



Viti i VI-të i Botimit, Nr.2,
Dhjetor 2015

RIRREZATIMI I PACIENTËVE ME KANCER REKTAL REKURENT NË KONKOMITANCË ME KIMIOTERAPINË JO MË TABU

Elvisa Kozma*, Agim Sallaku*

*Shërbimi i Onkologjisë, QSUT “Nënë Tereza”, Tiranë

Adresë kontakti: elvi.oncology@gmail.com;

Përmbledhje

Përshkrimi: Vitet e fundit, përmirësimi i trajtimit të pacientëve me kancer rektal ka rritur mbijetesën. Megjithatë, disa pacientë shfaqin recidivë lokale. Kirurgjia është opsioni më i mirë i trajtimit por jo gjithmonë i mundshëm. Një numër i konsiderueshëm i kësaj kategorie pacientësh janë trajtuar me radiokimioterapi konkomitante. Rirrezatimi është një opsion trajtimi, veçanërisht për pacientët që nuk mund t’i nënshtrohen kirurgjisë. Qëllimi i këtij studimi është të tregojë që përdorimi i rirrezatimit në konkomitancë me kimioterapinë nuk është më një tabu.

Metodat dhe materialet: Gjatë periudhës 2012-2014 kemi rirrezatuar 15 pacientë me kancer rektal recidivant në konkomitancë me kimioterapinë. Të gjithë pacientët u konsideruan që në fillim teknikisht të paoperueshëm dhe kishin marrë dozën 50.4 Gy nga rrezatimi i parë në pelvis. Ne rirrezatuam volume të limituara duke përdorur hiperfraksionimin 1.2 ose 1.25 Gy dy herë në ditë, me distancë minimale jo më pak se 6 orë midis fraksioneve deri në një dozë totale 38.4-40 Gy në konkomitancë me kimioterapinë (Capecitabine 500mg, 825 mg/m²).

Rezultatet: Pacientët janë ndjekur për një periudhë 4 - 28 mujore. Të gjithë e përfunduan trajtimin në kohë, pa ndërprerje. Doza totale në volumin tumoral të dukshëm ishte 50.4 Gy nga rrezatimi i parë dhe 38.4-40 Gy nga rirrezatimi në konkomitancë me Capecitabine 825mg/m². Toksiciteti akut ishte i tolerueshëm me diarre dhe cistit në 25% të pacientëve. Vetëm një pacient shfaqti simptoma të subokluzionit 3 muaj pas rirrezatimit, por nuk pati nevojë për ndërhyrje kirurgjikale. Të gjithë pacientët patën përmirësim të cilësisë së jetës me përjashtim të njërit. Mbijetesa mesatare ishte 15 muaj.

Konkluzionet: Rirrezatimi i pacientëve me kancer rektal rekurent në konkomitancë me kimioterapinë është i mundur. Ai mundëson përmirësimin e kualitetit të jetës me toksicitet të pranueshëm si dhe rrit mbijetesën në disa pacientë.

Fjalë çelës: *Kanceri rektal, rirrezatimi, konkomitancë, toksicitet.*

REIRRADIATION OF LOCALLY RECURRENT RECTAL CANCER PATIENTS WITH CONCURRENT CHEMOTHERAPY NOT MORE A TABOO

Abstract

Background: Recently improvements in treatment of rectal cancer patients have increased overall survival. Despite this, many rectal cancer patients develop local recurrence. Surgery is the best

option of treatment but not always possible. A consider number of these category of patients are treated with concurrent radio-chemotherapy. Reirradiation is an option of treatment especially for cases which can not be treated surgically The aim of this study is to demonstrate that the use of reirradiation concurrently with chemotherapy is not more a taboo.

Methods and material: During 2012-2014 we have re-irradiated 15 locally recurrent rectal cancer patients concurrent with chemotherapy. All patients were considered technically inoperable and had received 50.4 Gy from the first pelvic irradiation. We reirradiated limited volumes using hyperfractionation 1.2 or 1.25 Gy twice daily, with a distance not less than 6 hours between fractions to a total dose of 38.4 - 40 Gy concurrent with chemotherapy (Capecitabine 500mg, 825mg/m²).

Results: Follow up ranged between 4-28 months. All patients completed treatment in time without interruption. Total dose to the gross tumor volume was 50.4 Gy from the first irradiation and 38.4 - 40 Gy from reirradiation concurrent with Capecitabine 825mg/m². Acute toxicities were tolerable with diarrhea and cystitis in 25% of patients. Only one patient demonstrated signs of subocclusion 3 months after reirradiation but without need for surgery. All patients showed improvement of quality of life except one. Median survival was 15 months.

