

PŘEHLED NECHIRURGICKÉ LÉČBY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Karel Čwierka

Onkologická klinika FN a LF UP, Olomouc

Nechirurgická léčba kolorektálního karcinomu prodělala v posledních deseti letech řadu významných změn. V oblasti systémové terapie se objevila nová cytostatika jako irinotekan a oxaliplatin a další. Jejich kombinace s fluoropyrimidiny vedly k výraznému prodloužení přežití bez známek nemoci a celkového přežití (medián celkového přežití přesáhl 20 měsíců). Dalším významným faktorem je nástup cílené biologické léčby. Schválení bevacizumabu do kombinací pro první linii, cetuximabu a následně panitumumabu pro další linie léčby metastatického karcinomu nejen rozšiřuje možnosti léčby, ale přináší příslib dalšího prodloužení přežití. V léčbě metastatického onemocnění s izolovaným postižením jednoho orgánu je na prvním místě zvažována možnost chirurgické léčby, navíc zařazení účinné chemoterapie umožňuje přežití přesahující pět let 35–40% operovaných nemocných. Nové léčebné kombinace ovlivňují i pooperační adjuvantní léčbu. Kombinace s oxaliplatinou vedla k prodloužení přežití bez známek nemoci. Radioterapie, která je téměř výhradně používána v léčbě karcinomu rekta, je indikována samostatně (případně v kombinaci s chemoterapií) u inoperabilních nádorů, dále jako neoadjuvantní, příp. adjuvantní léčba.

V současnosti probíhá množství klinických studií, které si kladou za cíl optimalizovat používání nových léčebných možností a které v blízké budoucnosti mohou významně ovlivnit léčbu kolorektálního karcinomu.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, chemoterapie, cílená biologická léčba, radioterapie.

THE OVERVIEW OF NONSURGICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

Nonsurgical treatment of colorectal cancer has developed significantly over the last 10 years. New cytostatic medications occurred for systemic therapy, i. e. Irinotecan, oxaliplatin and others. Their combination with fluoropyrimidines lead to significant improvement in survival without evidence of the disease and also overall survival (median of the overall survival reached 20 months). Other important factor is the beginning of targeted biological therapy. The approval of bevacizumab in combinations for the first line therapy, cetuximab and panitumumab for further lines of treatment of metastatic cancer not only broadens options of therapy but brings a promise of further improvement in survival. In the treatment of metastatic disease with isolated involvement of one organ a surgical treatment is considered on the first place, nevertheless introduction of effective chemotherapy enables survival longer than 5 years in 35–40% of patients. New therapeutic combinations influence also postoperative adjuvant therapy. Combination with oxaliplatin lead to prolongation of survival without evidence of the disease. Radiotherapy which is almost exclusively used in the treatment of rectal cancer is indicated separately (eventually in combination with chemotherapy) in inoperable tumors, further as neoadjuvant, eventually adjuvant therapy. Currently a number of clinical studies that can in near future significantly influence the treatment of colorectal cancer is going on.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, targeted biological therapy, radiotherapy.

Onkologie, 2008; 2(1): 17–22

Úvod

Kolorektální karcinom patří k nejčastějším zhoubným nádorům v průmyslově vyspělých zemích. Základní léčebnou metodou v kurativní léčbě je chirurgický zákrok. Vzhledem k zatím malému přínosu screeningových programů se stále setkáváme s nemocnými, kteří jsou diagnostikováni již se vzdálenými metastázami. Nechirurgická onkologická terapie prodělala v posledních 15 letech značný vývoj. K 5-fluorouracilu, který byl od 60. let 20. století dlouhou dobu jediným používaným cytostatikem, byly postupně přidány nejdříve tegafur, pak irinotekan a oxaliplatin, kapecitabin a raltitrexed. V posledních letech můžeme zaznamenat nástup cílené biologické léčby. U nádorů tlustého střeva jsou tak postupně registrovány bevacizumab pro první linii léčby a cetuximab pro druhou linii léčby. Vývojem prošel samozřejmě i pohled na systémovou léčbu u nádorů tlustého střeva. Zatímco v době 5-fluorouracilu byla považována za léčbu pouze paliativní, která prodlužovala medián celkového přežití u neléčeného metastatického onemocnění z 6–8 měsíců na 10–12

měsíců. Postupně byl prokázán význam modulace účinku fluorouracilu leukovorinem. V dalším období pak byla prokázána vyšší efektivita kontinuálního podání oproti bolusové aplikaci. Koncem minulého století se do klinické praxe dostávají nová cytostatika – irinotekan a oxaliplatin, která zvláště v kombinacích s 5-fluorouracilem modulovaným leukovorinem vedou k prodloužení celkového přežití pacientů s metastatickým onemocněním až na 20 měsíců. Ve stejné době se objevují i alternativy ke fluorouracilu – perorální formy kapecitabin a tegafur s uracilem. Úspěchy systémové terapie u metastatického onemocnění byly impulzem k prosazení nejdříve leukovorinem modulovaného 5-fluorouracilu, následně kombinace s oxaliplatinou a monoterapie kapecitabinem do pooperační adjuvantní léčby.

