

## Výsledky 4-letého sledování po neoadjuvantní chemoradioterapii s kapecitabinem u lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta.

Kocák I., Kocáková I., Špelda S., Šlampa P., Šefr R., Garajová I, Vyzula R.

*Masarykův onkologický ústav, Brno*

### Úvod

Česká republika zaujímá celosvětové prvenství v incidenci nádorů konečnicku. Moderní léčba spočívá v multidisciplinárním přístupu. V případě absence vzdálených metastáz je radikální operace stále nejdůležitějším způsobem léčby rektálního karcinomu. Cílem je dokonalé odstranění patrného nádoru (dosažení R0 resekce). Lokoregionální recidiva onemocnění a vzdálená diseminace vzniká zejména u pacientů s negativními prognostickými parametry jako jsou: extramurální penetrace nádoru, přítomnost metastáz v regionálních lymfatických uzlinách, nádory s nižším stupněm diferenciacie (grade), venózní nebo lymfatická invaze, nedostatečná vzdálenost resekční linie od tumoru.

Randomizované klinické studie prokázaly, že pooperační radioterapie (RT) a chemoterapie (CHT) s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-fluorouracilu (5-FU) u stadia II a III (pT3, T4 nebo pN+) vede k významnému snížení incidence lokálních recidiv, vzdálené diseminace a zlepšení přežití.

Na přelomu tisíciletí dochází k zásadní změně v léčebné strategii lokálně pokročilých karcinomů rekta zaváděním konkomi-tantní aplikace předoperační radioterapie s cytotoxickými látkami s cílem zvýšení procenta R0 resekcí a snížení počtu mutilujících abdominoperineálních resekcí konečnicku. V rámci klinických studií se vyhodnocuje radiosenzibilizační potenciál a tolerance různých cytostatik – UFT, raltitrexedu, irinotekanu a oxalipatinu. Nejčastěji používaným radiosenzibilizátorem v této indikaci však nadále zůstává 5-FU v bolusovém nebo kontinuálním podání. Chirurgický zákrok se doporučuje provést za 4-6 týdnů od ukončení neoadjuvantní kombinované léčby, kdy se plně projeví její účinek, odezní akutní změny po ozáření, ještě se neprojeví chronické změny normálních tkání po ozáření a dochází k maximální regresi nádoru.

**KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM****Materiál a metody**

Na našem pracovišti zařazení neoadjuvantní chemoradioterapie do léčebného algoritmu lokálně pokročilého karcinomu konečnicku vycházelo ze snahy o zvýšení počtu kurativních (R0) resekcí a zvýšení počtu sfinkter šetřících operací zmenšením primárního nádoru. Jako radiosenzitizér, s prokázaným příznivým bezpečnostním profilem, byl zvolen kapecitabin (XELODAr) preferenčně aktivovaný na 5-FU v nádoru enzymem thymidin fosforyláza (TP).

Primárním cílem naší práce bylo vyhodnocení míry patologických kompletních remisí (pCR), sekundárním cílem pak vyhodnocení efektivity režimu (objektivní odpovědi), stanovení počtu sfinkter šetřících operací a vyhodnocení toxicity konkomitantní léčby. V rámci dlouhodobého sledování pak vyhodnocení celkového přežití, frekvence lokálních recidiv a vzdálených metastáz. Monitorování biomarkerů fluoropyrimidinového metabolismu (TP, DPD, TS) v nádoru a v okolní intaktní sliznici v průběhu konkomitantní léčby mělo zhodnotit, zda dochází ke změnám jejich aktivity a zda mohou do budoucnosti posloužit jako prediktivní ukazatelé odpovědi nádoru na podávaný kapecitabin.

*Vstupní kritéria zařazení do léčebného protokolu:*

- histologicky verifikovaný adenokarcinom rekta
- lokálně pokročilé onemocnění (podle rektální endosonografie klinické stadium cT3, cT4, event. N+, případně fixovaný, primárně inoperabilní nádor)
- vyloučení vzdálené diseminace
- věk 18-75 let
- ECOG performance status: 0-2
- normální hematologické a biochemické parametry
- předpoklad spolupráce pacienta
- podpis informovaného souhlasu

**Léčebné schéma***předoperační chemoradioterapie*

Kapecitabin byl podáván v dávce 825 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně, přičemž první dávka 2 hodiny před radioterapií, druhá dávka za 12 hodin po dávce první, kontinuálně po celou dobu RT, 38 dnů. Radioterapie byla aplikována standardní frakcionací 5x1,8 Gy/týden do dávky 45 Gy na oblast malé pánve. Pak následovalo doozáření objemu nádoru 3x1,8 Gy do celkové dávky 50,4 Gy. Přibližná doba celkové RT byla 5,5 týdne.

*chirurgický zákrok*

Byl prováděn za 4-6 týdnů od ukončení neoadjuvantní kombinované léčby.

*adjuvantní chemoterapie*

Byla indikována v případě průkazu ypT3-4 nebo ypN+. Léčba se skládala z podání 4 cyklů kapecitabinu (XELODAr) v dávce 1250 mg/m<sup>2</sup> 2x denně, den 1-14, interval 21 dnů.

**Charakteristika pacientů a léčebné výsledky**

- Do protokolu klinického sledování bylo od října 2001 do prosince 2004 zařazeno 77 pacientů, medián věku 59 let (rozmezí 33-76). Bližší charakteristika souboru je uvedena v tabulce č. 1.
- Radikální chirurgický výkon byl proveden u 74 pacientů (97%). 2 pacienti s klinicky verifikovanou kompletní remisí nádoru nebyli operováni a jsou dosud bez známk relapsu onemocnění.
- Radikální chirurgický zákrok (R0 resekce) byl proveden u 71 pacientů (96%), neradikální operaci podstoupili 3 pacienti. U jedné pacientky pro komorbidity byla provedena jen lokální excize tumoru, u dvou pacientů byl patologem popsán v resekatu pozitivní resekcí okraj.

