

Konkomitantní chemoradioterapie nádorů rekta

Luboš Holubec, Tomáš Svoboda, Jindřich Fínek

Onkologické a radioterapeutické oddělení, FN Plzeň

V posledních letech došlo ke změnám přístupu v léčbě karcinomu rekta. Léčba karcinomu rekta je příkladem komplexní multimodální léčby, zahrnující chirurgickou operaci, radioterapii, chemoterapii či konkomitantní chemoradioterapii. Autoři v následujícím textu shrnují dosavadní poznatky a doporučení konkomitantní chemoradioterapie rekta.

Klíčová slova: karcinom rekta, chemoterapie, radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie.

Concomitant chemoradiotherapy for rectal carcinoma

In recent years, there have been changes in approaching the treatment for rectal carcinoma. The treatment for rectal carcinoma is an example of a comprehensive multimodal therapy which includes surgery, radiotherapy, chemotherapy or concomitant chemoradiotherapy. The authors summarize the existing knowledge and recommendations for concomitant chemoradiotherapy of the rectum.

Key words: rectal carcinoma, chemotherapy, radiotherapy, concomitant chemoradiotherapy.

Onkologie 2011; 5(5): 284–285

Přístup v léčbě karcinomu rekta se za posledních desetiletí dramaticky změnil. Vychází ze znalosti anatomie a přirozeného chování nemoci, včetně typického způsobu lokálních relapsů a vzoru metastazování. Pro dosažení kurativního cíle léčby je zásadní provedení radikální operace (tj. R0 resekce). Zásadním přínosem v chirurgii rekta bylo zavedení a rozšíření koncepce „totální mezorektální excize“, což významně zlepšilo prognózu nemocných s karcinomem rekta. Léčba karcinomu rekta je typickým příkladem komplexní multimodální onkologické léčby. Důslednému stagingu je třeba věnovat pozornost hlavně na rozhraní některých stadií, u kterých pečlivý staging následně ovlivní léčebnou strategii. Kromě stagingových vyšetření, která slouží k vyloučení vzdálené diseminace nemoci, je pro strategii léčby lokalizovaného či lokálně pokročilého karcinomu rekta nutné provést vyšetření ke zjištění rozsahu primárního tumoru a regionálního uzlinového postižení. Proto je nezbytné, aby byl každý pacient s karcinomem rekta vyšetřen transrektálním ultrazvukem (TRUS) nebo magnetickou rezonancí pánve. Hlavním smyslem je identifikovat skupinu pacientů s vysokým rizikem lokální rekurence nemoci.

V současné době se prosazuje v neoadjuvantní i adjuvantní léčbě zhoubných nádorů konečníku konkomitantní chemoradioterapie. Randomizovanými studiemi je potvrzeno dosahování lepších léčebných výsledků po aplikaci kombinované neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie. Přidáním systémové chemoterapie k předoperační radioterapii se zvyšuje míra kompletních patologických remisí (z 5–10% na 15–20%) i dosažení downstagingu tumoru (z 30% na 50%). Bylo provedeno několik rando-

mizovaných studií, které hodnotily, zda předoperační přidání chemoterapie k radioterapii má vliv na zlepšení výsledků léčby. Ve studovaných skupinách cT3-T4 pacientů snížila chemoterapie procento lokálních recidiv a zvýšila počet pT0 pacientů definitivně histologicky hodnocených po operaci. Byla však dokumentována vyšší toxicita léčby a nebyl jednoznačně prokázán benefit pro celkové přežití. Ve srovnání s pooperační léčbou ukazují jak retrospektivní, tak prospektivní studie, že předoperační konkomitantní CHT/RT má za následek méně akutní i chronické toxicity. Konkomitantní chemoradioterapie je tedy pro lokální kontrolu účinnější, ve srovnání se samotnou radioterapií je ale zatížena vyšší akutní toxicitou, a proto musí být její indikace pečlivě zvažována. U polymorbidních pacientů je vhodnější zahájit léčbu operací. Zatím chybí jednoznačné, vědecky podložené údaje pro aplikaci adjuvantní chemoterapie po předoperační (chemo)radioterapii. Na základě dosud publikovaných závěrů se však zdá, že tato indikace má jistý efekt, a proto je dle publikovaných doporučení indikována.

Standardem v kombinované léčbě je stále chemoterapie s 5-fluorouracilem (5-FU) v bolusovém či kontinuálním podání. Radiosenzibilizační účinek 5-FU ze skupiny pyrimidinových analogů je znám více než 3 desetiletí. Ačkoliv přesný mechanismus vzájemné interakce 5-FU s ionizujícím zářením není znám, předpokládá se jeho synchronizační působení (ve fázi S buněčného dělení, aktivace apoptózy a inhibice reparačních pochodů po ozáření). Nejvyšší potenciální účinek byl popsán, pokud byl 5-FU podán 5 minut až 8 hodin po ozáření. Vzhledem k jeho krátkému biologickému poločasů je vhodnější podávat 5-FU i.v. kontinuálně 1–5. den nebo

v kontinuální intravenózní aplikaci po celou dobu ozařování.