Radioterapie má v léčbě kolorektálního karcinomu význam téměř výhradně u karcinomů rekta. Zde se uplatňuje jako adjuvantní léčba u lokálně pokročilejších nádorů, dále jako součást neoadjuvantní léčby u primárně inoperabilních karcinomů rekta, případně u níže uložených karcinomů s cílem

zvýšit pravděpodobnost následného resekčního zákroku se zachováním svěrače. Často nezastupitelné místo má v léčbě inoperabilních karcinomů rekta a samozřejmě v paliativní léčbě u lokálně recidivujícího onemocnění či metastatického postižení skeletu nebo CNS. Následující přehled je snahou o určité zjednodušení současné značně složité a nepřehledné situace, která souvisí s celou řadou ukončených ale i probíhajících klinických studií.

Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní léčba je používána u nemocných s postižením lymfatických uzlin, tj. ve třetím klinickém stadiu. Ve druhém klinickém stadiu (tj. bez postižení lymfatických uzlin a bez vzdálených metastáz) zlepšuje výsledky u nemocných s nádory, které se šíří do okolí (T4). U nádorů, které se šíří do subserózy (T3), není v dnešní době indikace adjuvantní chemoterapie jednoznačná. K její indikaci může přispět průkaz perineurální invaze nádoru, dále invaze do cév a lymfatických uzlin, nízká diferenciace nádoru a operace pro ileózní stav. Studie INT 0089, do které bylo zařa-

zeno 3759 nemocných s kolorektálním karcinomem ve II. a III. klinickém stadiu po radikální operaci, srovnávala 5-fluorouracil (5-FU) modulovaný nízkou dávkou leukovorinu s 5-FU modulovaným vysokou dávkou leukovorinu s 5-FU modulovaným levamisolem a 5-FU modulovaným leukovorinem i levamisolem. Pětileté přežití bylo 64 % ve skupině s levamisolem. Ve skupinách s leukovorinem bylo pětileté přežití 66–68 %. Studie INT 0153 srovnávala bolusový Mayo režim (5-FU 425 mg/m² + leukovorin 20 mg/m², 1. až 5. den) modulovaný levamisolem s kontinuální infuzí 5-FU 250 mg/m² modulovanou levamisolem. Efekt léčby byl v obou ramenech stejný, kontinuální infuze byla spojena s nižší toxicitou. Studie s DeGramontovým režimem (aplikace leukovorinu 400 mg/m² ve dvouhodinové infuzi, pak bolus 5-FU 400 mg/m² následovaného 22hodinovou infuzí 5-FU 600 mg/m² 1. a 2. den) rovněž prokázaly lepší profil toxicity než bolusové režimy. Dalším průlomem byla studie MOSAIC, která srovnávala DeGramontův režim s režimem FOLFOX 4 (oxaliplatin 85 mg/m² ve 2hodinové infuzi den 1. + leukovorin 200 mg/m² ve 2hodinové infuzi, pak bolus 5-FU 400 mg/m² následovaný 22hodinovou infuzí 5-FU 600 mg/m² 1. a 2. den). Do studie bylo zařazeno celkem 2246 nemocných. U pacientů ve třetím klinickém stadiu bylo 4leté přežití bez známek nemoci 69,7 % ve skupině léčené FOLFOX 4 oproti 61 % u režimu bez oxaliplatin. V případě druhého stadia byl rozdíl 85,1 % vs. 81,3 % ve prospěch režimu s oxaliplatinou. Nevýhodou přidání oxaliplatin je výskyt senzorické neurotoxicity, která však u většiny nemocných po ukončení léčby odezní (toxicita 3. stupně dle NCI CTC ve 12,4 %). V rameni s oxaliplatinou byl rovněž výrazně častější výskyt neutropenie, nedošlo však k podstatnému vzestupu febrilní neutropenie (1, 9).