Conclusions: Reirradiation of locally recurrent rectal cancer patients with concurrent chemotherapy is a feasible treatment. It shows improvements of quality of life with acceptable toxicity and increased survival in some patients.

Key words: *rectal cancer, re-irradiation, concurrent, toxicity.*

Hyrje

Vitet e fundit trajtimi i pacientëve me kancer të rektumit ka avancuar shumë. Përdorimi i terapisë multimodale si dhe përdorimi i gjerë i ekscizionit total të mezorektumit kanë ulur shkallën e rekurencës lokale në qendrat e specializuara në 6-11% (1,2).

Në vendin tonë kanceri rektal përbën 3.2% të të gjithë tumoreve malinje duke zënë vendin e 10 të në klasifikimin e përgjithshëm të tumoreve malinje.

Çdo vit diagnostikohen rreth 107 raste të reja dhe një numër i konsiderueshëm i tyre diagnostikohen në stade të avancuara.

Pavarësisht trajtimit radikal me qëllim kurativ akoma një numër pacientësh shfaqin recidivë lokale.

Recidiva lokale tek pacientët me kancer rektal ka një ndikim shumë negativ jo vetëm në uljen e mbijetesës por sidomos në kualitetin e jetës së këtyre pacientëve si pasojë e morbiditetit që shkaktohet nga mosdominimi i dhimbjes, hemorragjisë lokale, infeksionit pelvik apo obstruksionit (3). Në rastet që paraqiten me recidivë qëllimi i trajtimit është kontrolli lokal i sëmundjes, me qëllim që të kemi një ndikim pozitiv si në mbijetesë edhe në cilësinë e jetës(4). Fatkeqësisht kjo jo gjithmonë është e mundur të realizohet. Kirurgjia edhe pse arma kryesore e mjekimit jo gjithmonë është e mundur si për arsye të një kirurgjie të mëparshme por edhe të ndryshimeve indore si pasojë e kimio dhe radioterapisë adjuvante. Rirrezatimi i pacientëve të trajtuar më parë me radioterapi është një opsion trajtimi që duhet konsideruar si për të rritur mundësinë e kirurgjisë me qëllim kurativ apo për të siguruar një paliacion simptomatik në rastet inoperabël(5).

Ajo që është shumë e rëndësishme është të përcaktohet mirë sa i sigurt është rirrezatimi duke shmangur maksimalisht efektet e mundshme anësore të tij si dhe përfitimet prej këtij trajtimi.

Indet normale përreth recidivës lokale kanë marrë një dozë rrezatimi afër dozës së tolerancës nga trajtimi radioterapeutik i parë, prandaj duhet pasur kujdes për të evituar toksicitetin. Morbiditeti i shkaktuar nga ritrajtimi duhet baraspeshuar me përfitimet nga ky trajtim.

Të dhëna gjithmonë në rritje kanë treguar që rirrezatimi është një trajtim i tolerueshëm dhe me rezultate të

Rirrezatimi i pacientëve me kancer rektal rekurent në konkomitancë me kimioterapinë jo më tabu

mira për lokalizime të ndryshme tumorale (6). Tashmë gjithnjë e më shumë tek individët që i nënshtrohen rirrezatimit po përdoret hiperfraksionimi i akselëruar, pasi ka treguar një shkallë më të ulët të toksicitetit akut dhe të vonë (7). Qëllimi i këtij studimi është të tregojë që përdorimi i rirrezatimit në konkomitancë me kimioterapinë nuk është më tabu.

Metodat dhe Materialet

Nga viti 2012-2014, 15 pacientë me adenokarcinomë rektale dhe recidivë lokale pas trajtimit multimodal paraprak (kirurgji, radioterapi dhe kimioterapi), ju nënshtruan rirrezatimit.

