

Systémová protinádorová léčba kolorektálního karcinomu

Jiří Tomášek, Jana Halámková

Masarykův onkologický ústav a LF MU Brno

Systémová léčba kolorektálního karcinomu je spolu s chirurgickou léčbou základní modalitou terapie časného i metastatického kolorektálního karcinomu. Cílená léčba zlepšuje léčebné možnosti metastatického kolorektálního karcinomu.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, cílená terapie.

Systemic anticancer therapy of colorectal cancer

Systemic and surgical treatment of colorectal cancer are basic modalities in the therapy of early and metastatic colorectal cancer. Targeted therapy improves treatment options for metastatic colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, targeted treatment.

Často se v rámci mezioborových diskuzí setkáme s termínem „onkologická léčba“. Používají ho častěji neonkologové. Je tím myšlena léčba, kterou provádí klinický onkolog nebo radioterapeut. Onkologickou léčbou je ale každý postup, který směřuje proti onkologickému onemocnění, tedy i endoskopické odstranění malignizovaného polypu nebo chirurgická léčba nádorů a samozřejmě také protinádorová farmakoterapie a radioterapie. V tomto článku je uveden stručný přehled protinádorové farmakoterapie kolorektálního karcinomu, svým rozsahem právě pro neonkology.

Neoadjuvantní chemoradioterapie karcinomu rekta

Termínem neoadjuvantní léčba označujeme terapii, která probíhá před další radikální léčbou. V případě karcinomu rekta jde o předoperační chemoradioterapii, tedy kombinaci chemoterapie a radioterapie. Tímto postupem se snižuje riziko lokální recidivy, zvyšuje se procento pacientů, u nichž dojde ke zmenšení nádoru a zvyšuje se tak pravděpodobnost sfinkter šetřící operace. V neoadjuvantní indikaci jsou podávány fluoropyrimidiny. Tradiční je intravenózně podávaný fluorouracil (5-FU), který má lepší výsledky při kontinuálním podání oproti bolusové aplikaci. Kontinuální aplikace vyžaduje obvykle zavedení centrálního žilního katétru. Obdobně účinnou alternativou je perorálně podávaný prodrug fluorouracilu kapecitabin (Xeloda®) (1). Vlastní chirurgický výkon na rektu plánujeme v odstupu 4–8 týdnů po skončení chemoradioterapie. V této době již ustoupila akutní poradiační reakce a mohlo dojít k regresi ozářeného tumoru. Léčba pacientů s karcinomem rekta je multimodální a každý případ by měl být před zahájením terapie projednán multioborovou komisí. Členem komise by měl být klinický onkolog, radioterapeut,

chirurg, radiodiagnostik, gastroenterolog a podle potřeby další specialisti. Takovéto komise pracují v každém komplexním onkologickém centru.

Pooperační, adjuvantní léčba

Po radikálním chirurgickém odstranění nádoru dochází u části pacientů ke vzniku vzdálených metastáz nebo k lokálnímu relapsu onemocnění. Ve II. klinickém stadiu vede samotná resekce primárního nádoru k vyléčení přibližně 80% pacientů, ve III. klinickém stadiu to je jen 60%. Cílem adjuvantní léčby je zničení možné nedetekovatelné zbytkové nádorové nemoci a snížení rizika recidivy nádoru. Ve II. klinickém stadiu snižuje adjuvantní chemoterapie riziko úmrtí na nádorové onemocnění o 3–5%, ve III. klinickém stadiu je to snížení o 15–20%. Podání chemoterapie je spojeno s možnými nežádoucími účinky léčby, které mohou ve vzácnějších případech výrazně alterovat celkový stav pacienta. S každým pacientem je tedy nutné probrat prospěch a rizika navrhané léčby. Ve III. klinickém stadiu je adjuvantní terapie standardním postupem a její případné nepodání by mělo být v dokumentaci pacienta jasně zdůvodněno. V adjuvantní indikaci byl řadu let běžně podáván bolusový režim s 5-FU a leukovorinem v tzv. Mayo režimu, kdy je chemoterapie podávána 5 dnů po sobě s opakováním každé 4 týdny. V posledních letech je preferováno dvoudenní kontinuální podání 5-FU v režimu podle de Gramonta s opakováním každé 2 týdny. Oxaliplatinu přidává do kombinace ke kontinuálně aplikovanému 5-FU (režim FOLFOX) prodlužuje ve III. klinickém stadiu jak přežití bez zn. nemoci (DFS), tak celkové přežití (OS). Zvyšuje ale také toxicitu léčby. 5-FU lze nahradit perorálním kapecitabinem v monoterapii nebo v kombinaci s oxaliplatinou (režim XELOX). Pro většinu pacientů je perorální režim pohodlnější, není nutné zavedení centrálního žilního katétru

a je výrazně snížen počet návštěv na onkologické ambulanci. Adjuvantní léčba by měla být zahájena po zhojení co nejdříve, obvykle do 3–6 týdnů od operace, a její celková doba je 6 měsíců. Cílená (biologická) léčba v současné době nemá v adjuvantní indikaci žádné místo, její přidání k obvyklé chemoterapii výsledky léčby nezlepšuje.