Studie X-ACT srovnávala 14denní podání kapecitabinu v dávce 2× denně 1250 mg/m² s bolusovým Mayo režimem. V obou ramenech bylo dosaženo stejných výsledků pokud jde o přežití bez známek recidivy. V rameni s kapecitabinem byl nižší výskyt slizniční toxicity, naopak zde bylo více nemocných se známkami „hand-foot“ syndromu. Určitým zklamáním byly výsledky adjuvantních studií, ve kterých byl do kombinace zvolen irinotekan (CALGB 89803, PETACC-3 a ACCORD), které neprokázaly významný efekt ve smyslu prodloužení přežití bez známek nemoci. V dnešní době lze tedy pro adjuvantní terapii doporučit režimy FOLFOX 4, kombinaci 5-FU a leukovorinu (Mayo režim nebo režimy s kontinuálním podáním) nebo kapecitabin v monoterapii. V současné době probíhá nábor do studií, které si kladou za cíl vymezit význam cílené biologické léčby v adjuvantní léčbě (tabulka 1). Za zmínku stojí studie AVANT (srovnávající FOLFOX s režimem FOLFOX/XELOX + bevacizumab), NSABP C-08 (srovnávající

FOLFOX 6 s modifikovaným FOLFOX6 + bevacizumab) a studie Quasar-2 (srovnávající monoterapii s kapecitabinem vs. kombinace kapecitabin + bevacizumab).

Léčba metastatického onemocnění

Terapie metastazujícího kolorektálního karcinomu prodělala v posledních deseti letech bouřlivý vývoj. Modulace účinku 5-FU levamisolem a později leukovorinem vedla k prodloužení mediánu přežití u infuzních režimů až k 15 měsícům (významné zlepšení oproti symptomatické terapii s mediánem přežití 6–8 měsíců). Kombinace 5-FU s irinotekanem případně oxaliplatinou vedla k dalšímu prodloužení mediánu přežití až ke 20 měsícům. Nástup biologické cílené léčby antiangiogenní (bevacizumab) a blokující EGFR dráhu posunula tuto hranici nad 20 měsíců. V současné době je publikována celá řada klinických studií a mnoho studií probíhá, nebo čeká na definitivní zhodnocení. Otevřena zůstává spousta otázek, jako např.:

1. Která kombinace léků (jen cytostatika, nebo kombinace cytostatika s bevacizumabem, případně cetuximabem) by měla být použita v jednotlivých liniích léčby?
2. Je koncept jednotlivých linií léčby, kdy důvodem pro změnu je buď progres, nebo neakceptovatelná toxicita, doopravdy tím nejlepším? Nebo je vhodnější změnit chemoterapii ještě před progresí?
3. Jsou vhodné přestávky v léčbě, nebo zda je s ohledem na toxicitu akceptovatelné použití po nějakou dobu méně toxické udržovací chemoterapie?

Na otázku, který režim je vhodnější pro první a který pro druhou linii chemoterapie, se pokoušela odpovědět studie srovnávající režim FOLFOX6 s FOLFIRI v první linii léčby, při progresi pak byla podána léčba druhým režimem. Mezi oběma rameny nebyl zjištěn signifikantní rozdíl. Nejzajímavějším výsledkem však bylo prodloužení mediánu přežití nad 20 měsíců (37).

Pro nástup cílené biologické terapie byla rozhodující studie srovnávající režim IFL s IFL + bevacizumab v první linii léčby metastatického onemocnění. V rameni s antiangiogenní léčbou byl medián celkového přežití 20 měsíců oproti 15 měsícům pro samotnou chemoterapii (22). Kritici této studie poukazují na použití bolusového režimu IFL a srovnávají výsledky se studií N9471, která porovnávala režim IFL s režimem FOLFOX, kdy byl prokázán obdobný efekt ve prospěch chemoterapie s oxaliplatinou. Je však nutno zdůraznit, že srovnání léčebných výsledků z různých klinických studií může být zavádějící a je potřeba vždy značnou dávku opatrnosti před

vynesením soudu. Bevacizumab prokázal efekt i ve druhé linii léčby. Ve studii E 3200 byly srovnávány režimy FOLFOX 4, FOLFOX 4 s bevacizumabem (10 mg/m²) a monoterapie bevacizumabem (10 mg/m²). Kombinace FOLFOX4 s bevacizumabem vedla k prodloužení mediánu celkového přežití z 10,7 na 12,5 měsíce.

Dalším zajímavým postupem je inhibice EGFR signální dráhy (její aktivace potencuje proliferaci nádorových buněk, podporuje novotvorbu cév, snižuje počet buněk vstupujících do apoptózy a zvyšuje agresivitu nádoru). Studie BOND s cetuximabem (chimerickou monoklonální protilátkou proti EGFR), která srovnávala použití cetuximabu v monoterapii s cetuximabem v kombinaci s irinotekanem u nemocných, u nichž selhala předchozí léčba na bázi irinotekanu, ukázala, že kombinace vede k prodloužení mediánu přežití.

