncology Center in Olsztyn, Oncology Center in Gdańsk, Izerian Centre of Pulmonology and Chemotherapy in Szklarska Poreba, Military Institute of Medicine in Warsaw and Oncology Center in Opole.

Results: Eligible patients at the time of diagnosis were 25 to 85 years of age (median 63 years; under and above the median 285 (46%) and 335 (54%) respectively, therein 142 (22,9%) above the age of 70). The analysed group of patients included 295 (47,6%) females and 325 males (52,4%). Body mass index before chemotherapy was determined among 609 patients (98,2%); the median was 26,3 (range from 23,5 to 28,9). Among the majority of patients (372; 61,1%) BMI was found to be above 25, which indicates overweight or obesity. The most common histological type of colon cancer was adenocarcinoma without specific type (507 patients; 81,8%). Considerably less often the mucinous adenocarcinoma of the colon cancer was diagnosed (96 patients; 15,5%) and other histological types of the colon cancer (17 patients; 2,7%). Histological differentiation of the tumor (*grade*) was determined for 617 patients (99,5%). Moderately differentiated stage of cancer - (G2) dominated (473 patients; 76,7%). While, well differentiated (G1) and poorly differentiated (G3) were diagnosed in 64 (10,4%) and 80 (13%), respectively. The most common localisation of the primary

tumor was sigmoid colon (275 patients; 44,4%). According to the site of the tumor, the study group was divided into two subgroups: patients with cancer in the right and the left side of the colon (332 patients; 53,7%; 286 subjects; 46,3%), respectively. The most frequently used surgical procedure was sigmoidectomy (271 patients; 43,7%) and right hemicolectomy (204 patients; 32,9%). The tumors were subclassified as stage pT3 in 415 patients (66,9%), pT2 in 81 (13,1%) and pT4a in 76 (12,3%). Infrequently, pT4b and pT1 (42 patients; 6,8% and 6 patients; 1,0%) were presented. The number of resected lymph nodes determined for 603 patients (97%); median equalled 12 (range from 8 to 15). At least 12 lymph nodes were resected in 304 (50,4%) patients. In 141 (24,4%) patients the number of examined lymph nodes was fewer than 8. The lymph nodes were subclassified as stage pN1a and pN1b in 193 (31,1%) 192 (31,0%) patients, respectively. Less often, the features pN2a and pN2b were diagnosed (145 patients; 23,4% and 90 patients; 14,5%, respectively). Preoperative assesment of the carcinoembryonic antigen (CEA) level was done in only 200 patients (32,3%); and postoperatively, before adjuvant systemic therapy in 528 patients (85,2%). In 73,5% of patients the preoperative CEA level did not exceed 5 ng/mL, and the median value was 10,5 ng/mL. The postoperative CEA level in more than 85% of patients was within normal limit of 5ng/mL (median 1,9). The most commonly used systemic adjuvant treatment was FOLFOX-4 (336 patients; 54,2%) and LF1 (233 patients; 37,6%). The median time between surgery and the start of adjuvant chemotherapy was 2 months. At the time of analysis (median follow-up 52,5 months; 4,4 years), 314 patients (51%) had relapsed and 48% of them had distant metastases. The most common localisation of metastatic lesions was liver (32%), less frequently lungs (14%) and lymph nodes (13%). Less often only local recurrence was observed (12% patients) as well as simultaneous local recurrence and distant metastases (9%). The median disease free survival (DFS) was 41 months (range from 0,8 to 191,7 months). At the end of follow-up among 620 patients, 302 (49%) of them were still alive and 318 patients (51%) had died. The median overall survival was 52 months (range from 4,8 to 191,7 months). Independent factors correlated with higher probability of relapse in the multivariate analysis were: undifferentiated type of cancer (HR= 5,31; p=0,029), stage pT4b (HR=6,23; p=0,000) and pN2b (HR=2,12; p=0,015). Whereas, the oxaliplatin-based chemotherapy, the higher number of removed lymph nodes (≥ 12) and diagnosis at ≥ 63 years, were correlated with lower probability of

relapse (HR=0,57; p=0,023), (HR=0,95; p=0,019) and (HR=0,97; p=0,005, respectively). Multivariate analysis showed that diagnosis at ≥ 63 years (HR=1,05; p=0,000), pN2b (HR=1,47; p=0,010) and local recurrence (HR=1,44; p=0,015) or distant metastases (HR=9,44; p=0,000) were associated with a shorter overall survival (OS). While, adenocarcinoma without specific type (HR=0,69;p=0,010), pT2 (HR=0,46; p=0,000), pT3(HR=0,62; p=0,001) and well differentiated cancer - G1(HR=0,55; p=0,013), were correlated with improvement in overall survival.

Conclusions: The results of the analysis showed that the results of standard treatment of colon cancer in daily clinical practice were worse when compared to the clinical trials and data from SEER and ACCENT databases. The undifferentiated type of cancer, pT4b and pN2b were correlated with higher probability of relapse. While, the oxaliplatin-based chemotherapy, the more radical lymphadectomy (≥ 12) and more advance age of diagnosis (≥ 63 years) were correlated with lower probability of relapse. However, local recurrence (with or without distant metastases), more advanced age at diagnosis (≥ 63 years) and pN2b correlated with increased risk of death. Whereas, local treatment and chemotherapy after relapse improve overall survival (OS). Oxaliplatin-based chemotherapy were not improve overall survival, which may result from too short a follow-up time. Oxaliplatin-based regimens characterized by higher risk of adverse events, including sensory polineuropathy. The occurrence of adverse events during chemotherapy correlates with shorter disease free survival (DFS) and overall survival (OS). In patients received oxaliplatin-based regiments, a cumulative dose of the drug, did not have an effect on survival. According to subgroup analysis, higher efficacy in terms of overall survival (OS) and disease-free survival (DFS), was observed in patients with higher BMI (>25), left side localisation of primary tumor and histology other than mucinous adenocarcinoma. Undoubtedly, these observations requires further study. Unsatisfactory outcomes in the analysed group of patients could be associated with a low degree of compliance between Polish and international standards of colon cancer therapy, particularly in respect to the number of resected lymph nodes and time from surgery and to start adjuvant chemotherapy.