Chemoterapie a cílená léčba IV. klinického stadia

Algoritmus léčby metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) je oproti terapii časných stadií výrazně složitější. Volba optimálního léčebného režimu vychází především z cíle, jakého chceme v konkrétním případě dosáhnout. Ve většině případů jde o léčbu paliativní, jejímž cílem je nemoc zastavit a prodloužit život pacienta. Je nutné ale identifikovat nemocné, u kterých lze dosáhnout radikální resekce metastáz kompletní remise a dát jim tak šanci na úplné uzdravení. Nejčastěji jde o jatrní metastázy. Strategii léčby je nejlépe stanovit týmově v prostředí již zmíněné multioborové komise. Výběr optimální protinádorové léčby je ovlivněn řadou faktorů, které charakterizují vlastní nádor stran jeho rozsahu, růstové dynamiky i molekulární charakteristiky. Volbu ovlivňuje i celkový stav pacienta, jeho komorbidity a schopnost absolvovat intenzivní léčbu, v neposlední řadě je důležité brát v úvahu také ekonomickou náročnost léčby (tabulka 1).

K dispozici je řada režimů chemoterapie a několik léků, které patří do skupiny cílené (biologické) terapie. Jednotlivé režimy se liší účinností, formou podání, ale také spektrem možných nežádoucích účinků. Pro cytostatika je charakteristické necílené poškození nukleových kyselin, které jsou společné buňkám nádorovým i zdravým. Cílená biologická léčba

Onkologie 2013; 7 (4): 188–189

Tabulka 1. Faktory ovlivňující volbu protinádorové léčby mCRC (adaptováno podle doporučení ESMO 2012)

Charakteristiky nádoru a jeho rozsahu
■ Staging (rozsah nádoru) ▪ postižení jen jednoho orgánu (obvykle jater nebo plic) ▪ potenciální resektabilita R0 primárně nebo po dosažení regrese ▪ mnohočetná diseminace do více orgánů nebo mnohočetné postižení jednoho orgánu ■ Dynamika růstu nádoru ▪ rychlý agresivní růst nebo velmi pomalý ■ Asymptomatické nebo symptomatické onemocnění ■ Je hrozba rychlého zhoršení stavu, pokud nebude podána účinná intenzivní léčba ■ Při progresi nemoci nebude možná další linie léčby ■ Chemosenzitivita nemoci (ukáže se až v průběhu léčby) ■ Prediktivní a prognostické molekulární faktory (mutace KRAS, NRAS, BRAF)
Charakteristiky pacienta
■ Biologický věk ■ Komorbidity ■ Celkový výkonnostní stav umožňuje intenzivní léčbu protinádorovou nebo chirurgickou ■ Pacient si přeje intenzivní léčbu a je předpoklad spolupráce
Účinnost chemoterapie, profil nežádoucích účinků
Dostupnost léčby
■ Úhrada z prostředků zdravotního pojištění ■ Farmakoeconomika, ekonomické bariery ■ Vzdálenost a dostupnost Komplexního onkologického centra (situace ČR)

je zaměřená na signální dráhy a buněčné procesy typické pro buňky nádorové.

Volba optimálního léčebného postupu vychází z dokonalé diagnostiky včetně molekulárního vyšetření nádorové tkáně. Molekulární diagnostika umožňuje najít v nádorové tkáni biomarkery a na základě toho predikovat účinnost cílené protinádorové léčby nebo zařadit pacienta do určité prognostické skupiny. V praxi se používá běžné stanovení stavu onkogenu KRAS, od září 2013 stanovujeme mutační stav celé rodiny onkogenů RAS (to znamená KRAS a NRAS). V nádorech s nemutovanou verzí RAS (wild type – wt-RAS) je proteinový produkt RAS pouze přechodně aktivován přes receptor pro epitelální růstový faktor (EGFR). Vazba anti-EGFR protilátky vede k inaktivaci této signální dráhy. Při mutaci RAS (mut-RAS) je tato dráha trvale aktivována. Cetuximab a panitumumab jsou inhibitory EGFR. Průkaz mutace RAS predikuje rezistenci k léčbě panitumumabem (2). V případě cetuximabu se v současné době v praxi řídíme stavem onkogenu KRAS. Podle aktuálně publikovaných dat z širší molekulární analýzy studie FIRE-3 bude mít pravděpodobně také u cetuximabu prediktivní význam mutační stav celé rodiny onkogenů RAS. Spíše prognostický význam má onkogen BRAF. Byla identifikována řada dalších molekulárních markerů, u kterých ale není zatím využití v běžné klinické praxi.