Další plně humánní monoklonální anti-EGFR protilátka panitumumab prokázala efekt ve 3. linii léčby. Pro tuto cílenou biologickou léčbu je charakteristická kožní toxicita, která se projevuje akneiformním exantémem, ragádami apod. Není bez zajímavosti, že výraznější kožní toxicita je spojena i s lepším protinádorovým efektem. Vzhledem k ekonomické náročnosti jsou velmi intenzivně hledány prediktivní faktory. Zvýšená exprese receptoru jako prediktivní faktor selhává. V poslední době se však objevují publikace poukazující na lepší efekt terapie u nemocných s nádory bez mutace KRAS, dále se zdá že přesnějším prediktorem odpovědi by mohla být i amplifikace genu pro EGFR.

V poslední době se rovněž zdůrazňuje, že u nemocných s metastazujícím onemocněním (zvláště v případě izolovaného postižení jater nebo plic) by měla být na prvním místě zvažována možnost radikálního chirurgického zákroku a dokonce u nemocných s inoperabilními jaterními metastázami by na prvním místě měla být snaha o konverzi k resekalibilitě. Výsledky řady klinických hodnocení ukazují, že kombinace chirurgického odstranění metastáz s chemoterapií, případně i s cílenou biologickou léčbou, může vést k významnému pětiletému přežití (35–40 %). V poslední době je snaha o nalezení optimálního postupu. Intenzivní chemoterapie kombinovaná s cílenou terapií vybízí k neoadjuvantnímu přístupu. Výsledky studie EORTC 40983 podporují použití neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie v kombinaci s chirurgickou léčbou jaterních metastáz. Nicméně v případě resekalibilních jaterních metastáz nesmíme zapomínat na riziko výskytu toxických změn v játrech – steatózy, nealkoholické steatohepatitidy, cévní změny a další, které mají za následek větší výskyt pooperačních komplikací. Lze tedy doporučit v případě primárně resekalibilních jaterních metastáz nejdříve operační zákrok s ná-

slednou chemoterapií (její význam však není jednoznačně prokázán, lze ale vycházet z určité analogie s adjuvantní léčbou), u nemocných se spornou operabilitou se jeví jako optimální postup neoadjuvantní chemoterapie následovaná resekčním zákrokem a v případě inoperabilních metastáz zahajujeme chemoterapii (event. spolu s cílenou biologickou léčbou), s tím, že předem plánujeme zhodnocení efektu léčby. Pokud dojde k významné regresi ložisek a tato se stanou resekabilní, pak se jeví jako lepší radikální resekce metastatických reziduí než pokračování v chemoterapii bez chirurgického zákroku.

Radioterapie v léčbě zhoubných nádorů rektu

Vysoké riziko lokálních recidiv po klasickém chirurgickém zákroku u nemocných ve II. a III. klinickém stadiu (15–50 %) vedly ke konceptu adjuvantní radioterapie (event. radioterapie a chemoterapie). Cílem adjuvantní radioterapie je snížení rizika lokoregionálních recidiv, chemoterapie pak má snížit riziko rozvoje vzdálených metastáz. Lokalizace recidiv vedla rovněž ke změně chirurgického přístupu – zavedení totální excize mezorekta.

Pooperační adjuvantní radioterapie

Výsledky významnějších randomizovaných studií srovnávajících výsledky samostatné chirurgické léčby s výsledky chirurgické léčby doplněné o adjuvantní radioterapii jsou uvedeny v tabulce 3. Pooperační adjuvantní radioterapie je preferována těmi, kteří nechtějí odklad kurativní chirurgické léčby, či považují předoperační komplexní vyšetření nemocného pro indikaci radioterapie za nedostatečné. Tito autoři teprve na podkladě histopatologických nálezů prognostických pro vývoj nemoci a na podkladě operačního nálezu indikují či neindikují nemocné k adjuvantní pooperační radioterapii. Dalším argumentem je možnost ozářit jen tkáň podezřelá z infiltrace tumorem, které nebyly při operaci odstraněny a mohou být místem lokoregionálních recidiv. Obecně zastánci pooperační radioterapie indikují k pooperační radioterapii nemocné, u kterých byl tumor odstraněn kompletně a jednalo se o tumor s invazí do perirektálních tkání či o metastázy v lymfatických uzlinách.

