MASARYKOVA UNIVERZITA BRNO
Lékařská fakulta

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

FARMAKOTERAPIE V KOMPLEXNÍ LÉČBĚ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

KOMENTOVANÝ SOUBOR PUBLIKACÍ

MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

Habilitační práce

2012

MASARYKOVA UNIVERZITA BRNO
Lékařská fakulta

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

FARMAKOTERAPIE V KOMPLEXNÍ LÉČBĚ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

KOMENTOVANÝ SOUBOR PUBLIKACÍ

MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

Habilitační práce

2012

Motto:

IT´S FAR MORE IMPORTANT TO KNOW WHAT PERSON THE DISEASE HAS THAN WHAT DISEASE THE PERSON HAS.

HIPPOCRATES

TUTO PRÁCI VĚNUJI

MÉMU BRATROVI BROŇKOVI HERZÁNOVI

IN PERPETUAM MEMORIAM

Obsah

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK 5

ÚVOD 6

LITERATURA 7

CHIRURGICKÁ LÉČBA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU 8

1.1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY 8

1.2 ROZDĚLENÍ CHIRURGICKÉ LÉČBY 8

1.2.1 Metody kurativní chirurgické léčby kolorektálního karcinomu 8

1.2.2 Metody paliativní chirurgické léčby kolorektálního karcinomu 9

1.2.3 Léčba metastatického onemocnění 10

1.3 SEZNAM LITERATURY 12

1.4 VLASTNÍ ZKUŠENOSTI A VYBRANÉ PUBLIKACE VZTAHUJÍCÍ SE K DANÉ PROBLEMATICE 12

PUBLIKACE AUTORKY 13

RADIAČNÍ LÉČBA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU 70

2.1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY 70

2.2 ROZDĚLENÍ RADIAČNÍ LÉČBY 71

2.2.1 Paliativní radioterapie u karcinomu konečníku 71

2.2.2 Adjuvantní radioterapie a radiochemoterapie u karcinomu konečníku 71

2.2.3 Neodjuvantní radioterapie a radiochemoterapie u karcinomu konečníku 71

2.3 SEZNAM LITERATURY 72

2.4 VLASTNÍ ZKUŠENOSTI A VYBRANÉ PUBLIKACE VZTAHUJÍCÍ SE K DANÉ PROBLEMATICE 72

PUBLIKACE AUTORKY 73

CYTOSTATICKÁ LÉČBA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU 153

3.1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY 153

3.1.1 TNM klasifikace 154

3.1.2 Hodnocení odpovědi nádoru na léčbu: WHO a RECIST kriteria 154

3.1.3 Stanovení délky trvání léčebné odpovědi – základní termíny 155

3.2 PALIATIVNÍ CHEMOTERAPIE 156

3.2.1 Fluoropyrimidiny jako základ systémové léčby kolorektálního karcinomu 156

3.2.2 Kombinace fluoropyrimidinů s irinotecanem nebo oxaliplatinou 157

3.2.3 Neoadjuvantní chemoterapie jaterních metastáz 158

3.3 ADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE U KARCINOMU COLON 160

3.4 CHEMORADIOTERAPIE U KARCINOMU KONEČNÍKU 160

3.4.1 Adjuvantní chemoterapie a chemoradioterapie u karcinomu rekta 160

3.4.2 Neodjuvantní chemoradioterapie u karcinomu rekta 161

3.3 SEZNAM LITERATURY 167

3.5 VLASTNÍ ZKUŠENOSTI A VYBRANÉ PUBLIKACE VZTAHUJÍCÍ SE K DANÉ PROBLEMATICE 169

PUBLIKACE AUTORKY 174

BIOLOGICKÁ LÉČBA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU 357
4.1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY 357
4.2 ROZDĚLENÍ BIOLOGICKÝCH LÁTEK, MECHANISMUS ÚČINKU 357
4.2.1 Látky cílené proti extracelulární doméně receptorů HER-1 357
4.2.2 Látky cílené proti VEGF a přenosu signálu 360
4.2.3 Kombinace látek cílených proti EGFR a VEGF receptoru 365
4.3 SEZNAM LITERATURY 365
4.4 VLASTNÍ ZKUŠENOSTI A VYBRANÉ PUBLIKACE VZTAHUJÍCÍ SE K DANÉ PROBLEMATICE 366
PUBLIKACE AUTORKY 368
SOUHRN PRO PRAXI 469
SUMMARY 473

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

APER	abdominoperianální amputace rekta
ADCC	buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity)
BSC	nejlepší podpůrná péče (Best Supportive Care)
CAPE	capecitabin
CEA	karcinoembryonální antigen
CI	interval spolehlivosti (Confidence Interval)
CR	kompletní odpověď (Complete Response)
CRC	kolorektální karcinom
CRM	cirkumferenční okraj
CRT	chemoradioterapie
CT	počítačová tomografie (Computed Tomography)
cN	rozsah postižení lymfatických uzlin určený zobrazovacími metodami
cT	rozsah nádoru určeného zobrazovacími metodami
CŽK	centrální žilní katetr
DFI	interval bez onemocnění (Disease Free Interval)
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DPD	dihydropyrimidin dehydrogenáza
DR	trvání odpovědi (Duration Response)
EGF	epidermální růstový faktor (Epidermal Growth Factor)
EGFR	receptor epidermálního růstového faktoru (Epidermal Growth Factor Receptor)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léků, USA (Food and Drug Administration)
FU	fluorouracil
FU/FA	fluorouracil/kyselina folinová (leucovorin)
FU/LV	fluorouracil/leucovorin
G	histopatologický stupeň diferenciace, grading
Gy	gray
HAR	vysoká přední resekce rekta (High Anterior Resection)
HFS	syndrom ruka-noha (Hand Foot Syndrom)
CHT	chemoterapie
IRI	irinotecan
IS	informovaný souhlas
KDO	komise pro digestivní onkologii
KH	klinické hodnocení
KOC	komplexní onkologické centrum
KS	klinická studie
LAR	nízká přední resekce rekta (Low Anterior Resection)
LARC	lokálně pokročilý karcinom rekta (Locally Advanced Rectal Cancer)
mCRC	metastatický kolorektální karcinom
MTS	metastáza
MonoAb	monoklonální protilátka
NMR	nukleární magnetická rezonance
N	stav regionálních mízních uzlin
NOR	Národní onkologický registr
ORR	souhrnně kompletní a parciální odpověď (Ojective Response)
OS	celková doba přežití (Overall Survival)
OXA	oxaliplatina
pCR	patologická kompletní odpověď
PD	progrese onemocnění (Progressive Disease)
PET	positronová emisní tomografie
PFS	přežití bez progrese onemocnění (Progression Free Survival)
pN	patologický stav regionálních mízních uzlin
PR	částečná odpověď (Partial Response)
pR1	mikroskopické reziduum nádoru v resekátu
PS	zhodnocení celkové fyzické aktivity nemocného, výkonnostní stav (Perfomance Status)
pT	patologicky hodnocený rozsah nádoru
pTNM	patologická klasifikace rozsahu nádoru
RNA	ribonukleová kyselina
R0	odstranění veškerého makroskopicky patrného nádoru dostatečně daleko do zdravé tkáně
R1	nedostatečná radikalita chirurgického výkonu (pozitivita resekčních okrajů a reziduum po resekci)
RECIST	hodnocení odpovědi nádoru na léčbu (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)
RFA	radiofrekvenční ablace
RT	radioterapie
SSS	operace zachovávající svěrač (Sphincter Saving Surgery)
TK	tyrosinkináza
TKI	inhibitory tyrosinkináz
TME	totální mezorektální excize
TP	thymidin fosfatáza
TRG	regrese nádoru po předoperační léčbě (Tumor Regression Grade)
TRUS	transrektální endosonografie konečníku
TS	thymidilát syntáza
TTP	doba do progrese (Time To Progression)
ypTNM	patologická klasifikace nádoru provedena po počáteční multimodální léčbě
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)
ZN	zhoubný novotvar

ÚVOD

Nádorová onemocnění jsou závažným celosvětovým problémem, Českou republiku nevyjímaje, stojí na druhém místě v příčinách úmrtí, hned za onemocněním srdce a cév. V roce 2020 se ve světové populaci očekává 20 milionů nových případů onkologických onemocnění a 12 milionů úmrtí.

Kolorektální karcinom (CRC) je v celosvětovém měřítku čtvrtým nejčastějším zhoubným novotvarem (ZN) u mužů a třetí nejčastější malignitou u žen. Roční incidence v roce 2008 dosahovala 436 000 případů s mortalitou 212 000 případů.

V České republice patří kolorektální karcinomy svou incidencí mezi nejčastější zhoubné nádory a alarmující je kontinuálně stoupající trend. V roce 2008 bylo zaznamenáno 78,7 nových případů na 100 tisíc obyvatel (8 236 nemocných), mortalita činila 41,2 na 100 tisíc obyvatel (4 313 úmrtí). Onemocnění tak představuje vážný zdravotní a sociálně-ekonomický problém.

Podle Mezinárodní klasifikace nemocí zahrnuje kolorektální karcinom tři diagnózy: C18 (ZN tlustého střeva), C19 (ZN rektosigmoidálního spojení) a C20 (ZN konečníku). Lokalizace nádoru má význam jednak z hlediska klinických příznaků, ale i uplatnění terapeutických modalit, především radioterapie.

Kolorektální karcinomy vznikají až v 85 % maligní transformací adenomatózních polypů a představují onemocnění biologicky i klinicky značně heterogenní. WHO klasifikace primárních karcinomů tlustého střeva a konečníku rozlišuje sedm histopatologických typů karcinomů, z nichž nejčastěji se jedná o tubulární adenokarcinomy (90 %), hlenotvorné karcinomy (8 %) a karcinomy z prstenčitých buněk (2 %). Vzácné jsou dlaždicobuněčné a adenoskvamózní karcinomy a skutečnou raritou pak karcinoidy, leiomyosarkomy a nehodgkinské lymfomy.

S prodlužující se délkou života se riziko vzniku nádoru zvyšuje, přičemž nejvyšší incidence onemocnění je pozorována ve věkové kategorii 70–80 let, hereditárně podmíněné formy karcinomu kolorekta vídáme v mladších věkových kategoriích (po 20. roce).

Pro volbu optimálního terapeutického postupu je zásadní určení histologického typu kolorektálního nádoru, znalost rozsahu onemocnění a v poslední době i stanovení různých molekulárních prediktivních faktorů. Moderně je na specializovaných pracovištích diagnostika doplněna také stanovením některých prediktorů účinnosti léčby jako je exprese receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), míra exprese enzymů metabolizujících fluoropyrimidinová cytostatika jako jsou thymidilát syntáza (TS), dihydropyrimidin dehydrogenáza (DPD) a thymidin fosfatáza (TP), případně vyšetřením chemorezistence nádoru v primokultuře MTT testem.

Po předoperační histologické verifikaci onemocnění následuje provedení základních předléčebných vyšetření, která klinickou pokročilost onemocnění vyjádří v tzv. cTNM klasifikaci. Mezi standard patří zobrazení plic, celého břicha a pánve počítačovou tomografií (CT) nebo nukleární magnetickou rezonancí (NMR), kolonoskopie, případně virtuální kolonoskopie, u nádorů konečníku transrektální endosonografie konečníku rotační sondou (TRUS), gynekologické a urologické vyšetření, vyšetření sérových nádorových markerů CEA a CA19–9 a případně funkční zobrazovací vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET). Klinický staging je pooperačně kompletizován v pTNM klasifikaci podrobným vyšetřením resekátu, k němuž patří kromě přesného typingu nádoru také stanovení jeho histologické diferenciace (gradingu), vyšetření lymfatických uzlin (N) v resekátu, ovšem také hranic radiálního i longitudiálního šíření nádoru, které by po radikálním výkonu měly být nádoru prosté.

Prognóza kolorektálního karcinomu a četnost lokálních recidiv u karcinomu rekta závisí na klinickém stadiu onemocnění v době stanovení diagnózy. Přibližně u 55 % pacientů je kolorektální karcinom v době diagnózy ve stadiu lokalizovaného onemocnění, klinického stadia I a II. U 25 % pacientů jsou diagnostikovány metastázy ve spádových lymfatických uzlinách, vzdálené metastázy (MTS) jsou přítomny v čase diagnózy asi u 25 % nemocných.

Pětileté přežití činí u CRC v průměru, bez zohlednění stadia onemocnění, 55 %–60 %. Prognóza se výrazně zhoršuje u lokálně pokročilých nádorů (pT3, pT4) a v případě uzlinových metastáz (pN+). Přibližně u poloviny nemocných

operovaných v časném stadiu dojde k vývoji vzdálených MTS. Hematogenní diseminací jsou nejčastěji postihnuty játra a plíce, časté je šíření do paraaortálních uzlin. Chirurgická léčba představuje nejstarší a stále základní metodu v terapeutickém algoritmu u kolorektálního karcinomu, má své nezastupitelné místo ve všech stadiích léčby onemocnění a to v přesné diagnostice, ale u lokalizovaných forem nádoru představuje základní kurativní techniku.

Aplikace adjuvantní chemoterapie (CHT) po operativním odstranění nádoru s cílem likvidovat tzv. zbytkovou populaci nádoru, respektivě klinicky nezjistitelné mikrometastázy je dle výsledků randomizovaných klinických studií jednoznačně indikována u kacinomu kolon stádia III, kde zvyšuje šanci na dlouhodobé přežití bez známek onemocnění přibližně o 30 % a u karcinomu konečníku stadia II a III, kde snižuje četnost vzdálených metastáz, zlepšuje pětileté přežití a v kombinaci s radioterapií (RT) snižuje i četnost lokálních recidiv.

Možnosti systémové léčby nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) se v posledních desetiletích významně rozšířily. Zavedení fluoropyrimidinů v 60. letech minulého století zásadně změnilo šanci nemocných s pokročilým nádorovým onemocněním na prodloužení přežití z 6 na 12 měsíců. Následovala desetiletí hledání zvýšení efektivity léčby v podobě různých kombinací, jak s jinými cytotoxickými látkami tak s biomodulátory. Dalším krokem vpřed byla nová cytostatika, zavedení irinotecanu (IRI), oxaliplatiny (OXA) a capecitabinu (CAPE) v tabletové formě do léčebné praxe.

Od roku 2005 máme k dispozici další vývojový stupeň léčby - bioterapii. Monoklonální protilátky bevacizumab, cetuximab a posléze panitumumab přinesly další rozšíření léčebných možností. Díky specifitě svého účinku patří k moderním a perspektivním způsobům léčby onkologických pacientů, zejména u nemocných s primárně neresekabilními metastázami, kdy účinná, tzv. konverzní léčba, umožňující provést downsizing s následnou R0 metastazektomií, dává až u 50 % nemocných šanci na pětileté přežití s dobrou kvalitou života.

Cílem předkládané práce je:

1. Zkompilovat výčet základních a vybraných speciálních informací o současném stavu diagnostiky a léčby kolorektálního karcinomu.
2. Podat zprávu o východiscích současné praxe multimodální, multidisciplinární léčby kolorektálního karcinomu na našem pracovišti s nutností přechodu na induvidualizovaný přístup (léčba „šitá na míru" pro každého nemocného, pro každý typ nádoru v každém stadiu nádorového choroby) a personalizované pojetí léčby, ale i další nadějné oblasti v léčbě kolorektálního karcinomu, které možná dojdou klinického využití v blízké budoucnosti.
3. Sumarizovat vlastní zkušenosti s konkomitantní chemoradioterapií u lokálně pokročilého karcinomu rekta s využitím CT a TRUS diagnostiky.
4. Podat přehled vlastních zkušeností s biologickou léčbou u metastatického kolorektálního karcinomu.

LITERATURA

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005). **Global cancer statistics**, *2002. CA Cancer J Clin, 55: 74-108.*

Dušek L, Mužík J, Gelnarová E, et al. **Cancer incidence and mortality in the Czech Republic.** *Klin Onkol. 2010; 23: 311-24.*

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer Version 3. 2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf [přístup 26. 6. 2011]

Chau I, Cunningham D. **Adjuvant therapy in colon cancer-what, when and how?** *Ann Oncol 2006;17:1347-59.*

Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. **Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow--up.** *Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v70-7.*

Česká onkologická společnost ČLS JEP. **Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění.** *11. vydání. 1. 2. 2011.*

Rectal cancer: **a multidisciplinary approach to management.** *Edited by G. A. Santoro. Rijeka: InTech, 2011.*

KAPITOLA 1

CHIRURGICKÁ LÉČBA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

1.1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Nejstarší a základní metodou terapie kolorektálního karcinomu je chirurgická léčba, u lokalizovaných forem nádoru představuje základní metodu kurativní. Nicméně pouze necelých 60 % nádorů je v okamžiku, kdy se nemocný dostává do rukou chirurga, radikálně odstranitelných. Zbylých 40 % případů jsou lokálně pokročilé, inoperabilní nádory, případně onemocnění se vzdálenými metastázami a/nebo stárnoucí populace se závažnými komorbiditami nedovolující provedení rozsáhlého kurativního výkonu.

Část operací pro nádory tlustého střeva a konečníku jsou výkony akutní, především u osob starších se zanedbanou časnou diagnostikou a v případech lokálně pokročilého onemocnění. Důvodem pro urgentní výkon bývá nejčastěji obstrukce střeva nádorem, méně častým důvodem bývá krvácení nebo perforace střeva. Letalita těchto operací je výrazně vyšší než u výkonů elektivních.

Vedle zkušenosti chirurga mohou ovlivnit kvalitu chirurgického výkonu následující faktory: faktory spojené s pacientem, faktory spojené s vlastním nádorem, ale i faktory technické.

▶ Faktory spojené s pacientem

Významnou roli mohou představovat komorbidity pacienta, které mohou představovat kontraindikaci k celkové anestezii, v tomto případě může přicházet v úvahu jen lokální výkon nebo jen stentování. Významným faktorem je i stav výživy pacienta a šířka pánve. Obezita pacienta může významným způsobem ovlivnit typ operace: klasická laparotomická operace versus operace laparoskopicky asistovaná, případně roboticky asistovaná. Snažší, bezpečnější a radikálnější operace jsou uskutečnitelné pak u osob se širší pánví, zejména u žen.

▶ Faktory spojené s nádorem

V praxi hraje roli velikost a lokalizace nádoru, staging, grading a přítomnost rizikových faktorů jako je například syndrom plochých adenomů a léta trvající zánětlivá střevní onemocnění, ulcerózní kolitida a Crohnova choroba, na jejichž podkladě se vyvíjí mukózní dysplazie s přechodem až v invazivní karcinom. Na rozdíl od de novo nádorů bývají novotvary častokrát mnohočetné, predominantně lokalizované v pravostranném tračníku a vyskytující se častěji u osob mladších.

▶ Faktory technické

Za připomínku stojí moderní technické vybavení, včetně kvalitních hlubokých pánevních nástrojů, dokonalého osvětlení a přítomnosti zkušených operatérů a asistentů.

1.2 ROZDĚLENÍ CHIRURGICKÉ LÉČBY

1.2.1 Metody kurativní chirurgické léčby kolorektálního karcinomu

CHIRURG JAKO ZÁKLADNÍ PROGNOSTICKÝ FAKTOR, ANEB KDYŽ DVA DĚLAJÍ TOTÉŽ NENÍ TO TOTÉŽ...

Kurativní resekcí rozumíme odstranění makroskopicky zjevného tumoru dostatečně daleko do zdravé tkáně (tzv. R0 resekce) s odstraněním regionálních lymfatických uzlin. Symbol R1 znamená mikroskopické reziduum po operaci, R2 reziduum makroskopické. V případě pochybnosti ponechání rezidua je potřebné z tohoto místa odebrat biopsii. Zásadně se musí nechat biopticky vyšetřit resekční linie střeva. Nověji se objevuje rovněž požadavek na totální excisi mezorekta, mezokolon a dosažení ověřené radikality R0 rovněž v radiálním směru. Dosažení radikality podle kritéria R0 je základní podmínkou úspěšnosti chirurgické léčby a tím i poklesu četnosti lokálních recidiv.

Mezi základní prognostické faktory (prediktory agresivity nádoru) řadíme pT a pN (patologicky hodnocený rozsah nádoru a regionálních mízních uzlin), jejichž prognostická důležitost byla prokázána četnými studiemi. Jsou však zatíženy chybami, které jsou dány zejména kvalitou chirurgické léčby (objemem resekovaného mezokolon či mezorekta), patologickým zpracováním resekátu, možností existence mikrometastáz. Nedostatečný počet vyšetřených uzlin s sebou nese riziko falešně negativního posouzení uzlinových metastáz (tzv. „understaging"). Protože pN+ je hlavním indikačním kritériem pro adjuvantní léčbu, je nutné, aby počet uzlin v resekátu byl vždy uveden a zejména u případů pN0 bylo alespoň histopatologicky vyšetřeno 12 mízních uzlin.

Výsledky operační léčby se výrazně liší jak od pracoviště k pracovišti tak mezi jednotlivými chirurgy. Studie porovnávající výsledky center a jednotlivců (specializovaný chirurg s velkým počtem výkonů versus „všeobecný" chirurg s malým počtem střevních operací) ukazují významně nižší incidenci lokálních recidiv a zlepšení celkového přežití v případech, kdy chirurgický resekční výkon byl prováděn na specializovaném pracovišti specialistou v koloproktologii.

Při pokročilých tumorech v pánvi je nezbytná úzká spolupráce s urology a gynekology, komplexní předoperační i peroperační diagnostika. Jen tak lze zaručit vyšší procento kurativních resekcí, nižší operační letalitu, nižší procento dehiscencí anastomóz a nižší incidenci lokálních recidiv než na sektorových chirurgických pracovištích s nedostatečným personálním a přístrojovým zázemím a vybavením.

Vedle klasicky prováděných operací jsou předmětem zájmu v posledních letech laparoskopicky či roboticky asistované resekční výkony. Dle lokalizace maligního nádoru tlustého střeva a konečníku jsou standardně prováděny následující operační výkony.

- vysoká přední resekce rekta (high anterior resection, HAR)
- nízká přední resekce rekta (low anterior resection, LAR - Dixon)
- abdominoperineální amputace rekta dle Milese (APER)
- resekce Hartmannova typu
- transanální mikrochirurgické operační techniky

Provádí se u rektálních karcinomů pomocí operačního rektoskopu. Lokální excize jsou však přijatelné pouze u T1 tumorů bez invaze do muscularis propria, nádorů menších než 3 cm v průměru a které nezaujímají více než jednu třetinu obvodu rekta.

- dočasná derivační stomie, terminální ileostomie, terminální sigmoideostomie
- levostranná hemikolektomie
- pravostranná hemikolektomie

Operační výkony mohou být spojeny s pooperačními komplikacemi, které souvisejí s výkonem na střevě, patří mezi ně například: prosakování („leakage"), insuficience anastomózy, hematom, absces, serom, rozpad laparotomie, protrahovaný pooperační ileozní stav. Mezi pozdní komplikace pak patří nejčastěji kýly, poruchy mikce a vyprazdňování. Základními parametry kvality života po resekčních výkonech na rektu (zejména LAR) jsou:

- zachování kontinence

Je nezbytné ještě před operací pro nádor konečníku vyšetřit u pacienta svěračové funkce, abychom zabránili případné inkontinenci stolice.

- přijatelná frekvence stolic
- zachování sexuálních a urologických funkcí

K poranění nervových vláken zodpovědných za adekvátní funkce sexuální a funkce močového měchýře může dojít zejména u nízkých karcinomů konečníku, zejména pak pokročilých forem nádoru, převážně lokalizovaných ventrálně.

1.2.2 Metody paliativní chirurgické léčby kolorektálního karcinomu

KLASICKÉ ONKOCHIRURGICKÉ PRAVIDLO PRAVÍ U PALIATIVNÍCH VÝKONŮ MAXIMÁLNĚ OMEZIT MUTILUJÍCÍ VÝKON

Hlavním cílem výkonů paliativních u pacientů s primárně inoperabilním nádorem tlustého střeva nebo konečníku ve stádiu komplikací je zmírnění symptomů nemoci a zajištění střevní pasáže provedením paliativních rekanalizačních výkonů endoskopicky pomocí laseru - laserová fotokoagulace, zavedením stentu nebo provedením odlehčovací kolostomie jako definitivní řešení, které však samo neodstraní tenezmy, krvácení a mukózní sekreci. Mezi ně řadíme i dvouhlavňovou sigmoideostomii, která byla poprvé provedena českým chirurgem Karlem Maydlem v roce 1888. Často představuje definitivní paliativní výkon u inoperabilního nádoru rekta nebo rektosigmoidea, provádí se ale i tehdy, kdy je odstranění nádoru medicínsky neindikované pro těžký stav pacienta, nádorovou kachexii nebo karcinomatózu.

Kryochirurgický výkon může mít zničením senzitivních nervových vláken i analgetizující účinek, v některých případech u nemocných v celkově špatném stavu s nádorem obturujícím v distálním úseku rekta se lze spolehnout i na paliativní rekanalizační účinek kryodestrukce.

Obzvláště svízelné jsou lokálně pokročilé nádory dolní třetiny konečníku významně zhoršující kvalitu života nemocných (QoL). Nádor svým růstem způsobuje prorůstání do svěračů s následnou inkontinencí, krvácením, odchodem hlenů, tenezmy, bolestí, vznikem peritumorálních abscesů, u žen s případným vznikem rektovaginální píštěle.

U inoperabilních nádorů působí analgeticky také radioterapie. Některé nádory, zpočátku inoperabilní, se po kurativní dávce radioterapie mohou stát operabilními. Vyššího procenta operability lze ovšem u jedinců v dobrém celkovém stavu dosáhnout aplikací předoperační chemoradioterapie s 5-fluorouracilem nebo perorálním capecitabinem.

Chirurgický výkon je kontraindikován u nemocných, u nichž nelze očekávat ani radikální ani paliativní výkon, který by dovolil obnovit nebo udržet průchodnost střeva nebo zachovat či zlepšit kvalitu a délku života.

1.2.3 Léčba metastatického onemocnění

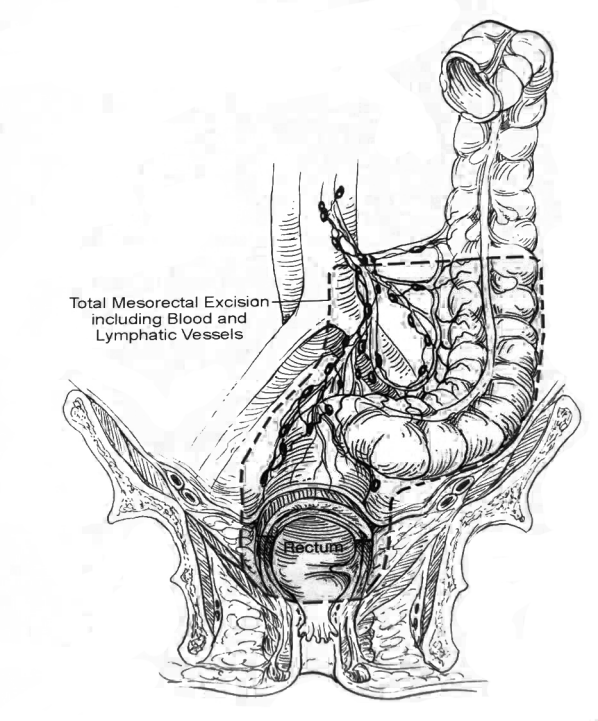
Už v době stanovení diagnózy kolorektálního karcinomu jsou přítomny synchronní metastázy (nejčastěji jaterní) až u 25 % pacientů a k relapsu nádorového onemocnění i přes podávanou adjuvantní léčbu u lokálně pokročilého onemocnění dochází u více jak poloviny léčených.

Multidisciplinární přístup, kdy se na následující terapii podílí onkolog, radiolog, radioterapeut, gastroenterolog, chirurg, ev. další odborníci, je nepostradatelný. Je určena taktika onkologické léčby, která spočívá v co nejpřesnějším stagingu a nejvhodnějším načasování léčebných modalit, s kterého by nemocný nejvíce profitoval. Chirurgická resekce jaterní nebo plicní metastázy (MTS) má jako jediná kurabilní potenciál. Dle studií může představovat možnost vyléčení s pětiletým přežíváním v 25 % až 58 % podle typu pracoviště a s desetiletým přežíváním až 28 %. K výkonu však nejsou indikovány metastázy za předpokladu neodstranitelného primárního nádoru. Metastazektomie by nezlepšila kvalitu života nemocného, ani neprodloužila jeho přežití.

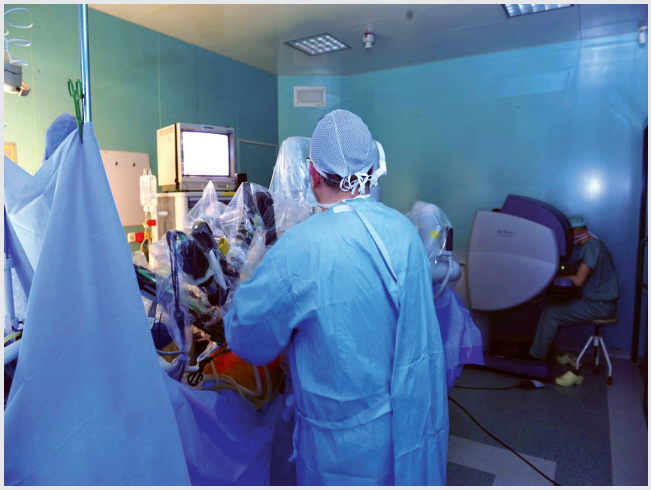
Vždy je potřeba před zvažovanou resekcí MTS vyloučit extrahepatální postižení. Z vyšetřovacích metod máme k dispozici ultrasonografii (UZ), spirální kontrastní výpočetní tomografii (CT), magnetickou rezonanci (MR), CT arteriografii, peroperační UZ, pozitronovo emisní tomografii (FDG-PET), případně sdruženou s CT vyšetřením (PET/CT).

Podle rozsahu a lokalizace lze provádět jednodobé či vícedobé resekce MTS. V dnešní době je tendence k provádění limitovaných jaterních resekcí, kdy za dostačující se považuje volný resekční okraj 2 mm. Není kontraindikací provádět resekční výkon i u více jak 4 jaterních ložisek, při bilobárním jaterním postižením, případně při detekci plicních metastáz, které jsou potenciálně kurativně resekovatelné. Resekční výkony na játrech lze kombinovat s termoablací (RFA) event. chemoembolizací. Lokálně ablační techniky nelze použít u hraničně resekabilních nebo potenciálně resekabilních ložisek, které leží v blízkosti jaterní žíly, nebo na hranici jaterních laloků.

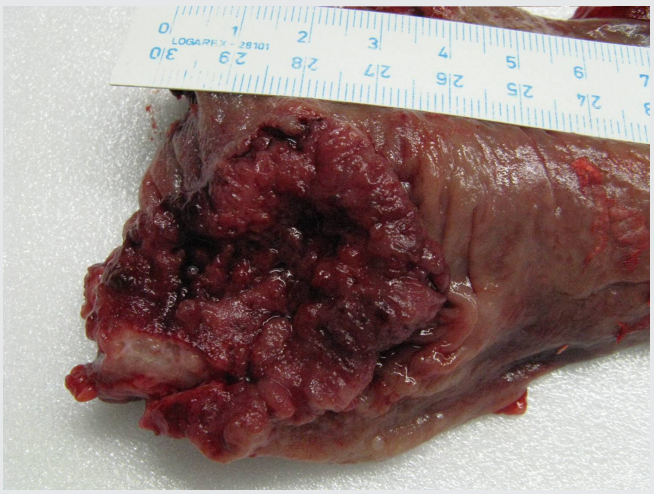
Mezioborová komise pro digestivní onkologii (KDO) by měla rozhodnout, zda se provede primárně resekční výkon CRC, nebo se provede simultánně s jaterní metastázou nebo nejdříve resekce jaterní MTS a potom resekce primární neobturujícího nádoru. U synchronních jaterních metastáz CRC neoadjuvatní chemoterapie eventuelně se simultánním podáváním biologické léčby zlepšuje prognózu a umožňuje část pacientů neresekabilních převést do skupiny resekabilních.



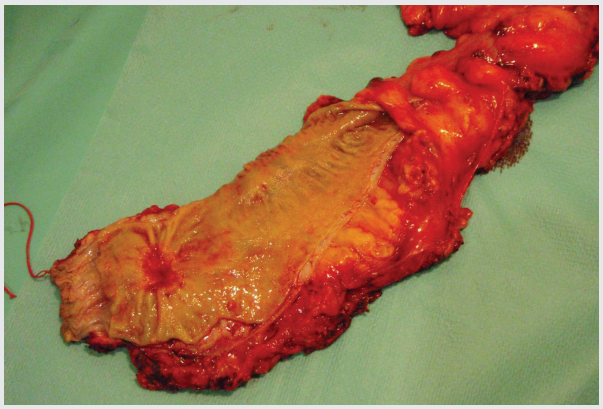
Obr. 1.1. Schematické znázornění totální mezorektální excize



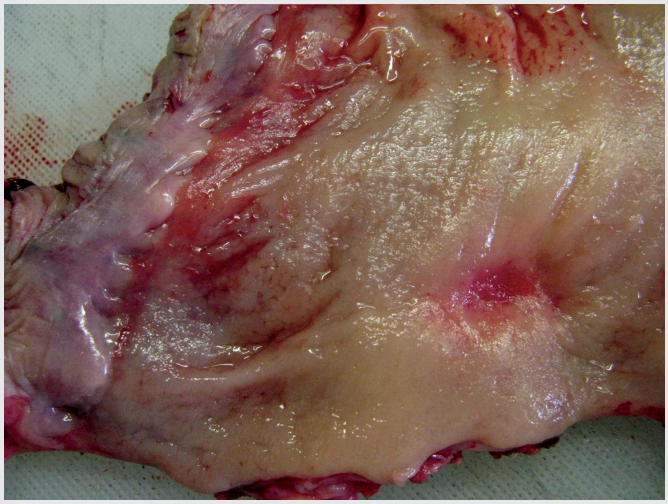
Obr. 1.2. Roboticky asistovaná operace karcinomu rekta



Obr. 1.3. Karcinom rekta bez neoadjuvantní chemoradioterapie



Obr. 1.4. Karcinom rekta po neoadjuvantní chemoradioterapii s 5-FU



Obr. 1. 5. Karcinom rekta po neoadjuvantní chemoradioterapii s capecitabinem

1.3 SEZNAM LITERATURY

Horák L, Skřička T. a kol., 2008, **Paliativní léčba rakoviny konečníku**, *Olga Čermáková, Hradec Králové, 2008 .*
Croh BB., Ginzburg L., Oppenheimer GD. **Regional ileitis: a pathological and clinical entity.** *JAMA, 99, Oct 1932, 1323-29.*
Lukáš M. **Inflammatory bowel disease as risk factor for colorectal cancer.** *Dig Dis, 28, Nov 2010, 619-24.*
Enker, WE, Merchant, N, Cohen, AM, et al. **Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer.** *Ann Surg, 1999, vol. 230, p. 544.*
Wong, CS, Cummings, BJ, Brierley, JD, et al. **Treatment of locally recurrent rectal carcinoma--results and prognostic factors.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, vol. 40, p. 427.*
Law, WL, Chu, KW, Choi, HK. **Total pelvic exenteration for locally advanced rectal cancer.** *J Am Coll Surg, 2000, vol. 190, p. 78.*
Williams, NS, Dixon, MF, Johnston, D. **Reappraisal of the 5 cm rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patient survival.** *Br J Surg, 1983, vol.70, p.150-154.*
Enker, WE, Merchant, N, Cohen, AM, et al. **Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer.** *Ann Surg, 1999, vol. 230, p. 544.*
Martling A., Cedemark B., Johanson H. et al.: **The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer.** *Br J Surg 89, 2002: 1008-1013.*
Žaloudík J., Strnad F., Fait V.: **KRYOCHIRURGIE nádorů.** *1. vyd. Brno, Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví 1995. 68.*
Vyzula, R., Žaloudík, J. a kolektiv: **Rakovina tlustého střeva a konečníku.** *Praha: Maxdorf, 2007.*
Válek V., Kala Z., Kiss. I. **Úskalí v diagnostice a léčbě onemocnění HPB. Zobrazovací vyšetření, senzitivita a specifika.** *In XXVIII. Brněnské onkologické dny a XVIII. Konference pro sestry a laboranty, 26.-28. 5. 2004, Edukační sborník, s. 162-166, č. 93.*
Válek V., Boudný J., Kala Z., Kiss I. **Komplexní perkutánní léčba maligních procesů v játrech.** *In XXVIII. Brněnské onkologické dny a XVIII. Konference pro sestry a laboranty, 22.-24. 5. 2003, Edukační sborník, s. 192-208, č. 114.*
Válek V., Kiss. I., Kala Z., Boudný J. **Komplexní přístup k léčbě maligních tumorů jater – State of Art.** *In XXVII. Brněnské onkologické dny a XVII. Konference pro sestry a laboranty, 26.-28. 5. 2004, Edukační sborník, s. 166-172, č. 94.*
Kala Z., Kysela P., Nejmelová B., Penka I., Válek V., Andrašina T. **Jaká vyšetření před chirurgickou léčbou kolorektálního karcinomu a kdy eventuálně neoadjuvance?** *In XXV Brněnské onkologické dny a XV. Konference pro sestry a laboranty, 21.-23. 4. 2011, Edukační sborník, s. 134, č. 90.*

1.4 VLASTNÍ ZKUŠENOSTI A VYBRANÉ PUBLIKACE VZTAHUJÍCÍ SE K DANÉ PROBLEMATICE

Ačkoliv jsme schopni u lokálně pokročilých nádorů konečníku (LARC) pomocí předoperační chemoradioterapie zvýšit frekvenci sfinkter šetřících operací (SSS), přibývá onemocnění, která vyžadují zhotovení stomie. Příčinou je nejen zvyšující incidence střevních nádorů, zejména nádorů konečníku, ale jsou to i malignity močového měchýře, pokročilé nádory cervixu, ale i nespecifické záněty tračníku a konečníku, kde provedení stomie může být součástí komplexní terapie. Totální kolektomie s terminální ileostomií se někdy provádí u polypózy tračníku, zejména geneticky podmíněné familiární adenomatozní polypózy. Další indikací k trvalé či dočasné stomii jsou akutní operace při obturujících střevních nádorech.

V posledních dvou dekádách se zásadním způsobem díky dostupnosti nejmodernějších stomických pomůcek zlepšila péče o pacienty se střevními vývody, řada z nich se tak vrátila nejen do rodiny, společnosti ale i do zaměstnání. V současné době žije v České republice přes 8 000 stomiků.

O pacienty se v období nemocniční péče starají speciálně školené stomasestry, po propuštění do domácího ošetřování přebírá starostlivost ambulantní stomasestra, která informuje pacienta o stomických přípravcích, pravidelně kontroluje střevní vývod, aby v případě komplikací (krvácení ze stomie, nekróza, zánět, stenóza, prolaps, vznik parastomální kýly) nález konzultovala s lékařem koloproktologické ambulance, případně upozornila praktického lékaře nebo chirurga a zajistila tak rychlé řešení potíží.

V České republice existují stomakluby, které jsou sdruženy pod České ILCO (organizace pacientů-nositelů ileostomií a kolostomií). Toto sdružení zajišťuje výuku stomasester, organizuje rekondiční pobyty pro stomiky, informuje o pracovních příležitostech, vydává různá periodika – např. Zpravodaj ILCO. V roce 2004 byla Česká republika vyhodnocena světovou organizací stomiků jako země s nejlépe fungující péčí o stomiky.

Bylo pro mne nadmíru velkou ctí přijmout pozvání od pana ing. M. Šerého, předsedy ILCO, na mezinárodní kongres EOA (Evropské asociace stomiků) konaný v roce 2008 v Brně, kde jsem měla příležitost seznámit účastníky konference se současnými možnostmi komplexní onkologické léčby kolorektálního karcinomu. Třebaže šlo o osoby rozdílného pohlaví, věku, profesionálního zaměření a různých zájmů, měli jedno společné, to jest zvýšit si informovanost o moderních možnostech léčby tohoto onemocnění a její dostupnosti.

V poslední době významně vzrůstá zájem praktických lékařů, všeobecných chirurgů, gastroenterologů, zdravotních sester,

ale i zájem ze strany široké veřejnosti o komplexní problematiku nádorového onemocnění tlustého střeva a konečníku. Pro mne edukační setkání se všemi zainteresovanými byla dobrou příležitosti, jak zvýšit jejich informovanost a špetkou tak přispět k společnému cíli nás všech - pacientů i lékařů:

- snížit výskyt nádorů pomocí prevence a zdravého životního stylu
- zvýšit podíl nemocných, u kterých byl nádor objeven v časných stadiích a je reálná kurativní léčba
- zvýšit informovanost pacientů i všech lékařů o moderních možnostech léčby a její dostupnosti

PUBLIKACE AUTORKY

1. *Kocáková, I.* **Kolorektální karcinom. In Diagnostika a léčba vybraných maligních nádorových onemocnění** *(kolektiv autorů). Brno: MOÚ, 2005, s. 51-63.*
2. *Kocáková, I., Růžičková, J., Kocák, I., Vyzula, R.* **Postavení konkomitantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu u rektálního karcinomu.** *Časopis lékařů českých, 2003, roč. 142, č.suppl. 1, s. 32-35.*
3. *Šefr, R., Kocáková, I., Penka, I., Šlampa, P.* **Preoperative radiotherapy and oral capecitabine improve surgical results in patients with locally advanced mid-lower rectal cancer.** *In The European Cancer Conference (ECCO 13), Paris, 2005. Eur J Cancer Supplements, vol. 3, no. 2, p. 201, no. 709.*
4. *Kocáková, I., Vyzula, R., Šlampa, P., Špelda, S., Kocák, I., Čoupek, P., Šefr, R., Svoboda, Mir., Pacal, M., Svobodník, A.* **Předoperační chemoradioterapie s kapecitabinem u lokálně pokročilého karcinomu rekta - reálná cesta ke zvýšení R0 resekcí a záchovných operací konečníku.** *In XXVIII. Brněnské onkologické dny a XVIII. Konference pro sestry a laboranty, 26.-28. 5. 2004, Edukační sborník, s. 177, č. 98.*
5. *Kocáková, I., Kocák, I., Špelda, S., Šlampa, P., Šefr, R., Pacal, M., Penka, I., Svoboda, Mir., Vetchá, H., Vyzula, R.* **Předoperační radioterapie s capecitabinem u karcinomu rekta - vliv na downstaging a možnost sfinkter šetřících operací: dvouleté sledování.** *In XI. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov, 14.-16. 10. 2004, Sborník abstrakt, s. 34-36.*
6. *Penka, I., Šefr, R., Kaplan, Z., Kocáková, I., Gálová, M., Buřilová, H.* **Limity onkologické radikality chirurgického výkonu u karcinomu rekta.** *In XXIX. Brněnské onkologické dny a XIX. Konference pro sestry a laboranty, 26.-28. května 2005, Edukační sborník s. 156-157, č. 90.*
7. *Šefr, R., Penka, I., Kocáková, I., Šlampa, P., Kaplan, Z., Ondrák, M.* **Chirurgie lokálně pokročilého adenokarcinomu středního a dolního rekta po neoadjuvantní chemoradioterapii.** *In XXVIII. Brněnské onkologické dny a XVIII. Konference pro sestry a laboranty, 26.-28. 5. 2004, Edukační sborník s. 180, č. 101.*
8. *Žaloudík, J., Šefr, R., Kaplan, Z., Kocáková, I., Šlampa, P., Vyzula, R.* **Umíme předcházet lokoregionálním recidivám kolorektálních karcinomů?** *In XXVII. Brněnské onkologické dny a XVII. konference pro sestry a laboranty, Brno, 2003, Edukační sborník, s. 182-184.*
9. *Horváth, T., Špelda, S., Kocáková, I., Bartoňková, H., Číhalová, M., Moulis, M., Garajová, B., Straževská, E., Vomela, J.* **Plicní segmentektomie pro nádor.** *Rozhledy v chirurgii, 2009, roč. 88, č. 5, s. 238-247.*
10. *Sobotka, M., Horváth T., Mitáš L., Bartoňková H., Číhalová M., Baranová B., Kocák I., Kocáková I., Špelda S., Vomela J.* **Pneumochirurgie v řešení karcinomu kolorekta.** *Rozhledy v chirurgii, 2010, roč. 89, č. 5, s. 310-314.*
11. *Kocáková, I., Kocák, I., Špelda, S., Penka, I., Šefr, R., Šlampa, P., Vyzula R.* **Cytoredukce kapecitabinem a radioterapií zvyšuje procento sfinkter šetřících operací u lokálně pokročilého karcinomu konečníku.** *In Edukační sborník: XXX. Brněnské onkologické dny s XX. Konferencí pro sestry a laboranty, 11.-13. května 2006, s. 173-175, poster č. 113.*
12. *Kubala, E., Kocáková, I., Prausová, J., Vyzula, R., Hoch, J., Dušek, L., Dvořák, J., Fínek, J., Spurný, V., Šejdová, M., Coufal, O.* **Multidisciplinární léčba karcinomu rekta.** *In XXIX. Brněnské onkologické dny a XIX. Konference pro sestry a laboranty, 26.-28. května 2005, Edukační sborník s. 156, č. 89.*
13. *Kocáková, I., Vyzula, R., Penka, I., Šlampa, P., Špelda, S., Kocák, I., Vetchá, H.* **Význam konkomitantní chemo- a radioterapie u karcinomu rekta.** *In IX. Pařízkův den: Kolorektální karcinom v komplexní péči regionálního charakteru. Nový Jičín, 28. 2. 2003, Sborník abstrakt.*
14. *Sefr, R., Kocakova, I., Slampa, P., Penka, I., Eber, Z., Silak, J.* **Neoadjuvant chemoradiation improves surgical results in patiens with locally advanced midlower rectal cancer.** *In 1st Central European Congress of Surgery, 2008, Prague, p. 40, poster 61. European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca, vol. 40, suppl. 223/08.*
15. *Kocáková I.:* **Konkomitantní radiochemoterapie v neoadjuvanci u karcinomu rekta,** *– seminář pro praktické lékaře, MOÚ , 20. 5. 2004.*
16. *Kocáková I.:* **Nové léčebné metody kolorektálního karcinomu,** *konference pro sestry, MOÚ, 30. 11. 2004 .*
17. *Kocáková I.,* **Nádory tlustého střeva a konečníku,** *Vesmír 83, březen 2004, str. 137-139 Internetové stránky České onkologické společnosti ČLS JEP, určené pro pacienty a jejich blízké, www.linkos.cz/pacienti. (ISSN 1801-9951).*
18. *Skřička T., Šlampa P., Němec L., Kocáková I.* **Strategie léčby pokročilého rektálního karcinomu:** *Spolek českých lékařů a Masarykův onkologický ústav v Brně ve spolupráci s ČLK Brno-město, 13. března 2007.*
19. *Kocáková I.,* **Současné možnosti onkologické léčby kolorektálního karcinomu.** *Kongres EOA, 12. 9. 2008, Brno.*

1. Kocáková, I. Kolorektální karcinom. In Diagnostika a léčba vybraných maligních nádorových onemocnění (kolektiv autorů). Brno: MOÚ, 2005, s. 51-63.



DIAGNOSTIKA A LÉČBA VYBRANÝCH MALIGNÍCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

KOLEKTIV AUTORŮ

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV V BRNĚ

Diagnostika a léčba vybraných maligních nádorových onemocnění

Autoři:

MUDr. Miloš Bláha
MUDr. Richard Čechovský
MUDr. Alfréd Dörr, CSc.
MUDr. Vuk Fait
MUDr. Richard Feranec
MUDr. Markéta Gálová
MUDr. Petr Karásek
MUDr. Ivo Kocák
MUDr. Ilona Kocáková
MUDr. Marta Krásenská
MUDr. Markéta Palácová
MUDr. Katarína Petráková
MUDr. Stanislav Špelda
MUDr. Hana Vetchá
doc. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

Editoři:

MUDr. Ivo Kocák
MUDr. Stanislav Špelda

3.5 KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Epidemiologie

Tato skupina onemocnění je (vedle zhoubných nádorů kůže a zhoubných nádorů plic a prsu) třetí nejčastější malignitou. V České republice se na všech zhoubných nádorových onemocněních podílí cca 15%. Postihuje především věkové skupiny nad 50 let, s mírnou převahou mužů.

Zhoubné nádory kolorekta – Incidence a mortalita v České republice (2000)

ZN kolorekta		MUŽI		ŽENY		CELKEM	
		abs.	na 100 000	abs.	na 100 000	abs.	na 100 000
C18	incidence	2323	46,5	1894	35,9	4217	41,1
	mortalita	1437	28,7	1162	22,0	2599	25,3
C19	incidence	591	11,8	425	8,1	1016	9,9
	mortalita	335	6,7	263	5,0	598	5,8
C20	incidence	1356	27,1	757	14,4	2113	20,6
	mortalita	702	14,0	437	8,3	1139	11,1

Etiologické faktory

Geneticky podmíněné nádory:

-Syndrom familiární polypózy tlustého střeva (riziko vzniku kolorektálního karcinomu se blíží 100%)
-Gardnerův syndrom, Turkottův syndrom a syndrom plochých adenomů
-Hereditární nepolypózní karcinom (Lynchův syndrom I a II)

Familiární výskyt karcinomů tlustého střeva

Epidemiologické studie prokazují , že přímí příbuzní nemocných mají 3až 4x vyšší pravděpodobnost onemocnět kolorektálním karcinomem

Rizikové faktory:
-Vysoká konzumace masa (zejména tzv. červeného) a konzumace konzervovaného masa a masných výrobků (zejména uzenin) a kuchyňská příprava s využitím vysokých teplot (např. grilování, rožnění, smažení)
-Nadváha a nízká fyzická aktivita
-Kouření
-Konzumace alkoholických nápojů

Rozdělení do stadií (TNM klasifikace, 5.vydání)

TNM				Dukes
Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	
Stadium II	T3	N0	M0	B *)
	T4	N0	M0	
Stadium III	jakékoliv T	N1	M0	C *)
	jakékoliv T	N2	M0	
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1	

Poznámka: Dukes B se skládá ze skupiny prognosticky příznivější (T3 N0 M0) a prognosticky horší (T4 N0 M0), stejně tak u Dukes C (jakékoliv T N1 M0 a jakékoliv T N2 M0).

Vztah mezi různými zaužívanými klasifikacemi u kolorektálního karcinomu:

Stadium			
AJCC	**Modifik. Aster-Coller**	**Dukes**	**TNM**
0			Tis
I	A B1	A	T1 N0 M0 T2 N0 M0
II	B2 B3	B	T3 N0 M0 T4 N0 M0
III	C (C1 = T2 C2 = T3 C3 = T4)	C	jakékoliv T, N1, M0 jakékoliv T, N2, M0
IV		D	jakékoliv T, N, M1

HISTOLOGIE :

WHO klasifikace primárních karcinomů tlustého střeva

- adenokarcinom
- mucinosní adenokarcinom
- karcinom z prstencových buněk
- skvamozní karcinom
- adenoskvamozní karcinom
- nediferencovaný ca
- neklasifikovatelný karcinom

VYŠETŘOVACÍ METODY

- Anamnéza, fyzikální vyšetření, včetně per rectum, u žen gynekologické vyšetření.
- Koloskopie nebo rektoskopie a irrigoskopické vyšetření s dvojím kontrastem.
- Endosonografie rekta rotační sondou ke stanovení lokálního stagingu
- CT nebo NMR (fixované rektální nádory)

- Předoperační histologie je nezbytná před operací u karcinomu rekta
- RTG plic
- CT břicha a pánve (USG jater v případě dif. dg. nejasnosti o ev. metastázách)
- Hematologické a biochemické laboratorní vyšetření
- Markery: CEA

PRIMÁRNÍ TERAPIE KARCINOMU KOLON

***Stadium 0** (Tis, N0, M0)*
- lokální excize nebo polypektomie do zdravé tkáně

***Stadium I** (pT1, N0, M0, pT2, N0, M0, Dukes´ A)*
- široká resekce s anastomózou
- adjuvantní léčba není indikována
- sledování: není doporučeno rutinní provádění rtg plic, CT vyšetření, jen je-li klinicky indikováno, stanovování CEA provádíme u T2 první dva roky po třech měsících, další tři roky po 6 měsících.

***Stadium II** (pT3, N0, M0, pT4, N0, M0, Dukes´ B)*
- široká resekce s anastomózou
- pT3, N0, M0 - sledování, nebo adjuvantní chemoterapie v rámci klinických hodnocení
- pT4, N0, M0 a pT3, N0, M0 - high risk podskupina (pozitivní nebo neznámé resekční okraje, obstrukce, perforace střeva nádorem, G3, předoperačně zvýšená hladina CEA, mucinozní složka) - adjuvantní šesti měsíční chemoterapie režimem 5-fluorouracil / leukovorin, v případě pozitivních resekčních okrajů nebo perforace střeva+/-radioterapie, nebo adjuvantní léčba v rámci klinických studií
- sledování: první dva roky v intervalu 3 měsíců fyzikální vyšetření, hematologické a biochemické vyšetření, CEA, další tři roky provádíme vyšetření v intervalu 6 měsíců, kontrolní kolonoskopie do jednoho roku od resekce, v případě nálezu polypů endoskopické kontroly ročně, je-li kolonoskopie negativní opakuje se po třech letech. Rtg plic a CT vyšetření břicha a pánve, při elevaci CEA a je-li klinicky indikováno.

Podmínkou pro přesný patologický staging – určení stadia II (pT3-4, pN0) karcinomu kolon je vyšetření minimálně 12 lymfatických uzlin.

***Stadium III** (jakékoliv T, N1 nebo N2, M0, Dukes´ C)*
- široká resekce s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie režimem FU/FA, 6 cyklů, +/-radioterapie v případě perforace střeva
- sledování: stejné jako u kl.st. II

doporučený režim pro adjuvantní chemoterapii:

FU/FA Mayo režim
5-fluorouracil 425mg/m^2 i v., leukovorin 20 mg/m^2 i.v., den I - 5, interval 4 týdny, 6 cyklů

Stadium IV (jakékoliv T, jakékoliv N, M1

Jaterní metastázy:

resekabilní

- kolektomie s odstraněním regionálních lymfatických. uzlin, vhodná peroperační sonografie jater
- synchronní resekce jaterních MTS, +/- kryodestrukce, alkoholizace
- resekce jaterních metastáz v druhé době – za 6 týdnů od primární operace

pooperační léčba:

- regionální infuze do a. hepatica, +/- FU/FA systémově nebo
- kontinuální podání 5-FU/FA i.v.nebo
- bolusové podání 5-FU/FA i.v. nebo
- 5-FU/FA/irinotekan i.v.(v případě neúplné resekce jaterních metastáz)

neresekabilní:

- zvážení nutnosti paliativní stomie jako prevence obstrukce
- paliativní radioterapie a/nebo paliativní systémová chemoterapie podle lokalizace metastáz či inoperabilního primárního tumoru a symptomatologie
- symptomatická péče

Plicní metastázy:

resekabilní

- kolektomie s odstraněním spádových lymfatických uzlin
- resekce plicních metastáz

pooperační léčba:

- adjuvantní kontinuální podání 5-FU/FA nebo
- bolusové podání 5-FU/FA i.v.nebo
- 5-FU/FA/irinotekan i.v.

neresekabilní (mnohočetné)

- zvážení nutnosti paliativní stomie, jako prevence obstrukce
- paliativní systémová chemoterapie

Abdominální metastázy:

resekabilní

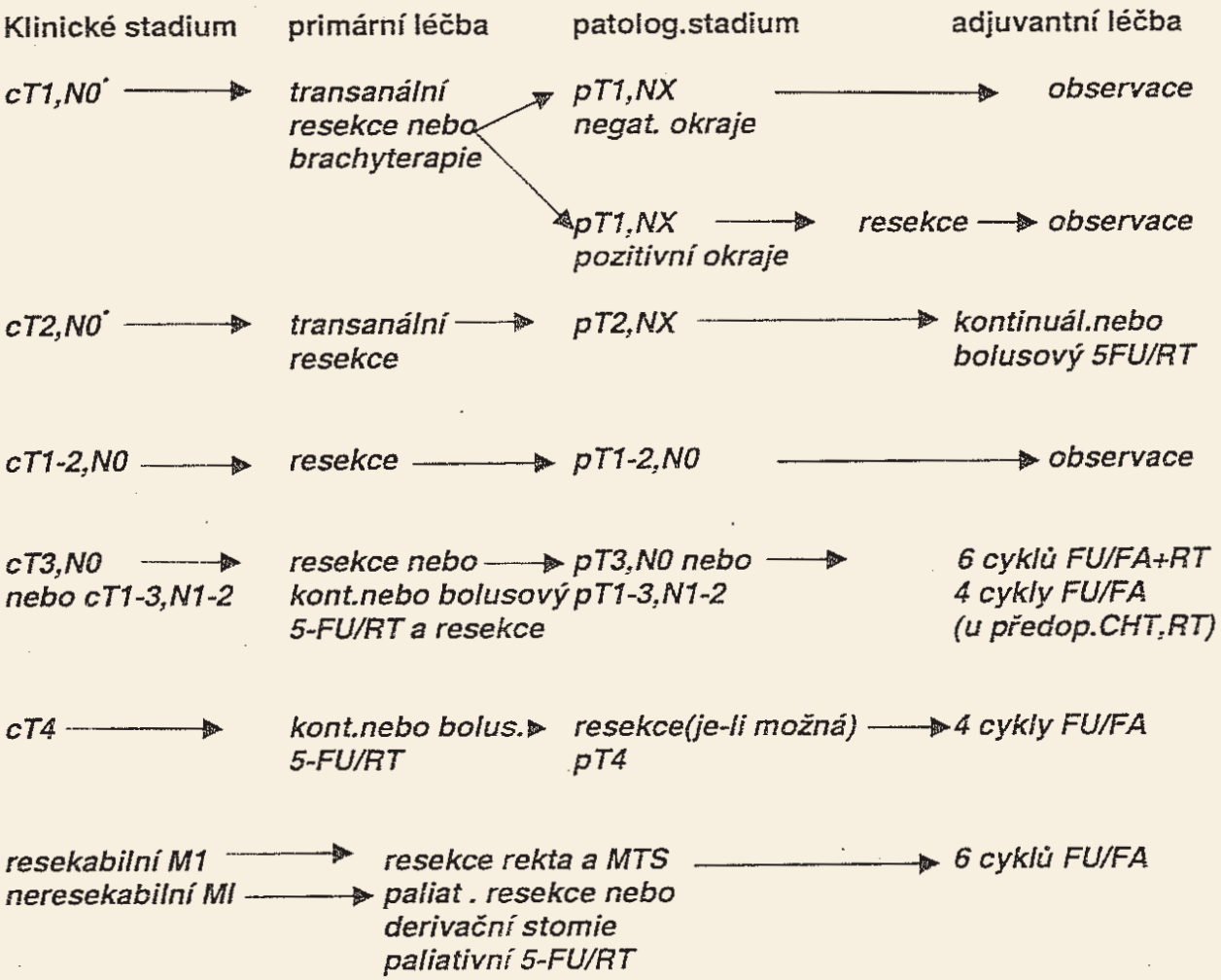
- kolektomie a resekce izolované abdominální metastázy a
- kontinuální 5-FU/FA nebo
- bolusové 5-FU/FA nebo
- 5-FU/FA/irinotekan i.v.

neresekabilní

- paliativní resekce střeva nebo kolostomie při riziku obstrukce
- paliatní systémová chemoterapie

(v případě zvažované resekce solitární MTS nutná v rámci předoperačního vyšetření: kolonoskopie, CT břicha, pánve, CT plic, hematologické a biochemické vyšetření, CEA, histologická verifikace nádoru, v případě zvažované resekce jaterní MTS - angioCT nebo spirální CT, event. NMR, PET, peroperační sonografie jater.)

PRIMÁRNÍ TERAPIE KARCINOMU REKTA



poznámky:

- cT1, N0° a cT2, N0°- vybraná skupina T1,2 lézí, kde je možná lokální excize, tj.léze menší než 4 cm, nefixované, nepostihující více jak 40% obvodu střeva, do vzdálenosti 10 cm od análního okraje
- u pacientů s klinickým stadiem **cT3, N0, M0 nebo cTI-3, NI-2, M0** (nebyla-li předoperační chemoradioterapie) je-li po resekci pT3, pN0 nebo pT1-3, pN1-2 následuje adjuvantní chemoterapie 5-FU/leukovorin – 2 cykly, následně konkomitantní chemoradioterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-FU a zbylé 2 cykly chemoterapie 5-FU/leukovorin, v případě pT1-2, pN0 – observace
- v současnosti je preferována předoperační konkomitantní chemoradioterapie s kontinuálním nebo bolusovým podáním 5-fluorouracilu u pacientů s cT4,N0, cT3, N0 a v případě Tx, N1-2 s cílem „downstagingu".

Výběr z používaných schémat neoadjuvantní chemoradioterapie u rektálního karcinomu klinického stadia II, III

I. • 1. serie neoadjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem–Mayo režim

5-fluorouracil	425 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.-5.
leukovorin	20 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.-5.

• konkomitantní chemoradioterapie

5-fluorouracil	225 mg/m^2/den i.v. kont. portabilní pumpou, zahájení den 29 konkomitantně po celou dobu s RT (45 Gy ve 25 frakcích, 5x1,8 Gy/týden, boost do celkové dávky 54 Gy)

• resekce rekta

za 4-6 týdnů od skončené předoperační konkomitantní léčby

II. • konkomitantní chemoradioterapie

5-fluorouracil	200-225 mg/m^2/den i.v. kont. portabilní pumpou konkomitantně
po celou dobu radioterapie	(50 Gy ve 25 frakcích, 5x1,8 Gy/týden)

• resekce rekta

za 4-6 týdnů od skončené předoperační konkomitantní léčby

III. • konkomitantní chemoradioterapie

5-fluorouracil 225 mg/m^2/den i.v. kont. portabilní pumpou konkomitantně po celou dobu radioterapie (45 Gy ve 25 frakcích, 5x1,8 Gy/týden, ± boost 10-15 Gy)

• resekce rekta

za 4-6 týdnů od skončené předoperační konkomitantní léčby

Základní schéma terapie recidivy kolorektálního karcinomu

Terapie lokální recidivy:

-operabilní: recidiva v anastomóze nebo izolovaná pánevní recidiva
resekce a adjuvantní chemoterapie 5-FU/RT (nebyla-li dříve) nebo
předoperační bolusový nebo kontinuální 5-FU/RT a následně resekce, je-li možná
-inoperabilní: stomie nebo rekanalizace nebo radioterapie

Terapie jaterních metastáz:

-operabilní: resekce, po vyloučení dalších metastatických lokalizacích
adjuvantní systémová chemoterapie 5-FU/FA (nebyla-li dříve) nebo
regionální intraarteriální chemoterapie, případně kombinace systémové a regionální chemoterapie
-inoperabilní: paliativní regionální nebo systémová chemoterapie, event. chemoembolizace nebo léčba v rámci klinických studií

Terapie extrahepatálních nebo multiplicitních metastáz:

- Resekce operabilních plicních metastáz, adjuvantní chemoterapie (nebyla-li dříve)
- Paliativní chemoterapie a/nebo radioterapie podle lokalizace a symptomatologie
- Léčba v rámci klinických studií
- Symptomatická terapie

Paliativní systémová chemoterapie

Randomizovanými studiemi bylo prokázáno, že nemocní s pokročilým nebo metastatickým onemocněním léčení chemoterapií mají signifikantně delší dobu do progrese, celkovou dobu přežití a lepší kvalitu života, než nemocní léčení pouze podpůrnou léčbou. Základem paliativní chemoterapie je 5-fluorouracil (5-FU) v bolusovém nebo kontinuálním podání modulovaný leukovorinem. Aplikace kontinuálních režimů vyžaduje zavedení CŽK. Vyšších léčebných odpovědí je dosahováno kombinací 5-fluorouracilu s irinotekanem (FOLFIRI) nebo s oxaliplatinou (FOLFOX). Kombinace FOLFIRI navíc prokázala randomizovanými studiemi i delší přežití. V současnosti jsou k dispozici i nové preparáty- raltitrexed (Tomudex) a capecitabin (Xeloda), které v monoterapii jako chemoterapie I.linie prokázaly srovnatelný terapeutický účinek (RR) a celkové přežití (OS) jako 5-FU/FA Mayo režim.
Paliativní chemoterapie musí být individuálně zvažována dle celkového stavu pacienta, rozsahu onemocnění, s přihlédnutím k interkurencím a nežádoucím účinkům jednotlivých cytostatik, ale i selektivní volba účinného preparátu zvolená na základě biologických vlastností nádoru tak, aby při minimální toxicitě bylo dosaženo co nejlepšího terapeutického výsledku. Řešením do budoucna se tedy jeví například možnost volby cytostatika podle výsledků biomarkerů fluoropyrimidinového metabolismu (TS, TP, DPD) a MTT testů.

I. linie systémové chemoterapie

Bolusové podání 5-fluorouracilu

Mayo režim:
5-fluorouracil 425mg/m^2 Dl-5 i.v., leukovorin 20mg/m^2 i.v. D1-5, interval 4 týdny

Machover:
5-FU 400mg/m^2 v l5 minutové infuzi s leukovorinem 200 mg/m^2 den 1-5, interval 4 týdny

Roswell Park :
bolusový 5-FU 600mg/m^2 s leukovorinem 500mg/m^2 v 2 hodinové infuzi, týdně, léčba do progrese nebo závažné toxicity

Kontinuální podání 5-fluorouracilu

FU/FA DeGrammontův režim :
leukovorin 200mg/m^2 infuze na 2 hodiny den l.,2.
5-fluorouracil 400mg/m^2 i.v.bolus, 5-fluorouracil 600mg/m^2 infuze na 22 hodin,
den l., 2., interval 2 týdny
Lokich :
kontinuální podání 5-FU 300mg/m^2 denně po dobu 10 a více týdnů

AIO režim:
5-FU 2600mg/m^2 v infuzi na 24 hodin a leukovorin 500mg/m^{2}v 2 hodinové infuzi týdně, 6x, interval 8 týdnů

Kombinace 5-fluorouracilu s irinotekanem

Campto + FU/FA DeGrammont:
leukovorin 200mg/m^2 infuze na 2 hodiny D I, 2
5-FU 400mg/m^2 i.v. bolus, 5-FU 600mg/m^2 infuze na 22hodin D I, 2
irinotekan 180 mg/m^2 infuze na I hodinu D1, interval 2 týdny

Kombinace podle AIO:
irinotekan 80mg/m^2 i.v. (60minut)
leukovorin 500mg/m^2 i.v.(2hod.) + 5-FU 2000-2600mg/m^2 i.v.(během 24 hod.) týdně,6x (D 1., 8, I5. 22., 29., 36., další cyklus D 50 , 57 , 64,)

Alternace s Mayo režimem:
irinotekan 350mg/m^2 i.v.(60-90 minut) D I, 43... v alternaci s
leukovorin 20mg/m^2 i.v.(bolus) a 5-FU 425mg/m^2 (bolus) D 22-26, D 64-68, každé tři týdny

Alternace s Mayo režimem II:
leukovorin 100mg/m^2 i.v.(60-90 minut) týdně,4x – D I, 8, 15, 22 ,71,78, v alternaci s leukovorinem 20mg/m^2 (bolus) + 5-FU 425mg/m^2 i.v.(bolus) D 43-47

Kombinace s modifikovaným Roswell Park režimem:
irinotekan 125mg/m^{2}i.v. (90 minut) v kombinaci s
leukovorinem 20mg/m^2 i.v. (bolus) + 5-FU 500mg/m^2 i.v. (bolus) týdně – D I, 8, 15, 22, 43

Irinotekan v monoterapii

Campto v monoterapii lze aplikovat u pacientů chemorezistentních na 5-FU režimy (definice chemorezistence: progrese onemocnění v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po skončení adjuvance

irinotekan 350mg/m^2, interval 3 týdny

irinotekan 100-125mg/m^2 den I, 8, 15, 22, 43,.....interval 6 týdnů

irinotekan 250mg/m^2 i.v. infuze , interval dva týdny (den I, I5, 29...)

Raltitrexed

Raltitrexed (Tomudex, specifický inhibitor TS), výhodný pro ambulantní podání, při hodnotách kreat. clearence nižší než 65 ml/min nutná redukce dávky:

clearence 55 – 65 ml/min = 75% dávky, interval 4 týdny
25 - 54 ml/min = 50% dávky, interval 4 týdny
25 ml/min a méně = kontraindikace podání Tomudexu.

Doporučená dávka při kreat. clearence nad 65 ml/min:
raltitrexed 3 mg/m^2 v 15 minutové infuzi, interval 3 týdny, přešetření po III. sérii CHT. Léčba do progrese nebo závažné toxicity, RR srovnatelná s bolusovým FU/FA režimem, přežití stejné.

Kapecitabin

Capecitabine (Xeloda)–zejména u pacientů s insuficientím periferním žilním řečištěm, výhody: per os podání, méně nežádoucích účinků: (nauzea, průjem, stomatitis, alopecie, febrilní neutropenie) - než po FU/FA režimech, častější hand foot sy, dávku upravujeme dle výsledků kreatin. clearence - kontraindikován u pacientů s clearence kreatininu nižší než 30 ml/min., při hodnotách 30-50 ml/min nutno redukovat úvodní dávku kapecitabinu na 75% standardní dávky. RR 20-25%, delší TTP než Mayo režim, OS stejný. Léčba do progrese nebo závažné toxicity.

kapecitabin 2500 mg/m^2/den (rozděleno do dvou dávek), den I-14, interval tři týdny

Kontinuální chronomodulovaný 4-denní 5-FU/FA/cisplatina režim (modif.Lévi), eventuálně bez cisplatiny (poloviční Lévi). Při předpokladu efektivnosti režimu na základě výsledků biomarkerů fluoropyrimidinového metabolismu a výsledků MTT testu.

cisplatina 25 mg/m^2 iv infuze D 1.-4. (10-22 hod)
leukovorin 20 mg/m^2 bolus iv před 5-FU D 1.-4.
5-fluorouracil 700 mg/m^2 infuze D 1-4 (22 00 – 10 00 hod), interval 2týdny

Kombinace 5-flufluorouracilu s oxaliplatinou

FOLFOX 6 (lze podat v první linii místo režimu FOLFIRI u pacientů kontraindikovaných k podání irinotekanu)

leukovorin 400mg/m^2 v inf. na 2 hodiny, Oxaliplatina 100mg/m^2 v inf. na 2 hodiny,D1
5-fluorouracil 400mg /m^2 bolus, 5-FU 2 400 – 3 000 mg /m^2 v infuzi na 46 hod., interval 2 týdny

FOLFOX 4
leukovorin 200mg/m^2 infuze na 2 hodiny D I, 2
5-fluorouracil 400mg/m^2 i.v. bolus, 5-FU 600mg/m^2 infuze na 22 hodin D I, 2
oxaliplatina 85 mg/m^2 infuze na 2 hodinu D1, interval 2 týdny

2. linie systémové chemoterapie:

Kontinuální FU/FA režimy: de Gramontův režim, AIO, Lokich u pacientů, kteří měli alespoň přechodně částečnou odpověď na podání bolusového 5-FU v první linii. Kontinuální 5-fluorouracil má ještě kolem 20% léčebných odpovědí.

FU/FA de Gramont a Campto (u pacientů s odpovědí na bolusový 5-fluorouracil)

v první linii, kteří jsou v celkově dobrém stavu, bez kontraindikací k podání irinotekanu, v případě progrese onemocnění po režimu FOLFOX.

Irinotekan, monoterapie (u pacientů, kteří neodpověděli na podání 5-FU v 1.linii, zvážit dle celkového stavu a toxicity při předchozí chemoterapii Campto 350 mg/m^2 v intervalu 3 týdny nebo Campto weekly: 100 - 125 mg/m^2, 4x, interval 6 týdnů. Účinnost režimů srovnatelná, RR: 13%, SD 40-50%, MTP: 4 měsíce, OS: 9 měsíců. Irinotekan v monoterapii jako second line CHT prokázal prodloužení přežití

FU/FA de Gramont a oxaliplatina (režim používaný v případě progrese onemocnění po 5-FU režimech nebo při progresi onemocnění po režimu FOLFIRI)

Oxaliplatina/Raltitrexed (v případě progrese onemocnění po režimu 5-FU/FA±irinotekan)
Raltitrexed 3 mg/m^2 v infuzi na 15 minut, oxaliplatina 130 mg/m^{2}v 2 hod. infuzi, den 1, interval 3 týdny

3. linie systémové chemoterapie

Chemoterapie v rámci klinických studií

Sledování:

Cílem sledování nemocných prvních 5 roků po úspěšné primární terapii je časná diagnóza relapsu.

-CEA první dva roky každé 3 měsíce, další tři roky CEA každých 6 měsíců
-Kolonoskopie během prvního roku, v případě průkazu polypů kontrola 1x za rok, při negativním nálezu 1x za tři roky
-UZ jater 1x za 6 měsíců, první dva roky, dále 1x ročně
-CT pánve 1x za 6 měsíců, první dva roky, dále 1x ročně
Rtg plic 1x ročně

Další dispenzarizace má za úkol časnou diagnozu relapsu a/nebo de novo malignity :
CEA 2x ročně (do 10 let)
CT břicho+pánev, RTG plic 1x za 2 roky (do 10 let)
v případě hereditární zátěže je dispenzarizace trvalá

Literatura:

1. O'Connel MJ, Laurie JA, Kahn M, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. J Clin Oncol 1998;16:295.
2. Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1991;9:1967.
3. Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998;16:301.
4. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous nfusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 1997;15:808.
5. Cocconi G, Cunningham D, van Cutsem E, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer.Tomudex Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998;16:2943.
6. Cox JV,Pazdur R, Thibault A et al. A phase III trial of Xeloda (capecitabine) in previously untreated advanced /metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol l999,18:265a(Abstract l016)
7. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998;352:1413.
8. Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer.Lancet 1998;352:1407.
9. Levi F, Misset JL, Brienza S, et al. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. Cancer 1992;69:893.
10. Wasserman E, kalla S, Misset JL, et al. Oxaliplatin and irinotecan phase I/II studies :results in 5FU refractory colorectal cancer patients (abstract no.913) 35th Proc Am Soc Clin Oncol l999 May l5,18: 238a

2. Kocáková, I., Růžičková, J., Kocák, I., Vyzula, R. Postavení konkomitantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu u rektálního karcinomu. Časopis lékařů českých, 2003, roč. 142, č.suppl. 1, s. 32-35

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Supplementum 1/2003

KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE SOLIDNÍCH NÁDORŮ

MK ČR E 77
ISSN 0008 - 7335
142 - 2003
Kč 74,-

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Postavení konkomitantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu u rektálního karcinomu

Kocáková I., Růžičková J., Kocák I., Vyzula R.

Klinika komplexní onkologické péče – oddělení radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

SOUHRN

Práce shrnuje praktické směrnice léčby rektálního karcinomu. Kolorektální karcinom se podílí ročně v Evropě na 100 000 úmrtí a v USA na 75 000 úmrtí. Léčebné možnosti zahrnují chirurgii, radioterapii (u rektálního karcinomu) a chemoterapii. Stadium onemocnění v době diagnózy je nejdůležitějším faktorem pro predikci léčebných výsledků. Pacienti s rektálním karcinomem by měli mít předoperačně určené stadium onemocnění, zahrnující i rektální endosonografii a biopsii z léze. Pětileté přežití se udává asi 50 %. Samotná chirurgická léčba je možná pouze pro časná stadia onemocnění, u pacientů s T3, T4 nádory a pozitivními i negativními uzlinami by měla po operaci následovat adjuvantní radioterapie a chemoterapie. Radioterapie na oblast pánve snižuje riziko lokální recidivy, přidání systémové chemoterapie přispívá ke zlepšení lokální kontroly onemocnění a zlepšuje přežití. U pacientů s rektálním karcinomem T3, T4 předoperační léčba (radioterapie kombinovaná se systémovou chemoterapií) má potenciální výhody zahrnující regresi nádoru. Ve srovnání s pooperační radioterapií má méně akutní toxicity, zvýšenou radiosenzitivitu, vyšší odpověď oxygenovaných buněk na radioterapii a zvýšení počtu sfinkter šetřících operací.

Klíčová slova: rektální karcinom, radioterapie, chemoterapie.

SUMMARY

Kocáková I., Růžičková J., Kocák I., Vyzula R.: Position of Concomitant Chemoradiotherapy in the Treatment Algorithm of Rectal Carcinoma

The article summarizes practical guidelines for the management of rectal cancer. Colorectal cancer alone accounts for about 100 000 death in Europe and 75 000 in the US each year. The current cornerstones of treatment are surgery, radiotherapy (for rectal cancer only) and chemotherapy. At diagnosis the most important factor predicting treatment outcome is the stage of disease. Patients with rectal carcinoma should be classified according to the stage of the disease, including endorectal ultrasound and biopsy of the lesion. Five years after diagnosis, survival reaches about 50 %. For early stage disease, surgery remains the standard treatment, but patients with lymph node-negative T3 or T4 lesions or with any lymph node-positive cancer should receive adjuvant radiotherapy and chemotherapy following the surgery. Pelvic radiation therapy decreases local recurrence; the addition of systemic chemotherapy further enhances local control and improves the survival. In patients with T3 or T4 rectal carcinoma the pre-operative therapy (radiation therapy combined with systemic chemotherapy) has potential advantages, including the decreased tumor, less acute toxicity compared with postoperative therapy, increased radio sensitivity due to more oxygenated cells, and enhanced sphincter preservation.

Key words: rectal cancer, radiotherapy, chemotherapy. *Ko.*

Čas. Lék. čes., 142, 2003, Suppl. 1, pp. 32–35.

Kolorektální karcinom (KRK) představuje v rozvinutých zemích druhou nejčastější malignitu a druhou nejčastější příčinu úmrtí na nádorové onemocnění. Česká republika je v incidenci kolorektálního karcinomu na prvním místě ve světové statistice, onemocní každý 20. obyvatel. Zhoubné nádory tlustého střeva představují 8 % a nádory rekta 7 % všech nádorových úmrtí. Přibližně 15 % nemocných má v době diagnózy jaterní metastázy, u 50 % nemocných operovaných v časném stadiu dojde k vývoji vzdálených metastáz.

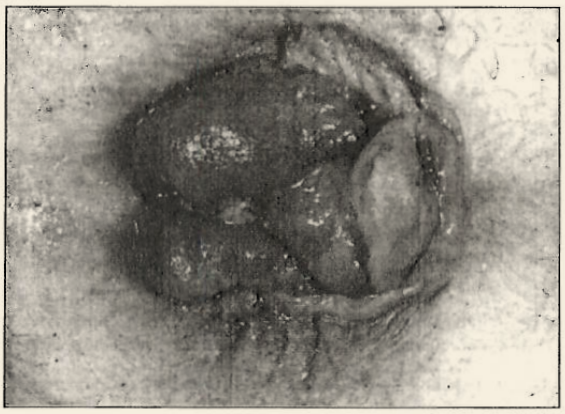
Incidence karcinomu tlustého střeva v České republice v roce 1997 byla u mužů 44,6/100 000 obyvatel, u žen 34,6/100 000 obyvatel, mortalita muži/ženy 26,1/22,3. Incidence karcinomu konečníku v České republice v roce 1997 byla u mužů 25,6/100 000 obyvatel, u žen 14,5/100 000 obyvatel, mortalita muži/ženy 13,6/8,8. Kolorektální karcinomy (obr. 1, 2) vznikají asi v 85 % ze střevních polypů. Histologicky se jedná nejčastěji o tubulární adenokarcinomy (90 %), hlenotvorné karcinomy (8 %) a karcinomy z prstenčitých buněk (2 %). Vzácné jsou dlaždicobuněčné a adenoskvamózní karcinomy, karcinoidy, leiomyosarkomy a nehodgkinské lymfomy. Prognostický význam má histologický grading adenokarcinomů, který rozlišuje tři kategorie: dobře, středně a nediferencované karcinomy.

Léčba kolorektálních karcinomů závisí od klinického stadia. Kromě klinického vyšetření je nutný k určení klinického stadia přesný předoperační staging (cTNM) zahrnující rtg plic, CT břicha a pánve, event. NMR u fixovaných rektálních nádorů (UZ jater v případě dif. dg. nejasnosti o možných metastázách), pankoloskopii, rektoskopii a irrigoskopii s dvojím kontrastem, sledování CEA jako hlavního markeru (senzitivita je 50–60 %) a Ca 19-9 jako vedlejšího markeru. Při nálezu hematurie nebo urologické symptomatologii se provádí urologické vyšetření, u žen je nezbytné gynekologické vyšetření. Endosonografie rekta rotační sondou je vhodná ke stanovení rozsahu nádoru před operací (1). U rektálních nádorů je vždy nezbytná předoperační histologie.

Prognóza onemocnění závisí od klinického stadia (2). Lokální recidivy rektálního karcinomu se u klinického stadia I vyskytují v 5–10 %, u klinického stadia II ve 25–30 % a u klinického stadia III ve více jak 50 % (tab. 1). Léčba karcinomu rekta je komplexní, ale jedině radikální chirurgický zákrok má kurativní charakter. Na prodloužení přežití má vliv i kurativní resekce solitární metastázy nebo recidivy nádoru. Téměř 20 % operací pro rektální karcinom jsou výkony akutní, nejčastějším důvodem pro urgentní výkon je obstrukce, méně často krvácení a perforace.



Obr. 1. Miskovitý karcinom rekta



Obr. 2. Lokálně pokročilý karcinom rekta

Tab. 1. Přežití ve vztahu ke klinickému stadiu (2)

TNM	stadium	modifikovaný Dukes	pětileté přežití
Tis N0 M0	0	-	prakticky normální
T1 N0 M0	I	A	>90 %
T2 N0 M0	I	BI	85 %
T3 N0 M0	II	B2	70–80 %
T4 N0 M0	II	B3	70–80 %
T2 N1 M0/T2 N2 M0	III	C1	25–60 %
T3 N1 M0/T3 N2 M0	III	C2	25–60 %
T4 N1 M0	III	C3	25–60 %
jakékoliv T a N M1	IV	D	5–30 %

Provádí se resekce se zachováním sfinkteru (nízká přední resekce – AR). U nádorů distální třetiny rekta, kde není technicky sfinkter zachovávající operace možná, se provádí abdominoperineální amputace (APR). Lokální excize je možná jen u nádorů menších než 3 cm v průměru, které neprorůstají do svaloviny rekta a nezaujímají více než jednu třetinu obvodu rekta. V léčebné strategii má pevné místo radioterapie (RT). Předoperační, neoadjuvantní radioterapie je indikována u velkých nádorů T3, T4 a v případě pozitivních lymfatických uzlin, tedy u hraničně resekabilních nebo neresekabilních nádorů, s cílem redukce primárního nádoru a extrapelvických metastáz. Při neoadjuvantní radioterapii je menší pravděpodobnost radiačního poškození tenkého střeva, které není fixované

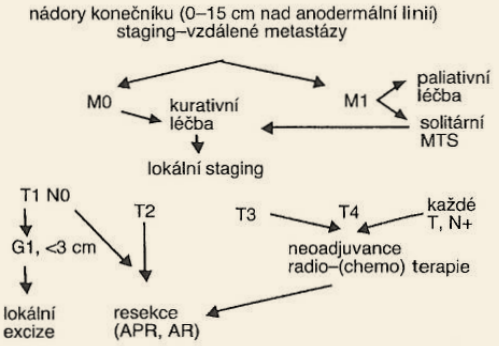


Schéma 1. Postavení neoadjuvantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu rektálního karcinomu
APR – abdominoperineální resekce, AR – nízká přední resekce, MTS – metastáza

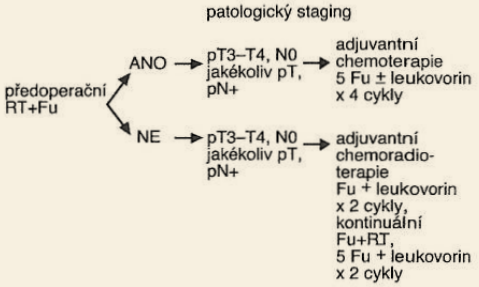
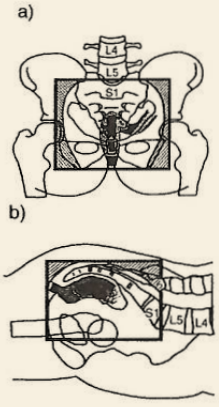


Schéma 2. Postavení adjuvantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu rektálního karcinomu



Obr. 3. Velikost a tvar vstupních polí při ozařování oblasti konečníku, využití individuálních vykrývacích bloků,
a) předozadní pole, b) laterální pole

v malé pánvi a je větší pravděpodobnost odpovědi oxygenovaných buněk na radioterapii (obr. 3). Randomizovanými studiemi byla prokázána při použití předoperační radioterapie větší lokální kontrola onemocnění, ale i nižší toxicita než u pooperační radioterapie. Klasická (konvenční) předoperační radioterapie u lokálně pokročilých a nízce sedících tumorů zvyšuje procento sfinkter zachovávajících operací (3–12). Lepších výsledků je dosahováno kombinovanou neoadjuvantní chemoradioterapií. K potenciaci účinku radioterapie se využívá boluso-

vý nebo kontinuální 5-fluorouracil (5-Fu) s rozdílným mechanizmem účinku na úrovni syntézy DNA a RNA a inhibice enzymu thymidilát syntázy. Kontinuální podání 5-Fu při tříletém sledování výsledků léčby prokázalo lepší celkové přežití (68 % vs 76 %) a méně relapsů onemocnění (56 % vs 67 %). Pooperační adjuvantní chemoterapie se indikuje u pacientů s rektálním karcinomem klinického stadia II a III, tedy při patologickém stagingu pT3, pT4 a vždy v případě pozitivních lymfatických uzlin (13–19). North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) a Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) studie prokázaly prodloužené pětileté přežití při použití adjuvantní chemoradioterapie ve srovnání se samostatnou pooperační radioterapií (12) (tab. 2).

Předběžné výsledky probíhající klinické studie fáze II s konkomitantním podáním kapecitabinu (Xeloda®, Roche) a neoadjuvantní radioterapií u karcinomu rekta prokazují dobrou toleranci a možný léčebný efekt v dosažení donstagingu. Kapecitabin je aplikován v dny 1.–38. dvakrát denně 825 mg/m^2 (první dávka dvě hodiny před ozářením, druhá dávka za 12 hodin). Standardní frakcionací 5x1,8 Gy/týden je aplikována dávka 45 Gy na oblast malé pánve, poté zmenšeným polem na oblast tumoru 5,4 Gy.

Tab. 2. Porovnání pětiletého přežití ve vztahu ke klinickému stadiu u pooperační radioterapie vs pooperační chemoradioterapie u PCS, NCDB, GITSG a Mayo/NCCTG studie

Studie	pětileté přežití	pětileté přežití
stadium II	*pooperační radioterapie*	*pooperační chemoradioterapie*
PCS	61 %	81 %
NCDB	55 %	62 %
stadium III	*pooperační radioterapie*	*pooperační chemoradioterapie*
PCS	33 %	65 %
NCDB	39 %	42 %
GITSG (7175)	52 %	59 %
Mayo/NCCTG (7945)	48 %	57 %
PCS	50 %	69 %

PCS – Paterns of Care Study, NCDB – National Cancer Data Base, GITSG – Gastrointestinal Tumor Study Group, Mayo/NCCTG – Mayo/North Central Cancer Treatment Group

ZÁVĚR

Pro primárně hraničně operabilní a inoperabilní maligní nádory konečníku je indikována předoperační chemoradioterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-fluorouracilu s cílem dosáhnutí operability (tab. 4). Tato redukce nádoru (downstaging) může u nízko sedících nádorů konečníku zabránit mutilující abdominoperineální resekci. Dle publikovaných dat je chemoradioterapií s využitím 5-fluorouracilu jako radiosenzibilizátoru v neoadjuvantním podání dosahováno 29 % patologických kompletních remisí (pCR) a 68 % sfinkter šetřících operací u primárně resekabilních nádorů, 13 % pCR a v 62 % dosažení resekability u primárně neresekabilního onemocnění. V případě pT3, pT4 a vždy v případě pozitivních uzlin je vhodné konkomitantní chemoradioterapii doplnit dalším pokračováním čtyřmi sériemi systémové chemoterapie i po chirurgickém zákroku (tab. 3). Randomizovanými studiemi byl prokázán přínos konkomitantní chemoradioterapie i v adjuvantní terapii po resekci rozsáhlejšího nádoru rekta (pT3, pT4, pozi-

Tab. 3. Doporučená léčebná schémata pro adjuvantní terapii u rektálního karcinomu klinického stadia II, III (modifikovaně lze použít i pro neoadjuvantní chemoradioterapii)

I. Adjuvantní chemoterapie, Mayo režim

Adjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem, 4 serie

5-fluorouracil 425 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–5.
leukovorin 20 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–5., interval 28 dnů

4 cykly chemoterapie – v případě, že byla předoperační chemoradioterapie

II. Adjuvantní chemoradioterapie

1. a 2. série adjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem

5-fluorouracil 425 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–5.
leukovorin 20 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–5., interval 28 dnů

konkomitantní chemoradioterapie(CHT-RT)

3. a 4. cyklus CHT ve stejných dávkách konkomitantně s RT
radioterapie: 45–54 Gy (5x1,8–2,0 Gy/týden)

5. a 6. série adjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem

5-fluorouracil 425 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–5.
leukovorin 20 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–5., interval 28 dnů

III. Adjuvantní chemoradioterapie

a) **1. a 2. série adjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem**

5-fluorouracil 500 mg/m^2 i.v., den 1.–5., 29.–33.

konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)

5-fluorouracil 225 mg/m^2/24 hod. i.v. kont., po celou dobu RT (zahájení 64. den)
radioterapie 45 Gy (25x1,8 Gy), boost 9 Gy (lůžko nádoru)

3. a 4. série adjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem

5-fluorouracil 450 mg/m^2 i.v., den 134.–138., 169.–173.

b) **1.a 2. série adjuvantní chemoterapie 5-fluorouracilem**

5-fluorouracil 500 mg/m^2 i.v., den 1.-5., 29.–33.

konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)

5-fluorouracil 500 mg/m^2/24 hod., i.v. kont., den 57.–59., 85.–87.
radioterapie 50,4–54 Gy, 5x1,8 Gy/týden, (CHT v 1. a 5. týdnu RT)

3. a 4. série adjuvantní chemoterapie 5-fluorouracilem

5-fluorouracil 450 mg/m^2 i.v., den 1.–5., 29.–33. (zahájení 28. den po ukončení RT)

(Intergroup studie 0114, Tepper, 1997)

c) **1. a 2. série adjuvantní chemoterapie 5-fluorouracilem**

5-fluorouracil 425 mg/m^2 i.v., den 1.–5., 29.–33.
leukovorin 20 mg/m^2 i.v., den 1.–5., 29.–33.

konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)

5-fluorouracil 400 mg/m^2 i.v., den 57.–60., 85.–88.
leukovorin 20 mg/m^2 i.v., den 57.–60., 85.–88. s RT
radioterapie 50,4–54 Gy, 5x1,8 Gy/týden, zahájení den 57.

3. a 4. série adjuvantní chemoterapie 5-fluorouracilem

5-fluorouracil 380 mg/m^2 i.v., den 1.–5., 29.–33.
leukovorin 20 mg/m^2 i.v., den 1.–5., 29.–33. (zahájení 28. den po ukončení RT)

tivní uzliny). Konkomitantní chemoradioterapie i přes zvýšení míry rizika vedlejších účinků (hematologická toxicita, průjem, mukozitida, postradiační kožní reakce) je zdůvodněna proti použití monoterapie zářením nebo chemoterapií lepším léčebným efektem (20–24). Prokazatelně vede ke snížení rizika lokální recidivy a vzdálené diseminace, ale má i vliv na prodloužení přežití pacientů.

Tab. 4. Vybraná léčebná schémata pro neoadjuvantní chemoradioterapii u rektálního karcinomu klinického stadia II, III

a)	**1. série neoadjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem–Mayo režim**	
	5-fluorouracil	425 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–5.
	leukovorin	20 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–5.
	konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)	
	5-fluorouracil	225 mg/m^2/24 hod. i.v. kont., zahájení s RT den 29.
	radioterapie	(5-Fu – po celou dobu RT) 45 Gy (25x1,8 Gy), boost 9 Gy
	resekce rekta	4–6 týdnů po ukončení neoadjuvantní CHT-RT
b)	**konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)**	
	5-fluorouracil	200-225 mg/m^2/24 hod. i.v. kont., po celou dobu RT
	radioterapie	45-50,4 Gy (25-28 x 1,8 Gy), _ boost 10-15 Gy
	resekce rekta	4-6 týdnů po ukončení neoadjuvantní CHT-RT
c)	**konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)**	
	5-fluorouracil	500–1000 mg/m^2/24 hod. i.v. kont., den 1.–5., týden 1. a 5.
	radioterapie	45 Gy (25x1,8 Gy) _ boost 10–15 Gy
	resekce rekta	4–6 týdnů po ukončení neoadjuvantní CHT-RT
d)	**konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)**	
	kapecitabin	825 mg/m^2 p.o., 2x denně, den 1.–38.
	radioterapie	45 Gy (25x1,8 Gy), boost 3x1,8 Gy
	resekce rekta	4–6 týdnů po ukončení neoadjuvantní CHT-RT

Zkratky

APR	–	abdominoperineální amputace
CEA	–	karcinoembryonální antigen
cTNM	–	přesný předoperační staging
GITSG	–	Gastrointestinal Tumor Study Group
KRK	–	kolorektální karcinom
NCCTG	–	North Central Cancer Treatment Group
RT	–	radioterapie

LITERATURA

1. **Tempero, M., Brand, R., Haldeman, K. et al.:** New imaging techniques in colorectal cancer. Semin. Oncol., 22, 1995, s. 448-471.
2. **Plate, S.:** ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. Ann. Oncol., 12, 2001, s. 1053-1054.
3. **Swedisch Rectal Cancer Trial.:** Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N. Engl. J. Med., 336, 1997, s. 980–987.
4. **Glimelius, B., Isacsson, U.:** Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 37, 1997, s. 281–287.
5. **Swedisch Rectal Cancer Trial.:** Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. Stokholm Colorectal Cancer Study Group. Ann. Surg. Oncol., 3, 1996, s. 423–430.
6. **Minsky, B. D.:** Shincter preservation in rectal cancer preoperative radiation therapy followed by low anterior resection with coloanal nastomosis. Semin. Radiat. Oncol., 8, 1998, s. 30–35.
7. **Marks, G. J., Marks, J. H. et al.:** Radical Sphincer preservation surgery with colosal anatomosis following high dose external irradiation for the very lying rectal cancer recent. Results Cancer Res., 146, 1998, s. 161–174.
8. **Wagman, R., Minsky, B. D., Cohen, A. M. et al.:** Shincter preservacion in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow up. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 42, 1998, s. 51–57.
9. **Minsky, B. D., Coia, L., Haller, D. G. et al.:** Radiation therapy for rectosigmoid and rectal cancer: results of the 1992-1994 Patterns of Care Process survey. J. Clin. Oncol., 16, 1998, s. 2542–2547.
10. **Coia, L. R., Gunderson, L. L., Haller, D. et al.:** Outcomes of patient receiving radiation for carcinoma of the rectum. Results of the 1988-1989 patterns of care study. Cancer, 86, 1999, 10, s. 1952–1958. – 10a. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Lancet, 348, 1996, 9042, s. 1605–1610.
11. **Martling, A., Holm, T., Johansson, H. et al.:** The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. Cancer, 92, 2001, s. 896–902.
12. **Dahlberg, M., Glimelius, B., Pahlman, L.:** Improved survival and reduction in local failure rates after preoperative radiotherapy: evidence for the generalizability of the results of Swedish Rectal Cancer Trial. Ann. Surg., 229, 1999, s. 493–497.
13. **Thomas, P. R., Lindblad, A. S.:** Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. Radiotherapy and Oncology, 13, 1988, s. 245–252.
14. **O'Connell, M. J., Martenson, J. A., Wieand, H. S. et al.** Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N. Engl. J. Med., 331, 1994, s. 502–507.
15. **Tepper, J. E., O'Connell, M. J., Petroni, G. R. et al.:** Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. J. Clin. Oncol., 15, 1997, s. 2030–2039.
16. **Smalley, S. R.** Southwest Oncology Group: Phase III randomized study of three different regimens containing fluorouracil in patients with stage II or III rectal cancer (Summary last modified 11/2000), SWOG-9304, clinical trial, closed, 08/01/2000.
17. **Wolmark, N., Wieand, H. S., Hyams, D. M. et al.:** Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: NSABP protocol R-02. J. Natl. Cancer I., 92, 2000, s. 388–396.
18. **Sauer, R., Fietkau, R., Martus, P. et al.:** Adjuvant and neoadjuvant radiochemotherapy for advanced rectal cancer: first results of the German multicenter phase III trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 48, 2000 (Suppl. 119), s. 17.
19. **Bosset, J. F.:** EORTC Radiotherapy Group: Phase III randomized study of preoperative radiotherapy with or without fluorouracil (5-FU) combined with leucovorin calcium (CF) and/or postoperative 5-FU/CF in patients with resectable adenocarcinoma of the rectum (Summary last modified 12/2001), EORTC-22921, clinical trial, active, 04/13/1993
20. **Lee, U.:** GITG, BCCA protokol.
21. **Tamberi, S. et al.**: Preoperative radiation therapy with concurrent 5-FU in continuous infusion in distal cancer. Annals of Oncol., 11, 2000 (Suppl. 4), s. 53.
22. **Mohiuddin, M. et al.:** Dose/time factors in preoperative chemo radiation for fixed distal rectal cancer. ASCO 1998.
23. **Šlampa, P., Čoupek, P., Soumarová, R. et al.:** Konkomitantní radiochemoterapie nádorů konečníku. Časopis Lék. čes., 141, 2002, s. 276–280.
24. **Šlampa, P.:** Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. 1. vydání. KAP, Brno 2000, 67 s.

MUDr. Ilona Kocáková
Masarykův onkologický ústav
656 53 Brno, Žlutý kopec 7
fax: 543 131 117
e-mail: kocakova@mou.cz

3. Šefr, R., Kocáková, I., Penka, I., Šlampa, P. Preoperative radiotherapy and oral capecitabine improve surgical results in patients with locally advanced mid-lower rectal cancer. In The European Cancer Conference (ECCO 13), Paris, 2005. Eur J Cancer Supplements, vol. 3, no. 2, p. 201, no. 709.

ECCO 13
the European Cancer Conference
PART I
30 October - 3 November 2005

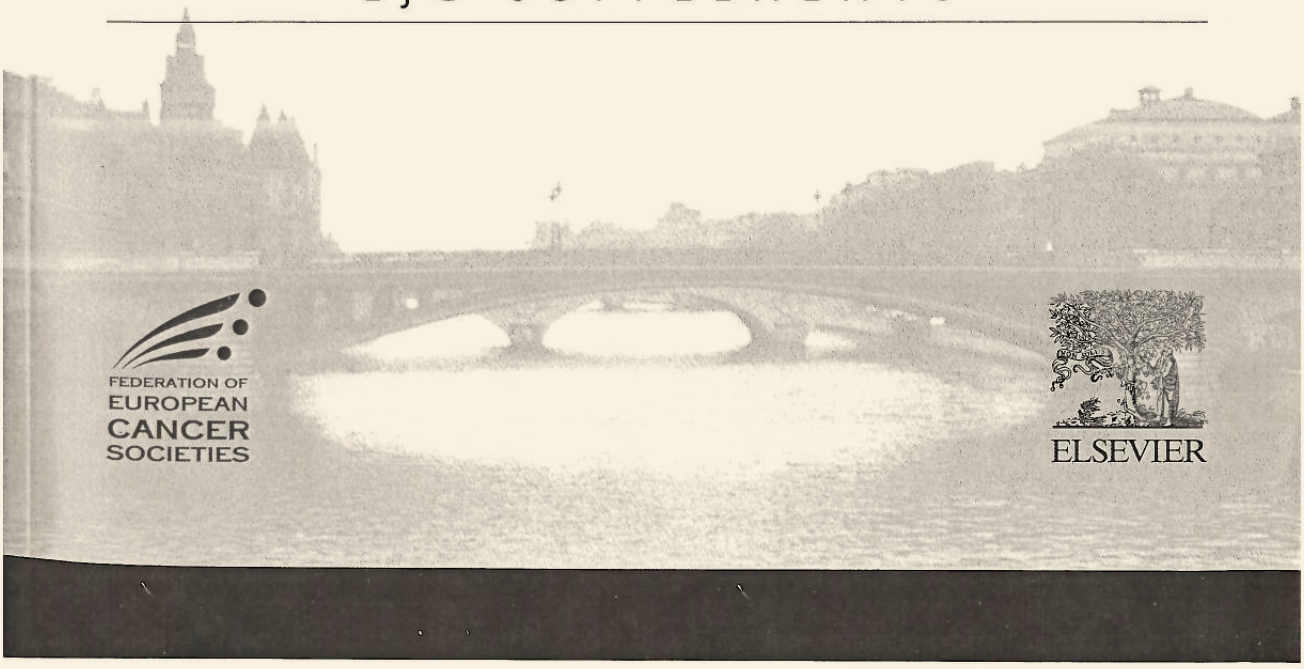
Vol 3 No 2
October 2005
ISSN 1359-6349

ABSTRACT BOOK

EJC

Official Journal of
EORTC
European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESO
European School of Oncology
EACR
European Association for Cancer Research
FECS
Federation of European Cancer Societies
EUSOMA
European Society of Mastology

EJC SUPPLEMENTS



FEDERATION OF EUROPEAN CANCER SOCIETIES

ELSEVIER

dhiarrea, 2.9% astenia. The median follow-up time was 6.7 months. Disease-free survival and overall survival data are not avaliable yet.
Conclusions: Our preliminary results suggest that Capecitabine, Oxaliplatine and Irinotecan as first-line combination treatment in MCRC is a feasible and safe schedule with high antitumoral activity. More data will be presented when follow-up time increases.

708 PUBLICATION

Total pelvic exenteration for pelvic malignancies

M. Vermaas[1], D.H.J. van Leeuwen[1], F.T.J. Ferenschild[1], C. Verhoef[1], J.J.M.E. Nuyttens[2], W.J. Kirkels[3], A.C. Ansink[4], A.M.M. Eggermont[1], J.H.W. de Wilt[1]. [1]*Erasmus MC Daniel den Hoed Cancer Center, Surgical Oncology, Rotterdam, The Netherlands;* [2]*Erasmus MC Daniel den Hoed Cancer Center, Radiation Oncology, Rotterdam, The Netherlands;* [3]*Erasmus MC Daniel den Hoed Cancer Center, Gynaecology, Rotterdam, The Netherlands;* [4]*Erasmus MC Daniel den Hoed Cancer Center, Urology, Rotterdam, The Netherlands*

Introduction: Complete resection is the most important prognostic factor in surgery for pelvic tumours. In locally advanced and recurrent pelvic malignancies radical margins are sometimes difficult to obtain, because of close relation to or growth in adjacent organs/structures. Total pelvic exenteration (TPE) is an exenterative operation for these advanced tumours and involves en bloc resection of the rectum, bladder and internal genital organs (prostate/seminal vesicels or uterus).
Methods: Between 1990 and 2003 a TPE was performed in 47 patients with pelvic cancer; 29 rectal cancer (19 primary and 10 recurrent), 12 cervical cancer (2 primary and 10 recurrent), 4 sarcoma (2 primary and 2 recurrent), 1 primary vaginal – and 1 recurrent endometrial carcinoma. Eleven patients were previously treated with radiotherapy. Two patients were treated with neo-adjuvant chemotherapy. Thirty-three patients received pre-operative radiotherapy to induce downstaging of the tumour and three patients received post-operative radiotherapy. Thirteen patients received IORT because of an incomplete or marginal complete resection.
Results: The median follow up was 25 months (range 3–145). Median operation-duration, blood loss and hospitalisation were 440 min (range 300–670), 6300 ml (range 1100–21000) and 20 days (range 12–65). Overall major and minor complication rates were respectively 34% and 57%. The hospital mortality rate was 2%.
A complete resection was possible in 72% of all patients, a microscopically incomplete resection (R1) in 19% and a macroscopically incomplete resection (R2) in 9%.
Five-year local control for primary locally advanced rectal cancer, recurrent rectal cancer and recurrent cervical cancer was respectively 86%, 51% and 67%. Overall survival after 5 year for primary locally advanced rectal cancer, recurrent rectal cancer and recurrent cervical cancer was 46%, 23% and 67%.
Conclusion: Although total pelvic exenteration is accompanied with considerable morbidity, good local control and acceptable overall survival justifies the use of this extensive surgical technique in patients with primary locally advanced and recurrent pelvic tumours. New (neo)adjuvant treatment modalities will further improve complete resection rate, local and overall survival rate.

709 PUBLICATION

Preoperative radiotherapy and oral capecitabine improve surgical results in patients with locally advanced mid-lower rectal cancer

R. Sefr[1], I. Kocakova[2], I. Penka[1], P. Slampa[3]. [1]*Masaryk Memorial Cancer Center, Surgery, Brno, Czech Republic;* [2]*Masaryk Memorial Cancer Center, Medical Oncology;* [3]*Memorial Cancer Center, Radiation Oncology, Brno, Czech Republic*

Background: Preoperative chemoradiation increases the chances downstaging and downsizing of locally advanced rectal cancer and facilitates sphincter-saving procedures with significant impact on disease control and quality of life.
Material: 74 patients with T_{3-4} and/or N+ (according rectal endosonography) mid and low rectal adenocarcinomas were treated with preoperative chemoradiation consisted of capecitabine (825 mg/m^2) twice daily and radiotherapy in daily dose 1.8 Gy (25 days) followed by a boost up to 50.4 Gy. The patients were operated six weeks after finishing chemoradiation. Surgical procedures included total mesorectal excision and various modifications of stapled low colorectal anastomosis or abdominoperineal excision.
Results: Downstaging was observed in 73% of patients, 18% of patients had no residual disease. 19 abdominoperineal excisions and 53 low anterior resections were performed. Two anastomotic leaks were noticed during the postoperative period. One local recurrence has been registered so far. Two patients with complete remission are being observed without operation.
Conclusion: Preoperative chemoradiation with oral capecitabine works well in downsizing and downstaging of locally advanced rectal cancer and has resulted in more sphincter preservation operations and pelvic disease control with minimal perioperative and late morbidity. The impact on long-term disease control and survival requires further follow-up.

710 PUBLICATION

Cetuximab reversal of chemotherapy resistance in patients with extensively pretreated metastatic colorectal cancer treated at Paul-Brousse hospital

F. Levi[1,2], A. Karaboue[1], C. Jasmin[2], P. Innominato[1,2], D. Machover[2], F. Kunstlinger[2], V. Castagne[2], R. Adam[3], C. Guettier[4], M. Bouchahda[2]. [1]*INSERM & University Paris XI, INSERM E0354, Villejuif Cedex, France;* [2]*Paul Brousse Hospital, Oncology Department, Villejuif Cedex, France;* [3]*Paul Brousse Hospital, Hepato-biliary Center, Villejuif Cedex, France;* [4]*Paul Brousse Hospital, Pathology Department, Villejuif Cedex, France*

Background: Cetuximab has demonstrated activity both as single agent and combined with irinotecan in patients (pts) with colorectal cancer (CRC) refractory to irinotecan (CPT-11) and oxaliplatin expressing epidermal growth factor receptor (EGFR). This retrospective study explored the activity and tolerability of cetuximab-5-fluorouracil-leucovorin (5-FU-LV) combined with CPT11 and /or oxaliplatin (l-OHP) in pts with CRC refractory to 5-FU-LV, CPT11 and l-OHP.
Methods: 37 pts were treated with cetuximab at 400 mg/m^2 loading dose over 2 hours, then 250 mg/m^2 over 1 hour weekly. Cetuximab was given alone (1 pt) or combined with CPT11–5-FU-LV +/-l-OHP (29 pts) or l-OHP-5-FU-LV (7 pts) given as conventional (5 pts) or chronomodulated infusions (31 pts). EGFR status (0 vs 1–10 vs >10% positive cells) was determined with Dako (12 pts), Zymed (17 pts) or Ventana (8 pts). Toxicity was graded every 2–3 weeks (Common Toxicity Criteria). Response was assessed with CT scan every 2 months (RECIST criteria).
Results: 28 pts with EGFR+ and 9 pts with EGFR– CRC received treatment as 3rd line or beyond. Median age 64 y; M/F: 16/21; WHO performance status 0/1/2: 20/14/3; colon/rectum: 23/14; ≥2 metastatic sites: 30 pts. Cetuximab was withdrawn for allergic reaction during 1st course in 5 pts. Any grade 3–4 toxicities were encountered in 47.5% of the pts. The major toxic effect was acneiform skin rash which occurred in 20 pts (grade 2: 12 pts, 32.4%; grade 3, 8 pts, 21.6%). Four pts are not assessable for response (no measurable disease: 1 pt; too early: 3 pts). Of 33 pts, treatment failed in 10 pts (30.3%), disease was stable in 12 pts (36.4%), partial responses (RECIST criteria) occurred in 9 pts (27.3%) and complete responses in 2 pts (6%). Response rate was 33.3% [95% CL: 17 to 49.7%]. Disease was controlled (response or stabilization) in 23 pts (69.7%). No obvious relation was found between: 1) EGFR status and response (EGFR 0%, 1 CR / 5 pts; EGFR 1–10%, 6 PR /14 pts; EGFR >10%, 1 CR & 3 PR /9 pts) or 2) grade of acneiform rash and response (grade 0–1, 5/11 pts; grade 2, 3/11 pts; grade 3, 3/6 pts).
Conclusions: The combination of cetuximab with the chemotherapy regimens here administered apparently increased response rate with acceptable tolerability as compared to that reported in the BOND study. This supports a supradditive effect of cetuximab which here appeared as unrelated with immunohistochemistry-assessed EGFR status or grade of acneiform reaction.

Oral presentations (Thu, 3 Nov, 8.30–10.30)
GI – GIST tumours

711 ORAL

Imatinib mesylate in advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): survival analysis of the intergroup EORTC/ISG/AGITG randomized trial in 946 patients

P.G. Casali[1], J. Verweij[2], D. Kotasek[3], A. LeCesne[4], P. Reichardt[5], J.-Y. Blay[6], R. Issels[7], M. Debiec Rychter[8], M. Van Glabbeke[9], I. Judson[10]. [1]*Istituto Nazionale Tumori, Cancer Medicine, Milano, Italy;* [2]*Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands;* [3]*Australasian GastroIntestinal Trial Group, Melbourne, Australia;* [4]*Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France;* [5]*Charite, Robert Roessle Klinik, Berlin, Germany;* [6]*Centre Leon Berard, Hopital Edouard Herriot, Lyon, France;* [7]*Klinikum Grosshadern, Munich, Germany;* [8]*University of Leuven, Leuven, Belgium;* [9]*EORTC Data Center, Brussels, Belgium;* [10]*Royal Marsden Hospital, London, United Kingdom*

Background: From 2/2001 to 2/2002, 946 patients (pts) with a diagnosis of advanced GIST were randomized to Imatinib at two dose levels within a

4. Kocáková, I., Vyzula, R., Šlampa, P., Špelda, S., Kocák, I., Čoupek, P., Šefr, R., Svoboda, Mir., Pacal, M., Svobodník, A. Předoperační chemoradioterapie s kapecitabinem u lokálně pokročilého karcinomu rekta - reálná cesta ke zvýšení R0 resekcí a záchovných operací konečníku. In XXVIII. Brněnské onkologické dny a XVIII. Konference pro sestry a laboranty, 26.-28. 5. 2004, Edukační sborník, s. 177, č. 98.

BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

BOD

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

EDUKAČNÍ SBORNÍK



XXVIII. Brněnské onkologické dny

a

XVIII. Konference pro sestry a laboranty

26. – 28. května 2004

BRNO

·a nemocní ve stádiu T3 byli indikováni k lokálnímu výkonu v jednom případě jako k paliativnímu odstranění tumoru a v dal- n případě pro odmítnutí amputace rekta. Recidivu po transmurální resekci jsme zatím nezaznamenali ani u jednoho nemocné- . Jsme si však vědomi krátkého období sledování.

Závažnost kolorektálního karcinomu není jen v jeho stále se zvyšující incidenci, ale také fakt, že se vyskytuje se stoupající :kvencí u mladších jedinců. Léčba tohoto onemocnění by neměla směřovat pouze k přežití nemocných, ale i ke kvalitnímu dal- nu životu. Lokální výkon, správně indikovaný, nemocného „uchrání" od rozsáhlého výkonu ve smyslu přední nízké resekce ejími možnými důsledky nebo mutilujícímu výkonu jako je amputace rekta.

Práce byla realizována za podpory grantu IGA MZ ČR č. NC-7499-3/2003

98 Předoperační chemoradioterapie s kapecitabinem u lokálně pokročilého karcinomu rekta – reálná cesta ke zvýšení R0 resekcí a záchovných operací konečníku

Kocáková I.[1], Vyzula R.[1], Šlampa P.[1], Špelda S.[1], Kocák I.[1], Čoupek P.[1], Šefr R.[1], Svoboda M.[1], Pacal M.[1], Svobodník A.[2]

1) Masarykův onkologický ústav v Brně

2) Centrum biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

V celosvětových statistikách v incidenci nádorů konečníku zaujímáme prvenství. Moderní léčba spočívá v multidisciplinár- ním přístupu. V případě absence vzdálených metastáz je chirurgická léčba stále nejdůležitějším způsobem léčení rektálního kar- cinomu. Cílem je dokonalé odstranění makroskopicky patrného nádoru (dosažení R0 resekce), někdy i za cenu multiviscerální resekce. Lokoregionální recidivy po kurativních operacích zůstávají velkým problémem. Výskyt ovlivňuje mnoho faktorů, zejmé- na extramurální penetrace nádoru, pozitivita metastáz v lymfatických uzlinách, grading, venózní nebo lymfatická invaze, nedo- statečná vzdálenost resekční linie od tumoru. Vzhledem k vysokému procentu lokálních recidiv i vzdálené diseminace se poo- peračním chemoterapie s 5-fluorouracilem a radioterapie stala standardním doporučením pro léčbu nádorů rekta klinického stádia II a III. Randomizované klinické studie prokazují významné snížení incidence lokálních recidiv a zlepšení přežití pacientů. Pozor- nost se v poslední době u lokálně pokročilých karcinomů rekta (stadium T_3,T_4 nebo N^+) zaměřila na strategii konkomitantní apli- kace předoperační radioterapie s cytotoxickými látkami. Potenciální výhodou předoperační léčby je nižší akutní toxicita, zvýše- ná radiosenzitivita oxygenovaných buněk, lepší průnik cytostatika do nádoru s intaktním cévním řečištěm, předpoklad prevence vzniku rezistentních nádorových buněčných klonů, eliminace případných vzdálených mikrometastáz. Regrese primárního nádo- ru předoperační léčbou zvyšuje podíl sfinkter šetřících operací

S cílem zvýšit procento R0 resekcí a snížit počet mutilujících abdominoperineálních amputací rekta (APER) bylo vypraco- váno v MOÚ léčebné schéma předoperační konkomitantní radioterapie s novým chemoterapeutikem – orálním kapecitabinem (XELODA®) selektivně se konvertujícím na cytotoxický 5-FU v nádorových buňkách. Před plánovaným zařazením do studie je proveden přesný staging, který zahrnuje stanovení lokálního rozsahu primárního nádoru (podle endorektálního sonografického vyšetření – TRUS a CT pánve) a vyloučení vzdálených metastáz (podle RTG plic, CT břicha a pánve, event. UZ jater). Do pro- tokolu klinického sledování bylo od října 2001 do ledna 2004 zařazeno 53 pacientů, kteří splňovali níže uvedená vstupní kritéria: histologicky verifikovaný rektální adenokarcinom, cT3-4, a/nebo N^+, věk 18-75 let, ECOG PS 0-2, normální hematologické a biochemické parametry. Kapecitabin v dávce 825 mg/m^2 je podáván dvakrát denně den 1.-38. konkomitantně s radioterapií stan- dardní frakcionací na oblast pánve 5x1,8 Gy/týden do dávky 45 Gy s následným cíleným doozářením objemu nádoru 3x1,8 Gy do celkové dávky 50,4 Gy.

K 31. 1. 2004 byla léčebná odpověď a toxicita hodnocena u 41 pacientů: 29 mužů, 12 žen, medián věku činil 59 let. K dané- mu datu byl medián sledování 16 měsíců. Úmrtí nebylo dosud zaznamenáno u žádného z nemocných. V 83 % se jednalo o kar- cinomy rekta klinického stádia III, dle TRUS s detekcí patologických regionálních mízních uzlin. Z histologických podtypů ade- nokarcinomu převažovaly tubulární karcinomy. Vzdálenost od anodermální linie měřená rigidním rektoskopem byla následují- cí: dolní rektum (0-5 cm) u 14 pacientů, střední rektum (5-10 cm) u 24 pacientů, horní rektum (>10 cm) u 3 pacientů, tabulka č. 1. Původně plánovaná dávka kapecitabinu byla podána 34 pacientům (83%), u 7 pacientů byl režim zkrácený o 1 týden z důvo- du myelotoxicity. Zkrácení radioterapie o týden bylo nutné u 2 pacientů (5%). Příčinou byla závažnější radiační dermatitida nebo průjem. Kumulativní toxicita 3. stupně byla zaznamenána u 15% pacientů, pouze u jednoho pacienta byla zaznamenána hema- tologická a slizniční toxicita 4. stupně. Chirurgický zákrok byl prováděn za 4-6 týdnů po ukončení neoadjuvantní chemoradiote- rapie. Tato doba vycházela z literárních údajů, když odezní akutní toxicita po ozáření a ještě se neprojeví chronické změny nor- málních tkání po ozáření. Současně se projeví maximální regrese nádoru. Radikální resekce nádorového rezidua byla provedena u 40 pacientů, amputace rekta u 16 (39%) pacientů a resekce tumoru se zachováním anu u 25 (61%) pacientů. Patologická kom- pletní remise byla verifikována u 9 (22%) pacientů. Mikroskopické reziduum v nádorovém resekátu bylo zjištěno u 7 pacientů (17%), celkem bylo dosaženo u 16 pacientů (39%) kompletní nebo téměř kompletní remise onemocnění. Při srovnání výchozí-

ho klinického stadia cT s následným patologickým stádiem pT byla zaznamenána regrese u 28 ze 40 operovaných pacientů, tedy v 70%. Srovnání regionálních lymfatických uzlin bylo možné u 35 pacientů, downstaging byl zaznamenán u 29 pacientů (74%).

K normalizaci iniciálně zvýšené hodnoty CEA došlo po skončení konkomitantní léčby u 9 z 11 pacientů (81%), tabulka č.2. U všech pacientů s vyjádřenou symptomatologií onemocnění došlo v průběhu léčby k vymizení nebo alespoň výraznému zmírnění těchto projevů.

Tabulka č. 1:
Základní charakteristika souboru

Hodnotitelných pacientů	**(n=41)**
Muži	29
Ženy	12
Věk: medián (rozmezí)	59 (33-76 let)
ECOG PS	
0	35
1	6
Klinické stadium	
klinické stadium II (cT3,T4,N0)	4
klinické stadium III (cT1-4, N+)	34
klinické st. neznámé, minim.st. II	3
Lokální rozsah nádoru	
cT1	0
cT2	7
cT3	26
cT3/T4	3
cT4	5
Stav mízních uzlin	
cN0	4
cN1	13
cN2	21
cNx	3
Lokalizace nádoru	
horní rektum (10-15 cm)	3
střední rektum (5-10 cm)	24
dolní rektum(0-5 cm)	14

Tabulka č. 2:
Hodnocení léčebných výsledků a hodnoty CEA po radikální resekci nádoru
* srovnání klinického stadia cTN s patologickým stádiem pTN

Počet pacientů	**/%**
Radikální resekce (n = 39)	
R0	37 (95%)
R1	2 (5%)
Down-staging*	
Nádor (n = 40)	28 (70%)
Mízní uzliny (n = 35)	29 (74%)
Patologická odpověď (n = 40)	
pCR	9 (22%)
pR1	7 (18%)
pPR	12 (30%)
pSD	12 (30%)
pPD	0 (0%)
Normalizace hladiny CEA (n = 11)	9 (81%)

Konkomitantní radioterapie s kapecitabinem je efektivní a bezpečná terapeutická volba u pacientů s lokálně pokročilý cinomem rekta umožňující zvýšení počtu sfinkter šetřících operací. Zda představuje potenciál pro nahrazení dosud stan užívaného radiosenzitizéru 5-FU je nutné ověřit randomizovanou klinickou studií.

99 Capecitabin (Xeloda®) v předoperační chemoradioterapii ca rekta

Vítek P., Pála M., Holečková P., Kubeš J., Třebický F.
Ústav radiační onkologie FN Na Bulovce Praha

Účinnost chemoradioterapie u vyšších stádií ca rekta je dostatečně zdokumentována a ověřena klinickými studiemi Navíc srovnávací studie prokazují identickou účinnost chemoradioterapie aplikované před chirurgickým výkonem. Přínos doperační aplikace je vyšší podíl sfinkter zachovávajících výkonů. („RTOG R-03", „German Rectal Cancer Study")

V chemoradioterapii ca rekta je jedním z nejúčinnějších režimů kontinuální aplikace 5-fluorouracilu po celou dobu ní. Tento režim je náročný po technické stránce. Vyžaduje centrální žilní přístup a použití přenosné infuzní pumpy, což vuje určitou zátěž pro nemocného. Možnost perorální aplikace chemoterapie proto představuje výrazné zlepšení „com ze strany nemocného. Perorální preparát – capecitabin (Xeloda®) udržuje po aplikaci trvalou hladinu 5-FU a simuluje

5.Kocáková, I., Kocák, I., Špelda, S., Šlampa, P., Šefr, R., Pacal, M., Penka, I., Svoboda, Mir., Vetchá, H., Vyzula, R. Předoperační radioterapie s capecitabinem u karcinomu rekta - vliv na down-staging a možnost sfinkter šetřících operací: dvouleté sledování. In XI. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov, 14.-16. 10. 2004, Sborník abstrakt, s. 34-36.

XI. JIHOČESKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

Zámecká jízdárna zámku Český Krumlov
14. 10. - 16. 10. 2004



SBORNÍK PŘEDNÁŠEK

Předoperační radioterapie s kapecitabinem u karcinomu rekta - vliv na downstaging a možnost sfinkter šetřících operací, dvouleté sledování

Kocáková I., Vyzula R., Kocák I., Šlampa P., Šefr R., Pacal M., Penka I., Svoboda M., Lakomý R., Špelda S.,
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav, Brno

Z dat NOR vyplývá, že více jak 50% nádorů konečníku je klinického stadia II. a III. U těchto lokálně pokročilých tumorů je na základě výsledků klinických studií již standardním doporučením konkomitantní pooperační chemoradioterapie s 5-fluorouracilem vedoucí ke snížení rizika lokálních recidiv, vzdálených metastáz a ke zlepšení přežití pacientů. Potenciální výhodou předoperační RT s cytotoxickými látkami u stadia T3,T4 nebo N+ je prokazatelně nižší akutní toxicita, ale i pravděpodobnost vyšší protinádorové účinnnosti obou modalit vyplývající ze zvýšené radiosenzitivity oxygenovaných buněk a lepšího průniku cytostatika do nádoru s intaktním cévním řečištěm. Regresí primárního nádoru tak lze docílit vyššího podílu sfinkter šetřících operací konečníku.

V MOU je u nemocných s histologicky verifikovaným adenokarcinomem rekta, cT3-4, a/nebo N+, M0, věk 18-75 let, ECOG PS 0-2, s adekvátními hematologickými a biochemické parametry podáván kapecitabin v dávce 825 mg/m^2 dvakrát denně den 1.-38. konkomitantně s radioterapií (standardní frakcionací na oblast pánve 5x1,8 Gy/týden do dávky 45 Gy s následným cíleným doozářením objemu nádoru 3x1,8 Gy do celkové dávky 50,4 Gy). S odstupem 4 týdnů od skončené neoadjuvance je ke zhodnocení efektu léčby provedeno kontrolní CT vyšetření pánve a rektální endosonografie s následným posouzením typu chirurgického zákroku. Operace následuje za 4-6 týdnů po ukončení chemoradioterapie. Od října 2001 do června 2004 bylo k léčbě indikováno 60 pacientů, kteří splňovali výše uvedená vstupní kritéria. Stran toxicity léčby je vyhodnotitelných 51 nemocných, 35 mužů, 16 žen, medián věku 59 let. Původně plánovaná dávka kapecitabinu byla podána 42 pacientům, u 9 pacientů byl režim zkrácený o 1 týden z důvodu myelotoxicity. Zkrácení radioterapie o týden bylo nutné u 3 pacientů pro závažnější radiační dermatitidu nebo průjem. Kumulativní toxicita 3. stupně byla zaznamenána u 7 léčených (radiační dermatitida: 3, průjem: 2, neutropenie: 2 pacienti). U jednoho pacienta byla zaznamenána hematologická a slizniční toxicita 4. stupně. Po radikální resekci nádorového rezidua je 47 pacientů, amputace rekta byla nutná u 18 a resekce tumoru se zachováním anu u 29 pacientů. Patologická kompletní remise byla verifikována u 10 (21%) pacientů. Mikroskopické reziduum v nádorovém resekátu bylo zjištěno u 9 pacientů (19%), celkem tak bylo dosaženo u 19 pacientů (40%) kompletní nebo téměř kompletní patologické remise onemocnění. Při mediánu sledování dvou let se v našem souboru vyskytla lokální recidiva tumoru u 3/47 pacientů (6%). Ve všech případech šlo o pacienty s prognosticky nepříznivými parametry (pouze lokální excize nádoru: 1 pac., pozitivní resekční okraj: 1 pac., nedostatečná odpověd nádoru na léčbu - cT3,N2 vs pT3, N2 s histologickým průkazem maligních buněk ve 12 LU s elevací CEA). V jednom případě byla dokumentována diseminace do jater u nemocné s předoperačně výrazně elevovanou hodnotou CEA, která perzistovala i po léčbě.

Předoperační radioterapie s kapecitabinem je efektivní a bezpečná terapeutická volba u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta, standardním doporučením však nadále zůstává i přes výrazný downstaging nádoru dokonalé odstranění makroskopicky patrného nádoru (dosažení R0 resekce).

Literatura:

1. Thomas, P. R., Lindblad, A. S.: Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. Radiotherapy and Oncology, 13, 1988, 4, s. 245-252
2. O'Connell, M. J., Martenson, J. A., Wieand, H. S., et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N. Engl. J. Med., 331, 1994, 8, s. 502-507
3. Tepper, J. E., O'Connell, M. J., Petroni, G. R., et al.: Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. J. Clin. Oncol., 15, 1997, 5, s. 2030-2039
4. Swedisch Rectal Cancer Trial.: Randomized study on reoperative radiotherapy in rectal carcinoma.Stokholm Colorectal Cancer Study Group. Ann. Surg. Oncol., 3, 1996, 5, s. 423-30

Sawada, N et al. (1999) X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. Clinical Cancer Research Vol 5, 2948-2953

Hoff P et al. Comparison of oral capecitabine (Xeloda) vs intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic Regimen) as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. Submitted for publication; data on file at Roche.

Phase I Study of Capecitabine Combined with Standard Radiotherapy in Patients with Rectal Cancer. J Dunst, T Reese, S Frings, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle, Germany; Hoffmann La Roche Inc, Nutley, NJ. Proc ASCO (Abstract 995) (May 2000)

Kocakova I, Spelda S, Brancikova D,* Slampa P, et al. New Therapeutic Approach for Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma with Oral Capecitabine and Concurrent Radiotherapy, Fourteenth international congress on anti-cancer treatment (ICACT), Paris, Proceeding book, poster, page 215

9. Kocakova I, Spelda S, Svoboda M, Vyzula R, et al. Combined Therapy of Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma with Oral Capecitabine and Concurrent Radiotherapy, Thirty-Ninth 2003 Annual Meeting ASCO, Proceeding book, Chicago, poster 1295
10. P. Šlampa, I. Kocáková, R. Šefr, et al.: Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma with concomitant radiotherapy and oral capecitabine, Journal of BUON 9: 33-40, 2004
11. Kocáková, M. Svoboda, K. Klocová, et al.: Combined Therapy of Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma with Capecitabine and Concurrent Radiotherapy, ASCO, 2004, Proceeding book, poster 3720.

6. Penka, I., Šefr, R., Kaplan, Z., Kocáková, I., Gálová, M., Buřilová, H. Limity onkologické radikality chirurgického výkonu u karcinomu rekta. In XXIX. Brněnské onkologické dny a XIX. Konference pro sestry a laboranty, 26.-28. května 2005, Edukační sborník s. 156-157, č. 90.

90 Limity onkologické radikality chirurgického výkonu u karcinomu rekta

Penka I., Šefr R., Kaplan Z., Kocáková I., Gálová M., Buřilová H.
Masarykův onkologický ústav

Autoři ve svém sdělení podávají hodnocení souboru pacientů operovaných pro karcinom rekta na oddělení chirurgické onkologie v MOÚ v letech 2002-2004. Upozorňují na nezbytnost mezioborové spolupráce od okamžiku podezření na diagnózu kolorektálního karcinomu se zdůrazněním včasné diagnózy a nutnosti úzkého mutidiscipliárního přístupu v dalším léčeném procesu tohoto závažného a v naší republice velmi častého onemocnění. Ve svém sdělení upozorňují na možnost předoperační léčby – neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie, která znamená v současné době významný pokrok v léčbě karcinomu rekta. V této souvislosti autoři zdůrazňují vhodné načasování vlastního chirurgického zákroku. Na základě zkušeností u svých pacientů hodnotí vliv uvedené předoperační léčby na taktiku a technické provedení operačního výkonu. Z hlediska provedení vlastního resekčního výkonu je ve sdělení podán rozbor možností a perspektiva kontinentního – svěrač zachraňujícího výkonu po absolvování uvedené léčby s porovnáním chirurgické léčby v minulých letech. Autoři uvádějí výhody a perspektivy stávajícího staplerového instrumentaria a jeho uplatnění v průběhu vlastní operace. Ve sdělení jsou uvedeny současné možnosti konstrukce

střevního spojení po resekčním výkonu rekta s podáním rozboru a četnost výskytu nejzávažnějších chirurgických komplikací v bezprostředním a pozdním pooperačním období včetně zevrubného přehledu možných rizikových faktorů podílejících se na jejich vzniku.

V uvedené práci jsou rozebrány možnosti onkologické radikality resekčního výkonu s ohledem na lokalizaci a pokročilost nádorového postižení a s ohledem na celkovou kondici pacienta se zdůrazněním pečlivého interního a anestesiologického zhodnocení celkového stavu a předoperační přípravy. Vzhledem k zásadnímu významu histologického zhodnocení resekátu pro další léčbu onemocnění, zdůrazňují autoři potřebu úzké spolupráce a dostupnosti erudovaného patologa pro co možná nejobjektivnějšímu zhodnocení resekátu. Ve sdělení je kladen důraz na další léčbu vedenou kvalifikovaným onkologem a úzkou multidisciplinární spolupráci v dispenzární péči, která je nezbytná pro včasné odhalení recidivy či progrese vlastního nádorového onemocnění a stanovení dalších léčebných možností.

7. Šefr, R., Penka, I., Kocáková, I., Šlampa, P., Kaplan, Z., Ondrák, M. Chirurgie lokálně pokročilého adenokarcinomu středního a dolního rekta po neoadjuvantní chemoradioterapii. In XXVIII. Brněnské onkologické dny a XVIII. Konference pro sestry a laboranty, 26.-28. 5. 2004, Edukační sborník s. 180, č. 101.

101 Chirurgie lokálně pokročilého adenokarcinomu středního a dolního rekta po neoadjuvantní chemoradioterapii

Šefr R.[1], Penka I.[1], Kocáková I.[3], Šlampa P.[2], Kaplan Z.[1], Ondrák M.[1]

1) Oddělení chirurgie, Masarykův onkologický ústav v Brně

2) radioterapie, Masarykův onkologický ústav v Brně

3) Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně

Úvod a cíl

Radikální operační výkon zůstává základní součástí léčebného algoritmu u adenokarcinomu konečníku jako nejefektivnější způsob léčby. Řada nových skutečností však vedla ke konzervativnějšímu chirurgickému postupu ve smyslu zachování pasáže per vias naturales i u nízce položených nádorů konečníku. Jedním z přístupů, které vedou k sfinkter šetřícím výkonům a redukují lokální recidivy, je předoperační konkomitantní chemoradioterapie.

Cílem práce je zhodnocení výsledků chirurgické léčby souboru nemocných operovaných v MOÚ v letech 2002 – 2003 pro lokálně pokročilý karcinom dolních dvou třetin konečníku.

Metoda

Do souboru byli zařazeni pacienti léčení komplexně v MOÚ pro nemetastazující adenokarcinom rekta stadií T3-4 a/nebo N+ podle transrektální endosonografie. Předoperační chemoradioterapie spočívala v podávání kapecitabinu v dávce 825 mg/m^2 dvakrát denně s konkomitantní radioterapií na oblast pánve v denní dávce 1,8 Gy (25 dní) s následným boostem do 50,4 Gy. Chirurgický výkon zahrnoval, podle vzdálenosti od anu, nízkou přední resekci, ultranízkou přední resekci nebo abdominoperineální amputaci. Vždy byla provedena TME, zásadní pozornost byla věnována radiálním resekčním okrajům (CRM). K anastomozám byla užita staplerová technika (simple, double, triple stapling). U ultranízkých resekcí byl v některých případech založen pouch typu transversální koloplastiky. Odlehčující ileostomie byla používána jen ojediněle.

Výsledky

Operováno bylo celkem 40 pacientů, 29 mužů a 11 žen, průměrného věku 59,4 roků (range 33-76). Karcinom dolní třetiny rekta mělo 23 pacientů v průměrné vzdálenosti 3,4 cm od anodermální (AD) linie, karcinom střední třetiny byl diagnostikován u 17 pacientů v průměrné vzdálenosti 8,7 cm od AD linie. Abdominoperineální resekce (APR) byla provedena u 16 pacientů, sfinkter zachovávají resekce u 24 nemocných. Pouze u dvou pacientů s karcinomem středního rekta byla provedena APR (oba muži) u ostatních vždy sfinkter šetřící resekční výkon.

Závěr

Přesný předoperační staging, konkomitantní chemoradioterapie neoadjuvantní formou a precizní ale dostatečně radikální operační technika znamenají zvýšení počtu kurativních R0 resekcí a sfinkter šetřících operací i u lokálně pokročilých karcinomů aborálních dvou třetin rekta s uspokojivými funkčními výsledky. Lokální rekurence i křivky přežití přitom mohou dosahovat lepších výsledků než je tomu u abdominoperineálních amputací. Vzhledem ke komplexnosti problematiky a zásadnímu významu pro kvalitu života pacientů (stomie) je nutné léčbu karcinomu konečníku centralizovat do specializovaných ústavů.

102 Chirurgická léčba primárně neresekabilních nádorů rekta a rektosigmoidea

Klementa I.[1], Vysloužil K.[1], Duda M.[1], Starý L.[1], Skalický P.[1], Zbořil P.[1], Fiala R.[2], Švébišová H.[3], Cwiertka K.[3], Krejčí E.[3], Konečný M.[4]

1) II.chirurgická klinika FN a LF UP Olomouc

2) Urologická klinika FN a LF UP Olomouc

3) Onkologická klinika FN a LF UP Olomouc

4) II.interní klinika FN a LF UP Olomouc

Úvod

V České republice je kolorektální karcinom druhým nejčastějším maligním onemocněním, který je až ve 40% lokalizován v oblasti rekta a rektosigmoidea. Za poslední desetiletí došlo k výraznému nárůstu incidence kolorektálního karcinomu nejen v ČR, ale i v zemích západní Evropy, Severní Ameriky, v Austrálii a na Novém Zélandě. Tento trend s sebou přináší i vyšší počet pacientů s rozsáhlou tumorózní infiltrací v malé pánvi, kdy tumor je primárně neresekabilní. Bez odstranění primárního tumoru je však naděje na úspěšné léčení nemocného mizivá.

Soubor nemocných a výsledky

Za období let 2002-3/2004 jsme na II. chirurgické klinice LF UP a FN Olomouc operovali celkem 146 nemocných s karcinomem rekta a rektosigmoidea. Primárně lokálně inoperabilní tumor bez známek generalizace mimo oblast malé pánve jsme nalez-

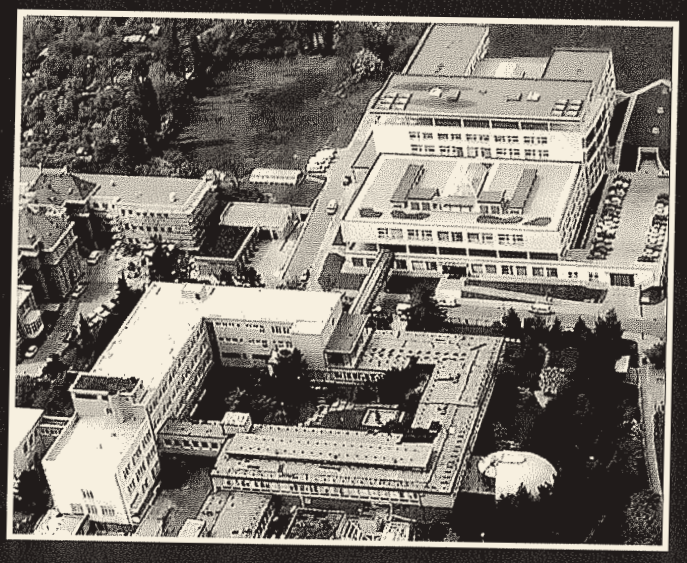
8. Žaloudík, J., Šefr, R., Kaplan, Z., Kocáková, I., Šlampa, P., Vyzula, R. Umíme předcházet lokoregionálním recidivám kolorektálních karcinomů? In XXVII. Brněnské onkologické dny a XVII. konference pro sestry a laboranty, Brno, 2003, Edukační sborník, s. 182-184.

BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

BOD

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

EDUKAČNÍ SBORNÍK



XXVII. Brněnské onkologické dny
a
XVII. Konference pro sestry a laboranty

22. – 24. května 2003

BRNO

105 Umíme předcházet lokoregionálním recidivám kolorektálního karcinomu ?

Žaloudík J., Šefr R., Kaplan Z., Kocáková I., Šlampa P., Vyzula R.
Masarykův onkologický ústav a Univerzitní onkologické centrum Brno

Stručná odpověď na otázku položenou v názvu sdělení zní: *„Možná, poněkud a částečně, určitě však dosud ne významně."* Po tolikerém snažení a deklaraci úspěchů v redukci lokálních recidiv tou či onou metodou je toto zjištění poněkud frustrující.

Především je třeba **odlišit recidivy ve smyslu nádorového residua**, která zůstávají po resekci *in situ*, protože unikla zraku či hmatu operatéra ve stěně střevní, v okolí střeva nebo lymfatických uzlinách **od metachronních nádorů** *de novo*, vznikajících v geneticky alterované sliznici střeva v jiném místě. Zatímco první lze redukovat zlepšenou detekční a operační technikou, druhé zůstávají spíše problémem dokonalé endoskopické diagnostiky, ať již předoperační nebo v průběhu dispensarizace, případně úkolem pro zvláštní režim vyhledávání a péče o jedince s hereditární zátěží.

Liší se také povaha lokoregionálních recidiv nádorů tlustého střeva a extraperitoneálního rekta. V oblasti kolon lze obvykle zajistit dostatečný rozsah resekce jak longitudinálně tak laterálně. Vyšším výskytem recidiv jsou tak zatíženy především nádory penetrující stěnou do okolních orgánů a situace s peroperační kontaminací operačního pole nádorovými buňkami, kdy dochází k peroperační implantaci. Nejčastěji jde ovšem o progresi v ponechaných metastatických uzlinách. Je otázkou nakolik se podaří **radionavigovanou chirurgickou lymfadenektomií a mapováním lymfatických uzlin** peroperačním barvením lymfatických cest výskyt těchto uzlinových rekurencí v oblasti kolon snížit. Podle našich zkušeností je však nepochybné, že již samotné zavedení metody mapování uzlin při standardních operačních výkonech pro karcinom tlustého střeva vede k dramatickému nárůstu počtu vyšetřených lymfatických uzlin v resekátech. Podílí se na tom jak důkladnější práce chirurga a resekce mesokolon centrálněji při velkých cévách, tak i lepší orentace patologa v preparátu s nabarvenými lymfatickými cestami, a nesporně i spolupráce obou oborů na vysloveném záměru odstraňovat a vyšetřovat větší počty uzlin. Detekce uzlin v mesokolon, ať již jde o vinu chirurgů či patologů, není u nás zdaleka uspokojivá *(Coufal 2002)* a zůstává hluboko pod standardem TNM klasifickací požadovaných 12 uzlin. V rámci programu barevného mapování lymfatických uzlin mesokolon, případně jejich radionagiované detekce, dostáváme běžně popis i dvaceti až třiceti uzlin. Kromě zlepšeného stagingu a vyššího podílu stadia III (Dukes C) zajištěného adjuvantní chemoterapií jde samozřejmě především o **chirurgické odstranění uzlin s** metastázami **i mikrometastázami**, které jsou u karcinomu kolon patrně nejčastějším zdrojem recidiv lokoregionální povahy.

Hlavní část problému se však týká **lokálních recidiv po operacích karcinomu rekta**. Mnoho chirurgických diskusí bylo v minulosti vedeno o **vzdálenosti resekční linie od okrajů nádoru**. To je zvláště aktuální u nádorů rekta a pokusů o zachování distálního úseku se svěračovou funkcí při nízkých resekcích. Od striktních, leč obvykle málo reálných požadavků na 5 cm lemu zdravé tkáně, přes 3 a 2 cm se dospělo, zejména přispěním staplerové techniky anastomoz, k požadavku na peroperační histologické vyšetření okrajů anatomozy zůstávajících po sestřižení ve stapleru jako tzv. *donuts*. Také zcela recentní studie ukázala, že se skutečně neliší výsledky operací karcinomu rekta co do lokálních recidiv i přežití při ponechání více než 2 cm, 1–2 cm a dokonce i méně než 1 cm, byly-li resekční okraje vyšetřeny jako histologicky negativní *(Moore 2003)*.

Recidivy v oblasti operovaného rekta však nejsou pouze důsledkem nádoru ponechaného ve stěně střeva při nedostatečném resekčním okraji. Další možnosti jsme si pojmenovali již před dvaceti lety, kdy jsme v ústavu zaváděli proti jistému odporu zastánců Milesovy operace jako jediného radikálního výkonu nízké přední resekce také u nádorů středního rekta, navíc s využitím nyní již historických staplerů sovětské výroby. Recidiva nádoru konečníku může mít i při splnění histologicky negativních resekčních okrajů příčinu v **laterálním šíření nádoru**, v ponechaných **metastatických uzlinách** v paraprokciu, **implantaci nádorových buněk** v presakrální **oblasti,** kde obligátní pooperační kolekce krve a séra v presakrální exkavaci navíc slouží jako dokonalá živná půda kultury nádorových buněk. Vyloučeny nejsou ani **implantáty buněk přicházejících intraluminálně** před zhojením s pasáží do oblasti anastomozy z vyšších etáží střeva, kam byly odtrženy a zahnány předoperačním klysmatem. I to je důvod pro preferenci ortográdní přípravy střeva, je-li ovšem možná a úplná. Některé práce osmdesátých let *(Woods)* hovořily také o vyšší pravděpodobnosti tvorby **nádorů** *de novo* v geneticky kancerizované **sliznici okolí anastomózy**, jakkoli se v době operace zdále morfologicky i histologicky intaktní.

Chirurgická technika je nesporně velmi významným faktorem ovlivňujícím úspěch léčby kteréhokoli, tím spíše rektálního karcinomu. Britské práce hovoří dokonce o roli chirurga jako prognostickém faktoru léčby malignit a mají nesporně na mysli především interindividuální rozdíly v léčebných výsledcích hodnocených pracovišť i jednotlivých dominantních chirurgických osobností. Zatímco protokoly chemoterapie lze standardizovat a srovnávat napříč světem, je srovnání výsledků operační léčby vždy zatíženo celou řadou okolností a vlivů, jejichž standardizace je prakticky nemožná. Nejde jen o výcvik chirurgů, ale také nepřeberné množství klinických a anatomických situací, za nichž je i specializovaný chirurg nucen operovat zdánlivě stejné nádorové postižení v desítkách variací. Obecné požadavky na onkochirurgickou operaci byly definovány v tzv. *no–touch technique* již Turnbullem a je třeba je respektovat, byť samy o sobě výskyt recidiv již dále nesníží. Jejich nerespektování by ovšem mohlo výskyt recidiv i metastáz neúměrně zvýšit.

Standardem léčby karcinomu rekta posledních dvou desetiletí a zároveň i opatřeními k redukci lokálních recidiv se stala **totální excise mesorekta,** jak byla navržena Healdsem a pak samozřejmě kombinovaná léčba zahrnující především **předoperační ozáření** rekta.

CHIRURGICKÁ A ADJUVANTNÍ LÉČBA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Totální excise mesorekta je právě tou metdou, která je v současnosti plošně deklarována, avšak jen zřídkakdy dokumentována. Fotografie „salámově" prokrájeného resekátu či exstirpátu rekta by samozřejmě o úplnosti excise mesorekta řekly více než ujišťující popis v operačním protokolu. Fotodokumentace není však dosud součástí žádného standardu diagnostické ani léčebné dokumentace, požadavky na kontrolu kvality naše zdravotnictví za běžných situací prakticky nezná, spontánní vůli a ochotu operatérů a lékařů obecně lze stěží předpokládat, již také proto, že tato iniciativa by zůstala bez minimálního finančního krytí časových i materiálových nákladů.

Zavedení dvou velmi logických lokálních metod, které měly dosáhnout dramatické redukce lokálních recidiv karcinomu rekta, tedy totální excise mesorekta a předoperačního ozáření, však dosáhlo podle nejnovějších studií jen skromných výsledků, a to napříč světem od Kanady, přes Evropu až po Nový Zéland. Jestliže jsme v osmdesátých letech hovořili o 20–30% lokálních recidiv po léčbě operabilního karcinomu rekta, udávají studie sumarizující **výsledky za 5–10 let** v roce **2002 stále 17–25% lokálních rekurencí** :

Compton et al. (Kanada) **25%**,
Merkel at al. (Německo) **17%** za 5 let a **19%** za 10 let
Lezoche at al. (Itálie) **25%** za 4 roky
Frizelle at al. (Nový Zéland) **26%** za 7 let.

Léčba lokálních recidiv v nízké anastomoze, presakrálním prostoru, tím spíše s šířením dále malé pánve přitom zůstává stále velmi náročná a její výsledky jsou velmi neuspokojivé. Kurativní resekce lokálních recidiv jsou možné jen výjimečně, *Merkel et al. (2002)* uvádějí jen 22% kurativních reoperací. Mammaerts et al. (2002) dosáhli sice určitého zlepšení výsledků léčby lokálních recidiv kombinací zevního ozáření a reoperace s intraoperační radioterapií, avšak za cenu neúměrných nežádoucích účinků této náročné léčby (stálých perineálních bolestí ve 42%, bolestí s iradiací do dolních končetin ve 21%, poruch hybnosti dolních končetin v 36%, urologických problémů ve 42%, sexuální dysfunkce v 56%). Bez významu je také Mammaertsovo zjištění, že u 40% vedly potíže spojené s léčbou lokálních recidiv karcinomu rekta ke ztrátě původního zaměstnání a snížení sociálně-ekonomického postavení nemocných.

Ovšem i za této nepříznivé situace, kdy **stále čelíme problému lokálních recidiv u jedné čtvrtiny až pětiny všech nemocných** s primárně operabilním karcinomem rekta, je třeba se dále pokoušet dostupnými metodami o jejich redukci. Nepochybně musíme udržet standard Turnbullovy no–touch techniky, Healdsovy totální excise mesorekta i předoperačního ozáření, jehož jistý přínos pro redukci rcdiv i prodloužení přežití již kontrolované studie s jistotou prokázaly.

Stejně jako u jiných nádorů má určitý nevyužitý potenciál v redukci rekurencí kombinovaná předoperační konkomitantní chemoradioterapie, což platí zejména pro lokálně porkočilejší nádory *(Platell 2002)*. V ústavu jsme před dvěma lety zavedli, inspirování sdělením *Dunsta et al.* na Kongresu ASCO 2000, **předoperační radiochemoterapii kombinující ozáření dávkou 50 Gy** v průběhu **šesti týdnů s konkomitantním podáním capecitabinu** v dávce **825mg dvakrát denně pod dobu 38 dnů** (Kocáková, Šlampa, Vyzula). Jakkoli je hodnocení dosud takto léčených a následně operovaných 33 nemocných z našeho ústavu zatím předčasné, příjemně nás překvapil především **obligátní** *downstaging* nálezů ve všech případech (kontrolovaných jak CT, tak endorektální sonografií), především však 7 **(21%) kompletních patologických remisí** v resekátu (pCR) a 5 **(15%) klinicky kompletních remisí** s pouze mikroskopickým residuem nádoru (ypR1). Lze předpokládat, že jak downstaging, tak zejména klinické a patologické kompletní remise, se v dalším sledování budou podílet také na významnější redukci lokálních recidiv v tomto nadstandardně monitorovaném souboru nemocných.

Je třeba kriticky přiznat, že mnoho nových léčebných metod kromě různých kombinací dosavadních postupů nemáme a patrně vrzku ani mít nebudeme. V léčbě nádorů je stále **nejúčinnější chirurgický výkon provedený** v časném **stadiu onemocnění**, které se dosud nerozšířilo mimo výchozí tkáň. V této podskupině časných karcinomů je pak výskyt lokálních recidiv velmi nízký, a to i při použití třeba jen lokálních metod jako jsou **exaktní endoskopicky kontrolované excise.** Sekundární onkologická prevence zaměřená na časnou depistáž nádorů v poplaci i registraci a bedlivé sledování jedinců s vysokou hereditární zátěží má u nás stále rezervy, ať již jde o odpovědnost praktiků a gastroenterologů nebo zájem chirurgů a onkologů.

Je třeba si přiznat, že pokročilé a recidivující nádory rekta prostě zatím efektivně léčit neumíme. Máme-li však zůstat optimisty, lze říci, že účinnější metody redukce lokoregionálních recidiv máme možná ještě před sebou. Stejně tak nás teprve čeká **molekulární klasifikace kolorektálních adenokarcinomů**, které dosud dosti naivně mnozí pokládají za jednotnou diagnózu. Ostatně současná morfologická klasifikace MKN–10 i TNM klasifikace ani nic jiného neumožňují. Patogeneticky však jde nesporně o několik kvalitativně odlišných typů nádorů, které mají společné pouze to, že vycházejí z kolorektální sliznice a postihují dále tlusté střevo či konečník.

Z klinické praxe skutečnou **heterogenitu kolorektálních karcinomů** dobře známe. Někdy jde o zřídka metastazující, velké endofyticky rostoucí nádory, karcinomy vyrůstající z části diferencovaných tubulárních či vilosních adenomů, jindy o scirhotické stenosující formy cirkulárně infiltrující střevo, jindy zase o drobné ulcerující karcinomy často provázené masivní diseminací v játrech, případně o mucinosní formy nádorů s ascitickou formou peritoneálního šíření, nádory difusně infiltrující perikolické či perirektální tkáně. Známe karcinomy metastazující primárně do jater, avšak i formy s šířením do plic či dokonce do skeletu již v primární metastatické vlně. Stejně jako se zjevně liší **metastatický potenciál** těchto různých typů a forem kolorektálních adenokarcinomů, liší se patrně i jejich diskrétnější **potenciál mikroskopické propagace** v přilehlých tkáních a pravděpodobnost ponechání residua za hranicemi resekce, byť anatomicky zdánlivě radikální.

Odlišujeme již i klinicky od směsi sporadických forem pouze **méně časté formy hereditární** jako jsou syndrom f polypózy a Lynchův syndrom hereditárního nepolyposního kolorektálního karcinomu střeva. Zatímco u sporadických for rektálního karcinomu byla Vogelsteinem popsána minimální skupina **mutací v** supresorových **genech APC, DCC a p53 genu ras,** je patogenetický základ Lynchova syndromu spatřován především **v** defektních **genech opravujících DNA** (*D ir genes*). První **DNA microarrays** srovnávající genové profily karcinomů a zdravé sliznice hovoří o více než 200 o genech akcentujících ty či ony fenotypické vlastnosti v celé řadě kombinací a variant.

Ani podrobnější a patogeneticky přesnější molekulární klasifikace kolorektálních karcinomů nás nesporně lokoregi recidiv zcela nezbaví. Ukáže však dále na reálná rizika v jednotlivých podskupinách tohoto heterogenního onemocnění ným potenciálem šíření, možná i rozdíly v citlivosti na různé metody léčby a tím i na **účinnější individualizovanou léč ženou na podrobnější diagnostice kolorektálních karcinomů.**

Literatura :

Coufal, O., Žaloudík, J., Svobodník, A. et al.: Standardní klasifikace kolorektálních karcinomů – realita nebo iluze ? I onkologie, 2002, 15, 6, 219–225

Compton CC.: Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2002 Nov;2(3):1

Frizelle FA, Emanuel JC, Keating JP, Dobbs BR.: A multicentre retrospective audit of outcome of patients undergoing resection for rectal cancer.NZ Med J 2002 Jun 21;115(1156):284–6

Lezoche E, Feliciotti F, Paganini AM, Guerrieri M, De Sanctis A, Campagnacci R, D'Ambrosio G.: Results of laparosco sus open resections for non–early rectal cancer in patients with a minimum follow–up of four years.Hepatogastroent 2002, 49:1185–90

Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T.Effects on functional outcome after IORT–containing m dality treatment for locally advanced primary and locally recurrent rectal cancer.Int J Radiat Oncol Biol Phys 20 15;54(4):1082–8

Merkel S, Meyer T, Gohl J, Hohenberger W.Late locoregional recurrence in rectal carcinoma.Eur J Surg Onco Nov;28(7):716–22

Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, Cohen AM, Guillem JG.:

Adequacy of 1–cm Distal Margin After Restorative Rectal Cancer Resection With Sharp Mesorectal Excision and Preop Combined–Modality Therapy.Ann Surg Oncol 2003, 10(1):80–5 Platell C, Cassidy B, Heywood J, Claringbold P.: adjuvant, preoperative chemo–radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.ANZ J Surg 2002 Sep;72(9):6

106 Lokoregionální recidivy nádorů rekta – současný pohled

Klementa I.[1], Vysloužil K.[1], Starý L.[1], Skalický P.[1], Zbořil P.[1], Duda M.[1], Krejčí E.[2]
1) II.chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc
2) Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Lokoregionální recidivy po kurativních operacích pro maligní nádor konečníku jsou trvale velkým problémem. Zejména pro enty, kteří kromě lokoregionální recidivy nemají známky jiné diseminace onemocnění a jsou v dobré kondici. Jedná se o ví polovinu těchto nemocných. Incidence lokoregionální recidivy se pohybuje dle různých studií od 3% do 24%, závisí hlav délce dispenzarizace nemocných. Zatímco příčinou čistě lokální recidivy tumoru rekta je s velkou pravděpodobností nedos ná vzdálenost resekční linie od tumoru, výskyt lokoregionální recidivy ovlivňuje mnoho faktorů jako je grading, staging, murální penetrace tumoru, neurální, venózní či lymfatická invazivita tumoru, konfigurace, uložení a ohraničení tumoru a pozitivita metastáz v lymfatických uzlinách. Ovlivnění recidivy manuálním či staplerovým ušitím anastomózy není jedno ně doloženo, vždy záleží hlavně na radikalitě chirurgického zákroku a vlastnostech nádoru. Je jistě snahou každého chirurg co nejméně pooperačních komplikací. Myslíme tím hlavně dehiscence anastomóz, u kterých je zvýšený výskyt recidivy tu signifikantní. Neoadjuvantní, rychlá či radikální, radioterapie se na výskytu lokoregionální recidivy projevuje dle našich zk ností minimálně, spíše klademe důraz na radikální chirurgický výkon s adjuvantní terapií.

V našem sdělení hodnotíme retrospektivně soubor 213 nemocných operovaných pro maligní nádor konečníku na I.a II rurgické klinice FN v Olomouci za období 5 let (1995–1999), kteří byli pravidelně dispenzarizováni v naší poradně, tj.3 až Nejčastějším operačním výkonem byla dolní přední resekce rekta (ALR) převážně pomocí staplerů u 151 nemocných, amp ce rekta dle Milese u 58 a operace dle Hartmana u 4 pacientů. Lokoregionální recidivu jsme diagnostikovali u 11,3%, tj. u 2 cientů. Hlavní důraz v léčbě klademe na dobrou spolupráci onkologa a chirurga, radikální reresekční výkon s následnou onk rapií je pro pacienta jistě tou nejlepší variantou.

Na našem pracovišti jsme od března 2002 do ledna 2003 provedli celkově 31 transanálních mikrochirurgických výkonů z toho bylo 20(65%) mužů a 11 (35%) žen. Ve 29 (94%) případech byl indikací tumor rekta. Z toho ve 24 (83%) případech se jednalo o benigní polyp a u 5 (17%) pacientů o maligní nádor. Komplikace se vyskytly ve 3 (10%) případech. U dvou nemocných se jednalo o krvácení, které se zvládlo konzervativně a v jednom případě o pararektální absces, který si vyžádal dočasnou stomii.

Transanální endoskopická mikrochirurgie patří mezi miniinvazivní metody. Umožňuje výkony ve střední a horní třetině rekta. Stereoskopická optika zajišťuje dokonalý přehled operačního pole. Počet i charakter komplikací ve srovnání s konvenčními chirurgickými postupy vyznívá jednoznačně ve prospěch TEM. V případě maligního nádoru časného stádia nemocného „uchrání" od rozsáhlého, či mutilujícího výkonu.

I11 Význam totální excize mesorekta v prevenci lokální recidivy karcinomu rekta

Hruban B., Horna J., Musil T.
Chirurgické oddělení, Nemocnice Prostějov

Autoři v práci analyzují sestavu 169 pacientů, kteří byli v letech 1992–2001 operování s dg Ca recti.Při srovnání dílčích souborů z prvního a druhého pětiletého údobí konstatují pokles výskytu lokálních recidiv v souvislosti se zařazením TEM do standardu operačního výkonu.

I12 Adjuvantní versus neoadjuvantní chemoradioterapie u pokročilého karcinomu rekta, pro a proti

Kocáková I., Špelda S., Kocák I., Svoboda M., Šlampa P., Vetchá H., Gálová M., Penka I., Vyzula R.
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Incidence karcinomu rekta má v naší zemi vzrůstající tendenci. Do diagnostického a léčebného algoritmu je zapojena řada medicínských oborů s cílem snížit incidenci i úmrtnost na tuto malignitu. Autoři ve svém sdělení schematicky rozvádí dvě možnosti léčby lokálně pokročilých karcinomů rekta klinického stadia II a III. Srovnávají pooperační chemoradioterapii, jejíž přínos ve smyslu snížení rizika lokálních recidiv, vzdálené diseminace, ale také prodložení přežití, je podložen randomizovanými klinickými studiemi

(Trial U 114) s výhodami předoperační chemoradioterapie u rektálních karcinomů klinického stadia cT3, 4 a/nebo N+. Cílem této kombinované léčby u lokoregionálně pokročilého adenokarcinomu rekta je snížit podíl relapsů a možnost provedení kontinentních – svěrač zachovávajících výkonů u karcinomů nízkého rekta.

Nespornou výhodou této léčby je i lepší tolerance léčby v porovnání s pooperační léčbou. Uvádí svoje klinické zkušenosti a výsledky léčby předoperační RT v konkomitanci s kapecitabinem (orální prekurzor 5–FU) u pacientů s lokálně pokročilým, nemetastazujícím karcinomem rekta léčených v MOU. Nezbytným předpokladem před indikací předoperační chemoradioterapie je vedle histologické verifikace nádoru i provedení endorektálního sonografického vyšetření. Léčebné schéma sestává z perorálního podávání kapecitabinu (Xeloda) v dávce 825 mg/m^2 2x denně kontinuálně po dobu 38 dnů.

Souběžně probíhá radioterapie na oblast konečníku a regionálních uzlin 1x denně 1,8 Gy do dávky 45 Gy. s následným boostem ve třech frakcích do celkové dávky 50, 4 Gy. Tento režim se jeví efektivním a bezpečným postupem zvyšující pravděpodobnost provedení anus šetřící resekce lokoregionálně pokročilých nádorů rekta.

9. Horváth, T., Špelda, S., Kocáková, I., Bartoňková, H., Číhalová, M., Moulis, M., Garajová, B., Straževská, E., Vomela, J. Plicní segmentektomie pro nádor. Rozhledy v chirurgii, 2009, roč. 88, č. 5, s. 238-247.

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

ROZHLEDY V CHIRURGII

ODBORNÝ ČASOPIS
ČESKÉ CHIRURGICKÉ SPOLEČNOSTI



VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

ISSN 0035-9351
INDEXED IN MEDLINE/Index Medicus
Bibliographia Medica Čechoslovaca
Časopis je indexován v Seznamu recenzovaných
neimpaktovaných periodik Rady pro výzkum a vývoj ČR

5

ročník 88 KVĚTEN / 2009

Plicní segmentektomie pro nádor

Horváth T.[1], Špelda S.[2], Kocáková I.[2], Bartoňková H.[3], Číhalová M.[4], Moulis M.[4], Garajová B.[1], Straževská E.[5], Vomela J.[1]

[1]Chirurgická klinika FN Bohunice, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno,
přednosta: prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.
[2]Masarykův onkologický ústav, Klinika Komplexní onkologické péče,
přednosta: prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
[3]Masarykův onkologický ústav, Oddělení radiodiagnostiky, přednostka: prim. MUDr. Helena Bartoňková
[4]Ústav patologické anatomie FN Bohunice, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno,
přednosta: prof. MUDr. Jirka Mačák, CSc.
[5]Klinika anesteziologie resuscitace a intenzivní medicíny, LF MU Brno,
přednosta: prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.

Souhrn

Horváth T., Špelda S., Kocáková I., Bartoňková H., Číhalová M., Moulis M., Garajová B., Straževská E., Vomela J.: Plicní segmentektomie pro nádor

Cíl: Analýza výsledků plicní segmentektomie zaměřená na lokální účinnost u primární plicní rakoviny a skutečné nebo zdánlivé plicní metastázy.

Pacienti a metody: Pestrá skupina dvaceti pacientů léčená klasickou otevřenou procedurou zahrnující jednotlivce s primárním nebo metachronním nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC), solitární plicní metastázou mimoplicní rakoviny anebo benigními plicními ložisky napodobujících svým vzhledem metastázu. Třináct pacientů po segmentektomii pro malignitu je rozčleněných na dvě části. Jednu část představuje 7 případů NSCLC až do průměru 20 mm, druhou 6 osob se solitární plicní opacitou až do 38 mm v průměru, léčených předtím chirurgicky pro extrapulmonální nádor. Obojí bez zvětšení hilových a mediastinálních lymfatických uzlin prokázaného na předoperační výpočetní tomografii hrudníku.Třetí část skupiny tvoří osoby s benigními plicními nálezy: chondrohamartom, pneumonitida, plicní infarkt. Zahrnuté osoby byly operovány v desetiletém období a sledovány v 3(4)měsíčních intervalech.

Výsledky: Ani v perioperačním ani 30denním pooperačním období nezemřel žádný pacient. Zaznamenali jsme 6 případů vzdálené recidivy, třikrát u NSCLC pacientů a třikrát u pacientů mimoplicní rakovinou. Pět pacientů zemřelo v průběhu sledování, tři z nich na generalizaci onkologického onemocnění. Dvě úmrtí s rakovinou nesouvisela. Jednou byla pozorována R1 nemoc u pacienta s primárním plicním adenokarcinomem. Nepozorovali jsme žádnou lokální recidivu ani v jedné ze dvou onkologických skupin se středním věkem 63 let (rozsah 45–79 let) a střední délkou sledování 35 měsíců.

Závěr: Zdá se, že u vybraných pacientů lze plicní segmentektomií dosáhnout lokální kontrolu časného NSCLC i do plic metastazujících extrapulmonálních nádorů.

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom – mimoplicní rakovina – plicní metastáza – plicní segmentektomie

Summary

Horváth T., Špelda S., Kocáková I., Bartoňková H., Číhalová M., Moulis M., Garajová B., Straževská E., Vomela J.: Pulmonary Segmentectomy for Tumour

Background: An analysis of outcome data of pulmonary segmentectomy focused on local efficacy in primary non small cell lung cancer and true or seeming lung metastasis.

Patients and methods: Miscellaneous series of twenty patients treated with classical open procedure involving individuals with primary or metachronous non small cell lung cancer, solitary pulmonary metastasis of extrapulmonary cancer and/or benign pulmonary lesions, lung metastasis mimicing. Thirteen patients after segmentectomy because of malignancy are separated into a group of 7 cases with NSCLC up to 20 mm in diameter, and a group of 6 persons with solitary pulmonary opacity up to 38 mm treated previously surgically for extrapulmonary cancer. Both without enlargement of hilar and/or mediastinal lymphatics proven on preoperative CT imaging. Third part of the group collects benign pulmonary lesions: chondrohamartoma, pneumonitis and pulmonary infarct. Persons involved through a ten years period are followed up at 3(4)-months intervals.

Results: No perioperative and thirty day mortality was registered. Six cases of distant recurrence were recorded, three in NSCLC and three in extrapulmonary cancer patients. Five patients died within the follow-up period, three of them through the general progression of the oncological disease. Two deaths were non-cancer related. One R1 disease was discovered in a patient with primary lung adenocarcinoma. No local recurrence was recorded in both cancer series with median age of 63 yrs (range 45–79 yrs) and median duration of follow up 35 months.

Conclusion: Lung segmentectomy seems to accomplish local control of early stage non small cell lung cancer and pulmonary metastasis of extrapulmonary cancer in selected patients.

Key words: extrapulmonary cancer – lung metastasis – non small cell lung cancer – pulmonary segmentectomy

Rozhl. Chir., 2009, roč. 88, č. 5, s. 238–247.

ÚVOD

V posledním desetiletí se vynořil zájem o sublobární anatomické plicní resekce. Měnil se k nim vztah. To pramenilo jednak z vývoje poznání a z něj plynoucího akcentu na časnou diagnostiku, dále z toho jak v ní fungují moderní zobrazovací metody i onkologie a jednak částečně souviselo s úspěšným zjišťováním výskytu plicní rakoviny v rizikových populacích [1]. Tento proud si razil cestu společně se zájmem o kvalitu života pacientů po resekcích plic s hledáním úsporného a efektivního modelu ekonomiky zdravotní péče, jehož zavedení bychom si mohli přát.

Meze klasické teorie

Chirurgická resekce zůstává jedinou kurativní léčbou nemalobuněčné plicní rakoviny (NSCLC). Základním pravidlem operační léčby je kombinace anatomické resekce a radikální stejnostranné disekce lymfatik. Tím je dosaženo kompletní resekce podle Směrnice Evropské společnosti hradních chirurgů [2]. Stěžejní myšlenka lobektomie, zlatého standardu chirurgie rakoviny plic [3–5] má stále zanícené zastánce a pozoruhodnou podporu v dobře organizovaném táboře konzervativismu, doposud soustřeďujícím četné ostřílené chirurgy. Na druhou stranu nálezy generovány pokrokem zobrazovacích metod nastolují dosud neřešená zadání a s nimi otázku jak věci řešit, když jsou nálezy malé anebo velmi malé. Tyto podporují vzrůstající tábor přesvědčených zastánců segmentektomie [6–8].

Pohled na tendence

Pokrok pneumochirurgické praxe částečně závisí na vývoji pneumoonkologického diagnostického procesu a na pokroku zobrazovacích metod. Rozlišujme reformismus od revolucionismu. Reformismus dbá na pokračování a urychlení trendu časné detekce a léčby plicních malignit přispívajíc medicíně založené na důkazech daty o výsledcích sublobárních anatomických resekcí spojených se systematickou lymfadenektomií. Zatímco revolucionismus, představuje kvalitativně odlišný koncept se snahou léčit plicní rakovinu ve stadiu T0 – tedy dříve, než vznikne [9–11]. Ještě stále zápasí s mnohostrannou složitostí premaligní problematiky, v níž hraje oficiální klíčovou roli otázka „nadměrné" léčby, overtreatmentu. Postrádajíc více pochopení i podpory přežívá pouze ve svém uzavřeném mikrokosmu.

Kořeny rozhodnutí

Rozmach časné diagnostiky plicní rakoviny, jenž nastal začátkem devadesátých let, vede část chirurgů k přijetí koncepce časné léčby, která vzkvétala koncem stejné dekády a dominovala konferenci ve Varese organizované L. Dominionim a G. Straussem [12]. V té době průkopníci již nabízeli podněty k plodným zamyšlením [13, 6] o jejichž čistotu dbali konzervativci tvrdými výpady. Klasici měli technické detaily postupů již dávno vybroušené [14].

Segmentektomie se postupně stále zřetelněji jevila jako přípustné řešení časného stadia onemocnění nemalobuněčnou plicní rakovinou [15] i solitárních plicních metastáz mimoplicních nádorů [16]. Deklarovanou individuální výhodou byl její funkční přínos, ale její filozofie měla již od začátku širší kontext: pilovala diagnostické i onkochirurgické myšlení, usměrňovala operativu k delikátnímu zacházení s tkání. Akcentovala jemnost pneumochirurgických technik. Globálně signalizovala obrat léčebné strategie k časným stadiím nemoci, prozatím nesmělý.

Pokračujme vlastními zkušenostmi:

MATERIÁL A METODA

Vybraní pacienti, zaregistrovaní v letech 1999–2008, byli léčeni chirurgicky plicní segmentektomií z anterolaterální torakotomie. Tato skupina pestrého složení se dělí na dvě podskupiny: první z nich je formována z osob postižených primárním T1N0M0 nemalobuněčným plicním karcinomem do 20 milimetrů v průměru bez zvětšených hilových a mediastinálních uzlin na předoperačním CT vyšetření. Druhou podskupinu představují pacienti se solitární plicní opacitou až do průměru 30 milimetrů (výjimečně větší), léčeni předtím chirurgicky pro některý z mimoplicních nádorů, například kolorektální, renální anebo mammární karcinom, či maligní melanom, též bez CT průkazu patologie mízních uzliny v plicním hilu anebo mezihrudí. Tato skupina se dělí na tři části: První pozůstává z pacientů s metachronním NSCLC (jehož peroperační průkaz znamená obrat k hranici 20 mm v maximálním rozměru), druhá s metastázou extrapulmonálního nádoru do plic a třetí tvoří nemocní se suspektní plicní malignitou dešifrovanou ex post postoperačně histopatologicky jako benigní. Každý pacient byl poučen a podepsal informovaný souhlas.

Předoperační určení tumoru a postižení mízních uzlin

Počítačová tomografie (CT) plic a mezihrudí; případně břicha, retroperitoena a malé pánve, pozitronová emisní tomografie, autofluorescenční (SAFE) bronchoskopie s klešťovou anebo kartáčkovou biopsií na histologické anebo cytologické vyšetření a CT vedenou transtorakální biopsií v případě potřeby.

Předoperační vyšetření

Jsou obstarány jak kompletní interní předoperační (a příslušná fakultativní vyšetření v případě potřeby) tak předoperační pneumologické vyšetření se spirometrií a lege artis onkologické stanovení rozsahu onemocnění.

Perioperační péče

Zvyklým způsobem posuzování v komisi specialistů a osobní onkochirurgickou instruktáží ad hoc při ambulantní anebo konziliární předoperační kompletaci dat.

Tab. 1. Obecný přehled
Tab. 1. General overview

SE Pt kód	Věk PC	EPC Dg kód	EPC Datum	EPC-PCI	PC Datum	PC Typ	Dg Kód	Td	N	VR Dg	VRI (m)	N-P (m)	Pozn.
1M1	45	–	–	–	200004	SE1R	C341	20	0	C348	31	51	PD †200508
1M2	48	–	–	–	200304	SE3L	J188	19	0	C348	31	51	
F3	49	C20	200511	28	200804	SE10L	C780	20	0	C20	6	8	PD C787, C793
M4	55	–	–	–	200407	SE2R	C341	20	0	C348	8	18	PD †200602
F5	55	C504	199511	121	200501	SE3L	C341	8	0	C508	16	25	PD †200702
F6	58	C793	200408*		200411	SE6R	C343	18	0	–	–	–	*LekselK J188 †200412
M7	59	–	–	–	200505	SE2L	J188	18	0	–	–	42	Z720
F8	59	C19	200512	19	200708	SE2R	C780	17	0	–	–	16	
F9	59	C437	200508	9	200606	SE4R	D143	15	0	–	–	32	
F10	60	C501	199503	79	200211	SE3R	C341	19	1	C770 C348	7	73	CR DS CHT RT
M11	61	C64	200203	23	200403	SE10L	1288	12	0	–	–	57	
M12	63	–	–	–	199902	SE6L	C343	15	0	–	–	118	
F13	64	C187	200606	9	200704	SE2R	D143	8	0	–	–	20	
F14	65	C504	200307	23	200505	SE3R	C341	10	0	–	–	43	
F15	70	C186	200009	34	200307	SE6R	C780	18	0	–	–	65	
M16	73	–	–	–	200506	SE6R	C343	29	0	–	–	42	CR C61 cRT
M17	75	C435	200511	2	200601	SE1L	C780	15	0	C770 C438	33 35	35	DS PD asymptom
F18	76	–	–	–	200608	SE6R	C343	18	0	-	-	28	CR RI CHT RT
M19	77	C442 C07	200706 200803	14	200810 6	SE2L	C780	38	0	–	–	2	
F20	77	C180	200705	10	200803	SE8R	D143	23	0	–	–	9	
F21	79	C501	198406	219	200303	SE2R	C780	14	0	–	–	7	I210 †200311

SOUHRN: 21 SE (13dx + 8sin) u 20 pts (12F + 8M)12 žen, medián věk 62 let (rozpětí 49–79 let) 8 mužů medián věk 62 let (rozpětí 45–77 let) BENIGNÍ 6 pts (3M + 3F) MALIGNÍ 15 pts (9F + 6M). PLICNÍ PRIMUM 9 pts (4M + 5F). METASTÁZA 6 pts (5F + 1M). Registrace 10 let (199901–200812). ÚMRTÍ 5 pts (3F + 2M), 3 pts PD 2 NSCLC; 1 karcinom prsu, 2 úmrtí z nemaligní příčiny.

Tab. 2. Maligní plicní léze
Tab. 2. Malignant lung lesions

SE Pt.kód	Věk PC	EPC Dg Kód	EPc Datum	EPC-PCI	PC Datum	PC Typ	Dg kód	Td	N	VRDg	VRI (m)	N-P (m)	Pozn.
1M1	45	–	–	–	200004	SE1R	C341	20	0	C348	31	51	PD †200508
F3	49	C20	200511	28	200804	SE10L	C780	20	0	C20	6	8	PD C793, C787
M4	55	–	–	–	200407	SE2R	C341	20	0	C348	8	18	PD †200602
F5	55	C504	199511	121	200501	SE3L	C341	8	0	C508	16	25	PD †200702
F6	58	C793	200408*		200411	SE6R	C343	18	0	–	–	–	*LekselK
F8	59	C19	200512	19	200708	SE2R	C780	17	0	–	–	16	J188 †200412
F10	60	C501	199503	79	200211	SE3R	C341	19	1	C770 C348	7	73	CR DS CHT RT
M11	63	–	–	–	199902	SE6L	C343	15	0	–	–	118	
F13	65	C504	200307	23	200505	SE3R	C341	10	0	–	–	43	
F14	70	C186	200009	34	200307	SE6R	C780	18	0	–	–	65	
M15	73	–	–	–	200506	SE6R	C343	29	0	–	–	42	CR C61 cRT
M17	75	C435	200511	2	200601	SE1L	C780	15	0	C770 C438	33 35	35	DS PD asymptom
F18	76	–	–	–	200608	SE6R	C343	18	0	–	–	28	CR RI CHT RT
M19	77	C442 C07	200706 200803	14 6	200810	SE2L	C780	38	0	–	–	2	
F20	79	C501	198406	219	200303	SE2R	C780	14	0	–	–	7	I210 †200311

SOUHRN: 15 SE (6M + 9 F) 6 mužů, medián věku 68 let (rozpětí 45–77 let); 9 žen, medián věku 60 let (rozpětí 49–79 let) PRIMÁRNÍ PLICNÍ KARCINOM: 9 pts (5 pts první: 4 pts metachronní); METASTÁZA 6 pts – 3 karcinomy kolorekta, 1 maligní melanom, 1 rakovina prsu, a 1 spinocelulární karcinom meatus acusticus.

Příjem na nemocniční lůžko den před operací, následně pak příprava na operaci, operace, intenzivní anebo resuscitační péče, standardní oddělení a předání do ambulantní péče.

Potřebné zabezpečení peroperační histologie a postoperační imunohistochemie ve zkušených rukách.

Chirurgická technika

Po identifikaci a izolaci příslušného segmentálního bronchu a segmentální arterie při kolabované plíci je plicní parenchym insuflován a rozvinut. Segmentální bronchus je poté (jemně) zaskřípnutý. Plíce je znovu desuflována. Manévr vede ke kolapsu tkáně segmentů, které mají být ušetřeny, pomáhá k odhadnutí polohy intersegmentální plochy a k upřesnění uložení tumoru. Tahem za periferní pahýl bronchu je umožněna tupá preparace intersegmentální plochy centrálně. Dále pak šetrná preparace segmentální(ch) vény (vén) za pečlivého ošetřování okolních struktur [13, 5]. Následuje interlobární, hilová a lalokově specifická mediastinální [2] lymfadenektomie s pečlivým sběrem a značením.

Kolaps plicní tkáně není pokaždé ideální. Správné rozhodnutí se pro segmentektomii vyžaduje kromě peroperační histologie též jistou dávku chirurgického citu a odvahy. S tímto přístupem a starostlivou lymfadenektomií je možné výjimečně uvažovat i segmentektomii menších T2N0M0 tumorů s respektováním a potvrzením onkologické bezpečnosti takového počínání peroperačním histologickým vyšetřením.

Sběr dat a rozvrh dispenzární péče

Všechny podstatné předoperační, peroperační, pooperační a dispenzární údaje jsou pečlivě sbírány, tříděny, ukládány, sumarizovány a komentovány (Tab. 1–6).

Pacienti jsou sledováni klinicky a laboratorně monitorováním příslušných hladin sérových nádorových znaků (TM) v tříměsíčních intervalech první 3 roky a dále v odstupech čtyřměsíčních. Po propuštění z nemocnice přicházejí zpravidla ke klinické kontrole zajeden týden, poté za 3 a 6 týdnů. Všechny operované oso-

Tab. 3. Benigní plicní leze
Tab. 3. Benign lung lesions

SE PT Kód	Věk PS	EPS Dg Kód	EPS Datum	EPS-PSI	PS Datum	PS Typ	DgC	Td	N	DR D	DRI (m)	N-P (m)	Pozn.
1M2	48	–	–	–	200304	SE3L	J188	19	0	C348	31	51	SEIR SQL 3y ago
M7	59	–	–	–	200505	SE2L	J188	18	0	-	-	42	Z720
F9	59	C437	200508	9	200606	SE4R	D143	15	0	-	-	32	
M10	61	C64	200203	23	200403	SE10L	1288	12	0	-	-	57	
F12	64	C187	200606	9	200704	SE2R	D143	8	0	-	-	20	
F19	77	C180	200705	10	200803	SE8R	D143	23	0	-	-	9	

SOUHRN: BENIGNÍ PLICNÍ LEZE 6 pts (3 chondrohamartom, 2 pneumonitis, 1 plicní infarkt), 4 pts ANAM OPER PRO EXTRAPULMONÁLNÍ NÁDOR (2 nádory colon, 1 renální karcinom, 1 maligní melanom), 1 pneumonitis byla diagnostikována u pacienta s SQL v osobní anamnéze a segmentektomií kontralaterální plíce před 3 lety, šestá benigní leze představuje inflamatorní tumor u těžkého kuřáka

Tab. 4. Vyloučené případy
Tab. 4. Excluded/censored subjects

SE Pt kód	Věk PC	EPC Dg Kód	EPC Datum	EPC-PCI	PC Datum	PC Typ	Dg kód	Td	N	VR Dg	VRI (m)	N-P (m)	Pozn.
1M2	45	–	–	–	200304	SE3L	J188	19	0	C348	31	51	opposite SQL 3y ago
F6	58	C793	200408		200411	SE6R	C343	18	0				LekselK 200408 D431pons cerebri DgJ188 †200412
M7	59	–	–	–	200505	SE2L	J188	18	0	-	-	42	Dg Z720
F9	59	C437	200508	9	200606	SE4R	D143	15	0	-	-	32	
M10	61	C64	200203	23	200403	SE10L	1288	12	0	-	-	57	
F12	64	C187	200606	9	200704	SE2R	D143	8	0	-	-	20	
F18	76	–	–	–	200608	SE6R	C343	18	0	-	-	28	R1: CHT, RT
F20	77	C180	200705	10	200803	SE8R	D143	23	0	-	-	9	

SOUHRN: Dohromady 8 případů: BENIGNÍ 6 pts; MALIGNÍ 2 pts (kód pt F6 and F18) s plicní malignitou – 1 úmrtí na pneumonii 42. den po operaci; u dalšího nalezena RI nemoc

Tab. 5. Pacienti monitorovaní po segmentektomii pro nádor. Přehled
Tab. 5. Patients' follow-up after segmentectomy for a tumor. Overview

SE Pt kód	Věk PC	EPC Dg	EPC Datum	EP-PCI	PC Datum	PC Typ	Dg kód	Td	N	LR	VRD	VRI (m)	N-P (m)	Pozn.
1M1	45		–	–	200004	SE1R	C341	20	0	0	C348	31	51	PD †200508
F3	49	C20	200511	28	200804	SE10L	C780	20	0	0	C20	6	8	PD Dg C793. C787
M4	55	–	–	–	200407	SE2R	C341	20	0	0	C348	8	18	PD †200602
F5	55	C504	199511	121	200501	SE3L	C341	8	0	0	C508	16	25	PD †200702
F8	59	C19	200512	19	200708	SE2R	C780	17	0	0	–	–	16	
F10	60	C501	199503	79	200211	SE3R	C341	19	1	0	C770	7	73	CR DS
											C348			CHT RT
M11	63	–	–	–	199902	SE6L	C343	15	0	0	–	–	118	
F13	65	C504	200307	23	200505	SE3R	C341	10	0	0	–	–	43	
F14	70	C186	200009	34	200307	SE6R	C780	18	0	0	–	–	65	
M15	73	–	–	–	200506	SE6R	C343	29	0	0	–	–	42	C61 cRT 200701
M17	75	C435	200511	2	200601	SE1L	C780	15	0	0	C770	33		DS
											C438	35	35	PD asymptom
M19	77	C442	200706	14						0	–	–		
		C07	200803	6	200810	SE2L	C780	38	0				2	
F20	79	C501	198406	219	200303	SE2R	C780	14	0	0	–	–	7	I210 †200311

SOUHRN: 13 pts (6 mužů, medián věku 68 let, (rozpětí 45–77 let); 7 žen, medián věku 60 let (rozpětí 49–79 let). Rozdělení diagnóz: PRIMÁRNÍ PLICNÍ KARCINOM 7 pts (u 3 pts první primární u 4 pts metachronní) METASTÁZA u 6 pts – 3 pts kolorektální karcinom, 1 pt maligní melanom, 1 rakovina prsu, 1 spinocelulární karcinom meatus acusticus

Tab. 6. Lokální nález souhrnné údaje
Tab. 6. Local findings. Summarized data

Segmentektomie	Malignita	Medián věku / let	Medián délky dispenzarizace (m)	Lokální recidiva
Ženy	7	60	25	0
Muži	6	68	38.5	0
Dohromady	13	63	35	0

SOUHRN: Skupina 13 segmentektomií (7F a 6M) pro malignitu, medián věku 63 let. Medián trvání dispenzarizace 35 měsíců. ŽÁDNÁ LOKÁLNÍ RECIDIVA NEZAZNAMENÁNA.

by jsou jednou ročně podrobeny kompletnímu biochemickému a hematologickému rozboru krve, chemickému vyšetření moči a vyšetření močového sedimentu. Dispenzární paraklinická vyšetření představují výpočetní tomografie (CT) hrudníku, v případě potřeby i CT břicha a retroperitonea, autofluorescenční (SAFE) bronchoskopie, ultrazvukové vyšetření jater a scintigrafie kostry (^{111}Tc).