V neoadjuvantní chemoradioterapii jsou indikovány následující léčebná schémata:

- 5-FU 225 mg/m² i. v. v kontinuální infuzi 24 hod, po celou dobu radioterapie 5x1,8 Gy/45 Gy (objem tumoru, svodné lymf. oblasti – tzv. „malá pánev“) radioterapie 5 x 1,8 Gy/5,4 Gy (objem tumoru a objem postižených uzlin – tzv. boost)
- 5-FU 500–1000 mg/m² i. v. v kontinuální infuzi 24 hod, den 1–5, týden 1,5 radioterapie 5 x 1,8 Gy/45 Gy (objem tumoru, svodné lymf. oblasti – tzv. „malá pánev“) radioterapie 5 x 1,8 Gy/5,4 Gy (objem tumoru a objem postižených uzlin – tzv. boost)
- 5-FU 400 mg/m² i. v. bolus + leucovorin 20mg/m² i. v. bolus den 1–4, týden 1,5 radioterapie 5 x 1,8 Gy/45 Gy (objem tumoru, svodné lymf. oblasti – tzv. „malá pánev“) radioterapie 5 x 1,8 Gy/5,4 Gy (objem tumoru a objem postižených uzlin – tzv. boost)

Alternativou je konkomitantní podání kapecitabinu (Xeloda) a radioterapie. Kapecitabin jako prodrug (látká metabolizující se na fluorouracil) má výhodu perorální aplikace. Kapecitabin je aplikován v dny radioterapie (i během víkendu) dvakrát denně 825mg/m² (první dávka dvě hodiny před ozářením, druhá dávka za 12 hodin). Dlouhodobá zralá data na podání kapecitabinu ve srovnání s 5-FU nejsou zatím publikována. Nicméně více studií fáze II poukazuje na podobné bezpříznakové a celkové přežití ve srovnání s 5-FU. V některých studiích byl kapecitabin lépe tolerován. Slibné v léčbě lokálně pokročilé nemoci jsou výsled-

ky studií fáze II, ve kterých byla v konkomitanci podána kombinace 5-FU s irinotecanem nebo oxaliplatinou.

V současné době je tedy neoadjuvantní chemoradioterapie standardním postupem v léčbě lokálně pokročilého karcinomu rekta. Léčba předcházející chirurgický výkon představuje pro pacienta jednoznačný benefit, který zahrnuje vyšší procento radikálních resekcí, sfinkter šetřících zákroků, prodloužení doby do relapsu a dle některých zdrojů i delší přežití. Po neoadjuvantní léčbě a následném operačním výkonu, který se provádí s odstupem 6–8 týdnů od neoadjuvantní léčby, je doporučeno pokračovat 6 cykly adjuvantní chemoterapie.

Dostupné studie s použitím pooperační léčby prokazují, že adjuvantní chemoradioterapie snižuje účinněji než adjuvantní chemoterapie riziko lokoregionálního selhání, celkové přežití však neovlivňuje. Přidání systémové léčby k radioterapii sice zvyšuje míru akutní toxicity grade 3 a 4 z 5 % na 20–30 %, pozdní toxicita se však nezvyšuje a její výskyt se udává u 10 % pacientů. Standardně je současně s radioterapií podáván 5-FU, 400–425 mg/m², i. v. bolus, den 1–4 (5), s leucovorinem, 20 mg/m², i. v. bolus, den 1–5, interval 28 dnů, přičemž 1.–2. série chemoterapie jsou aplikovány samostatně ještě před zahájením konkomitantní chemoradioterapie. Analogicky s neoadjuvancí je možné použít kapecitabin, a to především u nemocných se špatným stavem periferních žil.

Na základě série výzkumů provedených koncem 80. let (GITSG 1985, NCTG 85–47–51, NSABP R-01) byla pooperační chemoradioterapie stanovena NCI konferencí jako standard v multimodální léčbě pT3,4 a/nebo pN1,2 tumorů. Bylo prokázáno zlepšení lokální kontroly a z některých dat vyplynulo i prodloužení přežití.

Ve vybraných případech, kdy je u pacienta biologicky nižšího věku diagnostikován lokálně pokročilý, primárně inoperabilní karcinom konečniku nebo jeho inoperabilní recidiva, lze v léčebné strategii zvážit také možnost aplikace konkomitantní chemoradioterapie u pacientů, kteří nebyli zatím léčeni radioterapií. Léčebná schémata jsou obdobná jako při neoadjuvantní chemoradioterapii, tedy pokus o konverzi inoperabilního stadia v operabilní (často se aplikuje vyšší dávka záření, až 60 Gy, s konkomitantní chemoterapií, nebo samostatně); přístup však musí být přísně individuální.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem VZ MSM 0021620819 a grantem IGA MZ CR 10230.

