

Neoadjuvantní léčba karcinomu rekta

Igor Richter¹, Josef Dvořák², Jiří Bartoš¹

¹Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

²Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Léčba karcinomu rekta je multimodální. Nezastupitelnou roli představuje radioterapie. Předoperační chemoradioterapie je indikována u rozsahu tumoru T3–4 nebo v případě postižení lymfatických uzlin. Jako cytostatika se používají 5-fluorouracil (5-FU) nebo capecitabin. Hlavním smyslem předoperační chemoradioterapie je dosažení negativního cirkumferenčního (laterálního) okraje (CRM) při následné totální mezorektální excizi (TME).

Klíčová slova: karcinom rekta, radioterapie, chemoterapie, neoadjuvantní léčba.

Neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma

Treatment of the rectal adenocarcinoma is multidisciplinary. Radiotherapy is the important component of the treatment. Neoadjuvant chemoradiotherapy is indicated in tumours T3–4 or in the case of positive lymph nodes. 5-fluorouracil (5-FU) and capecitabine are the most used cytostatics in combination with radiotherapy. The aim of the neoadjuvant treatment is attainment of circumferential radial margin (CRM) after total mesorectal excision (TME).

Key words: rectal adenocarcinoma, radiotherapy, chemotherapy, neoadjuvant treatment.

Onkologie 2013; 7 (6): 287–290

Úvod

Karcinom rekta je v literatuře řazen po stránce epidemiologické, etiologické a histologické do skupiny kolorektálního karcinomu. Léčebný postup karcinomu rekta ale není totožný s léčebným postupem karcinomu tlustého střeva. Zhoubné nádory konečníku jsou typické nejenom možnostmi vzdálené diseminace nemoci, ale i častým vznikem lokálních recidiv. Tato skutečnost souvisí s anatomickým uložením konečníku v pánevní oblasti a jeho těsným vztahem k pánevním strukturám, dále je to absence serózy kolem distální části rekta. Dalším faktorem je i nižší pravděpodobnost dosažení dostatečného resekčního okraje ve srovnání s operací na tlustém střevu. Na podkladě výše zmíněných skutečností je léčba karcinomu rekta zaměřena nejenom na redukci rizika vzniku vzdálených metastáz, ale i na snížení rizika výskytu lokálních recidiv. Kromě léčby chirurgické a systémové se v léčbě karcinomu rekta uplatňuje i léčba radiací. Zevní radioterapie je indikována pro zhoubné nádory rekta s proximální hranicí ve vzdálenosti lokalizované kolonoskopicky cca 20–25 cm od anu. Jedná se tedy o nádory se spádovou lymfatickou oblastí uloženou v pánvi, které mohou být ozářené v jednom cílovém objemu (49). Indikace radioterapie může být jednak s radikálním záměrem, jednak se záměrem paliativním. Radiační léčba může být indikována jako kurativní radioterapie nebo mnohem častěji jako předoperační nebo pooperační léčba. Radioterapii lze potencovat chemoterapií (konkomitantní chemoradioterapie) (47). V současné době má v léčbě karcinomu konečníku největší uplatnění předoperační (neoadjuvantní)

radioterapie. Hlavními prognostickými faktory karcinomu konečníku jsou klinické stadium v době diagnózy (podle TNM klasifikace), radikalita chirurgického výkonu, předoperační koncentrace CEA, nádorový grading, biologické vlastnosti nádoru (např. angioinvasze, mucinózní složka). V poslední době se hledají další prognostické i prediktivní faktory, hlavně s rozvojem poznání molekulární biologie. Mezi nejvýznamnější patří exprese EGFR, VEGF, exprese onkoproteinu p53, survivinu a jiných. Přehledový článek je zaměřen na současné možnosti neoadjuvantní léčby karcinomu rekta.

Význam radioterapie

Rozsáhlá metaanalýza 22 klinických studií od roku 1987 hodnotila postavení jak předoperační radioterapie (přes 6000 pacientů), tak pooperační radioterapii (přes 2000 pacientů) v porovnání se samostatným chirurgickým výkonem (1). Zařazení předoperační i pooperační radioterapie prokázalo významný pokles výskytu lokální recidivy v 5 i v 10 letech ve srovnání se samotnou chirurgickou léčbou. Celkové přežití nebylo ovlivněno. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1. Metaanalýza prokázala redukci úmrtní o 22 % při biologicky ekvivalentní dávce 30 a více Gy.

