

Aktuální možnosti chemoradioterapie lokálně pokročilého karcinomu rekta

Igor Richter¹, Josef Dvořák², Jiří Bartoš¹, Peter Hromádka³, Jiří Škach³

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

²Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

³Chirurgické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec

Standardem léčby lokálně pokročilého karcinomu rekta je neoadjuvantní chemoradioterapie následovaná totální mezorektální excizí. Neoadjuvantní chemoradioterapie prokázala nižší výskyt lokální recidivy a lepší profil toxicity než léčba adjuvantní. Následující text se zabývá aktuálním pohledem na léčebné možnosti lokálně pokročilého karcinomu rekta, na kontroverze a na možnosti využití cílené terapie.

Klíčová slova: karcinom rekta, radioterapie, chemoterapie, cílené terapie.

Current options of chemoradiotherapy treatment in locally advanced rectal carcinoma

The standard treatment of locally advanced rectal carcinoma is neoadjuvant chemotherapy followed by total mesorectal excision. Neoadjuvant chemoradiotherapy has demonstrated lower incidence of local recurrence and better profile of toxicity than adjuvant chemoradiotherapy. The next article presents current view on treatment options, controversial issues and used the targeted treatment in locally advanced rectal carcinoma.

Key words: rectal carcinoma, radiotherapy, chemotherapy, targeted treatment.

Onkologie 2015; 9(6): 282–286

Úvod do problematiky

Karcinom rekta se řadí mezi nejčastěji se vyskytující zhoubná onemocnění v České republice. V literatuře je řazen po stránce epidemiologické, etiologické a histologické do skupiny kolorektálního karcinomu (1). Léčebný postup karcinomu rekta se významně liší od léčebné strategie pro karcinom tlustého střeva. Pro zhoubné nádory konečníku je typické kromě vzniku vzdálených metastáz, i častý výskyt lokálních recidiv. Tato skutečnost souvisí s anatomickým uložením konečníku v pánevní oblasti a jeho těsným vztahem k pánevním strukturám, kde může docházet k přesunu nádorových buněk do stěn pánve. Lokální recidivy karcinomu rekta se u I. klinického stadia vyskytují v 5–10 %, u II. stadia ve 25–30 % a u III. stadia ve více než 50 % (2). Nejčastějším místem výskytu lokálních recidiv je presakrální oblast, kde jsou recidivy obtížně léčebně ovlivnitelné. Hematogenně se karcinom rekta obvykle šíří hlavně do jater a plic, méně často do mozku nebo skeletu (3). Problematika léčby karcinomu rekta je multidisciplinární. Základním kurativním zákrokem je radikální chirurgický výkon. Pokud je nádor operabilní, následuje pokus o radikální resekci s lymfadenektomií. Standardem je provedení totální mezorektální excize. Riziko lokálních recidiv lze zmenšit především použitím radioterapie, jak prokázala rozsáhlá metaanalýza 22 klinických studií. Celkové přežití radioterapie neovlivnila (4). Zevní radioterapie je indikována pro zhoubné

nádory rekta s proximální hranicí ve vzdálenosti lokalizované kolonoskopicky cca 15 cm od anu. Jedná se o karcinomy, které jsou lokalizovány v mezorektu a jejichž regionální lymfatika jsou v oblasti pánve, a je tedy možné ozářit je v jednom cílovém objemu (5). V současné době má v léčbě karcinomu konečníku největší uplatnění neoadjuvantní chemoradioterapie. Podle studie CAO/ARO/AIO-94 předoperační léčba ve srovnání s pooperační prokázala významně nižší výskyt lokálních recidiv (6 % versus 13 %, $p = 0,006$) v 5 letech. Celkové přežití jako primární cíl studie bylo podobné v obou ramenech. Akutní toxicita stupně III a IV 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 %, $p = 0,01$). Gastrointestinální toxicita byla hlavním typem akutní toxicity v průběhu chemoradioterapie (6). Zlepšení v lokální kontrole onemocnění přetrvávalo i po 11 letech sledování. Desetiletá kumulativní incidence lokálních recidiv 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 (7). Hlavním smyslem neoadjuvantní chemoradioterapie je umožnit dosáhnout negativní cirkumferenční (laterální) okraj při následně totální mezorektální excizi, protože pozitivní cirkumferenční okraj