Další zobrazovací metody například magnetická rezonance mozku, celotělová pozitronová tomografie (PET), anebo PET/CT, octreotidový s scan jsou indikovány fakultativně.

ZKRATKY
adj – adjuvantní
ADL – plicní adenokarcinom
CHT– chemoterapie
cRT – kurativní radioterapie
C61 – karcinom prostaty
Dg – diagnóza
DgC – kód diagnózy
DRD – diagnóza vzdálené recidivy (kód)
DR1 – časový interval vzdálení recidivy po plicní operaci (v měsících)
DS – diagnostická chirurgie
EPC datum – datum chirurgického zákroku pro mimoplicní malignitu

EPC dg – extrapulmonální plicní diagnóza
EPC-PC interval – mimoplicní a plicní chirurgie v měsících
F – žena
N-P dispenzární péče
L – levý
LekselK – Lekselův gama nůž
LR – lokální recidiva
m – měsíc
M – muž
N – mízní uzlina
NSCLC – nemalobuněčný plicní karcinom
PD – progressive disease
PC datum – datum chirurgického zákroku na plicích
PC typ – typ plicní proceduru
Pt – pacient
Pts – pacienti
R – pravý
RT– radioterapie
RI – mikroskopická reziduální nemoc
SE – segmentektomie (např. SE1R segmentektomie pravého horního segmentu pravého horního laloku)
SQL – dlaždicobuněčný karcinom plic
Td – průměr tumoru (milimetry)
Věk PC – věk v letech v čase plicní operace

VÝSLEDKY

Populace pacientů

V letech 1999–2008 bylo z onkologické indikace u dvaceti osob provedeno celkem jednadvacet plicních segmentektomií. Bylo to u dvanácti žen, medián věku 62 let (rozpětí 49–79 let) a u osmi mužů, medián věku rovněž 62 let s rozpětím 45–77 let (Tab. 1).

Plicní malignita byla shledána u 15 pacientů, z čehož nemalobuněčná plicní rakovina (NSCLC) byla nalezena v 9 případech a solitární metastáza mimoplicní malignity u 6 jedinců. Patnáct pacientů s malignitou reprezentuje šest mužů, střední věk 68 let (rozpětí 45–77 let) a devět žen, střední věk 60 let (rozpětí 49–79 let). Z devíti NSCLC bylo pět nádorů primárních a čtyři metachronní duplicity. Tři ze šesti metastáz představoval kolorektální karcinom, po jedné pak rakovina mléčné žlázy, maligní melanom a dlaždicobuněčný karcinom meati acustici (Tab. 2). Histologický nález byl v šesti případech překvapivě benigní (Tab. 3).

Pět pacientů s rakovinou zemřelo. Tři úmrtí byla způsobena progresí základního onemocnění s generalizací (vše NSCLC), dvě další úmrtí nebyly podmíněny nádorem. U další pacientky bylo 6 měsíců po plicní segmentektomii pro solitární metastázu karcinomu rekta diagnostikováno vícečetné metastazování do jater a mozku. Je po radioterapii a chemoterapii v paliativní onkologické péči. Její nemoc progreduje. Jeden starší muž s PET/CT prokázanou progresí maligního melanomu generalizujícího do měkkých tkání trupu a uzlin retroperitonea (35 měsíců po plicní segmentektomii) je v příznivém celkovém stavu asymptomatický. Ostatních osm pacientů je v dobrém celkovém stavu ve stadiu kompletní remise. Mezi nimi jeden muž dva roky po kurativní radioterapii karcinomu prostaty odhaleném dispenzární péčí druhý rok po plicní segmentektomii a jedna žena 28 měsíců po segmentektomii apicalis caudalis vpravo a 26 měsíců po kurativní radioterapii cílené na reziduální parenchym dolního laloku pro mikroskopickou reziduální nemoc primárního plicního adenokarcinomu v resekční linii z definitivní pooperační histologie (Tab. 2).

Bylo detekováno celkem šest benigních plicních lézí. Z toho čtyři u pacientů v jejichž předchorobí figurovala operace pro extrapulmonální rakovinu (dvakrát kolorektální karcinom, jednou maligní melanom a jednou adenokarcinom ledviny). Závěry histologických vyšetření resekovaných segmentů: třikrát chondrohamartom (dvakrát u pacientů s rakovinou kolorekta a jednou pacientky po operaci pro maligní melanom); u čtvrtého pacienta z této skupiny, muže 2 roky po nefrektomii pro renální adenokarcinom, diagnostikoval patolog plicní infarkt. Pátý nemocný, náruživý kuřák, podstoupil tři roky před levostrannou plicní segmentektomií (SE3L) s histologický diagnostikovanou pneumonitidou, pravostrannou segmentektomii (SE1R) pro dlaždicobuněčný plicní karcinom. U šestého pacienta (nyní bývalý kuřák) z této skupiny byla s segmentektomované tkáni nalezeno ložisko pneumonitidy (Tab. 3).

Vyloučíme-li všechny pacienty benigním plicním nálezem a dvě nemocné z nichž jedna zemřela 42. den po plicní operaci na oboustrannou bronchopneumonii – 4 měsíce po intervenci Lekselovým gama nožem pro solitární tumor mozku s dodatečně prokázaným plicním primem NSCLC v šestém segmentu dolního laloku vlevo – a pacientku s mikroskopickou reziduální nemocí po resekci apicalis caudalis vpravo po (kurativní) léčbě zářením (Tab. 4) zbývá celkem 13 osob dispenzarizovaných po plicní segmentektomii pro malignitu. Jedná se o šest mužů, medián věku 68 let (rozpětí 45–77 let) sedm žen, střední věk 60 let, (rozpětí 49–79 let) v tomto složení diagnóz: primární nemalobuněčná rakovina plic u sedmi osob, z toho třikrát první NSCLC nádor a čtyřikrát metachronní NSCLC duplicita. Metastáza extrapulmonální rakoviny v šesti případech, a to: třikrát kolektální karcinom, jednou maligní melanom, jednou karcinom mammy, jednou dlaždicobuněčný karcinom meatus acustici (Tab. 5).

Chirurgické výsledky

Žádné perioperačnímu úmrtí ani 30denní mortalita nebyly zaznamenány. Chirurgický případ s těžkou komplikací představuje 58letá pacientka, nekuřačka, segmentektomovaná tři měsíce po intervenci Lekselovým gama nožem pro tumor v pons cerebri. Nepodařilo se u ní dosáhnout úplného rozvinutí operované plíce, znevýhodněné chronickou obstrukční bronchopulmonální nemocí v terénu po překonaném oboustranném zápalu plic, byť chirurgická plicní intervence (při negativní bronchoskopii i cytologii) s diagnostickou komponentou následovala téměř čtvrt roku po radiační intervenci neurochirurgické.

Relaps těžké oboustranné bronchopneumonie vedl k úmrtí nemocné 42. den po segmentektomii, s histologicky diagnostikovaným NSCLC.

Nepříjemná onkologická komplikace – mikroskopická reziduální nemoc primárního plicního adenokarcinomu se objevila u pacientky po segmentektomii šestého segmentu pravého dolního plicního laloku při histologickém vyšetření, naneštěstí až pooperačním. Byla indikována kurativní pooperační radioterapie. Pacientka je nyní 28 měsíců po operaci a 26 měsíců po ukončení RT v dobrém celkovém stavu bez známek místní anebo vzdálené recidivy onemocnění.

Malé postintervenční komplikace v podobě epizod benigní srdeční arytmie, přechodné pooperační dysfonie, přetrvávajících omalgií, torakálních posttorakotomických dysestezií, seromu v ráně a dysestezií po katetrizaci epidurálního prostoru, hypodynamie GIT a močové retence se nevymykají našemu dlouhodobému průměru kolísajícímu kolem 30 %. Nakonec uvádíme potěšitelný fakt, že během dispenzárního sledování s mediánem trvání 35 měsíců (rozsah 2–118 měsíců) jsme nezachytili žádnou lokální recidivu (Tab. 6).

REINTERVENCE

Chirurgické

Tracheotomie a dvě reinzerce hrudní drenáže v pooperačním období byly provedeny u komplikovaného případu s neúplným rozvíjením operované plíce v terénu COPD a nasedající bronchopneumonie.

V rámci následné péče byly provedeny dva drobné diagnostické zákroky v podobě exstirpace krčních uzlin. Histologické vyšetření shledalo v prvním případě metastázu NSCLC a ve druhém pak maligního melanomu (Pt kód F10; MI7 viz Tab. 1 a Tab. 5).

První pacientka (v tabulkách kód F10) byla v čase tohoto diagnostického výkonu 8 let po parciální mastektomii pro invazivní duktální karcinom mléčné žlázy a 7 měsíců po SE3R pro metachronní duplicitu NSCLC. Poté se podrobila konkomitantní chemoradioterapii. Od té doby uplynulo dalších pět let a paní je nadále v kompletní remisi.

Druhý pacient (tabulkách kód MI7) byl v čase diagnostického výkonu v pravém nadklíčku 33 měsíců po kontralaterální plicní segmentektomii z horního laloku pro solitárně metastázující maligní melanom.

Nechirurgické

Chemoterapií a radioterapií byl léčena osoba s jaterními a mozkovými metastázami kolorektálního karcinomu, čímž bylo přechodně dosaženo stabilizace nemoci. Nemocná je nadále pod pečlivým onkologickým dohledem.

Chemoterapie a radioterapie byla prováděna u pěti pacientů s NSCLC. Tři z nich zemřeli na progresi nádorového onemocnění, dvě pacientky jsou v kompletní remisi. Ta první z nich třináct let po parciální mastektomii pro rakovinu prsu a více než pět a půl roku po segmentektomii pro nemalobuněčnou rakovinu plic (F10: Tab. 1; 2; 5).

Ta druhá (kód F18: Tab. 1; 2; 5) je 28 měsíců po segmentektomii pro adenokarcinom s mikroskopickou reziduální nemocí a následnou radioterapií v kompletní remisi.

Příslušná dispenzární péče je prováděna u 14 osob. Je to 13 pacientů s onkologickou diagnózou a jeden muž, bývalý kuřák, u něhož byla segmentektomií odstraněna pneumonitida.

Důležité detaily

V rámci dispenzární péče byl u jedné osoby ve skupině objeven mikroinvazivní acinární karcinom prostaty 15 měsíců po plicní resekci. Pacient je v kompletní remisi po hormonální léčbě a kurativní radioterapii s normálními hladinami PSA/fPSA. Jiný starší muž ve velmi dobrém stavu přišel neočekávaně v intervalu mezi plánovanými dispenzárními kontrolami ukazujíc knoflíkovitou rezistenci v podkoží krku. Tato návštěva se odehrála 33 měsíců po segmentektomii pro solitární plicní metastázu maligního melanomu kontralaterálně. Excize prokázala malou metastázu maligního melanomu. PET/CT vyšetření pak vícečetné asymptomatické metastázy v břiše, retroperitoenu a v měkkých tkáních trupu, zatímco segmentektovaná plíce a mezihrudí jsou bez známek onemocnění. Pacient je pečlivě sledován. Systémové podání dacarbazinu nenalezlo v indikační onkologické rozvaze dostatečnou argumentační podporu.

Dále můžeme konstatovat, že žádný z případů generalizace NSCLC onemocnění v lůžku po segmentektomii nejevil lokální recidivu. A připomenout, že systémová kombinovaná léčba časně diagnostikovaného diskrétního relapsu NSCLC v mízní uzlině rámci dispenzární péče v nadklíčku se v daném případě pravděpodobně podílí na dlouhodobé kompletní remisi.

DISKUSE

Časná diagnostika zůstává v českých podmínkách, kde kolem 85 % pacientů přichází s pokročilým onemocněním a více než 40 % nemocných se neléčí, nadále Popelkou. Nejinak tomu pak musí být i s časnou léčbou, která je indikována tak zřídka, že její výpovědní síla by se bez vypjatého kontinuálního úsilí ztratila v diaspoře „velkých" operací. Přitom ze současného poznání plyne, že chmurný osud pěti tisíců z nás ročně by mohl být přinejmenším částečně zlepšen. Je zřejmé, že chirurgie se může a chce podílet na tomto úsilí, jenž má (dokonce musí) být týmové. Nabízí svůj díl, jímž se v daném případě technicky jeví sublobární anatomické resekce spojené se systematickou lymfadenektomií. Je tomu tak i onkologicky? Jedni říkají ano, jiní ne. Zkoumejme pozorně nabytá data:

Abychom mohli studovat lokální účinnost metody z onkologického hlediska vyloučíme nejdříve všechny benigní nálezy. Ale předtím se u nich zastavme: v pěti ze šesti našich případů byl zákrok indikován u onkologického

pacienta s více-méně závažným podezřením na maligní proces, který běžnými rutinními způsoby diagnostikům nepovedlo prokázat. Zkušenost napovídala, že by se o něj mohlo jednat. Čili intervenční otázka, vlastně dvě: První – je oprávněná lobektomie pro chondrohamartom, anebo drobný plicní infarkt? Druhá – je oprávněna enukleace metastázy? Legrace končí.

Skalpel máme v ruce, ale co máme dělat, nevíme. Další intervenční hlavolam plyne z peroperačního histologického vyšetření preparátu, například adenokarcinom. Jaký? Primárně plicní metachronní duplicita anebo metastatický? To se u operačního stolu někdy nedozvíme. A kolikrát to přesně nebudeme vědět ani dva týdny po operaci se všemi histochemickými sety, které má patolog k dispozici. Můžeme tu operovat bez lymfadenektomie? U NSCLC nesmíme [2, 15]. Klinické důsledky takového počínání jsou tristní. Ale ani u metastázy bychom neměli. I když klinický vliv lymfadenektomie u metastazekomie dosud není známý [17, 18]. Měli jsme raději čekat 3–6 měsíců, neobjeví-li se další ložiska ve vzdálených lokalizacích? Co když je založí právě to jedno, inkriminované, před nímž stojím odolávaje pokušení provést pohodlnou a rychlou klínovitou resekci. To směl J. Diviš u první plicní metastazektomie. V roce 1926 [16]. Dnes nezbývá, než znát předoperační CT vyšetření do podrobností a myslet rukama, upřesnit umístění tumoru v parenchymu a pak volit mezi SE a LE. Nepřekvapí-li nás peroperační uzlinový status. Jde-li o tumor primární, zdrženlivě kalkulujeme hranici 20 milimetrů k segmentektomii. Jde-li o terén předznamenaný operací primárně mimoplicního nádoru v anamnéze a je-li též zřetelně v jednom segmentu akceptujeme hranici 30 milimetrů a lze se rozhodnout pro segmentektomii s adekvátní pečlivou lymfadenektomií a peroperační histologií. Přitom stále často nevíme, jde-li o metastázu anebo metachronní plicní duplicitu, kterou v současnosti již nelze beztrestně ponechat bez lymfadenektomie, minimálně lalokově specifické. Navzdory tomu, anebo právě proto, že o vlivu lymfadenektomie na kliniku v souvislosti s odstraňováním metastáz mimoplicního nádoru z plic nemáme informace je náš přístup takový, že se snažíme o kompletní resekci. Zároveň sbíráme data, čili lymfadenektomujeme. Vede nás k tomu jak vlastní zkušenost sporadického průkazu výskytu mikroskopické infiltrace intrapulmonálních a mediastinálních lymfatik u různých mimoplicních nádorů metastazujících do plic, zprávy z literatury [18] a také koncepce Mayo Clinic, že žádný pokus o kurativní resekci by neměl být pokládán za nepotřebný [16].

Zajímavým směrem ukazují i dva nálezy pneumonitid u těžkých kuřáků (pt. lM2 a pt. M7), kde se předpoklad neoplazmatu i za nediagnostikovatelných podmínek přijímá až příliš samozřejmě. Zůstávejme i v těchto případech v sublobárním střehu, zvláště u nálezů rozměrů TlaN0.

Pokračujme u dalších onkologických nálezů:

Pro rozhodnutí lobektomie versus segmentektomie je v současnosti k dispozici málo údajů, než aby se dalo jednoznačně tvrdit, že LE je správně a SE nesprávně. Anebo naopak. Otevírá se tím prostor pro prospektivní pneumo-onkochirurgické aktivity. Všestranný rozbor současných, sice skromných, ale podrobně zaznamenávaných zkušeností lze využít jako podklad pro zlepšení rozhodování. Vědomí chyby malých čísel nevyzpytatelnou biologickou povahu primárního rakoviny plic nemění a značná část pacientů s klasicky diagnostikovaným a operovaným „chirurgickým" onemocněním, ať již z jakýchkoliv příčin systémově léčených anebo neléčených, zemře nevyhnutelně na generalizaci, musíme si klást chirurgické otázky. Rozhoduje, anebo nerozhoduje rozsah a technika chirurgického výkonu? U kterých typů nemoci? Například v případě kódovaném F10 (viz Tab. 2). Prvně – bylo by došlo k metastazování do nadklíčku, kdybychom byli diagnostikovali N1 onemocnění peroperačně a rozšířili výkon na lobektomii? Může nějakým způsobem souviset se zvolenou operační technikou segmentektomie a intraoperační manipulace s nepříznivým průběhem nemoci dalších tří pacientů zemřelých na progresi NSCLC. Když ano, tak jakým? Když ne, tak proč? Víme, že k definitivnímu ošetření žilního zásobení se dostáváme u segmentektomie dost pozdě. I když je tato otázka nepochybně komplexnější, než redukovat ji na pouhou manipulaci s tumorem při volném odtoku krve z nádorem postižené oblasti, mohla by hrát roli. V našem souboru se generalizace onemocnění objevila v pěti případech. Tři osoby zemřely, dvě přežívají, jedna z nich ve stadiu stabilizovaná, v druhém případě nemoc progreduje. Dále zde figuruje skupina 5 osob (38 %) s mediánem sledování 43 měsíců v kompletní remisi (CR) bez epizody návratu onemocnění.

A je zajímavé, že v souboru 13 plicních segmentektomií spojených se systematickou lymfadenektomií v pestré skupině plicních malignit se střední délkou sledování 35 měsíců se neobjevila žádná lokální recidiva. I když ryze matematický (statistický) pohled na tuto skutečnost je z hlediska malých čísel identický s alternativou pozorování lokální recidivy ve všech případech, pro konkrétní osoby v kompletní remisi to znamená, že segmentektomie – zákrok, funkčně nepatrný, byť technicky a časově náročnější, pro závažnou diagnózu je pro ně z hlediska kvality života výhodný a z onkologického hlediska přijatelný.

Přenecháme-li tucty jiných, ryze onkologických otázek klinickým onkologům musíme pozorně studovat jak „chirurgickou" povahu a chování metachronní duplicity, tak charakter jednotlivých diagnóz do plic metastazujícího onemocnění. Též úlohu, kterou sehrávají různé druhy a dávky adjuvantní chemoterapie a biologické léčby.

Je zde nepochybně daleko více otázek, než odpovědí. Což by možná ale mohla být určitá výhoda v hledání prozatímního jednoduchého a syntetizujícího chirurgického konceptu časné léčby časně diagnostikované rakoviny plic, než nás pneumologové zavalí případy s časnými nálezy z připravovaných screeningových programů.

Ze shromážděného materiálu (ani ze stavu současného pneumo-onkochirurgického poznání) neplynou, pod-

le mého názoru, žádné podstatné výhrady vůči indikaci plicní segmentektomie ve spojení s příslušnou lymfadenektomií jako terapeutické modality T1N0 stadia nemalobuněčného plicního karcinomu do 20 mm v průměru, ani k odstranění solitárních plicních metastáz extrapulmonálních tumorů stejnou technikou až do velikosti kolem 30 mm v průměru, za předpokladu spolehlivého ověření jejich umístění a postižení mízních uzlin.

Pečlivé sledování operovaných osob a zahrnutí dalších vybraných pacientů do sledování pomůže upřesnit odpovídající roli plicní segmentektomie ve spojení s lymfadenektomií pro různé diagnózy.

Studie širšího rozsahu zaměřená na plicní segmentektomie versus lobektomie, obojí s příslušnou lymfadenektomií, v časném stadiu onemocnění rakovinou plic je žádoucí.

ZÁVĚR

- Žádnou lokální recidivu jsme v lůžku po plicní segmentektomii pro malignitu nezaznamenali.
- Dvě pětiny dlouhodobě sledovaných osob jsou v kompletní remisi.
- Plicní segmentektomie by v definovaných případech mohla být metodou volby v léčbě plicní malignity – NSCLC i do plic metastazujícího mimoplicního karcinomu.

LITERATURA

1. **International Early Lung Cancer Action Program Committee, Henschke, C. I., et al.** Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. N. Engl. J. Med., 2006; 355: 1763–1771.
2. **Lardinois, D., DeLeyn, P., VanSchil, P., Rami-Porta, R., Walter, D., Passlick, B., Zielinski, M., Junker, K., Rendina, E. A., Ris, H. B., Hasse, J., Detterbeck, F., Lerut, T., Weder, W.** ETST guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2006; 30: 787–792.
3. **Shields, T. W.** The fate of the patient after incomplete resection of bronchial carcinoma. Surg. Gynecol. Obstet, 1974; 139: 569–744.
4. **Lung Cancer Study Group prepared by Ginsberg, R. J., Rubinstein, L. V.** Randomized Trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non small cell lung cancer. Ann. Thorac. Surg., 1995; 60: 614–623.
4. **Korst, R. J., Ginsberg, R. J.** Appropriate Surgical Treatment of Resectable Non-small-cell Lung Cancer. Word. J. Surg., 2001; 25: 184–
5. **Kodama, K., Doi, O., Higashiyama, M., et al.** Intentional limited resection for selected patients with T1N0M0 non small cell lung cancer. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1997; 114: 347–353.
6. **Nonaka, M., Kadokura, M., Yamamoto, S., et al.** Tumor Dimension and Prognosis in Surgically Treated Lung Cancer For Intentional Limited Resection. Am. J. Clin. Oncol., 2003; 26: 499–503.
7. **Massard, G.** Quality standards for resection of non small cell lung cancer. Rev. Mal. Respir., 2007, 24: 6S40–9.
8. **Tockman, M. S., Zhukov, T., Erozan, Y. S., et al.** Monoclonal Antibody Detection of Premalignant Lesions of the Lung in Biological Basis of Lung Cancer Prevention Martinez Y, Hirsch FR et al Birghauser Verlag A.G. Basel, Switzerland 1997.
9. **Hirsch, F. R., Gazdar, A. F., Gabrielson, E.** Histopathologic evaluation of premalignant and early malignant bronchial lesions: an intercative program based on Internet digital images of lung cancer and for monitoring chemoprevention studies. Lung Cancer, 2000: 29: 209.
10. **Horvath, T. A., Hirano, T., Horvathova, M. D., Číhalová, M., Ebihara, Y., Furukawa, K., Habanec, B., Ikeda, N., Rejthar, A., Stratil, D., Kato, H.** Autofluorescence (safe) bronchoscopy and p21/ki67 immunostaining related to carcinogenesis. Photodg. Photodyn. Ther., 2004; 1: 13–22.
11. **Dominioni, L., Strauss, G. M.** Consensus Statement International Conference on Prevention and Early Diagnosis of Lung Cancer. Cancer, 1999; 23: 171–172.
12. **Warren, W. H., Faber, L. P.** Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-years survival and patterns of intrathoracic recurrence. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1994; 107: 1087–1094.
13. **Řehák, F., Šmat, V.** Chirurgie plic a mediastina, Avicenum, Praha 1986.
14. **Okada, M., Koike, T., Higashiyama, M., et al.** Radical sublobar resection for small-sized non small cell lung cancer: A multicenter study J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2006; 132: 769–775.
15. **Tsubota, N., Yoshimura, M.** Skip metastasis and N2 disease in lung cancer. Surg. Today, 1996; 26: 169–172.
16. **Diviš J.** Ein Beitrag zur operativen Behandlung der Lungengeschwuelste, Acta Chir. Scand., 1927; 62: 329–341.
17. **Dominguez-Ventura, A., Nichols, F. C. III** Lymphadenectomy in Metastasectomy. Thorac. Surg. Clin., 2006; 16: 139–143.
18. **Abrams, H. L., Spiro, R., Goldstein, N.** Metastasis in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. Cancer, 1950; 3: 75–85.

MUDr. T. Horváth, CSc.
Oblá 79
634 00 Brno
e-mail: thorvath@fnbrno.cz

11. Kocáková, I., Kocák, I., Špelda, S., Penka, I., Šefr, R., Šlampa, P., Vyzula R. Cytoredukce kapecitabinem a radioterapií zvyšuje procento sfinkter šetřících operací u lokálně pokročilého karcinomu konečníku. In Edukační sborník: XXX. Brněnské onkologické dny s XX. Konferencí pro sestry a laboranty, 11.-13. května 2006, s. 173-175, poster č. 113.

BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

BOD

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

EDUKAČNÍ SBORNÍK



XXX. Brněnské onkologické dny

s

XX. Konferencí pro sestry a laboranty

11. – 13. května 2006

BRNO

musíme být v hodnocení endoUZ nálezů opatrní a v případě hraničních uT stádií volit méně radikální postup, který bude po histologickém zpřesnění eventuálně doplněn resekcí či amputací rekta.

113 Cytoredukce kapecitabinem a radioterapií zvyšuje procento sfinkter šetřících operací u lokálně pokročilého karcinomu konečníku.

Kocáková I., Kocák I., Špelda S., Penka I., Šefr R., Šlampa P., Vyzula R.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Moderní léčba lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta (stadium T_3, T_4 nebo N+) spočívá v multidisciplinárním přístupu. V případě absence vzdálených metastáz je dokonalé odstranění makroskopicky patrného nádoru (dosažení R0 resekce) stále nejdůležitějším způsobem léčby. Principiálně připadá v úvahu tzv. přední resekce rekta (LAR), kdy je zachován análni svěrač, anebo abdomino-perineální amputace rekta (APR) s nutností konstrukce trvalé terminální kolostomie.

Přínos pooperační (adjuvantní) chemoterapie (CHT) a radioterapie (RT) u karcinomu rekta klinického stadia II a III (≥T3), ve smyslu snížení rizika lokálních recidiv, vzdálené diseminace a prodloužení pětiletého přežití je podložen randomizovanými klinickými studiemi. Jako radiosenzitizér je používán 5-fluorouracil (5-FU) v kontinuálním nebo bolusovém podání. Tato léčba je však provázena poměrně vysokou incidencí hematologické a kožní toxicity v porovnání s léčbou předoperační (neoadjuvantní). Výhodou této kombinované léčebné modality je i interakce chemo a radioterapie na různých úrovních heterogenní nádorové populace, čímž se vytváří i předpoklady prevence vzniku rezistentních nádorových buněčných klonů, eliminace případných vzdálených mikrometastáz. Hlavní přínos této modality lze spatřovat ve zvýšení počtu sfinkter šetřících operací regresí nádoru. Z cytotoxických látek zůstává v této indikaci zlatým standardem 5-FU.

Metodika zpracování

Na Klinice komplexní onkologické péče MOÚ byl v roce 2001 vypracován protokol pilotní studie vyhodnocující předoperační RT s radiosenzitizérem kapecitabinem (XELODA®) u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta klinického stadia II a III. Cílem studie bylo zjistit frekvenci kompletních histopatologických remisí a podíl sfinkter zachovávajících chirurgických výkonů. Vlastní výsledky byly porovnávány s literárními údaji, kde byl v rámci neoadjuvantní léčby podáván kontinuální 5-FU. Předpokládalo se, že tímto přístupem se nezvýší frekvence lokálních recidiv a nezhorší se celkové přežití nemocných. U léčených pacientů byly hodnoceny vedlejší účinky a toxicita léčby. V průběhu neoadjuvantní léčby byly sledovány změny exprese enzymů TP, DPD, TS ve tkáni primárního nádoru a v makroskopicky nepostižené sliznici rekta. Byla analyzována možná souvislost exprese těchto parametrů s léčebnou odpovědí a prognózou. Podmínkou zařazení do neoadjuvantní léčby byla tato vstupní kritéria: histologicky verifikovaný adenokarcinom rekta, lokálně pokročilé onemocnění – klinické stadium cT_3, cT_4, event. N+ stanoveno pomocí transrektální sonografie rotační sondou (TRUS), pacienti bez předchozí radioterapie nebo chemoterapie pro karcinom rekta, věk 18-75 let, performance status: 0-2, hematologické a biochemické parametry: neutrofily > 2x109/L, trombocyty > 100x109/L, bilirubin < 1,5 násobek horní hranice normy, transaminasy (AST, ALT) < 2,5 násobek horní hranice normy, kreatinin v séru < 140 umol/L nebo clearence kreatininu > 60 ml/min, předpoklad přežití minimálně 3 měsíce, předpoklad spolupráce pacienta, podpis informovaného souhlasu, nepřítomnost aktivní infekce, nepřítomnost nádorové duplicity v posledních pěti letech, vyloučení těhotenství a kojení, vyloučení městnavé srdeční slabosti, anginy pectoris, infarktu myokardu v posledním roce před zařazením do studie, klinicky závažné arytmie, nekontrolovatelná hypertenze.

- *Léčebné schéma chemoradioterapie:*

Kapecitabin byl podáván v dávce 825 mg/m^2 dvakrát denně, přičemž první dávka 2 hodiny před radioterapií, druhá dávka za 12 hodin po dávce první, kontinuálně po celou dobu radioterapie, 38 dnů. Standardní dávka radioterapie na oblast nádoru a svodných lymfatických uzlin byla 180 cGy denně. V 25 frakcích tak bylo dosaženo celkové dávky na oblast pánve 45,0 Gy, s následujícím boostem ve třech frakcích do celkové dávky 50,4 Gy. Přibližná doba celkové radioterapie byla 5,5 týdne.

- *Chirurgická léčba:*

Operace s definitivním histopatologickým zpracováním resekátu následovala za 6 týdnů od skončené předoperační léčby. Cílem operace byl kurativní chirurgický výkon s odstraněním veškerého makroskopicky patrného nádoru dostatečně daleko do zdravé tkáně, tedy dosažení R0 podle TNM. Operace se zachováním svěrače – přední resekce rekta (LAR) byla prováděna za předpokladu, že bylo možné dodržet bezpečný resekční okraj kdy minimální vzdálenost resekční linie činila 1 – 2 cm od aborálního makroskopického okraje nádoru. V případě nemožnosti dodržení bezpečného resekčního okraje se prováděla operace bez zachování sfinkteru, abdomino-perienální amputace rekta (operace dle Milese) včetně totální mezorektální excize. Volba mezi přední resekcí rekta a abdominoperineální amputací probíhala individuálně na základě výsledků předoperačních vyšetření, pohovoru s pacientem a peroperačního nálezu. K ověření dostatečného makroskopického resekčního okraje byl resekát ihned po resekci na operačním sále rozstřižen a při makroskopickém postižení byla distální část rekta doresekována. V případě, že byl při histo-

12. Kubala, E., Kocáková, I., Prausová, J., Vyzula, R., Hoch, J., Dušek, L., Dvořák, J., Fínek, J., Spurný, V., Šejdová, M., Coufal, O. Multidisciplinární léčba karcinomu rekta. In XXIX. Brněnské onkologické dny a XIX. Konference pro sestry a laboranty, 26.-28. května 2005, Edukační sborník s. 156, č. 89.

BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

BOD

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

EDUKAČNÍ SBORNÍK



XXIX. Brněnské onkologické dny

s

XIX. Konferencí pro sestry a laboranty

26. – 28. května 2005

BRNO

89 Multidisciplinární léčba karcinomu rekta

Kubala E.[1], Kocáková I.[2], Prausová J.[1], Vyzula R.[2], Hoch J.[3], Dušek L.[4], Dvořák J.[5], Fínek J.[6], Spurný V.[7], Šejdová M.[8], Coufal O.[4]

1) Radioterapeticko-onkologické odd. FN v Motole, Praha
2) Masarykův onkologický ústav, Brno
3) Chirurgická klinika 2. LF UK, Praha
4) Centrum biostatistiky a analýz MU v Brně
5) Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové
6) Radioterapetické a onkologické odd. FN Plzeň
7) Oddělení klinické a radiační onkologie FN U sv. Anny, Brno
8) Radioterapetická a onkologická klinika FN KV, Praha

V průběhu posledních dvaceti let stoupla incidence kolorektálního karcinomu o 190 %. Karcinom rekta se v ní podílí dominujícím způsobem. V léčbě karcinomu rekta se nejčastěji uplatňuje podle údajů Národního onkologického registru (NOR) chirurgická léčba. Předoperační radioterapie je použita u pouhých 6-8 % a pooperační radioterapie je použita u 13-17 % případů.Tato skutečnost nás vedla k rozhodnutí pomocí kvalitní studie získat podklady pro standardizaci léčby karcinomu rekta.

Moderní léčba rektálního karcinomu vyžaduje multidisciplinární přístup s optimálním přístupem ke každému jednotlivému pacientovi. Před rozhodnutím o způsobu léčby je nezbytný přesný diagnostický staging, který zahrnuje lokální rozsah onemocnění, uzlinové postižení a vzdálené metastázy. Jedině takto určený rozsah onemocnění správně stanoví druh a způsob léčby. V současné době máme několik možností léčby, které zahrnují chirurgickou léčbu, radioterapii, chemoterapii a konkomitantní chemoradioterapii. Neoadjuvantní léčba je stále více preferovaným způsobem léčby u celé řady nádorových onemocnění. Jejím cílem je zmenšit primární nádor a současně odstranit vznikající mikrometastázy. Po ní pak následuje definitivní chirurgická léčba.

Jak postupovat při chirurgické léčbě je trvale předmětem diskusí. Základním kriteriem úspěšnosti chirurgické léčby je lokální recidiva rektálního karcinomu. Před 25 lety se vyskytovala u 30-40 %. V 80. letech se podařilo snížit počet lokálních recidiv na méně než 5-8 %.

Ve snaze najít vhodné řešení léčby rektálního karcinomu, zlepšit nepříznivé skóre předoperační chemoradioterapie připravila Masarykova univerzita v Brně ve spolupráci s Fakultní nemocnicí v Motole a Masarykovým onkologickým ústavem prospektivní randomizovanou klinickou studii III. fáze, která byla zahájena 13. 12. 2004. Hlavním vstupním kritériem je karcinom rekta stádia II nebo III (T3, T4 a/nebo N+, M0) a věk pacienta 18-70 let. Cílem studie je předložit optimální způsob předoperační konkomitantní chemoterapie a radioterapie u pacientů s rektálním karcinomem stadia II a III. Vycházíme z posledních výsledků studií fáze I a II, ve kterých je kapecitabin v předoperační radiochemoterapii rekta účinnější než standardní fluorouracil.

Zásadní otázkou je, jaký bude léčebný výsledek u kapecitabinu v kombinaci s radioterapií a jak významného rozdílu bude dosaženo v počtu kompletních patologických remisí u pacientů léčených konkomitantní kombinací kontinuálně podávaného kapecitabinu (Xelodar) a radioterapie (rameno B) ve srovnání se skupinou léčenou konkomitantní kombinací kontinuálně podávaného 5 FU a radioterapie (rameno A). Chceme porovnat mezi dvěma rameny celkový léčebný výsledek, tj. podíl anální svěrač zachovávajících operací, délku intervalu do objevení se první vzdálené metastázy (DFI), délku celkové doby přežití (OS), frekvenci a závažnost nežádoucích účinků (bezpečnost léčby), kvalitu života všech léčených pacientů. U pacientů vyžadujících následnou léčbu adjuvantní porovnáme rozdíl v účinnosti standardní léčby 5 FU v kombinaci FUFA a kapecitabinu.

Celkem je v plánu zařazení 334 pacientů během dvouletého období náběru, studie probíhá na 6 velkých pracovištích v ČR: v Praze, Brně, Hradci Králové a Plzni. Vzhledem ke krátkému odstupu od zahájení projektu očekáváme první výsledky až během příštích let.

13. Kocáková, I., Vyzula, R., Penka, I., Šlampa, P., Špelda, S., Kocák, I., Vetchá, H. Význam konkomitantní chemo- a radioterapie u karcinomu rekta. In IX. Pařízkův den: Kolorektální karcinom v komplexní péči regionálního charakteru. Nový Jičín, 28. 2. 2003, Sborník abstrakt.

Onkologické centrum J.G.Mendela
Nový Jičín

OBECNĚ PROSPĚŠNÁ SPOLEČNOST
TOXON
MORAVA

Sborník abstrakt a prezentací přednášek z lékařské konference
pořádané pod záštitou
Okresního sdružení České lékařské komory,
Spolku lékařů České lékařské společnosti J.E.Purkyně
a starosty města Nový Jičín

IX. Pařízkův den

Kolorektální karcinom v komplexní péči regionálního charakteru

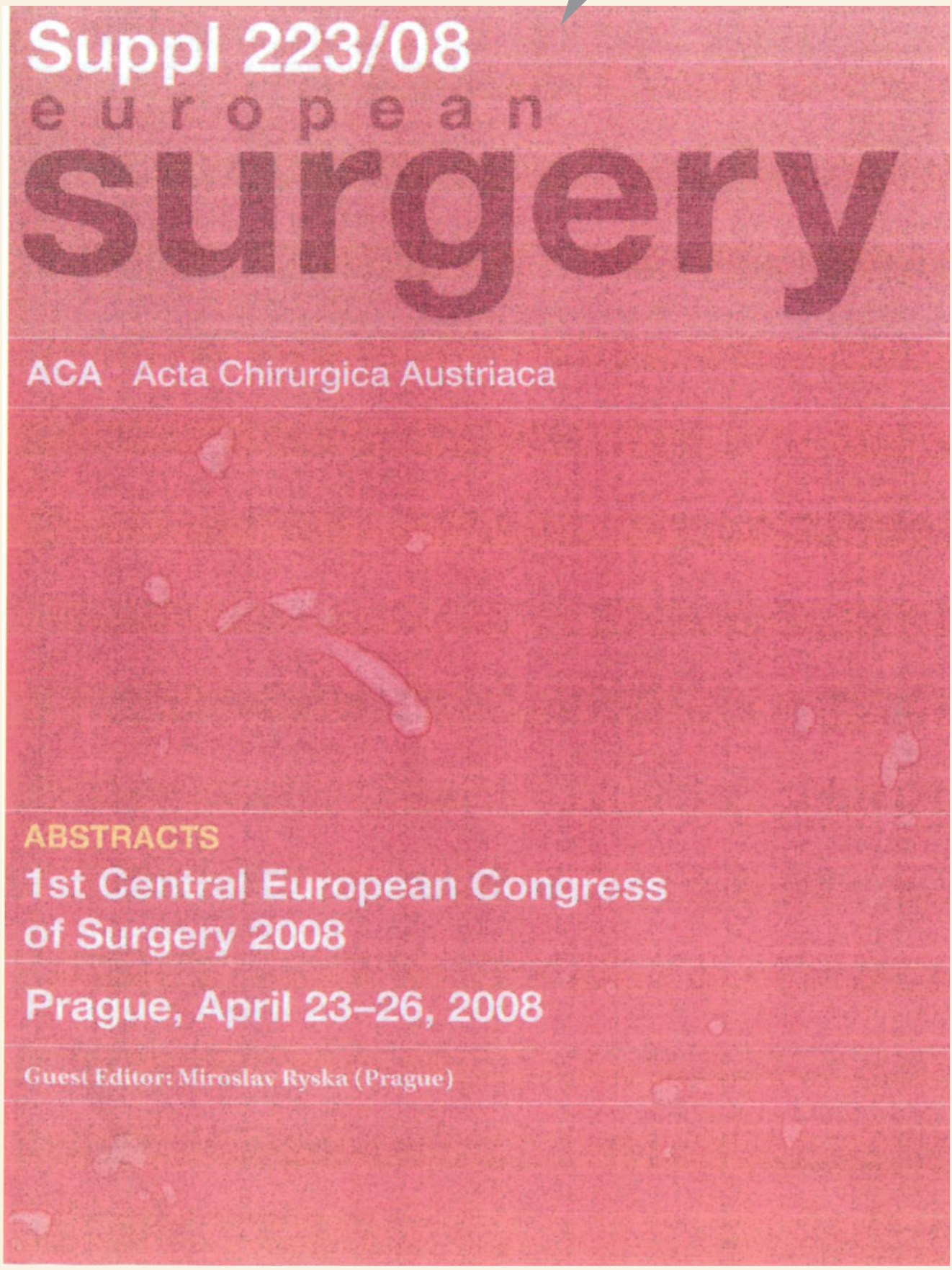
v Novém Jičíně 28. února 2003
posluchárny SIS, 09:00 hodin

Význam konkomitantní chemo- a radioterapie u karcinomu rekta

I.Kocáková, R.Vyzula R, I.Penka, P.Šlampa, I Špelda, H.Vetchá, I.Kocák
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Randomizovanými studiemi byl prokázán benefit adjuvantní chemoradioterapie u pacientů s karcinomem rekta klinického stadia II a III (Trial U 114) – snížení rizika lokálních recidiv a vzdálené diseminace, ale také prodloužení přežití. V poslední době se stále více uplatňuje předoperační radioterapie nebo konkomitantní neoadjuvantní chemoradioterapie u rektálních karcinomů klinického stadia cT3,N0 nebo cT1-3, N1-2 a každého cT4. K potenciaci účinku radioterapie se využívá bolusový nebo kontinuální 5-fluorouracil, případně v kombinaci s leukovorinem. Cílem kombinované léčby u lokoregionálně pokročilého adenokarcinomu rekta je dosáhnout regrese primárního tumoru, což by mělo zlepšit pravděpodobnost radikální resekce bez nutnosti amputace rekta se stomií a snížit podíl relapsů. Randomizovanými studiemi bylo prokázáno, že infúzní podání 5-FU dovoluje podat vyšší kumulativní dávku cytostatika, vyvolává méně leukopenií a mukozitid, má vyšší procento léčebných odpovědí než aplikace bolusového 5-FU.
Od října 2001 jsme v MOU začali používat u pacientů s lokálně pokročilým, nemetastazujícím karcinomem rekta předoperační RT v konkomitanci s kapecitabinem, orálním prekurzorem 5-FU, konvertujícím se na aktivní metabolit přímo v nádorové tkáni prostřednictvím enzymu tymidinfosforylázy (TF). Dlouhodobou inhibicí tymidylátsyntázy napodobuje kontinuální podání 5–FU, teoreticky tak představuje mnohem praktičtější alternativu v léčbě rektálních karcinomů. než radiosenzitizer 5–FU.
Indikace předoperační chemoradioterapie jsou následující: histologicky verifikovaný adenokarcinom rekta, lokálně pokročilý tumor (cT3,4 a/nebo N+), normální hodnoty základních hematologických a biochemických parametrů. Rozsah postižení lokoregionálních uzlin byl hodnocen endorektálním sonografickým vyšetřením. Léčebné schéma sestává z perorálního podávání kapecitabinu (Xeloda) v dávce 825 mg/m^2 2x denně kontinuálně po dobu 38 dnů. Souběžně probíhá radioterapie na oblast konečníku a regionálních uzlin 1x denně 1,8 Gy do dávky 45 Gy. Poté byl aplikován boost ve třech frakcích, takže celková ložisková dávka činí 50,4 Gy. Kapecitabin je podáván denně, radioterapie je podávána s víkendovými přestávkami. Celková doba léčby činí 5-6 týdnů.
Celkem bylo léčeno 33 nemocných, medián věku 62 let, 24 mužů, 10 žen. K redukci dávky na 80% plánované dávky došlo u 2 (6%) pacientů. Toxicita léčby byla nízká: G3 lokální dermatitida u 2 (6%) pacientů, G3 průjem u 3 (9%) pacientů, G3 leukopenie u 1 (3%) pacienta. Nevyskytla se toxicita stupně G4. U 9 pacientů došlo k normalizaci původně zvýšených hodnot CEA. Radikální resekce prim. tumoru byla provedena u 33 nemocných. Lokalizace tumoru byla následující: dolní rektum (0-5 cm) u 11 pacientů, střední rektum (6-10 cm) u 19 pacientů, horní rektum (> 10 cm) u 3 pacientů. Lokalizace nádoru v dolním a středním rektu je obvykle indikací pro amputaci konečníku a stomii. Z 30 pacientů s lokalizací primárního tumoru v dolním nebo středním rektu byla amputace rekta se stomií provedena u 8 (26%) a resekce tumoru se zachováním anu u 23 (74%) pacientů. Patologická kompletní remise byla verifikována u 7 (21%) pacientů. Minimální mikroskopické reziduum v nádorovém resekátu bylo zjištěno u 5 pacientů. U celkem 12 (36%) bylo předoperační chemoradioterapií dosaženo kompletní nebo téměř kompletní remise nemoci. Regrese tumoru (downstaging) dle TNM klasifikace byl dosažen u všech léčených nemocných. Pooperační (adjuvantní) chemoterapie 4 cykly kapecitabinu v dávce 2 500 mg/m^2 D 1-14 v 3-týdenním intervalu byla podávána 13 nemocným u nichž byl reziduální tumor klasifikován jako pT3/4 nebo byly prokázány nádorové buňky v regionálních uzlinách. Z důvodu krátkého časového období od operace nelze u léčených pacientů zatím hodnotit čas do progrese či přežití. Konkomitantní předoperační radioterapie a perorální léčba kapecitabinem se jeví efektivním a bezpečným postupem zvyšující pravděpodobnost provedení anus šetřící resekce lokoregionálně pokročilých nádorů rekta.

14. Sefr, R., Kocakova, I., Slampa, P., Penka, I., Eber, Z., Silak, J. Neoadjuvant chemoradiation improves surgical results in patiens with locally advanced midlower rectal cancer. In 1st Central European Congress of Surgery, 2008, Prague, p. 40, poster 61. European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca, vol. 40, suppl. 223/08



resection margin. A distal margin of <1 cm may be acceptable in most patients, therefore sphincter saving procedure can be considered also in very low lying tumors.

P60

Colorectal cancer liver metastases – actual position of HAIC in the multimodal treatment scale

J. Pantoflíček, M. Ryska, F. Bělina, R. Strnad, M. Kučera, D. Langer, J. Froněk

Department of Surgery, 2nd Medical School, Charles University and Central Military Hospital Prague, Czech Republic

Background. Liver resection for colorectal secondarities is the only rationale method offering radical treatment. Treatment protocols are established and used on the basis of staging. HAIC has more then 20 year tradition in the multimodal treatment. Some groups of patients might have benefit from the locoregional chemotherapy.

Methods. Authors are presenting group of 81 patients with colorectal liver secondarities which had the surgical A. hepatica portcatheter insertion from 1998 to 2007. The whole group of patients was divided into the three groups according to the indication for portcatheter insertion. First group of patients had palliative locoregional treatment, second the multimodal treatment and third the adjutant treatment after R0 liver resection.

Results. From the group of 216 patients with colorectal liver secondarities 81 patients has portcatheter insertion. As a monotherapy in 24 patients in the situation of bilobar metastasis dissemination and impossibility to use resection or ablation method. As a part of multimodal treatment in 23 patients. As an adjuvant locoregional therapy in 34 patients after R0 liver resection. Study is based on patients and portcatether follow up and locoregional chemotherapy complications.

Conclusions. HAIC has stable position in the multimodal treatment modalities. Patients for this kind of treatment should be indicated, treated and have the follow up in HPB centres, where the experience is sufficient to offer therapeutic response from surgical and oncological point of view, with acceptable complications.

P61

Neoadjuvant chemoradiation improves surgical results in patients with locally advanced mid-lower rectal cancer

R. Sefr, I. Kocakova, P. Slampa, I. Penka, Z. Eber, J. Silak

MMCI, Bmo, Czech Republic

Background. Preoperative chemoradiation increases chances for downstaging and downsizing of locally advanced rectal cancer and facilitates sphincter-saving surgical procedures in most cases with significant impact on disease control and quality of life.

Methods. 128 patients with T_{3-4} and/or N + (according to transrectal endosonography) mid and low rectal adenocarcinomas were treated with preoperative chemoradiation. The regimen consisted of capecitabine (825 mg/m^2) twice daily and radiotherapy in daily dose 1.8 Gy (25 days) followed by a boost up to 50.4 Gy. The patients were operated four to six weeks after finishing chemoradiation.

Results. Downstaging was observed in 73% of patients, 18% of patients had no residual disease. More than 65% of sphincter saving resections were recorded in mid and low rectal cancers. The rate of anastomotic leaks did not exceed 4%. Three local recurrences has been registered so far. Three patients with complete remission are being observed without operation.

Conclusions. Preoperative chemoradiation with oral capecitabine works well in downsizing and downstaging of locally advanced rectal cancer and has resulted in more sphincter preservation operations and higher pelvic disease control with acceptable perioperative and late morbidity. The impact on long-term disease control and survival requires further follow-up.

P62

Colon carcinomas – facts in the creation of postoperative complications

S. Sekulic, S. A. Sekulic, M. A. Sekulic, J. Mladenovic, J. Vasic, P. Bojovic

Surgical Clinic, C.H.C.Pristina-Gracanica, Medical Faculty, Gracanica, Serbia

Background. Colon carcinomas are the most frequent cause of organ diseases and the percentage constantly rises.

Methods and results. In our Surgical Clinic, Clinical Hospital Center Pristina-Gracanica, 58 patients with colon malignomas were treated. Two groups of patient were formed. The first group consisted of 28 (48.3%) patients with colon obstructions caused by carcinoma, and the second of 30 (51.7%) patients selectively operated for colon carcinomas. All patients were operated, 32 (55.2%) were male, 26 (45.8%) female. They were 65.3 ± 5 years old on overage. Postoperative complications occurred in both group of patients. Complications occurred more frequently in patients with obstruction, 7 (25.0%; 12.2%) vs. 5 (16.7%; 8.6%) in patients with no obstruction. Important influences at postoperative complications with malign colon dieseases are: age, proteins, hemoglobin, system diseases, blood picture, blood and derivates transfusion, preoperative preparation was performed, PaO_2, urea and creatinin.

17. Kocáková I., Nádory tlustého střeva a konečníku, Vesmír 83, březen 2004, str. 137-139 Internetové stránky České onkologické společnosti ČLS JEP, určené pro pacienty a jejich blízké, www.linkos.cz/pacienti. (ISSN 1801-9951)



Nádory tlustého střeva a konečníku



ILONA KOCÁKOVÁ

Zhoubné novotvary představují v posledních desetiletích celosvětově závažný zdravotní a socioekonomický problém. V České republice jsou onkologická onemocnění po nemocech srdce a cév nejčastější příčinou úmrtí – zemře na ně každý třetí člověk. To znamená, že se problematika onkologických chorob nemilosrdně dotýká každého z nás. Na vzniku rakovinného onemocnění se podle epidemiologických studií podílejí v 80–90 % vnější faktory, také však faktory vnitřní, genetické. Z vnějších faktorů hrají nejvýznamnější roli výživové faktory a vliv tabáku. Vlivu výživových faktorů včetně obezity se přisuzuje 35% podíl na celkové úmrtnosti. Tabákový kouř a veškeré tabákové produkty se na nádorové mortalitě podílejí 30 % a jsou etiologicky nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku nádorů plic, dutiny ústní, hltanu, hrtanu, jícnu, močového měchýře, ledviny, slinivky břišní a děložního čípku. Cigaretový kouř obsahuje více než 4000 chemických látek, z nichž šedesát patří mezi prokázané lidské karcinogeny. Alkohol, nízká pohybová aktivita a infekce se podílejí na nádorové úmrtnosti 5 %. Vlivy ostatních faktorů (profesionální expozice, ionizujícího i UV záření a chemického znečištění prostředí) jsou řádově nižší.

DOPORUČENÍ AMERICKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI PRO JÍDLO A AKTIVNÍ POHYB

1. Volte svoji stravu tak, aby byla pestrá a aby většina jídla byla rostlinného původu.
- Jezte denně pět nebo více porcí různých druhů zeleniny a ovoce.
- Dávejte přednost celozrnným potravinám před potravinami z upravených surovin.
- Omezte konzumaci červeného masa, zvláště masa tučného a konzervovaného.
- Vybírejte si stravu, která vám pomůže udržet zdravou hmotnost. Potrava by měla být hlavně rostlinného původu – chleba, cereálie, obiloviny, rýže, těstoviny, luštěniny, a to vícekrát denně.
- Omezte příjem tučných jídel, obzvláště živočišné tuky, dávejte přednost nízkotučným potravinám.

2. Udržujte fyzicky aktivní způsob života.
- Dospělí, vyvíjejte přiměřeně intenzivní fyzickou aktivitu alespoň 30 minut, a to nejméně 5 dní v týdnu; 45 nebo více minut usilovné fyzické aktivity (cvičení) alespoň 5 dní v týdnu sníží riziko karcinomu prsu i tlustého střeva.
- Děti a dospívající, vyvíjejte usilovnou fyzickou aktivitu nejméně 60 minut denně po 5 či více dní týdně.

3. Udržujte si zdravou váhu po celý život.
- Udržujte rovnováhu mezi kalorickým příjmem a fyzickou aktivitou.
- Snižte svoji hmotnost, pokud máte nadváhu nebo jste obézní.

4. Pokud pijete alkoholické nápoje, omezte jejich konzumaci.

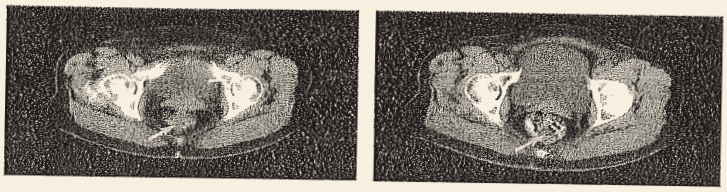
Epidemiologie

Nádory tlustého střeva a konečníku (kolorektální karcinomy) patří k nejčastějším zhoubným (maligním) onemocněním. Alarmující je neustále rostoucí počet nových onemocnění. V celosvětových statistikách se v incidenci (počtu nových onemocnění na 100 000 obyvatel za rok) udržuje Česká republika na předních místech – onemocní každý 20. obyvatel. U nádorů konečníku zaujímáme dokonce prvenství, vyšší výskyt onemocnění je u mužů. Podle Národního onkologického registru u nás ročně onemocní rakovinou tlustého střeva a konečníku na sedm tisíc lidí a téměř pět tisíc lidí této chorobě podlehne. Riziko vzniku nádoru roste s věkem. V pořadí výskytu nádorů jsou kolorektální karcinomy u žen na druhém místě (po nádorech prsu), u mužů na třetím (po nádorech plic a prostaty).

Co víme o příčinách

Tlusté střevo tvoří mnoho různých buněk. Maligní nádor vzniká při poruchách genomu, které vyvolají rychlé nekontrolované množení abnormálních buněk střevní sliznice. Pro normální funkci a dělení buňek jsou důležité *protoonkogeny*, které ovlivňují buněčný cyklus, diferenciaci buněk a opravy chyb v DNA. *Tumor-supresorové geny* kontrolují buněčný cyklus a při poškození DNA přeruší dělení buněk. To umožní opravu DNA a dovolí další buněčné dělení, až když je DNA v pořádku. *Mutátorové geny* jsou potřeba k opravě samovolně vzniklých chyb DNA. Jejich poškození vede k rychlému hromadění chyb v DNA a podílí se na vzniku náhodně vzniklých i dědičně podmíněných karcinomů. Choroba je mnohastupňový proces hromadění mutačních změn několika genů, důležitých pro regulaci buněčného cyklu a opravy v DNA. U kolorektálního karcinomu může proces trvat několik let až desetiletí, postupně mutují minimálně čtyři geny a vliv mají zevní rizikové faktory. Jednoznačně byla prokázána souvislost vzniku karcinomu tlustého střeva s nadváhou a nízkou fyzickou aktivitou. Poměrně přesvědčivé jsou důkazy, že vysoká spotřeba masa (zejména červeného) riziko vzniku nádorů tlustého střeva zvyšuje, konzumace ryb ho snižuje. Dalším faktorem zvyšujícím riziko je pojídání konzervovaného masa, masných výrobků (zejména uzenin)

MUDr. Ilona Kocáková (*1959) vystudovala Lékařskou fakultu UJEP v Brně. Na Klinice komplexní onkologické péče v Masarykově onkologickém ústavu v Brně se věnuje léčbě kolorektálních karcinomů.



1. CT snímky pánve před aplikací předoperační chemoterapie a radioterapie u nádoru konečníku. Na snímku je viditelný lokálně pokročilý (neoperovatelný) nádor konečníku, © Masarykův onkologický ústav.

2. CT snímky pánve po aplikaci chemoterapie a radioterapie u nádoru konečníku. Je viditelný výrazný ústup nádoru, což zjednoduší radikální chirurgické odstranění, © Masarykův onkologický ústav.

a příprava pokrmů s využitím vysokých teplot (např. grilování, rožnění, smažení). Karcinomy tlustého střeva a konečníku, které souvisejí s kouřením, se klinicky projeví po dlouhé době – někdy až po 40 letech. Mezi významné etiologické faktory patří i konzumace alkoholických nápojů, které lze klasifikovat jako karcinogeny I. skupiny (tj. byl prokázán jejich karcinogenní vliv na člověka). Mechanizmus účinku je zřejmě komplexní, vedle etanolu, ve kterém se řada škodlivých látek lépe rozpouští a snáze proniká do organizmu, se v alkoholických nápojích uplatňuje řada dalších možných karcinogenních látek.

K hlavním prostředkům primární prevence nádorů tlustého střeva patří pohybová aktivita, která působí tím, že snižuje výskyt obezity (rizikového faktoru), ale také má samostatný ochranný účinek. Četné studie prokázaly, že cvičení 30–60 minut denně je spojeno s asi 40% snížením rizika vzniku karcinomu tlustého střeva, vliv na nádor konečníku je méně výrazný. V čem spočívá ochranný účinek cvičení? Fyzická zátěž urychluje průchod střevem, upravuje metabolizmus žlučových kyselin a povzbuzuje imunitní systém.

Charakteristika onemocnění a příznaky

Jen asi 5–10 % nádorů může mít dědičný původ. Kolorektální karcinomy vznikají až v 85 % ze střevních polypů a představují onemocnění biologicky i klinicky značně různorodé. Liší se umístěním primárního nádoru v tlustém střevě, stupněm jeho pokročilosti, histologickým obrazem, genetickými změnami, příznaky a metastatickou hrozbou. Maligní buňky z tlustého střeva mohou postihnout a poškodit i přilehlé lymfatické uzliny, okolní tkáně a orgány. Nádorové buňky, které se uvolní do krevního či mízního (lymfatického) systému, mohou zhoubný nádor šířit do vzdálených částí organizmu a vytvářet *metastázy*. Nejčastěji jsou tato dceřiná nádorová ložiska v játrech a plicích, méně často v kostech, mozku, mízních uzlinách či jinde.

Počáteční obtíže mohou být nevýrazné a často se podceňují. Porucha střevní průchodnosti se projevuje zácpou nebo střídáním zácpy a průjmů, popřípadě krví ve stolici. Tumory v oblasti konečníku mohou porušit jeho inervaci a stolice může samovolně unikat. Některé nádory se projevují zvýšenou plynatostí, chudokrevností, váhovým úbytkem, slabostí a únavou. Pokročilé nádory, způsobující neprůchodnost střeva, se mohou ohlásit křečovitými bolestmi břicha, zástavou odchodu stolice a větrů, zvracením.

Diagnostika

Před další onkologickou léčbou je naprosto nezbytné, aby byl nádor potvrzen histologicky. Nejčastěji se vzorek tkáně odebírá z primárního nádoru při endoskopickém vyšetření konečníku (rektoskopii) či tlustého střeva (kolonoskopii). K vyloučení nebo nalezení vzdálených nádorových ložisek se provádí rentgenové vyšetření plic, počítačová tomografie břicha a pánve (CT), sonografie jater a u žen gynekologické vyšetření. K posouzení lokálního rozsahu nádorů konečníku před eventuální předoperační chemoterapií a radioterapií je nutné vyšetřit konečník ultrazvukovým přístrojem s rotační sondou. Ta totiž umožňuje posoudit průnik nádoru stěnou střeva, popř. prokáže metastázy ve spádových mízních uzlinách. Obohacením diagnostických metod posledních let je magnetická rezonance (MR) a pozitronová emisní tomografie (PET), která je schopna neinvazivním způsobem posoudit metabolickou aktivitu buněk lidského těla.

Primární prevence

Je důležité vědět jak snížit pravděpodobnost výskytu nádorových onemocnění a jak poznat nemoc v jejím začátku, kdy je často vyléčitelná a lze zabránit přechodu choroby do generalizovaného stadia, většinou nevyléčitelného. Podstatou a cílem primární prevence je omezit počet úmrtí (mortalitu) tím, že snížíme incidenci zhoubného nádorového onemocnění. Znamená to vyloučit co nejvíce zevních rizikových faktorů a podpořit působení faktorů ochranných. Intezivně se zkoumají a prověřují látky, které by mohly mít ochranné užití. Patří k nim například látky protizánětlivé (kyselina acetylsalicylová, indometacin) a deriváty nutričního původu (zejména vitaminy). Přestože účinnost některých z nich byla již prokázána, vyskytly se také významné nežádoucí účinky a dnes nelze odůvodněně tyto chemické látky v rámci primární prevence zhoubných nádorů doporučit. Při dodržování zásad správné výživy je užívání vitaminových a jiných preparátů pro snížení rizika rakoviny zbytečné a neposkytuje žádný užitek.

Sekundární prevence

Jejím cílem je snížit mortalitu díky časnějšímu záchytu zhoubných nádorů a přednádorových stavů (prekanceróz), často vyléčitelných jen chirurgickým odstraněním nádorů, popřípadě následující radioterapií. Provádí se v rámci větších akcí nebo individuálních prohlídek.

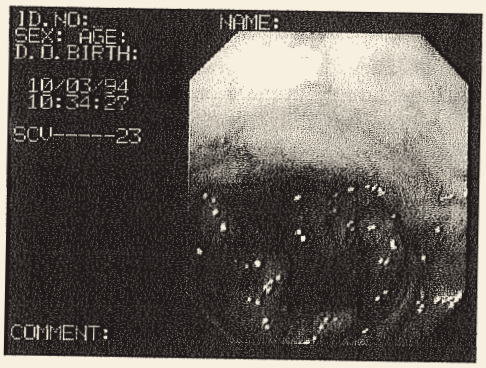
Léčba kolorektálního karcinomu

Prognóza a léčba onemocnění závisí na klinickém stadiu v době stanovení diagnózy. Pouze radikální chirurgický zákrok při časné detekci nádoru má léčebný charakter. U pokročilého onemocnění lze operací docílit obnovení střevní průchodnosti, zmírnění bolesti, ale není již naděje na úplné uzdravení. Asi u 50 % nemocných operovaných v časném stadiu choroby se vyvinou vzdálené metastázy, nejčastěji v játrech a plicích. Uvádí se, že 15 % nemocných má jaterní metastázy již v okamžiku diagnózy.

Tento materiál prošel recenzním řízením podle zvyklostí časopisu Vesmír.

Jednou z léčebných možností je protinádorová chemoterapie. Její podstatou je zastavit nádorový růst tím, že potlačí buněčné dělení (proliferaci). Chemoterapie se používá po operaci pokročilého karcinomu tlustého střeva (jsou-li histologicky prokázány nádorové buňky ve spádových mízních uzlinách) a má za úkol likvidovat možné mikrometastázy. Předoperační chemoterapie se zdá být účinná v kombinaci s ozářením u lokálně pokročilých karcinomů rekta. Mnohdy se při ní vzájemně podpoří účinky obou postupů, rozsah původního nádoru se zmenší, a tím se zlepší možnosti operace.

Cílem chemoterapie u metastazujícího onemocnění nebo neoperovatelného nádoru je utlumit bujení a další nekontrolovatelný nádorový růst. Existují nezpochybnitelné doklady o tom, že tato léčba prodlužuje přežití nemocných. I když má nežádoucí vedlejší účinky, zlepšuje kvalitu jejich života (mírní příznaky nemoci, zpomaluje váhový úbytek, redukuje bolesti). U pacientů s izolovaným metastatickým postižením jater se využívá také *infuzní regionální chemoterapie*. Jejím principem je podat cytostatika přímo do cévního systému jater.



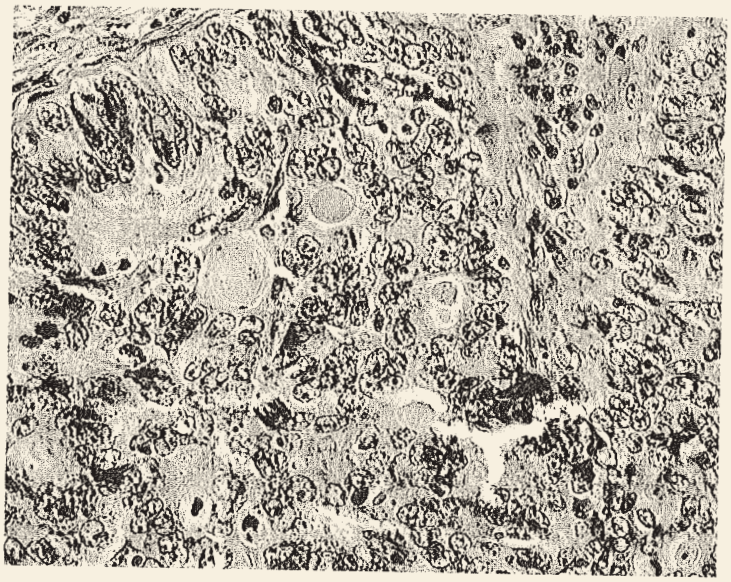
3. Endoskopický obraz zhoubného nádoru konečníku, snímek © Přemysl Frič.

Nejdéle používaným cytostatikem při léčbě kolorektálního karcinomu je *5-fluorouracil*. Z nových cytostatik, lišících se mechanizmem protinádorového účinku, efektivitou i spektrem nežádoucích účinků, lze jmenovat *irinotekan* a *oxaliplatinu*, často se používají v kombinaci s 5-fluorouracilem. Ve formě tablet je dostupný přípravek *kapecitabin*. Výhodou *raltitrexedu* je možnost podání formou jednorázové krátké infuze a tím lze nahradit několikahodinovou infuzi 5-fluorouracilu opakující se v následujících dnech. Volbu nejvhodnějšího léčebného schématu ovlivňuje řada faktorů.

Článek vychází s podporou

AstraZeneca

ONCOLOGY
Putting progress into practice



Jsou to například celkový stav a věk pacienta, přidružené interní choroby, hematologické a biochemické parametry, stupeň funkčního postižení jater a ledvin, počet, velikost a lokalizace metastatických ložisek.

I přes lepší léčebné výsledky, které jsou dány dostupností nových cytostatik, zlepšením diagnostiky a pozvolnou koncentrací těchto nemocných do specializovaných onkologických center, stále bohužel platí, že onemocnění je ve stadiu vzniku vzdálených metastáz nevyléčitelnou nemocí. Klíčem k redukci nádorové mortality je včasná diagnostika s vyšší účastí chirurgické léčby časných stadií. Čím dříve bude zahájena soustavná společenská protinádorová prevence, tím rychleji lze očekávat změny ve výskytu maligních onemocnění. Je nutno, aby měl každý občan větší osobní odpovědnost za své zdraví, tj. aby změnil k lepšímu svůj životní styl.

4. Histologický obraz zhoubného nádoru konečníku (nejčastější je adenokarcinom), © Masarykův onkologický ústav.

5. Familiární adenomatózní polypóza tlustého střeva (FAP). Jde o dědičné onemocnění, jehož příčinou je mutace APC genu. FAP odpovídá přibližně za 1% kolorektálních karcinomů. Vyznačuje se časným výskytem mnohočetných polypů v oblasti tlustého střeva a konečníku. Nádor tlustého střeva se objevuje mnohdy již v dospívání, je i vyšší riziko vzniku nádorů tenkého střeva, žaludku, štítné žlázy a mozku. Genetické poradenství a testování APC genu u příbuzných se provádí již od dětského věku, © Masarykův onkologický ústav.



KAPITOLA 2

RADIAČNÍ LÉČBA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

2.1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Radioterapie (RT) je standardní součástí léčby nádorů konečníku a rektosigmatu (do vzdálenosti 25 cm od anu) a je užívána již od poloviny minulého století. V léčebné strategii karcinomu kolon se nepoužívá, neboť účinná dávka ionizujícího záření na nádorovou tkáň převyšuje toleranční dávku parenchymatózních orgánů břicha a střev.

Význam RT byl výrazně posílen zavedením vysokoenergetických zdrojů záření (radikobalty, betatrony a nakonec lineární urychlovače) umožňujících podat tzv. kanceroletální dávku záření na nádor bez závažného rizika poškození zdravých tkání při správné technice plánování a provedení radioterapie. Na rozvoji RT se podílí i nové způsoby plánování léčby s využitím počítačové techniky, zavedením simulátorů, zpřesněním dozimetrie a využitím různých frakcionačních schémat.

Radioterapie se významně podílí na snižování počtu lokálních recidiv nádoru konečníku a rektosigmatu, které se u klinického stadia I udávají v 5–15 %, u stadia II ve 20–30 % a u stadia III (metastázy ve spádových lymfatických uzlinách) vzrůstá až na 50 %. Na základě experimentálních dat mohou být tyto recidivy nádoru zdrojem nových klonů buněk s vysokým metastatickým potenciálem, které tak dále zvyšují riziko vzdálené diseminace. Z toho plyne, že zvýšením lokální kontroly při primární léčbě můžeme zabránit vzdálené diseminaci a dosáhnout tak zlepšení celkového přežití pacienta.

Radioterapie bývá aplikována předoperačně (neoadjuvantně) nebo pooperačně (adjuvantně). Cílem kurativní radioterapie je kompletní eradikace nádoru aplikací tumoricidní, nádorové letální dávky záření do oblasti přesně určeného cíleného objemu se současným minimálním strukturálním a funkčním poškozením okolních zravých tkání. Velká variabilita mezi radiosenzitivitou nádoru a citlivostí okolních zdravých tkání v pánevní oblasti je příčinou řady nežádoucích účinků. V závislosti na objevení se vedlejších účinků můžeme toxicitu rozdělit na akutní, vznikající do 3 měsíců po léčbě a chronickou, která se objevuje až v období 3–18 měsíců (late effect) nebo i více let po léčbě (very late effect). Mezi nejčastější akutní, reverzibilní, nežádoucí účinky při kurativní radioterapii rekta patří: průjem, cystitida, radiační dermatitida, nauzea a zvracení. Chronické účinky jsou spojeny s ireverzibilním poškozením orgánů a tkání. Tyto pozdní toxické změny jsou způsobeny jednak přímo ionizujícím zářením a jednak nepřímo, v důsledku pozdního poškození vyživujících krevních kapilár. Patří sem například fibróza močového měchýře, proktitida, enteritida, atrofie kůže v ozařovaném poli, poškození vaječníků a zárodečného epitelu varlat. Mezi nejzávažnější velmi pozdní účinky onkologické léčby patří indukce sekundárních nádorů.

V léčebné strategii u pokročilých nádorových stavů se využívá kombinace léčby zářením a chemoterapie se záměrem zvýšení letálního účinku na nádorovou tkáň při ještě snesitelných vedlejších účincích léčby na zdravé tkáně. Mezi důležité výhody konkomitantní chemoradioterapie patří prevence vzniku rezistentních klonů buněk nádoru, jelikož buňky rezistentní pro jednu modalitu léčby mohou být senzitivní k jiným způsobům terapie. Tento konkomitantní způsob podání radiochemoterapie se začíná objevovat v klinické praxi během sedmdesátých let, ale obava z nežádoucích účinků kombinované léčby bránila širšímu využití. Teprve zavedením méně toxických cytostatik s radiosenzibilizačním účinkem a využitím konformní radioterapie se uplatňuje tato modalita v léčebné praxi stále častěji, zejména pak u lokálně pokročilých nádorů rekta předoperačně s cílem zlepšení lokální kontroly, často i s dosažením operability původně inoperabilního nádoru. Nově je radioterapie kombinována i s cílenou biologickou léčbou.

Cílem konformní radioterapie je přizpůsobit tvar ozařovaného objemu nepravidelnému objemu nádorového ložiska (cílového objemu). Předpokladem pro aplikaci RT je trojrozměrné (tzv. třídimenzionální, 3D) plánování ozařování s pomocí CT přístroje. Konformní radioterapií je umožněna dávková eskalace bez rizika většího poškození okolních zdravých tkání. Zvýšení dávky v nádorovém ložisku o 20 % signifikantně zvyšuje lokální kontrolu a vede k prodloužení celkového přežití pacientů.

Důležitou součástí RT je plánování, které vyžaduje týmovou spolupráci radioterapeutů, fyziků, radioterapeutických asistentů, radiologů a případně dalších specialistů. Vzhledem k tomu, že při radioterapii záření nezasahuje jen zhoubný nádor, ale i okolní zdravé tkáně, je velmi důležité plánovat tento postup individuálně s ohledem na celkový stav pacienta, rozsah lokálního nálezu, histopatologický typ nádoru a kritické struktury v okolí ložiska. Současné moderní plánovací systémy umožňují výpočet rozložení dávky s přesností na 1 mm.

Biologická účinnost záření je přímo úměrná výšce aplikované dávky (množství absorbované energie) a nepřímo časovému faktoru. Jednotkou absorbované dávky po zavedení SI soustavy je od r. 1973 jeden Gray (Gy), tj. absorbce energie jednoho J v jednom kilogramu tkaniva. Radioterapie je obyčejně aplikována ve více frakcích, nejčastěji používaná je frakcionace s 24 - hodinovým časovým intervalem (5 frakcí týdně) při jednotlivé frakci 1,8 –2,0 Gy.

2.2 ROZDĚLENÍ RADIAČNÍ LÉČBY

2.2.1 Paliativní radioterapie u karcinomu konečníku

Lokální recidivy samotné nebo v kombinaci se vzdálenými metastázami se v závislosti na hloubce transmurální invaze a přítomnosti uzlinových metastáz vyskytují až u 50 % pacientů.

Paliativní radioterapie na oblast lokální recidivy může přinést symptomatickou úlevu u 50–90 % pacientů, zejména v případě krvácení nebo algického syndromu. K regresi velikosti nádorové masy dochází u 25–60 % pacientů.

U inoperabilních tumorů se nejčastěji aplikuje dávka 50–54 Gy v průběhu 5–6 týdnů, event. u pacientů s delším očekávaným přežitím je indikováno doozáření (shrinkage field - zmenšeným polem) na nádorový infiltrát 10 Gy, jako alternativní režim se aplikuje dávka 40– 50 Gy/15–20 frakcí/3–4 týdnů.

2.2.2 Adjuvantní radioterapie a radiochemoterapie u karcinomu konečníku

Cílem je eradikace subklinických depozit nádorových buněk, které nejsou odstraněny operací. Adjuvantní RT signifikantně snižuje riziko vzniku lokálních recidiv ve srovnání se samostatným chirurgickým výkonem. Lokální recidivy se vyskytují nejčastěji v presakrální oblasti a v oblasti anastomosy u předních resekcí rekta.

Pooperační radioterapie je indikována pro nádory rektosigmatu do vzdálenosti 25 cm od anu. Doporučuje se u nádorů prorůstajících stěnou střeva (pT3, pT4), v případě detekce mikrometastáz v regionálních lymfatických uzlinách (pN+), při fixaci k sakru nebo stěnám pánve, při kontaminaci operačního pole nádorovými buňkami a při nejistotě o radikalitě operačního výkonu. Individuální zvážení je u nádorů G3, lymfangioinvazi, angioinvazi.

Adjuvantní RT by měla následovat do 4–6 týdnů od operace, než se vytvoří hypoxické radiorezistetní jizvy. Je vhodné, vyznačí-li chirurg zvláště rizikovou oblast kovovými svorkami pro přesnější cílení radioterapie. Nevýhodou adjuvantní RT je relativně vyšší akutní a pozdní toxicita a možnost poškození kliček tenkého střeva v porovnání s radioterapií předoperační.

Standardním doporučením pro léčbu lokálně pokročilých nádorů rekta (> pT3) u pacientů bez závažných interkurencí se však stala radioterapie v kombinaci s podáním 5-fluorouracilu (5-FU) nebo capecitabinu (CAPE) vedoucí zejména ke statisticky významnému snížení rizika lokálních recidiv, vzdálené diseminace a k zlepšení pětiletého přežití.

2.2.3 Neodjuvantní radioterapie a radiochemoterapie u karcinomu konečníku

Základním cílem neoadjuvantní radioterapie je u lokálně pokročilých adenokarcinomů rekta zmenšit primární nádor, zničit metastázy v lymfatických uzlinách a zbytky nádoru vně mezorektální fascie. Druhým cílem je zmenšením nádoru dosáhnout jeho operability s možným zachováním svěrače.

Randomizovanými studiemi byla prokázána při použití předoperační radioterapie u LARC (stadium T3, T4 nebo N+) větší lokální kontrola onemocnění, ale i nižší toxicita (myelotoxicita, kožní toxicita) než u pooperační radioterapie. Akcelerovaná předoperační radioterapie v dávce 20–30 Gy (5 x 4–5 Gy) s ihned následujícím operačním zákrokem (TME) se ukázala jako

nedostatečně efektivní ve smyslu výraznějšího zmenšení rozsahu onemocnění – downstagingu. Prokázala však signifikantní snížení rizika lokálních recidiv v porovnání jen se samotným chirurgickým zákrokem, ale bez ovlivnění celkového přežití nemocných (při pětiletém sledování 55 % vs 56 %).

Racionální užití předoperační radioterapie předpokládá konvenční ozáření malé pánve standardní frakcionací (5 x 1,8–2,0 Gy/týden, celková dávka 45–50 Gy ± boost na lůžko nádoru 4–8 Gy). Tato klasická neoadjuvantní radioterapie trvající 5–6 týdnů dosahuje vysokého procenta lokální kontroly (> 90 %), u lokálně pokročilých a nízce sedících tumorů zvyšuje procento sfinkter zachovávajících operací, procento patologických kompletních remisí (pCR) se pohybuje kolem 10 %.

Při neoadjuvantní radioterapii je menší pravděpodobnost radiačního poškození tenkého střeva, které není fixované v malé pánvi a je větší pravděpodobnost odpovědi oxygenovaných buněk na RT. Ozařovací poloha v pronaci „na břiše" při naplněném močovém měchýři napomáhá také k vysunutí tenkého střeva z oblasti malé pánve, která tvoří (zvláště presakrální prostor) cílový objem při předoperační RT. Lepších léčebných výsledků je dosaženo konkomitantní předoperační chemoradioterapií s 5-fluorouracilem nebo capecitabinem.

Následná chirurgická léčba je doporučena v intervalu 4–7 týdnů od skončené radioterapie, kdy odezní akutní reakce s ozáření a ještě nenastoupí chronické postradiační změny v pánvi.

2.3 SEZNAM LITERATURY

Abulafi, AM, Williams, **NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy.** *Br J Surg, 1994, vol. 81, p. 7-19.*

Lingareddy, V, Ahmad, NR, Mohiuddin, M. **Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, vol. 38, p. 785.*

Guiney, MJ, Smith, JG, Worotniuk, V, et al. **Radiotherapy treatment for isolated loco-regional recurrence of rectosigmoid cancer following definitive surgery:** *Peter McCallum Cancer Institute experience: 1981-1990. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, vol. 38, p. 019.*

Cummings, BJ. Symposium on rectal cancer. **3. The case for adjuvant radiotherapy for rectal cancer.** *Can J Surg, 1997, vol. 40, no. 50, p. 358-62.*

Blomgren, H. Rectal cancer Acta-Oncol, 1996, vol. 35, suppl.7, p. 64-9.

Fisher, B, Wolmark, N, Rockette, H, et al. **Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer:** *Results from NSABP protocol R-01. J Natl Cancer Inst, 1988, vol. 80, p. 21-29.*

Thomas, RPM, et al. **Adjuvant post-operative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience.** *Radiother Oncol, 1988, vol. 13, p. 245-52.*

O'Connell, MJ, et al. **Improving adjuvant therapy by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery.** *N Engl J Med, 1994, vol. 331, p. 502-7.*

Gastrointestinal Tumor Study Group. **Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer.** *N Engl J Med, 1986, vol. 315, p. 1294-1295.*

Douglass, HO Jr, Moertel, CG, Mayer, RJ, et al. **Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer.** *N Engl J Med, 1986, vol. 315, p. 294-1295.*

Stockholm Colorectal Cancer Study Group. **Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma.** *Ann Surg Oncol, 1996, vol. 3, p. 423-430.*

Nygaard K, Hagen S, Hansen HS., et al. **Preoperative radiotherapy prolongs survival in operable eosephageal carcinoma:** *a randomized, multicenter study of preoperativě radiotherapy and chemotherapy. The sekond Scandinavian trial in eosephageal cancer. Vld J Surg 1992, 16: 1104-9.*

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. **Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stokách or gastroesophageal junction.** *N Engl J Med 2001, 345: 725-30.*

Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. **Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of jihy dose (6000rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil:** *The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 1981, 48: 1705-10.*

Cummings BJ, Keane TJ, OŠullivan B, et al. **Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with or without mitomycin** *C. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991, 21: 1115-25.*

2.4 VLASTNÍ ZKUŠENOSTI A VYBRANÉ PUBLIKACE VZTAHUJÍCÍ SE K DANÉ PROBLEMATICE

Konkomitantní chemoradioterapie (CRT) s kontinuálním nebo bolusovým podáním 5-FU našla široké uplatnění i u dalších nádorů zažívacího traktu.

U pacientů s lokálně pokročilým karcinomem jícnu, kteří jsou v dobrém výkonnostním stavu kombinovaná CRT následovaná chirurgickým výkonem prokázala ve většině studií lepší lokální kontrolu onemocnění i celkové přežívání nemocných.

Medián přežití nemocných s adenokarcinomem žaludku léčených adjuvantní chemoradioterapií byl v klíčové studii INT 0116 signifikantně delší (36 vs 27 měsíců, p = 0,0005) než u nemocných, kteří byli po operaci pouze sledováni. Konkomitaní léčba by měla být podávána nemocným se zvýšeným rizikem recidivy, u nemocných po mikroskopicky neradikální resekci nádoru a po mikroskopicky radikální resekci nádoru v případě onemocnění pT3–4 a pN1–3.

Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem slinivky břišní, tj. primárně inoperabilním či makroskopicky pooperačním reziduem, by měli v případě dobrého výkonnostního stavu být léčeni chemoradioterapií, jejíž vyšší účinnost ve srovnání se samostatnou RT byla prokázána randomizovanou klinickou studií. Medián přežití pro kombinovanou léčbu byl 42,2 vs 22,9 týdne pro samotnou RT. U nemocných v horším výkonnostním stavu nebo s generalizovaným onemocněním je indikována aplikace gemcitabinu v monoterapii, jejíž účinnost je vyšší jak z hlediska celkového přežití nemocných (jednoleté přežití 18 % vs. 2 %), tak i z hlediska zlepšení kvality života pacientů (23,8 % vs 4,8 %).

U karcinomu anu dosahuje neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie s 5-FU a mitomycinem vysoké účinnosti. Kompletní odpovědi, bez nutnosti provedení mutilující amputace konečníku, je dosahováno u 75–96 % nemocných.

U karcinomu konečníku se pooperační radioterapie používá v konkomitanci s fluoropyrimidiny u lokálně pokročilého karcinomu rekta stadia II a III. Přidání chemoterapie k předoperační RT má za následek zvýšení míry kompletních patologických remisí i dosažení downstagingu tumoru s možností provedení sfinkter šetřícího výkonu. Na zařazení capecitabinu do neoadjuvantní chemoradioterapie má bezesporu zásluhu kolektiv lékařů z Masarykova onkologického ústavu, o čemž svědčí i četné publikace.

Konkomitantní chemoradioterapie s podáním radiosenzitizéru 5-FU u výše uvedených malignit je zakomponována do Zásad cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění České onkologické společnosti a stala se tak standardem ve většině onkologických center včetně našeho pracoviště.

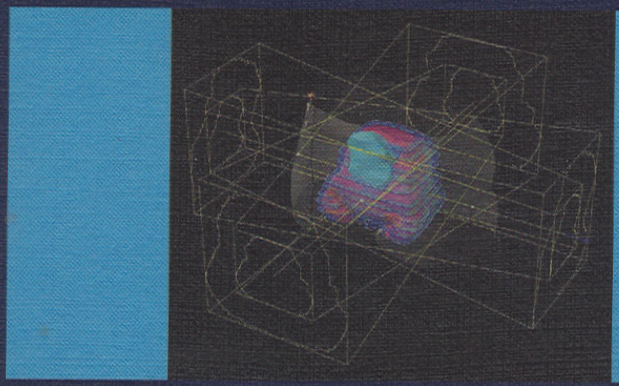
PUBLIKACE AUTORKY

20. Šlampa, P., Soumarová, R., Kocáková, I. **Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů.** *Praha: Galén, 2005. 167 s. ISBN 80-7262-276-513.*
21. Karásek, P., Skácel, T., Kocáková, I., Bednařík, O., Petruželka, L., Melichar, B., Bustová, I., Spurný, V., Trason, T. **Gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer : a prospective observational study.** *Expert opinion on pharmacotherapy, 2003, vol. 4, no. 4, p. 581-586.*
22. Šlampa, P., Kocáková, I., Šefr, R., Horová, H., Kocák, I., Čoupek, P., Chrenko, V., Špelda, S. **Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma with concomitant radiotherapy and oral capecitabine.** *Journal of B.U.O.N., 2004, vol.9, no.1, p.33-40.*
23. Kocáková I., Vyzula R., Šlampa P: **Konkomitantní předoperační chemoradioterapie adenokarcinomu rekta,** *Spolek lékařů českých, 12. 11. 02, Brno (pozvaný řečník)*
24. Šlampa, P., Kocáková, I., Chrenko, M., Šefr, R., Princ, D., Pospíšil, P., Tichá, H., Nenutil, R., Večerková, Z. **Výsledky neoadjuvantní chemoradioterapie karcinomu konečníku v MOÚ.** *Konference na téma Kolorektální karcinom - problém nás všech II, Liberec, 2008, sborník příspěvků.*
25. Kocáková, I., Špelda, S., Vyzula, R. et al. **Adjuvantní versus neoadjuvantní chemoradioterapie u pokročilého karcinomu rekta, pro a proti.** *In 27. Brněnské onkologické dny, 2003, s. 187, č. 112.*
26. Kocáková, I., Vyzula, R., Šlampa, P. et al. **Postavení neoadjuvantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu u karcinomu rekta.** *In XXVI. Brněnské onkologické dny a XVI. Konference pro sestry a laboranty, 2002, Edukační sborník, č. 125, s. 148. 2003.*
27. Kocáková, I., Kocák, I., Vyzula, R., Perková, H. **Konkomitantní předoperační chemoradioterapie v léčbě análního karcinomu.** *Časopis lékařů českých, 2003, roč. 142, suppl. 1, s. 36-39.*
28. Kocáková, I., Vetchá, H., Soumarová, R., Vyzula, R. **Postavení adjuvantní chemoradioterapie v léčbě karcinomu žaludku.** *Časopis lékařů českých, 2003, roč. 142, č.suppl. 1, s. 26-28.*
29. Kocáková, I., Růžičková, J., Kocák, I., Vyzula, R. **Postavení konkomitantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu u rektálního karcinomu.** *Časopis lékařů českých, 2003, roč. 142, č.suppl. 1, s. 32-35.*
30. Kocáková, I., Soumarová, R., Kocák, I., Vyzula, R. **Přehled kombinované chemoradioterapie v léčbě karcinomu jícnu.** *Časopis lékařů českých, 2003, roč. 142, suppl. 1, s. 22-25.*
31. Kocáková, I. Kolorektální karcinom. *In* **Diagnostika a léčba vybraných maligních nádorových onemocnění** *(kolektiv autorů). Brno: MOÚ, 2005, s. 51-63.14*
32. Kocáková, I., Macháček, J., Kocák, I., Němec, J., Dvořák, Karel, Ostřížková, L., Palácová, M., Soumarová, R. **Multimodální přístup v léčbě epidermoidního análního karcinomu.** *In 24. Brněnské onkologické dny a 14. konference SZP. Brno, 24. - 26. 5. 2000, abstrakta, s. 70.*
33. Kocáková, I. Anální karcinom. **In Diagnostika a léčba vybraných maligních nádorových onemocnění** *(kolektiv autorů). Brno: MOÚ, 2005, s. 64-69.*
34. Kocáková, I., Jurečková, A., Kocák, I. **Multimodality treatment of epidermoid anal cancer. In 8th Biennial congress European Council of Coloproctology.** *Proktologia, 2001, supp. no. 1, p. 93, abstrakt no. 055.*
35. Kocáková, I., Horová, H., Špelda, S., Kocák, I., Čoupek, P., Šefr, R., Penka, I., Svoboda, Mir., Svobodník, A., Pacal, M., Vyzula, R. **Neoadjuvantní podání kapecitabinu jako radiosenzibilizátoru u lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta: pilotní studie.** *Radiační onkologie, 2004, roč. 4, č. 2, s. 11-16.*
36. Kocáková, I, Špelda, S, Kocák, I, Dolečková, B, Vetchá, H, Soumarová, R, Vyzula, R. **Interdisciplinární přístup v léčbě squamozního a kloakogenního karcinomu anu.** *In XXVI. Brněnské onkologické dny, 2002, Edukační sborník, č. 127, abstrakt s. 149.*

20. Šlampa, P., Soumarová, R., Kocáková, I. Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha: Galén, 2005. 167 s. ISBN 80-7262-276-513.

Pavel Šlampa
Renata Soumarová
Ilona Kocáková et al.

KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE SOLIDNÍCH NÁDORŮ



GALEN

2. SPECIÁLNÍ ČÁST

- Konkomitantní chemoradioterapie maligních nádorů trávicího ústrojí
- Chemoradioterapie nádorů hlavy a krku
- Chemoradioterapie bronchogenního karcinomu
- Nádory urogenitální oblasti a chemoradioterapie
- Sarkomy a chemoradioterapie
- Chemoradioterapie nádorů CNS
- Chemoradioterapie nádorů prsu
- Chemoradioterapie v dětské onkologii

V následujících kapitolách jsou uvedeny možnosti chemoradioterapie, její indikace a zařazení v léčebné strategii pro určitou diagnózu. U jednotlivých nádorů jsou uváděna nejběžněji používaná schémata. Jsou uvedeny také kombinace, jejichž účinnost není jednoznačně prověřena a které se jeví ve svých předběžných léčebných výsledcích perspektivními. Uváděné izodózní plány ozařování jsou standardní techniky radioterapie na oddělení radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu v Brně. V publikaci nejsou řešeny otázky kontraindikací podání systémové léčby nebo záření. Také nejsou uvedeny všechny komplikace kombinované terapie a jejich léčba. Tyto otázky jsou řešeny v jiných publikacích a jsou nad rámec předkládané publikace.

2.1. Konkomitantní chemoradioterapie maligních nádorů trávicího ústrojí

2.1.1. Chemoradioterapie nádorů anu

Karcinom anu představuje 1–2 % všech malignit gastrointestinálního ústrojí, incidence karcinomu anu v České republice byla v roce 1997 u mužů 0,8 a u žen 0,9/100 000 obyvatel. Vyskytuje se nejčastěji ve věku nad 50 let. Podle vztahu k linea dentata se karcinom anu anatomicky dělí na karcinom análního okraje (aborálně od linea dentata – 15 % análních karcinomů) a na karcinom análního kanálu (od linea dentata orálně). V etiologii se uplatňuje vliv herpetických virů (HSV-2), papilomavirů (HPV-16, 18), viry HIV, imunosuprese po orgánové transplantaci a po radioterapii v oblasti pánve, chronická perianální onemocnění, condylomata acuminata, homosexuální orientace u mužů a intraepiteliální análí neoplazie, carcinoma in situ, morbus Bowen, morbus Paget.

Nejčastěji se vyskytuje spinocelulární karcinom (skvamózní karcinom) – 70 % análních karcinomů, dále kloakogenní karcinom (basaloid) tvoří 20–25 % všech případů análních karcinomů a mukoepidermoidní karcinom. Mezi vzácné typy nádorů patří: basaliom, adenokarcinom, melanom (3 %) a malobuněčný karcinom (velmi agresivní nádory), lymfom a Kaposiho sarkom (často v souvislosti s AIDS), karcinoid.

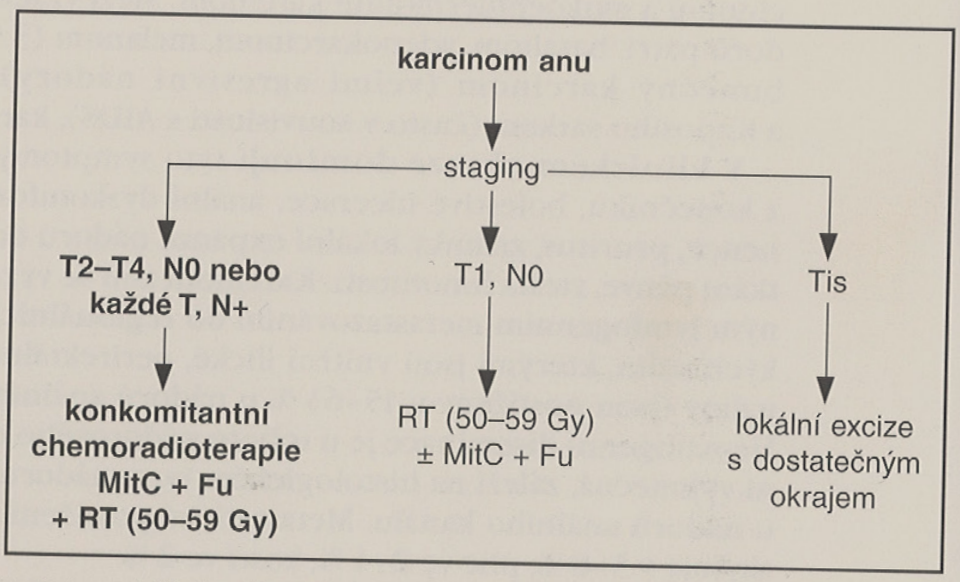
V klinickém obraze dominují tyto symptomy: krvácení z konečníku, bolestivé ulcerace, anální dyskomfort, inkontinence, pruritus, známky lokální expanze nádoru do měkkých tkání pánve, ztráta hmotnosti. Karcinom anu se vyznačuje časným lymfogenním metastazováním do regionálních lymfatických uzlin, kterými jsou vnitřní ilické, perirektální a tříselné uzliny (jsou postiženy v 15–63 % u nádorů análního kanálu). Hematogenní diseminace je u tohoto nádorového onemocnění výjimečná, záleží na histologickém typu nádoru, častější je u nádorů análního kanálu. Metastatické postižení jater se vyskytuje v 5–8 %, plic ve 2–4 %, kostí ve 2 %.

K **základním prognostickým faktorům** patří:

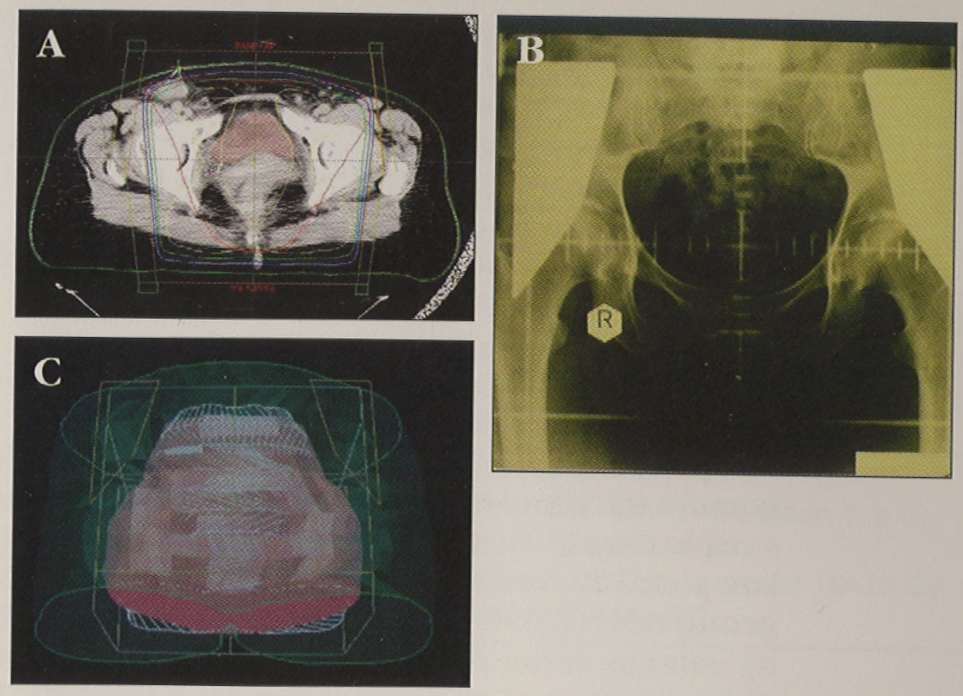
- klinické stadium (u nádorů T1 a T2 je pětileté přežití více než 80 %), stav regionálních lymfatických uzlin (pětileté přežití u nemocných s pozitivními uzlinami (N+) je 40 %, v případě negativních uzlin (N–) je 100 %),
- grading (low grade nádory mají pětileté přežití více než 75 %),
- pohlaví (ženy mají příznivější prognózu),
- lokalizace nádoru (karcinom análního okraje znamená také příznivější prognózu),
- histologie (kloakogenní karcinom má lepší prognózu než squamózní karcinom),
- dávka radioterapie na oblast tumoru a regionálních lymfatických uzlin.

Mezi **základní vyšetřovací metody** patří vedle klinického vyšetření (anamnéza, fyzikální vyšetření, včetně vyšetření per rectum, u žen gynekologické vyšetření), histologické vyšetření z každé suspektní afekce v oblasti anorekta, UZ vyšetření tříselných uzlin, anoskopie, transrektální ultrasonografie, rtg plic, CT břicha, pánve, biochemické a hematologické vyšetření, můžou se sledovat i hodnoty onkologického markeru SCC.

Až do roku 1970 byla za standardní léčbu karcinomu anu považována mutilující abdominoperineální amputace anorekta (APR) vedoucí k trvalé stomii. Pětileté přežití po APR se pohybovalo kolem 40–75 %, morbidita byla značná. Vzhledem k vysoké chemosenzitivitě a radiosenzitivitě epidermoidního



Obr. 2.1. Schéma léčebného algoritmu análního karcinomu



Obr. 2.2. Izodózní plán ozařování karcinomu análí oblasti brzdným svazkem lineárního urychlovače i s oblastmi inguin (A), simulační snímek s individuálním vykrytím (B) a trojrozměrná rekonstrukce ozařovaného objemu (C)

análního karcinomu je v současnosti za standardní léčbu považována **konkomitantní chemoradioterapie**. Randomizované studie porovnávající účinnost samotné radioterapie (RT) a chemoradioterapie jednoznačně podporují kombinovanou léčebnou modalitu, kterou je dosahováno signifikantně lepší lokální kontroly onemocnění – 60 % versus 39 %. Několik randomizovaných klinických studií prokázalo, že ozařováním oblasti pánve a regionálních lymfatických uzlin se současnou chemoterapií 5-fluorouracilem (5-Fu) a mitomycinem C (MitC) je dosahováno vysoké míry kompletních remisí (CR). Při pětiletém sledování bylo 67 % pacientů bez známek aktivity onemocnění a 64 % pacientů bez kolostomie. Schéma algoritmu léčby karcinomu anu je uvedeno na obr. 2.1.

Při konkomitantní chemoradioterapii se při ozařování doporučuje standardní frakcionace 5krát 1,8–2,0 Gy/týden. Účinná dávka záření při konkomitantní chemoradioterapii se uvádí minimálně 45 Gy. Při klinickém stadiu III–IV se do cílového objemu zahrnují s perirektálními uzlinami i obě inguinální oblasti, u stadia II je indikace k profylaktickému ozáření tříselných uzlin řešena nejednoznačně, preferuje se individuální přístup (obr. 2.2. a 2.3.).

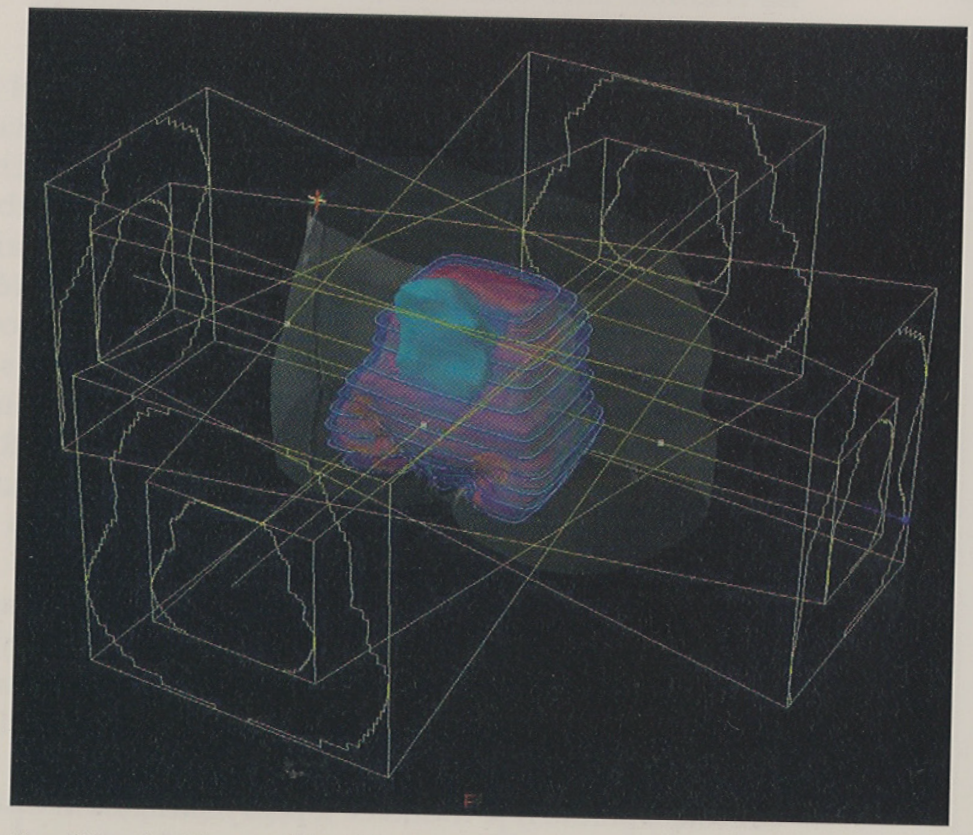
Jednotlivé režimy s použitím 5-fluorouracilu se odlišuje způsobem jeho podání (bolusová nebo kontinuální aplikace) a dávkou cytostatika, míra léčebných odpovědí je však přibližně stejná (Miller, Papillon, Tanum, Nigro, Cummings aj.). Přidání mitomycinu C k 5-fluorouracilu zvyšuje míru kompletních remisí.

RTOG 87-04 trial: 5-Fu a RT: dosaženo 85 % kompletních remisí, ve 22 % případů je nutná kolostomie

versus

ECOG l289 trial: 5-Fu + MitC a RT: dosaženo 92 % kompletních remisí, míra kolostomií je 9 %.

V poslední době se v léčbě epidermoidního análního karcinomu v iniciální léčbě používá i kombinace 5-fluorouracilu s cisplatinou (5-Fu/cDDP) s vysokým procentem dosažených kompletních remisí. Tento režim se na doporučení **Intergroup trial** (RTOG 87-04 ECOG l289) používá i jako záchranný »salvage« režim při nedosažení kompletní remise po úvodní konkomitantní chemoradioterapii 5-Fu/MitC. Při salvage chemoterapii bylo zaznamenáno dalších 55 % kompletních remisí.



Obr. 2.3. Izodózní plán ozáření jen oblasti anu (boost), technika tří konvergentních polí, brzdný svazek lineárního urychlovače

Tab. 2.1. Doporučené chemoterapeutické režimy při konkomitantní chemoradioterapii

1. EORTC protokol č. 22953	
mitomycin C	10 mg/m² i.v., den 1.
5-fluorouracil	200 mg/m²/24 h i.v. kont., den 1.–26.
radioterapie	36 Gy/4 týdny (20krát 1,8 Gy)
2 týdny pauza	
mitomycin C	10 mg/m² i.v., den 1.
5-fluorouracil	200 mg/m²/24 h i.v. kont., den 1.–17.
radioterapie	23,4 Gy/2,5 týdne (13krát 1,8 Gy)
2. EORTC protokol č. 22861, CR: 80 %	
5-fluorouracil	750 mg/m²/24 h i.v. kont., den 1.–5., týden 1. a 5.
mitomycin C	15 mg/m² i.v., den 1., týden 1. a 5.
radioterapie	45 Gy/5 týdnů (25krát 1,8 Gy), ev. boost 10–15 Gy (6 týdnů po ukončení 1. série RT)
3. Flam et al. (1993), CR: 92 %	
5-fluorouracil	1000 mg/m²/24 h i.v. kont., den 1.–4., týden 1. a 5.
mitomycin-C	10 mg/m² i.v., den 1., týden 1. a 5.
radioterapie	45 Gy/5 týdnů (25krát1,8 Gy)
4. Doci et al. (1992), CR: 87 %	
5-fluorouracil	750 mg/m²/24 h i.v. kont., den 1.–5. (3 cykly)
mitomycin C	15 mg/m² i.v., den 1. (3 cykly)
radioterapie	54–60 Gy, 1,8–2,0 Gy/frakce
5. Hughes et al. (1989), 3leté přežití: 90 %	
5-fluorouracil	300 mg/m²/24 h i.v. kont., den 1.–32.
radioterapie	45–66 Gy/5–7 týdnů, 1,8 Gy/frakce
6. Intergroup trial (RTOG 87-04 ECOG 1289)	
5-fluorouracil	1000 mg/m²/den, i.v. kont., den 1.–4.
cisplatina	100 mg/m² i.v., den 1.
radioterapie	45 Gy (25krát 1,8 Gy), boost 9 Gy
7. Rich et al., 89 % léčebných odpovědí	
5-fluorouracil	250 mg/m²/24 h i.v. kont., den 1.–5.
cisplatina	4 mg/m² i.v., den 1.–5.
radioterapie	55 Gy, 1,8–2,0 Gy/frakce
8. Gerard et al.	
5-fluorouracil	1000 mg/m² /24 h i.v. kont., den 1.–4., týden 1. a 5.
cisplatina	25 mg/m² i.v., den 1.–4., týden 1. a 5.
radioterapie	45 Gy (25krát 1,8 Gy), event. boost 10–15 Gy
9. Peiffert et al. (French Cooperative Study)	
5-fluorouracil	800 mg/m²/24 h i.v. kont., den 1.–4., týden 1. a 5.
cisplatina	80 mg/m² i.v., den 1., týden 1. a 5.
radioterapie	45 Gy (25krát 1,8 Gy), event. boost 10–15 Gy

Vzhledem k tomu, že spinocelulární karcinom anu regreduje po úvodní kombinované léčbě pomalu a plynule 3–12 měsíců (údaje z Princess Margaret Hospital, Memorial Sloan-Kettering), provádí se celkové přešetření ke stanovení terapeutické odpovědi za 6–12 týdnů od skončené neoadjuvantní léčby. **UKCCCR trial** a **EORTC** studie doporučují v případě dosažení kompletní remise (CR) a parciální odpovědi (PR) za 6 týdnů po skončené konkomitantní léčbě boost ozáření na oblast reziduálního tumoru (15–20 Gy, split technika), event. intersticiální radioterapii (brachyradioterapii), v případě nedosažení parciální regrese se doporučuje abdominoperineální resekce anorekta. Intersticiální radioterapii nebo zevní radioterapii lze také použít jako kurativní metodu pro drobné povrchové nádory. Přehled léčebných schémat je uveden v tab. 2.1.

Chirurgické řešení se v léčbě karcinomu anu dnes uplatňuje jen u karcinomu análního okraje časného stadia (superficiální karcinomy menší než 2 cm, morbus Paget, morbus Bowen, carcinoma in situ) a nádorů nereagujících dostatečně na chemoradioterapii. Pak je indikována »salvage« abdominoperineální resekce anorekta.

Pro léčbu diseminovaného onemocnění neexistuje standardní postup, uplatnit se mohou opět cytostatika: 5-fluorouracil, mitomycin C, cisplatina, bleomycin, vinblastin, taxany. U symptomatických pacientů lze využít paliativní analgetickou radioterapii.

Závěr

Konkomitantní chemoradioterapie je metodou volby v léčbě spinocelulárního karcinomu anu stadia T2–T4. Kombinovaná terapie znamená možnost zachování funkce svěrače i po léčbě. Její léčebné výsledky jsou srovnatelné s chirurgickou mutilující resekcí anorekta. U jiných histologických typů karcinomu anu nedosahuje konkomitantní chemoradioterapie takových léčebných výsledků. Vysoká toxicita léčby vyžaduje adekvátní podpůrnou léčbu. V případě rozsáhlých nádorů anu je vhodné před zahájením konkomitantní chemoradioterapie zvážení provedení odlehčující kolostomie. Chirurgický výkon excize může být preferován pouze u velmi malých lézí karcinomu anu (velikostí 1–2 cm), které jsou povrchové a neinfiltrují svěrač. Abdominoperineální resekce anorekta je doporučována u pacientů, u kterých nedošlo po konkomitantní

chemoradioterapii ke kompletní regresi a dále v případech, kdy nádor při této léčbě zůstává stacionární nebo progreduje. Rovněž tak je doporučována abdominoperineální resekce anorekta v případech lokální recidivy onemocnění. Vysoká míra léčebných odpovědí při konkomitantní chemoradioterapii karcinomu anu je provázena často komplikující hematologickou toxicitou (leukopenie, anémie, trombocytopenie), gastrointestinálními a urologickými potížemi a kožními reakcemi (akutní cystitida a proktitida, radiační dermatitida, mukositida aj.). Z chronické toxicity lze uvést poškození orgánů malé pánve (např. chronická proktitida a cystitida), imunosupresivní vliv a kancerogenezi. Provádění konkomitantní chemoradioterapie přísluší pouze pracovištím s příslušným vybavením, personálním obsazením a se zkušenostmi s podáváním chemoterapie, s aplikací radioterapie a podpůrné léčby.

BARTELINK, H., ROELOFSEN, F., et al. *Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups.* J Clin Oncol, 1997, 15, p. 2040–2048.

FLAM, M., JOHN, M., et al. *Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study.* J Clin Oncol, 1996, 14, p. 2537.

GERARD, JP., AYZAC, L., et al. *Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinum. Long term results in 95 patients.* Radiother Oncol, 1998, 46, 3, p. 249–256.

KLAS, JV., ROTHENBERG, DA., et al. *Malignant tumors of the anal canal.* Cancer, 1999, 85, 8, p. 1686–1693.

KOCÁKOVÁ, I., KOCÁK, I., et al. *Konkomitantní předoperační chemoradioterapie v léčbě análního karcinomu.* Čas Lék čes, 2003, 142, S1, s. 36–39.

MORNEX, F., MAZERON, JJ., et al. *Concomitant chemoradiation: Current status and future.* Paris : Elsevier, 1999, 280 pp.

MYERSON, RJ., KARNELL, LH., et al. *The National Cancer Data Base report on carcinoma of the anus.* Cancer, 1997, 80, 4, p. 805–815.

UKCCCR ANAL CANCER TRIAL WORKING PARTY. *Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin.* Lancet, 1997, 348, 6, p. 1049.

PEIFFERT, D., BEY, P., et al. *Conservative treatment by irradiation of epidermoid carcinomas of the anal margin.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 39, 1, p. 57.

RICH, TA., AJANI, JA., et al. *Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of 5-fluorouracil with or without cisplatin.* Radiother Oncol, 1993, 27, 2, p. 209.

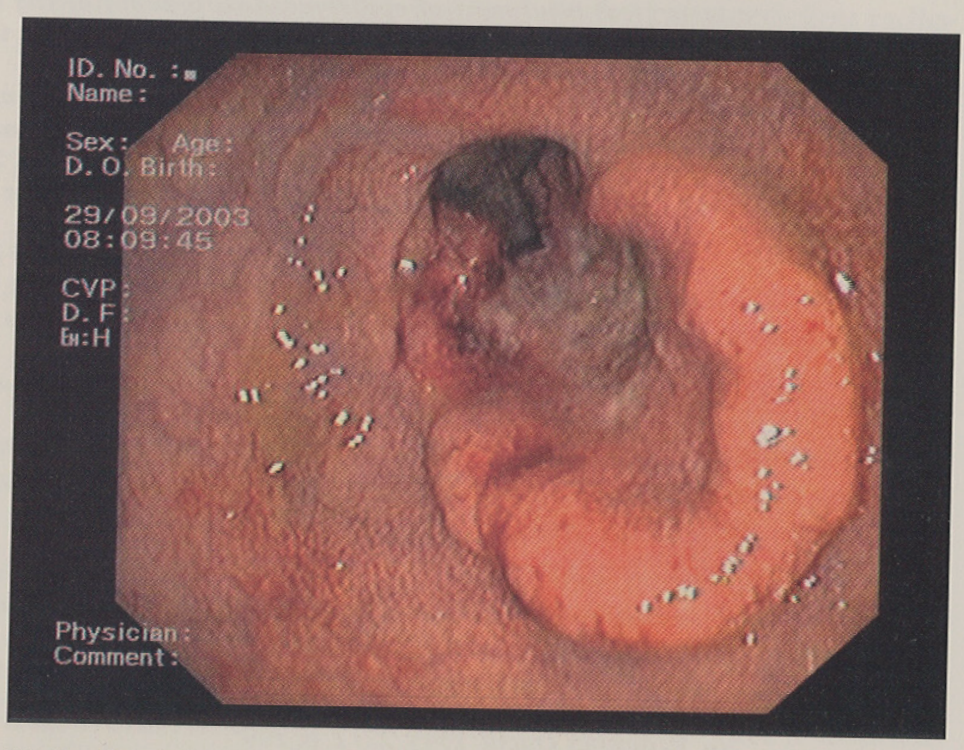
ROTMAN, M., AZIZ, H., et al. Chemotherapy and Irradiation. In PEREZ, CA., BRADY, LW. (Eds.), *Principles & Practice of Radiation Oncology.* 3rd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997, p. 705–720.
ŠLAMPA, P., TOMÁŠEK J., et al. Karcinom análního kanálu. In ADAM, Z., VORLÍČEK, J., et al. (Eds), *Speciální onkologie.* Brno : LF MU, 2002, s. 117–121.

2.1.2. Chemoradioterapie karcinomu konečníku

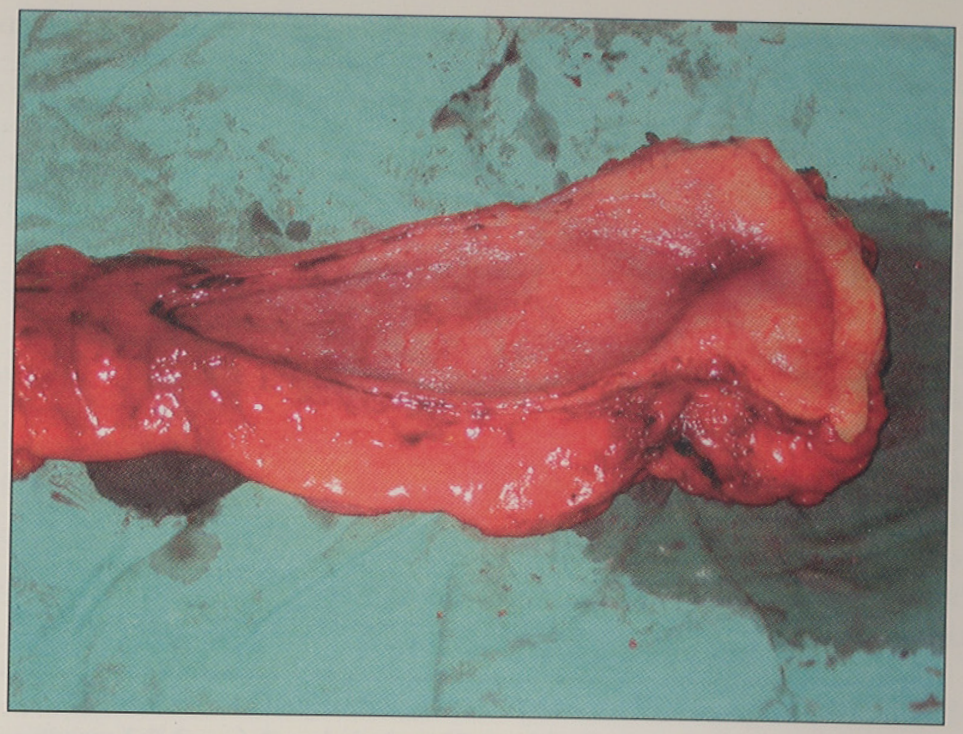
Kolorektální karcinom představuje v rozvinutých zemích druhou nejčastější malignitu a druhou nejčastější příčinu úmrtí na nádorové onemocnění. Česká republika je v incidenci tohoto onemocnění na prvním místě ve světové statistice, touto nemocí trpí každý 20. obyvatel. Zhoubné nádory tlustého střeva představují 8 % a nádory konečníku 7 % všech nádorových úmrtí.

Epidemiologické studie prokazují zvýšené riziko tohoto onemocnění při konzumaci stravy s vysokým obsahem živočišného tuku a červeného masa. Geneticky je podmíněna relativně malá část kolorektálních karcinomů.

Nejčastějším příznakem karcinomu konečníku je příměs červené krve ve stolici. Mohou být dále přítomny dyspeptické potíže, tenesmy, popř. stužkovitá stolice, u pokročilého nízce sedícího nádoru může být nemocný inkontinentní.

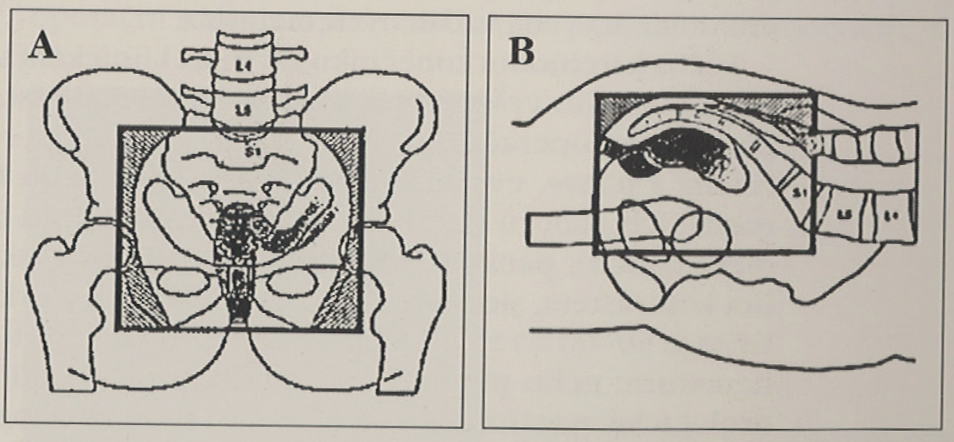


Obr. 2.4. Endoskopický obraz karcinomu konečníku



Obr. 2.5. Chirurgicky odstraněné rektum s karcinomem a perirektální tkání

Incidence karcinomu tlustého střeva v České republice v roce 1997 byla u mužů 44,6/100 000 obyvatel, u žen 34,6/100 000 obyvatel, mortalita muži/ženy 26,1/22,3. Incidence karcinomu konečníku v České republice v roce1997 byla u mužů 25,6/100 000 obyvatel, u žen 14,5/100 000 obyvatel, mortalita muži/ženy 13,6/8,8.



Obr. 2.6. Velikost a tvar vstupních polí při ozařování oblasti konečníku, využití individuálních vykrývacích bloků, A – předozadní pole, B – laterální pole

Tab. 2.2. Procento pětiletého přežití ve vztahu ke klinickému stadiu

TNM	Stadium	Modifikovaný Dukes	Pětileté přežití
Tis N0 M0	0	–	prakticky normální
T1 N0 M0	I	A	> 90 %
T2 N0 M0	I	B1	85 %
T3 N0 M0	II	B2	70–80 %
T4 N0 M0	II	B3	70–80 %
T2 N1 M0/T2 N2 M0	III	C1	25–60 %
T3 N1 M0/T3 N2 M0	III	C2	25–60 %
T4 N1 M0	III	C3	25–60 %
jakékoliv T a N M1	IV	D	5–30 %

Kolorektální karcinomy (obr. 2.4. a 2.5.) vznikají asi v 85 % ze střevních polypů. Histologicky se jedná nejčastěji o tubulární adenokarcinomy (90 %), hlenotvorné karcinomy (8 %) a karcinomy z prsténčitých buněk (2 %). Vzácné jsou dlaždicobuněčné a adenoskvamózní karcinomy, karcinoidy, leiomyosarkomy a nehodgkinovské lymfomy. Prognostický význam má histologický grading adenokarcinomů.

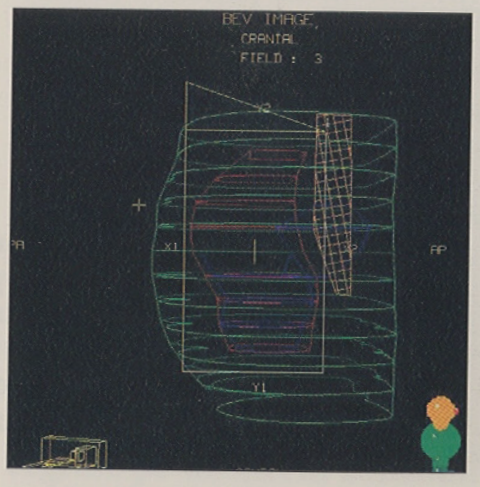
Karcinom rekta se šíří především lokální cestou do okolních orgánů a lymfatických uzlin pánve. Hematogenní diseminací jsou nejčastěji postiženy játra a plíce, méně často mozek a skelet. Přibližně 15 % nemocných má v době diagnózy jaterní metastázy, u 50 % nemocných operovaných v časném stadiu dojde k vývoji vzdálených metastáz.

Léčba karcinomu konečníku závisí na klinickém stadiu. Kromě klinického vyšetření je k určení klinického stadia nutný přesný předoperační staging (cTNM), zahrnující rtg plic, CT břicha a pánve, event. magnetickou rezonanci u fixovaných rektálních nádorů (UZ jater v případě nejasnosti o možných metastázách), pankoloskopii, rektoskopii a irigoskopii s dvojím kontrastem, sledování CEA jako hlavního markeru (senzitivita je 50–60 %) a Ca 19-9 jako vedlejšího markeru. Při nálezu hematurie nebo při urologické symptomatologii se provádí urologické vyšetření, u žen je nezbytné gynekologické vyšetření. Endosonografie rekta rotační sondou je vhodná ke stanovení rozsahu nádoru před operací. U rektálních nádorů je vždy nezbytná předoperační histologie.

Prognóza onemocnění závisí na klinickém stadiu (tab. 2.2.). Lokální recidivy rektálního karcinomu se u klinického stadia I vyskytují v 5–10 %, u klinického stadia II ve 25–30 % a u klinického stadia III ve více než v 50 %.

Léčba karcinomu rekta je komplexní, ale jedině radikální chirurgický zákrok má kurativní charakter. Na prodloužení přežití má vliv i kurativní resekce solitární metastázy nebo recidivy nádoru. Téměř 20 % operací pro rektální karcinom jsou výkony akutní, nejčastějším důvodem pro urgentní výkon je obstrukce, méně často krvácení a perforace. Provádí se resekce se zachováním sfinkteru (nízká přední resekce – AR). U nádorů distální třetiny rekta, kde není technicky sfinkter zachovávající operace možná, se provádí abdominoperineální amputace (APR). Lokální excize pomocí operačního rektoskopu je možná jen u nádorů menších než 3 cm v průměru, které neprorůstají do svaloviny rekta a nezaujímají více než jednu třetinu obvodu rekta.

V léčebné strategii má pevné místo **radioterapie** (RT). Předoperační neoadjuvantní radioterapie je indikována u velkých nádorů T3, T4 a v případě pozitivních lymfatických uzlin, tedy u hraničně resekabilních nebo neresekabilních nádorů, s cílem redukce primárního nádoru a extrapelvických metastáz. Při neoadjuvantní radioterapii je menší pravděpodobnost radiačního poškození tenkého střeva, které není fixované v malé pánvi a je větší pravděpodobnost odpovědi oxygenovaných buněk na radioterapii. Ozařovací poloha v pronaci »na břiše« při naplněném močovém měchýři napomáhá také k vysunutí tenkého střeva z oblasti malé pánve, která tvoří (zvláště presakrální prostor) cílový objem při předoperační radioterapii. Randomizovanými studiemi byla prokázána při použití předoperační radioterapie větší lokální kontrola onemocnění, ale



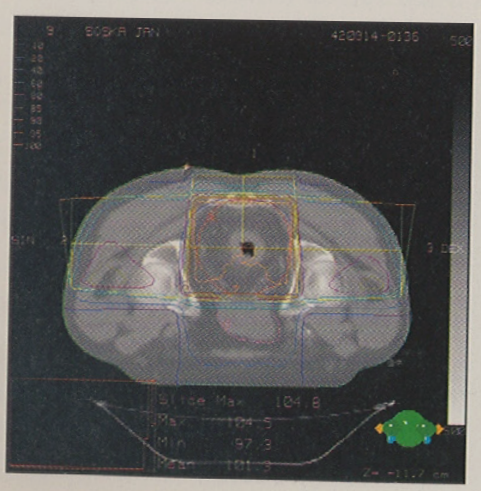
Obr. 2.7. **Radioterapie karcinomu rekta – zobrazení laterálního pole z pohledu svazku záření (BEV)**

Tab. 2.3. Porovnání pětiletého přežití ve vztahu ke klinickému stadiu u pooperační radioterapie versus pooperační chemoradioterapie u studií PCS, NCDB, GITSG a Mayo/NCCTG

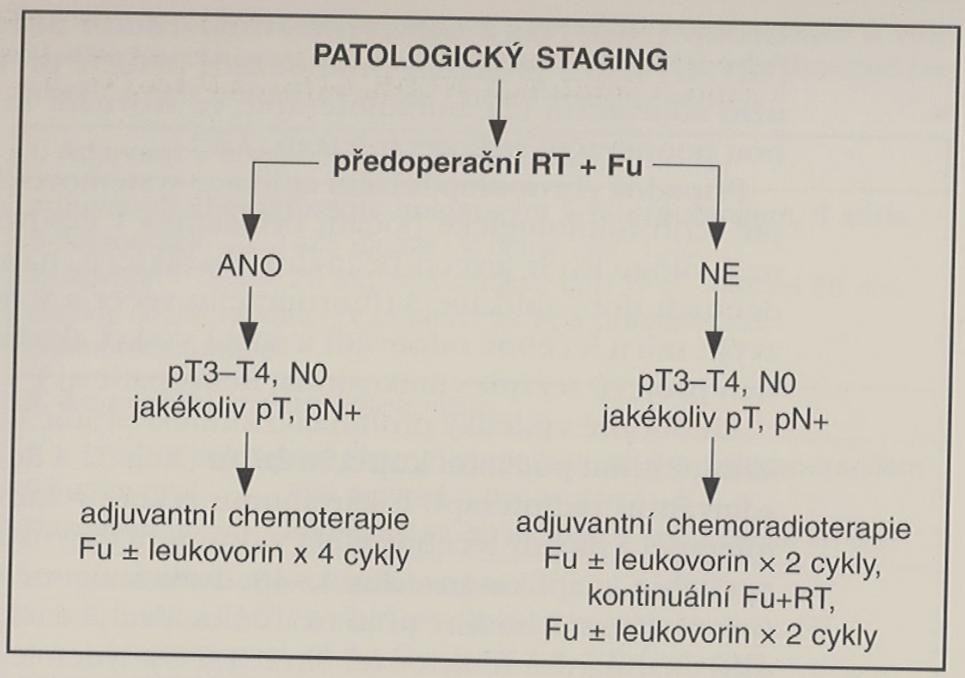
Studie	Pětileté přežití	Pětileté přežití
stadium II	**pooperační radioterapie**	**pooperační chemoradioterapie**
PCS	61 %	81 %
NCDB	55 %	62 %
stadium III	**pooperační radioterapie**	**pooperační chemoradioterapie**
PCS	33 %	65 %
NCDB	39 %	42 %
GITSG (7175)	52 %	59 %
Mayo/NCCTG (7945)	48 %	57 %
PCS	50 %	69 %

Vysvětlivky: PCS – Paterns of Care Study, NCDB – National Cancer Data Base, GITSG – Gastrointestinal Tumor Study Group, Mayo/NCCTG – Mayo/North Central Cancer Treatment Group

i nižší toxicita než u pooperační radioterapie. Standardně frakcionovaná (5krát 1,8–2,0 Gy/týden, celková dávka 45–50 Gy, boost 4–8 Gy) předoperační radioterapie (trvající 5–6 týdnů) u lokálně pokročilých a nízce sedících tumorů zvyšuje míru sfinkter zachovávajících operací. Akcelerovanou předoperační radioterapií (5krát 4–5 Gy) s ihned následujícím operačním zákrokem nelze dosáhnout zmenšení rozsahu onemocnění – downstagingu (obr. 2.8., 2.9. a 2.10.).

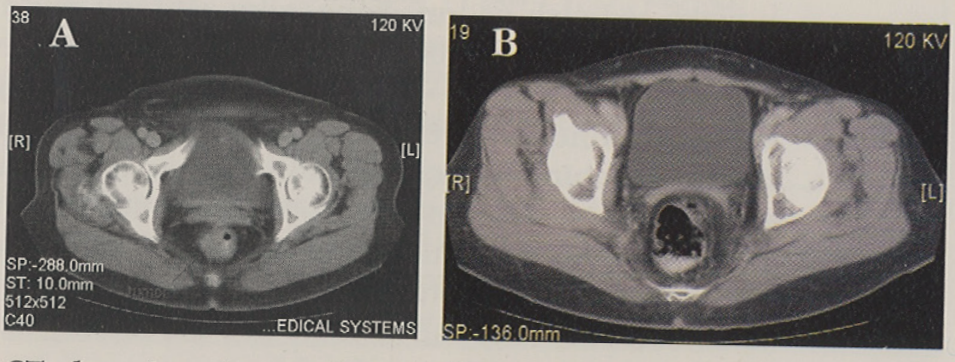


Obr. 2.8. Karcinom konečníku – izodózní plán předoperačního ozařování malé pánve v poloze na břiše. Kombinace tří konvergentních polí, »T technika«, brzdný svazek lineárního urychlovače, 18 MV



Obr. 2.9. Postavení adjuvantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu rektálního karcinomu

Lepších léčebných výsledků je dosahováno kombinovanou neoadjuvantní **chemoradioterapií** (obr. 2.7.). K potenciaci účinku radioterapie se využívá bolusově nebo kontinuálně aplikovaný 5-fluorouracil (5-Fu) s rozdílným mechanismem účinku na úrovni syntézy DNA a RNA a inhibice enzymu thymidilát syntázy. Kontinuální podání 5-fluorouracilu při tříletém sledování výsledků léčby prokázalo lepší celkové přežití (68 versus 76 %) a méně relapsů onemocnění (56 % versus 67 %). Pooperační adjuvantní chemoterapie se indikuje u pacientů s rektálním karcinomem klinického stadia II a III, tedy při patologickém stagingu pT3, pT4 a vždy v případě pozitivních lymfatických uzlin. North Central Cancer Treatment



Obr. 2.10. CT obraz karcinomu konečníku před zahájením (A) a zjevná regrese po ukončení konkomitantní chemoradioterapie (B)

Group (NCCTG) a Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) studie prokázaly prodloužené pětileté přežití při použití adjuvantní chemoradioterapie ve srovnání se samostatnou pooperační radioterapií (tab. 2.3.).

Případná chronomodulační aplikace systémové chemoterapie (chronobiologické podání cytostatika v časové závislosti na biologických jevech běžného charakteru, např. střídání denních dob; aplikace 5-fluorouracilu večer a v noci) může zvýšit míru léčebné odpovědi a snížit výskyt akutních vedlejších projevů terapie (mukositida, neuropatie aj.).

Předběžné výsledky probíhající klinické studie fáze II s konkomitantním podáním **kapecitabinu** (Xeloda – Roche) a neoadjuvantní radioterapií u karcinomu rekta prokazují dobrou toleranci a možný léčebný efekt v dosažení downstagingu. Kapecitabin je aplikován v dny 1.–38. dvakrát denně 825 mg/m^2 (první dávka 2 hodiny před ozářením, druhá dávka za 12 hodin). Standardní frakcionací 5krát 1,8 Gy/týden je aplikována dávka 45 Gy na oblast malé pánve, poté zmenšeným polem na oblast tumoru 5,4 Gy.

V poslední době byly publikovány také první a nadějné výsledky studií konkomitantního podání **oxaliplatiny** (75–85–100 mg/m^2) v kombinaci s dalšími cytostatiky (5-fluorouracil, gemcitabin, raltitrexed, kapecitabin) a s radioterapií (ASCO, 2003).

Závěr

Pro primárně hraničně operabilní a inoperabilní maligní nádory konečníku je indikována předoperační chemoradioterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-fluorouracilu s cílem dosažení operability (léčebná schémata jsou uvedena v tab. 2.4. a 2.5.). Tato redukce nádoru (**downstaging**) může u nízko sedících nádorů konečníku zabránit mutilující abdominoperineální resekci (obr. 2.11.). Chirurgické řešení je doporučováno provést 4–6 týdnů po ukončení neoadjuvantní terapie (vhodné je i přešetření stagingu), kdy se plně projeví účinek kombinované chemoradioterapie. Odezní akutní změny po ozáření a ještě se neprojeví chronické změny normálních tkání po ozáření. Před zahájením chemoradioterapie u příliš stenozujících tumorů lze zvážit provedení odlehčovací kolostomie. Léčebné schéma pro karcinomy konečníku je uvedeno schematicky na obr. 2.6.

Tab. 2.4. Doporučená léčebná schémata pro adjuvantní terapii u rektálního karcinomu klinického stadia II, III (modifikovaně lze použít i pro neoadjuvantní chemoradioterapii)

I. Adjuvantní chemoterapie, Mayo režim	
adjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem, 4 série	
5-fluorouracil	425 mg/m² i.v. bolus, den 1.–5.
leukovorin	20 mg/m² i.v. bolus, den 1.–5., interval 28 dnů
4 cykly chemoterapie – v případě, že byla předoperační chemoradioterapie	
II. Adjuvantní chemoradioterapie	
1. a 2. série adjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem	
5-fluorouracil	425 mg/m² i.v. bolus, den 1.–5.
leukovorin	20 mg/m² i.v. bolus, den 1.–5., interval 28 dnů
konkomitantní chemoradioterapie	
3. a 4.	cyklus CHT ve stejných dávkách konkomitantně s RT
	radioterapie: 45–54 Gy (5krát 1,8–2,0 Gy/týden)
5. a 6. série adjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem	
5-fluorouracil	425 mg/m² i.v. bolus, den 1.–5.
leukovorin	20 mg/m² i.v. bolus, den 1.–5., interval 28 dnů
III. Adjuvantní chemoradioterapie – A	
1. a 2. série adjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem	
5-fluorouracil	500 mg/m² i.v., den 1.–5., 29.–33.
konkomitantní chemoradioterapie	
5-fluorouracil	225 mg/m²/24 h i.v. kont., po celou dobu RT (zahájení 64. den)
radioterapie	45 Gy (25krát 1,8 Gy), boost 9 Gy (lůžko nádoru)
3. a 4. série adjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem	
5-fluorouracil	450 mg/m² i.v., den 134.–138., 169.–173.
III. Adjuvantní chemoradioterapie – B	
1. a 2. série adjuvantní chemoterapie 5-fluorouracilem	
5-fluorouracil	500 mg/m² i.v., den 1.–5., 29.–33.
konkomitantní chemoradioterapie	
5-fluorouracil	500 mg/m²/24 h, i.v. kont., den 57.–59., 85.–87.
radioterapie	50,4–54 Gy, 5krát 1,8 Gy/týden (CHT v 1. a 5. týdnu RT)
3. a 4. série adjuvantní chemoterapie 5-fluorouracilem	
5-fluorouracil	450 mg/m² i.v., den 1.–5., 29.–33. (zahájení 28. den po ukončení RT)
(Intergroup studie 0114, Tepper, 1997)	

Tab. 2.5. Vybraná léčebná schémata pro neoadjuvantní chemoradioterapii u rektálního karcinomu klinického stadia II, III

a) 1. série neoadjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem – Mayo režim	
5-fluorouracil	425 mg/m² i.v. bolus, den 1.–5.
leukovorin	20 mg/m² i.v. bolus, den 1.–5.
konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)	
5-fluorouracil	225 mg/m²/24 h i.v. kont., zahájení s RT den 29. (5-Fu – po celou dobu RT)
radioterapie	45 Gy (25krát 1,8 Gy), boost 9 Gy
resekce rekta	4–6 týdnů po ukončení neoadjuvantní CHT-RT
b) konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)	
5-fluorouracil	200–225 mg/m²/24 h i.v. kont., po celou dobu RT
radioterapie	45–50,4 Gy (25–28 krát 1,8 Gy), ± boost 10–15 Gy
resekce rekta	4–6 týdnů po ukončení neoadjuvantní CHT-RT
c) konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)	
5-fluorouracil	500–1000 mg/m²/24 h i.v. kont., den 1.–5., týden 1. a 5.
radioterapie	45 Gy (25krát 1,8 Gy), ± boost 10–15 Gy
resekce rekta	4–6 týdnů po ukončení neoadjuvantní CHT-RT
d) konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)	
kapecitabin	825 mg/m² p.o., 2krát denně, den 1.–38.
radioterapie	45 Gy (25krát 1,8 Gy), boost 3krát 1,8 Gy
resekce rekta	4–6 týdnů po ukončení neoadjuvantní CHT-RT

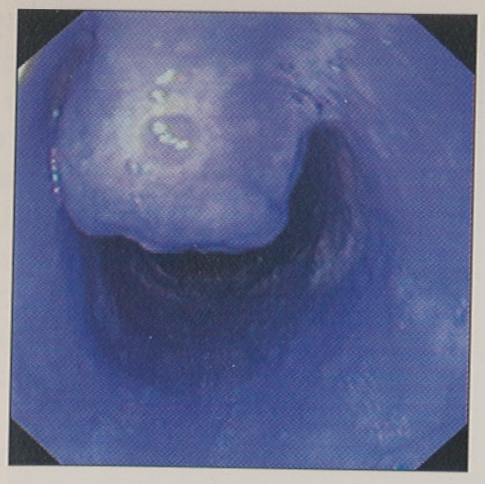
Podle publikovaných dat je chemoradioterapií s využitím 5-fluorouracilu jako radiosenzibilizátoru v neoadjuvantním podání dosahováno 29 % patologických kompletních remisí (pCR) a 68 % sfinkter šetřících operací u primárně resekabilních nádorů, 13 % pCR a v 62 % dosažení resekability u primárně neresekabilního onemocnění. V případě pT3, pT4 a vždy v případě pozitivních uzlin je vhodné konkomitantní chemoradioterapii doplnit dalším pokračováním čtyřmi sériemi systémové chemoterapie i po chirurgickém zákroku (obr. 2.7.). Randomizovanými studiemi byl prokázán přínos konkomitantní chemoradioterapie i v adjuvantní terapii po resekci rozsáhlejšího nádoru rekta (pT3, pT4, pozitivní uzliny). Konkomitantní chemoradioterapie i přes zvýšení míry rizika vedlejších účinků (hematologická toxicita, průjem, mukositida, postradiační kožní reakce) je zdůvodněna proti použití monoterapie zářením nebo chemoterapií lepším léčebným efektem. Prokazatelně vede ke snížení rizika lokální recidivy a vzdálené diseminace, ale má i vliv na prodloužení přežití pacientů.

ADAM, Z., VORLÍČEK, J., et al. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob.* Praha : Grada Publishing, 2002, s. 83–96.
COIA, LR., GUNDERSON, LL., et al. *Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer.* Medical Research Council Rectal Cancer Working Party, Lancet, 1996, 148, 16, p. 1605–1610.
KOCÁKOVÁ, I., RŮŽIČKOVÁ, J., et al. *Postavení konkomitantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu u rektálního karcinomu.* Čas Lék čes, 2003, 142, S1, s. 32–35.
MARKS, GJ., MARKS, JH., et al. *Radical sphincter preservation surgery with coloanal anatomosis following high dose external irradiation for the very low lying rectal cancer recent.* Results Cancer Res, 1998, 146, 1, p. 161–174.
MARTLING, A., HOLM, T., et al. *The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study.* Cancer, 2001, 92, 4, p. 896–902.
MINSKY, BD., COIA, L., et al. *Radiation therapy for rectosigmoid and rectal cancer: results of the 1992–1994 Patterns of Care Process survey.* J Clin Oncol, 1998, 16, 7, p. 2542–2547.
MORNEX, F., MAZERON, JJ., et al. *Concomitant chemoradiation: Current status and future.* Paris : Elsevier, 1999, 280 pp.
ROTMAN, M., AZIZ, H., et al. Chemotherapy and Irradiation. In PEREZ, CA., BRADY, LW. (Eds.), *Principles & Practice of Radiation Oncology.* 3rd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997, p. 705–720.
SMALLEY, SR. *Southwest Oncology Group: Phase III randomized study of three different regimens containing fluorouracil in patients with stage II or III rectal cancer (Summary last modified 11/2000.* SWOG–9304, clinical trial, closed, 08/01/2000.
ŠLAMPA, P., ČOUPEK, P., et al. *Konkomitantní radiochemoterapie nádorů konečníku.* Čas Lék čes, 2002, 141, 9, s. 276–280.
TEPPER, JE., O'CONNELL, MJ., et al. *Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114.* J Clin Oncol, 1997, 15, 5, p. 2030–2039.
WAGMAN, R., MINSKY, BD., et al. *Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long-term follow up.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42, 1, p. 51–57.
WOLMARK, N., WIEAND, HS., et al. *Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: NSABP protocol R-02.* J Natl Cancer I, 2000, 92, 5, p. 388–396.

2.1.3. Chemoradioterapie karcinomu jícnu

Karcinom jícnu vzniká maligní transformací dlaždicového epitelu (spinocelulární karcinom) nebo metaplastického epitelu Barrettova jícnu a mucinózních žláz ve stěně jícnu (adenokarcinom). Spinocelulární karcinom jícnu se nejčastěji vyskytuje u mužů v souvislosti s kouřením a abúzem alkoholu nebo s dřívější anamnézou nádorů v otorhinolaryngologické

Obr. 2.12.



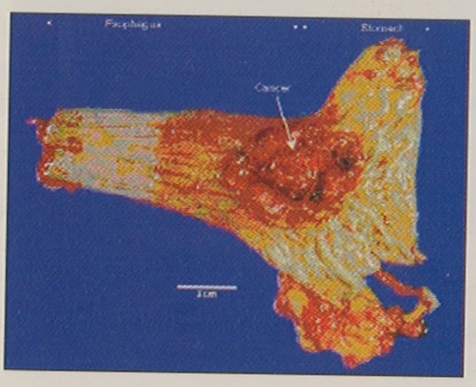
Endoskopický obraz karcinomu jícnu

oblasti. Adenokarcinomy jícnu se vyskytují zejména u osob s gastroezofageálním refluxem, hiátovou hernií a Barrettovým jícnem, který představuje 30–40krát vyšší riziko vzniku adenokarcinomu jícnu. Jsou pracoviště, kde se u Barrettova jícnu s high grade dysplazií provádí i profylaktická ezofagektomie.

Karcinom jícnu se četností výskytu řadí mezi zhoubnými nádory na deváté místo, incidence v roce 1998 byla u mužů 7,2/100 000 a u žen 1,3/100 000. Karcinomy jsou lokalizovány především v distální části.

Nejčastějším příznakem onemocnění je dysfagie a hmotnostní úbytek, dále retrosternální bolest, zvracení, regurgitace, kašel a chrapot. Pro určení stagingu (TNM klasifikace) se provádí ezofagogastroduodenoskopie (obr. 2.12.) s bioptickým odběrem, CT vyšetření hrudníku a horního břicha, v případě lokalizace nádoru nad karinou u pacientů bez průkazu vzdálených metastáz se provádí bronchoskopické vyšetření a endoskopické ultrazvukové vyšetření jícnu. U nádorů lokalizovaných v oblasti gastroezofageální junkce (obr. 2.13.) je ke zpřesnění stagingu vhodná laparoskopie peritoneální dutiny.

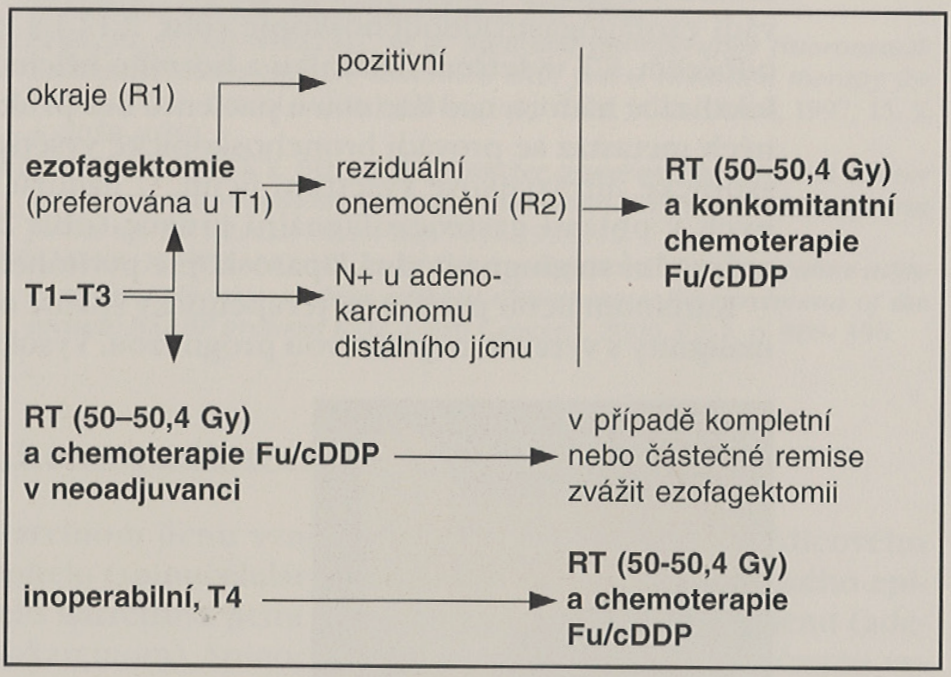
Karcinom jícnu patří mezi terapeuticky špatně ovlivnitelné malignity s výrazně nepříznivou prognózou. Vysoká mortalita



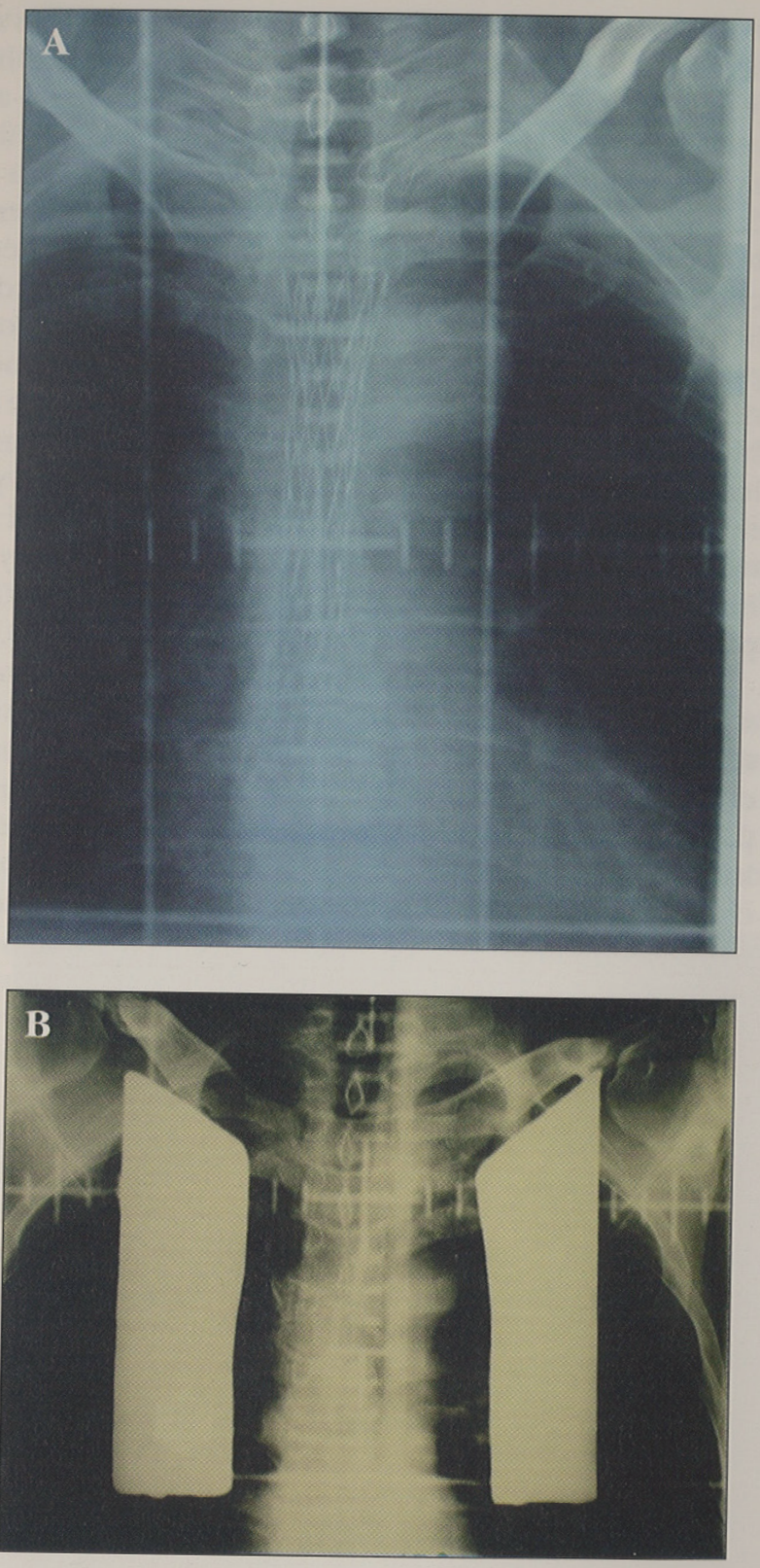
Obr. 2.13.

Adenokarcinom gastroezofageální junkce

pacientů s karcinomem jícnu, a to i v případě časných klinických stadií, je dána okultní diseminací onemocnění, která je u většiny pacientů přítomna již v době stanovení diagnózy. Méně než 60 % pacientů s lokální formou onemocnění může podstoupit kurativní **resekci**. Téměř u 70–80 % resekovaných vzorků jsou přítomny metastázy v regionálních mízních uzlinách. Medián přežití u pacientů po kurativní resekci, tj. široké resekci primárního nádoru s resekčními okraji ≥ 5 cm bez známek reziduálního tumoru (R0) a regionální lymfadenektomii, je přibližně 18 měsíců. **Radioterapie** jako samostatná léčebná modalita může být zvažována jako paliativní léčba u pacientů s lokálně pokročilým inoperabilním onemocněním, kteří nejsou z důvodu interkurencí indikováni k chemoradioterapii. Dávku zevní radioterapie lze doplnit intrakavitární aplikací brachyradioterapie (obr. 2.17.). Medián přežití je přibližně 12 měsíců, pětileté přežití nepřesahuje 5 %. Předoperační radioterapie nezlepšuje přežití ve srovnání se samotnou chirurgií, rovněž tak pooperační radioterapie nepřináší žádné zlepšení v prodloužení přežití. Předběžné výsledky studie porovnávající u pacientů s potenciálně resekabilním onemocněním chirurgii samotnou s předoperační chemoterapií 5-fluorouracilem a cisplatinou rovněž neprokázaly lepší výsledky v přežití, rovněž tak pooperační systémová chemoterapie u pacientů po R0 resekci nepřináší žádné výhody.



Obr. 2.14. Postavení konkomitantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu u karcinomu jícnu



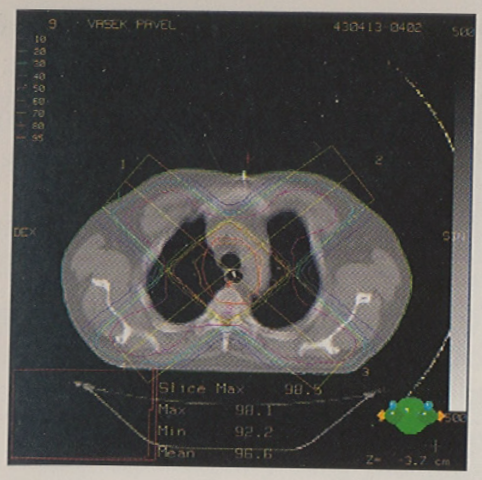
Obr. 2.15. Simulační snímek při plánování radioterapie, A – se zavedeným jícnovým stentem a B – s individuálním vykrytím se současným ozařováním oblasti nadklíčků

Základním cílem léčby je pokud možno vyléčení nemocného, kterého dosáhneme zlepšením lokálně regionální kontroly a likvidací mikrometastáz. Kombinace lokálního a systémového přístupu je prostředkem k dosažení tohoto cíle. Jednou z moderních terapeutických modalit, které mohou zlepšit léčebnou odpověď je kurativní **konkomitantní chemoradioterapie** (obr. 2.14.). Stává se metodou volby zejména u pacientů se spinocelulárním karcinomem horní a střední třetiny jícnu (T1–4, N0–1, M0), kde konkomitantní chemoradioterapii lze považovat za alternativu ezofagektomie. Randomizované prospektivní studie z minulých let prokázaly, že díky kombinovanému přístupu lze dosáhnout signifikantně lepších léčebných odpovědí, snížení rizika lokální recidivy a vzdálených metastáz a prodloužení přežití než při použití jen samotné radioterapie (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG, Radiation Therapy Oncology Group – RTOG): pětileté přežití 27 % versus 0 %, medián přežití 14,1 versus 9,3 měsíců).

Na kongresu ASCO 2002 byly publikovány výsledky randomizované studie fáze III srovnávající neoadjuvantní chemoradioterapii s následným chirurgickým řešením se samostatným chirurgickým výkonem. Burmeisterova práce na souboru 256 pacientů se spinocelulárním karcinomem prokázala signifikantně delší dobu do relapsu u nemocných s neoadjuvantní chemoradioterapií. Dále prokázala podobné celkové přežití v obou ramenech studií. U nemocných s lokálně pokročilým, ale resekabilním onemocněním lze tedy ve vybraných případech nabídnout chemoradioterapii jako alternativu k chirurgickému výkonu. Předoperační konkomitantní chemoradioterapie zvyšuje perioperační morbiditu a mortalitu.

Spinocelulární karcinom jícnu je chemo- a radiosenzitivnější než adenokarcinom. Při delším sledování však nejsou patrny výraznější rozdíly v léčebných výsledcích mezi oběma histologickými typy. Nejčastěji používaná cytostatika jsou 5-fluorouracil, cisplatina, bleomycin, metotrexat, doxorubicin, z novějších protinádorových látek jeví slibné výsledky paklitaxel a irinotekan. Kombinace 5-fluorouracilu s cisplatinou je v současnosti považována za standardní léčbu (tab. 2.6.). Léčba zářením se provádí megavoltážními zdroji, obyčejně technikou tří nebo čtyř konvergentních polí či rotační technikou (obr. 2.15. a 2.16.). Standardní frakcionací 5krát1,8–2,0 Gy/týden je aplikována dávka 50–60 Gy, ačkoliv podle výsledků nedávno vyhodnocené studie dávka radioterapie vyšší než 50,4 Gy nemá zásadní vliv na prodloužení přežití. Dávku ze zevního zdroje lze doplnit aplikací brachyradioterapie (obr. 2.17.). Brachyra-

Obr. 2.16.



Izodózní plán ozařování oblasti jícnu, křížový BOX, brzdný svazek lineárního urychlovače

dioterapii je možné aplikovat 2–3 týdny po ukončení konkomitantní chemoradioterapie. Možný hyperfrakcionovaný způsob ozáření (2krát denně 1,2–1,4 Gy) dovoluje aplikaci celkově vyšší dávky záření, ale přináší obyčejně silnější akutní vedlejší reakce.

Podle publikovaných údajů téměř 40–50 % pacientů, kteří dosáhli kompletní remise onemocnění po konkomitantní chemoradioterapii, mělo histologicky průkaz reziduálního onemocnění po následném chirurgickém zákroku. Proto je u pacientů v dobré kondici zvažována po iniciální konkomitantní



Obr. 2.17. **Aplikace intrakavitární brachyradioterapie HDR přístrojem u nemocného s karcinomem jícnu**

Tab. 2.6. Doporučené standardní režimy chemoradioterapie při konkomitantní léčbě

1.	cisplatina	75 mg/m^2, den 1., týden 1., 5., 8. a 11.
	5-fluorouracil	1000 mg/m^2/24 h, i.v. kont., den 1.–4., týden 1., 5., 8. a 11.
	radioterapie	50,0–60,0 Gy, 5krát 1,8–2,0 Gy/týden
2.	cisplatina	100 mg/m^2 den 1., týden 1. a 5.
	5-fluorouracil	1000 mg/m^2/24 h i.v. kont., den 1.–4., týden 1. a 5.
	2 cykly CHT konkomitantně s RT, 3. série CHT za 4 týdny po ukončení RT	
3.	5-fluorouracil	500–750 mg/m^2/24 h i.v. kont., den 1.–5., týden 1. a 5.
	cisplatina	50 mg/m^2 i.v., den 1., týden 1.a 5. a RT
	radioterapie	45,0–50,0 Gy + event. boost, 5krát 1,8–2,0 Gy/týden
4.	5-fluorouracil	200 mg/m^2/24 h i.v. kont., po celou dobu RT
	radioterapie	45,0 Gy + event. boost, 5krát 1,8–2,0 Gy/týden
5.	5-fluorouracil	500–750 mg/m^2/den, i.v. kont., den 1.–5., týden 1. a 5.
	radioterapie	45,0–50,0 Gy + event. boost, 5krát 1,8–2,0 Gy/týden

chemoradioterapii i při dosažení kompletní remise ezofagektomie. Chirurgický zákrok je vhodný provést 4.–6. týden po ukončení neoadjuvantní kombinované terapie.

Závěr

Kombinovaný způsob léčby zářením a radiosenzibilizujícími cytostatiky 5-fluorouracilem a cisplatinou se uplatňuje v léčebné strategii zejména u spinocelulárního karcinomu horní a střední třetiny jícnu (T1–4, N0–1, M0), kde lze konkomitantní chemoradioterapii považovat za alternativu ezofagektomie. Přínosem je také u pacientů po provedené ezofagektomii v případě pozitivních resekčních okrajů a reziduálního onemocnění a u adenokarcinomů distální třetiny jícnu s pozitivními lymfatickými uzlinami, kde umožňuje lepší lokální kontrolu onemocnění. Neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie je zatížena vyšším rizikem perioperační mortality. Indikace chemoradioterapie musí být zvažována pečlivě a individuálně s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta a k jeho interkurentním chorobám a se zajištěním adekvátní výživy.

BATES, BA., DETTERBECK, FC., et al. *Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma.* J Clin Oncol, 1996, 14, 1, p. 156–163.
BOSSET, JF., GIGNOUX, M., et al. *Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus.* N Engl J Med, 1997, 337, 3, p. 161–167.
BURMEISTER, BH., SMITHERS, BM., et al. *A randomized phase III trial of resectable cancer of oesophagus.* ASCO, 2002, Abstract book, p. 518.
CHOY, H., et al. *Chemoradiation in Cancer Therapy.* Totowa : Humana Press, 2003, p. 215–236.
O'CONNOR, JB., FALK, GW., et al. *The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry.* Am J Gastroenterol, 1999, 94, 9, p. 2037–2042.
COOPER, JS., GUO, MD., et al. *Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG-85-01).* JAMA, 1999, 281, 17, p. 1623–1627.
KELSEN, DP., BAINS, M., et al. *Neoadjuvant chemotherapy and surgery of cancer of the esophagus.* Sem Surg Oncol, 1990, 6, 5, p. 268–273.
KELSEN, DP., GINSBERG, R., et al. *Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer.* N Engl J Med, 1998, 339, 27, p. 1979–1984.
KOCÁKOVÁ, I., SOUMAROVÁ, R., et al. *Přehled kombinované chemoradioterapie v léčbě karcinomu jícnu.* Čas Lék čes, 2003, 220, 225, S1, s. 22–25.
MORNEX, F., MAZERON, JJ., et al. *Concomitant chemoradiation: Current status and future.* Paris : Elsevier, 1999, 280 pp.
NAUNHEIM, KS. Barrett's esophagus. In CAMERON, JL. (Ed.), *Current surgical therapy.* St. Louis : Mosby, 1998, p. 62.
ROTMAN, M., AZIZ, H., et al. Chemotherapy and Irradiation. In PEREZ, CA., BRADY, LW. (Eds), *Principles & Practice of Radiation Oncology.* 3rd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997, p. 705–720.
SMITH, TJ., RYAN, LM., et al. *Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42, 2, p. 269–276.
ŠLAMPA, P., VÁLEK, V., et al. *Radioterapie maligních stenóz jícnu se zavedeným expandibilním stentem.* Čes Radiol, 1998, 52, 2, s. 95–97.
TURNBULL, ADM., GINSBERG, RJ. *Options in surgical treatment of esophageal carcinoma.* Chest Surg Clin North Am, 1994, 4, 4, p. 315–329.

2.1.4. Chemoradioterapie karcinomu slinivky břišní

Zhoubné nádory pankreatu patří mezi nejagresivnější maligní onemocnění se špatnou prognózou. Obyčejně je onemocnění zachyceno v pokročilejším stadiu. Počínající karcinom pankreatu se projevuje nespecifickými dyspeptickými příznaky, které jen nepřímo ukazují na možné maligní onemocnění slinivky. Pětileté přežití u všech stadií choroby je pouze 1–2 %.

Tab. 2.7. Incidence relapsu po kurativních resekcích

		Incidence relapsu		
studie	**počet pac.**	**lokální**	**peritoneální**	**játra**
Tepper	26	13 (50 %)	–	–
Griffin	36	19 (53 %)	11 (31 %)	16 (44 %)
Whittington	29	22 (85 %)	6 (23 %)	6 (23 %)
Ozaki	14	12 (86 %)	5 (36 %)	11 (79 %)
Westerdahl	74	64 (86 %)	–	68 (92 %)

U resekabilních nádorů se pohybuje kolem 20 %. Celkové přežití u kurativních resekcí je ovšem jen 18–20 měsíců.

To je důvodem pro užití různých adjuvantních režimů léčby. Zlepšení zobrazovacích metod a endoskopických technik by mělo vést k časnější diagnóze tohoto onemocnění a přesnějšímu stagingu. Lze doufat, že současné poznatky z molekulární biologie povedou k lepšímu porozumění biologického chování tumoru a také k racionálnějšímu uplatnění terapeutických metod a postupů.

Incidence nádorů pankreatu se zvyšuje s věkem, asi 80 % případů je diagnostikováno mezi 60.–80. rokem. Více jsou zastoupeni muži – v poměru 1,5 : 1. V České republice tvoří nádory pankreatu asi 3 % všech maligních nádorů (vyjma kožních nádorů). Trend incidence se u mužů v posledních letech signifikantně snižuje, u žen tento pokles není významný.

Mezi dnes obecně uznávané rizikové faktory, kromě věku nad 60 let a mužského pohlaví, patří chronická pankreatitida a kouření. S vysokou pravděpodobností také existuje souvislost mezi denní konzumací masa (zvýšený obsah tuku a cholesterolu) a vznikem tumoru pankreatu. Nejednoznačné jsou informace o dalších možných rizikových faktorech, jako je diabetes mellitus, pití kávy a stav po subtotální gastrektomii.

Nádory pankreatu se vyskytují i jako součást hereditárních syndromů (nepolypózní karcinomový syndrom kolorektální, Li-Fraumeniho syndrom – mutace genu p53, syndrom spojený s maligním melanomem – mutace genu CDKN 2, syndrom spojený s karcinomem prsu – mutace genu BRCA 1).

Celkem 95 % všech nádorů tvoří karcinomy z exokrinního parenchymu (duktální karcinomy tvoří asi 80 %, zbytek představují karcinomy z acinózních buněk, papilární karcinomy, adenoskvamózní karcinomy, nediferencované a mucinózní karcinomy, karcinomy z velkých buněk, smíšené typy, cyst-

Tab. 2.8. Výsledky adjuvantní terapie u resekabilních nádorů pankreatu

Studie	Počet pacientů	TRT (Gy)	CHT přežití	Medián	Lokální recidiva (%)
GITSG					
resekce	22	–		10,9	33
resekce + TRT	19	40	5-Fu	21	47
resekce + TRT	30	40	5-Fu	18	55
Whittington					
resekce	29	–	–	15	85
resekce + TRT	19	≥ 45	ne	15	55
resekce + TRT	20	≥ 45	5-Fu/MitC	16	25
Bosset	14	54		23	50
Foo					
resekce	89				–
resekce + TRT ± 5-Fu	29	45–54	5-Fu	22,7	7
Yeo					
resekce	22		–	12	nespecif.
resekce + TRT	56	nespecif.	5-Fu	20	nespecif.

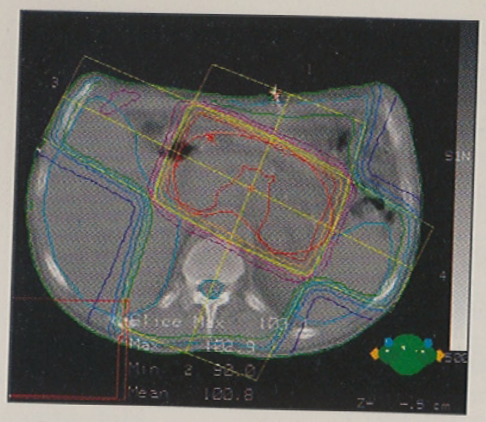
Vysvětlivky: TRT – zevní radioterapie, CHT – chemoterapie, 5-Fu – 5-fluorouracil, MitC – mitomycin C

adenokarcinomy, neklasifikované typy a další). Jen 5 % tvoří endokrinní tumory, které jsou často spojeny s autosomálně dominantním syndromem mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN 1).

V léčbě karcinomu pankreatu je metodou volby **chirurgický zákrok**. V době diagnózy je však resekabilní asi pouze 10 až 20 % nádorů. Chirurgický výkon zahrnuje resekci celého duodena, hlavy pankreatu, žlučového vývodu a žlučníku. Výsledky studií zabývajících se rozborem incidence relapsů po kurativní resekci ukazují, že recidiva je asi v 50 % případů lokalizována v oblasti lůžka tumoru nebo v lymfatických uzlinách. Údaje o relapsu onemocnění po kurativních resekcích jsou podkladem pro indikaci adjuvantní terapie (tab. 2.7. a 2.8.). U inoperabilních karcinomů je nutné zajistit derivaci žluče, např. pomocí stentů.

Radioterapie má v současnosti své místo v adjuvantní i paliativní léčbě nádorů pankreatu. Uložení pankreatu v blíz-

Obr. 2.18.



Izodózní plán radioterapie v léčbě karcinomu slinivky, brzdný svazek lineárního urychlovače, 18 MV, kombinace tří konvergentních polí

kosti radiosenzitivních orgánů a tkání (tenké střevo, žaludek, játra, ledviny, mícha) je limitujícím faktorem pro výši podané dávky. Proto je velmi důležité přesné plánování léčby s použitím vysokoenergetického záření. Plánovací cílový objem (PTV) zahrnuje tumor, popř. lůžko tumoru, a regionální lymfatické uzliny:

- pro nádory hlavy pankreatu jsou to uzliny pankreatickoduodenální, uzliny porta hepatis a suprapankreatické uzliny (obr. 2.18.), součástí cílového objemu je i celá duodenální klička,
- u nádorů těla a ocasu pankreatu je součástí cílového objemu vlastní nádor, resp. jeho lůžko, regionální lymfatické uzliny (suprapankreatické – leží v oblasti 3–5cm lemu kolem těla pankreatu a tumoru, uzliny ve splenickém hilu). V ozařovaném objemu nemusí být zahrnuta duodenální klička.

A. Indikace radioterapie v **adjuvantní léčbě po kompletní chirurgické resekci** se opírá o rozbor výskytu lokálních a regionálních recidiv bez přítomnosti vzdálených metastáz u více než poloviny pacientů léčených pouze operací. V kontrolované prospektivní studii GITSG (Gastrointestinal Study Group), která zahrnovala 43 pacientů, byla v jednom rameni provedena adjuvantní radioterapie (v dávce 40 Gy v 6 týdnech) potencovaná 5-fluorouracilem, druhé rameno bylo bez další léčby. Medián přežití pro první skupinu byl 21 měsíců, ve druhém rameni pouze 10,9 měsíce. Protože rozdíl v přežití byl značný, bylo rameno bez adjuvantní terapie uzavřeno a další pacienti obdrželi adjuvantní chemoradioterapii. Na druhou stranu se v této studii vyskytla poměrně vysoká míra lokálních recidiv (až 50 %), což se dá pravděpodobně vysvětlit nízkou dávkou záření. Novější studie proto v adjuvanci využívají trojrozměrného plánování a většího počtu polí. Tím se dosáhne aplikace vyšších dávek

záření (45–50 Gy v 25–28 frakcích) v kombinaci s 5-fluorouracilem. Tolerance této léčby je uspokojivá.

Největší studie zabývající se **adjuvantní chemoradioterapií** ESPAC-1 (bylo randomizováno 561 pacientů z 11 zemí) však tyto výsledky nepotvrdila. Neukázala žádné zlepšení léčebných výsledků chemoradioterapie (medián přežití 14 měsíců s chemoradioterapií, 15,7 měsíce bez adjuvantní léčby). Naznačila však možný vliv samostatné chemoterapie (medián přežití 19,5 měsíce). Na základě těchto výsledků se zdá, že adjuvantní chemoradioterapie u lokalizovaného karcinomu pankreatu nezlepšuje přežití a budoucnost leží více na efektivní systémové terapii. Proto byla zahájena studie ESPAC-3, která »testuje« gemcitabin ve srovnání s chemoterapií ze studie ESPAC-1 (5-fluorouracil + leukovorin) a třetí rameno studie je bez adjuvantní léčby.

B. V léčbě neresekabilních lokálně pokročilých nádorů pankreatu bylo pozorováno při užití **konkomitantní chemoradioterapie** signifikantně vyšší přežití. Randomizovaná studie GITSG srovnávala samostatnou radioterapii s kombinovanou léčbou (radioterapie + 5-fluorouracil). Medián přežití byl dvojnásobně vyšší (ze 3–6 měsíců na 9–12 měsíců) a dvouleté přežití se zvýšilo z 0 na 10 %.

Další studie GITSG srovnávala konkomitantní chemoradioterapii s 5-fluorouracil se samostatnou kombinovanou chemoterapií (5-fluorouracil, mitomycin C, streptozocin). Výsledky opět hovoří ve prospěch kombinované chemoradioterapie.

Mezi nejpoužívanější cytostatika kombinovaná s radioterapií patří 5-fluorouracil, gemcitabin (nedoporučuje se konkomitantně aplikovat plná dávka jako v monoterapii), paklitaxel.

C. Další možnou cestou v léčbě nádorů pankreatu je **předoperační (neoadjuvantní) chemoradioterapie** (CHT-RT). Užití předoperační chemoradioterapie je založeno na předpokladu:

- radioterapie je efektivnější u dobře oxygenovaných buněk, tedy než dojde k devaskularizaci po chirurgickém výkonu,
- vlivem manipulace během chirurgického výkonu může dojít k implantaci nádorových buněk na peritoneum,
- pokud dojde k rychlé diseminaci onemocnění během neoadjuvantní terapie, pacienti nejsou indikováni k laparotomii.

Tab. 2.9. Vybraná schémata konkomitantní chemoradioterapie karcinomů pankreatu

5-fluorouracil radioterapie	1000 mg/m²/24 h i.v. kont., den 1.–5., týden 1. a 5. (6.) 45–50,4 Gy (25–28krát 1,8 Gy), event. boost 5,4 Gy
5-fluorouracil mitomycin C radioterapie	500–1000 mg/m²/24 h i.v. kont., den 1., týden 1. a 6. 10 mg/m² i.v., den 1., týden 1. a 6. 45–50,4 Gy (25–28krát 1,8 Gy), event. boost 5,4 Gy
gemcitabin radioterapie	300 mg/m² i.v., 1krát týdně 50,4 Gy (5krát 1,8Gy/týden) (studie fáze II)

šují dávky záření (s využitím konformní radioterapie), zkouší se hyperfrakcionační režimy. I přes řadu studií probíhajících na tomto poli jsou léčebné výsledky u pacientů s inoperabilním karcinomem pankreatu stále neradostné.

Jedním z hlavních požadavků na nové léčebné strategie u karcinomu pankreatu je prodloužení přežití. Řada nyní používaných léčebných kombinací sice významně neprodlužuje celkovou dobu přežití, ale může znamenat zlepšení kvality života (ovlivnění spotřeby analgetik, zlepšení celkového stavu, zmírnění hmotnostního úbytku).

GASTROINTESTINAL TUMOUR STUDY GROUP. *Further Evidence of Effective Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy Following Curative Resection of Pancreatic Cancer.* Cancer, 1987, 59, 5, p. 2006–2010.

GASTROINTESTINAL TUMOR STUDY GROUP (MOERTEL, CG., et al.). *Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads), radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-FU), and high dose radiation + 5-FU.* Cancer, 1981, 48, 1, p. 1705–1710.

KOLCOVÁ, V., GERYK, E., et al. *Zhoubné novotvary.* Praha : Galén, 1999, 56 s.

KLAASSEN, DJ., Mac INTYRE, J., et al. *Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomised comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-FU – An Eastern Cooperative Oncology Group study.* J Clin Oncol J, 1995, 13, 3, p. 373–378.

MOERTEL, CG., CHILDS, DS., et al. *Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer.* Lancet, 1995, 350, 2, p. 865–867.

NEOPTOLEMOS, JP., KERR, DJ., et al. *ESPAC-1 trial progress report: the European randomized adjuvant study comparing radiochemotherapy, 6 months chemotherapy and combination therapy versus observation in panceratic cancer.* Digestion, 1997, 58, 6, p. 570–577.

PENDURTHI, TK., HOFFMAN, JP. *Preoperative versus postoperative chemoradiation for patients with resected pancreatic adenocarcinoma.* Am Surg, 1998, 64, 7, p. 686–692.

SOUMAROVÁ, R., PERKOVÁ, H., et al. *Komplexní diagnostika a terapie nádorů slinivky břišní.* Vnitřní lék, 2002, 48, 4, s. 332–343.

ŠLAMPA, P. *Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů.* Brno : KAP, 2000, 67 s.

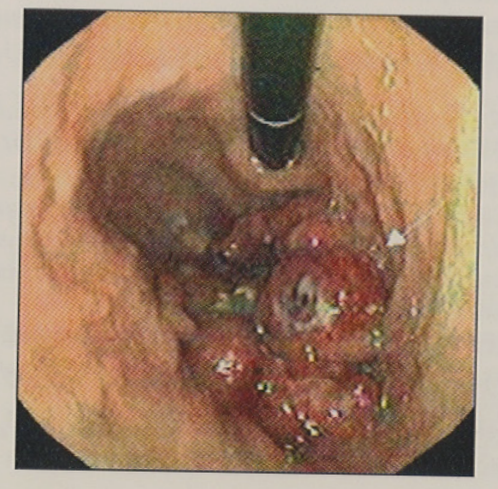
TEPPER, JE., NARDI, GL. *Carcinoma of the pancreas: Review of MGH experience from 1963 to 1973: analysis of surgical failure and implikations for radiation therapy.* Cancer, 1976, 37, p. 1519.

2.1.5. Chemoradioterapie karcinomu žaludku

Podle epidemiologických studií mortalita na karcinom žaludku ve vyspělých zemích klesá vlivem snižující se incidence. Incidence karcinomu žaludku v České republice byla v roce 1997 u mužů 7,5 a u žen 1,5/100 000 obyvatel. Nejvyšší počet tohoto onemocnění je v Japonsku a Číně. Špatná prognóza maligního tumoru žaludku (pětileté přežití 5–15 %) a nárůst incidence proximálně lokalizovaných tumorů agresivnější povahy (obr. 2.19.) je důvodem k hledání účinnějších modalit léčby adenokarcinomu žaludku.

Nejčastěji karcinom žaludku postihuje kardii, malou kurvaturu a gastroezofageální přechod. Na etiologii nemoci se podílejí genetické faktory, dalšími predisponujícími faktory jsou chronická atrofická gastritida, změny sliznice při perniciózní anémii a familiární polypóza. Rozvoj karcinomu žaludku podporují karcinogeny v potravě, strava chudá na vlákninu, kouření a infekce *Helicobacter pylori*.

Příznaky onemocnění jsou zpočátku nespecifické a nevedou k podezření na tumor. Zpravidla se objevují bolesti v epigastriu, narůstá dyspepsie, objevuje se hubnutí, anorexie. Nemoc se šíří lokálně do regionálních uzlin a sousedních orgánů (např. obstrukční ikterus), hematogenně nejčastěji do plic, jater a skeletu.

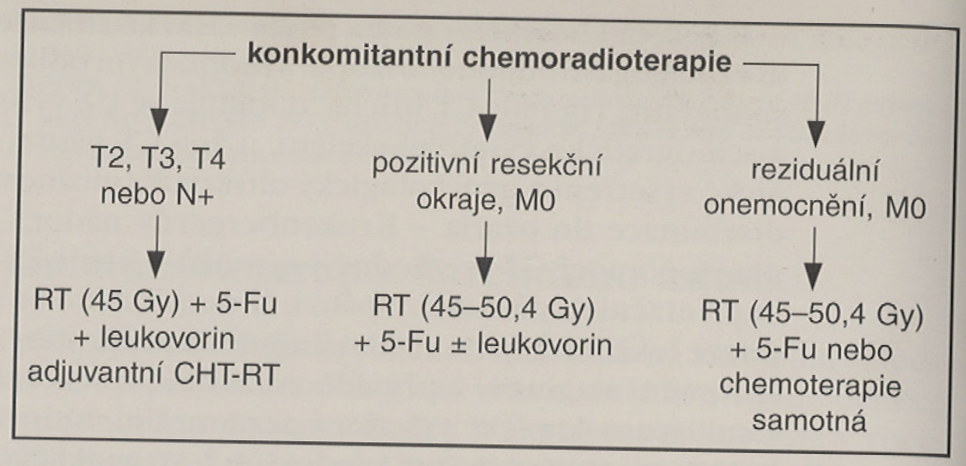


Obr. 2.19. **Pokročilý karcinom žaludku v endoskopickém obraze**

K určení klinického stadia podle TNM klasifikace se provádí ezofagogastroduodenoskopie s bioptickým odběrem, endosonografie, rtg plic, CT břicha, doplňuje se UZ vyšetření jater a scintigrafické vyšetření skeletu, u žen CT pánve, gynekologické vyšetření a gynekologický ultrazvuk (možnost vzdálené diseminace do ovaria – Krukenbergerův nádor). Vyšetření pánve pomocí CT je vhodné i u mužů z hlediska vyloučení implantačních metastáz v pánvi. U nemocného se známkami pouze lokálního nebo regionálního šíření choroby (M0) je ke zpřesnění stagingu, v případě zvažované resekce, doporučováno laparoskopické vyšetření peritoneální dutiny. Nikdy nelze opomenout vyšetření především levé nadklíčkové oblasti, kde se může projevit metastatické šíření lymfatickou cestou (Wirchovova uzlina).

Jedinou standardní léčbou s kurativním cílem je **chirurgická resekce** podle aktuálně platných doporučení. Problémem zůstává vysoký podíl onemocnění diagnostikovaných až v pokročilém stadiu. U více než 50 % pacientů s lokalizovaným onemocněním nelze provést kurativní resekci, tj. širokou resekci primárního nádoru s doporučenou vzdáleností resekční linie 5 cm od okraje tumoru (R0). Chirurgická resekce s přítomností mikroskopického rezidua nemoci se označuje R1, klasifikace R2 znamená přítomnost makroskopického rezidua. Až u 80 % nemocných po provedené »kurativní gastrektomii« je následně zjištěn lokální či regionální relaps nebo vzdálená diseminace. Pouze 30–40 % pacientů po potenciálně kurativní resekci přežívá pět let, medián přežití je přibližně 25 měsíců. Tato čísla se pravděpodobně změní, pokud bude zdokonalen předoperační staging, např. rutinním zavedením laparoskopie. Nicméně nadále zůstává obecným cílem vyvinutí efektivní pre- a pooperační systémové a regionální léčby.