Neoadjuvantní chemoradioterapie

Neoadjuvantní chemoradioterapie je indikována u nemocných s rozsahem tumoru T3–4 nebo při postižení lymfatických uzlin. V případě stenózujících tumorů s rizikem střevní neprůchodnosti je ke zvážení provedení odlehčující stomie před zahájením chemoradioterapie. Předoperační ozá-

ření v porovnání s pooperační léčbou má některé výhody. Předoperační léčba může být spojena s redukcí nádorového objemu s následným ulehčením resekčního výkonu a se zvýšením pravděpodobnosti dosažení sfinkter šetřícího výkonu. Dvě metaanalýzy ale nepotvrdily tuto skutečnost ve smyslu zachování svěrače (2, 3). Z radiobiologického hlediska může být neoperovaná tkáň tumoru lépe prokrvená a okysličena s následně zvýšenou senzitivitou k radioterapii (kyslíkový efekt). Při předoperační radioterapii je také menší riziko přesunu klíček tenkého střeva do ozařovacího objemu a konečně při předoperační radioterapii je menší riziko poškození následně vytvořené anastomózy než při léčbě adjuvantní. Nevýhodou předoperační radioterapie je neznalost patologického rozsahu onemocnění, který může vést k nadbytečnému užití radioterapie u časnějších stadií. Při využití precizních zobrazovacích metod jako magnetické rezonance (MRI) nebo endosonografického vyšetření dochází k upřesnění stagingu. Hlavním smyslem neoadjuvantní chemoradioterapie je

Tabulka 1. Přínos radioterapie v porovnání se samotnou chirurgickou léčbou. (1)

	Radioterapie + operace	Samostatná operace
OS		
5leté	45	42,1
10leté	26,9	25,3
LR		
5letá	12,5	22,2
10letý	16,7	25,8
OS – celkové přežití; LR – lokální recidiva; tlustě zvýrazněné: signifikantně významné hodnoty		

umožnit dosáhnout negativního cirkumferenčního (laterálního) okraje (CRM) při následně totální mezorektální excizi (TME). Proběhlo několik klinických studií, které hodnotily předoperační léčbu s léčbou pooperační (4, 5). Saurerova studie hodnotila více než 800 pacientů s klinickým stadiem II a III. Nemocní byli randomizováni v poměru 1:1 k předoperační chemoradioterapii (dávka radioterapie 50,4 Gy) nebo k pooperační radioterapii (dávka 50,4 Gy na pánevní oblast + 5,4 Gy boost na oblast anastomózy nebo lůžka tumoru). Nemocní léčení předoperační léčbou měli významně nižší výskyt lokálních recidiv (6% versus 13 mm%, $p = 0,006$), celkové přežití jako primární cíl studie bylo podobné v obou ramenech. Akutní toxicita stupně 3 a 4 byla významně vyšší u nemocných léčených pooperační chemoradioterapií (40% versus 27%, $p = 0,001$), podobně i chronická toxicita byla vyšší u pacientů s pooperační léčbou (24% versus 14%, $p = 0,01$). Zlepšení v lokální kontrole onemocnění přetrvávalo i po 11 letech sledování (6). Desetiletá kumulativní incidence lokální recidivy byla významně nižší u pacientů léčených předoperační chemoradioterapií (7,1% versus 10,1%, $p = 0,048$). Desetileté celkové přežití bylo beze změn v obou skupinách, podobně i přežití bez známek nemoci nebo četnost výskytu vzdálených metastáz. Jedním s cílem předoperační chemoradioterapie je dosažení kompletní patologické remise. Proběhlo více klinických prací, které prokázaly asociaci mezi dosažením pCR a prodloužením přežití bez známek recidivy nebo celkového přežití (33–36).

Potenciace radioterapie

V rámci předoperační léčby proběhlo několik klinických studií, které hodnotily samostatnou radioterapii s konkomitantní chemoradioterapií. Klinická studie EORTC 22921 hodnotila 1011 pacientů s resekabilním karcinomem rekta rozsahu T3/4 ve 4 léčebných ramenech: a) samostatná předoperační radioterapie, b) předoperační radioterapie a adjuvantní chemoterapie, c) samostatná předoperační chemoradioterapie a d) předoperační chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie (7). Předoperační chemoradioterapie prokázala ve srovnání s předoperační radioterapií významně nižší výskyt lokálních recidiv a vyšší procento léčebné odpovědi. Studie prokázala statisticky nevýznamný 4% rozdíl v celkovém přežití ve prospěch ramen s adjuvantní chemoterapií při mediánu sledování 5,4 roku ($p = 0,12$). Novější data prokázala významný rozdíl v celkovém přežití po přidání adjuvantní chemoterapie jenom u stadia pT0–2 (8). Výskyt lokálních recidiv byl významně vyšší v ramenu samostatné předoperační radioterapie porov-

Tabulka 2. Klinické studie hodnotící předoperační chemoradioterapii s předoperační radioterapií

