

# Odległe wyniki badań z randomizacją nad zastosowaniem gąbki kolagenowej z gentamycyną u chorych na raka odbytnicy – w zależności od długości przerwy pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją

Adam Dmitruk, Tomasz Olesiński, Piotr Hevelke, Łukasz Zyskowski, Andrzej Rutkowski

*Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa*

**Wstęp.** W dwóch badaniach z randomizacją nad zastosowaniem gąbki kolagenowej z gentamycyną (GRM01/1997 i GRM02/2007) w chirurgii raka odbytnicy wykazano istotne statystycznie zmniejszenie odsetka przerzutów odległych w grupie eksperymentalnej i podobny odsetek wznów miejscowych. Celem prezentowanego badania była retrospektywna ocena wpływu zastosowania GRM na obserwowany odsetek nawrotów uogólnionych, czas przeżycia wolny od choroby (*disease-free survival* – DFS), czas przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS) i swoistego dla choroby nowotworowej (*cancer-specific survival* – CSS) – w zależności od długości przerwy pomiędzy radioterapią a operacją.

**Materiał i metody.** Badanie objęło 239 chorych (włączonych uprzednio do badań z randomizacją), u których zastosowano radioterapię 5 x 5 Gy. U 204 osób operacje wykonano do 7 dni od zakończenia radioterapii (grupa A). Pozostałych 35 pacjentów operowano po upływie 4–8 tygodni (grupa B). Czas obserwacji wynosił 5 lat. W analizie statystycznej użyto testu Kaplana-Meiera. Za poziom istotności statystycznej uznawano wartość  $\alpha = 0,05$ .

**Wyniki.** W obu grupach nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi operowanymi z użyciem GRM a operowanymi bez użycia GRM. W analizie brano pod uwagę najistotniejsze parametry, które mogły rzutować na wyniki onkologiczne (ypTNM, inwazja naczyń chłonnych [*lympho-vascular invasion* – LVI], inwazja naczyń krwionośnych [*blood vessel invasion* – BVI]). W grupie A zastosowanie GRM wiązało się z mniejszym odsetkiem metachronicznych przerzutów odległych ( $p = 0,002$ ; RR 0,41; 95% CI [0,24–0,72]), wydłużeniem DFS ( $p = 0,008$ ; HR 2,16; 95% CI [1,20–3,83]) i CSS ( $p = 0,010$ ; HR 2,37; 95% CI [1,20–4,67]). Podobnych zależności nie stwierdzono w grupie B.

**Wnioski.** Zastosowanie preparatu GRM zmniejsza ryzyko przerzutów odległych i wpływa na wydłużenie czasu wolnego od nawrotu choroby tylko wtedy, gdy operacja odbyła się do 7 dni od zakończenia napromieniania.

**Słowa kluczowe:** rak odbytnicy, radioterapia, gąbka kolagenowa z gentamycyną

## Wstęp

Wyniki dwóch badań klinicznych z randomizacją (GRM01/1997 i GRM02/2007) wykazały, że śródoperacyjne zastosowanie gąbki kolagenowej z gentamycyną u chorych na raka odbytnicy, poddanych radioterapii przedoperacyjnej i radykalnej resekcji

guza nowotworowego, zmniejsza ryzyko powstawania przerzutów odległych [1, 2]. Celem pierwszego badania (Nowacki i wsp.) [1] było określenie wpływu zastosowania GRM na ryzyko powikłań pooperacyjnych i wyniki onkologiczne. Zaskakujące wyniki 3-letniej obserwacji odległej wykazujące istotnie

## Jak cytować / How to cite:

Dmitruk A, Olesiński T, Hevelke P, Zyskowski Ł, Rutkowski A. Long-term results of randomized studies on the use of a gentamicin-collagen sponge in rectal cancer – depending on the length of time between the completion of radiotherapy and the surgery. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 139–145.

mniejszy odsetek przerzutów odległych w grupie chorych operowanych z użyciem GRM skłoniły do zaprojektowania i wykonania badania potwierdzającego (Rutkowski i wsp.) [2]. Tym razem głównym celem projektu było potwierdzenie przeciwnowotworowego działania GRM w obszarze redukcji ryzyka wznowy uogólnionej. Badanie potwierdziło wcześniejsze spostrzeżenia: w grupie chorych u których zastosowano GRM, przerzuty odległe występowały ponad dwukrotnie rzadziej, niż w grupie kontrolnej (8,6% vs. 23,5%; HR 2,4; 95% CI: 1,1–5,5; p = 0,005).

Nadal nieznanym jest mechanizm działania badanego produktu leczniczego, który doprowadził do zmniejszenia odsetka wznów uogólnionych. Jedną z rozważanych hipotez jest korelacja pomiędzy antybiotykiem (GRM), który działa miejscowo w obszarze napromieniania, i zastosowanym wcześniej promieniowaniem jonizującym, w aktywacji mechanizmów immunologicznych. Radioterapia poprzez wpływ na mikrośrodowisko guza nowotworowego, stwarza potencjał, aby odwrócić stan immunosupresyjny obecny w chorobie nowotworowej [3]. Ważną rolę może przy tym odgrywać dawka frakcyjna radioterapii [4]. Celem prezentowanego badania była ocena tego, jak przerwa pomiędzy ostatnią dawką frakcyjną radioterapii a operacją, wpływa na wyniki onkologiczne.