Meta-analýza deseti randomizovaných studií (proběhlých od r. 1993) neprokázala přínos samotné **chemoterapie** v adjuvantním podání, výsledky dalších proběhlých studií zatím nepřinesly změnu stanoviska. Rovněž nebyl prokázán vliv na celkové přežití samostatně aplikované adjuvantní radioterapie u karcinomu žaludku. Pro nemocné, u nichž není indikována konkomitantní chemoradioterapie pro lokálně pokročilý inoperabilní karcinom žaludku, mohou mít tyto léčebné metody přínos v ovlivnění lokálních a regionálních symptomů. Nejčastěji používaná cytostatika v léčbě karcinomu žaludku jsou 5-fluorouracil, cisplatina, mitomycin C, etoposid, adriamycin a metotrexat. Z novějších cytostatik prokazují protinádorový účinek taxany, irinotekan, kapecitabin a oxaliplatina.



Obr. 2.20. Postavení pooperační konkomitantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu karcinomu žaludku

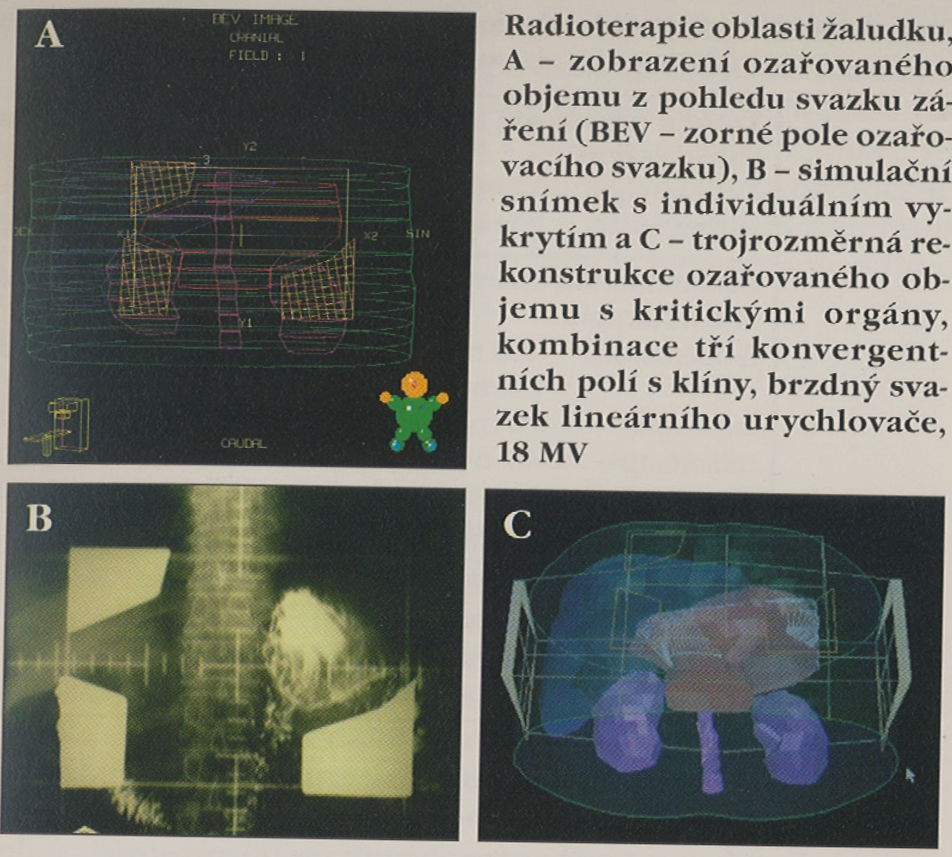
Paliativní radioterapie jako samostatná léčebná modalita se používá zejména u inoperabilního onemocnění při obstrukci nebo krvácení.

V současnosti je **konkomitantní chemoradioterapie** (obr. 2.20.) standardně doporučená pouze v adjuvanci, a to u »high risk« lokálně pokročilých adenokarcinomů žaludku a gastroezofageální junkce po kurativní R0 resekci (ASCO, 2000). Podle aktuálních NCCN guidelines (verze 1/2003) platí indikace chemoradioterapie pro tumory T2, T3, T4 nebo N+, M0 po kurativní resekci R0. Doporučení vychází ze závěrů studie **Intergroup study INT-0116 (SWOG 9008)**, která prokázala přínos této léčebné modality u pacientů s histologicky verifikovaným adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce, po kompletní resekci s histologicky potvrzenými negativními resekčními okraji ve stadiu IB až IV M0 (podle starší verze AJCC/1988). Adjuvantní chemoradioterapie byla zařazena do léčebného schématu mezi 20. a 41. dnem po resekci.

Zhodnocení výsledků studie:

- Z 556 adekvátně indikovaných pacientů bylo randomizováno 275 pacientů do ramene bez adjuvantní léčby a 281 do ramene s konkomitantní adjuvantní chemoradioterapií. Mezi oběma skupinami nebyl signifikantní rozdíl ve věku, pohlaví, rase, T a N stadiu, v souboru bylo zařazeno 85 % pacientů s histologicky pozitivními lymfatickými uzlinami.
- Toxicita režimu byla tolerovatelná: úmrtí na toxicitu bylo zaznamenáno v 1 % případů, toxicita 3. stupně byla přítomna ve 41 %, stupně 4 v 32 % případů. Toxicita 3.–4. stupně zahrnovala hematotoxicitu (v 54 %), gastrointestinální toxi-

Obr. 2.21.



Radioterapie oblasti žaludku, A – zobrazení ozařovaného objemu z pohledu svazku záření (BEV – zorné pole ozařovacího svazku), B – simulační snímek s individuálním vykrytím a C – trojrozměrná rekonstrukce ozařovaného objemu s kritickými orgány, kombinace tří konvergentních polí s klíny, brzdný svazek lineárního urychlovače, 18 MV

citu (ve 33 %), infekční komplikace (v 6 %) a neurologickou symptomatologii (ve 4%).

- Tato studie prokázala signifikantní zlepšení mediánu celkového přežití ve skupině s konkomitantní chemoradioterapií (42 měsíců versus 27 měsíců, tj. 15měsíční zlepšení při akceptovatelné toxicitě), medián času do relapsu byl 30 měsíců v léčené skupině versus 19 měsíců.
- Překvapivým vedlejším zjištěním bylo, že pouze u 10 % pacientů byla provedena doporučovaná D2 lymfadenektomie (průměrný počet 30 odstraněných lymfatických uzlin), v 36 % akceptovatelná D1 resekce (průměrný počet 15 odstraněných uzlin) a ve většině – v 54 % případů nestandardní D0 resekce (méně než 15 uzlin). Lymfadenektomie D1 – »limitovaná«, znamená odstranění perikardiálních a perigastrických uzlin, D2 – »extenzivní lymfadenektomie« – odstranění uzlin podél a. coeliaca, a. gastrica sin., a. splenica a a. hepatica, lymfadenektomie D3 představuje odstranění uzlin periportálních, retropankreatických a paraaortálních, jejichž postižení znamená již vzdálenou diseminaci onemocnění. V Japonsku, kde byla D klasifikace vytvořena, je minimálním požadavkem D2 disekce, v Evropě je minimálním požadavkem provedení D1 disekce uzlin.

Tab. 2.10. Návrh standardního léčebného schématu pro konkomitantní adjuvantní chemoradioterapii

1. série adjuvantní chemoterapie bolusovým režimem 5-Fu/FA (Mayo režim)	
5-fluorouracil	425 mg/m² i.v. bolus, den 1.–5.
leukovorin	20 mg/m² i.v. bolus, den 1.–5., interval 28 dnů
konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT) + 2., 3. série chemoterapie	
5-fluorouracil	400 mg/m² i.v. bolus, den 1.–4. (4krát), 29.–31. (3krát)
leukovorin	20 mg/m² i.v. bolus, den 1.–4. (4krát), 29.–31. (3krát)
radioterapie	45–54 Gy (5krát 1,8 Gy/týden), cílový objem: lůžko tumoru, regionální uzliny, 2 cm lem nad proximálním i distálním okrajem resekce
4.–5. série adjuvantní chemoterapie bolusovým režimem 5-Fu/FA (Mayo režim)	
5-fluorouracil	425 mg/m² i.v. bolus, den 1.–5.
leukovorin	20 mg/m² i.v. bolus, den 1.–5., interval 28 dnů

Adjuvantní konkomitantní chemoradioterapii může realizovat pouze pracoviště vybavené adekvátní plánovací technikou s možností trojrozměrného plánování a dostatečnými zkušenostmi. Je nutná spolupráce s chirurgy: vhodné označení anastomózy svorkou k plánování, nezbytné zdokonalování chirurgických postupů ve směru radikality operace, dostatečného počtu odebraných uzlin (není vyloučeno, že při stále diskutovaném širším zavedení radikálnějších uzlinových disekcí D2 bude posun v indikacích adjuvantní léčby). V průběhu konkomitantní léčby je nutné zajistit adekvátní výživu.

Cílovým objemem při radioterapii je lůžko nádoru, regionální lymfatické uzliny a minimální 2cm lem kolem okrajů resekátu. Jedná se většinou o nepravidelný tvar plánovacího objemu s nutností použití individuálních vykrývacích bloků nebo mnoholistového kolimačního systému (obr. 2.21.).

Problematická je indikace konkomitantní chemoradioterapie v případě negativních uzlin – u »tzv. pN0« – je nutno brát v úvahu, že podle aktuálních doporučení UICC a AJCC má být ke stanovení pN0 odstraněno a vyšetřeno minimálně 15 lymfatických uzlin. Vzhledem k tomu, že tato doporučení nejsou většinou v praxi dodržována, lze uvažovat o vysokém procentu podhodnocení klinického stadia.

Doporučené postupy NCCN, verze 1/2003, preferují konkomitantní chemoterapii Fu/FA s radioterapií v dávce 45 až 50,4 Gy i v případě pozitivních resekčních okrajů. Zároveň je

zkoumán přínos jiných kombinací konkomitantních chemoradioterapeutických režimů: např. na kongresu ASCO 2001 byla publikována studie adjuvantní chemoradioterapie u pacientů po resekci karcinomu žaludku a gastroezofageální junkce ve stadiu II–IV. Do studie bylo zařazeno 50 pacientů a předběžné výsledky jsou slibné pro rameno s adjuvantní radioterapií 45 Gy spolu se 4 sériemi konkomitantní chemoterapie 5-fluorouracil + cisplatina (tab. 2.10.).

Závěr

Konkomitantní chemoradioterapie v neoadjuvantní léčbě karcinomu žaludku zatím nepatří mezi standardní metody léčby. Probíhá v rámci klinických studií a její účinnost nebyla ještě prověřena kontrolovanou randomizovanou studií. Na kongresu americké onkologické společnosti (ASCO) v roce 2001 byla publikována pilotní studie neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie u resekabilního karcinomu žaludku: radioterapie 45 Gy s kontinuálním podáním 5-fluorouracilu s následnou resekcí a peroperační radioterapií. Předběžné výsledky jsou slibné. Rovněž tak nelze za standardní léčbu považovat **konkomitantní chemoradioterapii v paliativní léčbě** karcinomu žaludku. NCCN guidelines in oncology, verze 1/2003, ji uvádí jako jednu z možností v případě paliativní resekce s velkým reziduem a rovněž na zvážení jako jednu z možností pro pacienty s lokálně a regionálně pokročilým (M0) nádorem, u kterých je kontraindikována operace. Zde se ale už počítá s kompletním předoperačním stagingem k vyloučení vzdálené diseminace, včetně laparoskopie.

Konkomitantní adjuvantní chemoradioterapie by měla být na základě závěrů studie INT-0116 (SWOG 9008) zvažována u pacientů již jako standardní léčebná modalita po kompletní resekci adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce ve stadiu IB až IV (M0).

BRENNAN, MF., KARPEH, MS. *Surgery for gastric cancer: the American view.* Semin Oncol, 1996, 23, 3, p. 352–359.

CHOY, H., et al. *Chemoradiation in cancer therapy.* Totowa : Humana Press, 2003, 470 pp.

CUSCHIERI, A., FAYERS, P., et al. *Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial: the Surgical Cooperative Group.* Lancet, 1996, 347, 5, p. 995–999.

HALLISSEY, MT., DUNN, JA., et al. *The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up.* Lancet, 1994, 343, 6, p. 1309–1312.

HERMANS, J., BONENKAMP, JJ., et al. *Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials.* J Clin Oncol, 2001, 11, 8, p. 1441–1447.

Mac DONALD, JS., SMALEY, SR., et al. *Adjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the Stomach.* N Engl J Med, 2001, 345, 3, p. 725–730.

MORNEX, F., MAZERON, JJ., et al. *Concomitant chemoradiation: Current status and future.* Paris : Elsevier, 1999, 280 pp.

PETERA, J., DVOŘÁK, J., et al. *Chemoradioterapie v neoadjuvantní léčbě karcinomu žaludku.* Klin Onkol, 2002, 15, 6, s. 216–218.

ROTMAN, M., AZIZ, H., et al. Chemotherapy and irradiation. In PEREZ, CA., BRADY, LW. (Eds), *Principles & Practice of Radiation Oncology.* 3rd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997, p. 705–720.

ZHANG, ZX., GU, XZ., et al. *Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC): report on 370 patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42, 5, p. 929–934.

2.1.6. Postavení chemoradioterapie v léčbě nádorů žlučových cest a jater

Incidence karcinomů žlučníku je relativně vysoká. V České republice bylo v roce 1998 hlášeno 181 nově vzniklých onemocnění u mužů a 543 u žen. V současné době je kurativní resekce standardní léčebnou metodou, avšak pouze 25 % případů je radikálně operováno. I tak hrozí riziko lokální recidivy onemocnění v oblasti lůžka tumoru nebo v regionálních lymfatických uzlinách. Nejdůležitějším prognostickým faktorem je šíření nádoru přes stěnu orgánu. Indikace chirurgického výkonu závisí na celkovém stavu pacienta a pokročilosti onemocnění. V případě známek obstrukčního ikteru je nejdůležitější provedení derivace žlučových cest.

Karcinom extrahepatálních žlučových cest se vyskytuje stejně často u mužů i žen. Predilekční lokalizací pro vznik karcinomu je proximální úsek v oblasti porta hepatis. Tyto nádory se označují jako Klatskinovy. Stejně jako u karcinomů žlučníku je základní léčebnou metodou kurativní resekce, nicméně asi u 90 % pacientů je onemocnění diagnostikováno v pokročilém inoperabilním stadiu. V současné době se používají agresivnější chirurgické postupy u resekabilních onemocnění, ale u nádorů inoperabilních jsou léčebné možnosti značně omezené.

Karcinomy Vaterovy papily (ampulární karcinomy) jsou poměrně vzácné, tvoří asi 1 % všech nádorů gastrointestinálního ústrojí. Standardní terapie je opět chirurgická.

Vzhledem k vysoké incidenci lokálních recidiv u výše jmenovaných maligních nemocí by adjuvantní radioterapie mohla být přínosem. Ovšem těsná blízkost radiosenzitivních tkání a struktur je limitujícím faktorem pro aplikaci přiměřené dávky záření. Výše aplikované dávky záření se však zdá být důležitým faktorem pro lokální kontrolu onemocnění. Proto se v rámci klinických studií kombinuje konformní radioterapie s radiosenzibilizujícími cytostatiky, nejčastěji s kontinuální infúzí 5-fluorouracilu.

Konkomitantní chemoradioterapie byla v řadě prací využita i v léčbě neresekabilního nebo reziduálního onemocnění. Jednoleté a tříleté přežití pacientů bylo signifikantně lepší než při použití samostatné radioterapie.

Možnou cestou ve zlepšení lokální kontroly onemocnění může být kombinace zevní radioterapie s brachyterapií nebo intraoperační radioterapií potencovanou novými radiosenzibilizátory. Použití samostatné intraluminární brachyterapie nebo v kombinaci se zevní radioterapií je vhodnou paliativní léčbou.

Chemoradioterapie je zkoušena v paliativní terapii jaterních metastáz v rámci klinických studií, zvláště v případě diseminovaného kolorektálního karcinomu. Dále u lokálně inoperabilního cholangiokarcinomu. Základním cytostatikem je 5-fluorouracil (kontinuální podání). Ryze experimentálním způsobem chemoradioterapie je intraarteriální podání cytostika do jater (FUdR – t.č. u nás není registrován) a jejich ozáření. Výsledky konkomitantní chemoradioterapie v těchto případech neukazují výraznější zlepšení proti jiným paliativním způsobům léčby. Naopak se zvyšuje toxicita léčby.

ALDEN, ME., MOHIUDDIN, M. *The impact of radiation dose in combined external beam and intraluminal Ir-192 for bile duct cancer.* Int J Radiat Biol Oncol Phys, 1994, 28, 4, p. 945–951.

CRANE, CHH., MACDONALD, KO., et al. *Limitations of conventional doses of chemoradiation for unresectable biliary cancer.* Int J Radiat Biol Oncol Phys, 2002, 53, 4, p. 969–974.

DeVITA, VT., Jr., HELLMAN, S., et al. *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 5th ed. Philadephia : Lippincott-Raven, 1997, p. 3087–3091.

FOO, ML., GUNDERSON, LL., et al. *External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma.* Int J Radiat Biol Oncol Phys, 1997, 39, 4, p. 929–935.

21. Karásek, P., Skácel, T., Kocáková, I., Bednařík, O., Petruželka, L., Melichar, B., Bustová, I., Spurný, V., Trason, T. Gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer : a prospective observational study. Expert opinion on pharmacotherapy, 2003, vol. 4, no. 4, p. 581-586.

Expert Opinion

1. Introduction
2. Methods
3. Results
4. Discussion
5. Expert opinion

Ashley Publications
www.ashley-pub.com

Gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a prospective observational study

Petr Karasek†, Tomas Skacel, Ilona Kocakova, Otakar Bednarik, Lubos Petruzelka, Bohuslav Melichar, Ivana Bustova, Vladimir Spurny & Tomas Trason
Masaryk Memorial Cancer Institute, 656 53 Brno, Lut kopec 7, Czech Republic

Pancreatic cancer has one of the worst prognosis of any malignant disease. Systemic therapy is often administered because the disease is usually detected at advanced stages. Gemcitabine (Gemzar™, Eli Lilly & Co.) has proven activity in the treatment of pancreatic cancer. Gemcitabine 1000 mg/m² was given on days 1, 8 and 15, every 4 weeks. A total of 100 chemonaive patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer were enrolled; 32 and 68% had stage III and IV disease, respectively. The average number of administered cycles was 3.5 (range: 1 – 12). The overall response rate was 13%, with 13 partial responders. The median time to progression was 13.5 weeks (range: 3 – 56; 95% CI = 12 – 14). The median survival was 32 weeks (range: 4 – 104; 95% CI = 27 – 36). Clinical benefit response was acheived for 26 patients (26%). Grade 3/4 haematological toxicities occurred infrequently (anaemia: 5%; neutropenia: 8% and thrombocytopenia: 3% of patients). Grade 3/4 non-haematological toxicities were not observed. There were no treatment-related deaths. Gemcitabine treatment of patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer is effective and well-tolerated.

Keywords: gemcitabine, monotherapy, observational study, pancreatic cancer

Expert Opin. Pharmacother. (2003) 4(4):581-586

1. Introduction

Pancreatic cancer is the fourth most common cancer in the Czech Republic with an incidence of 15.5 per 100,000 inhabitants per year [1]. It is among the most aggressive cancers, as the incidence is almost the same as the mortality. Patient survival depends on the extent of disease and performance status at diagnosis. The extent of the disease is categorised as resectable, locally advanced or metastatic. Patients who undergo surgical resection for localised non-metastatic adenocarcinoma of the pancreatic head have a median survival of 15 – 24 months and a long-term survival rate of ~ 15 – 20% [5]. However, disease recurrence following a potentially curative pancreaticoduodenectomy remains common, occuring in up to 85%. Patients with locally advanced, non-metastatic disease have a median survival of 6 – 10 months. The treatment of choice for that group of patients is chemoradiation. Patients with metastatic disease have a short survival of 3 – 6 months, the length of which depends on the extent of disease and performance status. This group of patients is treated with palliative chemotherapy. Late diagnosis, chemoresistance and radioresistance of pancreatic adenocarcinoma are the main reasons for the poor therapeutic results [4].

Moreover, as most patients present with locoregional or distant metastases, effective systemic treatment is clearly needed.

2003 © Ashley Publications Ltd ISSN 1465-6566

For many decades, the only drug showing some activity against pancreatic cancer was 5-fluorouracil (5-FU) [6]. In the 1990s, gemcitabine (Gemzar™, Eli Lilly & Co.), a nucleotide antimetabolite, was introduced into clinical practice. This drug exhibits a broad spectrum of activity including non-small cell lung cancer [7] and urothelial carcinoma [8]. In pancreatic cancer, the drug has been tested in several Phase II studies and gemcitabine has achieved objective response rates of 6 – 11% and a median survival of ~ 6 months [9-11]. The clinical benefit response, defined as the alleviation of cancer-related symptoms, has been observed in ~ 25% of patients [12,13].

The results of Phase II studies have been confirmed in randomised, Phase III clinical settings. Burris *et al.* [12] compared gemcitabine with weekly 5-FU in 126 chemonaive patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Gemcitabine was favoured over 5-FU ($p < 0.001$) for the overall response rate (5.4%), median survival (5.6 versus 4.4 months, respectively), progression-free survival (2.3 versus 0.9 months, respectively) and 1-year survival rate (18 versus 2%, respectively), as did the clinical benefit response, particularly pain relief (24 versus 5%, respectively, $p < 0.001$), which lasted a median of 18 weeks in the gemcitabine arm. Klein *et al.* [14] recently published another study comparing gemcitabine alone with 5-FU plus leucovorin. Consistent with the previous study, median survival (5.7 versus 4.3 months; $p < 0.05$) and clinical benefit response (48 versus 19%; $p < 0.001$) indicated a significantly better outcome for patients treated with gemcitabine.

On the basis of these results, gemcitabine is considered a standard therapy for locally advanced or metastatic pancreatic cancer in many countries around the globe. In this prospective observational study, the primary objective was to confirm the overall response rate of gemcitabine in a predetermined patient population. Secondary end points included the evaluation of time to disease progression, median survival, clinical benefit response and toxicity.

2. Methods

Patients were administered gemcitabine 1000 mg/m^2 on days 1, 8 and 15, over a 30 min infusion, every 4 weeks. All data (i.e., the clinical course of the disease, efficacy and toxicity) were collected through centrally reviewed questionnaires.

Patients with histologically or cytologically confirmed locally advanced (stage III, T1 – T4, N) or metastatic (stage IV, T1 – T4, N0 – N1, M1) pancreatic cancer and not amenable to curative surgical resection were also enrolled into this study. Tumour lesions were required to be bidimensionally measurable at a minimum size of 1 cm × 1 cm. Patients who had received previous chemotherapy were not eligible. Patients who had received prior irradiation could be included if the irradiated area was not the only source of measurable disease. Patients were required to have a Karnofsky performance status ≥ 60, an estimated life expectancy of at least 12 weeks and be > 18 years of age. Patients should have adequate peripheral blood counts (WBC ≥ 3.5 x 10^9/l; neutrophils > 1.5 x 10^9/l; platelet count ≥ 100 x 10^9/l), renal (serum creatinine concentration ≤ 1.5 mg/dl) and liver function tests (bilirubin ≤ 2 times the upper limits of normal and ALT/AST < 3 times the upper limits of normal) as well as other organ functions.

Tumour response was measured via a computed tomography scan and physical examination that was evaluated according to the World Health Organization (WHO) criteria, every other treatment cycle. Complete remission was defined as complete disappearance of the tumour documented with two measurements at least 4 weeks apart. Partial remission was indicated if tumour size decreased by > 50%, with two measurements at least 4 weeks apart. Stable disease was defined as a decrease of ≤ 50%, and an increase of ≤ 25%, in the sum of the products of two perpendicular diameters of one or more measurable lesions. Progressive disease was defined as an increase of > 25% in the sum of products of the major diameters of all measurable lesions, or the appearance of new lesions. The overall response rate was calculated as the percentage of the patients with complete or partial responses.

A patient had to have at least two courses of chemotherapy to be considered evaluable for response according to the WHO criteria. Clinical benefit response assessment was based on measurements of pain intensity (assessed daily on a linear analogue scale), analgesic consumption (assessed by analgesic consumption in morphine sulfate equivalents), Karnofsky performance status (assessed weekly) and body weight. A positive clinical benefit response was indicated if an improvement in at least one of these measurements was sustained for at least 4 weeks without a worsening of any other measurement [12]. The toxicity profile was evaluated after every treatment cycle according to the WHO toxicity scale. In the case of WHO Grade 2 platelets, platelet toxicity and Grade 3 leukocyte toxicity, the dose of gemcitabine was reduced by 25%. In case of non-haematological Grade 3 toxicity (except nausea, emesis and alopecia) gemcitabine was reduced by 25% or omitted. Patients who did not recover within 4 weeks, were discontinued from the study.

Time to progression was defined as the date from the first gemcitabine infusion to the date of documented progression or death. Overall survival was from the date of the histologically confirmed diagnosis to the date of death from any cause. Kaplan–Meier estimates were used to assess overall survival time. Statistical analyses were performed using Statistical Application Software.

3. Results

Between 1997 and 1999, 100 patients (65 males and 35 females) with locally advanced or metastatic pancreatic cancer were enrolled into the study. The median age was 59 years (range: 35 – 75). The average number of administered treatment cycles was 3.5 (range: 1 – 12). At the beginning of the treatment, 95% of the patients were symptomatic. Stage III and

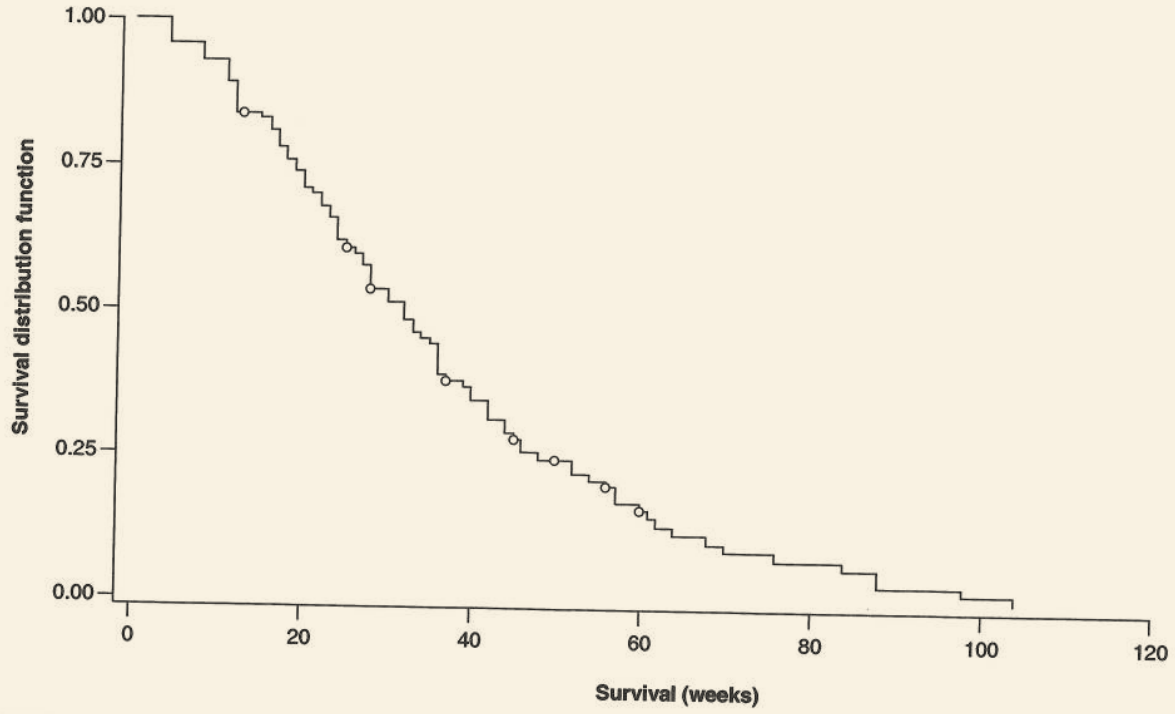


Figure 1. Survival of all patients treated with gemcitabine monotherapy.

IV disease was diagnosed in 32 and 68% of patients, respectively. A breakdown of patients by the Karnofsky performance status was: < 80, in 29 patients and > 80 in 7 1patients. Metastases were associated with 1 organ in 51 patients (liver in 39 patients, lung in 3 patients and retroperitoneum in 9 patients), 2 organs in 16 patients (liver/lung in 4 patients, liver/retroperitoneum in 9 patients, liver/spleen in 2 patients and liver/bone metastasis in 1 patient) and 3 organs in 1 patient (liver, lung and peripheral lymphaticnodes).

A total of 98 patients were evaluated for response. Complete objective response was not observed but 13 patients achieved a partial response, with an overall response rate of 13%. Disease stabilisation was documented in 48% of patients, whereas 39% progressed. Patient follow-up was for 18 months. The median time to progression for all patients was 13.5 weeks (range: 3 – 56; 95% CI = 12 – 14). The median survival for all patients was 32 weeks (range: 4 – 104 weeks; 95% CI = 27 – 36; **Figure 1**), for patients with stage III disease, survival was 52 weeks and for patients with metastatic disease (stage IV) it was 25 weeks. Nine patients were censored.

Median survival for responders was 57 weeks (range: 30 – 104; 95% CI = 40 – 62) versus 28 weeks in non-responders, defined as patients with stable disease (SD) and progressive disease (PD) (range: 4 – 98 weeks; 95% CI= 24 – 33; **Figure 2**). This difference was statistically significant (log-rank, p = 0.007). A clinical benefit response rate was achieved in 26% of patients.

Haematological toxicities were mild and infrequent. Grade 3/4 toxicities included anaemia in 5% of patients, neutropenia in 8% of patients and thrombocytopenia in 3% of patients. Non-haematological toxicities were infrequent, with no Grade 3/4 toxicities reported. There were no treatment-related deaths.

4. Discussion

Cancer of the exocrine pancreas is a disease with generally unsatisfactory outcomes [15]. It is diagnosed predominantly at advanced stages caused by early systemic metastasis and the late onset of subjective symptoms. Deterioration of exocrine and endocrine functions contributes to the patient's poor performance status.

Until the 1990s, symptomatic or palliative therapy was considered the standard treatment for patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Palliative treatment is still often the only remaining option in the management of this disease. However, outcomes have improved over the last decade because of overall patient management, including chemotherapy, surgery and imaging techniques. Many new cytotoxic agents (e.g., gemcitabine, docetaxel, capecitabine, paclitaxel, irinotecan and rubitecan) have been tested. So far, only gemcitabine has demonstrated its superiority in Phase III, randomised clinical trials [12,14]. Gemcitabine is superior to 5-FU in terms of overall response rate, time to disease progression, median survival and clinical benefit response.

Safety and efficacy results of our study are consistent with those found in published literature. The subanalysis of survival data indicates that preselection of responding patients to

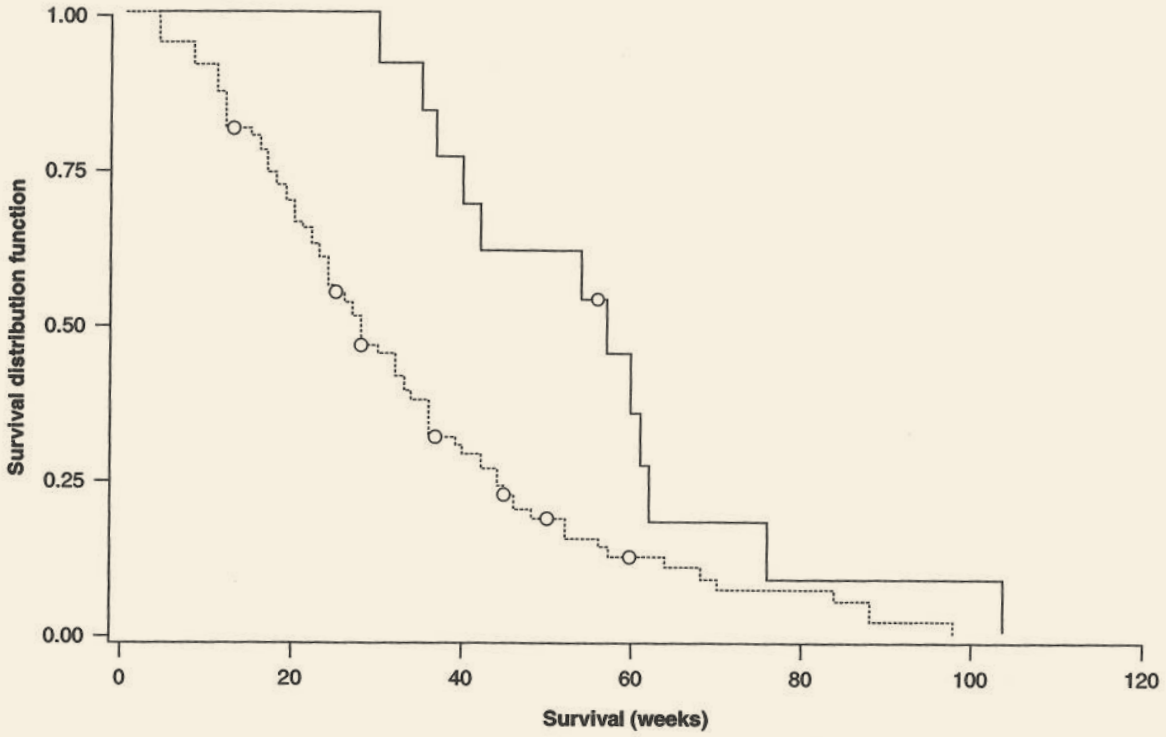


Figure 2. Survival of patients responding to gemcitabine therapy (solid) versus non-responders (dashed) (log-rank p = 0.007) treated with gemcitabine monotherapy.

gemcitabine therapy may significantly improve outcome compared to non-responders. As resistance to chemotherapy seems to be mediated by alterations in the pathways of apoptosis, elucidation of these mechanisms will help eliminate continued administration of ineffective therapy and perhaps will identify alternative therapeutic modes [16,28].

Gemcitabine was well-tolerated and we observed marked symptomatic relief in patients whose performance status significantly improved (26% of patients achieved clinical benefit response). Significant (Grade 3/4) non-haematological toxicities such as gastrointestinal toxicity, flu-like syndrome, a rash or oedema did not occur, and Grade 3/4 hematological toxicities were infrequent and of short duration. This favourable toxicity profile makes gemcitabine an attractive option for combination therapy.

Recent developments in molecular biology and genetics have identified new opportunities for the treatment of cancer. During the last decade, various biological response modulators (monoclonal antibodies, cetuximab, trastuzumab, matrix metalloproteinase and farnesyltransferase inhibitors) have emerged. These agents target specific molecular structures and pathways in malignant cells that are involved in the process of apoptosis, invasion and metastases. Initially, these new targeted compounds were compared with conventional cytostatics. A negative result of a Phase III, randomised trial that compared the matrix metalloproteinase inhibitor marimastat, with gemcitabine led to the change in the development strategy of marimastat [15]. Current ongoing Phase III clinical trials are comparing the combination of standard plus targeted therapy with standard therapy alone (gemcitabine-based treatment). However, the results of recently completed Phase III study with gemcitabine with or without farnesyltransferase inhibitor were negative [17] and new results of other ongoing trials are eagerly awaited [18,19].

In the last couple of years, gemcitabine-based combinations have been tested in many Phase II clinical trials. The majority of these trials have combined gemcitabine with recent, as well as conventional, cytotoxic agents or targeted therapy. Frequently studied combinations are summarised in **Table 1**. So far, the most promising combinations in pancreatic cancer treatments seem to be gemcitabine plus cisplatin or 5-FU. The gemcitabine and cisplatin combination has yielded response rates of 11 – 36%, a median survival time of 8 months and a clinical benefit response of 40% [20,21]. Similar results were observed with gemcitabine and 5-FU in which response rates of 19 – 40%, a median survival time of 8 – 9 months and a clinical benefit response of 40 – 50% were achieved [22,23]. Although these results are encouraging, they have yet to be confirmed by Phase III clinical data.

To conclude, our prospective, observational clinical study demonstrated that gemcitabine is a safe and effective drug for the treatment of patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Our results outlined that preselection of responsive patients may improve outcome. Gemcitabine is considered a good partner for multimodality

Table 1. New gemcitabine-based regimens applied in Phase II or III studies in pancreatic cancer.

Study	Combination	No. of patients	Ref.
Cascinu *et al.*	Gemcitabine 1000 mg/m² days 1,8,15; every 28 days and 5-FU 600 mg/m² bolus days 1,8,15; every 28 days	54	[24]
Heinemann *et al.*	Gemcitabine 1000 mg/m² days 1,8,15; every 28 days and cisplatin 50 mg/m² days 1,15; every 28 days	41	[20]
Clark *et al.*	Gemcitabine 1000 mg/m² days 1,8; every 21 days and docetaxel 70 mg/m² day 8; every 21 days	27	[25]
Abbruzzese *et al.*	Gemcitabine 1000 mg/m² weekly for 7 weeks, followed by 1 week rest, then 3 times weekly, every 4 weeks and cetuximab 400 mg/m² loading dose, then 250 mg/m²/week	41	[26]
Safran *et al.*	Gemcitabine 1000 mg/m² every week and trastuzumab 4 mg/kg/week loading dose then 2 mg/kg/week	19	[27]
Bramhall *et al.*	Marimastat 5 mg versus 10 mg versus 25 mg b.i.d. versus gemcitabine 1000 mg/m² for 7 weeks, then 3 times every 4 weeks	277	[2]
van Cutsem *et al.*	Gemcitabine 1000 mg/m² weekly for 7 weeks, followed by 1 week rest, then 3 times every 4 weeks and R115777 (farnesyltransferase inhibitor) 200 mg b.i.d. p.o. continuously	688	[17]

5-FU: 5-Fluorouracil.

treatment that combines cytotoxic agents with new biological response modulators.

5. Expert opinion

A number of pathophysiological abnormalities characterise locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Many metastatic patients present to the medical oncologists or surgeons with different stages of debilitation and pain. For those patients, aggressive systemic chemotherapy is unlikely to result in significant improvements in quality of life or survival, and the toxic effects of chemotherapy usually create additional complications. Management with active and well-tolerated single-agent chemotherapy, coupled with supportive care, is currntly the standard of treatment. So far, the most commonly used drug in Europe, the US and in many other parts of the world is gemcitabine.

Despite the improvement of quality of life and marginal improvement of survival achieved with gemcitabine, the outcome for pancreatic cancer patients remains unsatisfactory and new agents together with new treatment modalities are warranted.

A number of genetic alterations accompanies locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Multiple genes mutations were identified; mutations of oncogenes *K-RAS*, *AKT2* and *MYB*, as well as mutations of suppressor genes *p53*, *p16IKN4a*, *DPC4/SMAD4* and *BRCA2* were found. We believe that better understanding of pancreatic tumour biology, including the knowledge of consequences related to gene alterations, may bring a solution to the treatment of this deadly disease. Probably the combination of active, well-tolerated chemotherapeutic agents with a cocktail of targeted agents will bring further improvement to both the outcome and quality of life of pancreatic cancer patients.

Bibliography

1. *Neoplasms 1998 - Cancer Incidence 1998 in the Czech Republic.* Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic (Ustav zdravotnickych informaci a statistiky Ceske republiky). Prague (2001):58.
2. BRAMHALL SR, ROSEMURGY A, BROWN PD, BOWRY C, BUCKELS JA: Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* (2001) 19:3447-3455.
3. HALL PA, LEMOINE NR: Models of pancreatic cancer. *Cancer Surv.* (1993) 16:135-155.
4. HAHN SA, SCHMIEGEL WH: Recent discoveries in cancer genetics of exocrine pancreatic neoplasia. *Digestion* (1998) 59:493-501.
5. YEO CJ, CAMERON JL, LILLEMOE KD *et al.*: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann. Surg.* (1995) 221:721-733.
6. DECAPRIO JA, MAYER RJ, GONIN R, ARBUCK SG: Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: results of a Phase II trial. *J. Clin. Oncol.* (1991) 9:2128-2133.
7. GEORGOULIAS V, PAPADAKIS E, ALEXOPOULOS A *et al.*: Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* (2001) 357:1478-1484.
8. VON DER MAASE H, ANDERSEN L, CRINO L, WEINKNECHT S, DOGLIOTTI L: Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a Phase II clinical trial. *Ann. Oncol.* (1999) 10:1461-1465.

9. ROTHENBERG ML, MOORE MJ, CRIPPS MC *et al.*: A Phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann. Oncol.* (1996) 7:347-353.
10. CARMICHAEL J, FINK U, RUSSELL RC *et al.*: Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* (1996) 73:101-105.
11. STORNIOLO AM, ENAS NH, BROWN CA, VOI M, ROTHENBERG ML, SCHILSKY R: An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* (1999) 85:1261-1268.
12. BURRIS HA, MOORE MJ, ANDERSEN J *et al.*: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* (1997) 15:2403-2413.
13. ANDERSEN JS, BURRIS HA, CASPER E *et al.*: Development of a new system for assessing clinical benefit for patients with advanced pancreatic cancer. *Proceedings of the 30th Annual Meeting for the American Society of Clinical Oncology,* Dallas, USA (1994):A1600.
14. KLEIN B, SADIKOV E, MISHAELI M, LEVIN I, FIGER A: Comparison of 5-FU and leucovorin to gemcitabine in the treatment of pancreatic cancer. *Oncol. Rep.* (2000) 7:875-877.
15. BRAMHALL SR, ALLUM WH, JONES AG, ALLWOOD A, CUMMINS C, NEOPTOLEMOS JP: Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br. J. Surg.* (1995) 82:111-115.
16. KARASEK P, NENUTIL R, VOJTESEK B, VYZULA R: The response of advanced pancreatic cancer (APC) to gemcitabine monochemotherapy in relation to the expression of proliferation markers, oncogenes Her-2, Bcl-2, C-myc and p53 antioncogene. A retrospective clinico-pathological study. *Proceedings of the 11th European Cancer Conference,* Lisbon, Portugal (2001):S120.
17. VAN CUTSEM E, KARASEK P, OETTLE H *et al.*: Phase III trial comparing gemcitabine + R115777 (Zarnestra) versus gemcitabine + placebo in advanced pancreatic cancer (PC). *Proceedings of the 38th Annual Meeting for the American Society of Clinical Oncology,* Orlando, USA (2002):130a.
18. ROWINSKY EK, WINDLE JJ, VON HOFF DD: Ras protein farnesyltransferase: a strategic target for anticancer therapeutic development. *J. Clin. Oncol.* (1999) 17:3631-3652.
19. KIMURA W, ZHAO B, FUTAKAWA N, MUTO T, MAKUUCHI M: Significance of K-ras codon 12 point mutation in pancreatic juice in the diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology* (1999) 46:532-539.
20. HEINEMANN V, WILKE H, MERGENTHALER HG *et al.*: Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Ann. Oncol.* (2000) 11:1399-1403.
21. COLUCCI G, RICCARDI F, GIULIANI F *et al.*: Randomized trial of gemcitabine (GEM) alone or with cisplatin (CDDP) in the treatment of advanced pancreatic cancer (APC): a Phase II multicenter study of the Southern Italy Oncology Group. *Proceedings of the 35th Annual Meeting for the American Society of Clinical Oncology,* Atlanta, USA (1999):250a.
22. LOUVET C, HAMMEL P, ANDRE T *et al.*: Multicenter Phase II study in advanced pancreatic adenocarcinoma patients treated with a combination of leucovorin, 5FU bolus and infusion, and gemcitabine (FOLFUGEM Regimen). *Proceedings of the 35th Annual Meeting for the American Society of Clinical Oncology,* Atlanta, USA (1999):275a.
23. MOUSSEAU M, REBISCHUNG C, GARNIER C *et al.*: Phase I/II study in advanced pancreatic adenocarcinoma (APA) and carcinoma of unknown primary (CUP): a combination of leucovorin (LV), 5-FU bolus and infusion, gemcitabine (GEM) and oxaliplatin (LOHP) (FOLFU GEMOX regimen). *Proceedings of the 36th Annual Meeting for the American Society of Clinical Oncology,* New Orleans, USA (2000):233a.
24. CASCINU S, SILVA RR, BARNI S *et al.*: A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br. J. Cancer* (1999) 80:1595-1598.
25. CLARK JW, RYAN DP, KULKE MH *et al.*: Phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic cancer. *Proceedings of the 36th Annual Meeting for the American Society of Clinical Oncology,* New Orleans, USA (2000):313a.
26. ABBRUZZESE JL, ROSENBERG A, XIONG Q *et al.*: Phase II Study of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody cetuximab (IMC-C225) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Proceedings of the 37th Annual Meeting for the American Society of Clinical Oncology,* San Francisco, USA (2001):130a.
27. SAFRAN H, RAMANATHAN RK, SCHWARTZ J *et al.*: Herceptin and gemcitabine for metastatic pancreatic cancers that overexpress HER-2/neu. *Proceedings of the 37th Annual Meeting for the American Society of Clinical Oncology.* San Francisco, USA (2001):130a.
28. BOLD RJ, CHANDRA J, MCCONKEY DJ: Gemcitabine-induced programmed cell death (apoptosis) of human pancreatic carcinoma is determined by Bcl-2 content. *Ann. Surg. Oncol.* (1999) 6(3):279-285.

Affiliation

Petr Karasek MD[†1], Tomas Skacel MD[2], Ilona Kocakova MD[1], Otakar Bednarik MD[1], Lubos Petruzelka MD, PhD[3], Bohuslav Melichar MD, PhD[4], Ivana Bustova MD[5], Vladimir Spurny MD[6] & Tomas Trason MD[2]

[†]Author for correspondence

[1]Masaryk Memorial Cancer Institute Brno, Oncology Department, 656 53 Brno, Zluty kopec 7, Czech Republic
Tel: +420 54313 2450;
Fax: +420 54313 2455;
E-mail: karasek@mou.cz

[2]Out-patient Oncology Department Medicoop Kromeriz

[3]General Teaching Hospital Prague, Oncology Department

[4]University Hospital Hradec Kralove, Department of Oncology and Radiotherapy

[5]General Hospital Ceske Budejovice, Department of Oncology and Radiotherapy

[6]St Anns University Hospital Brno Oncology Department

22. Šlampa, P., Kocáková, I., Šefr, R., Horová, H., Kocák, I., Čoupek, P., Chrenko, V., Špelda, S. Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma with concomitant radiotherapy and oral capecitabine. Journal of B.U.O.N., 2004, vol.9, no.1, p.33-40.

Journal of B.U.O.N.

OFFICIAL JOURNAL OF THE BALKAN UNION OF ONCOLOGY



Odborná knihovna MOÚ

Volume 15, No 2 April - June 2010 ISSN 1107-0625

Journal of BUON 9: 33-40, 2004
© 2004 *Zerbinis Medical Publications. Printed in Greece*

ORIGINAL ARTICLE

Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma with concomitant radiotherapy and oral capecitabine

P. Šlampa[1], I. Kocáková[2], R. Šefr[3], H. Horová[1], I. Kocák[2], P. Čoupek[1], V. Chrenko[3], S. Špelda[2]

[1]Department of Radiation Oncology, [2]Department of Clinical Oncology, [3]Department of Surgery, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Summary

Purpose: *Concomitant chemoradiotherapy prior to surgery of locally advanced rectal carcinoma (clinical T3-4, and/or N+) might improve the therapeutic results. We report on our clinical experience with 34 patients receiving concurrent preoperative radiotherapy and capecitabine.*

Patients and methods: *Between September 2001 and March 2003, 34 patients with a median age of 62 years (range 18-75 years) were treated for adenocarcinoma of the rectum. Capecitabine was administered orally at a dose of 825 mg/m² twice-daily concomitantly every day during pelvic irradiation. The planned total dose of radiotherapy was 50.4 Gy, given with daily fractions of 1.8Gy, 5 days a week, over a period of about 5.5 weeks. Large pelvic dose (PTV-1) was 45.0 Gy/25 fractions in 5 weeks. Higher dose up to 50.4 Gy in further 3 fractions was given using boost fields (PTV-2). Radiotherapy was performed with high-energy photon beam (18 MV) linear accelerator using 3-dimensional (3D) treatment planning for 3 or 4 fields technique.*

Results: *Toxicity was low: grade (G) 3 local dermatitis in 2 (6%), G3 diarrhea in 3 (9%) and G3 leucopenia in 1 (3%) patients. However, 2(6%) patients required drug dose reduction by 80%. Sphincter-sparing surgery was possible in 25 (76.5%) patients while 9 (26%) patients had radical surgery with removal of all macroscopic disease. Tumor mass downstaging by TNM criteria has been achieved in all of the treated patients. Pathological (p) complete response (CR) was verified in 7 (21%) patients and minimal microscopic residual cancer was found in 6 (17%) patients, for a total of 13 (38%) patients with substantial disease remission.*

Conclusion: *Preoperative concomitant radiotherapy and oral capecitabine chemotherapy for locally advanced rectal adenocarcinoma appears to be an effective and safe therapeutic choice, improving the chance for rectal-sparing surgery. The follow-up time is rather short to evaluate time to progression and survival.*

Key words: capecitabine, chemoradiation, downstaging, preoperative radiotherapy, radiosensitization, rectal cancer

Introduction

Colorectal carcinoma is one of the most common malignant diseases [1]. Its incidence in the Czech Republic amounts to approximately 25.6 per 100,000 men and 14.5 per 100,000 women, which is the highest in worldwide statistics. Seven percent of all cancer deaths are due to rectal adenocarcinoma. The prognosis of this disease is dependent on the stage at the time of diagnosis, being more severe in cases with distal rectal cancer.

Rectal cancer occurs in the region of bowel below the peritoneal reflection, including approximately 15 cm of intestine above the anal verge. The risk of local recurrence is related to the disease extension beyond the rectal wall and the involvement of lymph nodes. Locoregional failure occurs in 20-50% of patients with transmural or node-positive cancers [2-6]. Recently, it has been shown that preoperative radiotherapy reduces local recurrences and improves over-

Received 08-12-2003; Accepted 29-12-2003

Author and address for correspondence:

Pavel Šlampa, MD
Department of Radiation Oncology
Masarykuv Onkologicky Istav
Sluty Kopec 7
656 53 Brno
Czech Republic
E-mail:slampa@mou.cz

all survival, and a benefit regarding locoregional control was demonstrated even in cases with suboptimal surgery [7-9].

Considering the high risk of a local relapse, postoperative adjuvant chemoradiotherapy has become a standard recommendation for the therapy of locally advanced tumors (T3-4). This approach leads to a reduction of risk of local relapses, distant dissemination and to improvement of 5-year survival. Randomized studies proved that using preoperative radiotherapy for locally advanced rectal adenocarcinomas (T3-4,N1-3) enables better local disease control but also lower toxicity (myelotoxicity, skin toxicity) compared with postoperative radiotherapy. Major study groups have shown that adjuvant and neoadjuvant chemoradiotherapy, based on radiosensitization by 5-fluorouracil (5-FU) offer a clear benefit in relation with tumor control and survival [10].

In patients with primary, locally advanced or unresectable disease, preoperative chemoradiation increases the resectability rate and provides downstaging of the tumor with 10-30% pCR. About 60-90% of the preoperatively treated patients are able to undergo surgery with curative intent. Nevertheless, the local failure rate in patients with histologically negative surgical margins is still 10-30%. Lately, attention has been drawn to a strategy of concomitant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. The potential advantage of this approach is the different mechanism of action of chemotherapy and radiation on a heterogeneous tumor population. The interaction of concurrent radiation and the appropriate cytotoxic drugs increases the therapeutic index compared with sequential administration of the two modalities. Therefore, tumor reduction after neoadjuvant therapy can prevent mutilating abdominoperineal rectal resection [11-14].

Preoperative radiation treatment with concomitant intravenous (i.v.) infusion of 5-FU is known to be effective in shrinking and downstaging of tumors. However, i.v. chemotherapy has often been limited by its toxicity and poor patients´ compliance.

Capecitabine is a rationally designed oral tumor-activated and tumor-selective fluoropyrimidine carbamate, with the aim of preferential conversion to 5-FU at the tumor site by exploiting the higher levels of thymidine phosphorylase (TP) found in tumor tissues compared to normal tissues. It is one of a series of 5´-deoxy-5-fluorocytidine (5´-DFCR) derivatives, which were synthesized with the objective of having them converted to 5-FU via 5´-DFUR under the action of liver carboxylesterase, and then cytidine deaminase present in the liver or tumor tissue and then to 5-FU by TP which is also found in the gastrointestinal tract [15,16].

Therefore, concomitant chemoradiotherapy with capecitabine theoretically represents a much more practical alternative than the so far used radiosensitizer 5-FU [17,18].

Patients and methods

Combination of capecitabine with standard preoperative radiotherapy of the pelvis were administered to patients with locally advanced rectal carcinoma without distant dissemination. From September 2001 to March 2003 34 patients were prospectively included in this study which was approved by the Ethics Committee of Masaryk Memorial Cancer Institute.

Study objectives

The primary objective of the study was to determine the pCR rate in patients treated preoperatively with capecitabine and standard-technique radiotherapy of the pelvic region after optimal surgery.

Secondary objectives were the evaluation of the effectiveness of the combined modality treatment (tumor response) and the evaluation of toxicity.

Eligibility criteria and diagnostic work-up

Locally advanced rectal cancer was defined as tumor extension through the bowel wall and/or with perirectal nodal involment without evidence of distant metastases. Eligibility criteria included histology of adenocarcinoma; clinical stage T3-T4 or N1-N3 according to the TNM 1997 staging system; fixed inoperable tumor; age 18-75 years; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score 0-2; no prior malignancy other than nonmelanoma skin or *in situ* cervical cancer; no prior chemotherapy, immunotherapy, or radiotherapy to the pelvis; no serious active infection; no pregnant or lactating woman; adequate heart function; no significant neurological or psychiatric disorders; life expectancy >3 months; neutrophils $>2\times10^9$/L, platelets $>100\times10^9$/l, serum creatinine ≤ 140 mmol/L (1.6 mg/dL), or creatinine clearance >60 mL/min; written informed consent.

Pretreatment work-up included physical and digital rectal examination, pelvic and abdominal CT, transrectal ultrasonography, chest X-ray, colonoscopy and proctoscopy with biopsy, gynecologic and urologic examinations, serum CEA levels, and blood tests (full blood count, renal and liver function tests).

Patient population

Four to 5 weeks after the end of preoperative chemoradiotherapy, the patients were evaluated for possible surgery. Colostomy before or during therapy was allowed if necessary. The patient characteristics are summarized in Table 1.

Capecitabine

All of the patients received oral capecitabine therapy (Xeloda®, Roche) in two divided doses every day (Monday to Sunday) of the week during radiotherapy (5.5 weeks). Capecitabine was administered at a dose of 825 mg/m² twice-daily, with doses 12h apart within 30min after the end of a meal (breakfast, dinner). The a.m. dose should have been taken approximately 2h ± 30min prior to radiotherapy at the same time every day.

Radiotherapy

Three-dimensional conformal radiotherapy was delivered using linear accelerator with 18 MV photon beams and with an isocentric technique (source-axis distance of 100 cm). Radiotherapy was given in conventional fractionation. The daily fraction dose was 1.8 Gy, and a total dose of 50.4 Gy was delivered with 5 weekly fractions over a period of 5.5 weeks. The dose was referred to the axis intersection (ICRU Report 50). Simulation and irradiation were performed with full bladder in prone position. During simulation rectal contrast with barium sulfate enema was used (Figure 1).

The planning target volume 1 (PTV 1) included the primary tumor, mesorectum, and internal iliac nodes (plus external iliac nodes for T4 tumors). The classic box or 3-field convergent technique was used: the lateral border of postero-anterior radiation field was 1.5 cm outside the widest bony margin of the true pelvic side walls; the inferior border of all fields was 3 cm below the primary tumor or at the inferior aspect of the obturator foramen. The superior border of all fields was at L5/S1 interspace. The posterior border of the lateral fields was at 1-1.5 cm behind the anterior bony sacral margin. The anterior border was at the posterior margin of the symphysis pubis (to treat only internal iliac nodes) or at the anterior margin of the symphysis pubis (to include the external iliac nodes in T4 tumors). The planning target volume 2 (PTV 2) included primary tumor with 3 cm margin added in all directions. PTV 1 received 45 Gy/25 fractions in 5 weeks. Higher dose up to 50.4 Gy with 3 further fractions was given using PTV 2 (Figure 2, 3).

Surgery

Surgery was performed about 6 weeks after the completion of concurrent chemoradiotherapy. The choice of the surgical procedure (abdominoperineal resection – APR, low anterior resection, local excision) was at the surgeon's discretion.

Table 1. Patient (n=34) and tumor characteristics

Characteristic	*n (%)*
Age (years)	
median (range)	62 (33-76)
Sex	
male	24 (71)
female	10 (29)
ECOG performance status	
0	21 (62)
1	9 (26)
2	4 (4)
Tumor distance from anal verge (cm)	
0-5	12 (29)
6-10	19 (59)
10-15	3 (12)
Histology (adenocarcinoma)	
tubular	6 (18)
gelatinous	4 (12)
cylindroid	1 (3)
unspecified	23 (67)
TNM (clinical)	
II	5 (15)
IIIA	23 (67)
IIIB	6 (18)

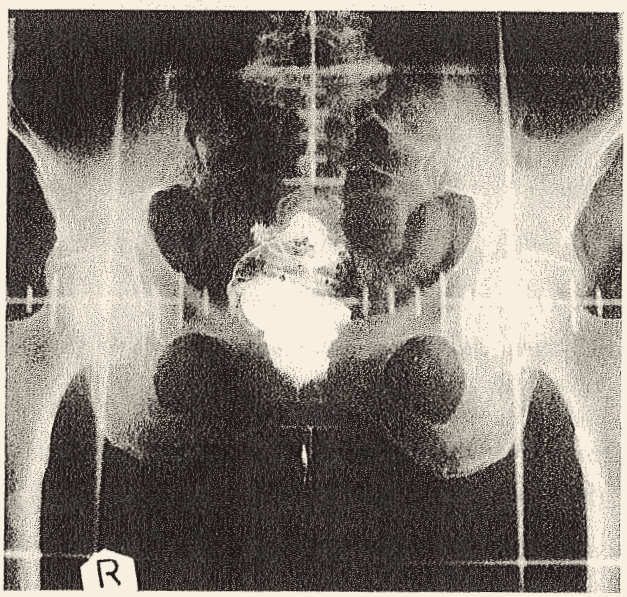


Figure 1. Simulator radiograph of the pelvis with barium sulfate contrast.

in 6 more patients, making 13 (38%) patients with a substantial response. TNM tumor mass and imaging downstaging was achieved in all of the patients (Table 3, Figure 4,5). From 11 patients with primarily elevated serum CEA (median 10.2 ng/ml) 9 (82%) showed marker normalization.

During neoadjuvant chemoradiotherapy, symptoms and signs due to rectal carcinoma (bleeding, pain) disappeared or were greatly improved in all of the patients.

Postoperative adjuvant chemotherapy with 4 cycles of capecitabine was administered to 13 (38%) patients who were found with pT3-4 residual cancer or with pathologically positive regional nodes.

Table 3. Pathological disease response to chemoradiotherapy

Clinical TNM* (on starting neo-adjuvant treatment)	pTNM response (CR,PR) n (%)	cTNM response (CR,PR) n (%)
II (n=5)	3CR, 2PR (100)	5 (100)
IIIA (n=23)	2CR, 9PR (50)	23 (100)
IIIB (n=6)	2CR, 8PR (100)	6 (100)

*AJCC Cancer Staging Manual (6th edition), March 2002

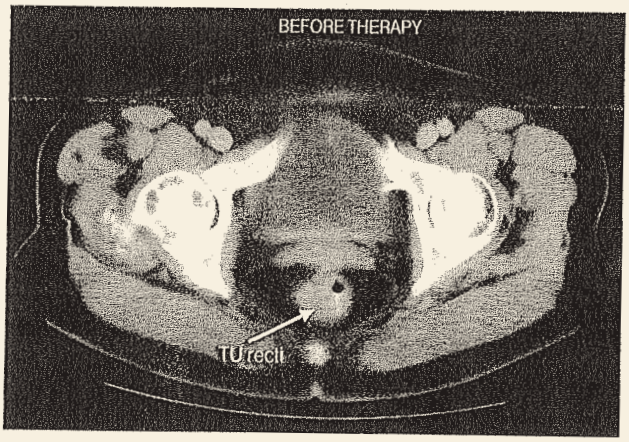


Figure 4. CT scan of rectal carcinoma (arrow) before chemoradiotherapy.

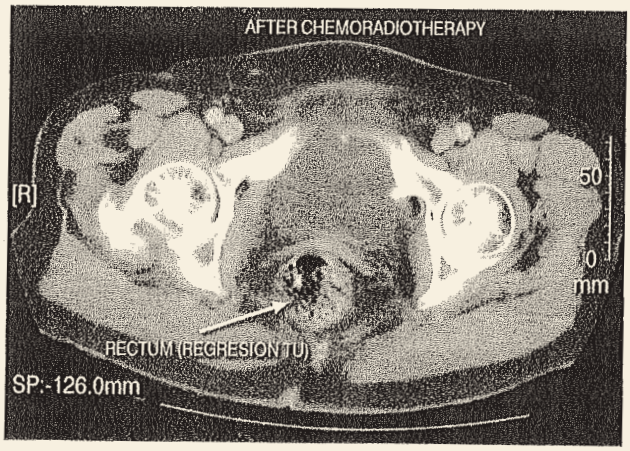


Figure 5. Regression of tumor (arrow) after chemoradiotherapy.

Follow-up

The median follow-up time is 7 months (range 4-18 months), which is very short to evaluate the time of progression and survival.

Discussion

Neoadjuvant chemoradiotherapy has been successfully used as a curative treatment method for anal carcinoma since 1970s. Considering chemo and radiosensitivity of this disease, the curative results of preoperative chemoradiotherapy are comparable with those taken by mutilating anorectal resection [1-3].

Although rectal adenocarcinoma has a different biological behavior from anal carcinoma, the positive impact of preoperative chemoradiotherapy in clinical stage II and III concerning local relapse rate, distant dissemination and improvement of 5-year survival, is supported by randomized clinical studies [4-6,10]. On the contrary, disadvantages of postoperative radiotherapy include higher risk of including the small intestine into the irradiated volume, potentially less response of the hypoxic tumor bed to radiotherapy, and extention of the field to the area of the perineal scar.

Preoperative radiotherapy has become a standard therapy for locally advanced rectal cancer in many institutions. With demonstrated better tolerance of preoperative radiotherapy (*versus* postoperative radiotherapy) and the synergistic effect of radiotherapy and chemotherapy, it is logical to use this combined curative modality in the neoadjuvant setting of rectal adenocarcinoma.

The main advantages of the preoperative approach of the combined treatment of rectal cancer are sphincter preservation and lower incidence of acute toxicity [19]. In recent years, several phase II studies of preoperative chemoradiation in locally advanced resectable rectal cancer have been published, showing interesting results in tumor downstaging and in sphincter preservation, with low toxicity. In all of these studies, chemotherapy included 5-FU administration by bolus injection or by continuous infusion or in combina-

tion with other drugs [20,21]. In fact, the ability of 5-FU to enhance the tumoricidal action of radiotherapy has already been known from the studies by Vietti et al. [22] and Byfield [23]. Since the early investigations, 5-FU has been a known radiosensitizer. Extensive preclinical data generated by Byfield has shown that synergism of 5-FU and radiotherapy is a postirradiation phenomenon, and, based on the 5-FU pharmacokinetic data, sensitization is likely to be achieved by infusional 5-FU. Preoperative toxicity is lower than postoperative, but it varies according to the method of 5-FU delivery; with bolus 5-FU the incidence of diarrhea and leucopenia is higher than with infusional 5-FU, where the incidence of nausea, vomiting, and mucositis is more common. The incidence of nausea, vomiting, diarrhea, and hand-foot syndrome in the present study is comparable to that seen in studies with infusional 5-FU. The radiosensitizing effect of 5-FU is dependent on the continuous exposure of cancer cells to the drug after radiation [24-26].

In the preoperative setting, radiotherapy combined with chemotherapy (e.g. 5-FU/leucovorin and protracted 5-FU i.v. infusion) has been shown to be feasible. Data of radiotherapy for rectal cancer combined with protracted infusion of 5-FU, as a very promising concept of radiosensitization, showed 29% of pCR rate and 68% of sphincter-saving surgery in resectable disease, and 13% pCR rate and 62% of resectability rate in unresectable disease [27].

The acute side effects of pelvic radiotherapy are diarrhea, weight loss, anorexia and pollakisuria. The acute radiotherapy bowel reaction usually begins 3 weeks after the start of radiotherapy and continues from 2 up to 6 weeks after the end of radiotherapy. Acute toxicity of radiation is low compared to chemoradiation [1-3]. Our patients were operated on the 6th week after the end of concomitant chemoradiotherapy.

The incidence of severe complications in our study was minimal (G3 – diarrhea 9%, skin reaction 6%, leucopenia 3%); it is also comparable to other studies with 5-FU and radiotherapy [22-28].

The results of a retrospective study from Erlangen University showed reduced acute toxicity for the preoperative approach. Fifty-six patients received preoperative chemo(5-FU)radiation, and 64 patients were treated postoperatively with 5-FU. Radiation was given by the box technique, with daily fractions of 1.8 Gy and total dose 50.4 Gy. During the 1st and the 5th week of radiation, 5-FU was administered by continuous infusion (1000 mg/m^2/day). Acute G3 toxicity occurred mainly as diarrhea (33%), perineal skin reaction (37%), and leucopenia (10%). Patients after abdominoperineal resection had significantly more toxic side effects (diarrhea, leucopenia). After preoperative chemoradiation there was a significant reduction of G3 – diarrhea compared with postoperative chemoradiation (11% *versus* 29%, respectively) [28].

Capecitabine has the additional important advantage of its predominant conversion to 5-FU within the malignant cells. In the present study one dose of capecitabine (1650 mg/m^2/day) was used. Tumor response and acute toxicity of our study were comparable with other published results [29-31].

Vaishampayan et al. showed their first experience with concurrent capecitabine and radiation therapy in gastrointestinal malignancies (rectal and colon carcinoma, pancreatic cancer, gallbladder carcinoma, oesophageal tumors and gastroesophageal junction malignancies; in all 32 patients). The median dose of capecitabine was 1600 mg/m^2/day orally for 5 days per week during radiation therapy. Thirty patients received a total radiation dose ranging from 45 to 64 Gy over 4-6 weeks. G3-4 toxicities observed were neutropenia in 3 patients and diarrhea, trombocytopenia, fatigue and myocardial infarction in one patient each. No treatment-related febrile neutropenia episodes or deaths were observed. The predominant minor toxicities consisted of G1 nausea in 11 patients and G1 diarrhea and hand-foot syndrome in 9 patients each. Patients in the higher-dose group (>1600 mg/m^2) had an increased incidence of hand-foot syndrome. The incidence of toxicities was not significantly different between the two groups. Of 11 evaluable patients with advanced disease or preoperative therapy, 4 demonstrated a response to therapy (2 CR and 2 PR) for an overall response rate of 36.4% [32].

A phase I trial of capecitabine with concurrent radiotherapy for rectal carcinoma used 1650 mg/m^2 daily during irradiation without any G3-4 toxicity. Five of 6 patients undergoing neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer achieved downstaging [29]. Other phase I trials with concomitant chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma using capecitabine also describe minimal severe complications [30-33].

Protracted infusional chemotherapy is unfortunately inconvenient for patients, expensive and more labor-intensive for the medical and nursing staff. The new fluoropyrimidine-carbamate capecitabine achieves long-term inhibition of thymidylate synthase and, in this way, mimics protracted infusional 5-FU chemotherapy by oral administration [34-36].

Achieving tumor downstaging may be important for the resectability of advanced disease and may increase the rate of sphincter-saving surgery in low-lying rectal tumors [37,38]. Allen et al. describe tu-

mor downstaging in 86% and sphincter preservation in 79% of their patients by using neoadjuvant concomitant chemoradiotherapy (continuous infusion of 5-FU 300 mg/m²/day, 5 days per week, radiotherapy 52.5 Gy) [39]. In our series, except one patient who refused surgery for personal reasons (CR after chemoradiotherapy), all of the patients were downstaged and underwent surgery with curative intent.

Tannapfel et al. described a clinical-to-pathologic downstaging after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma in 25/32 (78%) patients. In that study, the apoptotic index was significantly increased in almost every case examined [40]. The treatment results of combined preoperative chemoradiotherapy followed by surgery for patients with initially nonresectable primary rectal cancer were reviewed by Leong et al. After preoperative therapy (radiotherapy 50.4-54 Gy, concurrent chemotherapy with 5-FU during the 1st and 5th weeks of irradiation), the resectability rate was 91% and pCR rate was 10% [41]. The pCR rate of our study (20.6%) was comparable (13-17%) to those reported using radiotherapy and 5-FU-based chemotherapy [42-44].

According to the relevant literature, the sphincter-saving surgery after preoperative chemoradiotherapy is possible in 44-86% of patients [19,37,45,46]; in our study it was 76.5%.

The growing interest of placing neoadjuvant chemoradiotherapy to a curative algorithm in locally advanced rectal carcinoma arises from the possibility of increasing the number of curative resections and sphincter-saving operations considering the regression of tumors.

The choice of an optimal anticancer agent is a subject of many clinical studies. The combination of preoperative irradiation with capecitabine facilitates the application of chemoradiotherapy. It is highly practical for the patients and therefore offers a potential for replacing bolus or infusional administration of 5-FU.

Neoadjuvant concomitant radiotherapy and oral capecitabine chemotherapy for locally advanced rectal adenocarcinoma is feasible and appears to be an effective (high dowstaging rate) and safe (low toxicity) therapeutic choice, improving the chances for sphincter-sparing surgery.

In conclusion, capecitabine can be safely administered with irradiation. The optimal dose and schedule of capecitabine and radiotherapy must be defined in future prospective trials. However, 1650 mg/m²/day of capecitabine with standard radiotherapy has acceptable toxicity. In the present study the follow-up time is very short to evaluate other important parameters such as time to progression and survival.

References

1. Lee JH, Willet CG. Chemoradiation in the therapy of colon and rectum carcinoma. In: Choy H (ed). Chemoradiation in cancer therapy. New Jersey, Humana Press, 2003, pp 271-290.
2. Bosset JF, Maignon P. Adjuvant chemoradiation for rectal cancer. In: Mornex F, Mazeron JJ, Droz JP (eds). Concomitant chemoradiation: Current status and future. Paris: Elsevier, 1999, pp 149-155.
3. Rotman M, Aziz H, Wasserman TH. Chemotherapy and irradiation. In: Perez, CA, Brady LW (eds). Principles & Practice of Radiation Oncology (3rd edn). Philadelphia: Lippincott-Raven Publ, 1997, pp 705-720.
4. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. J Clin Oncol 1997; 5: 2030-2039.
5. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: NSABP protocol R-02. J Natl Cancer Inst 2000; 5: 388-396.
6. Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal carcinoma. N Engl J Med 1991; 315: 710-715.
7. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 1997; 336: 980-987.
8. Martling A, Holm T, Johansson H. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. Cancer 2001; 92: 896-902.
9. Camma C, Giunta M, Fiorica F. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. JAMA 2000; 284: 1008-1015.
10. Fisher B. Post-operative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. J Natl Cancer Inst 1988; 80: 21-29.
11. Mendenhall WM, Bland KI, Copeland EM. Does preoperative radiation therapy enhance the probability of local control and survival in high-risk distal rectal cancer? Ann Surg 1992; 215: 696-706.
12. Ahmad NR, Marks G, Mohiuddin M. High-dose preoperative radiation for cancer of the rectum. Impact of radiation dose on patterns of failure and survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27: 773-778.
13. Janjan NA, Crane CN, Feig BW et al. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 713-718.
14. Abdelkarim SA, Bieri S, Bründler M. Preoperative hyperfractionated radiotherapy for locally advanced rectal cancers: a phase I-II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 1076-1081.
15. Ishikawa T, Utoh M, Sawada N. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. Biochem Pharmacol 1998; 55: 1091-1097.
16. Budman DR, Meropol NG, Creaven P. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: Capecitabine. J Clin Oncol 1998; 16: 1795-1802.
17. Miwa M, Ura M, Nishida M. Design of a novel oral fluoro-

pyrimide carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. Eur J Cancer 1998; 34: 1274-1281.
18. Schüller J, Cassidy J, Dumont E. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 2000; 45: 291-297.
19. Valentini V, Coco C, Cellini A et al. Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: Acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation in three consecutive studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 371-383.
20. Rich TA, Skibber JM, Ajani T. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 1025-1029.
21. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. Ann Surg 1995; 221: 778-786.
22. Vietti J, Eggerdine F, Valeriote F. Combined effect of X-radiation and 5-FU on survival of transplanted leukemic cells. J Natl Cancer Inst 1971; 47: 865-870.
23. Byfield JE. Theoretical basis and clinical applications of 5-fluorouracil as a radiosensitizer-an overview. In: Rotman M, Rosenthal CJ (eds). Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation. Berlin: Springer-Verlag, 1991, pp 115-127.
24. Byfield JE, Frankel SS, Sharp TR. Phase 1 and pharmacologic study of 72-hour infused 5-fluorouracil and hyperfractioned cyclical radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 791-800.
25. Meta-analysis group in cancer. Efficacy of continuous infusion of 5-fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 301-308.
26. Smalley S, Kimler B, Evans R. 5-fluorouracil modulation of radiosensitivity in cultured human carcinoma cells. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 207-211.
27. Fabian CJ, Molina R, Slavik M. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. Investig New Drugs 1990; 8: 57-63.
28. Rodel C, Fietkau R, Keilholz L. The acute toxicity of simultaneous radiochemotherapy of rectal carcinoma. Strahlenther Onkol 1997; 173: 415-421.
29. Reese T, Tanner J, Frings S. Capecitabine combined with simultaneous radiotherapy in rectal cancer: A phase I study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 20 (abstr).
30. Ngan S, Zalcberg J, Kell A. A phase I study of capecitabine combined with radiotherapy for locally advanced potentially operable rectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 591 (abstr #149a).
31. Yoon WH, Choi JH, Kim JR. Enhaced tumoricidal effect of preoperative chemoradiation using capecitabine for locally advanced rectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 2165 (abstr #104b).
32. Vaishampayan UN, Ben-Josef E, Philip PA, Vaitkevicius VK, Du W, Levin KJ, Shields AF. A single-institute experience with concurrent capecitabine and radiation therapy in gastrointestinal malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 675-679.
33. Stein TA, Bailey B, Burns GP. Comparison of 5-fluorouracil anabolite levels after intravenous bolus and continuous infusion. Cancer Chemother Pharmacol 1994; 34: 293-296.
34. Hoff PM, Ansari R, Batist G. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol 2001; 19: 2282-2292.
35. Makean M, Planting A, Twelves C. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 2977-2985.
36. Beck A, Etienne MC, Cheradame S. A role for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase in tumor sensitivity to fluorouracil. Eur J Cancer 1994; 30: 1517-1522.
37. Valentini V, Coco C, Piccocchi A. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 664-674.
38. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J. 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; 2396-2402.
39. Allen P, Brown B, Skibber J. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 713-718.
40. Tannapfel A, Nusslein S, Katalinic A. Proliferation and apoptosis before and after preoperative simultaneous radiochemotherapy of rectal carcinomas. Strahlenther Onkol 1998; 174: 295-299.
41. Leong T, Guiney M, Ngan S, Mackay J. Preoperative radiotherapy and chemotherapy for non-resectable rectal cancer. Austral N Zealand J Surg 1997; 67: 603-606.
42. Movsas B, Hanlon AL, Lanciano R. Phase I dose escalating trial of hyperfractionated pre-operative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 43-50.
43. Ngan SY, Burmeister BH, Fisher R. Early toxicity from preoperative radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for resectable adenocarcinoma of the rectum: A phase II trial for the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 883-887.
44. Grann A, Feng C, Wong D. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable T3 rectal adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 987-995.
45. Marks GJ, Marks JH. Radical sphincter preservation surgery with coloanal anastomosis following high dose external irradiation for very low lying rectal cancer: recent results. Cancer Res 1998; 146: 161-174.
46. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 51-57.

27. Kocáková, I., Kocák, I., Vyzula, R., Perková, H. Konkomitantní předoperační chemoradioterapie v léčbě análního karcinomu. Časopis lékařů českých, 2003, roč. 142, suppl. 1, s. 36-39.

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Supplementum 1/2003

KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE SOLIDNÍCH NÁDORŮ

MK ČR E 77
ISSN 0008 - 7335
142 - 2003
Kč 74,-

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Konkomitantní předoperační chemoradioterapie v léčbě análního karcinomu

Kocáková I., Kocák I., Vyzula R., Perková H.

Klinika komplexní onkologické péče – oddělení radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

SOUHRN

Karcinom anu představuje asi 1–2 % nádorů zažívacího traktu. Prognóza onemocnění závisí na velikosti nádoru a přítomnosti metastáz v regionálních lymfatických uzlinách. V minulosti byli pacienti s invazivním análním karcinomem léčeni abdominoperineální amputací anorekta. Na základě doporučení institucí NCCN mohou být pacienti s karcinomem *in situ* léčeni lokální excizí s dostatečným resekčním okrajem, v případě nedostatečného resekčního okraje je doporučována lokální radioterapie. Pacienti s nádorem T1 jsou léčeni zevní radioterapií (50–59 Gy) nebo v kombinaci s chemoterapií mitomycin/5-fluorouracil. Pacienti s T2-T4 nádorem, zejména v případě postižení ingvinálních uzlin by měli být léčeni kombinací mitomycin/5-fluorouracil s radioterapií (50–59 Gy) zahrnující oblast ingvinálních a pánevních uzlin. Pacienti, kteří obdrželi kombinovanou léčbu (chemoradioterapii), měli lepší lokální kontrolu onemocnění než pacienti léčeni samotnou radioterapií, 60 % verus 39 %. Pacienti, u kterých nedošlo k úplné eradikaci nádoru, jsou kandidáty pro následnou chemoterapii v kombinaci cisplatina/5-fluorouracil. Jestliže nádor perzistuje, nebo dochází k jeho progresi, je doporučována abdominoperineální resekce, rovněž tak v případech lokální recidivy onemocnění.

Klíčová slova: anální karcinom, radioterapie, chemoterapie.

SUMMARY

Kocáková I., Kocák I., Vyzula R., Perková H.: Concomitant Preoperative Chemoradiotherapy in the Treatment of the Anal Carcinoma

Carcinoma of the anal canal represents about 1–2 % of digestive system cancers. Its prognosis dependens directly upon the size of the primary tumor and on the probability of lymphatic spread of the cancer. In the past, patients with invasive anal carcinoma were routinely treated with abdominal perineal resection. The NCCN institutions recommend that patients who have a carcinoma *in situ* can be cured with local excision with adequate margins. If margins are not sufficient, local radiotherapy is desirable. Patients who have a T1 lesion receive external beam radiotherapy (50–59 Gy) plus or minus mitomycin/5-fluorouracil. Patients with T2–T4 lesion, especially if inguinal nodes are positive, should receive the combination of mitomycin/5-fluorouracil plus radiotherapy (50–59 Gy) to include the inguinal and pelvic lymph node regions. Patients receiving the combination therapy (chemotherapy with radiation therapy) when compared with those with radiation therapy alone have a significantly better local control (60 % versus 39 %). Patients whose tumor was not eradicated are candidates for additional chemotherapy with 5-fluorouracil/cisplatin. If the local disease is persistent or progressive or if it has the local recurrence, patient becomes a candidate for an abdominoperineal resection.

Key words: anal cancer, radiotherapy, chemotherapy. *Ko.*

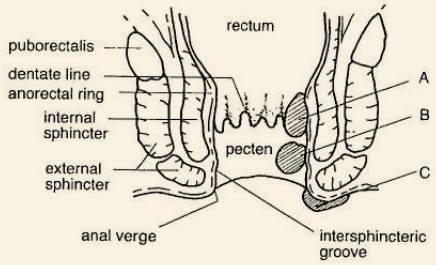
Čas. Lék. čes., 142, 2003, Suppl. 1, pp. 36–39.

Karcinom anu představuje 1–2 % všech malignit gastrointestinálního traktu, incidence karcinomu anu v České republice v roce 1997 byla u mužů 0,8 a u žen 0,9/100 000 obyvatel. Vyskytuje se nejčastěji ve věku nad 50 let. Podle vztahu k linea dentata se karcinom anu anatomicky dělí (obr. 1) na karcinom análního okraje (aborálně od linea dentata – 15 % análních karcinomů) a na karcinom análního kanálu (od linea dentata orálně). V etiologii se uplatňuje vliv herpetických virů (HSV-2), papilomavirů (HPV-16,18), viry HIV, imunosuprese po orgánové transplantaci, po radioterapii na oblast pánve, chronická perianální onemocnění, condylomata acuminata, homosexuální orientace u mužů a intraepiteliální anální neoplazie, ca *in situ*, M. Bowen, M. Paget (1–6).

Nejčastěji se vyskytuje **spinocelulární karcinom** (squamózní karcinom) – 70 % análních karcinomů, dále **kloakogenní karcinom** (basaloid) tvoří 20–25 % všech případů análních karcinomů a **mukoepidermoidní karcinom**. Mezi vzácné typy nádorů patří: basaliom, adenokarcinom, melanom (3 %) a malobuněčný karcinom (velmi agresivní nádory), lymfom a Kaposiho sarkom (často v souvislosti s AIDS).

V klinickém obrazu dominují tyto symptomy: krvácení z konečníku, bolestivé ulcerace, anální dyskomfort, inkontinence, pruritus, známky lokální expanze nádoru do měkkých tkání pánve, ztráta hmotnosti. Karcinom anu se vyznačuje časným lymfogenním metastazováním do regionálních lymfatických uzlin, kterými jsou vnitřní ilické, perirektální a tříselné uzliny (jsou postiženy v 15–63 % u nádorů análního kanálu). Hematogenní diseminace je u tohoto nádorového onemocnění výjimečná, záleží na histologickém typu nádoru, častější je u nádorů análního kanálu. Metastatické postižení jater se vyskytuje v 5–8 %, plic v 2–4 %, kostí ve 2 % (7).

Mezi základní prognostické faktory patří: klinické stadium (u nádorů T1 a T2 je pětileté přežití více než 80%), stav regionálních lymfatických uzlin (pětileté přežití u poz. N+ je 40%, v případě neg. uzlin, N-, je 100%), grading (low grade nádory mají pětileté přežití více než 75%), pohlaví (ženy mají příznivější prognózu), lokalizace nádoru (karcinom análního okraje má příznivější prognózu), histologie (kloakogenní karcinom má lepší prognózu než squamózní karcinom) a dávka radioterapie na oblast tumoru a regionálních lymfatických uzlin (9–12).



Obr. 1. Rozdělení análního karcinomu na nádory análního kanálu a nádory análního okraje podle vztahu k linea dentata
Zdroj: De Vita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A.: Principles & Practise of Oncology, 6th edition, 2001.

Mezi základní vyšetřovací metody patří vedle klinického vyšetření (anamnéza, fyzikální vyšetření včetně vyšetření per rectum, u žen gynekologické vyšetření), histologické vyšetření z každé suspektní afekce v oblasti anorekta, UZ vyšetření tříselných uzlin, anoskopie, transrektální sonografie (8), rtg plic, CT břicha, pánve, biochemické a hematologické vyšetření a vyšetření onkomarkeru SCC.

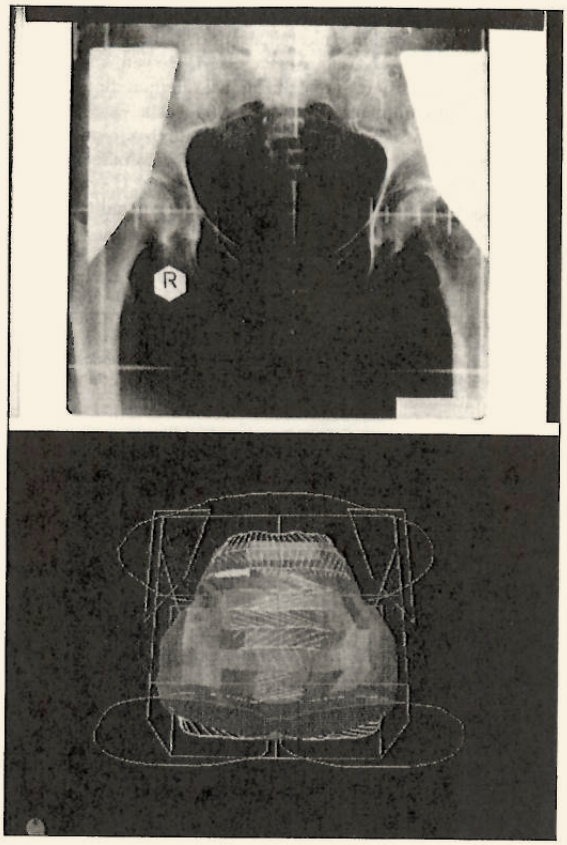
Až do roku 1970 byla za standardní léčbu karcinomu anu považována mutilující abdominoperineální amputace anorekta (APR) vedoucí k trvalé stomii. Pětileté přežití po APR se pohybovalo kolem 40–75 %, morbidita byla značná. Vzhledem k vysoké chemosenzitivitě a radiosenzititě epidermoidního análního karcinomu je v současnosti za standardní léčbu považována **konkomitantní chemoradioterapie**. Randomizované studie porovnávající účinnost samotné radioterapie (RT) a chemoradioterapie jednoznačně podporují kombinovanou léčebnou modalitu, kterou je dosahováno signifikantně lepší lokální kontroly onemocnění – 60 % versus 39 %. Více randomizované klinické studie prokázaly, že ozařováním oblasti pánve a regionálních lymfatických uzlin se současnou chemoterapií 5-fluorouracilem (5-Fu) a mitomycinem C (MitC) je dosahováno vysoké míry kompletních remisí (CR). Při pětiletém sledování bylo 67 % pacientů bez známek aktivity onemocnění a 64 % pacientů bez kolostomie (13, 20).

Při konkomitantní chemoradioterapii se při ozařování doporučuje standardní frakcionace 5x1,8–2,0 Gy/týden. Účinná dávka záření při konkomitantní chemoradioterapii se uvádí minimálně 45 Gy. Při klinickém stadiu III-IV se do cílového objemu zahrnují s perirektálními uzlinami i obě ingviny, u stadia II je indikace k profylaktickému ozáření tříselných uzlin řešena nejednoznačně, preferuje se individuální přístup (obr. 2). Jednotlivé režimy s použitím 5-fluorouracilu se odlišují způsobem podání 5-Fu (bolusová nebo kontinuální aplikace) a dávkou cytostatika, procento léčebných odpovědí je však přibližně stejné (Miller, Papillon, Tanum, Nigro, Cummings...). Přidání mitomycinu C k 5-fluorouracilu zvyšuje míru kompletních remisí.

RTOG 87-04trial: 5-Fu+RT: dosaženo 85 % kompletních remisí, v 22 % nutná kolostomie versus;

ECOG 1289 trial: 5-Fu+MitC a RT: dosaženo 92 % kompletních remisí, procento kolostomií – 9 %.

V poslední době se v léčbě epidermoidního análního karcinomu v iniciální léčbě používá i kombinace 5-fluorouracilu s cisplatinou (5-Fu/cDDP) s vysokým procentem dosažených kompletních remisí. Tento režim se na doporučení **Intergroup trial** (RTOG 87-04 ECOG 1289) používá i jako záchranný, „salvage" režim, při nedosažení kompletní remise po úvodní konkomitantní chemoradioterapii 5-Fu/MitC. Při salvage chemoterapii bylo zaznamenáno dalších 55 % kompletních remisí (13–28).



Obr. 2. Izodózní plán ozařování karcinomu anální oblasti brzdným svazkem lineárního urychlovače i s oblastmi ingvin - simulační snímek s individuálním vykrytím (horní obr.) a trojrozměrná rekonstrukce ozařovaného objemu (spodní obr.)

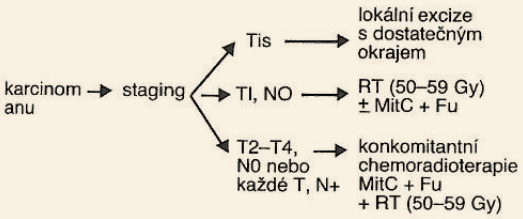


Schéma 1. Postavení neoadjuvantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu análního karcinomu

Vzhledem k tomu, že spinocelulární karcinom anu regreduje po úvodní kombinované léčbě pomalu a plynule 3–12 měsíců (údaje z Princess Margaret Hospital, Memorial Sloan-Kettering) provádí se celkové přešetření k stanovení terapeutické odpovědi za 6–12 týdnů od skončené neoadjuvantní léčby. **UKCCCR trial a EORTC** studie doporučují v případě dosažení CR a parciální odpovědi (PR) za 6 týdnů po skončené konkomitantní léčbě boost ozáření na oblast reziduálního tumoru (15–20 Gy, split technika), event. intersticiální radioterapii (brachyradioterapii), v případě nedosažení parciální regrese se doporučují abdominoperineální resekci anorekta. Intersticiální radioterapii nebo zevní radioterapii lze také použít jako kurativní metodu pro drobné povrchové nádory (15, 25).

Chirurgické řešení se v léčbě karcinomu anu dnes uplatňuje jen u karcinomu análního okraje časného stadia (superficiální karcinomy menší než 2 cm, M. Paget, M. Bowen, Ca *in situ*) a nádorů nereagujících dostatečně na chemoradioterapii – „salvage" abdominoperineální resekce anorekta.

Pro léčbu diseminovaného onemocnění neexistuje standardní postup, uplatnit se mohou opět cytostatika: 5-fluorouracil, mitomycin C, cisplatina, bleomycin, vinblastin, taxany. U symptomatických pacientů lze využít paliativní analgetickou radioterapii.

Tab.1. Doporučené standardní chemoterapeutické režimy při konkomitantní léčbě

1. EORTC protokol č. 22953

mitomycin C	10 mg/m^2 i.v., den l.
5-fluorouracil	200 mg/m^2/24 hod. i.v. kont., den l.–26.
radioterapie	36 Gy/4 týdny (20x1,8 Gy)
2 týdny pauza	
mitomycin C	10 mg/m^2 i.v., den l.
5-fluorouracil	200 mg/m^2/24 hod. i.v. kont., den l.–17.
radioterapie	23,4 Gy/2,5 týdne (13x1,8 Gy)

2. EORTC protokol č. 22861, CR: 8 0%

5-fluorouracil	750 mg/m^2/24 hod. i.v. kont., den l.–5., týden l. a 5.
mitomycin C	15 mg/m^2 i.v., den l., týden l. a 5.
radioterapie	45 Gy/5 týdnů (25x1,8 Gy), event. boost 10–15 Gy (6 týdnů po ukončení 1. serie RT)

3. Flam et al. (1993), CR: 92 %

5-fluorouracil	l000 mg/m^2/24 hod. i.v. kont., den l.–4., týden 1.a 5.
mitomycin-C	10 mg/m^2 i.v., den 1., týden 1. a 5.
radioterapie	45 Gy/5 týdnů (25x1,8 Gy)

4. Doci et al. (1992), CR: 87 %

5-fluorouracil	750 mg/m^2/24 hod. i.v. kont., den l.–5. (3 cykly)
mitomycin C	l5 mg/m^2 i.v., den l. (3 cykly)
radioterapie	54–60 Gy, 1,8–2,0 Gy/frakce

5. Hughes et al. (1989), 3-leté přežití: 90 %

5-fluorouracil	300 mg/m^2/24 hod. i.v. kont., den l.-32.
radioterapie	45–66 Gy/5–7 týdnů, 1,8 Gy/frakce

6. Intergroup trial (RTOG 87-04 ECOG l289)

5-fluorouracil	l000 mg/m^2/den, i.v. kont., den l.–4.
cisplatina	l00 mg/m^2 i.v., den 1.,
radioterapie	45 Gy (25x1,8 Gy), boost 9 Gy

7. Rich et al., 89 % léčebných odpovědí

5-fluorouracil	250 mg/m^2/24 hod. i.v. kont., den l.–5.
cisplatina	4 mg/m^2 i.v., den l.–5.
radioterapie	55 Gy, 1,8–2,0 Gy/frakce

8. Gerard et al.

5-fluorouracil	1000 mg/m^2 /24 hod. i.v. kont., den l.-4., týden l. a 5.
cisplatina	25 mg/m^2 i.v., den l.-4., týden l. a 5.
radioterapie	45 Gy (25x1,8 Gy), event. boost 10-15 Gy

9. Peiffert at all. (French Cooperative Study)

5-fluorouracil	800 mg/m^2/24 hod. i.v. kont. den l.–4., týden l. a 5.
cisplatina	80 mg/m^2 i.v., den l., týden l. a 5.
radioterapie	45 Gy (25x1,8 Gy), event. boost l0–15 Gy

ZÁVĚR

Konkomitantní chemoradioterapie je metodou první volby léčby spinocelulárního karcinomu anu. Její léčebné výsledky jsou srovnatelné s chirurgickou mutilující resekcí anorekta. U jiných histologických typů karcinomu anu nedosahuje konkomitantní chemoradioterapie takových léčebných výsledků. V případě rozsáhlých nádorů anu je vhodné před zahájením konkomitantní chemoradioterapie zvážení odlehčující kolostomie. Chirurgický výkon excize může být preferován pouze u velmi malých lézí spinocelulárního karcinomu anu (velikostí 1–2 cm), které jsou povrchové a neinfiltrují svěrač. Abdominoperineální resekce anorekta je doporučována u pacientů, u kterých nedošlo po konkomitantní chemoradioterapii ke kompletní regresi, a dále v případech, kdy nádor při této léčbě zůstává stacionární nebo progreduje.

Rovněž tak je doporučována abdominoperineální resekce anorekta v případech lokální recidivy onemocnění. Vysoká míra léčebných odpovědí při konkomitantní chemoradioterapii karcinomu anu je provázena často komplikující hematologickou toxicitou (leukopenie, anémie, trombocytopenie), gastrointestinálními a urologickými potížemi a kožními reakcemi (akutní cystitida a proktitida, radiační dermatitida, mukozitida aj.). Z chronické toxicity lze uvést poškození orgánů malé pánve (např. chronická proktitida a cystitida), imunosupresivní vliv a kancerogenezi (29-31). Provádění konkomitantní chemoradioterapie přísluší pouze pracovištím s příslušným vybavením, personálním obsazením a se zkušenostmi s podáváním chemoterapie, s aplikací radioterapie a podpůrné léčby (32, 33).

Zkratky

HPV-16,18	–	papilomaviry
APR	–	abdominoperineální amputace anorekta
HSV-2	–	herpetické viry
MitC	–	mitomycin C
5-Fu	–	5-fluorouracil
RT	–	radioterapie

LITERATURA

1. **Melbye, M., Cote, T., Kessler, L. et al.:** AIDS/Cancer Working Group.High incidence of anal cancer among AIDS patients. Lancet, 343, 1994, s. 636.
2. **Palefsky, J. M., Holly, E. A., Ralston, M. L. et al.:** High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. AIDS. 12, 1998, s. 495.
3. **Prasad, M. L., Abcarian, H.:** Malignant potential of perianal condyloma acuminatum. Dis Colon Rectum., 23, 1980, 23, s. 191.
4. **Frisch, M., Fenger, C., van den Brule, A. J. et al.:** Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. Cancer Res., 59, 1999, s. 753.
5. **Daling, J. R., Weiss, N. S., Hislop, T. G.:** Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. N. Engl. J. Med., 317, 1987, s. 973.
6. **Penn, I.:** Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Cancer. 58, 1986, s. 611.
7. **Kuehn, P. G., Eisenberg, H., Reed, J. F.:** Epidermoid carcinoma of the perianal skin and anal canal. Cancer, 22, 1968, s. 932.
8. **Goldman, S., Glimelius, B., Norming, U. et al.:** Transanorectal ultrasonography in anal carcinoma: a prospective study of 21 patients. Acta Radiol., 29, 1988, s. 337.
9. **Goldman, S., Glimelius, B., Glas, U. et al.:** Management of anal epidermoid carcinoma: an evaluation of treatment results in two population-based series. Int. J. Colorect. Dis., 4, 1989, s. 234.
10. **Schlienger, M., Krzisch, C., Pene, F. et al.:** Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 17, 1989, s. 1141.
11. **Salmon, R. J., Zafrani, B., Habib, A. et al.:** Prognosis of cloacogenic and squamous cancers of the anal canal. Dis. Colon Rectum, 29, 1986, s. 336.
12. **Serota, A. I., Weil, M., Williams, R. A.:** Anal cloacogenic carcinoma. Arch. Surg., 116, 1981, s. 456.
13. **Bartelink, H., Roelofsen, F., Eschwege, F., et al.:** Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups. J. Clin. Oncol., 15, 1997, s. 2040.

14. **Nigro, N. D., Vaitkevicius, V. K., Considine, B.:** Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. Dis. Colon Rectum, 17, 1974, s. 354.
15. **Dalby, J. F., Pointon, R. S.:** The treatment of anal carcinoma by interstitial irradiation. Am. J. Radiol., 85, 1961, s. 515.
16. **Papillon, J., Chassard, J. L.:** Respective roles of radiotherapy and surgery in the management of epidermoid carcinoma of the anal margin. Dis. Colon Rectum, 35, 1992, s. 422.
17. **Al-Jurf, A. S., Turnbull, R. B., Fazio, V. W.:** Local treatment of squamous cell carcinoma of the anus. Surg. Gynecol. Obstet., 148, 1979, s. 576.
18. **Beahrs, O., Wilson, S.:** Carcinoma of the anus. Ann. Surg., 184, 1976, s. 422.
19. **Cummings, B.:** Concomitant radiotherapy and chemotherapy for anal cancer. Semin. Radiat. Oncol., 19, 1992, s. 102.
20. **Flam, M., John, M., Pajak, T. et al.:** Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J. Clin. Oncol., 14, 1996, s. 2537.
21. **Cummings, B. J., Keane, T. J., O'Sullivan, B. et al.:** Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin-C. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 21, 1991, s. 1115.
22. **Doci, R., Zucali, R., Bombelli, L. et al.:** Combined chemoradiation therapy for anal cancer. Ann. Surg., 215, 1992, s. 150.
23. **Papillon, J, Chassard, J. L.:**. Respective roles of radiotherapy and surgery in the management of epidermoid carcinoma of the anal margin. Dis. Colon Rectum, 35,1992, s. 422.
24. **UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party:** Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. Lancet, 348, 1997, s. 1049.
25. **James, R. D., Pointon, R. S., Martin, S.:** Local radiotherapy in the management of squamous carcinoma of the anus. Br. J. Surg., 72, 1985, s. 282.
26. **Peiffert, D., Bey, P., Pernot, M. et al.:** Conservative treatment by irradiation of epidermoid carcinomas of the anal margin. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 39, 1997, s. 57.
27. **Gerard, J. P., Ayzac, L., Hun, D. et al.:** Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinum. Long term results in 95 patients. Radiother. Oncol., 46, 1998, s. 249.
28. **Rich, T. A., Ajani, J. A., Morrison, W. H. et al.:** Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of 5-fluorouracil with or without cisplatin. Radiother. Oncol., 27, 1993, s. 209.
29. **Šlampa, P., Soumarová, R., Čoupek, P., Tichá, H.:** Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. Vnitřní lékařství, 47, 2001, s. 470–477.
30. **Šlampa, P.:** Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. 1. vyd., KAP, Brno 2000, 67 s.
31. **Kocáková, I., Jurečková, A., Kocák, I. et al.:** Multimodality treatment of epidermoid anal cancer. 8th Biennial Congress European Council of Coloproctology, 2001 (Suppl. 1 – Proktologia, abstrakt P005).
32. **Šlampa, P.:** Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. In: Vorlíček, J., Vyzula, R., Adam, Z. et al.: Praktická onkologie. Vybrané kapitoly, 1. vydání, Grada Publ., Praha 2000, 344 s. (s. 164–188).
33. **Šlampa, P., Tomášek, J., Korbička, J., Šeneklová, Z.:** Karcinom anu. In: Adam, Z., Žaloudík, J. et al.: Klinická onkologie, výuka onkologie na internetu. (www.uoc.muni.cz), Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno 2001.

MUDr. Ilona Kocáková
Masarykův onkologický ústav
656 53 Brno, Žlutý kopec 7
fax: 543 131 117
e-mail: kocakova@mou.cz

PRAKTICKÝ
LÉKAŘ

Vážení přátelé,
dovolujeme si Vás pozvat na jubilejní 10. sympozium časopisu Praktický lékař.
Sympozium proběhne 8. listopadu 2003 od 8.30. hod v Lékařském domě,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2 na téma:

BOLEST V ORDINACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

Předběžný program:

Prof. MUDr. M.Kršiak: Farmakologický přehled analgetik; opioidy, jejich receptory a kinetika s ohledem na praxi
MUDr. J. Lejčko: Opioidy při léčení nenádorové bolesti
MUDr. F. Krtička: Akutní bolest a její léčení
MUDr. R. Gürlich: Zásady léčení chirurgické bolesti
MUDr. D. Vondráčková: Chronická bolest a její léčení
MUDr. I. Greguš: Praxe na centru pro léčbu bolesti
Doc.MUDr. J. Hovorka: Chronická bolest zad pohledem neurologa
MUDr. F. Neradílek: Myoskeletální medicína
MUDr. A. Večeřová: Funkční bolesti břicha
MUDr. R. Honzák: Psychofarmaka v analgetické indikaci

Svou účast, prosíme, potvrďte na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@iol.cz. Uveďte plné jméno a rodné číslo nebo adresu, abychom Vám mohli připravit certifikát. Akce je bodována v systému celoživotního vzdělávání.
Přihlášky zašlete nejpozději do 24. 10. 2003.

Těšíme se na Vaši účast.

Redakce časopisu Praktický lékař,
NTS ČLS JEP

28. Kocáková, I., Vetchá, H., Soumarová, R., Vyzula, R. Postavení adjuvantní chemoradioterapie v léčbě karcinomu žaludku. Časopis lékařů českých, 2003, roč. 142, č.suppl. 1, s. 26-28.

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Supplementum 1/2003

KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE SOLIDNÍCH NÁDORŮ

MK ČR E 77
ISSN 0008 - 7335
142 - 2003
Kč 74,-

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Postavení adjuvantní chemoradioterapie v léčbě karcinomu žaludku

Kocáková I., Vetchá H., Soumarová R., Vyzula R.
Klinika komplexní onkologické péče – oddělení radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

SOUHRN

Karcinom žaludku je často diagnostikován v pokročilém stadiu. Přibližně 50 % pacientů s lokalizovaným onemocněním nemůže podstoupit kurativní resekci. Pětileté přežití u pacientů po kurativní resekci (R0) je 30–40 %. U pacientů s vysokým rizikem relapsu po kurativní resekci žaludku je doporučována adjuvantní pooperační chemoterapie 5-Fu/leukovorin, následovaná radioterapií s konkomitantním podáním 5-Fu/leukovorinu a ukončení adjuvantní léčby dvěma cykly chemoterapie 5-Fu/leukovorin (INT-0116 trial). Ve skupině pacientů léčených samotnou chirurgií bylo celkové přežití 27 měsíců versus 36 měsíců ve skupině léčené následnou chemoradioterapií. Doporučenou léčbou pro pacienty s inoperabilním karcinomem nebo s lokoregionálním onemocněním kontraindikovaným k operaci je radioterapie (45 až 50,4 Gy) s konkomitantní chemoterapií na bázi 5-fluorouracilu nebo cisplatiny.
Klíčová slova: karcinom žaludku, radioterapie, chemoterapie.

SUMMARY

Kocáková I., Vetchá H., Soumarová R., Vyzula R.: Position of Adjuvant Chemoradiotherapy in the Treatment of Gastric Carcinoma

Gastric carcinoma is often diagnosed at the advanced stage. Approximately 50% of patients with locoregional disease cannot undergo any curative resection. 5-year survival rate in patients who undergo a curative resection (R0) ranges from 30-40%. In patients with curatively resected gastric carcinoma who are at high risk of relapse the adjuvant postoperative chemotherapy with 5-FU/leucovorin is recommended. It should be followed by radiotherapy with concomitant 5-FU/leucovorin, and then two more courses of 5-FU/leukovorin (INT-0116 trial) should be added. For the surgery alone group, the overall survival was 27 months; in the chemoradiotherapy group it was 36 months. The recommended therapy for inoperable or medically unsuitable patients with locoregional carcinoma is the combined radiation therapy (45 to 50,4 Gy) with concurrent 5-fluorouracil or cisplatin based chemotherapy.
Key words: gastric carcinoma, radiation therapy, chemotherapy. *Ko.*

Čas. Lék. čes., 142, 2003, Suppl. 1, pp. 26–28.

Incidence karcinomu žaludku v České republice byla v roce 1997 u mužů 7,5 u žen 1,5/100 000 obyvatel. Důvodem k hledání účinnějších modalit léčby adenokarcinomu žaludku je trvající špatná prognóza tohoto maligního onemocnění (pětileté přežití 5–15 %) a nárůst incidence proximálně lokalizovaných tumorů agresivnější povahy (obr. 1).

K určení klinického stadia (TNM klasifikace) se provádí ezofagogastroduodenoskopie s bioptickým odběrem, endosonografie, rtg plic, CT břicha, u žen CT pánve, gynekologické vyšetření a gynekologický ultrazvuk. Vyšetření pánve pomocí CT je vhodné i u mužů z hlediska vyloučení implantačních metastáz v pánvi. U nemocného s pouze lokálním nebo regionálním šířením choroby (M0) je ke zpřesnění stagingu, v případě zvažované resekce, doporučováno laparoskopické vyšetření peritoneální dutiny. Jedinou standardní léčbou s kurativním cílem je **chirurgická resekce** podle aktuálně platných doporučení (1, 2). Problémem zůstává vysoký podíl onemocnění diagnostikovaných až v pokročilém stadiu. U více než 50 % pacientů s lokalizovaným onemocněním nelze provést kurativní resekci, tj. širokou resekci primárního nádoru s doporučenou vzdáleností resekční linie 5 cm od okraje tumoru (R0). Chirurgická resekce s přítomností mikroskopického rezidua nemoci se označuje R1, klasifikace R2 znamená přítomnost makroskopického rezidua. Až u 80 % nemocných po provedené „kurativní gastrektomii" je následně zjištěn lokální či regionální relaps nebo vzdálená diseminace. Pouze 30–40 % pacientů po potenciálně kurativní resekci přežívá pět let, medián přežití je přibližně 25 měsíců. Tato čísla se pravděpodobně změní, pokud bude zdokonalen předoperační staging, např. rutinním zavedením laparoskopie. Proto je nadále obecným cílem vyvinutí efektivní pre- a pooperační systémové a regionální léčby.

Metaanalýza deseti randomizovaných studií proběhlých od roku 1993 neprokázala přínos samotné chemoterapie v adjuvantním podání, výsledky dalších proběhlých studií zatím nepřinesly změnu stanoviska. Rovněž nebyl prokázán vliv na celkové přežití samostatně aplikované adjuvantní radioterapie u karcinomu žaludku. Pro nemocné, u nichž není indikována konkomitantní chemoradioterapie pro lokálně pokročilý inoperabilní karcinom žaludku, mohou mít tyto léčebné metody přínos v ovlivnění lokálních a regionálních symptomů (3–8).

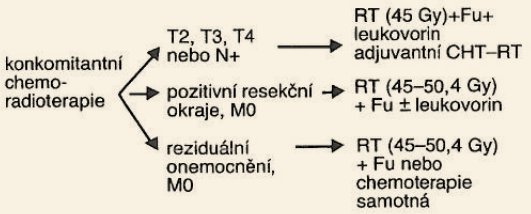
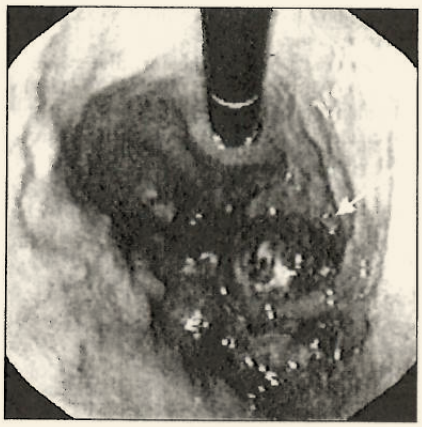
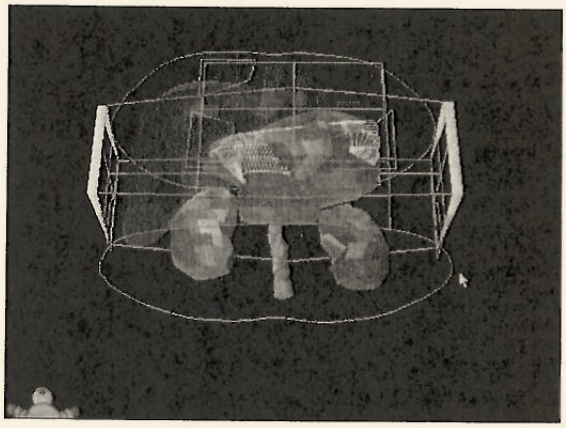


Schéma 1. Postavení pooperační konkomitantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu karcinomu žaludku



Obr. 1. Pokročilý karcinom žaludku v endoskopickém obrazu



Obr. 2. Radioterapie oblasti – trojrozměrná rekonstrukce ozařovaného objemu s kritickými orgány, kombinace tří konvergentních polí s klíny, brzdný svazek lineárního urychlovače, 18 MV

Nejčastěji používaná cytostatika v léčbě karcinomu žaludku jsou 5-fluorouracil, cisplatina, mitomycin C, etoposid, adriamycin a metotrexát. Z novějších cytostatik prokazují protinádorový účinek taxany, irinotekan, kapecitabin a oxaliplatina.

Paliativní radioterapie jako samostatná léčebná modalita se používá zejména u inoperabilního onemocnění při obstrukci nebo krvácení.

V současnosti je konkomitantní chemoradioterapie (obr. 2) standardně doporučená pouze adjuvantně po operaci a to u „high risk" lokálně pokročilých adenokarcinomů žaludku a gastroezofageální junkce po kurativní R0 resekci (ASCO, 2000), dle aktuálních NCCN Guidelines (verze 1.2003) platí indikace pro tumory T2, T3, T4 nebo N+, M0 po kurativní resekci R0. Doporučení vychází ze závěrů studie Intergroup study INT-0116 (SWOG 9008), která prokázala přínos této léčebné modality u 603 pacientů s histologicky verifikovaným adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce, po kompletní resekci s histologicky potvrzenými negativními resekčními okraji ve stadiu IB až IV M0 (podle starší verze AJCC/1988). Adjuvantní chemoradioterapie byla zařazena do léčebného schématu mezi 20. až 41. dnem po resekci (tab. 1).

Tab. 1. Standardní léčebné schéma pro konkomitantní adjuvantní chemoradioterapii

1. série adjuvantní chemoterapie bolusovým režimem Fu/FA (Mayo režim)	
5-fluorouracil	425 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–5.
leukovorin	20 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–5., interval 28 dnů
konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT) + 2.,3. série chemoterapie	
5-fluorouracil	400 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–4. (4x), 29.–31. (3x)
leukovorin	20 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–4. (4x), 29.–31. (3x)
radioterapie	45–54 Gy (5x1,8 Gy/týden), cílový objem: lůžko tumoru, regionální uzliny, 2 cm lem nad prox. i dist. okrajem resekce
4.–5. série adjuvantní chemoterapie bolusovým režimem Fu/FA (Mayo režim)	
5-fluorouracil	425 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–5.
leukovorin	20 mg/m^2 i.v. bolus, den 1.–5., interval 28 dnů

ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ STUDIE

- Z 556 adekvátně indikovaných pacientů bylo randomizováno 275 pacientů do ramene bez adjuvantní léčby a 281 do ramene s konkomitantní adjuvantní chemoradioterapií. Mezi oběma skupinami nebyl signifikantní rozdíl ve věku, pohlaví, rase, T a N stadiu, v souboru bylo zařazeno 85 % pacientů s histologicky pozitivními lymfatickými uzlinami.
- Toxicita režimu byla tolerovatelná: úmrtí na toxicitu bylo zaznamenáno v 1 % případů, toxicita stupně 3 byla přítomna ve 41 %, stupně 4 v 32 % případů, G3-4 toxicita zahrnovala hematotoxicitu v 54 %, gastrointestinální toxicitu v 33 %, infekční komplikace v 6 %, neurologickou symptomatologii v 4 %.
- Tato studie prokázala signifikantní zlepšení mediánu celkového přežití ve skupině s konkomitantní chemoradioterapií (42 měsíců versus 27 měsíců, tj. 15 měsíční zlepšení při akceptovatelné toxicitě), medián času do relapsu byl 30 měsíců v léčené skupině versus 19 měsíců.
- Překvapivým vedlejším zjištěním bylo, že pouze u 10 % pacientů byla provedena doporučovaná D2 lymfadenektomie (průměrný počet 30 odstraněných lymfatických uzlin), v 36 % akceptovatelná D1 resekce (průměrný počet 15 odstraněných uzlin) a ve většině – v 54 % případů nestandardní D0 resekce (méně než 15 uzlin)! Pozn.: Lymfadenektomie D1 –„limitovaná", znamená odstranění perikardiálních a perigastrických uzlin, D2 – „extenzivní lymfadenektomie" – odstranění uzlin podél art. coeliaca, gastrica sin., splenica a hepatica, lymfadenektomie D3 představuje odstranění uzlin periportálních, retropankreatických a paraaortálních, jejichž postižení znamená již vzdálenou diseminaci onemocnění. V Japonsku, kde byla D klasifikace vytvořena, je minimálním požadavkem D2 disekce, v Evropě je minimálním požadavkem provedení D1 disekce uzlin.

PRAKTICKÉ PŘIPOMÍNKY K ADJUVANTNÍ KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPII

- Tuto kombinovanou terapii může realizovat pouze pracoviště vybavené adekvátní plánovací technikou s možností trojrozměrného plánování a dostatečnými zkušenostmi.
- V průběhu konkomitantní léčby je nutné zajistit adekvátní výživu.

- Je nutná spolupráce s chirurgy: vhodné označení anastomózy svorkou k plánování, nezbytné zdokonalování chirurgických postupů ve směru radikality operace, dostatečného počtu odebraných uzlin (není vyloučeno, že při stále diskutovaném širším zavedení radikálnějších uzlinových disekcí D2 bude posun v indikacích adjuvantní léčby).
- Problematická je indikace u „tzv. pN0": je nutno brát v úvahu, že podle aktuálních doporučení UICC a AJCC má být ke stanovení pN0 odstraněno a vyšetřeno minimálně 15 lymfatických uzlin. Vzhledem k tomu, že tato doporučení nejsou většinou v praxi dodržována, lze uvažovat o vysokém procentu podhodnocení klinického stadia.
- NCCN verze 1.2003 preferuje konkomitantní chemoterapii Fu/FA s radioterapií v dávce 45–50,4 Gy i v případě pozitivních resekčních okrajů.
- Zároveň se zkoumá přínos jiných kombinací konkomitantních chemoradioterapeutických režimů: např. na ASCO 2001 byla publikována studie adjuvantní CHT/RT u pacientů po resekci karcinomu žaludku a gastroezofageální junkce ve stadiu II–IV, po vyloučení vzdálené diseminace (zařazeno 50 pacientů), se slibnými výsledky pro rameno s adjuvantní radioterapií 45 Gy spolu se 4 sériemi konkomitantní CHT fluorouracil/cisplatina.

ZÁVĚR

Konkomitantní chemoradioterapie v neoadjuvantní léčbě karcinomu žaludku nepatří mezi standardní metody léčby, probíhá v rámci klinických studií, zatím však nebyla prověřena kontrolovanou randomizovanou studií. Na kongresu americké onkologické společnosti (ASCO) v roce 2001 byla publikována pilotní studie neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie u resekabilního karcinomu žaludku: radioterapie 45 Gy s kontinuálním podáním 5-fluorouracilu s následnou resekcí a peroperační radioterapií. Předběžné výsledky jsou slibné. Rovněž tak nelze za standardní léčbu považovat **konkomitantní chemoradioterapii v paliativní léčbě** karcinomu žaludku. NCCN Guidelines in Oncology verze 1. 2003 ji uvádí jako jednu z možností v případě paliativní resekce s velkým reziduem a rovněž na zvážení jako jednu z možností pro pacienty s lokálně a regionálně pokročilým (M0) nádorem, u kterých je kontraindikována operace. Zde ale už počítá s kompletním předoperačním stagingem k vyloučení vzdálené diseminace včetně laparoskopie.

Konkomitantní adjuvantní chemoradioterapie, na základě závěrů studie INT-0116 (SWOG 9008), by měla být zvažována u pacientů již jako standardní léčebná modalita po kompletní resekci adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce ve stadiu IB až IV (M0).

Zkratky

AJCC – American Joint Committee on Cancer
NCCN – National Comprehensive Cancer Network
UICC – International Union Against Cancer

LITERATURA

1. **Brennan, M. F., Karpeh, M. S.:** Surgery for gastric cancer: the American view. Semin. Oncol., 23, 1996, 3, s. 352–359.
2. **Cuschieri, A., Fayers, P., Fielding, J. et al.:** Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial: the Surgical Cooperative Group. Lancet, 347, 1996, s. 995–999.
3. **Hermans, J., Bonenkamp, J. J., Boon, M. C. et al.:** Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. J. Clin. Oncol., 11, 2001, s. 1441–1447.
4. **Hallissey, M. T., Dunn, J. A., Ward, L. C. et al.:** The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. Lancet, 343, 1994, s. 1309–1312.
5. **Zhang, Z. X., Gu, X. Z., Yin, W, B. et al.:** Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC): report on 370 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 42, 1998, s. 929–934.
6. **Macdonald, J. S., Smaley, S. R., Benedetti, J. et al.:** Adjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the Stomach. N. Engl. J. Med., 345, 2001, s. 725-730.
7. Adjuvantt RT plus chemotherapy improves survival in locally advanced stomach cancer. Oncology News International, January 10, 2001.
8. **Macdonald, J. S. et al.** Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N. Engl. J. Med., 345, 2001, s. 725–730.
9. **Šlampa, P., Soumarová, R., Čoupek, P., Tichá H.:** Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. Vnitřní lékařství, 47, 2001, s. 470–477.

MUDr. Ilona Kocáková
Masarykův onkologický ústav
656 53 Brno, Žlutý kopec 7
fax: 543 131 117
e-mail: kocakova@mou.cz

PROTI BOLESTI A ÚNAVĚ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

Bolest i únava značně ovlivňují kvalitu života pacientů s nádorovým onemocněním, ovládají jejich život, pacienti strádají jak fyzicky, tak sociálně (nejsou schopni pracovat) a psychicky. Pro ně jsou od září 2002 zřízeny **webové stránky www.bolestaunava.cz** a bezplatná informační **telelefonní linka č. 844/111 138** od pondělí do pátku od 11.00 do 18.00 hod. Pro informace se mohou obrátit nejen nemocní, ale i rodinní příslušníci. Zde se dozvědí, kde čerpat informace k problematice únavy a bolesti a kontakty na další informační zdroje.

30. Kocáková, I., Soumarová, R., Kocák, I., Vyzula, R. Přehled kombinované chemoradioterapie v léčbě karcinomu jícnu. Časopis lékařů českých, 2003, roč. 142, suppl. 1, s. 22-25.

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Supplementum 1/2003

KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE SOLIDNÍCH NÁDORŮ

MK ČR E 77
ISSN 0008 - 7335
142 - 2003
Kč 74,-

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Přehled kombinované chemoradioterapie v léčbě karcinomu jícnu

Kocáková I., Soumarová R., Kocák I., Vyzula R.
Klinika komplexní onkologické péče – oddělení radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

SOUHRN

Téměř 50 % pacientů s karcinomem jícnu má v době diagnózy metastatické onemocnění. Méně než 60 % pacientů s lokoregionálním onemocněním může podstoupit kurativní resekci. Ta představuje širokou resekci primárního nádoru s resekčními okraji minimálně 5 cm a regionální lymphadenektomii. Radioterapie jako samostatná léčebná modalita může být zvažována jako paliativní léčba u pacientů s lokoregionálním onemocněním, kteří nejsou schopni operace a kteří jsou kontraindikováni k podání chemoterapie. Medián přežití je přibližně 12 měsíců. Účinnost chemoradioterapie u lokoregionálního onemocnění (stadium I–III) je předmětem sledování randomizovaných studií. Chemoradioterapie zahrnuje radioterapii v dávce 50–60 Gy se současnou chemoterapií 5-fluorouracilem a cisplatinou. Chemoradioterapie je v současnosti považována za alternativu chirurgické léčby (zejména u pacientů se squamózním karcinomem). Za 4–6 týdnů po skončení chemoradioterpie je doporučena kontrolní endoskopie horního zažívacího traktu. V případě průkazu kompletní remise je zvažována observace nebo ezofagektomie. Pacienti s neresektabilním (T4) karcinomem jsou léčeni konkomitantní chemoradioterapií, rovněž u pacientů s adenokarcinomem distálního jícnu s pozitivními lymfatickými uzlinami následuje adjuvantní pooperační radioterapie a chemoterapie 5-Fu s cisplatinou.
Klíčová slova: karcinom jícnu, radioterapie, chemoterapie.

SUMMARY

Kocáková I., Soumarová R., Kocák I., Vyzula R.: Combined Chemoradiotherapy Methods in the Treatment of Esophagus Cancer

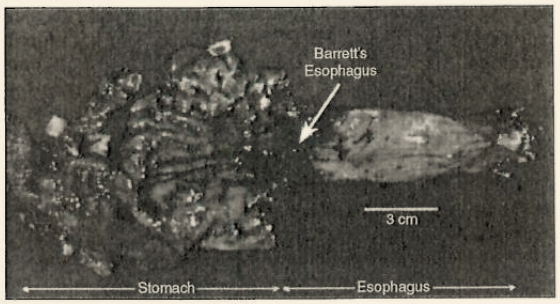
At diagnosis, nearly 50 % of patients with carcinoma of the esophagus have a metastatic disease. Less than 60 % of patients with locoregional disease can undergo a curative resection. Surgical principles include a wide resection of the primary tumor, including resection margins of 5 cm or more, plus regional lymphadenectomy. Radiotherapy alone can be considered for palliation in patients with locoregional disease who are medically unsuitable for surgery and in patients with contraindication for chemotherapy. The median length of survival is approximately 12 months. Effectiveness of chemoradiotherapy has been studied in randomised trials in patients with locoregional carcinoma (stage I–III). Chemoradiotherapy should include 50 to 60 Gy of radiotherapy plus concurrent chemotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) plus cisplatin. Chemoradiotherapy is now an established alternative to surgical therapy (predominantly in patients with squamous cell carcinoma). In patients treated with chemoradiotherapy, a follow up endoscopy of the upper gastrointestinal tract 4 to 6 weeks after its completion is recommended. If a complete remission can be confirmed, patients are observed or offered esophagectomy. Patients with unresectable (T4) carcinoma can be treated with radiotherapy plus concurrent chemotherapy and those with adenocarcinoma of the distal esophagus with positive nodes should receive adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy with 5-FU plus cisplatin.
Key words: carcinoma of the esophagus, radiation therapy, chemotherapy. *Ko.*

Čas. Lék. čes., 142, 2003, Suppl. 1, pp. 22–25.

Karcinom jícnu se co do četnosti výskytu řadí mezi zhoubnými nádory na deváté místo. Spinocelulární karcinom jícnu se nejčastěji vyskytuje u mužů v souvislosti s kouřením a abúzem alkoholu nebo s dřívější anamnézou ORL nádorů. Adenokarcinomy jícnu se vyskytují zejména u osob s gastroezofageálním refluxem, hiátovou hernií a Barrettovým jícnem (obr. 1), který představuje 30–40x vyšší riziko vzniku adenokarcinomu jícnu. Jsou pracoviště, kde se u Barrettova jícnu s high grade dysplazií provádí i profylaktická esofagektomie (1–4). Pro určení stagingu (TNM klasifikace) se provádí ezofagogastroduodenoskopie (obr. 2) s bioptickým odběrem, CT vyšetření hrudníku a horního břicha, v případě lokalizace nádoru nad karinou u pacientů bez průkazu vzdálených metastáz se provádí bronchoskopické vyšetření a endoskopické ultrazvukové vyšetření jícnu. U nádorů lokalizovaných v oblasti gastroesofageální junkce (obr. 3) je ke zpřesnění stagingu vhodná laparoskopie peritoneální dutiny (6).

Karcinom jícnu patří mezi terapeuticky špatně ovlivnitelné malignity s výrazně nepříznivou prognózou. Vysoká mortalita pacientů s karcinomem jícnu, a to i v případě časných klinických stadií, je dána okultní diseminací onemocnění, která je u většiny pacientů přítomna již v době stanovení diagnózy. Méně než 60 % pacientů s lokoregionálním onemocněním může podstoupit kurativní resekci. Téměř u 70–80 % resekovaných vzorků jsou přítomny metastázy v regionálních mízních uzlinách. Pětileté přežití u pacientů po kurativní resekci, tj. široké resekci primárního nádoru s resekčními okraji ≥5 cm (R0, bez známek reziduálního tumoru) a regionální lymfadenektomií, je méně než 20 % (7, 8).

Radioterapie jako samostatná léčebná modalita může být zvažována jako paliativní léčba v dávce 45–55 Gy u pacientů s lokálně pokročilým inoperabilním onemocněním, kteří nejsou z důvodu interkurencí indikováni k chemoradioterapii (obr. 4). Pětileté přežití v tomto případě nepřesahuje 5 %



Obr. 1. Barrettův jícen (při mikroskopickém vyšetření obraz high grade dysplazie)

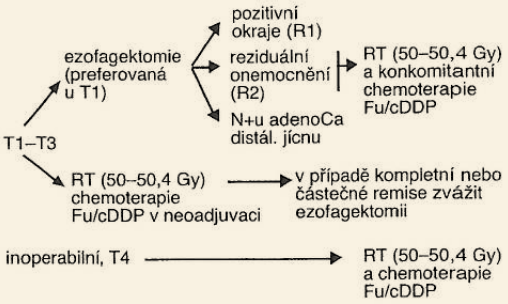
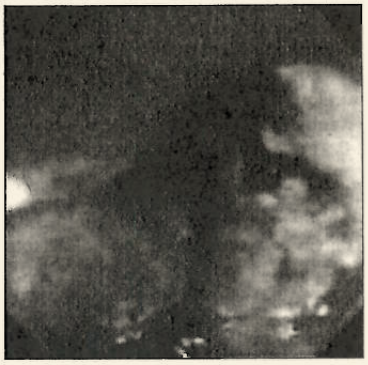
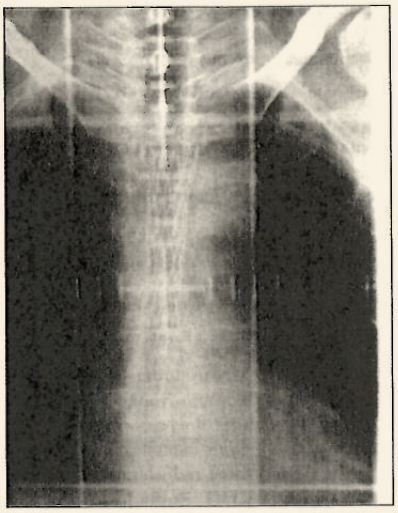


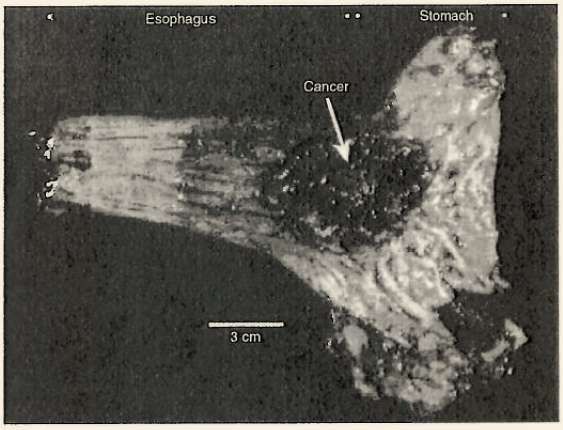
Schéma 1. Postavení konkomitantní chemoradioterapie v léčebném algoritmu u karcinomu jícnu



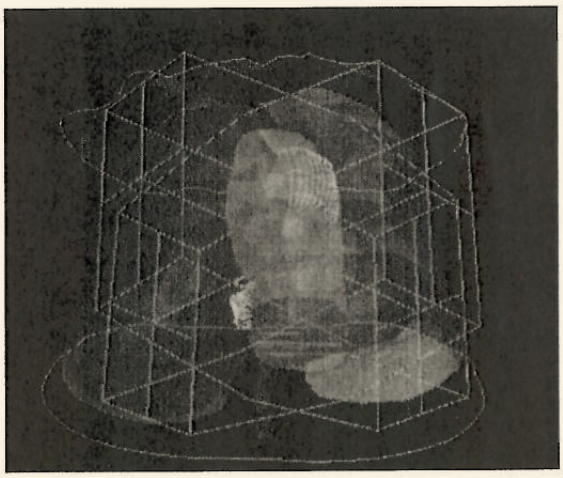
Obr. 2. Endoskopický obraz karcinomu jícnu



Obr. 4. Simulační snímek při plánování radioterapie se zavedeným jícnovým stentem



Obr. 3. Adenokarcinom gastroesophageální junkce



Obr. 5. Izodózní plán ozařování oblasti jícnu, křížový BOX, brzdný svazek lineárního urychlovače

a hlavním cílem samostatné radioterapie je úleva od polykacích potíží. Předoperační radioterapie nezlepšuje přežití ve srovnání se samotnou chirurgií, rovněž tak pooperační radioterapie nepřináší žádný benefit v prodloužení přežití. Předběžné výsledky studie porovnávající u pacientů s potenciálně resekabilním onemocněním samotnou chirurgii s předoperační chemoterapií 5-fluorouracilem a cisplatinou neprokázaly žádný benefit v přežití (8, 9), rovněž tak pooperační systémová chemoterapie u pacientů po R0 resekci nepřináší žádné výhody.

Základním cílem léčby je, pokud možno, vyléčení pacienta, kterého dosáhneme zlepšením lokoregionální kontroly a likvi-

dací mikrometastáz. Kombinace lokálního a systémového přístupu je prostředkem k dosažení tohoto cíle. Jednou z moderních terapeutických modalit, které mohou zlepšit léčebnou odpověď, je **kurativní konkomitantní chemoradioterapie**. Stává se metodou volby zejména u pacientů se spinocelulárním karcinomem horní a střední třetiny jícnu (T1-4, N0-1, M0), kde ji lze považovat za alternativu ezofagektomie.

Tab. 1. Doporučené standardní chemoterapeutické režimy při konkomitantní léčbě

1.	cisplatina	75 mg/m^2 den 1., i.v., týden 1., 5., 8. a 11.
	5-fluorouracil	1000 mg/m^2/24 hod., i.v. kont. den 1.-4., týden 1., 5., 8. a 11.
	radioterapie	5x1,8–2,0 Gy/týden, 50,0–60,0 Gy
2.	cisplatina	100 mg/m^2 den 1., i.v., týden 1. a 5.
	5-fluorouracil	1000 mg/m^2 den 1.–4., i.v., týden 1. a 5.
2	cykly chemoterapie konkomitantně s radioterapií,	
3.	série chemoterapie za 4 týdny po skončení RT.	
3.	5-fluorouracil	500–750 mg/m^2/den, i.v. kont., den 1.–5., týden 1. a 5.
	cisplatina	50 mg/m^2 i.v., den I., týden 1.a 5.
	radioterapie	5x1,8–2,0 Gy/týden, 45,0–50,0 Gy + event. boost
4.	5-fluorouracil	200 mg/m^2/den, i.v. kont. po celou dobu radioterapie
	radioterapie	5x1,8-2,0 Gy/týden, 45,0 Gy + event. boost
5.	5-fluorouracil	500-750 mg/m^2/den, i.v. kont., den 1.-5., týden 1. a 5.
	radioterapie	5x1,8-2,0 Gy/týden, 45,0-50,0 Gy + event. boost

Randomizované prospektivní studie prováděné v minulých letech prokázaly, že díky kombinovanému přístupu lze dosáhnout signifikantně lepších léčebných odpovědí, snížení rizika lokální recidivy a vzdálených metastáz a prodloužení přežití než při použití jen samostatné radioterapie (Eastern Cooperative Oncology Group – COG, Radiation Therapy Oncology Group – RTOG) (10, 11). ECOG studie srovnávala skupinu pacientů léčených samostatnou radioterapií v dávce 40 Gy se skupinou léčenou radioterapií potencovanou 5-fluorouracilem a mitomycinem C. Po dávce 40 Gy byli pacienti operováni nebo dávka záření byla zvýšena o dalších 20–26 Gy. Medián přežití byl vyšší (14,8 měsíců vs 9,2 měsíce) ve skupině s konkomitantní chemoradioterapií nezávisle na provedení chirurgického výkonu. Dvouleté celkové přežití bylo 27 % ve skupině s chemoradioterapií a 12 % ve skupině s radioterapií. RTOG studie měla odpovědět na otázku, který „neoperativní" přístup je nejlepší. Již předběžná analýza prokázala jednoznačný přínos konkomitantní léčby, proto byl randomizační proces uzavřen (pětileté přežití 27 % vs 0 %, medián přežití 14,1 vs 9,3 měsíců).

Dle publikovaných údajů téměř 40–50 % pacientů, kteří dosáhli kompletní remise onemocnění po konkomitantní chemoradioterapii, mělo histologicky průkaz reziduálního onemocnění po následném chirurgickém zákroku. Proto u pacientů v dobré kondici je zvažována po iniciální konkomitantní chemoradioterapii i při dosažení kompletní remise ezofagoektomie. Byla publikována řada studií hodnotících přínos neoadjuvantní chemoradioterapie (11–19). K největším patří EORTC studie (European Organization for Research and Treatment of Cancer), která randomizovala 280 pacientů se spinocelulárním karcinomem jícnu do dvou ramen – konkomitantní chemoradioterapie (cDDP s radioterapií v dávce 37 Gy) s následným resekčním výkonem versus chirurgický výkon. Tříleté přežití bylo v obou skupinách velmi podobné (33 % vs 36 %) (16). Na kongresu ASCO 2002 byly publikovány výsledky dvou randomizovaných studií III. fáze srovnávající neoadjuvantní chemoradioterapii s následným chirurgickým výkonem a chirurgií samotnou. Burmeisterova práce srovnávala neoadjuvantní CHT-RT (cDDP+5-Fu+RT a následným chirurgickým výkonem) se samostatnou chirurgickou léčbou (20). Zařazeno bylo 256 pacientů se spinocelulárním i adenokarcinomem jícnu. Celkové přežití v obou ramenech léčby bylo stejné, ale doba do relapsu onemocnění byla signifikantně delší u pacientů s neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapií a spinocelulárním karcinomem. Francouzská randomizovaná studie fáze III srovnávala chemoradioterapii následovanou chirurgickým výkonem se samostatnou chemoradioterapií u pacientů s lokálně pokročilým resekabilním karcinomem jícnu. V obou ramenech léčby bylo podobné celkové přežití. U pacientů s lokálně pokročilým ale resekabilním onemocněním lze tedy nabídnout chemoradioterapii jako alternativu k chirurgickému výkonu. Celkové přežití je stejné, ale nižší je časná mortalita a kratší doba hospitalizace (21).

Nejčastěji používaná cytostatika v konkomitantním podání s radioterapií jsou 5-fluorouracil, cisplatina, bleomycin, metotrexát, doxorubicin, z novějších protinádorových látek jeví slibné výsledky paklitaxel a irinotekan, ve stadiích klinického zkoušení je aplikace oxaliplatiny. Kombinace 5-fluorouracilu s cisplatinou je v současnosti považována za standardní léčbu. Léčba zářením se provádí megavoltážními zdroji, obyčejně technikou tří nebo čtyř konvergentních polí či rotační technikou (obr. 4, 5). Standardní frakcionací 5x1,8–2,0 Gy/týden je aplikována celková dávka 50–60 Gy, ačkoliv podle výsledků nedávno vyhodnocené studie dávka záření vyšší než 50,4 Gy nemá zásadní vliv na prodloužení přežití (22).

Spinocelulární karcinom jícnu je chemo a radiosenzitivnější než adenokarcinom. Při delším sledování však nejsou patrny výraznější rozdíly mezi oběma histologickými typy v čase do progrese či v délce celkového přežití. Konkomitantní chemoradioterapie je na základě výsledků randomizované studie indikována i u pacientů s adenokarcinomem gastroezofageální junkce (23). Adjuvantní léčba sestávala z 5-fluorouracilu a leukovorinu první a pátý týden radioterapie, radioterapie byla aplikována v dávce 45 Gy v 25 dnech. Medián přežití ve skupině s adjuvantní chemoradioterapií byl 36 měsíců, ve skupině se samostatným chirurgickým výkonem pouze 27 měsíců. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní (p=0,005).

ZÁVĚR

Kombinovaný způsob léčby zářením a radiosenzibilizujícími cytostatiky 5-fluorouracilem a cisplatinou se uplatňuje v léčebné strategii zejména v neoadjuvantním podání u squamózního karcinomu horní a střední třetiny jícnu (T1-4, N0-1, M0). Přínosem je také u pacientů po provedené ezofagektomii v případě pozitivních resekčních okrajů a reziduálního onemocnění. U adenokarcinomů distální třetiny jícnu je konkomitantní chemoradioterapie indikována po chirurgickém výkonu. Léčba musí být vždy pečlivě zvažována s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta a k jeho interkurentním chorobám a se zajištěním adekvátní výživy (24).

LITERATURA

1. **O'Connor, J. B., Falk, G. W., Richter, J. E.:** The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. Am. J. Gastroenterol., 94, 1999, s. 2037-2042.

2. **Levine, D. S.:** Management of dysplasia in the columnar-lined esophagus. Gastroenterol. Clin. North. Am., 26, 1997, s. 61.
3. **Naunheim, K. S.:** Barrett's esophagus. In: Cameron, J. L., ed. Current surgical therapy. Mosby, St. Louis: 1998, s. 62.
4. **Heitmiller, R. F., Redmond, M., Hamilton, S. R.:** Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. Annals of Surgery, 224, 1996, 1, s. 66–71.
5. NCCN Practice Guidelines in Oncology 1/2002.
6. **Feussner, H., Kraemer, S. J., Siewert, J. R.:** Staging laparoscopy: A review. Chirurgia, 68, 1997, 3, s. 201–209.
7. **Šlampa, P., Válek, V., Benda, K. et al.:** Radioterapie maligních stenóz jícnu se zavedeným expandibilním stentem. Čes. Radiol., 52, 1998, s. 95–97.
8. **Kelsen, D. P., Ginsberg, R., Qian, C. et al.:** Chemotherapy followed by operation versus operation alone in the treatment of patients with localized esophageal cancer: A preliminary report of an integroup study 113 (RTOG 89-11) (abstract). Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 16, 1997, s. 276a.
9. **Kelsen, D. P., Ginsberg, R., Pajak, T. F. et al.:** Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N. Engl. J. Med., 339, 1998, s. 1979–1984.
10. **Turnbull, A. D. M., Ginsberg, R. J.:** Options in surgical treatment of esophageal carcinoma. Chest Surg. Clin. North. Am., 4, 1994, s. 315–329, 10a.
11. **Smith, T. J., Ryan, L. M., Douglass, H. O. Jr. et al.:** Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 42, 1998, s. 269–276.
12. **Cooper, J. S., Guo, M. D., Herskovic, A. et al.:** Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG-85-01). JAMA, 281, 1999, s. 1623 až 1627.
13. **Kelsen, D. P., Bains, M., Burt, M.:** Neoadjuvant chemotherapy and surgery of cancer of the esophagus. Sem. Surg. Oncol., 6, 1990, s. 268–273.
14. **Poplin, E., Fleming, T., Leichman, L. et al.:** Combined therapies for squamous cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). J. Clin. Oncol., 5, 1987, s. 622–628.
15. **Stewart, J. R., Hoff, S. J., Johnson, D. H. et al.:** Improved survival with neoadjuvant therapy and resection for adenocarcinoma of the esophagus. Ann. Surg., 218, 1993, s. 571–578.
16. **Bates, B. A., Detterbeck, F. C., Bernard, S. A. et al.:** Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. J. Clin. Oncol., 14, 1996, s. 156–163.
17. **Bosset, J. F., Gignoux, M., Triboulet, J. P. et al.:** Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. N. Engl. J. Med., 337, 1997, s. 161–167.
18. **Walsh, T. N., Noonan, N., Hollywood, D. et al.:** A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. N. Engl. J. Med., 1996, 335, s. 462–467.
19. **Urba, S. G., Orringer, M. B., Perez-Tamayo, C. et al.:** Concurrent preoperative chemotherapy and radiation therapy in localized esophageal adenocarcinoma. Cancer, 69, 1992, s. 285–291.
20. **Stahl, M., Wilke, H., Fink, U. et al.:** Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer: interim analysis of a phase II trial. J. Clin. Oncol., 14, 1996, s. 829–837.
21. **Burmeister, B. H., Smithers, B. M., Fitzerald, L. et al.:** A randomized phase III trial of pre-operative chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for localized resectable cancer of esophagus. Abstract 518, ASCO 2002.
22. **Bedenne, P., Bouche, O., Triboulet, J.-P. et al.:** Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). Abstract 519, ASCO 2002.
23. **Minsky, B. D., Berkey, B., Kelsen, D. K. et al.:** Preliminary results of Intergroup 0123 randomized trial of combined modality therapy for esophageal cancer: standard vs. High dose radiation therapy. Abstract 927, ASCO 2001.
24. **Macdonald, J. S., Smalley, S. R., Benedetti, J. et al.:** Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N. Engl. J. Med., 345, 2001, s. 725–730.
25. **Šlampa, P.:** Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. In: Vorlíček, J., Vyzula, R., Adam, Z. et al.: Praktická onkologie. Vybrané kapitoly, 1.vydání, Grada Publ., Praha 2000, 344 s. 164–188.

MUDr. Ilona Kocáková
Masarykův onkologický ústav
656 53 Brno, Žlutý kopec 7
fax: 543 131 117
e-mail: kocakova@mou.cz

Obecná patologie nádorového růstu

Aleš Rejthar, Bořivoj Vojtěšek

Význam problematiky obecné patologie nádorů a jejich růstu se v současnosti z výlučně teoretického pole učebnicové patologie přesunul do klinické oblasti. Význam pro klinika mají i moderní morfologické prognostické ukazatele, které zásadním způsobem obohatily současnou patologickou diagnózu zhoubného nádoru. Přes přesun zájmu o obecnou problematiku do klinické oblasti zůstává obecná patologie nádorů základem výuky a tím učebnic patologické anatomie.V této oblasti představuje podklad pro porozumění tvorby současné kompletní bioptické diagnózy zhoubného nádoru a často i zdůvodnění použití náročných a nákladných metod moderní molekulární diagnostiky. Publikace je členěna v klasických kategoriích evropského i amerického odborného patologického i onkologického písemnictví. Základy moderní obecné diagnostiky již více vycházejí ze specifické fenotypizace buněk jednotlivých nádorů. Publikace takovéhoto obsahu vychází v českém písemnictví po více než 50 letech. Je určena převážně onkologům a patologům a dalším lékařům, kteří s problematikou nádorového bujení přicházejí do styku ve své odborné praxi.

Vydala Grada Publishing. ISBN 80-247-0238-X, B5, V2, 208 stran, cena 290.- Kč.

Objednávku můžete zaslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 2242 66 226, e-mail: nts@iol.cz

34. Kocáková, I., Jurečková, A., Kocák, I. Multimodality treatment of epidermoid anal cancer. In 8th Biennial congress European Council of Coloproctology. Proktologia, 2001, supp. no. 1, p. 93, abstrakt no. 055.

supplement 1/2001

Proktologia

OFFICIAL PUBLICATION OF POLISH COLOPROCTOLOGY CLUB

8TH BIENNIAL CONGRESS EUROPEAN COUNCIL OF COLOPROCTOLOGY

April 29 - May 2, 2001

PRAGUE, CZECH REPUBLIC









www.colon2001prague.cz

ISSN 1640-5382

P055

MULTIMODALITY TREATMENT OF EPIDERMOID ANAL CANCER

I. Kocáková[1], A. Jurečková, I. Kocák[1], T. Skřička, R. Vyzula, O. Bednařík, P. Karásek

[1]Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Anal cancer belongs to rare malignancies of GIT. Because of its biologic features, response to therapy and rather favorable prognosis this malignancy requires a multimodality therapeutic approach with curative intent. Conservative approach for tumors of clinical stages I-III is based on curative concomitant chemo-radiotherapy. The early stages of anal margin cancer and cancers not responding satisfactorily to chemotherapy and radiotherapy are indicated for surgical removal. Based on previous clinical trials (Nigro et al., 1974 and others) the combination of 5-fluorouracil and mitomycin C every four weeks with concomitant radiotherapy has been accepted as golden standard. Since 1997 until 2000, 16 patients with early or locally advanced disease were involved: 2 patients with stage I, 2 patients with stage II and 12 patients with locally advanced anal cancer, i.e. stage IIIA and IIIB. 13 patients were treated with combined chemotherapy 5-fluorouracil (1000 mg/m2 D1-D4) and mitomycin C (10 mg/m2 D1) with concomitant radiotherapy (45 - 60 Gy/5 - 6 weeks), 3 patients with locally advanced disease (stage III) were treated according to the EORTC protocol. 3 patients with metastatic disease were treated with palliative chemo-radiotherapy. All patients had histologically proven epidermoid cancer of the anal canal. Conservative treatment was followed by surgical intervention if needed (2 patients). The complete response was reached in 83% of the evaluable patients. Toxicity: Leukopenia G3-4 in 6 (50,0%) patients, trombocytopenia G3-4 in 4 (33%) pats., phlebitis G3-4 in 2 (18.2%) pats., postradiation dermatitis G3-4 in 5 (42%) pats., diarrhea G3-4 in 3 (27.3%) pats., mucositis G3 in 1 (9.1%) pats., cardiotoxicity G3 in 1 (9.1%) pats. One patient experienced postradiation amenorrhea. **Conclusion:** Because the complete response rate is high with the conservative non-surgical anus-sparing approach based on the concomitant chemo-radiotherapy, primary surgical treatment should not be considered a standard approach. However, due to the substantial toxicity, adequate supportive care must be available.

P056

FISTULA IN ANO

J. Čermák, R. Gürlich, J. Hubík

Deptl. Of Surgery, 1st Medical College of Charles University

The fistula in ano is a pathologically originated canal between the anus and perianal skin. At the Second Surgical Clinic and First Surgical Clinic of the First Medical Faculty of Charles University in Prague from 1976 till 2000 year, we treated 537 patients suffering from fistula in ano, of which there were 405 men and 132 women. We found the intersphincteric fistula in 309 patients, transsphincteric fistula in 212 patients, suprasphincteric fistula in 7 patients and extrasphincteric fistula in 9 patients. In relation to the horizontal axis 374 patients suffered from fistula in the posterior part, while 163 patients in the anterior part. In all patients we resected the anal mucose around the affected anal gland within the demension of one square centimetre. To the same extent we resected the internal sphincter. In this way we denuded the intersphincteric zone containing primary abscess. In transphincteric and suprasphincteric fistulas we completed the operation either by incision of the whole fistula or by excochleation or by transphincteric ligature. Recurrences occurred in 19 patients. Complete incontinence did not occure in any patient. Only 27 patients reported slight problems with flatus control.

P057

COMBINED OPERATIONS IN PATIENTS WITH THE ANORECTAL REGION PATHOLOGY

V.Y.U. Alipjev, S.G. Korotaev, A.B.Sorogin

Regional Clinic, Yaroslavl, Russia

The analysis of surgical treatment for combined diseases of the anorectal region in 176 patients is presented. The mean duration of the hospital stay after one-stage procedures made up 10,8 days, whereas in proctologic patients with a single disease it made up 9 days the individual approach to the choice of surgical policy and keeping to the order of the stages of the operation are essential in treatment of patients with combined diseases. The results of study support the use of combined operations in patients with disease of the colon and the anorectal area. The advantages of combined operations are evident: first of all combined operations deliver patients from several diseases at once, secondly they eliminate the risk o repeated surgical manipulations & hence the stress reactions, thirdly the increase the economic effect of the treatment. The rate of combined anorectal diseases is 20-40% (3,5,6) From 1992 till 2000 176 patients were operated on apropos of combined anorectal diseases (24,3% of total number of postoperationals). There were 94 men (59,4%) and 82 women (46,6%) at the age of being capable of working. As the main the disease which clinically most of all disturbed the patient or obviously prevailed upon the others by its complications had been diagnosed, the long standing of the disease have not being taken into consideration. It's necessary to stress that in the majority of cases (90,5%) chronic haemorrhoids had been one of the diseases. We must notice that the basic principle of that category patients treatment is an individual approach in specifying the surgical intervention tactics and keeping to the order of priority in performing the operation. The direct result of the surgical treatment of the patients with the combined proctology diseases are satisfactory: all 176 patients have recovered. The average period of being at the hospital after one-stage operations is 10,8 days, whereas the patients with one proctological disease stayed at the hospital for 9 days. Most often in early postoperative period some urinary system complications were revealed. In 22% of the patients reflex retention of urine (2-5 days) was observed. A steady pain syndrome during the postoperative period was marked in 36 patients (20,4%), in most cases the pain increased with defecation of their own. However, in the following defecations the pain came down. Only 9 patients still had pains before leaving the hospital. Narrowing of the anal channel during the early postoperative period was revealed in 3 patients.

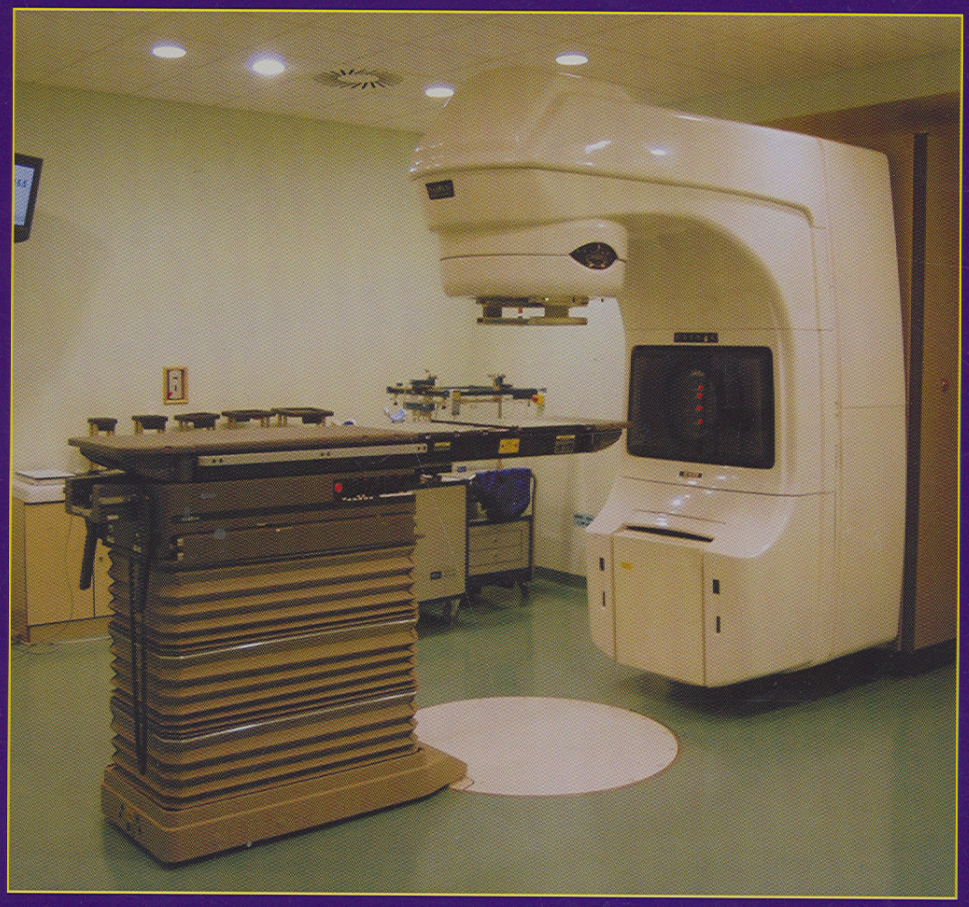
Coloplast

35. Kocáková, I., Horová, H., Špelda, S., Kocák, I., Čoupek, P., Šefr, R., Penka, I., Svoboda, Mir., Svobodník, A., Pacal, M., Vyzula, R. Neoadjuvantní podání kapecitabinu jako radiosenzibilizátoru u lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta: pilotní studie. Radiační onkologie, 2004, roč. 4, č. 2, s. 11-16.

RADIAČNÍ ONKOLOGIE

Svazek 4, Číslo 2

Září 2004



ČASOPIS PRO RADIAČNÍ ONKOLOGII, RADIOBIOLOGII A RADIAČNÍ FYZIKU

ISSN 1213-1695

NEOADJUVANTNÍ PODÁNÍ KAPECITABINU JAKO RADIOSENZIBILIZÁTORU U LOKÁLNĚ POKROČILÉHO ADENOKARCINOMU REKTA - PILOTNÍ STUDIE

NEOADJUVANT TREATMENT WITH CAPECITABINE AS RADIOSENSITIZER IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER – PILOT STUDY

Kocáková I.[1], Horová H.[2], Špelda S.[1], Kocák I.[1], Čoupek P.[2], Šefr R.[3], Penka I.[3], Svoboda M.[4], Svobodník A.[5], Pacal M.[6], Vyzula R.[1]

[1]Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno
[2]Oddělení radiační onkologie, MOÚ, Brno
[3]Oddělení chirurgie, MOÚ, Brno
[4]Oddělení experimentální onkologie, MOÚ, Brno
[5]Centrum biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno
[6]Oddělení radiodiagnostiky, MOÚ, Brno

Abstrakt

Pooperační chemoradioterapie významně snižuje incidenci lokálních recidiv a zlepšuje přežití pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta. Potenciální výhodou předoperační léčby je nižší akutní toxicita, zvýšená radiosenzitivita oxygenovaných buněk a zvýšení sfinkter šetřících operací. S tímto cílem bylo vypracováno léčebné schéma předoperační konkomitantní radioterapie s novým chemoterapeutikem - orálním kapecitabinem. Vstupní kritéria byla následující: histologicky verifikovaný rektální adenokarcinom, cT3-4, a/nebo N+ hodnoceno podle endorektálního sonografického vyšetření, věk 18-75 let, ECOG PS 0-2, normální hematologické a biochemické parametry. Kapecitabin v dávce 825 mg/m^2 byl podáván dvakrát denně, den 1.-38., konkomitantně s radioterapií standardní frakcionací na oblast pánve 5x1,8 Gy/týden/45 Gy s následným cíleným doozářením objemu nádoru 3x1,8 Gy do celkové dávky 50,4 Gy. Tímto schématem bylo léčeno 41 pacientů, medián věku 59 let, 29 mužů, 12 žen. Radikální resekce reziduálního nádoru byla provedena u 40 pacientů. Lokalizace tumoru byla následující: dolní rektum (0-5 cm) u 14 pacientů, střední rektum (5-10 cm) u 24 pacientů, horní rektum (>10 cm) u 3 pacientů. Amputace rekta byla provedena u 16 (39%) pacientů a resekce tumoru se zachováním anu u 25 (61%) pacientů. Patologická kompletní remise byla verifikována u 9 (22%) pacientů. Mikroskopické reziduum v nádorovém resekátu bylo zjištěno u 7 pacientů (17%), celkem bylo dosaženo u 16 pacientů (39%) kompletní nebo téměř kompletní remise onemocnění. Konkomitantní radioterapie s kapecitabinem představuje efektivní a bezpečnou terapeutickou volbu u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta umožňující zvýšení počtu sfinkter šetřících operací.

Klíčová slova Karcinom rekta; Předoperační radioterapie; Kapecitabin

Abstract

Post-operative chemoradiotherapy significantly decrease local recurrence and improve survival of patients with locally advanced rectal cancer. Pre-operative therapy has the potential advantage of less acute toxicity, increased radiosensitivity due to more oxygenated cells and enhanced sphincter preservation. We designed the protocol combining new chemotherapeutic agents-oral capecitabine and concurrent radiotherapy. The eligibility criteria were as follows: histologically verified rectal adenocarcinoma, locally advanced tumor (cT3-4, and/or N+), age 18-75 years, ECOG PS 0-2, normal hematological, biochemical parameters. The N status was evaluated by transrectal sonography. Capecitabine in a dose 825 mg/m^2 twice daily was given day 1.-38. concomitantly with pelvic radiotherapy 1,8 Gy daily up to 45 Gy followed by a 3-fraction boost up to the overall dose of 50,4 Gy. Radiation lasting 5-6 weeks was interrupted for weekends' days. 41 patients (pts), median age 59 years, 29 males, 12 females were treated. Radical resection of residual cancer has been done in 40 pts. Rectal amputation was performed in 16 (39%) pts, the anus preserving surgery was done in all the others (61%). Pathological complete response has been verified in 9 (22 %) pts. Microscopic residuum was found in 7 patients (17%), so there were 16 (39%) pts with substantial remission. The concomitant radiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal adenocarcinoma appears to be an effective and safe therapeutic choice improving the posibility for the rectum sparing surgical procedure.

Key words Rectal cancer; Preoperative radiotherapy; Capecitabine

Obrázky - viz. barevná příloha

Úvod

Zhoubné novotvary tlustého střeva a konečníku představují v posledních desetiletích celosvětově závažný zdravotní a sociálněekonomický problém. V pořadí výskytu maligních onemocnění jsou kolorektální karcinomy u žen na druhém místě (po nádorech prsu), u mužů představují třetí nejčastější onemocnění (po nádorech plic a prostaty). V průběhu posledních dvaceti let stoupla incidence tohoto onemocnění v České republice o 190 % a karcinom rekta se na ní podílí dominujícím způsobem. V celosvětových statistikách v incidenci nádorů konečníku zaujímáme

dokonce prvenství. Vyšší výskyt onemocnění je pozorován u mužů, přičemž riziko vzniku nádoru se zvyšuje s prodlužující se délkou života. Moderní léčba spočívá v multidisciplinárním přístupu. V případě absence vzdálených metastáz je chirurgická léčba stále nejdůležitějším způsobem léčení rektálního karcinomu. Cílem je dokonalé odstranění makroskopicky patrného nádoru (dosažení R0 resekce), někdy i za cenu multiviscerální resekce. Kurativní resekce je možná v 70-80% případů. Principiálně připadá v úvahu tzv. přední resekce rekta (LAR), kdy je zachován anální svěrač, a nebo abdomino-perineální amputace rekta (APR) s nutností konstrukce trvalé terminální kolostomie. Přínos adjuvantní chemoterapie (CHT) a radioterapie (RT) u karcinomu rekta klinického stadia II a III (≥ T3), ve smyslu snížení rizika lokálních recidiv, vzdálené diseminace a prodloužení pětiletého přežití, je podložen randomizovanými klinickými studiemi. Nevýhodou pooperační RT je však zvýšené riziko zaujmutí kliček tenkého střeva do ozařovaného pole, potenciálně menší odpověď hypoxického lůžka tumoru na RT a rozšíření radiačního pole po APR zahrnující i perineální jizvu. Jako radiosenzitizér je používán 5-fluorouracil (5-FU) v kontinuálním nebo bolusovém podání. Pooperační chemoradioterapie, přes nezpochybnitelné lepší léčebné výsledky (zlepšením lokální kontroly a přežití), je provázena vyšší incidencí akutní toxicity v porovnání s užitím samotné adjuvantní radioterapie [1,2,3,4,5,6,7]. Randomizované studie prokázaly při použití předoperační radioterapie u lokálně pokročilých adenokarcinomů rekta (stadium T_3,T_4 nebo N+) větší lokální kontrolu onemocnění, ale i nižší toxicitu (myelotoxicitu, kožní toxicitu) než u pooperační radioterapie. Klasická předoperační RT v dávce 45 Gy ± boost na lůžko nádoru dosahuje vysoké míry lokální kontroly (>90%), u lokálně pokročilých a nízce sedících tumorů zvyšuje procento sfinkter zachovávajících operací. Synergní účinek radioterapie a chemoterapie, prokazatelně lepší tolerance předoperační radioterapie versus pooperační radioterapie, vytváří všechny předpoklady pro uplatnění této kombinované léčebné modality v neoadjuvantní indikaci lokálně pokročilých adenokarcinomů rekta. Interakce chemo a radioterapie na různých úrovních heterogenní nádorové populace vytváří i předpoklady prevence vzniku rezistentních nádorových buněčných klonů, eliminace vzdálených mikrometastáz a regresí nádoru umožňuje zvýšení počtu sfinkter šetřících operací [8-20]. Z cytotoxických látek zůstává v této indikaci zlatým standardem 5-FU. Snaha zvýšit účinnost a tolerabilitu fluoropyrimidinových cytostatik vedla k vývoji kapecitabinu. Farmakokinetickými studiemi byla prokázána jeho třístupňová selektivní konverze na cytotoxický 5-FU v nádorových buňkách, která se příznivě odráží v nižší incidenci myelotoxicity a slizniční toxicity v porovnání s bolusovým FU/FA Mayo režimem. Za metabolismus cytostatika jsou zodpovědné tři enzymy-karboxylesteráza (CE), cytidindeaminázy (CyD) a thymidinfosforylázy (TP), přičemž cílený antitumorózní účinek vyplývá z prokázané vyšší aktivita enzymu TP a CyD v nádorových buňkách kolorektálního karcinomu než v okolní zdravé tkáni [21,22,23,24,25,26].

Materiál a metody

Zařazení neoadjuvantní chemoradioterapie na našem pracovišti do léčebného algoritmu u lokálně pokročilého karcinomu rekta (stadium T_3,T_4 nebo N+) vycházelo z možnosti zvýšení počtu kurativních (R0) resekcí a zvýšení počtu sfinkter šetřících operací zmenšením primárního nádoru. Jako radiosenzitizér, s prokázaným příznivým bezpečnostním profilem, byl zvolen kapecitabin (XELODA®) preferenčně aktivovaný na 5-FU v nádoru enzymem TP. Studie na xenoimplantátech navíc ukazují, že RT se podílí na dalším zvýšení exprese TP v nádorových buňkách, teoreticky tak lze předpoklad vzájemnou potenciaci obou léčebných modalit [27,28].

Před plánovaným zařazením do studie je proveden přesný staging, který zahrnuje stanovení lokálního rozsahu primárního nádoru a vyloučení vzdálených metastáz. Z diagnostických metod je nejpřesnější metodou k posouzení hloubky prorůstání primárního nádoru jednotlivými vrstvami střevní stěny (T) a stanovení uzlinového postižení (N) transrektální endosonografie (TRUS). Senzitivita tohoto vyšetření se v literatuře uvádí kolem 90%. Počítačová tomografie (CT) není tak přesná ke stanovení rozsahu lokálního postižení, ale je nenahraditelná k určení vzdálených metastáz. Vedle fyzikálního vyšetření, základního hematologického a biochemického vyšetření a stanovení hladiny nádorových markerů (CEA, event. CA 19–9) provádíme EKG, u žen gynekologické vyšetření, rektoskopii s odběrem nádorové tkáně na histologické vyšetření a stanovení enzymů: TP, DPD a TS v nádoru a intaktní střevní sliznici. Důležitou informací pro určení typu následného chirurgického zákroku je změření vzdálenosti nádoru od anodermální linie rigidním rektoskopem. K vyloučení vzdálené diseminace je nezbytným vyšetřením RTG plic, CT břicha a pánve.

Primárním cílem naší práce je 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 tří a pětiletém sledování bude důležitou informací 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 má zjistit, zda dochází ke změnám jejich

aktivity a zda mohou do budoucnocti posloužit jako prediktivní ukazatelé odpovědi nádoru na podávaný kapecitabin.

Do protokolu klinického sledování bylo od října 2001 do ledna 2004 zařazeno 53 pacientů, kteří splňovali níže uvedená vstupní kritéria:

- histologicky verifikovaný adenokarcinom rekta
- lokálně pokročilé onemocnění (klinické stadium cT3, cT4, event. N+, fixovaný nádor, nádor primárně inoperabilní)
- pacienti bez předchozí radioterapie nebo chemoterapie pro karcinom rekta
- věk 18–75 let
- ECOG performance status: 0–2
- hematologické a biochemické parametry: neutrofily >2x10^9/L, trombocyty >100 x 10^9/ L , bilirubin<1,5 násobek horní hranice normy, transaminásy (AST, ALT)<2,5 násobek horní hranice normy, kreatinin v séru<140 µmol/L nebo clearence kreatininu >60 ml/min.
- předpoklad přežití minimálně tři měsíce
- předpoklad spolupráce pacienta
- podpis informovaného souhlasu
- nepřítomnost aktivní infekce
- nepřítomnost nádorové duplicity v posledních pěti letech s výjimkou basaliomu a ca cervicis uteri in situ
- vyloučení těhotenství a kojení
- vyloučení městnavé srdeční slabosti, anginy pectoris, infarktu myokardu v posledním roce před zařazením do studie, závažné arytmie, nekontrolovatelné hypertenze

schématické znázornění léčebného protokolu je znázorněno v tabulce (Tab.1).

Tabulka 1

Schéma neoadjuvantní chemoradioterapie s kapecitabinem

Kapecitabin den 1. – 38., dvakrát denně 825mg/m²

Radioterapie ▯▯▯▯▯ ▯▯▯▯▯ ▯▯▯▯▯ ▯▯▯▯▯ ▯▯▯▯▯ ▯▯▯

Den 1 8 15 22 29 36 38

týden 1 týden 2 týden 3 týden 4 týden 5 týden 6

RT v denní dávce 1,8 Gy na oblast pánve, 45 Gy/25 frakcí, boost do celkové dávky 50,4 Gy

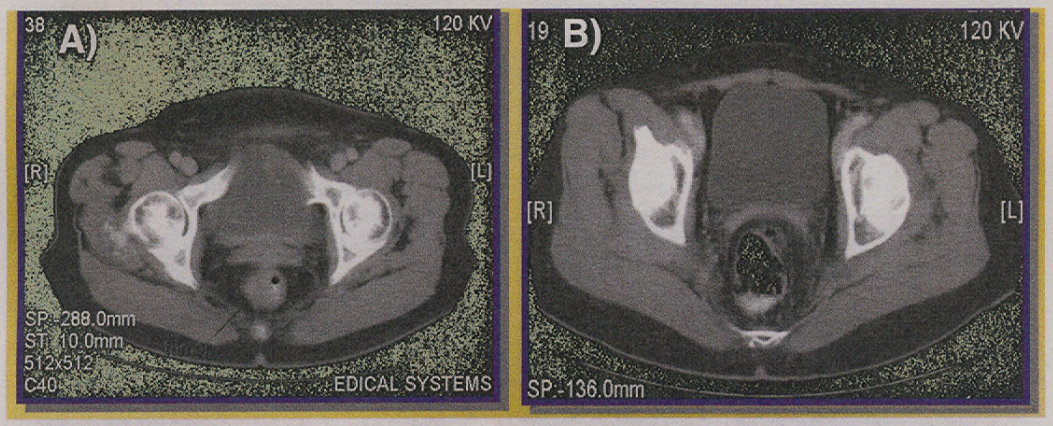
týden	- 4-1	1	2	3	4	5	6	10-12	12
Konkomitantní onemocnění a medikace	X								
Fyzikální vyšetření TK, P, váha	X	X	X	X	X	X	X		
ECOG PS	X	X	X	X	X	X	X		
Nežádoucí účinky léčby		X	X	X	X	X	X		
Hematologie	X	X	X	X	X	X	X	X	
Biochemie	X	X	X	X	X	X	X	X	
CEA	X							X	
CT břicha,pánve	X							X	
Rektoskopie s odběrem Rektální endosonografie*	X, X*		X					X*	
Patologický staging									X

Léčebná schéma je následující. Kapecitabin je podávaný v dávce 825 mg/m^2 dvakrát denně, přičemž první dávka 2 hodiny před radioterapií, druhá dávka za 12 hodin po dávce první, kontinuálně po celou dobu radioterapie, 38 dnů. Radioterapie je aplikována standardní frakcionací 5x1,8 Gy/týden do dávky 45 Gy na oblast malé pánve. Pak následuje cílené ozáření objemu nádoru 3x1,8 Gy do celkové dávky 50,4 Gy. Přibližná doba celkové radioterapie je 5,5 týdne (Obr.1,2). Přehled vyšetření před zařazením do léčebného protokolu a v průběhu konkomitantní léčby a

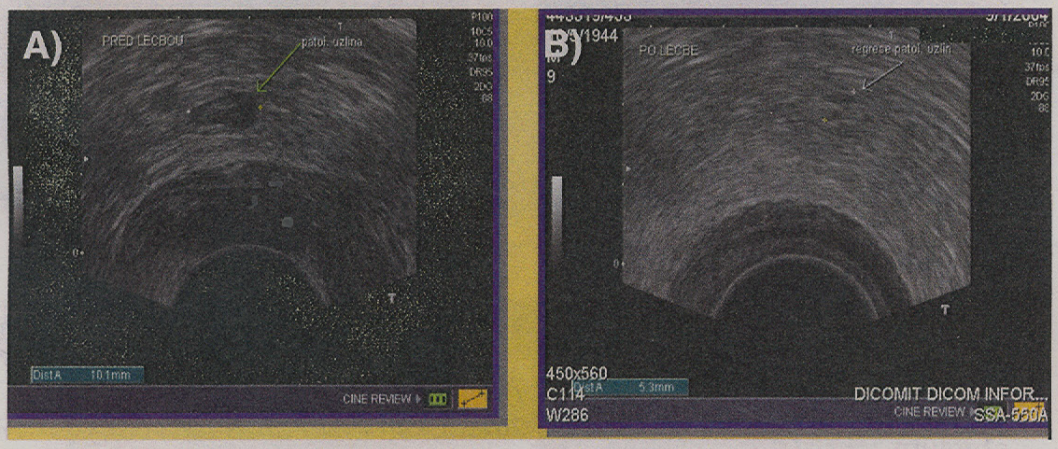
Výsledky

Předmětem analýzy je z 53 zařazených pacientů 41 vyhodnotitelných nemocných s již ukončenou konkomitantní léčbou a následně provedenou kurativní resekcí reziduálního nádoru. V souboru převažovali muži (71%), medián věku pacientů byl 59 let (rozmezí 33-76 let). Medián sledování je 16 měsíců. V 83 % se jednalo o karcinomy rekta klinického stádia III, dle TRUS s detekcí patologických regionálních mízních uzlin. Z histologických podtypů adenokarcinomu převažovali tubulární karcinomy.

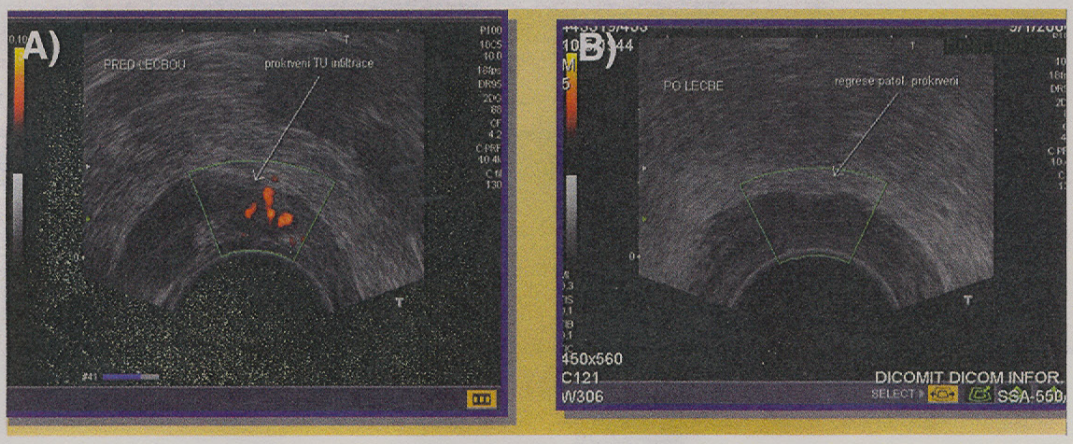
Obrázek 5
Hodnocení léčebné odpovědi před a po léčbě
A) CT pánve před léčbou: lokálně pokročilý karcinom rekta
B) CT pánve po léčbě: výrazná regrese tumorózního infiltrátu



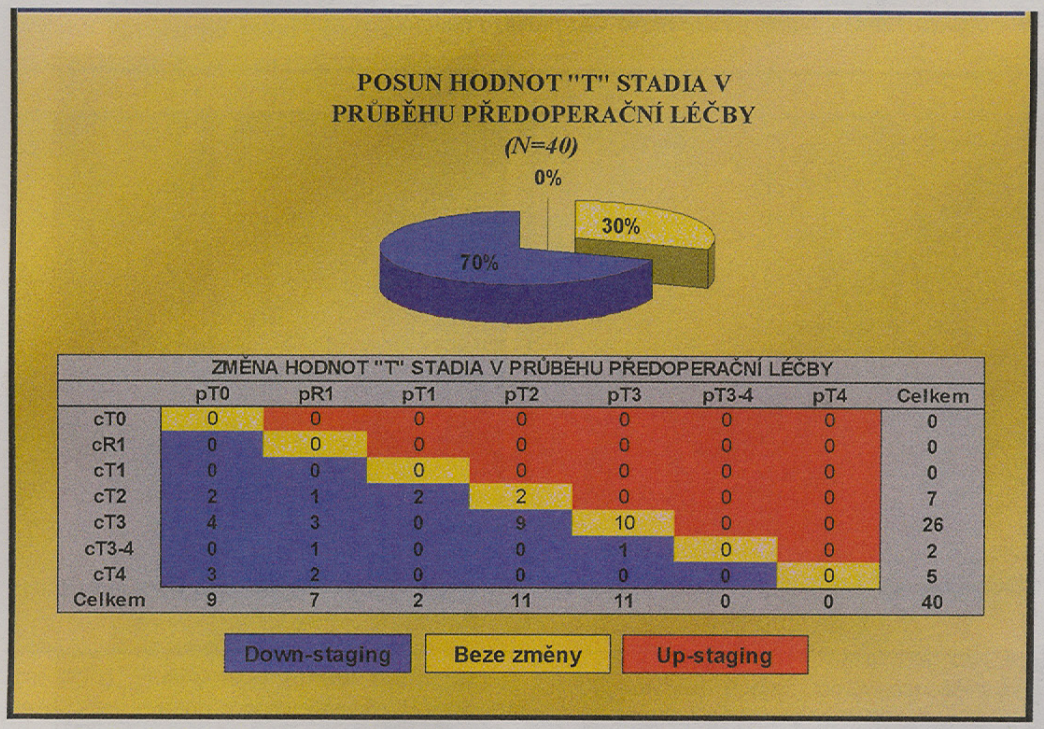
Obrázek 6
Hodnocení léčebné odpovědi před a po léčbě
A) TRUS rekta před léčbou: lokálně pokročilý karcinom rekta s patologickou regionální lymfatickou uzlinou
B) TRUS rekta po léčbě: regrese patologické uzliny, patrná uzlina normální echostruktury



Obrázek 7
Hodnocení léčebné odpovědi před a po léčbě
A) TRUS rekta před léčbou: prokrvení TU infiltrace rekta
B) TRUS rekta po léčbě: regrese patologického prokrvení



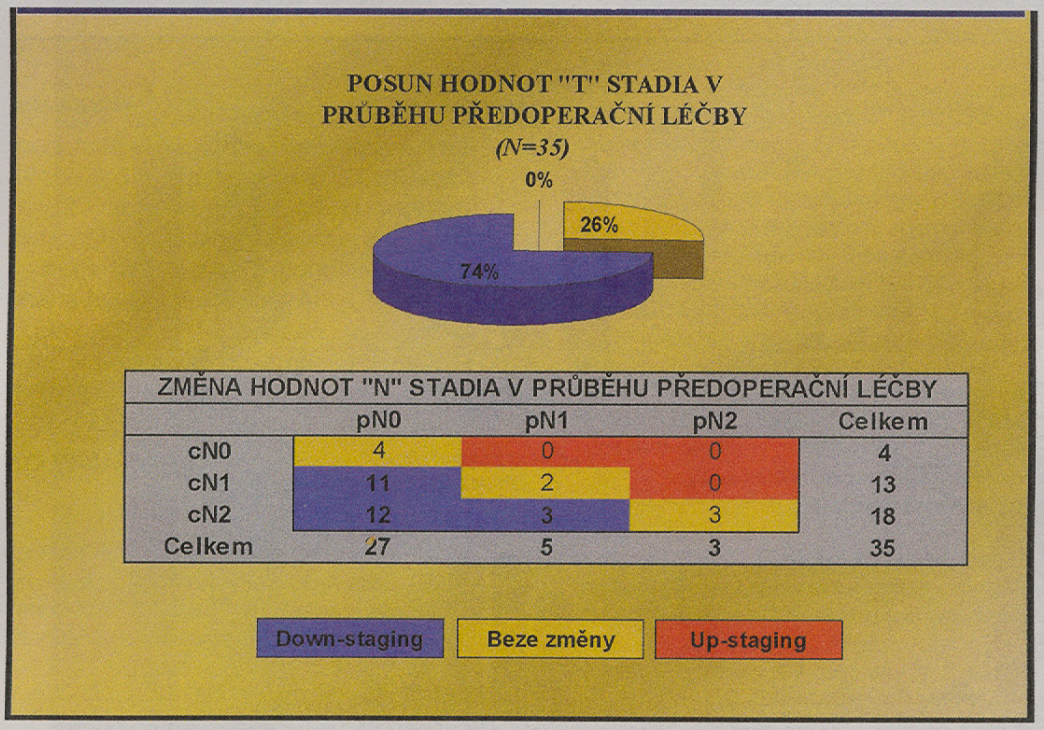
Obrázek 8
Změna stadia „T" předoperační léčbou



ZMĚNA HODNOT "T" STADIA V PRŮBĚHU PŘEDOPERAČNÍ LÉČBY

	pT0	pR1	pT1	pT2	pT3	pT3-4	pT4	Celkem
cT0	0	0	0	0	0	0	0	0
cR1	0	0	0	0	0	0	0	0
cT1	0	0	0	0	0	0	0	0
cT2	2	1	2	2	0	0	0	7
cT3	4	3	0	9	10	0	0	26
cT3-4	0	1	0	0	1	0	0	2
cT4	3	2	0	0	0	0	0	5
Celkem	9	7	2	11	11	0	0	40

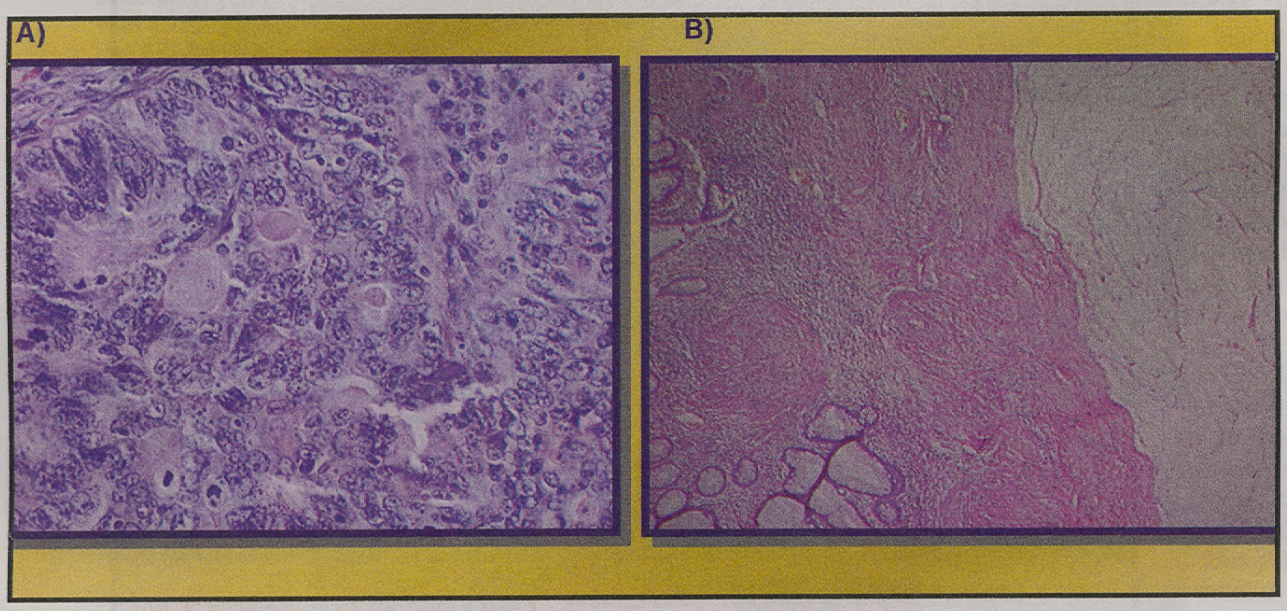
Obrázek 9
Změna stadia „N" předoperační léčbou



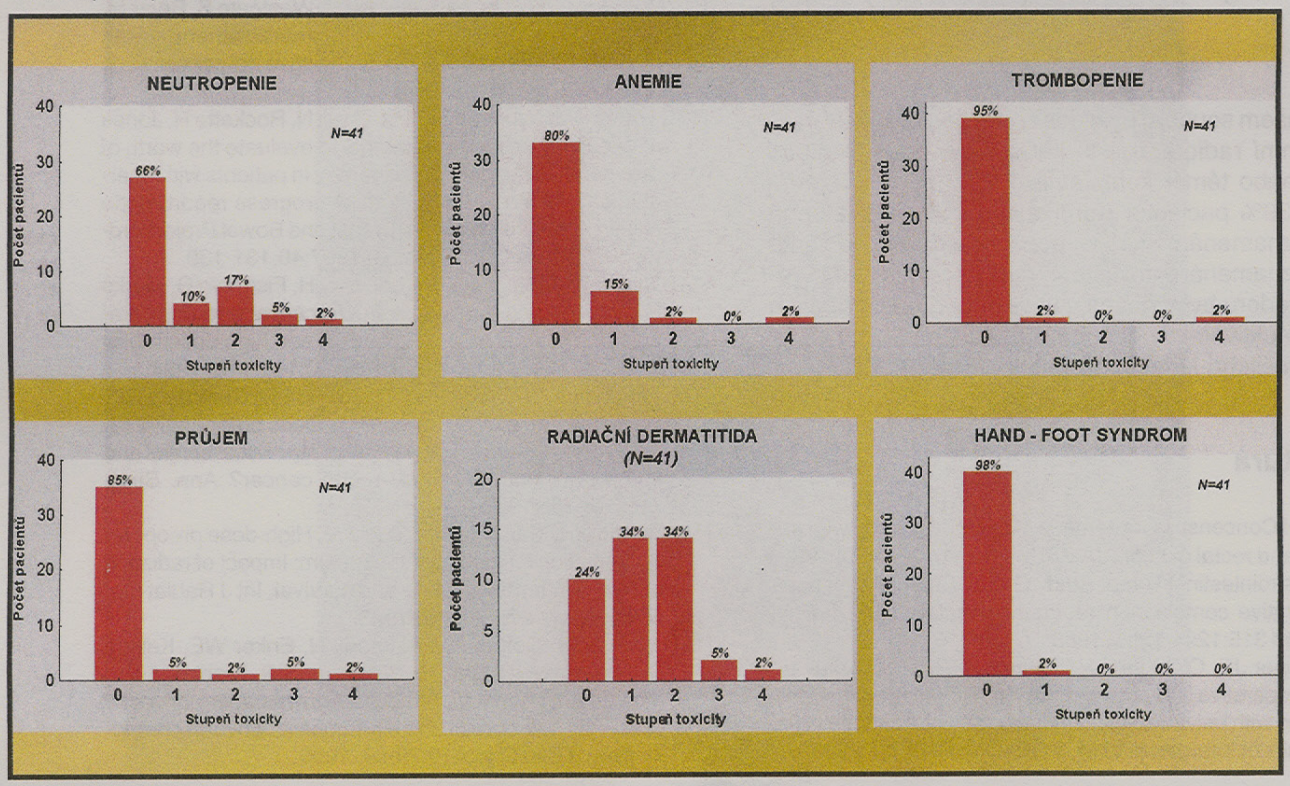
ZMĚNA HODNOT "N" STADIA V PRŮBĚHU PŘEDOPERAČNÍ LÉČBY

	pN0	pN1	pN2	Celkem
cN0	4	0	0	4
cN1	11	2	0	13
cN2	12	3	3	18
Celkem	27	5	3	35

Obrázek 10
Histologická charakteristika karcinomu rekta
A) Před léčbou: primum, adenokarcinem G II, nádorově změněné žlázy i solidní úseky
B) Po léčbě: kompletní remise - velké jezírko hlenu, bez průkazu nádorových změn



Obrázek 11
Toxicita předoperační léčby



pooperační chemoterapie a radioterapie stala standardním doporučením pro léčbu nádorů rekta klinického stadia II a III. Pozornost se v poslední době u lokálně pokročilých karcinomů rekta (stadium T_3,T_4 nebo N+) zaměřila na strategii konkomitantní aplikace předoperační radioterapie s cytotoxickými látkami.