je hlavním rizikovým faktorem lokální recidivy. Předoperační radioterapie je indikována u nemocných s tumorem rozsahu T3–4, při postižení lymfatických uzlin, u níže sedících tumorů, u hraničně resekabilních nebo neresekabilních nádorů s cílem dosažení operability (8). V případě, že nebylo indikováno ozáření předoperačně, je radioterapie indikována pooperačně u pT3–4 onemocnění, při pozitivitě lymfatických uzlin, při neradikální resekci, při fixaci tumoru ke křížové kosti nebo ke stěnám pánevním. Adjuvantní radioterapii lze zvážit také u pT2 onemocnění s rizikovými faktory (např. grading III, angioinvasivita). Kombinace předoperační a pooperační radioterapie se nedoporučuje, protože nevede ke zlepšení léčebných výsledků a navíc zvyšuje morbiditu léčby. Předoperační radioterapii je vhodné potencionovat chemoterapií (9–11). Nejčastěji se používá 5-fluorouracil (5-FU) nebo kapecitabin. Předoperační chemoradioterapie statisticky významně snížila incidenci lokálních recidiv a počet kompletních patologických remísí. Současně bylo vyšší procento toxicity při léčbě chemoradioterapií (9, 12, 13). V další textu budou diskutovány další postupy v léčebném algoritmu lokálně pokročilého karcinomu rekta.

Zkráceny režim radioterapie

V předoperační chemoradioterapii je zpravidla indikován normofrakcionační režim. Nejčastěji se aplikuje dávka 1,8/50,4 Gy, většinou ve dvou cílových objemech s odstupem operačního ře-

šení 6–8 týdnů. Další možností je i využití zkráceného režimu, většinou 5 × 5 Gy po dobu 1 týdne s časným provedením operace. Zkrácený režim radioterapie byl srovnáván s normofrakcionovanou radioterapií potencovanou 5-FU v klinické studii polských autorů u 316 pacientů. Zkrácený režim prokázal méně častý výskyt akutní toxicity stupně III a IV (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 cirkumferenční marginální okraj (4,4 % versus 12,9 %). Celkové přežití nebo přežití bez známek nemoci bylo při mediánu sledování 48 měsíců podobné v obou ramenech. Primární cíl léčby ve smyslu zachování svěrače nebyl dosažen (61,2 % versus 58 %) (14). Akcelerovaný režim lze zvážit u operabilních pacientů ve vyšším věku nebo při krvácejícím tumoru. Je vhodný také u pacientů se synchronními vzdálenými metastázami, protože umožňuje včasné podání systémové léčby. Kromě časně operace lze i u akcelerovaného režimu radioterapie zvážit odložený termín operace. K rozhodnutí, zda indikovat akcelerovaný režim radioterapie nebo normofrakcionovanou chemoradioterapii, může napomoci subklasifikace tumorů stadia T3 podle rozsahu extramurálního šíření do perirektální tkáně (T3a až T3d) (15). Podle ESMO doporučení z roku 2014 lze oba režimy radioterapie zvážit v klinické praxi při nepostižení mezorektální fascie. Při postižení mezorektální fascie, rozsahu tumoru T4a-b, při postižení laterálních pánevních lymfatických uzlin je vhodnější použít normofrakcionační režim radioterapie s potenciací cytostatiky. U individuálně vybraných případů je možné aplikovat akcelerovanou radioterapii s oddálenou operací (16).

Přínos oxaliplatinu v konkomitantní chemoradioterapii

Oxaliplatina prokázala významný podíl na zlepšení léčebných výsledků u metastatického kolorektálního karcinomu i po operaci v adjuvantní léčbě, proto se logicky nabízí otázka, zda by neměla efekt také v předoperační léčbě karcinomu rekta. Cílem je jednak zvýšení radiosenzibilizace, jednak výraznější eliminace mikroskopické diseminace onemocnění. Zařazení oxaliplatinu do algoritmu neoadjuvantní chemoradioterapie hodnotilo několik klinických studií (ACCORD 12, STAR-01, NSABP R-04, PETACC 6, CAO/ARO/AIO-04). Jenom poslední studie prokázala významně vyšší počet patologických kompletních remisí. Nález ale mohl být způso-

ben také odlišnými režimy podání 5-FU. V ramenech s oxaliplatinou byla popsána významně vyšší toxicita (17). Přežití nebylo prodlouženo. Podobně jako oxaliplatina, ani irinotekan neprokázal lepší efekt než standardní potenciace radioterapie (18). Na základě výše zmíněných skutečností, zatím není oxaliplatina ani irinotekan indikován v neoadjuvantní chemoradioterapii lokálně pokročilého karcinomu rekta.