## Material i metody

Retrospektywnej analizie poddano dane dotyczące chorych, którzy uczestniczyli w dwóch zakończonych i opublikowanych badaniach z randomizacją. Kryteria udziału w badaniach zostały opisane wcześniej [1, 2]. Oba badania dotyczyły chorych na pierwotnego raka gruczołowego odbytnicy. Randomizacja odbywała się w stosunku 1:1, grupę badaną stanowili chorzy, u których po usunięciu guza nowotworowego wraz z mezorektum, implantowano do miednicy GRM. W obu badaniach stosowano ten sam preparat. Kliniczne zaawansowanie choroby nowotworowej oceniano na podstawie badań tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT) jamy brzusznej i miednicy z kontrastem *iv*. W okresie gromadzenia materiału klinicznego (lata: 1997–1999 i 2008–2011) badanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) miednicy nie było standardem postępowania diagnostycznego w ośrodku badawczym. Kwalifikacja do leczenia odbywała się na podstawie oceny wielodyscyplinarnego konsylium. Radioterapię wysokimi dawkami frakcyjnymi (5 x 5 Gy) stosowano w przypadku resekcyjnych guzów o zaawansowaniu cT3–4 N0–2 M0.

Standardem postępowania było wykonanie radykalnej resekcji w ciągu do 7 dni od zakończenia radioterapii. Przerwę wydłużano jedynie wtedy, gdy istniały przeciwwskazania medyczne do wykonania operacji w planowanym terminie (np. czynna infekcja, zaostrzenie nienowotworowych chorób współwystępujących). Operacje wykonywał jeden zespół doświadczonych chirurgów. Obowiązującą techniką było całkowite usunięcie mezorektum (*total mesorectum excision* –

TME). Odnotowywano wszystkie powikłania śródoperacyjne i pooperacyjne występujące do 30 dni od operacji. Ocena patomorfologiczna obejmowała:

- typ histologiczny nowotworu,
  - stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM,
  - radykalność resekcji (cecha R).
- Dodatkowo w badaniu drugim standardowo oceniano:
- zaawansowanie guza pierwotnego (ypT),
  - stan regionalnych węzłów chłonnych (ypN),
  - zróżnicowanie nowotworu (cecha G),
  - inwazję nowotworową naczyń limfatycznych i/lub krwionośnych,
  - doszczętność usunięcia mezorektum,
  - długość marginesu okężnego.

Dane pochodzące z protokołu patomorfologicznego, których nie określano rutynowo w pierwszym badaniu (Nowacki i wsp. [1]), zostały uzupełnione retrospektywnie. Chorych w III stopniu zaawansowania wg TNM poddawano leczeniu uzupełniającemu (chemioterapia: 5 FU + LV, a w drugim badaniu również OX + 5-FU + LV). Obserwacja odległa polegała na ocenie stanu klinicznego z oznaczeniem CEA:

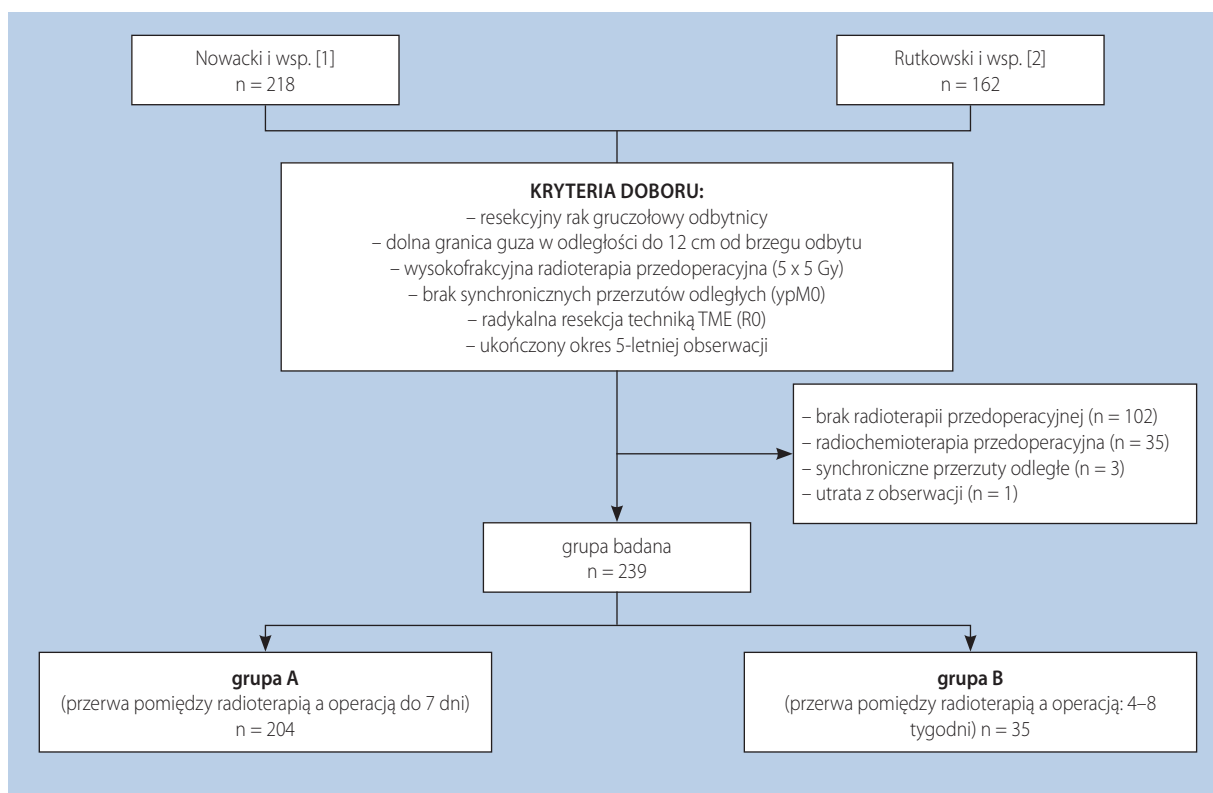
- co 3 miesiące – przez pierwsze 2 lata od operacji,
- następnie co 6 miesięcy – do 5 lat od operacji.