Studie	Ramena	Follow-up	5-OS (%)	5-DFS (%)	5-LR (%)	pCR (%)	SSS (%)
EORTC 22921 (7)	Předop RT	5,4 let	64,8		17,1	14	52,4
	Předop RT + adj. CHT		65,8		9,6	5,3	55,6
	Předop CHRT				8,7		
	Předop CHRT + adj.CHT				7,6		
	Adj. CHT+		67,2	58,2			
	Adj. CHT -		63,2	52,2			
FFCD 9203 (9)	Předop RT	81 m	67,9	55,5	16,5	3,6	41,7
	Předop CHRT		67,4	59,4	8,1	11,4	42,3

RT – radioterapie; CHT – chemoterapie; 5-OS – 5leté celkové přežití; 5-DFS – 5leté přežití bez známek nemoci; 5-LR – 5letý výskyt lokální recidivy; pCR – patologická kompletní remise; SSS – sfinkter šetřící chirurgický výkon; tlustě zvýrazněné: signifikantně významné hodnoty

Tabulka 3. Výsledky metaanalýzy hodnotící předoperační chemoradioterapii ve srovnání se samotnou radioterapií (10)

	Chemoradioterapie	Radioterapie
5letá incidence lokální recidivy (%)	9,4	16,5
5leté přežití bez známek nemoci (%)	57,5	54,9
5leté celkové přežití (%)	63,9	65,2
Toxicita 3 a 4 stupně (%)	14,9	5,1
Kompletní patologická remise (%)	11,8	3,5
Sfinkter zachovávající operace (%)	49,6	47,6

tlustě zvýrazněné: signifikantně významné hodnoty

nání s předoperační chemoradioterapií. Adjuvantní chemoterapie neměla vliv na výskyt lokální recidivy. Další klinická studie FFCD 9203 hodnotila 762 pacientů s karcinomem rekta T3/4. Nemocní byli léčení předoperační radioterapií 1,8/45 Gy nebo předoperační chemoradioterapií ve stejné dávce s potenciací s 5-FU. Chemoradioterapie prokázala významně nižší výskyt lokálních recidiv (8,1% versus 16,5%), významně vyšší počet kompletních patologických remisí (11,4% versus 3,6%). Celkové přežití nebylo ovlivněno. Toxicita stupně 3 a 4 byla významně vyšší u nemocných léčených chemoradioterapií (14,6% versus 2,7%) (9). Výsledky obou klinických studií jsou uvedeny v tabulce 2.

V roce 2009 byla publikovaná metaanalýza hodnotící předoperační radioterapii s chemoradioterapií. Chemoradioterapie statisticky významně snížila incidenci lokálních recidiv a počet kompletních patologických remisí. Současně bylo vyšší procento toxicity při léčbě chemoradioterapií. Celkové přežití nebylo ovlivněno. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 3. (10).

Jako cytostatikum se v uvedených klinických studiích používal 5-FU nejčastěji v kontinuální infuzi po celou dobu radioterapie. Kapecitabin je perorální forma fluoropyrimidinu. Využívá vyšší koncentrace thymidinofosforylázy v nádorové tkáni ke konverzi na 5-FU než ve zdravé tkáni (40, 41). Výhodou jeho užití je perorální aplikace u nemocných s insuficientním žilním vstupem bez nutnosti zavedení intravenózního portu. Patří mezi základ-

ní cytostatika v paliativní nebo adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva a konečníku (37, 38, 39). Klinická studie III. fáze hodnotila 401 pacientů s karcinomem rekta II a III stadia. Nemocní byli léčení předoperační nebo adjuvantní radioterapií, která byla potencovaná jednak 5-FU, jednak kapecitabinem. Kapecitabin neprokázal horší výsledky než 5-FU ve smyslu 5letého celkového přežití (75,7% versus 66,6%, $p = 0,053$). V této studii ale prokázal kapecitabin lepší výsledky 3letého přežití bez známek nemoci (75,2% versus 66,6%, $p = 0,034$) a významně nižší procento výskytu vzdálených metastáz (19% versus 28%, $p = 0,037$). výskyt lokálních recidiv byl bez rozdílů (6% versus 7%). Hand-foot syndrom byl významně častější u pacientů léčených kapecitabinem (31% versus 2%, $p = 0,001$), leukopenie byla častější v ramenu 5FU (25% versus 35%, $p = 0,04$) (11). Větší klinická studie hodnotila 1 608 pacientů II a III klinického stadia léčených předoperační radioterapií. Radioterapie byla potencovaná infuzním podáním 5-FU s nebo bez oxaliplatinou, nebo potenciací kapecitabinem s nebo bez oxaliplatinou. Nebyl prokázán žádný významný rozdíl v četnosti kompletní patologické remise, sfinkter šetřících výkonech, procentu léčebné odpovědi při zhodnocení 5-FU a kapecitabinu. Přidání oxaliplatin prokázalo zvýšení toxicity. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4 a 5 (12). Oxaliplatin byla hodnocena v několika klinických studiích III. fáze v rámci předoperační chemoradioterapie karcinomu rekta. Klinická studie STAR-01

