

Neoadjuvantní léčba u karcinomu rekta

Monika Blažková

Interní hematologická a onkologická klinika, Brno

Karcinom colon a rekta obsazuje přední příčky výskytu nádorů v dospělém věku. 60 % nádorů rekta se nachází v klinickém stadiu 1, 2 nebo 3. Bohužel 40 % tumorů je diagnostikováno v klinickém stadiu IV. Přístup k léčbě karcinomů rekta je multimodální. Podílí se na ní chirurg, endoskopista, radiační a klinický onkolog a radiolog. Zahrnuje jak léčbu systémovou, tak lokální, vč. radioterapie. Při onemocnění ve stadiu T3, zejména v přítomnosti uzlinového postižení, se s úspěchem využívá neoadjuvantního přístupu (1). Cíle neoadjuvantní léčby jsou dva: downstaging a downsizing a snížení rizika recidivy.

Klíčová slova: neoadjuvance, lokálně pokročilý karcinom rekta, radioterapie.

Neoadjuvant therapy in rectal cancer

Colon and rectal cancers rank highest among adult tumors. Sixty percent of rectal tumors are stage 1, 2, and 3. Unfortunately, 40 % are diagnosed in clinical stage IV. The approach to the treatment of rectal cancer is multimodal. It involves a surgeon, endoscopist, radiation and clinical oncologist, and radiologist. It includes both systemic and local treatment, including radiotherapy. A neoadjuvant approach is used in stage T3 disease, especially in the presence of nodal involvement. The goals of neoadjuvant treatment are twofold: downstaging and reducing the risk of recurrence.

Key words: neoadjuvancy, locally advanced rectal cancer, radiotherapy.

Úvod

Léčba karcinomů rekta je didakticky řazena k léčbě karcinomu tlustého střeva pod společné označení kolorektální karcinom. Diagnostika a léčebné postupy jsou však rozdílné. Nezbytnou součástí diagnostiky karcinomu rekta je provedení endoskopie – kolonoskopie, resp. rektoskopie s odběrem histologického materiálu. K posouzení hloubky invaze infiltrace a postižení regionálních uzlin je nezbytné provedení endosonografie (EUS) a magnetické rezonance (MRI) pánve. MRI pánve hraje klíčovou roli v posouzení hloubky infiltrace stěny. Na základě vzdálenosti infiltrace od anu (měřeno ano-rektoskopem) rozlišujeme postižení dolního rekta (méně než 5 cm), středního (5–10 cm) a horního rekta (více než 10 cm od anu) (2). Jedním ze zásadních rozdílů oproti nádorům střeva je uložení konečníku. Konečník je ze 2/3 uložen infraperitoneálně a má velmi těsný vztah k okolním strukturám. To zvyšuje riziko lokální recidivy, které

je u II. klinického stadia 20–30%. U III. klinického stadia je to již 50% (1). Významnou roli pro riziko recidivy choroby hraje také přítomnost či absence prognostických faktorů. Mezi nejdůležitější patří klinické stadium v době diagnózy, cirkulární resekční linie, perforace, věk pacienta, hodnota CEA před zahájením léčby, a dále ze strany nádoru přítomnost vaskulární/lymfatické invaze, perineurální invaze, stupeň diferenciace a tumor cell budding (pučení skupin nádorových buněk v invazivní nádorové frontě). Z molekulárního profilu je to dále stav KRAS, MSI a BRAF (3, 4).

Léčebné strategie

Základní léčebnou modalitou terapie nádorů konečníku je léčba chirurgická. Jedná se o technicky náročné operace, které je nezbytné soustředit do specializovaných center. Uložení konečníku v úzké pávni a jeho těsný vztah k okolním strukturám chirurgovi ztěžuje přístup a přehlednost