Badania obrazowe jamy brzusznej wykonywano rutynowo raz na rok lub częściej w przypadku podejrzenia wznowy. Kolonoskopia stosowana była standardowo w 3. i 5. roku od operacji. Za kryterium rozpoznania wznowy miejscowej uznawano obecność guza w miednicy bądź w zespoleniu. Jako przerzuty odległe uznawano obecność guzów w każdej innej lokalizacji. Jeśli pojawiały się wątpliwości co do charakteru stwierdzanych zmian, rekomendowanym postępowaniem była biopsja i weryfikacja mikroskopowa.

Kryteria doboru chorych do niniejszego badania przedstawiono na rycinie 1. Z badania wyłączono osoby poddane przedoperacyjnej radio-chemioterapii, gdyż w okresie prowadzenia badań, leczenie takie stosowano jedynie u pacjentów z pierwotnie nieresekcyjnym guzem nowotworowym. W zależności od długości przerwy pomiędzy zakończeniem napromieniania a operacją, wyodrębniono 2 grupy chorych:

- A: krótka przerwa pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją (zabieg chirurgiczny w ciągu 0–7 dni od zakończenia radioterapii) – 204 chorych,
- B: długa przerwa pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją (operacja 4–8 tygodni od zakończenia radioterapii) – 35 chorych.

W obu grupach uwzględniono dane kliniczne dotyczące faktycznego zastosowania bądź nie, preparatu GRM, nie zaś wynik randomizacji. Charakterystykę porównawczą obu grup przedstawiono w tabeli I. Zaawansowanie choroby określone na podstawie badania histopatologicznego usuniętego preparatu operacyjnego u chorych w grupie B było niższe niż w grupie A (p = 0,005). U 22 (63%) operowanych pacjentów po długiej przerwie stopień zaawansowania określono jako I bądź II. U 3 osób



Rycina 1. Dobór chorych do badania

Tabela I. Charakterystyka porównawcza chorych w grupach wyodrębnionych na podstawie długości przerwy pomiędzy zakończeniem wysokofrakcyjnej radioterapii a operacją

| Charakterystyka uczestników badania |  | Grupa A n (%)                            | Grupa B n (%)                          | p     |
|-------------------------------------|--|--|--|-------|
| pleć:                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni</li> <li>kobiety</li> </ul>   | 134 (66)<br>70 (34)                      | 24 (69)<br>11 (31)                     | 0,739 |
| wiek:                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana [zakres]</li> </ul>   | 63 [25–84]                               | 62 [38–81]                             | 0,941 |
| odległość guza od odbytu (cm)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana [zakres]</li> </ul>   | 5 [0–12]                                 | 5 [1–10]                               | 0,878 |
| typ operacji:                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>NRP</li> <li>RP</li> <li>ABK</li> <li>Hrtm.</li> </ul>                                | 87 (43)<br>39 (19)<br>60 (29)<br>18 (9)  | 23 (66)<br>5 (14)<br>5 (14)<br>2 (6)   | 0,094 |
| zastosowanie preparatu GRM:         | <ul style="list-style-type: none"> <li>tak</li> <li>nie</li> </ul>   | 102 (50)<br>102 (50)                     | 19 (54)<br>16 (46)                     | 0,716 |
| powikłania pooperacyjne:            | <ul style="list-style-type: none"> <li>tak</li> <li>nie</li> </ul>   | 62 (30)<br>142 (70)                      | 11 (31)<br>24 (69)                     | 0,902 |
| radykalność resekcji:               | <ul style="list-style-type: none"> <li>R0</li> <li>R1</li> </ul>   | 200 (98)<br>4 (2)                        | 35 (100)<br>0 (-)                      | 1,000 |
| ypTNM:                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>stopień 0 (CR)</li> <li>stopień I</li> <li>stopień II</li> <li>stopień III</li> </ul> | 1 (0,5)<br>43 (21)<br>66 (32)<br>94 (46) | 3 (9)<br>12 (34)<br>10 (29)<br>10 (29) | 0,005 |
| marginies okrzężny:                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>≥2 mm</li> <li>&lt;2 mm</li> <li>nie określono</li> </ul>                             | 125 (93)<br>9 (7)<br>70 (-)              | 27 (96)<br>1 (4)<br>7 (-)              | 0,196 |
| inwazja naczyń chłonnych:           | <ul style="list-style-type: none"> <li>tak</li> <li>nie</li> <li>nie określono</li> </ul>                                    | 53 (35)<br>97 (66)<br>54 (-)             | 6 (22)<br>21 (78)<br>8 (-)             | 0,267 |
| inwazja naczyń krwionośnych:        | <ul style="list-style-type: none"> <li>tak</li> <li>nie</li> <li>nie określono</li> </ul>                                    | 51 (35)<br>92 (64)<br>61 (-)             | 7 (26)<br>20 (74)<br>8 (-)             | 0,328 |

GRM – gąbka kolagenowa z gentamycyną; NRP – niska resekcja przednia; RP – resekcja przednia; ABK – amputacja brzuszno-krzyżowa; Hrtm. – operacja Hartmanna

(9%) stwierdzono całkowitą remisję patomorfologiczną, co można wiązać z remisją nowotworu obserwowaną po radioterapii.