Tabulka 4. Výsledky klinické studie NSABP R0-4. Porovnání 5-FU a kapecitabine bez ohledu na podání oxaliplatinu

	5-FU	Kapecitabine
pCR (%)	18,8	22,2
SSS (%)	61,2	62,7
SD (%)	20,7	23,0
Toxicita, Gr 3–4 (%)	11,2	10,8

Tabulka 5. Výsledky klinické studie NSABP R0-4. Přínos oxaliplatinu

	Oxaliplatin ne	Oxaliplatin ano
pCR (%)	19,1	20,9
SSS (%)	63,6	60,4
SD (%)	23,0	19,2
Toxicita, Gr 3–4 (%)	6,6	15,4

(13) hodnotila přidání oxaliplatinu k radioterapii potencované 5-FU. Nebyl prokázán rozdíl přidání oxaliplatinu v léčebných výsledcích. Přidání oxaliplatinu ale významně zvýšilo toxicitu 3 a 4 stupně (24% versus 8%, $p = 0,001$). Další klinická studie ACCORD12/0405 srovnávala radioterapii potencovanou kapecitabinem s radioterapii potencovanou kombinací kapecitabinu a oxaliplatinu (14). Patologická kompletní remise byla nevýznamně vyšší v režimu s oxaliplatinou (19,2% versus 13,9%, $p = 0,09$). Počet lokálních recidiv, přežití bez známek nemoci a celkové přežití ve 3 letech bylo podobné v obou ramenech. Toxicita stupně III a IV byla vyšší v ramenu s oxaliplatinou (25% versus 13,9%, $p = 0,001$). Nevýznamně vyšší procento patologické kompletní remise mohlo být ovlivněno i vyšší dávkou (50 Gy) v ramenu s oxaliplatinou než dávkou záření v ramenu se samotným kapecitabinem (45 Gy). Jediná klinická studie CAO/ARO/AIO-04 prokázala významně vyšší procento patologické kompletní remise po přidání oxaliplatinu k radioterapii potencované 5-FU (17% versus 13%, $p = 0,038$) (15). Rozdíly v počtu kompletních odpovědí mohli být také způsobené různými schémata podání 5-FU mezi oběma léčebnými rameny. Údaje o celkovém přežití a přežití bez známek nemoci zatím nejsou k dispozici. Na podkladě výše uvedených klinických studií oxaliplatinu zatím není indikována v neoadjuvantní chemoradioterapii karcinomu rek-

ta. Dalším cytostikem široce používaným v léčbě kolorektálního karcinomu je irinotekan. Preklinické studie potvrdily jeho radiosenzibilizační vlastnosti (42, 43). Randomizovaná klinická studie II. fáze porovnávala u 106 pacientů potenciaci předoperační radioterapie jednak 5-FU, jednak kombinací 5-FU a irinotekanu. Patologická kompletní remise jako primární cíl studie byla identická v obou ramenech (26%), podobně idnetický byl i downstaging. Toxicita byla výraznější v ramenu s irinotekanem (44). Irinotekan nyní není indikován k předoperační chemoradioterapii karcinomu rekta.

Alternativní frakcionační režimy

Kromě normofrakcionačné radioterapie v délce trvání 5–6 týdnů je v některých Evropských zemích tradičně využíván i tzv. krátký kurz radioterapie. Nejčastěji se aplikuje celkem 5 frakcí po 5 Gy v průběhu 5 dnů do celkové dávky 25 Gy. Léčba probíhá bez potenciace chemoterapií. Operační řešení je následně indikováno s odstupem 3 až 7 dnů, dokud se ještě výrazně nerozvinou akutní nežádoucí účinky radioterapie. Proběhlo několik klinických studií, které hodnotily zkrácený léčebný režim, jednak ve srovnání se samotnou chirurgickou léčbou, jednak s normofrakcionačním režimem. Cílem zkráceného režimu není dosažení downstagingu, proto se užívá u nemocných s resekabilním onemocněním. Není vhodný pro hraničně operabilní nemocné. Švédská klinická studie (16) hodnotila 1 168 pacientů s operabilním karcinomem rekta I–III klinického stadia. Pacienti byli léčeni samostatnou chirurgickou léčbou nebo zkráceným režimem radioterapie. Předoperační radioterapie prokázala vyšší procento celkového přežití a nižší výskyt lokálních recidiv při mediánu sledování 13 let. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.