operačního terénu. Hlavními parametry úspěchu operace jsou radikalita výkonu a zachování kvality života pacienta. Konečník zodpovídá za velmi komplexní mechanismus udržení stolice. Zásadní podmínkou k minimalizaci rizika lokální recidivy je odstranění nádoru s dostatečným negativním okrajem. Pro svou vysokou zátěž lokálními recidivami byly hledány postupy se snahou o zachování funkce svěrače, ale možností odstranění celého tumoru s maximálním snížením rizika jeho lokální recidivy. Neoadjuvantní léčba je indikována zejména u pokročilých stadií T a v případech výskytu uzlinových metastáz u nádorů infraperitoneální části rekta (3). U nádorů orálního rekta je neoadjuvance indikována méně často (2). V případech rizika rozvoje náhlé příhody břišní (obstrukce, stenotizace, perforace...) je ke zvážení založení protektivní ileostomie. Profit z předoperačního ozáření je dán také radiobiologií. Neoperovaná, dobře prokrvená tkáň nádoru je v rámci kyslíkového efektu senzitivnější k radio-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Monika Blažková, Blazkova.Monika2@fnbrno.cz

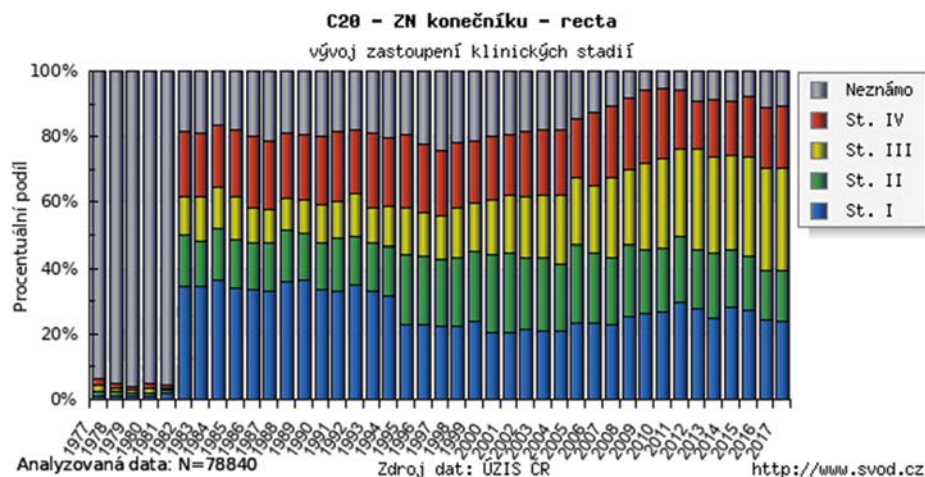
Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(6): 268–270

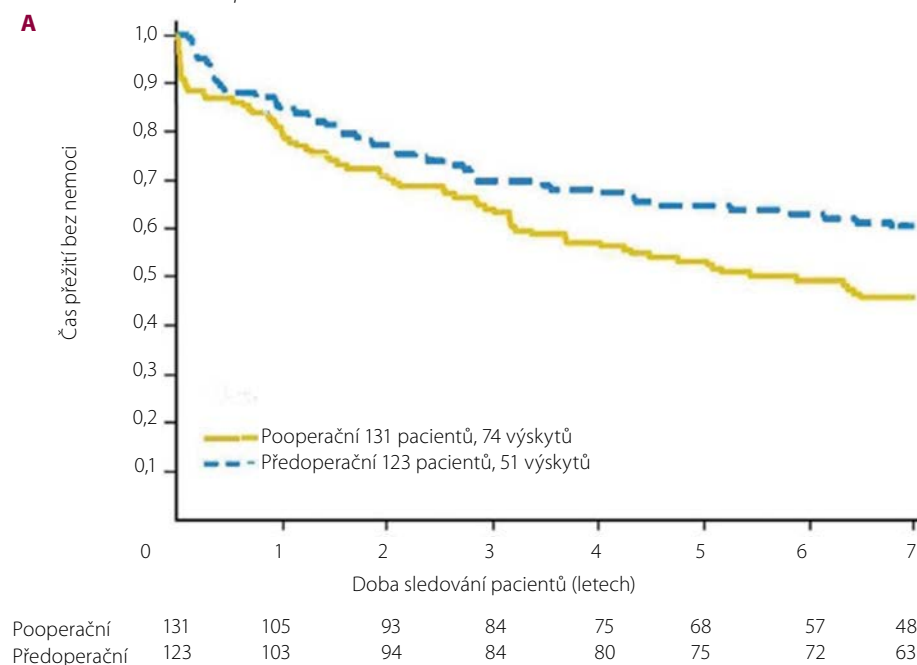
Článek přijat redakcí: 2. 11. 2020

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2020

Obr. 1. Incidence ZN konečnicku



Obr. 2. Studie NSABP – počet recidiv



terapii. Po resekci konečnicku se mění anatomické poměry v dutině břišní a přesuny střevních kliček, které také mohou ztěžovat plánování RT a zvyšovat riziko nechtěného ozáření kliček.