Analizę statystyczną wykonano w oparciu o faktyczne zastosowanie bądź nie, preparatu GRM (*per-protocol analysis*) – w dwóch podgrupach chorych, które wyodrębniono na podstawie długości przerwy pomiędzy radioterapią a operacją. Różnicę pomiędzy zmiennymi skategoryzowanymi oceniano przy pomocy testu  $\chi^2$  lub dokładnego testu Fishera. Zmienne ciągłe porównywano testem Mann-Whitney U-test. Przeżycia całkowite (*overall survival* – OS), przeżycia wolne od nawrotu choroby (*disease free survival* – DFS) oraz przeżycia zależne od choroby nowotworowej (*cancer specific survival* – CCS) zostały ocenione za pomocą metody Kaplana-Meiera i porównane przy użyciu testu log-rank. Za poziom istotności statystycznej we wszystkich testach uznawano wartość  $\alpha = 0,05$ .

## Wyniki

Preparat GRM zastosowano u 102 (50%) chorych w grupie A i u 19 (54%) w grupie B. W obu grupach nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi operowanymi z użyciem GRM bądź bez. W porównaniu wzięto pod uwagę najistotniejsze parametry mogące rzutować na wyniki onkologiczne, takie jak:

- zaawansowanie nowotworu wg stopni ypTNM (grupa A:  $p = 0,207$ ; grupa B:  $p = 0,401$ ),
- inwazja naczyń chłonnych (LVI) (grupa A:  $p = 0,865$ ; grupa B:  $p = 0,182$ ),
- inwazja naczyń krwionośnych (grupa A:  $p = 0,221$ ; grupa B:  $p = 0,408$ ) (tab. II).

Metachroniczne przerzuty odległe zaobserwowano u 48 (23,5%) chorych w grupie A i u 3 (8,6%) w grupie B ( $p = 0,07$ ;

**Tabela II.** Charakterystyka chorych z uwzględnieniem zastosowania gąbki kolagenowej z gentamycyną (GRM)

| Charakterystyka uczestników badania  | Grupa A          |                  | p     | Grupa B          |                  | p     |
|--------------------------------------|------------------|------------------|-------|------------------|------------------|-------|
|                                      | GRM (+)<br>n (%) | GRM (-)<br>n (%) |       | GRM (+)<br>n (%) | GRM (-)<br>n (%) |       |
| pleć:                                |                  |                  |       |                  |                  |       |
| • mężczyźni                          | 69 (68)          | 65 (64)          | 0,658 | 12 (63)          | 12 (75)          | 0,493 |
| • kobiety                            | 33 (32)          | 37 (36)          |       | 7 (37)           | 4 (25)           |       |
| wiek:                                |                  |                  |       |                  |                  |       |
| • mediana                            | 63               | 62               | 0,638 | 60               | 70               | 0,159 |
| [zakres]                             | [30–84]          | [25–83]          |       | [38–81]          | [52–75]          |       |
| odległość guza od brzegu odbytu (cm) |                  |                  |       |                  |                  |       |
| • mediana                            | 6                | 5                | 0,159 | 5                | 6                | 0,382 |
| [zakres]                             | [0,5–12]         | [0–12]           |       | [1–10]           | [1–8]            |       |
| typ operacji:                        |                  |                  |       |                  |                  |       |
| • NRP                                | 42 (41)          | 45 (44)          | 0,648 | 12 (63)          | 11 (68)          | 1,000 |
| • RP                                 | 23 (23)          | 16 (16)          |       | 3 (16)           | 2 (13)           |       |
| • ABK                                | 29 (28)          | 31 (30)          |       | 3 (16)           | 2 (13)           |       |
| • Hrtm.                              | 8 (8)            | 10 (10)          |       | 1 (5)            | 1 (6)            |       |
| powikłania pooperacyjne:             |                  |                  |       |                  |                  |       |
| • tak                                | 27 (26)          | 35 (34)          | 0,287 | 5 (26)           | 6 (37)           | 0,716 |
| • nie                                | 75 (74)          | 67 (66)          |       | 14 (74)          | 10 (63)          |       |
| radykalność resekcji:                |                  |                  |       |                  |                  |       |
| • R0                                 | 99 (97)          | 101 (99)         | 0,621 | 19 (100)         | 16 (100)         | 1,000 |
| • R1                                 | 3 (3)            | 1 (1)            |       | 0 (0)            | 0 (0)            |       |
| ypTNM:                               |                  |                  |       |                  |                  |       |
| • stopień 0 (CR)                     | 0 (0)            | 1 (1)            | 0,207 | 3 (16)           | 0 (0)            | 0,401 |
| • stopień I                          | 25 (25)          | 18 (18)          |       | 6 (32)           | 6 (37)           |       |
| • stopień II                         | 36 (35)          | 30 (29)          |       | 4 (20)           | 6 (37)           |       |
| • stopień III                        | 41 (40)          | 53 (52)          |       | 6 (32)           | 4 (26)           |       |
| marginies okrzężny:                  |                  |                  |       |                  |                  |       |
| • $\geq 2$ mm                        | 61 (92)          | 64 (94)          | 0,742 | 14 (93)          | 13 (100)         | 1,000 |
| • $< 2$ mm                           | 5 (8)            | 4 (6)            |       | 1 (7)            | 0 (0)            |       |
| • nie określono                      | 36 (-)           | 34 (-)           |       | 4 (-)            | 3 (-)            |       |
| inwazja naczyń chłonnych:            |                  |                  |       |                  |                  |       |
| • tak                                | 25 (24)          | 28 (36)          | 0,865 | 5 (33)           | 1 (8)            | 0,182 |
| • nie                                | 48 (66)          | 49 (64)          |       | 10 (77)          | 11 (92)          |       |
| • nie określono                      | 29 (-)           | 25 (-)           |       | 4 (-)            | 4 (-)            |       |
| inwazja naczyń krwionośnych:         |                  |                  |       |                  |                  |       |
| • tak                                | 21 (30)          | 30 (41)          | 0,221 | 5 (33)           | 2 (16)           | 0,408 |
| • nie                                | 49 (70)          | 43 (59)          |       | 10 (77)          | 10 (84)          |       |
| • nie określono                      | 32 (-)           | 29 (-)           |       | 4 (-)            | 4 (-)            |       |