Nemocní léčení radioterapií prokázali ve výše zmíněné klinické studii výraznější vzestup počtu recidiv po 12 letech od chirurgického výkonu. Na podkladě uvedených klinických studií mohou mít benefit ze zkráceného režimu radioterapie hlavně starší nemocní s kratší předpokládanou dobou života, kde radioterapie může snížit riziko časných rekurencí onemocnění. Další výhodou je kratší doba léčby než v případě normofrakcio-

nované radioterapie, nižší akutní toxicita léčby a lepší compliance pacientů. Další klinická studie Dutch hodnotila 1 861 pacientů, kteří byli léčeni samostatnou chirurgickou léčbou nebo krátkým režimem předoperační radioterapie. Standardem byla TME. Pacienti léčení radioterapií prokázali 5letý významně nižší výskyt lokální recidivy ve stadiu II a III. Klinické stadium I bylo bez léčebných rozdílů ve smyslu výskytu lokální recidivy. Celkové přežití nebylo předoperační radioterapií ovlivněno (17). Na podkladě obou klinických studií je vidět význam TME. V klinické studii Švédských autorů byl celkový výskyt lokálních recidiv ve skupině bez radioterapie 26%, kdežto v Nizozemské klinické studii je celkový počet lokálních recidiv 5,3% při standardním provedení TME. Druhá klinická studie neprokázala efekt radioterapie v klinickém stadiu I na četnost výskytu lokální recidivy (0,7% bez radioterapie versus 0,5% s radioterapií), kde léčba zářením není nutná při provedení TME jako léčebného standardu. Pozdější analýza klinické studie prokázala efekt radioterapie jenom ve skupině pacientů s negativním CRM (18), proto nelze úlohu radioterapie chápat jako kompenzaci neprovedení adekvátního chirurgického výkonu. Polská klinická studie hodnotila zkrácený režim radioterapie s normofrakcionovanou radioterapií potencovanou 5-FU u 316 pacientů ve II. a III. klinickém stadiu v rámci předoperační léčby karcinomu rekta. Zkrácený režim prokázal méně častý výskyt akutní toxicity stupně 3 a 4 (3% versus 18%), lepší compliance pacientů (97,9% versus 69,2%). Pooperační morbidita byla podobná v obou skupinách pacientů (28,3% versus 27%). Chemoradioterapie prokázala významně vyšší výskyt kompletní patologické remise (16,4% versus 0,7%) a nižší pozitivní CMR (4,4% versus 12,9%). Celkové přežití nebo přežití bez známek nemoci bylo při mediánu sledování 48 měsíců podobné v obou ramenech (19).

Diskuze

Vzhledem k anatomickému uložení konečnicku v pánvi, vztahu k okolním orgánům a pánevním strukturám dochází u karcinomu rekta k častému výskytu lokálních recidiv. Ve III. klinickém stadiu až v 50% případů. Možností jak snížit výskyt lokálních recidiv, je využití radioterapie. Neoadjuvantně je indikována u nádoru rozsahu T3–4 nebo v případě postižení lymfatických uzlin. K upřesnění klinického stadia je nezbytné použití moderních zobrazovacích metod jako endosonografie nebo magnetické rezonance. Výhody předoperační léčby byly již diskutovány výše. Předoperační radioterapie v porovnání s pooperační radioterapií dosahuje významně nižšího počtu lokálních reci-

Tabulka 6. Výsledky klinické studie Swedish Rectal cancer Trial (16)

Stadium	Celkové přežití (%)		Lokální recidiva (%)	
	RT	Bez RT	RT	Bez RT
I	54	45	4,5	14
II	38	30	6	22
III	18	16	23	46
Všechna stadia	38	30	9	26