Cílem je zvýšení procenta R0 resekcí a snížení počtu mutilujících abdominoperineálních resekcí konečníku. Volba optimálního cytostatika v indikaci indukční chemoradioterapie je předmětem zájmu mnoha klinických studií. V rámci klinických studií se vyhodnocuje radiosenzibilizační potenciál a tolerance nových cytostatik – raltitrexedu, irinotekanu a oxaliplatiny. Nejčastěji používaným radiosenzibilizátorem v této indikaci je 5-fluorouracil v bolusovém nebo kontinuálním podání. Bylo prokázáno, že infuzní aplikace 5-FU dosahuje vyššího procenta léčebných odpovědí a pro nižší hematologickou a gastrointestinální toxicitu je výhodnější do kombinace s radioterapií. Vzhledem k lokální iritaci periferních žil je nutností zajištění centrálního žilního přístupu. 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. V naší práci jsme prokázali, že kapecitabin svým příznivým bezpečnostním profilem, vysokou mírou dosažených patologických kompletních remisí a sfinkter šetřících operací rekta představuje potenciál pro nahrazení dosud standardně užívaného radiosenzitizéru 5-FU [28,29,30,31].

Závěr

V našem souboru bylo dosaženo šesti-týdenní neoadjuvantní radioterapií s kapecitabinem kompletní (pCR) nebo téměř kompletní remise (pR1) onemocnění u 39% pacientů. Kumulativní toxicita 3. stupně byla zaznamenána v 15%, pouze u jednoho pacienta byla zaznamenána toxicita 4. stupně. Anus šetřící resekce nádoru byla možná v 61% případů. Tento režim se jeví efektivním a bezpečným postupem léčby lokálně pokročilého karcinomu rekta.

Literatura

[1] NIH Concensus Conference. Adjuvant therapy with colon and rectal cancer. JAMA 264(11): 1444-1450, 1990.

[2] Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Engl J Med 315:1294-1295, 1986.

[3] Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114. J Clin Oncol 1997;15:2030.

[4] O'Connell MJ, Martenson JA, Weiand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994;331:502.

[5] Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al.: Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: NSABP protocol R-02. Journal of the National Cancer Institute 92(5): 388-396, 2000.

[6] Miller RC, Martenson JA, Sargent DJ, et al. Acute diarrhea during rectal adjuvant postoperative pelvic radiation therapy (RT) with or without 5-fluorouracil: a detailed analysis of toxicity from a randomized North Central Cancer Treatment Group study. Proc ASCO 1998;17:279a.

[7] Minsky BD, Conti JA, Huang Y, Knopf K. The relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer. J Clin Oncol 1995;13:1409.

[8] Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PB. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:51-57.

[9] Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, Dravet F, Saint Aubert B, Pradel J, et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation. Functional and oncologic results. Ann Surg 1995;221:67-73.

[10] Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Kemeny N, Kelsen DP, Reichman B, et al. Combined modality therapy of rectal cancer: Decreased acute toxicity with the pre-operative approach. J Clin Oncol 1992;10:1218-1224.

[11] Grann A, Minsky BD, Cohen AM, Saltz L, Guillem JG, Paty PB, et al. Preliminary results of pre-operative 5-Fluorouracil (5-FU), low dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for resectable T3 rectal cancer. Dis Colon Rectum 1997;40:515-522.

[12] Maghfoor I, Wilkes J, Kuvshinoff B, Westgate S, Bryer M, Perry MC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with sphincter-sparing surgery for low lying rectal cancer. Proc ASCO 1997;16:274a (Abstract).

[13] Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand S, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum. A progress report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R0-3. Dis Colon Rectum 1997;40:131-139.

[14] Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation, Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:169-175, 1994.

[15] Mendenhall WM, Bland KI, Copeland EM, Summers GE, Pfaff WW, Souba WW, Million RR. Does preoperative radiation therapy enhance the probability of local control and survival in high-risk distal rectal cancer? Ann. Surg. 215:696-706;1992.

[16] Ahmad NR, Marks G, Mohiuddin M. High-dose preoperative radiation for cancer of the rectum: Impact of radiation dose on patterns of failure and survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:773-778,1993.

[17] Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelson DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frankel J. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. J Clin Oncol 10:79-84, 1992.

[18] Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, et al: Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32:1025-1029, 1995.
[19] Maghfoor I, Wilkes J, Kuvshinoff B, Westgate S, Bryer M, Perry MC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with sphincter-sparing surgery for low lying rectal 522.
[20] Marsh RW, Chu NM, Vauthey JN, Mendenhall WM, Lauwers GY, Bewsher C, et al. Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-fluorouracil infusion and radiation therapy. Cancer 1996;78:217-225.
[21] Ishikawa T, Sawada N, Sekiguchi F, et al. Xeloda (capecitabine), a new oral fluoropyrimidine carbamate with an improved efficacy profile over other fluoropyrimidines. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;A79:6(abst).
[22] Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, et al. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. Biochem Pharmacol 1998;55:1091.
[23] Schüller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients. Cancer Chemother.
[24] Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol 2001;19:2282–92.
[25] Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral Xeloda® (capecitabine) compared with intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol.
[26] Sawada, N et al. (1999) X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. Clinical Cancer Research Vol 5, 2948-2953.
[27] Reese T, Tanner J, Frings S et al. Capecitabine combined with simultaneous radiotherapy in rectal cancer: a phase-I-study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48 (3 Suppl.):120 (Abstract 20).
[28] Šlampa, P.: Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. V: Vorlíček, J.,Vyzula, R., Adam, Z. a kol.: Praktická onkologie. Vybrané kapitoly, 1. vydání, Grada Publ., Praha, 2000; 344 s. (s. 164-188).
[29] Šlampa, P.: Principy konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Acta Chemotherapeutica, Slovensko, 11, 2002; 2, s. 117-124.
[30] Šlampa, P.: Konkomitantní chemoradioterapie nádorů. Postgraduální medicína, 2002; s. 970-976.
[31] Šlampa, P.: Přehled konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Časopis lékařů českých, 142, 2003; S1, s. 4-8.

MUDr. Ilona Kocáková
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: kocakova@mou.cz

KAPITOLA 3

CYTOSTATICKÁ LÉČBA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

3.1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY

PRIMUM NON NOCERE – PŘEDEVŠÍM NEUŠKODIT – TO JE ZÁKLADNÍ ZÁKON MEDICÍNY, KTERÝM BY SE MĚLI ŘIDIT VŠICHNI LÉKAŘI V KLINICKÉ PRAXI, ONKOLOGY NEVYJÍMAJE

Historicky byla role chemoterapie (CHT) v léčbě nádorů tlustého střeva a konečníku jen okrajová, omezená na paliativní podání u pacientů se vzdálenými metastázami a/nebo recidivujícím onemocněním. V současnosti se podává jako součást tzv. multimodální léčby v kombinaci s dalšími léčebnými metodami.

Cytostatika dnes mají místo v následujících situacích:

- po chirurgickém odstranění nádoru je to aplikace adjuvantní CHT s cílem likvidovat tzv. zbytkovou populaci nádoru, respektivě klinicky nezjistitelné mikrometastázy
- jako úvod při léčbě místně pokročilých nádorů, tzv. neoadjuvantní CHT, tento přístup je výhodný z několika důvodů, zmenšení nádoru způsobené chemoterapií může usnadnit operabilitu nádoru, průnik cytostatika je snazší pro intaktní cévní řečiště a také celkový stav nemocného je lepší, což zaručuje i lepší toleranci léčby
- jako součást chemoradioterapie v neoadjuvantním nebo adjuvantním podání, kdy dochází k vzájemné potenciaci účinku léčebných modalit
- v paliativní léčbě metastatických nádorů chemoterapie signifikantně zlepšuje kvalitu života (prodloužení bezpříznakového období, zpomalení váhového úbytku, redukce bolesti), prodlužuje dobu do progrese onemocnění (TTP) a celkovou dobu přežití (OS), ve srovnání s nemocnými, kterým byla poskytnuta pouze podpůrná péče (BSC)

Mechanismus účinku cytostatik je značně různorodý jak z hlediska farmakologického, tak z hlediska jejich zásahu do buněčné kinetiky. Vzhledem k jejich neselektivnímu účinku se inhibice buněčného dělení logicky projeví i na proliferujících buňkách normálních tkání, která se manifestuje rozmanitými nežádoucími účinky.

Základním cytostatikem v indikaci paliativní, ale i adjuvantní či neoadjuvantní chemoterapie je 5-fluorouracil, jehož protinádorový účinek u hlodavců demonstroval Heidelberger již v roce 1957. Náleží do skupiny antimetabolitů, kam řadíme i capecitabin a raltitrexed. Jejich antiproliferační účinek vyplývá z inhibice klíčových enzymů metabolismu způsobující poruchu biosyntézy nukleových kyselin s následnou inhibicí buněčného dělení. Oxaliplatina patří do skupiny alkylačních látek. Alkylace představuje vznik pevné vazby mezi cytostatikem a molekulou DNA, která brání její replikaci. Normální funkci DNA může narušit též inhibice topoizomeráz, které mají zásadní význam pro hladký průběh replikace a jejich inhibice vede ke vzniku zlomů v DNA. Inhibici topoizomerázy I způsobuje cytostatikum irinotecan.

Pro léčbu cytostatiky je důležitá analýza celkového stavu nemocného, stav výživy, komorbidity (například ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus), místo výskytu nádoru, počet, velikost a lokalizace metastatických ložisek, postižení oblastních uzlin, stupeň funkčního postižení jater, předchozí chemoterapie a dosažená léčebná odpověď. Pochopitelně terapeutickou odpověď ovlivňují i biologické vlastnosti nádoru. Jsou to například stupeň diferenciace nádoru, proliferační aktivita, angiogeneze, ploidita, ale i nové poznatky o molekulárních prediktivních faktorech odpovědi nádoru na terapii, jako je exprese thymidilát syntázy, thymidin fosfatázy, exprese EGFR, mutační analýza genu K-RAS, BRAF a další biomarkery.

Horší výkonnostní stav pacienta je obecně spojen se špatnou tolerancí cytotoxické léčby, stejně jako průvodná zánětlivá onemocnění. Základním cílem paliativní CHT by mělo být dosažení co nejlepšího terapeutického výsledku při minimální toxicitě.

3.1.1 TNM klasifikace

Před zahájením onkologické léčby je nezbytná znalost rozsahu onemocnění. TNM staging pomáhá klinikovi při plánování léčby, poskytuje určité informace o prognóze, napomáhá při hodnocení léčebných výsledků, usnadňuje vyměňování informací mezi jednotlivými léčebnými centry, ale také přispívá k průběžnému výzkumu zhoubných nádorů u člověka.

Hloubka invaze nádoru jednotlivými vrstvami střevní stěny se v TNM klasifikaci označuje jako T, stav regionálních mízních uzlin jako N a přítomnost či absence vzdálených metastáz jako M. Nejdůležitějším prognostickým faktorem u kolorektálního karcinomu po kurativní resekci je stav regionálních mízních uzlin, který je současně i nejvýznamnějším prediktivním faktorem, protože identifikuje pacienty potenciálně profitující z adjuvantní chemoterapie.

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1, T2 N0 M0
Stadium IIA	T3 N0 M0
Stadium IIB	T4 N0 M0
Stadium IIIA	T1, T2 N1 M0
Stadium IIIB	T3, T4 N1 M0
Stadium IIIC	jakékoliv T N2 M0
Stadium IV	jakékoliv T jakékoliv N M1

3.1.2 Hodnocení odpovědi nádoru na léčbu: WHO a RECIST kriteria

Základem pro klinické hodnocení účinnosti onkologické léčby je stanovování změn ve velikosti nádorové masy. Nejvýznamnější ukazatelé efektivity protinádorové léčby je objektivní odpověď (ORR), tedy zmenšování nádoru, čas do progrese onemocnění (TTP), celkové přežití (OS) a hodnocení nežádoucích účinků léčby (NUL) a kvality života (QoL).

CT je v současné době nejdostupnější a nejlépe reprodukovatelnou metodou pro výběr, měření a sledování nádorových lézí. Doporučovaná tloušťka řezu je 5 mm, ideální je CT vyšetření s intravenózní aplikací kontrastní látky, ale v případě kontraindikací (například alergie na jodovou kontrastní látku, hyperthyreosa) je možné použít i CT bez kontrastu či NMR.

Dříve používaná ***kritéria WHO*** z roku 1979 byla založena na dvourozměrném měření nádorových ložisek a to v nejdelší ose a na ni kolmém rozměru, šlo sice o precizní měření, ale časově značně náročné. WHO kritéria označovala za měřitelnou lézi (measurable), lézi jejíž rozměry byly minimálně 20 mm v jednom a 10 mm v druhém rozměru, neměřitelné léze (non-measurable) byly všechny ostatní menší ložiska a hodnotitelné léze (evaluable) např. ascites, fluidothorax, peritoneální rozsev. Vymizení všech lézí bylo hodnoceno jako kompletní remise (CR), parciální remise (PR) pak zmenšení lézí ≤ 50 % ve srovnání se vstupním vyšetřením, stabilizace onemocnění (SD) za předpokladu nesplnění kritérií pro CR, PR nebo progresi nemoci (PD), což je zvětšení lézí o 25 % ve srovnání s úvodním vyšetřením, nebo objevení se jakékoliv nové léze za předpokladu použití neměnné techniky zobrazení. V případě léčby v rámci klinické studie může být považován za PD i stav, kdy dochází ke klinickému zhoršení celkového stavu nemocného, z něhož usuzujeme na progresi nemoci a rozhodujeme se o ukončení studijní léčby, ačkoliv objektivně nejsou splněna uvedená kritéria pro PD. Situaci můžeme označit za symptomatické zhoršení. I po ukončení léčby v rámci klinické studie je pak nutné sledování a snaha o objektivní potvrzení progrese.

Kritéria RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) vznikla z nezbytnosti standardizovat výsledky klinických studií v onkologii tak, aby je bylo možné vzájemně srovnávat. První verze RECIST byla publikována v roce 2000. Do roku 2009 proběhly četné analýzy, hodnotící data více než 6 500 pacientů s přibližně 18 000 cílovými lézemi. Výsledkem těchto analýz je dnes používaná aktualizovaná verze RECIST 1.1. Tou se podařilo dosáhnout upřesnění a současně významného zjednodušení hodnocení velikosti nádorové masy, aniž by se tím negativně ovlivnila přesnost výsledků klinických studií.

Hodnocení RECIST je založeno na zobrazovacích metodách, tedy na anatomickém určení celkové velikosti nádorové masy, přičemž základem je jednorozměrné měření. RECIST kritéria zachovávají základní definici kompletní remise, parciální remise, stabilizace a progrese nemoci. Jako cílové leze (Target Lesions) jsou vybírány všechny měřitelné léze až

do maximálně 5 lézí na orgán, 10 lézí celkově v těle. Je důležité vybrat cílovou lézi v každém postiženém orgánu, vybrat ty léze, které se budou dobře měřit a nevybírat léze v dříve ozařované oblasti. Měl by být vybrán řez, kde je target léze největší, a měl by být měřen nejdelší rozměr, tzv. SLD (Sum of longest diameters). Necílové léze (Non-Target Lesions) jsou pak všechny léze, které nebyly vybrány jako cílové, zahrnuje tedy měřitelné i neměřitelné léze.

Celková odpověď (ORR – overall response) u pacientů s měřitelnými (+/– neměřitelnými) lézemi

Měřitelné léze	Neměřitelné léze	Nové léze	Celková odpověď (ORR
CR	CR	nepřítomny	CR
CR	non-CR, non-PD	nepřítomny	PR
CR	nehodnoceny	nepřítomny	PR
PR	non-PD nebo ne všechny hodnoceny	nepřítomny	PR
SD	non-PD nebo ne všechny hodnoceny	nepřítomny	SD
ne všechny hodnoceny	non-PD	nepřítomny	nehodnotitelné
PD	jakákoliv odpověď	ano nebo ne	PD
jakákoliv odpověď	PD	ano nebo ne	PD
jakákoliv odpověď	jakákoliv odpověď	přítomny	PD

Celková odpověď (ORR – overall response) u pacientů pouze s neměřitelnými lézemi

Neměřitelné léze	Nové léze	Celková odpověď (OR)
CR	nepřítomny	CR
non-CR, non-PD	nepřítomny	non-CR, non-PD (SD)
ne všechny hodnoceny	nepřítomny	nehodnotitelné
jednoznačná progrese	ano nebo ne	PD
jakákoliv odpověď	ano	PD

Protokoly jednotlivých klinických studií si kladou za požadavek nutnost ověřovat CR a PR a tedy i nejlepší celkovou odpověď, děje se tak obvykle za 4 týdny od předchozího CT vyšetření.

3.1.3 Stanovení délky trvání léčebné odpovědi – základní termíny

Primárním cílem většiny zahraničních klinických studií je vedle dosažení léčebné odpovědi i stanovení délky jejího trvání a přežití nemocných. Objektivní odpověď a přežití nemocných nemusí spolu vždy korelovat. Příkladem mohou být zejména biologické přípravky, tzv. cílené léky, které působí zpomalení až zastavení proliferace nádorových buněk, které se nemusí při zobrazovacích metodách projevit regresí nádorové masy, mohou však prodloužit přežití nemocných. Pro doplnění je uveden slovníček základních pojmů.

Doba přežití: vyjadřuje se křivkami přežití

Disease free survival (DFS), bezpříznakové období: interval od okamžiku dosažení CR do první známky relapsu

Progression free survival (PFS): od zahájení léčby do známek progrese

Pětileté přežití: procentuální podíl pacientů s danou diagnózou, kteří přežívají aspoň pět let po léčbě

U pacienta léčeného mimo klinickou studii narážíme často na celou řadu problematických momentů. Není obvyklé hodnotit odpověď pacienta na léčbu striktně podle RECIST kritérií. Správně před zahájením onkologické léčby by mělo být provedeno vstupní vyšetření. Problematickým momentem je, kdo vybere target a non target léze? Měl by to být nejlépe

radiodiagnostik, který toto provede v rámci popisu vyšetření. V rámci hodnocení efektu léčby by měly být sledovány a měřeny stejné léze. Je potřeba si uvědomit, že ne každá léze je metastáza, při pochybách bychom ji raději neměli do hodnocení léčebné odpovědi vybírat (artefakty v játrech při aplikaci kontrastu, cirhóza, záněty, v játrech časté hemangiomy, folikulární nodulární hyperplazie). Při progresi a změně léčby je potřeba stanovit nové vstupní hodnoty podle RECIST kritérií. Někdy je velice obtížné odlišit reziduální onemocnění od normální tkáně. Pokud na tom závisí zhodnocení kompletní remise, doporučuje se pokud možno lézi blíže určit, například biopsií tenkou jehlou nebo pomocí PET. Je však třeba vzít v úvahu možnost falešně negativních výsledků obou vyšetření. V případě sporné progrese (nové velmi malé anebo nejisté léze, cystické změny nebo nekrózy stávajících lézí) by měla léčba pokračovat do dalšího vyšetření.

3.2 PALIATIVNÍ CHEMOTERAPIE

3.2.1 Fluoropyrimidiny jako základ systémové léčby kolorektálního karcinomu

Zásadním faktorem zlepšení prognózy nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem je výrazný pokrok ve farmakoterapii.

Základním cytostatikem v indikaci paliativní chemoterapie od konce padesátých let 20. století zůstává ***5-fluorouracil***. Působí na proliferující nádorové buňky, převážně nacházející se v S-fázi buněčného cyklu a mechanismus jeho účinku je různý podle způsobu aplikace a vyplývá z intracelulární anabolické konverze 5-FU na vlastní aktivní látku, antimetabolit, který je buď inkorporován do RNA nebo do DNA nebo je mohutným inhibitorem enzymu thymidilát syntázy (TS). Užívá se v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytotoxickými látkami nebo biomodulátory. Procento léčebných odpovědí samotným 5-FU se pohybuje kolem 7–18 %. Metaanalýza 9 randomizovaných studií prokázala, že modulace metabolismu 5-fluorouracilu pomocí leukovorinu (FA) zvýšila efektivitu 5-FU téměř o 100 %. V současnosti jsou nejčastěji v monoterapii jako chemoterapie 1. linie podávány ***tři bolusové režimy FU/FA: Mayo, Machover a Roswell Park***. Efektivita intravenózně aplikovaného 5-FU je omezená pro rychlý pokles plazmatické koncentrace, poločas je 10–15 minut. V současné době je odklon od dříve standardně používaných bolusových režimů jednak pro nízkou účinnost, ale také pro vysokou morbiditu a mortalitu.

Infuzní podání 5-FU dovoluje podat vyšší kumulativní dávku cytostatika, je pozorováno signifikantně vyšší procento léčebných odpovědí a delší čas do progrese onemocnění. Tyto režimy však nemají zásadní vliv na prodloužení přežití. Výhodou v porovnání s bolusovým režimy je nižší výskyt hematologické a gastrointestinální toxicity (méně leukopenií, průjmů a mukozitid). K nejčastěji používaným režimům patří: ***Lokich, AIO a de Gramont***. De Gramontova modifikace je efektivnější (kombinace dvou způsobů aplikace 5-FU, bolus a infuzní 5-FU s rozdílným mechanismem účinku na úrovni syntézy DNA a RNA a nepřímé inhibice enzymu thymidilát syntázy. Porovnání léčebných odpovědí, času do progrese a celkového přežití tohoto režimu s bolusovým Mayo režimem je následující: ORR: 33 % vs. 14 %, TTP: 28 vs. 22 týdnů, OS: 45–48 týdnů (nesignifikantní).

Jiným způsobem zvýšení účinnosti a zlepšení tolerance 5-FU je aplikace léčiva v chronomodulovaném schématu. Enzym, dihydropyrimidin dehydrogenáza (DPD) zajišťující katabolismus 5-FU vykazuje cirkadiánní rytmus a dosahuje nejvyšší hladiny v nočních hodinách, kdy naopak klesá syntéza DNA ve zdravých tkáních. V chronomodulovaných režimech je 5-FU aplikován většinou od 22 hodin večer do 10 hodin ráno s maximální rychlostí infuze ve 4 hodiny ráno.

Dalšího navýšení léčebných odpovědí je dosaženo v kombinaci 5-fluorouracilu s irinotecanem, oxaliplatinou či cílenými léky.

V léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu se v monoterapii uplatňují i orální fluoropyrimidiny: ***tegafur-uracil/leukovorin a UFT***.

Snaha zvýšit účinnost a tolerabilitu fluoropyrimidinových cytostatik vedla k vývoji ***capecitabinu***, který je postupně, selektivně konvertován prostřednictvím tří enzymů - karboxylesterázy, cytidindeaminázy a thymidin-fosforylázy na cytotoxický 5-FU v nádorových buňkách. Dlouhodobou inhibicí enzymu TS napodobuje capecitabin kontinuální podání 5-FU.

Capecitabin (Xeloda) je v ČR dostupný pro léčbu metastatického kolorektálního karcinomu v monoterapii i v kombinované léčbě. Dvě randomizované multicentrické studie fáze III porovnávaly účinnost a bezpečnostní profil capecitabinu versus bolusový 5-FU/FA Mayo režim jako chemoterapii I. linie u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Do studie bylo zařazeno celkem 1 207 pacientů, přibližně jedna čtvrtina pacientů měla adjuvantní chemoterapii. Dávkovací schéma bylo následující: Capecitabin v dávce 1 250 mg/m^2 dvakrát denně, den 1–14, interval 21 dnů (603 pacientů) a bolusová aplikace FU/FA (Mayo režim) ve složení leukovorin 20 mg/m^2 a 5-FU 425 mg/m^2 den 1–5, interval 28 dnů (604 pacientů). Analýza těchto dvou studií porovnávající účinnost a bezpečnostní profil capecitabinu versus 5-FU/FA Mayo režimu prokázala:

- vyšší procento léčebných odpovědí u pacientů léčených capecitabinem (25,7 % vs 16,7 %)
- pacienti s progresí po adjuvantní léčbě s 5-fluorouracilem dosáhli vyššího procenta léčebných odpovědí při léčbě capecitabinem než Mayo režimem (21,1 % vs 9,0 %)
- srovnatelné přežití v obou ramenech (12,9 verus 12,8 měsíce)
- srovnatelný čas do progrese (4,6 versus 4,7 měsíce)
- lepší bezpečnostní profil (signifikantně nižší výskyt slizniční toxicity, zejména nižší výskyt grade 3/4 stomatitidy, méně častý průjem, nevolnost, alopecie, méně grade 3/4 neutropenií, febrilních neutropenií a sepsí)
- méně častou dávkovou redukci cytostatika pro nežádoucí účinky léčby (33,9 vs 42,2 %)
- signifikantně méně hospitalizací pro nežádoucí účinky léčby (76 vs 113 hospitalizací)
- bylo prokázáno nezvýšení rizika progrese onemocnění v případě, že byla pro nežádoucí účinky léčby nutná redukce dávky capecitabinu o 25 % nebo 50 %

Studie prokázaly, že capecitabin lze podávat s výhodou v monoterapii zejména u starších nemocných s významnými komorbiditami nebo u nemocných s horším výkonnostním stavem. Za zmínku stojí, že u nemocných s předchozí adjuvantní lečbou bylo při lečbě capecitabinem dosaženo odpovědi ve 21 % ve srovnání s neuspokojivými 9 % odpovědí u pacientů léčenych 5-FU/LV.

Raltitrexed je specifický inhibitor thymidilát syntázy. Představuje optimální alternativu k 5-FU/FA jako chemoterapie 1. linie. Studie III. fáze prokázaly srovnatelné procento léčebných odpovědí a celkové přežití v porovnání s bolusovým FU/FA režimem a nižší výskyt závažné (WHO grade 3/4) mukozitidy a leukopenie v porovnání s bolusovými režimy (Mayo, Machover). Maughan et al. v rozsáhlé studii 905 nemocných srovnával účinnost a toxicitu mezi třemi léčebnými rameny: de Gramontův režim, kontinuální infúze 5-Fu v dávce 300 mg/m^2 a raltitrexed. Medián přežití byl ve všech ramenech stejný (9–10 měsíců). U pacientů léčených raltitrexedem však bylo zaznamenáno 6 % úmrtí způsobených toxicitou léčby (kombinace myelosuprese a gastrointestinální toxicity). V kombinaci s oxaliplatinou prokázal raltitrexed efektivitu v 1. i 2. linii léčby mCRC. Raltitrexed je možné v současnosti zvážit zejména v případech deficitu enzymu DPD, kdy je aplikace fluoropyrimidinů kontraindikována, nebo v případech kardiotoxicity 5-FU.

3.2.2 Kombinace fluoropyrimidinů s irinotecanem nebo oxaliplatinou

Irinotecan a oxaliplatina jsou výhodné pro 1. linii léčby kolorektálního karcinomu v kombinaci s kontinuálním 5-FU/FA nebo v kombinaci s perorálním capecitabinem. Kombinace oxaliplatina a de Gramont 5-FU (FOLFOX4) prokázala ve studii III. fáze signifikantně vyšší procento léčebných odpovědí (57 % versus 26 %) a delší čas do progrese (39,6 týdnů versus 27,8 týdnů) než de Gramont samotný. Výsledky III. fáze klinického zkoušení kombinace irinotecanu a režimu de Gramont 5-FU (FOLFIRI, tzv. Douillardův režim) prokázala vyšší procento léčebných odpovědí, delší čas do progrese než samotný de Gramont, ale navíc i signifikantně delší median přežití (17,4 vs 14,1 měsíců).

Irinotecan v monoterapii prokázal efektivitu v 2. linii léčby u pacientů, kteří neodpověděli na podání 5-FU, doporučené dávkování je 350 mg/m^2 v intervalu 3 týdny nebo týdenní aplikace v dávce 100–125 mg/m^2, 4 x, interval 6 týdnů. Účinnost těchto dvou režimů je srovnatelná, ORR: 13 %, SD: 40–50 %, TTP: 4 měsíce, OS: 9 měsíců. V monoterapii jako CHT 2. linie prokázal irinotecan v porovnání s podpůrnou léčbou vedle terapeutické účinnosti i prodloužení přežití pacientů s metastatickým onemocněním a zlepšení kvality života.

Pokud dojde k progresi onemocnění po první linii kombinací FOLFIRI, lze využít druhou z kombinovaných modalit na bázi 5-FU, tedy režim FOLFOX. Sekvence FOLFOX-FOLFIRI je stejně efektivní. U pacientů bez K-RAS mutace lze do kombinace přidat i cetuximab nebo panitumumab po progresi na bevacizumabu. Na základě výsledku studie OPTIMOX1 a OPTIMOX2 se doporučuje chemoterapii podávat do nejlepší léčebné odpovědi, kdy je vhodné kombinovaný režim přerušit a pokračovat jen v udržovací léčbě fluoropyrimidinem. Logicky důvodem přerušení léčby je progrese nemoci či limitující toxicita.

Při dalším selhání léčby je další terapie obvykle již málo účinná. V těchto případech je prospěšné zařadit pacienty do klinických studií, jestliže jsou k dispozici. V opačném případě a u pacientů ve špatném výkonnostním stavu (PS ≥ 2) je na místě nejlepší podpůrná péče (BSC). Ta zahrnuje libovolné současně podávané léky s výjimkou jiných protinádorových přípravků, tj. antineoplastické chemoterapie, hormonální terapie nebo imunoterapie. Řadíme sem antibiotika, analgetika, paliativní radioterapii, kortikosteroidy, transfúze, psychoterapii, růstové faktory, paliativní operace nebo jakoukoliv další potřebnou symptomatickou léčbu.

3.2.3 Neoadjuvantní chemoterapie jaterních metastáz

Na základě výsledků velkých klinických studií je nutné řešit léčbu metastatického onemocnění s ohledem na možnou kurabilitu v rámci multidisciplinárních indikačních komisí pracujících ve všech komplexních onkologických centrech (KOC). U nemocných, zejména s izolovaným metastatickým postižením jater případně plic, jsou výhodné kombinované chemoterapeutické režimy, případně se současným podáváním cílené léčby, jež umožňuje případnou R0 metastazektomii a vede k výraznému prodloužení přežití nemocných. Resekce R1 má významně lepší výsledky než pouhá chemoterapie, ale horší než R0 resekce. EORTC studie 40983 referuje, že neoadjuvantní CHT může redukovat riziko relapsu u jedné čtvrtiny nemocných a umožnuje nám i testovat chemosenzitivitu nádoru.

Pochopitelně nelze neoadjuvantní léčbu indikovat všem nemocným. Podle mezinárodní databáze pacientů s plánovanými resekcemi jaterních metastáz (liver metsurvey) z ní zřejmě nejvíce budou profitovat pacienti s vyšším primárním stadiem nádoru (především stadium s N2), s elevací onkomarkeru CEA, s přítomností synchronních metastáz nebo metachronních MTS, kde DFS je menší než 1 rok od operace primárního nádoru. Prospěch z neoadjuvance lze předpokládat i u pacientů s větším počtem jaterních MTS a s velkými ložisky (nad 5 cm), kde jsou výsledky chirurgické resekce vesměs špatné. Není k dispozici žádná prospektivní randomizovaná studie hodnotící délku neoadjuvantní CHT, ani její druh.

Předoperační chemoterapie se doporučuje na dobu 3 měsíců, při delším podávání je některými autory popisováno toxické poškození jater, které může být příčinou vyšší pooperační mortality i morbidity, ale může být i příčinou vzniku rezistentních buněčných klonů vedoucích k progresi MTS do neresekabilního stadia.

Pawlik et al. uvádějí, že u 20–30 % pacientů s jaterními MTS byla předoperační chemoterapie asociována s hepatickým poškozením. Typ poškození závisel na režimu léčby. Riziko poškození jaterního parenchymu se stupňuje při neoadjuvantní léčbě delší než 3–4 měsíce. Podání irinotecanu může být sdruženo se vznikem steatózy a steatohepatitidy, aplikace oxaliplatiny způsobuje endoteliální změny hepatálních sinusoidů.

Hewes et al. v retrospektivní studii nepřináší žádné důkazy o tom, že neoadjuvantní chemoterapie (zejména na bazi oxaliplatina) zvyšuje riziko spojené s jaterní resekcí kolorektálních metastáz.

Meht et al. naopak poukazují na to, že předoperační na oxaliplatině založená CHT je asociována s vaskulárními alteracemi v jaterním parenchymu bez signifikantního zvýšení rizika steatózy nebo postoperační morbidity a mortality.

Studie provedená Takamoto et al. naznačuje, že zastavení chemoterapie nejméně na 2-4 týdny před plánovaným resekčním výkonem umožňuje zlepšení hepatické funkční rezervy, zejména pak u pacientů s abnormálními hodnotami imunoscintigrafie jater (> 10%), kteří podstoupili šest nebo více cyklů FOLFOX či FOLFIRI.

Benoist a Nordlinger uvádějí, že léčba většiny pacientů s jaterními metastázami (neresekabilními i původně resekabilními) by měla být zahájena chemoterapií. Při vhodné volbě léků a době trvání léčby pak benefity převažují nad nevýhodami.

Typy resekcí, jako je R1 (pozitivní histologický okraj resekce) nebo R2 (pozitivní makroskopický okraj resekce), jsou zatíženy

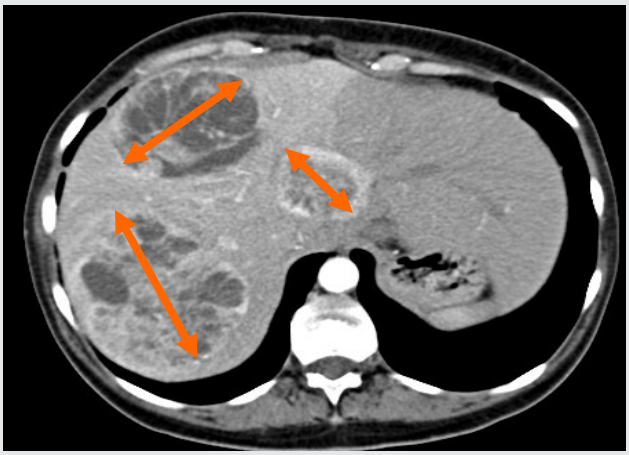
časnou recidivou nádoru na játrech. Protože někdy není R0 resekce technicky proveditelná, je vhodné resekční linii ještě ošetřit radiofrekvenční ablací (RFA) se záměrem eradikace zbytků nádoru.

Pokud byla indukční léčba indikována, nejčastěji po 6 cyklech následuje celkové přešetření. I pokud je radiologem zobrazovacími metodami konstatována kompletní klinická remise onemocnění, je žádoucí původní metastatická ložiska resekovat, neboť patologické kompletní remise je dosaženo přibližně jen ve 20 % případů a reziduální viabilní nádorové buňky by byly záhy příčinou opětovného vzplanutí nemoci. V případě R0 resekce se doporučuje po operaci pokračovat v aplikaci chemoterapií další tři měsíce.

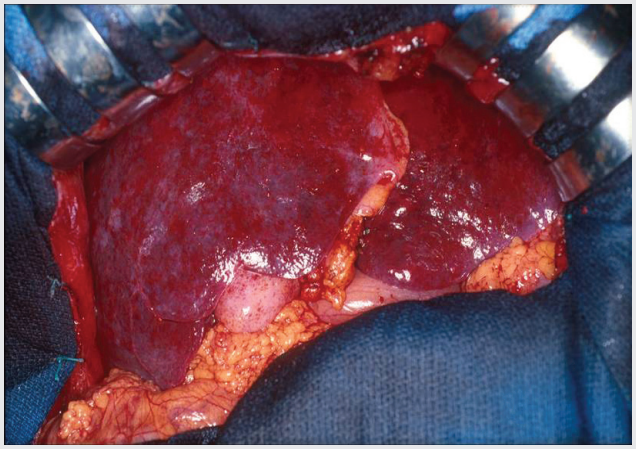
Na základě výsledku randomizované studie EORTC je doporučena neoadjuvantní CHT i u primárně resekovatelných metastáz. Tato studie prokázala významně vyšší tříleté přežívání bez progrese u pacientů léčených 6 cykly CHT FOLFOX4 před operací a 6 cykly CHT FOLFOX4 po operaci ve srovnání s kontrolní skupinou bez systémové léčby (42% versus 33%).

Závěrem uvádím zajímavou práci autorů Blazer et al. podle které chirurgický okraj a patologická odezva na předoperační CHT predikují přežití. Kumulativní 5letý OS podle patologické odpovědi byl následující: 75 % při kompletní odpovědi (v nádorovém resekátu nebyly přítomny žádné nádorové buňky), 56 % při výrazné odpovědi (1 % až 49 % residualních nádorových buněk) a 33 % při malé léčebné odpovědi (50 % a více nádorových buněk).

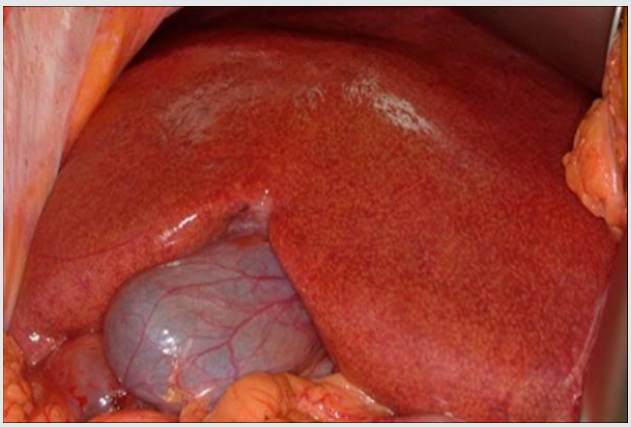
Musíme mít na paměti, že u nemocných, kde lze očekávat po metastazektomii časnější recidivu MTS nejen v játrech, ale i v ostatních orgánech, je nezbytné volit intenzivní dispenzarizaci a agresivnější chemoterapeutické postupy. Do této rizikové skupiny řadíme především nemocné se synchronními MTS, s počtem metastatických ložisek nad 6, velikostí nad 5 cm, s bilobárním postižením jater a pozitivními lymfatickými uzlinami v hepatoduodenálním ligamentu. Některými autory je uváděna i zvýšená hodnota karcinoembryonálního antigenu nad 200 ng/l.



Obr. 3.1. Měření nádorových lézí, RECIST kritéria



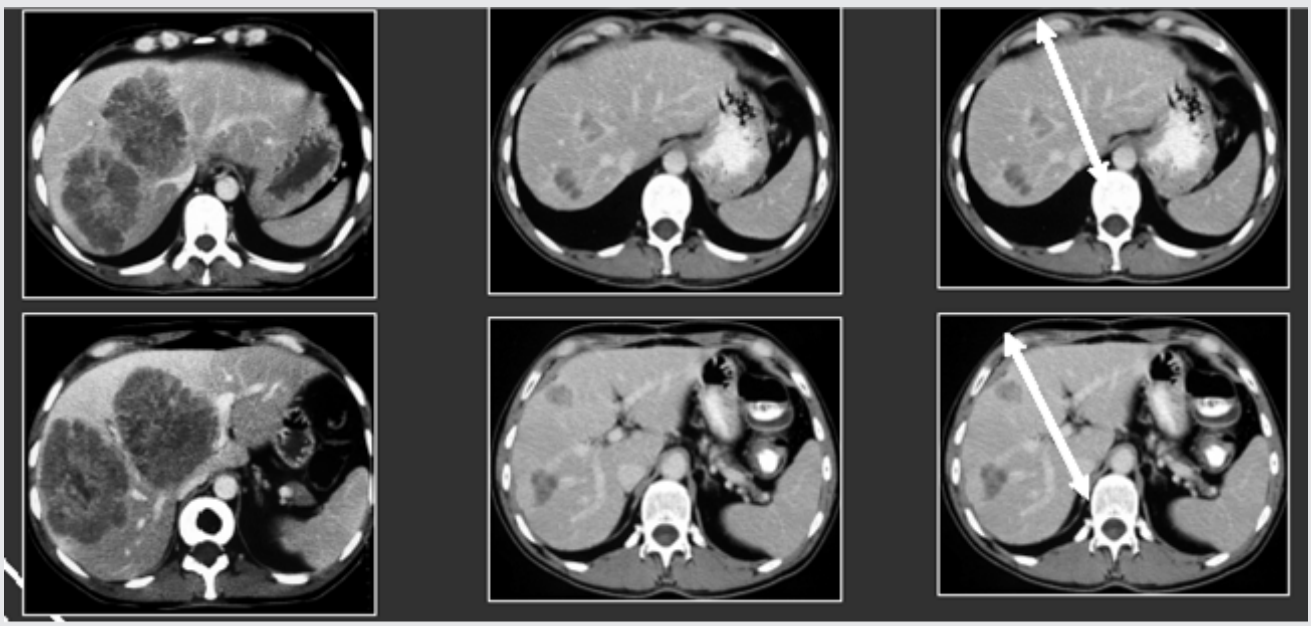
Obr. 3.2. Toxické poškození jater po oxaliplatině „blue liver"



Obr. 3.3. Toxické poškození jater po irinotecanu „yellow liver"

3.3 ADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE U KARCINOMU COLON

Adjuvantní chemoterapie má své pevné místo u nádoru tlustého střeva klinického stadia III. U klinického stadia II je její přínos diskutabilní. Základem léčby jsou fluoropyrimidiny, tj. 5-fluorouracil v bolusovém nebo kontinuálním podání (režim Mayo, Roswell Park, de Gramont), nebo perorální prekurzor 5-FU capecitabin. Výše uvedené režimy jsou ekvivalentní stran celkového přežití i přežití bez progrese nemoci, liší se toxicitou. Capecitabin podle nejnovější analýzy studie X-ACT dosahuje mírně lepších výsledků než režim s bolusovým 5-FU. Přidání oxaliplatiny k bolusovému nebo infuznímu 5-FU (režim FLOX, FOLFOX4) mírně zvyšuje účinnost adjuvance, avšak za cenu vyšší toxicity, především neurotoxicity a hematologické toxicity. Srovnatelnou účinnost má přidání oxaliplatiny ke capecitabinu (režim XELOX).



Obr. 3.4. Neoadjuvantní chemoterapie jaterních metastáz umožňující následnou resekabilitu

Na ASCO 2011 byla prezentována studie fáze III s nádorem tlustého střeva ve stadiu III s divokým typem genu K-RAS s doplněním standardní chemoterapie o cílenou anti-EGFR terapii (cetuximab) v adjuvantní terapii. Nebylo prokázáno prodloužení přežití nemocných oproti samotné chemoterapii, naopak kombinace byla spojena s mnohem vyšším výskytem nežádoucích účinků. Rovněž tak přidání bevacizumabu, tj. anti-VEGF protilátky k pooperační CHT přineslo zklamání.

3.4 CHEMORADIOTERAPIE U KARCINOMU KONEČNÍKU

Standardním postupem u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem konečníku (LARC) stadia II a III je kombinace konkomitantní chemoradioterapie a operace. Nejčastějšími typy chirurgických zákroků jsou resekce se zachováním sfinkterů (nízká přední resekce, LAR) nebo abdominoperineální amputace podle Milese s trvalou stomií u nádorů distálního rekta. Hlavní kontraindikací radioterapie je Crohnova nemoc a ulcerosní kolitida a předchozí radioterapie na oblast pánve, například u metachronního karcinomu prostaty, děložního čípku…

3.4.1 Adjuvantní chemoterapie a chemoradioterapie u karcinomu rekta

Chemoterapie v kombinaci s radioterapií jako adjuvantní chemoradioterapie se indikuje po radikální operaci karcinomu rekta při patologickém stagingu pT3, pT4 a vždy v případě pozitivních lymfatických uzlin (pN+). Randomizovanými klinickými studiemi byl prokázán její přínos jednak ve snížení rizika vzdálených metastáz a lokálních recidiv, tak ve zlepšení pětiletého přežití. Základním cytostatikem je 5-fluorouracil v kontinuálním podání v dávce 225 mg/m^2 nebo 5-FU v bolusovém podání, třetí a čtvrtý cyklus chemoterapie v dávce 500 mg/m^2 se podává současně s radioterapií. Obvyklá dávka RT je 45–50 Gy ve 25–28 frakcích na oblast malé pánve.

V případě, že byla indikována předoperační RT, jsou u karcinomu konečníku pT3, 4 ± pN+ doporučeny 4 cykly pooperační chemoterapie s 5-FU ± leukovorinem.

Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) a Mayo/NCCTG 79-47-51 studie (North Central Cancer Treatment Group) prokazují při použití samotné adjuvantní RT snížení rizika lokální recidivy o 50 %, přidání radiosenzitizéru 5-FU toto riziko snižuje o dalších 10–12 % a zvyšuje pětileté přežití z 50 % na 60–65 %. Mezi bolusovým a kontinuálním podáním 5-FU nebyl signifikantní rozdíl týkající se času do relapsu onemocnění ani celkového přežití v léčených skupinách s ohledem na pohlaví, věk, kategorii T nebo N. Se zlepšením lokální kontroly a přežití při použití této kombinované léčebné modality se však zvyšuje také incidence akutní toxicity v porovnání s užitím samotné adjuvantní radioterapie. Celkový výskyt toxicity třetího stupně u konkomitantní léčby u GITSG a Mayo/NCCTG 79–47–51 studie byl 25 % až 50 %. Pooperační RT a aplikaci šesti cyklů CHT ve studii GITSG ukončilo pouze 65 % pacientů, ve studii Mayo/NCCTG jen 50 % léčených.

Optimální chemoterapeutický režim, který by měl být aplikován souběžně s předoperační nebo pooperační RT pacientům s lokálně operabilním adenokarcinomem rekta, není stále určen.

Na ASCO 2011 byla prezentována data z velké randomizované německé klinické studie fáze III, která porovnává (neo)adjuvantní chemoradioterapii (CRT) s capecitabinem (Cape) nebo s 5-FU, bez stanovení si cíle prokázání superiority (non-inferiority studie). Pacienti s LARC stádia II nebo III byli randomizováni do některého ze dvou ramen studie: Rameno A: Cape, rameno B: 5-FU; skupina (stratum, S) S I: adjuvantní léčba, S II: neoadjuvantní léčba. Léčba v ramenu A byla následující: CRT: 50,4 Gy + Cape 1.650 mg/m^2/den 1.–38. plus pět cyklů Cape 2 500 mg/m^2/den 1.–14., cyklus á 21 dnů (S I: 2 x Cape, CRT, 3 x Cape; S II: CRT, TME, 5 x Cape). Rameno B: CRT: 50,4 Gy + 5-FU 225 mg/m^2 v kont. infúzi denně (S I) nebo 5-FU 1 000 mg/m^2 kont. inf. Den 1.–5. a 29.–33.(S II) plus 4 cykly bolus 5-FU 500mg/ m^2 den 1.–5., cyklus se podával každých 29 dnů (S I: 2 x 5-FU, CRT, 2 x 5-FU; S II: CRT, TME, 4 x 5-FU). Hlavním cílem studie bylo celkové přežití (OS), sekundárními sledovanými proměnnými byly přežití bez známek nemoci (DFS) a bezpečnost léčby. Celkově bylo do studie zařazeno 401 pacientů, z toho 392 hodnotitelných (rameno A = 197 pacientů, rameno B = 195; S I = 231, S II = 161). U pacientů na Cape byl vyšší výskyt kožních reakcí ruka – noha (HFS), únavy a proktitidy, zatímco ve skupině s 5-FU byla častější leukopenie. Pacienti na Cape ve skupině S II měli významně vyšší výskyt ypN negativních nádorů. Při mediánu sledování 52 měsíců byl výskyt lokálního relapsu v obou ramenech obdobný (Cape 6 %, 5-FU 7 %, p = 0,665), zatímco u významně menšího počtu pacientů na Cape došlo k rozvoji vzdálených metastáz (18,8 % vs 27,7 %; p = 0,037). Ve vztahu k 5letému OS byl Cape v porovnání s 5-FU non-inferiorní, tj. výsledky léčby nebyly horší (Cape 75,7 % vs. 5-FU 66,6 %; p = 0,0004). Test superiority prokázal hraniční významnost ve prospěch Cape (p = 0,053). Ve vztahu k DFS byl 3letý DFS významně vyšší u Cape (75,2 % vs 66,6 %; p = 0,034). U pacientů s Cape , u nichž došlo k rozvoji HFS, byl pozorován vyšší 3letý DFS (83,2 %) a 5letý OS (91,4 %) ve srovnání s ostatními pacienty (p = 0,004 pro DFS a p < 0,0001 pro OS).

Nadále tedy platí, že zlatým standardem v pooperační chemoradioterapii je 5-FU v bolusovém nebo kontinuálním podání, nebo prodrug 5-FU capecitabin.

3.4.2 Neodjuvantní chemoradioterapie u karcinomu rekta

V poslední dekádě byla značná pozornost u LARC věnována předoperační chemoradioterapii. Cílem protrahované předoperační RT (v 5ti týdnech) je regrese nádoru – snížení klasifikace T nebo N (downstaging) a zmenšení objemu nádoru (downsizing). Hlavním smyslem tohoto přístupu je dosažení radikální R0 resekce nádoru s negativitou jak proximálního, distálního tak laterálního nebo-li cirkumferenčního okraje (CRM) při následně prováděné totální mezorektální excizi (TME).

Z cytotoxických látek se řadu let používá 5-FU v bolusovém nebo kontinuálním podání, případně v kombinaci s leukovorinem. Randomizovaná studie ukázují, že užití 5-FU v kombinaci s radioterapií dosahuje lepších výsledků než pouhá RT. Potenciální výhodou této kombinované léčebné modality je rozdílný mechanismus působení cytostatik a záření na heterogenní nádorovou populaci. Řada interakcí při současném podání RT a CHT zvyšuje účinnost léčby ve srovnání s podáním sekvenčním (buněčná synchronizace, prevence vzniku rezistentních klonů, inhibice opravy DNA poškozené radioterapií některými cytostatiky, eradikace mikrometastáz, větší pravděpodobnost odpovědi oxygenovaných buněk

na radioterapii…). Redukce nádoru po neoadjuvantní léčbě tak může u nízko sedících nádorů konečníku zabránit mutilující abdominoperineální resekci rekta. Hyams et al. ve studii NSABP uvádí po neoadjuvantní chemoradioterapii s 5-FU u pacientů s karcinomem rekta 23 % sfinkter šetřících operací (sphincter-saving surgery, SSS).

Chirurgické řešení je doporučováno provést 4–7 týdnů po ukončení neoadjuvantní terapie, kdy se účinek kombinované léčby projeví maximální regresí nádoru, odezní akutní změny po RT a ještě se neprojeví chronické změny normálních tkání po ozáření. Chemoradioterapií s využitím 5-FU jako radiosenzibilizátoru v neoadjuvantním podání je dosahováno kolem 10 %–30 % patologických kompletních remisí (pCR), výhodou je i nižší výskyt toxicity v porovnání s pooperační kombinovanou léčbou. Incidence toxicity stupně 3 je u předoperační kombinované léčby uváděna od 15 % do 25 %. Při optimalizované lokální léčbě pacientů s LARC prostřednictvím předoperačního podání 5-fluorouracilu a celkové mesorektální resekce se vyskytují recidivy v méně než 10 %.

Německá studie CAO/ARO/AIO-94 byla dokončena u více než 820 pacientů. Ke konvenčně frakcionované předoperační nebo pooperační radioterapii byl přidáván 5-FU. Předoperační kombinovaný přístup byl lepší než adjuvantní CRT v parametrech lokální kontroly (6 % ve srovnání s 13 %, p = 0,006), akutních toxických účinků (27 % vs. 40 %, p = 0,001) a chronických toxických účinků (14 % vs. 24 %, p = 0,012). Rovněž předoperační přístup vedl ke zvýšení četnosti zachování svěrače u pacientů, kteří byli před léčbou posouzeni chirurgem tak, že vyžadují abdominoperineální amputaci konečníku (39 % vs. 19 %, p = 0,005).

Studie Evropské organizace pro výzkum a vývoj rakoviny 22921 posuzovala zda konkomitantní CHT založená na 5-FU zlepšuje výsledky předoperační RT u T3, T4 karcinomu rekta. Studie byla čtyřramenná. Aplikovaná dávka RT byla 45 Gy s nebo bez konkomitantního bolusu 5-FU/leukovorinu s následnou chirurgickou léčbou s nebo bez čtyř cyklů pooperačního 5-FU/leukovorinu. Ve třech ramenech s CHT, tj. u předoperační CRT, pooperační CHT nebo obou, bylo sledováno významné snížení lokální recidivy: 8,8 %, 9,6 %, 8,0 %. V ramenu bez CHT byla četnost lokálních recidiv 17,1 % (p = 0,002). Při střední době sledování 5,4 roku nebylo 5leté celkové přežití CHT ovlivněno: 65,6 % v porovnání s 64,8 % (p = 0,79) pro předoperační CRT v porovnání s předoperační RT; 67 % v porovnání s 63 % (p = 0,132) pro pooperační chemoterapii vs. bez pooperační chemoterapie.

Studie Foundation Francaise de Cancerologie Digestive 9203 srovnávala předoperační RT v dávce 45 Gy s nebo bez bolusové aplikace 5-FU/leukovorinu. U všech pacientů po operaci byla podána chemoterapie. Výsledky této práce byly následující: při předoperační CRT vs předoperační RT došlo k významnému zlepšení patologické kompletní odpovědi (11,4 % vs. 3,6 %, p = 0,0001) a výskyt lokální recidivy byl rovněž pro kombinované předoperační rameno nižší: 8,1 % vs 16,5 %. Obdobně jako ve výše uvedené studii neměla aplikace CHT vliv na OS. Celkové přežívání v 5ti letech bylo v obou ramenech stejné (67 %).

Snaha o další zlepšení výsledků předoperační CRT vedla k uspořádání studie NSABP R-04, kde byla u poloviny pacientů k fluoropyrimidinu podávána oxaliplatina. Robustní data této studie byla prezentována na ASC0 2011 Byla porovnávána účinnost čtyř chemoterapeutických režimů podávaných souběžně s předoperační radioterapií. Byli zařazeni pacienti s karcinomem rekta klinického stádia II nebo III, kteří byli léčeni předoperační RT v dávce 4 500 cGy ve 25 frakcích v průběhu 5 týdnů + boost 540–1 080 cGy v 3–6 denních frakcích. Randomizace byla do jednoho z následujících konkomitantních chemoterapeutických režimů: kontinuální i. v. infuze (CVI) 5-FU (225 mg/m^2 5 dnů/týden) s nebo bez oxaliplatiny (OX) i. v. (50 mg/m^2/týden x 5); capecitabin (CAPE) perorálně (825 mg/m^2 2 x denně, 5 dnů/týden), s nebo bez OX i. v. (50mg/m^2 /týden x 5). Před randomizací operatér určil, zda je předpoklad chirurgického řešení se zachováním svěrače (SSS), či nikoliv. Ve studii se hodnotil počet kompletních patologických odpověďí, podíl SSS a chirurgický downstaging [stabilizované onemocnění (SD), převod na SSS operace]. Do studie bylo zařazeno 1 608 pacientů v horizontu od července 2004 do srpna 2010. Mezi 5-FU a CAPE režimy ani mezi režimy s nebo bez OX nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v pCR, SSS nebo SD (tabulka), jen u pacientů léčených navíc oxaliplatinou byla o něco vyšší frekvence průjmů stupně 3/4. Podáním CAPE k předoperační radioterapii bylo dosaženo podobných pCR, SSS a SD jako při kontinuální aplikaci 5-FU. Přidání oxaliplatiny nevedlo ke zlepšení výsledků, bylo jen spojeno s vyšší toxicitou. Na definitní analýzu ovlivnění lokálního nádoru si musíme počkat do podzimu 2013.

Výsledky studie NSABP R-04

Sledovaná proměnná	5-FU (± OX)	CAPE (± OX)	Hodnota P
pCR	135/719 = 18,8%	157/707 = 22,2%	0,12
SSS	445/727 = 61,2%	445/710 = 62,7%	0,59
SD	39/188 = 20,7%	43/187 = 23,0%	0,62
Průjem stupně 3/4	70/625 = 11,2%	68/628 = 10,8%	0,86
Sledovaná proměnná	(FU nebo CAPE) bez OX	(FU nebo CAPE) + OX	Hodnota P
pCR	111/580 = 19,1%	121/578 = 20,9%	0,46
SSS	370/582 = 63,6%	353/584 = 60,4%	0,28
SD	35/152 = 23,0%	29/151 = 19,2%	0,48
Průjem stupně 3/4	41/622 = 6,6%	97/631 = 15,4%	< 0,0001

Výše uvedeným robustním randomizovaným studiím předcházela na přelomu tisíciletí nesčetná řada klinických studií fáze I/II vyhodnocující radiosenzibilizační potenciál a toleranci nově zaváděných cytostatik - raltitrexedu, irinotecanu, oxalipatiny. Přínos většiny těchto studií v hodnocení efektivity a toxicity konkomitantní léčby byl omezen malým počtem léčených pacientů a často i nesprávnou indikací neoadjuvantní léčby (časná stadia karcinomu rekta: cT1–2, N0). Výskyt pCR se pohyboval v rozmezí od 15–30 %, často však za cenu zvýšení akutní toxicity v porovnání s 5-FU.

Preparátem zkoušeným v indikaci předoperační CRT byl pochopitelně i perorální capecitabin. Reese et al. poprvé publikoval výsledky klinické studie fáze I konkomitantní radioterapie s capecitabinem u LARC v roce 2 000 a následně Dunst v časopise JCO. Do této studie byli zařazeni pacienti s lokálně pokročilým (≥ cT3) nebo inoperabilním karcinomem rekta, výsledky této studie byly povzbudivé. U osmi hodnotitelných pacientů z devíti, kde byla podána neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie, došlo k downstagingu, ve dvou případech s patologickou kompletní remisí. U všech pacientů měla konkomitantní léčba příznivý bezpečnostní profil. Tato studie stanovila MTD capecitabinu 1000 mg/m^2 2 x denně v kombinaci s radioterapií na oblast pánve do LD 50,4 Gy a doporučila dávku capecitabinu pro studii fáze II v dávce 825 mg/m^2 2 x denně po dobu RT. Tento přípravek pro dobrou toleranci a účinnost postupně přešel do studií fáze II a III – viz studie NSABP R-04.

Nejnověji se do léčebného schématu zařazuje i cílená léčba. Byly zahájeny studie fáze I/II s inhibitorem receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Ačkoliv byla kombinace předoperační radioterapie s capecitabinem a cetuximabem u 37 léčených pacientů bezpečná, bylo dosaženo pCR jen u 2 nemocných (5 %). Rovněž přidání cetuximabu k předoperační RT s capecitabinem a oxaliplatinou navodilo pCR jen v 9 % ze 45 operovaných pacientů.

Ukazuje se, že exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) u pacientů s karcinomem rekta je spojena se zhoršenou prognózou. Preklinické údaje naznačily, že VEGF je upregulován v nádorové tkáni konečníku jako reakce na radioterapii a může být příčinou rezistence vůči RT. Aplikace bevacizumabu může vést k „normalizaci" cévního zásobení nádoru, z čehož by vyplývala větší oxygenace nádoru a větší léková penetrace. Ve studii fáze II Willett et al. publikovali výsledky předoperační RT s 5-FU a bevacizumabem. Léčba se jevila bezpečná a efektivní.

Klinická studie fáze II italských autorů se zaměřila na účinnost, ale i hodnocení biomarkerů jako možných prediktorů pCR nebo DFS při kombinaci capecitabinu a bevacizumabu s předoperační RT. Bylo léčeno 48 pacientů s LARC. Režim byl hodnocen jako bezpečný a aktivní. Léčebné schéma bylo následující: bevacizumab 5 mg/kg každé 2 týdny, 4 x + capecitabin 825 mg/m^2 2 x denně 5,5 týdne + RT 50,4 Gy/28 frakcí/5,5 týdne. Ze 43 hodnotitelných pacientů bylo dosaženo pCR u 6 pacientů (14 %), regrese stupně 2/3 dle Mandarda u 22 nemocných (51,2 %). Negativní okraje byly popsány u 38 ze 40 odoperovaných nemocných (95 %), zachování sfinkteru u 31 pacientů (72,1 %),downstaging T 34,9 %, N 37,2 %. Práce se zaměřila i na hodnocení biomarkerů jako možných prediktorů pCR nebo DFS. Práce prokázala, že denzita cév před léčbou, Ki-67 po léčbě a exprese VEGFR-2 v nádorových buňkách korelovala s rozsahem reziduálního nádoru.

Obezita představuje závažný zdravotní problém. I. J. Park et al. z Texasu prezentovali na ASC0 2011 retrospektivní studii pacientů s karcinomem rekta cT3-4 nebo cN+ (dle EUS, CT nebo MR) diagnostikovaných v letech 1993–2010 a léčených

předoperační chemoradioterapií a resekcí. Cílem studie bylo posoudit vliv obezity na odpověď nádoru a zachování svěračů. Vstupní kritéria splnilo 758 pacientů. Byli podle body mass indexu (BMI) klasifikováni jako obézní (BMI více jak 30) nebo neobézní (BMI méně 30). Ve studii bylo 28,6 % nemocných hodnoceno jako obézních. Obezita byla spjata s nižší mírou pCR (12,4 vs 19,6 % u neobézních) a u pacientů s karcinomem rekta ve střední a dolní třetině též s nižší mírou operací zachovávajících svěrač (64,5 vs 71,6 % u neobézních). Obezita tak může u pacientů s karcinomem rekta představovat modifikovatelný faktor využitelný ke zlepšení míry léčebných odpovědí a sfinkter zachovávajících operací po neadjuvantní CRT.

V současnosti na podkladě údajů z randomizovaných klinických studií je preferovanou chemoterapií v konkomitaci s RT u karcinomu rekta stadia II a III léčba založená na fluoropyrimidinech.

3.4.2.1. Postavení transrektální ultrasonografie v diagnostice karcinomu rekta

Co nejpřesněji určit rozsah nádorového postižení je nepodkročitelné minimum pro stanovení správné strategie předoperační léčby karcinomu konečníku a kontrolu její úspěšnosti. Jednou z metod, které tuto podmínku splňují je transrektální ultrasonografie (TRUS) používající se ve světě od 80. let minulého století. Vyšetřením lze hodnotit tumory v oblasti anu, rekta, případně rektosigmodea. Nádorová tkáň při vyšetření vykazuje obvykle nižší echogenitu než zdravá tkáň. Jednou ze stěžejních publikací hodnotící postižení rekta pomocí TRUS je Atlas rektální ultrasonografie autorů Beyona, Feifela a Hildebranta. U maligních nádorů rekta (adenoca, spinoca, leiomyosarkom, karcinoid) je TRUS využíván v primárním stagingu a dále ke zhodnocení nálezu po léčbě. Mimo oblast onkologie našla uplatnění u řady benigních onemocnění rekta, anu a perianální oblasti (benigní rektální tumory – adenomy, fisury, perianální fistuly a abscesy) a u onemocnění prostaty a semenných váčků.

Tam kde TRUS nelze provést ať už pro nesouhlas pacienta s vyšetřením anebo pro rozsáhlé tumorózní postižení dané oblasti, kdy sondu nelze zavést, je metodou volby nukleární magnetická rezonance (NMR). Obě metody v rukou zkušeného radiodiagnostika představují efektivní prostředek k určení lokálního stagingu karcinomu konečníku. U NMR můžeme navíc hodnotit CRM (Circumferential Radial Margin).

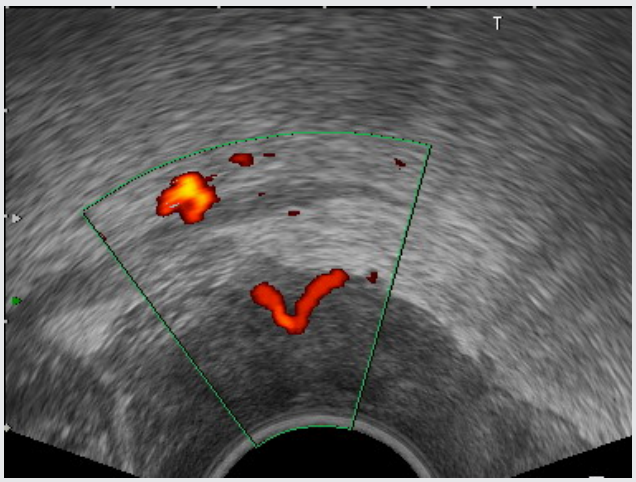
CRM představuje pojem histopatologický ale i radiodiagnostický. Histopatologicky se za pozitivní CRM, tedy R1 operaci s nedostatečným laterálním okrajem resekátu, považuje patologický nález nádorových buněk < 1 mm od chirurgického resekčního okraje. Pozitivita CRM je nejsilnějším prognostickým faktorem lokálního relapsu a považuje se za kritérium kvality operace. V pojetí radiodiagnostickém představuje CRM vzdálenost nádoru nebo postižených lymfatických uzlin od mesorektální fascie. Předpokladem R0 resekce dle předoperačního vyšetření magnetickou resekcí je vzdálenost tumoru od mesorektální fascie > 5 mm.

Ačkoliv je TRUS ve srovnání s CT či NMR suverénní metodou k posouzení stupně invaze tumoru do stěny a k zjištění poměrně přesného počtu patologických uzlin, ale ani sebezkušenější diagnostik se nevyhne případnému nadhodnocení tumoru (T3 místo T2) a tedy nadléčení pacienta předoperační chemoradioterapií. Někdy je i problematické přesné hodnocení postižení uzlin, protože jejich velikost není spolehlivým měřítkem.

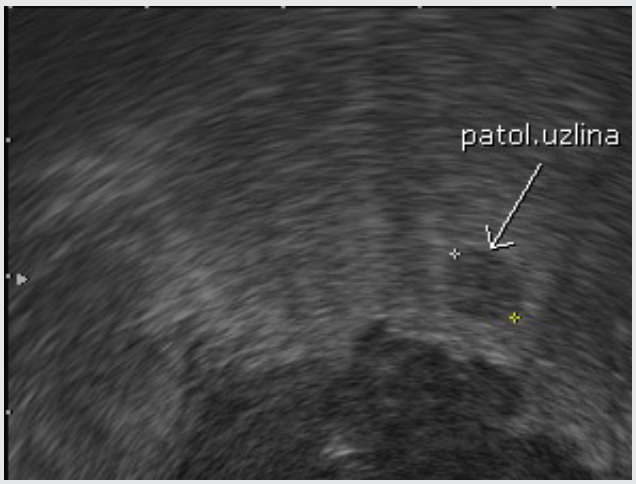
Celková přesnost predikce T stadia se uvádí zhruba 50 až 90 % při použití transrektálního ultrazvuku a/nebo magnetické rezonance s vysokým rozlišením. Pro stadium N dosahuje přesnosti 50 až 75 %.

Vedle zmíněných výhod TRUS k hlavním nevýhodám vyšetření patří možnost posouzení jen poměrně krátké aborální části střeva (rektum a rektosigmoideum) a obtížná diferenciální diagnostika po léčbě – čili rozlišení postradiační jizvy od reziduálního tumoru a u drobných uzlin do 5 mm s částečně zachovalou strukturou pak exaktní označení za patologické či fyziologické.

Tato speciální ultrazvuková metoda doznala většího rozšíření až v posledních letech. V MOÚ se používá od roku 2000 současně s rozšiřující se indikací předoperační CRT. Ve srovnání s ostatními vyšetřovacími postupy je jednou z nejpřesnějších metod k určení stagingu, čímž přispívá k volbě správné strategie léčby. Spolehlivě odliší postižení jednotlivých vrstev rekta nádorem, její nevýhody jsou popsány výše. Díky senzitivitě, specificitě a ekonomické dostupnosti by v současné době měla patřit mezi základní a standardní vyšetřovací postupy u tumorů rekta a rektosigmoidea.



Obr. 3.5. Transrektální ultrasonografie rekta, zachycena patologická vaskularizace nádoru



Obr. 3.6. Transrektální ultrasonografie rekta, zachycena metastáza ve spádové lymfatické uzlině

3.4.2.2 Nové požadavky na histopatologický staging karcinomu rekta po neoadjuvantní terapii

Odpověď karcinomu rekta na předoperační léčbu je značně různorodá. Histopatologická regrese nádoru se pohybuje od kompletní odpovědi bez detekce živých nádorových buněk až ke skutečně žádné regresi i přesto, že používáme jednotné léčebné protokoly, což ukazuje na různou individuální citlivost buněk karcinomu rekta. Jsou kladeny nové požadavky na histopatologický staging karcinomu rekta po neoadjuvantní terapii.

- časté změny, které pozoruje patolog v nádorovém resekátu po neoadjuvantní CRT
  - zmenšení absolutní velikosti invazivního tumoru, zejména jeho exofytické složky, event. adenomová komponenta je k terapii rezistentní
  - zmenšení relativního zastoupení nádorových buněk v nádorovém ložisku v důsledku nekrózy, fibrotizace, kalcifikace
  - analogické změny jsou přítomny i v uzlinových metastázách
  - v důsledku atrofie lymfatických uzlin je v resekátu vyšetřen nižší počet LU
- hodnocené veličiny v nádorovém resekátu po neoadjuvantní CRT
  - anatomický rozsah nádoru hodnocen jako ypT ypN, přičemž ypT ypN klasifikace hodnotí aktuální skutečný rozsah vitálního nádoru, nikoliv původní rozsah odhadnutelný podle fibrotizace
  - vztah k resekčním liniím (radiální, longitudinální - zejména distální při LAR)
  - angioinvaze
  - po neoadjuvantní chemoradioterapii patolog nestanovuje grading (G) nádoru, pokud předoperační léčba nebyla, pak grading musí být v histologickém mázezu uveden (GX stupeň diferenciace nelze hodnotit, G1 dobře diferencovaný, G2 středně diferencovaný, G3 špatně diferencovaný, G4 nediferencovaný nádor)
  - regrese nádoru je hodnocena podle % vitálních nádorových buněk v resekátu, přičemž korelace mezi ypT ypN je absolutní jen v případě kompletní patologické remise ypT0 ypN0 = TRG 1, v ostatních případech je korelace velmi volná nebo žádná

- hodnocení regrese TRG (tumor regression grade): Mandard klasifikace:
  - TRG 1 0 % (žádné nádorové buňky)
  - TRG 2 minimální zastoupení nádorových buněk
  - TRG 3 < 50 % (převažuje fibróza)
  - TRG 4 > 50 % (převažují nádorové buňky)
  - TRG 5 100 % (žádné regresivní změny)

  - o downstaging mluvíme, dojde- li ke snížení hodnoty cT nebo cN (rozsah nádoru nebo rozsah postižení lymfatických uzlin určený zobrazovacími metodami) v porovnání s ypT nebo ypN (např. cT3 na ypT1, cN1

na ypN0), downsizing znamená skutečné zmenšení nádoru (např. z velikosti 6 cm na 2 cm po konkomitantní chemoradioterapii)

- ukázka z histologického nálezu dle výše uvedených požadavků

Subtotální regrese adenokarcinomu rekta po neoadjuvantní terapii. TRG = 2 (Mandard).

Mízní uzliny negativní (0/3). Resekční linie bez nádorové infiltrace.

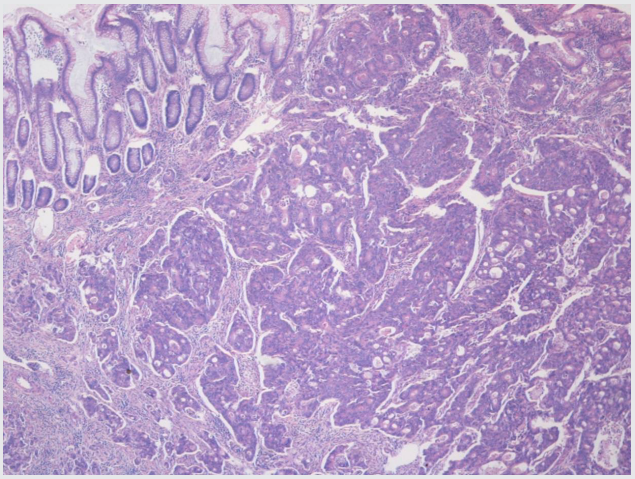
Topografie (ICD-O-3): C 20.9

Morfologie (ICD-O-3): 8140/39

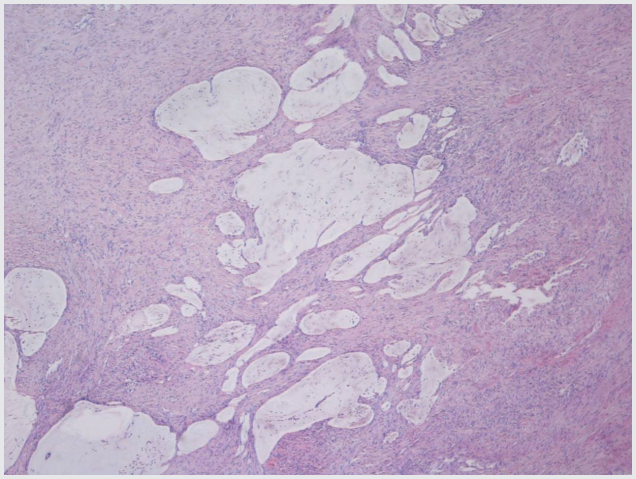
pTNM: yT3 yN0(uzliny[poz/vyš]: 0/3), L0

Velkým posunem vpřed v Masarykově onkologickém ústavu bylo v roce 2000 založení Banky biologického materiálu. Jsou zde archivovány nádorové i nenádorové tkáně, od roku 2005 i séra. Od roku 2006 se provádí archivace nádorových i nenádorových tkání v RNA Lateru. Roční příjem nádorových vzorků je cca od 600 pacientů. Roční výdej představuje cca 300 vzorků.

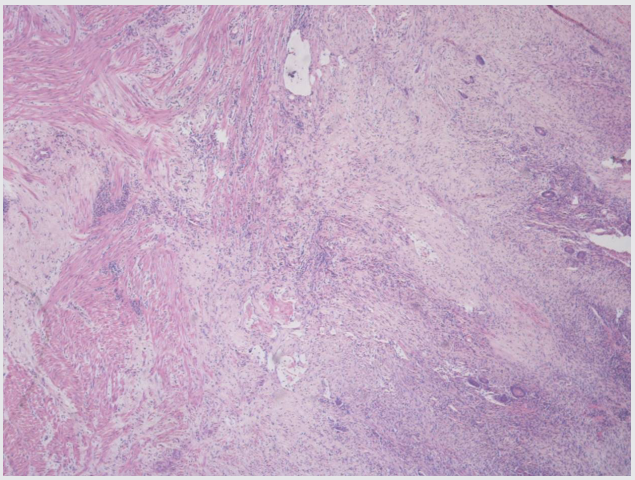
Z hlediska onkologa i pacienta se jeví prospěšné mít v bance uložený vzorek se zřetelem možnosti využití pro prediktivní metody, které nejsou v současnosti ještě rutinně využívané.



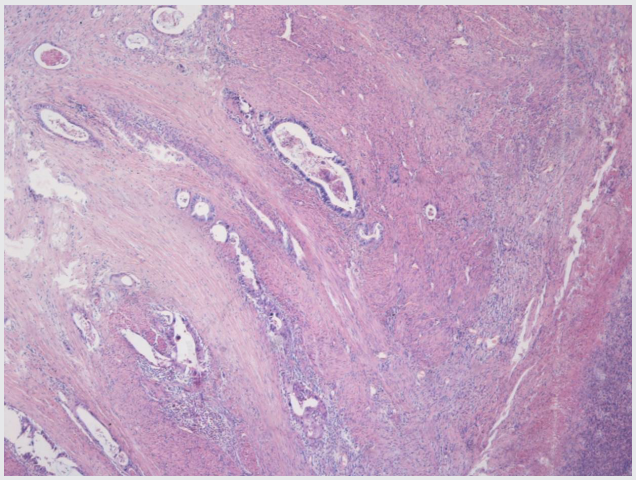
Obr. 3.7. Histologie nádoru bez neoadjuvantní léčby



Obr. 3.8. Histologie nádoru po neoadjuvantní chemoradioterapii, TRG 1



Obr. 3.9. Histologie nádoru po neoadjuvantní chemoradioterapii, TRG 2



Obr. 3.10. Histologie nádoru po neoadjuvantní chemoradioterapii, TRG 3

3.3 SEZNAM LITERATURY

Therasse, P. et al. **New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors.**

*J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-216 71. O'Connell, MJ. A P***hase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer:** *A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group Study. Cancer, 1989, vol. 63, p. 1026.*

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. **New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline** *(version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228–247.*

Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. **Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer.** *J Clin Oncol 1991; 9:1967.*

Poon, MA, O'Connell, MJ, Wieand, HS, et al. **Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer.** *J Clin Oncol 1991, vol. 9, p. 1967.*

Rustum, YM, Cao, S, Zhang, Z. **Rationale for treatment design: biochemical modulation of 5-fluorouracil by leucovorin.** *Cancer J Sci Am, 1998, vol. 4, p. 12.*

Project ACCM. **Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate.** *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol, 1992, vol. 10, p. 896.*

Petrelli, N, Douglass, HO Jr, Herrera, L, et al. **The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase** *III trial. J Clin Oncol, 1989, vol. 7, p. 1419.*

Meta-Analysis Group in Cancer. **Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer.** *J Clin Oncol, 1998, vol. 16, p. 301.*

de Gramont, A, Bosset, JF, Milan, C, et al. **Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high--dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer:** *a French intergroup study. J Clin Oncol, 1997, vol. 15, p. 808.*

Melichar, B. **Úloha farmakoterapie v komplexní léčbě nádorů jater.** *Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-446-1.*

Andre, T, Louvet, C, Raymond, E, et al. **Bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion and oxaliplatin (FOLFOX3) for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and 5-fluorouracil regimen.** *Ann Oncol, 1998, vol. 9, p. 1251.*

Köhne, CH, Schöffski, P, Wilke, H, et al. **Effective biomodulatin by leucovorin of high dose infusion fluorouracil given as a weekly 24- hour infusion: Results of randomized trial in patients with advanced colorectal cancer.** *J. Clin Oncol, 1998, vol. 16, no. 2, p. 418-426.*

Cunningham, D, Zalcberg, JR, Rath, U, et al. **Final results of a randomised trial comparing „Tomudex" (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer.** *„Tomudex" Colorectal Cancer Study Group. Ann Oncol, 1996, vol. 7, p. 961.*

Cocconi, G, Cunningham, D, van Cutsem, E, et al. **Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer.** *Tomudex Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol, 1998, vol. 16, p .2943.*

Kornek, GV, Ulrich-Pur, H, Raderer, M, et al. **Oxaliplatin + Tomudex in patients with advanced colorectal cancer:** *a disease – oriented phase I/II trial (abstract). Onkologie, I999, Aug.*

Levi, F, Misset, JL, Brienza, S, et al. **A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer.** *Cancer, 1992, vol. 69, p. 893.*

Cunningham, D., Pyrhonen, S., James, RD., et al. **Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer.** *Lancet, 1998, vol. 352, p. 1413.*

Pitot, HC. **US pivotal studies of irinotecan in colorectal carcinoma.** *Oncology, vol. 12, p. 48.*

Rougier, P, van Cutsem, E, Bajetta, E, et al. **Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer.** *Lancet, 1998, vol. 352, p. 1407.*

Douillard, JY, Cunningham, D, Roth, AD et al. **A randomized phase III trial comparing irinotecan (IRI)+5FU/folinic acid (FA) to the same schedule of 5FU/FA in patients with metastatic colorectal cancer as front line chemotherapy.** *Proc ASCO, 1995, vol.l8, p. 233, abstr. 899.*

Van Cutsem, E, Rougier, Ph, Droz, JP et al. **Clinical benefit of irinotecan (CPT-11) in metastatic colorectal cancer (CRC) resistant to 5FU**. *Proc ASCO, 1997, vol. 16, abstr.950.*

Cox, JV, Pazdur, R, Thibault, A, et al. **A phase III trial of Xeloda (capecitabine) in previously untreated advanced /metastatic colorectal cancer.** *Proc Am Soc Clin Oncol, 1999, vol. 18, p. 265a, abstr. 1016.*

Twelves, C, Harper, P, Van Cutsem, E, at al. **A phase III trial (Sol4796) of Xeloda (capecitabine) in previously untreated advanced /metastatic colorectal cancer.** *Proc Am Soc Clin Oncol, 1999, vol. 18, p. 263a, abstr. 1010.*

*Tournigand C, André T, Achille E, et a***l. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study.** *J Clin Oncol 2004;22:229-37.*

Ishikawa, T, Sawada, N, Sekiguchi, F, et al. **Xeloda (capecitabine), a new oral fluoropyrimidine carbamate with an improved efficacy profile over other fluoropyrimidines.** *Proc Am Soc Clin Oncol, 1997, A79, p. 6, abstr.*

*Rothenberg ML, Cpx JV, Butts C, et a***l. Capecitabine plus Oxaliplatin (Xelox) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX4) as second--line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non inferiority study.** *Ann Oncol 2008, 19(10):1720-1726.*

*Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al***. OPTIMOX1, a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer** *– a GERCOR study. J. Clin Oncol 2006, 24: 394-400.*

Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. **Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.** *J Clin Oncol 2009, 27: 663-671.*

Nordlinger B, Skrbte H, Glimelius B, et al. **Preoperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastastases from colorectal cancer** *(EORTC Integroup trial 40983): a randomized controlled trial. Lancet 2008, 371: 1007-1016.*

Takamoto T, Hashimoto T, Sano K et al.: **Recovery of liver function after the cessation of preoperative chemotherapy for colorectal liver metastasis.** *Annals of Surgical Oncology, 2010, vol. 17, no. 10, p. 2747-2755.*

Benoist-S, Nordlinger-B.: **The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases.** *Ann-Surg-Oncol, 2009, vol. 16, no. 9, p. 2385-2390 .*

Mehta-N-N, Ravikumar-R, Coldham-C-A, et. Al.: **Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases.** *Eur-J-Surg-Oncol, 2008, vol. 34, no. 7, p. 782-786.*

Hewes-J-C, Dighe-S, Morris-R-W, Hutchins-R-R, et. al.: **Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases.** *World-J-Surg, 2007, vol. 31, no. 2, p. 353-364.*

Blazer-III-Dan-G, Kishi-Yoji, Maru-Dipen-M, et. Al.: **Pathologic response to preoperative chemotherapy: A new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases**, *J-Clin-Oncol, 2008, vol. 26, no. 33, p. 5344-5351, www.livermetsurvey.com*

Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. **Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer.** *J Clin Oncol 2008;26:1830-5.*

Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. **Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow--up.** *Ann Oncol. 2010 May; 21 Suppl 5:v70-*

Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. **Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer.** *N Engl J Med 2005;352:2696-704.*

Gastrointestinal Tumor Study Group. **Adjuvant therapy of colon cancer: results of a prospectively randomized trial.** *N Engl J Med, 1984, vol. 310, p. 737.*

O'Connell, MJ, Martenson, JA, Weiand, HS, et al. **Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery.** *N Engl J Med, 1994, vol. 331, p. 502.*

Tepper, JE, O'Connell, MJ, Petroni, GR, et al. **Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer:** *initial results of Intergroup 0114. J Clin Oncol, 1997, vol. 15, p. 2030.*

Smalley, SR, Benedetti, J, Williamson, S, et al. **Integroup 0144 - phase III trial of 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in post-operative adjuvant rectal cancer. Bolus 5-FU vs. prolonged venous infusion (PVI) before and after XRT + PVI vs. bolus 5-FU + leucovorin (LV) + levamisole (LEV) before and after XRT + bolus 5-FU + LV.** *Proc ASCO, 2003, vol. 251, p.1006.*

Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand S, et al. **A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum.** *A progress report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R0-3. Dis Colon Rectum 1997; vol 40, p. 131-139.*

R. Hofheinz, F. K. Wenz, S. Post, et al.: **Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)–based (neo-)adjuvant chemo-radiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC):** *Long-term results of a randomized, phase III trial. ASCO 2011, Absrakt ID 3504.*

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. **Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.** *N Engl J Med. 2004;351:1731- 1740.*

Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. **Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer.** *N Engl J Med. 2006;355:1114-1123.*

Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. **Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203.** *J Clin Oncol. 2006;24:4620-4625.*

M. S. Roh, G. A. Yothers, M. J. O'Connell, R. W et al.: **The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum:** *NSABP R-04, ASCO 2011, Abstract ID 3503.*

Minsky, BD, O'Reilly, E, Wong, D, Sharma, S, Paty, P, Guillem J, et al. **Daily low-dose irinotecan (CPT-11) plus pelvic irradiation as preoperative treatment of locally advanced rectal cancer.** *Proc ASCO, 1999, vol. 18, abstr. p. 266a.*

Carraro, S, Roca, E, Cartelli, C, Rafailovici, L, Lougedo, M, Wasserman, E, et al. **Oxaliplatin (OXA), 5-florouracil (5-FU) and leucovorin (LV) plus radiotherapy in unresectable rectal cancer (URC):** *preliminary results. Proc ASCO, 2000, vol. 19, abstr. p.291a.*

James, RD, Price, P, Smith, M. **Raltitrexed (Tomudex) plus radiotherapy is well tolerated and warrants further investigation in patients with advanced inoperable/recurrent rectal cancer.** *Proc ASCO, 1999, vol. 18, abstr. p. 288a.*

Reese, T, Tanner, J, Frings, S, et al. **Capecitabine combined with simultaneous radiotherapy in rectal cancer:** *a phase-I-study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, vol. 48, no.3, suppl, p. 120, abstr. 20.*

Dunst, J, Reese, T, Sutter, T, et al. **Phase I Trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer.** *J Clin Oncol, 2002, vol. 20, p. 3983-91.*

Machiels JP, Sempoux C, Scalliet P, et al. **Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine, and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer.** *Ann Oncol. 2007;18:738-744.*

Rodel C, Arnold D, Hipp M, et al. **Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70:1081-1086.*

Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. **Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: A multidisciplinary phase II study.** *J Clin Oncol.2009;27: 3020-3026.*

Gasparini G, Torino F, Ueno T, et al. **A phase II study of neoadjuvant bevacizumab plus capecitabine and concomitant radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. Angiogenesis.** *2012 Mar;15(1):141-50. Epub 2012 Jan 3.*

Beyon, J., Feifel, G., Hildebrant, U. **An atlas of rectal ultrasonography.** *Springer, 1991. ISBN 3-540-19690-0.*

*Drudi, FM., Raffetto, N., De Rubeis, M., et al***. TRUS staging and folow - up in patients with anal canal cancer.** *Radiol Med (Torino), 2003, vol. 105, no. 4, p. 329-37.*

Panzironi, G., De Vargas Macciucca, M., Manganaro, L., et al. **Preoperative locoregional staging of rectal carcinoma** *– comparison of MR, TRUS and Multislice CT. Personal experience. Radiol Med (Torino), 2004, vol. 107, part 4, p. 344-355.*

Votrubová, J., Hořejš, J., Sojáková, M., et al. **Význam endorektální ultrasonografie pro staging karcinomu rekta.** *Česká radiologie, 2001, roč. 55, č. 1, s. 32-35.*

Pacal M.: **Postavení transrektální ultrasonografie (TRUS) v diagnostice kolorektálního karcinomu.** *In Vyzula, R., Žaloudík, J. a kolektiv: Rakovina tlustého střeva a konečníku. Praha: Maxdorf, 2007.*

Mandard AM et al.: **Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma.** *Clinicopathologic correlations, Cancer 1994, 2680-2686.*

*Nenutil R.:***Standardizace histopatologické diagnostiky kolorektálního karcinomu** *In Vyzula, R., Žaloudík, J. a kolektiv: Rakovina tlustého střeva a konečníku. Praha: Maxdorf, 2007.*

3.5 VLASTNÍ ZKUŠENOSTI A VYBRANÉ PUBLIKACE VZTAHUJÍCÍ SE K DANÉ PROBLEMATICE

Od svého nástupu do Masarykova onkologického ústavu v r. 1994 jsem se ve spektru solidních nádorů orientovala především na komplexní léčbu pacientů s kolorektálním karcinomem. Jedním z hlavních argumentů byla četnost onemocnění, ale i neutěšené léčebné výsledky. V té době byl jediným dostupným cytostatikem 5-fluorouracil podávaný bolusově či v kontinuální infuzi s dokumentovanou vyšší četností léčebných odpovědí, nicméně s mediánem přežití nepřesahující jeden rok. Revolučním zvratem byl pro nás rok 1998, kdy byl zaregistrován přípravek irinotecan pro 2. linii léčby metastatického onemocnění. Nezbytností před použitím však bylo schválení úhrady léčiva revizním lékařem dané pojišťovny. Přelom tisíciletí byl ve znamení nástupu nových látek, tj. oxaliplatiny, raltitrexedu, capecitabinu a posléze anti-EGFR a anti-VEGF monoklonálních protilátek.

Ještě před registrací těchto léčiv v ČR jsem měla možnost si účinnost a toleranci nových přípravků ověřit v rámci několika randomizovaných mezinárodních klinických studií, aktivně jsem se podílela i na realizaci nových léčebných kombinací či modalit v rámci pilotních projektů MOÚ.

V červnu 2005 byl FDA (Food and Drug Administration) schválen capecitabin (Xeloda) pro adjuvantní podání po operaci karcinomu tlustého střeva stadia III. Na této studii jsem měla možnost participovat. Cílový počet zařazených osob v X-ACT studii (Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy) činil 1 987 pacientů, 1 004 bylo léčeno 2 x denně perorálním capecitabinem, 984 dostávalo v adjuvanci režim FU/FA Mayo. Pacienti léčeni capecitabinem měli častěji hyperbilirubinémii a hand foot syndrom (HFS), režim s bolusovým fluorouracilem byl provázen výrazně častěji neutropenií, průjmem, mukositidou. Pětiletý OS vyzněl ve prospěch capecitabinu: 71,4 % vs 68,4 % pro režim FU/FA Mayo.

Irinotecan prokázal účinnost u metastatického CRC nejen v monoterapii a v kombinaci s 5-FU. Ještě před zaregistrováním oxaliplatiny v ČR jsme jako první ve světě podávali irinotecan v kombinaci s cisplatinou i u pacientů s metastatickým nádorem žaludku jako „salwage" terapii. Mezinárodní studie s touto kombinací teprve s odstupem několika let následovaly.

Raltitrexed jsme v MOÚ používaly v první linii léčby mCRC, zejména u pacientů kontraindikovaných k podání fluoropyrimidinů (známý deficit DPD, kardiotoxicita po 5-FU, trombembolické příhody s nutností následné warfarinizace…). Osvědčila se nám kombinace raltitrexedu s oxaliplatinou (režim TOMOX) v druhé linii léčby po selhání fluoropyrimidinů. Naše zkušenosti stran efektivity uvedeného léčebného schematu byly velice dobré, srovnatelné s režimem FOLFOX4. Nespornou výhodou této kombinace v porovnání s režimem FOLFOX4 však byla časová nenáročnost, možnost plně ambulantní léčby bez nutnosti inzerce centrálního žilního katetru (CŽK) nebo podkožního portu. Tři měsíce léčby kombinací TOMOX tak představovaly čtyři návštěvy pacienta v MOÚ v ntervalu 3 týdnů a dvanáct hodin pobytu na chemoterapeutickém stacionáři v porovnání s režimem FOLFOX4, vyžadujícím v průběhu 3 měsíců 6 x pobyt v nemocnici a 288 hodin kontinuálního podání 5-FU do CŽK. Z nežádoucích účinků raltitrexedu byla z randomizovaných studií popisována nezřídka elevace transamináz, proto při kombinaci TOMOX jsme velice pečlivě monitorovali jaterní funkce a dávku antimetabolitu upravovali podle aktuální clearence kreatininu. Byla snaha nepřekračovat kumulativní dávku oxaliplatiny s cílem prevence vzniku irevezibilní neurotoxicity.

Naše pracoviště se velkou měrou zasloužilo o rychlé zavádění capecitabinu do kombinačních schémat. Jim Cassidy et al. v JCO v roce 2004 poprvé publikuje výsledky randomizované klinické studie fáze III kombinující capecitabin a oxaliplatinu u pacientů s chemonaivním metastatickým onemocněním. U 53 pacientů s 96 léčených dosáhl léčebné odpovědi (55 %), stabilizace nemoci byla dokumentována u 30 (31 %), TTP byl 7,7 a medián OS 19,5 měsíců. Neutropenie stupně 3 nebo 4 byla jen v 7 %. Již o rok později zveřejňujeme vlastní pozitivní výsledky s kombinací XELOX na 7th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005. Procento léčebných odpovědi, TTP, spektrum toxicity jsou konsistentní s prací uveřejněnou v JCO. Obávanou, avšak zřídka se vyskytující komplikací capecitabinu byl průjem. V případě průjmu grade 3, 4 byla dávka capecitabinu v následujícím cyklu redukována. U pacientů s těžkým průjmem se doporučovalo okamžité přerušení podávání přípravku, monitorování vnitřního prostředí a podávání krystaloidů. Standardně byl podáván loperamid, při současné neutropenii grade 4 i aplikace růstových faktorů a profylaktické aplikování antibiotik. Pokud pacienti

konkomitantně s capecitabinem užívali kumarinová antikoagulancia, byly pečlivě monitorovány koagulační parametry. Vezmeme-li opět v úvahu tři měsíce léčby, pak pro kombinaci XELOX s perorálním fluoropyrimidinem to představuje pouhých 8 hodin aplikace oxaliplatiny oproti zdlouhavým 288 hodin při režimu FOLFOX4, což nepochybně vede k výraznému zlepšení kvality života onkologických pacientů. Režimy s capecitabinem jsou obecně pacienty pro praktičnost a odstranění problémů s i. v. linkou preferovány. Mnohé z farmakoekonomických analýz (včetně analýzy z našeho pracoviště) mimoto prokazují, že capecitabin je ekonomicky výhodnější kontinuální podávání 5-FU.

Klinika komplexní onkologické péče MOÚ byla první pracoviště v ČR a jedno z prvotních na světě, které použilo capecitabin v konkomintanci s předoperační RT u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta. Podnětem pro realizaci studie byly preklinické testy s přípravkem a výsledky klinické studie fáze I kombinace capecitabinu s předeoperační RT, která se jevila účinnou a bezpečnou léčebnou modalitou. Ruku v ruce s touto metodou se v MOÚ zavádělo i vyšetřování možných prediktorů léčebné odpovědi. Tato pilotní studie byla schválena lokální etickou komisí v roce 2001. Capecitabin se jevil slibným v kombinaci s předoperační RT pro dlouhodobou inhibici enzymu TS, čímž kopíroval kontinuální podání 5-FU. Předpokladem vzájemné potenciace obou léčebných modalit byla i farmakokinetickými studiemi prokázána vyšší aktivita enzymu TP v nádorových buňkách kolorektálního karcinomu než v okolní zdravé tkáni, s čímž koreloval průkaz vyšší koncentrace 5-FU v nádoru než v intaktní tkáni nebo v plazmě. Prvotní práce prokazovaly 1,6 x nižší plazmatickou koncentraci 5-FU po podání capecitabinu než po podání infuzního 5-FU a 6 – 20 x nižší koncentraci v plazmě ve srovnání s podáním bolusového 5-FU. Tato skutečnost predikovalo nižší systémovou toxicitu přípravku v porovnání s 5-FU režimy. Vyšší protinádorová účinnost a příznivější bezpečnostní profil capecitabinu v porovnání s FU/FA režimy byl podložen i velkými klinickými studiemi III. fáze v léčbě metastatického onemocnění. Indikační kritéria pro zařazení pacientů do neoadjuvantního léčebného schématu byla následující: histologicky verifikovaný, lokálně pokročilý karcinom rekta cT3 nebo cT4 nebo cN+ (stanoveno dle rektální endosonografie), případně fixovaný, inoperabilní nádor. Terapeutické schéma bylo následující: capecitabin v dávce 825mg/m^2, dvakrát denně po celou dobu radioterapie. Totální dávka RT byla 50,4–55,8 Gy, denní dávka 1,8 Gy. Režim prokázal vysokou léčebnou odpověď, vysoké procento sfinkter šetřících odpovědí a přijatelnou toxicitu. Naše první výsledky byly publikovány již v únoru 2003 na mezinárodním kongresu ICACT v Paříži a následně na ASCO 2003, kde byla prezentována formou posteru obdobná práce německých kolegů Dunst et al., kteří v souboru 45 pacientů aplikovali identický režim, tj. stejná dávka RT i stejné dávkování capecitabinu. U 81 % léčených pacientů konstatovali klinicky kompletní nebo parciální remisi onemocnění. R0 resekce byla možná v 81 %. Srovnání původního klinického stadia s patologickým stádiem prokázalo downstaging onemocnění u 72 %. Třetí prací se stejnou tematikou byla práce autorů Lin, Skibeber et al.. Prezentovali předběžné výsledky studie fáze II capecitabinu s konkomitantní radioterapií u 8 pacientů s LARC. Léčebné schéma se skládalo z capecitabinu v dávce 825 mg/m^2 podávaného dvakrát denně po celou dobu radioterapie. Totální dávka RT byla 45 Gy/25 frakcí na pánev a 52,5 Gy/30 frakcí na oblast nádoru a perirektálních uzlin. Léčba se zdála efektivní s příznivým bezpečnostním profilem.

Námi uvedené výsledky konkomitantní CRT s capecitabinem byly uveřejněny v řadě review recenzovaných vědecký časopisů, staly se i součástí edukačních bloků na mezinárodních onkologických kongresech s gastrointestinální tematikou.

V roce 2006 byly naše již pětileté zkušenosti s konkomitantním podáváním capecitabinu s předoperační RT u LARC publikovány na 7. mezinárodním kongresu ICACT v Paříži (Seventeenth International Congress on Anti-Cancer Treatment). Naše práce byla oceněna komisí expertů jako nejlepší posterová prezentace a byli jsme profesorem Khayatem vyzváni k ústní prezentaci.

Na základě našich příznivých poznatků byla v roce 2004 v České republice uspořádána první česká, multicentrická, randomizovaná klinická studie srovnávající capecitabin versu 5-FU v předoperační chemoradiaci u LARC, kde jsem zastávala pozici kooordinátora a současně hlavního řešitele za MOÚ. Toto klinické hodnocení (KH) pod názvem „Klinické hodnocení srovnání účinnosti kapecitabinu (Xeloda) s kontinuálním fluorouracilem v předoperační léčbě s radioterapií u karcinomu rekta“ bylo povoleno SÚKL dne 5. května 2004.

- V KH došlo k iniciaci 7 center, z tohoto počtu došlo k náběru subjektů honocení celkem v 6 centrech. Jednalo se o MOÚ Brno (MUDr. I. Kocáková), FN Motol (MUDr. J. Prausová), FN Hradec Králové (MUDr. J. Dvořák), FN Plzeň (doc. MUDr. J. Fínek, Ph.D.), FN Olomouc (MUDr. K. Cwiertka,Ph.D.) a FN USA Brno (MUDr. O. Bednařík), toto centrum bylo k 1. 6. 2009

přemístěno do FN Brno. Vzhledem k tomu, že v centru FN Královské Vinohrady nedošlo k náběru žádného pacienta, bylo centrum monitorem řádně uavřeno.

- První subjekt hodnocení (SH) po podepsání informovaného souhlasu (IS) 10. 12. 2004 byl dne 13. 12. 2004 centrem 001 (MOÚ Brno) randomizován. Do KH bylo zařazeno celkem 101 pacientů, poslední SH byl zařazen 15. 5. 2007. Z celkového počtu zařadil MOU (centrum KH 001) 38 pacientů, FN Motol 34, FN Brno 15 pac., FN HK 11 pac., FN Plzeň 2 pac. a FN Olomouc 1 pacienta. K 10. 12. 2011 bylo z tohoto počtu sledovaných 15 subjektů ve fázi follow up (následném sledování). Ve sledovaném období byly zkoušejícími hlášeny pouze tři závažné nežádoucí příhody, z toho ve dvou případech šlo o úmrtí ve fázi follow up, tj. čtyři roky po podání hodnoceného léčivého přípravku, v jednom případě šlo o průjmy G4 při ulcerózní kolititidě.
- Randomizovaní pacienti byli léčeni následovně: Rameno A zahrnovalo neoadjuvantní radioterapii na oblast tumoru a spádových lymfatik v dávce 50,4 Gy plus capecitabin 825 mg/m^2 2 x denně po dobu 38 dnů, včetně víkendů. Resekce tumoru následovala za 4–6 týdnů. V případě ypT3–4 nebo ypN+ bylo podáváno 6 cyklů capecitabinu v dávce 1 250 mg/m^2 dva týdny, týden pauza. Rameno B zahrnovalo stejné schéma neoadjuvantní RT plus kontinuální podání 5-FU v dávce 225 mg/m^2/denně 28 dnů vyjma víkendů. Po operaci následovaly čtyři cykly 5-FU.
- Cílem práce bylo srovnání toxicity a účinnosti obou režimů. Primárním cílem byla frekvence pCR, počet sfinkter šetřících operaci, bezpečnost léčby, druhotnými cíly pak četnost recidiv v dvou a pětiletém sledování, TTP, OS.
- Ve studii mělo být léčeno celkem 334 pacientů, vzhledem k pomalému zařazování bylo v rámci KH v rozmezí 2004–2007 analyzováno 101 subjektů. Naše výsledky byly prezentovány již v roce 2009 a 2010 na 10. a 11. Světovém gastrointestinálním kongresu v Barceloně. Následný radikální chirurgický zákrok podstoupilo 93 pacientů (96,9 %), pCR byla zaznamenána u 29 pacientů (30,2 %), 31,3 % vs. 29,2 % pro rameno A vs. B (p = 0,578); mikroskopické reziduum nemoci bylo detekováno u 20 pacientů (20,8 %), 14,6 % vs. 27,1 % v ram. A vs. B (p = 0,298); operace šetřící svěrač byla možná u 47,9 % (46 pacientů), 50,0 % vs. 45,8 % v ram. A vs. B (p = 0,838). Nežádoucí učinky G3 se vyskytly u 9 (18,0 %) pacientů (rameno A) a u 12 (23,5 %) pacientů (ram. B).
- Jak vidno, podrobná analýza prokazovala ve sledovaných parametrech statisticky srovnatelnou účinnost obou schemat, což následovně ověřily i výsledky z velkých studií prezentovaných na ASCO 2011. Režim s capecitabinem je dnes standardní léčbou na většině českých onkologických pracovišť, umožňuje plně ambulantní léčbu na rozdíl od 672 hodin trvající kontinuální infuze 5-FU s nutností inzerce CŽK.

Již v roce 2000 jsme u pacientů indikovaných ke konkomitantní léčbě prováděli odběry materiálu z nádoru (před léčbou a v průběhu terapie) pro stanovení potenciálních prediktivních molekulárních markerů, byla maximální snaha zajistit i dostatek kvalitního materiálu pro uchování v tkáňové bance pro eventuální možnost stanovení dalších případných markerů retrospektivně. A tak řada mladších kolegů (a nejen z našeho pracoviště) se postupem času této problematice v laboratořích intenzivně věnovala. Přes několikaleté úsilí však nejsme schopni dosud definovat, který z těchto proteinů je jednoznačně zodpovědný za odpověď na chemoradioterapii a tak umožnit lepší selekci pacientů k léčbě.

V současné době všichni pacienti s LARC, což představuje široké spektrum nádorů klinického stadium II a III s různě velkým počtem postižených regionálních LU, s různými klinickopatologickými a molekulárními vlastnostmi a různou lokalizací nádoru, podstupují stejný léčebný protokol. Pro mne jako klinika by v současnosti bylo dostačující znát odpověď na několik principiálních otázek.

Kdy indikovat adjuvantní chemoterapii po neoadjuvantní léčbě?

- Lze konstatovat, že neoadjuvantní léčba je nejlepší test chemosenzitivity či chemorezistence nádoru v podmínkách in vivo. Je tedy zapotřebí u pacientů s dosaženou patologickou kompletní remisí (pCR = ypT0, ypN0 = TRG 1) po iniciální konkomitantní léčbě podávat adjuvantně další chemoterapii? V současnosti (pro předpoklad existence reziduální nemoci a případných vzdálených mikrometastáz) je na základě NCCN a ESMO gudelines doporučena.
- Pokud však úvodní léčbou eradikujeme makroskopický primární nádor, lze předpokládat při stejné biologické povaze i eradikaci případných vzdálených mikrometastáz… je v tomto případě cytotoxická pooperační léčba

opravdu opodstatněná?

- V případě, že cirkulující nádorové buňky či odlehlé mikrometastázy budou vzhledem k malé populaci představovat převážně jen buňky v G0 fázi, tzv. „spící buňky", pak fluoropyrimidinová chemoterapie působící převážně na proliferující buňky v S fázi nemůže fungovat a aplikace adjuvantní terapie by pak opět byla zcela zbytečná!
- Pokud je však metastatická rezidulní nemoc odlišného genotypu a fenotypu a přežila úvodní léčbu, pak je opětovně adjuvance stejným cytostatikem zpochybnitelná!

V letech 2001 až 2004 bylo chemoradioterapií s capecitabinem léčeno v MOÚ více jak 80 pacientů, míra pCR dosahovala kolem 20 %. U pacientů s pCR nebo jen mikroskopickým reziduem v nádorovém resekátu nebyla žádná adjuvantní léčba podávána. V té době scházely literární údaje, o které bychom mohli indikaci adjuvantní CHT opřít. Retrospektivně shledáváme, že u pacientů s dosaženou pCR nebyl dosud konstatován lokální nebo vzdálený relaps nemoci.

Na druhou stranu má význam u pacientů s chemorezistentním onemocněním, kdy po indukční CHT konstatuje patolog minimální nebo žádnou odpověď (TRG 4 nebo TRG 5) podávat v adjuvanci identickou cytotoxickou léčbu, neměla by být v těchto případech chemoterapie intenzifikována o další léčivo, případně cílenou biologickou léčbu dle prediktivních markerů. V tomto duchu zatím chybí údaje z velkých klinických randomizovaných studií.

Víme, že v průběhu chemoradioterapie dochází ke změně exprese celé řady proteinů, bylo by jistě užitečné sledovat jejich vývoj v čase před a po léčbě. Co se ve skutečnosti stalo u responderů (TRG 1, TRG 2) věru moc nevíme, důvod je prostý, tj. absence histologického materiálu v resekátu střeva.

Je vždy po neoadjuvantí chemoradioterapii u lokálně pokročilého karcinomu konečníku indikována operace?

Existuje podskupina pacientů, u které bylo neoadjuvantní léčbou dosaženo klinické kompletní remise (potvrzené zobrazovacími metodami, opakovanou biopsií z místa původního nádoru). Diskutabilní je, zda u těchto nemocných je stále ještě nutný radikální chirurgický zákrok, který u nízce sedících nádorů vede k mutilující abdominoperineální amputaci konečníku.

Habr-Gama a kolektiv v roce 1998 ve své práci rozebírá úlohu předoperační CRT v léčbě nízce uloženého karcinomu rekta. U 118 pacientů s karcinomem rekta cT1–3, kteří byli léčeni předoperační RT v dávce 50,4 Gy v konkomitanci s 5-FU a leukovorinem měl u 36 pacientů biopticky ověřenou kompletní remisi onemocnění, z nich 30 pacientů nepodstoupilo chirurgický zákrok. Při mediánu sledování 36 měsíců bylo 28 pacientů (93 %) bez známek aktivity onemocnění. Ačkoliv výsledky této studie jsou fascinující, je odborníky v koloproktologii následný radikální chirurgický zákrok stále standardním doporučením. Pouze u podskupiny pacientů, kteří jsou z důvodu interkurencí neschopni operace v celkové anestezii nebo radikální chirurgický zákrok odmítnou, lze zvážit jako variantu lokální excizi nádoru.

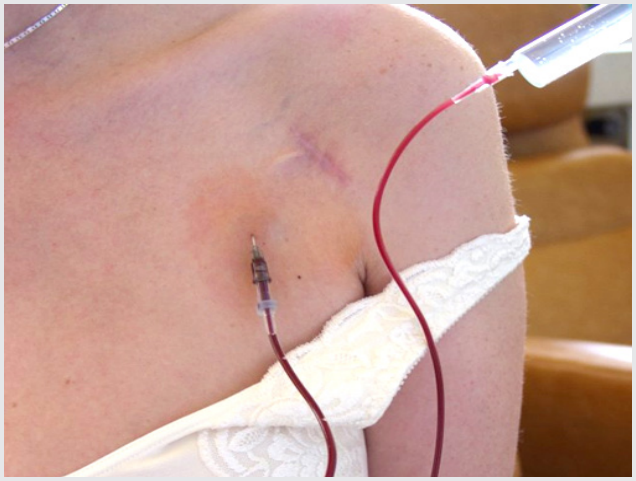
V pilotní studii realizované v MOÚ v letech 2001–2004 dva pacienti s karcinomem dolního rekta s dosaženou klinickou CR preferovali intenzivní sledování před okamžitou amputací rekta. U jednoho z nich došlo k relapsu nemoci za 40 měsíců, druhý pacient je 11 let bez známek aktivity onemocnění. Vzhledem k vysokému počtu dosažených pCR po neoadjuvanci se domnívám, že tento postup u spolupracujícího pacienta s karcinomem dolního rekta je akceptabilní. Při bioptické verifikaci nádoru by operační léčba (APER) byla již plně oprávněna.

Za více jak 10 let byla zveřejněna celá řada větších či menších studií zabývajících se neoadjuvancí. Většina z nich uvádí, v souladu s našimi zkušenostmi, že vyšší odpověď nádoru na neoadjuvantní léčbu predikuje lepší přežití nemocných, delší bezpříznakové období a že zvýšení počtu sfinkter šetřících operací koresponduje se zvýšenou odpovědí nádoru na předoperační terapii.

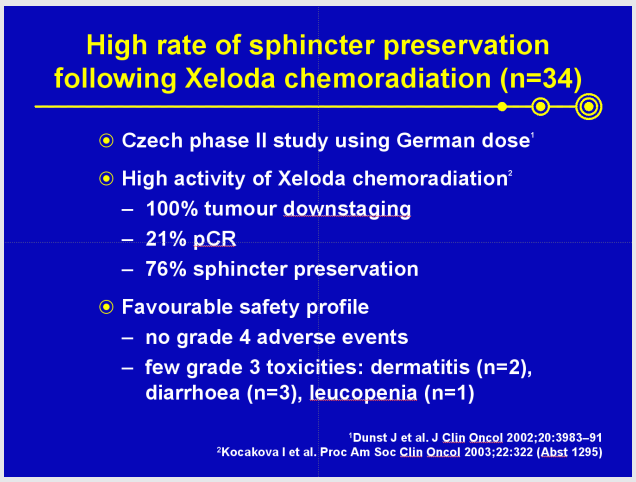
Současný standard pro léčbu karcinomu rekta stadia II a III zahrnuje použití kontinuální infúze 5-FU nebo perorálního capecitabinu současně s předoperační radioterapií a s následným provedením totální mesorektální resekce. Po operaci se na základě nejnovějších NCCN gudelines doporučují čtyři cykly 5-FU nebo 6 cyklů capecitabinu. Dle publikovaných výsledků je při této léčbě výskyt lokálních recidiv menší než 10 %. K rozvoji vzdálených metastáz, nejčastěji jaterních dochází asi u 30–35 % léčených.



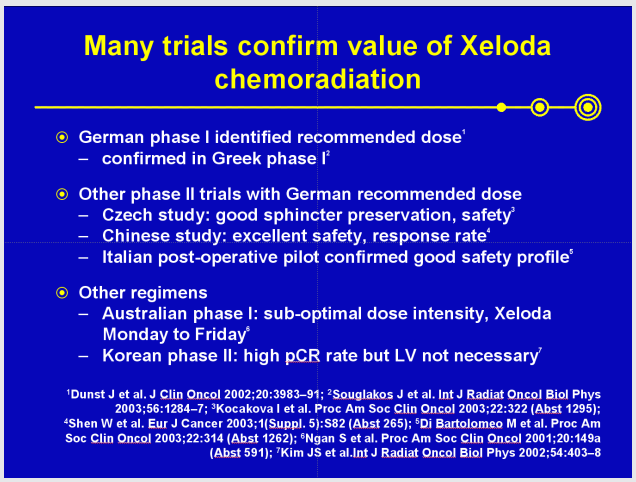
Obr. 3.11. Hand foot syndrom po capecitabinu.



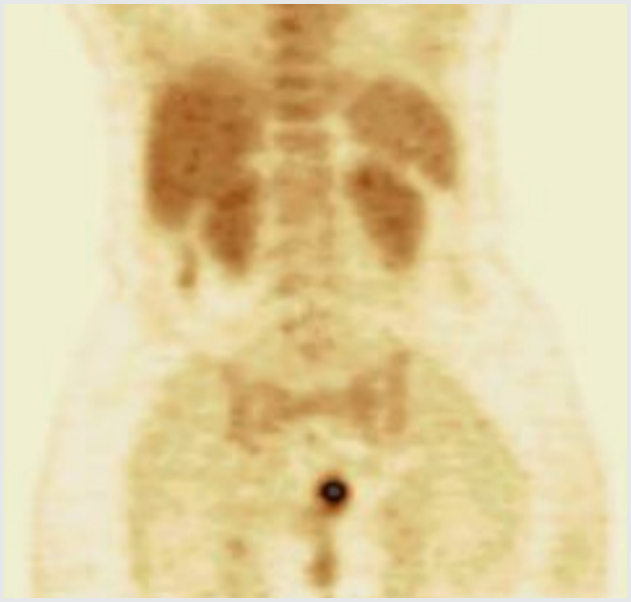
Obr. 3.12. Podkožní port pro aplikaci infuzní chemoterapie



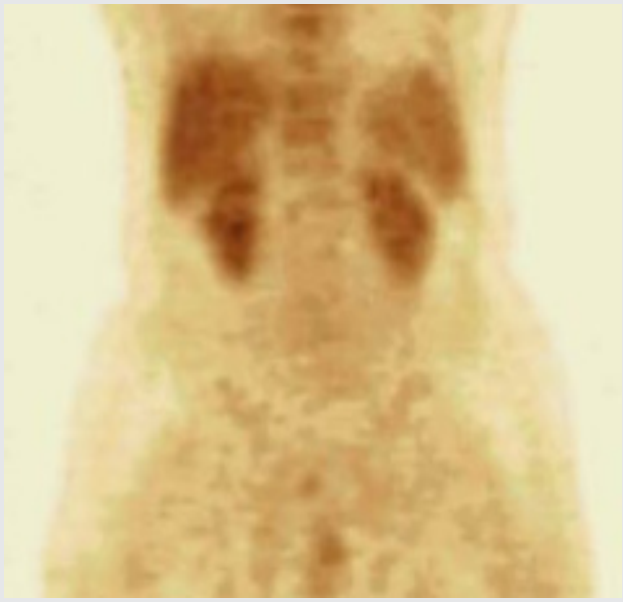
Obr. 3.13. Výsledky neoadjuvantní chemoradioterapie s capecitabinem prezentované na ESMO 2003 (European society for Medical Oncology).



Obr. 3.14. Výsledky neoadjuvantní chemoradioterapie s capecitabinem prezentované na ESMO 2003 (European society for Medical Oncology).



Obr. 3.15. PET scan vykazující metabolickou aktivitu v nádorové tkáni lokálně pokročilého karcinomu konečníku před zahájením chemoradioterapie



Obr. 3.16. Negativní PET scan po skončení předoperační chemoradioterapie s capecitabinem

PUBLIKACE AUTORKY

37. Kocák, I., Kocáková, I. **Současný stav a perspektivy využití paliativní chemoterapie u karcinomu konečníku.** *In Horák, L., Skřička, T. Paliativní léčba rakoviny konečníku. Hradec Králové: O. Čermáková, 2008, kap. 7, s. 119-128.*

38. Vyzula, R., Kocáková, I. **Možnosti chemoterapie a bioterapie kolorektálního karcinomu.** *In Vyzula, R., Žaloudík, J. Rakovina tlustého střeva a konečníku. Praha: Maxdorf, 2007, kap. 21, s. 218-225.*

39. Kocáková I, Kocák I, Vyzula R **Zásady správné klinické praxe cytostatické léčby metastatického karcinomu kolorekta.** *Masarykův onkologický ústav, Brno, XI. Jihočeské onkologické dny 2004, sborník abstrakt, str. 50-53.*

40. Němec, J., Bednařík, O., Kocáková, I. **Chemotherapy with continual 5-FU modulated by leucovorin in the palliative treatment of colon cancer metastatic to the liver.** *EORTC-FFCD Joint Meeting, Paris, June 23-26 : abstract book, 1999, p. 139.*

41. Kocáková, I., Kocák, I., Němec, J. **Kombinovaná terapie pokročilého kolorektálního karcinomu:** *kazuistika. In 24. Brněnské onkologické dny a 14. konference SZP. Brno, 24. - 26. 5. 2000, abstrakta, s. 97.*

42. Kocák, I., Palácová, M., Ostřížková, L., Žaloudík, J., Kocáková, I. **Regionální chemoterapie jaterních metastáz kolorektálního karcinomu - zkušenosti z MOÚ.** *In XXIV. Brněnské onkologické dny, 2000, sborník abstrakt, s. 69.*

43. Němec, J., Fraňková, H., Kocák, I., Kocáková, I., Všianská, M., Karásek, P., Bednařík, O. **GM-CSF Mouthwash: An effective treatment for chemotherapy induced grade 3-4 oral mucositis.** *26th Annual Meeting ASCO, New Orleans, USA, Abstract book, s. 2540.*

44. Kocák, I, Ostřížková, L, Kocáková, I, Palácová, M, Žaloudík, J, Kebedeová, D, Dušek, L, Koptíková, J. **Interevenční a konzervativní přístup v léčbě kolorektálního karcinomu.** *In XXVI. Brněnské onkologické dny, 2002, Edukační sborník, s. 149.*

45. Ostřížková, L, Kocák, I, Palácová, M, Kocáková, I, Žaloudík, J, Kebedeová, D, Dušek, V. **Terapeutické přístupy v léčbě kolorektálního karcinomu.** *II. Bardějovské onkologické dny, 2002, Edukační sborník, s. 18.*

46. Nekulová, M., Kocáková, I., Pecen, L., Šimíčková, M., Frgala, T., Valík, D. **Nádorové markery při terapii kolorektálního karcinomu.** *In XI. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov, 14. -16. 10. 2004.*

47. Kocáková, I. **Současné a budoucí postavení irinotekanu v léčbě koloretálního karcinomu.** *The Lancet oncology (české vyd.), 2005, roč. 4, č. 2, s. 154-155. 2006 .*

48. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., Gálová, M., Kovářová, M., Lakomý, R., Čaňková, L., Zvaríková, M. **Irinotekan/cisplatina jako chemoterapie II. linie v léčbě metastatického adenokarcinomu žaludku a gastroezofageální junkce:** *pilotní studie. Klinická onkologie, 2003.*

49. Karásek, P., Němec, J., Kocáková, I., Bednařík, O., Všianská, M. **Irinotecan in the second line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC).** *10th Interantional congress on anti-cancer treatment, Paris, 2000. Abstract P340 GI.*

50. Kocáková I., Macháček J., Kocák I., Němec J., Katolická J. **Campto weekly jako chemoterapie II. línie u pokročilých kolorektálních nádorů.** *In XXIV. Brněnské onkologické dny, 2000, sborník abstrakt, s. 224.*

51. Kocáková I., Špelda S., Kocák I., Bednařík O., Karásek P., Gálová M., Kovářová M., Vyzula R. **Irinotekan týdně - efektivní a dobře tolerovaná léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu.** *In XXVI. Brněnské onkologické dny, 2002, Edukační sborník, č. 148, č. s. 168.*

52. Vyzula, R., Kocáková, I. TOMOX - **kombinovaná chemoterapie raltitrexed + oxaliplatina jako léčba II. linie metastatického karcinomu kolorekta**. *Český workshop AstraZeneca, San Theodoro, Sardinie, červen 2002 (pozvaný řečník).*

53. Kocakova I, Vyzula R, Demlova R, Spelda S, *Kiss I, Kocak I, Vetcha H, Karasek P, Galova M.: **Combined chemotherapy raltitrexed and oxaliplatin as second line treatment of metastatic colorectal:** *Perspective in colorectal cancer (PICC 2003), Barcelona, Proceeding book, poster 058, page 123.*

54. Kocáková, I., Vyzula, R., Špelda, S., Demlová, R., Kocák, I., Karásek, P., Vetchá, H., Kiss, I. C**hemoterapie raltitrexed a oxaliplatina ve druhé linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu předléčeného kombinací fluorouracil/leukovorin +/- irinotekan.** *Klinická onkologie, 2003, roč. 16, č. 6, s. 265-271.*

55. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., Vetchá, H., Vyzula, R. **Irinotecan and cisplatin in the second line chemo-therapy of advanced gastric cancer or cancer of gastroesophagela junction.** *In 15. International congress on anti-cancer treatment (ICACT), Paris, 2004. Proceeding book, poster p. 259.*

56. Kocáková I., Vyzula R, Špelda S., Kocák I., Demlová R., Vetchá H. **Raltitrexed v kombinaci s oxaliplatinou – salvage chemoterapie u metastatického kolorektálního karcinomu refrakterního na 5-fluorouracil a irinotekan** *Masarykův onkologický ústav, Brno, BOD 2004, Edukační sborník, abstrakt č. 105, str.184-186.*

57. Kocáková, I. **Raltitrexed v kombinaci s oxaliplatinou u metastatického kolorektálního karcinomu po selhání chemoterapie 5-fluorouracil a irinotekan.** *The Lancet oncology (české vyd.), 2004, roč. 3, č. 1, s. 62-63.*

58. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., Demlová, R., Vyzula, R. **Oxaliplatin and raltitrexed as 2nd line treatment for disseminated colorectal cancer after failure of 5-FU/leucovorin/irinotecan therapy.** *In 15. International congress on anti-cancer treatment (ICACT), Paris, 2004. Proceeding book, poster p. 264.*

59. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., Vyzula, R. **Capecitabine plus oxaliplatin in chemonaive metastatic colorectal patients. In 7th World Congress on Gastrointestinal Cancer,** *Barcelona, 2005. Proceeding book, poster 092.*

60. Vyzula, R., Kocakova, I., Demlova, R., Kiss, I., Dusek, L., Jarkovsky, J. **Raltitrexed plus oxaliplatin in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer.** *Neoplasma, 2006, vol. 53, no. 2, p. 119-27.2007.*

61. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., Lakomý, R., Vyzula, R. **Kapecitabin a oxaliplatina v 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu.** *In Edukační sborník: XXX. Brněnské onkologické dny s XX. Konferencí pro sestry a laboranty, 11. -13. května 2006, s. 178-179, č. 117.*

62. Kocáková, I., Kocák, I., Špelda, S., Lakomý, R., Němeček, R., Blažková, S., Bencsiková, B., Vyzula, R. **XELOX vs FOLFOX v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu:** *registrační studie NO16966 a zkušenosti z našeho pracoviště. In Edukační sborník: XXXII. Brněnské onkologické dny a XII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, 2008, s. 326-328.*

63. Kocáková, I., Vyzula, R., Karásek, P., Kocák, I., Brančíková, D., Soumarová, R., Vetchá, H., Šefr, R., Penka, I., Svoboda, M. **Potenciace účinku radioterapie Kapecitabinem v neoadjuvantní léčbě pokročilého rektálního karcinomu.** *II. Bardějovské onkologické dny, Slovensko, 19. -21. 6. 2002. Abstrakta kongresu, s. 20.*

64. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., Svoboda, Mir., Brančíková, D., Šlampa, P., Penka, I., Šefr, R., Vetchá, H., Kovářová, M., Sutorý, M. P**ředoperační chemoradioterapie s kapecitabinem v léčbě lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta.** *Klinická onkologie, 2003, roč. 16, č. 2, s. 60-67.*

65. Kocakova, I., Spelda, S., Svoboda, M., Vyzula, R., Kocak, I., Brancikova, D., Slampa, P., Vetcha, H., Kovarova, M., Penka, I. **Combined therapy of locally advanced rectal adenocarcinoma with capecitabine and concurrent radiotherapy.** *Proceedings ASCO Annual Meeting, 2003, vol. 22, p. 322, abstr 1295.*

66. Kocakova, I., Svoboda, M., Klocova, K., Chrenko, V., Roubalova, E., Krejci, E., Sefr, R., Slampa, P., Frgala, T., Zaloudik, J. **Combined therapy of locally advanced rectal adenocarcinoma with capecitabine and concurrent radiotherapy.** *Conference: 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology,*

New Orleans, LA, jun 05-08, 2004. Journal of clinical oncology, 2004, vol. 22, no. 14, suppl. S, p. 299S, meeting abstr. 3720. (IF 9,835).

67. *Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., [et al.].* **Two years' follow up results of neoadjuvant capecitabine and radiotherapy in locally advanced rectal cancer. In 6th International congress:** *Perspective in colorectal cancer (PICC), Barcelona, 2004. Proceeding book, poster 38, p. 216.*
68. *Klocová, K., Koukalová, H., Kocáková, I., Svoboda, M., Šmerdová, T., Havlová, M.* **Srovnání exprese TP a TNF alfa ve zdravé a nádorové tkáni u pacientů s rektálním karcinomem před zahájením terapie a dva týdny po zahájení terapie a vztah k reakci na léčbu kapecitabinem.** *In XXIX. Brněnské onkologické dny a XIX. Konference pro sestry a laboranty, 26.-28. května 2005, Edukační sborník, s. 171-174, č. 100.*
69. *Svoboda, M., Kocáková, I., Šmerdová, T., Penka, I., Šefr, R., Svoboda, Mir., Vyzula, R., Žaloudík, J., Nenutil, R.* **Pathway specific gene expression profiles of rectal adenocarcinomas before nd after starting preoperative chemoradiotherapy. In 2nd Annual International Tumor Metabolism Summit (TMS 2005),** *Genova, 2005, abstract book.*
70. *Svoboda, Mir., Kocáková, I., Šefr, R., Žaloudík, J., Šmerdová, T.* **Profily genové exprese kolorektálních nádorů ve vztahu k chemorezistenci a invazivitě. In XXIX. Brněnské onkologické dny a XIX.** *Konference pro sestry a laboranty (MOÚ), 26. -28. května 2005. Edukační sborník s. 169-171, č. 99.*
71. *Garajová, I., Fabian, P., Nenutil R., Kocáková, I., Grell, P., Hanzelková, Z., Knoflíčková, D., Svoboda, Marek, Vyzula, R.* **Colorectal carcinoma is infiltrated by FOXP3-positive lymphocytes.** *II. Dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie, Olomouc, 2006, s. 47.*
72. *Kocakova I., Spelda S., Kocák I., Penka I., Sefr R., Slampa P:* **Cytoreductive approach for locally advanced rectal cancer using concomitant neoadjuvantn chemoradiotherapy with capecitabine may increase the rate of spinncter sparing sugical procedures, Seventeenth international congress on anti-cancer treatment (ICACT),** *Paris, 2006, Proceeding book, poster, page 228.*
73. *Slabý, O., Garajová, I., Svoboda, Marek, Kocáková, I., Vyzula, R.* **Studium patogeneze kolorektálního karcinomu pomocí profilů genové exprese a možnosti jejich využití v diagnostické a prediktivní onkologii:** *klinický přehled. Klinická onkologie, 2006, roč. 19, suppl. (2), s. 382-389.*
74. *Kocakova, I., Svoboda, M., Kubosova, K., Chrenko, V., Roubalova, E., Krejci, E., Sefr, R., Slampa, P., Frgala, T., Zaloudik, J.* **Preoperative radiotherapy and concomitant capecitabine treatment induce thymidylate synthase and thymidine phosphorylase mRNAs in rectal carcinoma.** *Neoplasma, 2007, vol. 54, no. 5, p. 447–453.*
75. *Kocáková, I., Vyzula, R.* **Konkomitantní chemoradioterapie adenokarcinomu rekta.** *In Vyzula, R., Žaloudík, J. Rakovina tlustého střeva a konečníku. Praha: Maxdorf, 2007, kap. 22, s. 226-236.*
76. *Svoboda, Mir., Kocáková, I.* **Exprese genů pyrimidinového metabolismu u kolorektálních nádorů.** *In Vyzula, R., Žaloudík, J. Rakovina tlustého střeva a konečníku. Praha: Maxdorf, 2007, kap. 14, s. 135-141.*
77. *Garajova, I., Fabian, P., Nenutil, R., Kocáková, I., Grell, P., Hanzelková, Z., Knoflickova D., Vyzula, R., Svoboda, M.* **Colon carcinoma and the possible significance of T-cell population, including FOXP3-positive lymphocytes.** *In AACR Annual Meeting, Los Angeles, 2007, Proceedings, p. 133.*
78. *Garajova, I., Fabian, P., Nenutil, R., Slabý, O., Kocáková, I., Grell, P., Hanzelková, Z., Svoboda, M., Vyzula, R.* **Lymphocyte showing the phenotype of regulatory T-cells infiltrate colon carcinoma. In 4th International conference on tumor microenvironment: progression, therapy and prevention,** *Florence (Italy), 2007, Abstract book, p. 130.*
79. *Garajová, I., Svoboda, M., Slabý, O., Krejčí, E., Kocáková, I., Bednaříková, M., Šefr, R., Vyzula, R.* **DNA microarray analysis of locally advanced rectal adenocarcinomas: prediction of sensitivity to neoadjuvant chemoradiotherapy. In III. dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie,** *2007, Sborník příspěvků, s. 24.*
80. *Garajová, I., Svoboda, M., Slabý, O., Krejčí, E., Kocáková, I., Bednaříková, M., Šefr, R., Vyzula, R.* **Využití DNA čipů k predikci odpovědi na neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapii u pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta.** *In XIV. Konference mladých lékařů FN Brno, 2007, Sborník příspěvků, s. 23.*
81. *Slabý, O., Garajová, I., Svoboda, M., Krejčí, E., Šmerdová, T., Knoflíčková, D., Svoboda, Mir., Kocáková, I., Šefr, R., Růžičková, J., Šlampa, P., Hoch, J., Vyzula, R.* **Prediction of sensitivity of locally advanced rectal adenocarcinomas to neoadjuvant combined therapy with fluoropyrimidines and concomitant radiotherapy by low-density oligonucleotide arrays.** *In 3rd Symposium & workshop on molecular patology, Olomouc, 2007, Book of abstracts,*
82. *Garajová, I., Svoboda, M., Slabý, O., Kocáková, I., Fabian, P., Kocák, I., Vyzula, R.* **Možnosti predikcie rezistencie k neoadjuvantnej konkomitantnej chemorádioterapii u pacientov s karcinómom konečníka.** *Klinická onkologie, 2008, roč. 21, č. 6, s. 330-337.*
83. *Svoboda, M., Izakovičová-Hollá, L, Šefr, R., Vrtková, I., Kocáková, I., Tichý, B., Dvořák, J.* **Micro-RNAs miR125b and miR137 are frequently upregulated in response to capecitabine chemoradiotherapy of rectal cancer. International journal of oncology,** *2008, vol. 33, no. 3, p. 541-547.*
84. *Kocakova, I., Svoboda, M., Sefr, R., Smardova, J., Slampa, P., Simicek, J., Garcic, J., Vyzula, R.* **MicroRNAs: p53 pathway interactions reflexy therapeutic response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer.** *14th World Congress on Advances in Oncology and 12th International Symposium on Molecular Medicine, October 15-17, 2009, Loutraki, Greece, abstr. 389. International Journal of Molecular Medicine, 2009, vol. 24, suppl. 1. (IF: 1,880)*
85. *Baranová, I., Svoboda, M., Slabý, O., Fabian, P., Silák, J., Šmerdová, T., Knoflíčková, D., Kocák, I., Kocáková, I., Růžičková, J., Hoch, J., Vyzula, R.* **Identifikácia klinických a molekulárnych prediktívnych faktorov k stanoveniu odpovedi k neoadjuvantnej konkomitantnej chemorádioterapii u pacientov s karcinómom rekta: pilotné výsledky.** *In IV. Dny diagnostické, experimentální a prediktivní onkologie, Olomouc, 2008, Sborník abstrakt.*
86. *Kocak, I. Kocakova, I., Spelda, S., Slampa, P., Garajova, I., Vyzula, R.* **Four years' follow up results of neoadjuvant capecitabine and radiotherapy in locally advanced rectal cancer.** *Gastrointestinal cancers symposium, Orlando 2008, Proceeding book, p. 322, poster 509.*
87. *Kocák, I., Kocáková, I., Špelda, S., Šlampa, P., Šefr, R., Garajová, I., Vyzula, R.* **Výsledky 4letého sledování po neoadjuvantní chemoradioterapii s kapecitabinem u lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta.** *In Edukační sborník: XXXII. Brněnské onkologické dny a XXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, 2008, s. 323-325, č. 208.*
88. *Kocakova, I., Kubala, E., Spurný, V., Dvorak, J., Finek, J., Cwiertka, K., Prausova, J., Hoch, J., Vyzula, R.* **Efficacy of capecitabine vs. Infusional 5-FU as neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer.** *In 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain, p. 66, poster 149. Annals of Oncology, vol. 19, Suppl. 6. (IF 4,875).*
89. *Svoboda, M., Kocáková, I., Fabián, P. et al.* **Výsledky neoadjuvantní léčby lokálně pokročilého karcinomu rekta v MOU od roku 2002.** *In XII Motolské dny, Praha, 25. 2. 2010, abstrakta.*
90. *Prausova, J., Kocakova, I., Kubala, E., Spurny, V., Dvorak, J., Finek, J., Cwiertka, K., Hoch, J., Vyzula, R.* **Neoadjuvant capecitabine- vs. infusional 5-FU-based chemoradiation for rectal cancer: efficacy update.** *11 th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain, poster 0322. Annals of Oncology, 2009, vol. 20, Suppl. 7. (IF: 4,935).*
91. *Svoboda, M., Kocaková, I.* **MicroRNAs and rectal cancer. In Rectal cancer: a multidisciplinary approach to management.** *Edited by G. A. Santoro. Rijeka: InTech, 2011, chap. 16, p. 295-316.*

37. Kocák, I., Kocáková, I. Současný stav a perspektivy využití paliativní chemoterapie u karcinomu konečníku. In Horák, L., Skřička, T. Paliativní léčba rakoviny konečníku. Hradec Králové: O. Čermáková, 2008, kap. 7, s. 119-128.



7. Současný stav a perspektivy využití paliativní chemoterapie u karcinomu konečníku

Ivo Kocák, Ilona Kocáková

Prognóza nemocných se zhoubnými nádory konečníku závisí nejen na použitých léčebných modalitách, ale i na stavu pokročilosti onemocnění v době zahájení terapie. Pokročilost bývá nejčastěji posuzována pomocí TNM klasifikace nebo tzv. Dukesovým systémem. Hlavním léčebným cílem u pacientů s metastatickým onemocněním je prodloužení přežití a zlepšení kvality života. Léčba spočívá v kombinaci různých přístupů, k nimž patří chirurgie, radioterapie a zejména systémová chemoterapie.

Chirurgická léčba představuje nejstarší a základní metodu v terapeutickém algoritmu rektálního karcinomu a má své nezastupitelné místo ve všech stadiích léčby tohoto onemocnění. Operace má význam nejen v přesné diagnostice, ale u lokalizovaných forem nádoru je to základní kurativní metoda. Hlavním cílem výkonů paliativních u pacientů s primárně inoperabilním nádorem rekta ve stadiu komplikací, při prorůstání nádoru nebo penetraci do okolních orgánů je zmírnění symptomů nemoci a zajištění střevní pasáže provedením paliativních rekanalizačních výkonů endoskopicky pomocí laseru, zavedením stentu nebo provedením odlehčovací kolostomie.

Pacienti s časně zachycenými nádory konečníku (klinické stadium I, Dukes A) jsou léčeni pouze chirurgicky a jejich prognóza je velmi dobrá. Dlouhodobého přežití dosahuje více než 80 % operovaných. Bohužel, většina nádorů je diagnostikována v lokálně pokročilejších stadiích (II a III, Dukes B a C) a prognóza nemocných je významně horší. Po chirurgické resekci dochází v těchto případech častěji k lokálním recidivám a vysoké je rovněž riziko rozsevu metastáz do vzdálených orgánů, nejčastěji do jater. Proto bývá chirurgická léčba u pokročilejších nádorů doplňována pooperační radioterapií a chemoterapií. Přesto se přibližně u poloviny všech pacientů objeví vzdálené metastázy vyžadující systémovou protinádorovou léčbu.

DIAGNOSTIKA KARCINOMŮ REKTA PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY

Zahájení léčby je podmíněno základní histologickou verifikací maligního nádoru rekta z endoskopické biopsie nebo z resekátu s určením přesného typingu nádoru, stanovení jeho histologické diferenciace (gradingu), vyšetření lymfatických uzlin (N) v resekátu a s pooperačním určením přesné mikroskopické hranice radiálního šíření nádoru i jeho metastazování v pTNM klasifikaci.

Po histologické verifikaci je zapotřebí stanovit stadium pokročilosti onemocnění (cTNM klasifikace) provedením rentgenového vyšetření plic, zobrazení pánve a celého břicha počítačovou tomografií nebo magnetickou rezonancí (NMR). U inoperabilních nádorů konečníku lze tak posoudit radiální šíření nádoru v malé pánvi, invazi do okolních orgánů (zejména prostaty u mužů), výskyt uzlinových metastáz v pánvi i retroperitoneu a zároveň jsou vyšetřena i játra jako nejčastější lokalita orgánových metastáz. U žen je obligátní součástí také gynekologické vyšetření a u obou pohlaví vyšetření urologické k vyloučení poruchy močové drenáže v oblasti distálních ureterů. Moderní předoperační vyšetření karcinomu rekta by již mělo zahrnovat také transrektální endosonografii rotační sondou (TRUS), která nejpřesněji určí hloubku invaze i radiální šíření mimo stěnu rekta a do přilehlých uzlin. Při podezření na metastázy a obecně u větších inoperabilních nádorů je pro primární diagnostiku i monitoring efektu paliativní chemoterapie případně radiochemoterapie vhodné také funkční zobrazovací vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET).

Moderně je na specializovaných pracovištích diagnostika doplněna také stanovením některých prediktorů účinnosti léčby jako je exprese receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), míra exprese enzymů metabolizujících fluoropyrimidinová cytostatika jako jsou thymidilát syntáza (TS), dihydropyrimidin dehydrogenáza (DPD) a thymidin fosfatáza (TP), případně vyšetřením chemoresistence nádoru v primokultuře MTT testem.

Před zahájením léčby je nezbytné vyšetření sérových nádorových markérů CEA a CA 19-9, jejichž předléčebné hladiny slouží pro orientaci při dalším monitoringu úspěšnosti léčby. Karcinomy rekta různých nemocných totiž secernují tyto sérové markéry v různé míře, někdy vůbec, a výchozí stav CEA nebo CA 19-9 je základem pro posouzení spolehlivosti sledování dynamiky markérů v každém jednotlivém případě.

METODY PALIATIVNÍ NECHIRURGICKÉ LÉČBY KARCINOMU REKTA

PALIATIVNÍ CHEMORADIOTERAPIE

Kombinace chemoterapie (CHT) a radioterapie (RT) se v léčebné strategii u pokročilých nádorových stavů využívá se záměrem zvýšení letálního účinku na nádorovou tkáň při ještě snesitelných vedlejších účincích léčby na zdravé tkáně. Potenciální výhodou konkomitantní chemoradioterapie je prevence vzniku rezistentních klonů buněk nádoru vlivem rozdílného mechanismus působení cytostatik a záření na heterogenní nádorovou populaci. Řada interakcí při současném podání radioterapie a chemoterapie zvyšuje účinnost léčby ve srovnání s podáním sekvenčním (buněčná synchronizace, prevence vzniku rezistentních klonů, inhibice opravy DNA poškozené radioterapií některými cytostatiky, eradikace mikrometastáz, vyšší distribuce cytostatika do nádoru s intaktním cévním řečištěm, větší pravděpodobnost odpovědi oxygenovaných buněk na radioterapii). Tento konkomitantní způsob podání radiochemoterapie se začíná objevovat v klinické praxi během sedmdesátých let, ale obava z nežádoucích účinků kombinované léčby bránila širšímu využití. Teprve zavedením méně toxických cytostatik s radiosenzibilizačním účinkem a využitím konformní radioterapie se uplatňuje tato modalita v léčebné praxi stále častěji, zejména pak u lokálně pokročilých nádorů rekta předoperačně s cílem zlepšení lokální kontroly, často i s dosažením operability původně inoperabilního nádoru.

Z cytotoxických látek se nejčastěji používá antimetabolit 5-fluorouracil (5-FU) v bolusovém nebo kontinuálním podání, případně v kombinaci s leukovorinem. Randomizované studie ukazují, že užití 5-FU v kombinaci s radioterapií dosahuje lepších výsledků než pouhá radioterapie. Signifikantně vyšší procento léčebných odpovědí je pozorováno při kontinuálním podání 5-FU, navíc výhodou těchto režimů je i nižší výskyt hematologické a gastrointestinální toxicity, vyžadují však inzerci centrálního žilního katétru.

Chirurgické řešení je doporučováno provést 4 - 6 týdnů po ukončení kombinované terapie, kdy se účinek léčby projeví maximální regresí nádoru (downstaging), odezní akutní změny po radioterapii a ještě se neprojeví chronické změny normálních tkání po ozáření. Chemoradioterapií s využitím 5-FU jako radiosenzibilizátoru v neoadjuvantním podání je dosahováno kolem 10 % - 30 % patologických kompletních remisí (pCR).

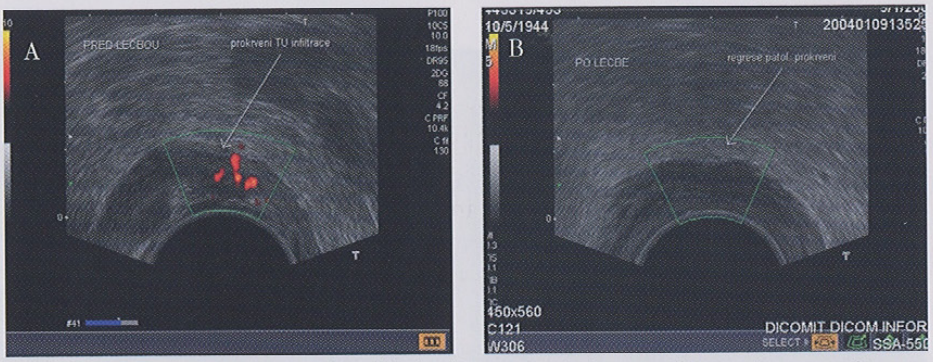
Snaha zvýšit účinnost a tolerabilitu fluoropyrimidinových cytostatik vedla k vývoji perorálního přípravku - kapecitabinu, který je postupně selektivně konvertován prostřednictvím tří enzymů - karboxylesterázy, cytidindeaminázy a thymidin-fosfatázy na cytotoxický 5-FU v nádorových buňkách. Reese et al. poprvé publikoval výsledky konkomitantního podání kapecitabinu s RT v klinické studii fáze I v roce 2000. Do této studie byli zařazeni pacienti s lokálně pokročilým (cT3) nebo inoperabilním karcinomem rekta, výsledky byly povzbudivé. U osmi hodnotitelných pacientů z devíti, kde byla podána neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie, došlo k downstagingu, ve dvou případech s patologickou kompletní remisí. Ve shodě i další publikované práce (studie fáze II, III) ukazují, že kombinace šestitýdenní předoperační radioterapie s kapecitabinem, preferenčně aktivovaným na 5-FU v nádoru, zjednodušuje chemoradioterapii a je vysoce praktická pro pacienty. Tato kombinace má přinejmenším srovnatelnou účinnost jako dosud standardně užívaný radiosenzitizér 5-FU. Jeví se efektivním a bezpečným postupem zvyšujícím pravděpodobnost radikální, ve vysokém procentu i anus šetřící resekce lokoregionálně pokročilých nádorů rekta.

Předoperační konkomitantní chemoradioterapie u lokálně pokročilých případně recidivující karcinomů rekta downstagingem zlepšuje lokální podmínky pro operaci a v některých případech umožní zachování svěrače bez nutnosti vytvoření trvalé kolostomie. Přibližně v jedné třetině případů dojde již po neoadjuvantní léčbě k úplnému vymizení nádoru, k tzv. kompletní histopatologické remisi (pCR - ypT0 ypN0), nebo přetrvává pouze minimální mikroskopické reziduum (neodlišitelné od pCR v TNM klasifikaci). Nabízí se tedy otázka, zda je v takovém případě ještě nutné provádět mutilující operaci. Downstaging nebo kompletní histopatologická remise nemá jen momentální lokální význam pro operabilitu nádoru, ale i příznivý vliv z hlediska dlouhodobé prognózy pacienta.

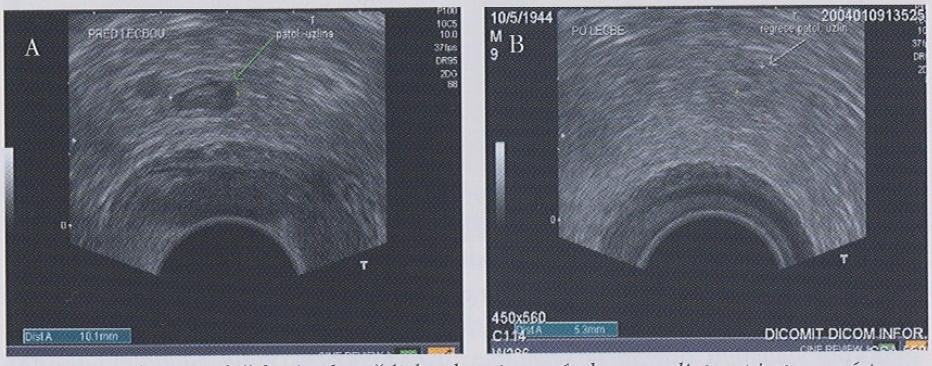
Vyhodnocení objektivní odpovědi léčebného režimu znázorňují obrázky (obr. č. 1 - 5).

Chemoterapie

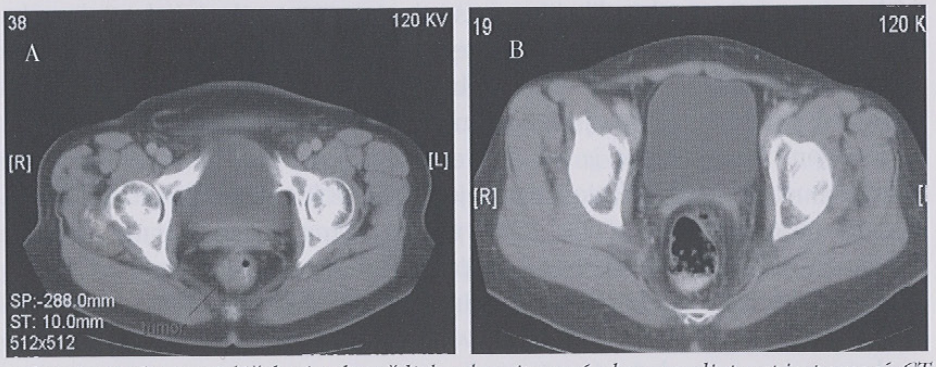
Chemoterapie (CHT) je nejmladší léčebnou metodou a nejčastěji se dnes podává jako součást tzv. multimodální léčby v kombinaci s dalšími léčebnými metodami. Je to aplikace adjuvantní chemoterapie po operativním odstranění



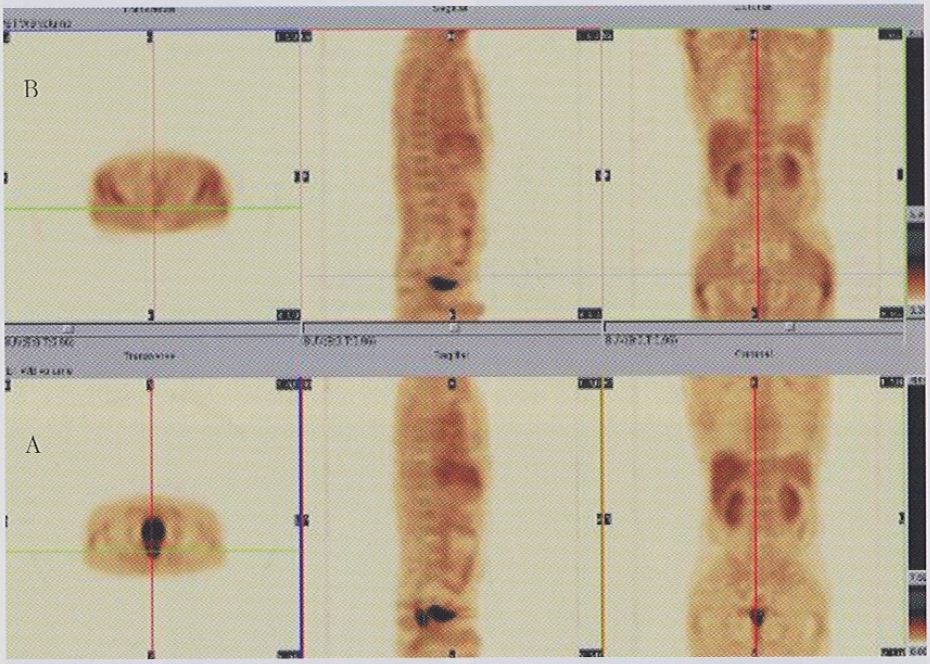
Obr. 1: Hodnocení léčebné odpovědi konkomitantní chemoradioterapie pomocí transrektální endosonografie (TRUS). A) TRUS rekta před léčbou: znázorňuje patologické prokrvení Tu infiltrace rekta. B) TRUS rekta po léčbě: regrese patologické vaskularizace.



Obr. 2: Hodnocení léčebné odpovědi konkomitantní chemoradioterapie pomocí transrektální endosonografie (TRUS). A) TRUS rekta před léčbou: lokálně pokročilý karcinom rekta s patologickou regionální lymfatickou uzlinou. B) TRUS rekta po léčbě: regrese patologické uzliny, patrná uzlina normální echostruktury.

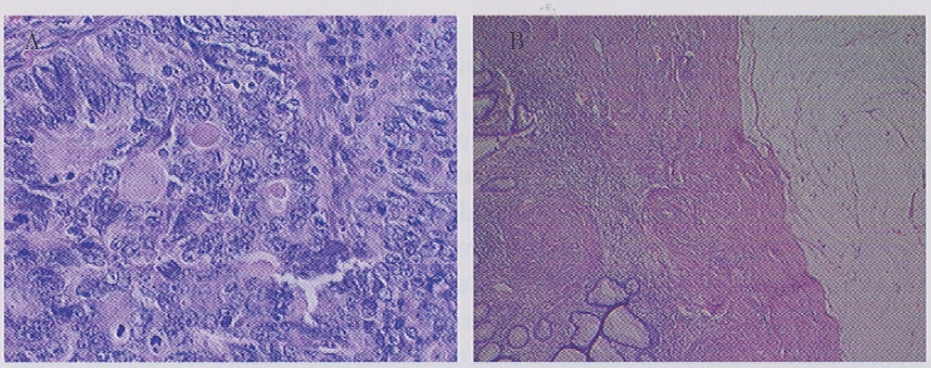


Obr. 3: Hodnocení léčebné odpovědi konkomitantní chemoradioterapie pomocí CT vyšetření. A) CT pánve před léčbou: lokálně pokročilý karcinom rekta. B) CT pánve po léčbě: výrazná regrese tumorózního infiltrátu.



Obr. 4: Hodnocení léčebné odpovědi podle PET. A) PET scan před léčbou (obrázky dole): Zcela evidentní ložisko hypermetabolismu glukózy ve střední čáře, dorzálně od močového měchýře - tedy v místě obvyklého uložení terminálního rekta. Metabolismus jasně svědčí pro malignitu, orientačně velikost ložiska 3x3x4.5cm (kraniokaudálně). B) PET po ukončené léčbě: negativní scan bez průkazu viabilních nádorových buněk.

nádoru konečníku s cílem likvidovat tzv. zbytkovou populaci nádoru, respektive klinicky nezjistitelné mikrometastázy. Podání cytostatik před chirurgickým výkonem, jako tzv. neoadjuvantní chemoterapie, je výhodné z několika důvodů. Zmenšení nádoru způsobené chemoterapií může usnadnit operabilitu nádoru, průnik cytostatika je snazší pro intaktní cévní řečiště a také celkový stav nemocného je lepší, což zaručuje i lepší toleranci léčby. U pacientů s metastatickým onemocněním paliativní chemoterapie signifikantně zlepšuje kvalitu života (vede k prodloužení bezpříznakového období, zpomalení váhového úbytku, redukci bolesti), prodlužuje dobu do progrese onemocnění (TTP) a celkovou dobu přežití (OS), ve srovnání s nemocnými, kterým byla poskytnuta pouze podpůrná péče.



Obr. 5: Hodnocení léčebné odpovědi podle histologické charakteristiky. A) Před léčbou: primum, adenokarcinom G II, nádorově změněné žlázy i solidní úseky. B) Po léčbě: kompletní remise - velké jezírko hlenu, bez průkazu nádorových buněk.

Mechanismus účinku cytostatik je značně různorodý jak z hlediska farmakologického, tak z hlediska jejich zásahu do buněčné kinetiky. Vzhledem k jejich neselektivnímu účinku se inhibice buněčného dělení logicky projeví i na proliferujících buňkách normálních tkání a manifestuje se rozmanitými nežádoucími účinky. Drtivá většina cytostatik působí výhradně na buňky nacházející se v proliferační fázi buněčného cyklu, některá z nich účinkují dokonce jen v některé specifické fázi. Vzhledem k tomuto úzce specifickému mechanismu jednotlivých cytostatik se dosáhne většího účinku kombinovanou chemoterapií nebo kombinací chemoterapie s radioterapií.

Základní antiproliferační látkou v indikaci paliativní chemoterapie je 5-fluorouracil. Poslední dekáda představuje éru nově zaváděných cytostatik. Z antimetabolitů se využívá raltitrexed a v perorální podobě prodrug 5-FU kapecitabin. Inhibice klíčových enzymů metabolismu vede k porušení biosyntézy nukleových kyselin s následnou inhibicí buněčného dělení. Oxaliplatina patří do skupiny alkylačních látek. Alkylace představuje vznik pevné vazby mezi cytostatikem a molekulou DNA, která brání její replikaci. Normální funkci DNA může narušit též inhibice topoizomeráz, které mají zásadní význam pro hladký průběh replikace a jejich inhibice vede ke vzniku zlomů v DNA, které mají pro dělící se buňku letální následky. Inhibici topoizomerázy I způsobuje irinotecan prostřednictvím aktivního metabolitu SN-38.

Přehled jednotlivých cytostatik a terapeutických schémat

V roce 1957 Heidelberger poprvé demonstroval protinádorový účinek 5-fluorouracilu u hlodavců. Tento základní představitel fluorovaných pyrimidinů je používaný v léčbě metastatického onemocnění téměř 50 let. Působí na proliferující nádorové buňky, převážně nacházející se v S-fázi buněčného cyklu. Mechanismus jeho účinku je různý podle způsobu aplikace a vyplývá z intracelulární anabolické konverze 5-FU na vlastní aktivní látku, antimetabolit, který je buď inkoroporován do RNA nebo do DNA nebo je mohutným inhibitorem enzymu thymidilát syntázy, TS. Užívá se v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytotoxickými látkami nebo biomodulátory. Procento léčebných odpovědí se samotným 5-FU se pohybuje kolem 7 - 18 %. Metaanalýza 9 randomizovaných studií prokázala, že modulace metabolismu 5-fluorouracilu pomocí leukovorinu (FA) zvýšila efektivitu 5-FU téměř o 100 %. Zavedení této kombinace do klinické praxe znamenalo prodloužení přežití nemocných s metastatickým onemocněním z 5 - 8 měsíců na 12 měsíců.

V současnosti jsou nejčastěji jako chemoterapie 1. linie podávány tři bolusové režimy 5-fluorouracil/leukovorin: Mayo, Machover a Roswell Park. Léčba probíhá do progrese onemocnění nebo závažné toxicity. Účinnost intravenózně podaného 5-FU je omezená pro rychlý pokles plazmatické koncentrace, poločas je 10 - 15 minut.

Signifikantně vyšší procento léčebných odpovědí (RR) a delší čas do progrese onemocnění (TTP) je pozorováno při kontinuálním podání 5-FU. Tyto režimy však nemají zásadní vliv na prodloužení přežití (OS). Vyžadují inzerci centrálního žilního katetru a aplikaci 5-FU portabilní pumpou. Infúzní podání 5-FU dovoluje podat vyšší kumulativní dávku cytostatika. K nejčastěji používaným režimům patří: de Gramont, Lokich, AIO. Mezi infúzními FU/FA režimy je de Gramontova modifikace efektivnější (kombinace dvou způsobů aplikace 5-FU, bolus a infúzní 5-FU s rozdílným mechanismem účinku na úrovni syntézy DNA a RNA a nepřímé inhibice enzymu TS). Porovnání léčebných odpovědí, času do progrese a celkového přežití tohoto režimu s bolusovým Mayo režimem je následující: RR: 33 % vs. 14 %, TTP: 28 vs. 22 týdnů, OS: 45 vs 48 týdnů (nesignifikantní).

Raltitrexed, antifolátový antimetabolit, je specifický inhibitor thymidilát syntázy. Představuje optimální alternativu k 5-FU/FA jako chemoterapie 1. linie. Studie III. fáze prokázaly srovnatelné procento léčebných odpovědí a celkové přežití v porovnání s bolusovým FU/FA režimem a nižší výskyt závažné (WHO

grade 3/4) mukozitidy a leukopenie v porovnání s bolusovými režimy Mayo a Machover. V kombinaci s oxaliplatinou prokázal efektivitu v 1. i 2. linii léčby metastatického onemocnění.

V léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu se v monoterapii uplatňují i orální fluoropyrimidiny: tegafur + uracil a kapecitabin. Kapecitabin (Xeloda®) představuje prekursor 5-FU. V randomizovaných multicentrických studiích prokázal příznivý bezpečnostní profil, srovnatelnou léčebnou odpověď s FU/FA režimy. RR: 20-25 %, delší TTP než Mayo režim a srovnatelný OS. Kapecitabin postupně nahrazuje kontinuální podání 5-fluorouracilu v kombinacích, kdy je podáván v kombinaci s irinotekanem (režim XELIRI a CAPIRI) nebo oxaliplatinou (režim XELOX a CAPOX). Procento léčebných odpovědí se pohybuje kolem 50 %, čas do progrese onemocnění je přibližně 7 měsíců. Dalším perorálním přípravkem, který nabízí komfortní léčbu pacientům s metastatickým onemocněním, je v kombinaci s kalciumfolinátem přípravek UFT (tegafur 100 mg a uracil 224 mg). Tegafur se mění v těle na účinný 5-FU, uracil selektivně inhibuje katabolismus 5-FU v nádorových buňkách reverzibilní inhibicí dihydropyrimidn-dehydrogenázy (DPD), a tím zvyšuje jeho koncentraci a účinnost. Tento přípravek prokázal ve srovnávací klinické studii III. fáze v porovnání s FU/FA Mayo režimem srovnatelnou účinnost vyjádřenou procentem léčebných odpovědí a mediánem doby přežití. Výhodou oproti intravenosnímu FU/FA režimu bylo celkové snížení nákladů na léčbu, snížení spotřeby průvodní medikace (antiemetika, systémová antibiotika nebo léky na úpravu hematopoézy) a zkrácení pobytu nemocných v nemocnici. UFT je preparát, který byl zkoušen v monoterapii v 1. linii metastatického onemocnění, efektivní se jeví také u lokálně pokročilých karcinomů rekta v kombinaci se zevní radioterapií, zajímavou alternativou bude kombinace tohoto preparátu s irinotecanem a oxaliplatinou. Oba výše zmíněné cytostatické přípravky mají jedno společné. V porovnání s FU/FA Mayo režimem je to signifikantně nižší výskyt závažných vedlejších účinků 3. a 4. stupně (stomatitida, leukopenie, febrilní neutropenie). Výhodou UFT oproti kapecitabinu je navíc prakticky se nevyskytující hand and foot syndrom (<0,01 % léčených vs 57 % nemocných při terapii kapecitabinem, z toho u 17 % léčených stupně 3 a 4 dle WHO).

Irinotekan a oxaliplatina jsou výhodné pro první linii léčby kolorektálního karcinomu v kombinaci s kontinuálním 5-FU/FA. Kombinace oxaliplatina a de Gramont 5-FU (FOLFOX4) prokázala ve studii III. fáze signifikantně vyšší procento léčebných odpovědí (57 % versus 26 %) a delší čas do progrese one-

mocnění (39,6 týdnů versus 27,8 týdnů) než de Gramont samotný. Výsledky III. fáze klinického zkoušení kombinace irinotekanu a režimu de Gramont 5-FU (FOLFIRI) u nepředléčených pacientů prokázala vyšší procento léčebných odpovědí, delší čas do progrese než samotný de Gramont a signifikantně delší medián přežití (17,4 vs 14,1 měsíců). Irinotekan v monoterapii prokázal efektivitu v 2. linii léčby u pacientů, kteří neodpověděli na podání 5-FU. Doporučené dávkování je 350 mg/m^2 v intervalu 3 týdny nebo týdenní aplikace: 100 - 125 mg/m^2, 4x, interval 6 týdnů. Účinnost těchto dvou režimů je srovnatelná, RR: 13 %, SD: 40 - 50 %, TTP: 4 měsíce, OS: 9 měsíců. V monoterapii jako CHT 2. linie prokázal irinotekan v porovnání s podpůrnou léčbou vedle terapeutické účinnosti i prodloužení přežití pacientů s metastatickým onemocněním a zlepšení kvality života.

Přímé srovnání irinotecanu a oxaliplatiny nabídla studie GERCOR. Ve větvi A byl režim FOLFIRI při progresi zaměněn za režim FOLFOX6, ve větvi B naopak režim FOLFOX6 byl po selhání nahrazen režimem FOLFIRI. V první linii léčby dosáhly oba režimy srovnatelné terapeutické odpovědi (RR: 56 vs 54 %, přežití bez progrese nemoci 8,5 vs 8,0 měsíců, p=0,26). Ve druhé linii léčby po selhání FOLFIRI byla celková odpověď na FOLFOX6 15 % a medián přežití bez progrese onemocnění 4,2 měsíce proti 4 % odpovědi a mediánu přežití bez progrese onemocnění 2,5 měsíce ve větvi B. Medián celkového přežití byl 21,5 měsíce ve větvi A proti 20,6 měsíců v rameni B (p=0,99). Tato chemoterapeutická schémata lze považovat v současnosti za standardní léčbu metastatického onemocnění. Paliativní chemoterapie musí být zvažována individuálně. Volbu nejvhodnějšího léčebného schématu a výsledek léčby ovlivňuje celá řada faktorů. Jsou to například celkový stav pacienta, interkurence, hematologické a biochemické parametry, stupeň funkčního postižení jater, počet, velikost a lokalizace metastatických ložisek, typ a schéma předchozí chemoterapie a odpověď nádoru na ní, odstup od aplikace adjuvantní chemoterapie, nežádoucí účinky dřívější terapie, dynamika onemocnění a biologické vlastnosti nádoru. Jsou to například stupeň diferenciace nádoru, proliferační aktivita, angiogeneze, ploidita, ale i nové poznatky o molekulárních prediktivních faktorech odpovědi nádoru na terapii – exprese thymidilát syntázy, thymidin fosfatázy a další biomarkery. Cílem paliativní chemoterapie je dosažení co nejlepšího terapeutického výsledku při minimální toxicitě.

38.Vyzula, R., Kocáková, I. Možnosti chemoterapie a bioterapie kolorektálního karcinomu. In Vyzula, R., Žaloudík, J. Rakovina tlustého střeva a konečníku. Praha: Maxdorf, 2007, kap. 21, s. 218-225.

RAKOVINA TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

VYBRANÉ KAPITOLY

Rostislav Vyzula, Jan Žaloudík a kolektiv



JESSENIUS
MAXDORF

21 MOŽNOSTI CHEMOTERAPIE A BIOTERAPIE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Rostislav Vyzula, Ilona Kocáková

21.1 ÚVOD

Možnosti léčby kolorektálního karcinomu se významně rozšířily s uvedením irinotekanu a oxaliplatiny. V první linii metastatického onemocnění prokázal svoji účinnost i perorální fluoropyrimidin kapecitabin. Přidání irinotekanu nebo oxaliplatiny ke kombinaci 5-fluorouracil/leukovorin (5-FU/LV) vedlo ve velkých randomizovaných studiích k dalšímu zlepšení v celkových odpovědích a doby do progrese onemocnění a režimy s irinotekanem navíc ke zlepšenému celkovému přežití. Navzdory těmto pokrokům jsou léčebné výsledky, zvláště metastatického onemocnění, stále neuspokojivé. V literatuře, ale i v praxi, se začínají objevovat další možnosti, které by mohly situaci dále zlepšit. Se zlepšujícím se pochopením biologie nádorových buněk se objevují nové léčebné molekuly ať nespecificky, nebo specificky působící. Mnohé z nich se již zkoušejí v klinických hodnoceních vyšší fáze zkoušení.

21.2 CYTOSTATIKA

Perorální léky na bázi 5-FU, jako je *tegafur/uracil (UFT)* a *kapecitabin,* napodobují protrahovanou infuzi 5-FU a tím umožňují mnohem pohodlnější aplikaci léku. Je prokázáno, že vysoká hladina thymidinfosforylázy v nádoru může selektivně zvýšit koncentraci 5-FU z kapecitabinu a tím dosáhnout větší účinnosti a snížení systémové toxicity. UFT obsahuje uracil – inhibitor dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) a prolék 5-FU zvaný tegafur v poměru 4:1. Klinické studie porovnávající UFT s režimem Mayo prokázaly ekvivalentní účinnost jak v odpovědích, tak v přežívání a navíc nižší toxicitu G3/4, pokud se týká neutropenie a mukozitidy. Kapecitabin rovněž prokazuje v klinickém hodnocení lepší toxický profil s ekvivalentní účinností. Tyto výsledky vedou k širšímu klinickému alternativnímu využití

UFT a kapecitabinu oproti kombinaci 5-FU/LV. Kapecitabin již nyní soutěží v adjuvanci s klasickou adjuvantní léčbou o své místo a dostává svoji šanci.

Další látka, *eniluracil* jako inhibitor DPD enzymu podílející se na katabolismu 5-FU, mění farmakokinetiku fluoropyrimidinu, ale v klinickém hodnocení zatím neprokázal lepší výsledky, proto se dosud nepoužívá.

Cytostatika jako *raltitrexed, oxaliplatina a irinotekan* se již široce používají, nicméně novinkou je, že se hledají mezi nimi nebo s 5-FU optimální kombinace, s optimálním zařazením do léčebné fáze onemocnění.

Mezi novější cytostatické látky patří jiný perorální fluoropyrimidin, *S1*, který obsahuje tegafur a inhibitor dihydropyrimidindehydrogenázy *gimeracil* a *oxonát draselný* – inhibitor orotátfosforibosyltransferázy. Oba prokazují v klinickém hodnocení II. fáze celkovou odpověď od 21–35 %.

Trimethotrexát-glukuronát (NeuTrexin) je inhibitor dihydrofolátreduktázy a prokazuje lepší účinnost než 5-FU. V klinické studii II. fáze dokázal vytvořit celkovou odpověď až u 42 % dříve neléčených pacientů s metastatickým CRC a u 20 % pacientů refrakterních na 5-FU. Slibuje se hodně od jeho kombinace s 5-FU/LV. NeuTrexin je jedním ze slibných antifolátů. Dalšími jsou *nolathrex-dihydrochlorid (Thymitaq), ZD9331 (Vanidex), LY231514 (Alimta).* Všechny procházejí klinickými zkouškami.

Rubitekan (Orathecin) je semisyntetický alkaloid izolovaný ze stromu *Camptotheca acuminata.* Patří do skupiny cytostatik působících jako inhibitor topoizomerázy I. Jeho výhodou je perorální podávání. V současnosti probíhají klinické studie fáze II. Určitého úspěchu prokázaného i v klinické studii III. fáze dosáhl rubitekan u pankreatického karcinomu. Zkoušejí se další inhibitory topoizomerázy I, jako je *exatekan, edoteracin, DB67 a NSC 65564,* všechny ve fázi I klinického zkoušení.

GCS-100 je polysacharidovou cytostatickou látkou, která se váže na povrchový galektin-3 (lektin) na nádorových buňkách. Působí prostřednictvím apoptózy, inhibice angiogeneze a prevence buněčné adheze. Probíhá klinická studie II. fáze pro kolorektální a pankreatický karcinom.

Podobný mechanismus účinku mají látky *aplidin a ekteinascidin-743,* které se obě zkoušejí u kolorektálního karcinomu, ale ve velmi časných stadiích.

21.3 INHIBITORY ANGIOGENEZE

Angiogeneze, tvorba nových cév, může být způsobena genetickými alteracemi nebo hypoxií. Je zásadní pro rozvoj nádoru většího než 1–2 mm, nádorovou invazi a metastatický rozsev. První zkoušenou látkou ovlivňující angiogenezi byla rekombinantní, humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF (vascular endothelial growth factor) – *bevacizumab (rhuMAb-VEGF).* Nedávné výsled-

ky z randomizované studie III. fáze, zahrnující 815 pacientů, prokazují, že jde o první látku tohoto typu, která prodlužuje celkové přežití pacientů s metastatickým CRC. Přidání bevacizumabu k bolusovému IFL (irinotekan/5-FU/LV) vedlo k signifikantnímu zlepšení léčebných odpovědí (45 % vs 35 %) a celkového přežití (20,3 vs 15,6 měsíců), stejně jako ke zlepšení přežití bez progrese onemocnění (10,6 vs 6,2 měsíců). ECOG započala klinickou studii III. fáze, kde jsou pacienti s metastatickým CRC, progredující po kombinaci 5-FU/irinotekan, randomizováni do skupiny dostávající FOLFOX4 nebo FOLFOX4 plus bevacizumab nebo samotný bevacizumab. Předběžné výsledky ukazují prodloužení mediánu přežití z 10,7 na 12,5 měsíce. Zkouší se i kombinace bevacizumabu s cetuximabem s anebo bez irinotekanu v klinické studii II. fáze.

Klinický vývoj molekuly tyrosinkinázového inhibitoru (TKI) receptoru pro VEGF (*SU 5416*) byl ukončen pro nedostatečný klinický benefit ve studii III. fáze, která přidávala SU5416 k 5-FU/LV.

Na druhé straně je slibný další tyrosinkinázový inhibitor – víceúčelový, *SU 11248*, který působí na receptor pro růstový faktor trombocytů (platelet-derived growth factor), VEGFR, KIT, a FLT-3.

Dalším nadějným zkoumaným TKI je *PTK787/ZK222584* (*vatanalib*), který působí na úrovni receptorů pro VEGF-1, VEGF-2 a VEGF-3. Látka je testována v kombinaci s 5-FU/LV a irinotekanem nebo oxaliplatinou – studie CONFIRM-1 a CONFIRM-2. Dalšími TKI VEGFR jsou *ZD 6474 a CEP-7055*, které dokončují klinické studie I. fáze.

Endostatin a *angiostatin* jsou dva endogenní inhibitory angiogeneze, které byly testovány na zvířecích modelech a rekombinantní přípravky v klinické fázi I u lidí. Zjištěny byly jen mírné vedlejší účinky v podobě kožního exantému.

Thalidomid se vrací do zájmu výzkumu i jako inhibitor angiogeneze u různých nádorových onemocnění včetně kolorektálního karcinomu. Začíná se randomizovaná studie III. fáze, srovnávající irinotekan/5-FU/LV vs irinotekan/5-FU/LV plus thalidomid. Do středu zájmu se dostává i analogon thalidomidu *Revimid*, který se jeví účinnějším a bezpečnějším.

21.4 LÁTKY ZASAHUJÍCÍ DO BUNĚČNÉHO CYKLU

Buněčný cyklus je pečlivě regulován různými mechanismy a různými látkami. Zahrnujeme mezi ně cykliny, cyklin-dependentní kinázy (CDK), inhibitory CDK a fosforylační procesy. Nejdále ve vývoji a výzkumu jsou inhibitory CDK – *flavopiridol* a *UCN-01 (7-hydroxystaurosporin)*. Navzdory průkazné účinnosti flavopiridolu *in vivo* u CRC se v klinickém zkoušení doposud nepodařilo účinnost v monoterapii prokázat. Naopak kombinace s irinotekanem ukazuje potenciaci jeho účinku v preklinických i klinických zkouškách.

21.5 LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ EGFR

Je dobře znám význam receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) jako signálu na různé úrovni karcinogeneze kolorektálního karcinomu. Bylo zjištěno, že více než 50 % CRC exprimuje EGFR. EGFR je intenzivně zapojen do buněčného dělení přes aktivaci buněčného cyklu (fosfoinositol-3 kináza (PI3K) – proteinkináza), proliferaci (Ras – Raf – MEK – MAPK), transformaci (src – STAT3) a inhibici apoptózy (PI3K – Akt). Ligandy tohoto receptoru mohou indukovat produkci VEGF. Vzhledem k tomu se hledaly různé cesty, jak EGFR ovlivnit. Mezi ně patří vývoj monoklonálních protilátek, inhibitorů tyrosinkinázy a vakcín. V současnosti známe 3 monoklonální protilátky působící na EGFR. Jsou to *cetuximab, panitumumab (ABX-EGF) a EMD 72000.* Kombinace monoklonální protilátky cetuximabu s irinotekanem vedla k celkové odpovědi 23 % a mediánu 6 měsíců trvání odpovědi v klinické studii fáze II u 121 silně refrakterních pacientů s metastatickým CRC. Kombinace 5-FU/LV/irinotekanu s cetuximabem se nyní zkouší u nepředléčených pacientů se stejným rozsahem postižení CRC. Další randomizovaná klinická studie fáze III EXPLORE porovnává kombinaci FOLFOX4 s nebo bez cetuximabu u pacientů s imunohistochemicky pozitivní expresí EGFR. Studie III. fáze EPIC pak porovnává účinnost irinotekanu a kombinace irinotekanu s cetuximabem. Výsledky jsou zatím jen velmi předběžné.

Další monoklonální humanizovaná protilátka proti EGFR, EMD 72000, a lidská monoklonální protilátka ABX-EGF jsou rovněž středem pozornosti klinických studií. Probíhají klinické studie fáze I/II. ABX-EGF má větší afinitu k EGFR než cetuximab.

Inhibitory tyrosinkinázy jako je *gefitinib* a *erlotinib* se rovněž zkoušejí u pacientů s CRC. Mezi další zajímavé zkoušené látky z této skupiny patří i *EKB-569* – ireverzibilní inhibitor EGFR – a HER-2 a *CI-1033* – blokující EGFR, erbB2, erbB3, erbB4. Dosavadní výsledky na malých souborech však neukazují na signifikantní účinnost. Výsledky klinického zkoušení fáze I/II ukazují však na dobrou snášenlivost. Zkoušejí se i kombinace duálního ovlivnění EGF receptoru, a to i již v první linii. Výsledky dosud nejsou k dispozici.

21.6 NÁDOROVÉ VAKCÍNY

Zajímavou látkou v této oblasti je *CPT-37 (Avicin),* vakcína složená ze syntetického analoga hCG hormonu. Její úlohou je indukovat anti-hCG imunitní odpověď a tím potlačit hormonální efekt hCG na nádorové buněčné dělení, angiogenezi, metastazování a imunosupresi. Avicin vstupuje do klinické studie III. fáze u pacientů s metastatickým CRC, v první linii v kombinaci se standardní cytostatickou léčbou (5-FU/LV) v porovnání se samotnou chemoterapií.

Probíhá rovněž další randomizovaná klinická studie III. fáze s další protinádorovou vakcínou zvanou *Gastrimmun*. Gastrimmun je syntetický antigastrinový peptid. Je známo, že zvýšená produkce gastrinu stimuluje proliferaci a šíření gastrointestinálních nádorů, včetně kolorektálních. Zmíněná studie probíhá u pacientů s metastatickým CRC, kteří progredovali při kombinaci 5-FU/irinotekan. Pacienti dostávají Gastrimmun společně s irinotekanem.

Další protinádorovou vakcínou je *Canvaxin* obsahující široké spektrum 20 nádorových antigenů a mnohé z nich spojené s kolorektálním karcinomem. V roce 2001 započala studie porovnávající postoperační podání Canvaxinu se standardní péčí.

Theratope je adenokarcinomová vakcína obsahující syntetický STn – disacharidový antigen. Vakcína může mít potenciálně účinek proti různým nádorům, včetně CRC, a je součástí již velké randomizované klinické studie III. fáze.

V plánu je rovněž započít další klinickou studii III. fáze s léčebnou vakcínou *ALVAC-CEA*, určenou pro léčbu CRC. Vakcína používá živý virový vektor, *Canarypoxvirus*, a může navodit tvorbu buněk s CEA antigenem, a tak vyvolat imunitní odpověď proti CEA buňkám u CRC. Látka je ve stadiu klinického zkoušení II. fáze.

21.7 ANTISENSE LÁTKY

Vedoucí úlohu v antisense mechanismu účinku má *oblimersen (Genasense)*, namířený proti genu Bcl-2. Bcl-2 je gen, který kóduje protein spojený s rezistencí na chemoterapii a ovlivňující apoptózu. Látka specificky působí na mRNA, produkovanou genem Bcl-2 a tím redukuje hladinu proteinu Bcl-2 v nádorových buňkách. Látka je ve stadiu klinického zkoušení fáze I/II.

Jinou látkou z této oblasti je *ISIS 3521 (Affinitac)*. Látka se dostala již do klinického zkoušení III. fáze v kombinaci s karboplatinou a paclitaxelem u NSCLC. V klinickém zkoušení II. fáze dosáhlo přežívání po podávání Affinitacu až 19 měsíců. Zkoušení u CRC je dosud v samých počátcích. Affinitac se váže na mRNA, která je specifická pro proteinkinázu C-alfa (PKC-α), protein, který je zodpovědný za rozvoj nádoru a jeho přežívání.

21.8 GENOVÁ TERAPIE

Rozvoj výzkumu genové terapie se pozastavil případem časného úmrtí pacienta na hepatální selhání v důsledku adenovirového nosiče v roce 1999. Do současnosti byly zkoumány různé přístupy genové terapie zahrnující virovou terapii, genové korekce, virem řízenou enzymatickou terapii a imunogenetické strategie. Výsledky dosud nevedou ke klinickému uplatnění.

21.9 NESTEROIDNÍ PROTIZÁNĚTLIVÉ LÁTKY

Velká pozornost se řadu let věnuje nesteroidním protizánětlivým látkám ve smyslu prevence a léčby CRC. Vedlo k tomu zjištění, že více než 80 % CRC se vyznačuje elevovanou hladinou enzymu COX 2, který je považován za promotora karcinogeneze stimulujícího buněčnou proliferaci, syntézu mutagenů, angiogenezi a metastazování. Inhibitor COX 2 *celecoxib* snižoval výskyt kolorektálních polypů u pacientů s familiární adenomatózní polypózou. V léčbě CRC se studuje význam v kombinaci s 5-FU/LV/irinotekanem. První výsledky ukazují na 28% dosažení kompletních remisí.

21.10 NEZAŘAZENÉ LÁTKY

Slibné se jevily myšlenky na ovlivnění aktivace onkogenu Ras inhibicí farnesyltransferázy. Nicméně studie u refrakterních onemocnění CRC jsou zatím zklamáním.