Stručný přehled cytostatik a cílených léků v terapii mCRC

Zásadní roli v léčbě mCRC hraje chemoterapie. Základem je 5-FU v kombinaci s oxaliplatinou (režim FOLFOX) nebo s irinotekanem (režim

FOLFIRI). Účinnější je kontinuální intravenózní podání 5-FU proti bolusové aplikaci, v obou případech je podáván v kombinaci s leukovorinem. Velmi dobrou alternativou k 5-FU je podobně jako v adjuvantní indikaci podání perorálního kapecitabinu v kombinaci s oxaliplatinou (režim XELOX), méně často je používána kombinace s irinotekanem (režim XELIRI). Režimy FOLFOX a FOLFIRI mají obdobnou účinnost, liší se profilem nežádoucích účinků.

Pokud není indikována intenzivní kombinovaná chemoterapie, může být vhodné podání fluoropyrimidinu v monoterapii. Cílem takové léčby je kontrola nemoci při menším riziku toxicity.

Cílená léčba zvyšuje účinek chemoterapie, v první a druhé linii je podávána v kombinaci s chemoterapií, v pozdějších liniích pak i samostatně.

Angiogeneze je důležitou podmínkou růstu solidních nádorů. Na regulaci angiogeneze se podílí vaskulární endotelální růstový faktor (VEGF), který se váže na receptory (VEGFR) a spouští tak transdukční kaskádu, která angiogenezi ovlivňuje. Bevacizumab (Avastin®) je humanizovaná monoklonální protilátka anti-VEGF, která zabraňuje interakci mezi VEGF a receptory VEGFR1 a VEGFR2. K nežádoucím účinkům patří vznik hypertenze, arteriální tromboembolie, krvácení, zhoršené hojení ran nebo proteinurie. Bevacizumab lze kombinovat se všemi obvyklými režimy chemoterapie. Účinnost bevacizumabu trvá u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem také po první progresi, kdy je změněna chemoterapie a bevacizumab ponechán (3).

Cetuximab (Erbix®) je chimérická monoklonální protilátka, která se váže na EGFR a tím blokuje

vazbu stimulačních růstových faktorů. Podstatou protinádorového účinku je blokáda signální transdukce a tím inhibice růstu nádorové buňky a směřování k apoptóze. Účinnost cetuximabu je podmíněna přítomností nemutovaného onkogenu KRAS. Významným nežádoucím účinkem je anafylaktoidní reakce, je proto nezbytná premedikace a monitorace pacientů během aplikace. Obvyklým nežádoucím účinkem je vznik akneiformního exantému. Cetuximab lze kombinovat s nejlépe s chemoterapií na bázi irinotekanu. U předlčených pacientů je účinný i v monoterapii.

Lékem ze stejné skupiny je panitumumab (Vectibix®). Je to rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka proti EGFR. Lze jej indikovat u pacientů s divokým typem onkogenů RAS. V první linii lze kombinovat s chemoterapií FOLFOX, v druhé linii s režimem FOLFIRI. Ve třetí linii lze podat v monoterapii. Z nežádoucích účinků se mohou objevit průjem, hypokalémie, hypokalcémie či hypomagnezémie, alergické reakce jsou vzácné, častý je akneiformní exantém.

Aflibercept (Zaltrap®), označovaný též jako VEGF Trap (doslova „past na VEGF“), je rekombinantní protein, který váže veškerý cirkulující VEGF. Mechanismus účinku je obdobný bevacizumabu, stejně tak jako nežádoucí účinky. Je to lék pro druhou linii léčby v kombinaci s chemoterapií FOLFIRI.

Regorafenib (Stivarga®) je nový multikinázový inhibitor v perorální formě. Jeho protinádorová účinnost je dána inhibicí většího počtu signálních drah. Jsou tak ovlivněny procesy, které mají roli v nádorovém růstu, aktivují angiogenezi a modifikují interakci mezi nádorem a hostitelskou tkání.

Regorafenib je indikován v případě vyčerpání jiných možností protinádorové léčby.

Doporučení České onkologické společnosti ČLS JEP pro léčbu nádorových onemocnění lze najít v tzv. Modré knize (4), která popisuje standardy léčby nejčastějších maligních chorob. Na tvorbě těchto doporučení se podílí široký tým odborníků různých specializací z celé ČR. Doporučení České onkologické společnosti vychází z „evidence based medicine“, reflektuje registraci nových léků v EU a také měnící se podmínky úhrady jednotlivých léčivých přípravků z veřejného zdravotního pojištění.

Literatura

1. Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, noninferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579–588.
2. Oliner, J. Douillard, S. Siena et al: Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *conference ASCO 2013*, abstrakt č. 3511.

3. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2013.
4. Modrá kniha: aktuální vydání dostupné na www.linkos.cz.
5. Jan; 14 (1): 29–37. doi: 10.1016/S1470–2045 (12)70477.

Článek přijat redakcí: 16. 6. 2013

Článek přijat k publikaci: 18. 8. 2013

MUDr. Jiří Tomášek

Masarykův onkologický ústav a LF MU Brno

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

tomasch@mou.cz