Neoadjuvantní léčba

Mezi první studie zaměřené na otázku benefitu neoadjuvance ke snížení rizika patří studie NSABP R-03. Ta probíhala v letech 1993 a 1996 a srovnávala neoadjuvantní chemoradioterapii (CHTRT) a adjuvantní CHTRT u lokálně pokročilého karcinomu konečnicku. Pacienti s klinickým stadiem T3 nebo T4 byli náhodně přiřazeni k předoperační, nebo pooperační chemoradioterapii (3). Radioterapie o dávce 45 Gy + 5,4 Gy boost na lůžko byla doplněna bolusovými 5-FU a LV3. Na předoperační CHTRT navazovala operace do 8 týdnů od ukončení. Pooperační léč-

ba byla zahájena do 4 týdnů od operace. Primárním cílem studie bylo přežití bez onemocnění (DFS) a celkové přežití (OS). Zařazeno bylo náhodně 254 pacientů. V rameni s předoperační léčbou bylo 123 pacientů. Pooperační léčbu podstupovalo 131 pacientů (3). Pacienti byli sledováni v délce více jak 8 let. Pětiletý DFS činil 64,7% vs. 53,4% u pooperačních pacientů. Pětiletý OS činil 74,5% vs. 65,6% u pooperačních pacientů. Úplné patologické odpovědi bylo dosaženo u 15% pacientů s předoperační léčbou a u žádného z těchto 15% nedošlo k lokální recidivě tumoru. Tedy studie jasně ukazuje zlepšení DFS i OS u pacientů s karcinomem konečnicku léčených předoperační léčbou (3).

Další důkaz o prospěchu neoadjuvance pro snížení rizika lokální recidivy podala německá studie z roku 2004 CAO/ARO/AIO-94, která ukázala

výrazné zlepšení lokální kontroly nemoci (4). Do studie bylo zahrnuto přes 800 pacientů s karcinomem konečnicku ve stadiu II a III. Primární cíl studie byl 5letý OS. Sekundárním cílem byla doba do relapsu a celkové přežití. Ze 799 vhodných pacientů bylo 404 náhodně zařazeno do předoperačního a 395 do pooperačního CRT. Akutní toxicita grade 3 a 4 bylo možné pozorovat u 40% pacientů s pooperační léčbou, ale pouze u 24% pacientů s předoperační léčbou. OS po 10 letech bylo srovnatelné – 59,6% vs. 59,9%. Výskyt relapsů v průběhu 10 let byl příznivější pro podání předoperační léčby, tedy 7,1% vs. 10,1% a nebyly zjištěny žádné významné rozdíly pro 10letý kumulativní výskyt vzdálených metastáz (4).

Otázkou přidání chemoterapie k neoadjuvantní radioterapii se zabývala studie FFCD 9203. Ta rozdělila přes 750 pacientů do dvou ramen. Rameno s neoadjuvantní radioterapií (RT) a druhé s RT potenciovanou chemoterapií (CHT). I zde výsledky jednoznačně svědčí pro výhodu kombinace CHRT, a to jak v počtu kompletních patologických remisí (11,4% vs. 3,6%), tak v počtu snížení výskytu lokálních recidiv (16% vs. 8,1%). Akutní toxicita 3. a 4. stupně byla však výrazně vyšší u léčby kombinující obě modalit (14,6% vs. 2,7%) (5).