Dánští autoři provedli analýzu, která hodnotila prospěch pooperační adjuvantní radioterapie u nemocných s nádory ve III. stadiu (4). Samostatná adjuvantní radioterapie po klasickém chirurgickém zákroku bohužel nepřinesla nemocným žádný prospěch jak ve smyslu snížení rizika lokoregionálních recidiv, tak ve smyslu prodloužení přežití. Možné příčiny jsou ve skutečnosti, že léčba je zahájena většinou s odstupem větším než 6 týdnů od chirurgického zákroku, což poskytuje dostatek času pro

Tabulka 1. Příklady chemoterapeutických režimů používaných v adjuvantní léčbě kolorektálního karcinomu

Režim	Dávky cytostatik	Počet cyklů
Mayo režim	5-fluorouracil 425 mg/m ² + leukovorin 20 mg/m ² (1.–5. den, 1x za 4 týdny)	6
De Gramont	leukovorin 200 mg/m ² – 2 hod. infuze + 5-fluorouracil 200 mg/m ² bolus + 5-fluorouracil 600 mg/m ² – 22 hod. infuze (1. a 2. den, 1x za 2 týdny)	12
FOLFOX 4	oxaliplatin 85 mg/2 hod. infuze (1. den), leukovorin 200 mg/m ² – 2 hod. infuze + 5-fluorouracil 400 mg/m ² bolus + 5-fluorouracil 600 mg/m ² – 22 hod. infuze (1. a 2. den, 1x za 2 týdny)	12
Xeloda monoterapie	kapecitabin 1250 mg/m ² 2x denně (1.–14. den, 1x za 3 týdny)	6

Tabulka 2. Příklady chemoterapeutických režimů používaných v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu

Režim	Dávky cytostatik
De Gramont	leukovorin 400 mg/m ² – 2 hod. infuze + 5-fluorouracil 400 mg/m ² bolus + 5-fluorouracil 600 mg/m ² – 22 hod. infuze (1. a 2. den, 1x za 2 týdny)
FOLFOX 4	oxaliplatin 85 mg/2 hod. infuze (1. den), leukovorin 200 mg/m ² – 2 hod. infuze + 5-fluorouracil 400 mg/m ² bolus + 5-fluorouracil 600 mg/m ² – 22 hod. infuze (1. a 2. den, 1x za 2 týdny)
FOLFOX 6	oxaliplatin 85 mg/2 hod. infuze + leukovorin 200 mg/m ² – 2 hod. infuze + 5-fluorouracil 400 mg/m ² bolus + 5-fluorouracil 2400 mg/m ² – 46 hod. infuze (1x za 2 týdny)
FOLFIRI	irinotekan 180 mg/90 min. infuze + leukovorin 200 mg/m ² – 2 hod. infuze + 5-fluorouracil 400 mg/m ² bolus + 5-fluorouracil 2400 mg/m ² – 46 hod. infuze (1x za 2 týdny)
Xeloda monoterapie	kapecitabin 1250 mg/m ² 2x denně (1.–14. den, 1x za 3 týdny)
XELOX	kapecitabin 1000 mg/m ² 2x denně (1.–14. den, 1x za 3 týdny), oxaliplatin 130 mg/m ² (1. den, 1x za 3 týdny)
XELIRI	kapecitabin 1000 mg/m ² 2x denně (1.–14. den, 1x za 3 týdny), irinotekan 250 mg/m ² (1. den, 1x za 3 týdny)

Tabulka 3. Výsledky randomizovaných studií srovnávajících samostatnou chirurgickou léčbu s chirurgickou léčbou doplněnou pooperační radioterapií

Studie	Počet pacientů	Dávka RT (Gy) (Dávka/frakci)	Délka RT (dny)	BED	Lokální recidivy	Přežití
Dánsko (4)	494	50 (2 Gy/fr.)	47	36,0	NS	NS
GITSG (36)	108	40–48 (2 Gy/fr.)	26–32	36,6–42,6	NS	NS
NSABP R01 (13)	368	46–53 (1,8 Gy/fr.)	36–40	36,9–42,7	0,06	NS
Holandsko (38)	172	50 (2 Gy/fr.)	33	44,4	NS	NS
MRC-3 (26)	469	40 (2 Gy/fr.)	26	36,6	0,001	NS
EORTC 81-86 (2)	172	46 (2 Gy/fr.)	31	40,8	NS	NS

Tabulka 4. Přehled významnějších randomizovaných studií, srovnávajících předoperační radioterapii s následným radikálním operačním zákrokem se samostatnou chirurgickou léčbou