21.11 ZÁVĚR

Uvedený souhrn nových poznatků vede v klinické praxi ke zlepšení kvality života, prodloužení doby do progrese a konečně i prodloužení celkového přežití u metastatického CRC. Navzdory tomu, že je evidentní nutnost dalšího specifického výzkumu nových biologických látek, je rovněž jasné, že populace, která je nejvíce postižena kolorektálním karcinomem, lidé starší 65 let, bude vyžadovat i intenzivnější preventivní programy, které budou moci odhalit onemocnění dříve, než bude náročné cytostatické léčby zapotřebí. Jakékoli léčebné zásahy v tomto věku působí na fyziologické funkce jedince, proto jejich minimalizace může jen prospět. Nepochybné je, že v průběhu poslední dekády se léčebné možnosti kolorektálního karcinomu výrazně zlepšily. Téměř se zdvojnásobilo přežití z 12 na více než 20 měsíců u metastatického onemocnění. Je však třeba mít i nadále na paměti, že metastatické onemocnění je nevyléčitelné a dosavadní výsledky terapeutických snah vedou jen k prodloužení kvalitního života.

LITERATURA

1. Arteaga CL.: The epidermal growth factor receptor.: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. J Clin Oncol, 2001;19 Suppl. 18, p. 32S-40S.
2. Blanke C, Kasimis B, Schein P et al.: Phase II study of trimetrexate, fluorouracil, and leucovorin in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol, 1997;15:915–920.

3. Blanke CD, Benson AB, Dragovich T et al.: A Phase II trial of celecoxib (CX), irinotecan (I), 5-fluorouracil (5FU), and leucovorin (LCV) in patients (pts) with unresectable or metastatic colorectal cancer (CRC). Proc Am Soc Clin Oncol, 2002;21(abstract), 127a.
4. Conti J, Kemeny N, Seiter K et al.: Trial of sequential trimetrexate, fluorouracil and high-dose leucovorin in previously treated patients with gastrointestinal carcinoma. J Clin Oncol, 1994;12:695–700.
5. Figlin RA, Belldegrun AS, Crawford J et al.: ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (mAb) in patients with advanced cancer.: Phase 1 clinical results. Proc Am Soc Clin Oncol, 2002;21(abstract), 35A.
6. Grunwald V, Hidalgo M.: Development of the epidermal growth factor receptor inhibitor Tarceva (OSI-774). Adv Exp Med Biol, 2003;532:235–246.
7. Hurwitz H, Fehrenbacher T, Cartwright T et al.: Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC).: results of a Phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003;22(abstract), 906.
8. Chau I, Cunningham D.: Cyclooxygenase inhibition in cancer-a blind alley or a new therapeutic reality? N Engl J Med, 2002;346:1085–1087.
9. Kerr D.: Clinical development of gene therapy for colorectal cancer. Nat Rev Cancer, 2003;3:615–622.
10. McWilliams RR, Erlichman Ch.: Novel therapeutics in colorectalcancer. Dis Colon Rectum, 2005;48:1632–1650.
11. Miller LL, Elfring GL, Hannah AL, Allred R, Scigalla P, Rosen LS.: Efficacy results of a Phase I/II study of SU5416 (S) 5-fluorouracil (F)/leucovorin (L) relative to results in random subsets of similar patients (Pts) from a Phase III study of irinotecan (C) F/L or F/L alone in the therapy of previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC). Proc Am Soc Clin Oncol, 2001;20(abstract), 144a.
12. Motwani M, Jung C, Sirotnak FM et al.: Augmentation of apoptosis and tumor regression by flavopiridol in the presence of CPT-11 in Hct116 colon cancer monolayers and xenografts. Clin Cancer Res, 2001;7:4209–4219.
13. Ohtsu A, Baba H, Sakata Y et al.: Phase II study of S-1, a novel oral fluorophyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. Br J Cancer, 2000;83:141–145.
14. Rosen L, Mulay M, Long J et al.: Phase I trial of SU011 248, a novel tyrosine kinase inhibitor in advanced solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol, 2003;22(abstract), 191.
15. Saltz L, Rubin M, Hochster H et al.: Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). Proc Am Soc Clin Oncol, 2001;20(abstract), 3s.
16. Senderowicz AM, Headlee D, Stinson SF et al.: Phase I trial of continuous infusion flavopiridol, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, in patients with refractory neoplasms. J Clin Oncol, 1998;16:2986–2999.
17. Shah MA, Kortmansky J, Gonen M et al.: A Phase I/pharmacologic study of weekly sequential irinotecan (CPT) and flavopiridol (F). Proc Am Soc Clin Oncol, 2002;21(abstract), 373A.

18. Shirasaka T, Yamamitsu S, Tsuji A, Taguchi T.: Conceptual changes in cancer chemotherapy.: from an oral fluoropyrimidine prodrug, UFT, to a novel oral fluoropyrimidine prodrug. S-1, and low-dose FP therapy in Japan. Invest New Drugs, 2000;18:315–329.
19. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK et al.: The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med, 2000; 342:1946–1952.
20. Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N et al.: An early Phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. The S-1 Gastrointestinal Cancer Study Group. Oncology, 1999;57:202–210.
21. Tewes M, Schleucher N, Dirsch O et al.: Results of a Phase 1 trial of the humanized anti epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody EMD 72 000 in patients with EGFR expressing solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol, 2002;21(abstract), 95a.
22. Townsley C, Major P, Siu LL, Dancey J, Vincent M, Pond G.: Phase II study of OSI-774 in patients with metastatic colorectal cancer (abstract). Eur J Cancer, 2002;38 Suppl. 7: S5.7.
23. Trarbach T, Schleucher N, Riedel U et al.: Phase I study of the oral vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor inhibitor PTK87/ZK 222 584 (PTK/ZK) in combination with irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol, 2003;22(abstract), 285.
24. Vermorken J, Schöffski P, Schellens J et al.: S-1 in colorectal cancer (CRC).: interim results of an early Phase II study (abstract). Ann Oncol, 2000;11 Suppl. 4, p. 60.

22 KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE ADENOKARCINOMU REKTA

Ilona Kocáková, Rostislav Vyzula

22.1 ÚVOD

Jedna z klasických polopravd medicíny říká, že musíme znát diagnózu dříve, než začneme léčit. V onkologii to znamená přinejmenším znalost histologické povahy a rozsahu onemocnění, bez kterých lékař, vědom si své odpovědnosti, nemůže stanovit optimální terapeutický postup.

Přes veškeré pokroky medicíny náleží i dnes chirurgické léčbě karcinomu rekta významné místo, u lokalizovaného onemocnění představuje základní kurativní metodu. Stále častěji se však používá jako součást tzv. multimodální léčby, tj. kombinuje se s dalšími metodami, zejména s radioterapií (RT) a chemoterapií (CHT) s cílem zlepšit přežití nemocných snížením rizika jednak vzdálených metastáz, jednak lokálních recidiv. Ty se v závislosti na hloubce transmurální invaze a přítomnosti uzlinových metastáz vyskytují u 25–50 % pacientů. Ve většině případů jde o nález inoperabilní, doprovázený krvácením a algickým syndromem s negativním dopadem na kvalitu života nemocných.

22.2 POOPERAČNÍ RADIOTERAPIE A CHEMORADIOTERAPIE

Pooperační RT signifikantně snižuje riziko vzniku lokálních recidiv ve srovnání se samostatným chirurgickým výkonem. Potenciální výhodou kombinace léčby zářením a chemoterapií je rozdílný mechanismus působení cytostatik a záření na heterogenní nádorovou populaci. Randomizované studie přinášejí nezpochybnitelné doklady o tom, že adjuvantní CHT a RT u lokálně pokročilých nádorů konečníku klinického stadia II a III (tj. při pT3, pT4 a vždy v případě pozitivních

Tabulka 22.1 *Porovnání pětiletého přežití ve vztahu ke klinickému stadiu u pooperační radioterapie vs pooperační chemoradioterapie u studií PCS, NCDB, GITSG a Mayo/NCCTG*

Studie	Pětileté přežití	Pětileté přežití
Stadium II	*Pooperační radioterapie*	*Pooperační chemoradioterapie*
PCS	61 %	81 %
NCDB	55 %	62 %
Stadium III	*Pooperační radioterapie*	*Pooperační chemoradioterapie*
PCS	33 %	65 %
NCDB	39 %	42 %
GITSG (7175)	52 %	59 %
Mayo/NCCTG (7945)	48 %	57 %
PCS	50 %	69 %

PCS – Paterns of Care Study, NCDB – National Cancer Data Base, GITSG – Gastrointestinal Tumor Study Group, Mayo/NCCTG – Mayo/North Central Cancer Treatment Group

lymfatických uzlin, pN+) vede k prokazatelně nižšímu riziku lokálních recidiv, vzdálené diseminace a k prodloužení pětiletého přežití (GITSG a Mayo/NCCTG 79–47–51 studie, tab. 22.1). Negativní stránkou této konkomitantní léčby je zvýšení incidence akutní toxicity v porovnání s užitím samotné radioterapie.

Ačkoliv poslední dekáda představuje éru nových cytostatik a cílené biologické léčby, stále zůstává zlatým standardem v této indikaci radiosenzitizér, antimetabolit 5-fluorouracil (5-FU). Vzhledem k rychlému poklesu plasmatické koncentrace intravenózně podaného 5-FU byla snaha zvýšit protinádorovou účinnost zavedením kontinuálních nebo protrahovaných infuzních režimů a přidání biochemických modulátorů, jako např. leukovorinu, levamizolu. Infuzní varianty 5-FU v porovnání s bolusovými režimy jsou vhodné do kombinace s RT i vzhledem k nižšímu výskytu myelosuprese a gastrointestinální toxicity, vzhledem k nutnosti zajištění centrálního žilního přístupu jsou však méně preferovány pacienty, často i zdravotnickým personálem.

Celkový výskyt toxicity třetího stupně u konkomitantní léčby je dokumentován u 25 až 50 % léčených. Pooperační RT a aplikaci šesti cyklů chemoterapie ve studii GITSG ukončilo pouze 65 % pacientů, ve studii Mayo/NCCTG jen 50 %. Přínos protrahované infuze 5-FU během radioterapie promítající se v delším čase do relapsu onemocnění (RFS) a lepšího celkového přežití (OS) dokumentuje studie Intergroup 864751, která vedla k iniciování trialu INT 0114.

Primárním cílem studie INT 0114 bylo vyhodnocení efektivity a toxicity adjuvantní chemoradioterapie u pacientů po kompletní resekci adenokarcinomu rekta T3,4 N0 M0 nebo T1-4 N1 M0. Byla prezentována na ASCO meetingu 2003. Předmětem analýzy bylo 1917 pacientů randomizovaných v období 3/1994 až 8/2000. Léčba byla zahájena 20–70 dnů od operace. Pacienti byli stratifikováni podle typu operace, T a N a doby do zahájení adjuvantní chemoradioterapie. Skupina pacientů byla dobře vyvážená co do dalších prognostických faktorů zahrnujících věk, pohlaví, status performance. Byly podávány čtyři cykly 5-FU bolusově +/- s leukovorinem nebo levamizolem a dva cykly 5-FU v kontinuální infuzi po dobu RT. Při mediánu sledování 4 let nebyl zaznamenán procentuální rozdíl ve výskytu lokálních recidiv mezi čtyřmi skupinami pacientů (5-FU: 12 %, 5-FU a leukovorin: 9 %, 5-FU a levamizol: 13 %, 5-FU a leukovorin a levamizol: 9 %). Nebyl zaznamenán ani rozdíl v tříletém přežití: 78, 80, 79, 79 %. Celková incidence toxicity třetího stupně byla vysoká a srovnatelná ve všech skupinách léčených: 76, 72, 70, 75 %, bylo zaznamenáno méně než 1 % letálních komplikací.

Většina proběhlých studií sice prokazuje lepší toleranci kontinuálně podávaného 5-FU, ale bez signifikantního rozdílu na prodloužení celkového přežití. Proto je v současnosti standardním doporučením u nádorů konečníku stadia II a III bolusové nebo kontinuální podání 5-FU, třetí a čtvrtý cyklus chemoterapie se podává současně s radioterapií aplikovanou na oblast pánve (tab. 22.2).

22.3 PŘEDOPERAČNÍ RADIOTERAPIE A CHEMORADIOTERAPIE

O výhodách konkomitantní aplikace předoperační radioterapie s cytotoxickými léky u lokálně pokročilých karcinomů rekta (stadium T3, T4 nebo N+) referuje řada autorů. Jsou spatřovány zejména v snadnějším dopravení účinné látky k nádoru, jehož vaskulární řečiště je dosud intaktní, ve snížení výskytu rezistentních klonů včasnou chemoterapií, v eradikaci mikrometastáz, v lepší toleranci chemoterapie u dosud neléčeného nemocného. Je to i prokazatelně lepší tolerance předoperační radioterapie vs pooperační RT a předpoklad zvýšení radiosenzitivity nádorových buněk k ionizujícímu záření vlivem kyslíkového efektu. Další předností je to, že poměrně snadno zjistíme citlivost nádoru ke zvolené chemoterapii. Volba optimálního cytostatika je předmětem zájmu mnoha klinických studií.

Prioritním cílem této léčebné strategie je zvýšení počtu R0 resekcí a snížení počtu mutilujících abdominoperineálních resekcí konečníku. Chirurgické řešení se doporučuje provést 4–6 týdnů po ukončení neoadjuvantní léčby, kdy dochází k maximální regresi nádoru. François ve své práci uvádí, že načasování operace za 6 až 8 týdnů od ukončení předoperační RT zvyšuje podíl sfinkter šetřících operací na 76 % v porovnání se 68 % záchovných operací při zkrácení intervalu na 2 týdny.

Tabulka 22.2 *Doporučené režimy pro adjuvantní chemoterapii a chemoradioterapii u karcinomu rekta klinického stadia II a III*

Cytostatikum	Dávka (mg/m^2)	Aplikační cesta	Dny podání	Opakování cyklu
FU/FA (Mayo)				
fluorouracil (FU)	425	i. v. bolus	1.–5.	interval: 4 týdny
leukovorin (FA)	20	i. v. bolus	1.–5.	6 cyklů

Poznámka:
Samotná adjuvantní chemoterapie bolusovým FU/FA režimem Mayo se doporučuje u nádorů rekta stadia II a III za předpokladu, že byla jen předoperační RT. V případě, že byla indikována předoperační chemoradioterapie jsou u karcinomu rekta pT3–4 ± pN+ aplikovány 4 cykly pooperační chemoterapie s FU ± leukovorinem

1. adjuvantní chemoradioterapie u karcinomu rekta klinického stadia II, III	
fluorouracil	500 mg/m^2, i. v. bolus, den 1.–5., 29.–33.
konkomitantní chemoradioterapie	fluorouracil 225 mg/m^2 na den i. v. kont. portabilní pumpou, zahájení 64. den konkomitantně po celou dobu RT 45 Gy ve 25 frakcích, 5×1,8 Gy za týden, zvýšení do celkové dávky 54 Gy na lůžko nádoru a regionální uzliny, 2 cm lem nad proximálním i distálním okrajem resekce
fluorouracil	450 mg/m^2, i. v. bolus, den 134.–138., 169.–173.
2. adjuvantní chemoradioterapie u karcinomu rekta klinického stadia II, III	
fluorouracil	500 mg/m^2, i. v. infuze, den 1.–5., 29.–33.
konkomitantní chemoradioterapie	fluorouracil 500 mg/m^2 na den i. v. infuze, den 57.–59., 85.–87., během 1. a 5. týdne s radioterapií do celkové dávky 50,4 Gy
fluorouracil	fluorouracil 450 mg/m^2 i. v. infuze, den 1.–5., 29.–33., počínaje 28. dnem po ukončení radioterapie
3. adjuvantní chemoradioterapie u karcinomu rekta klinického stadia II, III	
fluorouracil/leukovorin	fluorouracil 425 mg/m^2 i. v. infuze, den 1.–5., 29.–33., leukovorin 20 mg/m^2, den 1.–5., 29.–33.
konkomitantní chemoradioterapie	fluorouracil 400 mg/m^2 na den i. v. infuze, den 57.–60., 85.–88. leukovorin 20 mg/m^2, den 57.–60., 85.–88., s radioterapií do celkové dávky 50,4–54 Gy
fluorouracil/leukovorin	fluorouracil 380 mg/m^2 i. v. infuze, den 1.–5., 29.–33. leukovorin 20 mg/m^2, den 1.–5., 29.–33., počínaje 28. dnem po ukončení radioterapie

Užití předoperační radioterapie a chemoterapie předpokládá jednoznačné vyloučení vzdálené diseminace onemocnění. Ze zobrazovacích metod se standardně provádí rtg plic, CT břicha a pánve, event. magnetická rezonance, k vyloučení synchronního tumoru střeva se provádí pankoloskopie. V rámci lokálního stagingu k posouzení stupně penetrace tumoru stěnou střeva je nepostradatelným vyšetřením transrektální endosonografie (TRUS), ta dokáže více než s 80% přesností posoudit i eventuální metastatické postižení regionálních mízních uzlin. Nezbytností před zahájením léčby je histologická verifikace neoplazie.

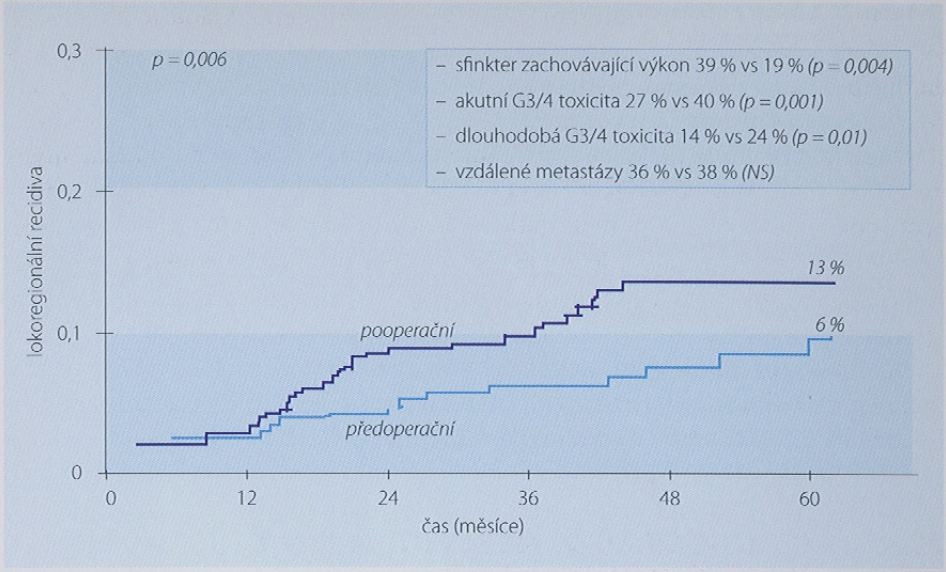
Podle publikovaných dat se chemoradioterapií s využitím 5-FU jako radiosenzibilizátoru v neoadjuvantním podání dosahuje kolem 10–30 % patologických kompletních remisí (ypCR). Pozitivní stránkou je i prokazatelně nižší výskyt toxicity v porovnání s pooperační kombinovanou léčbou. Incidence toxicity stupně 3 se u předoperační kombinované léčby uvádí od 15 do 25 %.

22.4 PŘEDOPERAČNÍ NEBO POOPERAČNÍ CHEMORADIOTERAPIE?

Cílem tří randomizovaných klinických studií bylo porovnání toxicity a účinnosti předoperační vs pooperační chemoradioterapie. K léčbě byli indikováni pacienti s karcinomem rekta ≥ cT3. Byla použita konvenční dávka a technika RT se současným podáním 5-FU. U pacientů před zahájením neoadjuvantní léčby byl



Obr. 22.1 *Léčebné schéma randomizované klinické studie fáze III CAO/ARO/AIO 94*



Obr. 22.2 *Incidence lokoregionálních recidiv a toxicity léčby v klinické studii CAO/ARO/AIO 94 [Sauer R et al., N Engl J Med 2004;351:1731–39]*

posouzen typ následné chirurgické operace a hodnocen počet sfinkter šetřících operací po chemoradioterapii. První dvě americké studie byly pro nedostatečný počet pacientů ukončeny. Výsledky třetí, německé studie CAO/ARO/AIO 94, která zařadila přes 800 pacientů, jsou velice povzbudivé (obr. 22.1). Sauer et al. prokazuje benefit předoperační léčby ve smyslu signifikantně nižší incidence akutní toxicity, zvýšení záchovných operací konečníku a statisticky významné snížení výskytu lokoregionálních recidiv (obr. 22.2).

22.5 VOLBA OPTIMÁLNÍHO CYTOSTATIKA S RADIOSENZIBILIZAČNÍM POTENCIÁLEM

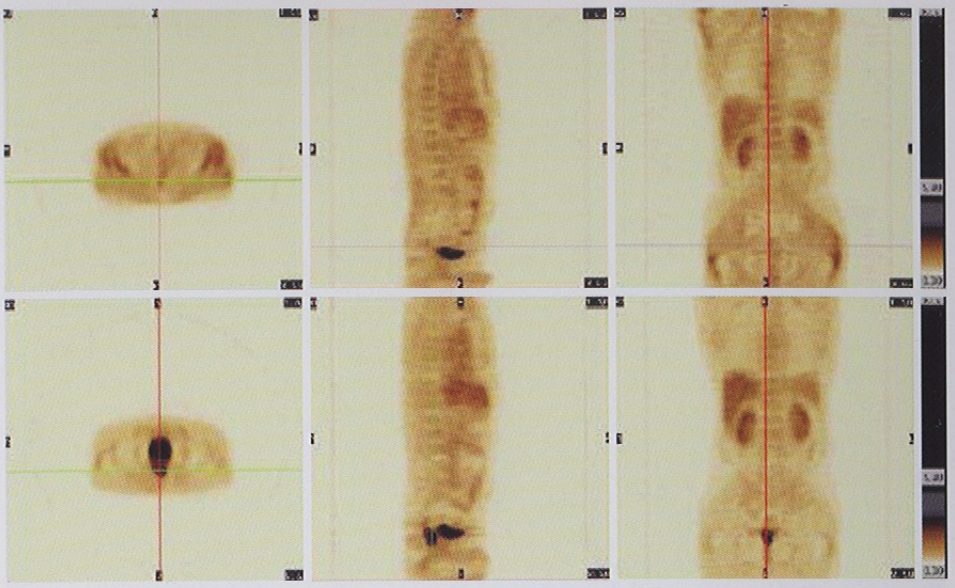
V indikaci indukční chemoradioterapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta proběhla a probíhá řada klinických studií fáze I/II s cílem vyhodnotit efektivitu a toxicitu nových cytostatik – raltitrexedu, irinotekanu, oxaliplatiny a kapecitabinu. Přínos většiny těchto studií je omezen malým počtem nemocných, v některých studiích jsou příznivé léčebné výsledky ovlivněny také indikací neoadjuvantní chemoradioterapie u pacientů s časným stadiem karcinomu rekta (cT1–2, N0). Kapecitabin představuje fluoropyrimidinkarbamát, v nádoru aktivovanou a selektivně cytotoxickou látku navrženou pro orální podání. Jeho postupná, selektivní konverze na cytotoxický 5-FU v nádorových buňkách je zajištěna prostřednictvím tří enzymů – karboxylesterázy (CE), cytidindeaminázy (CyD)

Tabulka 22.3 *Výběr z některých používaných schémat neoadjuvantní chemoradioterapie u rektálního karcinomu klinického stadia II, III*

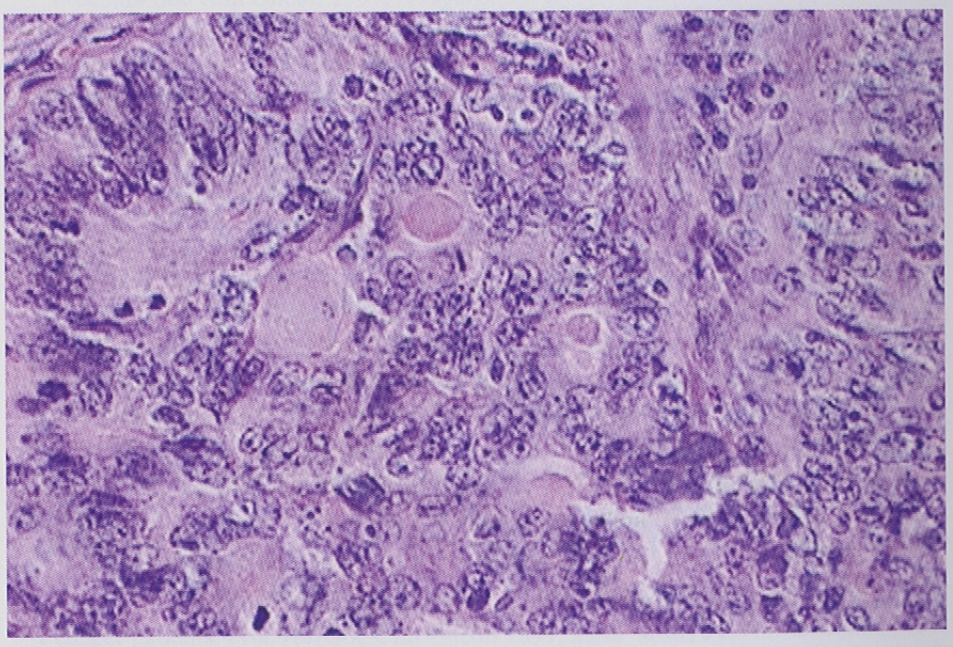
1. Konkomitantní chemoradioterapie s bolusovým 5-FU a leukovorinem, fluorouracil 425 mg/m² i. v. bolus, den 1.–5. leukovorin 20 mg/m² i. v. bolus, den 1.–5., první a poslední týden radioterapie v dávce 45 Gy ve 25 frakcích, 5×1,8 Gy za týden ± zvýšení do celkové dávky 54 Gy
2. Konkomitantní chemoradioterapie s kontinuálním 5-FU fluorouracil 200–225 mg/m² na den i. v. kont. portabilní pumpou konkomitantně po celou dobu s radioterapií v dávce 50 Gy ve 25 frakcích, 5×1,8 Gy za týden
3. Konkomitantní chemoradioterapie s bolusovým a kontinuálním 5-FU, jedna série neoadjuvantní chemoterapie režimem FU/FA Mayo, za 4 týdny následuje aplikace 5-FU 225 mg/m² na den i. v. kont. portabilní pumpou po celou dobu s radioterapií v dávce 45 Gy ve 25 frakcích, 5×1,8 Gy za týden, zvýšení do celkové dávky 54 Gy
4. Konkomitantní chemoradioterapie s kapecitabinem kapecitabin 825mg/m² 2× denně, den 1.–38. konkomitantně s radioterapií v dávce 45 Gy ve 25 frakcích, 5×1,8 Gy za týden, zvýšení do celkové dávky 54 Gy

a thymidinfosforylázy (TP). Postupné uvolňování 5-FU zaručuje nejen protrahovaný účinek, ale vzhledem k výrazně zvýšené koncentraci TP a CyD v nádorových buňkách i cílený antitumorózní účinek. Výhodou použití kapecitabinu je i příznivější bezpečnostní profil v porovnání s bolusově podávaným fluorouracilem (FU/FA režim Mayo) a možnost plně ambulantní léčby vedoucí ke snížení nákladů na léčbu a zlepšení kvality života nemocných.

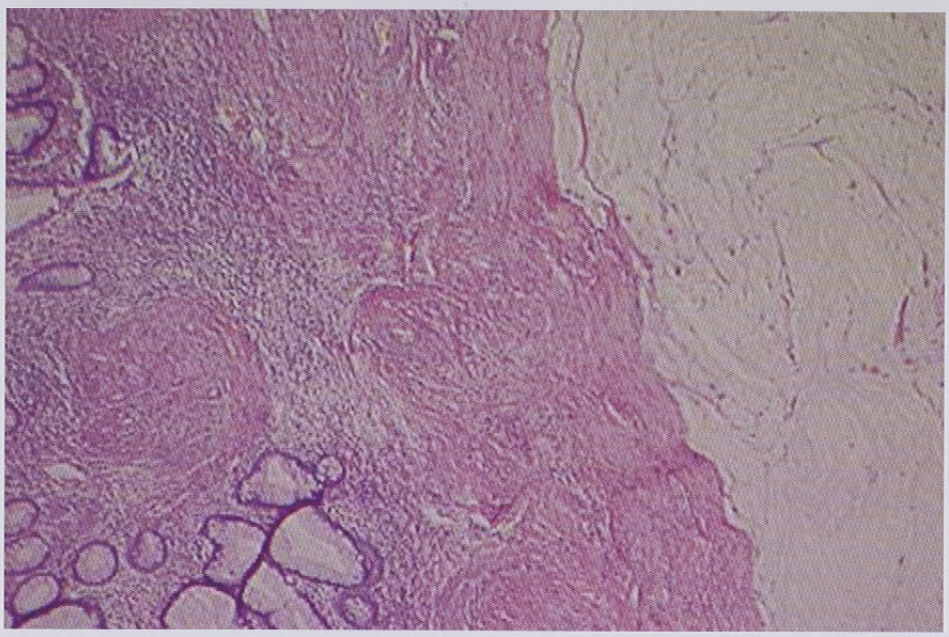
Výše uvedené skutečnosti vedly v Masarykově onkologickém ústavu k navržení klinického sledování účinnosti a bezpečnosti konkomitantní předoperační RT s kontinuálním podáním kapecitabinu u pacientů s adenokarcinomem rekta klinického stadia II a III. Léčebné schéma je uvedeno v tab. 22.3. Výsledky u 80 léčených pacientů vykazují ve více než 30 % dosažení patologické kompletní remise nebo průkaz jen mikroskopického rezidua nádoru (ypR1) a rovněž vysoký podíl sfinkter šetřících operací rekta (> 60 %). Nejsou raritní ani případy, kdy u lokálně pokročilého onemocnění konstatujeme podle zobrazovacích metod (CT, TRUS, PET, obr. 22.3) a kontrolní biopsie z místa původního postižení dosažení kompletní remise onemocnění. Nevíme, zda je při tak excelentní odpovědi na léčbu nezbytný následný radikální chirurgický výkon, který u nízko sedících nádorů představuje pro pacienta provedení mutilující amputace rekta se založením trvalé stomie. Představuje jisté zklamání pro pacienta i lékaře, kdy definitivní histologie konstatuje dosažení patologické kompletní remise (obr. 22.4 a 22.5).



Obr. 22.3 *Incidence lokoregionálních recidiv a toxicity léčby v klinické studii CAO/ARO/AIO 94. PET scan po léčbě (obrázky nahoře): negativní PET scan bez průkazu viabilních nádorových buněk. PET scan před léčbou (obrázky dole): zcela evidentní ložisko hypermetabolismu glukózy ve střední čáře, dorzálně od močového měchýře – tedy v místě obvyklého uložení terminálního rekta. Metabolismus jasně svědčí pro malignitu, orientační velikost ložiska 3 × 3 × 4,5 cm (kraniokaudálně)*



Obr. 22.4 *Histologický nález před léčbou: primární nádor konečníku, adenokarcinom G II, nádorově změněné žlázy i solidní úseky*



Obr. 22.5 *Histologický nález po léčbě: patologická kompletní remise – velké jezírko hlenu, bez průkazu nádorových buněk*

22.6 ÚSKALÍ KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE

K základním diskutovaným problémům při podání neoadjuvantní léčby patří otázka, zda umožní šetření orgánů bez rizika zvýšení incidence lokálních recidiv a zda bude mít chemoindukce vliv na prodloužení přežití snížením frekvence vzdáleného metastatického rozsevu. Nezodpovězenou otázkou zůstává, zda chemoterapií nemůže dojít k akceleraci nádorového růstu zbylé populace nádorových buněk. Zastánci předoperační léčby uvádějí, že tato léčba může přispět k lepší kvalitě života zachováním postiženého orgánu či menším rozsahem operačního výkonu. Odpůrci poukazují na možnost nežádoucího zvýšení morbidity a mortality, zkřížené rezistence chemoterapie vůči následné aktinoterapii, odklad místní chirurgické léčby, event. při mimořádně příznivé odpovědi na neoadjuvantní léčbu i na možnost nepřiměřeně omezeného rozsahu operace, kdy je nemocný ohrožen recidivou nádoru. V úvahu připadá při dobré odpovědi na léčbu i možnost odmítnutí následné chirurgické léčby pacientem z obavy před permanentní stomií.

Od probíhající české, randomizované, multicentrické studie a studie NSABP R04 očekáváme odpověď na alespoň některé z výše diskutovaných bodů, ale i zodpovězení otázky, zda může kapecitabin v budoucnu v neoadjuvantním podání nahradit dosud standardně užívaný bolusový nebo kontinuální 5-FU.

LITERATURA

1. Dunst J, Reese T, Sutter T et al.: Phase I Trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. J Clin Oncol, 2002;20:3983–3991.
2. Fisher B, Wolmark N, Rockette H et al.: Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer.: results from NSABP protocol R-01. J Natl Cancer Inst, 1988;80:21.
3. François 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.
4. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. J Clin Oncol,1992;10:549.
5. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al.: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer.: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol, 2001;19:2282–2292.
6. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N et al.: A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum. .: A progress report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R0–3. Dis Colon Rectum, 1997;40:131–139.
7. Ishikawa T, Sawada N, Sekiguchi F et al.: Xeloda (capecitabine), a new oral fluoropyrimidine carbamate with an improved efficacy profile over other fluoropyrimidines. Proc Am Soc Clin Oncol, 1997; A79, abstr. p. 6.
8. Kocakova I, Spelda S, Brancikova D et al.: New therapeutic approach for locally advanced rectal adenocarcinoma with oral Capecitabine and concurrent radiotherapy. Fourteenth International congress on anti-cancer treatment (ICACT), Paris, 2003, Proceeding book, poster p. 215.
9. Kocakova I, Spelda S, Svoboda M et al.: Combined therapy of locally advanced rectal adenocarcinoma with oral Capecitabine and concurrent radiotherapy. Thirty-Ninth Annual Meeting ASCO, Chicago, 2003, Proceeding book, poster 1295, p. 322.
10. O'Connell M, Wieand H, Krook J et al.: Lack of value for methyl CCNU as a component of effective rectal cancer surgical adjuvant therapy. Interim analysis of intergroup protocol 86–47–51. Proc ASCO, 1991;10:134.
11. O'Connell MJ, Martenson JA, Weiand HS et al.: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med, 1994;331:502.
12. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med, 2004;351:1731–1740.
13. Sawada N et al.: (1999) X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. Clin Cancer Res, 1999;5:2948–2953.
14. Schüller J, Cassidy J, Reigner BG et al.: Tumor selectivity of Xeloda in colorectal cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol, 1997; 227a, abstr. 797.

15. Slampa P, Kocakova I, Sefr R et al.: Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma with concomitant radiotherapy and oral capecitabine. Journal of BUON, 2004;9:33–40.
16. Smalley SR, Benedetti J, Williamson S et al.: Integroup 0144 - phase III trial of 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer. Bolus 5-FU vs. prolonged venous infusion (PVI) before and after XRT + PVI vs. bolus 5-FU + leucovorin (LV) + levamisole (LEV) before and after XRT + bolus 5-FU + LV. Proc ASCO, 2003; 251, p. 1006 (Abstract).
17. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR et al.: Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer.: initial results of Intergroup 0114. J Clin Oncol, 1997;2030:15.
18. van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al.: Oral Xeloda® (capecitabine) compared with intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) in patients with metastatic colorectal cancer.: results of a large phase III study. J Clin Oncol, 2001;19:4097–4106.

39. Kocáková I, Kocák I, Vyzula R Zásady správné klinické praxe cytostatické léčby metastatického karcinomu kolorekta. Masarykův onkologický ústav, Brno, XI. Jihočeské onkologické dny 2004, sborník abstrakt, str. 50-53

XI. JIHOČESKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

Zámecká jízdárna zámku Český Krumlov
14. 10. - 16. 10. 2004



SBORNÍK PŘEDNÁŠEK

Zásady správné klinické praxe cytostatické léčby metastatického kolorektálního karcinomu

Kocáková I., Kocák I., Vyzula R.
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Multidisciplinární přístup, objev nových cytotoxických látek a zařazení kombinovaných režimů případně s konkomitantní biologickou léčbou vede k siginifikantnímu zlepšení celkového přežití pacientů s metastatickým, případně inoperabilním onemocněním. Randomizované studie III. fáze přináší nezpochybnitelné doklady o tom, že paliativní chemoterapie (CHT) prodlužuje medián přežití a zlepšuje kvalitu života ve srovnání s nemocnými, kterým byla poskytnuta pouze podpůrná péče. Medián přežití u pacientů léčených CHT se pohybuje kolem 11 - 17 měsíců, v případě jen podpůrné léčby je 5 měsíců.

Kdy, koho a jak léčit?

Metaanalýza studií prokázala, že okamžité zahájení versus odklad chemoterapie do začátku projevů symptomů má signifikantní význam na celkové přežití: 14 vs 9 měsíců a délku bezpříznakového období: 7 vs 2 měsíce (Nordic Group 1992, Scheithauer 1993 aj.). U symptomatického onemocnění vede paliativní CHT k vymizení nebo významnému ústupu symptomů u 40% léčených nemocných, v případě že CHT bylo dosaženo parciální remise onemocnění až u 97% pacientů (Glimelius, 1993). Na základě těchto dat by měla být cytotoxická léčba indikována u každého nemocného s PS < 3, u kterého komorbidity nejsou kontraindikací pro paliativní léčbu.

Léčebné výsledky a volbu optimálního cytostatika ovlivňuje celá řada faktorů: věk, interkurence, rozsah onemocnění, lokalizace a počet metastáz, biologické vlastnosti nádorů, laboratorní parametry, biomarkery fluoropyrimidinového metabolismu...

Monoterapie vs polychemoterapie v 1. linii léčby?

V monoterapii lze uplatnit bolusové režimy 5-fluorouracil/leukovorin. Léčba probíhá do progrese onemocnění (PD) nebo závažné toxicity. Signifikantně vyšší procento léčebných odpovědí (RR) a delší čas do progrese onemocnění (TTP) je pozorován při kontinuálním podání 5-fluorouracilu. Tyto režimy však nemají zásadní vliv na prodloužení přežití (OS). Ve srovnání s bolusovými režimy mají nižší výskyt hematologické a gastrointestinální toxicity, nutností je však centrální žilní přístup. Raltitrexed je specifický inhibitor thymidilát syntázy. Představuje optimální alternativu k 5-FU/FA jako chemoterapie 1. linie. Studie III. fáze prokázaly srovnatelné procento léčebných odpovědí a celkové přežití v porovnání s bolusovým FU/FA režimem, nižší výskyt závažné (WHO grade 3/4) mukozitidy a leukopenie. Výhodou kapecitabinu je orální forma podání, příznivý bezpečnostní profil, přičemž léčebná odpověď je srovnatelná s FU/FA Mayo režimem. Všechna výše uvedená cytostatika, včetně irinotekanu či oxaliplatiny indikované v monoterapii u pacientů refrakterních na fluoropyrimidiny, mají srovnatelné procento léčebných odpovědí (RR: 20-25) a medián přežití (OS). Poslední dvě uvedené látky jsou výhodné u chemonaivních pacientů v kombinaci s 5-fluorouracilem (FOLFIRI, FOLFOX). RR > 50%, čas do progrese onemocnění přesahuje 8 měsíců. V případě progrese onemocnění se v 2. linii léčby volí alternativní režim. Sekvenční léčba vede dle publikovaných dat k dalšímu prodloužení přežití pacientů s metastatickým onemocněním (OS > 20 měsíců). Polychemoterapie by měla být zvažována u pacientů tolerujících kombinovanou léčbu, zejména za předpokladu potenciálně resektabilních metastáz.

Přehled standardně užívaných režimů v léčbě metastatického onemocnění s uvedením nejčastějších nežádoucích účinků jednotlivých cytostatik dokumentuje tabulka č. 1-3.

Tabulka č. 1 - Cytostatika užívaná v monoterapii v léčbě kolorektálního karcinomu

Cytostatikum	Dávka(mg/m²)	Aplikační cesta	Dny podání	Opakování cyklu
Raltitrexed	3	infuze 15 minut	1.	1krát za 3 týdny
Kapecitabin	1250, 2x denně	per os	1.-14.	1krát za 3 týdny
Irinotekan	350	infuze 90 minut	1.	1krát za 3 týdny
Irinotekan	125	infuze 60 minut	1.,8.,15 a 22.	1krát za 6 týdnů
5-FU, Lokich	300	kontinuální inf.	po dobu 10 a více týdnů	
Oxaliplatina	130	infuze 120 min.	1.	1krát za 3 týdny

Tabulka č. 2 - Cytostatika užívaná v kombinované léčbě kolorektálního karcinomu

Cytostatikum	Dávka(mg/m²)	Aplikační cesta	Dny podání	Opakování cyklu
FU/FA (Mayo) 5-Fluorouracil (5-FU) Leukovorin (FA)	 425 20	 i.v. bolus i.v. bolus	 1.-5. 1.-5.	 1krát za 4 týdny
FU/FA (DeGramont) 5-Fluorouracil Leukovorin	Leukovorin 200 mg/m² v 2 hodinové infuzi , následně bolus 5-FU 400 mg/m² a 22 hodinová infuze 5-FU 600mg/m², den 1.,2.			1krát za 2 týdny
Machover	Leukovorin 200 mg/m² den 1.-5. FU 400mg/m² v 15 minutové infuzi den 1.-5.			1krát za 4 týdny
FOLFOX 4 5-Fluorouracil Leukovorin Oxaliplatina	Oxaliplatina 85 mg/m² v inf. na 2 hodiny, den 1. Leukovorin 200 mg/m² v 2 hodinové infuzi , následně bolus 600mg/m², 5-FU 400 mg/m² a 22 hodinová infuze 5-FU den 1.,2.			1krát za 2 týdny
FOLFOX 6 5-Fluorouracil Leukovorin Oxaliplatina	Oxaliplatina 100 mg/m² v inf., den 1. Leukovorin 200 mg/m² v 2 hodinové infuzi , následně bolus 5-FU 400mg/m² a 46 hodinová infuze 5-FU 2,4 g/m² interval 2 týdny			1krát za 2 týdny
FOLFIRI 5-Fluorouracil Leukovorin Irinotekan	Irinotekan 180 mg/m² v inf. na 90 min, den 1. Leukovorin 200 mg/m² v 2 hodinové infuzi , následně bolus 5-FU 400 mg/m² a 22 hodinová infuze 5-FU 600 mg/m², den 1.,2.			1krát za 2 týdny
IFL 5-Fluorouracil Leukovorin Irinotekan	Irinotekan 125 mg/m² v inf. na 60. min, den 1.,8.,15.,22 Leukovorin 20 mg/m² i.v. bolus, následně bolus 5-FU 500 mg/m², den 1.,8.,15.,22			1krát za 6 týdnů
TOMOX Raltitrexed Oxaliplatina	Raltitrexed 3 mg/m² den 1. Oxaliplatina 130 mg/m² den 1.			1krát za 3 týdny
AIO 5-Fluorouracil Leukovorin	Leukovorin 500 mg/m² v 2 hodinové infuzi týdně, 6x 5-FU 2600 mg/m² v infuzi na 24 hodin, týdně, 6x			1krát za 8 týdnů

Režim	Toxicita léčby	Výhody
5-FU+FA (Bolus)	Mucositida, průjem leukopenie, povrchové flebitidy	zlatý standard
5-FU+FA (Infuze)	Hand-foot syndrom Komplikace spojené s CŽK	nižší výskyt hematolog. a slizniční toxicity nez u bolusového FU/FA
Raltitrexed	Asthenie, průjem mucositida, elevace transamináz leukopenie	ambulantní režim 1krát za tři týdny
Oxaliplatina	Neurotoxicita nauzea a vomitus	efektivní v I. a II. linii vhodný do kombinace
Irinotecan	Alopecia, průjem nausea, neutropenie vomitus, asthenie	efektivní v I. a II. linii vhodný do kombinace
Xeloda	Hand-foot syndrom	tabletová forma

Literatura:

1. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. Clin Oncol 1989;7:1407.
2. Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998;16:301.
3. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 1997;15:808.

EORTC-FFCD
June 23-26, 1999
Joint Meeting

40. Němec, J., Bednařík, O., Kocáková, I. Chemotherapy with continual 5-FU modulated by leucovorin in the palliative treatment of colon cancer metastatic to the liver. EORTC-FFCD Joint Meeting, Paris, June 23-26 : abstract book, 1999, p. 139.

NAME AND ADDRESS of the PRESENTING AUTHOR :

Jaroslav Nemec, MD
Masaryk Memorial Cancer Institute, Zluty kopec 7
Zip code : 656 53 City Brno Country : Czech Republic
Tel : +420-5-43136800 Fax : +420-5-43211169 e-mail : nemec@mou.cz

Sandra.beccaert@apr.ap-hop-paris.fr

To be sent **by email**
or by mail in 5 copy
with the PC floppy disk
before April 12, 1999 to :

Pr. Ph. ROUGIER
Hôpital Ambroise Paré
Service de Chirurgie
digestive et générale
9, avenue Charles de Gaulle
92104 Boulogne Cedex
France
Fax : 33.1.49.09.53.29

Please use PC Word 95/97
Police : arial
Size : 10
No figure
but tables accepted

Liver and GI Tracts Cancers – EORTC FFCD Joint Meeting – 23-26 Juin 1999

TITLE (in capital letters) :
CHEMOTHERAPY WITH CONTINUAL 5-FU MODULATED BY LEUCOVORIN IN THE PALLIATIVE TREATMENT OF COLON CANCER METASTATIC TO THE LIVER

AUTHORS :
J.Nemec, O.Bednarik, I.Kocakova, L.Havrankova, H.Lapcikova, K.Petrakova, M.Kovarova
Masaryk Memorial Cancer Institute, Dept. of Medical Oncology, Brno, Czech Republic

INTRODUCTION :

Several regimens based on 5-FU modulated with leucovorin have been used for palliative treatment of advanced or metastatic colon cancer. To evaluate the efficacy and tolerability of the « DeGramont´s modification », a homogenous group of patients with inoperable liver secondaries as the only site of the disease has been analysed.

PATIENTS AND METHODS :

Since Decemcer 1998 all the consecutive patients with inoperable advanced/metastatic colon cancer have been treated with leucovorin 200 mg/m2 i.v. infusion over 2 hours followed by 5-FU 400 mg/m2 i.v. bolus and then immediately 5-FU 600 mg/m2 22-hour infusion, day 1.+2., q14days.

Twenty six patients with liver secondaries are evaluable at the time of the analysis : males 16, females 10, age (range) 43-71 years, median age 56 years, number of cycles(range) 3-21, median number of cycles administered 10. At least 3 cycles were required to consider the patient evaluable for response. Both baseline investigations and evaluation of the response were done by the CT scan.

RESULTS :

Complete remission	2 (7.8%)
Partial remission	5 (19.5%)
Objective response	7 (27.3%)
Stable disease	13 (51,0%)
Clinical benefit response	20 (77,0%)
Progression	6 (23,0%)
Median time to progression	22 weeks
Median survival	Not yet reached

Five out of 6 symptomatic patients complaining of pain at the hepatic region due to hepatomegaly experienced a significant pain relief (83.3%).
The side effects were generally mild and well tolerated. Only two patients(7.8%) suffered gr.III and one patient(3.9%) gr.IV neutropenia with no infectious complications.

CONCLUSION :

« DeGramont´s regimen » is a safe and effective modification of 5-FU continual infusion modulated by leucovorin for the treatment of inoperable liver secondaries from colon cancer.

43. Němec, J., Fraňková, H., Kocák, I., Kocáková, I., Všianská, M., Karásek, P., Bednařík, O. GM-CSF Mouthwash: An effective treatment for chemotherapy induced grade 3-4 oral mucositis. 26th Annual Meeting ASCO, New Orleans, USA, Abstract book, s. 2540.

Meeting: 2000 ASCO Annual Meeting
Category: Symptom Management
SubCategory: Symptom Management

Printer Friendly
Bookmark

Gm-CSF Mouthwash: An Effective Treatment for Chemotherapy Induced Grade 3-4 Oral Mucositis.

Abstract No: 2540

Author(s): Jaroslav Nemec, Hana Frankova, Ivo Kocak, Ilona Kocakova, Michaela Vsianska, Petr Karasek, Otakar Bednarik

Abstract: Purpose: To evaluate prospectively the efficacy of topically administered GM-CSF as the treatment for Grade(Gr.)3-4 chemotherapy-induced oral mucositis in a homogenous group of patients (pts) with solid tumors and lymphomas (NHL). Inclusion criteria: Age > 21 years (yrs), histologically confirmed diagnosis, NCI-CTC Gr.3-4 oral mucositis related to chemotherapy. Exclusion criteria: Leukemia, mucositis related to other factors than chemotherapy, previous radiotherapy to the head&neck region,soor,systemic G/GM-CSF administration. Patient characteristics: 21 pts enrolled. Males 9, females 12. Age: median 52 yrs, range 39-68 yrs. Colon cancer 4(20%), NHL 4(20%), breast cancer 3(15%), gastric cancer 3 (15%),plasmocytoma 2(10%), anal carcinoma 2(10%), cancer of pancreas 2(10%). Gr.4 neutropenia with fever 4 (20%), Gr.4 neutropenia without fever 7(35%).Median time from the start of chemotherapy to the first mouthwash: 18 days. Treatment: 400 mcg of GM-CSF was diluted in 200 ml of water for injection. Under the nurse|s supervision the patients performed a thorough mouthwash for 3 minutes with a spoonful of the solution, then swallowed, had rest for 3 minutes. Mouthwash was repeated 10 times, i.e. for one hour daily, x4 days. Results: 1 male patient was excluded (leukemia), 20 pts are evaluable. Table 1 depicts the mean mucositis score at baseline and at days 2,4, and between days 8-10. It shows a fast decline of the grades of mucositis (reduction of about 1 grade in each two days). The differences between the scores are statistically significant.{table}When the RTOG functional mucositis grading was analysed (on the same days as in Tab.1), again the differences were statistically significant. The duration of severe oral mucositis was short as Gr.0-1 mucositis at day 2 was recorded in 30% pts, at day 4 in 70% pts, and in 90% pts at days 8-10. Median time to reduce mucositis by 1 Gr.: 2 days. Median time to the subjective improvement: 2 days. No adverse effects were recorded. Conclusion: Results of this non-comparative study indicate that in the adult

patients with solid tumors and NHL, GM-CSF mouthwash can significantly reduce both severity and duration of the Gr.3-4 chemotherapy-induced oral mucositis.

Associated Presentation(s):

A presentation was not made on this abstract

Other Abstracts in this Sub-Category:

1. **The Difficult Task of Breaking Bad News: Oncologist's Attitudes, Practices and Challenges.**
   Meeting: 2000 ASCO Annual Meeting Abstract No: 2353
   First Author: Renato Lenzi

2. **Cyclin E Overexpression Correlates with Mutated p53, Aneuploidy and Poor Outcome in Breast Cancer.**
   Meeting: 2000 ASCO Annual Meeting Abstract No: 2354
   First Author: Thomas Lindahl

3. **Estrogen Replacement Therapy (ERT) in Breast Cancer Survivors.**
   Meeting: 2000 ASCO Annual Meeting Abstract No: 2355
   First Author: D Decker

4. **Clinically Important Pain Relief: Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (OTFC) vs Immediate Release Morphine (IRMS) for Breakthrough Cancer Pain (BTP).**
   Meeting: 2000 ASCO Annual Meeting Abstract No: 2356
   First Author: John Farrar

5. **Improved Quality of Life During Clonidine Treatment for Tamoxifen-Induced Hot Flashes: A URCC CCOp Study.**
   Meeting: 2000 ASCO Annual Meeting Abstract No: 2357
   First Author: K. Pandya

6. **Dexamethasone (DEX) Alone or Combined with Ondansetron (OND) in the Prevention of Delayed Emesis Induced by Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC).**
   Meeting: 2000 ASCO Annual Meeting Abstract No: 2358
   First Author: F Roila

7. **Women Experience Greater Toxicity with 5FU-Based Chemotherapy (CTX) for Colorectal Cancer (CC): A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) Meta-Analysis.**
   Meeting: 2000 ASCO Annual Meeting Abstract No: 2359
   First Author: Jeff Sloan

8. **SAKK 90/95: A Randomized Double-Blind Trial to Compare the Clinical Efficacy of Granisetron to Metoclopramide, Both Combined to Dexamethasone in the Prophylaxis of Chemotherapy Induced Delayed Emesis.**
   Meeting: 2000 ASCO Annual Meeting Abstract No: 2360
   First Author: Matti Aapro

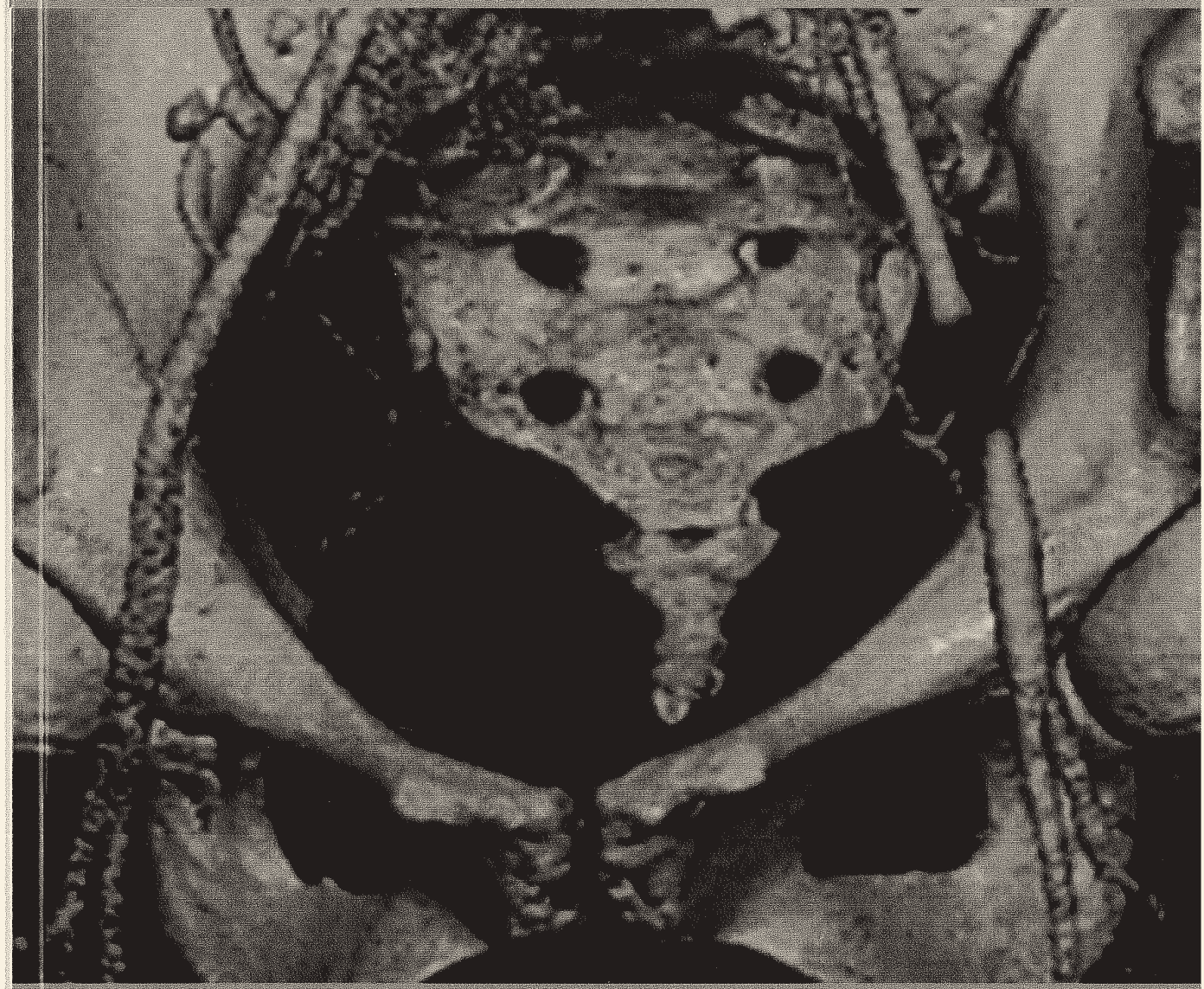
47. Kocáková, I. Současné a budoucí postavení irinotekanu v léčbě koloretálního karcinomu. The Lancet oncology (české vyd.), 2005, roč. 4, č. 2, s. 154-155. 2006

ELSEVIER

THE LANCET Oncology

ročník 4 / číslo 2 / květen 2005

ČESKÉ VYDÁNÍ



Zaostřeno na nové postupy

Léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu
Strana 96

Review

Radioterapie: čeho lze dosáhnout technickým zdokonalením ozařovacích metod
Strana 119

Kasuistiky

Terapie dendritickými buňkami po nemyeloablativní transplantaci kmenových buněk pro renální karcinom
Strana 147

Současná a budoucí úloha irinotekanu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Karcinom tračníku a konečníku představuje v České republice, vzhledem ke své vysoké incidenci i mortalitě, závažný celospolečenský problém. I přes pokroky ve screeningu umožňujícím časný záchyt onemocnění a v rozvoji molekulárních vyšetřovacích metod ke stanovení prognostických a predikčních faktorů, které přispívají k selekci pacientů profitujících z podání adjuvantní chemoterapie, umírá ročně na metastatické onemocnění více než 5 000 osob.

V léčbě metastatického kolorektálního karcinomu (CRC) byla do konce 90. let minulého století jedinou dostupnou alternativou chemoterapie 5-fluorouracilem (5-FU) v bolusovém nebo kontinuálním podání v kombinaci s kyselinou listovou (FA). V průběhu několika posledních let vedl nepřetržitý proces vývoje k identifikaci nových cytotoxických látek. V současnosti tak máme k dispozici irinotekan, raltitrexed, oxaliplatinu a kapecitabin. Mechanismus jejich antiproliferačního účinku je značně různorodý jak z hlediska farmakologického, tak z hlediska jejich zásahu do buněčné kinetiky. Podávají se v monoterapii nebo v kombinovaných schématech.

Irinotekan (CPT-11), inhibitor topoisomerázy I, byl syntetizován v roce 1984 v laboratoři Yakult Honsha v Japonsku. Ve druhé linii léčby pokročilého CRC prokázal irinotekan jako první látka reprodukovatelnou aktivitu po selhání léčby 5-FU, a to ve dvou randomizovaných studiích III. fáze,[1,2] v první z nich při porovnání s nejlepší podpůrnou léčbou[1] a ve druhé při porovnání s nejúčinnějším infuzním režimem 5-FU.[2] Doporučené dávkování irinotekanu bylo 300–350 mg/m² v třítýdenním intervalu. Irinotekan prokázal výhodu v intencích délky přežití[1,2] a zlepšení kvality života.[1] Tyto výsledky vedly k ověření jeho účinnosti jako látky užité v první linii chemoterapie.

Studie[3] III. fáze porovnávající účinnost kombinovaného režimu irinotekan + infuzní léčba 5-FU/FA (De Gramontův režim nebo režim AIO) s infuzním režimem 5-FU/FA samotným byla první studií, v níž se podařilo prokázat vyšší účinnost kombinovaného režimu, a to při hodnocení jak léčebné odpovědi (49 % proti 31 %; $p < 0,001$), tak i délky přežití (medián 17,4 proti 14,1; $p = 0,031$).

Při léčbě irinotekanem v kombinaci byla významně prodloužena doba do snížení stavu výkonnosti (performance status) ($p = 0,046$). Nebyla pozorována žádná kumulativní toxicita a projevy toxicity byly předvídatelné, reverzibilní a zvládnutelné. Celkový přínos podávání irinotekanu tak představoval silný argument pro jeho použití v kombinaci v první linii léčby metastatického CRC.

Tournigand a spol. publikovali studii III. fáze GERCOR,[4] která byla uspořádána tak, aby určila nejlepší sekvenci kombinovaných režimů FOLFIRI a FOLFOX6. Proto byl primárním cílem studie „druhý PFS" (čas od randomizace do progrese [progression-free survival] po druhé linii chemoterapie). Sekundárními cíli studie byly PFS, celkové přežití (OS – overall survival), léčebná odpověď (RR – response rate) a bezpečnost. Porovnáván byl režim FOLFIRI v první linii léčby metastatického CRC následovaný v případě zaznamenané progrese onemocnění kombinací FOLFOX6 (**větev A: FOLFIRI–FOLFOX6**) proti režimu FOLFOX6 se sekvenčním podáním režimu FOLFIRI ve druhé linii (**větev B: FOLFOX6–FOLFIRI**). Terapeutický režim FOLFIRI byl následující: irinotekan 180 mg/m² v infuzi první den, leukovorin 200 mg/m² první den, následně bolus 5-FU 400 mg/m² a 46hodinová infuze 5-FU v dávce 2,4–3 g/m² ve dvoutýdenním intervalu. Režim FOLFOX6 se skládal z podání oxaliplatiny v dávce 100 mg/m² první den a stejného režimu FU/FA, opět v dvoutýdenním intervalu.

Při režimu FOLFIRI v první linii byla léčebná odpověď (RR) zaznamenána v 56 % a medián přežití bez progrese onemocnění (PFS) činil 8,5 měsíců, zatímco při režimu FOLFOX6 byly zaznamenány hodnoty RR 54 % a PFS 8,0 měsíců. Ve druhé linii léčby byl ve větvi A RR 15 % a druhý PFS 14,2 měsíce a ve větvi B RR 4 % a druhý PFS 10,9 měsíce. Medián celkového

Inzerce Pfizer Oncology

Tabulka. Studie GERCOR – výsledky[4]

	FOLFIRI–FOLFOX6	FOLFOX6–FOLFIRI	Hodnota *p*
PFS první linie (měs.)	8,5	8,0	0,26
PFS druhé linie (měs.)	4,2	2,5	0,003
„Druhý PFS" (měs.)	14,2	10,9	0,64
OS (měs.)	21,5	20,6	0,99
RR první linie	56,0 %	54,0 %	NS
RR druhé linie	15,0 %	4,0 %	0,05

PFS – přežití bez progrese (progression-free survival); OS – celkové přežití (overall survival); RR – léčebná odpověď (response rate); NS – nespecifikováno

přežití (OS) byl ve větvi A 21,5 měsíce, zatímco ve větvi B činil 20,6 měsíce (tabulka). Při hodnocení toxicity léčby autoři konstatují rozdílný profil toxicity u obou režimů a uvádějí o tři měsíce delší přežití bez progrese onemocnění u sekvence FOLFIRI–FOLFOX6.

Způsob nejlepšího použití irinotekanu v léčbě pokročilého CRC pomohly objasnit výsledky proběhlých klinických studií. Celkově lze shrnout, že irinotekan v kombinaci s 5-FU/FA zajišťuje v první linii chemoterapie pokročilého CRC v porovnání s infuzním režimem 5-FU/FA samotným signifikantní přínos ve smyslu zvýšení podílu léčebné odpovědi a prodloužení celkového přežití nemocných.

Ačkoli procento léčebné odpovědi v první linii léčby pokročilého CRC pomocí režimu FOLFIRI je srovnatelné s režimem FOLFOX6, profil bezpečnosti kombinace FOLFIRI zůstává dobře ovlivnitelný a prostý kumulativní toxicity a umožňuje podat u vyššího počtu nemocných po režimu FOLFIRI sekvenční režim FOLFOX6. Tyto údaje tedy hovoří pro sekvenční podání režimu FOLFIRI následovaného režimem FOLFOX6.

Zlepšení léčebných výsledků u pacientů s metastatickým CRC představuje zavedení další léčebné alternativy – monoklonálních protilátek. Nejdále pokročily klinické studie s cetuximabem, inhibitorem tyrosinkinázy receptoru pro epiteliální růstový faktor (EGFR – epithelial growth factor receptor). Randomizovaná klinická studie BOND[5] prokázala u 218 nemocných, u nichž onemocnění progredovalo při léčbě nebo do tří měsíců po chemoterapii s irinotekanem, opět 23 % léčebných odpovědí při kombinaci irinotekanu s cetuximabem. Klinický přínos – zvládnutí onemocnění (CR [complete response] + PR [partial response] + SD [stable disease]) – byl zaznamenán u 55,5 % léčených, medián doby do progrese (TTP) dosáhl 4,1 měsíce.

U metastatického kolorektálního karcinomu představují prodloužená doba přežití bez progrese onemocnění a doba do progrese onemocnění velmi reprezentativní faktory vzhledem k tomu, že odrážejí vliv na růst nádoru a následně i vývoj příznaků onemocnění.

Z předchozího sdělení vyplývá, že irinotekan má své pevné místo v první i druhé linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu a jako perspektivní se jeví i kombinace irinotekanu s monoklonální protilátkou.

Literatura

1 Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care vs supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; **352**: 1413–18.

2 Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; **352**: 1407.

3 Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; **355**: 1041–47.

4 Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 229–37.

5 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**: 337–45.

MUDr. Ilona Kocáková

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav, Brno

CAM-2005.02.06

48. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., Gálová, M., Kovářová, M., Lakomý, R., Čaňková, L., Zvaríková, M. Irinotekan/cisplatina jako chemoterapie II. linie v léčbě metastatického adenokarcinomu žaludku a gastroezofageální junkce: pilotní studie. Klinická onkologie, 2003

klinická onkologie

THE JOURNAL
OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

4
2003
ROČNÍK 16

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST • J. E. PURKYNĚ •

ISSN 0862–495 X

IRINOTEKAN/CISPLATINA JAKO CHEMOTERAPIE II.LINIE V LÉČBĚ METASTATICKÉHO ADENOKARCINOMU ŽALUDKU A GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE – PILOTNÍ STUDIE

IRINOTECAN/CISPLATIN IN THE SECOND LINE CHEMOTHERAPY OF METASTATIC GASTRIC AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA – PILOT STUDY

KOCÁKOVÁ I., ŠPELDA S., KOCÁK I., GÁLOVÁ M., VETCHÁ H., KOVÁŘOVÁ M., LAKOMÝ R., ČAŇKOVÁ L., ZVARÍKOVÁ M.

KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MOU, BRNO

Souhrn: Dosud nelze stanovit jednoznačný standard chemoterapie pokročilého karcinomu žaludku. Na základě synergismu mezi irinotekanem a cisplatinou byla navržena chemoterapie 2. linie. Režim se skládal z cisplatiny 80 mg/m^2, D1 a irinotekanu 200 mg/m^2 D2, v intervalu 21 dnů. Indikační kritéria byla následující: histologicky verifikovaný pokročilý adenokarcinom žaludku nebo gastroezofageální junkce, předcházející podání 1. linie chemoterapie, PS 0-2, přiměřené hematologické a biochemické parametry, žádná známá kontraindikace k podání cisplatiny. 13 pacientů, 8 mužů, 5 žen, medián věku 49 let (27-58), bylo předléčeno chemoterapií skládající se z etoposidu, leukovorinu a 5-fluorouracilu. Průměrný počet podaných cyklů irinotekan/cisplatina byl 3 (1-7). Z 12 hodnotitelných pacientů bylo u 1 pacienta dosaženo kompletní remise onemocnění, u 4 pacientů parciální remise, stabilizace onemocnění u 6 pacientů a progrese onemocnění u 1 pacienta. Čas do progrese onemocnění byl vyhodnocen u 7 pacientů, medián 4,5 měsíců (2-7,5). Pacient s dosaženou kompletní remisí žije 17 měsíců bez známek rekurence. Toxicita byla přijatelná. Neutropenie G3/4 byla zaznamenána u 6 pacientů, jedenkrát s epizodou febrilní neutropenie. Gastrointestinální nežádoucí účinky byly mírné. Nebylo zaznamenáno úmrtí v souvislosti s léčbou. Chemoterapeutický režim se jeví efektivním s mírnými nežádoucími účinky.

Klíčová slova: adenokarcinom žaludku, metastatické onemocnění, paliativní chemoterapie, irinotekan, cisplatina

Summary: There is no standard for the chemotherapy of advanced gastric cancer. Due to supposed synergism between irinotecan and cisplatin the regimen for 2nd line treatment was designed: cisplatin 80 mg/m^2, D1, irinotecan 200 mg/m^2 D2 every 21 days. The indication criteria were as follows: histologically verified gastric cancer or the cancer of gastroesophageal junction, one prior chemotherapeutic regimen, PS 0-2, adequate hematological and biochemical parameters, no other contraindication for cisplatin. 13 patients, 8 males, 5 females, a mean age 49 years (27- 58), all pretreated with chemotherapy consisted of etoposide, leucovorine, 5-fluorouracil. Median number of cycles was 3 (1-7). 12 patients were evaluable for the response and adverse effects. CR was reached in 1 patient, PR in 4, SD in 6 and PD during therapy occurred in 1 patient. Time to progression has been evaluated in 7 patients who had progressed so far. The median is 4,5 months (2-7,5). One patient with complete response has been living 17 months so far with no signs of reccurence. Neutropenia G 3/4 developed in 6 patients with 1 episode of febrile neutropenia. Gastrointestinal adverse effects were mild. There was no death related to therapy. Chemotherapy appears to be effective with mild toxicity.

Key words: gastric adenocarcinoma, metastatic disease, palliative chemotherapy, irinotecan, cisplatin

ÚVOD

Karcinom žaludku má v České republice podle statistických údajů stoupající prevalenci. Počet nemocných na l00 000 obyvatel činil k 31.12. 1989 34,2 mužů a 26,0 žen, k 31.12. 1996 41,2 mužů (nárůst o 20,5%) a 34,0 žen (nárůst o 30,8%). Incidence karcinomu žaludku byla v r. 1997 u mužů 7,5 a u žen 1,5/100 000 obyvatel (1).V 95% případů se jedná histologicky o adenokarcinomy. Prognóza tohoto maligního onemocnění je špatná (pětileté přežití 5-15%). Důvodem je jednak nárůst incidence proximálně lokalizovaných nádorů agresivnější povahy, jednak vysoký podíl onemocnění diagnostikovaných až v pokročilém stádiu. Jedinou léčbou s kurativním cílem je chirurgická resekce, tj.široká resekce primárního nádoru s resekčními okraji ≥5 cm (R0). Až u 80% nemocných po provedené „kurativní gastrektomii" je následně zjištěn lokální či regionální relaps nebo vzdálená diseminace. Přibližně 50% pacientů má metastatické onemocnění již v době stanovení diagnózy (2). Čtyři randomizované studie prokázaly efekt paliativní chemoterapie (zlepšení kvality života, prodloužení přežití) ve srovnání jen s podpůrnou léčbou (3-6). Medián přežití neléčených pacientů s metastatickým karcinomem žaludku je 3 měsíce, u pacientů léčených paliativní systémovou chemoterapií se prodlužuje na 6-9 měsíců.

Protinádorovou aktivitu prokázal 5 fluorouracil (5-FU), mitomycin (7), etoposid (8) a cisplatina (9). North Central Cancer Therapy Group (NCCTG) srovnávala účinnost kombinovaného režimu FAM (5-FU/doxorubicin/mitomycin) s režimem 5-FU a doxorubicin versus monoterapie 5-FU. Ačkoliv procento léčebných odpovědí při užití monoterapie bylo nižší než při kombinované léčbě, polychemoterapie zásadním způsobem nezlepšovala přežití pacientů (10). Navzdory počtu proběhlých randomizovaných klinických studií srovnávajících režim FAM s FAMTX (5-FU/doxorubicin/methotrexat), FAMTX s ECF (epirubicin/cisplatina/5-FU) a FAMTX versus ELF (etoposid/leukovorin/5-FU) nebo 5-FU/cisplatina nelze stanovit jednoznačný standard chemoterapie pokročilého karcinomu žaludku (11-13).

Přehled nejčastěji užívaných cytostatik a kombinovaných režimů jako chemoterapie 1. linie je uveden v tabulce č.1 a 2 (14). V praxi k nejvíce užívaným cytostatikům patří 5-fluorouracil (5-FU) a cisplatina (cDDP). Synergním účinkem těchto dvou látek je dosahováno >40% léčebných odpovědí (15,16). Pro-

tinádorovou aktivitu prokázala i řada nových cytostatik, zejména taxany, irinotekan a UFT (kombinace uracilu a tegafuru). Irinotekan (CPT-11), inhibitor topoizomerázy I, je konvertován karboxylesterázou na aktivní metabolit SN-38. V preklinických studiích prokázal protinádorovou aktivitu u širokého spektra solidních nádorů, zejména to jsou bronchogenní nádory, karcinomy kolorekta, žaludku, jícnu, pankreatu a ovaria (17,18). U pacientů s karcinomem žaludku nepředléčených chemoterapií prokázal v monoterapii 20% léčebných odpovědí a 15% odpovědí ve 2. linii (19).

Tabulka č. 1: Monoterapie v léčbě metastatického adenokarcinomu žaludku (De Vita, Hellman, Rosenberg. Principles & Practise Of Oncology 6th edition2001).

Monoterapie	Počet vyhodnotitelných pacientů	Léčebné odpovědi %
UFT	188	28
Irinotekan	66	23
Docetaxel	123	21
5-fluorouracil	416	21
Cisplatina	139	19
Paklitaxel	98	17
Metotrexat	28	11
Karboplatina	41	5

Tabulka č. 2: Kombinovaná chemoterapie v léčbě metastatického adenokarcinomu žaludku (De Vita, Hellman, Rosenberg. Principles & Practise of Oncology 6th edition 2001).

Kombinovaná chemoterapie	Počet vyhodnotitelných pacientů	Léčebné odpovědi %	Medián přežití (měsíce)
VP16-DOX-DDP (EAP)	173	53	6-9
5FU-VP16-LV (ELF)	51	53	11
5FU-DOX-MTX (FAMTX)	364	41	3,5-10,5
5FU-DOX-cDDP (FAP)	234	34	6-13
5FU-DOX-MMC (FAM)	456	30	6-9
VP16-cDDP	69	18	4,5
FAM-BCNU	41	12	6

Zkratky: VP16 = Etoposid, DOX = Doxorubicin, cDDP = Cisplatina, 5FU = 5-fluorouracil, MTX = Metotrexat, MMC = Mitomycin, BCNU = Carmustin

Cisplatina, alkylační látka, tradičně užívaná v léčbě nádorů horního gastrointestinálního traktu prokázala in vitro v kombinaci s irinotekanem synergistickou aktivitu, zejména je-li aplikována před irinotekanem nebo SN-38 (20,21). Přesný mechanismus tohoto synergistického efektu nebyl vysvětlen. Masumoto a Fukuda v experimentálních preklinických modelech prokázali, že tento efekt je nejmarkantnější, je-li SN-38 podáno za 1-2 dny po cisplatině (22,23). Klinické studie fáze I a II kombinace irinotekanu a cisplatiny prokázaly protinádorovou aktivitu jako chemoterapie 1. a 2. linie v léčbě karcinomu žaludku (19,24-30).

CÍL PRÁCE A METODIKA

Vyhodnocení efektivity (objektivní odpovědi, RR), času do progrese (TTP), přežití (OS) a toxicity sekvenčního režimu cisplatina, irinotekan v třítýdenním intervalu jako chemoterapie 2.linie u pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkce (GEJ). Do protokolu klinického sledování bylo dosud zařazeno 13 pacientů, kteří splňovali následující vstupní kriteria:

- histologicky verifikovaný adenokarcinom žaludku a gastroezofageální junkce
- klinické stadium IV (minimálně jedna měřitelná léze dle CT nebo rtg vyšetření)
- progrese onemocnění při chemoterapii režimem ELF
- věk 18–65 let
- ECOG performance status: 0–2
- hematologické parametry: neutrofily $>2x10^9/L$, trombocyty $> 100 \times 10^9/L$
- biochemické parametry: bilirubin < 1,5násobek horní hranice normy, transaminasy (AST, ALT) < 2,5násobek horní hranice normy, clearence kreatininu > 60 ml /min.
- nepřítomnost aktivní infekce
- nepřítomnost městnavé srdeční slabosti, nestabilní anginy pectoris, infarktu myokardu v posledním roce, nekontrolovatelné hypertenze, závažné arytmie
- vyloučení rizika obstrukčního ileu
- předpoklad přežití minimálně 3 měsíce
- předpoklad spolupráce pacienta
- podpis informovaného souhlasu

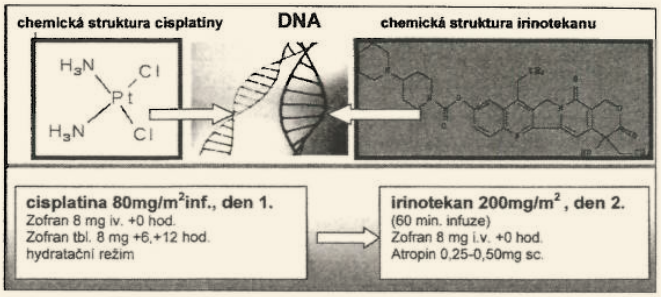
Léčba, hodnocení toxicity a odpovědi na léčbu

Do léčebného protokolu bylo dosud zařazeno 13 pacientů. Z prezentovaného souboru byla u 11 pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkce zaznamenána progrese onemocnění v průběhu 1. linie chemoterapie kombinací ELF (etoposid 120 mg/m^2 iv., leukovorin 300 mg/m^2

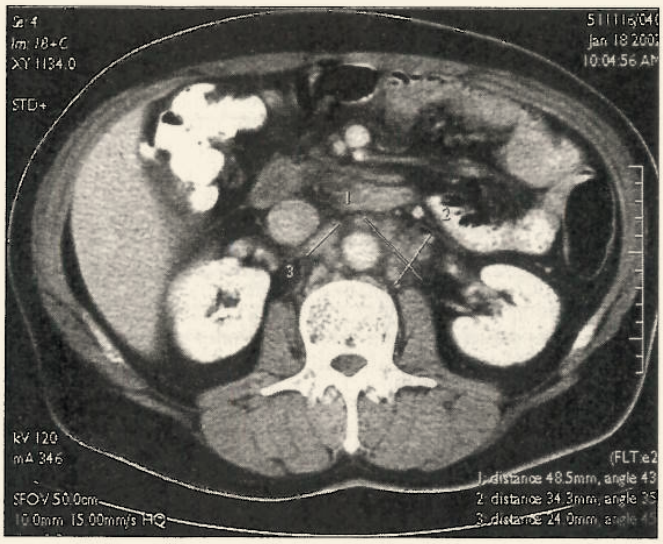
Tabulka č. 3: Přehled publikovaných studií fáze I,II kombinace irinotekan/cisplatina v léčbě metastatického karcinomu žaludku a jícnu.

studie fáze I,II	N pac	terapeutický režim	RR	TTP	medián přežití	neutropenie G3, 4	průjem G3, 4
Shirao (ref. 25)	24	CPT-11:70 mg/m^2 den 1, 8 cDDP:80 mg/m^2 den 1 int. 4 týdny	42%	neudán	287 dnů	G3: 44%	G3: 11%
Boku (ref. 26)	44	CPT-11:70 mg/m2 den 1, 8 cDDP:80mg/m^2 den 1 int. 4 týdny	48%	118 dnů (41-253)	309 dnů	G4: 22%	G3,4:7%
Ilson (ref. 27)	35	CPT-11:55-65 mg/m^2 den 1, 8, 15, 22 cDDP:30mg/m^2 den 1, 8, 15, 22 int. 6 týdnů	57%	neudán	14,6 měsíců	G3,4: 46%	G3: 11%
Ilson (ref.28)	18	CPT-11:55-65 mg/m^2 den 1, 8, 15, 22 cDDP:30mg/m^2 den 1, 8, 15, 22 int. 6 týdnů	33%	neudán	neudán	G3,4: 33%	neudán
Ajani (ref.29)	38	CPT-11:65 mg/m^2 den 1, 8, 15, 22 cDDP:30mg/m^2 den 1, 8, 15, 22 int. 6 týdnů	58%	24 týdnů	9 měsíců (1-23)	G3,4: 45%	G3,4: 42%

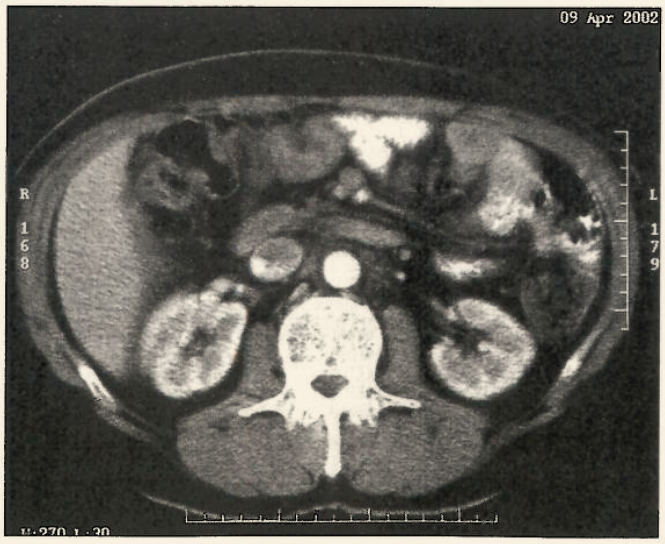
Obrázek č.1: terapeutické schéma kombinace cisplatina/irinotekan.



Obrázek č. 2: CT břicha, RP před zahájením léčby. Stav po resekci žaludku, v retroperitoneu patologické uzliny velikosti do 24 mm, splývající až na pakety, metastatický rozsev na omentu.
Nádorové markery: CEA: 16,8 ug/l (referenční meze do 4.6), CA 19–9: 15 686 kU/l (referenční meze do 37.0).



Obrázek č. 3: CT břicha, RP po skončení léčby. Nezvětšená homogenní játra bez ložiskových změn, densitně v normě. Slezina, nadledviny, ledviny, pankreas beze změn v CT obraze. Velikostní regrese uzlin retropenitronea ad normam, bez průkazu infiltrace omenta nebo peritonea.
Nádorové markery: CEA: 1,3 ug/l, CA 19–9: 17 kU/l.



iv, 5-fluorouracil 500 mg/m² iv, vše den 1.-3., interval 3-4 týdny dle hematologické toxicity). Medián podaných cyklů byl 3 (2-6). U dvou pacientů došlo k progresi základního onemocnění po chemoterapii 5-fluorouracil, doxorubicin, mitomycin a karboplatina podané mimoústavně.
Chemoterapeutický režim cisplatina/irinotekan byl podáván podle následujícího schématu: cisplatina 80 mg/m² den 1. s hydratací a podáním setronů, irinotekan v dávce 200 mg/m² den 2. s profylaktickým podáním atropinu, interval mezi cykly 3 týdny (obr.č.1). Před zařazením a v průběhu studie byly monitorovány základní hematologické a biochemické parametry, terapeutická odpověď byla hodnocena po 2-3 seriích chemoterapie dle nádorových markerů, CT a rtg vyšetření. (tab.č. 4). Toxicita byla hodnocena podle stupnice National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. V případě hematologické toxicity druhého stupně a vyšší byl další cyklus chemoterapie odložen o týden do úplné restituce krevního obrazu, v případě opakované hematologické toxicity následovala redukce dávky irinotekanu o 25%.

Výsledky

V období od července 2001 do března 2003 bylo léčeno v rámci protokolu 13 pacientů, 8 mužů a 5 žen, medián věku 49 let (věkové rozmezí 27-58 let). Prezentovaný soubor představuje prognosticky velmi nepříznivou skupinu pacientů s progresí onemocnění v průběhu 1. linie paliativní chemoterapie. Se značnou agresivitou onemocnění koreluje i dominující histologický typ nízce diferencovaného hlenotvorného karcinomu (10 pacientů) a masivní rozsah metastatické postižení (medián počtu metastatických lokalit 3, rozmezí 2-5, tab. č. 5). Stran terapeutické účinnosti a toxicity je hodnotitelných 12 pacientů, celkově bylo podáno 46 cyklů chemoterapie cisplatina/irinotekan, medián 3 (rozmezí 2-7).

Vyhodnocení efektivity režimu:

Dle zobrazovacích metod a dynamiky nádorových markerů jsme zaznamenali v jednom případě kompletní remisi onemocnění (CR). U čtyř pacientů bylo dosaženo parciální remise onemocnění (PR), stabilizace onemocnění (SD) byla konstatována u dalších šesti pacientů, v jednom případě byla zaznamenána progrese onemocnění. Celkově tak bylo dosaženo 42% léčebných odpovědí (tab. č. 6). Pacient s dosaženou CR je 17 měsíců od zahájení léčby, dosud bez známek relapsu onemocnění, s trvající normalizací nádorových markerů. U 3 pacientů s dosaženou stabilizací onemocnění dle CT vyšetření byla laboratorně zaznamenána v jednom případě normalizace, v druhém případě 50% pokles nádorových markerů, v jednom případě došlo k výrazné regresi ascitu. Čas do progrese onemocnění (TTP) lze dosud hodnotit u 7 pacientů, medián je 4,5 měsíce (rozmezí 2-7,5).

Vyhodnocení toxicity režimu:

V průběhu léčby nebyla u žádného pacienta zaznamenána v souvislosti s podávaným režimem život ohrožující toxicita nebo zhoršení PS. Předcházející paliativní chemoterapie režimem ELF byla provázena u všech pacientů totální alopecií. Nejčastějšími nežádoucími účinky chemoterapie irinotekan/cisplatina byla hematologická toxicita. Leukopenie 3. a 4. stupně se vyskytla u 6 z 12 hodnotitelných paci-

Tabulka č. 4: Přehled vyšetření před zahájením a v průběhu léčby režimem Irinotekan/cisplatina.

	vyšetření před zahájením chemoterapie	vyšetření před každým cyklem chemoterapie	vyšetření po každých 3 cyklech chemoterapie
anamnéza	X		
TNM klasifikace, histologie	X		
fyzikální vyšetření	X	X	X
performance status	X	X	X
symptomy	X	X	X
váha, povrch těla	X	X	X
hematologie (KO, diff, INR, aPTT)	X + KO, Diff. týdně	X	X
biochemie (ionty, JT, albumin, celk. bílkovina, clearence kreat.)	X	X	X
Tu markery (CEA, Ca 19-9, CA 125*)	X	X	X
EKG	X		je-li indikováno
Rtg plic	X		X
CT břicha ± pánve	X		X
RIN	X	X	X
další metody, pokud indikováno	X		
hodnocení léze	X		X
hodnocení toxicity	X	X	X

* provádíme při podezření či průkazu peritoneální diseminace

Tabulka č. 5: Charakteristika souboru pacientů léčených režimem irinotekan/cisplatina.

Pacient č.	Věk	Pohlaví	Lokalizace TU	Histologie	Počet cyklů ELF	Orgánové postižení	Počet cyklů iri/cDDP	Léčebná odpověď
1	51	M	G	nízce dif.	3	T, OM, LU	7	CR
2	39	Ž	G	nízce dif.	3	T, J, PER	3	SD
3	46	Ž	G	nízce dif.	3	T, PER, A, O	2	SD
4	52	M	GEJ	nízce dif.	3	T, J, LU	6	PR
5	58	M	G	nízce dif.	6	T, LU, S	3	PD
6	27	Ž	G	difuzní	2	P, LU, VLU	2	SD
7	67	M	G	nízce dif.	3	T, LU, P	2	SD
8	39	M	G	dif.scirhot	x	T, J, LU, A	3	SD
9	56	Ž	G	nízce dif.	3	T, LU, PER, O	6	PR
10	35	M	GEJ	kribriformní	2	T, LU, VLU	5	PR
11	49	M	GEJ	nízce dif.	3	T., J	1	NE
12	27	Ž	G	nízce dif.	xx	T, OM, O, A, LU	3, léčba pokračuje	PR
13	57	M	G	nízce dif	3	T, OM, LU	3	SD

zkratky: M: muž, Ž: žena, G: žaludek, GEJ: gastroezofageální junkce,T:primární tumor, LU: regionální lymfatické uzliny, VLU: vzdálené lymfatické uzliny, P: plíce, J: játra, O: ovarium, A: ascites, OM: omentum, S: skelet, PER: peritoneum, CR: kompletní remise, PR: parciální remise, SD: stabilizace onemocnění, PD: progrese onemocnění, NE: nehodnoceno
X: předchozí chemoterapie: 5-fluorouracil, doxorubicin, mitomycin a karboplatina
XX: předchozí chemoterapie: intraperitoneální aplikace karboplatiny

Tabulka č. 6: Efektivita a toxicita režimu irinotekan/cisplatina, hodnoceno u 12 pacientů.

Charakteristika souboru		Performance status (ECOG)	Léčebná odpověď:	Toxicita	
				hematologická	nehematologická
počet pacientů	13	PS 0: 4	CR: 1	anemie G1: 1 G2: 2 G3: 0 G4: 0	nefrotoxicita: G1: 2 G2: 1 G3: 0 G4: 0
věkové rozmezí	27-58 let		PR: 4		
medián věku:	49 let	PS 1: 7	SD: 6	trombocytopenie: G1: 3 G2: 0 G3: 0 G4: 0	nauzea/vomitu G1: 2 G2: 4 G3: 0 G4: 0
počet MTS lokalit	2/1 3/8 4/3 5/1	PS 2: 2	PD: 1	neutropenie: G1: 1 G2: 2 G3: 4 G4: 2	průjem G1: 1 G2: 3 G3: 0 G4: 0
počet pacientů			NE: 1		

entů, v jednom případě šlo o febrilní neutropenii. U 6 pacientů (50%) byla podána 100% plánovaná dávka chemoterapie, z důvodu hematologické toxicity byla u 5 pacientů redukována dávka irinotekanu o 25%, pouze u 1 pacienta byla pro laboratorní (klinicky nevýznamné) zhoršení renálních funkcí provedena redukce dávky cisplatiny o 25%. V souvislosti s léčebným režimem se nevyskytla gastrointestinální toxicita 3. a 4. stupně. Podrobnější rozbor toxicity uvádí tab. č. 6.

Diskuse

Sekvenční, třítýdenní režim cisplatina/irinotekan ve stejném dávkovacím schématu byl poprvé použit v našem ústavu již v září 1998, kdy v dostupné literatuře nebyly žádné zprávy o efektivnosti této kombinace. Režim byl použit jako chemoterapie 2. linie u pacienta s diagnózou nízce diferencovaného adenokarcinomu rekta, klinického stadia IV, intenzivně předléčeného kontinuálním 5-fluorouracilem. Na CT vyšetření bylo před zahájením této léčby patrno metastatické postižení jater a patologické uzliny retrokavální, paaraaortální a interaortokavální, splývající v pakety, způsobující výrazný algický syndrom vyžadující aplikaci opioidů. Po šesti cyklech byla kombinovaná chemoterapie ukončena s efektem kompletní remise, normalizace nádorových markerů, vymizení algického syndromu a vzestupem hmotnosti o 8kg. Nebyla zaznamenána hematologická ani jiná toxicita. Teprve v únoru 2002 se objevuje článek japonských autorů hodnotící kombinaci týdenní aplikace irinotekanu (60 mg/m^2) a nízké dávky cisplatiny (6 mg/m^2) u 11 pacientů s kolorektálním karcinomem refrakterním na podání 5-fluorouracilu. Touto kombinací bylo dosaženo 36% léčebných odpovědí (31).

Na našem pracovišti používáme u pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkce v 1. linii nejčastěji chemoterapeutický režim ELF pro jeho relativně dobrou snášenlivost a možnost ambulantní aplikace, nebo cirkadiánně modulovaný režim s 5-fluorouracilem a cisplatinou (32,33).

Chemoterapie 2.linie v léčbě tohoto onemocnění není dosud definována. Protinádorová účinnost, prokazatelný synergismus, nezkřížená rezistence, rozdílný mechanismus účinku a rozdílné spektrum nežádoucích účinků irinotekanu a cisplatiny vytváří slibné předpoklady pro užití těchto cytostatik v léčbě metastatického adenokarcinomu žaludku.

V tabulce č.3 uvádíme efektivitu a toxicitu v literatuře publikovaných studií fáze I,II kombinace irinotekan/cisplatina v léčbě metastatického nebo lokálně pokročilého adenokarcinomu žaludku nebo GEJ. Ve většině případů se jednalo o chemoterapii 1.linie. V literatuře však dosud nebyla publikována tato kombinace v třítýdenním a sekvenčním podání. V našem ačkoliv početně nevelkém souboru šlo u všech pacientů o chemoterapii 2. linie, přičemž 11 z 13 pacientů bylo předléčeno režimem ELF. U všech pacientů byla konstatována progrese onemocnění v průběhu chemoterapie 1. linie. Na značnou agresivitu onemocnění a chemorezistenci ukazuje vedle nepříznivého histologického typu nádoru (v drtivé většině případů nízce diferencovaný adenokarcinom) i skutečnost, že u dvou pacientů došlo k progresi onemocnění již po 2 seriích chemoterapie režimem ELF, u 8 pacientů po 3 cyklech. Pouze u 1 pacienta byla zaznamenána po 3 seriích chemoterapie dle zobrazovacích metod a nádorových markerů stabilizace onemocnění, po 6. serii však konstatována PD. Nezanedbatelnou skutečností je i fakt, že na rozdíl od výše prezentovaných studií, kdy měli pacienti jedno nebo maximálně dvě orgánová postižení, se pohyboval počet metastatických lokalit v našem souboru v rozmezí 2-5, medián 3. Přes všechny tyto nepříznivé parametry prokázal režim irinotekan/cisplatina vysoké procento léčebných odpovědí (RR:42%). Na poměrně vysoké hematologické toxicitě režimu se nejspíše velkou měrou podílí i kontinuální léčba pacientů, kdy interval mezi skočenou chemoterapií 1. linie a zahájením chemoterapie 2. linie se pohyboval jen mezi 3-5 týdny a kdy byla zaznamenána i častá myelotoxicita s nutností dávkové redukce nebo prodloužení intervalu mezi jednotlivými cykly ELF (neutropenie G2: 4 pacienti, neutropenie G3: 4 pacienti). Cisplatina vykazuje in vitro synergismus v kombinaci s irinotekanem, zejména je-li podána 24-48 hodin před aplikací irinotekanu. Tento synergismus sice nebyl jednoznačně vysvětlen, ale lze předpokládat následující mechanismy:

1. Protinádorový efekt cisplatiny je komplexní, kdy se předpokládá víceúrovňové působení. Vznikají aberantní vazby mezi řetězci DNA (intrastrand a interstrand cross links). Alkylací quaninových a adeninových bazí dochází k chybnému párování a změně struktury DNA, depurinace vede ke zlomům DNA. Existují důkazy o ovlivnění signálních buněčných drah kontrolujících růst, diferenciaci a stresovou odpověď buněk. Dochází ke zvýšené kumulaci buněk v G2 fázi buněčného cyklu. Nádorové buňky vystavené působení cisplatiny vykazují morfologické a biochemické známky apoptotické smrti.
2. Irinotekan působí specificky v G2 fázi buněčného cyklu a pravděpodobně brání reparačním pochodům cisplatinou indukovaného postižení DNA.

Závěr

Kombinovaná chemoterapie cisplatina/irinotekan vykázala u předléčených nemocných s generalizovaným karcinomem žaludku dobrou efektivitu bez výskytu závažné nebo život ohrožující toxicity. Režim považujeme za vhodnou paliativní chemoterapii.

Literatura

1. Edvard Geryk, Věra Kolcová, Vladimír Žáček: Trendy počtů onkologicky nemocných v České republice
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al: Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 52(1):23-47, 2002.
3. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. Cancer 72:37-41, 1993.
4. Pyrhonen S, Kuitunen T, Kouri M: A randomized, phase III trial comparing fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) with best supportive care in non-resectable gastric cancer (abstract). Ann Oncol 3(suppl):12, 1992.
5. Glimelius B, Hoffmann K, Haglund U, et al: Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 5:189-190, 1994.
6. Scheithauer W, Komek G, Zeh B, et al: Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer. A randomized trial (abstract). Second International Conference on Biology, Prevention, and Treatment of GI Malignancy, p 68. Koln, Germany, 1995.
7. Comis R, Carter SK: Integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumors. Cancer Treat Rev 1:221-238, 1974.
8. Kelsen DP, Magill G, Cheng E, et al: Phase II trial of etoposide (VP-16) in the treatment of upper gastrointestinal malignancies (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1:96, 1982.
9. Lacave A, Izarzugaza I, Aparicio L, et al: Phase II clinical trial of cis-dichlorodiammineplatinum in gastric cancer. Am J Clin Oncol 6:35-38, 1983.
10. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al: A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma: Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. JAMA 253:2061-2067, 1985.
11. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al: Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin—a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the Gastrointestinal Tract Cooperative Group. J Clin Oncol 9:827-831, 1991.
12. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 15:261-267, 1997.
13. Wilke H, Wils J, Rougier P, et al: Preliminary analysis of a randomized phase III trial of FAMTX versus ELF versus cisplatin/FU in advanced gastric cancer (GC) (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 14:206, 1995.
14. De Vita, Hellman, Rosenberg. Principles & Practise Of Oncology 6th edition2001

15. Lacave AJ, Baron FJ, Anton LM et al. Combination chemottherapy with cisplatin and 5-fluorouracil 5-day infusion in the therapy of advanced gastric cancer: a phase II trial. Ann Oncol 1991, 2: 751-754.
16. Rouigier P, Ducreux M, Mahjoubi M et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. Eur J Cancer 1994, 30A: 1263-1269.
17. Hsiang YH, Wu HY, Liu LF: Topoisomerases: Novel therapeutic targets in cancer chemotherapy. Biochem Pharmacol 37:1801-1802, 1988.
18. Lavelle F, Bissery MC, Andre S, et al: Preclinical evaluation of CPT-11 and its active metabolite SN-38. Semin Oncol 23:11-20, 1996.
19. Kambe M, Wakui A, Nakao I, et al: A late phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancers (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 12:198, 1996.
20. Masumoto N, Nakano S, Esaki T, et al: Sequence-dependent modulation of anticancer drug activities by 7-ethyl- 10-hydroxycamptothecin in an HST-1 human squamous carcinoma cell line. Anticancer Res 15:405-409, 1995.
21. Kano Y, Suzuki K, Akutsu M, et al: Effects of CPT-11 in combination with other anti-cancer agents in culture. Int J Cancer 50:604-610, 1992.
22. Masumoto N, Nakano S, Esaki T, et al: Inhibition of cis-diamminedichloroplatinum (II)-induced DNA interstrand cross-link removal by 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin in HST-1 human squamous-carcinoma cells. Int J Cancer 62:70-75, 1995.
23. Fukuda M, Nishio K, Kanzawa F, et al: Synergism between cisplatin and topoisomerase-I inhibitors NB-506 and SN-38 in human small cell lung cancer cells. Cancer Res 56:789-793, 1996.
24. Saltz LB, Spriggs D, Schaaf LJ, et al: Phase I clinical and pharmacologic study of weekly cisplatin combined with weekly irinotecan in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 16:3858-3865, 1998.
25. Shirao K, Shimada Y, Kondo H, et al: Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. J Clin Oncol 15:921-927, 1997.
26 Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al: Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. J Clin Oncol 17:319-23, 1999.
27. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al: Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. J Clin Oncol 17:3270-3275, 1999.
28. Ilson D, Enzinger P, Saltz L, et al: Phase II trial of weekly irinotecan + cisplatin in advanced gastric cancer (abstract 994). Proc Am Soc Clin Oncol 18:260a, 1999
29. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, Feig B, Mansfield PF. Irinotecan plus cisplatin in advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma Oncology (Huntingt) 2001 Mar;15 (3 Suppl 5):52-4
30. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, Mansfield PF, Feig BW, Charnsangavej C. Irinotecan/cisplatin in advanced, treated gastric or gastroesophageal junction carcinoma.Oncology (Huntingt) 2002 May; 16(5 Suppl 5):16-8
31. Shinya Shimada, Yasushi Yagi, Kenji Shiomori, et al: Outpatient therapy with irinotecan and low-dose cisplatin for metastatic colorectal cancer resistant to 5-fluorouracil, Oncology reports 9: 783-787, 2002
32. Vyzula, R.: Chronoterapie v onkologii. In: Vorlíček, J., Vyzula, R., Adam, Z. (Eds.): Praktická onkologie – vybrané kapitoly, s 47 - 60, Grada Publishing, 1.vydání, Praha, 2000, 339.
33. Vyzula, R., Tomášek, J., Kiss, I., Tobolíková, V., Marková, J.: Chronoterapie kombinací 5-fluorouracil/cisplatina/leukovorin metastatického karcinomu gastrointestinálního traktu. Sborník abstratků, BOD 2000, Brno, abstr. 73.

kniha

RADIOTHERAPY FOR HEAD AND NECK CANCER – INDICATIONS AND TECHNIQUES, SECOND ED.

ANG, K. K., GARDEN, A. S. (Eds.)
Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002
208 str., 197 obr., ISBN 0-7817-2650-6, cena 120,- USD

Bohatě vypravenou monografii připravili pro druhé vydání (předchozí je z r. 1993) dva specialisté z Andersonova rakovinného centra v Houstonu. Kniha má dvě části, první o šesti kapitolách pojednává o všeobecných principech radioterapie malignit hlavy a krku, druhá s jedenácti kapitolami je věnována specifickým indikacím a technikám radioterapie v této anatomické oblasti.

V uplynulé dekádě bylo zdokonalena řadu metodik, zejména kombinace ozařování s chemoterapií pozměnila dosavadní standardy léčby. Zlepšila se také strategie multidisciplinárního přístupu k problematice. Uvádí se, že technika radioterapie se vyvíjí v Andersonově centru již 50 let. V důsledku zlepšování léčby poklesla mortalita pacientů s věkem pod 65 let. Z léčebných postupů zaznamenala pokrok hyperfrakcionace a urychlená frakcionace ozařování. Kombinací ozařování a chemoterapie se dosáhlo zlepšení přežívání nemocných asi o 10 % oproti samotnému ozařování. Tento způsob léčby má působit na primární tumor a postižené uzliny a eliminovat hematogenní metastázy. Řada dalších modifikovaných nebo nových postupů je ve stadiu klinických zkoušek. Pokud se týká rizikových faktorů, uvádí se, že tabák a alkohol jsou zodpovědné za _ všech nádorů hlavy a krku.

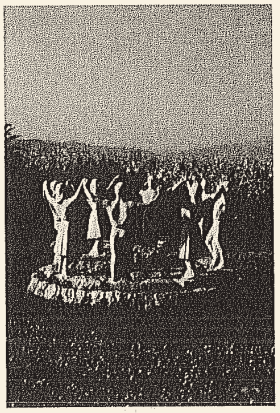
Poskytují se přehledy léčby primární radioterapií, teleterapií zevním svazkem pomocí záření gama 60Co, rentgenovým zářením z lineárního urychlovače o energii 6 – 20 MeV a brachyterapií. Dále jsou probrány praktické návody pro polohování pacienta, imobilizace, markery a stenty k redukci objemu normálních tkání, simulace, plánování léčby pomocí 2D a 3D zobrazení, specifikace dávky a techniky ke zlepšení její distribuce. Podrobněji je pojednáno o brachyterapii, jejích jednotlivých typech, ochraně normálních tkání, dozimetrii a speciálním ošetřování nemocných s implantáty. Jsou diskutovány praktické otázky péče o nemocné před radioterapií a po ní, zejména otázky výživy.

Specifické indikace a techniky ozařování jsou ve druhé části knihy vykládány jednotně – je vytčena strategie léčby, je popisována primární a pooperační radioterapie, uspořádání polí, volba dávky a rozbor údajů o pacientech. Text je doprovázen kvalitními reprodukcemi rentgenových snímků, fotografiemi anatomických úseků se zakreslenými důležitými daty o izodózách, k reprodukovanému obrazu je připojen podrobný popis nemoci a vyložen postup léčby s návodem na vlastní ozařování. Jednotlivé lokalizace nádorů a jejich specifika jsou probrány v kapitolách o ústní dutině, nazofarynxu, larynxu, hypofarynxu, nosní dutině, paranazálních sinusech, slinných žlázách, kůži a krčních metastázách neznámého primárního nádoru.

Již první vydání knihy se ukázalo jako praktické a užitečné pro klinickou praxi. Za kapitolami je uváděna hojná literatura, knihu uzavírá věcný rejstřík. Toto revidované dílo (s téměř dvojnásobným obsahem oproti prvnímu vydání) obohatí příruční knihovny především onkologů a radioterapeutů, chirurgů a plastických chirurgů i radiodiagnostiků - bude jim nápomocno ve vyhledávání konkrétních návodů k ošetřování nemocných s karcinomy hlavy a krku a zlepšení jejich vyhlídek na život a jeho kvalitu. Adresa nakladatelství: Lippincott Williams and Wilkins, P. O. Box 1610, Hagerstown, MD 21741-1610, USA (LWW.com). *V. R., V. H.*

53. Kocakova I, Vyzula R, Demlova R, Spelda S, *Kiss I, Kocak I, Vetcha H, Karasek P, Galova M.: Combined chemotherapy raltitrexed and oxaliplatin as second line treatment of metastatic colorectal: Perspective in colorectal cancer (PICC 2003), Barcelona, Proceeding book, poster 058, page 123

PICC 2003



FIFTH INTERNATIONAL CONGRESS:

Perspectives in Colorectal CANCER

JUNE 26 - 28, 2003

BARCELONA, SPAIN

ORGANIZING COMMITTEE

Mario Dicato
Luxembourg Medical Center
Luxembourg, Luxembourg

Eric Van Cutsem
University Hospital Gasthuisberg
Leuven, Belgium

Jacques Wils
Laurentius Hospital
Roermond, The Netherlands

CONGRESS ORGANIZERS

Imedex®
education is the best medicine

Final Program, Presentation Summaries and Abstracts

058

COMBINED CHEMOTHERAPY RALTITREXED AND OXALIPLATIN AS SECOND LINE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER

Kocakova I[1], Vyzula R[1], Demlova R[1], Spelda S[1], Kiss I[2], Kocak I[1], Vetcha H[1], Karasek P[1], Galova M[1]
[1]Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic
[2]University Hospital, Brno, Czech Republic

The primary endpoint of the study was to evaluate the efficacy (objective response rate) in patients with metastatic colorectal cancer pretreated with 5-FU based chemotherapy (with or without irinotecan). The secondary endpoints were overall survival, time to progression and evaluation of the toxicity of the combined chemotherapy raltitrexed + oxaliplatin. The study was designed as open label, prospective, multicenter study, conducted in Czech Republic.

Patients and methods: The target population included patients with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum who progressed after first line chemotherapy regimen with fluoropyrimidines-leucovorin with or without irinotecan. Totally 58 patients were included, WHO PS 0–2. Treatment consisted of raltitrexed 3mg/m^2 iv infusion 15 min. followed by oxaliplatin 130 mg/m^2 iv infusion 2 hours, both given on day 1 every three weeks until progression of disease, unacceptable toxicities or patient's refusal. The premedication prior to chemotherapy consisted of ondasetron 8 mg iv, dexamethasone 8 mg iv. Administration of 10% $CaCl_2$ 10 ml in short normal saline infusion and 10% $MgSO_4$ 10 ml in short 5% glucose infusion prior to chemotherapy were given with an intention to reduce oxaliplatin neurotoxcity.

Results: The overall objective response rate was 26% for 54 evaluable patients, 4 patients were non-evaluable, stable disease occurred in 65% of the treated patients. The median time to progression (TTP) was 5.9 months, after median follow-up 8 months 32 patients are still alive. The treatment was well tolerated; grade 3 or 4 toxicity (NCI-CTC criteria) appeared in 8% only. The most common toxicities recorded were sensory neuropathy, nausea, vomiting, asthenia and hematological toxicity grade 1 or 2.

Conclusion: Second line chemotherapy raltitrexed + oxaliplatin seems to be active and safe regimen in pretreated patients with generalized colorectal cancer.

54. Kocáková, I., Vyzula, R., Špelda, S., Demlová, R., Kocák, I., Karásek, P., Vetchá, H., Kiss, I. Chemoterapie raltitrexed a oxaliplatina ve druhé linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu předléčeného kombinací fluorouracil/leukovorin +/- irinotekan. Klinická onkologie, 2003, roč. 16, č. 6, s. 265-271.

klinická onkologie

THE JOURNAL
OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

6
2003
ROČNÍK 16

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST • J. E. PURKYNĚ •

ISSN 0862–495 X

CHEMOTERAPIE RALTITREXED A OXALIPLATINA VE DRUHÉ LINII LÉČBY METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU PŘEDLÉČENÉHO KOMBINACÍ FLUOROURACIL/LEUKOVORIN ± IRINOTEKAN

RALTITREXED AND OXALIPLATIN AS SECOND LINE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER PRETREATED WITH COMBINED REGIMEN FLUOROURACIL/LEUCOVORIN ± IRINOTECAN

KOCÁKOVA I., VYZULA R., ŠPELDA S., DEMLOVÁ R., KOCÁK I., KARÁSEK P., VETCHÁ H., KISS I.*

KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MOU, BRNO
* ODDĚLENÍ KLINICKÉ ONKOLOGIE FN, BRNO

Souhrn: Primárním cílem studie bylo vyhodnocení účinnosti kombinace raltitrexed + oxaliplatina jako chemoterapie druhé linie u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem, sekundárním cílem pak vyhodnocení celkového přežití, času do progrese a toxicity režimu. Indikací pro léčbu byli pacienti s progredujícím metastatickým kolorektálním karcinomem předléčeni v první linii chemoterapií 5-fluorouracil/leukovorin ± irinotekan. Zařazeno bylo 58 pacientů, WHO PS 0 – 2. Terapeutické schéma se skládalo z raltitrexedu 3mg/m^2 v 15 min. infuzi a oxaliplatiny 130 mg/m^2 v 2 hod. infuzi v intervalu tří týdnů. Léčba byla ukončena při progresi onemocnění, závažné toxicitě nebo odmítnutí pacientem. Z 54 vyhodnotitelných pacientů byla zaznamenána objektivní odpověď ve 26%, stabilizace onemocnění bylo dosaženo u 65% léčených pacientů. Medián času do progrese onemocnění byl 5,9 měsíců, 32 pacientů při mediánu sledování 8 měsíců žije. Léčba byla dobře tolerovaná, toxicita 3. nebo 4. stupně (NCI-CTC kriteria) se vyskytla u 8 pacientů. Z nejčastějších nežádoucích účinků se vyskytovala periferní neuropatie, nauzea, zvracení a hematologická toxicita stupně 1, 2. Tento režim se jeví efektivním a dobře tolerovaným režimem v druhé linii léčby diseminovaného kolorektálního karcinomu.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, metastatické onemocnění, paliativní chemoterapie, raltitrexed, oxaliplatina

Summary: The primary endpoint of the study was to evaluate the efficacy of the combined chemotherapy raltitrexed + oxaliplatin as second-line treatment in patient with metastatic colorectal cancer. The secondary end points were overall survival, time to progression and evaluation of the toxicity. The target population included patients with metastatic colorectal adenocarcinoma, who progressed after first line chemotherapy regimen with 5-fluorouracil/leucovorin ± irinotecan. Totaly 58 patients were included, WHO PS 0 – 2. Treatment consisted of raltitrexed 3mg/m^2 i.v. infusion 15 min. and oxaliplatin 130 mg/m^2 i.v. infusion 2 hours, both given on day 1 every three weeks until progression of disease, unacceptable toxicities or decision of the patient. The overall objective response rate was 26 % for 54 evaluable patients, stable disease occured in 65 % of the treated patients. The median time to progression was 5,9 months, after median follow-up 8 months 32 patients are still alive. The treatment was well-tolerated, grade 3 or 4 toxicity (NCI-CTC criteria) appeared in 8 patient only. The most common toxicity recorded were sensory neuropathy, nausea, vomiting and hematological toxicity grade 1, 2. The combination of oxaliplatin and raltitrexed appears to be effective and well tolerated as second line therapy in patients with disseminated colorectal cancer.

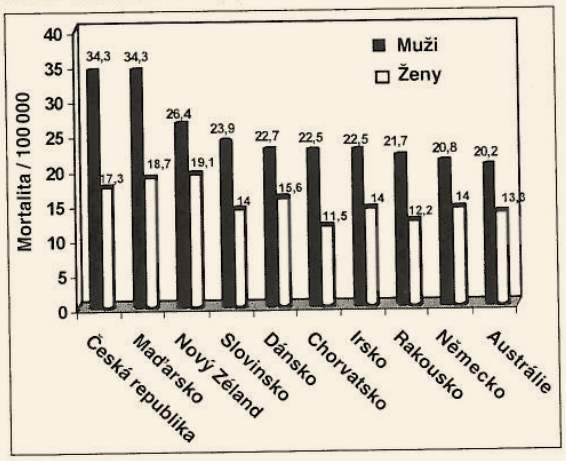
Key words: colorectal cancer , metastatic disease, palliative chemotherapy, raltitrexed, oxaliplatin

ÚVOD

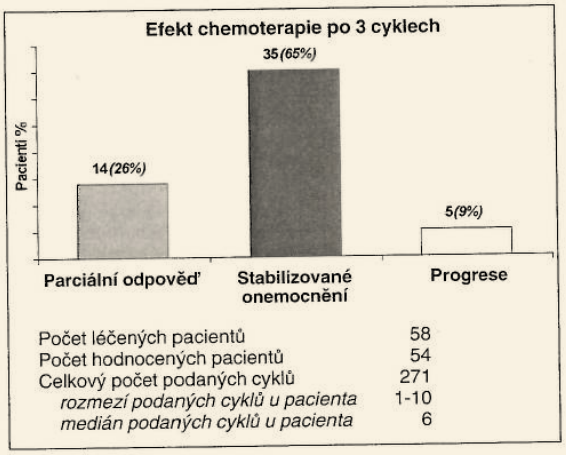
Kolorektální karcinom (KRK) představuje jednu z nejčastějších příčin úmrtí na nádorová onemocnění na celém světě. I přes široké spektrum zaváděných preventivních opatření jde v České republice o malignitu se vzrůstající incidencí, která nám podle celosvětových statistik zajistila prvenství v počtu i mortalitě na 100 000 obyvatel, graf č.1(1). Z 5 600 ročně nově diagnostikovaných případů dojde přibližně u 4 000 pacientů k úmrtí, v drtivé většině na metastatické postižení jater. U pacientů s průkazem solitární metastázy nebo v případě lokální recidivy nádoru má radikální resekce prokazatelný vliv na prodloužení přežití, ve více jak 80% případů se však jedná o inoperabilní klinické stadium IV. Cílem paliativní chemoterapie u diseminovaného onemocnění, případně inoperabilního nádoru, je ovlivnit antiproliferačním účinkem cytostatické léčby nekontrolovatelný nádorový růst. Randomizované studie III. fáze přináší nezpochybnitelné doklady o tom, že paliativní chemoterapie prodlužuje medián přežití nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem kolorekta na dvojnásobek a dokonce přes nežádoucí vedlejší účinky zlepšuje kvalitu života (prodloužení bezpříznakového období, zpomalení váhového úbytku, redukce bolesti) ve srovnání s nemocnými, kterým byla poskytnuta pouze podpůrná péče. Medián přežití u pacientů léčených chemoterapií se pohybuje kolem 11 měsíců, v případě jen podpůrné léčby je 5 měsíců.

Téměř pět desetiletí se v léčbě kolorektálního karcinomu v indikaci paliativní chemoterapie používá antimetabolit **5-fluorouracil** (5-FU) zavedený do klinické praxe v r. 1958. Procento léčebných odpovědí (RR) samotným 5-FU se pohybuje kolem 7-18%. Metaanalýza 9 randomizovaných studií prokázala, že modulace metabolismu fluorouracilu pomocí leukovorinu (FA) zvýšila efektivitu 5-FU téměř o 100% (2-6). V současnosti jsou nejčastěji jako chemoterapie 1. linie podávány tři bolusové režimy 5-fluorouracil/leukovorin: FU/FA Mayo, Machover a Roswell Park, RR je 20-30%. Signifikantně vyšší procento léčebných odpovědí je pozorováno při kontinuální infuzi 5-fluorouracilu. Z nejčastěji používaných režimů je to kombinace: AIO, De Gramont (7,8). Nová cytostatika – **raltitrexed**, specifický inhibitor thymidilát syntázy a **kapecitabin** se odlišují mechanismem protinádorového účinku, ale i spekt-

Graf. č. 1: Nejvyšší mortalita kolorektálního karcinomu v deseti zemích v letech 1994-1997 (2)



Graf č. 2: Odpověď na léčbu.



rem nežádoucích účinků. Lze je s výhodou použít k ambulantní léčbě pacientů s metastatickým KRK. V monoterapii v 1. linii léčby mají srovnatelnou účinnost, čas do progrese (TTP) a medián přežití (OS) jako standardní FU/FA režimy (9-13).

Z dalších cytostatik s podobným, ale ne zcela identickým mechanismem účinku jako cisplatina prokázala efektivitu v léčbě metastatického KRK **oxaliplatina**. V monoterapii u nepředléčených pacientů dosahuje 18% léčebných odpovědí, v 2.linii u pacientů rezistentních na podání 5-FU byl zaznamenán RR 10% (14-16). Na základě prokazatelného synergismu s 5-FU se v současnosti používá nejčastěji v kombinaci s kontinuální infuzí 5-FU/FA-režim FOLFOX, procento léčebných odpovědí v 1. linii přesahuje 50%, tato kombinace v porovnání s FU/FA režimem siginifikantně prodlužuje čas do progrese onemocnění (TTP: 8,7 měsíců vs 6,1 měsíců, $P < 0,001$) s mediánem přežití: 19,9 vs 19,4 měsíců. Nezaznamenaný rozdíl v přežití lze pravděpodobně vysvětlit tím, že 57% pacientů v kontrolním ramenu bylo léčeno v 2. linii oxaliplatinou (17-21). Tato kombinace se na základě studií jeví efektivní i u pacientů s iniciálně neresekabilními jaterními metastázami v neoadjuvantním podání. Giacchetti analyzoval soubor 151 pacientů s metastatickým postižením jater, kdy po neoadjuvantní léčbě režimem FU/FA/oxaliplatina 77 pacientů (50%) bylo indikováno k resekci, u 58 pacientů byla provedena makroskopicky kompletní resekce metastázy, při mediánu sledování 7 let 50% pacientů žije (22,23).

Irinotekan, inhibitor topoizomerázy I, prokázal protinádorovou účinnost v 1. i 2. linii léčby metastatického onemocnění. V monoterapii jako chemoterapie 2. řady u pacientů rezistentních na 5-FU prokázal v dávkování 125mg/m^2 v týdenním podání RR:14,1%, s mediánem přežití 9,9 měsíců. Cunningham u pacientů refrakterních na podání 5-FU srovnával irinotekan jako salvage režim v dávce 300 až 350 mg/m^2 každé 3 týdny se skupinou pouze s podpůrnou léčbou (BSC). Při mediánu sledování 13 měsíců bylo zaznamenáno jednoleté přežití pro léčenou skupinu 36,2% vs 13,8%. Paliativní chemoterapie zlepšovala lokální kontrolu symptomů způsobených nádorovým onemocněním a vedla ke zlepšení kvality života ve srovnání s BSC. Dvě multicentrické studie fáze II (Rougier et al, Cunningham et al.) srovnávaly účinnost irinotekanu v dávce 300-350 mg/m^2 s kontinuálním podáním 5-FU jako chemoterapie 2. linie. Ve skupině pacientů léčených irinotekanem byl prokázán statisticky signifikantně delší medián přežití (OS): 10,8 vs 8,5 měsíců, $P = 0,035$ a TTP: 4,2 vs 2,9 měsíců , $P = 0,035$ (24-28). Analýzy dvou randomizovaných klinických studií fáze III srovnávající chemoterapii FU/FA s kombinací FU/FA/IRI v 1. linii léčby pokročilého onemocnění (Saltz et al, Douillard et al.) dokumentovaly vyšší RR, signifikantně zlepšenou kontrolu symptomů, signifikantně lepší TTP a OS pro kombinaci s irinotekanem. (TTP: $P < 0,001$; OS: $P < 0,009$). Na základě těchto výsledků by měla být tato kombinace zvažována jako nový standard pro 1. linii léčby metastatického onemocnění (29-30).

Poslední desetiletí tak zaznamenalo výrazný pokrok v léčbě kolorektální karcinomu zavedením nových cytostatik a kombinovaných režimů. Na nejdůležitější otázku, komu indikovat v 1. linii léčby metastatického onemocnění monoterapii a komu „efektivnější" kombinovanou terapii, se snažila najít odpověď retrospektivní analýza studií fáze III. Ta definovala podskupinu pacientů, kteří by mohli profitovat z kombinované léčby bez rizika závažné toxicity. Mezi tyto prediktivní faktory pro TTP a OS patří: věk < 65 let, performance status 0, normální hladina LDH a bilirubinu, normální počet leukocytů, hemoglobin ≥ 11 g/dl, pacienti bez předchozí adjuvantní léčby a pacienti pouze s jedním metastatickým orgánovým postižením. U zbylé skupiny pacientů se jeví sekvenční monoterapie stejně efektivní a lépe tolerovaná než kombinovaná léčba.

CÍL PRÁCE A METODIKA

Primárním cílem naší práce je vyhodnocení efektivity režimu (RR) raltitrexed (Tomudex) a oxaliplatina (Eloxatin) u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s progresí onemocnění po paliativní chemoterapii 1. řady 5-FU/FA ± irinotekan. Sekundárním cílem je zhodnocení celkového přežití, doby do progrese onemocnění a vyhodnocení toxicity režimu.

Z možných chemoterapeutických režimů používaných v 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu používáme na našem pracovišti u pacientů v dobré kondici bez kontraindikací k podání irinotekanu režim FU/FA/irinotekan (FOLFIRI) aplikovaný v dvoutýdenních intervalech nebo jeho modifikaci v týdenní aplikaci-Saltzův režim. Při riziku obstrukčního ileu nebo přechodně horším performance status v pooperačním období zahajujeme léčbu režimem FU/FA Mayo nebo de Gramont. Irinotekan v monoterapii zvažujeme u diseminovaného onemocnění při předpokladu rezistence na 5-FU (zvýšená exprese thymidylát syntázy, relaps onemocnění do šesti měsíců od skončené adjuvantní chemoterapie), dále v případech intolerance 5-FU v adjuvantním podání (závažná toxicita při deficitu dihydropyrimidin dehydrogenázy, toxoalergická reakce, kardiotoxicita) a u pacientů s anamnézou závažného onemocnění srdce, arytmiemi nebo nestabilní anginou pectoris (31-34). Přehled režimů a dávkovací schémata jsou podrobně uvedena v tabulce č.1.

Tab. č. 1: Cytostatické režimy použité v léčbě kolorektálního karcinomu jako chemoterapie 1. linie před zařazením do protokolu TOMOX.

Cytostatikum	*Dávka(mg/m2)*	*Aplikační cesta*	*Dny podání*	*Opakování cyklu*
FU/FA (Mayo) 5-fluorouracil (5-FU) leukovorin (FA)	 425 20	 i.v. bolus i.v. bolus	 1.-5. 1.-5.	interval 4 týdny
FU/FA (de Gramont) 5-fluorouracil (5-FU) leukovorin (FA)	leukovorin 200mg/m^2 v 2 hodinové infuzi , následně bolus 5-FU 400mg/m^2 a 22 hodinová infuze 5-FU 600mg/m^2, den 1., 2.			interval 2 týdny
FU/FA/IRI-Saltz 5-fluorouracil (5-FU) leukovorin (FA) irinotekan	irinotekan 125mg/m^2 v inf. na 60.min / den 1.,8.,15.,22 leukovorin 20mg/m^2 i.v. bolus, následně bolus 5-FU 500mg/m^2, den 1., 8., 15., 22			interval 6 týdnů
FOLFIRI 5-fluorouracil (5-FU) leukovorin (FA) irinotekan	irinotekan 180mg/m^2 v inf. na 90 min / den 1. leukovorin 200mg/m^{2}v 2 hodinové infuzi, následně bolus 5-FU 400mg/m^2 a 22 hodinová infuze 5-FU 600mg/m^2, den 1., 2.			interval 2 týdny
Irinotekan	350 mg/m^2 v inf. na 90.min / den 1.			interval 3 týdny
Irinotekan týdně	125mg/m^2 v inf. na 60.min., den 1.,8.,15.,22			interval 6 týdnů

Kritéria pro zařazení pacienta do protokolu klinického hodnocení

- ❒ histologicky verifikovaný adenokarcinom kolorekta
- ❒ metastatické, neresekabilní stadium onemocnění
- ❒ progrese po paliativní chemoterapii 1. řady režimem FU/FA nebo v kombinaci s irinotekanem
- ❒ doba od posledního podání chemoterapie minimálně 4 týdny
- ❒ věk 18–70 let
- ❒ ECOG performance status (PS): 0–2
- ❒ minimálně jedna měřitelná léze dle CT vyšetření v předtím neozařované oblasti
- ❒ hematologické parametry: neutrofily ≥ 2x10^9/L, trombocyty ≥ 100x10^9/L , hemoglobin ≥ 90g/L
- ❒ biochemické parametry: bilirubin ≤ 2 násobek horní hranice normy, transaminasy (AST, ALT) ≤ 2,5 násobek horní hranice normy, kreatinin v séru ≤ 1,25 násobek horní hranice normy nebo clearence kreatininu ≥ 65 ml/min.
- ❒ předpoklad přežití minimálně 3 měsíce
- ❒ předpoklad spolupráce pacienta
- ❒ podpis informovaného souhlasu

Vylučující kriteria :

- ❒ chemoterapie více než jedním režimem pro pokročilé nebo metastatické onemocnění
- ❒ průkazné mozkové metastázy v době zařazení do studie
- ❒ aktivní infekce
- ❒ nádorová duplicita s výjimkou basaliomu a ca cervicis uteri in situ
- ❒ těhotenství a kojení (pacientky ve fertilním věku bez adekvátní aintikoncepce)
- ❒ senzitivní periferní neuropatie ≥ grade 1 (NCI-CTC)
- ❒ pouze kostní metastázy
- ❒ kontraindikace k aplikaci některé z kombinace cytostatik

LÉČBA, HODNOCENÍ TOXICITY A ODPOVĚDI NA LÉČBU

Do léčebného protokolu bylo do května 2003 zařazeno 58 pacientů s metastatickým adenokarcinomem kolorekta s progresí onemocnění v průběhu 1. linie chemoterapie kombinací FU/FA ± irinotekan.

Terapeutický režim byl podáván ambulantně 1x za tři týdny podle následujícího schématu: raltitrexed 3 mg/m^2 v 15 minutové infuzi, za 45 minut následovala 2 hodinová infuze oxaliplatiny v dávce 130mg/m^2. Standardně jako součást antiemetické premedikace byly podávány před každým cyklem nitrožilně setrony a k redukci neurotoxicity jsme mezi aplikací raltitrexedu a oxaliplatiny aplikovali v krátkodobé infuzi 10% calcium chloratum ve 100ml fyziologického roztoku a 10% magnesium sulphuricum ve 100 ml 5% glukózy (44). Před zařazením a v průběhu studie byly monitorovány základní hematologické a biochemické parametry, terapeutická odpověď byla hodnocena dle RECIST kriterií po 3 cyklech chemoterapie podle dynamiky nádorových markerů, CT a rtg vyšetření. Podrobný přehled vyšetření v průběhu léčby znázorňuje tabulka č. 2. Při abnormální hodnotě kreatininu byla před každým podáním chemoterapie vyšetřována clearence a dávka raltitrexedu snížena dle tabulky č. 3. Při intervalu podání 4 týdny byla v tomto intervalu podávána i oxaliplatina bez nutnosti dávkové redukce. Toxicita byla hodnocena podle stupnice National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC). Chemoterapie byla odložena/redukována v případě hematologické, gastrointestinální, renální nebo jiné toxicity jak je uvedeno v tabulce č. 3. Jakmile se jednou provedla redukce dávky, všechny následující dávky byly podány ve sníženém

Tab. č. 2: Přehled vyšetření před zařazením a v průběhu chemoterapie TOMOX.

den	*D1*	*D7*	*D14*	*D21/1*	*D7*	*D14*	*D21/1*	*D7*	*D14*	*D21*
TK, TT, P fyzikál.vyšetř.	X			X			X			X
KI, váha	X			X			X			X
neurologické vyšetření	X									X
KO, diff	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
INR	X									X
biochemie*	X									X
jaterní testy**				X			X			
CEA	X									X
RTG plic	X***									X
CT břicha ± pánve	X***									X
EKG	X	je-li indikováno								
toxicita				X			X			X
aplikace chemoterapie	X			X			X			X
souběžná léčba	X			X			X			X

* biochemie: urea, kreatinin, Na, K, Cl, glykemie, AST, ALT, bilirubin, GMT, LD, ALP
** jaterní testy: AST, ALT, bilirubin, GMT, LD, ALP
*** provádí se do 4 týdnů před zahájením chemoterapie

Tab. č. 3: Modifikace dávek cytostatik v průběhu chemoterapie TOMOX.

	NCI grade			
	1	*2*	*3*	*4*
	Hematologická toxicita			
hemoglobin	100%	100%	100%*	100%*
neutrofily	100%	100%	75%	75%
trombocyty	100%	100%	75%	75%
	Gastrointestinální toxicita			
*zvracení***	*100%*	100%	oxaliplatina 75%	oxaliplatina 50%
průjem***	100%	raltitrexed 75% oxaliplatina 100%	raltitrexed 50% oxaliplatina 75%	ukončení léčby
mucositis***	100%	100%	raltitrexed 75%	raltitrexed 50%

Modifikace dávky oxaliplatiny při výskytu neurologické toxicity z původně plánované dávky 130 mg/m²			
	Doba trvání		
	den 1-7	**> 7 dní**	**trvající mezi cykly**
chladem vyvolané dysestesie	100%	100%	100%
parestesie nebo dysestesie	100%	100%	100 mg/m²
parestesie doprovázená dysestesií	100%	100 mg/m²	ukončení léčby
parestesie nebo dysestesie s funkčním postižením	100%	100 mg/m²	ukončení léčby

Modifikace dávky raltitrexedu při snížené funkci ledvin		
clearence kreatininu	dávka v % ze 3 mg/m²	interval podání
> 65ml/min	plná dávka	3 týdny
55-65 ml/min	75%	4 týdny
25-54 ml/min	25%	4 týdny
< 25 ml/min	nepodává se.	

* Po transfuzi ery masy
** Pokud i přes maximální antiemetickou terapii nedojde k úpravě
*** Pokud se i přes redukovanou dávku po dalším cyklu objeví toxicita grade ≥ 3 (průjem nebo mukositida), pacient bude vyřazen ze studie

Tab. č. 4: Charakteristika souboru pacientů.

Celkový počet léčených pacientů	58	
Počet hodnotitelných pacientů	**54**	
Medián věku	55	(rozmezí 38-72)
Muži	35	
Ženy	19	
Klinický stav dle ECOG		
PS 0	34	
PS 1	20	
Lokalizace primárního tumoru		
Kolon	37	
Rektum	17	
Adjuvantní CHT FU/FA Mayo	17	
1. linie CHT pro metastat. onemocnění		
FU/FA/Irinotekan	31	
FU/FA de Gramont	10	
FU/FA Mayo	3	
Irinotekan	10	
Počet postižených orgánů		
Medián	2	(rozmezí 1-3)
Jednoorgánové postižení	24	
Víceorgánové postižení	30	
Lokalizace metastáz		
Játra	48	
Měké tkáně	4	
Plíce	18	
Abdominopelvické postižení	2	
Kosti	2	

množství. Další cyklus chemoterapie byl odložen maximálně o 15 dní. Léčba pokračovala do progrese onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity. Při opakovaném efektu stabilizace onemocnění (SD) po dvou po sobě následujících hodnoceních byla léčba ukončena.

VÝSLEDKY

Retrospektivní analýza vyhodnocuje efektivitu a toxicitu kombinovaného režimu raltitrexed a oxaliplatina podávaného ve dvou onkologických centrech u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem v období od října 2001 do května 2003. Z 58 pacientů stran účinnosti a tolerance je vyhodnotitelných 54 léčených, 35 mužů a 19 žen, medián věku 55 let (věkové rozmezí 38-72 let). Většina pacientů byla předléčena v 1. linii irinotekanem (75%) podávaným v kombinaci s bolusovým nebo kontinuálním 5-FU/FA režimem nebo aplikovaným v monoterapii při rezistenci na 5-FU. Nejčastějším místem orgánové diseminace v našem souboru bylo metastatické postižení jater (88% pacientů), víceorgánové postižení bylo zaznamenáno u 55% léčených. Podrobnou charakteristiku prezentovaného souboru vystihuje tabulka č. 4. Celkově bylo podáno 271 cyklů chemoterapie, medián 6 (rozmezí 1-10).

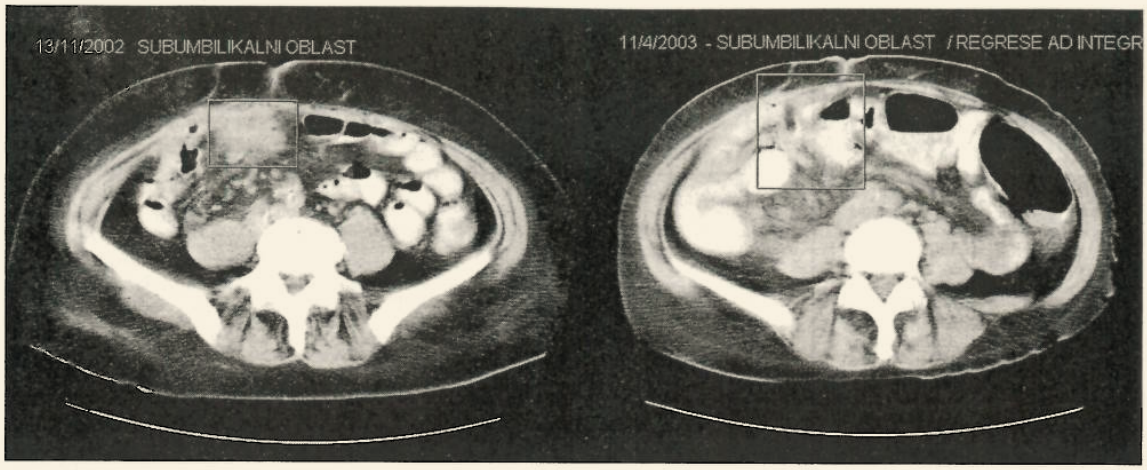
Vyhodnocení efektivity a toxicity režimu

❒ Dle zobrazovacích metod a hodnot nádorových markerů po třech cyklech chemoterapie byl dokumentován klinický benefit u 49 pacientů (91%), parciální remise u 14 pacientů (26%) a stabilizace onemocnění u 49 léčených (65%), u 5 pacientů došlo k progresi onemocnění, kompletní remise nebyla zaznamenána.
❒ Při mediánu sledování 8 měsíců žilo 32 pacientů (59%), čas do progrese onemocnění byl 5,9 měsíců.
❒ Tolerance léčby byla velmi dobrá, z nejčastějších nežádoucích účinků se vyskytovala periferní neuropatie prvního a druhého stupně (G1,2: 74%), gastrointestinální toxicita G1,2: 78% a elevace transamináz G1,2: 48%, 8 pacientů (16%) mělo toxicitu třetího stupně, u jednoho z léčených šlo o kombinaci gastrointestinální toxicity a leukopenie. Toxicita čtvrtého stupně v našem souboru nebyla zaznamenána (tabulka č. 5).
❒ Redukce dávky cytostatik o 25% byla indikována u 8 pacientů (15%).
❒ Hospitalizace v souvislosti s nežádoucími účinky léčby byla nutná u jednoho pacienta (2%) s masivním metastatickým roz-

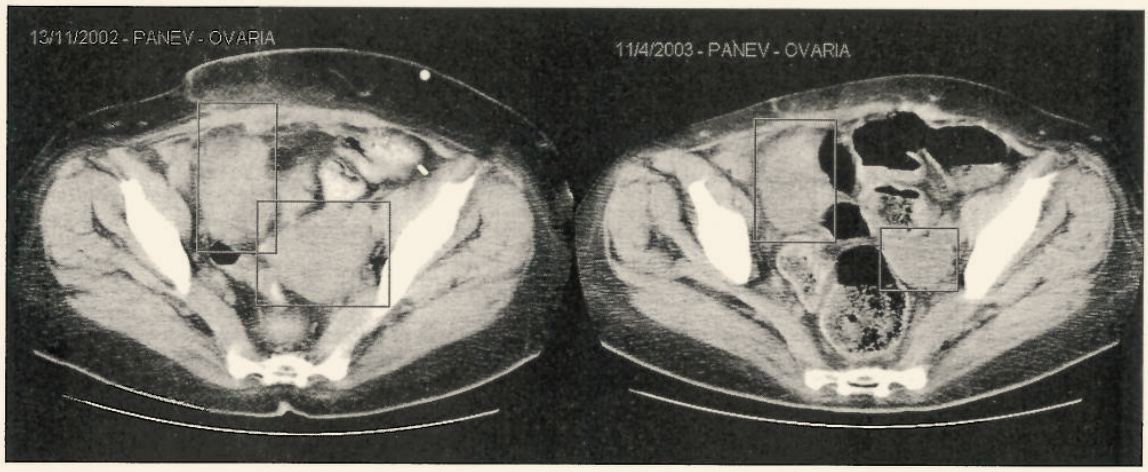
Tab. č. 5: Vyhodnocení toxicity režimu.

Toxicita	**G1** n/%	**G2** n/%	**G3** n/%	**G4** n/%
Leukopenie	8/15%	2/4%	2/4%	—
Granulocytopenie	9/17%	2/4%	1/2%	—
Trombocytopenie	7/13%	3/6%	—	—
Periferní neuropatie	33/61%	7/13%	1/2%	—
Průjem	2/4%	1/2%	—	—
Nausea/emesis	23/43%	19/35%	3/6%	—
Stomatitis	1/2%	—	—	—
Hepatotoxicita	15/28%	11/20%	2/4%	—

Obr. č. 1: **CT vyšetření břicha a pánve před zahájením léčby a po pěti cyklech chemoterapie TOMOX.** Implantační metastáza subumbilikální krajině, po léčbě konstatována regrese ad integrum.



Obr. č. 2: **CT vyšetření břicha a pánve před zahájením léčby a po pěti cyklech chemoterapie TOMOX.** Paramediálně vpravo při přední stěně břišní tumorozní infiltrát velikosti cca 46mm, na něj navazující v pánvi solidní poměrně ohraničený infiltrát velikosti 80x50x80mm, po léčbě regrese obou infiltrátů o více než 65%.



sevem v dutině břišní po čtvrté a páté aplikaci cytostatik pro opožděnou a protrahovanou nauzeu a vomitus G3. Paliativní chemoterapie byla vzhledem k horší toleranci a pro váhový úbytek ukončena po pěti cyklech s dosažením parciální remise, výrazným poklesem nádorových markerů a ústupem algického syndromu (obr. č.1, 2).

DISKUSE

Kolorektální karcinom je nejčastějším nádorovým onemocněním digestivní traktu a závažným celospolečenkým problémem v České republice. Přínos adjuvantní chemoterapie po kurativní resekci KRK klinického stadia III je jasně demonstrován výsledky randomizovaných klinických studií. Standardním doporučením je 6 cyklů chemoterapie 5-FU/FA - Mayo protokol. V případě zvažované paliativní chemoterapie ovlivňuje volbu nejvhodnějšího léčebného schématu i výsledek léčby celá řada faktorů, které je nutné citlivě posoudit. Je to celkový stav a věk pacienta, interkurence, hematologické a biochemické parametry, stupeň funkčního postižení jater a ledvin, počet, velikost a lokalizace metastatických ložisek, předchozí chemoterapie a odpověď nádoru na ni, tolerance cytostatické léčby, dynamika onemocnění, stupeň diferenciace nádoru, proliferační aktivita, angiogeneze, ploidita, ale i nové poznatky o molekulárních prediktivních faktorech a odpovědi nádoru na terapii.

Metaanalýza studií jednoznačně prokazuje benefit paliativní chemoterapie u pacientů s metastatickým onemocněním KRK. Zlepšuje medián přežití a kvalitu života pacientů. Přidání irinotekanu k FU/FA režimu (FOLFIRI) nebo oxaliplatiny (FOLFOX) zvyšuje procento léčebných odpovědí a zlepšuje přežití. V případě dobré léčebné odpovědi u pacientů s izolovaným metastatickým postižením jater dovoluje nezřídka druhotnou resekci jako součást multidisciplinárního léčebného přístupu. Na základě povzbudivých výsledků randomizovaných klinických studií fáze III by měla být v současnosti kombinovaná léčba zvažována jako nový standard pro 1. linii léčby metastatického onemocnění. Současné studie usilují o definování optimální léčebné strategie u pacientů s progresí onemocnění po 1. linii chemoterapie s přihlédnutím k celkovém stavu pacienta, toxickému profilu cytostatik a jejich cytotoxickému účinku. Tournigand v GERCOR studii fáze III srovnává účinnost, čas do progrese, celkové přežití a toxicitu kombinovaného režimu FOLFIRI v 1. linii léčby metastatického KRK následovaného kombinací FOLFOX v případě zaznamenané progrese onemocnění (rameno A) versus FOLFOX se sekvenčním podáním režimu FOLFIRI v 2. linii (rameno B). Terapeutický režim

Tab. č. 6: Přehled publikovaných studií fáze II kombinace raltitrexed/oxaliplatina v 1. a 2. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu.

studie fáze I,II	*N pac*	*terapeutický režim*	*RR*	*TTP měsíce*	*MOS měsíce*	*neutropenie G3, 4*	*nehematologická toxicita G3, 4*
1.linie Cascinu (ref. 35)	58	***raltitrexed:*** 3 mg/m^2 den 1 ***oxaliplatina:*** 100 mg/m^2 den 1 int.3 týdny	50%	6,5	>9	17%	průjem: 7% neurotoxicita: 10% ↑ transamináz: 17%
1., 2. linie Martoni (ref. 36)	46	***raltitrexed:*** 3 mg/m^2 den 1 ***oxaliplatina:*** 130 mg/m^2 den 1 int.3 týdny	16%	5	nedosažen^X	neudáno^X	průjem: neudáno neurotoxicita: 16% ↑ transamináz: 24%
1. linie Neri (ref. 37)	37	***raltitrexed:*** 3 mg/m^2 den 1 ***oxaliplatina:*** 130 mg/m^2 den 1 int.3 týdny	43%	10,3	X	X	průjem: X neurotoxicita: X ↑ transamináz: X
1. linie Seitz (ref. 38)	66	***raltitrexed:*** 3 mg/m^2 den 1 ***oxaliplatina:*** 130 mg/m^2 den 1 int.3 týdny	54%	6,2	14,6	30%	průjem: 17% neurotoxicita: X ↑ transamináz: 34%
1. linie Doillard (ref. 39)	63	***raltitrexed:*** 3 mg/m^2 den 1 ***oxaliplatina:*** 130 mg/m^2 den 1 int.3 týdny	62%	6,3	X	16,5%	průjem: 9% neurotoxicita: 0% ↑ transamináz: X
2. linie Cutsem (ref. 40,41)	50	***raltitrexed:*** 3 mg/m^2 den 1 ***oxaliplatina:*** 130 mg/m^2 den 1 int.3 týdny	16%	4,6	7,1	7,4%	průjem: 12% neurotoxicita: 6% ↑ transamináz: X
2. linie Scheithauer (ref. 42,43)	36	***raltitrexed:*** 3 mg/m^2 den 1 ***oxaliplatina:*** 130 mg/m^2 den 1 int.3 týdny	33%	6,5	X	22%	průjem: 5% neurotoxicita: 10% ↑ transamináz: 5%

FOLFIRI byl následující: irinotekan 180mg/m^2 v inf. den 1., leukovorin 200mg/m^2 den 1., následně bolus 5-FU 400mg/m^2 a 46 hodinová infuze 5-FU v dávce 2,4 - 3g/m^2, interval 2 týdny. Režim FOLFOX se skládal z podání oxaliplatiny v dávce 100mg/m^2 den 1. a stejného FU/FA režimu, opět v dvoutýdenním intervalu. Cílem této randomizované studie bylo určit nejlepší sekvenci kombinovaných režimů. Při režimu FOLFIRI bylo zaznamenáno 57,5% léčebných odpovědí a čas do progrese onemocnění 8,4 měsíců versus 56% RR a TTP 8,9 měsíců při režimu FOLFOX. V 2. linii léčby byl v ramenu A RR 21% a v ramenu B 7%. Toxicita G3,4 u režimu FOLFOX versus FOLFIRI byla následující: neutropenie 17% / 34%, febrilní neutropenie: 0% / 2%, průjem: 4% / 8%, vomitus: 6% / 3%, neuropatie 17% / 8%, alopecie 10% / 15%. Na základě těchto výsledků se stran léčebné účinnosti i bezpečnostního profilu jeví výhodnější podání kombinovaného režimu FOLFIRI v 1. linii léčby (43).

Raltitrexed a oxaliplatina jsou dvě účinná cytostatika v léčbě metastatického karcinomu kolorekta. Tato cytostatika nemají zkříženou rezistenci, mají rozdílný mechanismus protinádorového účinku, přijatelný toxický profil a jsou vhodná pro ambulantní léčbu. Na základě těchto skutečností a in vitro studií prokazujících aditivní účinek zmíněných cytostatik jsme navrhli kombinaci těchto látek u pacientů s metastatickým karcinomem kolorekta, kteří byli v 1. linii léčby předléčení chemoterapií 5-FU/FA ± irinotekan. Přehled dosud publikovaných studií kombinace raltitrexed a oxaliplatina („TOMOX") je podrobně rozebrán v tabulce č. 6. Tato kombinace v 1. linii prokázala vysokou protinádorovou účinnost pohybující se v rozmezí 43-62%. Dosud byly publikovány jen dvě studie fáze II v 2. linii léčby KRK. Cutsem v souboru 50 pacientů zaznamenal 16% léčebných odpovědí, z toho 6 pacientů s progresí onemocnění v průběhu adjuvantní 5-FU/FA chemoterapie dostalo režim TOMOX v 1. linii (40). Výrazně vyšší procento léčebných odpovědí dosáhl Scheithauer u 36 léčených. Publikuje 33% odpovědí, stabilizace onemocnění byla dokumentována u dalších 47,2% pacientů. Příznivější výsledky jsou zřejmě ovlivněny předchozí léčbou. V 1. linii léčby bylo 17 pacientů léčeno bolusovým 5-FU/FA režimem, 6 pacientů kontinuálním 5-FU/FA režimem a 2 pacienti byli léčení regionální intrahepatální 5-FU chemoterapií. Pouze 11 pacientů (33%) bylo v 1. linii předléčeno chemoterapií 5-FU/FA/irinotekan (41,42). V našem souboru bylo chemoterapií 5-FU/FA/irinotekan v 1. linii předléčeno 75% pacientů, z toho u 55% se jednalo o víceorgánové metastatické postižení. Z tohoto pohledu dosažení parciální remise u 14 pacientů (26%) a stabilizace onemocnění u 49 léčených (65%) lze považovat za povzbudivé výsledky.

ZÁVĚR

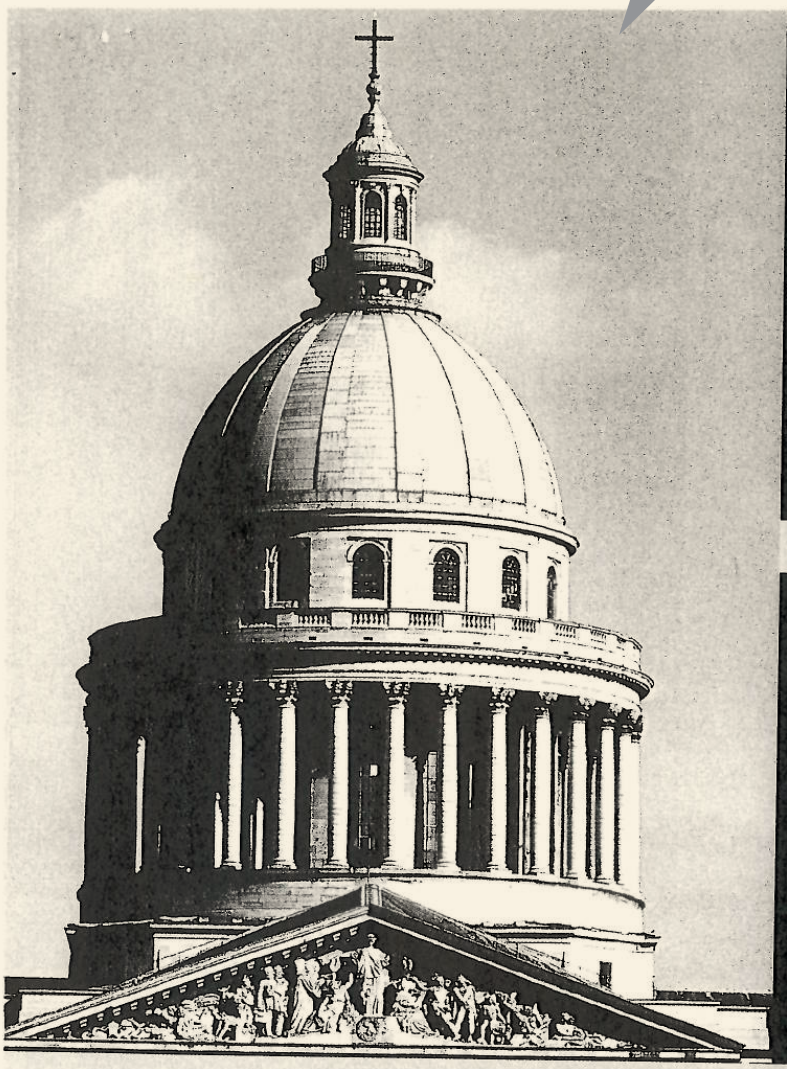
Dokumentovaný klinický benefit u 49 pacientů (91%), příznivý bezpečnostní profil (kumulativní toxicita G3,4: 18%), ambulantní léčba bez nutnosti centrálního žilního katetru, jež běžně vyžaduje aplikace kontinuálního 5-FU v režimu FOLFOX, činí tuto kombinaci atraktivní pro léčbu metastatického kolorektálního karcinomu u pacientů předléčených chemoterapií 5-FU/FA ± irinotekan (45).

Literatura

1. Kelsen, DP., et al. Gastrointestinal oncology: principles and practice. Lippincott Williams and Wilkins, 2002, p. 666.
2. Poon, MA., O'Connell, MJ., Moertel, CG., et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol., 1989, vol. 7, p.1407.
3. O'Connell, MJ. A Phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer: A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group Study. Cancer, 1989, vol. 63, p.1026.
4. Rustum, YM., Cao, S., Zhang, Z. Rationale for treatment design: biochemical modulation of 5-fluorouracil by leucovorin. Cancer J Sci Am., 1998, vol. 4, p. 12.
5. Project ACCM. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with

advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol., 1992, vol. 10, p. 896.
6. Petrelli, N., Douglass, HO., Jr., Herrera, L., et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. J Clin Oncol., 1989, vol. 7, p.1419.
7. Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol., 1998, vol. 16, p. 301.
8. de Gramont, A., Bosset, JF., Milan, C., et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol., 1997, vol. 15, p. 808.
9. Cunningham, D., Zalcberg, J. R., Rath, U., et al. Final results of a randomised trial comparing „Tomudex" (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. Ann Oncol., 1996, vol. 7, p. 961.
10. Cocconi, G., Cunningham, D., van Cutsem, E., et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol., 1998, vol. 16, p. 2943.
11. Pazdur, R., Vincent, M., Raltitrexed (Tomudex) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU + LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC): results of a randomized, multicenter, North American trial. Proc Am Soc Clin Oncol., 1997, A801(abstr.).
12. Cox, JV., Pazdur, R., Thibault, A., et al. A phase III trial of Xeloda (capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol., 1999, vol. 18, p. 265a, (abstract 1016).
13. Twelves, C., Harper, P., Van Cutsem, E., at al. A phase III trial (Sol4796) of Xeloda (capecitabine) in previously untreated advanced /metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol, 1999, vol. 18, p. 263a (abstract 1010).
14. Diaz-Rubio, E., Sastre, J., Zaniboni, A., et al. Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients: A phase II multicentric study. Ann Oncol., 1998, vol. 9, p. 105-108.
15. Machover, D., Diaz-Rubio, E., de Gramont, A., et al. Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (LOHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcioma who were resistant to prevous treatment with fluoropyrimidines. Ann Oncol., 1996, vol. 7, no. 1, p. 95-98.
16. Becouarn, Y., Rougier, P. Clinical efficacy of oxaliplatin monotherapy: Phase II trials in advanced colorectal carcer. Semin Oncol., 1998, vol. 25, no. 2, suppl 2, p. 23-31.
17. André, T., Bensmaine, MA., Louvet, C., et al. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. J Clin Oncol., vol. 17, no. 11, p. 3560-3568.
18. Lévi, F., Zidani, R., Misset, JL. Randomized multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. Lancet, 1997, vol. 350, no. 9079, p. 681-686.
19. Levi, FA., Zidani, R., Vannetzel, JM., et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy by oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal metastasis: A randomized multiinstitutional trial. J Natl Cancer Inst., 1994, vol. 86, no. 21, p. 1608-1617.
20. Giacchetti, S., Perpoint, B., Zidani, R., et a. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol., 2000, vol. 18, p. 136-147.
21. de Gramont, A., Figer, A., Seymour, M., et al. Leucovorin and fluorouracil, with or without oxaliplatin, as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol., 2000, vol. 18, no. 16, p. 2938-2947.
22. Bismuth, H., Adam, R. Reduction of nonresectable liver metastasis from colorectal cancer after oxaliplatin chemotherapy. Semin Oncol., 1998, vol. 25 no. 2, suppl. 5, p. 40-46.
23. Giacchetti, S., Itzhaki, M., Gruia, G., et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. Ann Oncol., 1999, vol. 10, p. 663-669.
24. Cunningham, D., Pyrhönen, S., James, RD., et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care vs supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet, 1998, vol. 352, no. 9138, p. 1413-1418.
25. Rougier, P., van Cutsem, E., Bajetta, E., et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet, 1998, vol. 352, p. 1407.
26. Douillard, JY., Cunningham, D., Roth, AD., et al. A randomized phase III trial comparing irinotecan (IRI)+5FU/folinic acid (FA) to the same schedule of 5FU/FA in patients with metastatic colorectal cancer as front line chemotherapy. Proc ASCO, 18, 1995, p. 233 (Abstr. 899).
27. Van Cutsem, E., Rougier, Ph., Droz, JP. et al. Clinical benefit of irinotecan (CPT-11) in metastatic colorectal cancer (CRC) resistant to 5FU. Proc ASCO, 16, 1997, (Abstr. 950).
28. Saltz, LB., Locker, PK., Pirotta, N., et al. Weekly irinotecan (CPT-11), leucovorin (LV) and fluorouracil (5-FU) is superior to daily × 5 LV/FU in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer (CRC). Proc Am Soc Clin Oncol., 1999, vol. 18, p. 233a, (abstract 898).
29. Douillard, JY., Cunningham, D., Roth, AD., et al. A randomized phase III trial comparing irinotecan plus 5-FU/folinic acid to the same schedule of 5-FU/FA in patients with metastatic colorectal cancer as front-line chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol., 1999, vol. 18, p. 233a, (abstract 899).
30. Saltz, LB., Douillard, J., Pirotta, N., et al. Combined analysis of two phase III randomized trials comparing Irinotecan, fluorouracil (F), Leucovorin (L) vs F alone as first-line therapy of previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC). Proc Am Soc Clin Oncol., 2000, vol. 19, p. 242a, (abstract 938).
31. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., et al. Irinotekan týdně – efektivní a dobře tolerovaná léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu. XXVI. Brněnské onkologické dny, 2002, Edukační sborník, s. 168.
32. Karásek, P., Němec, J., Kocáková, I. et al. Irinotecan v terapii pokročilého kolorektálního karcinomu. Česká a slovenská gastroenterologie, 1999, roč. 53, supplementum, s. 95. Abstr.
33. Svoboda, M., Žaloudík, J.,Vyzula, R., et al. Semikvantitativní stanovení mRNA pro thymidylát syntázu a dihydropyrimidin dehydrogenázu u kolorektálních karcinomů: metodické aspekty a význam vnitronádorové variability pro určení rezistence na fluoropyrimidinová cytostatika. Klinická onkologie, 2002, roč. 15, s. 72-75.
34. Němec, J., Bednařík, O., Kocáková, I. Chemotherapy with continual 5-FU modulated by leucovorin in the palliative treatment of colon cancer metastatic to the liver. EORTC-FFCD Joint Meeting, Paris, June 23-26, abstract book, p.139.
35. Cascinu, S., Graziano, F., Ferrau, F., et al. Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tract Carcinomas (GISCAD) Ann Oncol., 2002, vol. 13, no. 5, p. 716-20.
36. Martoni, A., Mini, E., Pinto, C., et al. Oxaliplatin plus raltitrexed in the treatment of patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. Anticancer Res., 2003, vol. 23, no. 1B, p. 687-91.
37. Neri, B., Doni, L., Fulignati, C., et al. Raltitrexed plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal carcinoma: a multicentric phase II trial. Anticancer Drugs, 2002, vol. 13, no. 7, p. 719-24.
38. Seitz, JF., Bennouna, J., Paillot, B., et al. Multicenter non-randomized phase II study of raltitrexed and oxaliplatin in non pre-treated metastatic colorectal cancer patients. Ann Oncol., 2002, vol. 13, p. 072-9.
39. Douillard, J., Michel, P., Gamelin, E., et al. Raltitrexed (Tomudex) plus oxaliplatin: An active combination for first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol., 2000, abstr. no 971.
40. Cutsem, E., Laethem, JL., Dirix, L., et al. Phase II study of raltitrexed in combination with oxaliplatin as second line treatment in refractory advanced colorectal cancer. Eur J Cancer., 2001, vol. 37, suppl 6, p. 273 (Abstr 1008).
41. Scheithauer, W., Kornek, GV., Ulrich-Pur, H., et al. Oxaliplatine plus raltitrexed in patients with advanced colorectal carcinoma: Results of a phase I-II trial. Cancer, 2001, p. 1264-1271.
42. Scheithauer, W., Kornek, GV., Schuell, B., et al. Oxaliplatin plus raltitrexed in patients with advanced colorectal cancer failing fluoro-pyrimidine/leucovorin-based. Ann Oncol., 2001, vol. 12, p. 709-714.
43. Tournigand, C., Louvet, C., Quinaux, E., et al. FOLFIRI followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer (MCRC): final results of a phase III study. Proc Am Soc Clin Oncol., 2001, vol. 20, p. 124a.
44. Gamelin, E., Gamelin, L., Delva, R., et al. Prevention of oxaliplatin peripheral sensory neuropathy by Ca+ gluconate/mg+ chloride infusions: a retrospective study. Proc Am Soc Clin Oncol., 2002, vol. 21, p. 624a.
45. Kocakova, I., Vyzula, R., Demlova, R., et al. Combined chemotherapy raltitrexed and oxaliplatin as second line treatment of metastatic colorectal cancer. Fifth international congress: Perspective in colorectal cancer (PICC 2003), Proceeding book, p. 123, poster 058.

55. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., Vetchá, H., Vyzula, R. Irinotecan and cisplatin in the second line chemo-therapy of advanced gastric cancer or cancer of gastroesophagela junction. In 15. International congress on anti-cancer treatment (ICACT), Paris, 2004. Proceeding book, poster p. 259.



PROCEEDING BOOK

ICACT

FIFTEENTH INTERNATIONAL CONGRESS ON ANTI-CANCER TREATMENT

FEBRUARY 9th-12th, 2004

PARIS - FRANCE

Co-Presidents
David Khayat (Paris, France)
Gabriel N. Hortobagyi (Houston, USA)

T.C.O.
1, rue de Berri - 75008 PARIS - FRANCE
Tél. (33 -1) 42 94 87 32 - Fax (33-1) 42 94 87 33 — e-mail : info@icact.com

We studied the immunohistochemical expression of Thymidylate -- Synthase (TS, target of 5-fluorouracil, 5-FU, therapy) and Topoisomerase-1 (Topo-1 target of irinotecan therapy) in 49 surgical samples of primary tumors of colorectal tract. Both TS and Topo-1 were evaluated using standard immunohistochemical techniques (monoclonl antibody anti – TS: clone TS 106, Neo-Markers- DBA Italia; monoclonal antibody anti- Topo –1: clone 1D6, Novocastra Laboratories LTD). Determination of immunoreactivity for TS was grade in a score: 0-1: low positivity; 2-3: high positivity; Topo-1 expression was low when < 30 % of tumoral cells were postive and high when > 30% of tumoral cells were positive. Adenocarcinomas were classified according to Duke's classification in recurrent C2 (20 cases) and D stage (29 cases). Palliative chemotherapy was based on 5- FU alone (group A: 34 patients) or plus irinotecan (group B: 15 patients) schedules. In group A the TS expression was high in 18 and low in 16 samples. Median survival of these patients was 32.0 and 49.0 months, respectively; no differences in survival were observed in relation to Topo –1 expression. In group B the Topo- 1 was high in 8 and low in 7 patients. Median survival in these patients was 20.0 and 35.0 months, respectively. In this group the patients expressing low TS had a better prognosis, indipendently of value of Topo –1 (49,8 vs 21,5 months).It is possible that low expression of TS facilitates the response to 5- FU plus irinotecan treatment; prospective study could confime these data: in this case the immunohistochemical reactivity to TS and Topo-1 should be identified as a predictive parameter of response to irinotecan based regimen.

POSTER

Irinotecan and cisplatin in the second line chemo-therapy of advanced gastric cancer or cancer of gastroesophageal junction

Ilona KOCAKOVA, Stanislav SPELDA, Ivo KOCAK, Hana VETCHA, Rostislav VYZULA

Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

There is no definite standard therapy for advanced inoperable gastric cancer. The regimen for 2nd line treatment was designed as follows cisplatin 80 mg/m^2, D1, irinotecan 200 mg/m^2 D2 all repeated every 21 days. There were following indication criteria for 2nd line chemotherapy: histologically verified advanced gastric cancer or the cancer of gastroesophageal junction, one prior chemotherapeutic regimen, PS 0-2, adequate hematological and biochemical parameters, no other contraindication for the administration of cisplatin and irinotecan.

Fifteen patients, 10 males, 5 females with a mean age 49 years (min 27, max 67 years) all of them were pretreated with chemotherapy consisting of etoposide, leucovorine and 5-fluorouracil (ELF). The performance status (PS) was classified as 0 in 4 patients, 1 in 8 patients and 2 in 3 patients. Gastric cancer was found in 12 patients and cancer of gastroesofageal junction in 3 others. Poorly differentiated adenocarcinoma occurred as the most frequent histologic type in 10 patients, other histologic subtypes were classified in 5 others. Median number of applied cycles in each patient was 3 (min 1, maximum 7 cycles). Thirteen patients were evaluable for the response, adverse effects and time to progression. CR was reached in 1 patient, partial response in 4, stable disease in 6 and the disease progression occurred in 2 patient. Time to progression has been evaluated in 9 patients who had progressed so far. The median is 4,5 months (min 2, max 7,5 months). One patient with complete response has been living 21 months since the start of 2nd line therapy so far. The toxicity was acceptable. Neutropenia G 3 /4 developed in 6 patients with 1 episode of febrile neutropenia. Gastrointestinal toxicity was mild: nausea G1/2 in 6 and diarrhea in 4 patients. Transient nefrotoxicity of G1 occurred in 4 pts. Reduction of irinotecan by 25% was done in 4 patients and cisplatin was reduced by 25% in 1 patient due to mild creatininemia. There was 1 death during the treatment due to pulmonary embolia not related to applied chemotherapy.

This chemotherapy appears to be active for cancers of stomach and gastroesophageal junction after failure with ELF (CR1/13, PR 4/13, SD 6/13) with an acceptable safety profile.

POSTER

Laboratory Based Non-Cross Resistant Chemotherapy for Pancreatic Carcinoma.

Howard W Bruckner*, Sarah I. Meeus, John P. Reilly, and Avram M. Cooperman*.

*Division of Medical Oncology, Lutheran Medical Center, Brooklyn, New York *Pancreatico Biliary Study Group.*

Phase II clinical evaluations sometimes find evidence of non cross-resistance among major chemotherapeutic drugs tested for patients with pancreatic cancer. Some of these results markedly improve on the prior less than 10% response rates and 2-4 months median survival of heavily pretreated patients, following progression of pancreatic cancer (Bruckner et al, ASCO 2001,2003).

METHODS

Practice has included serial, as tolerated, sequential addition of new drugs, with or without partial deletion of failed, previously used drugs; especially combining drugs such as Taxanes (Taxotere) or antifolates (Methotrexate) with some of the failed drugs (because synergistic interactions are possible). Retrospective analysis of the GFLIP experience (Gemzar, 5-FU, Leucovorin, Irinotecan and Cisplatin) in pancreatic cancer patients, with its unexpected > 18 months median survival (Bruckner et al, ICACT 2003), examined the apparent contribution of these crossover strategies, toward improving disease control after GFLIP 'failed'.

RESULTS

Taxotere containing combinations produced an 18% rate of benefit/response and an added 32% of patients had stable disease (n=22). The antifolates regimen (MLF)

56. Kocáková I., Vyzula R, Špelda S., Kocák I., Demlová R., Vetchá H. Raltitrexed v kombinaci s oxaliplatinou – salvage chemoterapie u metastatického kolorektálního karcinomu refrakterního na 5-fluorouracil a irinotekan Masarykův onkologický ústav, Brno, BOD 2004, Edukační sborník, abstrakt č. 105, str.184-186

V Hradci Králové užíváme při intraarteriální chemoterapii jater při postižení metastázami kolorektálního karcinomu 5 různých léčebných kůr. Základem je 5-fluorouracil doplněný dalšími chemoterapeutiky.

Správná péče o portsystém je důležitou součástí léčby a je předpokladem dlouhodobé průchodnosti portu a tím i možnosti dostatečně dlouhého podávání lokoregionální intraarteriální chemoterapie. Po ukončení léčebné kůry musí být celý portsystém správnou technikou propláchnut a naplněn roztokem Heparinu. Také mezi jednotlivými kůrami je nutné port proplachovat Heparinem, alespoň 1x týdně.

Stav nemocného při léčbě je sledován a pravidelně vyhodnocován. 1x týdně je odečítán krevní obraz, nádorové markery jsou odebírány 1x za měsíc. Kontrolní CT vyšetření jater je prováděno 1x za 3 měsíce. V mezidobí vyšetřujeme ještě játra ulrazvukem.

Výsledek léčby je vyhodnocován ve čtyřech stupních jako:

- kompletní odpověď, při níž dochází k regresi až úplnému vymizení metastáz a k normalizaci CEA
- částečnou regresi, při které dochází ke zmenšení metastáz a snížení CEA
- stabilizovaný stav
- progrese metastáz a smrt nemocného

Léčba je prováděna po dobu průchodnosti portkatétru do kompletní remise event. do progrese onemocnění. Při pozitivní odpovědi na léčbu a při uzávěru portu provádíme jeho reimplantaci.

V závěru sdělení autoři seznamují přehledně s výsledky léčby jaterních metastáz kolorektálního karcinomu pomocí lokoregionální chemoterapie na královéhradeckém pracovišti za období 1991-2002.

105 Raltitrexed v kombinaci s oxaliplatinou – salvage chemoterapie u metastatického kolorektální karcinomu refrakterního na 5-fluorouracil a irinotekan

Kocáková I., Vyzula R., Špelda S., Kocák I., Demlová R., Vetchá H.

Masarykův onkologický ústav v Brně

Kolorektální karcinom (KRK) představuje ve vyspělých zemích asi 15% všech malignit. Je druhou nejčastěji diagnostikovanou nádorovou nemocí a druhou nejčastější příčinou úmrtí na malignitu u mužů a žen po karcinomu plic a prsu. Toto onemocnění nás v celosvětových statistikách v incidenci udržuje na předních místech. Podle Národního onkologického registru vykazují počty nových onemocnění trvale vzestupný trend, roční incidence přesahuje 7 tisíc případů, z toho přibližně u 1/4 nemocných je již v době stanovení diagnózy onemocnění ve IV. klinickém stádiu. Základní metodou léčby pokročilého onemocnění je paliativní chemoterapie. Navzdory rozsáhlému výzkumu a objevu nových látek mají současné léčebné možnosti omezenou účinnost a u některých pacientů i závažné nežádoucí účinky. Hlavní příčinou jsou biologické vlastnosti nádoru a genetické změny specifických regulačních genů, které kódují enzymy účastnící se katabolického nebo anabolického metabolismu cytotoxických látek.

Tabulka č. 1
Cytostatické režimy použité v léčbě kolorektálního karcinomu jako chemoterapie 1. linie před zařazením do protokolu TOMOX

Cytostatikum	Chemoterapeutický režim	Opakování cyklu
FU/FA/IRI-Saltz Fluorouracil (5-FU) Leukovorin (FA) Irinotekan	irinotekan 125 mg/m^2 v inf. na 60.min, den 1.,8.,15.,22 leukovorin 20 mg/m^2 i.v. bolus, následně bolus 5-FU 500 mg/m^2, den 1.,8.,15.,22	interval 6 týdnů
FOLFIRI Fluorouracil (5-FU) Leukovorin (FA) Irinotekan	irinotekan 180 mg/m^2 v inf. na 90 min, den 1. leukovorin 200 mg/m^2 v 2 hodinové infuzi, následně bolus 5-FU 400 mg/m^2 a 22 hodinová infuze 5-FU 600 mg/m^2, den 1.,2.	interval 2 týdny
Irinotekan	350 mg/m^2 v inf. na 90.min, den 1.	interval 3 týdny
Irinotekan týdně	125 mg/m^2 v inf. na 60.min., den 1.,8.,15.,22	interval 6 týdnů

Ačkoliv je naděje na vyléčení metastatického onemocnění málo pravděpodobná, můžeme paliativní chemoterapií zlepšit kvalitu života nemocného a prodloužit jeho dobu přežití. 5-fluorouracil modulovaný leukovorinem představoval po více než 40 let zlatý standard léčby diseminovaného onemocnění. Signifikantně vyšší procento léčebných odpovědí je pozorováno při kontinu-

álním podání 5-fluorouracilu, ale bez významného prodloužení přežití. Na základě výsledků randomizovaných klinických studií fáze III přidání irinotekanu k FU/FA režimu (FOLFIRI) nebo oxaliplatiny (FOLFOX) zvyšuje procento léčebných odpovědí (RR 50%) a signifikantně zlepšuje přežití nemocných. Tyto kombinované režimy představují nový standard pro 1. linii léčby metastatického onemocnění. Analýza GERCOR studie fáze III prokázala při hodnocení léčebné účinnosti a bezpečnostního profilu výhodnější podání režimu FOLFIRI v 1. linii léčby se sekvenčně podávaným režimem FOLFOX při progresi onemocnění, při kterém bylo zaznamenáno 15% léčebných odpovědí. Častým režimem užívaným v 1. linii léčby je také týdenní bolusová aplikace FU/FA s irinotekanem (Saltzův režim). Výhodou je zejména ambulantní léčba bez nutnosti zavádění centrálního žilního katetru. U pacientů refrakterních na tuto kombinaci následně podaný režim FOLXOX v 2. linii léčby dosahuje RR: 9%.

Cílem naší práce je retrospektivní analýza souboru nemocných s metastatickým KRK léčených kombinací raltitrexed (Tomudex) a oxaliplatina (Eloxatin). Tato salvage chemoterapie byla podávaná pacientům při ztrátě citlivosti na 5-fluorouracil a irinotekan, při progresi onemocnění v průběhu léčby nebo při opakovaném relapsu. Přehled režimů používaných v 1. linii léčby ukazuje *tabulka č.1*. Irinotekan v monoterapii byl indikován za předpokladu, že došlo k relapsu onemocnění do 6 měsíců od skončené adjuvantní chemoterapie Mayo režimem, dále v případech intolerance 5-FU v adjuvantním podání (závažná toxicita při předpokládaném deficitu dihydropyrimidin dehydrogenázy, toxoalergická reakce, kardiotoxicita) a u pacientů s anamnézou závažného onemocnění srdce, arytmiemi nebo nestabilní anginou pectoris.

Raltitrexed (RTX) je specifický inhibitor thymidilát syntázy, představuje optimální alternativu fluorouracilu v 1. linii léčby KRK. Studie III. fáze prokázaly nižší výskyt závažné (WHO grade 3/4) mukozitidy a leukopenie v porovnání s bolusovými režimy (Mayo, Machover). Preklinické studie prokázaly aditivní účinek kombinace raltitrexedu a oxaliplatiny (OXA). Tento nový platinový derivát prokázal účinnost v 1. a 2. linii léčby KRK. Kombinace RTX a OXA byla v MOÚ zvolena i na základě jejich nezkřížené rezistence, rozdílného mechanismus cytotoxického účinku, příznivého bezpečnostního profilu a možnosti plně ambulantní léčby.

Tabulka č. 2
Charakteristika souboru pacientů

Počet zařazených pacientů	47	
Medián věku	55	(rozmezí 38-71)
Muži	26	(55%)
Ženy	21	(45%)
Klinický stav dle ECOG		
PS 0	30	(64%)
PS 11	6	(34%)
PS 2	1	(2%)
Lokalizace primárního tumoru		
Kolon	30	
Rektum	17	
Adjuvantní CHT FU/FA Mayo	19	(40%)
1. linie CHT pro metastat. onemocnění		
FU/FA/Irinotekan (FOLFIRI)	10	
FU/FA/Irinotekan týdně (Saltz)	19	
Irinotekan	15	
Irinotekan týdně	3	
Počet postižených orgánů		
Medián	2	(rozmezí 1-3)
Víceorgánové postižení	36	(65%)
Jednoorgánové postižení	21	(45%)
Lokalizace metastáz u jednoorgán. postižení		
Játra	17	
Plíce	2	
Lokální recidiva	2	

Tabulka č.3
Vyhodnocení účinnosti chemoterapie
1. linie (FU,IRI) a 2.linie (RTX a OXA)

Léčebná odpověď na 1. linii léčby
Počet hodnotitelných pacientů – 47 (100%)

Kompletní remise	0
Parciální remise	2/4%
Stabilizace onemocnění	15/32%
Progrese onemocnění	31/66%

Léčebná odpověď na 2. linii léčby
Počet hodnotitelných pacientů – 39 (100%)

Kompletní remise	0
Parciální remise	5/13%
Stabilizace onemocnění	23/59%
Progrese onemocnění	11/28%
Čas do progrese onemocnění	19 týdnů

Kritéria pro zařazení pacienta do protokolu klinického hodnocení byla následující: histologicky verifikovaný adenokarcinom kolorekta, metastatické, neresekabilní stadium onemocnění, rezistence onemocnění na 5-FU a irinotekan, věk 18-70 let, ECOG performance status (PS): 0-2, minimálně jedna měřitelná léze dle CT vyšetření v předtím neozařované oblasti, uspokojivé hematologické a biochemické parametry s clearence kreatininu 65 ml/min., předpoklad přežití minimálně 3 měsíce, podpis informo-

vaného souhlasu. Do studie nebyli zařazeni pacienti při průkazu mozkových metastáz, v případě detekce jen kostních metastáz, při kontraindikaci k aplikaci některé z kombinace cytostatik a při senzitivní periferní neuropatii grade≥1 (NCI-CTC).

Režim byl podáván ambulantně 1x za tři týdny podle následujícího schématu: raltitrexed 3 mg/m^2 v 15 minutové infuzi, za 45 minut následovala 2 hodinová infuze oxaliplatiny v dávce 130 mg/m^2. Standardně jako součást antiemetické premedikace byly podávány před každým cyklem nitrožilně setrony a k redukci neurotoxicity jsme mezi aplikací raltitrexedu a oxaliplatiny aplikovali v krátkodobé infuzi 10% calcium chloratum ve 100 ml fyziologického roztoku a 10% magnesium sulphuricum ve 100 ml 5% glukózy. Samozřejmostí bylo v průběhu léčby pravidelné monitorování základních hematologických a biochemických parametrů.

Terapeutická odpověď byla hodnocena dle RECIST kriterií po 3 cyklech chemoterapie podle dynamiky nádorových markerů, CT a RTG vyšetření. Léčba pokračovala do progrese onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity. Při opakovaném efektu stabilizace onemocnění (SD) po dvou po sobě následujících hodnoceních byla léčba ukončena.

Bylo hodnoceno 47 pacientů, 26 mužů a 21 žen, medián věku 55 let. Celkově bylo podáno 209 cyklů chemoterapie, medián 6 (rozmezí 1-9). Podrobná charakteristika souboru je v *tabulce č. 2*. Terapeutická účinnost a toxicita režimu byla hodnocena ve sledovaném období u 39 pacientů. Parciální odpověď (PR) byla dokumentována u 5 pacientů (13%), stabilizace onemocnění u 23 pacientů (59%) a progrese u 11 pacientů (28%). Kompletní remise nebyla zaznamenána, medián času do progrese onemocnění byl 19 týdnů (*tabulka č. 3*). Z nejčastějších nežádoucích účinků se vyskytovala periferní neuropatie prvního a druhého stupně (G1,2: 81%), gastrointestinální toxicita G1,2: 75% a elevace transaminás G1,2: 46%. Toxicita třetího stupně se vyskytla u 5 pacientů (12%). Toxicitu čtvrtého stupně jsme v našem souboru nezaznamenali, *tabulka č. 4*. Všichni pacienti byli léčeni ambulantně.

Tabulka č. 4
Vyhodnocení toxicity režimu RTX a OXA

	WHO grade			
Toxicita	G 1	G 2	G 3	G 4
	n %	n %	n %	n %
Leukopenie	6/15%	2/5%	2/5%	—
Trombocytopenie	6/15%	2/5%	—	—
Průjem	6/15%	1/2%	—	—
Jaterní funkce	9/23%	9/23%		
Periferní neuropatie	29/74%	3/7%	—	—
Přechodný laryngospasmus		1 pacient / 2%		
Toxoalergická reakce		1 pacient / 2%		
Nausea / zvracení	19/49%	10/26%	3/7%	—

Z prezentovaných dat je zřejmé, že se jednalo o prognosticky nepříznivou skupinu pacientů převážně s víceorgánovým postižením a chemorezistentním onemocněním. Ačkoliv kombinací FOLFIRI nebo IFL je v 1. linii léčby onemocnění dosahováno vysokého procenta léčebných odpovědí, v našem souboru byla dosažena PR jen u 2 pacientů. Z tohoto pohledu dosažení klinického benefitu (PR+SD) u 28 pacientů (72%) ve 2. linii léčby činí tuto kombinaci atraktivní pro ambulantní léčbu metastatického KRK. Režim TOMOX lze ve 2. linii považovat za srovnatelný s kombinací FOLFOX.

106 Změny dynamiky thymidinkinázy (TK) v průběhu adjuvantní a paliativní chemoterapie kolorektálního karcinomu

Holubec L. jr.[1],Topolčan O.[1], Fínek J.[1], Holubec L. sen.[1], Svobodová S.[2], Lipská L.[3], Matoulek M.[2], Svačina Š.[2]
1) FN a LF UK v Plzni
2) III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha
3) Chirurgická klinika FTN a 1. LF UK Praha

Cíl práce

Thymidinkináza je enzym, který se uplatňuje při syntéze nukleových kyselin a je proto považována za významný proliferační nádorový marker. Z tohoto důvodu jsme tento nádorový marker sledovali v průběhu chemoterapie kolorektálního karcinomu.

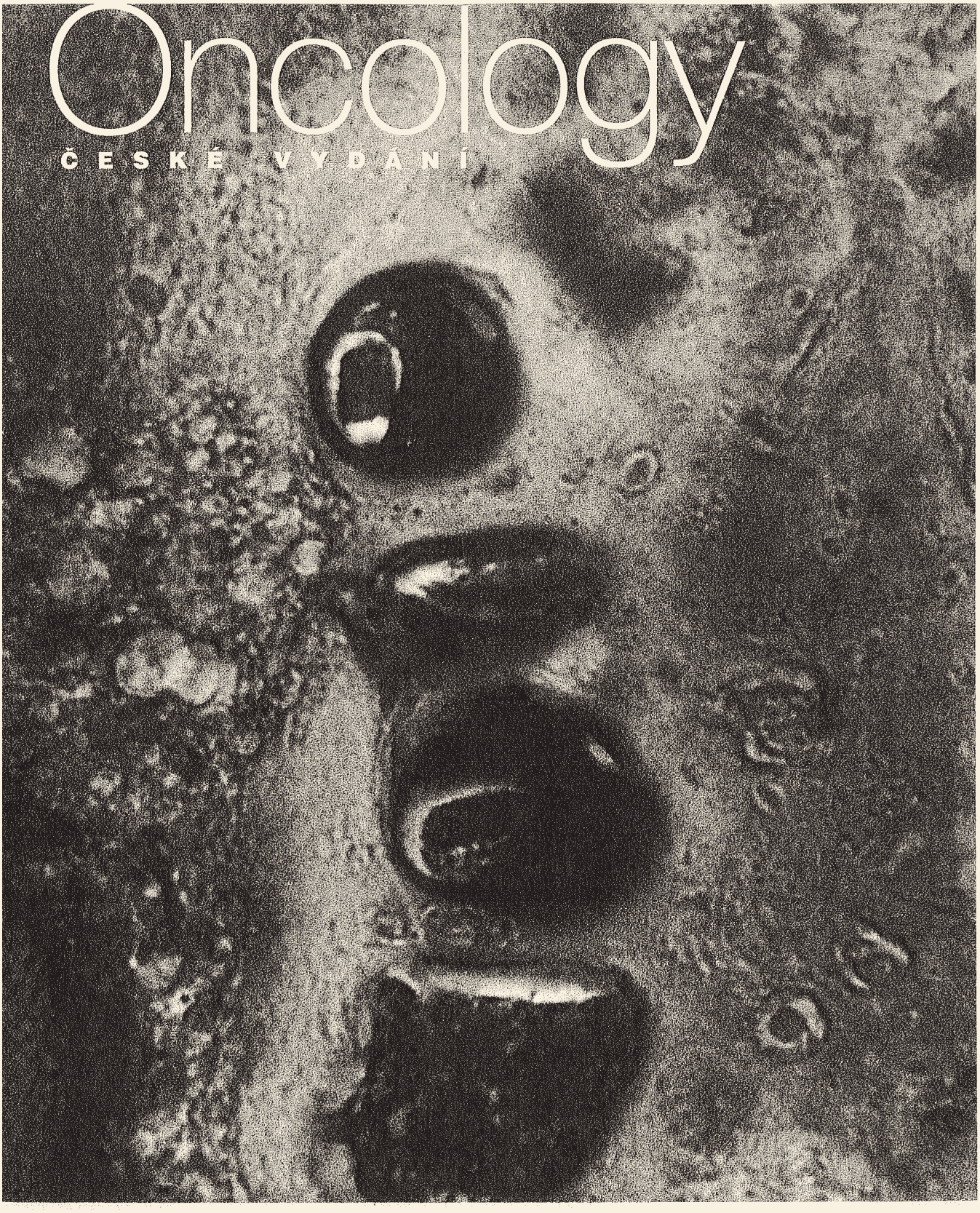
57. Kocáková, I. Raltitrexed v kombinaci s oxaliplatinou u metastatického kolorektálního karcinomu po selhání chemoterapie 5-fluorouracil a irinotekan. The Lancet oncology (české vyd.), 2004, roč. 3, č. 1, s. 62-63.