Význam patologické kompletní remise a možnost vynechání chirurgického výkonu

Jedním z cílů předoperační chemoradioterapie je dosažení patologické kompletní remise (pCR). Proběhlo mnoho klinických prací, které hodnotily význam pCR na léčebné výsledky. Problémem hodnocení histologické regrese nálezu může být existence více skórovacích systémů, které klinické studie používaly. Patologická kompletní remise se vyskytuje v rámci předoperační chemoradioterapie karcinomu rekta dle různých klinických studií v 15–20 % (19–22). Metaanalýza klinických studií II. a III. fáze u 3 157 pacientů prokázala výskyt pCR v 13,5 % (23). V roce 2012 byla publikovaná metaanalýza 3 363 pacientů (1 263 pacientů s kompletní patologickou remisí, 2 100 pacientů remisí nedosáhlo). U pacientů s pCR byl při mediánu sledování 55,5 měsíců pozorován 0,7 % výskyt lokální recidivy a 8,7 % výskyt vzdálených metastáz. Pětileté celkové přežití bylo zjištěno v 90,2 % a pětileté přežití bez známek nemoci v 87 %. U pacientů, kde nebyla dosažena pCR, byl významně vyšší výskyt lokálních recidiv (OR = 0,25; p = 0,002), vyšší výskyt vzdálených metastáz (OR = 0,23; p < 0,001). Bylo také popsáno významně nižší procento 5letého celkového přežití (OR = 3,28; p = 0,001) a 5letého přežití bez známek recidivy (OR = 4,33; p < 0,001) (24). Jenom jediná klinická studie z 16 hodnocených v dané metaanalýze neprokázala benefit pCR ve vztahu k celkovému přežití (25). Jiná klinická práce popsala u pacientů, kteří dosáhli pCR výskyt lokálních recidiv v 0,9 % a výskyt vzdálených metastáz v 8,9 %. Medián času do vzniku lokální recidivy byl 26 měsíců (26). Další klinická práce prokázala u pacientů s pCR nižší procento výskytu lokální recidivy (2,8 % versus 9,7 %) a výskytu vzdálených metastáz (11,2 % versus 25,2 %) ve srovnání s pacienty bez dosažení pCR (27). U pacientů s dosažením pCR se často nabízí otázka, zda lze zvážit vynechání chirurgického výkonu, podobně jako u pacientů s karcinomem anu. Tuto problematiku zpracovávala brazilská autorka Habr-Gama v několika prezentovaných publikacích. V roce

2004 prezentovala práci, ve které hodnotila 265 pacientů po předoperační chemoradioterapii. Byla popsána klinická kompletní remise u 71 pacientů (26,8 %). Následně u 2,8 % pacientů vznikla endoluminální recidiva. Při pečlivé dispenzarizaci byla tato recidiva úspěšně léčena transanální resekcí nebo brachyterapií. U pacientů s klinickou kompletní remisí nebyla popsána pánevní recidiva, vzdálené metastázy byly nalezeny u 4,2 % pacientů s klinickou kompletní remisí. Desetileté celkové přežití a přežití bez známek recidivy bylo popsáno u 100 % respektive 86 % pacientů (28). V roce 2006 prezentovala studii 361 pacientů léčených neoadjuvantní chemoradioterapií, kde klinická kompletní remise přetrvávala při pečlivé dispenzarizaci 12 měsíců u 27,4 % pacientů. Při 5letém sledování byl pozorován 5 % výskyt lokální recidivy endoluminálně, 7 % výskyt vzdálené diseminace a v 1 % bylo kombinované selhání léčby. Pětileté celkové přežití činilo 93 % a 5leté přežití bez známek recidivy činilo 85 % (29). Smith prezentoval na konferenci ASCO GI v lednu 2015 retrospektivní práci z Memorial Sloan Kettering Cancer Center u pacientů léčených neoadjuvantní chemoradioterapií I–III. klinického stadia. Celkem hodnotil 145 pacientů, kteří dosáhli kompletní klinickou remisí po chemoradioterapii. U 72 pacientů proběhla operace rekta, 73 pacientů bylo dispenzarizováno. Medián sledování byl 3,3 roku. V neresekované skupině došlo u 19 pacientů k lokální recidivě. Celkové 4leté přežití bylo ve skupině bez resekce 91 %, ve skupině s resekcí 95 % (p = 0,47). Počet vzdálených metastáz byl také bez statisticky významného rozdílu (9 % versus 5 %, p = 0,23) (30). I přes výše uvedené výsledky zatím tento postup nepatří mezi standardní. Pacienti po neoadjuvantní chemoradioterapii mají být indikováni k operačnímu řešení.

