



Uniwersytet Medyczny w Łodzi

CZYNNIKI PREDYKCYJNE
ODPOWIEDZI NA LECZENIE
NEOADJUWANTOWE W RAKU
ODBYTNICY

Praca doktorska

Lek. Miłosz Lewandowski

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Adam Dziki

Pracę wykonano w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej UM w Łodzi

Łódź, 2023

Streszczenie

Autor pracy: lek. Miłosz Lewandowski, Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej UM w Łodzi

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Adam Dziki, Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej UM w Łodzi

Tytuł pracy doktorskiej: „Czynnik predykcyjne odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe w raku odbytnicy”

Wstęp i cele pracy: Na całym świecie oraz w Polsce nowotwory złośliwe są jednym z najpoważniejszych problemów z jakimi mierzyć muszą się współczesna nauka i medycyna. Rak jelita grubego jest trzecim na świecie nowotworem najczęściej prowadzącym do zgonu oraz czwartym najczęściej diagnozowanym nowotworem. Najczęstszą lokalizacją raka jelita grubego jest odbytnica. Rak odbytnicy znajduje się na dziesiątym miejscu pod względem częstości zgonów nowotworowych na świecie (310 000 zgonów w ciągu roku, 3,2% wszystkich zgonów nowotworowych). Z uwagi na zagrożenie, jakie rak jelita grubego stanowi zarówno w wymiarze społecznym, jak i indywidualnym olbrzymie znaczenie ma wykrycie choroby na możliwie jak najwcześniejszym etapie zaawansowania, co znacząco zwiększa szanse na skuteczne leczenie. Podstawową i zarazem najważniejszą metodą leczenia zaawansowanego raka odbytnicy dającą choremu szanse na całkowite wyleczenie z choroby jest leczenie chirurgiczne. Leczenie onkologiczne (radioterapia, chemioterapia) w zaawansowanym raku odbytnicy pełni rolę pomocniczą. Wprowadzenie leczenia neoadjuwantowego w raku odbytnicy spowodowało statystycznie znamienne zmniejszenie odsetka wznów miejscowych, a w niektórych badaniach również zwiększenie długości przeżycia chorych. U części chorych uzyskuje się całkowitą sterylizację onkologiczną i wg niektórych autorów ta grupa chorych może być poddana obserwacji i nie być operowana. Radioterapia, niestety, jest związana z wystąpieniem wielu powikłań. Niestety nie wszyscy chorzy odnoszą korzyść z tego leczenia, a u części z nich obserwuje się progresję nowotworu, jak również powikłania związane z radioterapią. Celem pracy jest analiza czynników morfologicznych, histopatologicznych i anatomicznych mogących mieć wpływ na pozytywną odpowiedź guza na radioterapię neoadjuwantową.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 157 pacjentów z resekcyjnym, potwierdzonym histopatologicznie, pierwotnym rakiem odbytnicy, leczonych operacyjnie w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu raka odbytnicy w latach

2012 – 2016. Wszyscy chorzy w grupie badanej byli operowani w trybie planowym. Każdy z pacjentów w grupie badanej przebył przedoperacyjne leczenie neoadjuwantowe w postaci radioterapii. 114 chorych w grupie badanej (72,61% grupy badanej) przebyło ponadto chemioterapię przedoperacyjną (neoadjuwantową), 43 chorych (27,39% grupy badanej) nie było leczonych chemioterapią neoadjuwantową. Założono osiągnięcie celu pracy poprzez wykonanie analizy statystycznej retrospektywnej danych charakteryzujących grupę badaną. Chorych podzielono na cztery grupy (*Bez Zmian*, *Complete Pathologic Response*, *Downstaging* i *Progresja*). Analizę podzielono na trzy sekcje, w których rozpatrywano osobno poszczególne klasyfikacje odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe. W pierwszej części skupiono się na podziale odpowiedzi na pozytywną (*Downstaging* lub CPR) i negatywną (*Progresja* lub *Brak zmian*). W drugiej sekcji przeanalizowano, jakie czynniki wpływają na odpowiedź CPR, względem reszty możliwych wariantów. W trzeciej natomiast zbadano, jakie czynniki zwiększają ryzyko *Progresji*.

Wyniki i wnioski:

1. Istotnymi statystycznie predyktorami związanymi ze **zwiększeniem** szansy na *Dobrą odpowiedź* na leczenie neoadjuwantowe (tzn. *Complete Pathologic Response* lub *Downstaging*) są **radioterapia „długim ramieniem”, odstęp N-S oraz sklasyfikowanie guza odbytnicy jako N2 w skali TNM**. Radioterapia „długim ramieniem” wydaje się być **silniejszym predyktorem** związanym ze zwiększeniem szansy na uzyskanie Dobrej odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe.
2. Istotnymi statystycznie predyktorami związanymi ze **zmniejszeniem** szansy na *Dobrą odpowiedź* na leczenie neoadjuwantowe (tzn. *Complete Pathologic Response* lub *Downstaging*) są **poziom markera nowotworowego CA19-9 w surowicy krwi oraz sklasyfikowanie chorego jako ASA2 w skali ASA**. Poziom markera nowotworowego CA19-9 w surowicy krwi wydaje się być **silniejszym predyktorem** związanym ze zmniejszeniem szansy na uzyskanie Dobrej odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe.
3. Istotnymi statystycznie predyktorami związanymi ze zwiększeniem ryzyka *Progresji* nowotworu po leczeniu neoadjuwantowym są: **poziom markera nowotworowego CA19-9 w surowicy krwi, stosowanie statyn, waga chorego, wzrost chorego, oraz odległość guza od brzegu odbytu w anoskopii**. Poziom markera nowotworowego CA19-9 w surowicy krwi oraz stosowanie statyn wydają się być **silniejszymi predyktorami** związanymi ze zwiększeniem szansy na *Progresję* nowotworu po leczeniu neoadjuwantowym od pozostałych predyktorów.