THE LANCET

Ročník 3 / číslo 1 / únor 2004

Oncology

ČESKÉ VYDÁNÍ



Raltitrexed v kombinaci s oxaliplatinou u metastatického kolorektálního karcinomu po selhání chemoterapie 5-fluorouracilem a irinotekanem

Kolorektální karcinom (KRK) představuje v České republice závažný zdravotní a socioekonomický problém. Ročně onemocní rakovinou tlustého střeva a konečníku na sedm tisíc lidí, a téměř pět tisíc tomuto onemocnění podlehne. Přibližně 30 % nemocných má v době stanovení diagnózy již prokazatelné vzdálené metastázy, nejčastěji jaterní. Protinádorová chemoterapie (CHT) zlepšuje medián přežití a kvalitu života nemocných (prodloužení bezpříznakového období, zpomalení váhového úbytku, zmírnění bolesti). Téměř pět desetiletí se v léčbě KRK v indikaci paliativní chemoterapie používá antimetabolit 5-fluorouracil (5-FU) modulovaný leukovorin (FA) v bolusovém nebo kontinuálním podání. Přidání irinotekanu (IRI) k režimu FU/FA (FOLFIRI) nebo oxaliplatiny (FOLFOX) zvyšuje procento léčebných odpovědí a zlepšuje přežití. Cílem randomizovaných studií bylo hledání nejlepší sekvence kombinovaných režimů. Analýza prokázala při hodnocení léčebné účinnosti a bezpečnostního profilu výhodnější podání kombinovaného režimu FOLFIRI v 1. linii a oxaliplatina byla agenturou Spojených států amerických pro kontrolu potravin a léčiv (FDA – Food and Drug Adninistration) schválena k použití v kombinaci FOLFOX ve 2. linii léčby metastatického KRK.[1–3]

Raltitrexed (RTX) a oxaliplatina (OXA) jsou dvě účinná cytostatika v léčbě metastatického KRK. Tato cytostatika nemají zkříženou rezistenci, mají rozdílný mechanismus protinádorového účinku, přijatelný toxický profil a jsou vhodná pro ambulantní léčbu. Na základě těchto skutečností a studií *in vitro* prokazujících aditivní účinek zmíněných cytostatik jsme navrhli kombinaci těchto látek u pacientů s metastatickým KRK refrakterním na 5-FU a IRI.

Cíl práce a metodika

Retrospektivní analýza vyhodnocuje účinnost (procento léčebných odpovědí – RR, čas do progrese onemocnění – TTP) a toxicitu kombinovaného režimu RTX a OXA podávaného u pacientů s metastatickým KRK po selhání chemoterapie 5-fluorouracilem a irinotekanem. Kritéria pro zařazení pacienta do protokolu klinického hodnocení byla následující: histologicky verifikovaný kolorektální adenokarcinom, metastatické, neresekovatelné stadium onemocnění; rezistence onemocnění na 5-FU a IRI; věk 18 – 70 let; výkonnostní stav (ECOG performance status – PS) 0 – 2; minimálně jedna měřitelná léze dle CT vyšetření v předtím neozařované oblasti; hematologické parametry: neutrofily $\geq 2 \times 10^9$/l, trombocyty $\geq 100 \times 10^9$/l, hemoglobin ≥ 90 g/l; biochemické parametry: bilirubin ≤ dvojnásobek horní hranice normy; transaminázy (AST, ALT) ≤ 2,5 násobek horní hranice normy; kreatinin v séru ≤ 1,25násobek horní hranice normy nebo clearance kreatininu ≥ 65 ml/min; předpoklad přežití

Tabulka 1. Cytostatické režimy použité v léčbě kolorektálního karcinomu jako chemoterapie 2. linie, výsledky randomizovaných klinických studií III. fáze u pacientů předléčených chemoterapií FU/FA/irinotekan[1–3]

Studie	Terapeutický režim 1. linie	Terapeutický režim 2. linie	RR	TTP měsíce	Toxicita G3, 4	
Tournigand	**FOLFIRI**	**FOLFOX 6**	15 %	x	Neutropenie	17 %
Achille	RR: 56 %	Oxaliplatina 100 mg/m² v infuzi, 1. den leukovorin			Průjem	5 %
studie		200 mg/m² ve 2hodinové infuzi, následně bolus			Neuropatie	20 %
III. fáze		5-FU 400 mg/m² a 46 hodinová infuze 5-FU				
(ref. 1, 2)		2,4 g/m² interval 2 týdny				
Rotenberg	**Saltzův**	**FOLFOX 4**	9 %	4,6	Neutropenie	47 %
studie	**režim,**	Oxaliplatina 85mg/m² v infuzi, 1. den leukovorin			Průjem	13 %
III. fáze	**IFL**	200 mg/m² ve 2hodinové infuzi, následně bolus			Neuropatie	4 %
(ref. 3)		5-FU 400 mg/m² a 22hodinová infuze 5-FU600 mg/m²,				
		1. a 2. den, interval 2 týdny				
MOÚ, Brno	**FOLFIRI**	**TOMOX**	13 %	4,5	Neutropenie	5 %
studie	**IFL**	Raltitrexed 3 mg/m² 1. den			Průjem	2 %
II. fáze	**Irinotekan**	Oxaliplatina 130 mg/m² 1. den, interval 3 týdny			Neuropatie	0 %

x – 14,2 měsíce (čas do progrese onemocnění hodnocený po obou liniích léčby).

AstraZeneca
ONCOLOGY

minimálně 3 měsíce; předpoklad spolupráce pacienta; podpis informovaného souhlasu.

Léčebné schéma a hodnocení odpovědí

Režim byl podáván ambulantně 1× za tři týdny podle následujícího schématu: RTX 3 mg/m² v 15minutové infuzi, za 45 minut následovala 2hodinová infuze OXA v dávce 130 mg/m². Standardně jako součást antiemetické premedikace byly podávány před každým cyklem nitrožilně setrony a k redukci neurotoxicity jsme mezi aplikací RTX a OXA aplikovali v krátkodobé infuzi 10% calcium chloratum ve 100 ml fyziologického roztoku a 10% magnesium sulphuricum ve 100 ml 5% glukózy. Terapeutická odpověď byla hodnocena dle kritérií RECIST po třech cyklech CHT podle dynamiky nádorových markerů, CT a rtg vyšetření. Léčba pokračovala do progrese onemocnění (PD) nebo do neakceptovatelné toxicity. Při opakovaném účinku stabilizace onemocnění (SD) po dvou po sobě následujících hodnoceních byla léčba ukončena.

Charakteristika souboru pacientů

Od listopadu 2001 do října 2003 bylo zařazeno 47 pacientů, z toho 26 (55 %) mužů a 21 (45 %) žen, medián věku 55 let (min. 38, max. 71). PS 0 – 30 pacientů (64 %), PS 1 – 16 pacientů (34 %), PS 2 – 1 pacient (2 %). Adjuvantní CHT režimem FU/FA Mayo byla podána u 19 pacientů (40 %). Všichni pacienti byli předléčení pro metastatické onemocnění. U pacientů refrakterních na 5-FU (progrese onemocnění do 6 měsíců od skončené adjuvance) byl v 1. linii léčby podáván IRI v monoterapii. Týdenní aplikaci IRI mělo 15 pacientů, u 3 pacientů byl IRI podáván v intervalu 3 týdnů. Režimem FOLFIRI bylo léčeno 10 pacientů a 19 nemocných bylo předléčeno režimem IFL (Saltz). Medián počtu metastatických lokalit byl 2 (rozmezí 1 – 3). Jednoorgánové postižení bylo dokumentováno u 21 pacientů (45 %), z toho postižení jater u 17 pacientů, plic u 2 pacientů, k lokální recidivě došlo u 2 pacientů. Dvě metastatické lokality se vyskytovaly u 22 pacientů (47 %) a tři u 4 pacientů (8 %).

Vyhodnocení efektivity a toxicity režimu

Z hlediska terapeutické účinnosti a toxicity bylo hodnoceno 39 pacientů (83 %). Po třech cyklech CHT byl dokumentován klinický prospěch u 28 pacientů (72 %), PR 5 pacientů (13 %) a SD 23 léčených (59 %), u 11 pacientů (28 %) došlo v průběhu léčby k PD, kompletní remise nebyla zaznamenána. TTP byl 18 týdnů (min. 6, max. 33 týdnů).

Tolerance léčby byla velmi dobrá. Z nejčastějších nežádoucích účinků se vyskytovaly periferní neuropatie G1 29 pacientů (74 %), G2 3 pacienti (7 %), přechodný laryngospasmus 1 pacient (2 %), průjem G1 6 pacientů (15 %), G2 3 pacienti (7 %) a G3 1 pacient (2 %), elevace transamináz G1 9 pacientů (23 %) a G2 rovněž 9 pacientů (23 %), toxoalergická reakce 1 pacient (2 %), leukopenie G1 6 pacientů (15 %), G2 2 pacienti (5 %), G3 2 pacienti (5 %), trombocytopenie G1 6 pacientů (15 %), G2 2 pacienti (5 %). Toxicita čtvrtého stupně nebyla zaznamenána.

Závěr

Prezentovaný soubor představuje prognosticky značně nepříznivou skupinu nemocných s chemorezistentním, převážně víceorgánovým metastatickým onemocněním. U 18 pacientů (38 %) byla zaznamenána časná progrese onemocnění po skončené adjuvantní léčbě. V 1. linii léčby byla dokumentována léčebná odpověď ve smyslu PR jen u 2 pacientů (4 %), krátkodobé stabilizace onemocnění bylo dosaženo u 15 nemocných (32 %).

Při léčbě kombinací RTX a OXA byl dokumentovaný klinický prospěch u 28 pacientů (72 %). Léčba měla příznivý bezpečnostní profil. Tento režim představuje ve 2. linii léčby u pacientů refrakterních na 5-FU a IRI alternativu režimu FOLFOX (tabulka 1). Nespornou výhodou je ambulantní léčba bez nutnosti centrálního žilního katetru, což nesporně zlepšuje kvalitu života onkologických nemocných.

MUDr. Ilona Kocáková a spol.
Klinika komplexní onkologické péče,
Masarykův onkologický ústav, Brno

Literatura

1 Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; **22:** 229–237.
2 Achille E, Tournigand C, André T, et al. Folfiri than Folfox or Folfox then Folfiri in metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of a phase III trial. ECCO 11, Abstract 1067.
3 Rotenberg ML, Oza A, M, Burger B, et al. Final results of a phase III trial of 5-FU/leucovorin versus oxaliplatin versus the combination in patients with metastatic colorctal cancer following irinotecan, 5-FU, and leucovorin. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; **22:** 1011.

58. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., Demlová, R., Vyzula, R. Oxaliplatin and raltitrexed as 2nd line treatment for disseminated colorectal cancer after failure of 5-FU/leucovorin/irinotecan therapy. In 15. International congress on anti-cancer treatment (ICACT), Paris, 2004. Proceeding book, poster p. 264.



PROCEEDING BOOK

ICACT

FIFTEENTH INTERNATIONAL CONGRESS ON ANTI-CANCER TREATMENT

FEBRUARY 9th-12th, 2004

PARIS - FRANCE

Co-Presidents
David Khayat (Paris, France)
Gabriel N. Hortobagyi (Houston, USA)

TCO
T.C.O.
1, rue de Berri - 75008 PARIS - FRANCE
Tél. (33 -1) 42 94 87 32 - Fax (33-1) 42 94 87 33 — e-mail : info@icact.com

standard treatment. Experience in patients with upper GI tumors and advanced stages of disease, which predict less than six months median survival with use of conventional therapy, was reviewed.

RESULTS

Stage IV Cholangiocarcinoma: Median survival over one year, including down staging, reoperations resulting in unmaintained remissions, and additional complete responses. Treatments included stepwise development F-P-® GFP/ IFP-® GFLIP (n=18). **Stage IV chemotherapy refractory extensive gastric cancer:** Adding Gemzar and Irinotecan simultaneously, to the failed 5-FU/ Cisplatin core, produced 3 PET scan confirmed >2 yr complete remissions (n=10). In addition, G-FOLFURI produced 5/5 major prolonged (> 1 year) responses (including 2 surgically confirmed complete remissions) in patients with **extensive small bowel cancers** (secondary to Crohn's disease). **Refractory colon cancer,** complete CAT and PET remissions.

CONCLUSION

Several added independent laboratory lines of supporting information are now available. The current observations establish a case for trials especially where laboratory-directed observations might support such efforts, because they may improve efficiency of therapy, and quality of further developmental information, for patients with conventionally exceptionally poor prognoses. Where tested, laboratory directed multi-drug therapy has successfully guided treatment with a > 50% rate of 'clinical success' and unusually durable palliative benefits for the patients.

■ POSTER

Oxaliplatin and capecitabine (CAPOX) is an active combination as first and second line treatment for patients with metastatic colorectal carcinoma (MCRC)

A Muñoz, T Pérez-Hoyos, J Muhialdin, JM Mañé, I Rubio, A Viteri, J Ferreiro, G López-Vivanco, G López-Argumedo, R Barceló.

Medical Oncology Department. Hospital de Cruces. Osakidetza/ SVS. Barakaldo, SPAIN.

INTRODUCTION

Oxaliplatin (OXA) combined with 5FU is an active treatment for patients (pts) with MCRC. Capecitabine (CAP) is a novel oral prodrug that mimics continuous infusion 5FU. CAPOX combination has not been fully explored in pts with MCRC.

METHODS

From October-02 to August-03, 57 pts with MCRC have been treated with CAPOX combination. First line treatment was considered if pts had not received previously any chemotherapy for metastatic disease; second line pts were those refractory to 5FU and CPT11 (sequential monotherapy or combination therapy). All pts signed informed consent. CAPOX schedule: OXA 130 mg/m^2 iv on day 1 and CAP 1000 mg/m^2 bid orally for 14 days, every 3 weeks.

RESULTS

22 pts have been treated as first line and 29 pts as second line (previous 5FU-CPT11: 14 Saltz, 10 CAP-CPT11, 4 sequential monotherapy). Median age was 64 years-old (range 34-79). Male / Female: 44/13. ECOG 0/1/2: 39% /45% /16%. Median number of metastatic sites: 2 Up to date 231 courses have been administered (median 4, range 1 to 9). Grade 3/4 toxicity per patient (NCI-CTC v2): diarrhea 7/0, asthenia 8/0, hand-foot syndrome 3/0, mucositis 2/0, emesis 1/1, thrombopenia 1/1. Grade 2/3 neurotoxicity: acute 4/1, cumulative 3/0. There were no toxic deaths. 13 pts have not been evaluated for response: 1 early death and 12 less than three courses. Overall response rate has been 50% (8/18 PR and 1/18 CR) among first line pts, and 15% for the second line (4/26 PR and 0/26 CR). Median overall (OS) and disease free survival (DFS) have not been reached at 31 weeks for first line. For the second line pts median OS have not been reached at 43 weeks and median DFS has been 16 weeks.

SUMMARY

CAPOX schedule is an active regimen as first and second line therapy for MCRC. Further prospective evaluations are necessary to compare CAPOX to FOLFOX regimens, in both first and second line treatment for MCRC.

■ POSTER

Oxaliplatin and raltitrexed as 2nd line treatment for disseminated colorectal cancer after failure of 5-FU / leucovorin / irinotecan therapy

Kocakova Ilona, Spelda Stanislav. Kocak Ivo, Demlova Regina, Vyzula Rostislav

Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

The study is aimed at evaluating the efficacy, toxicity and time to progression (TTP) of raltitrexed (RTX) and oxaliplatin (OHP) in patients with advanced colorectal cancer (ACC) in relapse after first-line combined chemotherapy with Irinotecan (IRI), 5-Fluorouracil (5-FU)+Leucovorin (LV) or IRI alone if the progression has occurred within 6 months after 5-FU/LV adjuvant therapy.

The indications were: metastatic colorectal cancer with at least one measurable lesion, progression after IRI and 5-FU/LV chemotherapy, age 18-75 year, Karnofski status > 70, life expectancy ≥ 3 months. Treatment consisted of RTX 3mg/m^2 iv. inf. and OHP 130 mg/m^2 2-hours' inf. on day 1 every 3 weeks until progression, unacceptable toxicity or patient's refusal to continue. The effect was evaluated after 3 cycles of therapy.

Since November 2001 to October 2003 47 pts, 26 (55%) males, 21 (45%) females, median age 55 years (min 38, max 71) with metastatic colorectal cancer were treated. Performance status (PS) was classified as PS 0 in 30 (64%),

PS 1 in 16 (34%) and PS 2 in 1(2%) pts. Nineteen patients (40%) received adjuvancy with 5-FU/LV. All were pretreated for metastatic disease: 15 pts by IRI weekly, 3 pts by IRI q 3 weeks, 10 pts by continuous 5-FU/LV/IRI bi-weekly and 20 pts by bolus 5/FU/LV/IRI weekly. Only 2 (4%) pts out of all pretreated reached partial response (PR) and in 15 (32%) pts the effect was classified as stable disease (SD). 31 (66%) pts progressed during 1st line chemotherapy. Thirty-nine pts were evaluable for response and toxicity of 2nd line terapy with RTX/OHP. Median number of organs involved was 2 (range 1-3). One organ was affected in 21 (45%) pts; 17 in liver, 2 in lungs and local recurrence in 2 pts. Two localizations occured in 22 (47%) pts and 3 organs were involved in 4 (8%) pts. 39 (83%) pts have been evaluable for the effect and toxicity. PR was reached in 5 (4%) pts, 23 (59%) pts reached SD and 11 (28%) pts progressed during therapy. No complete response was reached. Median TTP was 18 weeks (min. 6, max. 33 weeks). Toxicity: leukopenia G1 occurred in 6 (15%) pts, G2 in 2 (5%) and G3 in 2 (5%) pts. Trombocytopenia G1 in 6 (15%)and grade 2 in 2 (5%) patients. There was hepatotoxity G1 in 9 (23%) and G2 in 9 (23%) pts. Diarrhea G1 in 6 (15%), G2 in 3 (7%) and G3 in 1 (2%) pt. Paresthesias G1 were present in 29 (74%) pts and G2 in 3 (7%) pts. Transient laryngospasmus developed in 1 (2%) pt and toxoalergic reaction ending treatment occurred in 1 (2%) pt.

The patients poorly responded to first line chemotherapy. From this point of view the combination of RTX and OHP in 2nd line chemotherapy seems effective with PR in 13% and SD in 59% out of all the evaluated. The good tolerance and simple way of application is important fact in palliative setting.

■ POSTER

Oxaliplatin (OXA) /5Fluorouracile (5FU)/Folinic Acid (FA) in patients (pts) with Advanced Colorectal Cancer (ACRC) : Report of an Algerian trial.

Oukkal M[1], Mahfouf H[1], Asselah J[1], Dib H.A[1], Hamdi W[1], Larbaoui B[2], Djellali L[2], Smail N[3], Benhabyles B[3], Redjimi D[4], Rebaïne M[1], Makhloufi A[4], Benouniche N[4], Faure B[4], Bouzid K[1].

[1]*Medical Oncology Department. Centre Pierre et Marie Curie, Algiers, Algeria.*
[2]*Medical Oncology Department. CHU Oran, Algeria.*
[3]*Epidemiology Department CHU Alger Centre, Algiers, Algeria.*
[4]*IMA. Sanofi-Sythelabo Pharma Algiers, Algeria.*

BACKGROUND

Colorectal cancer represents a major health problem, especially in the west with approximately 150 000 new cases/year in Europe and in USA. Algeria has relatively a low annual incidence with $14,3/10^5$ (men) and $13,8/10^5$ (women) [*INSP 2001*]. More than half die from metastatic disease and only a minority is able to benefit from complete resection of metastases. 5FU has been the unique efficient agent in ACRC for more than 40 years. The combination OXA/5FU/FA used in many studies has shown higher activity than 5FU/FA in ACRC.

PATIENTS AND METHODS

Inclusion criteria were histologically proven colorectal carcinoma, no prior chemotherapy (adjuvant chemotherapy allowed), no CNS metastases, no peripheral neuropathy > grade 2, no other serious concomitant illness, ECOG PS £ 2, adequate renal and liver function, good bone marrow reserve and informed consent.

OXA 85 mg/m? 2h infusion D1, FA 200 mg/m? 2h infusion D1-2, 5FU 400 mg/m? bolus D1-2 and 5FU 600 mg/m^2 22h continuous infusion D1-2 (D1=D14).

RESULTS

From 11/2000 to 12/2001, 45 pts (M/F = 27/18; Colon/Rectum = 20/25) were enrolled in the study. Median age 55 years old (22-75), 11 have a locally advanced disease and 34 have a metastatic disease. They received 334 cycles, median = 5 (1-17). All pts were evaluable for toxicity and survival and 37 for responses. Complete response (CR) was achieved in 3 pts (8,1%), partial response (PR) in 12 pts (32,4%), stable disease in 13 pts (35,1%) and progressive disease (PD) in 9 pts (24,3%). The overall response rate (ORR = RC+RP) is 40,5%. Severe toxicity (CTC/NCI 3/4 grade) evaluated over the 334 cycles was anemia 0,9%, neutropenia 3,7%, thrombocytopenia 0,9%, vomiting 1,2%, diarroea 3%, stomatis 0,3%, alopecia 1,2% and allergy 0,3%. We haven't reported any severe neuropathy, neuropathy grade 1 is observed in 41,1% and grade 2 in 11,5%. The median survival according to Kaplan-Meier method is 12,13 ± 4 months.

CONCLUSION

These results confirm that the combination OXA/5FU/FA (FOLFOX 4 schedule) is an active and well tolerated therapy regimen for pts with ACRC.

KEY-WORDS

Oxaliplatin – Advanced colorectal carcinoma.

60. Vyzula, R., Kocakova, I., Demlova, R., Kiss, I., Dusek, L., Jarkovsky, J. Raltitrexed plus oxaliplatin in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer. Neoplasma, 2006, vol. 53, no. 2, p. 119-27.2007

NEOPLASMA

Masarykův onkologický ústav
odborná knihovna
656 53 Brno, Žlutý kopec 7

2
2006

VOLUME
53
NEOLA 4
53 (2) 87 - 182 (2006)
ISSN 0028-2685

EDITED BY
CANCER RESEARCH
INSTITUTE
OF THE SLOVAK
ACADEMY OF SCIENCES
BRATISLAVA
SLOVAK REPUBLIC

EDITOR-IN-CHIEF
VILIAM UJHÁZY

Raltitrexed plus oxaliplatin in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer

R. VYZULA[1], I. KOCÁKOVÁ[1], R. DEMLOVÁ[1], I. KISS[2], L. DUŠEK[3], J. JARKOVSKÝ[3]

[1]Department of Comprehensive Cancer Care, e-mail: vyzula@mou.cz, Masaryk Memorial Cancer Institute, 65653 Brno, Czech Republic; [2]Department of Medical Oncology, University Hospital, Brno, and [3]Centre of Biostatistics and Analysis, Brno, Czech Republic

Received August 15, 2005

The primary endpoint of this study was to evaluate the efficacy (objective response rate; ORR) of combined chemotherapy with raltitrexed plus oxaliplatin as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (CRC). Secondary endpoints were overall survival (OS), time to progression (TTP) and toxicity (NCI-CTC criteria).

The target population were patients with metastatic colorectal adenocarcinoma who progressed after first-line chemotherapy. Treatment consisted of raltitrexed 3 mg/m^2 as a 15-minute intravenous (IV) infusion followed 45 minutes later by oxaliplatin 130 mg/m^2 IV as a 2-h infusion on Day 1, repeated every 3 weeks until further disease progression (PD), unacceptable toxicity or the decision of the patient.

A total of 51 patients, all with WHO performance status 0–2 received a median of 6 treatment cycles (range 1–11). After 3 cycles, 8 of the 47 evaluable patients (17%) had experienced an ORR, 28 patients (59.6%) had experienced stable disease (SD) and 11 patients (23.4%) had PD. After 6 cycles, 1 of the 29 evaluable patients (3.5%) had an ORR, 13 patients (44.8%) had SD and 15 patients (51.7%) had PD. After a median follow-up of 48.9 weeks, median TTP was 18 weeks and median overall survival was 54.4 weeks. Treatment was well tolerated; grade 3 toxicities occurred in only 5/51 patients (9.8%). The most common toxicities were paraesthesia (62.7%), diarrhoea (23.5%), nausea (41.2%), vomiting (33.3%), hepatotoxicity (25.5%), and hematological toxicity (41.2%).

In conclusion**,** the combination of oxaliplatin plus raltitrexed appears to be effective and well tolerated as second-line therapy in patients with disseminated CRC.

Key words: colorectal cancer, palliative chemotherapy, raltitrexed, oxaliplatin

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common causes of cancer mortality in the world. Despite a wide spectrum of preventive programmes, the incidence of this malignancy is rising in the Czech Republic and there are approximately 7400 new cases and 4300 deaths (mostly as a result of liver metastases) in this country each year. Radical resection in patients with solitary metastases or local relapse may prolong survival; however, in more than 80% of patients the disease is inoperable (clinical stage IV) at the time of diagnosis. Palliative chemotherapy may be administered to patients with disseminated disease with the aim of retarding tumor growth. Several randomized clinical studies have shown that compared with best supportive care (BSC) alone, palliative chemotherapy can improve median overall survival (OS) in patients with locally advanced or metastatic disease. Median OS in patients receiving chemotherapy is approximately 11 months compared with approximately 5 months in those receiving BSC alone. Despite the associated adverse event (AE) burden, it also improves patients' quality of life (increases time without symptoms, slows down weight loss, reduces pain).

5-Fluorouracil (5-FU) has been used in the treatment of CRC for almost 50 years. Objective response rates (ORRs) for 5-FU monotherapy range between 7–18%. A meta-analysis of nine randomized clinical studies has shown that the efficacy of 5-FU can be almost doubled by the addition of leucovorin (FA)[1–5]. The most common chemotherapy regimens used in the first-line treatment of CRC are bolus regimens of 5-FU/FA, such as: 5-FU/FA Mayo, 5-FU/FA Machover, or 5-FU/FA Roswell Park, which are associated with ORRs ranging between 20–30%. Continuous infusion of 5-FU (as in the AIO high-dose 5-FU plus calcium folinate]

and De Gramont regimens) is associated with significantly higher ORRs [6, 7].

New cytostatics such as raltitrexed, a specific inhibitor of thymidylate synthetase, and capecitabine, have different mechanisms of action so are associated with different tolerability profiles. Such new cytostatics are used in the treatment of metastatic CRC in the outpatient setting. They have comparable efficacy in terms of time to progression (TTP) and median OS in the first-line setting as standard therapy with 5-FU/FA regimens [8–12].

Oxaliplatin is another cytostatic agent with a similar, but not completely identical mechanism of action to cisplatin, which has previously been shown to be effective in the treatment of metastatic CRC. ORRs of up to 18% have been observed with oxaliplatin in previously untreated patients, whereas ORRs of approximately 10% have been reported in the second-line setting [13–15]. Oxaliplatin is commonly used in combination with continuous infusion of 5-FU/FA in the FOLFOX regimen, based on its synergism with 5-FU. As a first-line therapy, ORRs with the FOLFOX regimen exceed 50%, and this combination is associated with significantly increased TTP compared with 5-FU/FA alone (TTP 8.7 months versus 6.1 months, $p<0.001$). Median OS was similar for the two regimens: 19.9 months and 19.4 months, respectively [16–20]. The FOLFOX regimen is also effective in the neoadjuvant setting in patients with non-resectable liver metastases. In a study including 151 patients with metastatic liver disease, GIACCHETTI et al reported that neoadjuvant treatment with the FOLFOX resulted in resectable disease in 77 (51.0%) patients. Fifty-eight (38.4%) patients were able to have macroscopically complete resections, and half were still alive at a median follow up of 7 years [21, 22].

Irinotecan, an inhibitor of topoisomerase I, was introduced into clinical practice for the treatment of advanced, 5-FU-refractory CRC, and has demonstrated efficacy as both a first- and a second-line treatment. In the second-line setting in patients with 5-FU-refractory CRC, irinotecan (125 mg/m^2/week) was associated with an ORR of 14.1% and a median OS of 9.9 months [23]. CUNNINGHAM et al compared the efficacy of BSC plus irinotecan (300–350 mg/m^2, repeated every 3 weeks) with BSC alone in patients with 5-FU-refractory CRC. In this study, patients receiving irinotecan had significantly improved 1-year survival (36.2% versus 13.8%), improved quality of life and better control of disease-related symptoms compared with those receiving BSC alone [24]. Two multicentre Phase II trials have compared the efficacy of irinotecan (300–350 mg/m^2) with continuous 5-FU as second-line chemotherapy treatments [25, 26]. Patients treated with irinotecan had significantly improved median OS (10.8 months versus 8.5 months, respectively) and TTP (4.2 months versus 2.9 months, respectively) compared with those receiving continuous 5-FU. Several other studies have also demonstrated the benefits of irinotecan in the treatment of metastatic CRC [27–29]. Two randomized Phase III trials comparing 5-FU/FA with 5-FU/FA/irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatments for advanced CRC showed higher ORRs, improved symptom control, and better TTP and OS for the irinotecan combination [30–32]. As a result, this combination regimen was recommended as the standard first-line chemotherapy for patients with metastatic CRC.

In the last decade there has been significant progress in the treatment of CRC with the use of new antiproliferative agents and combination regimens. An important question remains; which patients are indicated for monotherapy and which are indicated for combination treatment? This has been investigated in a retrospective analyses of data from several Phase III first-line CRC trials. This analysis suggested that combination treatment may be of benefit in patients with any of the following characteristics: age <65 years, performance status 0, physiological lactate dehydrogenase [LDH], bilirubin, leucocytes count, haemoglobin ≥11 g/dl, previously untreated disease, or having only one site metastases. It was suggested that all other patients should receive sequential monotherapy, as it is associated with a more favorable tolerability profile compared with combination regimens.

Here, we report the results of a study evaluating the efficacy of combined chemotherapy with raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as second-line treatment in patients with metastatic CRC.

Patients and methods

Patients were treated at the Masaryk Memorial Cancer Institute, and University Hospital, Brno, Czech Republic. The primary end point of the study was to determine the efficacy in terms of ORR of a TOMOX regimen in patients with metastatic CRC progressing after first-line chemotherapy. Secondary end points were OS, TTP, and toxicity.

Inclusion criteria. The study included patients aged between 18 and 70 years with histologically confirmed metastatic, non-resectable colorectal adenocarcinoma, progressing after first-line palliative chemotherapy (last chemotherapy treatment ≥4 weeks before study entry). Several first-line chemotherapy regimens were administered to the patients included in this study. In patients with a good performance status (PS) and no contraindication to irinotecan, either the FOLFIRI regimen or the weekly modifications of the FOLFIRI (Saltz's) regimen were used. In patients whose PS deteriorated following surgery, and/or those at risk of obstructive ileus, 5-FU/FA Mayo or de Gramont regimens were administered. Monotherapy with irinotecan was given in patients with disseminated disease and to those with possible resistance to 5-FU (relapsed within 6 months of adjuvant chemotherapy). Irinotecan monotherapy was also given to patients who had experienced 5-FU intolerance in the adjuvant setting (eg those with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, toxicoallergic exanthema, or cardiotoxicity), and to those with severe cardiac deficiency, arrhythmia or unstable angina pectoris. An overview of the

first-line regimens received by the patients included in this study is presented in Table 1.

Other inclusion criteria were: PS 0-2, a life expectancy ≥3 months, at least one measurable metastatic lesion by computed tomography (CT), adequate haematological parameters (absolute neutrophil count $\geq 2x10^9$/l, platelet count $\geq 100x10^9$/l, haemoglobin ≥90 g/l), adequate liver function (bilirubin ≤2x upper normal limit [ULN], serum transaminases ≤2.5x ULN), and adequate renal function (serum creatinine ≤1.25x ULN, or creatinine clearance ≥65 ml/min). Written informed consent was obtained from all patients.

Exclusion criteria. Patients who had received >1 line of chemotherapy, those with symptomatic central nervous system metastases, bone metastases alone, carcinomatous leptomeningitis, infection, or previous cancer history (except for resolved cervical carcinoma or basal cutaneous carcinoma) were excluded from this study. Pregnant or lactating women, those with paraesthesia greater than National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) grade 1, and those in which raltitrexed or oxaliplatin were contraindicated were also excluded.

Treatment. TOMOX treatment consisted of raltitrexed 3 mg/m^2, given as a 15-minute intravenous (IV) infusion, followed 45 minutes later by oxaliplatin 130 mg/m^2 IV as 2-h infusion on Day 1, repeated every 3 weeks until disease progression (PD), response assessed as stable disease (SD) on two consecutive occasions, unacceptable toxicity or decision of the patient. Patients received premedication with serotonergic 5-HT3 receptor antagonists (setrons) to prevent nausea and also received an IV infusion of 10% calcium chlor-

Table 1. An overview of the types of first-line cytostatic regimens administered to the patients included in this study prior to TOMOX therapy

Regimen	Drug dose (mg/m^2)	Route of application	Days of application	Interval
5-FU/FA (Mayo) 5-Fluorouracil, leucovorin	425 20	IV bolus IV bolus	Days 1–5 Days 1–5	Every 4 weeks
5-FU/FA (de Gramont) 5-Fluorouracil, leucovorin	Leucovorin 200 mg/m^2 2-h IV infusion, 5-FU IV bolus 400 mg/m^2, 22-h continuous IV infusion of 5-FU 600 mg/m^2 (Days 1 and 2)			Every 2 weeks
5-FU/FA/IRI-Saltz 5-Fluorouracil, leucovorin, irinotecan	Irinotecan 125 mg/m^2 IV 1-h IV infusion followed by leucovorin 20 mg/m^2 IV bolus and 5-FU 500 mg/m^2 IV (Days 1, 8, 15, and 22)			Every 6 weeks
FOLFIRI 5-Fluorouracil, leucovorin, irinotecan	Irinotecan 180 mg/m^2 1.5-h IV infusion (Day 1). Leucovorin 200 mg/m^2 2-h IV infusion, followed by 5-FU 400 mg/m^2 IV bolus, and 22-h continuous IV infusion of 5-FU 600 mg/m^2 (Days 1 and 2)			Every 2 weeks
Irinotecan	Irinotecan 350 mg/m^2 1.5-h IV infusion (Day 1)			Every 3 weeks
Irinotecan weekly	Irinotecan 125 mg/m^2 1-h IV infusion (Days 1, 8, 15 and 22)			Every 6 weeks
Capecitabine	Capecitabine 1250 mg/m^2 PO twice daily (Days 1–14)			Every 3 weeks

Table 2. Schedule of study assessments

Day	D1	D7	D14	D 21/1	D7	D14	D 21/1	D7	D14	D21
Physical examination (including blood pressure, pulse, temperature)	×			×			×			×
Karnofsky status, weight	×			×			×			×
Neurological assessment	×									×
Haematology (incl. complete blood count with diff.)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Coagulation (INR)	×									×
Biochemistry*	×									×
Liver tests†				×			×			
CEA	×									×
Lung X-ray	×‡									×
CT (including abdomen, pelvis)	×‡									×
ECG	×				If clinically indicated					
Adverse events				×			×			×
Chemotherapy administration	×			×			×			×
Concomitant medication	×			×			×			×

D – Day; *Biochemistry: urea, creatinine, sodium, potassium, chloride, glucose, transaminases (SGOT, SGPT, GGMT), bilirubin, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase; † Liver tests: transaminases (SGOT, SGPT, GGMT), bilirubin, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase; ‡ Performed ≤4 weeks before chemotherapy.

Table 3. Toxicities resulting in oxaliplatin and/or raltitrexed dose modification (oxaliplatin 100% = 130 mg/m^2; raltitrexed 100% = 3 mg/m^2)

	NCI grade			
	1	2	3	4
Haematological toxicities				
Anaemia (Hb)	100%	100%	100%*	100%*
Neutropenia (ANC)	100%	100%	75%	75%
Thrombocytopenia (PLT)	100%	100%	75%	75%
Gastrointestinal toxicities				
Vomiting†	100%	100%	Oxaliplatin 75%	Oxaliplatin 50%
Diarrhoea‡	100%	Raltitrexed 75% Oxaliplatin 100%	Raltitrexed 50% Oxaliplatin 75%	Discontinuation
Mucositis‡	100%	100%	Raltitrexed 75%	Raltitrexed 50%

Oxaliplatin dose modification for neurological toxicities

	Duration of toxicities		
	1–7 days	>7 days	Persistent between cycles
Paraesthesias/dysaesthesias of short duration that resolve and do not interfere with function (grade 1)	100%	100%	100%
Paraesthesias/dysaesthesias interfering with function, but not activities of daily living (grade 2)	100%	100%	100 mg/m^2
Paraesthesias/dysaesthesias with pain or with functional impairment that also interfere with activities of daily living (grade 3)	100%	100 mg/m^2	Treatment discontinuation

Raltitrexed dose modification for renal toxicities

Creatinine clearance	Dose modification	Interval between cycles
>65 mL/min	100%	3 weeks
55–65 mL/min	75%	4 weeks
25–54 mL/min	25%	4 weeks
<25 mL/min	Treatment discontinuation	

*After red blood cell transfusion; † If not controlled by maximal anti-emetic prophylaxis; ‡ If the patient experienced diarrhoea or mucositis ≥ grade 3 in the courses following dose reduction they were withdrawn from the study.

atum in 100 ml of saline, and an IV infusion of 10% magnesium sulphuricum in 100 ml of 5% glucose before oxaliplatin administration to prevent neurotoxicity [33]. Hematological and biochemical parameters were assessed before enrolment and were also monitored during the study (Tab. 2).

Efficacy assessments. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) were used to evaluate tumor response after 3 and 6 cycles of chemotherapy, via CT scan, X-ray and tumor markers measurements (Tab. 2). OS was also assessed.

Toxicity assessments. Toxicity was evaluated according to NCI-CTC criteria. Before each course of chemotherapy, creatinine clearance was measured in patients with abnormal serum creatinine levels and the dose of raltitrexed adjusted accordingly (Tab. 3). Chemotherapy was postponed/reduced in cases of haematological, gastrointestinal, renal or other toxicity, as shown in Table 3. Once the dose was reduced it was never increased in subsequent cycles. The next course of chemotherapy could be delayed for a maximum of 15 days.

Statistical analyses. Data for this study were summarized using standard statistical measures. For continuous variables such as age, duration of chemotherapy treatment etc, data were described in non-parametric robust terminology (e.g. as median, minimum and maximum values). For nominal parameters such as response to treatment, adverse events etc, data were presented as. absolute numbers along with percentage values.

Standard KAPLAN-MEIER analysis was applied in the evaluation of overall survival including estimation of median value [34]. These analyses were performed using Statistica for Windows – version 6 [35].

Results

Patient and disease characteristics. Between October 2001 and July 2004, a total of 51 patients were treated. Patient characteristics are shown in Table 4. The patient's group comprised 29 men and 22 women, with a median age 56 years, and metastatic CRC (colon: 49.0%, rectum: 37.3%, rectosigmoid: 13.7%). Seventeen patients (33.3%) had received prior adjuvant chemotherapy and most (40 patients [78.3%]) had received irinotecan as first-line treatment either as monotherapy or in combination with an IV bolus or continuous 5-FU/FA regimen. The liver was the most common site of metastases with this type of metastases present in 39 patients (76.5%). More than one site of metastatic disease was present in 24 patients (47.1%).

Treatment. Patients received a median of 6 cycles of TOMOX (range 1–11 cycles) and a total of 260 cycles were administered. Median duration of TOMOX treatment was 18 weeks (range 3.3–35 weeks). The reason for discontinuing treatment was PD in 35 patients (68.6%), toxicity in 8 patients (15.7%) and a combination of PD and toxicity in 1 patient (2%).

Efficacy. Four patients have not reached 3 cycles of chemotherapy and so are not yet evaluable for response. Eight of the 47 evaluable patients (17.0%) experienced a partial response (PR), 28 patients (59.6%) experienced SD, and 11 patients

Table 4. Patient characteristics (n=51)

Median age, years (range)	56 (38–79)
Proportion male:female	29:22
Performance status ECOG, n (%)	
PS 0	34 (66.7)
PS 1	17 (33.3)
Tumor localisation, n (%)	
Colon	25 (49.0)
Rectum	19 (37.3)
Rectosigmoid	7 (13.7)
Adjuvant chemotherapy, n (%)	17 (33.3)
First-line chemotherapy, n (%)	
5-FU/FA (Mayo, de Gramont)	10 (19.6)
5-FU/FA/irinotecan (Saltz)	17 (33.3)
FOLFIRI	8 (15.7)
Irinotecan (weekly, q 3 weeks)	15 (29.4)
Capecitabine	1 (2.0)
Number of metastatic sites, n (%)	
Median, range	2 (1–3)
1 metastatic site	27 (52.9)
>1 metastatic site	24 (47.1)
Sites of metastatic disease, n (%)	
Liver	39 (76.5)
Abdominopelvic involvement	25 (49.0)
Pulmonary	11 (21.7)
Soft tissue	2 (3.9)
Skeletal	2 (3.9)
Median number of TOMOX cycles (range)	6 (1–11)
Median time on TOMOX, weeks (range)	18 (3.3–35)

Table 5. Best overall response to TOMOX treatment (n=51)

	No. patients after 3 cycles	Percentage of the 47 evaluable patients after 3 cycles	No. patients after 6 cycles	Percentage of the 29 evaluable patients after 6 cycles
PR	8	17.0	1	3.5
SD	28	59.6	13	44.8
PD	11	23.4	15	51.7
NE	4	–	18	–

NE – non-evaluable, PD – disease progression, PR – partial response, SD – stable disease

(23.4%) had PD after 3 cycles of chemotherapy. No complete responses were observed. Eighteen patients have not yet received 6 cycles of chemotherapy. One of the 29 evaluable patients (3.5%) experienced a PR, 13 patients (44.8%) experienced SD, and 15 patients (51.7%) had PD after 6 cycles of chemotherapy (Tab. 5, Fig. 1). In patients with PD, the median TTP was 18 weeks (range 4–37 weeks) and the median follow up was 48.9 weeks (range 16.7–128 weeks). Median OS was 54.4 weeks, with 25 percentage OS 90.5 weeks and 75 percentage OS 34.2 (Fig. 2).

Toxicity. No grade 4 toxicity was observed and the only grade 3 toxicities were leukopenia (3 patients [5.9%]), vomiting (1 patient [1.9%]) and diarrhea (1 patient [1.9%]). All the AEs that were observed during the course of this study are shown in Table 6.

Discussion

CRC is the most common cancer of the digestive system, and is a very serious health problem in the Czech Republic. Randomized clinical trials have demonstrated the benefits of adjuvant treatment after curative resection of stage III CRC. The standard adjuvant treatment is 6 cycles of 5-FU/FA (Mayo regimen). In the palliative treatment of disseminated disease, the type of chemotherapy used depends on several different parameters. These include the patient's PS, age, comorbidities, hepatic and renal function, haematological and biochemical parameters, number, size and localisation of metastatic lesions, previous chemotherapy (and response to it), tolerance to chemotherapy, the degree of histological differentiation, proliferative activity, angiogenesis, and ploidity of the tumor, and several other new predictive parameters.

A meta-analysis of the clinical trials of palliative chemotherapy in patients with metastatic CRC has demonstrated benefits in terms of OS and quality of life versus BSC alone. The addition of irinotecan (FOLFIRI) or oxaliplatin (FOLFOX) to 5-FU/FA regimens increase the ORR and OS and may enable a second liver resection to take place in those with liver metastases. Randomized Phase III clinical trials have demonstrated the benefits of combination chemotherapy over monotherapy as first-line therapy for metastatic CRC. Recent efforts have focused on optimising treatment options for patients experiencing progression following first-line therapy. The treatment administered depends on

Table 6. Adverse events occurring during TOMOX treatment (n=51)

	No. patients (%)								
	Paraesthesia	Mouth ulcers	Constipation	Diarrhoea	Vomiting	Nausea	Hepatotoxicity	Thrombocytopenia	Leucopenia
G1	27 (52.9)	1 (1.9)	3 (5.9)	8 (15.7)	13 (25.5)	19 (37.3)	10 (19.6)	4 (7.8)	6 (11.8)
G2	5 (9.8)	–	–	3 (5.9)	3 (5.9)	2 (3.9)	3 (5.9)	4 (7.8)	4 (7.8)
G3	–	–	–	1 (1.9)	1 (1.9)	–	–	–	3 (5.9)
Total	32 (62.7)	1 (1.9)	3 (5.9)	12 (23.5)	17 (33.3)	21 (41.2)	13 (25.5)	8 (15.7)	13 (25.5)

G – National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) grade

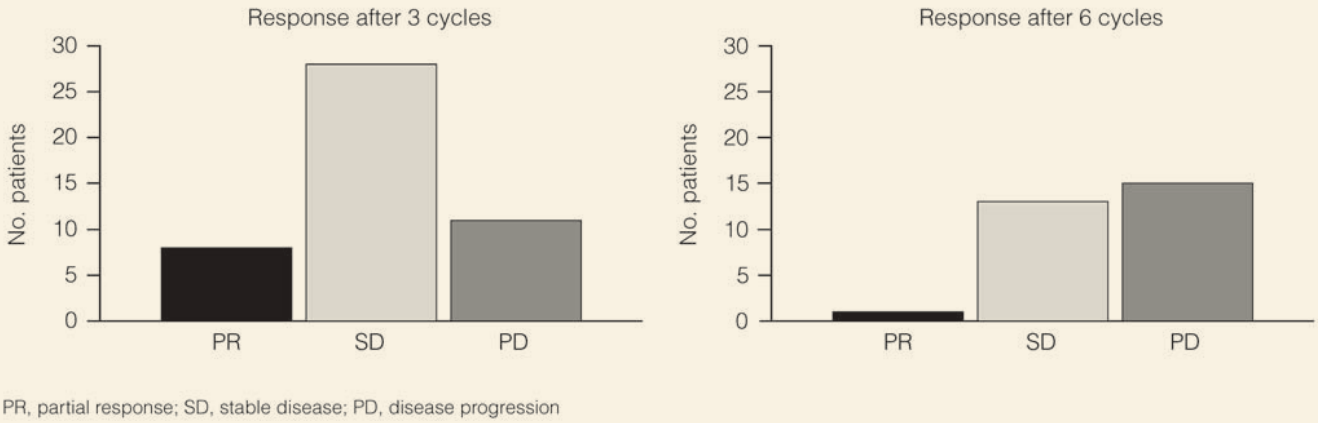


Figure 1. Best overall response to TOMOX treatment after 3 and 6 cycles of treatment.

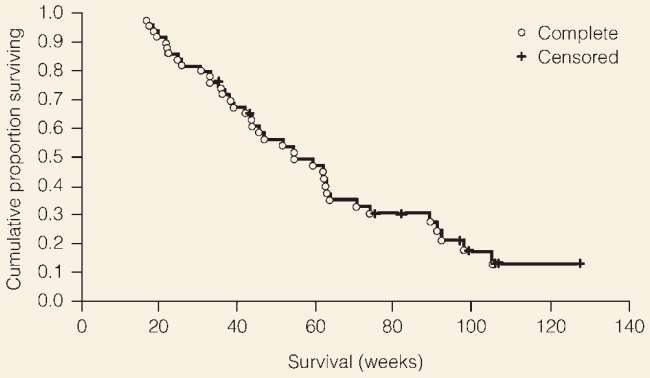


Figure 2. Kaplan-Meier analysis of overall survival in patients receiving TOMOX treatment.

many factors such as the patient's PS, any toxicity with previous chemotherapy, and TTP on previous treatments. In the Phase III GERCOR trial, TOURNIGAND et al compared the efficacy (TTP and OS) and tolerability of first-line FOLFIRI treatment followed by second-line FOLFOX6 treatment (arm A) with sequential FOLFOX and FOLFIRI as second-line therapy (arm B) in metastatic CRC. In addition to the primary objectives, this trial also aimed to identify the optimum therapeutic sequence. After first-line therapy, the ORR was 56% and TTP was 8.5 months with the FOLFIRI regimen compared with a 54% ORR and a TTP of 8 months with the FOLFOX regimen. In arm A second-line therapy with FOLFOX resulted in a ORR of 15% compared with 4% in arm B (FOLFIRI) [36]. Based on these data FOLFIRI was recommended as first-line therapy in metastatic CRC.

Raltitrexed and oxaliplatin are effective cytostatic agents in metastatic CRC. They have different mechanisms of action, favorable toxicity profiles, and are not cross-resistant with each other. Furthermore, both agents are suitable for use in the outpatient setting. Based on these facts, and preclinical studies that showed an additive effect for these drugs in combination, we conducted a clinical study of TOMOX as second-line therapy in patients with metastatic CRC. The current published data from clinical trials using raltitrexed and oxaliplatin in combination are summarized in Table 7. This combination has proved to be effective as a first-line treatment, being associated with ORRs ranging from 43% to 62% [37–40]. Data from four Phase II clinical studies using TOMOX as a second-line therapy in CRC have now been published. VAN CUTSEM et al reported an ORR of 16% in 50 patients receiving TOMOX, [43] whereas SCHEITHAUER et al reported an ORR of 33% in 36 patients, with 47% of patients experiencing SD [46]. This discrepancy in results may be due to differences in the previous first-line therapy received by the patients in the two studies. In VAN CUTSEM's study, 17 patients had previously received a first-line bolus 5-FU/FA regimen, 6 patients had received a continuous infusion 5-FU/FA regimen, and 2 patients had received locoregional chemotherapy with 5-FU. Only 11 patients (30%) in this study had received 5-FU/FA/irinotecan as their first-line therapy. In the present study, 40 patients (78%) had 5-FU/FA plus irinotecan or irinotecan alone as first-line therapy, and 24 patients (47%) had multiple sites of metastases. In this context, the results reported here for second-line TOMOX treatment appear to be quite encouraging.

In conclusion, the ORR after 3 and 6 cycles of TOMOX treatment was 17.0% and 3.5%, respectively, with 59.6% and 44.8% of patients experiencing SD and 23.4% and 51.7% having PD at these time points. The median TTP was 4.5 months, after a median follow-up of 12.2 months and median OS was 13.6 months. Treatment was well tolerated with the most common AEs being hematological toxicities, diarrhea and vomiting.

The combination of oxaliplatin plus raltitrexed appears to be an effective and well-tolerated second-line therapy for patients with disseminated CRC and has the advantage that it can be administered in the outpatient setting.

Table 7. Review of the data from Phase II clinical studies including TOMOX as first- or second-line treatment for metastatic colorectal cancer

Clinical study	No. patients	Regimen	ORR, %	TTP, months	MOS, months	G3/4 neutropenia, %	G3/4 non-haematological toxicities
1st-line Cascinu[37]	58	Raltitrexed (3 mg/m^2 Day 1) oxaliplatin (100 mg/m^2 Day 1) q 3 weeks	50	6.5	>9	17.0	Diarrhoea 7% Neurotoxicity 10% ↑ transaminases 17%
1st-line Neri[38]	37	Raltitrexed (3 mg/m^2 Day 1) oxaliplatin (130 mg/m^2 Day 1) q 3 weeks	43	10.3	NA	NA	Diarrhoea NA Neurotoxicity NA ↑ transaminases NA
1st-line Seitz[39]	66	Raltitrexed (3 mg/m^2 Day 1) oxaliplatin (130 mg/m^2 Day 1) q.3 weeks	54	6.2	14.6	30.0	Diarrhoea 17% Neurotoxicity NA ↑ transaminases 34%
1st-line Douillard[40]	63	Raltitrexed (3 mg/m^2 Day 1) oxaliplatin (130 mg/m^2 Day 1) q 3 weeks	62	6.3	NA	16.5	Diarrhoea 9% Neurotoxicity 0% ↑ transaminases NA
1st- and 2nd-line Martoni[41]	46	Raltitrexed (3 mg/m^2 Day 1) oxaliplatin (130 mg/m^2 Day 1) q 3 weeks	16	5	NA	NA	Diarrhoea NA Neurotoxicity 16% ↑ transaminases 24%
1st- and 2nd-line Laudani[42]	45	Raltitrexed (3 mg/m^2 Day 1) oxaliplatin (130 mg/m^2 Day 1) q 3 weeks	29	4	9	0	Nausea/vomiting 8% Diarrhoea 8% Neurotoxicity 13%
2nd-line Van Cutsem[43]	50	Raltitrexed (3 mg/m^2 Day 1) oxaliplatin (130 mg/m^2 Day 1) q 3 weeks	16	4.6	7.1	7.4	Diarrhoea 12% Neurotoxicity 6% ↑ transaminases NA
2nd-line Murad[44]	12	Raltitrexed (3 mg/m^2 Day 1) oxaliplatin (120 mg/m^2 Day 1) q 3 weeks	33.4	6.5	7.0	20.0	Diarrhoea 10% Vomiting 6%
2nd-line Alonso[45]	45	Raltitrexed (2 mg/m^2 Day 1) oxaliplatin (85 mg/m^2 Day 1) q 2 weeks	33	NA	15.9	0	Asthenia 14% Nausea/vomiting 3% Diarrhoea 3% Constipation 3% ↑ transaminases 3%
2nd-line Scheithauer[46]	36	Raltitrexed (3 mg/m^2 Day 1) oxaliplatin (130 mg/m^2 Day 1) q 3 weeks	33	6.5	NA	22.0	Diarrhoea 5% Neurotoxicity 10% ↑ transaminases 5%

MOS – median overall survival, NA – not available, ORR – objective response rate, TTP – time to progression, ↑ – elevation.

References

[1] POON MA, O'CONNELL MJ, MOERTEL CG, WIEAND HS, CULLINAN SA et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989; 7: 1407–1418.

[2] O'CONNELL MJ. A Phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group Study. Cancer 1989; 63 (6 Suppl): 1026–1030.

[3] RUSTUM YM, CAO S, ZHANG Z. Rationale for treatment design: biochemical modulation of 5-fluorouracil by leucovorin. Cancer J Sci Am 1998; 4: 12–18.

[4] ANON. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol 1992; 10: 896–903.

[5] PETRELLI N, DOUGLASS HO JR, HERRERA L, RUSSELL D, STABLEIN DM et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. J Clin Oncol 1989; 7: 1419–1426.

[6] Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 301–308.

[7] DE GRAMONT A, BOSSET JF, MILAN C, ROUGIER P, BOUCHE O et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 1997; 15: 808–815.

[8] CUNNINGHAM D, ZALCBERG JR, RATH U, OLIVER I, VAN CUTSEM E et al. Final results of a randomised trial comparing "Tomudex" (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. "Tomudex" Colorectal Cancer Study Group. Ann Oncol 1996; 7: 961–965.

[9] COCCONI G, CUNNINGHAM D, VAN CUTSEM E, FRANCOIS E, GUSTAVSSON B et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998; 16: 2943–2952.

[10] PAZDUR R, VINCENT M. Raltitrexed (Tomudex) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU + LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC): results of a randomized, multicenter, North American trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: 228a (Abstr 801).

[11] COX JV, PAZDUR R, THIBAULT A, MAROUN J, WEAVER C et al. A phase III trial of Xeloda (capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol l999; 18: 265a (Abstr 1016).

[12] TWELVES C, HARPER P, VAN CUTSEM E, THIBAULT A, SHELYGIN Y et al. A phase III trial (Sol4796) of Xeloda (capecitabine) in previously untreated advanced /metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol l999; 18: 263a (Abstr 1010).

[13] DIAZ-RUBIO E, SASTRE J, ZANIBONI A, LABIANCA R, CORTES-FUNES H et al. Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients: a phase II multicentric study. Ann Oncol 1998; 9: 105–108.

[14] MACHOVER D, DIAZ-RUBIO E, DE GRAMONT A, SCHILF A, GASTIABURU JJ et al. Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. Ann Oncol 1996; 7: 95–98.

[15] BECOUARN Y, ROUGIER P. Clinical efficacy of oxaliplatin monotherapy: Phase II trials in advanced colorectal cancer. Semin Oncol 1998; 25 (2 Suppl 5): 23–31.

[16] ANDRÉ T, BENSMAINE MA, LOUVET C, FRANCOIS E, LUCAS V et al. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. J Clin Oncol 1999; 17: 3560–3568.

[17] LÉVI F, ZIDANI R, MISSET JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. Lancet 1997; 350: 681–686.

[18] LEVI FA, ZIDANI R, VANNETZEL JM, PERPOINT B, FOCAN C et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal metastasis: a randomized multi-institutional trial. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1608–1617.

[19] GIACCHETTI S, PERPOINT B, ZIDANI R, LE BAIL N, FAGGIUOLO R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 136–147.

[20] DE GRAMONT A, FIGER A, SEYMOUR M, HOMERIN M, HMISSI A et al.Leucovorin and fluorouracil, with or without oxaliplatin, as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 2938–2947.

[21] BISMUTH H, ADAM R. Reduction of nonresectable liver metastasis from colorectal cancer after oxaliplatin chemotherapy. Semin Oncol 1998; 25 (2 Suppl 5): 40–46.

[22] GIACCHETTI S, ITZHAKI M, GRUIA G, ADAM R, ZIDANI R et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. Ann Oncol 1999; 10: 663–669.

[23] Advanced Colorectal Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. J Clin Oncol 1992; 10: 896–903.

[24] CUNNINGHAM D, PYRHÖNEN S, JAMES RD, PUNT CJ, HICKISH TF et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352: 1413–1418.

[25] ROUGIER P, VAN CUTSEM E, BAJETTA E, NIEDERLE N, POSSINGER K et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352: 1407–1412.

[26] DOUILLARD JY, CUNNINGHAM D, ROTH AD, GERMA JR, JAMES RD et al. A randomized phase III trial comparing irinotecan (IRI)+5FU/folinic acid (FA) to the same schedule of 5FU/FA in patients with metastatic colorectal cancer as front line chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 233a (Abstr 899).

[27] VAN CUTSEM E, ROUGIER PH, DROZ JP, MARTY M, H. BLEIBERG H. Clinical benefit of irinotecan (CPT-11) in metastatic colorectal cancer (CRC) resistant to 5FU. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: 268a (Abstr 950).

[28] KOCÁKOVÁ I, ŠPELDA S, KOCÁK I, BEDNAŘÍK O, KARÁSEK P et al. Weekly irinotecan – effective and well tolerated treatment of metastatic colorectal cancer. Edukační sborník, XXVI. Brněnské onkologické dny 2002; 168 (Abstr 148) in Czech.

[29] KARÁSEK P, NĚMEC J, KOCÁKOVÁ I, BEDNAŘÍK O, VŠIANSKÁ M. Irinotecan treatment of advanced colorectal cancer. Česká a slovenská gastroenterologie 1999; 53 (Suppl): 95 (Abstr) in Czech.

[30] SALTZ LB, LOCKER PK, PIROTTA N, ELFRING GL, MILLER LL. Weekly irinotecan (CPT-11), leucovorin (LV) and fluorouracil (5-FU) is superior to daily 5 LV/FU in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer (CRC). Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 233a (Abstr 898).

[31] DOUILLARD JY, CUNNINGHAM D, ROTH AD, GERMA JR, JAMES RD et al. A randomized phase III trial comparing irinotecan plus 5-FU/folinic acid to the same schedule of 5-FU/FA in patients with metastatic colorectal cancer as front-line chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 233a (Abstr 899).

[32] SALTZ LB, DOUILLARD J, PIROTTA N, AWAD L, ELFRING G et al. Combined analysis of two phase III randomized trials comparing Irinotecan, fluorouracil (F), Leucovorin (L) vs F alone as first-line therapy of previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC). Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 242a (Abstr 938).

[33] GAMELIN E, GAMELIN L, DELVA R, GUERIN-MEYER V, MOREL A et al. Prevention of oxaliplatin peripheral sensory neuropathy by Ca+ gluconate/mg+ chloride infusions: a retrospective study. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 157a (Abstr 624).

[34] KAPLAN EL, MEIER P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958; 53: 457–481.

[35] StatSoft, Inc. (2004). STATISTICA (data analysis software system), version 6. Available from: URL: http://www.statsoft.com.

[36] TOURNIGAND C, ANDRÉ T, ACHILLE E, LLEDO G, FLESH M et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004; 22: 229–237.

[37] CASCINU S, GRAZIANO F, FERRAU F, CATALANO V, MASSACESI C et al. Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tract Carcinomas (GISCAD). Ann Oncol 2002; 13: 716–720.

[38] NERI B, DONI L, FULIGNATI C, PERFETTO K, TURRINI M et al. Raltitrexed plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal carcinoma: a multicentric phase II trial. Anticancer Drugs 2002; 13: 719–724.

[39] SEITZ JF, BENNOUNA J, PAILLOT B, GAMELIN E, FRANCOIS E et al. Multicenter non-randomized phase II study of raltitrexed (Tomudex) and oxaliplatin in non pre-treated metastatic colorectal cancer patients. Ann Oncol 2002; 13: 1072–1079.

[40] DOUILLARD J, MICHEL P, GAMELIN E, CONROY T, FRANCOIS E et al. Raltitrexed (Tomudex) plus oxaliplatin: An active combination for first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 250a (Abstr 971).

[41] MARTONI A, MINI E, PINTO C, GENTILE AL, NOBILI S et al. Oxaliplatin plus raltitrexed in the treatment of patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. Anticancer Res 2003; 23: 687–691.

[42] LAUDANI A, GEBBIA V, LEONARDI V, SAVIO G, BORSELLINO N et al. Activity and toxicity of oxaliplatin plus Raltitrexed in 5-fluorouracil refractory metastatic colorectal adeno-carcinoma. Anticancer Res 2004; 24: 1139–1142.

[43] VAN CUTSEM E, LAETHEM JL, DIRIX L, HUMBLET Y, VAN EYGEN K et al. Phase II study of raltitrexed in combination with oxaliplatin as second line treatment in refractory advanced colorectal cancer. Eur J Cancer 2001; 37 (Suppl 6): 273 (Abstr 1008).

[44] MURAD A, SCALABRINI NETO AO, CRUZ L. Combination of Raltitrexed and oxaliplatin as a salvage treatment for patients with advanced colorectal cancer refractory to 5-FU based chemotherapy and with hyperexpression of thymidylate synthase. Onkologie 2003; 26 Suppl 3: 34 (Abstr).

[45] ALONSO V, VERA R, ALONSO M, ESCUDERO P, ETXEVARRIA A et al. Biweekly Raltitrexed and oxaliplatin in patients with previously treated advanced colorectal carcinoma: Preliminary results. Ann Oncol 2002; 13 Suppl 5: 88 (Abstr).

[46] SCHEITHAUER W, KORNEK GV, SCHUELL B, ULRICH-PUR H, PENZ M et al. Second line treatment with oxaliplatin plus raltitrexed in patients with advanced colorectal cancer failing fluoropyrimidine/leucovorin-based. Ann Oncol 2001; 12: 709–714.

61. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., Lakomý, R., Vyzula, R. Kapecitabin a oxaliplatina v 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu. In Edukační sborník: XXX. Brněnské onkologické dny s XX. Konferencí pro sestry a laboranty, 11. -13. května 2006, s. 178-179, č. 117

117 Kapecitabin a oxaliplatina v 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu.

Kocáková I, Špelda S, Kocák I, Lakomý R, Vyzula R
Masarykův onkologický ústav, Brno

Paliativní chemoterapie (CHT) u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (MCRC) prodlužuje medián přežití a zlepšuje kvalitu života ve srovnání s nemocnými, kterým byla poskytnuta pouze podpůrná péče. Medián přežití u pacientů léčených CHT dosahuje 11 – 17 měsíců, v případě podpůrné léčby je medián přežití 5 měsíců. Téměř pět desetiletí se v paliativní chemoterapii kolorektálního karcinomu používá antimetabolit 5-fluorouracil (5-FU) modulovaný leukovorinem (FA) v bolusovém nebo kontinuálním podání. K parciální remisi onemocnění dochází přibližně u 20% nemocných s mediánem přežití 10 – 12 měsíců.

Přidání irinotekanu k FU/FA režimu (FOLFIRI) nebo oxaliplatiny (FOLFOX) zvyšuje procento léčebných odpovědí (RR), které se pohybuje kolem 50% a zlepšuje přežití (OS) >17 měsíců. Tyto lékové kombinace představují v současnosti zlatý standard terapie metastatického onemocnění. Nutností je však aplikace kontinuálního 5-FU do centrálního žilního katetru nebo podkožního portu.

Snaha zvýšit účinnost a tolerabilitu fluoropyrimidinových cytostatik vedla k vývoji kapecitabinu (Xeloda®). Farmakokinetickými studiemi byla prokázána jeho třístupňová selektivní konverze na cytotoxický 5-FU v nádorových buňkách, která se příznivě odráží v nižší incidenci myelotoxicity a slizniční toxicity v porovnání s aplikací Mayo režimu (bolusové podání 5-fluorouracilu a leukovorinu. Kapecitabin imituje kontinuální podání 5-FU dlouhodobou inhibicí enzymu thymidylát syntázy (TS). Studie na zvířecích modelech prokazují supraaditivní protinádorový účinek kombinace kapecitabinu a oxaliplatiny. Farmakokinetické studie prokázaly upregulaci thymidinfosforylázy (TP), která je klíčovým enzymem lokální biotransformace kapecitabinu v účinnou látku – 5-FU přímo v nádorové tkáni. Početně nevelká srovnávací studie FOLFOX versus oxaliplatina/kapecitabin (XELOX) prokázala srovnatelnou účinnost obou režimů, ale mnohem příznivější bezpečností profil pro rameno s kapecitabinem (neutropenie G3/4: 42-47% versus 7%).

Metodika

Na mezinárodním kongresu v Barceloně 2005 jsme prezentovali výsledky klinické studie fáze II kombinace kapecitabinu a oxaliplatiny u pacientů s chemonaivním MCRC. Léčebné schéma bylo následující: kapecitabin v dávce 1 000 mg/m^2 2 x denně, den 2.-15. Oxaliplatina v dávce 130 mg/m^2 D1, interval mezi cykly byl 3 týdny. Cílem této studie bylo vyhodnotit toxicitu a účinnost režimu, tj. RR, čas do progrese onemocnění (TTP) a OS. Vstupní kriteria zařazení byla následující: histologicky verifikované metastatické onemocnění, věk ≥18 let, performance status 0 nebo 1, normální hematologické a biochemické parametry, přinejmenším jedna inoperabilní metastáza ≥20 mm podle konvenčního CT nebo ≥10 mm podle spirálního CT vyšetření, předpoklad přežití ≥3 měsíce, podepsaný informovaný souhlas a spolupráce pacienta.

Tab. č.1: Charakteristika souboru nemocných

Počet pacientů	41
Muži/ženy	25/16
Medián věku	58 let
Věkové rozmezí	39-75 let
WHO performance status	
PS 0	33
PS 1	8
Lokalizace primárního tumoru	
Kolon	24
Rektum	17
Počet metastatických lokalit	
Medián	2
Rozmezí	1-4
Jednoorgánové postižení	18
Víceorgánové postižení	26
Nejčastější metastatické lokality	
Játra	24
Plíce	21
Retroperitoneální uzliny	7
Lokální recidiva	7

62. Kocáková, I., Kocák, I., Špelda, S., Lakomý, R., Němeček, R., Blažková, S., Bencsiková, B., Vyzula, R. XELOX vs FOLFOX v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu: registrační studie NO16966 a zkušenosti z našeho pracoviště. In Edukační sborník: XXXII. Brněnské onkologické dny a XII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, 2008, s. 326-328.

BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

BOD

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

EDUKAČNÍ SBORNÍK



XXXII. Brněnské onkologické dny

a

XXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

17. – 19. dubna 2008

BRNO

209 XELOX vs FOLFOX v 1. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu, registrační studie NO16966 a zkušenosti z našeho pracoviště.

Kocáková I., Kocák I., Špelda S., Lakomý R., Němeček R., Blažková S., Bencsiková B., Vyzula R.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Agresivita kolorektálního karcinomu (KRK) jde ruku v ruce s neoangiogenezí zajišťující dostatečný přísun kyslíku a živin nádorovým buňkám. Klíčovým mediátorem pro novotvorbu cév je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který po vazbě se specifickými receptory na endotelových buňkách (VEGFR-1, VEGFR-2) aktivuje receptorové tyrozinkinázy. Výsledkem této aktivace je proliferace a migrace endotelových buněk a inhibice jejich apoptózy. Je obecně známý fakt, že zvýšená exprese VEGF je asociována s nádorovým růstem, angiogenezí, metastazováním a je spojena se zhoršenou prognózou KRK.

Bevacizumab (Avastin) je první klinicky zkoušená rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka cíleně namířená proti VEGF. Zablokováním vazby VEGF na jeho receptory dochází k neutralizaci biologické aktivity VEGF. Snižuje se vaskularizace nádoru a tím se inhibuje růst tumoru a zároveň se snižuje riziko metastazování. Bevacizumab snižuje nitronádorový tlak a tím zlepšuje průnik cytostatika do novotvaru. Takto lze vysvětlit synergní protinádorový účinek mezi bevacizumabem a chemoterapií (CHT) [1].

Design studie fáze III NO16966

Jedná se o registrační studii na jejímž základě byl režim XELOX zařazen do 1. linie léčby metastatického KRK a je to zároveň největší srovnávací studie v této indikaci. Studie započala jako dvouramenná studie. *Primárním cílem* bylo zjistit, zda režim XELOX není méně účinný než režim FOLFOX4.

Po zveřejnění výsledků z Hurwitzovy studie [2], která prokázala, že cílená léčba bevacizumabem v kombinaci se standardní CHT 5-fluorouracil/kyselina folinová/irinotekan (studie AVF2107g) vede ke zvýšení počtu léčebných odpovědí, prodloužení délky remise a přežití nemocných s relabujícím nebo metastatickým KRK, byl design studie NO16966 změněn na 2x2 faktoriální.

Studie si dala *druhý primární cíl* a to porovnat účinnost bevacizumabu oproti placebu v uvedených kombinačních režimech s oxaliplatinou. *Sekundární cíle* byly: celkové přežití, četnost odpovědí a bezpečnost. Do studie bylo zařazeno 2034 pacientů s metastazujícím KRK, kteří nebyli dosud léčeni pro metastatické onemocnění, 1401 nemocných bylo randomizováno pro léčbu kombinací s bevacizumabem. Medián věku v jednotlivých ramenech činil 60-62 let. Předchozí (adjuvantní) léčba nesměla zahrnovat oxaliplatinu ani bevacizumab [3-4].

Použité léčebné schéma

FOLFOX4 ± bevacizumab

Leukovorin ve 2 hodinové infuzi, poté bolusové podání 400 mg/m^2 5-fluorouracilu (den 1 a 2) a následně 22 hodinová infuze 5-fluorouracilu 600 mg/m^2 (den 1 a 2) s opakováním 1x za 14 dní
Oxaliplatina 85 mg/m^2 ve 2 hodinové infuzi (den 1) s opakováním 1x za 14 dní
± Bevacizumab v dávce 5 mg/kg (den 1) 1x za 14 dní (první aplikace na 90 minut, následně 60 minut, třetí a další aplikace na 30 minut)

XELOX ± bevacizumab

Oxaliplatina 130 mg/m^2 ve 2 hodinové infuzi (den 1) s opakováním 1x za 3 týdny
Kapecitabin 1000 mg/m^2 2x denně (den 1-14) s opakovaním 1x za 3 týdny
± Bevacizumab 7.5 mg/kg (den 1) 1x za 3 týdny (první aplikace na 90 minut, následně 60 minut, třetí a další aplikace na 30 minut)

Výsledky studie fáze III NO16966

Jedním ze dvou primárních cílů studie bylo prokázat non-inferioritu režimu XELOX ± bevacizumab vůči režimu FOLFOX4 ± bevacizumab měřeno časem do progrese (PFS) s tím, že hranice non-inferiority byla předem stanovena. Hypotéza, že XELOX není inferiorní k FOLFOX4 je platná tehdy, když horní hranice HR (hazard ratio) dosáhne ≤ 1,23 (97,5% CI).

Studie prokázala, že XELOX u všech pacientů, kteří dostávali XELOX s bevacizumabem nebo bez něj není inferiorní vůči FOLFOX4 v témže schématu. Znamená to, že režim XELOX je zhlediska mediánu PFS nejméně stejně tak účinný jako FOLFOX4. XELOX je i z pohledu mediánu celkového přežití minimálně stejně tak účinný jako FOLFOX4 (tabulka č. 1).

Bezpečnostní profil obou režimů se zaměřením se na závažnější nežádoucí příhody stupně 3 a 4 ukazuje na vysokou četnost neutropenie u režimu FOLFOX4 (43%) s 5% četností neutropenické horečky. Režim XELOX vykazuje vyšší četnost průjmu a syndromu palmo-plantární erytrodysestezie (hand-foot syndromu). Tyto nepříjemné důsledky léčby kapecitabinem lze však vhodným způsobem zvládnout úpravou dávky, a to bez ztráty účinnosti léku.

Vlastní zkušenosti

V 6/2005 jsme na Světovém gastrointestinálním kongresu v Barceloně prezentovali naše první zkušenosti s kombinací XELOX [5]. Cílem naší práce bylo ověřit výraznou protinádorovu účinnost a příznivý bezpečnostní profil této kombinace v 1. linii léčby metastatického KRK. Teoretickým předpokladem efektivity CHT byly následující skutečnosti:

- Přidání oxaliplatiny k infuznímu FU/FA režimu v 1. linii léčby metastatického KRK se příznivě promítlo do zvýšení procenta léčebných odpovědí (RR) a prodloužení času do progrese onemocnění (TTP).
- Orální kapecitabin v monoterapii prokázal u nepředléčených nemocných s metastatickým KRK vyšší protinádorovou účinnost v porovnání s bolusovým FU/FA Mayo režimem (RR: 26% vs 17%, P<0,0002) a přinejmenším ekvivalentní TTP a celkové přežití (OS) ve dvou randomizovaných klinických studiích.
- Předpokladem vysoké protinádorové aktivity režimu XELOX byla i in vivo prokázaná supraaditivní inhibice nádorového růstu kapecitabinem a oxaliplatinou na nádorových buněčných liniích tlustého střeva CXF280, která byla vysvětlována zvýšením exprese thymidin fosforylázy, klíčového enzymu metabolické transformace kapecitabinu na 5-FU, v nádorové tkáni oxaliplatinou.
- V neposlední řadě to byla i srovnatelná protinádorová účinnost režimu XELOX v porovnání k režimu FOLFOX4, jak demonstroval J. Cassidy v klinické studii fáze II [4].

Režim, počet pacientů (N)	Přežití bez známek progrese (PFS) měsíce	Celkové doba přežívání (OS) měsíce
XELOX, N=317	7,3	9,3
FOLFOX, N=317	7,7	9,4
Závěr: XELOX vs FOLFOX jsou rovnocenné režimy v času do progrese a v celkovém přežití		
XELOX ± bevacizumab, N=1017	8,0	19,8
FOLFOX ± bevacizumab, N=1017	8,5	19,6
Závěr: XELOX ± bevacizumab vs FOLFOX ± bevacizumab jsou rovnocenné režimy v času do progrese a v celkovém přežití		
XELOX + bevacizumab, N=350	9,3	21,4
FOLFOX + bevacizumab, N=349	9,4	21,2
Závěr: XELOX + bevacizumab vs FOLFOX + bevacizumab jsou rovnocenné režimy v času do progrese a v celkovém přežití		

Tab. 1: Terapeutické výsledky randomizované klinicke studie fáze III NO16966

Do léčebného schématu, které bylo identické jako ve studii NO16966, jsme zařadili 41 nemocných. Efekt léčby byl vyhodnocen k příslušnému datu (1/2005) u 36 pacientů. Bylo dosaženo 51% objektivních léčebných odpovědí, klinický benefit byl zaznamenán u 78% léčených (PR a SD). Z toxicity stupně 3 a 4 se vyskytla: trombocytopenie u 3 pacientů, průjem u 2 pacientů a vomitus u 1 léčeného. Kumulativní toxicita G3/4 činila 17%.

Naše výsledky potvrdily dobrou toleranci režimu XELOX a srovnatelnou účinnost s režimem FOLXOX4. V závěru naší práce jsme zdůraznili nespornou výhodu ambulantně aplikovaného režimu XELOX, bez nutnosti použití centrálního žilního katetru, kdy při 3 měsíční terapii je čas strávený na infuzích o 280 hodin kratší v porovnání s režimem FOLFOX4.[5]

MOÚ byl jedním z center participujících na mezinárodní klinické studii NO16966, Zkušenosti s podáním bevacizumabu, ještě před jeho kategorizací v ČR, jsme měli možnost si na našem pracovišti také osvojit v rámci specifického léčebného programu (SLP) firmy Roche. Od dubna do prosince 2005 byl tak v MOÚ téměř dvěma desítkám pacientů s kolorektálním karcinomem klinického stadia IV podáván bevacizumab konkomitantně s CHT. V souladu s výsledky publikovaných studií jsme prokázali příznivou bezpečnost a dobrou účinnost anti – VEGF protilátky, což bylo posuzováno zejména parametry TTP a OS.

Závěr

První přitažlivou výhodou režimu XELOX oproti režimu FOLFOX4 jak pro nemocné tak pro lékaře je čas ušetřený podáním perorální tabletové formy kapecitabinu. To znamená méně času stráveného při infuzích i kratší dobu pobytu ve zdravotnickém zařízení.

Druhou výhodou režimu XELOX je v porovnání s dlouhodobým infuzním režimem FOLFOX4 výrazně nižší četnost závažné neutropenie, stupně 3 pouhých 6%, stupně 4 < 1%.

Bevacizumab je první registrovanou antiangiogenní léčbou s prokázaným významným prodloužením přežití pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Lze očekávat, že vzhledem k vzájemné potenciaci účinku bevacizumabu s chemoterapií při

současné nesynergní toxicitě se tato anti – VEGF protilátka stane v blízké budoucnosti neodmyslitelnou součástí adjuvantní a neoadjuvantní léčby s kurativním záměrem.

Literatura

1. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004;25:581-611
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-2342.
3. Cassidy et al. ASCO GI 2007 (Abst 270); Cassidy et al. ASCO 2007 (Abst 4030)
4. Cassidy j et al. J Clin Oncol 2004;11:2084-91
5. Kocakova I., Špelda S., Kocák I., Vyzula R. Capecitabine plus oxaliplatin in chemonaive metastatic colorectal patients 7th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005, Proceeding book, poster 092

210 FOLFOX/XELOX a AVASTIN v první linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu – vlastní soubor MOÚ.

Obermannová R., Kocáková I., Karásek P., Kocák I., Holánek M., Vyskočil J., Zvaríková M., Slámová L., Plesníková J., Jurečková A., Petráková K., Vyzula R.
Klinika komplexní onkologické péče LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

Režim XELOX s užitím perorálního kapecitabinu je pacienty preferován vzhledem k jednoduchému ambulantnímu užití a výhodné aplikaci bez nutnosti zajištění centrálního žilního přístupu. Mulicentrická klinická studie III.fáze (NO16966) prokázala noninferioritu režimu XELOX versus FOLFOX4 v I. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC). Protokol byl následně upraven za účelem zhodnocení efektu sledovaných režimů v kombinaci s monoklonální protilátkou proti VEGF bevacizumabem či placebem. Studie prokázala srovnatelný efekt obou režimů, tedy XELOX/FOLFOX (progression-free survival [PPS; intent-to-treat population]: hazard ratio [HR], 1.04; 97.5% confidence interval, 0.93-1.16). Také režimy chemoterapie v kombinaci s monoklonální protilátkou bevacizumab (1:1 FOLFOX/XELOX) prokázaly signifikantní prodloužení bezpříznakového období (PFS) (HR 0.83; p=0.0023) ve srovnání s placebem. Přidání bevacizumabu ke XELOXu (9.3 M vs. 7.4 MHR.0.77; P=0.0026) a FOLFOXu 4 (9.4 M vs. 8.6 M; HR, 0.89; P = 0.1871) prodloužilo čas do progrese (PFS) ve srovnání s placebem, ačkoliv v rameni s FOLFOX4 statisticky nesignifikantně. Cílem naší prezentace je retrospektivní zhodnocení vlastního souboru pacientů léčených režimem FOLFOX4/XELOX + bevacizumab. Vzhledem ke krátkému období follow up jsme se zaměřili primárně na zhodnocení efektu léčby (RR), tolerance a zhodnocení doby do progrese (TTP).

Metody

Od září 2006 do března 2008 bylo v MOU léčeno 37 pacientů shora uvedenými režimy v kombinaci s monoklonální protilátkou bevacizumab. Z toho 10 pacientů režimem FOLFOX/bevacizumab a 27 režimem XELOX /bevacizumab. U pacientů byl hodnocen efekt, dále byla monitorována toxicita a čas do progrese(TTP). Vzhledem ke krátkému období sledování není cílem našeho sdělení hodnocení přežití (OS).

Výsledky

Budou prezentovány na vlastním sympoziu. Soubor je nyní zpracováván.

Závěr

1. linie léčby metastatického kolorektálního karcinomu režimy FOLFOX/XELOX a bevacizumab zlepšuje dle literárních údajů čas do progrese i celkové přežití pacientů. Cílem naší prezentace je shrnout terapeutické zkušenosti s oběma režimy a porovnat je stran nežádoucích účinků.

64. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., Svoboda, Mir., Brančíková, D., Šlampa, P., Penka, I., Šefr, R., Vetchá, H., Kovářová, M., Sutorý, M. Předoperační chemoradioterapie s kapecitabinem v léčbě lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. Klinická onkologie, 2003, roč. 16, č. 2, s. 60-67.

klinická onkologie

THE JOURNAL
OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

2
2003
ROČNÍK 16



ISSN 0862–495 X

PŘEDOPERAČNÍ CHEMORADIOTERAPIE S KAPECITABINEM V LÉČBĚ LOKÁLNĚ POKROČILÉHO ADENOKARCINOMU REKTA

PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY WITH CAPECITABINE IN TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED RECTAL ADENOCARCINOMA

KOCÁKOVÁ I.[1], ŠPELDA S.[1], KOCÁK I.[1], BRANČÍKOVÁ D.[5], ŠLAMPA P.[3], VETCHÁ H.[1], KOVÁŘOVÁ M.[1], PENKA I.[4], ŠEFR R.[4], SVOBODA M.[2], SUTORÝ M.[6], VYZULA R.[1]

[1] KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MOÚ, BRNO
[2] ODDĚLENÍ EXPERIMENTÁLNÍ ONKOLOGIE, MOÚ, BRNO
[3] ODDĚLENÍ RADIAČNÍ ONKOLOGIE, MOÚ BRNO
[4] ODDĚLENÍ CHIRURGIE, MOÚ BRNO
[5] ODDĚLENÍ KLINICKÉ A RADIAČNÍ ONKOLOGIE, FN U SVATÉ ANNY, BRNO
[6] ÚRAZOVÁ NEMOCNICE, BRNO

Souhrn: Bylo prokázáno, že předoperační radioterapie zlepšuje léčebné výsledky u lokálně pokročilého karcinomu rekta. Cytotoxický účinek může být dále potencován přidáním fluoropyrimidinového cytostatika s radiosenzibilizačním účinkem. Předoperační konkomitantní radioterapie s kapecitabinem byla s tímto cílem indikována u pacientů s rektálním adenokarcinomem, cT3-4, a/nebo N+ hodnoceno podle endorektálního sonografického vyšetření, M0. Kapecitabin v dávce 825 mg/m^2 byl podáván dvakrát denně konkomitantně s radioterapií na oblast pánve v denní dávce 1,8Gy do dávky 45Gy s následným boostem 50,4Gy. Bylo léčeno 34 pacientů, medián věku 62 let, 24 mužů, 10 žen. Radikální resekce reziduálního nádoru byla provedena u 33 pacientů. Lokalizace tumoru byla následující: dolní rektum (0-5 cm) u 12 pacientů, střední rektum (5-10 cm) u 19 pacientů, horní rektum (>10 cm) u 3 pacientů. Amputace rekta byla provedena u 8 (23,5%) pacientů a resekce tumoru se zachováním anu u 23 (76,5%) pacientů. Patologická kompletní remise byla verifikována u 7 (20,6%) pacientů. Mikroskopické reziduum v nádorovém resekátu bylo zjištěno u 6 pacientů, celkem bylo dosaženo u 13 (38%) pacientů kompletní nebo téměř kompletní remise onemocnění. Adjuvantní chemoterapie 4 cykly kapecitabinu v dávce 2500 mg/m^2 D1-14 byla indikována u 13 pacientů, u kterých byl reziduální tumor klasifikován jako pT3-4 nebo pN+. Konkomitantní chemoradioterapie s kapecitabinem představuje možnost zvýšení počtu sfinkter šetřících operací.

Klíčová slova: předoperační chemoterapie, kapecitabin, konkomitantní radioterapie

Summary: Preoperative radiotherapy has been proved to improve the outcome in locally advanced undisseminated rectal cancer. The addition of the fluoropyrimidine drug with radiosensitizing effect may further potentiate cytotoxic effect. With this aim capecitabine and concomitant radiotherapy was applied preoperatively to patients with rectal adenocarcinoma, cT3-4, and/or N+ by transrectal sonography, M0. Capecitabine 825 mg/m^2 twice daily was given concomitantly with pelvic radiotherapy 1,8 Gy daily up to 45 Gy followed by a boost up to 50,4 Gy. 34 patients (pts), median age 62 years, 24 males, 10 females were treated. Radical resection of residual cancer has been done in 33 pts. The lower rectum (0-5 cm) was affected in 12 pts, the middle rectum (5-10 cm) in 19 and upper rectum (>10 cm) in 3 patients. Rectal amputation was performed in 8 (23,5%) pts, the anus preserving surgery was done in all the others(76,5%). Pathological complete response has been verified in 7 (20,6%) pts. Microscopic residuum was found in 6 patients, so there were 13 (38%) pts with substantial remission. Adjuvant chemotherapy with 4 cycles of capecitabine 2500 mg/m^2 D1-14 was applied to 13 pts in whose residual tumor pT3-4 or pN+ after surgery were found. The concomitant radiotherapy with capecitabine appears to increase the chance for rectum sparing surgery.

Key words: preoperative chemotherapy, capecitabine, concomitant radiotherapy

ÚVOD

Rektální karcinom (RK) představuje v České republice závažný onkologický problém. Incidence karcinomu konečníku byla v České republice v r.1997 u mužů 25,6/100 000 obyvatel, u žen 14,5/100 000 obyvatel, čímž se řadíme na první místo v celosvětových statistikách v počtu těchto nádorů. Své prvenství máme i co do mortality na karcinom rekta a tlustého střeva. Karcinom rekta představuje 7% všech nádorových úmrtí, přičemž mortalita na toto onemocnění je téměř dvakrát vyšší u mužů než žen. Prognóza onemocnění je závislá na klinickém stádiu v době stanovení diagnózy, závisí na hloubce transmurální invaze a přítomnosti či absenci uzlinových metastáz. Pětileté přežití u karcinomu rekta je 55%-60%. U pacientů s časným stadiem onemocnění (Tis, T1, N0) je přibližně 90%, prognóza se výrazně zhoršuje u karcinomu distálního rekta, zejména lokálně pokročilých nádorů (T3, T4 a v případě uzlinových metastáz).

Operace je nejefektivnější způsob léčby , kurativní resekce je možná v 70-80% případů. Vzhledem k vysokému procentu lokálních recidiv (20-60%) se pooperační (adjuvantní) chemoradioterapie stala standardním doporučením pro léčbu lokálně pokročilých nádorů rekta (≥ T3). Vede ke snížení rizika lokálních recidiv, vzdálené diseminace a k zlepšení pětiletého přežití (1-6).

Randomizovanými studiemi byla prokázána při použití předoperační radioterapie u lokálně pokročilých adenokarcinomů rekta (stadium T_3,T_4 nebo N+) větší lokální kontrola onemocnění, ale i nižší toxicita (myelotoxicita, kožní toxicita) než u pooperační radioterapie. Předoperační radioterapie v dávce 20-30 Gy se však ukázala jako nedostatečně efektivní. Klasická (konvenční) předoperační RT v dávce 45 Gy ± boost na lůžko nádoru dosahuje vysokého procenta lokální kontroly (>90%), u lokálně pokročilých a nízce sedících tumorů zvyšuje procento sfinkter zachovávajících operací, procento patologických kompletních remisí (pCR) se pohybuje kolem 10% (7-11).

Pozornost se v poslední době u lokálně pokročilých karcinomů rekta (stadium T_3,T_4 nebo N+) zaměřila na strategii konkomitantní aplikace předoperační radioterapie s cytotoxickými látkami, nejčastěji s 5-fluorouracilem (5-FU). Potenciální výhodou této kombinované léčebné modality je rozdílný mechanismus působení cytostatik a záření na heterogenní nádorovou populaci. Řada interakcí při současném podání radioterapie a chemoterapie zvyšuje účinnost léčby ve srovnání s podáním sekvenčním (buněčná synchronizace, prevence vzniku rezistentních klonů, inhibice opravy DNA poškozené radioterapií některými cytostatiky, eradikace mikrometastáz, vyšší distribuce cytostatika do nádoru s intaktním cévním řečištěm, větší pravděpodobnost odpovědi oxygenovaných buněk na radioterapii, menší pravděpodobnost radiačního poškození tenkého střeva, které není fixované v pánvi...). Redukce nádoru po neoadjuvantní léčbě (downstaging) tak může u nízko sedících nádorů konečníku zabránit mutilující abdominoperineální resekci rekta. Dle publikovaných dat je chemoradioterapií s využitím 5-FU jako radiosenzibilizátoru v neoadjuvantním podání dosahováno kolem 10%-50% pCR. Signifikantně vyšší procento léčebných odpovědí je pozorováno při kontinuálním podání 5-FU, navíc tyto režimy při tříletém sledování léčebných výsledků prokázaly i lepší celkové přežití (68% vs 76%) a méně relapsů onemocnění (56% vs 67%). Výhodou těchto režimů je i nižší výskyt hematologické a gastrointestinální toxicity, vyžadují však inzerci centrálního žilního katetru s častými následnými komplikacemi (trombóza, krvácení, infekční komplikace, pneumotorax), které negativně ovlivňují kvalitu života onkologických pacientů (12-21).

V současnosti probíhá v indikaci indukční chemoradioterapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta celá řada klinických studií fáze I/II s cílem vyhodnotit efektivitu a toxicitu nových cytostatik – raltitrexedu, irinotekanu a oxalipatiny (22-30). Zlatým standardem v této indikaci však dosud zůstává 5-FU. Jedním z hlavních mechanismů účinku 5-FU je inhibice enzymu thymidylátsyntázy (TS), která hraje rozhodující úlohu v de novo syntéze thymidinu. Dalším kritickým enzymem, který ovlivňuje antitumorozní učinek 5-FU, je enzym dihydropyrimidindehydrogenáza (DPD). Zodpovídá za katabolickou konverzi 5-FU. Snaha zvýšit účinnost a tolerabilitu fluoropyrimidinových cytostatik vedla k vývoji kapecitabinu, který je postupně, selektivně konvertován prostřednictvím tří enzymů-karboxylesterázy (CE), cytidindeaminázy (CyD) a thymidinfosforylázy (TP) na cytotoxický 5-FU v nádorových buňkách. Na základě preklinických a klinických studií se tento přípravek jeví slibným v kombinaci s předoperační RT. Dlouhodobou inhibicí enzymu TS imituje kontinuální podání 5-FU. Předpokladem vzájemné potenciace obou léčebných modalit je i farmakokinetickými studiemi prokázána vyšší aktivita enzymu TP a CyD v nádorových buňkách kolorektálního karcinomu než v okolní zdravé tkáni, s čímž koreluje průkaz vyšší koncentrace 5-FU v nádoru než v intaktní tkáni. Rovněž byla prokázána nižší plazmatická koncentrace 5-FU po podání kapecitabinu, než po podání infuzního nebo bolusového 5-FU, což predikuje nižší systémovou toxicitu přípravku v porovnání s 5-FU režimy. Příznivější bezpečnostní profil kapecitabinu v porovnání s bolusovým FU/FA Mayo režimem je nyní již podložen randomizovanými klinickými studiemi III. fáze, rovněž jako preference orální formy chemoterapie pacienty. Protinádorový účinek kapecitabinu koreluje s expresí TP, jejíž aktivita, jak ukazují studie na xenoimplantátech, se zvyšuje v průběhu RT. Zřejmě ale závisí i na vzájemné interakci dalších enzymů-TS a DPD. Konkomitantní chemoradioterapie s kapecitabinem tak teoreticky představuje mnohem praktičtější alternativu než dosud užívaný radiosenzitizer 5–FU (31-43).

CÍL PRÁCE A METODIKA

Na našem pracovišti používáme kombinaci kapecitabinu se standardní předoperační radioterapií pánve u pacientů s lokálně pokročilým, nemetastazujícím rektálním karcinomem od října 2001. Do protokolu klinického sledování bylo dosud zařazeno 42 pacientů. Primárním cílem naší práce je vyhodnocení míry patologických kompletních remisí (pCR), sekundárním cílem pak vyhodnocení efektivity režimu (objektivní odpovědi), stanovení počtu sfinkter šetřících operací, vyhodnocení toxicity konkomitantní léčby, monitorování biomarkerů fluoropyrimidinového metabolismu (TP, DPD, TS) a TNF alfa v nádoru v průběhu konkomitantní léčby s cílem zjistit, zda dochází ke změnám aktivity těchto enzymů a zda stanovování poměru TP k DPD může sloužit jako prediktivní ukazatel odpovědi na kapecitabin. V tří a pětiletém sledování půjde o zhodnocení frekvence lokálních recidiv, výskytu vzdálených metastáz, celkového přežití pacientů a srovnání efektivnosti tohoto léčebného schématu se standardní předoperační radioterapií nebo chemoradioterapií s 5-FU. K tomuto srovnání budou použity retrospektivní data.

Do klinického sledování byli zařazeni pacienti , kteří splňovali následující vstupní kriteria:

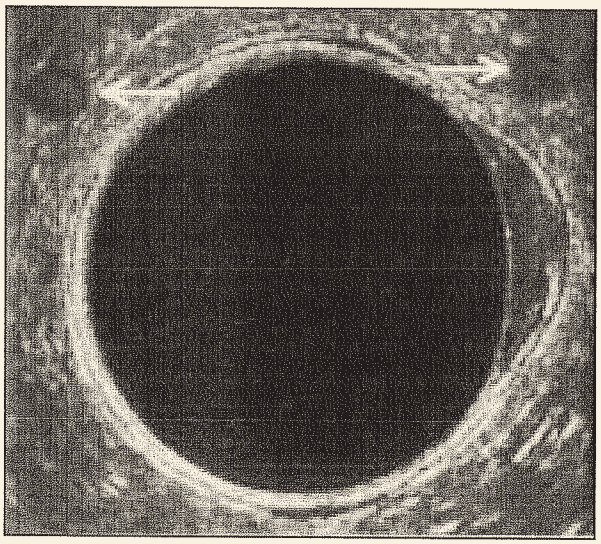
- histologicky verifikovaný adenokarcinom rekta
- lokálně pokročilé onemocnění (klinické stadium cT3, cT4, event. N+, fixovaný nádor, nádor primárně inoperabilní)
- věk 18–75 let
- ECOG performance status: 0–2
- uspokojující hematologické a biochemické parametry: neutrofily >2x10^9/L , trombocyty > 100 x 10^9/L , bilirubin < 1,5násobek horní hranice normy, transaminasy (AST, ALT) < 2,5násobek horní hranice normy, kreatinin v séru < 140 umol/L nebo clearence kreatininu > 60 ml/min.
- předpoklad přežití minimálně 3 měsíce
- předpoklad spolupráce pacienta
- podpis informovaného souhlasu

Vylučujícími kriteriemi zařazení do protokolu byla některá z níže uvedených skutečností:

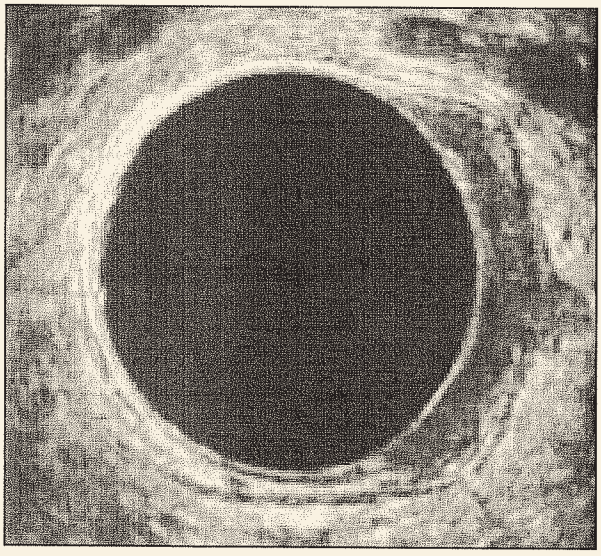
- předchozí radioterapie nebo chemoterapie pro karcinom rekta
- aktivní infekce
- nádorová duplicita v posledních pěti letech s výjimkou basaliomu a ca cervicis uteri in situ
- těhotenství a kojení
- městnavá srdeční slabost, angina pectoris, infarkt myokardu v posledním roce před zařazením do studie, nekontrolovatelná hypertenze, závažná arytmie
- závažná neurologická nebo psychiatrická onemocnění včetně demence
- malabsorpční syndrom

K určení klinického stadia onemocnění provádíme přesný předoperační staging (cTNM) zahrnující rtg plic, CT břicha a pánve, event. NMR u fixovaných rektálních nádorů (UZ jater v případě diferenciálně diagnostické nejasnosti o možných metastázách), pankoloskopii nebo rektoskopii a irrigoskopii s dvojím kontrastem, sledování CEA jako hlavního markeru s uváděnou senzitivitou 50-60 % a Ca 19-9 jako vedlejšího markeru. Urologické vyšetření indikujeme při nálezu hematurie nebo při urologické symptomatologii, u žen doplňujeme gynekologické vyšetření. V rámci lokálního stagingu je nezbytným vyšetřením endosonografie rekta rotační sondou k posouzení penetrace nádoru stěnou střeva a k detekci metastáz v regionálních lymfatických uzlinách (obrázek č. 1–3). Dle literárních údajů je senzitivita tohoto vyšetření kolem 90% (44,45). Lokalizace nádoru je měřena rigidním rektoskopem od anodermální linie. Tato informace je důležitá zejména pro určení typu následného chirurgického zákroku. Zatímco nádory dolní třetiny rekta (0–5 cm) jsou bez předoperační léčby řešitelné pouze amputací rekta, nádory horní třetiny rekta (10–15 cm) lze takřka vždy řešit resekci a anastomózou, problematická je střední třetina rekta (5-10cm).

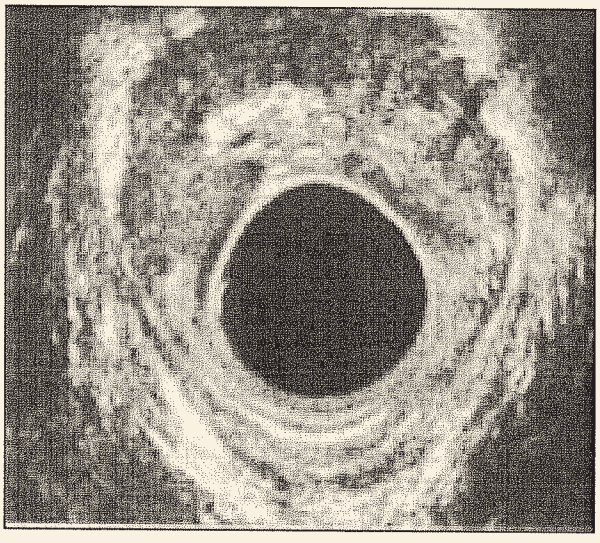
Obr. č. 1: rektální endosonografie
cT2 léze: Tumorózní infiltrace omezená na stěnu střeva, znatelné rozrušení submukózy, invaze do muskularis propria. Intaktní přechod perirektální tukové tkáně je znakem ohraničení tumoru na střevní stěnu. Metastatické lymfatické uzliny jsou zobrazeny jako dobře ohraničené hypoechogenní léze (šipky).



Obr. č. 2: rektální endosonografie
cT3 léze: Invaze do perirektálního tuku. Přerůstání tumoru do perirektálního tuku se zobrazuje porušením vnější bílé linie.



Obr. č. 3: rektální endosonografie
cT4 léze – invaze do vagíny, sonograficky je zřetelná ztráta hyperechogenního rozhraní mezi nádorem a okolní zdravou tkání.



Přehled vyšetření provedených do 4 týdnů před zařazením do studie:

- anamnéza a fyzikální vyšetření
- konkomitantní onemocnění a léčba
- rektoskopie s odběrem nádorové tkáně na histologické vyšetření a stanovení enzymů: TP, DPD, TS a TNF alfa
- EKG
- rtg plic, CT břicha a pánve
- hematologie, biochemie, nádorové markery (CEA, event. CA 19 – 9)
- endosonografie rekta
- ECOG performance status (PS)
- písemný informovaný souhlas

Z 42 zařazených pacientů je stran efektivity a toxicity konkomitantní léčby vyhodnotitelných 34 pacientů, 24 mužů, 10 žen, medián věku 62 let. Bližší charakteristiku souboru ukazuje tabulka č.1. Z prezentovaného souboru bylo 11 pacientů léčeno na participujícím Oddělení klinické a radiační onkologie FN U svaté Anny. Dominujícími klinickými symptomy onemocnění u pacientů léčených v MOU bylo krvácení z konečníku, tenezmy a průjmovité stolice, váhový úbytek byl zaznamenán u 4 pacientů, anemie u 8 pacientů a elevace CEA před zahájením léčby u 9 pacientů, tabulka č.2. Doporučené léčebné schéma trvá necelých 6 týdnů (obr. č.4). U všech pacientů podáváme tablety kapecitabinu (Xeloda) 825 mg/m^2 dvakrát

Tab. č. 1: Charakteristika souboru 34 pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií.

Parametr	
Počet pacientů	34
muži/ženy	24/10
Medián věku (rozmezí): roky	62 (33–75)
Medián PS (rozmezí)	0 (0–1)
Lokalizace nádoru (měřeno rigidním rektoskopem od anodermální linie: 0–15cm)	
dolní rektum (0–5cm)	12
střední rektum (5–10cm)	19
horní rektum (10–15cm)	3
Histologické typy adenokarcinomu z probatorní excize:	
tubulární adenoCa	6
hlenotvorný adenoCa	4
cylindrocelulární adenoCa	1
adenoCa blíže neurčen	23

Tab. č. 2: Klinická symptomatologie a laboratorní abnormality, hodnoceno u 23 pacientů.

Medián trvání klinických symptomů (rozmezí): měsíce	7 (1-25)
Symptom	počet pacientů
enteroragie	13
průjem	6
zácpa	1
střídání průjmu a zácpy	3
hleny ve stolici	7
tenezmy	8
váhový ubytek (více jak 5% tělesné váhy)	4
anemie	8
hypoproteinemie	2
elevace CEA před zahájením léčby	9

Obr. č. 4: Schéma neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie.

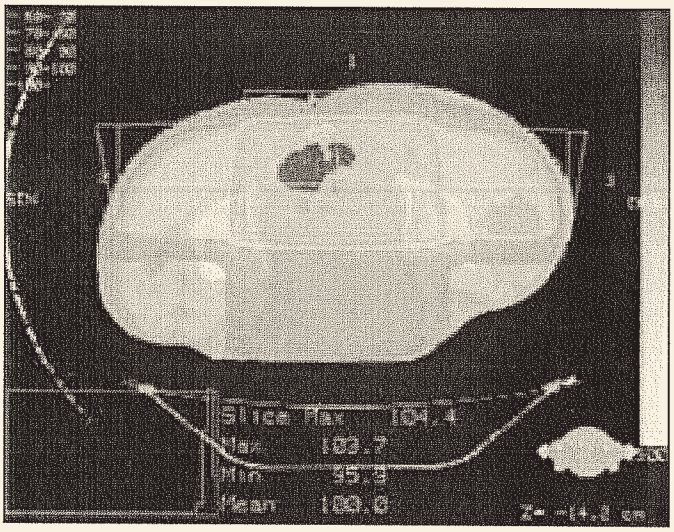
Kapecitabin tbl. den 1.– 38. dvakrát denně 825mg/m²						
Radioterapie	⇑⇑⇑⇑⇑	⇑⇑⇑⇑⇑	⇑⇑⇑⇑⇑	⇑⇑⇑⇑⇑	⇑⇑⇑⇑⇑	⇑⇑⇑
Den	1	8	15	22	29	36 38
	týden 1	týden 2	týden 3	týden 4	týden 5	týden 6
RT v denní dávce 1,8 Gy na oblast pánve, 45 Gy/25 frakcí, boost do celkové dávky 50,4 Gy						

denně, přičemž první dávku 2 hodiny před radioterapií , druhou dávku za 12 hodin po dávce první, kontinuálně po celou dobu radioterapie, 38 dnů. Standardní dávka radioterapie je 180 cGy denně, v 25 frakcích je tak dosaženo celkové dávky na oblast pánve 45,0 Gy, s následujícím boostem ve třech frakcích do celkové dávky 50,4 Gy. Přibližná doba celkové radioterapie je 5,5 týdne (obr.č.5,6). V rámci protokolu klinického sledování monitorujeme fyziologické funkce, základní hematologické a biochemické parametry, hodnotíme toxicitu a afektivitu režimu. Podrobný algoritmus vyšetření uvádíme v následujícím textu a schematicky v tab. č.3.

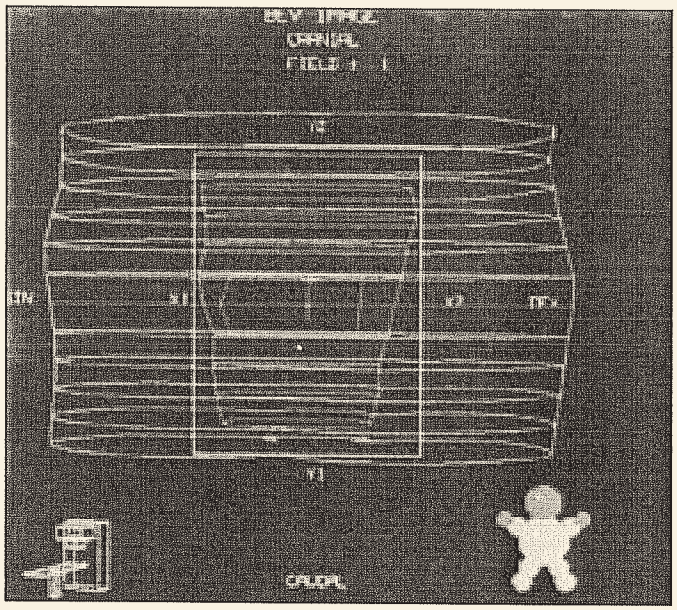
Tab. č .3: Přehled vyšetření v průběhu konkomitantní chemoradioterapie.

Konkomitantní onemocnění a medikace	Před léčbou	Neoadjuvantní chemoradioterapie: Kapecitabin 825mg/m2 2x denně a radioterapie 1,8Gy denně							
Fyzikální vyšetření TK, P, váha	X	Jedenkrát týdně	X	X	X	X	X	X	2 týdny před operací	
ECOG PS	X	týdně	X	X	X	X	X	X		
Nežádoucí účinky léčby		týdně	X	X	X	X	X	X	X	
hematologie	X	X	X	X	X	X	X	X		
biochemie	X	X	X	X	X	X	X	X		
CEA	X								X*	
CT břicha, pánve	X								X	
Rektoskopie s odběrem	X			X						
Rektální endosono	X								X	
Patologický staging										X

Obr. č. 5: Karcinom konečníku - isodózní součtový plán předoperačního ozařování malé pánve v poloze na břiše. Kombinace tří konvergentních polí, „T technika", brzdný svazek lineárního urychlovače, 18 MV.



Obr. č. 6: Radioterapie karcinomu rekta - zobrazení dorzálního pole z pohledu svazku záření (BEV).



Během neoadjuvantní chemoradioterapie provádíme 1x týdně :
- fyzikální vyšetření ,TK, P, váha, sledování kožní reakce v ozařovaném poli
- ECOG PS
- KO, diff., jaterní testy, kreatinin, celková bílkovina, albumin
- Kontrolní rektoskopie s odběrem nádorové tkáně na stanovení hladiny TP,TS,DPD a TNF alfa (7–14 den od zahájení konkomitantní léčby)
- zaznamenávání nežádoucích účinků léčby

Ke zhodnocení terapeutického efektu provádíme dva týdny před plánovanou operací kontrolní:
- CT pánve
- CEA *(byla–li před léčbou hodnota CEA elevována)
- rektální endosonografii

Operace a stanovení patologického stagingu (pT, pN) následuje do šesti týdnů od skončené konkomitantní léčby.

Adjuvantní chemoterapii indikujeme u pacientů, u kterých byl před zahájením léčby klasifikován tumor cT4, dále v případě pT3, pT4 a vždy v případě pN+. Podáváme čtyři cykly kapecitabinu v dávce 1250mg/m², 2x denně, den 1.-14., interval 3 týdny. Před každým cyklem chemoterapie hodnotíme:
- KO, diff., biochemie – jaterní testy, celková bílkovina, albumin, kreatinin
- ECOG performance status
- zaznamenávání nežádoucích účinků léčby

VÝSLEDKY

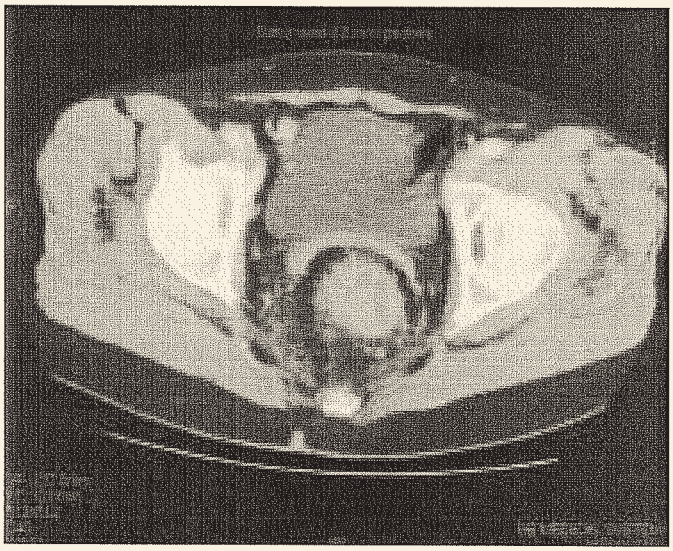
34 pacientů je po ukončené chemoradioterapii s následným přešetřením ke zhodnocení terapeutického efektu. 33 pacientů bylo do šesti týdnů od skončené předoperační léčby

resektováno. U 32 pacientů (94%) byla podána 100% plánovaná dávka radioterapie a kapecitabinu, pouze u 2 pacientů byl léčebný režim zkrácený o 1 týden (20% dávková redukce), v jednom případě z důvodu netropenie třetího stupně (G3), u druhého pacienta z důvodu průjmů G3. U žádného pacienta nebylo nutné provést před zahájením nebo v průběhu léčby odlehčovací kolostomii. Medián sledování pacientů je 6 měsíců (rozmezí 1-15 měsíců), všichni pacienti jsou dosud bez známek lokální recidivy či známek vzdálené diseminace.

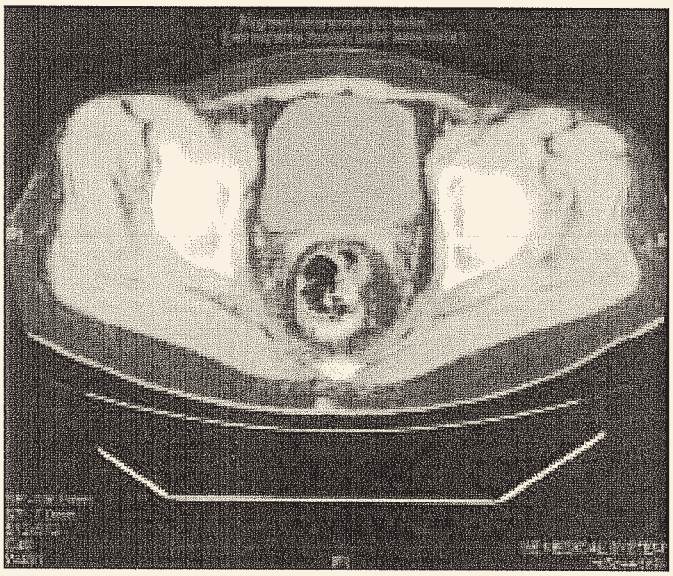
Vyhodnocení efektivity režimu:

- Dle kontrolního CT pánve a kontrolní endosonografie rekta jsme zaznamenali výraznou regresi tumoru (downstaging) u všech pacientů (obr. č. 7, 8).
- Rovněž došlo u všech pacientů k významné regresi nádoru při srovnání výchozího klinického stadia cTN s následným patologickým stadiem pTN.
- U 9 pacientů s předoperační elevací CEA došlo k normalizaci nádorového markeru.
- Patologická kompletní remise pCR byla zaznamenána u 7 pacientů (21%), mikroskopické reziduum nádoru pR s průkazem ojedinělé viabilní buňky bylo nalezeno u dalších 6 pacientů, celkově byla kompletní nebo téměř kompletní remise onemocnění dosažena u 38% pacientů.

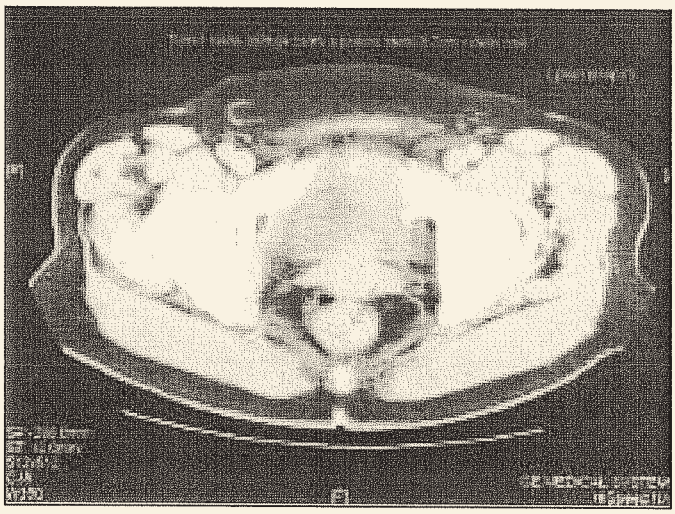
Obr. č. 7a: CT pánve před zahájením konkomitantní chemoradioterapie.



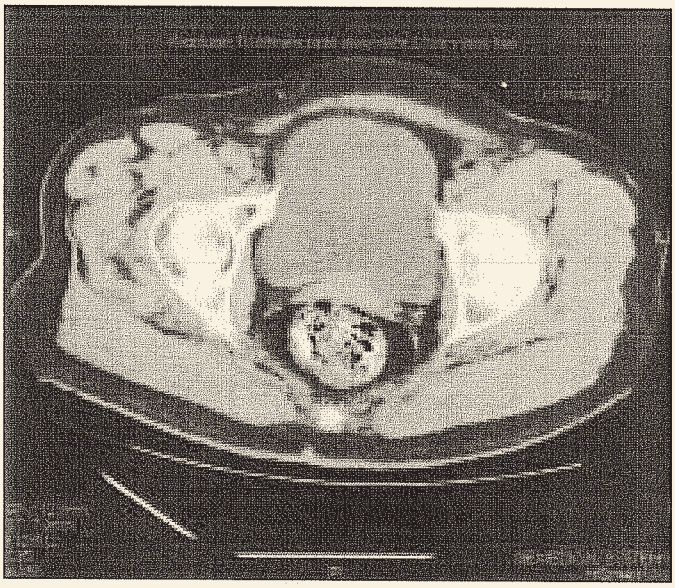
Obr. č. 7b: CT pánve po skončení konkomitantní chemoradioterapie.



Obr. č. 8a: CT pánve před zahájením konkomitantní chemoradioterapie.



Obr. č .8b: CT pánve po skončení konkomitantní chemoradioterapie.



- U 30 pacientů s lokalizací nádoru v distálním nebo středním rektu, kteří byli iniciálně vzhledem k pokročilosti onemocnění kandidáty na amputaci rekta, byla tato provedena jen u 8 pacientů (27%), u ostatních pacientů byla provedena sfinkter šetřící operace (73%).
- U jednoho pacienta s lokalizací pokročilého nádoru rekta hned za svěračem (dle rektoskopického a endosonografického vyšetření) bylo konkomitantní chemoradioterapií dosaženo dle zobrazovacích metod kompletní remise onemocnění a normalizace CEA markeru. Opakovaným bioptickým vyšetřením nebyla prokázána aktivita onemocnění. Následný chirurgický zákrok nebyl na přání pacienta indikován.
- V průběhu neoadjuvantní léčby došlo u všech pacientů s vyjádřenou symptomatologií onemocnění (krvácení, algický syndrom) k vymizení nebo alespoň výraznému zmírnění těchto projevů.
- Adjuvantní chemoterapie byla indikována při patologickém stagingu pT3,T4 nebo pN+ u 13 pacientů.

Vyhodnocení toxicity režimu:

- V průběhu léčby nebyla u žádného z 34 hodnotitelných pacientů zaznamenána život ohrožující komplikace.
- Nebyla zaznamenána slizniční, kožní nebo hematologická toxicita čtvrtého stupně.
- U žádného pacienta nedošlo ke zhoršení PS nebo váhovému úbytku.

- Nebyla zaznamenána elevace jaterních testů, nebo zhoršení v dalších laboratorních parametrech: urea, kreatinin, albumin, celková bílkovina.
- Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby byla hematologická a slizniční toxicita a kožní reakce v ozařovaném poli. Leukopenie 3. stupně se vyskytla u 1 pacienta (3%), lokální dermatitida 3. stupně u 2 pacientů (6%), u 3 pacientů (9%) průjem 3. stupně, (tab. č. 4).
- V průběhu adjuvantní chemoterapie se u 1 pacienta manifestoval hand foot syndrom 2. stupně a průjem 3.-4.stupně vyžadující přechodnou hospitalizaci.

Tab. č.4: Hodnocení nežádoucích účinků neoadjuvantní chemoradioterapie, hodnoceno 34 pacientů.

Časná toxicita (dny-týdny)	
A. Hematologická toxicita (G1-G4)	**počet pacientů**
anemie	**G1:7**, G2:0, G3:0, G4:0
leukopenie	**G1:5, G2:6, G3:1**,G4:0
trombocytopenie	G1:0, G2:0, G3:0, G4:0
B. Nehematologická toxicita (G1-G4)	**počet pacientů**
postradiační dermatitida	**G1:9, G2:7, G3:2**, G4:0
průjem	**G1:4, G2:1,G3:2**, G4:0
infekční-uretroprostacystitida	**1**
Oddálená toxicita (týdny-měsíce)	
postradiační cystitida	**1**

DISKUSE

Neoadjuvantní chemoradioterapie se s úspěchem používá jako kurativní metoda v léčbě epidermoidního karcinomu anu již od 70.let. Vzhledem k chemo a radiosenzitivitě tohoto onemocnění jsou léčebné výsledky této indukční chemoradioterapie srovnatelné s chirurgickou mutilující resekci anorekta. Ačkoliv má karcinom rekta jinou biologickou povahu, přínos adjuvantní chemoradioterapie u karcinomu rekta klinického stadia II a III, ve smyslu snížení rizika lokálních recidiv, vzdálené diseminace a prodloužení pětiletého přežití, je podložen randomizovanými klinickými studiemi. GITSG a Mayo/NCCTG randomizované studie prokazují při použití samotné adjuvantní RT u karcinomu rekta pT3 nebo pN1-2 snížení rizika lokální recidivy o 50%, přidání radiosenzitizéru 5-FU toto riziko snižuje o dalších 10-12% a zvyšuje pětileté přežití z 50% na 60-65% (46,47).

Se zlepšením lokální kontroly a přežití při použití této kombinované léčebné modality se však zvyšuje také incidence akutní toxicity v porovnání s užitím samotné adjuvantní radioterapie. Celkový výskyt toxicity třetího stupně u konkomitantní léčby u GITSG a Mayo/NCCTG 79-47-51 studie byl 25% až 50%. Pooperační RT a aplikaci šesti cyklů chemoterapie ve studii GITSG ukončilo pouze 65% pacientů, ve studii Mayo/NCCTG jen 50% pacientů (45,46). Miller prezentuje vyšší procento těžkých až život ohrožujících průjmů ve studii Mayo/NCCTG 79-47-51 při užití chemoradioterapie versus samotné radioterapie (22% vs. 4%, P = 0,01, ref. 48). Nevýhodou pooperační RT je zvýšené riziko zavzetí kliček tenkého střeva do ozařovaného pole, potenciálně menší odpověď hypoxického lůžka tumoru na RT a rozšíření radiačního pole po APR zahrnující i perineální jizvu (49). Mayo/NCCTG 86-47-51 studie porovnávala účinnost a toxicitu bolusového versus kontinuálně podávaného 5-FU v adjuvantní indikaci. Při mediánu sledování 46 měsíců bylo u pacientů s kontinuální aplikací 5-FU zaznamenáno signifikantně méně relapsů onemocnění (37% vs. 47%, P = 0,01), nižší incidence vzdálených metastáz (31% vs. 40%, P = 0,03) a zlepšené čtyřleté přežití (70% vs. 60%, P = 0,005). Tato data potvrdila, že 5-FU užitý jako radiosenzitizér je mnohem efektivnější v kontinuálním než bolusovém podání. Rozdíly byly také zaznamenány v incidenci akutní toxicity. Po podání kontinuálního 5-FU měli pacienti signifikantně častěji průjem třetího stupně (24% vs. 14%, P <0,01), signifikantně byl však nižší výskyt leukopenie třetího stupně (2% vs. 11%, P <0,01) v porovnání s režimem s bolusovým 5-FU. (50, 51). Vyšší účinnost kontinuálního 5-FU vedla k navržení INT 0114 studie. Primárním cílem této studie bylo vyhodnocení efektivity a toxicity adjuvantní chemoradioterapie, při které byly čtyři cykly 5-FU podávány bolusově +/- s leukovorinem nebo levamizolem a dva cykly 5-FU v kontinuální infuzi po dobu RT. Při mediánu sledování 4 let nebyl zaznamenán rozdíl v procentu výskytu lokálních recidiv mezi čtyřmi skupinami léčených pacientů (5-FU: 12%, 5-FU a leukovorin: 9%, 5-FU a levamisol: 13%, nebo 5-FU a leukovorin a levamisol: 9%). Nebyl zaznamenán ani rozdíl v tříletém přežití: 78%, 80%, 79%, 79%. Celková incidence toxicity třetího stupně byla vysoká a srovnatelná ve všech čtyřech skupinách pacientů: 76%, 72%, 70%, 75% (52). Na základě proběhlých studií je doporučován bolusově nebo kontinuálně podávaný 5-FU v kombinaci s RT v adjuvantní léčbě rektálního karcinomu klinického stadia II a III, vzhledem k poměrně značné toxicitě konkomitantní léčby však adjuvantní režim 35-50% pacientů nedokončí.

Synergní účinek radioterapie a chemoterapie, prokazatelně lepší tolerance předoperační radioterapie versus pooperační radioterapie vytváří všechny předpoklady pro uplatnění této kombinované léčebné modality v neoadjuvantní indikaci lokálně pokročilých adenokarcinomů rekta. Interakce chemo a radioterapie na různých úrovních heterogenní nádorové populace vytváří i předpoklady prevence vzniku rezistentních nádorových buněčných klonů, eliminace vzdálených mikrometastáz a regresí nádoru umožňuje zvýšení počtu sfinkter šetřících operací. Nejčastěji používaným radiosenzibilizátorem v této indikaci je v současnosti 5-fluorouracil v bolusovém nebo kontinuálním podání, případně v kombinaci s biomodulátory, převážně leukovorinem. Rozdílná účinnost a spektrum toxicity těchto režimů závisí na dávce, schématu a způsobu aplikace 5-FU. Infuzní varianty umožnují zvýšení celkové dávky 5-FU v jednom cyklu, mají vyšší procento léčebných odpovědí a díky nižší toxicitě jsou vhodné do kombinace s radioterapií. Nutností je však centrální žilní přístup vzhledem k lokální iritaci periferních žil. Chirurgické řešení je doporučováno provést 4-6 týdnů po ukončení neoadjuvantní terapie, kdy se plně projeví účinek kombinované léčby. Odezní akutní změny po ozáření, ještě se neprojeví chronické změny normálních tkání po ozáření a dochází k maximální regresi nádoru (53). Přínos většiny těchto studií v hodnocení efektivity a toxicity konkomitantní léčby je omezen malým počtem léčených pacientů, v některých studiích jsou příznivé léčebné výsledky ovlivněny také indikací neoadjuvantní chemoradioterapie u pacientů s časným stadiem karcinomu rekta (cT1-2,N0). Ve studii NSABP bylo dosaženo po neoadjuvantní chemoradioterapii s 5-FU u pacientů s karcinomem rekta 23% sfinkter šetřících operací (54), 44% záchovných operací uvádí studie Lyon R90-01 (51), jiné studie prokazují sfinkter šetřící operaci až v 75% (55-58). Některé studie používají ve svém schématu bolusový 5-FU (59, 60), jiné kontinuální aplikaci 5-FU (61, 62). Společné vyhodnocení těchto posledních čtyř studií prokázalo 9-29% pCR a výskyt toxicity třetího stupně ve 21-25%, omezená data však nedovolují validní srovnání režimů s bolusovým nebo kontinuálním podání 5-FU. Cílem tří randomizovaných klinických studií u pacientů s klinicky resektabilním, cT3 karcinomem rekta bylo porovnání toxicity a účinnosti předoperační versus pooperační chemoradioterapie. Byla použita konvenční dávka a technika RT se současným podáním 5-FU. U pacientů před zahájením neoadjuvantní léčby byl posouzen typ následné chirurgické operace a hodnocen počet sfinkter šetřících operací po chemoradioterapii. První dvě americké studie byly pro nedostatečný počet pacientů ukončeny. Na výsledky

německá studie CAO/ARO/AIO 94, která zařadila přes 800 pacientů se čeká. Otázkou zůstává, zda odpověď nádoru na neoadjuvantní chemoradioterapii predikuje léčebné výsledky. Většina studií uvádí, že zvýšení počtu sfinkter šetřících operací koresponduje se zvýšenou odpovědí nádoru na léčbu. Diskutabilní je, zda u podskupiny pacientů, u kterých bylo neoadjuvantní léčbou dosaženo kompletní remise, je stále ještě nutný radikální chirurgický zákrok. Analýza 88 pacientů s karcinomem rekta klinického stadia cT3-4, kteří obdrželi předoperační radioterapii +/- 5-FU a leukovorin, prokázala snížení rizika lokální recidivy (4% vs. 15%) a signifikantní zvýšení 5-letého přežití (100% vs. 45%, P = 0,01) u pacientů, kteří dosáhli kompletní nebo téměř kompletní patologické remise (pT0-2, pN0) ve srovnání s pacienty s pT3-4 nebo pN1-2 (63). Ahmad ve své práci uvádí, že dosažení pCR u pacientů po chemoradioterapii predikuje lepší přežití a delší bezpříznakové období. V souboru 315 pacientů s karcinomem rekta cT3-4 zaznamenal pCR u 49 pacientů, při pětiletém sledování 96% pacientů s dosaženou pCR žilo, z nich 91% bylo bez známek lokální recidivy (64). Habr-Gama v souboru 118 pacientů s karcinomem rekta cT1-3 léčených předoperační RT v dávce 50,4 Gy v konkomitanci s 5-FU a leukovorinem měl u 36 pacientů biopticky ověřenou kompletní remisí, z nich 30 pacientů nepodstoupilo chirurgický zákrok. Při mediánu sledování 36 měsíců bylo 28 pacientů (93%) bez známek aktivity onemocnění. Ačkoliv výsledky této studie jsou fascinující, následný radikální chirurgický zákrok zůstává stále standardním doporučením (65). Pouze u podskupiny pacientů, kteří jsou z důvodu interkurencí neschopni operace v celkové anestezii nebo radikální chirurgický zákrok odmítnou, lze zvážit jako alternativu lokální excizi (66).

ZÁVĚR

Vzrůstající zájem o zařazení neoadjuvantní chemoradioterapie do léčebného algoritmu u lokálně pokročilého karcinomu rekta vychází z možnosti zvýšení počtu kurativních (RO) resekcí a zvýšení počtu sfinkter šetřících operací dosažených regresí tumoru. Volba optimálního cytostatika je předmětem zájmu mnoha klinických studií. Kombinace předoperační radioterapie s kapecitabinem, preferenčně aktivovaným na 5-FU v nádoru, zjednodušuje chemoradioterapii, je vysoce praktická pro pacienty a nabízí tak potenciál pro nahrazení bolusového nebo kontinuálního 5-FU. V našem souboru bylo dosaženo konkomitantní chemoradioterapií s kapecitabinem u všech 34 léčených pacientů výrazné regrese primárního tumoru podle kontrolního CT vyšetření pánve a rektální endosonografie, u 73% pacientů byla provedena sfinkter šetřící operace. Patologická kompletní remise pCR byla zaznamenána u 7 pacientů (21%), mikroskopické reziduum nádoru pR bylo nalezeno u dalších 6 pacientů (17%). Režim měl příznivý bezpečnostní profil. Toxicita třetího stupně se vyskytla jen u 5 pacientů (14%). Adjuvantní chemoterapie čtyřmi cykly kapecitabinu byla indikována jen u 13 pacientů (39%). Šesti týdenní neoadjuvantní radioterapie s kapecitabinem se jeví efektivním a bezpečným postupem zvyšující pravděpodobnost provedení anus šetřící resekce lokoregionálně pokročilých nádorů rekta. U velkého počtu pacientů umožnuje i výrazné zkrácení celkové doby onkologické léčby a zlepšení kvality života.

Literatura:

1. Fisher B et al. (1988). Post-operative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01 Natl Cancer Inst 80:21-9
2. Thomas RPM et al (1988) Adjuvant post-operative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. Radiother Oncol 13:245-52
3. O' Connell MJ et al (1994) Improving adjuvant therapy by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 331:502-7
4. NIH Concensus Conference. Adjuvant therapy with colon and rectal cancer. JAMA 264(11): 1444-1450, 1990
5. Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Engl J Med 315:1294-1295, 1986.
6. Krook JE, Moertel CG, Gunderson L, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 324:710-715,1991.
7. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. Ann Surg Oncol 3:423-430, 1996.
8. Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S, Hoskins B, Blitzer PH, Shipley W, Cohen A. Preoperative irradiation for unresectable rectal rectosigmoid carcinomas. Cancer 52:814.
9. Marks G, Mohiuddin M, Kakinic J. New Hope and promise for sphincter preservation in the management of cancer of the rectum. Semin Oncol 18:388-398, 1991.
10. Mendenhall WM, Bland KI, Copeland EM, Summers GE, Pfaff WW, Souba WW, Million RR. Does preoperative radiation therapy enhance the probability of local control and survival in high-risk distal rectal cancer? Ann. Surg. 215:696-706;1992.
11. Ahmad NR, Marks G, Mohiuddin M. High-dose preoperative radiation for cancer of the rectum: Impact of radiation dose on patterns of failure and survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:773-778,1993.
12. Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Genovesi D, Mantint G, Barbaro B, Cogliandolo S, Mattana C, Ambesi-Impiombato F, Tedesco M, Cosimelli M. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. Int J Radiation Oncology Biol Phys 40:1067-1075, 1998.
13. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation, Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:169-175, 1994.
14. Landry JC, Kroetz MJ, Wood WC, Bhan S, Smith RG, Costa M, Daneker GW, York MR, Sarma PR, Lynn M, Ward AA, McGinley PH, Davis LW. Preoperative irradiation and fluorouracil chemotherapy for locally advanced rectosigmoid carcinoma: Phase I-II Study. Radiology 188:423-426, 1993.
15. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelson DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frankel J. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. J Clin Oncol 10:79-84, 1992.
16. Chan A, Wong A, Langevin J, Khoo R. Preoperative concurrent 5-fluorouracil infusion, mitomycin-c and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25:791-799, 1993.
17. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, et al: Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32:1025-1029, 1995.
18. Mohiuddin M, Regine W, John W, Hagihara P, McGrath P, Kenady D, Marks G. Preoperative chemoradiation in fixed T4 distal rectal cancer: Dose time factors for pathological complete response. Presented at the 40th Annual Meeting of ASTRO, October 1998.
19. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Kemeny N, Kelsen DP, Reichman B, et al. Combined modality therapy of rectal cancer: Decreased acute toxicity with the pre-operative approach. J Clin Oncol 1992;10:1218-1224.
20. Maghfoor I, Wilkes J, Kuvshinoff B, Westgate S, Bryer M, Perry MC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with sphincter-sparing surgery for low lying rectal cancer. Proc ASCO 1997;16:274a (Abstract)
21. Grann A, Minsky BD, Cohen AM, Saltz L, Guillem JG, Paty PB, et al. Preliminary results of pre-operative 5-Fluorouracil (5-FU), low dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for resectable T3 rectal cancer. Dis Colon Rectum 1997;40:515-522.
22. Marsh RW, Chu NM, Vauthey JN, Mendenhall WM, Lauwers GY, Bewsher C, et al. Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-fluorouracil infusion and radiation therapy. Cancer 1996;78:217-225.
23. Valentini V, Morganti AG, Fiorentino G, Luzi S, Smaniotto D, Turriziani A, et al. Chemoradiation with raltitrexed (Tomudex) and concomitant preoperative radiotherapy has potential in the treatment od stage II/III resectable rectal cancer. Proc ASCO 1999;18:257a (Abstract)
24. James RD, Price P, Smith M. Raltitrexed (Tomudex) plus radiotherapy is well tolerated and warrants further investigation in patients with advanced inoperable/recurrent rectal cancer. Proc ASCO 1999;18:288a (Abstract)
25. Feliu J, Calvillo J, Escribano A, De Castro J, Espinosa A, Ordonez A, et al. Neoadjuvant therapy of rectal carcinoma with UFT-folinic acid (LV) plus radiotherapy. Proc ASCO 1999;18:239a (Abstract)
26. Pfeiffer P. Concurrent UFT/L-leucovorin and curative intended radiotherapy (60 Gy) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC): a phase I/II trial. Proc ASCO 2000;19:255a (Abstract)
27. Mitchell E, Ahmad N, Fry RD, Anne PR, Rakanic J, Goldstein SD, et al. Combined modality therapy of locally advanced or recurrent adenocarcinoma of the rectum: preliminary report of a phase I trial of chemotherapy (CT) with CPT-11, 5-FU, and concomitant irradiation (RT). Proc ASCO 1999;18:247a (Abstract)

28. Minsky BD, O'Reilly E, Wong D, Sharma S, Paty P, Guillem J, et al. Daily low-dose irinotecan (CPT-11) plus pelvic irradiation as preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. Proc ASCO 1999; 18:266a (Abstract)
29. Anne P, Mitchell EP, Ahmad N, Fry RD, Rakinic J, Goldstein SD, et al. Radiosensitization in locally advanced adenocarcinoma of the rectum using combined modality therapy (CMT) with CPT-11, 5-fluorouracil, concomitant irradiation. Proc ASCO 2000;19:250a (Abstract)
30. Carraro S, Roca E, Cartelli C, Rafailovici L, Lougedo M, Wasserman E, et al. Oxaliplatin (OXA), 5-florouracil (5-FU) and leucovorin (LV) plus radiotherapy in unresectable rectal cancer (URC): preliminary results. Proc ASCO 2000;19:291a (Abstract)
31. Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5 - fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. Eur J Cancer 1998;34:1274.
32. Ishikawa T, Sawada N, Sekiguchi F, et al. Xeloda (capecitabine), a new oral fluoropyrimidine carbamate with an improved efficacy profile over other fluoropyrimidines. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;A79:6(abst).
33. Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, et al. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. Biochem Pharmacol 1998;55:1091.
34. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 2000, 45:291-7.
35. Coustere C, Mentré F, Sommadossi JP et al. A mathematical model of the kinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 1991, 28: 123-9.
36. Stein TA, Bailey B, Burns GP. Comparison of 5-fluorouracil anabolite levels after intravenous bolus and continuos infusion. Cancer Chemother Pharmacol 1994, 34:293-6.
37. Sawada, N et al. (1999) X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. Clinical Cancer Research Vol 5, 2948-2953
38. Makean M, Planting A, Twelves C et al. (1998) Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. J Clin Oncol; 16(9):2977-85
39. Beck A, Etienne MC, Cheradame S, et al. A role for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase in tumour sensitivity to fluorouracil. Eur J Cancer 1994;30:1517.
40. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol 2001;19:2282–92.
41. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral Xeloda® (capecitabine) compared with intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol
42. Hoff PM. Capecitabine as first-line treatment for colorectal cancer (CRC): integrated results of 1207 patients (pts) from 2 randomized, phase III studies. On behalf of the Capecitabine CRC Study Group. Ann Oncol 2000;11(Suppl. 4):60 (Abstract 263).
43. Reese T, Tanner J, Frings S et al. Capecitabine combined with simultaneous radiotherapy in rectal cancer: a phase-I-study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(3 Suppl.):120 (Abstract 20).
44. Tempero, M, Brand, R, Haldeman, K, et al.: New imaging techniques in colorectal cancer. Semin Oncol, 22, 1995, s. 448-471 cancer. Semin Oncol, 22, 1995, s. 448-471
45. Bernini A, Deen KI, Madoff RD, Wong WD. Preoperative adjuvant radiation with chemotherapy for rectal cancer: its impact on stage of disease and the role of endorectal ultrasound. Ann Surg Oncol 1996;3: 131-135.
46. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 1985;312:1465.
47. Gastrointestinal Tumor Study Group. Adjuvant therapy of colon cancer: results of a prospectively randomized trial. N Engl J Med 1984;310:737.
48. Miller RC, Martenson JA, Sargent DJ, et al. Acute diarrhea during rectal adjuvant postoperative pelvic radiation therapy (RT) with or without 5-fluorouracil: a detailed analysis of toxicity from a randomized North Central Cancer Treatment Group study. Proc ASCO 1998;17:279a.
49. Minsky BD, Conti JA, Huang Y, Knopf K. The relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer. J Clin Oncol 1995;13:1409.
50. O'Connell MJ, Martenson JA, Weiand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994;331:502.
51. O'Connell M, Wieand H, Krook J, et al. Lack of value for methyl CCNU as a component of effective rectal cancer surgical adjuvant therapy. Interim analysis of intergroup protocol 86-47-51. Proc ASCO 1991;10:134.
52. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114. J Clin Oncol 1997;15:2030.
53. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, 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;17:2396-2402.
54. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand S, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum. A progress report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R0-3. Dis Colon Rectum 1997;40:131-139.
55. Maghfoor I, Wilkes J, Kuvshinoff B, Westgate S, Bryer M, Perry MC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with sphincter-sparing surgery for low lying rectal cancer. Proc ASCO 1997;16:274a (Abstract)(
56. Grann A, Feng C, Wong D, Saltz L, Paty P, Guillem J, et al. Pre-op combined modality therapy (CMT) for uT3 rectal cancer. Proc ASCO 2000;19:249a (Abstract)
57. Valentini V, Coco C, Cellini N, Genovesi D, Mantini G, Barbaro B, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:1067-1075.
58. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russel L, Clary BM, Hathorn J, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. Ann Surg 1995;221:778-787.
59. Grann A, Feng C, Wong D, Saltz L, Paty P, Guillem J, et al. Pre-op combined modality therapy (CMT) for uT3 rectal cancer. Proc ASCO 2000;19:249a (Abstract)
60. Stryker SJ, Kiel KD, Rademaker A, Shaw JM, Ujiki GT, Poticha SM. Preoperative „chemoradiation"for stages II and II rectal carcinoma. Arch Surg 1996;131:514-519.
61. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ, Cleary KR, Dubrow RA, et al. Preoperative Infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:1025-1029.
62. Rich TA. Infusional chemoradiation for operable rectal cancer: post-, pre-, or nonoperative management? Oncology 1997;11:295-315.
63. Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:935.
64. Ahmad NR, Nagle DA, Topham A. Pathologic complete response predicts long-term survival following preoperative radiation therapy for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:284
65. Habr-Gama A, Santinho B, de Souza PM, et al. Low rectal cancer. Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. Dis Colon Rectum 1998;41:1087
66. Ahmad NR, Nagle DA. Preoperative radiation therapy followed by local excision. Semin Radiat Oncol 1998;8:36.

65. Kocakova, I., Spelda, S., Svoboda, M., Vyzula, R., Kocak, I., Brancikova, D., Slampa, P., Vetcha, H., Kovarova, M., Penka, I. Combined therapy of locally advanced rectal adenocarcinoma with capecitabine and concurrent radiotherapy. Proceedings ASCO Annual Meeting, 2003, vol. 22, p. 322, abstr 1295.

Meeting: 2003 ASCO Annual Meeting
Category: Gastrointestinal Cancer
SubCategory: Lower Gastrointestinal Cancer

Combined therapy of locally advanced rectal adenocarcinoma with capecitabine and concurrent radiotherapy

Abstract No: 1295

Citation: Proc Am Soc Clin Oncol 22: page 322, 2003 (abstr 1295)

Author(s): I. Kocakova, S. Spelda, M. Svoboda, R. Vyzula, I. Kocak, D. Brancikova, P. Slampa, H. Vetcha, M. Kovarova, I. Penka; Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; St Anne's Hospital, Brno, Czech Republic

Abstract: The protocol of capecitabine and concurrent radiotherapy was designed for locally advanced rectal cancer with these eligibility criteria: verified adenocarcinoma, advanced tumor (cT3-4, and/or N+, M0), age 18-75 years, PS 0-2, normal hematological, biochemical values, no duplicity. Cardiac disease, pregnancy, lactation, infection were the contraindications. The N status was evaluated by transrectal sonography. Capecitabine 825 mg/m2 twice daily was given concomitantly with pelvic radiotherapy 1,8 Gy daily up to 45 Gy followed by a 3-fraction boost up to 50,4 Gy. Thymidylate synthase mRNA levels as well as thymidylate phosphorylase and its mRNA and dihydropyrimidine dehydrogenase from tumor tissue has been measured before and after treatment. So far no conclusions has been drawn from these data yet. 34 patients (pts), median age 62 years, 24 males, 10 females were treated. The dose reduction to 80% of planned dose was done in 2(6%) pts. The toxicity was low with no G4: G3 local dermatitis in 2(6%) pts, G3 diarrhea in 3(9%) pts, G3 leukopenia in 1(3%) pt. The decline of elevated CEA to normal values has been found in 9 pts. The radical resection of the residuum has been done in all 34 pts. The lower rectum (0-5 cm) was affected in 12 pts, the middle rectum (5-10 cm) in 19 and upper rectum (>10 cm) in 3 pts. Localization in lower and middle rectum would be an indication for rectal amputation. Out of the 31 pts the rectal amputation was performed in 8(24%) pts, the anus preserving surgery in all the others 23(76%). Pathological complete response has been verified in 7(21%) pts. Minimal microscopic residuum was found in 6 pts, so there were together 13 (38%) pts with a substantial remission. Tumor downstaging by TNM criteria has been achieved in all pts. Adjuvant chemotherapy with 4 cycles of

capecitabine 2500 mg/m2 D1-14 was used in 13 pts with pT3-4 and/or N+. The time to progression and overall survival has not been evaluated yet. The protocol appears to be an effective and safe therapy improving the chance for the rectum sparing surgery.

Associated Presentation(s):

A presentation was not made on this abstract

Other Abstracts in this Sub-Category:

1. **Phase II study of fixed dose capecitabine and assessment of thymidine and folate concentration as predictors of toxicity in advanced colorectal cancer patients (pts).**
   Meeting: 2003 ASCO Annual Meeting Abstract No: 573 First Author: R. Sharma

2. **Association of genetic polymorphisms of IL-8 and its receptor CXCR1 and survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5FU/oxaliplatin**
   Meeting: 2003 ASCO Annual Meeting Abstract No: 847 First Author: J. Yun

3. **Intergroup 0144 - phase III trial of 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer. Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion (PVI) before and after XRT + PVI vs bolus 5-FU + leucovorin (LV) + levamisole (LEV) before and after XRT + bolus 5-FU + LV.**
   Meeting: 2003 ASCO Annual Meeting Abstract No: 1006 First Author: S. R. Smalley

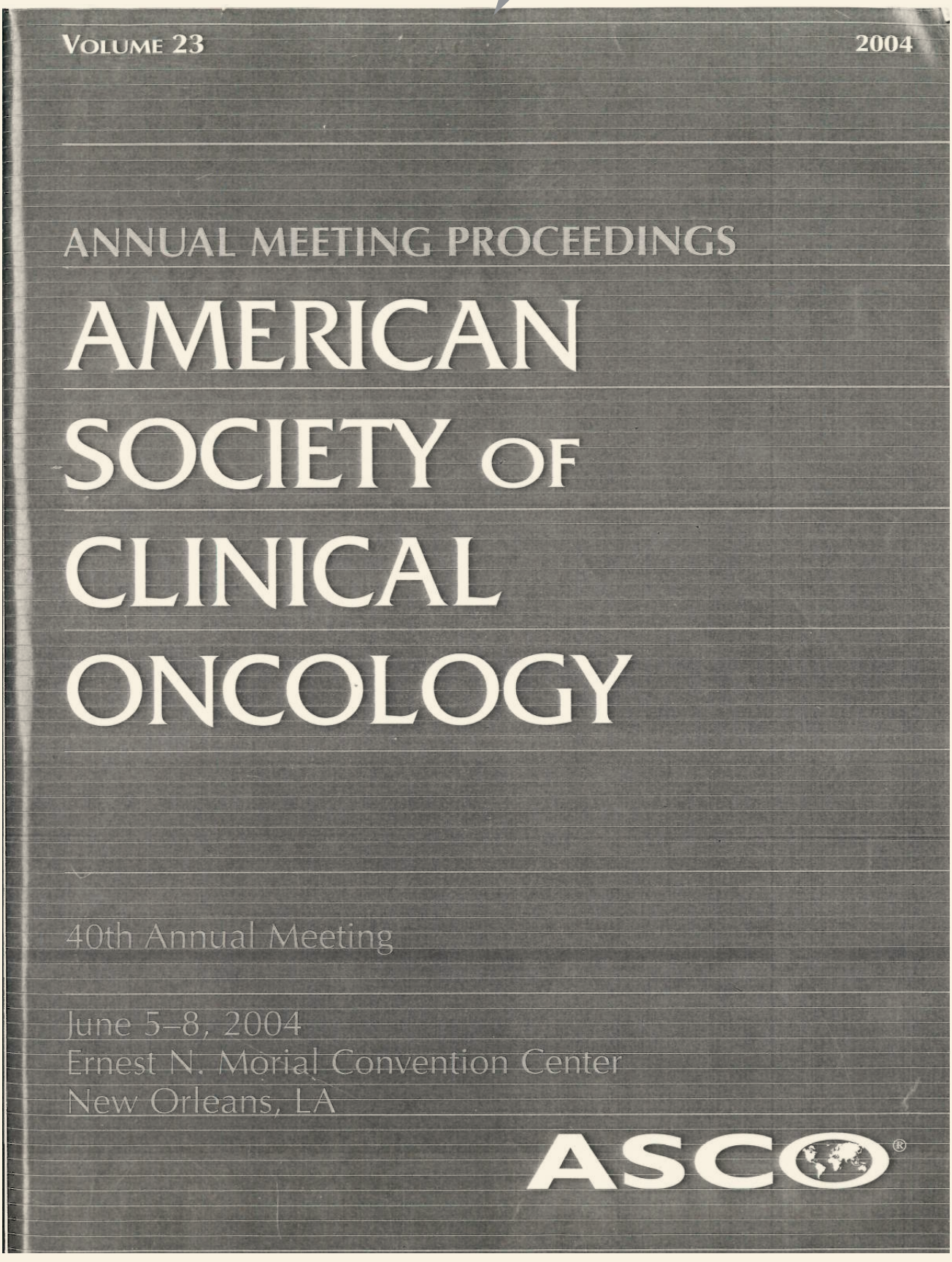
4. **A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: An analysis of 5,988 patients**
   Meeting: 2003 ASCO Annual Meeting Abstract No: 1007 First Author: F. L. Greene

5. **Impact of TN stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer pooled analysis**
   Meeting: 2003 ASCO Annual Meeting Abstract No: 1008 First Author: L. L. Gunderson

6. **N9741: oxaliplatin (Oxal) or CPT-11 + 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) or oxal + CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC). Updated efficacy and quality of life (QOL) data from an intergroup study**
   Meeting: 2003 ASCO Annual Meeting Abstract No: 1009 First Author: R. M. Goldberg

7. **Final results of a phase III trial of 5-FU/leucovorin versus oxaliplatin versus the combination in patients with metastatic colorectal cancer following irinotecan, 5-FU, and leucovorin**
   Meeting: 2003 ASCO Annual Meeting Abstract No: 1011 First Author: M. L. Rothenberg

66. Kocakova, I., Svoboda, M., Klocova, K., Chrenko, V., Roubalova, E., Krejci, E., Sefr, R., Slampa, P., Frgala, T., Zaloudik, J. Combined therapy of locally advanced rectal adenocarcinoma with capecitabine and concurrent radiotherapy. Conference: 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, LA, jun 05-08, 2004. Journal of clinical oncology, 2004, vol. 22, no. 14, suppl. S, p. 299S, meeting abstr. 3720. (IF 9,835)



3717

Combination of oxaliplatin (OXA) and 5-fluorouracil, leucovorin (5-FU/LV), as first line therapy, in elderly patients >70years, with metastatic colorectal cancer. *H. G. Botto; FOI, Buenos Aires, Argentina*

Background: In a previous trial the efficacy of OXA-5-FU/LV combination was reported in Metastatic Colo-Rectal Cáncer (MCRC) patientes (pts), refractory to 5-FU/LV, (H.G.Botto ASCO, 2000, 1050). The purpose of this study was to evaluate the tolerance and effectiveness, of the combination of OXA-5-FU/LV given every two weeks, as first line therapy, to elderly pts ≥70 years (y) with MCRC. **Methods:** Fourteen elderly pts. ≥ 70 y previously untreated with MCRC, and with good hematological, cardiac and renal functions, compose the sample to this trial ; median age was 73 years (range 70–83 y), M/F 8/6; PS, 0=6 ,1=5, 2=3; sites of disease: liver 8, locoregional 4, lung 2. Treatments: OXA 70 mg/m2 IV, 5 FU 500 mg/m2/LV 20 mg/m2, IV, every two weeks, until disease progression or toxicity ; response was proved every 8 weeks, the median n° of cycles was 6 (range 4–12 cycles), the total n° of cycles was 86. In all pts the response to treatment, toxicity and survival have been evaluated. **Results:** PR 5/14 (35,71%), SD 5/14 (35,71%), PD 4/14 (28,58%) ; OR, 5/14 (35,71%), all pts with hepatic metastasis ; and SD 2/14 (14,28%) pts with hepatic metastasis , 2/14(14,28%) pts with locoregional disease, and 1/14 (7.14%) pt with lung metastasis. Toxicity Gr 2/3: diarrea 6/14 (42,85%), neutropenia 7/14 (50%), thrombocitopenia 4/14 (28,58%), paresthesia 4/14 (28,58%). Time to disease progression, median 7 months (4–12 m). Overall survival, median 16 months (10–36 m). One pt underwent tumoral hepatic resection after PR with Oxa-5FU/LV. **Conclusions:** The every two weeks combination of OXA-5-FU/LV, showed in elderly pts ≥ 70 y with metastatic colo-rectal cancer, positive antitumoral response, acceptable toxicity and good survival time. The most important antitumoral activity was detected in the hepatic metastasis.

3718

Multicenter phase II study of irinotecan plus weekly bolus 5-FU and high dose *l*-leucovorin for patients with metastatic colorectal cancer (OGSG 0201). *H. Ishida, H. Mishima, S. Iwamoto, T. Morimoto, T. Kato, T. Tsujinaka, H. Furukawa; Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group, Osaka, Japan*

Background: This phase II study was undertaken to determine the efficacy of irinotecan plus weekly bolus 5-FU and high dose l-leucovorin for patients with metastasic colorectal cancer. **Methods:**On the basis of the results of our phase I study (Proc ASCO 22: 338, 2003), irinotecan (100 mg/m^2), 5-FU (500 mg/m^2), and *l*-LV (250 mg/m^2) (Rosewell park regimen) were administered on days 1, 8, and 15, respectively, Cycles were repeated every 5 weeks. **Results:** Forty-five patients (median age, 64 years: males, 60%) were enrolled onto this multicenter, phase II study (Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group: OGSG protocol 0201). Objective complete response, partial response or stable disease was observed in 2.2%, 22.2% and 62.2% of patients respectively. The common grade 3 to 4 toxicities were neutropenia (31.1%), leukopenia (15.6%), anemia (6.7%), diarrhea (6.7%), anorexia (4.4%), nausea (2.2%) and vomiting (2.2%). The median relative dose intensity of irinotecan and 5-FU was 83.3% (33.3–100%) respectively. The median cycles were four. There were no deaths related to this combination therapy. **Conclusions:** The combination therapy of irinotecan plus weekly bolus 5-FU and high dose l-leucovorin for patients with metastatic colorectal cancer seems to be effective and well tolerated in Japan. The survival period is being assessed and updated data will be present at the meeting.

3719

Phase II study of low dose CPT-11 administered three times weekly in fluorouracil refractory patients with metastatic colorectal cancer. *E. Shinozaki, N. Mizunuma, E. Nagasaki, N. Horikoshi, T. Muto, Y. Takahashi, K. Hatake; Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa, Japan*

Background: CPT-11 is one of the most active agent for colorectal cancer and usually used as 2nd line of single agent after fluorouracil-based chemotherapy. Because oxaliplatin has not been approved yet in Japan. Although biweekly schedule is common in Japan, it is difficult to undergo strictly along its schedule due to the toxicity such as diarrhea or neutropenia. A phase II study of CPT-11 administered three times weekly in patients with metastatic colorectal cancer was performed, decreasing adverse effect and increasing antitumor effect. **Methods:** CPT-11 was administered as 25mg/m2 three times weekly by intravenous infusion. The treatment schedule was repeated every two weeks (one cycle), which was repeated until there was evidence of disease progression. 27 patients were enrolled in this study and evaluated for toxicity and response. **Results:**The response rate was 26.9% (7PR, 6MR, 5NC, 6PD, 2NE). Progression free survival was 21.0 weeks (range 10.3 to 56.4 weeks). The major toxicities (grade 3,4) were diarrhea (30.8%), appetite loss (7.7%), neutropenia (11.5%). **Conclusions:** Low dose CPT-11 administered three times weekly showed substantial antitumor activity as a 2nd line single agent chemotherapy against metastatic colorectal cancer. Adverse events were generally well tolerated and less toxic than that of conventional dose of biweekly infusion except diarrhea. Low dose CPT-11 chemotherapy is considered to be a dose-dense therapy and be able to combine with other agents such as EGFR inhibitors in the future.

3720

Combined therapy of locally advanced rectal adenocarcinoma with capecitabine and concurrent radiotherapy. *I. Kocakova, M. Svoboda, K. Klocova, S. Spelda, I. Kocak, P. Slampa, I. Penka, R. Sefr, R. Vyzula; Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic*

Background: Concomitant chemoradiotherapy with capecitabine could improve outcome in: patients with locoregionally advanced undisseminated rectal cancer. **Methods:** Since X/2001 to V/2003 capecitabine and concurrent radiotherapy was applied in locally advanced rectal cancer (cT3–4, and/or N+, M0). 43 patients, 31 men, 12 women, median age 59. Capecitabine 825 mg/m^2 twice a daily was given concomitantly with pelvic radiotherapy 1,8 Gy daily up to 45 Gy followed by a boost up to 50,4 Gy. **Results:** Pathological complete response in 9(21%) pts, minimal microscopic residuum in 7(16%) pts and together 37% pts. with a substantial remission were diagnosed. Thymidylate synthase (TS), thymidine phosphorylase (TP), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) and TNFα mRNA/GAPDH mRNA relative levels from tumor and adjacent tissue has been measured by means of Real Time PCR. Before treatment TS mRNA median was higher in tumors (1.7x) than in adjacent mucosa. Changes in mRNA levels in the course of therapy were different in tumor and adjacent non affected mucosa. TS mRNA median level in tumors increased 1,3x in the course of therapy, but median in adjacent mucosa increased 2,3x. Tumor TS mRNA median in the course of therapy was 1.5x higher in responders (pT0,N0 or pR1,N0) than in non responders. Tumor TP mRNA median levels increased 3.09x in all pts, but only 2.63x in patients with remission. There was an 2.56x increase of mucosal TP mRNA in total, but negligible (1.004x) in patients with remissions in the course of therapy. Median tumor DPD mRNA level of non responders is 3.9x higher than in responders before therapy or 3.5x higher in the course of therapy respectively. Tumor TNFα mRNA median level is increased 2.8x in responders but 4.32x in non responders. **Conclusions:** The concurrent chemoradiotherapy proved to be effective for treatment of locally advanced rectal cancer. The analysis shows the increased level of TS mRNA in tumor tissue and elevation of TP mRNA in tumor during radiotherapy in all pts. But the evaluated markes of fluoropyrimidine metabolism don't correlate with therapeutic response.

67. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., [et al.]. Two years' follow up results of neoadjuvant capecitabine and radiotherapy in locally advanced rectal cancer. In 6th International congress: Perspective in colorectal cancer (PICC), Barcelona, 2004. Proceeding book, poster 38, p. 216.

Imedex®
education is the best medicine

WORLD CONGRESS ON

Gastro intestinal CANCER



16 - 19 June 2004
Barcelona, Spain

CHAIRS:
Mario Dicato, MD
Luxembourg Medical Center
Luxembourg, Luxembourg

Eric Van Cutsem, MD, PhD
University Hospital Gasthuisberg
Leuven, Belgium

Final Program, Presentation Summaries and Abstracts

P38

TWO YEARS' FOLLOW UP RESULTS OF NEOADJUVANT CAPECITABINE AND RADIOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

Ilona Kocakova, Stanislav Spelda, Ivo Kocak, Hana Vetcha, Pavel Slampa, Igor Penka, Roman Sefr, Rostislav Vyzula
Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

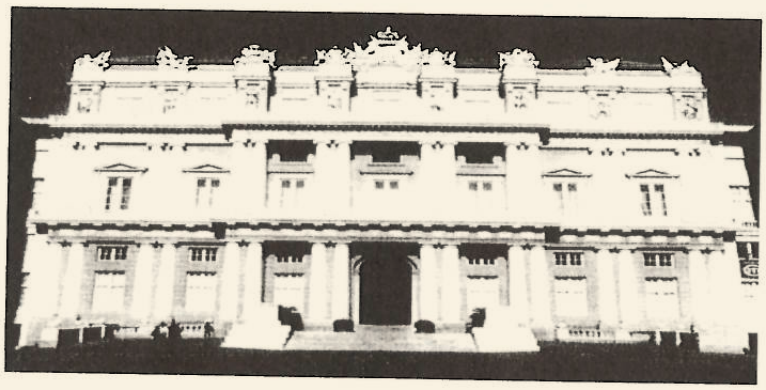
Purpose: 5-Fluorouracil (5-FU) is the most common chemotherapeutic agent used in the treatment of colorectal cancer, as either palliative treatment or adjuvant treatment with pelvic radiation for Dukes stage B and C rectal cancer. Radiation is used also as neo-adjuvant treatment to downstage a tumor before surgical resection to facilitate operability or spincter-sparing surgery, and the use of 5-FU as a radiosensitizer is now widely accepted. Recently, two phase III clinical trials demonstrated equivalent response rate (RR) , time to disease progression (TTP) and overall survival of capecitabine (Xeloda) to 5-FU/leucovorin (Mayo Clinic regimen) in patients with metastatic colorectal cancer.
Xeloda has a tumor selective mechanism of action and was developed as an oral fluoropyrimidine carbamate capable of mimicking continuous 5-FU infusion.
Methods: We designed the protocol combining capecitabine and concurrent radiotherapy in locally advanced rectal cancer in neoadjuvant setting. The eligibility criteria were as follows: histologically verified rectal adenocarcinoma, locally advanced tumor (cT3-4, and/or N+), age 18-75 years, ECOG PS 0-2, normal hematological, biochemical parameters. The N status was evaluated by transrectal sonography. Capecitabine in a dose 825 mg/m^2 twice daily was given on days 1-38 concomitantly with pelvic radiotherapy 1,8 Gy daily up to 45 Gy followed by a 3-fraction boost up to the overall dose of 50,4 Gy. Radiation lasting 5-6 weeks was interrupted for weekends but capecitabine had been continued on weekend. The surgery was performed within 6 weeks after the completion of chemoradiotherapy.
Results: Since X/2001 58 patients were recruited for the therapy out of those 41 patients (pts) have been operated and their median follow up has reached 20 months so far. Median age reached 59 years, there were 29 males, 12 females. Radical resection of residual cancer has been done in 40 pts. Rectal amputation was performed in 16 (39%) pts, the anus preserving surgery was done in all the others (61%). Pathological complete response has been verified in 9 (22 %) pts. Microscopic tumor residuum was found in 7(17%) patients so that there were 16 (39%) pts with substantial remission. Three (7%) pts have relapsed so far within 15, 10 and 15 months since the diagnosis. All three featured unfavorable prognostic factors: only local excision due to cardiac status was performed in 1 pt, there was elevated CEA level at the time of diagnosis and remaining high after tumor resection as well in another one. Positive distal resection margin occurred after low anterior resection in the third patient who refused reoperation that would imply rectal amputation.
Conclusions: The concomitant radiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal adenocarcinoma demonstrated promising efficacy. The combination appears to be safe therapeutic choice improving the posibility for the rectum sparing surgical procedure.

69. Svoboda, M., Kocáková, I., Šmerdová, T., Penka, I., Šefr, R., Svoboda, Mir., Vyzula, R., Žaloudík, J., Nenutil, R. Pathway specific gene expression profiles of rectal adenocarcinomas before nd after starting preoperative chemoradiotherapy. In 2nd Annual International Tumor Metabolism Summit (TMS 2005), Genova, 2005, abstract book.

TMS 2005

2nd Annual International Tumor Metabolism Summit

October 7 – 8, 2005



Palazzo Ducale
Piazza Matteotti 9
16123 Genova
Italy

Sponsored by:

Istituto Giannina Gaslini

THRESHOLD
PHARMACEUTICALS

PATHWAY SPECIFIC GENE EXPRESSION PROFILES OF RECTAL ADENOCARCINOMAS BEFORE AND AFTER STARTING PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY

Svoboda M., Kocakova I., Smerdova T., Penka I, Sefr R., Svoboda M.,Vyzula R., Zaloudik J., Nenutil R., Laboratory of Predictive Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Zluty kopec 7, CZ-656 53 Brno, Czech Republic

The aim of the study: to monitor changes of gene expression profile in primary tumors associated with introduction of capecitabine and radiotherapy treatment and to find differences between pathologically verified responders and nonresponders.

Materials and methods: tumour small biopsies (cca 1-3mm3) were taken under informed consent from patients with rectal cancer, before starting neoadjuvant therapy and once again 14 days after. All biopsy samples were examined histologically, cut to several aliquots and immediately placed to RNAlater TM. Total RNA was isolated (Rneasy kit, Qiagen Inc., Germany), linearly amplified to cRNA and biotinylated. Biotinylated cRNA was hybridized to a pathway - specific oligonucleotide membrane arrays and the reaction was detected chemiluminiscently. Relative gene expression levels of TS,TP, DPD, GAPDH were verified by Real Time RT PCR.

Results: significant differences were found in expression of several important genes originating from different pathways, including Akt, some members of CYP gene family, RB gene, CDKN1A, ABCC3 or RARA as an example.

Conclusion: it reveals that response to chemoradiotherapy is a complex process involving many different pathways and that tumor fate after therapy is influenced by concerted action of many involved genes. Pathway – specific arrays were found as a valuable and cost – effective tool for monitoring response to the therapy and for identifiyng new biomarkers and therapy targets.

70. Svoboda, Mir., Kocáková, I., Šefr, R., Žaloudík, J., Šmerdová, T. Profily genové exprese kolorektálních nádorů ve vztahu k chemorezistenci a invazivitě. In XXIX. Brněnské onkologické dny a XIX. Konference pro sestry a laboranty (MOÚ), 26. -28. května 2005. Edukační sborník s. 169-171, č. 99.

BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

BOD

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

EDUKAČNÍ SBORNÍK



XXIX. Brněnské onkologické dny

s

XIX. Konferencí pro sestry a laboranty

26. – 28. května 2005

BRNO

99 Profily genové exprese kolorektálních nádorů ve vztahu k chemorezistenci a invazivitě

Svoboda M., Kocáková I., Šefr R., Žaloudík J., Šmerdová T.
Masarykův onkologický ústav

Úvod

V současné době neexistují laboratorní markery, které by dokázaly spolehlivě předpovědět účinnost určitého cytostatika v protinádorové terapii. Nejblíže realitě jsou zřejmě in vitro testy chemorezistence (MTT). Ani ty však nepracují spolehlivě, zejména u multimodálních terapií.

Neexistují ani testy, které by dokázaly spolehlivě předpovědět vznik metastatických ložisek.

Důvodem rozdílů mezi výsledky laboratorních testů in vitro a reálným vývojem nádoru jsou zřejmě:

1. heterogenita populací nádorových buněk (v důsledku heterogenity se nemusí podařit odebrat reprezentativní vzorek pro laboratorní vyšetření)
2. možnost odlišného chování nádorových buněk v odlišném prostředí kultivačních medií in vitro (např. jiné koncentrace folátu v mediích oproti stavu in vivo)
3. na vývoj chemorezistence a invazivity mají vliv různé humorální látky a imunologický dozor. Tyto vlivy jsou z in vitro testů eliminovány.

Nádory jsou známy svou heterogenitou jak morfologickou, tak heterogenitou na úrovni biochemických parametrů, antigenních determinant i na úrovni exprese genů.

Vzhledem k heterogenitě nádorů asi nebude možné najít jeden univerzální marker, pomocí kterého by bylo možné spolehlivě „nastavit" optimální léčbu pacienta.

Navíc živé organismy mají velmi složité regulační systémy, často umožňující dosažení téhož cíle několika různými cestami. Proto je velmi pravděpodobné, že pro predikci vývoje nádoru a nastavení správné léčby bude nutné sledovat velké množství parametrů současně. Z technického hlediska je nejjednodušší sledování více parametrů na úrovni profilů genové exprese. Profily genové exprese jsou zajímavé i z hlediska spotřeby vzorku: pro stanovení profilů genové exprese stačí řádově miligramy nativní tkáně-lze tedy použít jakékoli bioptické techniky. Na rozdíl od proteinů je dobře připravená a správně skladovaná RNA nebo cDNA stabilní po mnoho let a může být tak použita i v retrospektivních studiích. Proto je v současné době věnováno velké úsilí hledání tumorových markerů na úrovni sledování genové exprese pomocí DNA, RNA arrays.

Pacienti, metodiky

Pro sledování expresních profilů byli vybráni pacienti s konkomitantní chemoradioterapií rektálního karcinomu s Xelodou (detaily viz. (1)) nebo pacienti, kteří podstoupili chirurgickou resekci kolorektálního nádoru a chemoterpii 5-FU režimy.

Bioptický materiál u pacientů s konkomitantní chemoradioterapií byl odebírán z rekta před zahájením terapie a 14 dnů po zahájení terapie byly odběry opakovány. Odebráno bylo cca 10-30 mg nádorové tkáně a kontrolní nenádorové sliznice. Vše dle protokolu schváleného etickou komisí MOU.

Bioptický materiál byl ihned zmražen v kapalném dusíku nebo uložen v RNA Lateru, který zabraňuje degradaci RNA. Rozdíl mezi oběma způsoby uložení nebyl na úrovni cDNA arrays shledán.

RNA byla izolována pomocí TriReagentu (MRC Research, USA).

Reversní transkripce, značení cDNA biotinem a další kroky byly dělány dle standardních protokolů (2).

Pro hybridizaci jsme použili membránová arrays na nylonové matrici s geny vybranými pro metabolizmus xenobiotik a lékovou rezistenci nebo s geny asociovanými s udržováním a metabolizací extracelulární matrix (markery invazivity). RNA pro oligonukleotidová arrays (chemorezistence) jsme použili lineární amplifikaci RNA a značení biotinem dle standardních protokolů (3). Hybridizovaná cDNA nebo cRNA byla detekována po vazbě biotinu na avidin-fosfatázový konjugát chemiluminiscenční reakcí s CDPstar. Chemiluminiscenční obraz byl snímán chlazenou CCD kamerou ve formátu TIFF. Na tomto místě patří poděkování dr. Michalu Jurajdovi z Ústavu patofyziologie Masarykovy univerzity, který nám umožnil přístup k CCD kameře.

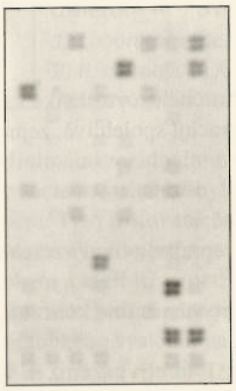
Obrazová analýza byla dělána pomocí veřejně přístupného programu ScanAlyze nebo TotalLab (díky za přístup k programu TotalLab Petru Millerovi, ZEO, MOU). Klastrová analýza byla dělána programem GeneCluster (Whitehead Institute, USA). Anotace a obrazová prezentace výsledků arrayí byla dělána programem GEAarray Analyzer. Obecná statistická analýza provedena programem Statistica TM, StatSoft, USA.

Výsledky

Exprese genů potenciálně důležitých pro invazivní vlastnosti nádoru

Genové expresní profily kontrolní sliznice před a v průběhu konkomitantní chemoradioterapie se příliš významně neliší (obr.1 a,b, tab.1), což lze očekávat, neboť struktura extracelulární matrice buněk střevní sliznice je pro pacienta velmi důležitá (vstřebávání živin střevní stěnou) a výrazné změny by byly zřejmě neslučitelné se životem.

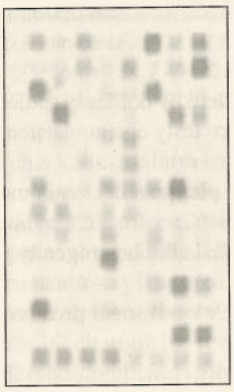
Jinak je tomu ale u tumorů, kde je konkomitantní terapií u responderů indukován rozdíl v expresi celé řady genů (obr. 2, tab. 2). Největší je ovšem rozdíl mezi expresními profily kontrolní sliznice a tumoru – srovn. obr. 1 a obr. 2.
Profily genové exprese nebyly dosud validovány pomocí Real Time PCR.



Obr. 1a cDNA array se sondami specifickými pro geny extracelulární matrix u kontrolní sliznice před zahájením konkomitantní chemoradioterapie



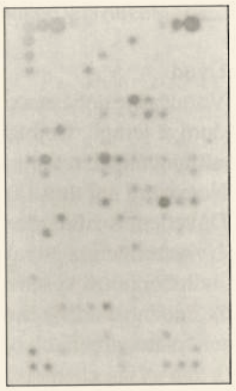
Obr. 1b cDNA array se sondami specifickými pro geny extracelulární matrix u kontrolní sliznice před zahájením konkomitantní chemoradioterapie



Obr. 2a cDNA array se sondami specifickými pro geny extracelulární matrix u rektálního karcinomu před zahájením konkomitantní chemoradioterapie



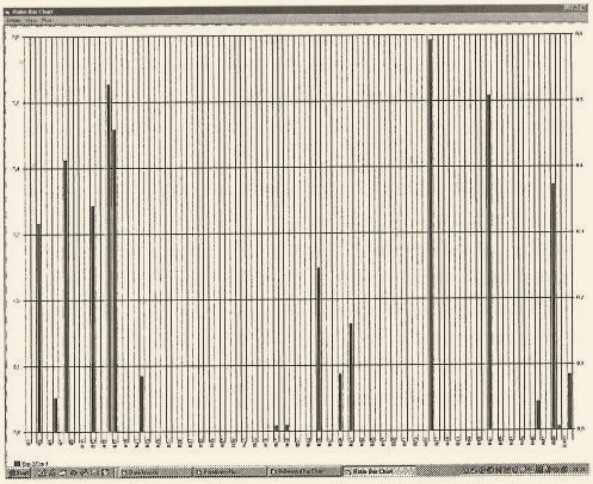
Obr. 2b cDNA array se sondami specifickými pro geny extracelulární matrix u rektálního karcinomu 14 dní po zahájení konkomitantní chemoradioterapie s Xelodou



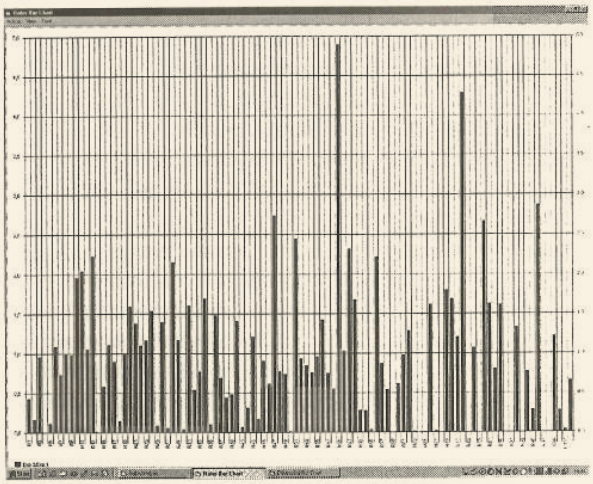
Obr. 3 Oligonukleotidová array se sondami genů metabolismu xenobiotik u kolorektálního nádoru.

Exprese genů asociovaných s metabolizmem xenobiotik a lékovou rezistencí

Genové expresní profily oligonukleotidových arrays (60 nt oligonukleotidové sondy) ukazují hladiny mRNA pro 263 genů. Z expresních profilů tumorové tkáně (obr. 3) vyplývá, že vysoké hladiny transkriptů odpovídají genům MDR1, některým členům rodiny P450 a proteinům kontrolujícím apoptotické dráhy. Porovnání expresních profilů nádoru s expresními profily kontrolní sliznice jsme dosud u tohoto typu arraye neprováděli.



Tab. 1 poměry hladin transkriptů po/před zahájením konkomitance – došlo k poklesu mRNA několika význačných markerů. Jako negativní hybridizační standard byl použit pUC18.



Tab. 2 poměry hladin transkriptů po/před zahájením konkomitance – došlo k výrazným změnám v hladinách (poklesy i vzrůsty) mRNA většího počtu markerů. Jako negativní hybridizační standard byl použit pUC18.

Závěr

DNA arrays představují jeden z účinných nástrojů hledání nových diagnostických markerů. I když DNA arrays slouží k semikvantitativnímu stanovení hladin různých transkriptů a nejsou tudíž míněna jako standardní diagnostický nástroj, mohou přispět

k relativně rychlému nalezení nových markerů a přispět tak k rychlému prosazení nových markerů v diagnostické praxi s využitím jiných přesnějších metodik.

Naše předběžné výsledky ukazují možnosti potenciálního využití profilů genové exprese při hledání markerů asociovaných s invazivitou a chemorezistencí.

Literatura

1. I. Kocakova, M. Svoboda, K. Klocova, S. Spelda, I. Kocak, P. Slampa, I. Penka, R. Sefr, R. Vyzula. Combined therapy of locally advanced rectal adenocarcinoma with capecitabine and concurrent radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 3720
2. Selinger DW, Cheung KJ, Mei R, Johansson EM, Richmond CS, Blattner FR, Lockhart DJ, Church GM. RNA expression analysis using a 30 base pair resolution Escherichia coli genome array. Nat Biotechnol. 2000 Dec;18(12):1262-8.
3. Wang E, Miller LD, Ohnmacht GA, Liu ET, Marincola FM. High-fidelity mRNA amplification for gene profiling. Nat Biotechnol. 2000 Apr;18(4):457-9.

100 Srovnání exprese TP a TNF α ve zdravé a nádorové tkáni u pacientů s rektálním karcinomem před zahájením terapie a dva týdny po zahájení terapie a vztah k reakci na léčbu kapecitabinem

Klocová K., Koukalová H., Kocáková I., Svoboda M., Šmerdová T., Havlová M.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Sledování enzymů zapojených do metabolismu 5-fluorouracilu umožnuje optimalizaci terapie fluoropyrimidiny, výběr vhodného preparátu a jeho dávkování. Detekcí exprese a aktivity těchto enzymů před zahájením terapie můžeme určit pacienty, kteří s velkou pravděpodobností na léčbu fluoropyrimidiny nebudou reagovat, nebo se u nich dokonce objeví vážná toxicita. V těchto případech by pak pacient nemusel být vystavován známému riziku toxicity a mohla by pro něj být navržena jiná forma terapie.

Tymidin fosforyláza (TP) je enzym nezbytný při aktivaci kapecitabinu (Xelody), který se využívá při léčbě kolorektálních nádorů. Kapecitabin je perorální fluoropyrimidinový derivát, pro-drug 5-fluorouracilu (5-FU). V játrech je přeměněn karboxylesterázou na 5'-deoxy-5-fluorouridin, ten je cytidin deaminázou konvertován na 5-deoxy-fluorouridin, který je pomocí tymidin fosforylázy přeměněn na 5-FU. Protože TP je v nádorových buňkách exprimována více než v ostatních buňkách, je zde Xeloda metabolizována přednostně. Účinek kapecitabinu by tedy měl být vyšší u pacientů s vyššími hladinami TP. [1]

Cytokin tumor nekrotizující faktor (TNF α) má široké spektrum účinků – od proliferace k zánětlivým účinkům, zprostředkování imunitních reakcí, účast na apoptóze a nekróze. Dále reguluje velké množství signálních procesů a aktivitu transkripčních faktorů, má angiogenní účinky. Předpokládá se i jeho účast při obraně organismu proti růstu nádorových buněk. Indukuje expresi některých genů, mimo jiné i TP. [2, 3]

Sawada a kol. pozorovali na úrovni enzymové aktivity, že po ozáření nádorové tkáně došlo ke zvýšení hladiny TNF α, následovala pozitivní regulace a nárůst aktivity tymidin fosforylázy a zvýšila se tak efektivita terapie kapecitabinem. Ozáření tedy mohlo zvýšit množství TP nepřímo prostřednictvím TNF α. Efektivita léčby byla podle Sawady vyšší u kombinace kapecitabinu s ozářením ve srovnání s jinými způsoby léčby. [4] V jiné studii nebylo zvýšení TNF α po ozáření potvrzeno, i když hladina TP v ozářené nádorové tkáni byla významně zvýšená. [5]

Naším cílem bylo srovnat expresi tymidin fosforylázy a tumor nekrotizujícího faktoru á ve zdravé a nádorové tkáni u pacientů s rektálním karcinomem odebrané před zahájením terapie a dva týdny po zahájení terapie a porovnat hladiny transkriptů s reakcí na léčbu.

Pacienti a metody

Do souboru bylo zařazeno 29 pacientů v pokročilém stádiu rektálního karcinomu, léčených konkomitantní radioterapií (celková dávka 50,4 Gy, frakcionace po 1,8 Gy denně) a chemoterapií Xelodou (dávka 825 mg/m^2 denně, rozdělená do dvou dávek). Od každého pacienta byly získány vzorky nádorové tkáně a zdravé sliznice tlustého střeva před zahájením terapie a v období 2 týdnů po zahájení terapie (rozmezí bylo 8 – 14 dní, vzorky od jednoho pacienta byly odebrány až po 25 dnech, důvodem dlouhé prodlevy bylo přerušení radioterapie v období vánoc). Po izolaci RNA a reverzní transkripci byly metodou kvantitativní real-time PCR stanoveny hladiny mRNA tymidin fosforylázy (TP) a tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α). U všech vzorků byla stanovena i hladina referenčního housekeepingového genu pro glyceraldehyd-3-fosfát-dehydrogenázu (GAPDH), výsledky pak představují poměr mezi počtem kopií sledovaného genu (TP nebo TNF α) a referenčního GAPDH.

Pro statistickou analýzu byl použit software Statistica.

72. Kocakova I., Spelda S., Kocák I., Penka I., Sefr R., Slampa P:Cytoreductive approach for locally advanced rectal cancer using concomitant neo-adjuvantn chemoradiotherapy with capecitabine may increase the rate of spinncter sparing sugical procedures, Seventeenth international congress on anti-cancer treatment (ICACT), Paris, 2006, Proceeding book, poster, page 228

Abstract Book

17th

ICACT

January 30th – February 2nd, 2006
Palais des Congrès / Paris - France



Seventeenth
International Congress
on Anti-Cancer Treatment

Presidents : D. Khayat (Paris, France) & G.N. Hortobagyi (Houston, USA)

Organizing Committee
Travel Congress Organization (TCO)
14 Bd Poissonnière – 75009 Paris - France
Tel: +33-142948732 / Fax: +33-142948733
info@icact.com

concentration after oral administration and alleviates gastrointestinal toxicity due to 5-FU. S-1 improves the tumor-selective toxicity of 5-FU by the action of two modulators, CDHP and Oxo. Although the anti-tumor effect of S-1 for advanced gastric cancer is confirmed, its efficacy for gallbladder cancer is unknown. The authors present a patient with advanced gallbladder cancer with peritoneal dissemination for whom S-1 achieved PR to allow complete resection of the tumor.

The patient was a 53-year-old woman who presented with a huge ovarian tumor. On work-up, the abdominal CT and MRI revealed advanced gallbladder cancer with direct invasion of the liver. Transabdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were performed. Upon exploration of the upper abdomen, peritoneal dissemination was found on the omentum for which partial omentectomy was also performed. The pathology of the ovarian tumor was adenocarcinoma, which was judged to be ovarian matastasis of gallbladder carcinoma. Her postoperative course was good, and oral S-1 was started. No adverse effects were observed, and a follow-up by several images every 6-week clearly presented reduction in the area of liver invasion. Complete resection of the lesion was possible 8 months after the first operation. A radical cholecystectomy with partial resection of the liver and lymphadenectomy were performed. Exploration found the size of the metastatic nodules on the omentum to have decreased remarkably. On the pathological diagnosis, no evidence of liver invasion was found. Two months after the operation, Positron emission tomography (PET) revealed no metastasis nor recurrence.

In this report, we presented a patient with advanced gallbladder cancer for whom the anti-cancer drug, S-1 was effective. The use of S-1 for gallbladder cancer warrants clinical study.