Studie	Počet pacientů	Dávka RT (Gy) (Dávka/frakci)	Délka RT (dny)	BED	Lokální recidivy	Přežití
VASOG I (21)	613	20–25 (2–2,5 Gy)	12	21–28,3	NS	NS
EORTC 76–81 (15)	466	34,5 (2,3 Gy/fr.)	21	34,0	0,003	NS
Norsko (8)	309	31,5 (1,75 Gy/fr.)	24	26,8	NS	NS
RCG/ICFR (17)	468	15 (5 Gy/fr.)	5	22,5	< 0,05	NS
NWRCG (25)	284	20 (5 Gy/fr.)	4	30	< 0,001	NS
Stockholm I (7)	849	25 (5 Gy/fr.)	5	37,5	< 0,01	NS
MRC – 2 (27)	279	40 (2 Gy/fr.)	28	35,4	0,04	NS
Švédsko (35)	1 168	25 (5 Gy/fr.)	5	37,5	< 0,001	0,004
TME (23)	1 861	25 (5 Gy/fr.)	5	37,5	< 0,001	NS

repopulaci a diseminaci. V některých studiích se objevují zmínky o zvýšení morbiditu v souvislosti s pooperační radioterapií. Nejedná se o signifikantní vzestup časných či pozdních pooperačních komplikací při srovnání se sestavami nemocných léčených jinou technikou adjuvantní radioterapie (3, 4, 13, 26).

Předoperační radioterapie

Předoperační radioterapie je vhodná hlavně pro tumory s vysokým rizikem lokoregionálních recidiv.

Jedná se o tumory prorůstající celou stěnou rektu a zasahující do perirektálního tuku, včetně invaze do lymfatických uzlin. Hlavním důvodem pro její provedení je redukce četnosti extrapelvických metastáz a pánevních recidiv, které mohou vzniknout na podkladě diseminace maligních buněk při operaci. Druhým možným cílem radioterapie je usnadnění popř. umožnění resekability voluminózních tumorů. Neméně významné je i zvýšení počtu resekčních, sfinkter zachovávajících operací u tumorů střední a dolní třetiny rektu po provedené radioterapii (39).

Předoperačně se jedná o ozáření tkání dobře vaskularizovaných, kde radiosenzitivita adenokarcinomu rekta může snížit riziko diseminace maligního tumoru. Výhodou předoperační radioterapie je i malá pravděpodobnost pozdní postradiační enteritidy, protože předoperačně je tenké střevo zcela výjimečně fixováno v malé pánvi. Dalším argumentem podporujícím předoperační radioterapii je možnost redukce tumorózní masy primárního tumoru a metastáz v lymfatických uzlinách před operací. Zda je léčebný efekt předoperační radioterapie větší než účinek adjuvantní radioterapie nelze objektivně posoudit.

Žádná z mnoha dřívějších studií neukázala statisticky významné prodloužení pětiletého přežívání nemocných v souvislosti s předoperační radioterapií. Ačkoliv se počet nemocných přežívajících pět roků v Evropské multicentrické studii zvýšil z 59 % na 69 % po zavedení předoperační radioterapie dávkou 34,5 Gy, která byla aplikována v 15 frakcích během 3 týdnů, nejsou tyto rozdíly statisticky významné. Podobně i studie hodnotící výsledky léčení kombinací kurativní operace s předoperační radioterapií dávkou 20–25 Gy či 31,5 Gy ukazují zvýšení počtu nemocných přežívajících pětileté období, ale bez statisticky významných rozdílů (8).

Teprve až švédská multicentrická studie, využívající v léčení karcinomu rekta biologicky více intenzivní rychlé předozáření – 25 Gy během 5 dnů v pěti dávkách, ukázala nejen signifikantní snížení výskytu lokoregionálních recidiv, ale i prodloužení přežití nemocných (35).

Předoperační radioterapie vysokými dávkami 45–60 Gy během 5–7 týdnů může být efektivnější jak ve smyslu diseminace, tak i ve smyslu operability tumoru. Bohužel většinou tyto studie nejsou randomizované, nebo jsou počtem tak malé, že nemohou podat objektivní zhodnocení této formy radioterapie. Počet pánevních recidiv je při předoperační radioterapii redukován bez závislosti na dávce záření (15, 34). Ke snížení incidence mimopánevních metastáz při léčení karcinomu rekta však nedošlo. V souvislosti s předoperační radioterapií může dojít ke zvýšení počtu pooperačních komplikací, zvláště při aplikaci vyšších dávek záření. Sekundární hojení perineálních operačních ran po amputacích rekta vedoucí k prodloužení hospitalizace bylo popsáno po aplikaci