Nga konsulta me kirurgun abdominal asnjë nga këto pacientë nuk ishte kandidat për rindërhyrje kirurgjikale si pasojë e sëmundjes lokalisht të avancuar. Moshë e pacientëve varionte nga 52-70 vjeç me një mesatare 60 vjeç, prej të cilëve 6 ishin femra dhe 9 meshkuj. Intervali midis trajtimit të parë dhe recidivës lokale varionte nga 6-38 muaj me një mesatare prej 22 muajsh. Të gjithë pacientët kishin dhimbje pelvike, 9 prej tyre paraqitën rritje të CEA, 6 pacientë ankonin rektorragji dhe 2 pacientë çrregullime gastrointestinale. Doza e rrezatimit të parë në pelvis ishte 50.4 Gy për të gjithë pacientët. (Tab. 1)

Tabela 1: Karakteristikat e pacientëve

Karakteristikat	Numri i pacientëve (nr. 15)
Mosha (vite)	
Mesatare	60
Kufijtë	52-70
Gjinia	
Femra	6
Meshkuj	9
Trajtimi i tumorit primar	
Terapi neoadjuvante	8
Kirurgji	15
LAR	7
APR	8
Terapi adjuvante	15
Koha e rekurencës (muaj)	
Mesatare	22
Kufijtë	6-38
Shenjat/Simptomat e prezantimit	
Rritje e CEA	9
Dhimbje	15
Rektorragji	6
Çrregullime gastrointestinale	2

Pacientët ju nënshtruan rirrezatimit në konkomitancë me kimioterapinë Capecitabine 500 mg, 825mg/m². Të gjithë pacientët u trajtuan me akselëruar linear me energji 6 dhe 18 MV. Volumi i trajtimit përfshinte

masën tumorale të dukshme në skaner me një marzh 1 cm. Skema e rrezatimit ishte hiperfraksionimi 2x1.2 ose 1.25 Gy në ditë me një distancë kohore minimale midis dy fraksioneve të rirrezatimit jo më pak se 6 orë deri në një dozë totale 38.4-40 Gy e cila u aplikua në 14-16 ditë. Doza kumulative e rrezatimit varioonte nga 88.4-90.4 Gy.

Të gjithë pacientët u ndoqën me periudha të shkurta vlerësimi (çdo dy muaj) nëpërmjet vizitave klinike, imazherisë CT ose MRI dhe analizave laboratorike. Periudha e ndjekjes varioi nga 4-28 muaj me një mesatare prej 17 muajsh. Gjatë kësaj periudhe u vlerësua kontrolli lokal si edhe toksiciteti akut dhe i vonë bazuar në shkallët e toksicitetit të RTOG, përmirësimi i simptomave si dhe kontrolli lokal.

Rezultatet

Rirrezatimi në konkomitancë me kimioterapinë është një trajtim efikas si me qëllim kurativ ashtu edhe simptomatik tek pacientët me recidivë lokale nga kanceri i rektumit pas një trajtimi primar. Gjatë studimit tonë ne vumë re përmirësim të simptomave në 93% të pacientëve.

Në 14 nga 15 pacientët e rirrezatuar vumë re përmirësim të dhimbjeve ku 80% e pacientëve patën një përgjigje complete dhe e ndërprejnë marrjen e trajtimit medikamentoz kundra dhimbjes ndërsa 13% e tyre patën një përgjigje të pjesshme. Të gjithë pacientët me rektorragji patën ndalim të saj, si dhe të dy pacientët me çrregullime gastrointestinale patën përmirësim të plotë të tyre.

Të gjithë pacientët që bënë exitus kishin shfaqur metastaza në distancë përpara apo pas rirrezatimit. Megjithëse ne nuk prisnim të kishim një kontroll lokal afatgjatë pasi qëllimi i trajtimit të pacientëve tanë ishte paliativ, mund të themi që patëm një kontroll lokal të kënaqshëm (Tab. 2).

Tabela 2: Kontrolli lokal sipas muajve të ndjekjes

Numri i pacientëve(15)	Kontrolli lokal
6 muaj	93%
12 muaj	73%
>18 muaj	33%
≥24 muaj	7%

Pacientët që jetuan më gjatë pas ritrajtimit konkomitant me radiokimioterapi ishin ato që patën një përgjigje lokale të mirë. Mbijetesa mesatare e pacientëve ishte 15 muaj. Në ndjekjen e fundit pas 28 muajve vetëm një pacient ishte akoma gjallë, pa simptoma apo sëmundje aktive.

Të gjithë pacientët e suportuan mirë trajtimin, asnjë prej tyre nuk pati ndërprerje të trajtimit si rezultat i toksicitetit akut. Vetëm 25% e pacientëve shfaqën diarre dhe cistit.

Një pacient shfaqti shenja të subokluzionit 3 muaj pas përfundimit të trajtimit por pas vlerësimit nga ana e kirurgëve nuk pati nevojë për ndërhyrje kirurgjikale.

Gjithashtu asnjë pacient nuk zhvilloi toxicitet akut G4 dhe nuk pati rrezik për jetën.