Načasování chirurgické léčby po neoadjuvantní chemoradioterapii

S indikací chirurgického výkonu po neoadjuvantní chemoradioterapii u pacientů s karcinomem rekta se často diskutuje i délka odstupu chirurgického výkonu. V minulých letech byl po normofrakcionované chemoradioterapii doporučován odstup alespoň 4–6 týdnů. Nyní se zdá, že je lepší tento interval spíše prodloužit na podkladě níže uvedených klinických studií. Cílem je dosažení patologické kompletní remise jako prediktoru lepších léčebných výsledků, jak již bylo výše uvedeno. V roce 2013 byla publikovaná analýza nizozemských autorů, kteří hodnotili časový interval mezi předoperační

chemoradioterapií a operací u 1 593 pacientů. Patologická kompletní remise byla významně častější u pacientů, kde byl interval mezi zahájením předoperační chemoradioterapie a termínem operace 15–16 týdnů (18%; $p = 0,013$) ve srovnání s jinými intervaly (méně než 13 týdnů: 10,3%; 13–14 týdnů: 13,1%; více než 16 týdnů: 11,8%). Procento pacientů s pCR dohromady s pacienty, kteří dosáhli downstaging na patologické stadium ypT1 ypN0 bylo také vyšší při časovém intervalu 15–16 týdnů, ale bez statisticky signifikantních rozdílů (23,2%; $p = 0,124$) (31). Časový interval 15–16 týdnů od zahájení předoperační chemoradioterapie odpovídá časovému intervalu 10–11 týdnů od ukončení chemoradioterapie. Tento časový interval je delší než v metaanalýze hodnotící význam pCR u 16 klinických studií na léčebné výsledky. Zde byl interval mezi ukončením chemoradioterapie a operací kratší než 10 týdnů (24). Jedinou dosud publikovanou randomizovanou prospektivní studií, která hodnotila význam časového intervalu na léčebné výsledky, byla klinická studie Lyon R90–01, která hodnotila 210 pacientů léčených předoperační chemoradioterapií. Pacienti byli randomizováni do kratšího časového intervalu (2 týdny) nebo delšího časového intervalu (6–8 týdnů) mezi ukončením chemoradioterapie a operací. Delší interval byl signifikantně asociován s vyšším procentem pacientů s odpovědí ypT0–1 ypN0. Procento samotné pCR nebylo mezi oběma skupinami statisticky významně rozdílné. V této klinické práci byla aplikovaná dávka 39 Gy ve 13 frakcích (32). Retrospektivní kohortová studie 397 pacientů neprokázala významný rozdíl pCR při srovnání časových intervalů (4–6 týdnů a 6–8 týdnů) mezi ukončením předoperační chemoradioterapie a operací (14 versus 15%) (33). Naopak další retrospektivní práce prokázala význam časového intervalu delší než 8 týdnů na procento pCR ve srovnání s kratším intervalem u 242 pacientů (30% versus 16%) (34). Nejednoznačnost výsledků retrospektivních studií může souviset se specifickým důvodem operace v kratším nebo delším časovém intervalu. Pacienti s regresí při prvním zhodnocení byli indikováni většinou k delšímu časovému intervalu, zatímco pacienti, kteří neprokázali regresi při prvním zhodnocení, byli většinou indikováni k časnému chirurgickému výkonu. Obvykle také nebyli hodnoceni pacienti, kteří následně nepodstoupili operaci z důvodu progresu onemocnění nebo komplikací předoperační chemoradioterapie, kupř. v analýze výše zmíněných nizozemských autorů (31). U částí hodnocených pacientů mohl být výsledek ovlivněn i podáním

samostatné chemoterapie mezi chemoradioterapií a operací. Otázce časování chirurgické léčby se aktuálně věnovala i retrospektivní studie z dat National Cancer Database, která hodnotila 6 805 pacientů. Byl zjištěn významný vzestup pCR při delším odstupu resekce od chemoradioterapie, který platí až do odstupu 60 dnů ($p=0,0002$). Odstup nad 60 dnů je spojen s 20%, a odstup nad 70 dnů s 28% nárůstem rizika úmrtí (35).