■ POSTER SESSION

Cytoreductive approach for locally advanced rectal cancer using concomitant neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine may increase the rate of sphincter sparing surgical procedures

Kocakova Ilona, Spelda S, Kocak I, Penka, Sefr R, Slampa P

Masaryk Memorial Cancer Institute - Brno - Czech Republic

The postoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) has become standard recommendation for the locally advanced tumors (pT3-4, and/or N+). Major studies have shown neoadjuvant radiotherapy with concomitant infusion of 5-FU is effective in tumor downstaging. That's why we designed the protocol of concomitant neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine.

The eligibility criteria were: verified rectal adenocarcinoma, locally advanced tumor (cT3-4, and/or N+), age 18-75 years, ECOG PS 0-2, normal hematological, biochemical parameters, no other malignity. The local staging was evaluated by transrectal sonography and CT scan. Capecitabine in a dose 825 mg/m^2 twice daily was given concomitantly with pelvic radiotherapy 1,8 Gy daily up to 45 Gy followed by a 3-fraction boost up to the overall dose of 50,4 Gy. Radiation was interrupted for weekends lasting 5-6 weeks with no breaks for capecitabine on weekends.

From October 2001 to December 2004 76 patients (pts) have been included, median age 59 years (range 33-76), 55 males, 21 females. Out of 76 pts surgery was performed in 74 (97%) pts. Two pts were not resected because the chemoradiotherapy led to complete remission verified by CT, transrectal sonography and fine needle biopsy so those have been regularly observed for 41 and 17 months. There were 71 (96%) radical procedures and 3 (4%) pts underwent unradical surgery (1 local excision and positive margins in 2 pts). Time to progression and overall survival haven't been reached yet. The colostomy preserving surgery has been performed in 43 (60%) pts while the colostomy has been performed in 29 (40%) pts. With regard to tumor localization the surgery procedures were as follows: lower rectum tumors found in 40 pts were resected without colostomy in 14 (35%) pts while rectal amputation was performed in 26 (65%) pts. Out of 29 pts with middle rectum localization 26 (90%) pts underwent rectum-sparing surgery and the colostomy was done in 3 (10%) pts. The colostomy was not done in any of 3 pts with tumors in upper rectum. Substantial response due to chemoradiotherapy was found in 23 (31%) pts with 13 (18%) pts with histologically verified complete remission and 10 (14%) pts in whom microscopic residuum was present. Adjuvant capecitabine was administered to 27 (36%) pts with pT3/T4 or N+. The toxicity was acceptable. Grades 3 or 4 by WHO scale are reported. Leucopenia occurred in 2 (3%) pts, neutropenia in 3 (4%) pts, trombocytopenia in 1 (1%) pt and anemia in 1 (1%) patient. No hand-food sy grade 3 or worse occurred in treated patients. Diarrhea occurred in 3 (4%) pts and radiation dermatitis in 9 (12%) pts. One (1%) patient died within 30 days due to postsurgical complications.

The concomitant neoadjuvant chemoradiotherapy is well-tolerated and seems to increase the rate of rectum preserving procedures for tumors of lower or middle rectum.

■ POSTER SESSION

Cetuximab and Irinotecan - salvage therapy in chemoresistant metastatic colorectal cancer

Kocakova Ilona, Kocak I, Spelda S.

Masaryk Memorial Cancer Institute - Brno - Czech Republic

Previous studies have shown that increased expression of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) conveys an unfavorable prognosis in colorectal cancer. Cetuximab

(IMC-C225) is a humanized monoclonal antibody that binds selectively to EGFR, thereby inhibiting the binding of the Epidermal Growth Factor to this receptor. BOND study demonstrated a 22.5 % response rate to Cetuximab plus Irinotecan (CPT-11) in patients with CPT-11 refractory, EGFR-positive colorectal cancer. We present case report demonstrating the relative safety and efficacy of Cetuximab in combination with CPT- 11 in colorectal cancer with EGFR expression. 49 years old male with chemoresistant measurable liver metastatic colorectal cancer and immunohistochemical evidence of EGFR expression was pretreated as follows: Resection of primary sigmoid cancer in December 2003, 2 cycles of raltitrexed/oxaliplatin until March 2004, radiofrequency ablation of 2 liver lesions in March 2004. Since July 2004 until October 2004 FOLFIRI regimen was administered due to liver relaps. Since December 2004 3 cycles of capecitabine/oxapliplatin was applied because of liver progression. In July 2005 the progression of liver metastases was noted. The patient underwent laparoscopy with the biopsy of liver lesion. Overexpression of EGFR was proved immunohistochemically. Since August 2005 combined therapy with Cetuximab and 3 weekly CPT-11has been initiated. Cetuximab was given weekly. The initial dose of Cetuximab was 400 mg/m^2 infused over 120 minutes. Subsequent doses were 250 mg/m^2 and were infused over 60 min. The dose of CPT-11 was 350 mg/m^2, was given 1 hour after the Cetuximab infusion. Until October 2005 3 cycles has been administered. In October 2005 the substantial response of liver lesions was found on CT scan and FDG PET examinations. The size of liver lesion regressed by 60% on CT scan, FDG PET examination showed only residual activity compared with the examination before the start of therapy. The effect was confirmed by decrease of tumor markers as well. CEA declined from 1 001 ug/l to 39.1 ug/l, Ca19-9 declined from 793.8 kU/l to 10.2 kU/l. The therapy led to symptom relieve due to shrinkage of tumor mass. The toxicity was managable. The skin toxicity G3 occurred in 4th week of therapy. One dose of cetuximab was omitted and on the other week the cetuximab was applied in a reduced dose which has been continued with so far. No other toxicity has been noticed till today. The above mentioned therapy has been ongoing.

This case report proves the effectivity of cetuximab and CPT-11 in colorectal cancer with positive expression of EGFR which may be a new hope for heavily pretreated patients.

■ POSTER SESSION

Kohek Peter, Kohek. P, Rigler M.Y., Spenger M., Lenhart U., Puchinger M

Div. of Hyperthermia - Graz - Autria

Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC) remains a major clinical problem. The only efficient treatment options are percutaneous ethanol injection, radiofrequency ablation and transarterial chemoembolisation, but these therapies are only practicable to patients with limited tumour spread and sufficient liver function. For patients with advanced tumour and poor liver function a systhemic therapy is required. Somatostatin with antimitotic activity in conjunction with regional deep hyperthermia is a conversial treatment option. Patients and method. From March 2004 up to October 2005, 10 patients (2 fem, 8 male, age 51- 83 years) with inoperable HCC (UICC T 2: 1pat, T 3: 9pat.) underwent combined treatment option consisting of somatostatin continous intravenous application of 250myg/h and 500 myg/h 60 min before and during regional deep hyperthermia treatment. Hyperthermia was applied using the BSD 2000 sigma 60 applicator (Medical Corporation, Salt Lake City, Utha) at a frequency ranging between 60-120 Mhz and 200 Watt over one hour treatment time at a temperature between 41,5-42,o degree Celsius.

RESULTS

Partiell remission (PR) could be achieved in one patient (T3). Stable disease (SD) in seven patients (T2 :1, T3 :6) and tumour progression (PD) was seen in 2 patients (T3).In patients with two treatment cycles we have seen 2 patients (T3) with progressive disease and 1 patient (T3) with partiell remission. The overall response rate in this patients was 70%.. We lost 2 patients within follow up 8 patient are still alive up to now.

■ POSTER SESSION

Tissue Thymidylate Synthase (TS) Expression as a Prognostic Factor of Colorectal Cancer

Kosuge Makoto, Masaichi Ogawa, Takahiro Ohmachi, Masato Yokoyama, Ken Eto, Michiaki Watanabe, Sadao Anazawa and Katsuhiko Yanaga

Jikei University School of Medicine - Tokyo - Japan

BACKGROUND

5-fluorouracil (5-FU) is known as a key drug for chemotherapy against gastric, lung and colorectal cancer. Thymidylate synthase (TS) is a target enzyme for 5-FU, and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) is a rate-limiting enzyme for degradation of 5-FU. Recently, many studies reported elevated tissue TS and DPD expression levels can influence the sensitivity of 5-FU-based chemotherapy through increased inactivation of the agent in tumor cells. In this study, we investigated the prognostic values of TS and DPD expression levels in colorectal cancer.

PATIENTS AND METHODS

We studied 21 patients who underwent resections for colorectal cancer at our institution, from February to July 2003. TS and DPD expression in the cancerous tissue were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

SOMPS POSTER AWARD

In recognition of the quality of the work
presented at the

17th International Congress on Anti Cancer Treatment

Held in Paris, February 2006

To Dr I. Kocahova

David Khayat MD Ph D
S.O.M.P.S. Chairman

73. Slabý, O., Garajová, I., Svoboda, Marek, Kocáková, I., Vyzula, R. Studium patogeneze kolorektálního karcinomu pomocí profilů genové exprese a možnosti jejich využití v diagnostické a prediktivní onkologii: klinický přehled. Klinická onkologie, 2006, roč. 19, suppl. (2), s. 382-389.

STUDIUM PATOGENEZE KOLOREKTÁLNÍCH KARCINOMŮ POMOCÍ PROFILŮ GENOVÉ EXPRESE A MOŽNOSTI JEJICH VYUŽITÍ V DIAGNOSTICKÉ A PREDIKTIVNÍ ONKOLOGII

STUDIES ON COLORECTAL CANCER PATHOGENESIS BY GENE EXPRESSION PROFILES AND POSSIBILITIES OF THEIR APPLICATION TO DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE ONCOLOGY

SLABÝ O.[1], GARAJOVÁ I.[2], SVOBODA M.[2], KOCÁKOVÁ I.[2], VYZULA R.[2]

[1] MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, ODDĚLENÍ KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ PATOLOGIE, BRNO
[2] MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, BRNO

Souhrn
Technologie DNA čipů je v současné době nejúčinnější a nejrozšířenější metodou studia genové exprese. Počet prací využívajících tuto technologii v posledních letech exponenciálně narůstá a možnosti jejího využití se výrazně posunuly z oblasti experimentální do oblasti klinické. Ve výzkumu kolorektálních karcinomů bylo za posledních pět let využito DNA čipů ve více než šedesáti studiích. Tyto práce popisovaly schopnost čipů odlišit nádorovou tkáň od zdravé střevní sliznice, rozdělit nádory podle histopatologického stádia, anatomické lokalizace, mikrosatelitní nestability, determinovat znaky regionálních a vzdálených metastáz v primárních nádorech, predikovat léčebnou odpověď a identifikovat prognostické skupiny pacientů. Srovnatelnost a reprodukovatelnost výsledků DNA čipových studií bohužel výrazně ovlivňuje jejich technologická rozmanitost. Přesto jsme nalezli několik desítek genů, potenciálních markerů kolorektální karcinogeneze, jejichž pozměněná exprese v nádorové tkáni byla pozorována ve dvou a více nezávislých studiích. Slibné výsledky přinesly práce zaměřené na využití profilů genové exprese ke stanovení prognózy. Průměrná senzitivita predikce relapsu nádorového onemocnění, vzdálenostní progrese a délky celkového přežití pomocí profilů genové exprese byla pro všechny tři parametry přibližně 80%. Dobré analytické vlastnosti prokázaly DNA čipy také v predikci léčebné odpovědi. Klinické využití profilů genové exprese bude znamenat zásadní krok vedoucí směrem k individualizaci léčby a dispenzarizace pacientů s kolorektálními karcinomy.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, DNA čipová technologie, genová exprese, patogeneze, prognóza, predikce léčebné odpovědi

Summary
DNA microarray technology is currently the most effective and widespread technique used for gene expression studies. Over the last years the number of reports related to this technology exponentially increases and possibilities of DNA microarrays usage markedly drifted from basic to clinical research. DNA microarrays were used in more than sixty studies focused on colorectal cancer during last five years. This reports show efficiency of this technology to distinguish tumor from normal colonic tissue and classify tumors in order to their pathological grade, anatomic localization and microsatellite status. Subsequent papers demonstrate abilities of gene expression profiles to determinate molecular signature of metastatic disease in primary tumors and predict therapy response and disease prognosis. However, comparability and reproducibility of studies based on DNA microarrays are notably affected by their technological diversity. Anyway, we found several genes (potential markers of colorectal carcinogenesis) with altered expression in tumors identified by two or more independent studies. Promising results were reached by gene expression profiles in prediction of colorectal cancer prognosis. DNA microarrays showed good analytical ability also in therapy response prediction. Clinical application of gene expression profiles will be the important advance leading to individualized therapy and dispensarization of patients with colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, DNA microarray technology, gene expression, pathogenesis, prognosis, prediction of therapy response

1. Úvod

Kolorektální karcinomy (KRK) patří v České republice k nejčetnějším nádorovým onemocněním. Poslední publikovaná data udávají jejich roční incidenci 78 případů a mortalitu 41 případů na 100.000 obyvatel. To naši zemi řadí na první místo v Evropě a jedno z předních míst ve světě. V léčbě tohoto onemocnění i přes vzrůstající náklady není dosahováno uspokojivých výsledků. Prognóza pacientů závisí nejen na použitých léčebných modalitách, ale i na stavu pokročilosti onemocnění při zahájení léčby. Klinický výzkum se proto v současné době zaměřuje na prevenci, včasnou detekci, optimální selekci pacientů pro adjuvantní chemoterapii a individuální chemoterapeutický plán založený na biologických vlastnostech konkrétního nádoru.

Technologie DNA čipů umožňuje ve velmi krátkém čase paralelně monitorovat expresi tisíců genů, případně celý lidský genom na úrovni RNA (tedy transkriptom) [1,2]. Díky výrazným alteracím v expresních profilech „zblázněné“ nádorové

buňky je ideální aplikací pro tuto technologii právě onkologický výzkum [3]. Posun z oblasti základního výzkumu ke klinickému využití DNA čipů znamenala práce T. R. Goluba a kol. (1999) publikována v Science. Pomocí profilů genové exprese dokázal odlišit pacienty s akutní myeloidní a akutní T- a B-lymfoblastickou leukémií [4]. Klíčovou práci z hlediska onkologické prognostiky provedla van't Veerová a kol. (2002), která analyzovala profily genové exprese primárních nádorů pacientek s karcinomem prsu a pomocí 70 genů byla schopná predikovat metastázování nových pacientek s 89% přesností [5]. Tato sada genů je v současnosti ověřována multicentrickou klinickou studií a čeká na svoje uplatnění v rutinní klinické praxi.
Technologie DNA čipů byla během posledních sedmi let opakovaně využívána rovněž ve výzkumu kolorektálních karcinomů. Cílem tohoto přehledu je shrnout nejen nové poznatky o karcinogenním procesu, kterých bylo pomocí DNA čipové technologie dosaženo, ale také výsledky klinických studií zaměřených na prognózu a predikci léčebné odpovědi KRK a zhodnotit možnosti využití profilů genové exprese k individualizaci léčby a dispenzarizace pacientů s kolorektálními karcinomy [6].

2. Srovnání expresních profilů nádorové tkáně a normální střevní sliznice

Doposud největší množství DNA čipových studií bylo zaměřeno na srovnávání expresních profilů nádorové tkáně a k ní přiléhající normální střevní sliznice [7-23, 35]. Výstupem z těchto studií byla vždy sada genů s pozměněnou expresí, na základě které bylo možné s určitou citlivostí rozlišit nádorovou tkáň od normálního střevního epitelu. Byly takto identifikovány stovky nových genů, potenciálních markerů nádorové transformace, ale bohužel při minimálním průniku nalezených genových sad mezi jednotlivými studiemi.
Když opomeneme základní parametry ovlivňující váhu studie jako je například počet zkoumaných vzorků [24], podílí se na variabilitě výsledků další faktory jako nehomogenní soubory pacientů, rozdílná kriteria pro kvalitu vstupního materiálu, validace výsledků alternativní metodikou, variabilita statistických metod, různá kriteria statistické významnosti nebo tzv. ischemické zdržení (čas od podvázání cév do zamražení vzorku) [25-27]. Díky výše uvedeným faktorům můžeme z velkého množství doposud identifikovaných genů pouze malé množství považovat za kandidátní geny nádorové transformace.
Vybrané studie srovnávající profily genové exprese u nádorové tkáně a normálního střevního epitelu jsou shrnuty a charakterizovány v tabulce č.1. I přes rozmanitost čipových platforem a nekonzistentnost metodických postupů se nám podařilo nalézt několik desítek genů s pozměněnou expresí identifikovanou ve dvou a více nezávislých studiích [28]. Tyto geny jsou shrnuty s konkrétními citacemi a rozčleněny podle biologické funkce v tabulce č. 2. U většiny z nalezených genů byla již dříve pozorována pozměněná exprese buď přímo u KRK nebo u jiných typů nádorových onemocnění.
Velkou skupinu z těchto genů tvoří regulátory buněčného cyklu a apoptózy, onkogeny a nádorové supresory. Typickým regulátorem buněčného cyklu je CDC25B, člen CDC25 fosfatázové rodiny, který aktivuje cyklin-dependentní kinázu CDC2 a je proto klíčový pro indukci M-fáze buněčného cyklu, s čímž souvisí jeho onkogenní vlastnosti. Zvýšené hladiny chemokinu a růstového onkogenu GRO-1 strukturně podobného interleukinu 8, byly již asociovány se ztrátou kontroly buněčného cyklu a angiogenezí u melanomu [29] a karcinomu prostaty [30]. Zvýšená exprese onkogenu MYC, který má klíčovou úlohou v kontrole buněčné proliferace a diferenciace, byla pozorována ve více než 70% KRK [31]. Nárůst hladin onkogenu MYC byl opakovaně potvrzen pomocí DNA čipů. Onkogen MYC je jedním z cílových genů regulovaných β-kateninovým komplexem. β-katenin je ve zdravé tkáni inhibován produktem APC (adenomatous polyposis coli) genu, jehož alterace se vyskytují u většiny KRK. Mutované formy APC genu ztrácí schopnost vázat se na β-katenin, který může

Tabulka č. 1: Vybrané čipové studie zaměřené na molekulární charakterizaci kolorektálních karcinomů

Reference	Rok	Čipová platforma	N sond	N genů +/-	Počet vzorků	Validace
Srovnání nádorové tkáně a normální střevní sliznice						
Notterman a kol. (10) *	2001	Affymetrix GeneChip	6600	19/47	22 NSE, 4 AD, 18 KRK	RT-PCR
Takemasa a kol. (13)	2001	cDNA microarray	4608	23/36	16 NSE, 16 KRK	
Agrawal a kol. (35)	2002	Affymetrix GeneChip	12000	339	10 NSE, 60 KRK	NB, TMA
Birkenkamp-Demtroder a kol. (15)	2002	Affymetrix GeneChip	6800	88/70	6 NSE 21 LKRK	RT-PCR
Lin a kol. (16) *	2002	cDNA microarray (LCM)	23040	50	20 NSE, 11 KRK, 9 AD	
Williams a kol. (19)	2003	cDNA microarray	9592	574/2058	20 NSE, 20 KRK	RT-PCR
Bertucci a kol. (20)	2004	cDNA microarray	8074	130/115	23 NSE, 22 KRK	TMA
Birkenkamp-Demtroder a kol. (22)	2005	Affymetrix GeneChip	7129	80	20 NSE, 25 KRK	RT-PCR
Croner a kol. (7)	2005	Affymetrix GeneChip	22284	168/283	10 NSE, 10 KRK	
Jansová a kol. (8)	2006	cDNA microarray	19008	31/164	18 NSE, 18 KRK	RT-PCR
Kolorektální karcinomy různé anatomické lokalizace						
Bertucci a kol. (20)	2004	cDNA microarray	8074	46	10 LKRK, 9 PKRK	TMA
Birkenkamp-Demtroder a kol. (22)	2005	Affymetrix GeneChip	7129	30	15 LKRK, 10 PKRK	RT-PCR
Srovnání kolorektálních karcinomů vzhledem k mikrosatelitní nestabilitě						
Mori a kol. (38)	2003	cDNA microarray	8064	20	12 MSIK, 29 MSSK	RT-PCR
Banerjea a kol. (39)	2004	Affymetrix GeneChip	22284	542	29 MSIK, 104 MSSK	RT-PCR
Primární nádory ve vztahu k rozvoji regionální a vzdálenostní progrese						
Yanagawa a kol. (42)	2001	cDNA microarray (LCM)	9121	40/7	10 KRK, 10 HMKRK	RT-PCR
Bertucci a kol. (22)	2004	cDNA microarray	8074	46	6 KRKN0, 13KRKNX	TMA
Croner a kol. (40)	2005	Affymetrix GeneChip	22284	neuvedeno	41 KRKN0, 25KRKNX	

*** bylo provedeno také srovnání expresních profilů adenomu a adenokarcinomu**

N sond - odpovídá počtu genů detekovatelných daným čipem; N genů +/- - počet nalezených up/down regulovaných genů; LCM - laserová mikrodisekce; NB - Nothern Blot; TMA - tkáňové microarrays; RT-PCR - reverzně transkriptázová PCR; IHC - imunohistochemické metody; NSE - normální střevní epitel; KRK - kolorektální karcinom; AD - adenom; LKRK - levostranný KRK; PKRK - pravostranný KRK; MSIK - KRK s mikrosatelitní nestabilitou; MSSK - KRK bez mikrosatelitní nestability; HMKRK - jaterní metastáze KRK; KRKMH – primární KRK metastazující do jater; KRKNX – primární KRK metasazující do uzlin; KRKNO – primární KRK bez postižení uzlin

Tabulka č. 2: Geny s rozdílnou expresí v nádorové tkáni identifikované minimálně dvěmi nezávislými čipovými studiemi

GeneBank	Symbol	Gene Name	❑ Reference
Buněčný cyklus, onkogeny, nádorové supresory, apoptóza			
S78187	CDC25B	cell division cycle 25B	+ 7, 9, 10, 15, 19
X54489	CXCL1	chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (MGSA, GRO-1)	+ 7, 9, 10, 18, 19, 23
K02276	MYC	v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog (avian)	+ 7, 10, 19, 23, 35
H74208	BCL2	B-cell CLL/lymphoma 2 (Bcl-2)	+ 19, 20
AI800528	BIRC5	baculoviral IAP repeat-containing 5 (survivin)	+ 7, 19
U33286	CSE1L	CSE1 chromosome segregation 1-like (yeast) (CAS)	+ 10, 15
U37518	TNFSF10	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 10 (TRAIL)	- 9, 19
U60519	CASP10	caspase 10, apoptosis-related cysteine peptidase	- 9, 12
Transkripční faktory			
U14134	GTF3A	general transcription factor IIIA	+ 10, 15
Růstové faktory, cytokiny			
M38449	TGFB1	transforming growth factor, beta 1 (Camurati-Engelmann disease)	+ 7, 9, 15, 22
M77349	TGFBI	transforming growth factor, beta-induced, 68kDa (BIGH3)	+ 9, 10, 14, 15, 35
U88323	GDF15	growth differentiation factor 15 (PLAB, PDF, PTGFB)	+ 18, 19
Buněčná signalizace			
AF487339	NME1	non-metastatic cells 1, protein (nm23A)	+ 10, 11, 20, 23
M97496	GUCA2A	guanylate cyclase activator 2A (guanylin)	- 10, 15, 17
Z70295	GUCA2B	guanylate cyclase activator 2B (uroguanylin)	- 15, 35
Metabolické enzymy a transportní proteiny			
M61832	AHCY	S-adenosylhomocysteine hydrolase	+ 7, 10, 15
Z26491	COMT	catechol-O-methyltransferase	- 10, 15, 17
M10050	FABP1	fatty acid binding protein 1, liver	- 7, 13, 15
M33987	CA1	carbonic anhydrase I	- 7, 19, 22
J03037	CA2	carbonic anhydrase II	- 7, 8, 9, 13, 19, 35
M83670	CA4	carbonic anhydrase IV	- 7, 10, 15, 20, 22, 35
X04350	ADH1C	alcohol dehydrogenase 1C (class I), gamma polypeptide (ADH3)	- 7, 9, 10, 35
K01383	MT1A	metallothionein 1A (functional)	- 7, 11, 15, 19, 21, 35
U29091	SELENBP1	selenium binding protein 1	- 7, 13, 15
U14528	SLC26A2	solute carrier family 26, member 2	- 13, 35
L02785	SLC26A3	solute carrier family 26, member 3; colon mucosa-associated (DRA)	- 10, 15, 35
Proteiny extracelulární matrix, adhezivní molekuly, angiogeneze			
BC054498	COL1A2	collagen, type I, alpha 2	+ 7, 8, 13, 17, 20, 35
J03040	SPARC	secreted protein, acidic, cysteine-rich (osteonectin)	+ 7, 10, 19, 20, 35
J04765	SPP1	secreted phosphoprotein 1 (osteopontin)	+ 10, 22, 35
M32977	VEGF	vascular endothelial growth factor	+ 13, 13, 40
AJ002550	MMP1	matrix metallopeptidase 1 (interstitial collagenase)	+ 7, 14, 20, 22
AL542407	MMP2	matrix metallopeptidase 2 (gelatinase A, 72kDa gelatinase)	+ 20, 22
AI628953	MMP3	matrix metallopeptidase 3 (stromelysin 1, progelatinase)	+ 7, 20, 22
BC003635	MMP7	matrix metallopeptidase 7 (matrilysin, uterine)	+ 7, 20, 22, 40
AK075448	MMP11	matrix metallopeptidase 11 (stromelysin 3)	+ 7, 20
AA411757	CEACAM1	carcinoembryogenic antigen-related molecule I (biliary glycoprotein)	- 10 15, 19

❑ *- exprese genu (+ up-regulovaný, - down-regulovaný) v nádorové tkáni ve srovnání s normálním střevním epitelem*

tvořit komplexy s jinými proteiny, například TCF (T-cell factor). TCF/β-kateninový komplex je spojen s trvalou aktivací Wnt signální dráhy a následně zvýšenou expresí onkogenu MYC [31]. Dalším z genů aktivovaných signální drahou TCF/β-katenin je regulátor apoptózy a buněčné proliferace BIRC5 (survivin). Survivin je členem rodiny IAP (inhibitor of apoptosis protein) a jeho antiapoptotický účinek je spojen především s vazbou na různé druhy kaspáz a jejich inhibicí [31]. Zvýšená hladina antiapoptotického proteinu Bcl-2 zvyšuje u nádorových buněk schopnost přežívání a jejich rezistenci vůči proapototickým stimulům, jako je odstranění růstových faktorů a glukózy, hypoxie, antionkogen p53 a chemoterapeutická léčba (je jedním z MDR „multi drug resistance" proteinů) [31]. Snížená exprese byla pozorována u genů proapoptotických faktorů jako je TNFSF10 (TRAIL) a kaspáza 10 (CASP10). TRAIL funguje jako induktor apoptózy specificky v nádorových buňkách agonizací receptorů TRAIL-R1 a TRAIL-R2. Jeho snížená exprese v nádorové tkáni je spojena s nižší apoptotickou aktivitou. U kolorektálních karcinomů byla zvýšená exprese receptoru TRAIL-R1 pozitivně asociována s lepším disease free survival (DFS) a sníženým rizikem relapsu onemocnění [32]. Na skupině genů spojených s buněčným cyklem a apoptózou byl pozorován nárůst exprese především u genů s antiapoptickým účinkem, naproti tomu sníženou expresi vykazovaly geny proapoptotické.

Všechny tří nalezené geny související s růstovými faktory (TGFB1, TGFBI, GDF15) patří do proteinové rodiny TGF-β. Alterace v TGF-β signální dráze byly u KRK dříve pozorovány především na úrovni TGF-β receptorů. Mutace v genu pro TGF-β receptor II se nacházejí u většiny KRK s mikrosatelitní nestabilitou a asi v polovině všech ostatních. Navíc zvýšená hladina proteinu SMAD4, který je jedním z intracelulárních transduktorů signálu TGF-β receptorů, byla asociována se signifikantně lepší prognózou KRK, a jeho deficience s neschopností TGF-β signální dráhy inhibovat proliferaci v G1-fázi buněčného cyklu, již dříve popsanou u transformovaných buněk [31].

Gen pro NME1 (nm23), kódující nukleotid difosfát kinázu, svůj název získal díky snížené expresi ve vysoce metastatických nádorových liniích. Tato inverzní asociace byla potvrzena také v klinické studii s KRK nemetastazujícími a metastazujícími do jater [32].

Tabulka č. 3: Čipové studie zaměřené na stanovení prognózy a predikci léčebné odpovědi kolorektálních karcinomů

Reference	Rok	Čipová platforma	N sond	N genů +/-	Počet vzorků	Validace
Využití mikročipů ke stanovení prognózy						
Wang a kol. (45)	2004	Affymetrix GeneChip	22284	23	31 KRKDP, 43 KRKSP	
Eschrich a kol. (46)	2005	cDNA microarray	31872	43	30 KRKDP, 45 KRKSP	GeneChip
Barrier a kol. (43)	2005	Affymetrix GeneChip	22284	30	9 KRKDP, 9 KRKSP	
Arango a kol. (47)	2005	Affymetrix GeneChip	22284	218	15 KRKDP, 10 KRKSP	RT-PCR
Využití mikročipů k predikci léčebné odpovědi a její charakterizaci na molekulární úrovni						
Mariadason a kol. (48)	2003	cDNA microarray	9216	50	30 KRK buněčných linií	RT-PCR
Inoue a kol. (44)	2004	Affymetrix GeneChip	12000	neuvedeno	12 KRK	
Arango a kol. (49)	2004	cDNA microarray	9216	neuvedeno	30 KRK buněčných linií	RT-PCR
Ghadimi a kol. (51)	2005	cDNA microarray	9984	54	30 KRK	RT-PCR
Souza a kol. (50)	2005	Affymetrix GeneChip	22284	152/40	buněčná linie SW-620	RT-PCR

N sond - odpovídá počtu genů detekovatelných daným čipem; N genů +/- - počet nalezených up/down regulovaných genů; RT-PCR - reverzně transkriptázová PCR; KRKDP - kolorektální karcinomy s dobrou prognózou; KRKSP - kolorektální karcinomy se špatnou prognózou

Další velkou skupinu tvoří geny pro metabolické enzymy a transportní proteiny. Změny v metabolických drahách mastných kyselin a jejich význam v karcinogenezi KRK byly vícekrát popsány [30,33]. U nalezeného genu pro FABP1 byla snížená exprese již pozorována a předpokládá se, že bude mít funkci v diferenciaci enterocytů [13]. Ve většině DNA čipových studií byla pozorována snížená exprese alespoň jednoho metalothioneinu, nejčastěji MT1A. Metalothioneiny (MT) jsou ubikvitární nízkomolekulárni proteiny s vysokou afinitou k dvouvazným kovů. Imunohistochemické studie na KRK prokázaly v souladu s výsledky čipových analýz signifikantně sníženou expresi MT, negativně korelující s klinickým stádiem onemocnění a postižením lymfatických uzlin [21]. Často diskutovanými markery kolorektální karcinogeneze jsou karbonát anhydrázy CA2 a CA4. Karbonát anhydrázy reverzibilně hydratují CO_2 a jejich snížené hladiny v primární nádorové tkáni souvisí s mírou aniogeneze, invazivitou KRK (i jiných typů nádorových onemocnění) a rozvojem vzdálených metastáz [34]. Patogeneze nádorové růstu je spojena s přestavbou extracelulární matrix (ECM), redistribucí adhezivních molekul a aktivací angiogeneze. Pomocí DNA čipové technologie byly nalezeny případně potvrzeny geny, které s těmito procesy souvisí. Agrawal a kol. (2002) identifikoval na souboru pacientů, kteří byli rozděleni do skupin podle jednotlivých klinických stádií onemocnění jako hlavní marker progrese kolorektálních karcinomů SSP1 (osteopontin). Osteopontin je glykoprotein vázající integriny, indukující antiapoptotické signální dráhy. Poměr hladin osteopontinu v normálním střevním epitelu (NSE) a KRK je 1:15, mezi NSE a jaterními metastázami KRK je 1:30 [35]. K nárůstu hladin osteopontinu pravděpodobně dochází stimulací Wnt signální dráhy jako u invazivních mamárních karcinomů, ovšem u KRK způsobené zvýšenou hladinou TCF/β-kateninu následkem mutací v APC genu [32] . Mezi nejčastěji prokázané stimulátory nádorové angiogeneze patří VEGF, což potvrzují i výsledky některých DNA čipových studií. Jeho zvýšené hladiny v primárním nádoru a v krevním séru byly opakovaně pozitivně korelovány s horší prognózou nádorových onemocnění včetně KRK. VEGF hraje důležitou roli při tvorbě jaterních metastáz, ve kterých už ovšem k jeho zvýšené expresi nedochází. Vysvětluje se to hypoxickou indukcí exprese VEGF v rostoucím primárním nádoru, která v dostatečně prokrveném jaterním parenchymu není přítomna [32]. Matrix metaloproteinázy (MMP-1,-2,-3,-7,-11) mají komplexní úlohu v procesu nádorového růstu a metastazování, jejich zvýšené hladiny byly častokrát nalezeny v souvislosti s invazivitou a metastatickým potenciálem různých typů nádorů včetně KRK. Degradací bazálních membrán kompartmentových systémů ovlivňují nejen invazi nádoru do bezprostředního okolí nebo intra- a extravazaci nádorových buněk, ale také migraci buněk v místě tvorby vzdálených metastáz. Hrají významnou úlohu v procesu angiogeneze, a to vytvářením prostoru pro nově vznikající cévy, podporou mobility endotelií a invazí buněk nádorů do cév. Zvýšené hladiny matrix metaloproteináz u KRK jsou v souladu s jejich biologickou funkcí [32]. Častokrát popisovaný nárůst v expresi kolagenu typu I. (COL1A2), jehož exprese je omezena pouze na fibroblasty, potvrzuje předchozí pozorování epitelo-mezenchymálních interakci u karcinomů prostaty, kde měly zásadní vliv na chování nádorových buněk, především jejich vlastnosti spojené s progresí a invazivitou [36].
DNA čipové studie prokázaly schopnost odlišit nádorovou tkáň od normálního střevního epitelu na základě rozdílných profilů genové exprese. Výsledky těchto studií korelují se současnými znalostmi molekulárně biologické podstaty kolorektálních karcinomů a obohacují je o nové poznatky.

3. Kolorektální karcinomy různé anatomické lokalizace
Mnoho epidemiologických, morfologických a molekulárně biologických pozorování svědčí pro odlišnosti v karcinogenezi sporadických KRK v závislosti na jejich anatomické lokalizaci. Karcinomy levého a pravého colon mohou tvořit rozdílné skupiny nádorů díky svému rozlišnému embryonálnímu původu a díky tomu, že jsou vystaveny různému střevnímu obsahu. Pravostranné kolorektální karcinomy (PKRK) se častěji vyskytují u žen, zatímco levostranné (LKRK) jsou běžnější u mužů. PKRK a LKRK se také rozdílně klinicky manifestují a mají rozdílnou prognózu [37]. Přestože mají PKRK větší průměr a jsou hůře diferencované, vyznačují se příznivější prognózou a jsou spojeny se signifikantně lepší léčebnou odpovědí na 5-fluorouracil [15].
Studií zaměřenou pouze na porovnání LKRK a PKRK včetně přilehlého střevního epitelu (NSE) provedla Birkenkamp-Demtroderová a kol. (2005). Alterace v genové expresi nalezla u 186 genů v levostranných a 118 genů v pravostranných KRK. Levostranné KRK vykazovaly vůči pravostranným signifikantně nižší expresi cytokeratinů 8, 19 a 20, vyšší exprese byla pozorována u cyklooxygenázy 2 (COX2), caldesmonu 1 a transgelinu 11 [22].
Je zřejmé, že rozdíly v genové expresi mezi levostrannými a pravostrannými KRK existují, a pravděpodobně budou mít souvislost s jejich rozdílným vývojem a prognózou onemocnění. Nalézt mechanizmus odpovědný za lepší léčebnou odpověď PKRK na 5-fluorouracil a přesněji charakterizovat LKRK a PKRK a jejich rozdíly na molekulární úrovni současný stav znalostí bohužel neumožňuje. Lokalizace KRK by se v budoucnosti mohla stát důležitým prognostickým a prediktivním faktorem při navrhování individuálního terapeutického plánu.

4. Srovnání kolorektálních karcinomů vzhledem k mikrosatelitní nestabilitě
Přibližně 90% hereditárních nepolypózních kolorektálních karcinomů (HNPCC) a 20% sporadických KRK vykazuje tzv. mikrosatelitní nestabilitu (MSI). Četné alterace mikrosatelitů krátkých repetitivních sekvencí DNA v průběhu celého genomu jsou způsobeny replikačními chybami DNA polymerázy, které vznikají během vývoje tumoru a nebyly adekvátním způsobem opraveny. Nádory vykazující mikrosatelitní nestabili-

tu většinou nejsou spojeny s mutacemi onkogenu RAS a nádorového supresoru p53, mají lepší prognózu a léčebnou odpověď a jejich expresní profily jsou odlišné od nádorů MSI-.
Mori a kol. (2003) zjišťoval vliv mikrosatelitní nestability na profily genové exprese a srovnával jeho významnost s jinými molekulárními (status p53, mutace k-RAS, MLH1, MSH2) a klinickými charakteristikami (lokalizace, grade, věk, pohlaví, klinické stádium) pomocí vícerozměrné statistické analýzy PCA (analýza hlavních komponent). Z nalezených komponent korelujících s molekulárními a klinickými vlastnostmi měla největší vliv na variabilitu expresních profilů komponenta schopná signifikantně odlišit fenotyp MSI+ od MSI- ($p < 0,0001$). Pomocí této komponenty bylo možné statisticky významně rozlišit také anatomickou lokalizaci nádoru a histolopatologický grade, které byly již dříve se stavem MSI asociovány. Nádory s fenotypem MSI+ byly méně diferencované a byly lokalizovány napravo. Několik genů tvořících tuto komponentu bylo již dříve v souvislosti s MSI zkoumáno nebo potvrzeno. Například snížená exprese genu MLH1, který je součástí systému zodpovědného za opravy chybného párování bází, proapoptotického genu BAX nebo zvýšená exprese genů pro glykoproteiny mucin 1 a mucin 5 [38]. Další specifickou vlastností MSI+ nádorů je častá infiltrace lymfocyty. Lymfocyty infiltrující nádorový epitel (IELs) jsou převážně cytotoxické, aktivované a uvolňují mediátory buněčné smrti. Fenotyp apoptotických MSI+ je spojen se zvýšenou apoptickou aktivitou, ale souvislost mezi IELs a apoptózou zatím nebyla prokázána. Někteří se domnívají, že IELs je pouze sekundární jev bez jakékoliv biologické relevance. DNA čipová studie provedená Banerjeem a kol. (2004) spíše potvrzuje imunogenní vlastnosti KRK s mikrosatelitní nestabilitou. Zvýšená exprese velkého množství genů prozánětlivých faktorů (interleukin 8 a 18, granulysin, HSP70, HSP110) a apoptotických genů (TNF induced protein, TRAIL), svědčí pro spojení IELs s aktivní imunitní odpovědí [39]. Folow-up analýzy potvrdily lepší celkové přežití u pacientů s tímto typem nádoru. Další možné vysvětlení lepší prognózy pacientů s KRK fenotypu MSI+ a jejich zvýšené apoptotické aktivity vychází z koncepce tzv. „oslabené malignity“, která je založena na předpokladu, že akumulace chyb způsobených špatným párováním bází může překonat svůj karcinogenní potenciál a v důsledku oslabit životaschopnost nádorových buněk [39]. Zvýšená apoptotická aktivita nádorů s MSI+ fenotypem bude ovšem ovlivněna spíše oběma výše uvedenými mechanizmy než výhradně jedním z nich .

5. Primární nádory ve vztahu k rozvoji regionální a vzdálenostní progrese

V současné době se předpokládá, že schopnost metastázování získává pouze malá subpopulace buněk primárního nádoru somatickými mutacemi během nádorového růstu, odhadem méně než jedna na 10 miliónů nádorových buněk. Tuto představu o ojedinělých metastatických buňkách v mase primárního nádoru zpochybnila zásadní práce Ramaswamy a kol. (2002). Identifikovala skupinu 128 genů asociovaných s metastatickou tkání, které ji odlišovaly od tkáně primárního nádoru. Tento metastatický genový profil byl ovšem přítomen také v některých testovacích primárních nádorech, které byly chybně identifikovány jako metastatické ložisko. Na dalších 279 primárních adenokarcinomech různého původu byl metastatický genový profil signifikantně asociován s nádory, u kterých došlo k rozvoji metastáz a měly horší prognózu. Ramaswamy formulovala hypotézu, že program genové exprese metastatického onemocnění může být přítomen již v molekulární výbavě primárního nádoru, a proto identifikovatelný v době diagnózy [36].
Postižení regionálních lymfatických uzlin je jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů KRK a klíčovým kriteriem klinických klasifikačních systémů. Jejich předoperační diagnostika má význam pro indikaci neoadjuvantní chemoradioterapie u rektálních karcinomů a radikalitu chirurgického zákroku. Bohužel citlivost standardních zobrazovacích metod (CT, PET) se pohybuje pouze mezi 50 a 60%. Bertucci a kol. (2004) identifikoval sadu 46 genů se statisticky významně rozdílnou expresí v primárních nádorech spojených s metastatickým postižením regionálních uzlin. Tato sada genů souvisela také s relapsem nádorového onemocnění [20]. Na klinické využití čipové technologie v diagnostice postižení regionálních uzlin se zaměřil Croner a kol. (2005) . Srovnával schopnost předoperační predikce regionálních metastáz pomocí expresních profilů a konvenčních zobrazovacích metod. Po doplnění výsledků čipové studie ke standardním diagnostickým algoritmům se jejich senzitivita zvýšila přibližně o 12% [40]. Přítomnost molekulárního profilu spojeného s rozvojem jaterních metastáz v primárních KRK ověřoval Li a kol. (2004). Identifikoval soubor 429 genů se signifikantně rozdílnou expresí mezi nádory nemetastazujícími a metastazujícími do jater [41].
U studií s pokročilými kolorektálními karcinomy bohužel není možné rozlišit jestli k alteracím v jejich expresních profilech došlo v časných nebo pozdních stádiích karcinogeneze. Proto jejich klinické využití pro prognózu a predikci diseminace je diskutabilní. K relevantním výsledkům by bylo možné dospět pouze pomocí velkého soubor prospektivně sledovaných pacientů.

6. Využití mikročipů ke stanovení prognózy

Prognosticky odlišné skupiny pacientů s kolorektálními karcinomy se v současnosti vymezují na základě histologické klasifikace, gradingu, klinického rozsahu a ojedinělých molekulárních markerů. Tyto faktory jsou pro chirurgicky vyléčené pacienty rozhodující z hlediska indikace adjuvantní chemoterapie. Jejich prediktivní síla ovšem není dostatečná a 25-30% pacientů v klinickém stádiu (dále jen stádiu) Dukes B umírá do pěti let na relaps nádorového onemocnění. Racionální přístup k indikaci adjuvantní léčby nabízí molekulární charakterizace této vysoce rizikové podskupiny pomocí technologie DNA čipů.
Nadějné výsledky přinesla studie zaměřená na hledání nových prognostických markerů relapsu onemocnění využitím oligonukleotidových mikročipů Affymetrix U133a. Na souboru 74 pacientů ve stádiu Dukes B byla identifikována sada 23 genů, která na nezávislém validačním souboru 36 pacientů predikovala relaps s přesností 78% [45].
DNA mikročipy byly použity k vytvoření molekulárního stagingu KRK, který měl výrazně vyšší prognostický potenciál než standardní Dukesova klasifikace [46]. Pro 78 vzorků kolorektálních karcinomů byly získány expresní profily, z nichž se pomocí klastrové analýzy podařilo identifikovat sadu 43 genů, která umožňovala nezávisle na klinické klasifikaci rozdělit pacienty na dvě prognostické skupiny ve vztahu k celkovému přežití. Při cross-validaci byla tato sada genů, obsahující mimo jiné také geny pro osteopontin a neuregulin, schopná předpovědět 36 měsíční přežití s přesností 90% ($p<0,001$). Na základě molekulární klasifikace byla navíc ze skupiny pacientů ve stádiu Dukes B vyčleněna podskupina, která měla horší prognózu než část pacientů ve stádiu Dukes C. Prognostická síla této skupiny genů byla validována na nezávislé skupině 95 pacientů z jiné než testovací populace s využitím rozdílné čipové platformy. Konverze mezi jednotlivými technologiemi znamenala redukci genové sady z 43 na 26 genů a její schopnost predikce 36 měsíčního přežití byla 78% [46]. Pro dobrou reprodukovatelnost a vysoký prognostický potenciál tohoto souboru genů svědčí nejen zachování vysoké predikční síly při validaci na velkém souboru jiné populace při použití jiné čipové technologie, ale také výskyt genů již dříve asociovaných s progresí onemocnění v tomto souboru.
Retrospektivní studii zaměřenou na predikci relapsu onemocnění provedl na souboru 25 pacientů klinického stádia Dukes C, u kterých byl jedinou léčebnou modalitou radikální chirurgický zákrok Arango a kol. (2005). Je to jediná práce, ve které byla vstupním materiálem RNA izolovaná z tkání fixovaných ve formalinu a uložených v parafinových bločcích

Literatura

1. Svoboda M, Michálek J: Úvod do technologie DNA čipů. Lék. a Techn. 35:67-75, 2004
2. Pospíšilová, Mayer J: DNA čipy - moderní metodika analýzy diferenciální genové exprese a její význam pro diagnostiku a léčbu nádorových onemocnění. Cas Lek ces 144:11-17, 2005
3. Gabriele L, Moretti F, Pierotti MA, et al: The use of microarray technologies in clinical oncology. J Transl Med 4:8, 2006
4. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al: Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science 286:531-7, 1999
5. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al: Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 415:530-6, 2002
6. Liefers GJ, Tollenaar RA: Cancer genetics and their application to individualised medicine. Eur J Cancer 38:872-9, 2002
7. Croner RS, Foertsch T, Brueckl WM, et al: Common denominator genes that distinguish colorectal carcinoma from normal mucosa. Int J Colorectal Dis 20:353-62, 2005
8. Jansová E, Koutna I, Krontorad P, et al: Comparative transcriptome maps: a new approach to the diagnosis of colorectal carcinoma patients using cDNA microarrays. Clin Genet 69:218-27, 2006
9. Kitahara O, Furukawa Y, Tanaka T, et al: Alterations of gene expression during colorectal carcinogenesis revealed by cDNA microarrays after laser-capture microdissection of tumor tissues and normal epithelia. Cancer Res 61:3544-9, 2001
10. Notterman DA, Alon U, Sierk AJ, et al: Transcriptional gene expression profiles of colorectal adenoma, adenocarcinoma, and normal tissue examined by oligonucleotide arrays. Cancer Res 61:3124-30, 2001
11. Okuno K, Yasutomi M, Nishimura N, et al: Gene expression analysis in colorectal cancer using practical DNA array filter. Dis Colon Rectum 44:295-9, 2001
12. Pinheiro NA, Caballero OL, Soares F, et al: Significant overexpression of oligophrenin-1 in colorectal tumors detected by cDNA microarray analysis. Cancer Lett 172:67-73, 2001
13. Takemasa I, Higuchi H, Yamamoto H, et al: Construction of preferential cDNA microarray specialized for human colorectal carcinoma: molecular sketch of colorectal cancer. Biochem Biophys Res Commun 285:1244-9, 2001
14. Tsunoda T, Nakamura T, Ishimoto K, et al: Upregulated expression of angiogenesis genes and down regulation of cell cycle genes in human colorectal cancer tissue determined by cDNA macroarray. Anticancer Res 21:137-43, 2001
15. Birkenkamp-Demtroder K, Christensen LL, Olesen SH, et al: Gene expression in colorectal cancer. Cancer Res 62:4352-63, 2002
16. Lin YM, Furukawa Y, Tsunoda T, et al: Molecular diagnosis of colorectal tumors by expression profiles of 50 genes expressed differentially in adenomas and carcinomas. Oncogene 21:4120-8, 2002
17. Saito A, Fujii G, Sato Y, et al: Detection of genes expressed in primary colon cancers by in situ hybridisation: overexpression of RACK 1. Mol Pathol 55:34-9, 2002
18. Zou TT, Selaru FM, Xu Y, et al: Application of cDNA microarrays to generate a molecular taxonomy capable of distinguishing between colon cancer and normal colon. Oncogene 21:4855-62, 2002
19. Williams NS, Gaynor RB, Scoggin S, et al: Identification and validation of genes involved in the pathogenesis of colorectal cancer using cDNA microarrays and RNA interference. Clin Cancer Res 9:931-46, 2003
20. Bertucci F, Salas S, Eysteries S, et al: Gene expression profiling of colon cancer by DNA microarrays and correlation with histoclinical parameters. Oncogene 23:1377-91, 2004
21. Jansová E, Krontorad P, Svoboda Z, et al: Nové možnosti v diagnostice kolorektálního karcinomu s využitím technologie DNA mikročipů. Klinická onkologie 17:203-207, 2004
22. Birkenkamp-Demtroder K, Olesen SH, Sorensen FB, et al: Differential gene expression in colon cancer of the caecum versus the sigmoid and rectosigmoid. Gut 54:374-84, 2005
23. Chiu ST, Hsieh FJ, Chen SW, et al: Clinicopathologic correlation of upregulated genes identified using cDNA microarray and real-time reverse transcription-PCR in human colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14:437-43, 2005
24. Tibshirani R: A simple method for assessing sample sizes in microarray experiments. BMC Bioinformatics 7:106, 2006
25. Shih W, Chetty R, Tsao MS: Expression profiling by microarrays in colorectal cancer (Review). Oncol Rep 13:517-24, 2005
26. Kim BS, Kim I, Lee S, et al: Statistical methods of translating microarray data into clinically relevant diagnostic information in colorectal cancer. Bioinformatics 21:517-28, 2005
27. Draghici S, Khatri P, Eklund AC, et al: Reliability and reproducibility issues in DNA microarray measurements. Trends Genet 22:101-9, 2006
28. Moreau Y, Aerts S, De Moor B, et al: Comparison and meta-analysis of microarray data: from the bench to the computer desk. Trends Genet 19:570-7, 2003
29. Wang D, Yang W, Du J, et al: MGSA/GRO-mediated melanocyte transformation involves induction of Ras expression. Oncogene 19:4647-59, 2000
30. Galamb O, Sipos F, Fischer K, et al: The results of the expression array studies correlate and enhance the known genetic basis of gastric and colorectal cancer. Cytometry B Clin Cytom 68:1-17, 2005
31. Watson AJ: An overview of apoptosis and the prevention of colorectal cancer. Crit Rev Oncol Hematol 57:107-21, 2006
32. Bird NC, Mangnall D, Majeed AW: Biology of colorectal liver metastases: A review. J Surg Oncol 94:68-80, 2006
33. Yeh CS, Wang JY, Cheng TL, et al: Fatty acid metabolism pathway play an important role in carcinogenesis of human colorectal cancers by Microarray-Bioinformatics analysis. Cancer Lett, 2005
34. Bekku S, Mochizuki H, Yamamoto T, et al: Expression of carbonic anhydrase I or II and correlation to clinical aspects of colorectal cancer. Hepatogastroenterology 47:998-1001, 2000
35. Agrawal D, Chen T, Irby R, et al: Osteopontin identified as lead marker of colon cancer progression, using pooled sample expression profiling. J Natl Cancer Inst 94:513-21, 2002
36. Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, et al: A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. Nat Genet 33:49-54, 2003
37. Iacopetta B: Are there two sides to colorectal cancer? Int J Cancer 101:403-8, 2002
38. Mori Y, Selaru FM, Sato F, et al: The impact of microsatellite instability on the molecular phenotype of colorectal tumors. Cancer Res 63:4577-82, 2003
39. Banerjea A, Ahmed S, Hands RE, et al: Colorectal cancers with microsatellite instability display mRNA expression signatures characteristic of increased immunogenicity. Mol Cancer 3:21, 2004
40. Croner RS, Peters A, Brueckl WM, et al: Microarray versus conventional prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma. Cancer 104:395-404, 2005
41. Li M, Lin YM, Hasegawa S, et al: Genes associated with liver metastasis of colon cancer, identified by genome-wide cDNA microarray. Int J Oncol 24:305-12, 2004
42. Yanagawa R, Furukawa Y, Tsunoda T, et al: Genome-wide screening of genes showing altered expression in liver metastases of human colorectal cancers by cDNA microarray. Neoplasia 3:395-401, 2001
43. Barrier A, Lemoine A, Boelle PY, et al: Colon cancer prognosis prediction by gene expression profiling. Oncogene 24:6155- 64, 2005
44. Inoue Y, Shirane M, Miki C, et al: Gene expression profiles of colorectal carcinoma in response to neo-adjuvant chemotherapy. Int J Oncol 25:1641-9, 2004
45. Wang Y, Jatkoe T, Zhang Y, et al: Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. J Clin Oncol 22:1564-71, 2004
46. Eschrich S, Yang I, Bloom G, et al: Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients. J Clin Oncol 23:3526-35, 2005
47. Arango D, Laiho P, Kokko A, et al: Gene-expression profiling predicts recurrence in Dukes' C colorectal cancer. Gastroenterology 129:874-84, 2005
48. Mariadason JM, Arango D, Shi Q, et al: Gene expression profiling-based prediction of response of colon carcinoma cells to 5-fluorouracil and camptothecin. Cancer Res 63:8791-812, 2003
49. Arango D, Wilson AJ, Shi Q, et al: Molecular mechanisms of action and prediction of response to oxaliplatin in colorectal cancer cells. Br J Cancer 91:1931-46, 2004
50. Souza V, Dong YB, Zhou HS, et al: SW-620 cells treated with topoisomerase I inhibitor SN-38: gene expression profiling. J Transl Med 3:44, 2005
51. Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ, et al: Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. J Clin Oncol 23:1826-38, 2005

74. Kocakova, I., Svoboda, M., Kubosova, K., Chrenko, V., Roubalova, E., Krejci, E., Sefr, R., Slampa, P., Frgala, T., Zaloudik, J. Preoperative radiotherapy and concomitant capecitabine treatment induce thymidylate synthase and thymidine phosphorylase mRNAs in rectal carcinoma. Neoplasma, 2007, vol. 54, no. 5, p. 447–453.

NEOPLASMA

5
2007

Masarykův onkologický ústav
odborná knihovna
656 53 Brno, Žlutý kopec 7

VOLUME
54
NEOLA 5
54 (5) 359 - 454 (2007)
ISSN 0028-2685

EDITED BY
CANCER RESEARCH
INSTITUTE
OF THE SLOVAK
ACADEMY OF SCIENCES
BRATISLAVA
SLOVAK REPUBLIC

EDITOR-IN-CHIEF
VILLIAM UJHÁZY

Preoperative Radiotherapy and Concomitant Capecitabine Treatment Induce Thymidylate Synthase and Thymidine Phosphorylase mRNAs in Rectal Carcinoma

I. KOCAKOVA, M. SVOBODA*, K. KUBOSOVA, V. CHRENKO, E. ROUBALOVA, E. KREJCI, R. SEFR, P. SLAMPA, T. FRGALA, J. ZALOUDIK

Clinic of Comprehensive Cancer Care, Laboratory of Predictive Oncology, Dept.of Clin. & Exp. Pathology, Dept. of Radiology, Dept. of Surgery, Dept. of Laboratory Medicine, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic, e-mail: svoboda@oncobios.org, Institute of Biostatistics and Analyses, MU, Brno, Czech Republic

Received February 28, 2007

This work is intended to study the effect of preoperative capecitabine and radiotherapy treatment on the levels of thymidylate synthase (TS), thymidine phosphorylase (TP) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) mRNAs in rectal carcinoma.

55 patients with locally advanced rectal carcinoma (cT3-4, N0, M0 or cT2-4,N+, M0) were treated with capecitabine 825 mg/m2 twice a day and pelvic radiotherapy 1,8 Gy daily up to cumulative dose of 45 Gy, boosting up to 50,4 Gy. Patients underwent surgery 6th week after the completion of chemoradiotherapy. Biopsies of rectal carcinoma were taken before starting therapy and 14 days after its cesation. Biopsies were examined for TS, DPD and TP mRNA levels. CEA in serum was examined to monitor relapses.

Both TP and TS mRNA increase two weeks after starting therapy ($p<0,001$). TP mRNA median levels were elevated 2,3x after starting therapy. Moreover responders exhibit 1,5x higher induction than non-responders both before and after starting therapy, but difference is significant before therapy only ($p=0,017$). Non-responders have most frequent TS induction. Complete remission was observed in 17% and substantial responses with microscopic residuum only in additional 19% of cases were achieved. The pathologic downstaging rate was 76%.

Our data show that TS and TP mRNA are induced by preoperative chemoradiotherapy in both responders and nonresponders. TP induction is in accordance with the expected role of TP in the activation of capecitabine and the known promoting role of TP in tissue fibrosis frequently associated with tumor regression.

Key words: Thymidine Phosphorylase Induction, Thymidylate Synthase, Preoperative Chemoradiotherapy, Capecitabine, Rectal Cancer

Capecitabine is a 5-fluorouracil prodrug that is used in monotherapy of several types of cancer [1] and that possesses radiosensitizing properties [2, 3]. These attributes led to the capecitabine application in combined chemoradiotherapy in the adjuvant or neoadjuvant adenocarcinoma treatment by several research groups [4, 5, 6]. The introduction of chemoradiotherapy early in the disease course in neoadjuvant regimen may theoretically bring a benefit of potential prevention of micrometastatic disease spreading. Capecitabine is preferentially activated in tumor tissue with elevated thymidine phosphorylase activity, like in rectal adenocarcinoma [7, 8]. This could bring an advantage of the capecitabine therapy over 5-FU, potentially enhancing specificity of its effect on primary cancer and resulting in shrinkage of micrometastases.

Rectal carcinoma is accessible to preoperative microexcision biopsy, which provides valuable chance to follow changes in biomarker levels during therapy, at acceptable risk to the patient. The pyrimidine metabolism enzymes thymidine phosphorylase (TP), thymidine synthase (TS) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) are involved in fluoropyrimidine turnover. Both their protein levels [9, 10] and their mRNA levels [11, 12] were evaluated as potential prognostic factors or predictors of chemoresistance to 5-FU.

Only few studies [13,14] have evaluated predictive or prognostic role of pyrimidine metabolism markers in preoperative capecitabine treatment, probably because it has been ex-

* Corresponding author

pected that capecitabine as a 5-fluorouracil prodrug would give results similar or identical to the 5-FU. According to the earlier papers, low TS, TP or DPD mRNA levels were associated with favorable responsiveness to 5-FU therapy [15, 16]. However capecitabine as a prodrug, requires activation by liver carboxylesterases, cytidine deaminase and consequently by tissue thymidine phosphorylase [7]. It is expected that increased levels of thymidine phosporylase in tumor will preferentially activate capecitabine in tumor tissue, and that high levels of TP might be beneficial to the patient [7, 8]. This is contradictory premise to the results achieved with 5-FU [15, 17]. The change of pyrimidine metabolism biomarker mRNA levels during the course of neoadjuvant single capecitabine and/or concomitant radiotherapy of rectal cancer was not studied so far, according to our knowledge.

The carcinoembryonic antigen serum level is an important dynamically changing marker of tumor behaviour [18, 19]. We used CEA serum levels as an auxiliary marker to monitor the therapy response of cancer patients.

Patients and methods

The patients aged 33-76 years, ECOG performance status of 0-2 [20], who had histologically confirmed rectal adenocarcinoma, were included. Stage II-III patients (cT3 – cT4, cN0 or T2 –T4, cN+) according to lUCC [21] were eligible for this study. The following were exclusion criteria: 1. prior malignant disease, or serious disorders such as uncontrolled hypertension, pregnancy and lactation. 2. the evidence of distant metastatic disease and any prior chemotherapy or radiotherapy. The Ethic Committee of the Masaryk Memorial Cancer Institute approved the treatment protocol. All patients gave written informed consent. Pretreatment disease evaluation included physical examination transrectal ultrasonography and computer tomography (CT) of the abdomen, pelvis and chest.

Capecitabine Treatment. Preoperative capecitabine was administered orally, at a dose of 825 mg/m^2 twice a day. The morning dose was taken approximately two hours prior to radiotherapy at the same time every day for approximately 5.5 weeks from the first to the last day of radiotherapy.

Radiotherapy. Three-dimensional conformal pelvic radiotherapy was delivered using linear accelerator with 18 MV photon beams and with an isocentric technique (source-axis distance of 100 cm). Radiation therapy was given in conventional fractionation in locally curative dosage. The daily fraction dose was 1.8 Gy, applied in five days per week up to cumulative dose of 45 Gy, boosting up to 50,4 Gy, during the period of 5.5 weeks. The dose was referred to the axis intersection (International Commission on Radiation Units and Measurements Report 50).

Bioptic Samples. Tumor microexcisions (1-3 mm^3) were taken before starting the therapy and again after fourteen days. Tumor samples were immersed immediately in RNA Later solution according to manufacturer recommendations (Quiagen GmbH, Germany).

Surgery. The standard total rectal resection or amputation [22], leaving tumor-free resection margins including total mesorectal excision (TME) was performed. Sphincter-preserving anterior resection or the low rectal tumour abdominoperineal resection (APR) with permanent colostomy was performed according location of tumor and feasibility of sfincter preservation. All resections were performed within 6th week after completion of radiotherapy.

Pathological Criteria. Pathological examination involved the former tumor-bearing area and its macroscopic description.

Proximal, distal and radial margins, tumor mass, fibrotic and irradiation changes were carefully examined and recorded. Microscopic examination was performed using Mandard's tumor regression (TRG) criteria [23] adapted to colon cancer [24]. "Responders" for statistical analysis in our study are defined as patients with complete remission (TRG1) or substantial response with TRG2 and residing microscopic signs of disease only. "Non-responders" are patients having tumor regression grade TRG 3-5.

Determination of CEA. Carcinoembryonic Antigen (CEA) serum levels were determined by Enzyme Immunoassay CEA Test using Elecsys 2010 (Roche GmbH, Mannheim, Germany) [25].

Determination of Pyrimidine Metabolism Marker mRNA Levels. TS, DPD and TP mRNA levels in tumour biopsies were determined in pre-treatment samples and two weeks after starting therapy. RNA was isolated by means of TriReagent under manufacturer recommendation (MRC Inc., Cincinnati, USA). RNA quality was checked using denaturation electrophoresis [26] and only non-degraded RNA without DNA contamination signs was processed. One µg of isolated RNA was reversely transcribed by SuperScript II RNase H- Reverse Transcriptase and oligo 17 dT, (Invitrogen, Carlsbad, CA, U.S.A.) using standard protocols [26]. The cDNA corresponding to 60 ng RNA and TaqMan R Universal Master Mix (Applied Biosystems, USA) was used for Real Time PCR in total reaction volume of 25 µl.

Relative mRNA levels were determined as a ratio of given marker mRNA to GAPDH mRNA level (an internal control standard). The primers and probes originate from two different exons and were designed using Primer Express 2 software (Applied Biosystems, USA) and checked for homologies in Blast program [27].

Real Time PCR primer details are as follows. GAPDH primers and probe were Pre-Developed TaqMan R Assay Reagents Human GAPDH, Part No. 4326317E (VIC-MGB), Applied Biosystems, USA. The other primers and TaqMan ™ MGB probes were:

TS primers:TS 511F 5'-ggcttccagtggaggcattt-3'
TS584R 5'-tggtcaactccctgtcctgaat-3'
TS probe: FAM-5'-cagaatacagagatatggaatca-MGB-3'
DPD primers: DPDkF: 5'-ccagaaagggaaaccagttcc-3'

DPDkR: 5'-gattttcttgcgctgttccag-3'
DPDProbe: FAM-5'-tgaactcatggacaagaaactgcca-MGB-3'
TP primers: TPkF: 5'-caggaggcaccttggataagc-3'
TPkR: 5'-tctgacccacgatacagcagc -3'
TPProbe: FAM-5'- agcccagagcagatgcaagtgctgc –MGB-3'

Statistical Analysis. Statistical analyses were performed by means of Statistica TM [28]. Normality tests (Shapiro-Wilk), paired (Wilcoxon) and non-paired (Mann-Whitney) tests were calculated for datasets, after excluding outliers (values >3SD).

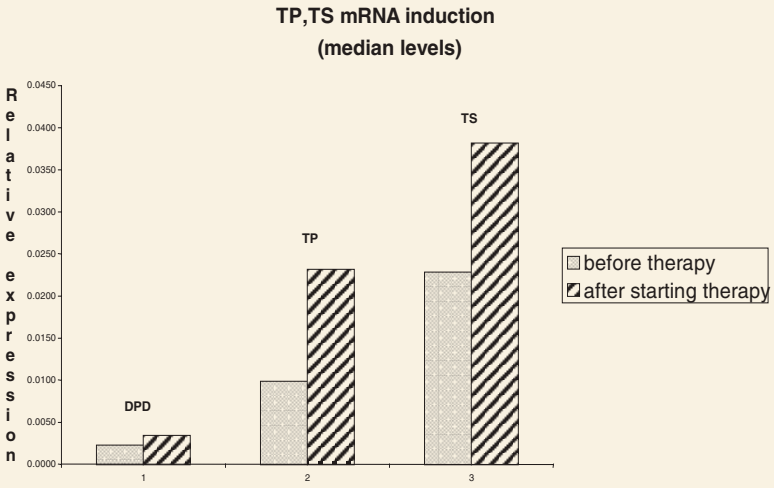
Results

Clinical Response, Surgery. Clinical response was based on the endorectal ultrasonography (EUS). EUS-based downstaging of T and N category combination was observed in 75% patients. Clinical response based on computer tomography was present in 37% patients; 3% patients showed disease progression according to CT.

Downstaging rate based on pathological findings was 76%. As many as 36% of patients achieved substantial pathological response with microscopic residual disease only and grade TRG2 or achieved complete pathological remission (TRG1). Sphincter saving surgery was performed in 67% cases including 46%patients with low rectum tumor. Table 1 summarizes frequency of different tumor regression grades TRG.

Carcinoembryonic Antigen Levels. There were 16% complete or partial responders (ypCR, ypR1) who had elevated pre-treatment CEA levels opposite to elevated CEA in 33% non-responders. The elevated CEA serum levels turned to normal in 90% of all cases after therapy completion. None responders but one had elevated CEA levels after finishing therapy.

Expression of Important Pyrimidine Metabolism Genes. DPD, TP and TS/GAPDH mRNA relative levels were determined in samples from 55 patients before starting therapy and in 47 paired samples taken before and two weeks after starting therapy. The arbitrary numbers representing relative ratios of gene expression were used in statistical testing. Normality tests Shapiro-Wilk (Royston), Kolmogorov-Smirnov (Lilliefors) [28, 29] showed non-parametric distribution at p<0,0001 and/or p<0,01 in all markers respectively.



Graph 1. Increases of median mRNA levels after starting therapy in paired samples (responders and nonresponders included).

TP and TS mRNAs were increased two weeks after starting therapy at the statistically significant level, both in responders and non-responders (Wilcoxon test). Median levels are presented in Graph 1. Statistical significance test shows Table 2. The most significant mRNA induction is seen in TP (2,3x), including both groups of responders and non-responders.

We investigated also the differences between responders and non-responders, which summarizes Table 3. The TP mRNA induction shows the statistically significant difference between responders and nonresponders as calculated by means of Mann-Whitney U-test.

All the important data about TP mRNA induction are included in Graph 2.

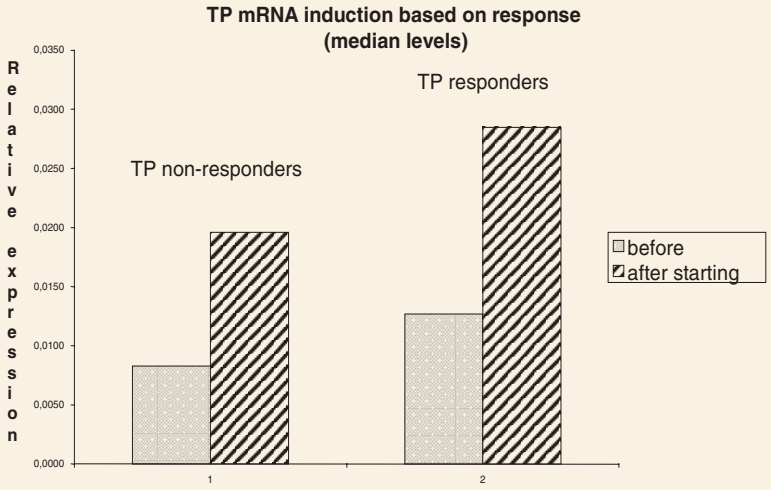
Because of expected role of TS in 5-FU treatment response [30, 31] and colorectal cancer prognosis [32], and possible association of TS induction with these events, we summarized data about TS induction in the graph 3. TS induction is marked TS>1 if there is an increase of TS mRNA level in paired sample two weeks after starting therapy. Adversely TS depression is marked TS<1 if there is an decrease of paired sample two weeks after starting therapy compared to status before. Both responders and nonresponders exert about 2-fold higher frequency of induction than depression in their groups two weeks after starting therapy. Irrespectively of response, there are 68% of TS>1 and 32% of TS<1 tumors in our study.

Table 1. Tumor regression grade (TRG) frequency

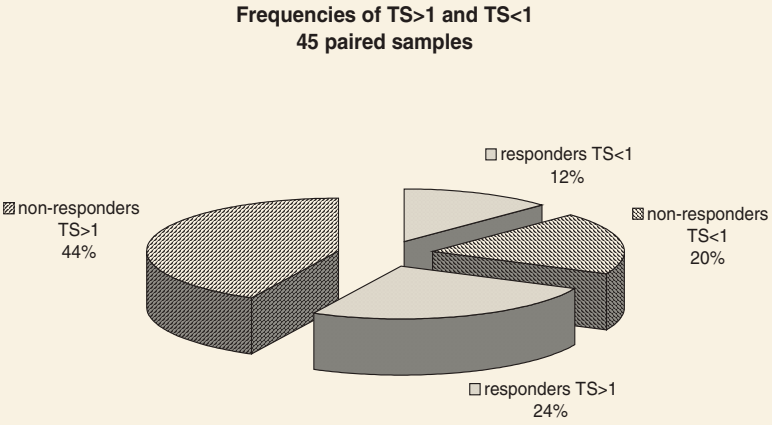
TRG	% of Patients
TRG 1	21
TRG 2	33
TRG 3	31
TRG 4	12
TRG 5	3

Table 2. Statistical significance of observed inductions according to Wilcoxon paired test without outliers, bold are significant

	Fold increase	N	Wilcoxon p-level
DPD/GAPDH_ before & DPD/GAPDH after	1.5	45	0.072
TP/GAPDH before & TP/GAPDH after	**2.3**	45	**0.001**
TS/GAPDH_ before & TS/GAPDH_ after	**1.7**	45	**0.001**



Graph 2. Median values of TP mRNA before and after starting therapy; differences between groups of responders and nonresponders.



Graph 3. Frequencies of TS>1 and TS<1 in responders vs. non-responders in paired samples

Discussion

Preoperative combined chemotherapy and radiotherapy have downstaging and downsizing effects in many patients and support curative surgery in locally advanced rectal cancer [4, 5]. According to our results, reduction of tumour mass is present in 76% of patients based on pathological examination. This is in good accordance with our EUS-based 75% downstaging of T and N category combination. These results are also in concordance with Kim and co-workers, who applied similar treatment schedule and found 76% downstaging under pathological criteria [6].

Low levels of DPD, TP and TS mRNA as determined by semi-quantitative methods, have been associated with tumor sensitivity to 5-fluorouracil [15, 16]. Some studies associated low mRNA or protein TS and TP levels with tumor sensitivity to fluoropyrimidines [16, 33]. On the other hand Kornmann et al. reported the link of high TS and low DPD mRNA levels to the patients prognosis [34]. The expression of TS and DPD proteins was not observed predictive for survival in patients with stage III colon cancer treated adjuvantly with 5-FU [35]. Our results do not show any significant relation between TS levels and immediate response to capecitabine (see table 3.). This is in agreement with the observation of Uchida [36] who did not observed any association of TS and DPD mRNA levels with conventional histopathological grade factors but revealed better prognosis in a group of 5-FU treated patients whose surgical specimens contained lower TS and DPD mRNA levels. Kornmann [31] observed higher median TS levels in 5-FU treated patients without recurrence. However in the group of recurrent patients those having high TS levels exhibited median recurrence – free survival by 7 months shorter.

The induction of TS and TP after 5-FU treatment is already known phenomenon first discoverend in cell lines and xenografts [37, 38] but was not proved in clinical samples from preoperative chemoradiotherapy with capecitabine yet.

Discrepancies concerning predictive or prognostic role of TP, TS and DPD could have several different reasons. Older semi-quantitative methods must naturally generate much more variability than present standard quantitative Real Time PCR.

It is well documented that TP levels in tumor-associated (TA) macrophages are even higher in comparison to those in

Table 3. Median values of different markers before and after starting therapy splited into separate groups of responders and nonresponders. Mann-Whitney test of significance of differences between responders and non-responders. Unpaired samples, bold is significant.

	N Resp	Median Value	N Nonresp	Median Value	Mann-Whitney U-Test p-level (2*1sided)
DPD/GPD_ before	21	0,0029	32	0,0021	0,478
TP/GAPDH_ before	21	**0,01270**	32	**0,00828**	**0,017**
TS/GAPDH_ before	21	0,02755	32	0,02108	0,689
DPD/GPD_ after	15	0,00343	30	0,00352	0,762
TP/GAPDH_ after	15	0,02850	30	0,01958	0,438
TS/GAPDH_ after	15	0,05266	30	0,03624	0,347

tumor cells [39]. The inter- and intra-tumoral variability in the proportion of different tumor-associated cells like macrophages and stroma is also well known [39, 40]. The collecting method is also very important. Because of cell type-associated gene expression differences, the use of the laser captured microdissection method to obtain pure tumor cells could give results quite different from those using other collection methods where mixed cell populations are harvested. TS is strongly expressed in the sites of the tumor proliferation [41]. Therefore sample collection site could be crucial. According to our experience, the inter-sample difference between TS mRNA levels could be more than 50% (not published). Most studies were carried out on 5-FU treated cancers but apparently existing specific differences in predictive or prognostic value of concerned markers might associate with different 5-FU treatment regimens. It is obvious that profound differences could exist between 5-FU and capecitabine since the later acts as a prodrug.

Most tumors of different origin exhibit higher TP protein levels compared to surrounding non-tumorous tissue [8]. Thus presence of tumor cells and macrophages might account for preferential capecitabine activation. From this point of view, there could be adverse effect of TP on the response to 5-FU compared to capecitabine response. While low TP mRNA levels could be beneficial for 5-FU sensitivity in some patients [15], high TP levels could be beneficial for tumor sensitivity to capecitabine [42]. High TP levels could be also beneficial for low TS patients treated with folate-based TS inhibitors, because of thymidine depletion caused by TP phosphorylase activity [1, 42]. On the other hand, TP is also an angiogenic factor promoting tumor growth [42, 43, 44]. From this point of view, high TP levels could be unfavorable. Concerning the extent of capecitabine treatment response, in case of all tumor cells eradication, high TP levels would be beneficial to the patient. However, if some tumor cells sustain therapy (partial responders), the other aspect of high TP level could gain ground, promoting tumor growth after finishing therapy, owing to TP-associated angiogenic activity [45]. Based on this presumption, high TP level could be beneficial for complete capecitabine responders, however it could represent contemporarily bad prognostic factor in cases whom non-complete remission was achieved and/or in cases receiving drugs that are not activated by TP in tumor tissue.

As expected from the role of TP in capecitabine activation, we showed that complete or partial responders had statistically significant higher median TP mRNA levels as compared to non-responders before starting therapy. Median levels are 1,5 x higher in responders. Moreover, both responders and most non-responders exert at least partial response (85% response frequency if we include TRG1-3) as could be seen from table1. summarizing the frequency of different tumor regression grades (TRG). Contemporarily to at least minimal response in both groups, responders and non-responders together elicit 2,3x induction of TP after starting therapy (calculated from table 3. medians) compared to pretreatment values. It is in support of expected TP role in immediate response to capecitabine. The TP difference between responders and non-responders might be more significant if measured in samples taken from tumor-invasion wall, where highest TP levels are expressed [46], but this part is not accessible by simple surface micro excision. Taking micro-excision biopsy samples from tumor-invasion wall would be a complicated technical problem in rectum or colon in clinical situation and is not acceptable because of high health risk.

DPD, TP and TS are not the only factors involved in cellular response to fluoropyrimidines. Our results could only confirm the already well-known complex nature of response to fluoropyrimidines [47, 48] and highlight the need of multiple factors involvement in tumor response prediction [49, 50, 51].

We thank to prof. Jan Kovarik for his appreciable help and advices.

Supported by the Ministry of Healthcare of the Czech Republic, grant VVZ 05645, VVZ 05671

References

[1] WALKO CM, LINDLEY C. Capecitabine: a review. Clin Ther 2005; 27: 23–44.

[2] McGINN CJ, LAWRENCE TS. Recent advances in the use of radiosensitizing nucleosides. Semin Radiat Oncol 2001; 11: 270–80.

[3] BEN-JOSEF E, SHIELDS AF, VAISHAMPAYAN U et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and concurrent capecitabine for pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 454–9.

[4] NGAN SY, MICHAEL M, MACKAY J et al. A phase I trial of preoperative radiotherapy and capecitabine for locally advanced, potentially resectable rectal cancer. Br J Cancer 2004; 91: 1019–24.

[5] RODEL C, GRABENBAUER GG, PAPADOPOULOS T et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 3098–104.

[6] KIM JC, KIM TW, KIM JH et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 346–53.

[7] ISHIKAWA T, UTOH M, SAWADA N et al. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. Biochem Pharmacol 1998; 55: 1091–7.

[8] HOTTA T, TANIGUCHI K, KOBAYASHI Y et al. Increased expression of thymidine phosphorylase in tumor tissue in proportion to TP-expression in primary normal tissue. Oncol Rep 2004; 12: 539–41.

[9] KAMOSHIDA S, SHIOGAMA K, SHIMOMURA R et al. Immunohistochemical demonstration of fluoropyrimidine-metabolizing enzymes in various types of cancer. Oncol Rep 2005;14: 1223–30.

[10] ELIASON JF, MEGYERI A. Potential for predicting toxicity and response of fluoropyrimidines in patients. Curr Drug Targets 2004; 5: 383–8.

[11] LASSMANN S, HENNIG M, ROSENBERG R et al. Thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase mRNA expression in primary colorectal tumors-correlation to tumor histopathology and clinical follow-up. Int J Colorectal Dis. 2005; Aug 13: [Epub ahead of print]

[12] LI H, SUO Z, ZHANG Y et al. The prognostic significance of thymidine phosphorylase, thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA expressions in breast carcinomas. Histol Histopathol 2004; 19: 129–36.

[13] STEPANOVA EV, BOKHIAN BIU, PETROVICHEV NN et al. Thymidylate synthase, thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase expression in soft-tissue sarcoma versus capecitabine potential. Vopr Onkol 2005; 51: 314–6.

[14] SAIF MW, ELOUBEIDI MA, RUSSO S et al. Phase I study of capecitabine with concomitant radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic cancer: expression analysis of genes related to outcome. J Clin Oncol 2005; 23: 8679–87.

[15] SALONGA D, DANENBERG KD, JOHNSON M et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. Clin Cancer Res 6: 1322–7, 2000.

[16] LENZ HJ, HAYASHI K, SALONGA D et al. P53 point mutations and thymidylate synthase messenger RNA levels in disseminated colorectal cancer: an analysis of response and survival. Clin Cancer Res 1998; 4: 1243–50.

[17] METZGER R, DANENBERG K, LEICHMAN CG et al. High basal level gene expression of thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial cell growth factor) in colorectal tumors is associated with nonresponse to 5-fluorouracil. Clin Cancer Res 1998; 4: 2371-6.

[18] Grem JL, Steinberg SM, Chen AP et al. The utility of monitoring carcinoembyronic antigen during systemic therapy for advanced colorectal cancer. Oncol Rep 1998; 5: 559–67.

[19] RAPELLINO M, PIANTINO P, PECCHIO F et al. Disappearance curves of tumor markers after radical surgery. Int J Biol Markers 1994; 9: 33–7.

[20] OKEN MM, CREECH RH, TORMEY DC et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5: 649–655.

[21] L.H. SOBIN, CH. WITTEKIND (ed): TNM Classification of Malignant Tumours (ed 6). New Jersey: John Wiley & Sons, 2002.

[22] FAERDEN AE, NAIMY N, WIIK P et al. Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Difference in Outcome for Low and High Rectal Cancer. Dis Colon Rectum. 2005; Oct 3: [Epub ahead of print].

[23] MANDARD AM, DALIBARD F, MANDARD JC et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer 1994; 73: 2680–6.

[24] BOUZOURENE H, BOSMAN FT, SEELENTAG W et al. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. Cancer 2002; 94: 1121–30.

[25] WANG WS, LIN JK, LIN TC et al. EIA versus RIA in detecting carcinoembryonic antigen level of patients with metastatic colorectal cancer. Hepatogastroenterology 2004; 51: 136–41.

[26] SAMBROOK J, RUSSELL D. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (ed 3). Cold Spring Harbor NY: CSHL Press, 2001.

[27] The Basic Local Alignment Search Tool (BLAST). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/.

[28] StatSoft Inc., Tulsa, USA.

[29] DOUGLAS G. ALTMAN. Practical Statistics for Medical Research. CRC Press, 1991: 139–288.

[30] JAKOB C, AUST DE, MEYER W et al. Thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase expression, and histological tumour regression after 5-FU-based neo-adjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. J Pathol 2004; 204: 562–8.

[31] KORNMANN M, LINK KH, GALUBA I et al. Association of time to recurrence with thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA expression in stage II and III colorectal cancer. J Gastrointest Surg 2002; 6: 331–7.

[32] JAKOB C, LIERSCH T, MEYER W et al. Prognostic value of histologic tumor regression, thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, and dihydropyrimidine dehydrogenase in rectal cancer UICC Stage II/III after neoadjuvant chemoradiotherapy. Am J Surg Pathol 2006; 30: 1169–74. Erratum in: Am J Surg Pathol 2006; 30:1489.

[33] ISHIBIKI Y, KITAJIMA M, SAKAMOTO K et al. Intratumoural thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase activities are good predictors of 5-fluorouracil sensitivity in colorectal cancer. J Int Med Res 2003; 31: 181–7.

[34] KORNMANN M, SCHWABE W, SANDER S et al. Thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA expression levels: predictors for survival in colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil. Clin Cancer Res 2003; 9: 4116–24.

[35] WESTRA JL, HOLLEMA H, SCHAAPVELD M et al. Predictive value of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase protein expression on survival in adjuvantly treated stage III colon cancer patients. Ann Oncol 2005; 16: 1646–53.

[36] UCHIDA K, HAYASHI K, KURAMOCHI H et al. Changes in intratumoral thymidylate synthase (TS) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) mRNA expression in colorectal and gastric cancer during continuous tegafur infusion. Int J Oncol 2001; 19: 341–6.

[37] PETERS GJ, BACKUS HH, FREEMANTLE S et al. Induction of thymidylate synthase as a 5-fluorouracil resistance mechanism. Biochim Biophys Acta 2002; 1587: 194–205.

[38] SAWADA N, ISHIKAWA T, SEKIGUCHI F et al. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. Clin Cancer Res 1999; 5: 2948–53.

[39] KOBAYASHI M, OKAMOTO K, AKIMORI T et al. Localization of thymidine phosphorylase in advanced gastric and colorectal cancer. J Mol Histol 2004; 35: 69–74.

[40] OGAWA M, IKEUCHI K, TAKAO Y et al. The activities of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase in colorectal cancer depend on where the sample is taken. Oncol Rep 2005; 14: 331–5.

[41] NAKAGAWA T, OTAKE Y, YANAGIHARA K et al. Expression of thymidylate synthase is correlated with proliferative activity in non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2004; 43: 145–9.

[42] ACKLAND SP, PETERS GJ. Thymidine phosphorylase: its role in sensitivity and resistance to anticancer drugs. Drug Resist Updat 1999; 2: 205–214.

[43] FURUKAWA T, YOSHIMURA A, SUMIZAWA T et al. Angiogenic factor. Nature 1992; 356: 668.

[44] WALTENBERGER J, USUKI K, FELLSTROM B et al. Platelet-derived endothelial cell growth factor. Pharmacokinetics, organ distribution and degradation after intravenous administration in rats. FEBS Lett 1992; 313: 129–32.

[45] CICCOLINI J, EVRARD A, CUQ P. Thymidine phosphorylase and fluoropyrimidines efficacy: a Jekyll and Hyde story. Curr Med Chem Anticancer Agents 2004; 4: 71–81. Review.

[46] NOZAWA T, ENOMOTO T, KOSHIDA Y et al. Specific enhanced expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in submucosa of human colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2004; 47: 2093–100.

[47] GYORFFY B, SUROWIAK P, KIESSLICH O et al. Gene expression profiling of 30 cancer cell lines predicts resistance towards 11 anticancer drugs at clinically achieved concentrations. Int J Cancer 2006; 118: 1699–712.

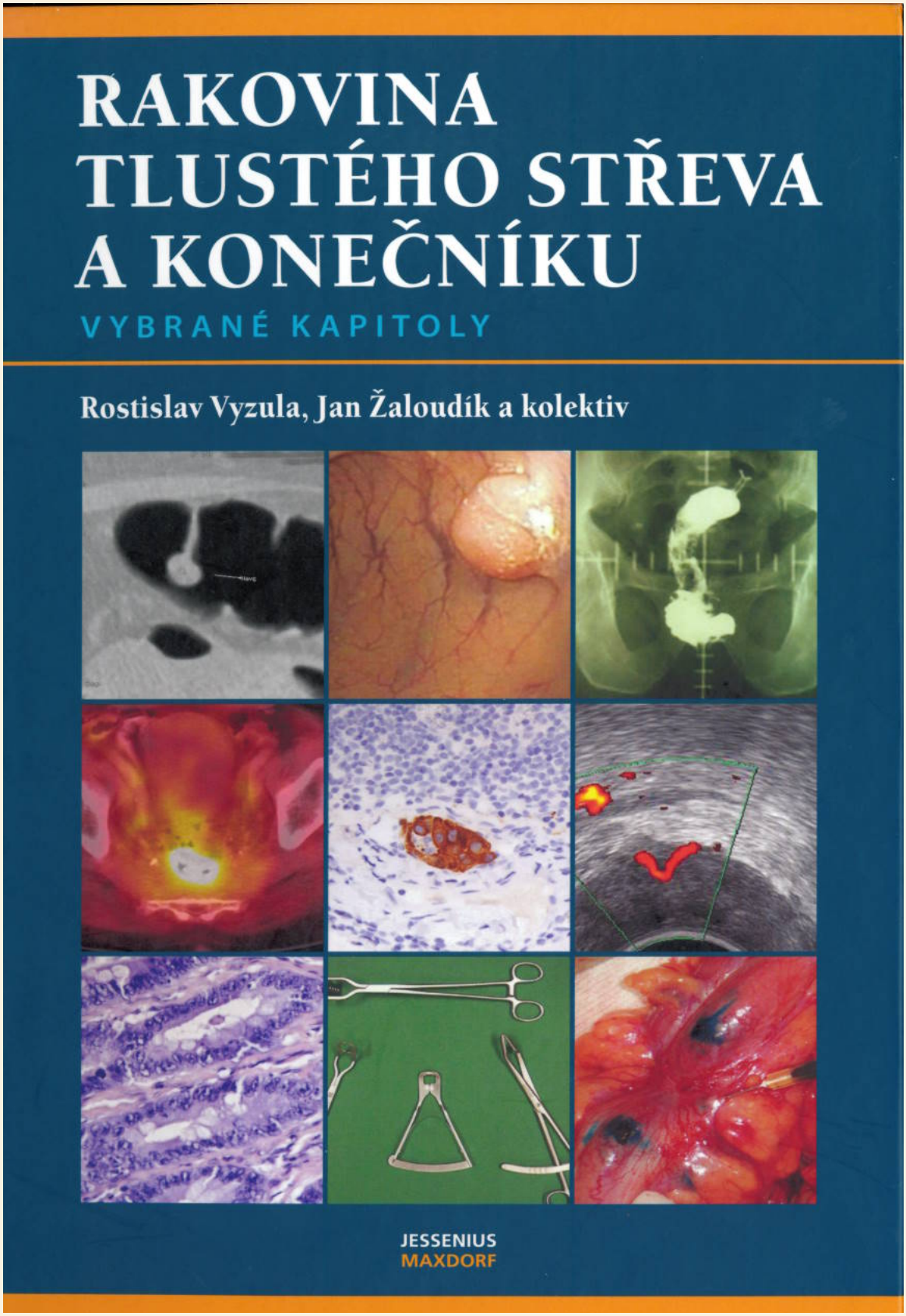
[48] SCHMIDT WM, KALIPCIYAN M, DORNSTAUDER E et al. Dissecting progressive stages of 5-fluorouracil resistance in vitro using RNA expression profiling. Int J Cancer 2004; 112: 200–212.

[49] AYERS M, SYMMANS WF, STEC J et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 2284–93.

[50] LI Y, HUSSAIN M, SARKAR SH et al. Gene expression profiling revealed novel mechanism of action of Taxotere and Furtulon in prostate cancer cells. BMC Cancer 2005; 5: 7.

[51] INOUE Y, SHIRANE M, MIKI C et al. Gene expression profiles of colorectal carcinoma in response to neo-adjuvant chemotherapy. Int J Oncol 2004; 25: 1641–9.

76. Svoboda, Mir., Kocáková, I. Exprese genů pyrimidinového metabolismu u kolorektálních nádorů. In Vyzula, R., Žaloudík, J. Rakovina tlustého střeva a konečníku. Praha: Maxdorf, 2007, kap. 14, s. 135-141.



14 EXPRESE GENŮ PYRIMIDINOVÉHO METABOLISMU U KOLOREKTÁLNÍCH NÁDORŮ

Miroslav Svoboda, Ilona Kocáková

14.1 ÚVOD

Fluoropyrimidinová a antifolátová cytostatika patří již dlouhé roky ke standardní léčbě různých nádorů, včetně kolorektálních. Tato cytostatika nějakým způsobem zasahují metabolismus pyrimidinů. Enzymy pyrimidinového metabolismu jsou proto často zkoušeny jako potenciální predikční a prognostické markery.

Nejčastěji používaným fluoropyrimidinovým cytostatikem při léčbě kolorektálního karcinomu je 5-fluorouracil. Do buněk vstupuje mechanismem usnadněného transportu uracilu. Ostatní fluoropyrimidinová cytostatika, jako tegafur nebo kapecitabin, vstupují do buňky nukleosidovými transportními systémy. Účinky fluoropyrimidinových cytostatik rozdělujeme na RNA-toxické a DNA-toxické. DNA-toxické účinky zahrnují i nejlépe prozkoumaný mechanismus inhibice thymidylátsyntázy. Thymidylátsyntáza (TS) představuje klíčový enzym při syntéze DNA. Proto se inhibitory thymidylátsyntázy často používají při léčbě nádorových onemocnění.

Další skupina cytostatik používaných nebo zkoušených při léčbě kolorektálních nádorů – folátové inhibitory – inhibují aktivitu thymidylátsyntázy tím, že omezují dostupnost důležitého kofaktoru – 5,10-methylentetrahydrofolátu. Podle toho, jak jsou antifoláty metabolizovány v buňce, se ještě dělí na antifoláty, které jsou výrazně aktivovány polyglutamací, a na antifoláty bez aktivace polyglutamací. Reprezentantem první skupiny je raltitrexed (Tomudex), reprezentantem druhé skupiny je např. ZD9331.

14.2 METABOLISMUS FLUOROPYRIMIDINŮ

Všechny fluoropyrimidinové deriváty podstupují intracelulární aktivaci na fluorodeoxyuridinmonofosfát (FdUMP), který vytváří ternární inhibiční komplex s thymidylátsyntázou. Část fluorovaných metabolitů se dále mění na fluorouridintrifosfát (FUTP) a fluorodeoxyuridintrifosfát (FdUTP), které se začleňují do RNA nebo DNA.

14.3 ENZYMY PYRIMIDINOVÉHO METABOLISMU JAKO PREDIKTORY

Na základě poznatků o metabolických vztazích byly vytipovány markery, které by mohly mít význam pro předpověď rezistence na fluoropyrimidiny a folátové inhibitory. Nejčastěji citovanými jsou thymidylátsyntáza (TS), thymidinfosforyláza (TP), dihydropyrimidindehydrogenáza (DPD).

14.3.1 Thymidylátsyntáza

Někteří autoři nalezli shodu mezi vysokými hladinami mRNA pro TS, TP, DPD a rezistencí na fluoropyrimidiny. Jiní autoři nenalezli shodu mezi vysokými hladinami a rezistencí na 5-FU. Někteří autoři naopak nalezli shodu mezi dobrou prognózou a vysokými hladinami TS. Podle našich zkušeností jsou rozdíly hladin TS mRNA mezi nádory odpovídajícími na léčbu a nádory neodpovídajícími statisticky nevýznamné v bělošské populaci. Neshody v hodnocení významu TS jsou způsobeny mj. rozdíly v metodikách, etnickou variabilitou, intratumorovou variabilitou v expresi TS a zejména variabilitou v zastoupení stromálních buněk, tumor infiltrujících leukocytů a makrofágů. Další skutečností, která má „na svědomí" rozporuplné výsledky, je komplexnost buněčných dějů – každý zásah do buňky má za následek změny v expresi mnoha genů. Tyto změny mohou být individuálně odlišné v důsledku individuálních rozdílů v sekvencích genomů.

14.3.2 Thymidinfosforyláza

Perorální fluoropyrimidinové cytostatikum kapecitabin (Xeloda), které je před aktivací poměrně málo toxické pro nenádorové buňky, podstupuje před vstupem do nádorové tkáně aktivaci v játrech. První krok aktivace karboxylesterázou probíhá výlučně v játrech, aktivace cytidindeaminázou probíhá v játrech i v nádorové tkáni. Dalším krokem je přeměna na vlastní 5-fluorouracil. Protože hladiny cytidindeaminázy a thymidinfosforylázy jsou velmi často zvýšeny v nádorech oproti okolní tkáni, dochází k selektivní aktivaci na cytotoxické metabolity právě v nádorové tkáni. Toto selektivní působení kapecitabinu se zřejmě odráží ve vyšší účinnosti některých léčebných režimů s kapecitabinem. Pro predikci dobrého účinku kapecitabinu by tedy mohlo mít význam stanovení hladin mRNA pro thymidylátfosforylázu (TP). Vysoké hladiny by mohly být spojeny s přednostní aktivací kapecitabinu v nádoru a jeho selektivní likvidací. Bohužel situace není tak jednoduchá. Důvodem je mimo jiné skutečnost, že TP je zároveň angiogenním faktorem stimulujícím nádorový růst, a vysoké hladiny TP tak na druhé straně mohou přispívat k růstu nádoru a dokonce k jeho invazivnosti. Vysoké hla-

diny TP inhibují indukci apoptózy cytostatiky, což se může stát problémem mj. u kombinované terapie FOLFOX (fluorouracil/leukovorin/oxaliplatina). Podle jiné práce mají zvýšené hladiny TP jen malý vliv na rezistenci na 5-fluorouracil. Podle našich zkušeností, v souladu s literaturou, jsou hladiny TP v nádorech zvýšeny oproti okolní střevní tkáni, ale někteří pacienti neodpovídající na léčbu kapecitabinem mají oproti předpokladu vysoké hladiny TP mRNA a naopak někteří pacienti odpovídající na léčbu mají nízké hladiny TP. Podle literatury mívají pacienti s vyšší hladinou TP v nádoru častěji lepší prognózu. TP ve skutečnosti není exprimována jen tumorovými buňkami, ale i tumor infiltrujícími makrofágy TIF. Aktivita TP v TIF dokonce významně převažuje.

14.3.3 Dihydropyrimidindehydrogenáza

Dihydropyrimidindehydrogenáza (DPD) je limitujícím enzymem katabolické dráhy degradace pyrimidinů. Stejným způsobem jsou odbourávána i fluoropyrimidinová cytostatika. Hladiny DPD jsou podle literatury nižší v nádoru než v okolní tkáni, což může napomáhat selektivnímu účinku fluoropyrimidinů na nádory. Vysoké hladiny DPD v tumoru jsou spojovány s rezistencí na fluoropyrimidiny. Zdá se, že větší význam než TS má pro predikci rezistence kombinace stanovení hladin DPD a orotátfosforibosyltransferázy (OPRT). Vysoké hladiny DPD některých tumorů mohou být využity pro individualizovanou terapii pomocí S-1. Toto komplexní cytostatikum na bázi fluoropyrimidinů a biochemických modulátorů je prý velmi účinné právě u nádorů s vysokou hladinou DPD.

14.4 BÁDÁNÍ O NIČEM?

Podle dřívějších výsledků některých autorů jsou vysoké hladiny TS, TP, DPD mRNA v nádorech spojeny s rezistencí na 5-fluorouracil a je možné spočítat cut-off hodnoty, pod nimiž se drží hladiny těchto markerů u všech respondérů. Dnes můžeme s klidným svědomím prohlásit, že tyto výsledky byly spíše zbožným přáním autorů používajících nedokonalou semikvantitativní metodu kvantifikace transkriptů. Statistické výsledky mohly být zkresleny též etnickou nehomogenitou americké populace, neboť je známo, že čínští přistěhovalci a černoši mají velké zastoupení vícečetných repeticí promotorové oblasti TS genu, což může způsobit vyšší expresi proteinu a možná indukovatelnost vyšších hladin TS mRNA. Je také třeba rozlišovat mezi výsledky u nádorů pocházejících z různých druhů tkání – jinak mohou exprimovat TS nádory žaludku, jinak nádory plic a jinak kolorektální nádory. Dále je třeba rozlišovat mezi aktivitou enzymu, hladinou proteinu stanovenou pomocí protilátek a hladinou mRNA. Protože např. přítomnost proteinu v buňce nezaručuje jeho enzymatickou aktivitu, může mRNA být

překládána do funkčního proteinu s různou účinností. Proto statistické výsledky stanovení mRNA nemusejí být shodné s výsledky stanovení enzymatické aktivity nebo s výsledky stanovení metodou ELISA.

I když část pacientů vykazuje výsledky konzistentní s konceptem asociace vysokých hladin TS, TP, DPD mRNA s rezistencí na fluoropyrimidiny, u části pacientů se stává, že hladiny TS, TP, DPD mRNA jsou nízké a přesto je nádor rezistentní na fluoropyrimidiny. Naopak část pacientů má nádory s vysokými hladinami TS, TP nebo DPD mRNA a přesto mají dobrou odpověď na léčbu fluoropyrimidiny. To ovšem znamená, že můžeme s jistotou prohlásit, že tyto markery nejsou jedinými faktory, které rezistenci ovlivňují, a že vliv hladin uvedených markerů na rezistenci vůči fluoropyrimidinům se projeví jen někdy, pokud to dovolí ostatní, dosud mnohdy nepoznané další faktory. TS, TP, a DPD tedy mohou být predikčními a prognostickými faktory, pokud se použijí v kombinaci s dalšími markery. Projevuje se např. vliv polymorfismu methylentetrahydrofolátreduktázy (MTHFR) na methylační status nádorů, na hladiny folátů a tím i na citlivost vůči 5-fluorouracilu. Problematikou methylačního statusu se začínáme zabývat s využitím čipové technologie ve spolupráci se zahraničním pracovištěm.

14.5 VÍME, JAKÝ JE MECHANISMUS REZISTENCE VŮČI FLUOROPYRIMIDINŮM?

Podle původních zjednodušených představ vedly zvýšené hladiny TS, TP a DPD k neúčinné inhibici syntézy DNA fluoropyrimidiny a k následnému pokračování procesu množení nádorových buněk. Dnes se stále více ukazuje, že vlastně mechanismus působení fluoropyrimidinů na buňky příliš neznáme. Víme, že fluoropyrimidiny selektivně likvidují nádorové buňky tím, že indukují apoptózu, nevíme však přesně proč.

K rezistenci nebo citlivosti na fluoropyrimidiny přispívá folátový metabolismus. Hladiny TP jsou z velké části určovány přítomností tumor infiltrujících makrofágů a stromatu. Na rezistenci nebo citlivosti vůči fluoropyrimidinům se tedy mohou podílet i jiné než nádorové buňky. O roli stromatu a myofibroblastů bylo napsáno už hodně publikací. Tyto složky se mohou nespecificky podílet na citlivosti nebo rezistenci tím, že brání nebo naopak podporují růst nádoru. To také vysvětluje, proč je výzkum chemorezistence tak složitý a proč výsledky a profily genové exprese získané na buněčných liniích obsahujících jen jeden typ buněk nemusejí být konzistentní s obrazem exprese a s výsledky na nádorech *in vivo*.

Dalšími faktory ovlivňujícími stav chemorezistence jsou transportní systémy buňky. Počínaje obligátním P-glykoproteinem a sodíkovými/nukleosidovými kotransportéry

konče. S transportními systémy jsou často spojeny cytoskeletální a adhezní proteiny. Není proto divu, že právě exprese těchto proteinů (cytokeratinů) je ovlivněna mezi prvními při navozování rezistence na fluoropyrimidinová cytostatika.

Víme, že inhibice TS fluoropyrimidiny vede k deficitu deoxythymidintrifosfátu (dTTP) a následné smrti buňky v důsledku misinkorporace deoxyuridintrifosfátu (dUTP) do DNA, nevíme však příliš mnoho o dalších dějích po misinkorporaci dUTP, ani o tom, jak moc přispívá zabudování fluoropyrimidinů do RNA nebo DNA k indukci apoptózy, jaké kritické faktory se podílejí na indukci apoptózy a jak jejich hladiny popř. funkčnost mohou tento děj ovlivnit. Víme, že přibližně polovina kolorektálních nádorů má nefunkční protein p53. Vztah k rezistenci na 5-fluorouracil byl již mnohokrát zkoumán. Apoptóza však může být spuštěna nezávisle na stavu proteinu p53 a byl pozorován vliv exprese různých pro- a antiapoptotických genů na citlivost nebo rezistenci vůči fluoropyrimidinům. Podle našich dosud nepublikovaných výsledků je např. asi u 45 % pacientů s kolorektálními nádory indukována exprese apoptotického genu BBC3 po podání fluoropyrimidinů, v souladu s výsledky indukce BBC3 pomocí 5-FU u buněčné linie.

Na chemorezistenci mají pochopitelně vliv hladiny signálních proteinů – obligátním příkladem je vztah transkripčního faktoru NFκB k indukci apoptózy vyvolané fluoropyrimidiny.

Účinnost perorálních cytostatik ještě navíc závisí na stavu nukleosidových transportérů v tenkém střevě, kde se perorální fluoropyrimidiny vstřebávají.

14.6 KOMPLEXNÍ PROFILY GENOVÉ EXPRESE

Není cílem tohoto příspěvku uvést všechny geny, jejich RNA a proteinové produkty, které chemorezistenci na fluoropyrimidiny podle literatury ovlivňují. Z předchozí části je však celkem jasné, že chemorezistence je komplexní problém, zahrnující nutnost monitorování mnoha genů. Proto nepřekvapuje že, podle studií profilů genové exprese s využitím cDNA mikrosouborů, indukují cytostatika *in vivo* výrazné změny v expresi řádově stovek až tisíců genů. Potvrzují to i experimenty pouze se samotným 5-fluorouracilem na buněčných liniích odvozených od nádorů prsu nebo kolorekta. Podle těchto studií na buněčných liniích vyvolá 5-fluorouracil více než dvojnásobné změny hladin mRNA pro proteiny signální transdukce, buněčné adheze, cytoskeletu a membránových transportérů, v souladu s výsledky jiných typů analýz citovanými v předchozí části. Lze proto předpokládat, že rezistenci na určité cytostatikum nebude možné spolehlivě předpovědět pomocí několika málo markerů.

14.7 ZÁVĚR

Přestože hladiny mRNA pro TS, TP a DPD poskytují u části pacientů obraz konzistentní se zjednodušenými hypotetickými předpoklady, nutnost přejít k diagnostice na bázi komplexních profilů genové exprese se na základě dnešního stavu poznání zdá být nevyhnutelná. Dnes již existují desítky firem, které prodávají technologie vhodné pro rutinní současné sledování exprese stovek až tisíců transkriptů nebo desítek proteinů v jediné zkumavce. Tyto technologie jsou založeny na různých principech, počínaje klasickými soubory s luminiscenční nebo fluorescenční detekcí, spektrálně kódovanými mikročásticemi a e-tagy konče.

Bohužel u nás přežívá u mnoha lékařů a biologů představa, že analýza exprese více než deseti markerů je matematicky téměř neproveditelná a že cDNA a proteinové soubory, (event. jiné efektivnější technologie) jsou jen módní záležitostí. Pokud by tomu tak skutečně bylo, nejspíš by nevzniklo více než 100 publikací s aplikacemi cDNA mikrosouborů u kolorektálních nádorů (viz Medline). Velká část nových poznatků o chemorezistenci a invazivitě nádorů pochází právě z výsledků nabytých pomocí cDNA souborů. Otázka prestiže a módnosti už snad není aktuální, vzhledem k tomu, že cDNA soubory se používají již řadu let, se začátkem masového rozšíření někdy kolem roku 1999–2000. V některých zemích, převážně západním směrem od našich hranic, je struktura biologických a lékařských laboratoří poněkud jiná než u nás. V jedné laboratoři vedle sebe pracují fyzici, biologové, matematici, lékaři, biochemici a programátoři. Navzájem se obohacují o poznatky, boří zažitá dogmata vzniklá profesní specializací a celkem bezproblémově funguje interdisciplinární spolupráce. Největší překážkou rychlého rozšíření nových technologií v medicínských laboratořích v naší zemi je zřejmě právě struktura těchto laboratoří, kde pracují pouze pracovníci lékařského nebo biologického zaměření, často se známou nechutí k aplikacím různých fyzikálních metod, nechutí a mnohdy nedůvěrou k statistické a matematické analýze výsledků. Z toho plyne i nedostatečné a jednostranně zaměřené vybavení laboratoří většiny našich lékařských výzkumných institucí, postrádající často takové univerzální a velmi užitečné analytické prostředky, jako je kapilární elektroforéza, plynová a kapalinová chromatografie nebo povrchová plasmonová rezonance.

LITERATURA

1. Allegra CJ, Paik S, Colangelo LH et al.: Prognostic value of thymidylate synthase, Ki-67, and p53 in patients with Dukes' B and C colon cancer.: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study. Journal of Clinical Oncology, 2003;2:241–250.
2. Damaraju VL, Damaraju S, Young JD et al.: Nucleoside anticancer drugs.: the role of nucleoside transporters in resistance to cancer chemotherapy. Oncogene, 2003;47:7524–7536.

3. Horikoshi T, Danenberg KD, Gustavsson B et al.: Quantitation of thymidylate synthase, dihydrofolate reductase, and DT-diaphorase gene expression in human tumors using the polymerase chain reaction. Cancer Research, 1992;1:108–116.
4. Iqbal S, Lenz HJ.: Determinants of prognosis and response to therapy in colorectal cancer. Current Oncology Reports, 2001;2:102–108.
5. Kocakova I, Svoboda M, Klocova K et al.: Combined therapy of locally advanced rectal adenocarcinoma with capecitabine and concurrent radiotherapy. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 2004; 22, no. 14S, p. 3720.
6. Pinedo HM, Peters GF.: Fluorouracil.: biochemistry and pharmacology. Journal of Clinical Oncology, 1988;10:1653–1664.

82. Garajová, I., Svoboda, M., Slabý, O., Kocáková, I., Fabian, P., Kocák, I., Vyzula, R. Možnosti predikcie rezistencie k neoadjuvantnej konkomitantnej chemorádioterapii u pacientov s karcinómom konečníka. Klinická onkologie, 2008, roč. 21, č. 6, s. 330-337.

přehled

MOŽNOSTI PREDIKCIE REZISTENCIE K NEOADJUVATNEJ KONKOMITATNEJ CHEMORÁDIOTERAPII U PACIENTOV S KARCINÓMOM KONEČNÍKA

POSSIBILITIES OF RESISTANCE PREDICTION TO NEOADJUVANT CONCOMITANT CHEMORADIOTHERAPY IN THE TRAETMENT ALGORITHM OF PATIETS WITH RECTAL CARCINOMA

GARAJOVÁ I. [1,3], SVOBODA M. [1,3], SLABÝ O. [2,3], KOCÁKOVÁ I. [1],FABIAN P.[2], KOCÁK I. [1], VYZULA R. [1,3]

[1]MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, BRNO,
[2]MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, ODDĚLENÍ ONKOLOGICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ PATOLOGIE, BRNO,
[3]MASARYKOVA UNIVERZITA, LÉKAŘSKÁ FAKULTA, BRNO.

Súhrn
Východisko: Neoadjuvatná konkomitantná chemorádioterapia je štandartnou liečbou lokálne pokročilých nádorov konečníka. Jej cieľom je zredukovať objem nádoru, a tým viesť k radikálnemu, a pokiaľ možno aj k sfinkter–šetriacemu chirurgickému zákroku. Neoadjuvantná liečba je založená na súbežnej aplikácii fluoropyrimidínov (5-fluorouracil, kapecitabín) a rádioterapie (45 - 50,4 Gy). V porovnaní s adjuvantným prístupom má menšiu toxicitu a znižuje incidenciu lokálnych recidív. Aj napriek relatívne vysokej účinnosti neoadjuvantnej liečby existuje skupina pacientov, ktorým neprináša benefit a predstavuje pre nich riziko toxicity a oddialenia chirurgického výkonu. Na druhej strane, u približne 15% pacientov dochádza k patologickej kompletnej regresii tumoru po liečbe, čo je významným pozitívnym prognostickým ukazovateľom. **Cieľ:** Cieľom nášho prehľadového článku je sumarizovať význam neoadjuvatnej liečby u karcinómu konečníka a zamyslieť sa nad potencionálnymi klinicko-patologickými aj molekulárnymi prediktormi odpovede k neoadjuvatnej liečbe. V tejto súvislosti sú najčastejšie študované sérové nádorové márkery, počty postihnutých uzlín, onkogény, tumor-supresorové gény, mikrosatelitová nestabilita (MSI), márkery apoptózy, proliferácie, angiogenézy, nádorovej invazivity a metastázovania, a ďalej enzýmy, ktoré súvisia s metabolizmom fluoropyrimidínov. **Závery:** Napriek výskumu v tejto oblasti sa zatiaľ nepodarilo nájsť vhodný prediktívny faktor rezistencie k neoadjuvatnej liečbe založenej na aplikácii rádioterapie a fluoropyrimidínov. Výskum naráža na prekážky, ktoré predstavuje hlavne heterogenita nádoru a doterajší vedecký prístup zameraný iba na štúdium jednotlivých molekulárnych faktorov. V súčastnosti sa otvára možnosť charakterizovať nádory na molekulárnej úrovni, a to metódami genomického profilovania. Predpokladáme, že práve tento prístup povedie v budúcnosti k identifikácii spoľahlivých molekulárnych prediktorov odpovedi k neoadjuvatnej liečbe.

Kľúčové slová: neoadjuvantná terapia, karcinóm rekta, prognóza, biomarker, fluoropyrimidíny, rádioterapia.

Summary
Backgrouds: Neoadjuvant concomitant chemoradiotherapy has become a standard treatment of locally advanced rectal adenocarcinomas (LARA). It leads to shrinkage of the tumor mass and subsequently to an increase in complete resections (R0 resections), increasing a feasibility of sphincter-sparing intervention avoiding colostomy. It is based on concurrent application of fluoropyrimidines (5-fluorouracil, capecitabine) and radiotherapy (45 – 50,4 Gy). It shows less acute toxicity and improves local control rate in comparison to adjuvant treatment. Unfortunately, neoadjuvant chemoradiotherapy is not beneficial for all patients. The treatment response ranges from a complete pathological remission (pCR, ypT0ypN0) to a resistance. It is reported that cca 15 percent of patients with advanced rectal cancer show pCR which is indicative of improved long-term prognosis. **Design:** The following is a review of the significance of neoadjuvant concomitant chemoradiotherapy in the treatment algorithm of patients with LARA and summary of potentional clinical-pathological and molecular markers of response prediction to neoadjuvant therapy. The most important clinical studies concern serum tumor markers levels, clinical lymph node classification. The components of the carcinogenic pathways are explored, including oncogenes, tumor supressor genes, microsatellite instability (MSI) and potentional markers involved in apoptosis, angiogionesis, proliferation as well as metastasis and invasion, are reviewed. Finally, the role of specific enzymes associated with the metabolism of fluoropyrimidines are examined. **Conclusions:** No one marker has been consistently identified as clinically applicable. Studies designed to determine the potentional markers are hampered by various techniques as well as tumor heterogenity and recent scientific approach –studying individual molecular markers. Gene expression profiling analysis of multiple genes from the same tumor is becoming reality. We suppose that this assessment will lead in future in finding combination of markers for predicting prognosis and response to therapy in rectal cancer.

Key words: neoadjuvant therapy, rectal adenocarcinomas, prognosis, biomarker, fluoropyrimidines, radiotherapy.

1. Úvod

Kolorektálne karcinómy (CRC) patria v Českej republike medzi najpočetnejšie nádorové ochorenia. Posledné publikované data za rok 2005 udávajú ich ročnú incidenciu približne 78 prípadov a mortalitu 43 prípadov na 100.000 obyvateľov (1). To radí Českú republiku na prvé miesto v Európe a jedno z popredných miest svetového rebríčka. Incidencia samotného karcinómu rekta bola v uvedenom období približne 22 prípadov a mortalita 12 prípadov na 100.000 obyvateľov. Od roku 2002, v platnosti 6. vydania TNM klasifikácie (2), je výskyt jednotlivých klinických štádií približne rovnaký, a to 20%, pričom u zvyšných 20% pacientov zostáva klinické štádium neurčené (1), to znamená, že skupina lokálne pokročilých karcinómov rekta, klinické štádium II. (cT3-4,N0,M0) a III. (cT1-4,N+,M0) predstavuje približne 40% novo diagnostikovaných pacientov. Zatiaľ čo v prípade I. klinického štádia je indikovaná kuratívna chirurgická liečba, u lokálne pokročilých nádorov sa uplatňuje komplexný onkologický prístup, ktorý zohľadňuje štádium tumoru, jeho lokalizáciu a postihnutie regionálnych lymfatických uzlín. V našom prehľadovom článku sa zamýšľame nad výhodami a nevýhodami neoadjuvatnej konkomitatnej chemorádioterapie v liečbe lokálne pokročilých karcinómov koonečníka. Zameriame sa na faktory ovplyvňujúce prognózu pacientov, vrátane faktorov predikcie odpovede k uvedenej liečbe.

2. Prečo neoadjuvantná liečba?

Chirurgické riešenie je základnou kuratívnou modalitou v liečbe lokálne pokročilého karcinómu rekta. Pokiaľ je to možné, uprednostňuje sa resekcia so zachovaním sfinkteru (nízka predná resekcia – LAR). U nádorov distálnej tretiny rekta, kde nie je technicky sfinkter zachovávajúca operácia možná, sa realizuje abdominoperineálna resekcia (APR). Lokálna excízia je možná len u nádorov menších než 3cm v priemere, ktoré neprerastajú do svaloviny rekta a nezasahujú viac než jednu tretinu obvodu rekta (3).

Už v roku 1969, Moertel et al. (4) dokázali, že kombinácia pooperačnej (adjuvatnej) rádioterapie s 5-fluorouracilom (5-FU) signifikantne zvyšuje prežívanie pacientov s lokálne pokročilými nádormi konečníka, znižuje vznik lokálnych recidív a vzdialených metastáz v porovnaní so samotnou rádioterapiou (5). V roku 1989 sa adjuvantná chemorádioterapia stáva štandartnou liečbou tohto typu ochorenia v Spojených Štátoch (6). V rovnakom čase sa v Európe využíva predovšetkým neoadjuvatná (predoperačná) rádioterapia, ktorá taktiež preukázala priaznivý vplyv na zníženie vzniku lokálnych recidív (7) a neskôr i na zlepšenie celkového prežívania pacientov (8). Používali sa dve rádioterapeutické schémata: 1.: „švédske schéma“ (25 Gy v 5 frakciách v trvaní 1 týždňa, ihneď nasledované operačným riešením) alebo 2: „konvenčné schéma“ (40-50 Gy aplikovaných v 20-25 frakciách v trvaní 4-5 týždňov, operačné riešenie nasledovalo za 3-4 týždne). Od roku 1990 začal prebiehať klinický výskum kombinovanej neoadjuvatnej chemorádioterapie. V roku 1993, EORTC (The European Organisation for Reseach and Treatment of Cancer) navrhla 4-ramennú štúdiu (EORTC 22921), kde sa porovnávala účinnosť predoperačnej chemorádioterapie (5-FU, 45 Gy) versus samotnej rádioterapie (45 Gy) a význam adjuvantnej chemoterapie k parametru celkového prežívania (9). Množstvo lokoregionálnych recidív u pacientov liečených kombinovanou neoadjuvatnou terapiou bolo nižšie (9% versus 17%) (10). Rovnako dizajnovaná retrospektívna francúzska štúdia FFCD 9203 (predoperačná rádioterapia versus predoperačná chemorádioterapia s 5-FU, celková dávka rádioterapie v oboch ramenách bola 45 Gy) došla taktiež k záveru, že kombinovaná liečba vedie k nižšiemu počtu lokoregionálnych recidív (8% versus 16.5%) (11). Neoadjuvantná konkomitantná chemorádioterapia sa stala štandartnou liečbou lokálne pokročilých nádorov konečníka. Jedná sa o klinické štádium II. a III. Jej cieľom je zredukovať objem primárneho nádoru a intrapelvických metastáz a tým viesť k radikálnemu (R0) chirurgickému zákroku a prípadne i zvýšiť pravdepodobnosť sfinkter-šetriaceho výkonu bez nutnosti vytvorenia stómie, zvýšiť kvalitu života pacientov (12). Pri neoadjuvatnej rádioterapii je menšia pravdepodobnosť radiačného poškodenia tenkého čreva (13), ktoré nie je fixované v malej panve a väčšia pravdepodobnosť odpovedi oxygenovaných buniek na rádioterapiu. Tento typ liečby má nižší výskyt akútnej toxicity a menej lokoregionálnych recidív (14) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení primárne operačne s následnou adjuvatnou chemorádioterapiou alebo len samotným operačným výkonom (15).

Neoadjuvatná liečba je najčastejšie založená na konkomitantnej aplikácii rádioterapie a chemoterapie na bázi fluoropyrimidínov. V súčastnosti sa používa jednak 5-fluorouracil (5-FU) v dávke 225mg/m^2, podávaný intravenózne alebo perorálne podávaný kapecitabín. Vo svete existujú režimy modifikované pridaním leukovorínu alebo bolusovou aplikáciou intravenóznych látok, ojedinele i s využitím iných cytostatík (napr. tegafur). Kapecitabín je prekurzor 5-FU, ktorý je metabolizovaný na aktívny 5-FU v hepare a v nádorových bunkách enzýmom thymidinfosforylázou (TP) a cytidindeaminázou. Keďže hladiny TP a cytidindeaminázy sú veľmi často v nádorovom tkanive zvýšené oproti priľahlému nenádorovému tkanie, dochádza k selektívnej aktivácii na cytotoxické metabolity práve v nádorovom tkanive. Kapecitabín tak napodobňuje protrahovanú infúziu 5-FU (16). K zvýšeniu hladiny TP dochádza i v priebehu rádioterapie. Kapecitabín je aplikovaný deň 1.-38. dvakrát denne v dávke 825mg/m^2, pričom prvá dávka je dve hodiny pred ožarovaním, druhá dávka za 12 hodín. Štandartnou frakcionáciou 5 x 1.8 Gy za týždeň je aplikovaná dávka 45 Gy na oblasť malej panvy, potom zmenšeným poľom na oblasť tumoru 5.4 Gy. Ďalšia štúdia poukazuje na dôležitosť spôsobu aplikácie fluoropyrimidínov, 5-FU podávaný formou kontinuálnej intravenóznej infúzie alebo perorálne podaný kapecitabín vykazujú menší výskyt akútnej toxicity a vyššiu efektivitu v porovnaní s bolusovým podaním 5-FU (17). Neoadjuvatná chemorádioterapia nie je úspešná u všetkých pacientov. Odpoveď varíruje od kompletnej patologickej remisie (pCR, ypT0ypN0) až po úplnú rezistenciu k liečbe. Kompletná patologická remisia sa všeobecne vyskytuje v 10-20% prípadov (18,19), v skupine primárne resekabilných tumorov bola ojedinele zaznamenaná pCR až

u 29% pacientů (3). Pacienti s pCR majú lepšiu dlhodobú prognózu (19,20). Bohužial, pacientov so žiadnou alebo minimálnou odpoveďou tumoru na neoadjuvatnú chemorádioterapiu dosiaľ nie je možné identifikovať pred začatím liečby. Na základe našich vlastných výsledkov sa jedná približne o 12% pacientov. Skúšalo sa mnoho potencionálnych prediktorov liečebnej odpovede, žiaden z nich sa však v klinickej praxi dosial nepoužíva. Keďže rektum priamo nalieha na panvové orgány a štruktúry, chýba tu seróza, často je technicky náročné dosiahnuť dostatočných resekčných okrajov, z toho vyplýva vysoké riziko lokoregionálnej recidívy. Na rozdiel od hľadiska pCR, je prevedenie sfinkter šetriaceho výkonu ovplyvnené i skúsenosťami operačného týmu. 5-ročné prežitie pacientov po absolvovaní neoadjuvatnej chemorádioterapii je 68-91%, lokálne recidívy sa vyskytnú u 4-14% pacientov (13). U 20% pacientov nie je ale podstúpenie neoadjuvatnej liečby možné vzhľadom k tomu, že iniciálna operácia je výkon akútny, najčastejším dôvodom je obštrukcia, menej často krvácanie a perforácia (3). Nevýhodou je možnosť výskytu inkotinencie stolice, časté urgentné stolice, krvácanie konečníka (21). Bolo popísané zhoršenie funkcie čreva a sexuálna dysfunkcia (22,23). Tieto negatívne vedľajšie účinky neoadjuvatnej liečby zdôrazňujú potrebu nájdenia prediktívneho faktora, ktorý by umožnil predikovať rezistenciu k neoadjuvatnej liečbe, a tým predísť eventuálnej toxicite bez liečebného benefitu.

Po ukončenej neoadjuvatnej liečbe nasleduje restaging ochorenia (CT brucha a panvy, transrektálna ultrasonografia - TRUS, nádorové márkery CEA a CA 19-9). V súvislosti so stagingovým a restagingovým sa v poslednej dobe skúma význam magnetickej rezonancie panvy, ktorá dokáže zhodnotiť inváziu tumoru a postihnutie regionálnych uzlín podobne ako TRUS. Operačné riešenie sa plánuje za 4-6 týždňov. Pooperačná (adjuvatná) chemoterapia sa indikuje u pacientov s lokálne pokročilým rektálnym karcinómom klinického štádia II. a III., pri patologickom stagingu ypT3, ypT4 a vždy v prípade pozitívnych lymfatických uzlín (24).

3. Klinicko-patologické prediktívne faktory

Medzi základné klinicko-patologické prediktívne faktory celkového prežitia a lokálnej recidívy nádoru konečníka patrí klinické štádium v čase diagnózy (transmurálna invázia stenou konečníka -„štádium T", prítomnosť či absencia regionálneho uzlinového postihnutia –„štádium N"), radikalita resekčného výkonu (dosiahnutie R0 resekcie), predoperačná hladina CEA, biologické vlastnosti nádoru (stupeň diferenciácie, angioinvázia, lymfangioinvázia, mucinózna zložka) (15). Podľa inej štúdie absencia lymfangioinvázie, perineurálnej invázie, absencia uzlinového postihnutia, a viac než 95% početná regresia nádorových buniek v nádore pri histologickom vyšetrení sa v multivariančnej analýze prejavili ako nezávislé prediktory lepšieho prežívania pacientov s lokálne pokročilým karcinómom konečníka po neoadjuvatnej liečbe (25). Štatistická analýza 562 pacientov s lokálne pokročilým karcinómom rekta, ktorej cieľom bolo identifikovať prediktívne faktory pCR a downstagingu po neoadjuvatnej liečbe, sledovala závislosť rozličných klinických parametrov: vek, pohlavie, TNM klasifikácia, veľkosť tumoru, vzdialenosť od anokutánnej línie, rozsah cirkulárneho postihnutia konečníka, histologický grading, prítomnosť mucinózneho adenokarcinómu, hladiny CEA pred začatím liečby, celková dávka rádioterapie, typ chemoterapie. Celkovo sa pCR vyskytla u 19% pacientov a ako štatisticky signifikantnými nepriaznivými prediktormi boli parametre: hladina CEA pred liečbou > 2,5 ng/ml (p = 0.015), a rozsah cirkulárneho postihnutia > 60% (p = 0,033). Downstaging bol pozorovaný u 57% pacientov. Autori článku ho definovali ako zníženie v T klasifikácii, pričom porovnávali klinické „T štádium" k patologickému „ypT štádiu" (26). Nepriaznivými, štatisticky signifikantnými boli parametre: hladina CEA pred liečbou > 2,5 ng/ml (p = 0.006), a rozsah cirkulárneho postihnutia > 60% (p = 0,001) a vzdialenosť od anokutánnej línie > 5cm (p = 0.035). Zvýšenie hladiny nádorového marku CEA > 5ng/ml (p = 0.041) bola i v inej štúdii spojená s horšou odpoveďou na neoadjuvatnú chemorádioterapiu (27). V inej klinickej štúdii bolo analyzovaných 351 pacientov. Downstaging vlastného nádoru (definovaný ako dosiahnutie minimálne ypT2) bol zaznamenaný u 167 pacientov (47.6%) a významná regresia nádorových buniek v tumore (bez/minimum reziduálnych nádorových buniek vo fibrotickom tkanive) u 103 pacientov (29.3%), pričom pCR sa vyskytla u 51 pacientov (14.5%). Multivariančnou analýzou boli stanovené prediktory downstagingu (hladina hemoglobínu pred liečbou, p = 0,045, cN0 klasifikácia, p < 0,001, hladina nádorového márkeru CEA pred liečbou, p < 0,001), prediktory signifikantnej regresie nádorových buniek (cN0, p = 0,044, hladina CEA pred liečbou, p < 0,001), prediktory pCR (hladina CEA pred liečbou, p = 0.004) (28). Ďalšia, anglická štúdia, hľadala súvislosť medzi elevaciou CRP (C-reaktívny proteín) a hypoalbuminémiou vo vzťahu k celkovému prežitiu po resekcii karcinómu hrubého čreva a konečníka. Autori potvrdili, že pacienti, u ktorých je elevovaná hladina CRP (> 10 mg/l) a prítomná hypoalbuminémia (< 35 g/l) pred operačným riešením, mali horšie celkové prežitie (29). Sľubným prediktívnym a prognostickým ukazateľom sa javí stanovenie hodnoty SUV (standardized uptake value) 18F-fluorodeoxyglukózy pri vyšetrení pacientov pomocou PET (pozitrónová emisná tomografia). Bola dokázaná závislosť medzi regresiou počtu nádorových buniek v tumore po neoadjuvantnej liečbe a zmenami hodnoty SUV 18FDG-PET vyšetřenia realizovaného pred začatím liečby, v jej priebehu (12. deň) a pred operáciou tumoru. Respondéry dosahovali skorý pokles SUV FDG-PET o ≥ 52% (30).

4. Molekulárne prediktívne faktory

4.1. Prediktívne faktory súvisiace s metabolizmom 5-fluorouracilu

Hladiny enzýmov, ktoré súvisia s metabolizmom 5-FU, ako napríklad TS (thymidylátsyntáza), TP (thymidylátfosforyláza) a DPD (dihydropyrimidíndehydrogenáza), môžu mať význam pri predikcii rezistencie na fluoropyrimidíny. Výsledky sú však rozporuplné, závislosť medzi vysokými

hladinami mRNA pre TS, TP, DPD a rezisteciou na fluoropyrimidíny bola potvrdená len niektorými autorskými týmami. Všeobecne sa autori zhodujú, že TS, TP a DPD môžu byť predikčnými a prognostickými faktormi, ak sa použijú v kombinácii s ďalšími márkermi (16).

4.2. Onkogény

4.2.1. Ras

Mutácie génov rodiny Ras (K-Ras, H-Ras, N-Ras) patria medzi najčastejšie mutácie onkogénov v ľudských nádoroch (31). Ras gény kódujú proteíny o veľkosti 21-kDa (proteíny p21), ktoré sú lokalizované na vnútornej strane plazmatickej membrány. Tieto proteíny slúžia ako signálne molekuly, zapájajú sa do procesov bunkovej proliferácie a bunkového cyklu. Vznik mutácie Ras sa pokladá za skorú udalosť vzniku kolorektálního karcinómu (CRC) (32). V súvislosti s hľadáním prognostických a prediktívnych faktorov je veľká pozornosť venovaná aktivačným mutáciám K-ras génu. V rámci RASCAL štúdie (The K-Ras in colorectal cancer collaborative group) bola vyšetrovaná mutácia K-ras v kodóne 12 u 3439 pacientov s CRC. Výsledkom bolo konštatovanie, že táto mutácia má nepriaznivý vplyv na celkové prežívanie pacientov a času do progresie choroby (33). Bell et al. potvrdili význam súčasnej mutácie Ras kodónu 12 a overexpresie p53 na zníženie celkového prežívania pacientov s CRC (34). Markowitz et al. dokázali, že neexistuje závislosť medzi mutáciou K-ras a citlivosťou k chemoterapii na bázi 5-FU (35). V súčasnosti stúpa význam stanovenia mutácií K-ras hlavne s použitím cielenej biologickej liečby u CRC, cetuximabu (monoklonálna protilátka proti EGF-receptoru). Prítomnosť mutácie je negatívnym prediktívnym faktorom odpovedi na uvedenú terapiu.

4.2.2. C-erbB-2 (Her-2/neu)

Protoonkogén Her-2/neu kóduje membránový receptor Her-2, ktorý má tyrozínkinázovú aktivitu a hrá významnú úlohu u viacerých nádorových ochoreniach (napr. karcinóm prsu). Stanovenie expresie Her-2 proteínu analyzovali Kovacevic et al., ktorí dokázali, že Her-2 nie je prognostickým márkerom, teda nemá vplyv ani na výskyt metastáz ani na celkové prežitie u pacientov s nádormi konečníka (36).

4.2.3. C-myc a Cyklín D1

Protoonkogén c-myc se uplatňuje pri riadení bunkovej proliferácie a apoptózy. Jeho transkripcia, podobne ako v prípade regulátora bunkového cyklu, cyklínu D1, je závislá na aktivite Wnt signálnej dráhy (37). Práce autorov Smith et al. dokázali, že nízka expresia c-myc je spojená so zlepšeným celkovým prežívaním a dlhším časom do relapsu tumoru u pacientov s CRC liečených chemoterapiou na báze 5-FU (38). Polymorfizmus G870A v géne pre cyklín D1 je spojený so signifikantne lepšou odpoveďou k neoadjuvatnej rádioterapii a menším výskytom lokálnych recidív (39).

4.2.4. Epidermal growth factor receptor (EGFR)

Expresia EGFR proteínu a polymorfizmus v promótorovej oblasti EGFR génu Sp1-216G/T nezávisle predikovali zvýšenú rezistenciu k neoadjuvatnej rádioterapii v štúdii, ktorá mala 77 pacientov (40).

4.2.5. Trasforming growth factor beta (TGF-ß)

TGF-ß je inhibítorom bunkového rastu. Pri vzniku CRC mení ale svoju pôvodnú funkciu, v podmienkach nádorovej transformácie stimuluje rast nádoru, invazivitu a metastázovanie. Jeho zvýšená expresia je spojená s horším celkovým prežívaním u pacientov s CRC (41). Molekula STRAP (serine threonine receptor-associated protein) inhibuje in vitro TGF-ß signálnu dráhu. Z tohto predpokladu vychádzali Buess et al., ktorí u pacientov s CRC analyzovali amplifikáciu STRAP génu vo vzťahu k prognóze po adjuvatnej chemoterapii na báze 5-FU (42). Autori potvrdili pozitívny prediktívny význam amplifikácie génu STRAP.

4.2.6. Bcl-2

Bcl-2 proteín, produkt onkogénu bcl-2, je významný regulátor apoptózy, o jeho význame pojednáva samostatná kapitola 4.5.

4.3. Tumor supresorové gén

4.3.1. p53

p53 je najčastejšie mutovaným génom solídnych ľudských nádorov. Gén p53 sa nachádza na krátkom ramienku chromozómu 17, jeho proteínový produkt udržuje genetickú stabilitu tým, že indukuje zástavu bunkového cyklu a apoptózu po poškodení DNA (43). Inaktívna forma p53 vedie ku genetickej instabilite tým, že bunky s poškodenou DNA prežívajú. Podľa literatúry nádorová expresia p53 nesúvisí s celkovým prežívaním u pacientov s CRC (31). Na strane druhej overexpresia p53 je márkerom horšej odpovedi na terapiu s 5-FU (44) a v prípade karcinómu rekta i k neoadjuvatnej liečbe (45). Dôležitými regulátormi p53 sú proteíny MDM2 a MDM4. Ani v prípade proteínu MDM2 nebol doposiaľ dokázaný prediktívny význam k neoadjuvatnej liečbe (46), proteín MDM4 je v súčasnosti predmetom prebiehajúcich analýz, vrátane výskumu na našom pracovisku.

4.3.2. p27

p27 je tumor supresorový gén, ktorého proteín inhibuje bunkový cyklus. Podľa Lin et al, expresia p27 sa zväčšuje počas neoadjuvatnej terapie u pacientov s lokálne pokročilým nádorom konečníka a pacienti s nádorom p53 - a p27 + dosahovali lepšiu odpoveď po neoadjuvatnej liečbe (47).

4.4. Mikrosatelitová instabilita (MSI)

Početné alterácie mikrosatelitov krátkych repetitívnych sekvencií DNA v celom genóme sú spôsobené replikačnými chybami DNA polymerázy, ktoré vznikajú v priebehu vývoja tumoru a neboli adekvátne opravené. Za vznik replikačných chýb sú zodpovedné defekty génov riadiacich reparáciu chybného párovania MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 a PMS2. Mutácie týchto génov zvyšujú pravdepodobnosť mutácií iných génov, napr. tumor supresorových, a tým aj pravdepodobnosť vzniku nádoru. O takomto nádore hovoríme ako o nádore s mikrosatelitnou nestabilitou (MSI+), jeho fenotyp niekedy býva označovaný ako

„replication error positive“ (RER pozitivní). MSI bola zistená u približne 15% sporadických CRC (31). Sú to nádory väčšinou proximálnej časti hrubého čreva, často majú mucinóznu zložku, grade 3, väčšinou nie sú spojené s mutáciami onkogénu RAS a nádorového supresoru p53, častejšie sú mutácie receptoru TßR-II (31). Prítomnosť MSI je prediktorom lepšej prognózy u pacientov s CRC (48). V súvislosti s neoadjuvatnou liečbou a MSI boli študované gény MSH2 a MLH1. Pacienti, ktorých nádory mali mutáciu génu MLH1, vykazovali viac patologických kompletných remisií (24.3% versus 9.4%, p=0.055) (49).

4.5. Regulátory apoptózy a bunkovej proliferácie
Bcl-2 je antiapoptotický proteín, ktorý je súčasťou proteínovej rodiny Bcl-2. Význam Bcl-2 proteínu u CRC bol predmetom viacerých štúdií a jeho zvýšená expresia bola dokázána hlavne u nádorov distálnej časti hrubého čreva a v rekte (50). Bola zaznamenná elevácia Bcl-2 počas neoadjuvatnej terapie (47). Barettonova štúdia dokázala lepšiu prognózu u pacientov s nádormi Bcl-2 + a p53 - (51). Naopak Schneider et al. na súbore 436 pacientov s CRC v klinickom štádiu I-IV neprekázali závislosť medzi expresiou Bcl-2 a prognózou či odpoveďou na chemoterapiu na báze 5-FU (52). V súvislostí s reguláciou apoptózy bola skúmaná i prediktívna úloha proteínu survivin (proteín patriaci do skupiny inhibítorov apoptózy). Jeho nízka expresia súvisela so zvýšenou dobou do progresie u metastatického CRC (53). Tannapfel et al. sa venoval významu proapoptotického proteínu Bax, člena Bcl-2 rodiny. U pacientov s lokálne pokročilými nádormi konečníka pozoroval po neoadjuvatnej liečbe zvýšenú expresiu Bax proteínu a apoptózy, a to hlavne v nádoroch p53 - (54). Z ďalších študovaných proteínov, ktoré sa zúčastňujú procesu apoptózy, bol dokázaný prediktívny význam u proteínu Ku70 a kaspázy 3. Protein Ku70 sa podieľa sa na opravách DNA. Podľa japonskej štúdie expresia p53 a Ku70 predikovala citlivosť k neoadjuvatnej rádioterapii u 111 pacientov s lokálne pokročilým nádorom konečníka (55). Kaspáza 3 je kľúčový efektor apoptózy a jej znížená aktivita je prediktorom lokálnej recidivy u karcinómu konečníka (56). Autori usudzujú, že aktivita kaspázy 3 by mohla byť v budúcnosti použitá ako vhodný parameter racionálnej indikácie neoadjuvatnej radioterapie (56).
Proliferačná aktivita bunky sa môže stanoviť prostredníctvom imunohistochemického vyšetrenia expresie proteínu Ki-67, MIB-1 a PCNA (proliferating cell nuclear antigen, který sa podieľa na syntéze a opravách DNA). Podľa talianskej štúdie je súčastná vysoká expresia p21 (inhibítor cyklín dependentných kináz) a MIB-1 po ukončenej neoadjuvatnej chemorádioterapie prediktorom horšej prognózy ochorenia (49).

4.6. Regulátory angiogenézy
VEGF (vascular entothelial growth factor) je základným proangiogénnym rastovým faktorom. HIF-1α (hypoxia-inducible factor 1 alpha) je transkripčný faktor hrajúci úlohu pri bunkovej a systémovej homeostáze pri hypoxii. HIF-1α ovplyvňuje angiogenézu prostredníctvom aktivácie VEGF. Vysoká expresia HIF-1α a upregulácia VEGF predikovali v štúdii s 92 pacientmi s lokálne pokročilým karcinómom konečníka kratšiu dobu do relapsu choroby a horšie celkové prežitie (57). Cyklooxygenáza-2 (COX-2) je dôležitý enzým metabolizmu kyseliny arachidonovej. COX-2 zohráva dôležitú úlohu v procese nádorovej progresie (indukcia, angiogenéza, invázia a metastázovanie nádorových buniek, inhibuje protinádorovú imunitu). Podľa niektorých epidemiologických štúdií preventívne užívanie nesteroidných antiflogistík a inhibítorov COX-2 znižuje incidenciu a mortalitu u CRC. Zvýšená expresia COX-2 bola tiež spojená s horšou odpoveďou k neoadjuvatnej chemorádioterapii (58).

4.7 Regulátory invazivity a metastázovania nádoru
4.7.1. Metaloproteinázy a ich inhibítory
Je to skupina enzýmov, ktorých hlavnou úlohou je degradácia extracelulárnej matrix, čo má význam v invazivite nádoru a metastazovaní. Metaloproteináza-2 (MMP-2) je negatívnym prognostickým faktorom u nádorov hrubého čreva a tkanivové inhibítory metaloproteináz 3 a 4 (TIMP-3 a TIMP-4) pozitívnym prognostickým faktorom u nádorov konečníka (59).

4.7.2. Urokinase-type plasminogen activator (uPA)
Proteín uPA je proteáza, ktorá premieňa plazminogén na plazmín. Jeho zvýšená expresia bola asociovaná s horšou prognózou u CRC v štádiu II (60). Naopak, expresia plasminogen activator inhibítoru 2 (PAI-2) je asociovaná s lepšou prognózou pacientov s CRC (61).

4.7.3. CD44
CD44 je membránový proteín, ktorý zohráva významnú úlohu v procesoch bunkových adhézií. Podľa záverov štúdie Peng et al. vyplýva, že je nezávislým negatívnym prognostickým faktorom u pacientov s nádormi konečníka po radikálnej operácii (62).

4.7.4. E-kadherín
E-kadherín patrí do rodiny adhezívnych molekúl, ktoré sprostredkúvajú hlavne medzibunkové kontakty. Intracelulárna časť transmembránového proteínu interaguje s proteínmi cytoplazmy, hlavne s ß-katenínom, ktorého zvýšená expresia je spojená s horším prežívaním pacientov s CRC (63).

4.8. Iné
Ďalšími skúmanými prediktormi neoadjuvatnej liečby sú tzv. „Heat Shock Proteiny“ (HSP). Sú zvýšene exprimované pri pôsobení stresových podnetov na bunky, podieľajú sa na ochrane buniek pred poškodením a napomáhajú obnove bunkových funkcií. HSP70 bránia agregácii stresom poškodených proteínov a napomáhajú opätovnému získaniu ich funkčnej konformácie (64). Ďalším skúmaným prediktorom je protymozín-α (65), osteopontín a IL-6 (66). Zaujímavé sú i práce, ktoré hľadajú súvislosť medzi cirkulujúcimi nádorovými bunkami (CNB) a relapsom ochorenia po kuratívnej resekcii (67).
V súčastnosti sa študuje možnosť identifikácie pacientov s nádormi konečníka, ktorí sú rezistentní alebo vnímaví k neoadjuvatnej konkomitatnej chemorádioterapii, na

základe stanovenia genomického profilu nádorových buniek pomocou technológie DNA čípov (68,69). DNA čípy umožňujú v krátkom čase paralelne monitorovať expresiu tisícok génov, prípadne i celý ľudský genóm na úrovni RNA (transkriptóm) (70). Dosiaľ realizované štúdie založené na čípovej technológii dokázali veľmi dobré analytické vlastnosti, ale bohužiaľ s minimálnym prienikom medzi jednotlivými génovými sadami, a preto ich výsledky nemožno považovať za konkluzívne (súhrn najdôležitejších štúdií je v tabuľke číslo 1). Na trhu je pestrá škála DNA čípov. Vedľa celogenómových mikročípov sú k dispozícii i biočípy, ktoré umožňujú detegovať expresné hladiny iba vybraných génov (napr. Gény, ktoré sa zúčastňujú regulácie bunkového cyklu, apoptózy, diferenciále, bunkovej signalizácie atď).

5. Záver

Aj keď doposiaľ realizované štúdie potvrdili význam niektorých klinicko-patologických a molekulárnych faktorov v predikcii prognózy a odpovede k neoadjuvatnej liečbe pacientov s lokálne pokročilým karcinómom konečníka, neboli splnené očakávania vložené hlavne do štúdia molekulárnych prediktorov. Výskum v tejto oblasti naráža na prekážky, ktoré predstavuje hlavne heterogenita nádoru a doterajší vedecký prístup zameraný iba na štúdium jednotlivých molekulárnych faktorov. V súčastnosti sa otvára možnosť charakterizovať nádory na molekulárnej úrovni, a to metódami genomického profilovania. Predpokladáme, že práve tento prístup povedie v budúcnosti k identifikácii spoľahlivých molekulárnych prediktorov odpovedi k neoadjuvantnej liečbe a umožní tak individualizáciu managementu lokálne pokročilého karcinómu rekta. Dôležité je vopred vytipovať skupinu pacientov, u ktorej bude možné predísť zbytočnému oddialeniu chirurgického výkonu a eventuálnej toxicity neoadjuvatnej liečby. Nové molekulárne márkery by mohli ďalej byť využité vo vývoji cielenej liečby.

Poďakovanie

Práca bola podporená grantom IGA MZ ČR NR/9076 – 4

Literatúra

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2008-6-11]. Dostupný z WWW: http://www.svod.cz. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
2. Sobin L, Wittekind Ch. TNM classification of malignit tumours. 6th edition. IUCC, Geneva, 2002.
3. Kocáková I, Růžičková J, Kocák I, et al. Postavení konkomitatní chemorádioterapie v léčebném algoritmu u rektálního karcinomu. Cas Lek Ces 2003; 142 (suppl 10):32-35.
4. Moertel C, Childs D, Reitemeier R, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radation therapy of locally unresecable gastrointestinal cancer. Lancet 1969; 2:865-867.
5. Krook J, Moertel C, Gunderson L, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 1991; 324:709-715.
6. National Institutes of Health: NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 1990; 264:1444-1450.
7. Bosset J, Mantion G, Lorchel F, et al. Adjuvant and neoadjuvant radiation therapy for rectal cancer. Semin Oncol 2000; 27:60-65.
8. Swedish Rectal Cancer Trial Group: Improved survival with preoperative radiotherapy in resecable rectal cancer. N Engl J Med 1997; 336:980-987.
9. Bosset J, 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(24):5620-5627.
10. Bosset J, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Eng J Med 2006; 355:1114-23.
11. Gerard J, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil with leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol 2006; 24:4620-5.
12. Rimkus C, Friederichs J, Boulesteix A, et al. Microarray-based prediction of tumor response to neoadjuvant radiochemotherapy of patients with locally advanced rectal carcinoma. Clin Gastroenterol and Hepatol 2008; 6:53-61.
13. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351:1731-40.
14. Ghandimi M, Grade M, Difilippantonio M, et al. Effectivness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. J Clin Oncol 2005; 23:1826-1838.
15. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resecable rectal cancer. N Eng J Med 2001; 345:638-646.
16. Svoboda M, Kocáková I, et al. Exprese genů pyrimidinového metabolizmu u kolorektálních nádorů. In: Vyzula R, Žaloudík J. Rakovina tlustého střeva a konečníku, Praha, MAXDORF; 2007. s. 135-141.
17. Yerushalmi R, Idelevich, E, Dror, Y, et al. Preoperative chemoradiation in rectal cancer: retrospective comparison between capecitabine and continous infusion of 5-fluorouracil. J Clin Oncol 2006; 93:529-33.
18. Ortholan C, Francois E, Thomas O, et al. Role of radiotherapy with surgery for T3 and resecable T4 rectal cancer: evidence from randomized trials. Dis Colon Rectum 2006; 49:302-10.
19. Kim D, Kim D, Kim T, et al. Is T classification still correlated with lymph node status after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? Cancer 2006; 106:1694-700.
20. Theodoropoulos G, Wise W, Padmanabhan A, et al. T-level downstaging and complete pathological response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. Dis Colon Rectum 2002; 45:895-903.
21. Peeters K, van de Velde C, Leer J, et al. Late side effects on short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients - a Dutch colorectal group study. J Clin Oncol 2005; 23:6199-206.
22. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist, et al. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of to randomized trials. Cancer 1996; 78:968-76.
23. Marijnen C, Kapiteijn E, van de Velde C, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of randomized trial. J Clin Oncol 2002; 20:817-25.
24. Sauer R, Fietkau R, Martus P, et al. Adjuvant and neoadjuvant radiochemotherapy for advanced rectal cancer: first results of the German multicenter phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48, (suppl 119):17-17.

25. Guillem J, Chessin D, Cohen A, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. Ann Surg 2005; 241:829-36.
26. Das P, Skibber J, Rodriguez-Bigas, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. Cancer 2007; 109(9):1750-1754.
27. Park Y, Sohn S, Seong J, et al. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. J Surg Oncol 2006; 93:145-150.
28. Yoon S, Kim D, Kim T, et al. Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69(4):1167-72.
29. McMillan D, Crozier J, Canna K, et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2007; 22(8):881-6.
30. Cascini G, vallone A, Delrio P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. J Nucl Med 2006; 47:1241-1248.
31. Pasche B, Mulcahy M, Benson A, et al. Molecular markers in prognosis of colorectal cancer and prediction of response to treatment. Practice and Research 2002; s.331-345.
32. Fearon E, Vogelstein B, et al. A genetic model for colorectal tumorigenesis (review). Cell 1990; 61:759-767.
33. Andreyev H, Norman A, Cunningham D, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the RASCAL II‘ study. British J of Cancer 2001; 85:692-696.
34. Bell S, Scott N, Cross D et al. Prognostic value of p53 expression and c-Ki-ras gene mutations in colorectal cancer. Gastroenterol 1993; 104:57-64.
35. Markowitz S, Hines J, Lutterbaugh J, et al. Mutant K-ras oncogenes in colon cancers do not predict patient‘s chemotherapy response or survival. Clin Cancer Res 1995; 1:441-445.
36. Kovacevic D, Soniski Z, Kusic Z, et al. Preoperative serum levels of c-erbB-2 do not seem to be useful in management of patients with rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2007; 22(7):827-31.
37. Burwinkel B, Shanmugam K, Hemminki K, et al. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variant is associated with familial breast cancer risk: a case control study. BMC Cancer 2006; 6:268-271.
38. Smith D, Goh H, et al. Overexpression of the c-myc proto-oncogene in colorectal carcinoma is associated with a reduced mortality that is abrogated by point mutation of the p53 tumor supresssor gene. Clin Cancer Res 1996; 2:1049-1053.
39. Ho-Pun-Cheung A, Assenat E, Theyenas F, et al. Cyclin D1 gene G870A polymorphism predicts response to neoadjuvant radiotherapy and prognosis in rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68(4):1094-101.
40. Spindler K, Nielsen J, Lindebjerg J, et al. Prediction of response to chemoradiation in rectal cancer by gene polymorphism in the epidermal growth factor receptor promotor region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66:500-504.
41. Watanabe T, Wu T, Catalano P, et al. Molecular predictors of survival after adjutant chemotherapy for colon cancer. N Eng J of Med 2001; 344:1196-1206.
42. Buess M, Terracciano L, Reuter J, et al. STRAP is a strong predictive marker of adjuvant chemotherapy benefit in colorectal cancer. Neoplasia 2004; 6:813-820.
43. Cox L, Lane D, et al. Tumor supressors, kinases and clamps: how p53 regulates the cell cycle in response to DNA damage. Bioessays 1995;17:501-508.
44. Brett M, Pickard M, Green B, et al. p53 protein overexpression and response to biomodulated 5-fluorouracil chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. European J of Surg Oncol 1996; 22:182-185.
45. Sadahiro S, Suzuki T, Maeda Y, et al. Predictors of tumor downsizing and regression with preoperative radiotherapy alone and with concomitant tegafur/uracil (UFT) for resecable advanced rectal adenocarcinoma. Hepatogastroenterol 2007; 54(76):1107-12.
46. Kudrimoti M, Lee E, Kang Y, et al. Genetic markers predictive of response to induction chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. J Ky Med Assoc 2007; 105(1):18-22.
47. Lin L, Lee H, Hwang W, et al. p53 and p27 as predictors of clinical outcome for rectal-cancer patients receiving neoadjuvant therapy. Surg Oncol 2006; 15(4):211-6.
48. Gryfe R, Kim H, Hsieh E, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. N Eng J of Med 2000; 342:69-77.
49. Bertolini F, Bengala C, Losi L, et al. Prognostic and predictive value of baseline and posttreatment molecular marker expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68(5):1455-61.
50. Manne U, Weiss H, Grizzle W, et al. Racial differences in the prognostic usefulness of MUCI and MUC2 in colorectal adenocarcinomas. Clin Cancer Res 2000; 6:4017-4025.
51. Baretton G, Diebold J, Christoforis G, et al. Apoptosis and immunohistochemical bcl-2 expression in colorectal adenomas and carcinomas. Aspects of carcinogenesis and prognostic significance. Cancer 1996; 77:255-264.
52. Schneider H, Sampson S, Cunningham D, et al. Bcl-2 expression and response to chemotherapy in colorectal carcinomas. British J of Cancer 1997; 75:427-431.
53. Rödel F, Hoffmann J, Grabenbauer G, et al. High surviving expression is associated with reduced apoptosis in rectal cancer and may predict disease-free survival after preoperative radiochemotherapy and surgical resection. Strahlenther Onkol 2002; 178(8):426-35.
54. Tannapfel A, Nüsslein S, Fietkau R. Apoptosis, proliferation, bax, bcl-2 and p53 status prior to and after preoperative radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41(3):585-91.
55. Komuro Y, Watanabe T, Hosoi Y, et al. Prediction of tumor radiosensibility in rectal carcinoma based on p53 and Ku70 expression. J Exp Clin Cancer Res 2003; 22(2):223-8.
56. de Heer P, de Bruin E, Klein-Kranenbarg, et al. Caspase-3 activity predicts local recurrence in rectal cancer. Clin Cancer Res 2007; 13(19):5810-15.
57. Theodoropoulos G, Lazaris A, Theodoropoulos V, et al. Hypoxia, angiogenesis and apoptosis markers in locally advanced rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2006; 21(3):248-57.
58. Smith F, Reynolds J, Kay E, et al. COX-2 overexpression in pretreatment biopsies predicts response of rectal cancers to neoadjuvant radiochemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64:466-472.
59. Hilska M, Robertson P, Collan Y, et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinases-1,-2,-7 and –13 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1,-2,-3 and –4 in colorectal cancer. Int J Cancer 2007; 121(4):714-23.
60. Mulcahy H, Duffy M, Gibbons D, et al. Urokinase-type plasminogen activator and outcome in Dukes’ B colorectal cancer. Lancet 1994; 344: 583-584.
61. Ganesh S, Sier C, Heerding M, et al. Contribution of plasminogen activators and their inhibitors to the survival prognosis of patients with Dukes’ B and C colorectal cancer. British J of Cancer 1997; 75:1793-1801.
62. Peng J, Xu Y, Cai G, et al. Predicting prognosis of rectal cancer patients with total mesorectal excision using molecular markers. World J Gastroenterol 2007; 13(21):3009-3015.
63. Dorudi S, Hanbz A, Poulsom R et al. Level of expression of E-cadherin mRNA in colorectal cancer correlates with clinical outcome. British J of Cancer 1995; 71:614-616.
64. Takeuchi K, Nakajima M, Miyazaki T, et al. Is p53 and heat shock protein 70 expression a useful parameter for preoperative hyperthermoradiation therapy in advanced rectal carcinoma. Hepatogastroenterol 2007; 54(74):367-72.
65. Ojima E, Inoue Y, Miki C, et al. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction for rectal cancer to preoperative radiotherapy. J Gastroenterol 2007; 42(9):730-6.
66. Debucquoy A, Goethals L, Geboes K, et al. Molecular responses of rectal cancer to preoperative chemoradiation. Radiother Oncol 2006; 80(2):172-7.
67. Uen Y, Lin S, Wu D, et al. Prognostic significance of multiple molecular markers for patients with stage II colorectal cancer undergoing curative resection. Ann Surg 2007; 246(6):1040-6.
68. Merkerová M, Kráčmarová A, Bruchová H. et al. Využití biočipových technológií v onkologii. Klinická onkologie 2006; 19 (suppl 2):333-337.

69. Brdička R, Bruchová H, et al. Vznik a rozmach čipových technológií. Klinická onkologie 2006; 19(suppl 2):331-332.
70. Svoboda M, Michálek J, et al. Úvod do technologie DNA čipů. Lékař a technika 2006; 35:67-75.
71. Kim, I., Lim, S., Kang, H. et al.: Microarray gene expression profiling for predicting complete response to preoperative chemoradiotherapy in patients with advanced rectal cancer. Dis Colon Rectum, 2007; 50:1342-53.

Štúdia	TRG	N vzoriek pac.	Skupiny pac.	RT(Gy)	CHT	N "predictor genes"	Predikcia vzťažená k parametru:	Presnosť predikcie
Ghadimi et al. (2005)	DW	Test: 23 Validácia:7	R:TRG3-4 (16) NR:TRG1-2 (14)	50.4	FUc	54	T-level downsizing	86%
Watanabe et al. (2006)	JCCC	Test: 35 Validácia: 17	R:G2-3 (13) NR:G0-1 (39)	50.4	X	33	Tumor response	88.6%
Kim et al. (2007)	DW	Test: 31 Validácia: 15	CR:TRG4 (15) PR:TRG1-3 (31)	50.4	FUb/ CA	95	Tumor regression	84%
Rimkus et al. (2008)	Becker	Test:30 Validácia: 13	R: TRG 1 (14) PR a NR: TRG 2-3 (29)	45	FUc	42	Tumor regression	86%

Tabuľka číslo 1: Súhrn štúdií, ktoré sa zaoberali predikciou odpovede na neoadjuvantnú liečbu u pacientov s lokálne pokročilým nádorom konečníka pomocou čípovej analýzy (podľa 71)
TRG-Tumor Regression Grade, DW-TRG podľa Dworaka, JCCC-TRG podľa Japanese classification of colorectal carcinoma, podľa Beckera, R-respondéry, NR-nonrespondéry, G-grade, PR-parciálna odpoveď, CR-kompletná odpoveď, RT-rádioterapia, CHT-chemoterapia, FUc -5-FU podávaný kontinuálne, FUb -5-FU podávaný ako bolus, CA-kapecitabín, X – chemoterapia nebola, "predictor genes"–počet génov, ktoré boli rozdielne exprimované v skupine R/NR

Korespondenční adresa:
MUDr. Ingrid Garajová
Masarykův onkologický ústav
Klinika komplexní onkologické péče
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
Tel.: 543132450, Fax.: 543132455, E-mail: garajova@mou.cz

Došlo / Submitted: 17. 6. 2008
Přijato / Accepted: 11. 9. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, pruducts, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements" for biomedical papers.

83. Svoboda, M., Izakovičová-Hollá, L, Šefr, R., Vrtková, I., Kocáková, I., Tichý, B., Dvořák, J. Micro-RNAs miR125b and miR137 are frequently upregulated in response to capecitabine chemoradiotherapy of rectal cancer. International journal of oncology, 2008, vol. 33, no. 3, p. 541-547.



INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 33: 541-547, 2008

Micro-RNAs miR125b and miR137 are frequently upregulated in response to capecitabine chemoradiotherapy of rectal cancer

M. SVOBODA[1,3,4], L. IZAKOVICOVA HOLLA[2], R. SEFR[4], I. VRTKOVA[3], I. KOCAKOVA[4], B. TICHY[5] and J. DVORAK[3]

[1]Oncobios Research Group, P.O. B. 51, CZ 612 00 Brno; [2]Department of Pathophysiology, Medical Faculty, Masaryk University, Kamenice 3, CZ 625 00 Brno; [3]Department of Animal Morphology, Physiology and Genetics, Mendel University, Zemedelska 1, CZ 613 00 Brno; [4]Masaryk Memorial Cancer Institute, Zluty kopec 7, Brno; [5]Center of Molecular Biology and Gene Therapy, University Hospital Brno, Cernopolni 9, CZ 625 00 Brno, Czech Republic

Received April 2, 2008; Accepted May 30, 2008

DOI: 10.3892/ijo_00000038

Abstract. There is increasing evidence that some microRNAs change their levels in reaction to xenobiotic challenge. The aim of this study was to test the possible involvement of micro-RNAs in response to standard anticancer treatment. Tumor biopsies from 35 patients with rectal cancer before therapy and parallel tumor biopsies from 31 patients two weeks after starting preoperative capecitabine chemoradiotherapy were taken. The expression levels of single miRNA species were measured using TaqMan Micro-RNA assays after reverse transcription from isolated total RNAs. Many micro-RNAs (miR10a, miR21, miR145, miR212, miR339, miR361) responded to chemoradiotherapy in individual tumor samples, but there was profound intertumoral variability. However, other two micro-RNAs miR125b, miR137 showed a significant increase in median expression levels after starting therapy in most samples. Moreover, our results for the first time show that higher induced levels of miR125b and miR137 are associated with worse response to the therapy.

Introduction

Micro-RNAs are short RNA molecules that function as post-transcriptional regulators of gene expression in all eukaryotic organisms investigated so far (1,2). There are hundreds of different micro-RNAs known in man (3).

General mechanism of micro-RNA action in animal and human cells is the inhibition of translation after forming a complex similar to the RNA-interference-induced silencing complex (RISC) (4). The other mechanism of influencing gene expression is the induction of mRNA target cleavage (5-7). The levels of some miRNAs are frequently changed in cancer (8-10). Certain miRNAs function as oncogenes and others could function as tumor suppressors (11).

Over 52% of miRNA genes are located in cancer-associated fragile chromosomal sites (12). The constitutive silencing of miR15, miR16 in CLL (13) and constitutive BIC (miR155) expression in childhood lymphomas (14), is associated with these fragile chromosomal sites.

There are several examples of rapidly induced change of miRNA expression as a consequence of various external stimuli like hypoxia (15), TPA treatment (16) and gemcitabine (17). This indicates that miRNAs might be involved in dynamic regulatory circuits and that micro-RNA levels do not change only as a consequence of chromosome translocation (deletion). Many miRNAs have promoting or inhibiting functions in apoptosis and cell growth (18). There are many p53 down-stream targets among miRNA species, which reflect differential miRNA expression in colorectal cell line harboring a functional p53 gene versus cell line carrying a non-functional gene (19).

It is well known that preoperative chemoradiotherapy with capecitabine (a 5-fluorouracil prodrug) induces significant tumor shrinkage in >80% colorectal cancer patients (20,21). This shrinkage is substantial in 20-40% patients. Conversely, there is a significant percentage of patients (20%) that do not respond, or only minimally, to the therapy and their tumors continue to grow (20,22). We speculated that if micro-RNAs play the expected role in oncogenesis, then therapy-responding tumors would exhibit change of oncogenic and tumor suppressor micro-RNAs toward normal expression levels typical for adjacent non-tumor tissue after starting efficient therapy. On the other hand, micro-RNAs in tumors non-responding to the therapy would not exhibit such a change. To test this hypothesis, we examined several micro-RNAs possessing known or predicted functions in apoptosis, p53-mediated regulatory events, the determination of lifespan (miR125b), connected with TNM status (miR31), or connected with epithelial-to-mesenchymal transition (miR21, miR137).

Most of recent miRNA experimental work published in other reports was done on cell lines. There have been several reports dealing with the micro-RNA level response to experi-

Correspondence to: Dr Miroslav Svoboda, Oncobios Research Group, P.O. B. 51, CZ 612 00 Brno, Czech Republic
E-mail: svoboda@oncobios.org

Key words: micro-RNA, miR125b, miR137, miR21, preoperative chemoradiotherapy, rectal cancer

mental treatment of cell lines and xenografts using common anticancer drugs gemcitabine (17), 5-fluorouracil (23) as well as cancer inducer tamoxifen (24). The micro-RNA expression levels were measured in NCI-60 panel and careful data analysis uncovered a possible role of several micro-RNAs in chemosensitivity and chemoresistance *in vitro* (25,26). Manipulation by expression levels of several miRNAs led up to 4-fold differences in growth inhibition caused by certain anticancer drugs on NCI-60 panel cell lines (26). Recently, American retrospective study on formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples revealed that expression levels of hsa-let-7g and hsa-miR-181b were strongly associated with clinical response to S-1, another 5-fluorouracil-based antimetabolite (27). These findings forced us to examine changes of selected micro-RNAs (selection on the basis of literature search) in tumors from patients differently responding to standard preoperative therapy of rectal cancer. Rectal cancer, unlike many other forms, offers almost unique opportunity to study changes caused by introduced treatment at acceptable risk and patient's discomfort during rectoscopy, which is a routine part of the medical examination. Micro-excision biopsies were taken from the same rectal cancers before therapy, and subsequently two weeks after starting preoperative chemoradiotherapy treatment. The TNM stage and tumor regression grade were compared to particular miRNA levels. The schedule design for taking parallel samples two weeks after starting therapy was based on our previous observation that several important markers like mRNAs for thymidylate synthase or thymidine phosphorylase and others are substantially upregulated at this time (28; unpublished data).

Patients and methods

Patients aged 33-76, median 59 years, 24 male and 11 female, ECOG performance status of 0-2 (29), who had histologically confirmed rectal adenocarcinoma without distant metastases, stages II-III (cT3-cT4, cN0, cM0 or T2-T4, cN+,cM0) according to lUCC (30) were included in the study. The Ethics Committee of the Masaryk Memorial Cancer Institute approved the treatment protocol. All patients gave written informed consent.

Preoperative capecitabine was administered orally, at a dose of 825 mg/m^2 twice a day, 2 h prior to radiotherapy for ~5.5 weeks from the first to the last day of radiotherapy. Three-dimensional conformal pelvic radiotherapy was delivered using linear accelerator with 18 MV photon beams and with an isocentric technique (source-axis distance of 100 cm). Radiation therapy was given in conventional fractionation in locally curative dosage. The daily fraction dose was 1.8 Gy, applied five days per week up to cumulative dose of 45 Gy, boosting up to 50.4 Gy, during the period of 5.5 weeks.

The standard total rectal resection or amputation (31), leaving tumor-free resection margins including total mesorectal excision (TME) was performed within the 6th week after completion of radiotherapy. Clinical cTNM stage (preceding a therapy) was based on the endorectal ultrasonography, CT and colonoscopy.

Pathological examination after surgery involved the former tumor-bearing area and its macroscopic and microscopic description. The extent of tumor response to therapy was investigated microscopically. Dworak *et al* were the first to introduce tumor regression grading based on microscopic examination (32). Our department of pathology, however, has routinely been using similar Mandard's tumor regression (TRG 1-5) criteria (33) adapted to colon cancer (34) and designed later. Therefore, we used this TRG grading system in this study.

Tumor microexcisions (1-3 mm^3) were taken before starting therapy and again after two-week therapy. Tumor samples were immersed immediately in RNA Later solution (Quiagen GmbH, Germany).

The RNAs from bioptic samples were isolated by the standard TRIzol method (35). RNAs were quantified using Eppendorf spectrophotometer (Eppendorf, Germany). Quality of RNA was tested by standard denaturing electrophoresis and also analyzed on Agillent 2100 Bioanalyzer.

The micro-RNA levels in pre-treatment and treatment samples were determined by means of stem-loop RT-Real Time PCR (36). The Real-Time PCR using stem-loop reverse transcription and TaqMan detection is a relatively novel method for quantification of small RNAs (snoRNAs, miRNAs) with high specificity and sensitivity (36) and high degree of reproducibility (37) at minimum load (typically 10 ng of total RNA).

cDNA reverse transcription was performed using gene-specific primers, TaqMan Micro-RNA Reverse Transcription Kit and 10 ng RNA according to TaqMan Micro-RNA Assay Protocol. Stem-loop RT primer (50 nM), 1X RT buffer, 10 mM dNTP each, RNase inhibitor 0.19 μl, MultiScribe reverse transcriptase 1 μl, water and RNA were mixed in 15 μl final reaction volume and incubated for 30 min at 16˚C, 30 min at 42˚C, 5 min at 85˚C, cooled and kept at 4˚C.

Real-Time PCR mix contained 10 μl TaqMan Universal Master Mix No Amp Erase UNG, 1 μl 20x Assay Mix from TaqMan Micro-RNA Assay Kit (both from Applied Biosystems, Foster City, USA), RT product 1.33 μl and water in final volume of 20 μl.

Real-Time PCR was performed on Applied Biosystems 7000 instrument in a 96-well optical plate under following conditions: 95˚C 10-min initial denaturation, 40 cycles of 95˚C for 15 sec and 60˚C for 40 sec. RNU6B RNA was used as an active reference endogenous control. The threshold cycle CT was determined using default instrument settings. Adjacent non-tumorous mucosa before treatment was used as a calibrator. Detailed protocols and other information concerning micro-RNAs will be found on website http:\\www.oncobios.org following publication.

Data analysis. We used comparative C_T method approach ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) for the calculation of relative miRNA expression (Applied Biosystems User Bulletin #2, P/N 4303859). Expression of miRNA was related to RNU6B RNA as an endogenous active reference and related to adjacent non-tumor colon mucosa as a calibrator. These miRNA relative expression levels before starting therapy were designated as a control group versus a sample group representing data two weeks after starting therapy.

In an initial pilot experiment, miRNA relative expression levels from 10 tumors before therapy and paired samples

Table I. Variability of potential reference RNA expression.

Reference RNA	Average CT	s	CV
RNU6B	27.58	0.61	2.21
miR33	34.52	0.83	2.41
miR198	34.43	1.27	3.68
RNU19	24.48	1.57	6.43
RNU43	24.36	1.66	6.83
Let 7a	22.41	1.96	8.74

from the same tumors two weeks after starting therapy were subjected to logarithmic transformation and analyzed by means of microarray data analysis tool TIGER Multiple Experiment Viewer (TMEV) software package (38). Non-supervised hierarchical clustering of logarithmically transformed expression levels was performed using average linkage and Euclidean distance after global median normalization. Standard statistical analyses were calculated using MedCalc and Statistica version 7 software. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

Since no extensive study concerning evaluation of suitable references for micro-RNA experiments in CRC exists, it was necessary to find suitable endogenous controls with low variability and with low treatment-induced change. We evaluated small nuclear RNAs U6B, U19, U43 and micro-RNAs Let-7a, miR33 and miR198. Based on threshold cycle C_T values coefficients of variability (CV) were calculated for each potential reference in 20 tumors including both samples before and/or after two-week therapy. The lowest variability including lowest treatment-induced change was observed in U6B RNA levels (Table I). Therefore, U6B RNA was used as an endogenous control for the determination of relative micro-RNA expression. U6 RNA is frequently used as a reference in micro-RNA array experiments (9,16).

We performed a pilot experiment to find the micro-RNAs that would give the most consistent changes induced by the therapy. Tumor samples from 6 randomly selected patients before starting therapy and their paired tumor samples after two weeks of treatment were evaluated in this initial experiment. Real-Time PCRs using TaqMan Micro-RNA Assay Kits were performed and relative expressions of miR10a, miR21, miR31, miR125b, miR137, miR145, miR212, miR339 and miR361 were determined. Relative expression levels were calculated by means of $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method and logarithms of resulting relative gene expression levels were subjected to a non-supervised hierarchical clustering by means of TMEV software as cited in Patients and methods. Fig. 1 shows that several samples exhibited certain change in each particular micro-RNA after therapy. However, there was a profound intertumoral variability and some micro-RNA

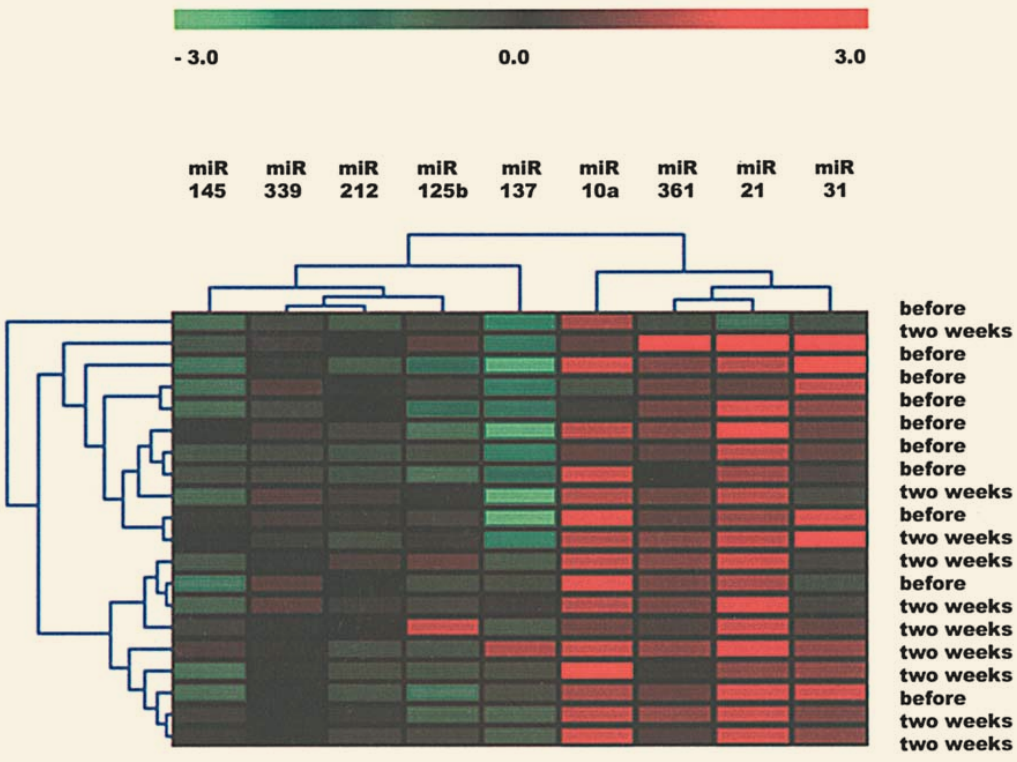


Figure 1. Hierarchical clustering of micro-RNA expression. Before, samples before starting therapy; two weeks, paired tumor samples after two-week therapy.

Table II. Trends of miRNA expression changes induced by therapy as calculated from $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method.

A, Fraction of tumors where miRNAs are upregulated and relation of miR125b and miR137 expression (paired samples from 31 tumors).

	Fraction of upregulated samples (N=31)		Down-regulated (N=31)
miRNA	No. of tumors	%	%
miR125b	21	68	32
miR137	26	84	16

Correlation coefficient miR125b vs.137* (31 paired samples)			
r, before therapy	p-value, before therapy	r, 2 weeks therapy	p-value, 2 weeks therapy
0.422	0.018	0.086	0.645

B, Fold upregulation and statistical significance from all tumors (unpaired samples, two-tailed Mann-Whitney U test).

miRNA	Median level before* (N=35)	95% confidence interval	Level after 2 weeks therapy (N=31)	95% confidence interval	Fold change (median ratio)	Mann-Whitney U test p-value
miR125b	0.463	0.182-1.260	1.173	0.362-4.420	2.5 x	0.05
miR137	0.037	0.016-0.110	0.243	0.092-0.341	6.5 x	0.0004

Table III. Relationship between significant tumor regression and the therapy induced miRNA median level fold changes and p-values of miRNA levels depending on regression grade.

Regression grade	No. of samples	miR125b fold change	p-value	miR137 fold change	p-value
TRG 1-2	N=18	2.3	0.090	2.9	0.058
TRG 3-5	N=13	2.0	**0.023**	6.3	**0.002**

Bold, statistically significant p≤0.05, Wilcoxon two-tailed paired test.

species did not exhibit response in several samples and/or exhibited adverse trends in different tumors (increase in one and decrease in the other tumor after therapy compared to the status before therapy). Micro-RNAs miR125b, miR137 only showed significant induction and exhibited the same expression trends in most samples two weeks after starting therapy (Fig. 1). Micro-RNAs miR125b, miR137 were therefore chosen for further analysis in total sample set.

Statistical analysis of expression levels determined by standard comparative C_T method shows non-parametric distribution of data (Shapiro-Wilk and Lilliefors tests). We therefore used non-parametric testing for all data (Wilcoxon paired test and Mann-Whitney-U test).

Statistical analysis shows a weak correlation between levels of the two examined micro-RNAs before starting therapy (Table IIA). Our results show that median levels of both miR137 and miR125b were upregulated two weeks after starting therapy in most samples although statistical significance of miR125b upregulation p=0.05 is at the edge of the significance level. Micro-RNAs exhibited extensive inter-

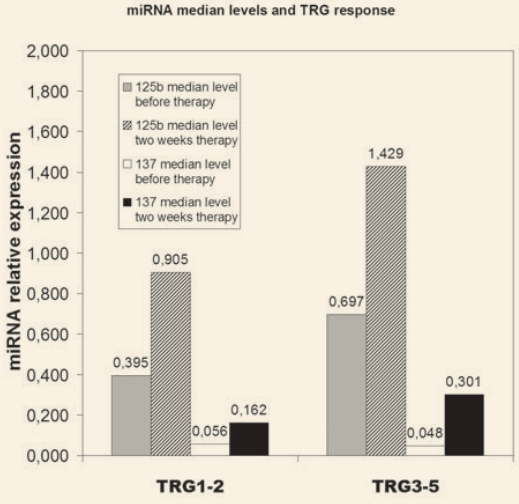


Figure 2. Relationship between significant tumor regression after therapy and the therapy induced miRNA median level changes.

Table IV. Relationship between tumor stage based on TNM classification and the therapy induced miRNA median level fold changes and p-values (Wilcoxon paired test) depending on tumor stage.

Tumor grade	No. of samples	miR125b fold change	p-value	miR137 fold change	p-value[a]
ypT0-1	N=9	2.3	0.36	3.72	0.20
ypT2	N=11	1.9	0.32	5.51	0.10
ypT3/4	N=11	3.9	**0.0098**	5.54	**0.001**

Table V. Fold changes and p-values of miRNA levels depending on node state.

Tumor grade	No. of samples	miR125b fold change	p-value	miR137 fold change	p-value[a]
cN0	8	**10.0**	0.148	**12.1**	**0.008**
cN1	14	2.0	0.153	2.2	0.078
cN2	9	1.5	0.055	**3.0**	**0.039**
ypN0	20	2.2	0.058	**4.9**	**0.026**
ypN1/2	11	**6.9**	**0.032**	**4.8**	**0.002**

[a]Wilcoxon test.

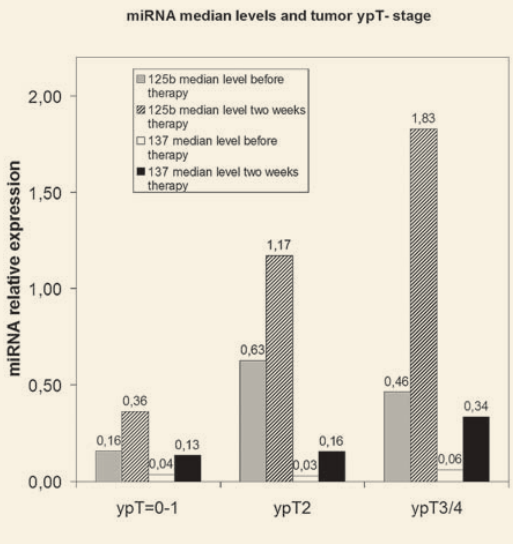


Figure 3. Relationship between tumor stage after therapy based on TNM classification and the therapy induced miRNA median level change.

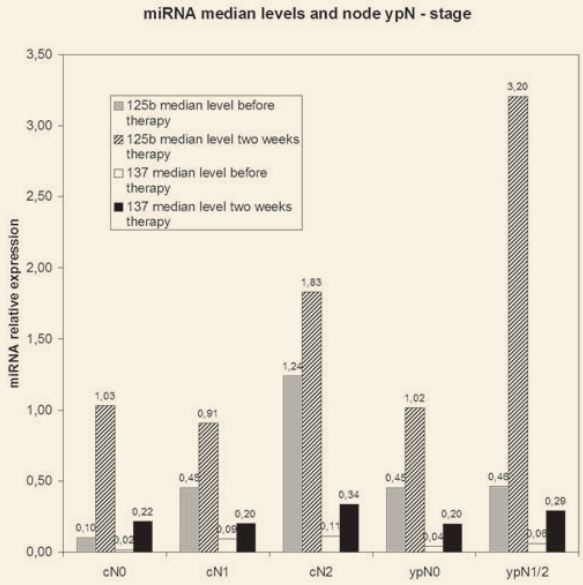


Figure 4. Relationship between node status based on TNM classification and the therapy induced miRNA median level changes.

tumoral level variability both before treatment and in samples taken two weeks after starting therapy (see 95% confidence intervals in Table IIB).

The observation of frequent upregulation after starting therapy could support our initial hypothesis that miRNA levels tend to change to normal levels after efficient tumor destruction as both miR125b and miR137 are known to be down-regulated in CRC lines and colorectal and breast carcinomas (9). Therefore, we investigated whether the changes of miRNA levels are associated with immediate tumor responses. We investigated the relationship between significant tumor regression (TRG 1-2) and increase in miRNA levels after starting therapy as well as role of down-staging. Only tumors exhibiting weak response or no response (TRG 3-5) show statistically significant upregulation (Table III and Fig. 2). Substantially responding tumors (TRG 1-2) also show increase in median levels after starting therapy, however the differences are not statistically significant, although very close to significant level in the case of miR137 (p=0.058). Similarly, both micro-RNAs exhibit a certain level of differences depending on tumor ypT-state and node cN-state of TNM classification (Tables IV and V, Figs. 3 and 4).

However, all ypT stages according to TNM classification show miRNA median level increase two weeks after starting therapy, both miR125b and miR137 have statistically significant upregulation in ypT3 tumors only (Table V and Fig. 3). There are profound differences of miR125b levels between ypT0/1, ypT2 and ypT3 stages or between different TRG stages already before starting therapy (Figs. 2 and 3). Only the patients with locally advanced rectal cancers without metastases were studied; therefore, M-state of TNM classification is not included in tables and figures.

Discussion

The micro-RNA miR125b is known to be down-regulated in breast cancer (9) and CRC lines (39). The miR125b shows high similarity and may represent a mammalian ortholog of *Caenorhabditis elegans* micro-RNA lin-4 (40). Lin-4 is known to be involved in worm lifespan regulation (41). It was found that lin-4 affects life span through the insulin/insulin-like growth factor pathway (41). Similarly, human miR125b was shown to target IGFR-1, as well as VEGF and VEGFR (39). IGF-1 homeostasis in mouse also influences longevity (42,43) and high levels of IGF-1 are associated with promoting growth of normal and malignant tissues (44,45). Therefore, the upregulation of miR125b observed in our experiments two weeks after starting therapy could down-regulate IGFR-1, VEGF and VEGFR and consecutively suppress the tumor growth and angiogenesis. The suggested hypothetic mechanism of possible role of miR125b through insulin/insulin-like growth factor pathway is supported by knowledge that down-regulation of IGF-1 reduces proliferation and enhances apoptotic events in prostate (46).

Micro-RNA miR125b is more expressed in differentiated cells and miR125b is also necessary for maintaining their proliferation (47). Further targets of miR125b are ERBB2 and ERBB3 oncogenes *in vitro*. The retroviral constructs overexpressing either miR-125a or miR-125b resulted in suppression of ERBB2 and ERBB3 at both the transcript and protein level in SKBR3 cells (48). Cells overexpressing miR125a-or miR125b were impaired in their anchorage-dependent growth and exhibited reduced migration and invasion capacities (48). On the other hand, the proliferation-promoting role of miR125b in differentiated cells could mean that situation is more complicated. Although 125b is upregulated in all TNM categories, the highest and the only statistically significant change is observed in the groups of ypT3/4 and ypN1/2 patients (no downstaging and positive node involvement). It is well known that T3/4 stage or node involvement is usually associated with worse prognosis than T0-T2, N0. Therefore, higher induction of miR125 is associated with a worse prognosis. There are profound differences of miR125b levels between ypT0/1, ypT2 and ypT3/4 patient groups already before starting therapy (Figs. 2 and 3). Patients with low stage tumors have lower miRNA induction than patients with more advanced cancers. These results indicate that we should use carefully the term oncogene or tumor suppressor in connection with certain miRNAs. Micro-RNA miR125b is down-regulated in several cancers and may be considered a tumor suppressor from this point of view. However, in this study we show no downstaging and less regression (poor response) in the tumors with the highest upregulation of miR125b level two weeks after starting therapy. Non-responding tumors exhibited induction of miR125b level close to and above normal levels of adjacent non-tumor mucosa while miR125b expression did not reach mucosal levels in responding tumors. It shows that simple restoration of normal miR125b level could not regain the normal phenotype in colon cancer cells. On the other hand, it shows that miR125b probably functions in tumors similarly to its ortholog Lin-4 in worms (41) because miR125b like Lin-4 also improves survival in overexpressing cells.