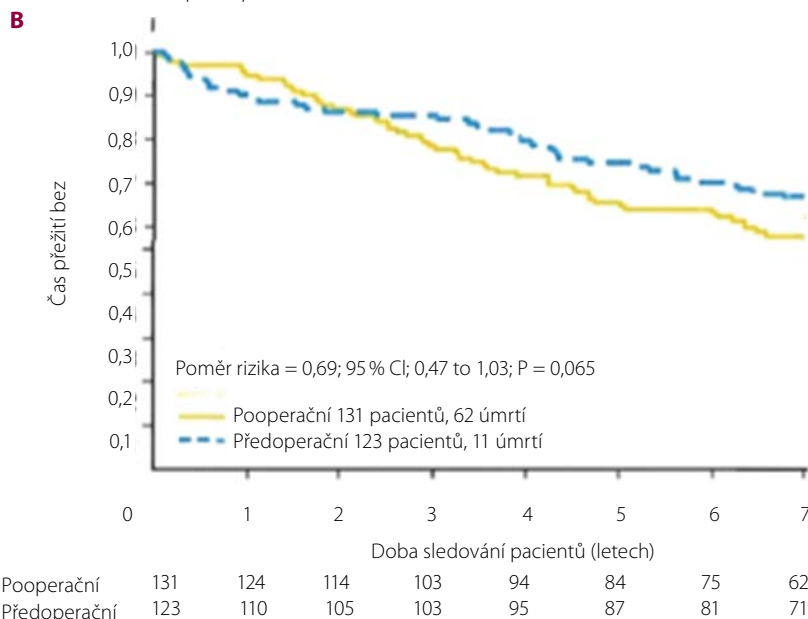
Otázkou, zda je potenciace RT „pouze“ 5-FU dostatečná, se zabývaly studie ACCORD12/0405 a STAR-01. ACCORD12 testoval přidání oxaliplatinu ke kapecitabinu. Ve studii STAR-01 byl studován efekt přidání oxaliplatinu k 5-FU. Ani jedna však benefit na straně oxaliplatinu neprokázala (6, 7).

V roce 2012 byla v Lancet Oncology zveřejněna studie prof. Hofheinz (NCT015000993), který zkoumal otázku bezpečnosti a účinnosti capecitabinu versus fluorouracilu u lokálně pokročilého karcinomu (8). Studie začala probíhat v roce 2002. Zařazeno do ní bylo 400 pacientů s karcinomem konečnicku ve stadiu II–III. Capecitabin neprokázal horší výsledky ve smyslu 5letého přežití (75% vs. 66%), stejně tak výskyt lokálních recidiv byl bez rozdílu (6% vs. 7%). Z nežádoucích účinků se u capecitabinu výrazně častěji objevoval Hand – foot syndrom (31% vs. 2%), u 5-FU leukopenie (25% vs. 35%). Tedy byla prokázána non inferiorita capecitabinu, která je svoji komfortní perorální formou pacientem, který lépe tolerován (8).

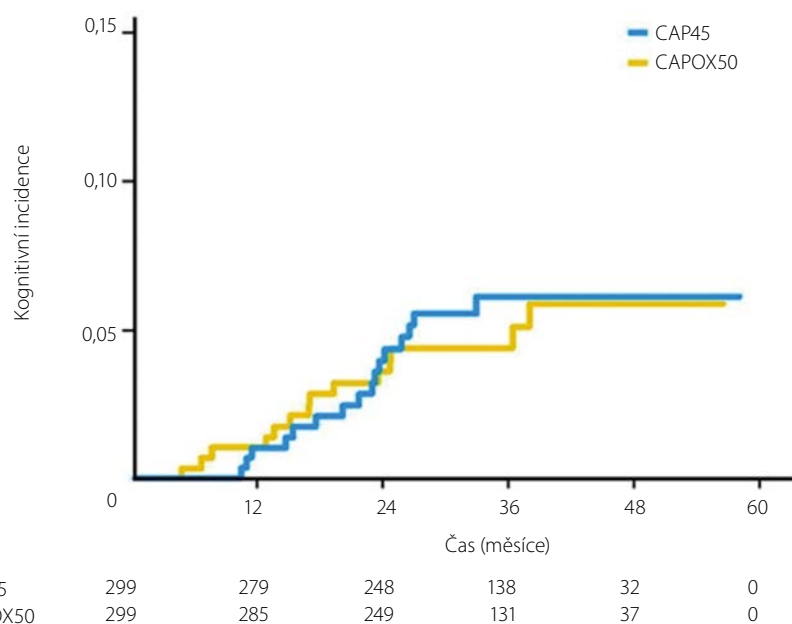
Současné platné postupy

V současnosti je možné využít dva přístupy radioterapie: krátký protokol nebo dlouhý. Krátkodobé ozáření, neboli akcelerovaný

Obr. 3. Studie NSABP – počet přežití



Obr. 4. Studie ACCORD 12 – 3letá lokální recidiva



režim radioterapie, je indikováno u vybraných pacientů. Je tvořeno dávkou 20–25 Gy.