Možnost vynechání neoadjuvantní chemoradioterapie

Často diskutovanou problematikou je v dnešní době i možnost vynechání neoadjuvantní chemoradioterapie a pacienty s lokálně pokročilým karcinomem rekta primárně operovat. Cílem je snížení pooperační morbididy a eliminace pozdních následků radioterapie. Nejčastěji se diskutuje skupina nemocných s tumorem T3N0M0 s postižením proximální části konečníku a dobře diferencovaným tumorem. Bylo ale zjištěno, že část pacientů s původně T3N0 onemocněním má po histologickém vyšetření pozitivní lymfatické uzliny, i při použití endosonografie nebo magnetické rezonance v rámci vstupní diagnostiky. Klinická práce hodnotící 188 pacientů rozsahu T3N0 prokázala následně metastatické postižení lymfatických uzlin až ve 22% po primární operační léčbě (36). Tato skupina pacientů by měla být následně indikována k léčbě adjuvantní, která má v porovnání s předoperační chemoradioterapií vyšší toxicitu a horší léčebné výsledky (6). Nutným předpokladem chirurgické léčby je nyní provedení totální mezorektální excize (TME). Klinická studie švédských autorů hodnotila samostatnou chirurgickou léčbu, kde nebyla standardem TME, s akcelеровanou radioterapií. Při sledování 13 let byl výskyt lokální recidivy u pacientů bez radioterapie významně vyšší než u pacientů, kteří podstoupili ozáření (26% versus 9%) (37). Další klinická studie Dutch Colorectal Cancer Group hodnotila celkem 1 861 pacientů, podobně jako výše uvedená studie. Tady bylo ale standardem provedení TME u všech pacientů. Při mediánu sledování 10 let byl celkový výskyt lokální recidivy významně vyšší u pacientů bez radioterapie než u pacientů s radioterapií (11% versus 5%) (38, 39). Ve srovnání obou studií je vidět vyšší procento výskytu lokálních recidiv u pacientů bez radioterapie ve studii švédských autorů, kde nebyla standardem TME (26% versus 11%). Studie Dutch dále neprokázala efekt předoperační radioterapie u pacientů v I. klinickém stadiu, na rozdíl od studie švédských autorů, kde i v prvním klinickém stadiu byl efekt

předoperační radioterapie. Radioterapii tedy nelze chápat jako kompenzaci neadekvátního chirurgického výkonu. Dutch studie dále prokázala efekt i na celkové přežití v 10 letech u subpopulace 435 pacientů III. klinického stadia bez postižení cirkumferenčního marginálního okraje (50% versus 40%, $p = 0,032$). Byly také publikovány studie, které neprokázaly vyšší výskyt lokálních recidiv u pacientů léčených samostatným chirurgickým výkonem než při aplikaci neoadjuvantní chemoradioterapie (40, 41). Nutným předpokladem bylo provedení TME a precizní diagnostiky pomocí vysoce rozlišitelné MRI. Podle doporučení ESMO 2014 lze předoperační radioterapii vynechat u skupiny s nízkým rizikem recidivy (T1–2 tumory, T3a–b tumory v případě postižení středního a horního rekta, N0 onemocnění, případně N1 u horního rekta, bez průkazu postižení mezorektální fascie a při absenci makroskopické extramurální vaskulární invaze) (16). Podle doporučení NCCN je předoperační chemoradioterapie indikovaná standardně u pacientů ve II. a III. klinickém stadiu bez další subspecifikace (42). Na podkladě výše uvedeného zatím nelze předoperační chemoradioterapii vypustit z léčebného standardu lokálně pokročilého karcinomu rekta.

Možnosti indukční chemoterapie

Léčebné výsledky lokálně pokročilého karcinomu rekta nejsou zcela uspokojivé. Problémem je skutečnost, že chemoradioterapie neprodlužuje celkové přežití ani přežití bez známek recidivy. Příčinou může být časná mikroskopická diseminace choroby již v době diagnózy. Tuto hypotézu potvrdily i výše citované soubory pacientů, ve kterých je nacházen přibližně stejný počet výskytu vzdálených metastáz (kolem 30%). Potenciační chemoterapie 5-FU nebo kapecitabinem se asi nejeví nejúčinnější k eliminaci metastatického postižení. Dalším možným přístupem by mohlo být zařazení indukční chemoterapie před vlastní chemoradioterapií. Proběhlo několik studií II. fáze hlavně s použitím oxaliplatiny a kapecitabinu. Chau s kolektivem hodnotil v pilotní klinické studii 77 pacientů. Léčení byli indukčním režimem CAPOX (oxaliplatina, 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% (43). Klinická studie II. fáze španělských autorů randomizovala 108 pacientů jednak k indukční chemoterapii CAPOX nebo k adjuvantní chemoterapii stejného režimu

mu. Výskyt patologické kompletní remise byl bez rozdílu (14% versus 13%), toxicita stupně III a IV byla významně nižší při užití indukční chemoterapie (19% versus 54%, $p = 0,0004$) než v ramenu s adjuvantní chemoterapií (44). Cercek hodnotil 61 pacientů, kteří byli léčeni 4–8 cykly režimu FOLFOX, následně byla indikována chemoradioterapie. 28 pacientů absolvovalo 8 cyklů indukční chemoterapie. U této skupiny byl nález pCR 30% (45). Podle doporučení NCCN lze u lokálně pokročilého karcinomu rekta zvážit i možnost indukční chemoterapie (42).