4. Istotnym statystycznie predyktorem związanym ze **zmniejszeniem** ryzyka *Progresji* nowotworu po leczeniu neoadjuwantowym jest sklasyfikowanie guza odbytnicy **jako T3 w skali TNM**.
5. W wyniku przeprowadzonych analiz nie udało się zidentyfikować istotnych statystycznie predyktorów dla *Complete Pathologic Response*.
6. Spośród analizowanych predyktorów istotnych statystycznie **najsilniejszym predyktorem rodzaju odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe** wydaje się być poziom markera nowotworowego CA19-9 w surowicy krwi.
7. Zagadnienie predykcji wyniku terapii neoadjuwantowej pozostaje cały czas aktualne i celowe jest prowadzenie dalszych badań w tym kierunku.

Abstract

Author: Miłosz Lewandowski, M.D. Department of General and Colorectal Surgery, Medical University of Lodz.

Academic Supervisor: Prof. dr hab. Adam Dziki, M.D. Department of General and Colorectal Surgery, Medical University of Lodz.

Title of the doctoral thesis: "Predictive factors of response to neoadjuvant treatment in rectal cancer."

Introduction and aims of the study: In Poland, like in other parts of the world, malignant tumors constitute one of the most serious problems for modern science and medicine. Colorectal cancer is the third most fatal cancer in the world and the fourth most frequently diagnosed type. The most common location for colorectal cancer is the rectum. Rectal cancer ranks tenth in cancer death rates worldwide (310,000 deaths per year, 3.2% of all cancer deaths). Due to the threat it poses, both in the social and personal dimension, detection of the disease at the earliest possible stage of advancement is of paramount importance, as it significantly increases the chances of successful treatment. The most important basic method of treating advanced rectal cancer, one that gives the patient a chance for complete recovery from the disease, is surgical treatment. Oncological treatment (radiotherapy, chemotherapy) plays an auxiliary role in advanced rectal cancer. The introduction of neoadjuvant treatment in rectal cancer has resulted in a statistically significant reduction in the percentage of local recurrences, and, in some studies, has also increased the survival of patients. In some patients, complete oncological sterilization is achieved. According to some authors, this group of patients, when subject to observation ("Watch and Wait" strategy), may not have to be operated on. Unfortunately, radiotherapy is associated with many complications. Not all patients benefit from this treatment, and some of them develop cancer progression as well as radiotherapy-related complications. The aim of this study is to analyze the morphological, histopathological and anatomical factors that may affect positive response of the tumor to neoadjuvant radiotherapy.

Material and methods: 157 patients with histopathologically confirmed resectable primary rectal cancer, who underwent scheduled surgical treatment for rectal cancer at the Department of General and Colorectal Surgery of the Medical University of Lodz in the years 2012-2016, were qualified for the study. Each of the patients in the study group had undergone preoperative neoadjuvant treatment in the form of radiotherapy. 114 patients in the study group (72.61% of

the study group) had also undergone preoperative (neoadjuvant) chemotherapy, 43 patients (27.39% of the study group) had not been treated with neoadjuvant chemotherapy. It was assumed that the aim of the study would have been achieved by performing a retrospective statistical analysis of data characterizing the study group. The patients were divided into four groups (No Change, Complete Pathologic Response, Downstaging and Progression). The analysis was divided into three sections, in which individual classifications of response to neoadjuvant treatment were considered separately. The first section focused on the division of responses into positive (Downstaging or CPR) and negative (Progression or No change). The second section analyzed what factors influenced the CPR response, relative to the rest of the possible variants. The factors that increase the risk of Progression were examined in the third section.

Results and conclusions:

1. Statistically significant predictors associated with increased chance of a *Good response* to neoadjuvant treatment (i.e. Complete Pathologic Response or Downstaging) are: “long arm” radiotherapy, N-S interval and rectal tumor classification as N2 on the TNM scale. The long arm radiotherapy seems to be a stronger predictor associated with increased chance of a *Good response* to neoadjuvant treatment.
2. Statistically significant predictors associated with reduced chance of a *Good response* to neoadjuvant treatment (i.e. *Complete Pathologic Response* or *Downstaging*) are: the level of the tumor marker Ca19-9 in the blood serum and the classification of the patient as ASA2 on the ASA scale. The level of the tumor marker CA19-9 in the blood serum seems to be a stronger predictor associated with reduced chance of obtaining a *Good response* to neoadjuvant treatment.
3. Statistically significant predictors associated with an increased risk of cancer progression after neoadjuvant treatment are: the level of the tumor marker CA19-9 in the blood serum, administration of statins, the patient's weight, the patient's height, and the distance of the tumor from the edge of the anus in anoscopy. The level of the tumor marker CA19-9 in the blood serum and the administration of statins seem to be stronger predictors associated with increased chance of tumor progression after neoadjuvant treatment, compared to other predictors.
4. A statistically significant predictor associated with reduced risk of tumor progression after neoadjuvant treatment is the classification of a rectal tumor as T3 on the TNM scale.

5. The conducted analysis does not allow to identify statistically significant predictors for *Complete Pathologic Response*.
6. Among the analyzed statistically significant predictors, the level of the tumor marker CA19-9 in the blood serum seems to be the strongest predictor of the type of response to neoadjuvant treatment.
7. The question of prediction of the outcome of neoadjuvant therapy remains valid and calls for further research in this area.