Tabulka č. 1: Charakteristika pacientů, výsledky 4-letého sledování

Parametr	Počet pacientů, N		%
Muži/Ženy	56/21		73/27
Medián věku, roky (rozmezí)		59 (33-76)	
Pacienti po operaci tumoru, N	74		97
Medián sledování, měsíce, (rozmezí)		48 (28-71)	
Výskyt recidiv			
Lokální recidivy	3		4
Vzdálené metastázy	16		21
Duplicitní nádory	2		4
Medián TTP, měsíce (rozmezí)		21 (8-58)	
Počet úmrtí, příčiny:	7		9
Relaps nádoru	5		6
Chirurgická komplikace	1		1
Infarkt myokardu	1		1
Přežití, (rozmezí, měsíce)		16-35	

**KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM**

- U 13 pacientů (18%) byla po chemoradioterapii konstatována patologická kompletní remise (pCR), mikroskopické reziduum nádoru s přítomností ojedinělé viabilní nádorové buňky (ypR1) bylo popsáno u 10 pacientů (14%).
- Adjuvantní chemoterapie byla podávána 27 nemocným (36%) s nádorem ypT3-4 nebo ypN+.
- Toxicita byla přijatelná. Grade 3 nebo 4 leukopenie se vyskytla u 2 pacientů (3%), neutropenie u 3 (4%), trombocytopenie u 1 (1%) a anemie u 1 léčeného (1%). V souboru nebyl zaznamenán u žádného pacienta hand-foot syndrom stupně 3 nebo 4. Průjem byl u 3 pacientů (4%), radiační dermatitida u 9 pacientů (12%).
- Z celkového počtu zařazených pacientů dosud zemřelo 7 osob (9%). 5 pacientů (6%) v souvislosti s relapsem onkologického onemocnění, 1 pacient v pooperačním období pro komplikace související s chirurgickou léčbou, 1 pacient pro infarkt myokardu.
- Při mediánu sledování 48 měsíců (rozmezí 28-71 měsíců) žije 93% pacientů.
- Lokální relaps se vyskytl u 3 pacientů (4%), vzdálené metastázy u 16 pacientů (21%).
- Medián času do progresu byl 21 měsíců (rozmezí 8-58 měsíců).

**Závěr**

V naší práci jsme prokázali, že kapecitabin v neoadjuvantním podání s radioterapií u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta má příznivý bezpečnostní profil. Tato kombinace prokázala vysoké procento patologických kompletních remisí a sfinkter šetřících operací rekta. Při mediánu sledování 48 měsíců byla prokázána nízká incidence lokálních recidiv (4%) a vzdálených metastáz (21%).

Tato data jsou konzistentní s daty studie CAO/ARO/AIO-94, která prokázala superioritu neoadjuvantní chemoradioterapie v porovnání s adjuvantní kombinovanou léčbou.

Retrospektivní analýza 542 pacientů léčených v neoadjuvantní indikaci pro pokročilý karcinom rekta konkomitantní radioterapií s kontinuálním 5-FU nebo kapecitabinem prokázala vyšší terapeutický účinek a lepší bezpečnostní profil pro kapecitabin.

Publikované studie fáze I/II s neoadjuvantní radioterapií v kombinaci s kapecitabinem prokázaly obdobné výsledky jako námi uváděná data. Léčba byla obecně velice dobře pacienty tolerována, nebyla dokumentována toxicita G4. Procento pCR se pohybovalo v rozmezí 9-24%.

Předoperační chemoradioterapie vytváří příznivější podmínky pro svěrač šetřící radikální chirurgický výkon i při nížce uložených, lokálně pokročilých karcinomech konečníku s dobrými funkčními výsledky.

Vysoká protinádorová účinnost kapecitabinu a příznivý bezpečnostní profil představuje potenciál pro nahrazení dosud standardně užívaného radiosenzitizéru 5-FU v indikaci předoperační chemoradioterapie u lokálně pokročilého Ca rekta. (1-6)

**Literatura**

1. Lin EH, Skibber J, Delcos M, Eng C, Christopher C, Brown T et al (2005) A phase II study of capecitabine and concomitant boost radiotherapy (XRT) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC). Proc Am Soc Clin Oncol 23:26(Abstract 3593)
2. Kocakova I, Svoboda M, Klocova K et al (2004) Combined therapy of locally advanced rectal adenocarcinoma with capecitabine and concurrent radiotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 23:299(Abstract 3720)
3. De Paoli A, Chiara S, Luppi G et al (2004) A phase II study of capecitabine (CAP) and pre-operative radiation therapy (RT) in resectable, locally advanced rectal cancer (LARC). Proc Am Soc Clin Oncol 23:255(Abstract 3540)
4. Veerasarn V, Phromratanapongse P, Lorvidhaya V et al (2004) Preoperative capecitabine (X) chemoradiation is effective and well tolerated in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC): findings from a phase I dose escalation study. In: Proc ESTRO (Abstr 610)
5. Maricela A, Minea L et al (2006) Concomitant capecitabine and radiotherapy for elderly patients with rectal cancer. In: Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium (Abstract 357)
6. Marsh RD, Larson B et al (2006) phase II trial of neo-adjuvant capecitabine combined with hyperfractionated accelerated radiation therapy in locally advanced rectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium (Abstract 355)

*Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR/9076-4.*