Možnosti cílené terapie v neoadjuvantní léčbě karcinomu rekta

Hlavními prognostickými faktory karcinomu konečniku jsou klinické stadium v době diagnózy (podle TNM klasifikace), radikalita chirurgického výkonu, předoperační koncentrace CEA, nádorový grading, biologické vlastnosti nádoru (např. angioinvasivita, mucinózní složka) (46). V poslední době jsou hledány nové možnosti jak více individualizovat chemoradioterapii karcinomu rekta hlavně s využitím biomarkerů. Mezi nejvíce studované biomarkery patří receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Zvýšená exprese EGFR je podle klinických studií *in vitro* na maligních buňkách spojena s radiorezistencí (47). U kolo- rektálního karcinomu je zvýšená exprese EGFR popsána v 60–80% a je spojena s horší prognózou onemocnění (48–50). Zvýšená exprese EGFR byla v klinických studiích spojena se zvýšeným výskytem lokálních recidiv, kratší dobou celkového přežití, kratší dobou přežití bez známek recidivy či vzniku vzdálených metastáz, nižším procentem patologické kompletní remise (51–58). Proběhlo několik klinických studií II. fáze, které hodnotily kombinaci antiEGFR terapie a chemoradioterapie v neoadjuvantní léčbě karcinomu rekta. Nejvíce dat je s cetuximabem. Výskyt toxicity stupně III a IV byl popsán do 30%. Nejčastější byl výskyt průjmu, méně často se vyskytovala leukopenie a anémie, elevace jaterních enzymů. Akneiformní exantém jako typicky nežádoucí účinek cetuximabu se vyskytoval v některých studiích až v 87% případů. Většinou se jednalo o stupeň I nebo II. Po aplikaci cetuximabu byla popsána i hypersenzitivní reakce do 5–10%. Autoři výše zmíněných studií většinou léčbu hodnotili jako dobře zvladatelnou. Studie ale neprokázaly vyšší procento patologické kompletní remise než samotná chemoradioterapie (59). K ozřejmění této skutečnosti bude nutné bližší porozumění vzájemné interakce mezi radioterapií, inhibitory EGFR a cytostatiky a nalezení optimálního léčeb-

ného algoritmu, který vyústí spíše v agonistický efekt než antagonistický (kupř. aplikace cytostatika před antiEGFR terapií než opačně). Výsledky stanovení prediktivního významu mutace genu K-RAS či RAS zatím nejsou při kombinaci antiEGFR a neoadjuvantní chemoradioterapie jednoznačné, zřejmě v souvislosti s menším počtem pacientů (59). Největší počet 161 pacientů hodnotila studie Expert C. Jedno rameno pacientů bylo léčeno aplikací chemoterapie v režimu CAPOX před a po chemoradioterapii (potencované kapecitabinem), v druhém ramenu byl přidán cetuximab ve všech fázích léčby. Pacienti s nemutovanou formou genu K-RAS prokázali významně delší celkové přežití při aplikaci cetuximabu než pacienti bez cetuximabu (HR 0,27; $p = 0,034$). Možností, jak léčbu dále individualizovat, je studium dynamiky EGFR během neoadjuvantní chemoradioterapie. Dvě české práce potvrdily významně kratší přežití bez známek recidivy i celkové přežití u pacientů se zvýšením exprese EGFR. Byla srovnávána exprese EGFR v diagnostické endobiopsii a exprese EGFR v resekátu po chemoradioterapii. Jednalo se přibližně o 25% pacientů, u kterých došlo ke zvýšení exprese EGFR (60–62). Indikované zvýšení EGFR souvisí zřejmě s akcelеровanou repopulací nádorových kmenových buněk. Je vhodné identifikovat skupinu pacientů se zvýšením exprese EGFR během předoperační radiochemoterapie, která by mohla mít benefit z další terapie inhibitory EGFR po chirurgickém výkonu. Prospektivní studie by v budoucnu mohly využít nejen imunohistochemii *ex vivo*, ale i imunohistochemii *in vivo* s využitím PET EGFR, která by mohla hodnotit dynamiku exprese EGFR nejen před chemoradioterapií a po ní, ale i v průběhu chemoradioterapie s časným zařazením antiEGFR terapie do léčebného algoritmu (63). Další možností cílené léčby je aplikace protilátek proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (VEGF). Inhibice VEGF je spojena se snížením hypoxie, což zvyšuje citlivost nádoru k radioterapii. Dále je popsán pokles intersticiálního tlaku v nádoru s následně vyšší dostupností cytostatik v nádorových buňkách. Proběhlo také několik studií II. fáze, které hodnotily kombinaci bevacizumabu a předoperační chemoradioterapie v léčbě lokálně pokročilého karcinomu rekta. Podle výsledků se zdá být procento pCR vyšší než u studií s antiEGFR terapií (64–66). Expresi VEGF v endobiopsii před předoperační radioterapií karcinomu rekta ve vztahu k účinnosti radioterapie na primární nádor hodnotila studie 59 pacientů. Průměrná exprese VEGF byla u karcinomů neodpovídajících na radioterapii statisticky významně větší než u karcinomů, u nichž bylo dosaženo pCR