GRM – gąbka kolagenowa z gentamycyną; NRP – niska resekcja przednia; RP – resekcja przednia; ABK – amputacja brzuszno-krzyżowa; Hrtm. – operacja Hartmanna

RR 2,75; 95% CI: 0,90–8,33). Zastosowanie preparatu GRM u chorych operowanych po krótkiej przerwie od zakończenia radioterapii (grupa A) wiązało się z mniejszym odsetkiem metachronicznych przerzutów odległych (13,7% vs. 33,3%;  $p = 0,002$ ; RR 0,41; 95% CI: 0,24–0,72). Podobnej zależności nie obserwowano w przypadku operacji po długiej przerwie ( $p = 1,000$ ; RR 1,68; 95% CI: 0,17–16,91).

Niezależnie od długości przerwy pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją, zastosowanie preparatu GRM nie wpływało na odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych (grupa A:  $p = 0,484$ ; HR 1,20; 95% CI: 0,72–1,99; grupa B:  $p = 0,956$ ; HR 1,04; 95% CI: 0,23–4,66) (ryc. 2).

Użycie preparatu GRM poprawiało 5-letni odsetek przeżyć wolnych od nawrotu choroby, ale tylko wówczas, gdy operację wykonano w okresie do 7 dni od zakończenia radioterapii ( $p = 0,008$  HR 2,16; 95% CI [1,20–3,83] vs.  $p = 0,892$  HR 1,11; 95% CI [0,25–4,96]) (ryc. 3).

Analiza 5-letnich przeżyć zależnych od choroby nowotworowej (*cancer specific survival*) wykazała poprawę wyników w przypadku wykonania operacji po krótkiej przerwie (grupa A) i śródoperacyjnym zastosowaniu preparatu GRM ( $p = 0,010$ ; HR 2,37; 95% CI: 1,20–4,67 vs.  $p = 0,820$ ; HR 0,80; 95% CI: 0,11–5,66) (ryc. 4).