RT – radioterapie; tlustě zvýrazněné – signifikantně významné hodnoty

div s lepší tolerancí léčby. Léčebné výsledky ale mohou být ovlivněny skutečností, že část nemocných nezahájí nebo nedokončí pooperační léčbu z důvodů zhoršeného stavu po operačním řešení. V rámci klinické studie EORTC 22921 byla pooperační léčba spojena s horší compliance pacientů, vyšší toxicitou. Až 27% pacientů nebylo ani pooperační léčbou léčeno pro pooperační komplikace, časnou progresi onemocnění nebo odmítnutí léčby (7). Při hodnocení léčebných výsledků předoperační chemoradioterapií v porovnání s pooperační léčbou je nutno vzít v úvahu, že část pacientů léčených předoperační chemoradioterapií jsou následně také indikováni k léčbě adjuvantní chemoterapií. Tato léčba může mít vliv na celkové léčebné výsledky, jak již zmínila výše uvedená práce (8). Při indikaci předoperační chemoradioterapie nelze opomínat ani riziko nežádoucích účinků léčby. Otázkou je proto, zda existuje skupina pacientů, kde by radioterapie nemusela být indikována. Jedná se o možnou skupinu nemocných s tumorem T3N0M0 s postižením proximální části konečníku a dobře diferencovaným tumorem. Tento postup zatím nepatří ke standardům, protože část pacientů s původně T3N0 onemocněním má po histologickém vyšetření pozitivní lymfatické uzliny, i při použití endosonografie nebo magnetické rezonance v rámci předléčební diagnostiky. Klinická práce hodnotící 188 pacientů T3N0 prokázala následně metastatické postižení lymfatických uzlin až ve 22% (20). Následně by u této skupiny měla být indikována adjuvantní chemoradioterapie, která má v porovnání s předoperačním ozářením má vyšší toxicitu než léčba předoperační. Proto jsou i nemocní s T3N0 indikováni k neoadjuvantní léčbě. Na druhou stranu německá studie prokázala, že u 18% pacientů původně klinického stadia T3N0M0 po iniciální operační léčbě bylo nalezeno stadium pT1–2pN0 (4). Často diskutovanou otázkou s cílem snížit toxicitu radioterapie je i možnost snížení dávky záření. Rozsáhlá metaanalýza prokázala redukcí úmrť o 22% při biologicky ekvivalentní dávce 30 a více Gy (1). Saunders v jiné práci hodnotil dávku 4x5 Gy místo tradičních 5x5 Gy v rámci krátkého režimu radioterapie (21). Pětiletý výskyt lokální recidivy byl identický v porovnání s klinikou studii Dutch (17). Podobně i klinická studie Lyon 90–01 hodnotila předoperační režim radioterapie 13x3 Gy s akcetabilními léčebnými výsledky i tolerancí (22). Z hlediska konvenční frakcionace se doporučuje dávka v rozmezí 44–50,4 Gy v průběhu 5–6 týdnů. Možností je přidání boostu 5,4 Gy. Dávka nižší se nedoporučuje. Podobně není doporučovaná zatím dávková eskalace v rámci předoperační radioterapie ani hyperfrakcionační

režim. Klinická studie RTOG II. fáze hodnotila normofrakcionovanou předoperační chemoradioterapii (45 Gy + boost 5,4 – 9 Gy) s hyperfrakcionací (1,2 Gy 2xden do dávky 45,6 Gy, pak boost 9,6–14,4 Gy) Potenciace byla kombinace 5FU + irinotekan. Patologická kompletní remise byla podobná v obou léčebných skupinách, toxicita byla vyšší v ramenu s hyperfrakcionací (23). Zajímavou otázkou, zda vynechat předoperační radioterapii v léčbě karcinomu rekta, si položila probíhající klinická studie N1048/C81001/Z6092, která hodnotí samostatnou předoperační chemoterapii u pacientů II a III klinického stadia. Výsledky zatím nejsou k dispozici. Možnosti jak zesílit účinnost předoperační radioterapie je potenciace chemoterapií. Potenciace 5-FU nebo kapecitabinem prokázala zlepšení léčebných výsledků (10, 11). Přidání oxaliplatin zlepšilo léčebné výsledky jenom v jedné klinické studii. Irinoteka léčebné výsledky nezlepšil. Některé klinické studie hodnotily i účinnost přidání indukční chemoterapie před chemoradioterapií. Chau a kol. hodnotil v pilotní klinické studii 77 pacientů. Léčení byli indukčním režimem CAPOX (oxaliplatin, kapecitabin) s následnou chemoradioterapií. Byla pozorovaná 24% patologická kompletní remise. Podle MRI byla popsána celková léčebná odpověď po indukční chemoterapii v 88%. Po chemoradioterapii došlo ke zvýšení léčebné odpovědi až na 97% (24). Klinická studie II. fáze GCR-3 hodnotila 108 pacientů léčených chemoradioterapií (25). Pacienti byli randomizováni jednak k indukční chemoterapii CAPOX nebo k adjuvantní chemoterapii stejného režimu. Patologické kompletní remise byla bez rozdílu (14% versus 13%), toxicita stupně 3 a 4 byla významně nižší při užití indukční chemoterapie (17% versus 51%, $p = 0,0004$) než v ramenu s adjuvantní chemoterapií. S rozvojem molekulární biologie a zavedením cílené léčby do paliativní indikace se nabízí otázka, zda lze tuto léčbu využít i v kombinaci s předoperační radioterapií v léčbě karcinomu konečníku. Monoklonální protilátky cetuximab, panitumumab nebo bevacizumab prokázaly účinnost v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu (50). Proběhlo několik studií I. a II. fáze. Randomizovaná klinická studie EXPERT-C hodnotila přidání cetuximabu u 165 pacientů. Přidání cetuximabu prokázalo významně delší celkové přežití u pacientů s nemutovaným typem mutace k-ras. (26). Podobně probíhá i mnoho dalších klinických studií hodnotících bevacizumab v kombinaci s radioterapií (28–30). Z dosavadních výsledků je zdá být toxicita kombinace monoklonálních protilátek a radioterapie relativně bezpečnou léčbou, avšak počty patologických kompletních remisí jsou nízké (45). K identifikaci pacientů