($p = 0,035$). U téměř poloviny všech karcinomů, u kterých bylo dosaženo pCR radioterapií, byla exprese VEGF $\leq 10\%$. Podle výsledků této studie může být imunohistochemické vyšetření VEGF v endobiopsii před předoperační radioterapií užitečným markerem, který může predikovat odpověď karcinomu rekta na předoperační ozáření s možným využitím bevacizumabu (3, 67).

Literatura

1. Doleželová-Horová H, Ondrová B, Šlampa P, et al. Karcinom konečniku s. 153–162. In: Šlampa P, Petera J, et al. Radiační onkologie. Nakladatelství Galén Praha; Nakladatelství Karolinum Praha; 2007; 1: 457.
2. Kocáková I, Soumarová R. Chemoradioterapie karcinomu konečniku s 62–72. In: Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I et al. Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Nakladatelství Galén 2005: 167.
3. Dvořák J, Richter I, Buka D, et al. Chemoradioterapie lokálně pokročilých karcinomů rekta. Kolorektální karcinom 2013, Farmakoterapie suppl. 2013: 42–46.
4. Gray R, Hills R, Stowe R, et al. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systemic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. Lancet 2001; 358: 1291–1304.
5. Šlampa P, Lovas P. Současný pohled na chemoradioterapii karcinomu rekta. Kolorektální karcinom 2009, Farmakoterapie suppl. 2009: 44–49.
6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1731–1740.
7. 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.
8. Šlampa P, Lovas P, Lovasová Z, et al. Karcinomy konečniku s 70–78. In: Šlampa P a kol.: Radiační onkologie v praxi. Masarykův onkologický ústav Brno; 2011; 3: 319.
9. De Caluwé L, van Nieuwenhove Y, Ceelen WP, et al. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2: CD006041
10. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006; 355: 1114–1123.
11. Bouliis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, et al. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the european Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Group. Cancer 1984; 53: 1811–1818.
12. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. N Engl J Med 2006; 355: 1114–1123 Erratum in: N Engl J Med 2007; 357: 728.
13. 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.
14. 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.
15. MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. Radiology 2007; 243: 132–139.
16. Glimelius B, Tiret E, Arnold D. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2013; 24(Suppl 6): vi81–vi88.
17. Rödel 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/AIO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 679–687.

18. 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.

19. Chan AK, Wong A, Jenken D, et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 665–677.

20. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1590–1598.

21. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, et al. Timing of rectal cancer response to chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg* 2011; 254: 97–102.

22. Smith KD, Tan D, Das P, et al. Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathological complete response to preoperative chemoradiation. *Ann Surg* 2010; 251: 261–264.

23. Hartley A, Ho KF, McConkey C, et al. Pathological complete response following preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005; 78: 934–938.

24. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response rate to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Brit J of Surg* 2012; 99: 918–928.

25. Pucciarelli S, Troppan P, Friso ML, et al. Complete pathological response following preoperative chemoradiation therapy for middle to Lower rectal cancer is not a prognostic factor a better outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1998–1807.

26. Capirci C, Valentini V, Cionini L, et al. Prognostic value of pathological complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 99–107.

27. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcomes 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.

28. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240: 711–717.

29. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Patterns of silure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointes Sur* 2006; 10: 1319–1328.

30. Smith JJ, Chow OS, Eaton A, et al. Organ preservativ in patiens with rectal cancer with clinical complete response after neoadjuvant therapy. 2015 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 509.

31. Sloothaak DAM, Geijsen DE, van Leersum NJ, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and Surgery for rectal cancer. *Brit J of Surg* 2013; 100: 933–939.

32. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and Surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing Surgery for rectal cancer: the Lyon R90–01 randomized trial. *J clin Oncol* 1999; 17: 2396.

33. Lim SB, Choi HS, Jeong SY, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg* 2008; 248: 243–251.

34. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 2009; 250: 582–589.

35. Huntington CR, Boselli D, Hill JS, et al. Optimal timing of surgical resection after radiation therapy in locally advanced rectal adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Database (NCDB). 2015 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 510.

36. 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.

37. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al. Swedisch Rectal cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644–5650.

38. 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: 6386–6346.

39. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12 year follow-up of multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2012; 12: 575–582.

40. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ. For the MERCURY study group et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance pating can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, european study that recruited consecutive patiens with rectal cancer. *Ann Surg* 2011; 253: 711–719.