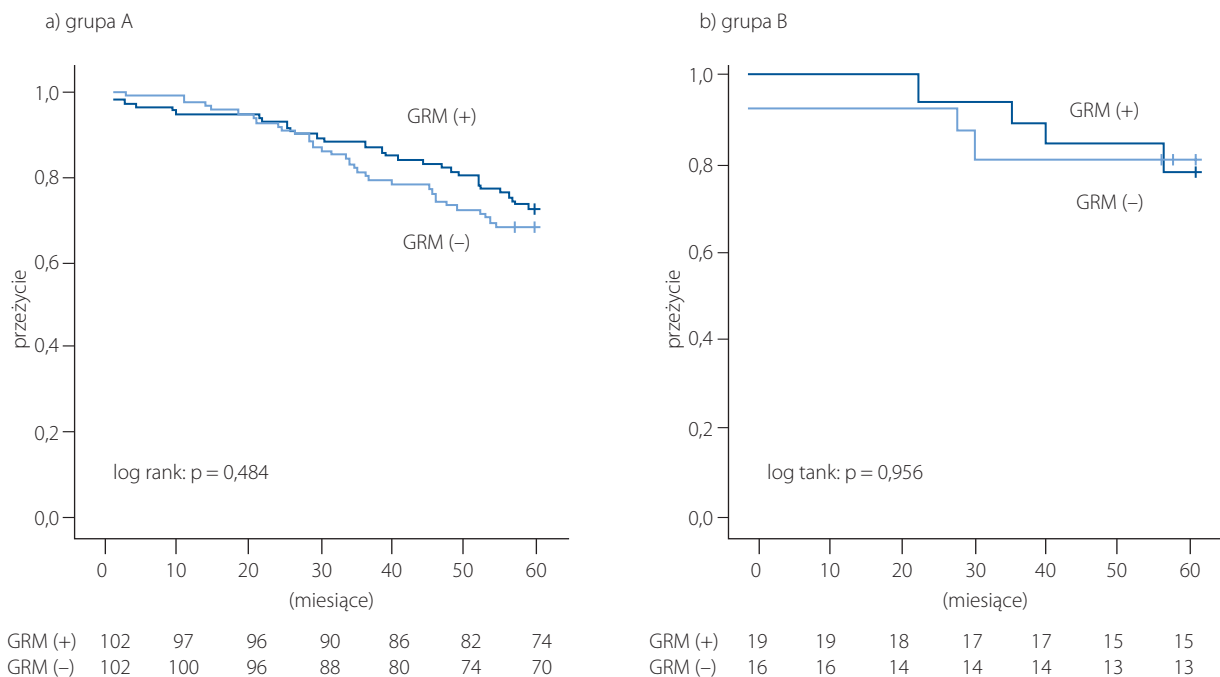
## Dyskusja

Odległe wyniki badania z randomizacją przeprowadzonego przez Dutch Colorectal Cancer Group wykazały, że krótkotrwała radioterapia wysokimi dawkami frakcyjnymi z natych-

miastową radykalną resekcją techniką TME istotnie zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej raka odbytnicy. Jednak nie przekłada się to na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia [5]. Niektóre doniesienia sugerowały, że wydłużenie przerwy o >4 tygodnie u chorych na resekcyjnego raka odbytnicy o zaawansowaniu cT3N+ zwiększa wśród nich odsetek całkowitych remisji patomorfologicznych i całkowitego czasu przeżycia [6].

Badanie Stockholm III udowodniło, że odroczenie operacji o 6–8 tygodni po krótkotrwałej radioterapii zwiększa odsetek remisji klinicznych, ale nie wpływa na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia [7]. Dwa badania z randomizacją, które przeprowadziliśmy, i które dotyczyły wpływu śródoperacyjnego zastosowania GRM na wyniki leczenia chorych na raka odbytnicy, wykazały istotne zmniejszenie ryzyka przerzutów odległych, ale mechanizm przeciwnowotworowego działania preparatu pozostał nieznan [1, 2].

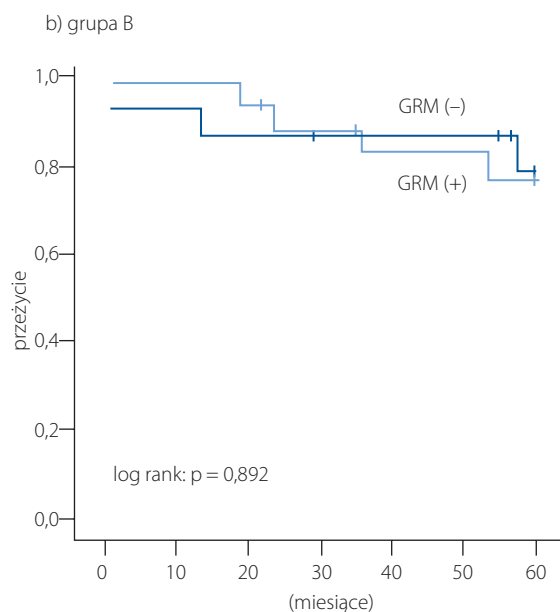
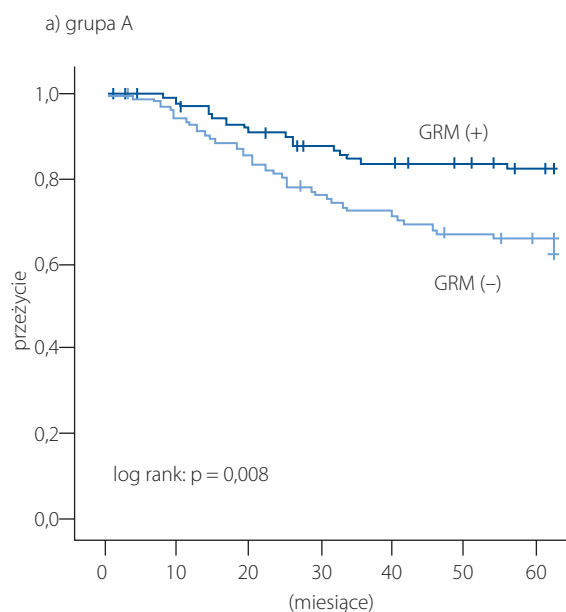
Obecne retrospektywne badania oparte na materiałach z dwóch opublikowanych uprzednio badań z randomizacją, miało na celu wyjaśnić, czy długość przerwy pomiędzy zakończeniem wysokofrakcyjnej, krótkotrwałej radioterapii przedoperacyjnej miała wpływ na uzyskane wyniki onkologiczne. Każdorazowe wydłużenie przerwy wynikało jedynie z przeciwwskazań medycznych do przeprowadzenia operacji natychmiast po zakończeniu radioterapii. Dlatego liczebność obu porównywanych grup była różna (grupa A: 204 chorych vs. grupa B: 35 chorych). U chorych z odroczonej operacją stopień zaawansowania choroby oceniany pooperacyjnie



GRM (+): grupa chorych u których zastosowano preparat gąbki kolagenowej z gentamycyną