Aplikováno je 5 Gy v jedné frakci po dobu 4–5 dnů. Nejsou vhodné u hraničně operabilních

pacientů protože nelze očekávat downstaging (10). Předpokládanou výhodou akcelerovaného režimu je redukce možnosti pooperační diseminace (10). Operace zpravidla následuje do 3 dnů od poslední dávky. Tyto režimy jsou využívány zejména u pacientů polymorbidních. Teoretickou nevýhodou akcelerované chemoterapie je vyšší riziko vzniku pozdních ireverzibilních změn orgánů v oblasti pánve (12). Druhým, více využívaným přístupem, je tzv. dlouhodobá konkomitantní radiochemoterapie, kdy je po dobu 25 dnů aplikováno celkově 45–50 Gy doprovázené konkomitantní CHT. Ta je volena buď jako kontinuální (denní) podávání kapecitabinu v dávce 825 mg/m², jako kontinuální (i. v.) podávání 5-FU či jako bolusové podávání 5-FU doplněné o leukovorin (11). Chirurgická léčba následuje u toho přístupu za 8–12 týdnů. Tedy po odeznění akutní toxicity a zároveň po nastoupení plného účinku proběhlé RT. Dlouhodobá radiochemoterapie je indikována především s cílem downsizing a downstaging nádoru. Pacienty, kteří neodpoví na léčbu RT, označujeme jako nonrespondéry. Jaký model neoadjuvantního přístupu zvolit je vždy na rozhodnutí multiborové komise. Není jednoznačně definováno ani jaká stadia karcinomu konečníku a která předoperační léčba se má provádět. Obecná shoda ale je, že z neoadjuvantní léčby budou profitovat pacienti s nádory lokálně pokročilými, tedy T4, a část nádorů T3 a zejména nádory postihující uzliny, tedy N1, a to i při nízkém lokálním stadiu T2. Dalším smyslem neoadjuvantní chemoradioterapie je umožnit chirurgovi dosáhnout negativní chirurgický cirkumferenční laterální okraj při následné totální mezorektální exsici a maximálně tak snížit riziko recidivy zhoubné choroby.

LITERATURA

1. Neoadjuvantní onkologická léčba karcinomu rekta – soubor Fakultní nemocnice v Motole » Linkos.cz. Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně » Linkos.cz [online]. Copyright © 2020 ČOS ČLS JEP [cit. 20.10.2020]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/neoajuvantni-onkologicka-lecba-karcinomu-rekta-soubor-fakultni-nemocnice-v-moto/>.
2. Petruželka L, et al. Kolorektální karcinom. Praha: Farmakon press, 2002: 73–85.
3. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, Kahlenberg MS, Baez-Diaz L, Ursiny CS, Petrelli NJ, Wolmark N. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum:

- NSABP R-03 J Clin Oncol. 2009; 27(31): 5124–30. doi: 10.1200/JCO.2009.22.0467. Epub 2009 Sep 21.
4. 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.
5. Methy N. Surrogate end points for all survival and local control in neoadjuvant rectal cancer trials: statistical evaluation based on the FFCD 9203 trial Annals of Oncology 2010; 21(3): P518–524.
6. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin Ch, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Seitz JF, Bede-

- nne L, Juzyna B. Thierry Conroy Affiliations expand, Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer, PMID: 23109696, DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8771.
7. Aschele C, Lonardi S, Cionini L, Pinto C, Cordio SS, Rosati G. Final results of STAR-01: a randomized phase III trial comparing preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer.
8. Hofheinz. The Lancet Oncology, 2012; 13(6): 579–588.
9. Šlampa P, et al. Radiační onkologie v praxi. Brno: MOÚ, 2011; 3563: 72–75.
10. NCCN guidelines, Rectal cancer.
11. SVOD Report. SVOD [online]. Dostupné z: <https://svod.cz/report.php?diag=C18>.