nejen 34,5 Gy během tří týdnů (15), ale i po aplikaci dávky jen 25 Gy během jednoho týdne (34). Důležitý význam při hodnocení pooperačních komplikací má sledování funkce svěračového aparátu anorektálního po nízkých resekcích rekta, která může být negativně radioterapií ovlivněna. Ukazuje se, že vysoké dávky radioterapie vedou k funkčním komplikacím svěračového aparátu anorektálního na podkladě hypertrofie hladké svaloviny a postižení plexus myentericus stěny rekta (40). Změny funkce aborálního úseku rekta včetně svěrače se projevují klinicky jako čtenější stolice, nutkání na stolicí, poruchy kontinence. Tyto dysfunkční obtíže však u nemocných s předoperační radioterapií, na rozdíl od nemocných s pooperační radioterapií, většinou ustupují a residuum těchto obtíží je nemocnými přijatelně snášeno. Zvýšené riziko píštělí v kolorektálních anastomozách bylo popsáno již po aplikaci 34,5 Gy. Po dávce 25 Gy jsou insuficience anastomóz ojedinělé (32, 34). K těmto komplikacím patří i zvýšení výskytu infekcí v malé pánvi, častěji po vyšších dávkách záření (od 45 Gy výše). Může se jednat o infikovaný hematoma v oblasti anastomózy, který ovlivní její hojení. Častější jsou také pooperační cystitidy, ke kterým dochází nejen na podkladě radioterapie. V žádné sestavě se zavedením předoperační radioterapie nedošlo ke zvýšení pooperační letality. Odpůrci předoperační radioterapie namítají, že nemocní s tumory ohraničenými na sliznici, submukózu a vnitřní vrstvu svaloviny, tedy nemocní s nízkým rizikem pánevních recidiv a metastáz a také nemocní s extrapelvickými metastázami, které nebyly zjištěny předoperačně, jsou zcela zbytečně zatěžováni radioterapií. Minimální dávka předoperační radioterapie vedoucí ke snížení rizika lokoregionálních recidiv je 25 Gy během jednoho týdne s operačním léčením nemocného do 48 hodin po ukončení radioterapie. Alternativou je aplikace 34,5 Gy během 3 týdnů s operační léčbou za 3–4 týdny po dokončení radioterapie nebo aplikace maximální dávky 50–60 Gy během 6–7 týdnů s následnou operací za 6–8 týdnů po ukončení radioterapie. Je však nutné upozornit na existující riziko zvýšení pooperačních komplikací po aplikaci vysokých dávek předoperační radioterapie. Ačkoliv rektum i močový měchýř při léčení voluminózních nádorů dobře tolerují radioterapii do dávky 55–60 Gy aplikovanou během 6–7 týdnů, jedná se

většinou o hraniční indikaci, zvláště pak v kombinaci s chemoterapií. Chemoterapie snižuje toleranci okolních tkání na radioterapii, hlavně aborálního úseku rekta a močového měchýře.

Kombinace předoperační a pooperační radioterapie

Program „sandwich“ adjuvantní radioterapie byl zaveden s myšlenkou spojit efekt rychlého předoperačního ozáření s předpokládaným účinkem pooperační radioterapie. Na základě předoperačních vyšetření byli nemocní indikováni k rychlému předozáření 22,5–25 Gy. Operační nález s histopatologickým vyšetřením odstraněného tumoru pak byly rozhodující pro doplnění předoperačního ozáření pooperační radioterapií do plné dávky 50–60 Gy. Indikováni k této léčebné metodě adjuvantní radioterapie byli nemocní s karcinomem rekta, který diseminoval do perirektálních tkání nebo lymfatických uzlin (6, 30). Ukázalo se však, že „sandwich“ technika nevede ke snížení počtu lokoregionálních recidiv a zlepšení výsledků přežívání nemocných. Srovnávací studie „sandwich“ techniky s předoperační radioterapií vyzněly ve prospěch předoperační radioterapie (41). Sledování kondice a rehabilitace nemocných po komplexní léčbě pro karcinom rekta ukázalo, že předoperační radioterapie je také nemocnými lépe tolerována než „sandwich“ technika či pooperační radioterapie.

Závěr

Cílem tohoto přehledu je shrnout nejdůležitější změny, ke kterým došlo v oblasti systémové léčby a radioterapie v posledních letech. Prodloužení mediánu přežití u nemocných s metastazujícím onemocněním nad 20 měsíců je fascinující stejně jako množství dalších látek, které jsou ověřovány v klinických studiích. Lze očekávat, že v příštích letech dojde k dalšímu zlepšení léčebných výsledků a že význam cílené biologické léčby bude stoupat. S tím je nutno zdůraznit potřebu hledání prediktivních faktorů odpovědi, které by usnadnily individualizaci onkologické léčby.