Nuk ishte e mundur të bëhej një vlerësim i saktë i toksicitetit të vonë për shkak të numrit jo të madh të pacientëve që jetuan më shumë se 12 muaj. Megjithatë gjatë periudhës që ne vlerësuam nuk vumë re ndonjë efekt toksik që të rrezikonte jetën e pacientëve. Gjithashtu ajo që na tërhoqi vëmendjen ishte që distanca midis dy trajtimeve radioterapeutike nuk kishte efekt të drejtpërdrejtë në shfaqjen e efekteve anësore. Të gjithë të sëmurët patën përmirësim të kualitetit të jetës me përjashtim të një pacienti.

Rirrezatimi i pacientëve me kancer rektal rekurent në konkomitancë me kimioterapinë jo më tabu

Diskutim

Në të shkuarën rrezatimi ishte një opsion trajtimi që kryhej vetëm një herë dhe nuk mund të përsëritej pasi dozat e tolerancës përcaktoheshin mbi bazën e një trajtimi të vetëm e të vazhdueshëm rrezatimi. Me kalimin e viteve evidencat sugjeruan që një rikuperim i dëmtimeve të shkaktuara nga rrezatimi ndodhte me kalimin e kohës (8,9) dhe pikërisht në 1962 ishte Kramer ai që përshkroi rezultatet e para të rirrezatimit tek pacientët me karcinoma (10).

Në ditët e sotme rirrezatimi nuk është më tabu. Ai në konkomitancë me kimioterapinë mund të jetë një opsion i vlefshëm trajtimi për pacientët që paraqesin recidivë lokale pas një trajtimi të mëparshëm me radioterapi për kancer rektal. Në studimin tonë, rirrezatimi në konkomitancë me kimioterapinë u tolerua mirë nga pacientët me një shkallë të ulët të toxicitetit akut.

Megjithëse qëllimi i trajtimit të pacientëve tanë ishte paliativ për të përmirësuar kualitetin e jetës, mund të themi që patëm një kontroll lokal premtues, në 73% të pacientëve në 12 muaj. Mbijetesë mesatare ishte 15 muaj që është e përafërt me rezultatet e studimeve të tjera për pacientët e trajtuar me qëllim paliativ për përmirësimin e kualitetit të jetës (11-13) dhe një pacient pas 28 muaj ndjekje është gjallë dhe plotësisht aktiv. Kirurgjia me qëllim radikal është faktori kryesor për rritjen e mbijetesës edhe në rastet me recidiva lokale (4,14), prandaj sa herë që është e mundur të realizohet ajo duhet të aplikohet duke qenë një sfidë për kirurgun abdominal, si pasojë e fibrozës së shkaktuar nga trajtimi i mëparshëm apo infiltrimit të strukturave pelvike nga tumori i rishfaqur. Kirurgjia e dytë zakonisht shton toksicitetin e radiokimioterapisë (13,15) por asnjë nga të sëmurët tanë nuk ju nënshtua interventit dhe kjo ndoshta shpjegon dhe një toksicitet të ulët të shfaqur. Megjithatë studime të tjera nevojiten për të përcaktuar trajtimin optimal kurativ për pacientët me kancer rektal recidivant të rrezatuar më parë.

Duhet të tregohemi shumë të kujdesshëm përpara ritrajtimit duke bërë një bilanc të mirë kosto përfitim. Të dhënat klinike në lidhje me tolerancën e rirrezatimit janë akoma të pamjaftueshme. Organet kryesore në risk janë intestini dhe vezika urinare prandaj duhet të tregohemi shumë të kujdesshëm për të evituar komplikacionet si perforacioni, obstrukcioni, inkontinenca apo fistula. Rirrezatimi duhet dhënë vetëm në volume të limituara duke përdorur marzhe të vogla dhe sa më konformal për të evituar dozën në organet në risk përreth recidivës lokale. Përdorimi i imazherisë moderne (skanerit, rezonancës magnetike dhe tomografisë me emision të pozitronëve) kanë ndihmuar shumë në përcaktimin e saktë të targetit (GTV), të cilës ne i dhamë një marzh 0.5 cm për të përcaktuar CTV (clinical tumor volume) dhe 0.5 cm për PTV (planning tumor volume).

Në studimin tonë ne përdorëm hiperfraksionimin e akseleruar 1.2 ose 1.25 Gy dy herë në ditë me një distance midis dy fraksioneve ditore jo më pak se 6 orë, bazuar në studime të cilat kanë treguar që ky fraksionim siguron një toksicitet më të ulët për indet e shëndosha përreth volumit tumoral (7).