GRM (-): grupa chorych u których nie zastosowano preparat gąbki kolagenowej z gentamycyną

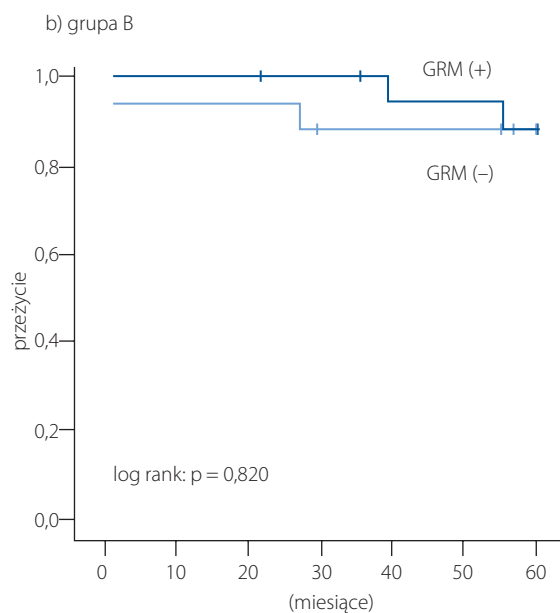
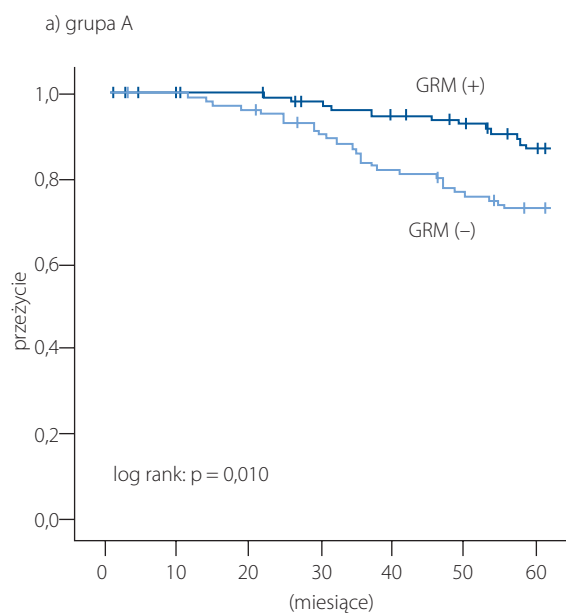
**Rycina 2.** Pięcioletnie przeżycia całkowite



GRM (+): grupa chorych u których zastosowano preparat gąbki kolagenowej z gentamycyną

GRM (-): grupa chorych u których nie zastosowano preparat gąbki kolagenowej z gentamycyną

**Rycina 3.** Pięcioletni czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby



GRM (+): grupa chorych u których zastosowano preparat gąbki kolagenowej z gentamycyną

GRM (-): grupa chorych u których nie zastosowano preparat gąbki kolagenowej z gentamycyną

**Rycina 4.** Pięcioletni czas przeżycia zależnego od choroby nowotworowej (*cancer specific survival*)

(ypTNM) był niższy ( $p = 0,005$ ) – pokazuje to tabela I. Można to wytłumaczyć patomorfologiczną remisją nowotworu [8]. Zastosowanie preparatu GRM u chorych operowanych po krótkiej przerwie (grupa A) wiązało się z mniejszym odset-

kiem metachronicznych przerzutów odległych (3,7% vs. 33,3%;  $p = 0,002$ ). Podobnej zależności nie obserwowano w grupie B ( $p = 1,000$ ). Poprawę odsetka 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby stwierdzono jedynie w przypadku zastoso-

wania GRM u chorych operowanych natychmiast po radioterapii (grupa A;  $p = 0,008$ ). Nie miało to wpływu na całkowity odsetek przeżyć 5-letnich. Jednak analiza przeżyć zależnych od choroby nowotworowej może sugerować korzystny efekt przeciwnowotworowy preparatu GRM, o ile zostanie on zastosowany podczas operacji wykonanej natychmiast ( $\leq 7$  dni) po zakończeniu napromieniania.

Pomimo tych zachęcających wyników, nadal nieznanym jest mechanizm przeciwnowotworowego działania preparatu GRM. Nie można też wytłumaczyć, dlaczego obserwowany efekt przeciwnowotworowy zastosowania tego preparatu wyrażony jest silniej w przypadku natychmiastowej operacji po zakończeniu napromieniania. Postulowaną hipotezą może być modulacja rozwijającej się reakcji zapalnej w obszarze napromienianym poprzez miejscowe działanie antybiotyków. Istnieją dane, które przemawiają za aktywacją odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu krótkoczasowej radioterapii [9–11]. Uszkodzone komórki z tkanek poddanych napromienianiu i immunologicznozapalnych komórek rezydentnych uwalniają czynniki, które przyciągają komórki z krwi i (lub) krążenia limfatycznego [12, 13]. Efekt odpowiedzi immunologicznej na zastosowaną radioterapię może dotyczyć nie tylko tkanek napromienianych, ale również odległych, co znane jest jako *abscopal effect* [3, 14, 15]. Kluczowym wydaje się to, że w przypadku krótkiej przerwy pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją, w obszar rozwijającej się popromiennej reakcji zapalnej, implantowany zostaje preparat o miejscowym działaniu bakteriobójczym, a pośrednio również przeciwzapalnym. W efekcie może to wpływać na ostateczny kształt odpowiedzi immunologicznej, a tym samym na uzyskiwane wyniki onkologiczne.