s lokálně pokročilým karcinomem rekta vhodných k potenciaci chemoradioterapie cetuximabem by mohli napovídat studium dynamiky exprese EGFR (46). Další častou diskutovanou problematikou je doba mezi konvenční chemoradioterapií a operačním řešením. V klinické praxi je operace indikovaná s odstupem 5–6 týdnů po ukončení chemoradioterapie. Jedná se o dobu, kdy odeznějí projevy akutní toxicity léčby a ještě nejsou vyjádřeny výrazné projevy chronické toxicity. Cílem uvedené doby je dosažení maximálního účinku radioterapie s nárůstem počtu léčebné odpovědi (30, 31). Otázkou je také, zda patologická kompletní remise je spojena s benefitem na celkové přežití. Výsledky výše citovaných prací nejsou jednoznačné. V poslední době ale byly publikované práce, které potvrdily vztah mezi odpovědí na neoadjuvantní chemoradioterapii a dlouhodobými léčebnými výsledky. Prospektivní studie MERCURY hodnotila 111 pacientů. Pacienti s léčebnou odpovědí na neoadjuvanci prokázali významně delší 5leté přežití než pacienti bez odpovědi na neoadjuvantní léčbu (72 versus 27%, $p = 0,001$) (32). Již zmíněná klinická studie Lyon 90–01 (22) porovnávala krátký 2 týdenní interval mezi radioterapií a operací a interval 6–8 týdnů. Dávka radioterapie byla 13x3 Gy. Nemocní s delším odstupem operace prokázali lepší celkovou léčebnou odpověď (72 versus 53%) a vyšší počet patologickým kompletních remisí (26 versus 10%). Celkové 3leté přežití, počet lokálních recidiv a pooperační morbidita byla identická v obou ramenech. Léčba karcinomu rekta je multimodální. Základem úspěšné léčby je provedení totální mezorektální excize (TME). Příkladem zásadní role TME jsou 2 klinické studie hodnotící zkrácený režim radioterapie se samostatnou chirurgickou léčbou (16, 17). V klinické studii Švédských autorů, kde TME nebyla standardem, je celkový výskyt lokální recidivy ve skupině bez radioterapie až 26%. Nizozemská klinická studie prokázala je celkový počet lokálních recidiv 5,3% při standardním užití TME. Na podkladě uvedených skutečností nelze úlohu radioterapie chápat jako kompenzaci neprovedení TME.

Závěr

Problematika karcinomu rekta je multidisciplinární. Podílí se na ní chirurg, klinický a radiační onkolog, gastroenterolog, radiodiagnostik a další. Radioterapie představuje základní léčebnou modalitu v léčbě karcinomu rekta. Zevní radioterapie je indikována pro zhoubné nádory rekta s proximální hranicí ve vzdálenosti lokalizované kolposkopicky cca 20–25 cm od anu. Jedná se tedy o nádory se spádovou lymfatickou oblastí uloženou v pánevi, které mohou být ozářené v jednom cílovém

objemu. Předoperační radioterapie je indikována u nemocných v tumorech T3–4 nebo při postižení lymfatických uzlin. V případě stenózujících tumorů s rizikem střevní neprůchodnosti je ke zvážení provedení odlehčující stomie. Předoperační radioterapie v porovnání s pooperační radioterapií dosahuje významně nižší počet lokálních recidiv a lepší toleranci. Předoperační chemoradioterapie v porovnání se samotnou předoperační radioterapií prokázala významně nižší počet lokálních recidiv, ale také vyšší toxicitu. Jako cytostatika se v dnešní době doporučuje podání 5-FU lépe v kontinuálním režimu. Potenciace kapecitabinem je indikována jako alternativa u pacientů s nemožností zajištění žilního přístupu. Další cytostatika jako oxaliplatin, irinotekan nebo cílené léčba zatím není doporučena v neoadjuvantní léčbě karcinomu rekta. Hlavním smyslem neoadjuvantní chemoradioterapie je umožnit dosáhnout negativní cirkumferenční (laterální) okraje (CRM) při následně totální mezorektální excizi (TME). Doporučeným režimem je normofrakcionační režim 5x1,8–2 Gy/týdně. Na oblast pánevních uzlin je aplikovaná nejčastěji dávka 44–45 Gy, následně lze zvážit aplikaci boostu např. 1,8/5,4 Gy. Při konturaci cílových objemů se doporučuje vycházet z konturovacích atlasů (kupř. RTOG). Minimálním standardem jsou techniky 3D-konformní radioterapie. Po chemoradioterapii je indikováno operační řešení s odstupem alespoň 6 týdnů, i když v poslední době je tendence dobu prodlužovat. Vhodné je i přešetření po neoadjuvantní chemoradioterapii. Zkrácené režimy radioterapie 5x5 Gy a časnou operaci lze zvážit u operabilních pacientů ve vyšším věku, při krátkéjícím tumoru. Nelze očekávat downstaging, proto není režim vhodný pro hraničně operabilní tumor.