Doza totale që morën pacientët gjatë rirrezatimit ishte 38.4-40 Gy. Nga një rishikim i literaturës pamë që në shumicën e studimeve të kryera ishte përdorur një dozë totale rirrezatimi 30-40 Gy, por në disa studime ishte përdorur një dozë më e lartë rirrezatimi në një volum më të vogël dhe në varësi të distancës kohore midis dy rrezatimeve ose tek pacientët inoperabel (16,17).

Aktualisht vetëm një studim ka treguar që doza e rirrezatimit më shumë se 50 Gy rrit mbijetesën e lirë nga progresi (15), por ajo që duhet pasur kujdes është përzgjedhja e pacientëve dhe trajtimi i tyre në qendra të specializuara (18,19).

Studime prospektive të randomizuara janë mjaft të rëndësishme të kryhen në të ardhmen për të përcaktuar fraksionimin dhe dozën optimale në lidhje me masën tumorale dhe indet e shëndosha përreth, si dhe efektet anësore akute e të vona të rirrezatimit.

Përfundime

Studimi ynë është një evidencë më shumë që tregon se rirrezatimi është një trajtim i sigurt dhe efikas, që përmirëson kualitetin e jetës së pacientëve me kancer rektal recidivant, me një shkallë të ulët toksiciteti

akut si dhe rrit mbijetesën në disa pacientë. Megjithatë ky trajtim akoma mbetet një sfidë për të ardhmen. Përdorimi i imazherisë moderne dhe teknikave të avancuara të trajtimit radioterapeutik do të sigurojnë një trajtim më të saktë dhe të individualizuar të këtyre pacientëve. Pa diskutim të gjithë pacientët duhet të paraqiten në stafin multidisiplinar përpara trajtimit në mënyrë që të merret vendimi i duhur.

Referenca

- Nielsen, M.B., Laurberg, S., Holm, T. Current management of locally recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2011; 13 (7):732-42.
- Silberfein, E.J., Kattepogu, K.M., Hu, C.Y., et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Annals of Surgical Oncology.* 2010, 17(11):2863-9.
- Camilleri-Brennan, J., Steele, R.J. The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:349-53.
- Bouchard, P., Efron, J. Management of recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:1343-56.
- Glimelius, B. Recurrent rectal cancer. The pre-irradiated primary tumour: can more radiotherapy be given? *Colorectal Dis.* 2003; 5:501-3.
- Nieder, C., Andratschke, N.H., Grosu, A.L. Increasing frequency of reirradiation studies in radiation oncology: systematic review of highly cited articles. *Am J Cancer Res* 2013; 3:152-8.
- Das, P., Delclos, M., Skibber, J., Rodriguez-Bigas, M., Feig, B. et al. Hyperfractionated Accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. *IJOB P* 2010 77, 1, 60-65.
- Ang, K.K., Jiang, G.L., Feng, Y., et al. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50:1013-1020.
- Nieder, C., Milas, L., Ang, K.K. Tissue tolerance to reirradiation *Semin Radiat Oncol.* 2000; 10:200-209.
- Kramer, S. Reirradiation: indications, techniques, results. *Prog Radiat Ther.* 1962; 2:195-214.
- Lingareddy, V., Ahmad, N.R., Mohiuddin, M. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:785-90.
- Mohiuddin, M., Lingareddy, V., Rakinic, J., Marks, G. Reirradiation for rectal cancer and surgical resection after ultra high doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:1159-63.
- Ng M.K., Leong, T., Heriot, A.G., Ngan, S.Y. Once-daily reirradiation for rectal cancer in patients who have received previous pelvic radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013; 57:512-8.
- Dresen, R.C., Gosens, M.J., Martijn, H., et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1937-47.
- Koom, W.S., Choi, Y., Shim, S.J., et al. Reirradiation to the pelvis for recurrent rectal cancer. *J Surg Oncol* 2012; 105:637-42.
- Mohiuddin, M., Marks, G., Marks, J. Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95:1144-50.
- Sun, D.S., Zhang, J.D., Li, L., Dai, Y., Yu, J.M., Shao, Z.Y. Accelerated hyperfractionation field-involved reirradiation combined with concurrent capecitabine chemotherapy for locally recurrent and irresectable rectal cancer. *Br J Radiol* 2012; 1011:259-64.
- Tanis, P.J., Doeksen, A., van Lanschot, J.J. Intentionally curative treatment of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Can J Surg* 2013; 56:135-44.
- Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg* 2013; 100(8):1009-14.