Literatura

1. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(5): 82–86.
2. Lovas P, Lovasová Z. Adjuvantní terapie u karcinomu rekta. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 94–100.
3. Diviš P, Vlček P, Čapov I, Divišová K, Katolická J, Vaniček J, Kotulánová E. Hodnocení neoadjuvantní chemoradioterapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta srovnáním objemu tumoru před léčbou a po léčbě. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 421–427.
4. Šlampa P, Lovas P, Lovasová Z, a kol. Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. *Postgraduální medicína* 2009; 11: 153–160.
5. Kiss I, Tomášek J, Robek O, a kol. Karcinom tlustého střeva, konečniku a anu. In: Jurga LM. *Klinická a radiační onkologie*. Martin: Osveta 2010: 938–948.
6. Wolmark N, Wieand H, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: NSABP protocol R-02. *J Natl Cancer I* 2000; 5: 388–396.
7. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelinesin Oncology: Rectal cancer 2011; 4, USA <http://www.nccn.com>.
8. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006; 24(22): 3542–3547.
9. Novotný J, Vítek P, Šafanda M. Karcinom tračniku a rektosigmoidu. In: Novotný J. *Klinická a radiační onkologie pro praxi*. Praha: Triton 2005: 68–83.
10. Vysloužil K. Terapie maligního nádoru rekta. In: Vysloužil K, Cwiertka K. *Komplexní léčba nádorů rekta*. Praha: Grada 2005: 43–122.
11. Sun XN, Yang QC, Hu JB. Pre-operative radiochemotherapy of locally advanced rectal cancer. *J Gastroenterol* 2003; 9(4): 717–720.
12. Moser L, Ritz JP, Hinkelbein W, Hochst S. Adjuvant and neoadjuvant chemoradiation or radiotherapy in rectal cancer – a review focusing on open questions. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(3): 227–236.
13. Bosser JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(11): 1114–1123.
14. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Adjuvant chemotherapy or post-operative radiation for rectal cancer: 5 year results of NSABP protocol R-01. *Am Soc Clin Oncol* 1987; 6(A): 359–392.
15. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL. Effective surgical adjuvant therapy for high – risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324(11): 709–715.
16. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25(1): 102–109.
17. Minsky BD, Guillem JG. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer. *New developments and controversies. Oncology (Williston Park)* 2008; 22(12): 1430–1437.
18. Kachnic LA. Adjuvant chemoradiation for localized rectal cancer: current trends and future directions. *Gastrointest Cancer Res* 2007; 1(4, Suppl 2): 64–72.
19. Hong TS, Kachnic LA. Preoperative chemoradiotherapy in the management of localized rectal cancer: the new standard. *Gastrointest Cancer Res* 2007; 1(2): 49–56.
20. Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol* 2006; 33(6, Suppl 11): 64–69.
21. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio (chemo) therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006; 80(1): 4–12.

22. Valentini V, Valvo F, Cellini N. [Simultaneous radiochemotherapy in rectal tumors]. *Ann Ital Chir* 2001; 72(5): 557–566.
23. Bosset JF, Calais G, Daban A, Berger C, Radosevic-Jelic L, Maingon P, Bardet E, Pierart M, Briffaux A. EORTC Radiotherapy Group. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 2004; 40(2): 219–224.
24. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5620–5627.
25. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006 Sep 14; 355(11): 1114–23. Erratum in: *N Engl J Med* 2007; 357(7): 728.
26. Den Dulk M, Collette L, Van de Velde CJ, Marijnen CA, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bosset JF. EORTC Radiation Oncology Group. Quality of surgery in T3–4 rectal cancer: involvement of circumferential resection margin not influenced by preoperative treatment. Results from EORTC trial 22921. *Eur J Cancer* 2007; 43(12): 1821–1828.
27. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Oct 21; 351(17): 1731–1740.
28. Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W, Raab R, Hess C, Liersch T, Becker H, Wittekind C, Hutter M, Hager E, Karstens J, Ewald H, Christen N, Jagoditsch M, Martus P, Sauer R. German Rectal Cancer Study Group. Rectal cancer delivery of radiotherapy in adequate time and with adequate dose is influenced by treatment center, treatment schedule, and gender and is prognostic parameter for local control: results of study CAO/ARO/AIO-94. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(4): 1008–1019.
29. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rödel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R. German Rectal Cancer Group. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis* 2003; 5(5): 406–415.
30. Krishnan S, Janjan NA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Wolff RA, Das P, Delclos ME, Chang GJ, Hoff PM, Eng C, Brown TD, Crane CH, Feig BW, Morris J, Vadhan-Raj S, Hamilton SROV, Lin EH. Phase II study of capecitabine (Xeloda) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.
31. Das P, Lin EH, Bhatia S, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Hoff PM, Eng C, Wolff RA, Delclos ME, Krishnan S, Janjan NA, Crane CH. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(5): 1378–1383.
32. Bedi M, Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Eng C, Wolff RA, Janjan NA, Krishnan S, Crane CH. Capecitabine and timing of radiotherapy during preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2007; 1(2): 44–48.

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.

*Radioterapeutické a onkologické oddělení FN Plzeň
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
holubec@fnplzen.cz*