Pomimo tego, że materiał pochodzi z prospektywnych badań z randomizacją, to wyniki prezentowanego badania muszą być interpretowane bardzo ostrożnie. Wynika to przede wszystkim z faktu, że badanie było retrospektywne. Długość przerwy nie była przedmiotem doboru losowego, a odroczenie operacji mogło dotyczyć chorych, u których rokowanie dotyczące czasu przeżycia ze względu na choroby współwystępujące było gorsze. U dużego odsetka chorych (20–23%) zabrakło istotnych danych o długości uzyskanego marginesu okrężnego resekcji, inwazji naczyń krwionośnych i/lub limfatycznych, a doszczętność usunięcia mezorektum nie była analizowana. Ponadto, dysproporcja w liczbie badanych grup chorych w znaczny sposób obniża moc próby. Mała liczba chorych z długą przerwą pomiędzy zakończeniem radioterapii a operacją nie pozwala jednoznacznie określić, że w tej grupie zastosowanie GRM nie wpływa na odległe wyniki onkologiczne.

Podsumowując, wyniki badania mogą sugerować, że śródoperacyjne zastosowanie preparatu GRM przynosi korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka przerzutów odległych i wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby przede wszystkim wtedy, gdy zabieg operacyjny wykonywany jest

krótko ( $\leq 7$  dni) po zakończeniu napromieniania. Wymaga to jednak potwierdzenia w wielośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Andrzej Rutkowski**

Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy  
Klinika Gastroenterologii Onkologicznej  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
e-mail: az.rutkowski@onet.eu

Otrzymano: 10 grudnia 2020

Zaakceptowano: 19 grudnia 2020

## Piśmiennictwo

1. Nowacki MP, Rutkowski A, Oledzki J, et al. Prospective, randomized trial examining the role of gentamicin-containing collagen sponge in the reduction of postoperative morbidity in rectal cancer patients: early results and surprising outcome at 3-year follow-up. *Int J Colorectal Dis.* 2005; 20(2): 114–120, doi: 10.1007/s00384-004-0632-2, indexed in Pubmed: 15375668.
2. Rutkowski A, Pietrzak L, Kryński J, et al. The gentamicin-collagen implant and the risk of distant metastases of rectal cancer following short-course radiotherapy and curative resection: the long-term outcomes of a randomized study. *Int J Colorectal Dis.* 2018; 33(8): 1087–1096, doi: 10.1007/s00384-018-3045-3, indexed in Pubmed: 29656304.
3. Hanna GG, Coyle VM, Prise KM. Immune modulation in advanced radiotherapies: Targeting out-of-field effects. *Cancer Lett.* 2015; 368(2): 246–251, doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.007, indexed in Pubmed: 25892550.
4. Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Curr Probl Cancer.* 2016; 40(1): 10–24, doi: 10.1016/j.cuprocancer.2015.10.003, indexed in Pubmed: 26612692.
5. Peeters KC, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007; 246(5): 693–701, doi: 10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce, indexed in Pubmed: 17968156.
6. Kaytan-Saglam E, Balik E, Saglam S, et al. Delayed versus immediate surgery following short-course neoadjuvant radiotherapy in resectable (T3N0/N+) rectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017; 143(8): 1597–1603, doi: 10.1007/s00432-017-2406-6, indexed in Pubmed: 28374169.
7. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3): 336–346, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4, indexed in Pubmed: 28190762.
8. Pettersson D, Lörinc E, Holm T, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg.* 2015; 102(8): 972–8; discussion 978, doi: 10.1002/bjs.9811, indexed in Pubmed: 26095256.
9. Napolitano M, D'Alterio C, Cardone E, et al. Peripheral myeloid-derived suppressor and T regulatory PD-1 positive cells predict response to neoadjuvant short-course radiotherapy in rectal cancer patients. *Oncotarget.* 2015; 6(10): 8261–8270, doi: 10.18632/oncotarget.3014, indexed in Pubmed: 25823653.
10. Habets TH, Oth T, Houben AW, et al. Fractionated Radiotherapy with 3 x 8 Gy Induces Systemic Anti-Tumour Responses and Abscopal Tumour Inhibition without Modulating the Humoral Anti-Tumour Response. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0159515, doi: 10.1371/journal.pone.0159515, indexed in Pubmed: 27427766.
11. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(7): 795–803, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00054-6, indexed in Pubmed: 26095785.
12. Guipaud O, Jaillet C, Clément-Colmou K, et al. The importance of the vascular endothelial barrier in the immune-inflammatory response induced by radiotherapy. *Br J Radiol.* 2018; 91(1089): 20170762, doi: 10.1259/bjr.20170762, indexed in Pubmed: 29630386.

13. Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, et al. Tumor Microenvironment as A „Game Changer” in Cancer Radiotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(13), doi: 10.3390/ijms20133212, indexed in Pubmed: 31261963.
14. Siva S, MacManus MP, Martin RF, et al. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett.* 2015; 356(1): 82–90, doi: 10.1016/j.canlet.2013.09.018, indexed in Pubmed: 24125863.
15. Park B, Yee C, Lee KM. The effect of radiation on the immune response to cancers. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(1): 927–943, doi: 10.3390/ijms15010927, indexed in Pubmed: 24434638.