41. Mathis KL, Larson DW, Dozois EJ, et al. Outcomes following surgery without radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 137–143.

42. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practise Guidelines in Oncology. Vers.2.2015.

43. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance staging defined poor risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 668–674.

44. Fernandet-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imagingdefined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 859–865.

45. Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the managed of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 513–519.

46. Dvořák J, Veselý P, Tomšová M, et al. Retrospektivní studie k vyhodnocení výsledků léčby a určení prognostických faktorů u nemocných ozařovaných pro adenokarcinom rekta. *Klin Onkol* 2006; 19: 187–194.

47. Baumann M, Grégoire V. Molecular-targeted agents for enhancing tumour response, s. 287–300. In: Joiner M, van der Kogel A: Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London, Edward Arnold, 2009: 375.

48. Steele RJ, Kelly P, Ellul B, et al. Epidermal growth factor receptor expression in colorectal cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 1352–1354.

49. Mayer A, Takimoto M, Fritz E, et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and MDR gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 2454–2460.

50. Khorana AA, Ryan CK, Cox C, et al. Vascular endothelial growth factor, CD68, and epidermal growth factor receptor expression and survival in patients with stage II and stage III colon carcinoma: a role for the host response in prognosis. *Cancer* 2003; 97: 960–968.

51. Azria D, Bibeau F, Barbier N, et al. Prognostic impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression on loco-regional recurrence after preoperative radiotherapy in rectal cancer. *BMC Cancer* 2005; 5: 62.

52. Shengjin L, Jae-Sung K, Jin-man K, et al. Epidermal growth factor receptor as a prognostic factor in locally advanced re-

ctal-cancer patiens treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 705–712.

53. Giral J, de las Heras M, Cerezo L, et al. The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 74: 101–108.

54. Kopp R, Rothbauer E, Ruge M, et al. Clinical implications of the EGF receptor ligand system for tumour progression and survival in gastrointestinal carcinomas: evidence for new therapeutic options. *Recent Results Cancer Res* 2003; 162: 115–132.

55. Li S, Kim JS, Kim JM, et al. Epidermal growth factor receptor as a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patiens treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1019–1028.

56. Kim JS, Kim JM, Li S, et al. Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumour downstaging in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 195–200.

57. Bertolini F, Bengala C, Losi L, et al. Prognostic and predictive value of baseline and post-treatment molecular marker expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1455–1468.

58. Zlobec I, Vuong T, Compton CC, et al. Combined analysis of VEGF and EGFR predicts complete tumour response in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *Br J Cancer* 2008; 98: 450–456.

59. Richter I, Dvořák J, Bartoš J. Neoadjuvatní chemoradiotherapie karcinomu rekta v kombinaci s inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor. *Klin Onkol* 2014; 27: 166–172.

60. Dvořák J, Sitorová V, Ryška A, et al. The prognostic significance of changes of tumour epidermal growth factor receptor expression after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. *Strahlenther Onkol* 2012; 10: 145–147.

61. Richter I, Dvořák J, Blüml A, et al. Vliv předoperační chemoradiotherapie na změnu exprese receptoru pro epidermální růstový faktor u pacientů léčených předoperační chemoradioterapií pro lokálně pokročilý karcinom rekta. *Klin Onkol* 2014; 27: 361–366.

62. Richter I, Dvořák J, Blüml A, et al. The prognostic significance of tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) expression change after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. *Contemp Oncol* 2015; 19: 48–53.

63. Mishani E, Abourbeh G. Cancer molecular imaging: radionuclide-based biomarkers of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Curr Top Med Chem* 2007; 7: 1755–1772.

64. Šlampa P. Předoperační chemoradiotherapie v kombinaci s bevacizumabem u karcinomu konečniku. *Klin Onkol* 2011; 24: 338–342.

65. Resch G, De vries A, Ofner D, et al. Preoperative treatment with capecitabine, bevacizumab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer – a two stage phase II clinical trial. *Radiother Oncol* 2012; 102: 10–13.

66. Dipetrillo T, Pricolo V, Lagares-Garcia J, et al. Neoadjuvant bevacizumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiation for rectal cancer. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:124–129.

67. Zlobec I, Steele R, Compton CC. VEGF as predictive marker of rectal tumor response to preoperative radiotherapy. *Cancer* 2005; 104: 2517–2521.

Článek doručen redakci: 26. 5. 2015

Článek přijat k publikaci: 23. 6. 2015

MUDr. Igor Richter, Ph.D.

Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec a.s.
Husova 357/10, 460 63 Liberec I – Staré Město
Igor.Richter@seznam.cz