Literatura

1. Colorectal Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systemic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358:1291–1304
2. Bujko K, Kepka L, Michalski W, et al. Does rectal cancer shrinkage by preoperative radio (chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systemic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006; 80: 4–12.3. Wong RK, Tandan V, De Silva S, et al. Pre-operative radiotherapy and curative Sumerly for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002102.
4. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–1740.
5. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: Ion term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 51–57.
6. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-up of 11 Years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926–1933.

7. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5620–5627.
8. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3–4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the EORTC. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4379–4386.
9. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorine in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620–4625.
10. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K, et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006041.
11. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:579–588.
12. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 (abstrakt). *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl): 3503.
13. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2773–2780.
14. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405 – Prodiges 2. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1638–1644.
15. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012.
16. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644–5650.
17. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638–646.
18. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1311–1320.
19. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmeier A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215–1223.
20. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26: 368–373.
21. Saunders MP, Alderson H, Chittalia A, et al. Preoperative radiotherapy for operable rectal cancer – is a Loir dose to a reduced volume acceptable? *Clin Oncol* 2006; 18:594–599.
22. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and Sumerly on downstaging and on the rate of sphincter-sparing Sumerly for rectal cancer: the Lyon R90–01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2396.
23. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer: RTOG trial 0012. *J Clin Oncol* 2006; 24: 650–655.
24. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic re-

sonance paging defined poor risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 668–674.

25. Fernandez-Martos C, Aparicio J, Salud A, et al. Multicenter randomized phase II study of chemoradiation (CRT) followed by Sumerly (S) and chemotherapy (CT) versus induction CT followed by CRT and S in high-risk rectal cancer: GCR-3 final efficacy and safety results. *ASCO Meeting Abstracts* 2009; 27: 4103.
26. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012; 30:1620–1627.
27. Chiorean EG, Sanghani S, Schiel MA, et al. Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Hoosier Oncology Group GI03–53. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 70:25–32.
28. Kim SY, Hong YS, Kim DY, et al. Preoperative chemoradiation with cetuximab, irinotecan, and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: a multicenter Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:677–683.
29. Spiegel DR, Bendell JC, McCleod M, et al. Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11:45–52.
30. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between Sumerly and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed Sumerly have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:1181–1188.
31. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 279–286.
32. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance paging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3753–3760.
33. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8688–8696.
34. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:107–112.
35. Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R, et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51: 153–160.
36. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835–844.
37. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006–2012.
38. Fuschs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779–4789.
39. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1465–1471.
40. Shimma N, Umeda I, Arasaki M, et al. The design and synthesis of a new tumor-selective fluoropyrimidine carbamate, capecitabine. *Biorg Med Chem* 200; 8:1697–16706

- 41.** Schuller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 291–297.
- 42.** Lamond JP, Wang M, Kinsella TJ, et al. Radiation lethality enhancement with 9-aminocamptothecin: comparison to other topoisomerase I inhibitors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 369–376.
- 43.** Tamura K, Takad M, Kawase I, et al. Enhancement of tumor radio-response by irinotecan in human lung tumor xenografts. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88:218–223.
- 44.** Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncol Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006; 20:519–524.
- 45.** Rodel C, Hofheinz R, Liersch T, et al. Rectal cancer: state of art in 2012. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 441–447.
- 46.** Dvořák J, Sitorová V, Ryška A et al. The prognostic significance of changes of tumor epidermal growth factor receptor expression after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. *Strahlenther Onkol* 2012; 10: 145–147.
- 47.** Kocáková I, Soumarová R. chemoradioterapie karcinomu konečníku s 62–72. In: Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I. et al.: Konkomitanti chemoradioterapie solidních nádorů. Nakladatelství Galén 2005, 167 s.
- 48.** Doleželová-Horová H, Ondrová B, Šlampa P, et al.: Karcinom konečníku s. 153–162. In: Šlampa P, Petera J et al.: Radiční onkologie. Nakladatelství Galén Praha; Nakladatelství Karolinum Praha; 2007; 1. Vydání, 457 s.
- 49.** Šlampa P, Lovas P. současný pohled na chemoradioterapii karcinomu rekta. *Kolorektální karcinom 2009, Farmakoterapie 2009; 5, speciální příloha: 44–49.*
- 50.** Richter I, Dvořák J. Farmakoterapie metastatického kolorektálního karcinomu – současné možnosti. *Remedia* 2011; 21:650–656.

Článek přijat redakcí: 16. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 18. 11. 2013

MUDr. Igor Richter

Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 10, 460 63 Liberec
igor.richter@seznam.cz