MUDr. Karel Čwierka, Ph.D.
Onkologická klinika FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: karel.cwierka@fnol.cz

Literatura

- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–2351.
- Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 352–357.
- Balslev I, Pedersen M, Teglbaerg PS. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. *Cancer* 1986; 58: 22–28.
- Bentzen SM, Balsev I, Pedersen M. A regression analysis of prognostic factors after resection of Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Does post-operative radiotherapy change the prognosis? *Br J Cancer* 1988; 58: 195–201.
- Birnbaum EH, Myerson RJ, Fry RD. Chronic effects of pelvic radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 909–915.
- Botti C, Cosimelli M, Impiombato FA. Improved local control and survival with the „sandwich“ technique of pelvic radiotherapy for resectable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(Suppl. 2): S6–S15.
- Cedermark B, Johansson H, Rutqvist L, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer* 1995; 75: 2269–2275.
- Dahl O, Horn A, Morild I, Halvorsen JF. Low-dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer. Results of a randomized multicenter trial in western Norway. *Cancer* 1990; 66: 2286–2294.

9. De Gramont A, Boni C, Navarro M et al. Oxaliplatin/5 FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer. Efficacy results with a median follow-up of 4 years. *J Clin Oncol* 2005; 23 (June 1 suppl.): 16S, Abstr. 3501.
10. de Gramont A, Bosset JF, Milan C et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808–815.
11. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
12. Dozois RR, Hakim NS, Moriya Y. Récidive locale du cancer du rectum, facteurs influençant son incidence et traitement. *Annales de Chirurgie*, 1989; 43: 261–264.
13. Fisher B, Wolmark N, Rockett H. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst*, 1988; 80: 21–29.
14. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*, 1985; 312: 1465–1472.
15. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann. Surg.*, 1988; 208: 606–614.
16. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23–30.
17. Goldberg P, Nicholls R, Porter N et al. Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer*, 1994; 30A: 1602–1606.
18. Gunderson LL, Sosin H, Levitt S. Extrapelvic colon-areas of failure in a reoperation series: implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985; 11: 731–774.
19. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following „curative surgery” for adenocarcinoma of the rectum: clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer*, 1974; 34: 1278–1292.
20. Gunderson LL, Tepper JE. Patterns of failure after treatment of gastrointestinal cancer. *Cancer Treat. Symp*, 1983; 2: 181–197.
21. Higgins G, Conn J, Jordan P. Preoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg*, 1975; 181: 624–630.
22. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.
23. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 2001; 345: 638–646.
24. Karanjia ND, Schache DJ, North WR, Heald RJ. „Close shave” in anterior resection. *Br J Surg*, 1990; 77: 510–512.
25. Marsh P, James R, Schofield P. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1205–1214.
26. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. *Lancet*, 1996; 348: 1610–1614.
27. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet*, 1996; 348: 1605–1610.
28. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: The evaluation of low dose pre-operative X-ray therapy in the management of operable rectal cancer; results of a randomly controlled trial. *Br J Surg*, 1984; 71: 21–25.
29. Meta-Analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301–308.
30. Mohiuddin M, Marks G, Kramer S, Pajak T. Adjuvant radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys*, 1984; 10: 977–980.
31. Pahlman L, Glimelius B. Pre-or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma: report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg*, 1990; 211: 187–195.
32. Roberson SH, Heron HC, Kerman HE, Bloom TS. Is anterior resection of the rectosigmoid safe after preoperative radiation? *Dis Colon Rectum*, 1985; 28: 254–259.
33. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.
34. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. *Cancer*, 1990; 66: 49–55.
35. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 1997; 336: 980–987.
36. Thomas P, Lindblad A. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol*, 1988; 13: 245–252.
37. Tournigand C, Louvet C, Quinax E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–237.
38. Treurniet-Donker A, van Putten W, Wereldsma J. Postoperative radiation therapy for rectal cancer. A interim analysis of a prospective, randomized multicenter trial in The Netherlands Cancer 1991; 67: 2042–2048.
39. Unger R, Vysloužil K. Radiotherapie jako součást komplexní léčby karcinomu rekta a rektosigmoidea. *Rozhledy v chir*, 1986; 65: 130–135.
40. Varma JS, Smith AN, Busuttill A. Correlation of clinical and manometric abnormalities of rectal function following chronic radiation injury. *Br J Surg*, 1985; 72: 875–878.
41. Winkler R. Adjuvant radiotherapy in rectosigmoid cancers. *Zentrabl Chir*, 1985; 110: 124–136.
42. Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al. The benefit of leucovorin modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879–1987.