Micro-RNA miR137 was found to be mildly upreguleted during epithelial-to-mesenchymal transition after TGF-ß challenge and is upregulated during mitosis (49), however substantially down-regulated in glioblastoma compared to normal neurons (50) and down-regulated in colorectal cancers as well (39).

Our results show that miR137 is significantly upregulated only in the most advanced T-stage (Table IV). However there is no association of miR137 induction with stage of node involvement (Table V and Fig. 4).

Contrary to the above-mentioned miR125b although upregulated, miR137 in tumors did not reach the original median value of normal tissue (Fig. 3). We therefore speculate that low miR137 levels could be important to maintain tumor state.

Micro-RNA miR145 is known to be down-regulated in colorectal cancer (51). We used miRNA levels from adjacent non-tumor colon mucosa as a calibrator in our pilot experiment (Fig. 1). We showed that most tumors have miR145 levels down-regulated compared to mucosal level which is in accordance with the literature (51-53). Similarly miR21 is known to be upregulated in many tumors (54,55) and miR31 is known to be upregulated in CRC (39). Our observations are in accordance with these results (Fig. 1) and support validity of our experimental data.

Acknowledgements

We thank the private sponsors, Czech Science Foundation (Grant GACR 310/06/0827) and Ministry of Healthcare of the Czech Republic (VVZ5714, VVZ5718, VVZ5752) for providing financial support.

References

1. Wheeler G, Valoczi A, Havelda Z, *et al*: *In situ* detection of animal and plant MicroRNAs. DNA Cell Biol 26: 251-255, 2007.
2. Gesellchen V and Boutros M: Managing the genome: microRNAs in *Drosophila*. Differentiation 72: 74-80, 2004.
3. Leung AK and Sharp PA: Function and localization of micro-RNAs in mammalian cells. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 71: 29-38, 2006.
4. Gregory RI and Shiekhattar R: MicroRNA biogenesis and cancer. Cancer Res 65: 3509-3512, 2005.
5. Yekta S, Shih IH and Bartel DP: MicroRNA-directed cleavage of HOXB8 mRNA. Science 304: 594-596, 2004.
6. Lee YS, Nakahara K, Pham JW, *et al*: Distinct roles for *Drosophila* Dicer-1 and Dicer-2 in the siRNA/miRNA silencing pathways. Cell 117: 69-81, 2004.
7. Yu Z, Raabe T and Hecht NB: MicroRNA Mirn122a reduces expression of the post-transcriptionally regulated germ cell transition protein 2 (Tnp2) messenger RNA (mRNA) by mRNA cleavage. Biol Reprod 73: 427-433, 2005.

8. Calin GA and Croce CM: MicroRNA signatures in human cancers. Nat Rev Cancer 6: 857-866, 2006.
9. Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, *et al*: MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. Cancer Res 65: 7065-7070, 2005.
10. McManus MT: MicroRNAs and cancer. Semin Cancer Biol 13: 253-258, 2003.
11. Hammond SM: MicroRNAs as tumor suppressors. Nat Genet 39: 582-583, 2007.
12. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, *et al*: Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. Proc Natl Acad Sci USA 101: 2999-3004, 2004.
13. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, *et al*: Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 99: 15524-15529, 2002.
14. Metzler M, Wilda M, Busch K, *et al*: High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma. Genes Chromosomes Cancer 39: 167-169, 2004.
15. Hua Z, Lv Q, Ye W, *et al*: MiRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia. PLoS ONE 1: e116, 2006.
16. Kasashima K, Nakamura Y and Kozu T: Altered expression profiles of microRNAs during TPA-induced differentiation of HL-60 cells. Biochem Biophys Res Commun 322: 403-410, 2004.
17. Peters I, Tossidou I, Achenbach J, *et al*: IGF-binding protein-3 modulates TGF-beta/BMP-signaling in glomerular podocytes. J Am Soc Nephrol 17: 1644-1656, 2006.
18. Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, *et al*: Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. Nucleic Acids Res 33: 1290-1297, 2005.
19. Xi Y, Shalgi R, Fodstad O, *et al*: Differentially regulated micro-RNAs and actively translated messenger RNA transcripts by tumor suppressor p53 in colon cancer. Clin Cancer Res 12: 2014-2024, 2006.
20. Slampa P, Kocakova I, Sefr R, *et al*: Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma with concomitant radiotherapy and oral capecitabine. J BUON 9: 33-40, 2004.
21. Kim JC, Kim TW, Kim JH, *et al*: Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63: 346-353, 2005.
22. Das P, Lin EH, Bhatia S, *et al*: Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66: 1378-1383, 2006.
23. Rossi L, Bonmassar E and Faraoni I: Modification of miR gene expression pattern in human colon cancer cells following exposure to 5-fluorouracil *in vitro*. Pharmacol Res 56: 248-253, 2007.
24. Pogribny IP, Tryndyak VP, Boyko A, *et al*: Induction of microRNAome deregulation in rat liver by long-term tamoxifen exposure. Mutat Res 619: 30-37, 2007.
25. Blower PE, Verducci JS, Lin S, *et al*: MicroRNA expression profiles for the NCI-60 cancer cell panel. Mol Cancer Ther 6: 1483-1491, 2007.
26. Blower PE, Chung JH, Verducci JS, *et al*: MicroRNAs modulate the chemosensitivity of tumor cells. Mol Cancer Ther 7: 1-9, 2008.
27. Nakajima G, Hayashi K, Xi Y, *et al*: Non-coding MicroRNAs hsa-let-7g and hsa-miR-181b are associated with chemo-response to S-1 in colon cancer. Cancer Genomics Proteomics 3: 317-324, 2006.
28. Kocakova I, Svoboda M, Kubosova K, *et al*: Preoperative radiotherapy and concomitant capecitabine treatment induce thymidylate synthase and thymidine phosphorylase mRNAs in rectal carcinoma. Neoplasma 54: 447-453, 2007.
29. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et al*: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5: 649-655, 1982.
30. Sobin LH and Wittekind C: TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edition. John Wiley & Sons, New Jersey, 2002.
31. Faerden AE, Naimy N, Wiik P, *et al*: Total mesorectal excision for rectal cancer: difference in outcome for low and high rectal cancer. Dis Colon Rectum 48: 2224-2231, 2005.
32. Dworak O, Keilholz L and Hoffmann A: Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis 12: 19-23, 1997.
33. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, *et al*: Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer 73: 2680-2686, 1994.
34. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, *et al*: Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. Cancer 94: 1121-1130, 2002.
35. Chomczynski P: A reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cell and tissue samples. Biotechniques 15: 532-537, 1993.
36. Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, *et al*: Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. Nucleic Acids Res 33: e179, 2005.
37. Liang Y, Ridzon D, Wong L, *et al*: Characterization of microRNA expression profiles in normal human tissues. BMC Genomics 8: 166, 2007.
38. Saeed AI, Sharov V, White J, *et al*: TM4: a free, open-source system for microarray data management and analysis. Biotechniques 34: 374-378, 2003.
39. Bandres E, Cubedo E, Agirre X, *et al*: Identification by real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. Mol Cancer 5: 29-39, 2006.
40. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, *et al*: Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. Curr Biol 12: 735-739, 2002.
41. Boehm M and Slack F: A developmental timing microRNA and its target regulate life span in C. elegans. Science 310: 1954-1957, 2005.
42. Richardson A, Liu F, Adamo ML, *et al*: The role of insulin and insulin-like growth factor-I in mammalian ageing. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 18: 393-406, 2004.
43. Gami MS and Wolkow CA: Studies of Caenorhabditis elegans DAF-2/insulin signaling reveal targets for pharmacological manipulation of lifespan. Aging Cell 5: 31-37, 2006.
44. Burgaud JL, Resnicoff M and Baserga R: Mutant IGF-I receptors as dominant negatives for growth and transformation. Biochem Biophys Res Commun 214: 475-481, 1995.
45. Wu X, Fan Z, Masui H, *et al*: Apoptosis induced by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in a human colorectal carcinoma cell line and its delay by insulin. J Clin Invest 95: 1897-1905, 1995.
46. Ohlson N, Bergh A, Persson ML, *et al*: Castration rapidly decreases local insulin-like growth factor-1 levels and inhibits its effects in the ventral prostate in mice. Prostate 66: 1687-1697, 2006.
47. Lee YS, Kim HK, Chung S, *et al*: Depletion of human micro-RNA miR-125b reveals that it is critical for the proliferation of differentiated cells but not for the down-regulation of putative targets during differentiation. J Biol Chem 280: 16635-16641, 2005.
48. Scott GK, Goga A, Bhaumik D, *et al*: Coordinate suppression of ERBB2 and ERBB3 by enforced expression of micro-RNA miR-125a or miR-125b. J Biol Chem 282: 1479-1486, 2007.
49. Zavadil J, Narasimhan M, Blumenberg M, *et al*: Transforming growth factor-beta and microRNA:mRNA regulatory networks in epithelial plasticity. Cells Tissues Organs 185: 157-161, 2007.
50. Ciafre SA, Galardi S, Mangiola A, *et al*: Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. Biochem Biophys Res Commun 334: 1351-1358, 2005.
51. Michael MZ, SM OC, van Holst Pellekaan NG, *et al*: Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. Mol Cancer Res 1: 882-891, 2003.
52. Akao Y, Nakagawa Y and Naoe T: MicroRNA-143 and -145 in colon cancer. DNA Cell Biol 26: 311-320, 2007.
53. Cummins JM, He Y, Leary RJ, *et al*: The colorectal micro-RNAome. Proc Natl Acad Sci USA 103: 3687-3692, 2006.
54. Chan JA, Krichevsky AM and Kosik KS: MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. Cancer Res 65: 6029-6033, 2005.
55. Volinia S, Calin GA, Liu CG, *et al*: A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. Proc Natl Acad Sci USA 103: 2257-2261, 2006.

84. Svoboda, M., Kocakova, I., Sefr, R., Smardova, J., Slampa, P., Simicek, J., Garcic, J., Vyzula, R. MicroRNAs: p53 pathway interactions reflexy therapeutic response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. 14th World Congress on Advances in Oncology and 12th International Symposium on Molecular Medicine, October 15-17, 2009, Loutraki, Greece, abstr. 389. International Journal of Molecular Medicine, 2009, vol. 24, suppl. 1. (IF: 1,880)

TMS 2005

2nd Annual
International Tumor Metabolism Summit

October 7 – 8, 2005



Palazzo Ducale
Piazza Matteotti 9
16123 Genova
Italy

Sponsored by:

Istituto Giannina Gaslini

THRESHOLD
PHARMACEUTICALS

PATHWAY SPECIFIC GENE EXPRESSION PROFILES OF RECTAL ADENOCARCINOMAS BEFORE AND AFTER STARTING PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY

Svoboda M., Kocakova I., Smerdova T., Penka I, Sefr R., Svoboda M.,Vyzula R., Zaloudik J., Nenutil R., Laboratory of Predictive Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Zluty kopec 7, CZ-656 53 Brno, Czech Republic

The aim of the study: to monitor changes of gene expression profile in primary tumors associated with introduction of capecitabine and radiotherapy treatment and to find differences between pathologically verified responders and nonresponders.

Materials and methods: tumour small biopsies (cca 1-3mm3) were taken under informed consent from patients with rectal cancer, before starting neoadjuvant therapy and once again 14 days after. All biopsy samples were examined histologically, cut to several aliquots and immediately placed to RNAlater TM. Total RNA was isolated (Rneasy kit, Qiagen Inc., Germany), linearly amplified to cRNA and biotinylated. Biotinylated cRNA was hybridized to a pathway - specific oligonucleotide membrane arrays and the reaction was detected chemiluminiscently. Relative gene expression levels of TS,TP, DPD, GAPDH were verified by Real Time RT PCR.

Results: significant differences were found in expression of several important genes originating from different pathways, including Akt, some members of CYP gene family, RB gene, CDKN1A, ABCC3 or RARA as an example.

Conclusion: it reveals that response to chemoradiotherapy is a complex process involving many different pathways and that tumor fate after therapy is influenced by concerted action of many involved genes. Pathway – specific arrays were found as a valuable and cost – effective tool for monitoring response to the therapy and for identifiyng new biomarkers and therapy targets.

86. Kocak, I. Kocakova, I., Spelda, S., Slampa, P., Garajova, I., Vyzula, R. Four years' follow up results of neoadjuvant capecitabine and radiotherapy in locally advanced rectal cancer. Gastrointestinal cancers symposium, Orlando 2008, Proceeding book, p. 322, poster 509.

AGA Institute • ASCO • ASTRO • SSO

2008 Gastrointestinal Cancers Symposium:

Science and Multidisciplinary Management of GI Malignancies

January 25-27, 2008
Orlando, Florida

Proceedings Book

Save the Date:

2009 Gastrointestinal Cancers Symposium
January 15-17, 2009
San Francisco, CA

509 **Poster Presentation (Board #A130), Sun, 7:00 AM - 8:00 AM**

Four-year follow-up results of neoadjuvant capecitabine and radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *I. Kocak, I. Kocakova, S. Spelda, P. Slampa, I. Garajova, R. Vyzula; Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic*

Background: The postoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) has become standard recommendation for the locally advanced rectal tumors (pT3–4, and/or N+). So we have designed the protocol of concomitant neoadjuvant chemoradiotherapy with oral fluoropyrimidine (capecitabine) for the advanced rectal cancer. **Methods:** The eligibility criteria were: verified rectal adenocarcinoma, locally advanced tumor (cT3–4, and/or N+ by transrectal ultrasound), age 18–75 years, ECOG PS 0–2, normal laboratory parameters, no other malignity. Capecitabine in a dose 825 mg/m^2 twice daily was given concomitantly with pelvic radiotherapy 1,8 Gy daily up to 45 Gy followed by a 3-fraction boost up to the overall dose of 50,4 Gy. **Results:** From October 2001 till December 2004 77 patients (pts) have been included, median age 59 years (range 33–76), 56 males, 21 females. Out of 77 pts surgery was performed in 74 (97%) pts. Two pts were not resected due to verified complete remission and they have not relapsed yet. The efficacy and adverse effects have been presented in the abstracts in ASCO 2003, 2004, ICACT 2006. Out of 7 (9%) pts dying so far, 5 (6%) pts have died due to tumor relaps, 1 patient died due to surgical complications. The last one died from myocardial infarction. The survival of deceased pts reached from 16 to 35 months. The overall survival hasn't been reached yet. 93% pts is being alive in the 4-years follow-up with median follow-up 48 months (range 28- 71 months). The relaps has occurred in 16 (21%) pts out of 75 pts so far and the another type of malignancy has occurred in 2 pts. The local relaps has occurred in 3 (4%) pts and the dissemination in the 13 (17%) pts. Median time to progression in 16 relapsed patients reached 21 months (range 8–58 months). **Conclusion:** The superiority of neoadjuvant chemoradiotherapy compared to adjuvant treatment was demonstrated in CAO/ARO/AIO-94 (Sauer R. et al. NEJM 2004;351:1731–39). The presented data are consistent with these conclusions. The question of optimal fluoropyrimidine for the neoadjuvant therapy (5-FU versus capecitabine) should be decided on the base of randomised trials. At present such a trial is being conducted in Czech Republic.

510 **Poster Presentation (Board #A131), Sun, 7:00 AM - 8:00 AM**

Irinotecan is associated with greater symptom burden than oxaliplatin in metastatic colorectal cancer patients (mCRC) in community oncology. *C. A. de Moor, A. P. Abernethy, A. C. Houts, P. A. Sullivan, L. S. Schwartzberg; Supportive Oncology Services, Inc, Memphis, TN; Duke University, Durham, NC; sanofi-aventis, Bridgewater, NJ; West Clinic, Memphis, TN*

Introduction: Irinotecan (IFL) and oxaliplatin (OXAL) are commonly used in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. Few studies have compared the symptom burden of these drugs in mCRC in community oncology. **Methods:** This study retrospectively examined patient reported symptoms in mCRC patients receiving either IFL or OXAL based regimens in five community oncology clinics. Patients were included if they received only one of the two drugs, not both, to avoid possible carryover effects of the other drug. Patient reported symptoms were obtained using the Patient Care Monitor (PCM), a validated e-tablet based method of collecting patient reported symptoms. Each of 34 symptoms was presented so that the patient rated the degree to which it had been a problem in the past week (0 not a problem to 10 as bad as possible). Patients completed the PCM at visits where they saw their oncologist. Comparisons of symptom burden between patient groups were conducted using peak symptom scores across assessments. **Results:** The sample comprised 105 mCRC patients with 47 receiving an IFL based regimen and 58 receiving an OXAL based regimen. Over half of the sample was male (n=59 or 56%), and the mean age was 59 (range 30 to 85). Groups did not differ significantly by sex or age. Patients completed 2060 PCM assessments, with a median of 15 assessments. Mean peak symptom scores were higher for IFL patients than OXAL patients, with differences reaching statistical significance in 14 of the 34 items, including rash ($p = 0.002$), trouble concentrating ($p = 0.039$), weight change ($p = 0.002$), pain ($p = 0.005$), hair loss ($p = 0.02$), nausea and vomiting ($p = 0.02$), dry mouth ($p = 0.012$), trouble with bowels ($p = 0.008$), trouble swallowing ($p = 0.023$), change in appetite ($p = 0.014$), trouble sleeping ($p = 0.011$), fever ($p = 0.024$), and bruising ($p = 0.005$). Differences were not significant in items related to neuropathy including numbness or tingling ($p = 0.15$) or burning in hands or feet ($p = 0.15$). **Conclusions:** Symptom burden as measured by peak patient symptom reports was higher in mCRC patients receiving IFL compared with OXAL in community oncology. Additional mCRC patients will be included in future analysis.

87. Kocák, I., Kocáková, I., Špelda, S., Šlampa, P., Šefr, R., Garajová, I., Vyzula, R. Výsledky 4letého sledování po neoadjuvantní chemoradioterapii s kapecitabinem u lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. In Edukační sborník: XXXII. Brněnské onkologické dny a XXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, 2008, s. 323-325, č. 208.

BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

BOD

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

EDUKAČNÍ SBORNÍK



XXXII. Brněnské onkologické dny

a

XXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

17. – 19. dubna 2008

BRNO

6. Stelzner F., Hansen H.: Principles and results of narrow rectum continence resection in cancer.
Arch Chir., 1984: 17-30
7. Lindsey I, Warren B.F., Mortensen N.J.: Denonvilliers' fascia lies anterior to the fascia propria and and rectal dissection plane in total mesorectal excision.
Dis Colon Rectum 48, 2005: 37-42
8. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. : The mesorectum in rectal cancer injury – the clue to pelvic reccurrence?
Br J Surg 69, 1982: 613-616
9. Hallbook O., Sjodahl R.: Surgical approaches to obtaining optimal bowel function
Semin Surg Oncol 18, 2000: 249-258

207 Predoperačná radioterapia pri karcinóme rekta – pre a proti.

Pál K.[1], Duda I.[1], Krajčovičová I.[2], Bolješíková E.[2], Kružliak T.[1]
1) Chirurgická klinika, Fakultná nemocnica, Trnava
2) Klinika radioterapie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Liečba karcinómu rekta sa stala za posledné desaťročia multimodálnou a stratifikovanou podľa štádia choroby. Hlavnými cieľmi tejto liečby sú lokálna kontrola tumoru, zlepšenie dlhodobého prežívania, pokiaľ možno zachovanie sfinktera, močových a sexuálnych funkcií a zlepšenie kvality života.

Liečba žiarením bola podľa analýzy nášho klinického materiálu indikovaná u viac ako 90% všetkých pacientov s karcinómom rekta.

Predoperačnú radioterapiu pri karcinómoch rekta sme zaviedli na našom pracovisku od roku 1998 ako štandardný postup a zároveň sme upustili od pooperačnej RAT. Používame obe formy predoperačnej RAT, ktoré považujeme skôr za komplementárne, ako alternatívne. Pre nefixované tumory v štádiu vyššom ako T2N0 využívame krátkodobú predoperačnú RAT v dávke 5x5,0 Gy za účelom „stabilizácie tumoru" s operačným výkonom do 7 dní od jej ukončenia. Pre lokálne pokročilé semifixované alebo fixované tumory (T3b a T4) máme vyhradenú dlhodobú chemoradioterapiu v snahe dosiahnúť „down-sizing" alebo zriedka „down-staging" a zlepšiť predpoklady kuratívnej resekcie. Restaging (CT) sa uskutoční 4 týždne, operačný výkon do 6 týždňov po jej ukončení. Predpokladom indikácie k predoperačnej RAT a výber jej formy je čo možno najpresnejší predoperačný staging s využitím všetkých zobrazovacích metód (TRUS, CT a/alebo MR).

Cieľom príspevku je poukázať na výhody a úskalia s týmto postupom spojené.

208 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 konečníku. 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 diferenciace (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 konkomitantní aplikace předoperační radioterapie s cytotoxickými látkami s cílem zvýšení procenta R0 resekcí a snížení počtu mutilujících abdominoperineálních resekcí konečníku. V rámci klinických studií se vyhodnocuje radiosenzibilizační potenciál a tolerance různých cytostatik – UFT, raltitrexedu, irinotekanu a oxalipatiny. 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.

Materiál a metody

Na našem pracovišti zařazení neoadjuvantní chemoradioterapie do léčebného algoritmu lokálně pokročilého karcinomu konečníku 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 budoucnocti 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 podávaný v dávce 825 mg/m^2 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^2 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 známek 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 resekátu pozitivní resekční 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	

- 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 progrese 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 nízce 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.

88. Kocakova, I., Kubala, E., Spurný, V., Dvorak, J., Finek, J., Cwiertka, K., Prausova, J., Hoch, J., Vyzula, R. Efficacy of capecitabine vs. Infusional 5-FU as neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. In 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain, p. 66, poster 149. Annals of Oncology, vol. 19, Suppl. 6. (IF 4,875)

ISSN: 0923-7534

Volume 19, 2008 Supplement 6

Annals of Oncology

Supplement 6: ESMO International Symposium:
10th World Congress on Gastrointestinal Cancer
25–28 June, 2008: Barcelona, Spain

www.annonc.oxfordjournals.org
www.esmo.org
www.jsmo.umin.jp

OXFORD JOURNALS
OXFORD UNIVERSITY PRESS

Conclusions: The GI malignant disease still constitutes to be the number one disease of inpatients in Korea. The prevalent diseases in Western such as the colon cancer increased in our study as a result of lifestyle westernization. Along with the expansion of medical policy and the increase of public awareness about cancer screening, precancerous lesions and early cancer detection has increased. Furthermore, the number of minimally invasive treatments has increased. Advancements in medical sciences such as endoscopic instruments and endoscopists played a great role as well. In the future, increase in the incidence of cancer is expected along with the acceleration into an aging society. However, cancer is expected to become a chronic disease due to increase in early diagnosis and minimally invasive treatments and changes that emphasize the quality of life are expected to continue.

P-147. LIVER METASTASES FROM PANCREATIC CANCER

Kostov D
Naval Hospital, Varna Bulgaria

Background: Pancreatic cancer has one of the worst prognoses of all gastrointestinal malignancies. We review our experience with hepatectomy for treating metastatic nonneuroendocrine pancreatic cancer.

Methods: From 2004 to 2007, 19 patients underwent hepatectomy for metastases from noncolorectal and nonneuroendocrine tumors in Naval Hospital of Varna. Seven patients (36%) underwent curative hepatectomy for metastases from pancreatic cancer. There were 2 monosegmentectomies, 2 bisegmentectomies and 3 trisegmentectomies (central liver resections). The timing of liver metastases was synchronous in all patients. Prerequisites for a hepatectomy were the feasibility of a complete excision of all intrahepatic disease, reliable control of the primary disease by means of extirpation, and no extrahepatic diseases at the time of detection of resectable liver metastases.

Results: There was no operative mortality, but there was one complication (intraabdominal bleeding). Recurrence after hepatectomy occurred in six patients. The recurrent lesions included remnant liver and peritoneum. One patient has survived with no evidence of recurrence for 3 years. Six patients died of cancer recurrence from 5 to 28 months after their hepatectomy. Overall 1- and 3-year survival rates of seven patients after hepatectomy were 71% and 14%, respectively.

Conclusion: The resection of liver metastases from pancreatic cancer might be an effective treatment for highly selected patients.

P-148. SEGMENTAL LIVER RESECTIONS

Kostov D
Naval Hospital, Varna, Bulgaria

Background: Segmental liver resection is a distinct surgical approach and represents the virtuosity of hepatic surgery. It is unique in the finesse of its execution and in its oncologic efficacy and safety. The question, whether to perform a segmental liver resection or a major liver resection (hemihepatectomy or trisectonectomy) if both procedures are technically feasible, is still under debate.

Methods: Of 187 liver resections, 76 cases (40%) included one, two or three adjacent segments. There were 24 monosegmentectomies, 39 bisegmentectomies and 13 trisegmentectomies. Indications were colorectal cancer liver metastases. External landmarks, selective devascularization, and intraoperative ultrasound were used to achieve anatomic resection. Multiple chemotherapeutic protocols were applied, in all patients as adjuvant regimens for the primary colorectal cancer, and as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy related to the liver resection.

Results: Mortality and morbidity rates were 0% and 23% respectively. The median blood loss was 423±232 ml. The median blood transfusion requirement was 2 unit (range, 0–18 units). The mean operative duration was 2±2 hours. The median length of hospital stay was 10.5±2.2 days. The median extent of the tumor resection margin was 6 mm (range, 0.5–156 mm). Isolated intrahepatic recurrence occurred in 9 patients (11%) and 3 (4%) underwent repeat hepatectomy.

Conclusion: The varied combinations of segmentectomy allow greater flexibility and opportunity for liver surgeons to extirpate the equally diverse nature and location of intrahepatic pathologic conditions. The technique promotes tumor clearance while conserving uninvolved parenchyma.

P-149. EFFICACY OF CAPECITABINE VS. INFUSIONAL 5-FU AS NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY FOR RECTAL CANCER

Kocakova I[1], Kubala E[2], Spurny V[3], Dvorak J[4], Finek J[5], Cwiertka K[6], Prausova J[2], Hoch J[2], Vyzula R[1]
[1]*Masaryk Oncology Institute, Czech Republic,* [2]*Faculty Hospital Motol, Czech Republic,* [3]*Faculty Hospital S.Anna, Czech Republic,* [4]*Faculty Hospital HK, Czech Republic,* [5]*Faculty Hospital Plzen, Czech Republic,* [6]*Faculty Hospital Olomouc, Czech Republic*

Background: Neoadjuvant radiotherapy (NRT) with 5-FU continuous infusion (CIV) became standard therapy in patients with locally advanced rectal carcinoma because of tumour shrinkage and downstaging, facilitating surgery and sphincter preservation. This abstract demonstrates the first data from a randomised study comparing capecitabine vs. CIV 5-FU in this setting.

Methods: This randomised phase III study compared NRT with capecitabine vs. NRT with CIV-5-FU in patients with rectal carcinoma stage II-III (cT3-4N0M0 or any cT, cN+, within 16 cm from the anus). Patients in Arm A received RT daily for 6 weeks (cumulative dose 50.4 Gy) except weekends plus capecitabine 825 mg/m2 bid for 38 days. Tumour resection was performed 4-6 weeks after the last dose. Adjuvant capecitabine 1250 mg/m2 bid q3weeks for 6 cycles was administered if residual ypT3-4 or ypN+ disease was found or in the initial T4 stage. Patients in Arm B received the same RT schedule plus 5-FU 225 mg/m2/daily for 28 days (excluding weekends). Surgery and adjuvant therapy (5-FU/LV/Mayo, 4 cycles) was the same. Selection criteria: age ≥18 years, Karnofsky performance status >70, normal organ function. Patients with serious cardiovascular disease and known DPD deficiency were excluded. The primary endpoint was pathologic complete response rate (pCR); secondary endpoints were downstaging rate, sphincter sparing surgery rate (SSS), frequency of local recurrences at 2 and 5 years, disease-free interval, overall survival, safety and quality of life. Basic descriptive statistics were computed for all parameters evaluated. All statistical tests used were 2-sided and performed at the significance level of ≥5%.

Results: The aim was to recruit 334 patients. As recruitment was slow (101 patients from 6 centres between 2004 and 2007) the study was terminated prematurely. Data from 95 patients are available (median follow up 24.5 months). Neoadjuvant treatment was terminated in 89 (93.7%) patients so far. Median age was 58 (range 29-73) years, male 64.2%, female 35.8%. There were no statistically significant differences in demographic parameters. Surgery was performed in 92 patients (96.8%) and radical surgery in 88 patients (95.7%). pCR was verified in 25 patients (27.2%): 25.0% vs. 29.2% in arm A vs. B (p=0.296); microscopic residuum were seen in 17 patients (18.5%): 13.6% vs. 22.9% in arm A vs. B (p=0.227). SSS rate was 48.9% (45 patients): 52.3% vs. 45.8% in arm A vs. B (p=0.677). Grade 3 adverse events occurred in 11 (23.9%) patients in arm A vs. 14 (28.6%) patients in arm B (p=0.634).

Conclusion: Efficacy of capecitabine plus RT is equivalent to CIV-5-FU-RT in the neoadjuvant setting. Capecitabine tablets provide more comfort for patients and oncologists in terms of easy administration and eliminating the need for venous catheter usage.

P-150. ROLE OF CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BILIARY TRACT CANCER AND FACTORS PREDICTIVE OF IMPROVED SURVIVAL

Kim H[1], Yi S[1], Park J[1], Seong J[2], Bang S[1], Song S[1], Chung J[1], Park S[1]
[1]*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea,* [2]*Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea*

Background: Biliary tract cancer (BTC) is a rare malignant disease and it includes gallbladder cancer, intrahepatic cholangiocarcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma. Locally advanced BTC has extremely poor prognosis and the standard treatment of it is the concurrent chemoradiotherapy (CRT) or best supportive care (BSC) according to the National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. We conducted this study to evaluate survival benefit of CRT in locally advanced BTC over BSC retrospectively and to determine prognostic factors in CRT patients.

Methods: We reviewed retrospectively all patients diagnosed with locally advanced BTC, between January 1995 and December 2006. A total of 230 patients were enrolled. Exclusion criteria were previous treatment, old age (> 75 years), ECOG >2, and severe co-morbidity. Finally, 100 patients treated with CRT and 96 patients received BSC were analyzed. Overall survival was calculated using the Kaplan-Meier method with log rank test.

Results: CRT was delivered as external beam irradiation of mean total dose of 43.9±5.9 Gy in mean 24.4 fractions with chemotherapy including 5 FU in 52 patients, 5FU plus taxol in 20 patients, 5FU plus cisplatin in 15 patients, and gemcitabine or gemcitabine plus cisplatin in 23 patients. Median overall survival time was 10.3 months (range: 8.7 - 11.9) in CRT group and 3.67 (range: 2.7-4.7) in BSC group (P<0.0001). The response rate of CRT was 20.9% (23 patients). Median progression free time of CRT was 7.4 months (range: 5.6-9.2). On multivariate analysis of CRT patients, CA 19-9 <300 U/mL at the time of diagnosis (Hazard ratio [HR] 0.58, 95% confidence interval [CI] 0.36-0.92) and extrahepatic (HR 0.49, 95% CI 0.29-0.82) and intrahepatic cholangiocarcinoma (HR 0.37, 95% CI 0.18-0.77) were independent prognostic factors of improved survival (P<0.05).

Conclusions: CRT had survival benefit over BSC in patients with locally advanced BTC. Tumor marker of CA 19-9 at diagnosis and site of BTC were the important prognostic factor for survival of BTC receiving CRT. A prospective randomized is required to evaluate the role of CRT in locally advanced BTC.

P-151. AUDIT OF SMALL BOWEL TUMOURS IN GENERAL SURGICAL HOSPITAL

Karinagashetty N
St Johns Medical College Bangalore, India

90. Prausova, J., Kocakova, I., Kubala, E., Spurny, V., Dvorak, J., Finek, J., Cwiertka, K., Hoch, J., Vyzula, R. Neoadjuvant capecitabine- vs. infusional 5-FU-based chemoradiation for rectal cancer: efficacy update. 11 th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain, poster 0322. Annals of Oncology, 2009, vol. 20, Suppl. 7. (IF: 4,935)

P-0322. NEOADJUVANT CAPECITABINE- VS. INFUSIONAL 5-FU-BASED CHEMORADIATION FOR RECTAL CANCER: EFFICACY UPDATE

Prausova J[1], Kocakova I[2], Kubala E[1], Spurny V[3], Dvorak J[4], Finek J[5], Cwiertka K[6], Hoch J[1], Vyzula R[2]
[1]*University Hospital Prague Motol, Prague, Czech Republic,* [2]*Masaryk Oncology Institute, Brno, Czech Republic,* [3]*University Hospital St. Anna, Brno, Czech Republic,* [4]*University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic,* [5]*University Hospital Plzen, Plzen, Czech Republic,* [6]*University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic*

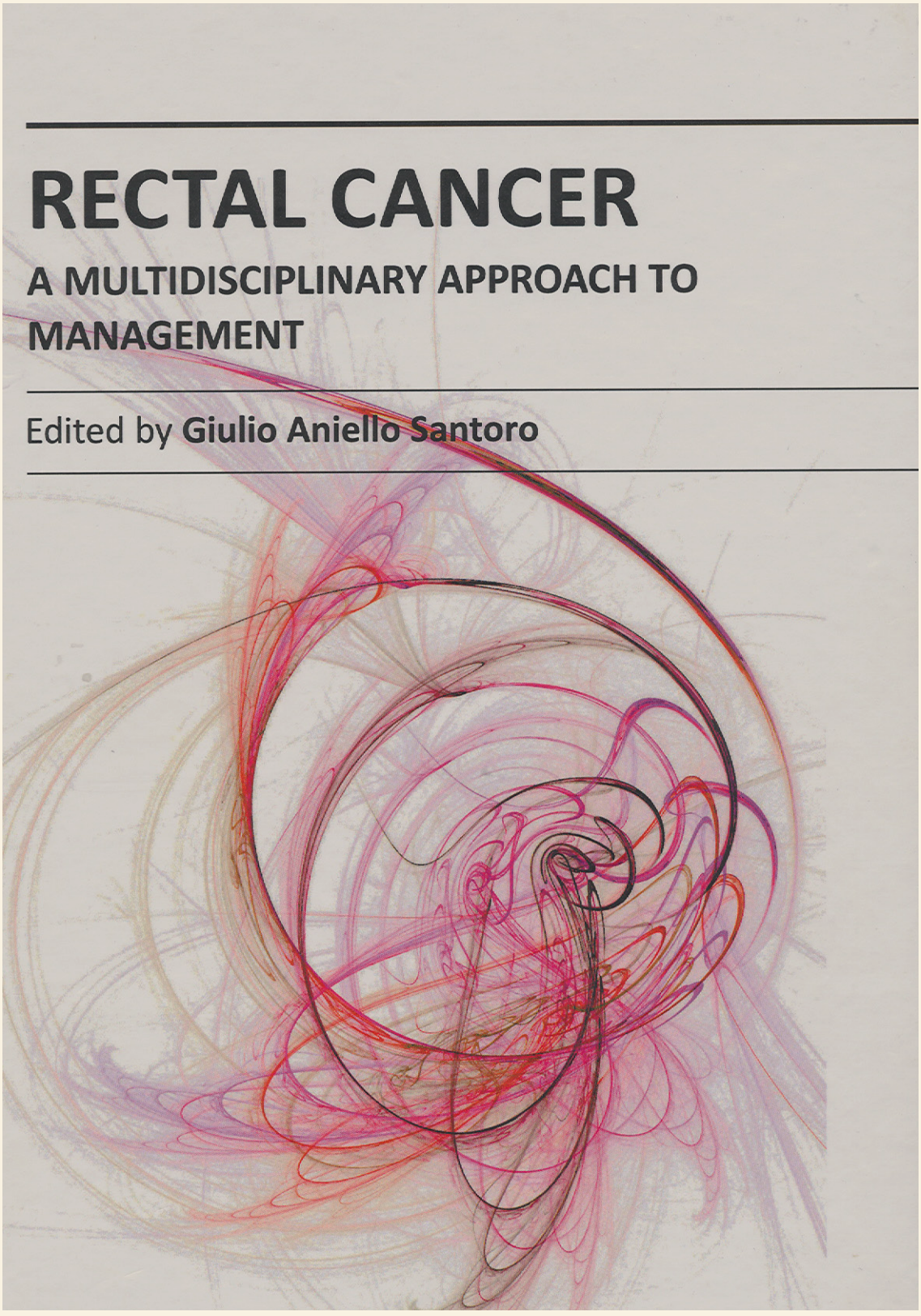
Background: Last year [WCGIC 2008] we published safety and first efficacy data (pathologic response rate [pCR] and sphincter-sparing surgery rate [SSS]) from a prematurely closed randomised phase III study comparing neoadjuvant radiotherapy (RT) based on either continuous infusion 5-FU (CI 5-FU) or capecitabine in patients with stage II/III rectal cancer (cT3-4N0M0 or any cT, cN+, within 16 cm from anodermal border). Updated efficacy data are described below. Data from the second part of the randomised study comparing adjuvant treatment after surgery using chemotherapy with 5-FU or capecitabine are still immature.

Methods: Randomised phase III study comparing neoadjuvant RT with capecitabine vs. CI-5-FU. Arm A included RT daily for 6 weeks (cumulative dose 50.4 Gy) except weekends plus capecitabine 825 mg/m2 bid for 38 days. Tumour resection was performed 4-6 weeks after the last dose. Adjuvant capecitabine (1250 mg/m2 bid q3weeks for 6 cycles) was administered if residual ypT3-4 or ypN+ disease was found or in the initial T4 stage. Arm B included the same RT schedule plus 5-FU 225 mg/m2/daily administered for 28 days (excluding weekends). Surgery and adjuvant therapy (5-FU/LV/Mayo, 4 cycles) was the same. Selection criteria: age $\geq$18 years, Karnofsky performance status >70, normal organ function. Patients with serious cardiovascular disease and known DPD deficiency were excluded. The primary endpoint was pCR; secondary endpoints were downstaging rate, SSS, frequency of local recurrences at 2 and 5 years, DFI, OS, safety and quality of life. Basic descriptive statistics were computed for all parameters evaluated. All statistical tests used were two-sided and performed at the significance level of $\leq$5%.

Results: Data from 101 patients are now available (medium follow up 36.0 months). Neoadjuvant treatment was terminated in 100 (99%) patients. Median age was 58 (range 29-73) years, male 64.2%, female 35.8%. There were no statistically significant differences in demographic parameters. Surgery was performed in 98 patients (97%) and radical surgery in 95 patients (96.9%). pCR was verified in 30 patients (30.6%): 33.3% in Arm A vs. 30.4% in Arm B (p=0.827); microscopic residual disease was seen in 21 patients (21.4%): 14.3% in Arm A vs. 28.6% in Arm B (p=0.139); SSS rate was 46.9% (46 patients): 49% in Arm A vs. 44.9% in Arm B (p=0.840). Grade 3 adverse events occurred in 11 (28%) patients in Arm A and 14 (27.5%) patients in Arm B.

Conclusion: Updated results confirm the equivalent efficacy of capecitabine-RT to those achieved with CI 5-FU-RT in the neoadjuvant setting. These findings provide support for widespread use of more convenient treatment with capecitabine tablets, thereby eliminating the need for 672 hours of venous catheter usage when CI 5-FU is used either alone or in combination with other active chemotherapeutic agents.

91. Svoboda, M., Kocaková, I. MicroRNAs and rectal cancer. In Rectal cancer: a multidisciplinary approach to management. Edited by G. A. Santoro. Rijeka: InTech, 2011, chap. 16, p. 295-316.



16

MicroRNAs and Rectal Cancer

Miroslav Svoboda[1] and Ilona Kocakova[2]
[1]*Oncobios, Brno,*
[2]*Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno*
Czech Republic

1. Introduction

Spontaneous rectal cancers usually arise as a consequence of somatic mutation of the APC gene followed by other mutations (K-ras mutation, DCC inactivation and p53 gene mutation), well-known today as the adenoma-to-carcinoma sequence (Kinzler & Vogelstein, 1996). This sequence covers most spontaneous rectal cancers (80%). However mutation(s) in DNA repair genes; the MSH1, MSH2, PMS1, PMS2 are also involved in certain fraction of rectal tumours, leading to microsatellite instability (Kim et al., 2006). Today about seventy different mutations, including important oncogenes and tumour suppressor genes, are known to be present in various colorectal cancers (Sjoblom, 2008). Colorectal cancers also exhibit changes in DNA methylation with hypermethylation of CpG islands and hypomethylation of oncogenes (Kang, 2007). The mutated cancer genotype is associated with changed expression in many genes, as has been demonstrated by powerful microarray analysis and Real Time PCR technology. It is now well known that mutations and changed DNA methylation pattern, as well as changes of mRNA transcription, are accompanied by changes of expression in certain microRNAs.

2. Background information

2.1 Therapy of rectal cancer

Surgical excision is the primary treatment. However locally advanced rectal cancer (LARC, T3,T4,N0, or TX, N1, N2) needs supportive pre-operative and postoperative therapy. This therapy combines pre-operative linear accelerator irradiation and chemotherapy with fluoropyrimidines, such as 5-fluorouracil or capecitabine. Postoperative therapy is based on adjuvant treatment with further doses of fluoropyrimidines combined with biological treatment where appropriate. (for details, see Lee et al., 2008). Supportive therapy is necessary for downsizing and downstaging of LARC tumours before surgery. Downsizing and downstaging during pre-operative treatment increases the frequency of operations in which the sphincter is saved (Lee et al., 2008). Moreover, this pre-operative treatment may also lower the risk of cancer dissemination during surgery. Seventy to seventy-five percent of patients react with some downstaging and downsizing of rectal tumours following chemoradiotherapy before surgery. However, only about 30% of patients exhibit substantial downstaging and downsizing tumour response and only 10-20% of them exhibit complete tumour eradication through this pre-operative procedure (Kim, 2007). The reasons for these

differences in tumour response are not yet well understood. It is widely known that irradiation or anticancer drug treatment of cell lines causes extensive changes in gene expression as well as changes in certain microRNAs, and that differences in responsiveness of cell lines to irradiation and drug treatment are dependent on individual genetic background and the presence of certain mutations in certain oncogenes or tumour suppressor genes. However information is very limited concerning molecular events associated with tumour response to therapy in vivo.

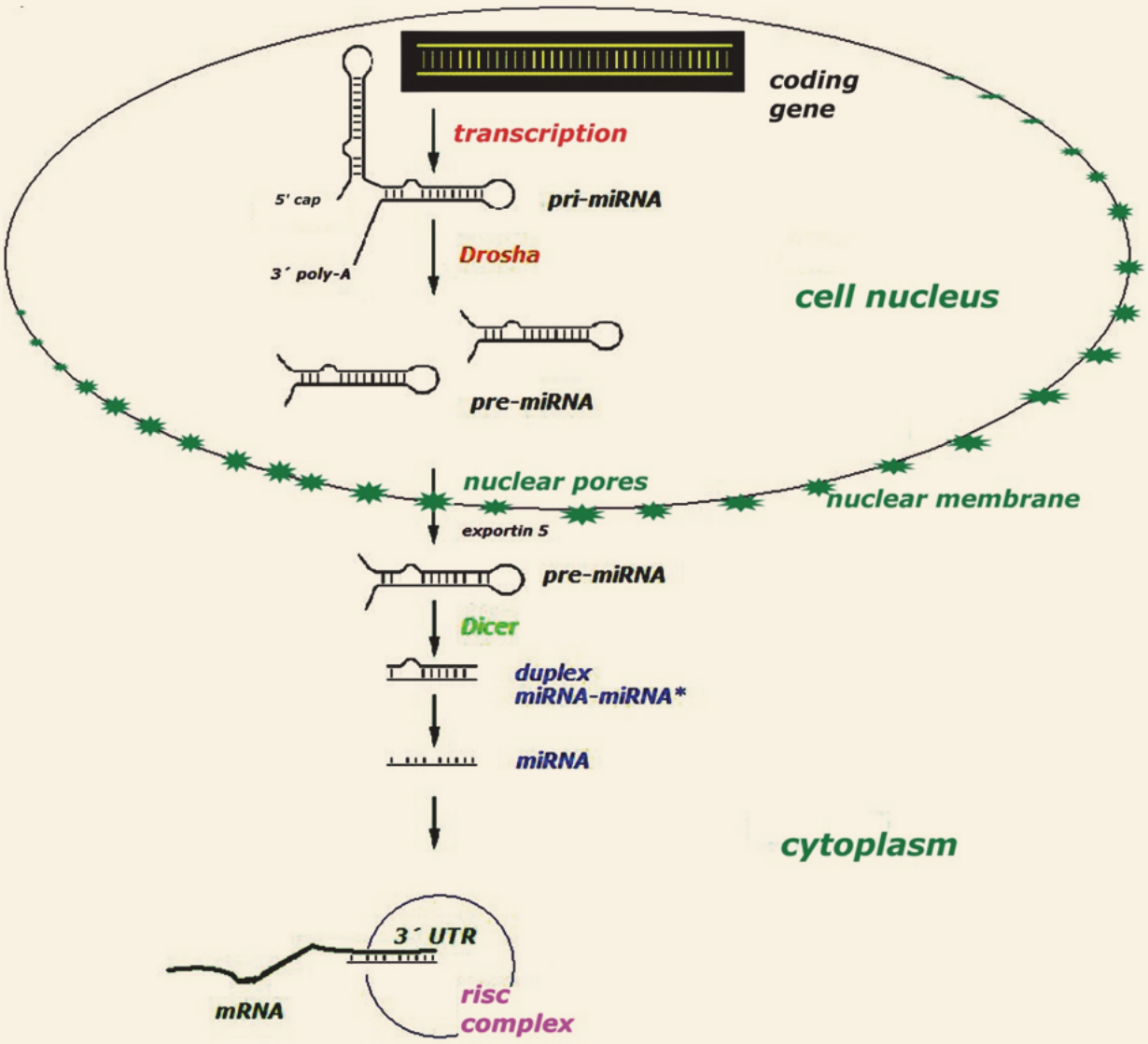
2.2 MicroRNA- basic information

MicroRNAs, also known as miRNAs, are small regulatory molecules (19-25 nucleotides long) that play an important role at the post-translational level of gene regulation (Ambros, 2001). MicroRNAs are widespread molecules, present in all eukaryotic organisms studied to date, including fungi, green plants and animals. MicroRNAs were first described in Western literature in 1993 and were found to play an irreplaceable regulatory role in the spatiotemporal development of the nematode worm *Caenorhabditis elegans* (Lee, 1993). Some 1800 different microRNAs and their sequence variants have been discovered in humans to date. Mature molecules are processed from primary transcripts (pri-miRNAs) that are 1000 nucleotides or more long (Winter et al., 2009). Primary microRNA transcripts originate either at intergenic locations or from intronic sequences of certain actively transcribed genes. If located at intronic sites, microRNAs may be transcribed both as sense and antisense sequences of these actively transcribed genes. Primary transcripts are processed in the nucleus by the specific nuclease Drosha to form approx. 70-nucleotide-long double-stranded pre-miRNAs (see also Scheme 1. for details). These pre-mature microRNA molecules are transported through nuclear pores of the nuclear membrane via the exportin 5 complex to the cytoplasm. Once within the cytoplasm, pre-miRNAs are processed by nuclease Dicer to form 19-25-nucleotide long, double-stranded molecules of sense miRNA and antisense miRNA*. Single stranded microRNAs finally bind to an RNA-silencing protein complex (known as RISC) and target complementary sequences present at the 3' end of the mRNA molecules. If a complex of target mRNA-miRNA-RISC is generated, translation inhibition of mRNA occurs. In humans approximately one-third of mRNA coding genes also contain target sites for one or more of several different types of microRNA. The same target sequence for a given microRNA may be present in mRNAs transcribed from many different genes.

Thus one type of microRNA may regulate many different genes simultaneously. Moreover, since several target sites for different microRNAs may be present in one mRNA and its gene, one gene can be regulated by several microRNAs. Thus post-translational regulation of gene expression by microRNAs is a very complex process; it is not yet fully understood.

2.3 MicroRNAs as regulatory molecules

MicroRNAs were originally discovered as important regulators of spatiotemporal development in the nematode worm *Caenorhabditis elegans* (Slack and Ruvkun, 1997) and were thought to have a canalisation function (i.e. phenotype stabilizing) in the organism (Hornstein and Shomron, 2006). Other authors later found that microRNAs may also have a buffering function in the regulation of gene expression (Cui and Yu, 2007). It is accepted today that microRNAs may play both the above roles (Wu et al., 2009). MicroRNAs are integrated into many regulatory circuits influencing cell cycle progression, genome maintenance, apoptosis and differentiation (Ambros, 2004; Re et al., 2009).



Scheme 1. MicroRNA processing.

2.4 MicroRNAs and exosomes

The term "exosome" has become somewhat ambiguous over time. It was originally applied to the extrachromosomal DNA elements mediating non-Mendelian inheritance of certain traits in the fruit fly *Drosophila melanogaster* (Fox et al., 1970). Later the term "exosome complex" came to designate the supermolecular aggregates responsible for RNA degradation in eukaryotic cells (Mitchell, 1997). Finally, since the 1980's, the term "exosome vesicles" or "exosomes" came to be consistently applied to the membrane vesicles that are exported from the cytoplasmic membrane of mammalian cells to the surrounding milieu (Trams et al., 1981). Any further mention of exosomes in this paper refers to this third meaning of the term. Exosomes may function as tools of intercellular communication (Simons et al., 2009). They may influence such an important processes as immunity responses (Lee et al., 2011). Moreover, since exosomes are exported to the bloodstream, they may transfer information to cells that are distant from the site at which the exosomes

themselves are produced in the body. Thus something like "long distance calls" may occur by means of exosome extravasation by one kind of cell at one body site and exosome intravasation to other cells at a second site, and vice versa. Exosomes may transport not only proteins, but also mRNAs, DNAs and microRNAs. It has been demonstrated that the information carried can be exploited by cells that intravasate exosomes. Intravasated mRNA can be translated to a functional product, while transferred microRNA may inhibit translation of target proteins in cells to which exosome microRNAs have been admitted(Keller et al., 2011). Apart from the establishment of exosomes as a new platform for intercellular communication, exosomes can serve as a diagnostic tool, since cancer cells extravasate a different spectrum of microRNAs compared to normal cells (Keller et al., 2011). Moreover, microRNAs in exosomes secreted to the blood are relatively stable (Wittman et al., 2011). It is well proven that plasma microRNA profiles from cancer patients have different spectra of microRNAs compared to microRNA profiles from healthy people (Kosaka et al., 2011). However, multi-centre studies are required to investigate the clinical diagnostic validity of results obtained to date, since the majority of the studies have involved relatively small numbers of clinical samples, usually from fewer than a hundred patients.

2.5 MicroRNA expression profiles in cancer

It is widely accepted that microRNA expression profiles are different in all types of cancer when compared with non-tumourous tissue counterparts studied to date, including for example sarcoma, glioma, carcinoma and haematological malignancies (Volinia, 2006) MicroRNAs actively involved in carcinogenesis operate by inhibiting tumour suppressor genes or by activation of cellular proto-oncogenes. Both the suppressing role and the activating role are most frequently mediated by the inhibitory role of microRNAs in translation of target mRNAs containing complementary sequences. Thus the first mode of miRNA action (suppression) is mediated directly, while the second mode, i.e. proto-oncogene activation, must take place indirectly through negative feedback, inhibiting translation of certain proto-oncogene suppressors. However, some microRNAs may well activate target genes by an as-yet-undisclosed mechanism (Iwasaki and Tomari, 2009).

2.6 Changes of microRNA expression in rectal cancer

Several microRNAs exhibit specific differences of expression levels in rectal and colon cancer when compared with healthy or non-tumourous tissue. Colorectal cancers show decreased levels of miR-143, miR-145 and Let-7a-1 microRNAs (Michael, 2003; Akao, 2006). These microRNAs are known to function as tumour suppressors since they inhibit expression of the known cellular proto-oncogenes c-myc and K-ras (Akao, 2006). Levels of these microRNAs are also lowered in other cancers, including haematological malignancies (Akao, 2007). A further microRNA, miR-21, acts as an oncogene, since it inhibits apoptotic processes and induces cancer cell proliferation (Si, 2007). This microRNA is significantly overexpressed in higher states of colon and rectal cancers and higher miR-21 levels are associated with worse prognosis (Schetter, 2008). Recently miR-95 was found to be overexpressed in approximately 50% of CRC tumours (Huang, 2011). This microRNA promotes proliferation by direct repression of sorting nexin 1 (Huang, 2011). Nowadays, several dozen different microRNAs are known to exhibit changed expression levels in association with CRC (Volinia, 2006; Bandres, 2006).

2.7 Potential role of microRNAs in modulating anticancer drug and radiation response

Drug resistance and the comparative impact of radiation has been fairly frequently studied in cancer cells in vitro (Bandres, 2007; DiGennaro, 2009). However, our knowledge of the molecular events that take place in response to anticancer drugs and radiation in human tumours in vivo is very limited, and this is even more true of microRNA expression changes induced by these events. It has been demonstrated that several microRNA levels are significantly changed in response to 5-fluorouracil in CRC cell lines in vitro (Rossi, 2007). MicroRNAs miR-27a a miR-451 have been found to stimulate expression of multidrug resistance protein MDR1, thus increasing resistance to several anticancer drugs in vitro (Zhu, 2008). Two further important microRNAs, miR-181b and Let-7g, have been found to be involved in responses to the S-1 anticancer drug in colon cancer cells (Nakajima, 2006). Several studies have also been dedicated to the role which 5-fluorouracil therapy may play in the induction of microRNA level changes in clinical samples of cancers. It has been disclosed that 5-fluorouracil therapy induces changes in several microRNAs in gastric cancer (Takagi, 2009) and breast cancer (Salter, 2008). One of our previously-published papers addressed the induction of miR-125b and miR-137 in rectal cancer in response to pre-operative chemoradiotherapy (Svoboda et al., 2008). A German research group has recently noted that miRNAs are returned to normal levels after successful pre-operative chemoradiotherapy and subsequent surgery of locally advanced rectal cancer (Drebber et al., 2011).

2.8 MicroRNAs as prognostic and predictive markers

This subject has recently been reviewed by (Dong et al., 2011). The expression levels of several microRNAs are associated with the TNM state of rectal cancer and might be used for prognosis. MicroRNA miR-21 is upregulated in rectal cancer and higher levels are associated with node positivity, metastasis, and poor survival (Kulda 2010, Schetter 2008, Slaby 2007). High miR-21 stromal expression levels are associated with short disease-free intervals in stage II colorectal cancer patients (Nielsen et al., 2011). MicroRNAs miR-143 and miR-145 are downregulated in rectal cancer. Lower levels are related to large tumour sizes and to disease-free intervals (Slaby et al., 2007; Motoyama et al., 2009; Wang et al., 2009). MiR-31 and miR-106a are upregulated in CRC and reflect tumour states (Bandres et al., 2006; Schetter 2008). Several microRNAs have also been found to be associated with tumour response to therapy or response of cell lines to anticancer drugs. Patients who responded to fluoropyrimidine S-1 showed lower levels of miR-181b and Let-7g. However neither microRNA was associated with survival (Nakajima 2006). MiR-215 increased resistance of cancer cell lines to methotrexate and tomudex (Song 2010). We have previously noted that microRNAs miR-125b and miR-137 are upregulated in response to pre-operative chemoradiotherapy, and higher levels of expression have been associated with worse response to therapy (Svoboda 2008). Various modalities of X-irradiation may give rise to different microRNA expression in vitro (Ahmed 2009). Ragusa suggested that microRNAs let-7b, let 7e and miR-17-3p might be potential predictors of cetuximab resistance (Ragusa et al 2010). MicroRNAs are embedded in exosomes in blood plasma. Since molecules embedded in exosomes are relatively stable for a period of time (up to several days), microRNA expression may simply be monitored from patients' blood (Ng 2009).

3. Aims of the study

The aim of this study was to test the possible involvement of the miR-21, miR-125b, miR-137 and miR-145 in tumour responses to standard pre-operative capecitabine chemoradiotherapy. A further aim was to evaluate the possibility of using mentioned microRNAs as predictors of antiacancer drug response or as prognostic markers.

4. Patients and methods

4.1 Patients

Patients aged 33-76 years, median age being 59, 31 man and 12 woman, ECOG performance status of 0-2, who had histologically confirmed locally advanced rectal adenocarcinoma (LARC) without distant metastases, stages II-III (cT3 - cT4, cN0, cM0 or T2 –T4, cN+,cM0) according to lUCC (Wittekind, 2002) were included in the study. The Ethics Committee of the Masaryk Memorial Cancer Institute approved the treatment protocol. All patients gave written informed consent.

4.2 Methods

Preoperative capecitabine was administered orally, at a dose of 825 mg/m^2 twice a day, two hours prior to radiotherapy for approximately 5.5 weeks from the first to the last day of radiotherapy. Radiation therapy was given in conventional fractionation in locally curative dosage. The daily fraction dose was 1.8 Gy, applied in five days per week up to cumulative dose of 45 Gy, boosting up to 50,4 Gy, during the period of 5.5 weeks. The standard total rectal resection or amputation (Faerden, Naimy et al. 2005), leaving tumor-free resection margins including total mesorectal excision (TME) was performed within the 6th week after completion of radiotherapy. Clinical cTNM stage (preceding a therapy) was based on the endorectal ultrasonography, CT and colonoscopy. Pathological examination after surgery involved the former tumor-bearing area and its macroscopic and microscopic description. The tumor response to therapy was investigated microscopically. Our department of pathology has routinely been using tumor regression (TRG 1-5) criteria adapted to colon cancer (Bouzourene et al., 2002). Tumor biopsies (1-3 mm^3) were taken before starting therapy and again after two-week therapy. Tumor samples were immersed immediately in RNA Later solution (Quiagen GmbH, Germany). The RNAs from bioptic samples were isolated by the standard Trizol method (Chomczynski 1993). RNAs were quantified using Eppendorf spectrophotometer (Eppendorf, Germany). Quality of RNA was tested by standard denaturing electrophoresis. The microRNA levels in pre-treatment and treatment samples were determined by means of stem-loop RT-Real Time PCR and TaqMan detection (Chen, Ridzon et al. 2005). Reverse transcription of cDNA was performed using gene-specific primers, TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit and 10 ng RNA according to TaqMan MicroRNA Assay Protocol. Stem-loop RT primer (50nM), 1x RT buffer, 10mM dNTP each, RNase inhibitor 0.19ul, MultiScribe reverse transcriptase 1ul, water and RNA were mixed in 15ul final reaction volume and incubated for 30 min at 16°C, 30 min at 42°C, 5 min at 85°C, cooled and kept at 4°C. Real Time PCR mix contained 10ul TaqMan Universal Master Mix No Amp Erase UNG, 1ul 20x Assay Mix from TaqMan MicroRNA Assay Kit (both from Applied Biosystems, Foster City, USA), RT product 1.33ul and water in final volume of 20ul.Real Time PCR was performed on Applied Biosystems 7000 instrument in a

96- well optical plate under following conditions: 95oC 10min initial denaturation, 40 cycles of 95oC for 15s and 60oC for 40s. RNU6B RNA was used as an reference endogenous control. The threshold cycle CT was determined using default instrument settings. Adjacent non-tumorous mucosa before treatment was used as a calibrator.

4.3 Data analysis

We used comparative C_T method approach ($2^{-\text{delta delta Ct}}$) for the calculation of relative miRNA expression (Applied Biosystems User Bulletin #2, P/N 4303859). Expression of miRNA was related to RNU6B RNA as an endogenous active reference. The data before starting therapy were designated as a control group versus a sample group representing data two weeks after starting therapy. Standard statistical analyses were calculated using MedCalc and Statistica version 7 software.

5. Results

5.1 Clinical data

Table 1 summarizes data of patients under study. Forty- three patients were recruited. Nine patients exhibited recurrent disease within follow-up period. Eight of them died. One patient died from comorbidity. All recurrent diseases occured within the three-years period after surgery.

Patients	Attribute	%	Value range
man/woman	31/12	74/26	
Age (median and range)			59 (33-76)
Patients undergoing surgery	42	98	
Number of recidives	9	21	
Median follow-up (months) Local recidives	 2	 5	49
Median disease-free period to local recidive			23 (10-36)
Distant metastases	7	17	
Median disease-free period to distant metastase recurrence			19 (10-58)
Secondary malignities	0	0	
Number of deaths	9	21	
Deaths owing to cancer recurrence	8	19	
a) local	2	5	
b) distant	6	14	
Comorbidities	1	2	
Postoperative complications	0	0	

Table 1. Basic clinical data of recruited patients.

96- well optical plate under following conditions: 95oC 10min initial denaturation, 40 cycles of 95oC for 15s and 60oC for 40s. RNU6B RNA was used as an reference endogenous control. The threshold cycle CT was determined using default instrument settings. Adjacent non-tumorous mucosa before treatment was used as a calibrator.

4.3 Data analysis

We used comparative C_T method approach ($2^{-\text{delta delta Ct}}$) for the calculation of relative miRNA expression (Applied Biosystems User Bulletin #2, P/N 4303859). Expression of miRNA was related to RNU6B RNA as an endogenous active reference. The data before starting therapy were designated as a control group versus a sample group representing data two weeks after starting therapy. Standard statistical analyses were calculated using MedCalc and Statistica version 7 software.

5. Results

5.1 Clinical data

Table 1 summarizes data of patients under study. Forty- three patients were recruited. Nine patients exhibited recurrent disease within follow-up period. Eight of them died. One patient died from comorbidity. All recurrent diseases occured within the three-years period after surgery.

Patients	Attribute	%	Value range
man/woman	31/12	74/26	
Age (median and range)			59 (33-76)
Patients undergoing surgery	42	98	
Number of recidives	9	21	
Median follow-up (months) Local recidives	 2	 5	49
Median disease-free period to local recidive			23 (10-36)
Distant metastases	7	17	
Median disease-free period to distant metastase recurrence			19 (10-58)
Secondary malignities	0	0	
Number of deaths	9	21	
Deaths owing to cancer recurrence	8	19	
a) local	2	5	
b) distant	6	14	
Comorbidities	1	2	
Postoperative complications	0	0	

Table 1. Basic clinical data of recruited patients.

5.2 Non-parametric distribution of statistical data

Statistical analysis of microRNA expression levels determined by standard comparative C_T method shows non-parametric distribution of data (Shapiro-Wilk and Lilliefors tests). We therefore used non-parametric testing for all data (Wilcoxon paired test and Mann-Whitney-U-test).

5.3 MicroRNA expression levels

Our results show that median levels of miR-21, miR-125b and miR-145 were upregulated two weeks after starting therapy. Expression level of miR-137 is not included since we already published its upregulation (Svoboda et al., 2008).

miR21	No.samples	Median	95% confidence interval		p Mann-Whitney U-test (two- sided)	p Wilcoxon (paired, two-sided)
before	42	9,318	0,057	26,173	0,1129	0,0464
two weeks	35	16,450	5,637	29,651		(N=35)

a) miR-21 induction

Mann-Whitney U-test (two- sided)	No.samples	Median	95% confidence í interval		p
miR125b before	42	0,463	0,045	5,618	0,03054
miR125b , two weeks	35	1,173	0,129	8,282	

b) miR-125b induction

Mann-Whitney U-test (two- sided)	No.samples	Median	95% confidence interval		p
miR145 before	42	0,145	0,078	1,279	0,000001
miR145 , two weeks	35	1,661	0,483	9,383	

c) miR-145 induction

Table 2. a,b,c. Induction of microRNA expression by the preoperative chemoradiotherapy.

MicroRNAs exhibited extensive intertumoral level variability both before treatment and in samples taken two weeks after starting therapy (see 95% confidence intervals in Tables 3.,4.). The observation of frequent upregulation after starting therapy may support our initial hypothesis that miRNA levels tend to change to normal levels after efficient tumor destruction as both miR125b and miR137 are known to be down-regulated either in CRC lines or colorectal and breast carcinomas (Iorio, Ferracin et al. 2005). Nevertheless, miR-21 is upregulated in most colorectal cancers and functions as an oncogene (Nielsen et al., 2011).

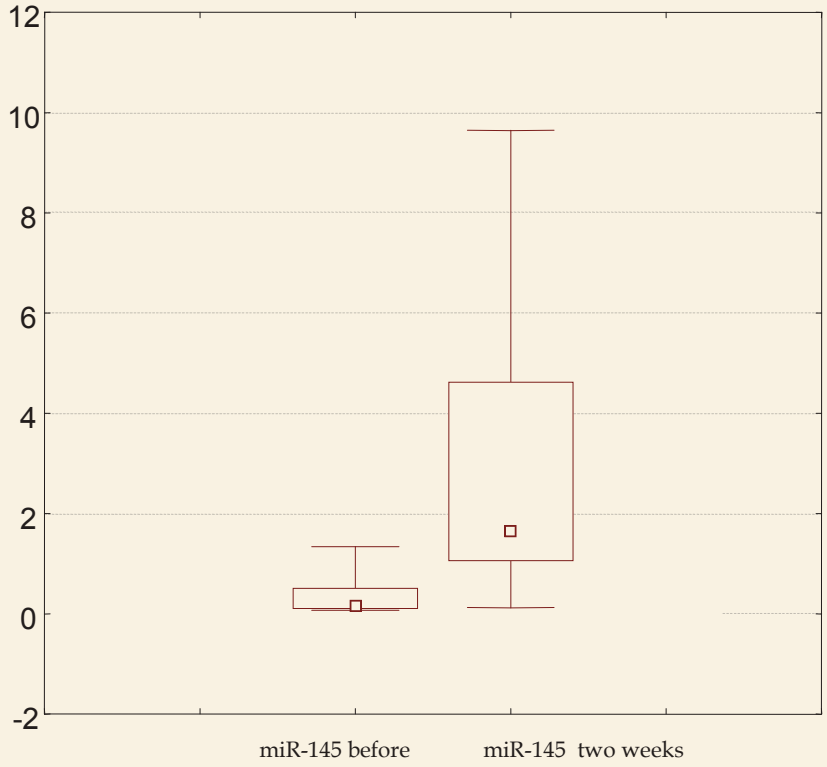


Table 3. Variability of microRNA miR-145 expression levels before and two weeks after starting preoperative chemoradiotherapy

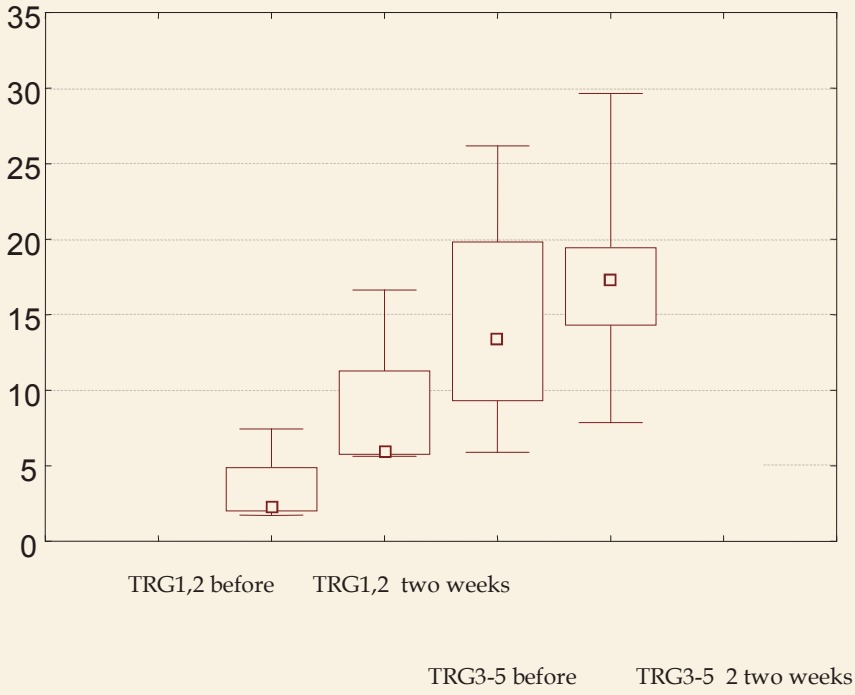


Table 4. a) Box-plot graph of the relative expression of miR-21. Role of tumour regression grade TRG.

Therefore, we investigated whether the changes of miRNA levels are reflected within immediate tumor responses and downstaging. As table 2 shows., miR-21 is upregulated in rectal cancer two weeks after starting preoperative chemoradiotherapy. Moreover, there are statistically significant differences between responsive (TRG1,2) and non-responsive group (TRG 3-5) before starting therapy and different ypT stages respectively (tables 4. and 5.).

Mann-Whitney U-test (two-sided)	Median relatve expression	95% confidence interval		p
miR21 TRG1,2 before	2,312	1,731	7,438	0,014
miR21 TRG3-5 before	13,404	5,897	26,173	
miR21 TRG1,2 two wks.	5,849	5,637	16,641	0,077
miR21 TRG3-5 two wks.	17,749	7,863	29,651	

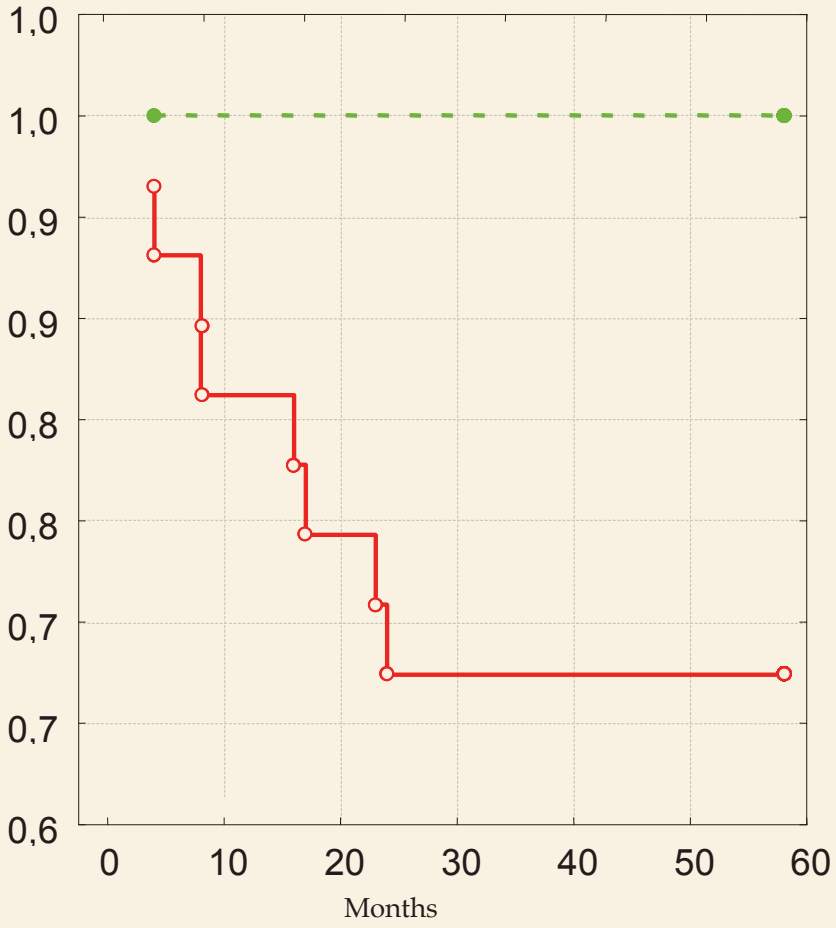
Table 4. b) Median levels of relative miR-21 expression. Role of tumour regression grade TRG.



Table 5. a) The Box-plot graph of relative miR-21 expression. Role of ypT.

Mann-Whitney U-test (two-sided)	Patients ypT0,1	Patients ypT2,3	p
ypT0,1 vs. ypT2,3 before	16	26	0,1088
ypT0,1 vs. yPT2,3 two weeks	10	25	0,0185

Table 5. b) Median levels of relative miR-21 expression. Role of ypT.



Log-Rank Test p = ,15754

Table 6. Kaplan-Meyer graph of disease-free survival. Red line: patients with high-level miR-21 tumours suffer from recurrent disease. Green line: patients with low-level miR-21 tumours. Median level of relative miR-21 expression is the cut-off value discriminating between high-level miR-21 tumours and low-level miR-21 tumours respectively.

Although 125b is upregulated in all ypT groups, the highest and the only statistically significant change is observed in the group ypT3 patients (no downstaging). It is well known that T3/4 stage or node involvement is usually associated with worse prognosis than T0-T2, N0. Therefore, higher induction of miR125 is associated with a worse prognosis.

miR-125b	Patients	Median expression	95% confidence interval		p (Wilcoxon paired)
TRG12 before	25	0,393	0,092	2,761	0,005
TRG12 two weeks	21	0,905	0,329	9,646	(N=21)
TRG3-5 before	17	0,694	0,188	1,414	0,059
TRG 3-5 two weeks	14	1,131	0,189	3,204	(N=14)

Table 7. a) Dependence of induced miR-125b levels on the tumour regression grade. Wilcoxon paired test

Mann-Whitney U- test	TRG1-2	TRG3-5	p
TRG12 vs TRG3-5 before	25	17	0,109
TRG12 vs TRG3-5 two weeks	21	14	0,391

Table 7. b) Dependence of induced miR-125b levels on the tumour regression grade. Comparison of different TRG groups.

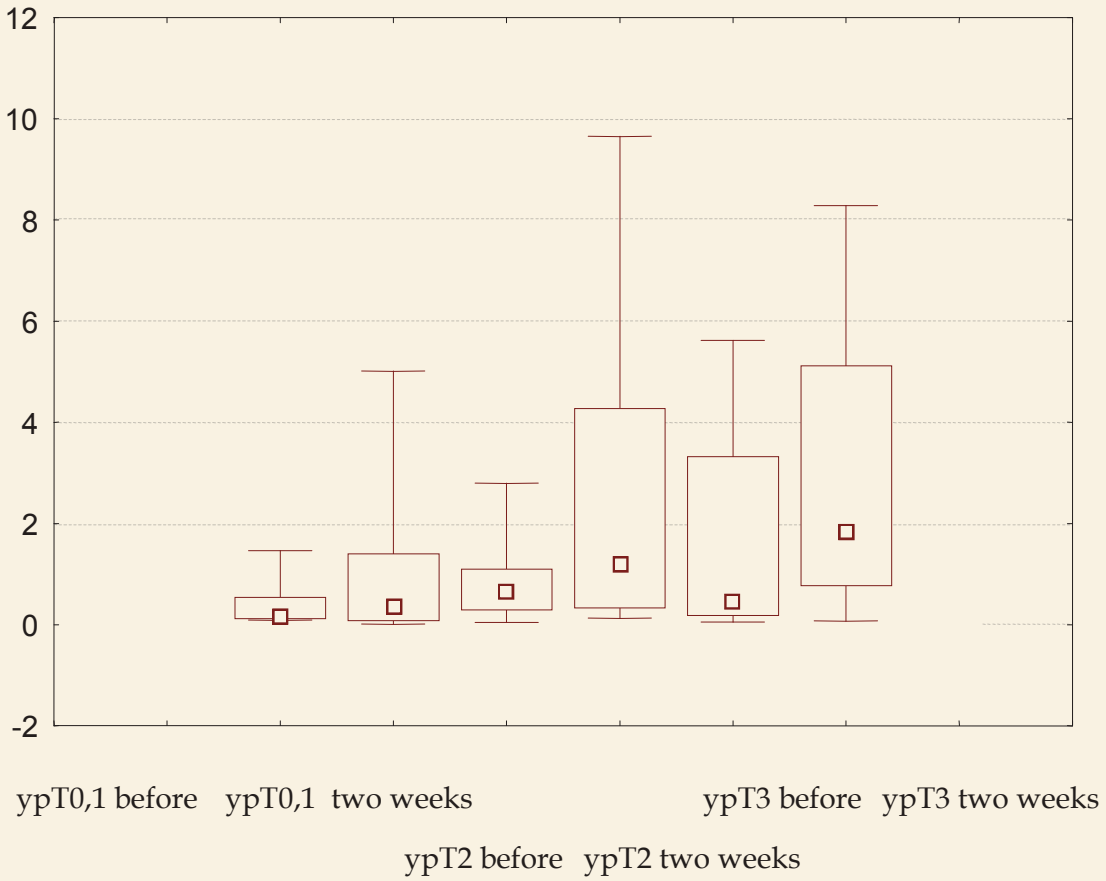


Table 8. a) Dependence of induced miR-125b levels on the tumour state ypT. Box-plot graph.

There are profound differences of miR125b levels between ypT0,1, and ypT3 patient groups after starting therapy (Table 8). Patients with low stage tumours have lower miRNA induction than patients with more advanced cancers. These results tell us that we should use carefully term oncogene or tumour suppresor in connection with certain miRNAs. MicroRNA miR125b is downregulated in several cancers and may be therefore considered a tumor suppressor from this point of view. However, in this study we show no downstaging and less regression (bad response) in the tumors with the highest upregulation of miR125b level two weeks after starting therapy. Non-responding tumors exhibited induction of miR125b level close to and above normal levels of adjacent non-tumorous mucosa.

miR-125b	Patients	Median	95% confidence interval		p Wilcoxon (paired, two-sided)
ypT0,1 before	16	0,158	0,092	1,464	0,4446
ypT0,1 two weeks	10	0,362	0,011	5,011	
ypT2 before	14	0,662	0,045	2,796	0,0843
ypT2 two weeks	13	1,186	0,129	9,646	
ypT3 before	12	0,463	0,054	5,618	0,0164
ypT3 two weeks	12	1,828	0,073	8,282	

Table 8. b) Dependence of induced miR-125b levels on the tumour state ypT. Wilcoxon paired test.

Mann-Whitney U-test (two-sided)	Patients ypT0,1	Patients ypT2 ypT3	p
ypT0,1 vs pT2 before	16	14	0,1223
ypT0,1 vs pT2 two weeks	10	13	0,1375
ypT0,1 vs pT3 before	16	12	0,1971
ypT0,1 vs pT3 two weeks	10	12	0,0295

Table 8. c) Dependence of induced miR-125b levels on the tumour state ypT. Comparison of different ypT states by Mann-Whitney two-sided test.

Our results show that miR137 is significantly upregulated in both responder groups (Table 9.a). However there is no association of miR137 induction with tumour response (Table 9.b). Interestingly, on the contrary to the above-mentioned miR125b although upregulated, miR137 in tumors never reached the original median value of normal tissue. We therefore speculate that low miR137 levels may be important to maintain tumour state.

miR-137	Patients	Median	Confidence interval		p (Wilcoxon paired)
TRG1,2 beforer	25	0,037	0,003	0,688	0,027
TRG1,2 two weeks	21	0,162	0,012	0,766	(N=21)
TRG3-5 before	17	0,035	0,006	0,646	0,006
TRG3-5 two weeks	14	0,301	0,005	0,655	(N=14)

Table 9. a) Dependence of induced miR-137 levels on the tumour regression grade. Wicoxon paired test.

Mann-Whitney U-test (two-sided)	Patients TRG1,2	Patients TRG3-5	p
TRG12 vs. 3-5 before	25	17	0,538
TRG12 vs. 3-5 two weeks	21	14	0,373

Table 9. b) Comparison of miR-137 levels between responders and non-responders. Mann-Whitney two-sided test.

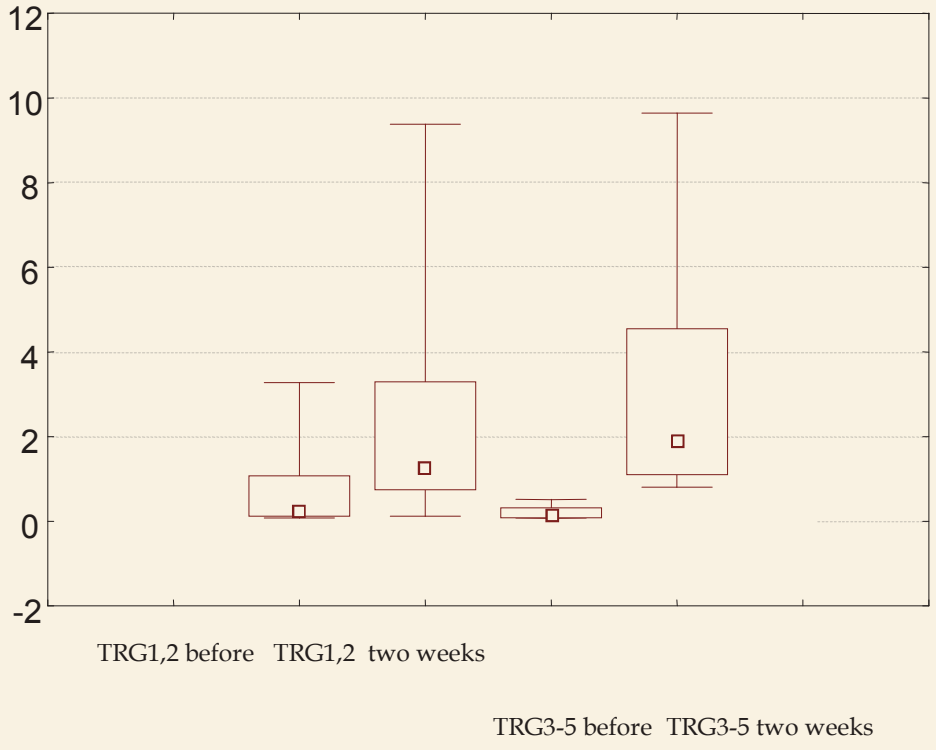


Table 10. a) Dependence of induced miR-145 levels on the tumour state ypT.

MicroRNA miR-145 is significantly upregulated both in responders and non-responders respectively (Tables 10 a,b). Moreover, miR-145 has significantly higher expression in tumors from responders before therapy (Table 10 c). Similar effect we can observe in the ypT state groups: patients with ypT0,1 tumours (better prognosis) have higher miR-145 levels. This is in accordance with known tumour-supressive role of miR-145.

miR-145	Valid N	Median expresion	95% confidence interval		p (Wilcoxon paired t.)
TRG1,2 before	25	0,226	0,078	3,279	0,0021
TRG1,2 two weeks	21	1,248	0,126	9,383	(N=21)
TRG3-5 before	17	0,115	0,075	0,518	0,0003
TRG3-5 two weeks	14	1,886	0,812	9,646	(N=14)

Table 10. b) Dependence of induced miR-145 levels on the tumour regression grade.

Mann-Whitney U-test	Patients TRG 1,2	Patients TRG 3-5	p (two sided)
TRG 1,2 vs.3-5 before	25	17	0,013
TRG1,2 vs. 3-5 two weeks	25	17	0,274

Table 10. c) Dependence of induced miR-145 levels on the tumour regression grade. Comparison of diffferent TRG groups.

miR-145	Valid N	Median	95% confidence interval		p Wilcoxon (paired, two sided test)
ypT0,1 before	16	0,226	0,111	1,338	0,0004
ypT0,1 two weeks	10	1,586	0,483	9,383	(N=10)
ypT2 before	14	0,132	0,078	3,279	0,1361
ypT2 two weeks	13	1,227	0,126	9,646	(N=13)
ypT3 before	12	0,133	0,075	0,518	0,0010
ypT3 two weeks	12	1,621	0,812	4,691	(N=12)

Table 10. d) Dependence of induced miR-145 levels on the tumour state ypT.

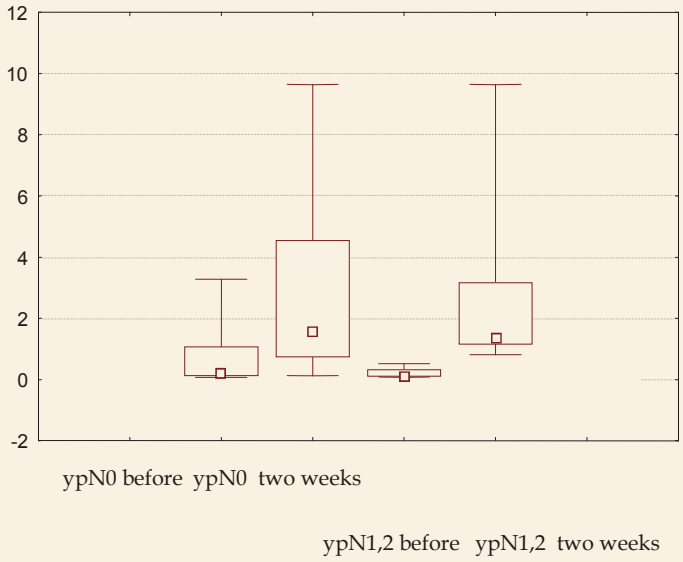


Table 11. a) Dependence of pre-therapeutic and induced miR-145 levels on the node state pN. Box-plot graph.

miR-145	Patients	Median	95% confidence interval		p Wilcoxon (paired, two sided t.)
ypN0 before	25	0,226	0,075	3,279	0,0010
ypN0 two weeks	23	1,586	0,126	9,646	(N=23)
ypN1,2 before	17	0,115	0,078	0,518	0,0003
ypN1,2 two weeks	12	1,357	0,812	9,646	(N=12)

Table 11. b) Dependence of pre-therapeutic and induced miR-145 levels on the node state pN .

Mann-Whitney U-test (two-sided)	Patients pN0	Patients pN1,2	p
ypN0 vs. ypN1,2 before	25	17	0,0283
ypN0 vs. ypN1,2 two weeks	23	12	0,8196

Table 11. c) Dependence of pre-therapeutic and induced miR-145 levels on the node state pN. Comparison of ypN0 and ypN1,2 groups.

We have also investigated the role of node involvement. Table 11 shows that miR-145 levels of ypN0 patients differ significantly from ypN1,2 before starting therapy. The upregulation of miR-125b was published previously (Svoboda, 2008).

6. Discussion

MicroRNAs play an important part in the regulation of many important cellular processes and target approximately a third of expressed genes. It is therefore reasonable to assume

that microRNAs would be influenced by such a massive cell-destructive process as pre-operative chemoradiotherapy. This pre-operative treatment degrades the proliferative potential of many cancer cells and leads to extensive tumour regression in many patients (Bouzourene et al., 2002). Among the microRNAs we have been investigating, miR-21 exhibits the highest difference in expression levels considered in terms of response to therapy. While tumours that respond well contain low miR-21 levels, non-responders have high miR-21 levels (median level as cut-off value discriminating between low and high levels). It is crucial to note that these differences are already pronounced in samples taken from tumours before starting therapy ($p=0.014$). Therefore, miR-21 is not only a known prognostic factor, but it may also be used also as a predictor of tumour response to pre-operative chemoradiotherapy. This is not a surprising fact, since miR-21 is a known anti-apoptotic and pro-proliferative factor and is currently recognized as an oncogene (Zhang et al., 2008). We also show in our preliminary data that high miR-21 levels might be associated with short disease-free survival and recurrent disease, as may be seen on the Kaplan-Meyer graph (Table 6). Patients with high-level miR-21 tumours suffer from recurrent disease while patients with low-level miR-21 tumours are all disease-free within the five-year follow-up period. However since only a small number of patients has been monitored to date, statistical significance according to log-rank test remained only $p=0.15$ and more patients must be recruited in order to obtain statistically valid data. Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) is a primary event leading to the prometastatic behaviour of cancer cells (Gregory et al., 2008). TGF-beta-induced EMT leads to upregulation of miR-21 in a model system of human keratinocytes in vitro (Zavadil et al., 2007). Induction of miR-21 leads to pro-invasive behaviour in breast cell lines in vitro and metastasizing of tumours related to those lines in animals in vivo (Zhu et al., 2008). This effect is mediated by miR-21 inhibition of tropomyosin 1 activity (Zhu et al., 2008). Tropomyosin 1 is a tumour suppressor. MiR-21 also inhibits PDCD4 and maspin, further important regulators: (Zhu et al., 2008). Our data are in accordance with these in vitro findings, since high levels of miR-21 are associated with recurrent and refractory disease in our study. MicroRNA miR-125b is an ortholog of Lin-4 microRNA of the worm *Caenorhabditis elegans* (Ambros, 2003). High levels of this microRNA prolong the lifespan of the worm, probably by influencing the insulin metabolic pathway (Boehm, 2006). High levels of miR-125b give rise to similar effects in rectal cancer: tumours with highly-induced miR-125b survive chemoradiotherapy intervention and are refractory, while low-MiR-125b-level tumours are partially or completely destroyed. On the basis of the analogy with the nematode worm and of our findings, we suggest that miR-125b supports mechanisms necessary for cell survival that are undoubtedly initiated as an adaptation to the chemical and radiation stress induced as a consequence of preoperative chemoradiotherapy. On the other hand, miR-125b is known to suppress proto-oncogenes ERBB2 and ERBB3 expression in vitro (Scott et al., 2007). ERBB2 and ERBB3 are known pro-metastatic and pro-proliferative factors. We speculate that this opposite effect of miR-125b may co-exist in parallel with the previously-mentioned effect and may provide a base for explanation of the fact that, while only 30-40% of tumours are extensively shrinked, the frequency of metastasis and recurrent disease is lower in patients who have undergone preoperative chemoradiotherapy versus patients who did not in the past when this treatment modality was not yet established (Lee, 2008). The level of miR-137 is frequently suppressed in glioblastoma and CRC (Silber et al., 2008). This is caused by aberrant methylation of CpG islands near coding genes (Kozaki, 2008). Here, the observed induction of miR-137 is in accordance with the fact that this microRNA suppresses G_0 to G_1

transition (Silber et al., 2008). Suppression of cell growth is a general process accompanying chemoradiation treatment. Tables 9 a,b show that miR-137 levels are upregulated in all tumours despite TRG. We may therefore expect that miR-137 induction is a part of the general process of adaptation to chemical and radiation stress. However therapy-induced miR-137 levels never achieve their original levels, i.e. those present in non-cancerous tissue counterpart. We may therefore assume that miR-137 might be a tumour suppressor and that lower miR-137 expression helps to maintain the transformed phenotype. This is also supported by the finding that miR-137 directly targets carboxy-terminal binding protein I (CtBPI) to inhibit epithelial-to-mesencyhmal transition and induce apoptosis in melanoma cells (Deng et al., 2011). We therefore speculate that, although miR-137 does not contribute to an immediate effect of tumour regression, it may lower later cancer recurrence by inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition processes. The relevance of this speculative construction is also supported by the fact that transfection of pre-miR-137 (a microRNA precursor molecule) stops proliferation and induces differentiation in glioblastoma cells in vitro (Silber et al., 2008). MicroRNA miR-145 is downregulated in many cancers, including carcinomas of the bladder, lung and stomach (Takagi et al., 2009; Cho et al., 2009; Ichimi, 2009). Levels of this microRNA are also downregulated in CRC (Wang&Zhou, 2009). It is recognised as a tumour suppressor, supported by the fact that transfected miR-145 precursors inhibit the growth of lung cancer cells in vitro and also inhibit the growth of MCF-7 breast cancer-derived cells (Cho et al., 2009). Moreover, miR-145 upregulation induces apoptosis in MCF-7 cells (Wang& Bian et al., 2009). According to our results, miR-145 is upregulated after starting pre-operative chemoradiotherapy. In the light of the tumour suppressor role, we assume that upregulated miR-145 participates in vivo (in vitro model analogy) in the inhibition of cancer cell growth. Our results show that microRNA miR-145 levels before starting therapy well reflect therapy outcome. Therefore, miR-145 may be used as a predictor of response to pre-operative chemoradiotherapy. This accords with the recent finding of German authors (Drebber et al., 2011).

7. Conclusion

MicroRNAs miR-21, miR-125b, miR-137 and miR-145 all display up-regulation of expression induced by preoperative chemoradiotherapy of locally advanced rectal cancer. Among microRNAs we have been investigating, miR-21 and miR-145 exhibit the highest differences in expression levels considered in terms of response to therapy. MiR-21 as well as miR-145 may be used as potential predictive and prognostic markers.

8. Acknowledgement

We wish to thank Tony Long and Simon Buxton for careful reading the manuscript.
Notice: both authors participated equally.

9. References

Ahmed, F. E., P. W. Vos, et al. (2009). "Differences in mRNA and microRNA microarray expression profiles in human colon adenocarcinoma HT-29 cells treated with either Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT), or Conventional Radiation Therapy (RT)." Cancer Genomics Proteomics 6(2): 109-27.

Akao, Y., Y. Nakagawa, et al. (2007). "Downregulation of microRNAs-143 and -145 in B-cell malignancies." Cancer Sci 98(12): 1914-20.

Akao, Y., Y. Nakagawa, et al. (2006). "let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells." Biol Pharm Bull 29(5): 903-6.

Ambros, V. (2001). "microRNAs: tiny regulators with great potential." Cell **107**(7): 823-6.

Ambros, V. (2003). "MicroRNA pathways in flies and worms: growth, death, fat, stress, and timing." Cell 113(6): 673-6.

Ambros, V. (2004). "The functions of animal microRNAs." Nature 431(7006): 350-5.

Bandres, E., E. Cubedo, et al. (2006). "Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues." Mol Cancer 5: 29.

Bandres, E., R. Zarate, et al. (2007). "Pharmacogenomics in colorectal cancer: the first step for individualized-therapy." World J Gastroenterol 13(44): 5888-901.

Boehm, M. and F. J. Slack (2006). "MicroRNA control of lifespan and metabolism." Cell Cycle 5(8): 837-40.

Bouzourene, H., F. T. Bosman, et al. (2002). "Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy." Cancer 94(4): 1121-30.

Cui, Q., Z. Yu, et al. (2007). "MicroRNA regulation and interspecific variation of gene expression." Trends Genet 23(8): 372-5.

Di Gennaro, E., F. Bruzzese, et al. (2009). "Modulation of thymidilate synthase and p53 expression by HDAC inhibitor vorinostat resulted in synergistic antitumor effect in combination with 5FU or raltitrexed." Cancer Biol Ther 8(9): 782-91.

Deng, Y., H. Deng, et al. "MicroRNA-137 targets carboxyl-terminal binding protein 1 in melanoma cell lines. " Int J Biol Sci 7(1): 133-7.

Dong, Y., W. K. Wu, et al. "MicroRNA dysregulation in colorectal cancer: a clinical perspective." Br J Cancer 104(6): 893-8.

Drebber, U., M. Lay, et al. "Altered levels of the onco-microRNA 21 and the tumor-supressor microRNAs 143 and 145 in advanced rectal cancer indicate successful neoadjuvant chemoradiotherapy." Int J Oncol 39(2): 409-15.

Fox, A. S., W. F. Duggleby, et al. (1970). "DNA-induced transformation in Drosophila: evidence for transmission without integration." Proc Natl Acad Sci U S A 67(4): 1834-8.

Gregory, P. A., C. P. Bracken, et al. (2008). "MicroRNAs as regulators of epithelial-mesenchymal transition." Cell Cycle 7(20): 3112-8.

Hornstein, E. and N. Shomron (2006). "Canalization of development by microRNAs." Nat Genet 38 Suppl: S20-4.

Huang, Z., S. Huang, et al. "MicroRNA-95 promotes cell proliferation and targets sorting Nexin 1 in human colorectal carcinoma." Cancer Res 71(7): 2582-9.

Chen, C., D. A. Ridzon, et al. (2005). "Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR." Nucleic Acids Res 33(20): e179.

Cho, W. C., A. S. Chow, et al. (2009). "Restoration of tumour suppressor hsa-miR-145 inhibits cancer cell growth in lung adenocarcinoma patients with epidermal growth factor receptor mutation." Eur J Cancer 45(12): 2197-206.

Chomczynski, P. (1993). "A reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cell and tissue samples." Biotechniques 15(3): 532-4, 536-7.

Ichimi, T., H. Enokida, et al. (2009). "Identification of novel microRNA targets based on microRNA signatures in bladder cancer." Int J Cancer 125(2): 345-52.

Iorio, M. V., M. Ferracin, et al. (2005). "MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer." Cancer Res 65(16): 7065-70.

Iwasaki, S. and Y. Tomari (2009). "Argonaute-mediated translational repression (and activation)." Fly (Austin) 3(3): 204-6.

Kang, G. H. "Four molecular subtypes of colorectal cancer and their precursor lesions." Arch Pathol Lab Med 135(6): 698-703.

Keller, S., J. Ridinger, et al. "Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics." J Transl Med 9: 86.

Kim, D. Y., K. H. Jung, et al. (2007). "Comparison of 5-fluorouracil/leucovorin and capecitabine in preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(2): 378-84.

Kim, Y. R., N. G. Chung, et al. "Novel somatic frameshift mutations of genes related to cell cycle and DNA damage response in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability." Tumori 96(6): 1004-9.

Kinzler, K. W. and B. Vogelstein (1996). "Lessons from hereditary colorectal cancer." Cell 87(2): 159-70.

Kosaka, N., H. Iguchi, et al. "Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis." Cancer Sci 101(10): 2087-92.

Kozaki, K., I. Imoto, et al. (2008). "Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer." Cancer Res 68(7): 2094-105.

Kulda, V., M. Pesta, et al. "Relevance of miR-21 and miR-143 expression in tissue samples of colorectal carcinoma and its liver metastases." Cancer Genet Cytogenet 200(2): 154-60.

Lee, R. C., R. L. Feinbaum, et al. (1993). "The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14." Cell 75(5): 843-54.

Lee, S. H., K. C. Lee, et al. (2008). "Chemoradiotherapy followed by surgery in rectal cancer: improved local control using a moderately high pelvic radiation dose." Jpn J Clin Oncol 38(2): 112-21.

Lee, T. H., E. D'Asti, et al. "Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer-the emerging science of cellular 'debris'." Semin Immunopathol.

Michael, M. Z., O. C. SM, et al. (2003). "Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia." Mol Cancer Res 1(12): 882-91.

Mitchell, P., E. Petfalski, et al. (1997). "The exosome: a conserved eukaryotic RNA processing complex containing multiple 3'-->5' exoribonucleases." Cell 91(4): 457-66.

Motoyama, K., H. Inoue, et al. (2009). "Over- and under-expressed microRNAs in human colorectal cancer." Int J Oncol 34(4): 1069-75.

Nakajima, G., K. Hayashi, et al. (2006). "Non-coding MicroRNAs hsa-let-7g and hsa-miR-181b are Associated with Chemoresponse to S-1 in Colon Cancer." Cancer Genomics Proteomics 3(5): 317-324.

Ng, E. K., W. W. Chong, et al. (2009). "Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening." Gut 58(10): 1375-81.

Nielsen, B. S., S. Jorgensen, et al. "High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients." Clin Exp Metastasis 28(1): 27-38.

Ragusa, M., A. Majorana, et al. "Specific alterations of microRNA transcriptome and global network structure in colorectal carcinoma after cetuximab treatment." Mol Cancer Ther 9(12): 3396-409.

Re, A., D. Cora, et al. (2009). "Genome-wide survey of microRNA-transcription factor feed-forward regulatory circuits in human." Mol Biosyst 5(8): 854-67.

Rossi, L., E. Bonmassar, et al. (2007). "Modification of miR gene expression pattern in human colon cancer cells following exposure to 5-fluorouracil in vitro." Pharmacol Res 56(3): 248-53.

Salter, K. H., C. R. Acharya, et al. (2008). "An integrated approach to the prediction of chemotherapeutic response in patients with breast cancer." PLoS One 3(4): e1908.

Scott, G. K., A. Goga, et al. (2007). "Coordinate suppression of ERBB2 and ERBB3 by enforced expression of micro-RNA miR-125a or miR-125b." J Biol Chem 282(2): 1479-86.

Schetter, A. J., S. Y. Leung, et al. (2008). "MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma." Jama 299(4): 425-36.

Si, M. L., S. Zhu, et al. (2007). "miR-21-mediated tumor growth." Oncogene 26(19): 2799-803.

Silber, J., D. A. Lim, et al. (2008). "miR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce differentiation of brain tumor stem cells." BMC Med 6: 14.

Simons, M. and G. Raposo (2009). "Exosomes--vesicular carriers for intercellular communication." Curr Opin Cell Biol 21(4): 575-81.

Sjoblom, T. (2008). "Systematic analyses of the cancer genome: lessons learned from sequencing most of the annotated human protein-coding genes." Curr Opin Oncol 20(1): 66-71.

Slaby, O., M. Svoboda, et al. (2007). "Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer." Oncology 72(5-6): 397-402.

Slack, F. and G. Ruvkun (1997). "Temporal pattern formation by heterochronic genes." Annu Rev Genet 31: 611-34.

Song, B., Y. Wang, et al. "Molecular mechanism of chemoresistance by miR-215 in osteosarcoma and colon cancer cells." Mol Cancer 9: 96.

Svoboda, M., L. Izakovicova Holla, et al. (2008). "Micro-RNAs miR125b and miR137 are frequently upregulated in response to capecitabine chemoradiotherapy of rectal cancer." Int J Oncol 33(3): 541-7.

Takagi, T., A. Iio, et al. (2009). "Decreased expression of microRNA-143 and -145 in human gastric cancers." Oncology 77(1): 12-21.

Trams, E. G., C. J. Lauter, et al. (1981). "Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles." Biochim Biophys Acta 645(1): 63-70.

Turchinovich, A., L. Weiz, et al. "Characterization of extracellular circulating microRNA." Nucleic Acids Res. 2011

Volinia, S., M. Galasso, et al. "Reprogramming of miRNA networks in cancer and leukemia." Genome Res 20(5): 589-99.

Wang, C. J., Z. G. Zhou, et al. (2009). "Clinicopathological significance of microRNA-31, -143 and -145 expression in colorectal cancer." Dis Markers 26(1): 27-34.

Wang, S., C. Bian, et al. (2009). "miR-145 inhibits breast cancer cell growth through RTKN." Int J Oncol 34(5): 1461-6.

Winter, J., S. Jung, et al. (2009). "Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation." Nat Cell Biol 11(3): 228-34.

Wittekind, C., C. C. Compton, et al. (2002). "TNM residual tumor classification revisited." Cancer 94(9): 2511-6.

Wittmann, J. and H. M. Jack "Serum microRNAs as powerful cancer biomarkers." Biochim Biophys Acta 1806(2): 200-7.

Wu, C. I., Y. Shen, et al. (2009). "Evolution under canalization and the dual roles of microRNAs: a hypothesis." Genome Res 19(5): 734-43.

Zavadil, J., M. Narasimhan, et al. (2007). "Transforming growth factor-beta and microRNA:mRNA regulatory networks in epithelial plasticity." Cells Tissues Organs 185(1-3): 157-61.

Zhang, Z., Z. Li, et al. (2008). "miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression." Lab Invest 88(12): 1358-66.

Zhu, S., H. Wu, et al. (2008). "MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis." Cell Res 18(3): 350-9.

KAPITOLA 4

BIOLOGICKÁ LÉČBA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

NEMOC JE STAV VYVOLANÝ PORUŠENÝM TOKEM INFORMACÍ V BIOLOGICKÉM SYSTÉMU

4.1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY

K objasňování molekulárních příčin nemocí, vývoji nových diagnostických metod i léků se specifickým účinkem jsou využívány moderní biotechnologické postupy. Pojem biotechnologie poprvé popsal již rok po první světové válce maďarský inženýr Karl Ereky. V poslední době má práce s lidským genetickým materiálem až charakter závodění na poli vědy.

Biofarmaceutika na rozdíl od klasických, nízkomolekulárních léků skýtají celou řadu předností. Terapeutické bílkoviny mají vzhledem ke své struktuře vysokou afinitu k určitým cílovým molekulám a díky této specifické vazbě jsou nebezpečné interakce s jinými léky či vedlejší účinky při jejich užívání vzácné. Biofarmaceutika nepronikají do nitra buňky či do buněčného jádra, nejsou tedy karcinogenní. Odbourávání léčiv je předvídatelné. Na druhé straně je to omezený počet míst zásahu, tzv. cílů, ty jsou dostupné v mezibuněčném prostoru nebo na vnějším povrchu buněk Další nevýhodou je možný vznik imunitní reakce, jednou z cest jak tyto reakce minimalizovat, je snaha vyvinout plně humanizované terapeutické protilátky vnesením lidských protilátkových genů do produkujících buněk. Předností biofarmaceutik jsou nízké vývojové náklady nicméně vysoké náklady výrobní.

4.2 ROZDĚLENÍ BIOLOGICKÝCH LÁTEK, MECHANISMUS ÚČINKU

BIOMOLEKULY – NOVÉ MOŽNOSTI PRO PERSONALIZOVANOU MEDICÍNU

Monoklonální protilátky (MonoAb) jsou imunoglobuliny cílené proti jednomu specifickému antigenu. Vzhledem k velikosti své molekuly nepronikají do nitra nádorových buněk, ale jak již bylo zmíněno, reagují se strukturami na jejich povrchu (např. receptory, CD antigeny) nebo se signálními proteiny (např. VEGF). Vazbou na cílový protein vytvářejí inaktivní imunokomplex, na receptorech brání vazbě ligandu případně dimerizaci receptoru. Humánní či humanizované protilátky jsou kromě toho rozpoznávány Fc receptorem bílých krvinek (NK buňky apod.). Pokud se tato efektorová buňka naváže na protilátku vázanou na povrch nádorové buňky, může nádorovou buňku cíleně zničit. Tento mechanismus se nazývá buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách (Antibody Dependent Celular Cytotoxicity – ADCC).

Možnost jak zvýšit distribuci cytostatika do nádoru a tím snížit systémovou toxicitu je možno dosáhnout navázáním léčiva na protilátku. Vazby radiofarmaka na protilátku lze využít i ke zpřesnění diagnostiky (scintigrafie, PET).

Protilátky aplikujeme obvykle formou infúze, vzhledem k možné poinfúzní reakci se doporučuje nemocné po aplikaci sledovat. Z organismu jsou vylučovány relativně pomalu, terminální biologický poločas je udáván v řádu několika týdnů.

Generické názvy protilátek vždy končí na – mab (monoclonal antibody), předcházející slabika určuje její původ. S podáním myší protilátky končící na – omab bylo spojeno vysoké riziko nežádoucí reakce včetně anafylaktického šoku. Dnes se používají chimerické protilátky (ze 60–70 % lidský protein) končící na – ximab (cetuximab), humanizované protilátky (z 90–95 % lidský protein) – zumab (bevacizumab), nebo jde o protilátky plně lidské s koncovkou – umab (panitumumab).

4.2.1 Látky cílené proti extracelulární doméně receptorů HER-1

V léčbě kolorektálního karcinomu našly uplatnění dvě anti-EGFR protilátky: cetuximab a panitumumab.

4.2.1.1 Cetuximab (Erbitux)

Cetuximab je chimerická, monoklonální protilátka třídy IgG 1, jejímž cílem je blokáda extracelulární části receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) označovaný též jako HER-1 (erbB-1), jež je přítomen u 72–86 % pacientů s meastatickým

kolorektální karcinomem. Jedním ze stěžejních přirozených ligandů tohoto receptoru je epidermální růstový faktor (EGF) objeven již v roce 1962 a detailně popsán nositelem Nobelovy ceny Cohenem v roce 1980. Za fyziologických podmínek po navázání dochází k celé kaskádě nitrobuněčných dějů vedoucích ke zvýšení proliferace, potlačování vývoje diferenciace buněk a blokaci jejich zániku mechanismem apoptózy. Stimulace EGFR podněcuje rovněž neoangiogenezi a napomáhá také migraci buněk.

Protinádorový účinek spočívá ve vyblokování endogenních ligandů cetuximabem, což má za následek inhibici funkce receptoru. To vede na úrovni nádorových buněk k inhibici proliferace, tkáňové invaze a metastazování vedoucí k inhibici přežívání a indukci apoptózy. Na úrovni nádorového prostředí inhibuje angiogenezi. Mimo jiné je cetuximab schopný aktivovat imunitní systém proti nádoru. Týká se to aktivace komplementu, na komplementu závislé cytotoxicity a na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity.

První publikovanou studií s cetuximabem byla randomizované klinické studie II. fáze EMR 62202-007 „BOND". Srovnávala procento léčebných odpovědí (ORR) a čas do progrese onemocnění (TTP) u pacientů léčených irinotecanem a cetuximabem (zařazeno 218 nemocných) versus cetuximab v monoterapii (léčeno 111 nemocných), kteří progredovali při léčbě nebo do 3 měsíců po chemoterapii s irinotecanem. ORR byl v kombinované léčbě 22,9 %, klinický benefit (CR+PR+SD) byl dokumentován u 55,5 % léčených, TTP dosáhl 4,1 měsíce. Při podávání samotného cetuximabu byly výsledky následující: ORR: 10,8 %, klinický benefit: 32,4 % a TTP: 1,5 měsíce. Nutno poznamenat, že 45 % pacientů obdrželo ≥ tři linie předchozí terapie.

Na základě těchto výsledků byl cetuximab kategorizován a zařazen do léčby pacientů s metastatickým onemocněním exprimujícím EGFR po selhání předchozí léčby irinotecanem nejprve ve Spojených státech amerických a od července 2005 se začal lék používat také v České republice. Následovaly další práce s cetuximabem u značně předléčených pacientů, které nám poskytly značný objem informací stran výběru vhodného pacienta pro podání protilátky, dávkování a způsobu podání přípravku (studie BOND 2, MABEL, LABEL, EPIC, EVERES…). Studie rovněž naznačovaly, že vyšší grade kožní toxicity (zejména akneformní exantém) predikují lepší klinický efekt cetuximabu. Prověřená bezpečnost cetuximabu a možnost používat lék v kombinaci s ostatními cytotoxickými léky (fluoropyrimidiny, irinotecan, oxaliplatina) představovaly dva nezbytné předpoklady pro další rozvoj cílené léčby, která by přispěla k zlepšení léčebných výsledků včetně prodloužení života pacientů a zlepšení kvality jejich života.

Logicky se dostává cetuximab do prvoliniové léčby s cílem zlepšit léčebné parametry. Studie CRYSTAL (Cetuximab combined with iRinotecan in first line therapY for metaSTatic colorectAL cancer) byla randomizovanou studií fáze III, ve které bylo 1 198 pacientů s mCRC a s prokázanou expresí EGFR rozděleno do dvou ramen: A/ FOLFIRI + cetuximab vs. B/ FOLFIRI. Podařilo se dosáhnout primárního cíle, kterým byl PFS. V kombinovaném rameni došlo ke zlepšení mediánu PFS (8,9 vs 8 měsíců, p = 0,0048), 1letého PFS (34 % vs. 20 %) i objektivní odpovědi (ORR: 47 % vs. 39 %, p = 0,004), dále pak k navýšení procenta resekability jaterních metastáz (6 % vs. 2,5 %). Nežádoucí účinky léčby byly v obou ramenech srovnatelné kromě vyšší četnosti průjmů (15 % vs. 10 %) a kožních reakcí v rameni s cetuximabem.

Druhou studií byla randomizovaná studie OPUS (studie fáze II), ve které bylo randomizováno 337 pacientů s metastatickým CRC exprimujícím receptor EGFR do dvou ramen: A/ FOLFOX4 + cetuximab vs. B/ FOLFOX4. Primárním cílem byl v tomto případě ORR, který se podařilo při kombinaci bio-chemoterapie navýšit z 36 % na 46 % (p = 0,064), dále byl v kombinovaném rameni dosažen vyšší počet kurativních chirurgických výkonů. Medián PFS byl v obou ramenech stejný, tj. 7,2 měsíců (HR 0,931, p = 0,62). Z NUL převládaly opět kožní reakce (G 3/4 u 14 % pacientů s cetuximabem) a infuzní reakce (u 4 % pacientů), ostatní NUL byly v obou ramenech srovnatelné.

Dlouhou dobu byl cetuximab v ČR zaregistrován jen pro monoterapii u pacientů s mCRC exprimujícím EGFR, vykazujícím expresi nemutovaného (wild – type, wt) KRAS genu po selhání léčby chemoterapeutickými režimy obsahujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotecan. Dnes jej lze v kombinaci s irinotecanem uplatnit i v druhé linii po selhání oxaliplatiny a v kombinaci s chemoterapií FOLFIRI i u chemonaivního mCRC, zejména v případech konverze inoperabilního metastatického onemocnění na operabilní. Podmínkou léčby již není exprese EGFR.

4.2.2.1 Panitumumab (Vectibix)

Panitumumab představuje protilátku plně lidskou s mechanismem účinku identickým jako u cetuximabu, výhodou je prakticky nulová incidence život ohrožující alergické reakce. V současnosti je v ČR používán v monoterapii k léčbě pacientů s mCRC s nemutovaným KRAS genem po selhání léčby chemoterapeutickými režimy obsahujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotecan. Doporučená dávka panitumumabu je 6 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou za dva týdny. Poté, co panitumumab prokázal efektivitu u chemorezistentního onemocnění, byl pacientům s mCRC v rámci klinických studií podáván i v druhé a následně i v první linii léčby.

Randomizovaná klinická studie III fáze 20020408 srovnávala účinnost panitumumabu proti nejlepší podpůrné léčbě (BSC) u pacientů po selhání na dvou liniích chemoterapie obsahující fluoropyrimidiny, oxaliplatinu a irinotecan. Celkem bylo do studie zařazeno 463 pacientů. V rameni s účinnou látkou došlo u pacientů s divokým typem KRAS k staticky významnému prodloužení času do progrese nemoci. Mezi rameny nebyl zaznamenán rozdíl v celkovém přežití, což bylo zřejmě dáno tím, že 76 % pacientů na BSC byla po progresi léčena panitumabem v crossover studii.

Randomizovaná klinická studie III. fáze kombinací FOLFIRI ± panitumumab v druhé linii léčby mCRC prospektivně analyzovala stav mutace KRAS. Mutační status byl stanoven v 91 % nádorových bločků, z čehož 55 % vzorků bylo wt KRAS. Do KS bylo zařazeno 1 186 pacientů předléčených v první linii fluoropyrimidinem, kteří byli stratifikováni podle ECOG skóre: 0–1 vs. 2, s nebo bez předchozího podání oxaliplatiny, s nebo bez předchozí léčby bevacizumabem pro mCRC. Centrálním hodnocením byla objektivní odpověď u pacientů s wt KRAS nádory v rameni A (FOLFIRI + panitumumab) 35 vs 10 % pro rameno B (FOLFIRI), p < 0,001); všechny odpovědi byly potvrzeny nejdříve 28 dnů poté, co byla splněna kritéria pro odpověď. U pacientů s wt KRAS nádory panitumumab signifikantně prodloužil PFS po přidání k FOLFIRI: 5,9 vs 3,9 měsíců, p = 0,004, HR = 0,73. Prodloužení celkového přežití bylo statisticky negnifikantní, OS: 14,5 versus 12,5 měsíců, p = 0,12, HR = 0,85.

Studie PRIME publikována v JCO v roce 2010 představovala klinickou studii III. fáze s užitím terapeutického schématu FOLFOX4 ± panitumumab. Tato rozsáhlá randomizovaná studie stratifikovala 1 183 pacientů podle výkonnostního stavu (ECOG 0–1 vs. 2) a zeměpisného regionu: západní Evropa, Kanada a Austrálie vs. zbytek světa. Hlavními cíly studie byl PFS, OS, ORR a bezpečnost léčby. Exprese EGFR ani stav mutace KRAS nebyly při vstupu do studie požadovány, nicméně vzorky nádorové tkáně v parafinovém bločku z primárního tumoru nebo metastázy musely být k dispozici pro centrální testování biomarkeru. Studie PRIME byla první randomizovaná studie v první linii léčby mCRC, která rovněž prospektivně analyzovala stav mutace KRAS, který byl stanoven zaslepenou nezávislou centrální analýzou ve vysokém procentu (93 %), 60 % vzorků v obou ramenech bylo wt KRAS.

- Při primární analýze panitumumab prodloužil medián PFS o 20 % u pacientů s wt KRAS nádory, tj. panitumumab + FOLFOX4 (n = 325 pacientů) mPFS 9,9 měsíců (9,2–11,1) HR = 0,80 (95% CI: 0,66–0,97), p = 0,02 versus FOLFOX4 (n = 331) mPFS 8,0 (7,5–9,3). Medián OS byl pro FOLFOX4 + panitumumab 23,9 (20,3–28,3), pro samotnou CHT 19,7 (17,6–22,6), HR = 0.83 (95 % CI: 0,67–1,02). Četnost objektivních odpovědí byla 55 % versus 47 %. Všechny odpovědi musely být opět potvrzeny.
- Dalším cílem studie bylo posoudit význam výkonnostního stavu dle ECOG pro predikci účinku panitumumabu plus FOLFOX4 ve srovnání se samotným FOLFOX 4 na PFS. U pacientů s wt KRAS a ECOG 0/1 byl PFS delší u pacientů v rameni s panitumumabem v porovnání s pacienty léčenými pouze režimem FOLFOX4 (medián 10,4 vs 8,0 měsíce, HR = 0,74, p = 0,004). Rovněž tak celkové přežití bylo delší u pacientů v rameni s panitumumabem v porovnání s pacienty léčenými pouze režimem FOLFOX4 (medián 25,8 vs 20,7 měsíců, HR = 0,77, p = 0,018).
- Lze konstatovat, že u pacientů s wt KRAS nádory panitumumab signifikantně prodloužil PFS, byl-li přidán k FOLFOX4, odpovědi byly častější v rameni panitumumab + FOLFOX 4, celkové přežití bylo delší v rameni panitumumab + FOLFOX4, bezpečnost léčby byla v souladu s očekáváním u kombinace anti-EGFR protilátky v kombinaci s CHT FOLFOX4. Pacienti ve špatném výkonnostním stavu zřejmě představují podskupinu pacientů, která z přidání cílené léčby ke standardní CHT neprofituje. Fatální a závažné nežádoucí účinky byly pozorovány ve vyšším počtu u pacientů s wt KRAS a ECOG 2 léčených chemoterapií a panitumumabem.

Finální analýza studie PRIME byla prezentována o rok později na ASCO 2011. U pacientů s wt KRAS v ram. s panitumumabem byl mPFS 10,0 versus 8,6 měsíců, HR = 0,80 (0,67–0,95), p = 0,01, mOS 23,9 vs 19,7, HR = 0,88 (0,73–1,06), p = 0,17. ORR byl 57 % versus 48 %. Ve finální analýze studie PRIME prokázal panitumumab v kombinaci s FOLFOX4 ve srovnání se samotným FOLFOX4 u pacientů s wt KRAS mCRC statisticky signifikantní prodloužení PFS, nesignifikantní trend ke zlepšení OS a statisticky signifikantní zlepšení četnosti léčebných odpovědí. Čtvrtina pacientů s wt KRAS v rameni se samotným FOLFOX4 dostávala následnou anti-EGFR léčbu po ukončení léčby dle protokolu, avšak před finální analýzou účinnosti. U pacientů s MT KRAS tumory byly horší výsledky v ramenu s panitumumabem + FOLFOX4 vs FOLFOX4 samotný. Četnost nežádoucích příhod byla v souladu s primární analýzou a dle očekávání pro léčbu EGFR inhibitory v kombinaci s FOLFOX4.



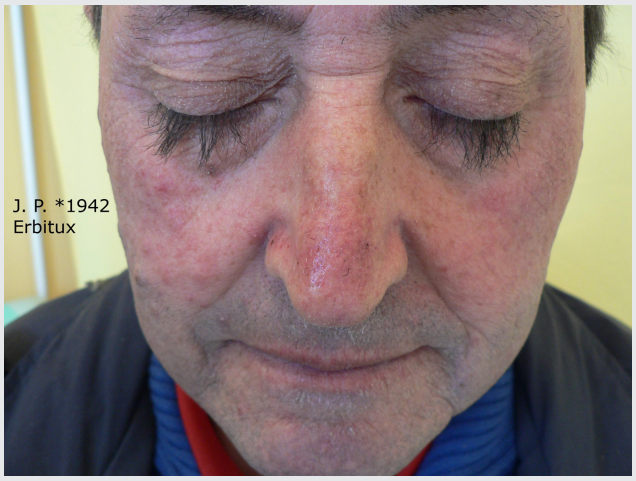
Obr. 4.1. Kožní toxicita po první aplikaci vectibixu manifestující se predilekčně na obličeji



Obr. 4.2. Regrese kožní toxicity po týdenní léčbě deoxymykoinem



Obr. 4.3. Panaricium při léčbě cetuximabem



Obr. 4.4. Trichomegalie při léčbě cetuximabem

4.2.2 Látky cílené proti VEGF a přenosu signálu

Mezi vaskulární endoteliální růstové faktory (VEGF), které se podílí při novotvorbě cév, se řadí šest růstových faktorů (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E a placentární růstový faktor - PlGF) a tři receptory (VEGFR-1, VEGFR-2, aVEGFR-3).

V léčbě kolorektálního karcinomu je v současnosti v České republice zaregistrována pouze jedna antiangiogenní látka a to bevacizumab (Avastin). Řada látek prochází klinickým testováním.

4.2.2.1 Bevacizumab (Avastin)

Bevacizumab představuje humanizovanou monoklonální protilátku zacílenou na vaskulární endoteliální růstový faktor A (VEGF-A), který má klíčovou úlohu v signálních cestách kontrolujících a udržujících cévní zásobení zhoubného nádoru.

Zabraňuje vytváření nových cév a tím inhibuje růst nádorů a metastáz. Kromě ovlivnění angiogeneze má i další účinky, zasahuje do imunitních funkcí cestou inhibice zrání dendritických buněk, ovlivněním utváření lymfatických cév potlačuje vznik lymfogenních metastáz. Normalizace permeability cév a následně nitronádorového tlakového gradientu usnadňuje průnik chemoterapeutik do nádorových ložisek.

Dvě randomizované studie fáze II prokázaly významné zlepšení výsledků, pokud byl bevacizumab kombinován s 5-FU/LV v léčbě první linie metastatického kolorektálního karcinomu. I když režim 5-FU/LV byl v té době celosvětově považován za standard, režim Roswell Park použitý v těchto studiích nebyl standardem mimo USA.

Ve studii AVF2192g byla cílená anti-VEGF léčba kombinovaná se standardní chemoterapií 5-fluorouracil/kyselina folinová (režim Roswell Park) ve formě bolusu u pacientů, kteří nebyli vhodnými kandidáty pro léčbu první linie irinotecanem. Za nemocné se zvýšeným rizikem irinotecanem způsobené toxicity a tedy nevhodné k léčbě kombinaci 5-FU/LV a irinotecan byli považováni ti nemocní, kteří měli horší stav tělesné výkonnosti nebo absolvovali radioterapii na oblast břicha nebo pánve. Bevacizumab byl podáván v dávce 5mg/kg tělesné hmotnosti jednou za dva týdny. Primárním cílem této studie bylo zhodnocení doby do progrese onemocnění a četnosti odpovědí (úplné a částečné odpovědi). Druhotným cílem bylo zhodnocení celkového přežití a doby trvání odpovědi. Léčeno bylo 209 pacientů. V ramenu s bevacizumabem (rameno A: 104 pacientů) byl v porovnání s ramenem jen s CHT (rameno B: 105 pac.) vyšší počet celkových léčebných odpovědí (ORR: 26 vs 15,2 %, p = 0,055), delší přežití bez známek progrese (9,2 vs 5,5; p = 0,0002) a statisticky nevýznamná delší celková doba přežívání (16,6 vs 12,9; p = 0,16). Závěrem lze konstatovat, že studie prokázala zlepšení ORR, PFS v porovnání se samotnou chemoterapií. Je nutno však poznamenat, že celkový stav a prognóza nemocných nevhodných k léčbě irinotecanem bývá horší a také je důležité konstatovat, že v této studii měli nemocní léčení samotným 5-FU/LV po progresi možnost léčby bevacizumabem v monoterapii. Toto překřížení tak znemožňuje průkaz delšího přežití nemocných léčených MonoAB ve srovnání s pacienty léčenými samotným 5-FU/LV.

Další obsáhlá studie fáze III AVF2107g (Hurwitzova studie) prokázala jako první, že bevacizumab nejen že zvyšuje účinnost chemoterapie založené na fluoropyrimidinech u pacientů s metastazujícím nepředléčeným CRC, ale že anti-angiogenní léčba může prodloužit i přežití pacientů. 815 pacientů bylo léčeno režimem IFL (irinotecan/5-fluorouraci/leucovorin) a to buď s bevacizumabem anebo bez bevacizumabu. Přidání bevacizumabu k IFL prodloužilo medián přežití z 15,6 na 20,3 měsíců (p = 0,00003). Antiangiogenní terapie také signifikantně zlepšila přežití bez progrese onemocnění (6,24 vs 10,6 měsíců; p = 0,00001), četnost odpovědi (25 vs 45 %; p = 0,0029) a trvání odpovědi (7,1 vs 10,4 měsíců; p = 0,0014).

Robustní studie fáze III NO16966 představovala registrační studii, na jejímž základě byl režim XELOX zařazen do 1. linie léčby mCRC, zároveň šlo o největší srovnávací studii v této indikaci. Studie započala jako dvouramenná studie. Primárním cílem KS bylo zjistit, zda režim XELOX není méně účinný než režim FOLFOX4. Po zveřejnění výsledků z Hurwitzovy studie byl design studie NO16966 změněn na 2 x 2 faktoriální. Studie si dala druhý primární cíl a to porovnat účinnost bevacizumabu oproti placebu v uvedených kombinačních režimech s oxaliplatinou. Sekundární cíle byly celkové přežití, četnost odpovědí a bezpečnost léčby. Do studie bylo zařazeno 2 034 pacientů s mCRC, kteří nebyli dosud pro metastatické onemocnění léčeni. Celkem 1 401 nemocných bylo randomizováno pro léčbu kombinací s bevacizumabem. Medián věku v jednotlivých ramenech činil 60–62 let. Předchozí (adjuvantní) léčba nesměla zahrnovat oxaliplatinu ani bevacizumab. Hlavním cílem studie bylo prokázat non-inferioritu režimu XELOX ± bevacizumab vůči režimu FOLFOX4 ± bevacizumab měřeno časem do progrese (PFS) ale i z pohledu mediánu celkového přežití.

Primárního cíle ve studii bylo dosaženo, tedy režim XELOX neprokázal non-inferioritu. Výsledky léčby byly následující: v ramenu XELOX + placebo/XELOX + bevacizumab (N = 1 017 pacientů) dosáhl PFS 8,0 měs., v ramenu FOLFOX + placebo/FOLFOX + bevacizumab (N 1 017 pacientů) byl PFS 8,5 m., HR = 1,04, 97,5 % CI.

Přidání bevacizumabu k chemoterapii se promítlo v prodloužení PFS. Režim FOLFOX nebo XELOX (N = 701 pacientů) versus FOLFOX nebo XELOX + bevacizumab (N = 699 pacientů) prokázal PFS 8,0 vs 9,4 měs., HR = 0,83, p = 0,0023, 97,5% CI.

Mezi chemoterapeutickými režimy byl zaznamenán rozdíl v toxicitě. Režim FOLFOX4 byl spojen zejména s vysokou (35 %) četností neutropenie a 5 % četností neutropenické horečky. Režim XELOX vykazoval vyšší četnost průjmu a syndromu

palmo-plantární erytrodysestezie (HFS). Tyto nepříjemné důsledky léčby capecitabinu bylo možné zvládnout snížením dávky a to bez ztráty účinnosti léku. Přitažlivou výhodu (jak pro nemocné, tak pro lékaře) představoval čas ušetřený podáním perorální tabletové formy capecitabinu, méně času stráveného na infuzích i kratší dobu pobytu nemocného ve zdravotnickém zařízení. MOÚ byl jedním z center participujících na této mezinárodní klinické studii.

Kozloff a kolektiv autorů představili na konferenci ASCO 2011 v Chicagu klinickou studii ARIES. Šlo o observační kohortovou studii pacientů s lokálně pokročilým či metastazujícím CRC léčených kombinací bevacizumab + chemoterapie v první a druhé linii léčby, přičemž kohorta pacientů léčených v II. linii zahrnovala pacienty s/bez předchozí léčby bevacizumabem. Studie srovnávala účinnost u pacientů mladších (A) vs starších (B) 70 let. V první linii léčby ve skupině A bylo léčeno 1 126 pacientů, s mPFS 10,3 (9,8–10,9) měsíců (CI 95 %),mOS 25,1 (23,1–26,9) měsíců, ve skupině B léčbu obdrželo 424 nemocných s mPFS 9,9 (8,9–10,4) měsíců (CI 95 %) a mOS 19,6 (18,1–21,6) měsíců. V druhé linii léčby ve skupině A bylo 336 pacientů, s mPFS 7,9 (7,2–8,3) měsíců (CI 95 %), mOS 18,7 (17,0–21,4) měsíců, ve skupině B léčbu obdrželo 146 nemocných, s mPFS 7,9 (6,7–9,2) měsíců (CI 95 %), mOS 17,0 (13,4–21,8) měsíců. Závěrem k této studii lze konstatovat, že příznivý risk-benefit profil léčby Avastinem byl potvrzen napříč věkovými skupinami pacientů i liniemi léčby mCRC. Zjištěná data jsou konzistentní s výsledky v observační studii BRiTE.

Další zajímavou prací rovněž prezentovanou na ASCO 2011 byla studie fáze III HEPATICA, která u pacientů po radikální (R0) resekci jaterních metastáz porovnávala účinnost terapie bevacizumab + CAPOX (capecitabin a oxaliplatina) vs CAPOX bez biologické léčby. Operaci jaterních metastáz předcházelo podání tří serií CAPOX, po operaci byli pacienti randomizováni do ramene A: aplikace 8 cyklů CAPOX a 16 cyklů bevacizumab (zařazeno 40 pacientů) versus rameno B s aplikací 8 cyklů CAPOX (39 pacientů). Nedostatkem této klinické studie byl pomalý nábor pacientů, což vedlo k jejímu předčasnému ukončení, z plánovaného počtu 300 pacientů se subanalýza týkala jen 70 nemocných. Výsledky studie byly následující: 2letý DFS byl 70 % (rameno A) vs. 52 % (rameno B), p = 0,072, přičemž nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl v toxicitě léčby v obou porovnávaných skupinách. Zdá se, že pacienti po kompletní resekci jaterních metastáz mohou profitovat z biologické antiangiogenní léčby v pooperačním období.

Do třetice je vybrána práce z ASCO 2011, která srovnávala bevacizumab plus capecitabin jako udržovací léčbu po úvodní terapii kombinací bevacizumab + XELOX (STOP AND GO). Jednalo se o první linii léčby mCRC. Celkem bylo do KS zařazeno 122 nemocných. V ramenu A byla aplikována kombinovaná chemoterapie XELOX a bevacizumab u 61 pacientů, léčba probíhala do progrese nemoci. V ramenu B dostávali pacienti 6 cyklů XELOX a bevacizumab, následně jen capecitabin a bevacizumab. Léčba probíhala opět do PD. Srovnání výsledků mezi rameny A a B bylo následující: ORR: 58,9 % vs 66,7 %; p = 0,86, medián PFS: 8,8 vs 12,1 měsíců; p = 0,002, medián délky léčby 6,5 měsíce vs 6.8 měsíce, medián OS v době prezentace nebyl dosažen. Výskyt průjmu byl 9,7 % vs 3,3 %. Výsledky naznačují superioritu kombinace bevacizumab +capecit\ bin jako udržovací terapie v porovnání s kombinací bevacizumab + XELOX.

4.2.2.2 Aflibercept (ZALTRAP™)

Je plně humanizovaná rekombinantní protilátka s antiangiogenními účinky vyplývající s blokády VEGF-A, VEGF-B a placentárního růstového faktoru 1 a 2 zabraňující jeho vazbě na VEGF receptor. Studie druhé fáze naznačovaly, že je aflibercept aktivní i u pacientů předléčených bevacizumabem.

Klinická studie VELOUR byla multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III, jejímž primárním cílem bylo srovnání účinnosti afliberceptu versus placebo v kombinaci s chemoterapií FOLFIRI jako léčba druhé linie u pacientů s metastatickým CRC po selhání CHT na bázi oxaliplatiny. Od listopadu 2007 do března 2010 bylo zařazeno 1 226 pacientů s mediánem věku 61 let, přičemž 34 % pacientů dostávalo v rámci první linie i bevacizumab. Ve skupině A byli nemocní léčeni kombinací FOLFIRI a aflibercept v dáce 4 mg/kg váhy intravenózně každé dva týdny (n = 614) versus FOLFIRI a placebo (n = 612), rovněž v intervalu dva týdny.

- Srovnání výsledků mezi rameny A a B při mediánu follow-up 22,28 měsíců bylo následující: ve skupině s afliberceptem byl prokázán lepší mOS (13,50 měsíců versus 12,06 m., HR 0,817, p = 0,0032) a PFS (6,90 měsíců versus 4,67 m, HR: 0,758, p = 0,00007) versus rameno s placebem a ORR pro skupinu s afliberceptem byl 19,8 % vs. 11,1 % (p = 0,0001).

- Nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 zahrnovaly průjem, únavu, stomatitis, infekce, hypertenzi, bolesti břicha, neutropenii a průjem. Nežádoucí účinky léčby vedly k častějšímu přerušení léčby u pacientů s anti-VEGF terapií, tj. 26.6 % versus 12.1 % v ramenu s placebem. Ve skupině s aflibercептem byl pozorován 2,5 krát častější průjem, 2 krát častější febrilní neutropenie, dvojnásobné zvýšení infekcí. Proteinurie byla pozorována ve skupině A 6,5 krát častěji a hypertenze dokonce 13 krát častěji.

Autoři uzavírají výsledky této studie tak, že aflibercept může být určitou alternativou k bevacizumabu. Ve studii prokázal signifikantní zlepšení mOS a mPFS, není ale jisté, zda se toto zlepšení promítá i v dalších významných klinických výsledcích, jako například kvalita života léčených. Aflibercept nebyl prozatím FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu mCRC schválen.

4.2.2.3 Cediranib (RECENTIN™, AZD 2171)

Cediranib představuje tyrosinkinázový inhibitor VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3, jehož účinnost a bezpečnost byla sledována u pacientů s metastatickým dosud neléčeným kolorektálním karcinomem ve dvou studiích.

Ve studii HORIZON II (D8480C00051) byl srovnáván cediranib v kombinaci s fluorouracilem, leucovorinem a oxaliplatinou (FOLFOX) nebo capecitabin a oxaliplatina (XELOX) versus FOLFOX nebo XELOX a placebo. Tato randomizovaná klinická studie fáze II byla dvojitě zaslepená.

Následovala studie fáze II/III srovnávající cediranib versus bevacizumab v první linii léčby mCRC, na které participoval i MOÚ. Studie pod názvem HORIZON III (D8480C00013) byla rovněž randomizovaná dvojitě zaslepená multicentrická studie srovnávající účinnost perorální formy cediranibu v dávce 20 nebo 30 mg jednou denně v kombinaci FOLFOX versus bevacizumab v dávce 5mg/kg váhy v kombinaci s CHT FOLFOX (randomizace 1:1:1) každé dva týdny. Předběžná analýza neprokázala rozdíl v účinnosti mezi cediranibem v dávce 20 a 30 mg, proto pro fázi III byla užita dávka cediranibu 20 mg. Celkově bylo do studie fáze III zařazeno 1 422 pacientů. Kombinaci mFOLFOX6 a cediranib v dávce 20 mg obdrželo 709 pacientů, kombinaci CHT a bevacizumab 713 nemocných.

- Předběžná analýza studie neprokázala signifikantní rozdíl mezi léčenými rameny v parametru PFS (HR = 1,10, 95% CI, 0,97–1,25; p = 0,119, OS (HR = 0,95, 95 % CI, 0,82–1,10; p = 0,541) ani v počtu léčebných odpovědí (ORR: 46,3 % versus 47,3 %). Medián PFS byl 9,9 měsíců pro cediranib a 10,3 měs. pro bevacizumab, median OS pro cediranib 22,8 měsíců a pro bevacizumab 21,3 měsíců.
- V ramenu s cediranibem však byla zaznamenána o > 5 % vyšší incidence průjmů, neutropenie a hypertenze. Pacienti léčení cediranibem obdrželi méně cyklů chemoterapie než skupina léčena bevacizumabem (median 10 versus 12 cyklů).

4.2.2.4 Regorafenib (BAY 73-4506)

Regorafenib je inhibitor vedení metabolického signálu s dvojím účinkem. Působí na proliferaci a přežití nádorových buněk (RAF/MEK/ERK) i na některé inhibitory tyrosinkináz, například na VEGFR2/3, TIE-2, PDGFR, FGFR, RET a c-Kit zapojené do angiogeneze nádoru. Předpokládá se proto léčivý potenciál u velkého počtu solidních nádorů. Údaje získané preklinickými experimenty na modelech kolorektálního karcinomu signalizovaly protinádorovou aktivitu regorafenibu u tohoto typu nádoru.

Účinnost byla prokázána ve studii 11650, ve které bylo 38 pacientů s CRC s progresí po standardní polychemoterapii včetně podání cílené terapie u velkého počtu nemocných (bevacizumab u 53 % pacientů, cetuximab nebo panitumumab rovněž u 53 % nemocných) léčeno regorafenibem. Dávka byla postupně eskalována: úvodní dávka 60 mg (n = 1), eskalace na 120 mg (n = 4), 160 mg (n = 26) a 220 mg (n = 7) jednou denně. Medián délky léčby činil 53 dní (rozsah 7–280). Z 27 vyhodnotitelných pacientů bylo dosaženo částečné odpovědi u jednoho (4 %), u 19 (70 %) bylo onemocnění přinejmenším stabilizováno po 7 týdnech od počátku léčby. Z nežádoucích účinků se vyskytly kožní reakce na rukou a nohou, změny hlasu, anorexie, průjem, hypertenze, suchá kůže, orální mukozitida, trombocytopenie. Tolerance dávky regorafenibu 160 mg denně v třítýdenních cyklech s týdenní přestávkou byla u pacientů s pokročilým refrakterním kolorektálním

karcinomem přijatelná. Byla prokázána slibná klinická aktivita, tj. kontrola onemocnění (částečná odpověď nebo stabilizace onemocnění) u 74 % vyhodnotitelných pacientů.

14387 CORRECT studie představovala mezinárodní, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii fáze III. Ověřovala účinnost a bezpečnost regorafenibu v kombinaci s nejlepší podpůrnou péčí oproti účinku placeba v kombinaci s BSC u pacientů s mCRC, u nichž došlo k progresi po standardní léčbě. Do KS mělo být randomizováno 690 pacientů, z toho v České republice přibližně 40. Na této studii participoval i MOÚ. Pacienti po podepsání informované souhlasu a po splnění vstupních kritérií byli náhodně randomizováni v poměru 2:1 do jedné z následujících léčebných skupin: regorafenib (REG) 160 mg perorálně (4 tablety po 40 mg) jednou denně, tři týdny terapie a jeden týden přestávka plus nejlepší podpůrná péče, versus placebo (PL) plus BSC. Primárním cílem studie bylo celkové přežití, zlepšení mediánu OS ze 4,5 na 6 měsíců (33,3 % zlepšení, poměr rizik 0,75). Sekundárními cíly studie v oblasti účinnosti bylo přežití bez progrese onemocnění, objektivní odpověď nádoru na léčbu, bezpečnost léčby.

Výsledky této studie byly profesorem Cutsemem prezentovány na ASCO 2012. Do studie bylo nakonec randomizováno 760 pacientů, skupina s REG 505 pacientů; skupina s PL 255 pacientů. Kontrola nemoci ve skupině s REG byla 44,8 % vs. 15,3 % ve skupině s PL. OS a PFS byl signifikantně zvýšen v REG ramenu versus PL. Medián OS 6,4 vs 5 měsíců, hazard ratio 0,77 (95% CI, 0,64–0,94, p = 0,0052), median PFS byl 1,9 vs 1,7 měsíců, HR 0,49 (95% CI, 0,42–0,58, p < 0,000001). Zlepšení OS a PFS bylo ve skupině s REG pozorováno bez ohledu na rasu, věk, předchozí linie léčby, mutační stav KRAS, dobu od stanovení diagnózy CRC. Nejčastější grade 3 nežádoucí účinky, vztažené k REG, byly hand-foot syndrom (16,6 %), únava (9,6 %), hypertenze (7,2 %), průjem (7,2 %).

Závěrem autor studie komentuje přínos multikinázového inhibitoru ve statisticky významném zlepšení OS a PFS u pacientů s chemorezistentním onemocněním.

4.2.2.5 Ramucirumab (RAM; IMC-1121B)

Ramucirumab je plně humánní IgG1 MonoAb, která inhibuje vazbu VEGF ligandu na receptor VEGFR-2, čímž inhibuje jeho aktivaci.

V klinické studii fáze II (CP12-0709/NCT00862784) byl RAM podávaný s mFOLFOX6 v první linii léčby mCRC v dávce 8 mg/kg intravenózně každé dva týdny. U 48 léčených pacientů byly výsledky následující: medián PFS byl 11,5 měsíců (9–13m, 95 % CI). 1-letý PFS 48 % (32–62 %, 95 % CI), ORR: 67 % (52–80 %, 95 % CI). Klinický benefit (DCR: CR+PR+SD): 94 % (83–99 %, 95 % CI. U 5 pacientů byla zobrazovacími metodami dokumentována CR, 27 pacientů mělo PR a 13 nemocných SD. Medián trvání odpovědi byl 11 měsíců (7-12 měs., 95 % CI), 1–letý OS byl 85 % (72–93 %, 95 % CI). Nejčastější nežádoucí účinky léčby vztažené k RAM byly hypertenze 46 % (15 % Grade ≥ 3), průjem 31 % (2 % G ≥ 3) a nevolnost 19 % (0 % G ≥ 3.

Povzbudivé výsledky s mediánem PFS přesahujícím 11 měsíců a vysoké procento léčebných odpovědí vedlo k iniciování dalších studií. Jednou z nich je klinická studie fáze II kombinující CHT FOLFIRI ± ramucirumab u pacientůs mCRC po selhání oxaliplatinového režimu.

4.2.2.6 Tivozanib (AV-951)

Tivozanib je nová, selektivně působící orálně dostupná látka, blokující všechny tři VEGF receptory VEGFR-1, 2 a 3.

Studie fáze 1b (AV951-07-103) hodnotila účinnost a bezpečnost kombinace FOLFOX6 s tivozanibem u 30 pacientů s nádorem tlustého střeva nebo jiným gastrointestinálním nádorem. Jako maximálně tolerovatelná dávka (MTD) byla určena dávka 1,5 mg/den v kombinaci s výše uvedeným režimem. Stran účinnosti a bezpečnosti bylo hodnoceno 22 pacientů. Byla zaznamenána částečná odpověd u 6 nemocných (27 %, z toho 2 případy s mCRC) a stabilizace nemoci u 8 pacientů (36 %, včetně 3 pacientů s mCRC), to znamená kontrolu nemoci u 63 % léčených. Nežádoucí účinky spojené s léčbou byly zaznamenány u 40 % pacientů, z toho dominovala nauzea (73 %), únava (50 %), vomitus (50 %) a periferní neuropatie (41 %).

Klinická aktivita této kombinace ve studii AV951-07-103 vedla k iniciování studie fáze 2, jedním z participujících center

bude i MOÚ. Předpokládá se zařazení 252 subjektů v 80 centrech Severní Ameriky, Evropy a Austrálie. Primárním cílem této studie je srovnání PFS mezi tivozanibem (1,5mg orálně denně, den 1–21, týden pauza) a mFOLFOX6 (165 pacientů), versus bevacizumabem (5 mg/kg) a mFOLFOX6 (84 pacientů). Sekundárními cíly KS budou: OS, ORR a doba trvání léčebné odpovědi. Bude se sledovat hladina LDH, VEGF-C,VEGF-D a VEGF-A, CD 68 a sérových solubilních cytokinů jako možných prediktorů léčebné odpovědi.

4.2.3 Kombinace látek cílených proti EGFR a VEGF receptoru

Povzbudivé terapeutické výsledky poskytla randomizovaná klinická studie fáze II, BOND-2 (Bowel Oncology Cetuximab Antibody) Tato studie využila kombinace irinotecanu se synchronní aplikací anti-VEGF a anti-EGFR terapií. Nicméně další studie prokázaly při kombinaci cílené léčby a CHT jen navýšení toxicity a nadto kratší PFS.

Studie CAIRO 2 (CAPECITABINE, IRINOTECAN, OXALIPLATIN) byla randomizovaná studie III. fáze, ve které bylo 755 pacientů s nepředléčeným mCRC rozděleno do dvou ramen: A/ capecitabin + oxaliplatina + bevacizumab + cetuximab vs. B/ capecitabin + oxaliplatina + bevacizumab. Primárním cílem této studie byl PFS. Kombinace anti-VEGF a anti-EGFR terapie přineslo očekávaně vyšší toxicitu (průjem: 26 % vs. 19 %, p = 0,026), překvapivě však i zhoršení mediánu PFS (9,6 vs. 10,7 měsíců, p=0,0018), OS byl v obou ramenech srovnatelný (20,3 vs 20,4 m). Při subanalýze dle KRAS u „wild type" KRAS v kombinovaném rameni výsledky nezlepšeny, naopak v přítomnosti mutace KRAS při kombinaci obou protilátek výrazně zhoršen PFS (8,6 vs. 12,5 m, p=0,043) a nesignifikantně i OS (19,1 vs. 24,9 m, p=0,35).

Studie PACCE (PANITUMUMAB ADVANCED COLORECTAL CANCER EVALUATION) rozdělila 800 pacientů do dvou ramen. 1/ FOLFOX + bevacizumab + panitumumab vs. 2/ FOLFOX + bevacizumab. Při kombinaci obou protilátek byla vykázána opět vyšší toxicita (stupeň 3/4 u 81% vs. 69%), navíc došlo i ke zhoršení PFS (9 vs. 10,5 m) a celkového přežití.

CALGB/SWOG 80405 byla studie III. fáze, ve které byli pacienti s chemonaivním onemocněním randomizováni do jednoho ze tří ramen: chemoterapie dle rozhodnutí lékaře (FOLFOX nebo FOLFIRI) + 1/ bevacizumab, 2/ cetuximab, 3/ kombinace cetuximabu a bevacizumabu. Tato studie byla pro výrazně vyšší toxicitu při kombinaci obou protilátek pozastavena.

Ve světle těchto poznatků lze konstatovat, že kombinace anti-EGFR a anti-VEGF terapie je výrazně toxičtější než podání protilátek samostatně, především však nezlepšuje léčebné výsledky (PFS, OS).

4.3 SEZNAM LITERATURY

Raymond E, Faivre S, Armand JP. **Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy.** *Drugs 2000; 60 (Suppl. 1): 15–23; discussion 41–42.*

Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. **Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225).** *Curr Opin Oncol 2001; 13 (6): 506–513.*

Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. **Antiangiogenic antitumoractivity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with edothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells.** *Clin Cancer Res 2000; 6: 3739–3747.*

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: **Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.** *N Engl J Med 351:337-345, 2004.*

Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. **Randomised phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC):** *The CRYSTAL trial. J Clin Oncol 2007;25:18S. Abstract 4000.*

Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. **Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC):** *OPUS, a randomised phase II study. J Clin Oncol 2007;25 Suppl 18S: Abstract 4035.*

Douillard, J-Y., Siena, S., Cassidy, J, Kocáková, I. et al. **Randomized, phase III trial of Panitumumab with infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin(FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer:** *the PRIME study. J. Clin. Oncol., 2010, vol. 28, no. 31, p. 4697-4705.*

Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al: **Open label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer.** *J Clin Oncol 25:1658-1664,2007.*

M. Peeters, G. Wilson, Y. Hotko, **ASCO Annual Meeting** *J Clin Oncol 2011; 29 (suppl):abstr 3574.*

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. **Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.** *N Engl J Med 2004;350:2335–2342.*

Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. **Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer.** *J Clin Oncol 2003; 21:60–65*

J. Cassidy, S. Clarke, E. Diaz-Rubio et al.: **XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial of first-line XELOX compared with FOLFOX4 for patients with metastatic colorectal cancer: Updated survival and tolerability results.** *Gastrointestinal Cancers Symposium ASCO 2009, abstr 382*

Kozloff, et al. **ASCO 2011.** *Abstract 3625.*

Yalcin, et al. **ASCO 2011.** *Abstract 3579.*

EE Voest, et al. **Clinical Advances in Hematology & Oncology** *Volume 9, Issue 7, Supplement 14, Abstrakt 3565.*
Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R. **Intravenous aflibercept versus placebo in c ombination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC):** *results of a multinational Phase III trial (EFC10262-VELOUR). Ann Oncol. 2011:22.*
Hoff PM, Hocchaus A, Pestalozzi BC et al. **Cediranib + FOLFOX/XELOX versus placebo + FOLFOX/XELOX in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC):** *a randomized, double-blind, Phase III study (HORIZON II). Ann Oncol 10;21(Suppl 8):viii9 (abst LBA19).*
Hans-Joachim Schmoll, David Cunningham, Alberto Sobrero …Ilona Kocakova. **Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first--line treatment for patients with advanced colorectal cancer:** *a Phase III, double-blind, randomized study (HORIZON III), JCO in press.*
Eric Van Cutsem, Alberto F. Sobrero, Salvatore Siena. **Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC).** *J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 3502).*
R G-Carbonero, F Rivera, J Maurel,et al. **A phase II, open-label study evaluating the safety and efficacy of ramucirumab combined with mFOLFOX-6 as first-line therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC):** *CP12-0709/NCT00862784. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 4; abstr 533)*
Eskins,F, Oldenhuis C, Bhargava P, et al. A Phase 1b, Open Label, Dose Escalation Study of Tivozanib and FOLFOX6 in Patiens with Advance Gastrointestinal Tumors, ASCO G1 2011.
Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. **Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer:** *the BOND-2 study. J Clin Oncol. 2007;25:4557–61*
Tol J, Koopman M, Cats A, et al. **Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer.** *N Engl J Med. 2009;360:563–72.*
Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. **A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer.** *J Clin Oncol. 2009; 27:*

4.4 VLASTNÍ ZKUŠENOSTI A VYBRANÉ PUBLIKACE VZTAHUJÍCÍ SE K DANÉ PROBLEMATICE

Bevacizumab je schválen v České republice pro léčbu pacientů s mCRC od července 2005. Do roku 2012 byl indikován jen pro první linii léčby mCRC v kombinaci s protinádorovou chemoterapií.

- Praxi s podáním bevacizumabu jsem získala v rámci klinické studie fáze III NO16966.
- Ještě před kategorizací bevacizumabu v ČR, měli onkologové možnost antiangiogenní léčbu podat 100 pacientům v rámci specifického léčebného programu (SLP) firmy Roche. Tato léčba probíhala ve vybraných onkologických centrech za předpokladu, že pacient splňoval všechna indikační kriteria pro podání bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů. V Masarykově onkologickém ústavu jsem pro léčbu pacientů v rámci tohoto SLP vypracovala protokol vyhodnocující efektivitu a toleranci kombinace dvou základních protinádorových cytostatik, tj. capecitabinu a irinotekanu s konkomitantním podáváním bevacizumabu, tzv. režim beXELIRI. Navržení tohoto pilotního projektu protokolu vycházelo z výsledků publikovaných klinických studií fáze II a III a z výsledků preklinických studií:
- prokazatelná protinádorová účinnost capecitabinu a irinotecanu v léčbě metastazující kolorektálního karcinomu
- srovnatelná účinnost kombinace capecitabinu a irinotecanu (režim XELIRI) v porovnání s režimem FOLFIRI, procento léčebných odpovědí dosahuje kolem 50 %
- lepší bezpečnostní profil kombinace XELIRI versus FOLFIRI
- možnost plně ambulantní léčby
- prokazatelná synergistická protinádorová účinnost kombinace capecitabinu a bevacizumabu v preklinických studiích
- prokazatelná synergistická protinádorová účinnost kombinace irinotecanu a bevacizumabu v preklinických studiích

Do tohoto léčebného programu bylo v MOÚ od dubna do prosince 2005 zařazeno 16 pacientů, 11 mužů, 5 žen, medián věku 53 let (rozmezí 39–67 let. Režim beXELIRI prokázal vysokou protinádorovou účinnost, tj. 78% léčebných odpovědí, prakticky u všech nemocných byl dokumentován výrazný pokles tumor markerů) a výbornou toleranci. V souboru nemocných nebyla dokumentována žádná život ohrožující toxicita, zhoršené hojení operačních ran, perforace gastrointestinálního tlaku. Ojedinělý vzestup krevního tlaku pozorovaný v souvislosti s podáním bevacizumabu byl zvládnutelný pomocí standardní léčby.

Tento režim jsme jako první ve světě prezentovali na konferenci ASCO 2006 a téhož roku ještě na Světovém gastrointestinálním kongresu v Barceloně.

Aby bylo možné hodnotit účinnost a toxicitu biologické léčby (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) a analyzovat, zda biologická léčba byla indikována opravdu správně a podávána očekávanému počtu pacientů, vznikly v ČR klinické registry. V polovině roku 2011 došlo ke sjednocení registrů a vznikl nový registr CORECT.

Robustní data nám předkládá projekt CORECT – AVASTIN, do něhož je zařazeno 20 komplexních onkologických center. K 26. březnu 2012 bylo do tohoto klinického registru zařazeno 4 065 pacientů, z toho v MOÚ bylo léčeno 424 pacientů (10,4 %). V1. linii léčby bylo léčeno 3 555 pacientů s následujícími výsledky:

- medián PFS (95 % IS) byl 11,4 měsíce (11,0;11,8)
- 1leté přežití přežití bez progrese onemocnění bylo 47,4 % (45,4; 49,4)
- 2leté přežití bez progrese bylo zaznamenáno u 22,0 % léčených (20,2; 23,8)
- medián OS byl 27,7 měs. (26,2 - 29,2)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

Cetuximab se uplatňuje v léčbě pacientů s mCRC v České republice rovněž od roku 2005, kdy jsem stála při zrodu erbituxového registru. K 26. březnu 2012 má projekt CORECT – ERBITUX 982 pacientů s mCRC, z toho nejvyšší počet léčených je opět v MOÚ, celkem 183 pacientů (18,6 %). Protože statut onkogenu KRAS se projevil ve studiích jako zřejmý prediktivní parametr odpovědi na anti-EGFR terapii, je od roku 2009 standardně u pacientů s mCRC vyšetřován. K vyšetření lze kromě zmražené nádorové tkáně použít i archivované parafinové bločky se vzorky nádorů. V České republice existuje v současné době 9 specializovaných laboratoří, které toto vyšetření provádějí (Plzeň, Hradec Králové, Brno, Olomouc, Ostrava, Nový Jičín a tři pracoviště v Praze). V 1. linii léčby dostávalo cetuximab 8,5 % nemocných, v 2. linii 39,5 %, v 3. linii 42,2 % a v 4. linii léčby 9,8 %. Drtivá většina pacientů dostávala cetuximab v kombinací s chemoterapií (91,4 %). U pacientů s již ukončenou anti-EGFR léčbou (768 pacientů, tj. 82,0 %) byly léčebné výsledky následující:

- medián PFS (95 % IS) byl 6,5 měsíce (6,0; 6,9)
- 1leté přežití přežití bez progrese onemocnění bylo 63,1 % (59,6; 66,6)
- 2leté přežití bez progrese bylo bylo dokumentováno u 28,8 % nemocných (24,9; 32,7)
- medián OS byl 15,8 m (14,6 - 17,0)

Lze konstatovat, že přirozený typ onkogenu KRAS a akneiformní eflorescence v průběhu podání cetuximabu jsou známkou jeho účinnosti. Zvýšená účinnost se projevuje především vyšším počtem léčebných odpovědí a tím i lepší prognózou pro tyto pacienty.

Vectibix u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem se používá v ČR po selhání fluoropyrimidinu, oxaliplatiny a irinotecanu od konce roku 2008. Aplikuje se jedenkrát za dva týdny v dávce 6 mg/kg váhy. K 26. březnu 2012 projekt CORECT-VECTIBIX obsahoval data od 300 pacientů, nejvyšší počet léčených byl v MOÚ, tj. 40 nemocných. Na BOD 2012 byla prezentována první společná analýza 287 pacientů léčených ve všech KOC v ČR. Výsledky analýzy byly konsistentní s daty randomizované klinické studie faze III: 20020408.

- medián PFS (95% IS) byl 4,9 měsíce (3,9; 5,9)
- 6měsíční přežití bez progrese 41,4 % (35,2; 47,7)
- 1leté přežití bez progrese bylo dosaženo u 15,0 % nemocných (10,1; 20,0)
- medián OS byl 12,1 m ((9,6 - 14,6)

Bohaté zkušenosti s vectibixem v 1., 2., ale i 3. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu jsem získala i v rámci mezinárodních klinických studií, na kterých jsem participovala.

Cediranib, tyrosinkinázový inhibitor, byl srovnáván s bevacizumabem a prvoliniovou chemoterapií u mCRC. Studie probíhala v 28 zemích, v 206 centrech. Zařadila 1 600 pacientů, poslední nemocný byl randomizován na Ukrajině doktorem Bondarenkem 18. prosince 2008. V České republice bylo aktivních 7 center, která zrandomizovala 115 pacientů a v zařazování se tak umístila na pátém místě (za Austrálií, Ukrajinou, Belgií a Maďarskem). V počtu zařazených pacientů byl MOÚ druhým nejúspěšnějším centrem (1. Van Cutsem, Belgie: 59 pacientů, 2. Kocáková, Česká republika: 55 pacientů). Cediranib byl spojován s určitou nadějí v léčbě mCRC, která se však nenaplnila. Ve studii prokázal stejnou efektivitu jako bevacizumab, avšak vyšší toxicitu.

Regorafenib, zdá se podle výsledku publikované studie, může být slibnou terapeutickou alternativou při léčbě

kolorektálního karcinomu. Do studie bylo v MOÚ zařazeno 13 pacientů. Regorafenib (BAY 73-4506) není v současnosti registrován v České republice ani v jiných zemích. Od začátku září 2012 je však v MOÚ možnost léčby pacientů s metastatickým, chemorezistentním kolorektálním karcinomem v rámci studie IIIb. Studie bude probíhat ve vybraných zemích centrální Evropy, Severní Ameriky, Izraeli a Austrálii. Předpokládá se léčba studiovým léčivem přibližně u 3 000 subjektů klinického hodnocení.

V MOU t. č. probíhá studie fáze I/II s ramucirumabem a režimem FOLFIRI u pacientů s mCRC po selhání chemoterapeutického režimu na bázi oxaliplatiny.

Látka EMD 525797 představuje slibnou molekulu pro léčbu pacientů s mCRC. Bezpečnost léku byla nejdříve hodnocena u zdravých dobrovolníků, dále u pacientů s rakovinou prostaty a rakovinou vaječníku. EMD 525797 je monoklonální IgG2 protilátka namířena proti alfa-v (αv) podjednotkám pro lidský integrinový receptor (αvβ1, αvβ3, αvβ5, αvβ6, αvβ8). Alfa-v integriny se podílejí na různých procesech, které jsou nezbytné pro rozvoj, růst a šíření nádorových buněk. Jsou vysoce exprimovány v buňkách kolorektálního karcinomu a v rychle proliferujících endoteliálních buňkách novotvořených cév. Bylo prokázáno, že členové alfa-v integrinové rodiny hrají přímou roli v nádorové progresi, angiogenezi a metastazování. In vitro studie prokázaly, že blokáda těchto integrinů může inhibovat nádorový růst inhibicí nárorové buněčné proliferace, migrace a inhibicí angiogeneze. EMD 525797 u CRC potencuje účinek antiproliferační klasické chemoterapie, snižuje viabilitu a zvyšuje senzitivitu endoteliálních buněk k cytotoxické terapii. Výsledky klinické studie fáze I s tímto léčivem u pacientů s mCRC po selhání oxaliplatiny a fluoropyrimidinu v 1. linii léčby jsou povzbudivé. Práce byla prezentována na letošní červnové ASCO 2012 konferenci formou posteru. Hodnotila se bezpečnost přípravku EMD 525797 v dávkové eskalaci 250 mg, 500 mg, 750 mg a 1000 mg v kombinaci s cetuximabem a irinotecanem (design 3 + 3). Primárním cílem této bezpečnostní fáze bylo stanovení dávky limitované toxicitou (DLT). Z počtu 16 zařazených pacientů byli v MOÚ léčeni 4 nemocní. Z nežádoucích účinků, u kterých ošetřující lékaři nemohli vyloučit souvislost se studiovým přípravkem, byly zaznamenány tyto příhody: otoky nohou, kožní vyrážky, bolesti kloubů, zvýšený krevní tlak, únava, dušnost, stomatitida, bolesti hlavy…

- při dávce EMD 250 mg byla zaznamenána 1 PR
- 1 CR a 1 PR při dávce 750 mg
- 2 PR při dávce 1000mg
- celkově tedy z 16 pacientů bylo 5 respondérů, další dva pacienti měli SD trvající déle než 11 týdnů při dávce 750 mg EMD
- protinádorová aktivita byla pozorována i u pacientů, u kterých selhala anti-VEGF léčba podávaná současně s chemoterapií v 1. linii léčby mCRC
- PFS delší než 6 měsíců byl zaznamenán u 2 pacientů při dávce EMD 1000 mg a nejdelší čas do progrese nemoci (trvající déle než 18 měsíců) byl dosažen u pacientky z MOÚ při dávce 250 mg
- medián OS přesáhl 12 měsíců u 6 léčených pacientů a přesáhl 25 měsíců u pacientky z MOÚ (follow-up pokračuje)

Jako hlavní řešitel za MOÚ participuji na studii fáze I/II EMR 62242-004, studie POSEIDON. Jde o otevřenou, randomizovanou, komparativní, klinickou, multicentrickou studii posuzující dvě dávky přípravku EMD 525797 (500 mg nebo 1000 mg beweekly) v kombinaci s cetuximabem a irinotecanem v porovnání se samotným cetuximabem a irinotecanem jako léčbu druhé linie u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s genem KRAS divokého typu. Podmínkou zařazení do studie je selhání chemoterapie první linie spočívající v léčebném režimu zahrnujícím oxaliplatinu. Studie probíhá v 70 centrech v Evropě, Rusku, Izraeli. Předpokládá zařazení 213 pacientů. MOÚ je v současnosti centrem s nejvyšším počtem zařazených pacientů, protinádorová účinnost tripletu dle osobních zkušeností se jeví perspektivní.

PUBLIKACE AUTORKY

92. Kocakova, I., Spelda, S., Kocak, I., Demlova, R., Simickova, M., Vyzula, R. Phase **I/II study of capecitabine plus irinotecan (XELIRI) in combination with bevacizumab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer.** *In ASCO Annual Meeting 2006, Proceeding book, poster 13504. Journal of clinical oncology, 2006, vol. 24, suppl., 18S, abstract 13504.*

93. Kocakova, I., Lakomy, R., Spelda, S., Kocak, I., Vyzula, R. **Capecitabine plus irinotecan in combination with bevacizumab in chemonaive metastatic colorectal cancer:** *pilot study. In World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain. Annals of oncology, 2006, vol. 17, suppl. 6, P-041. (IF 4.319)*

94. Kocáková I., Kocák I., Špelda S., Demlová R., Lakomý R., Šimičková M., Vyzula R. **Bevacizumab, irinotekan a kapecitabin - terapie první volby v léčbě**

metastazujícího karcinomu tlustého střeva a konečníku. In Edukační sborník: *XXX. Brněnské onkologické dny s XX. Konferencí pro sestry a laboranty, 11. -13. května 2006, s. 91-93, č. 49.*

95. *Kocakova, I., Spelda, S., Kocak, I., Holanek, M., Poprach, A., Vyzula, R.* **Capecitabine plus irinotecan in combination with bevacizumab as a 1. line therapy in patients with metastatic colorectal cancer** *– 17 months' follow up. In World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain, 2007, P-0187.*
96. *Kocáková I., Kocák I., Špelda S., Holánek M., Poprach A., Vyzula R.* **Bevacizumab, irinotekan a kapecitabin - léčebná odpověď, čas do progrese a jednoleté přežití u pacientů s nepředléčeným kolorektálním karcinomem, retrospektivní analýza.** *In Edukační sborník: XXXI. Brněnské onkologické dny s XXI. Konferencí pro sestry a laboranty, 2007, s. 240-242, č. 15194.*
97. *Kocáková I., Kocák I., Svoboda M., Němeček R., Řehák Z., Standara M:* **Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem a irinotekanem (XELIRi) in treatment of metastatic colorectal cancer:** *Klinická onkologie, 22, 2009, 2, 73 – 76.*
98. *Kocáková, I., Demlová, R., Blažková, S., Kocák, I., Šefr, R., Pacal, M.* **Bevacizumab v kombinaci s chemoterapií FOLFOF4 v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu:** *kazuistika. Klinická onkologie, 2006, roč. 19, č. 1, s. 30-32.*
99. *Obermannová, R., Kocáková, I., Karásek, P., Kocák, I., Holánek, M., Vyskočil, J., Zvaríková, M., Slamová, L., Olešníková, J., Jurečková, A., Petráková, K., Vyzula, R.* **FOLFOX/ XELOX a AVASTIN v první linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu** *– vlastní soubor MOÚ. In Edukační sborník: XXXII. Brněnské onkologické dny a XXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, 2008, s. 328, č. 210.*
100. *Kocáková, I.* **Bevacizumab v 1. a dalších liniích léčby nemocných s kolorektálním karcinomem.** *Farmakoterapie, 2009, roč. 5, speciální příl. Kolorektální karcinom 2009, s. 74-80.*
101. *Kocáková, I. Kocák, I.* **Biologická léčba metastatického karcinomu konečníku.** *In Horák, L., Skřička, T. Paliativní léčba rakoviny konečníku. Hradec Králové: O. Čermáková, 2008, kap. 8, s. 129-136.*
102. *Kocáková, I., Kocák, I., Špelda, S., Pacal, M., Řehák, Z.* **Irinotecan/cetuximab - salvage chemobioterapie metastatického kolorektálního karcinomu.** *Klinická onkologie, 2004, roč.18, č.6, s. 230-232.*
103. *Kocáková, I.* **Cetuximab - biologická léčba metastazující kolorektálního karcinomu.** *Remedia, 2005, roč. 15, č. 4-5, s. 463-468.*
104. *Kocakova, I., Kocák, I., Špelda, S.* **Cetuximab and irinotecan - salvage therapy in chemoresistant metastatic colorectal cancer.** *17th International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT), Paris, 2006, Proceeding book, poster p. 228.*
105. *Němeček, R., Kocáková, I., Kocák, I., Lakomý, R., Poprach, A., Vyskočil, J., Vyzula, R.* **Cetuximab a irinotekan v léčbě pokročilého metastatického kolorektálního karcinomu - zkušenosti z MOÚ.** *In Bratislavské onkologické dni 2008, XIV. ročník, téma: Využitie cielenej liečby v onkológii, abstr.*
106. *Kocáková, I., Kocák, I., Němeček, R.* **Cetuximab a irinotecan v léčbě chemorezistentního metastazujícího kolorektálního karcinomu.** *Onkologie, 2009, roč. 3, č. 5, s. 303-307.*
107. *Němeček, R., Kocáková, I., Kocák, I., Lakomý, R., Poprach, A., Vyskočil, J., Vyzula, R.* **Cetuximab a irinotekan v léčbě pokročilého metastatického kolorektálního karcinomu** *- zkušenosti z MOÚ. Konference na téma „Kolorektální karcinom - problém nás všech, II", Liberec, 2008, abstr. s. 303-307.*
108. *Němeček R., Kocáková I., Kocák I., Svoboda M., Lakomý R., Poprach A., Slabý O., Nenutil R., Vyzula R:* **Retrospektivní analýza prediktivních faktorů odpovědi na cetuximab v souboru pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených v MOÚ.** *In Edukační sborník: XXXIII Brněnské onkologické dny a XXIII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, 2009 s. 87-88, ISBN 978-80-86793-12-2.*
109. *Nemecek R, Kocakova I., Kocak I., Svoboda M., Lakomy, R., Poprach A., Slaby, O. Nenutil R.,Tucek S., Vyzula R.:* **Cetuximab and irinotecan in metastatic colorectal cancer, drug response and its prediction: Retrospective analysis:** *11 th World Congress on Gastrointestinal Cancer Barcelona, Spain, poster 0170, Annals of Oncology, Volume 20, 2009 Suppl. 7, ISSN: 0923-7534.*
110. *Němeček R., Kocáková I:* **Postavení cetuximabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu.** *Remedia 6/2008, XVIII. ročník, s. 430-437.*
111. *Němeček R., Kocáková I., Kocák I., Svoboda M., Lakomý R., Poprach A., Vyskočil J., Vyzula R:* **Cetuximab a irinotekan v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu** *– pilotní výsledky z Masarykova onkologického ústavu. Klinická onkologie, 22, 2009, 1, 27 – 33.*
112. *Kocáková I.,* **Role cetuximabu v dlouhodobém přežívání pacienta s metastatickým kolorektálním karcinomem.** *Onkologie Ročník 5, 2011, číslo 2, str. 102-104, ISSN 1802-4475.*
113. *Dubská L., Vyskočilová M., Nenutil R., Valík D., Knoflíčková D., Fabian P., Kocáková I., Demlová R. et al.:* **Vyšetření mutačního statutu genu KRAS jako součást algoritmu léčby metastatického kolorektálního karcinomu:** *Čas. Lék čes 2011, 150:321-326.*
114. *Kocáková I.,* **Klinická účinnost cetuximabu v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu, data z onkologického Registr Erbitux:** *In Edukační sborník: Brněnské onkologické dny, 2011, ISBN 978-80-86793-17-7, s. 146-148.*
115. *Douillard, Cassidy, Jassem, Rivera, …., Kocáková, et al.:* **Randomized phase 3 study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 vs FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial efficacy and patient reported outcomes (PRO) by skin toxicity (ST).:** *ASCO 2010, Poster No.: 3528, JCO 2010;28(31):4697-4705. Doi 10.1200/JCO.2009.27.4860.*
116. *Cunningham, Ruff, Rother,…Kocáková, et al.:* **Randomised open-label phase 3 study (PRIME) of panitumumab with FOLFOX4 compared with FOLFOX4 alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of efficacy by epidermal growth factor receptor (EGFR) status and severity of skin toxicity.** *Published in the 12th Annual Scientific Meeting: Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG) 'Trials in Action 2010' Program Book page 102, Adelaide, South Australia.*
117. *Douillard, J-Y., Siena, S., Cassidy, J., ..., Kocáková, I. et al.* **Randomized, phase III trial of Panitumumab with infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin(FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer:** *the PRIME study. J. Clin. Oncol., 2010, vol. 28, no. 31, p. 4697-4705.*
118. *Hans-Joachim Schmoll, David Cunningham, Alberto Sobrero,… Ilona Kocakova.* **Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a Phase III, double-blind, randomized study (HORIZON III),** *JCO in press*
119. *Elez Fernandez E, Kocakova I, Höhler T et al.:* **Phase I study of EMD 525797 (DI17E6), an antibody targeting αvβ integrins, in combination with cetuximab and irinotecan, as a second line treatment for patients (pts) with k-ras wild type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC)**. *ASCO 2012, abstr. 3539.*

93. Kocakova, I., Lakomy, R., Spelda, S., Kocak, I., Vyzula, R. Capecitabine plus irinotecan in combination with bevacizumab in chemonaive metastatic colorectal cancer: pilot study. In World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain. Annals of oncology, 2006, vol. 17, suppl. 6, P-041. (IF 4.319)

ISSN: 0923-7534

Volume 18, 2007 Supplement 7

Annals of Oncology

Supplement 7: 2007 World Congress on Gastrointestinal Cancer
28 June–July 1, 2007: Barcelona, Spain

www.annonc.oxfordjournals.org
www.esmo.org

OXFORD JOURNALS
OXFORD UNIVERSITY PRESS

disease (SD), and 10 patients had PD]. Cyclin D1 polymorphisms G/G and A/G genotypes of were found in patients with PR, SD, or PD and the A/A polymorphism was found in patients with SD or PD.

Conclusion: Similar to previous publications [1, 2], we did not find any EGFR kinase domain mutations in the 37 mCRC samples tested. Our data also indicate that although sequencing revealed all three cyclin D1 polymorphisms, no polymorphism could be used to predict responsiveness to panitumumab treatment. Although the sample size is small, our data indicate that no patient who achieved a PR and only 2 of 13 patients who achieved a SD in response to panitumumab treatment harbored KRAS mutations. In contrast, 10 of 20 patients who had PD harbored mutations in exon 2 of the KRAS gene, suggesting that mutations in KRAS may potentially help predict patients less likely to respond to treatment with panitumumab. These findings warrant sequencing a larger set of samples to correlate KRAS mutations with patient responsiveness to the treatment panitumumab.

References

1. Lievre et al. 2006.
2. Moroni et al. 2005.

P-0186 RETROSPECTIVE STUDY OF THE CORRELATION BETWEEN CREATININE CLEARANCE AND OXALIPLATIN-RELATED CUMULATIVE NEUROTOXICITY

Kawakami H[1], Yamada Y[2], Hirashima Y[2], Takahari D[2], Tsuda N[2], Matsubara J[2], Kato K[2], Hamaguchi T[2], Shimada Y[2] & Shirao K[2]
[1]Osaka Red Cross Hospital, Osaka; [2]National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Background: Neurotoxicity is a common adverse effect of oxaliplatin and may be acute or chronic. More than 90% of patients who receive oxaliplatin have acute neurotoxicity, beginning during or within hours after drug infusion. Chronic neurotoxicity is cumulative and most commonly occurs in patients who have received total doses of >540 mg/m^2. Because oxaliplatin is eliminated in the urine, correlations between neurotoxicity and renal function have been investigated. Studies of single-drug treatment with oxaliplatin have reported no difference in the occurrence of acute neurotoxicity between patients with normal and those with impaired renal function. However, comparative data after repeated cycles of treatment are lacking. In this retrospective study, we examined the relation between renal function and oxaliplatin-induced cumulative neurotoxicity.

Methods: From May 2005 through July 2006, 73 patients with advanced or recurrent colorectal cancer received mFOLFOX6 (85 mg/m^2) as first-line therapy in National Cancer Center Hospital. Cumulative neurotoxicity [grade 2: Neurotoxicity Criteria of DEBIOFARM (DEB-NTC)] occurred in 37 of the 73 patients. These patients were classified according to creatinine clearance (Ccr), calculated with the formula of Cockcroft and Gault, and the cumulative dose of oxaliplatin at the onset of cumulative neurotoxicity.

Results: In the 37 patients, median Ccr was 90.3 ml/min (range, 50 to 175.9 ml/min) and the median total dose of oxaliplatin was 595 mg/m^2 (range, 255 to 1105 mg/m^2). The incidence of oxaliplatin-related cumulative neurotoxicity differed significantly between patients with a Ccr of <70 ml/min who received a total dose of <600 mg/m^2 and those with a Ccr of >70 ml/min who received a total dose of >600 mg/m^2 ($P = 0.035$).

	Lower than 600 mg/m^2	Higher than 600 mg/m^2	
Lower than 70 ml/min	9	1	10
Higher than 70 ml/min	12	15	27
	21	16	37
P value	0.035		

Conclusions: Patients with a Ccr of <70 ml/min have an increased risk of cumulative neurotoxicity even when the cumulative dose of oxaliplatin is <600 mg/m^2.

P-0187 CAPECITABINE PLUS IRINOTECAN IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB AS A 1.LINE THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER—17 MONTHS' FOLLOW UP

Kocakova I, Spelda S, Kocak I, Holanek M, Poprach A & Vzyula R
Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Background: Regimens combining oxaliplatin or irinotecan with intravenous 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (FOLFOX or FOLFIRI/IFL) are the mainstay of the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC). The addition of bevacizumab significantly prolongs progression free survival (PFS) and overall survival (OS). A few phase II studies combining capecitabine with irinotecan (XELIRI) in the first line treatment of MCRC demonstrated comparable activity and tolerability to FOLFIRI in this setting. It is hypothesised that anti-angiogenic agent bevacizumab may augment the effectiveness of this regimen.

Methods: Baseline inclusion criteria included: age ≥ 18 years, histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the colon or rectum, metastatic disease with inoperable primary and one or more measurable lesions, no prior systematic therapy for metastatic disease, performance status 0–1, normal hematological, biochemical parameters, no other malignity. Therapy consisted of capecitabine 1000 mg/m^2 p.o. twice daily on days 2–15 and irinotecan 250 mg/m^2 i.v. on day 1, bevacizumab 7.5 mg/kg i.v. on day 1, every 21 days. The response was evaluated after 2 or 3 cycles by RECIST criteria.

Results: From March 2005 to November 2005 14 patients (pts) 9 males, 5 females with median age 53 years (range 39–67) were included. Eleven pts had dissemination at the time of initial diagnosis. Liver metastasis were present in 12 pts, the number of metastatic sites ranged from 1 to 4, median 2. The overall number of cycles administered was 158, range 8–16, median 12 cycles per patient. Thirteen patients were evaluable for the response. The CR was reached in 1 (8%) patient, PR in 11 (85%) pts SD in 1 (8%) patient. The complete resection of the residual tumor was performed in 2 (15%) pts. The median follow-up since the treatment initiation has reached 17 months (14–21 months). Median PFS has reached 12 months (6–17 months). All 13 patients have survived at least 1 year since the start of treatment. Only one patient out of 13 died later and 12 others have been alive so far.

Conclusion: Irinotecan plus capecitabine in combination with bevacizumab seems to be very effective therapy with response rate 92% in first line setting of MCRC and capability to prolong the life. We consider this regimen as useful and recommended for being tested in other subsequent studies.

P-0188 CETUXIMAB AND IRINOTECAN IN CHEMORESISTANT METASTATIC COLORECTAL CANCER: RETROSPECTIVE ANALYSIS

Kocakova I, Kocak I, Spelda S & Vyzula R
Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Background: BOND study demonstrated that cetuximab and irinotecan are effective in pretreated patients with metastatic colorectal cancer.

Method: Patients with histologically proved metastatic colorectal adenocarcinoma with positive EGFR expression pretreated with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan were indicated for the therapy with irinotecan and cetuximab. Other requirements were reasonable hematological and biochemical parameters, performance status (PS) 0.1. First dose of cetuximab was 400 mg/m^2. Subsequent weekly doses were reduced to 250 mg/m^2. Irinotecan followed one hour after cetuximab in a dose 350 mg/m^2 which was reduced to 300 mg/m^2 if pelvic irradiation was performed. There was 3-weeks' period for irinotecan. The effect was evaluated by RECIST criteria after 3 or 4 cycles either by CT scan or X-ray. The dynamics of tumor markers were analyzed as well. The therapy had been continued till the progression, severe toxicity or patient's refusal. We tried to find out the relation between the grade of EGFR expression and the therapeutic response as well as if the previous sensitivity to irinotecan influenced the response to later cetuximab and irinotecan.

Results: Since 2005 till the December 2006 18 patients (pts) have been retrospectively analyzed. There were 15 males and 3 females, median age 57 years (40–70 years). Twelve patients received 2 lines, 6 patients received >2 lines of chemotherapy and 3 patients received additional biologic therapy. One to 17 cycles (median 6) of treatment have been applied. The therapy has been continued in 7 patients. Fifteen patients were amenable to assessment of the response: CR in 1 pt, PR in 9 pts, SD in 2 pts and PD in 3 pts. The tumor markers have declined as well. The median level of CEA declined from 202.6 μg/l to 28.2 μg/l with the range 23.1– 3594 μg/l before and 1.9–1245 μg/l during the therapy. The median level of Ca19-9 declined from 538.5 kU/l to 23.5 kU/l with the range 79.8–2688 kU/l before and 7.1–1056 kU/l in the course of therapy. The therapy was effective in 9 out of 12 (75%) patients resistant to previous irinotecan. There does not seem to be the correlation between therapeutic response and the grade od EGFR expression. Ten patients have been evaluable so far for the time to progression with median 7.5 months (range from 1 to 11 months). The survival since the start of therapy with cetuximab was 2, 6 and 12 months in 3 patients who died. Their survival since the start of treatment for metastatic disease reached 21, 25 and 39 months. Fourteen patients (77%) have been alive since the start of therapy with cetuximab. Median follow-up is 6 months (range 1–20 months). In those patients the median time since the start of the therapy for metastatic disease reaches 28 months (range 11–60 months).

Conclusion: There is median follow-up 28 months since the treatment for metastatic disease which is probably due to combined approach of locoregional therapy and several lines of systemic and biologic therapy.

P-0189 HYSTOLOGIGAL CHANGES AFTER A LONG PERIOD OF IL-2 APPLICATION

Koltchakov V[1], Krastev Z[1], Deredjian S[1] & Manevska P[2]
[1]University Hospital 'St Ivan Rilski', Sofia; [2]University Hospital 'St Marina', Varna, Bulgaria

Background: Recently powerful immunological agents are added to the therapeutic armamentarium of the clinical oncologist. IL-2 is autocrine and paracrine acting immunoregulatory cytokine synthesized by the activated T-helpers CD4+ (Th) subpopulation Th1. The main effects of this cytokine are induction of activated

94. Kocáková I., Kocák I., Špelda S., Demlová R., Lakomý R., Šimičková M., Vyzula R. Bevacizumab, irinotekan a kapecitabin - terapie první volby v léčbě metastazujícího karcinomu tlustého střeva a konečníku. In Edukační sborník: XXX. Brněnské onkologické dny s XX. Konferencí pro sestry a laboranty, 11. -13. května 2006, s. 91-93, č. 49.

BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

BOD

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

EDUKAČNÍ SBORNÍK



XXX. Brněnské onkologické dny

s

XX. Konferencí pro sestry a laboranty

11. – 13. května 2006

BRNO

49 Bevacizumab, irinotekan a kapecitabin – terapie první volby v léčbě metastazujícího karcinomu tlustého střeva a konečníku.

Kocáková I, Kocák I, Špelda S, Demlová R, Lakomý R, Šimičková M, Vyzula R.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Bevacizumab (Avastin™) je humanizovaná monoklonální protilátka zacílená na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Jedná se o první registrované antiangiogenní léčivo s prokázaným prodloužením přežití pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (MCRC). V USA byl bevacizumab registrován v únoru 2004 v indikaci první linie léčby MCRC v kombinaci s chemoterapií obsahující 5-fluorouracil a kyselinu folinovou (studie AVF2192) nebo v kombinaci irinotekan/5-fluorouraci/kyselina folinová (studie AVF2107g). Tato studie jako první ukázala, že anti-angiogenní léčba může prodloužit přežití pacientů. Přidání bevacizumabu k IFL prodloužilo medián přežití z 15,6 na 20,3 měsíců ($p < 0,001$). Léčba s bevacizumabem signifikantně zlepšila dobu přežití bez ;progrese onemocnění (6,2 vs 10,6 měsíců $p < 0,001$), četnost ;léčebných odpovědí (35 vs 45% p=0,004) a trvání odpovědi (7,1 vs 10,4 měsíců p= 0,001). Režim byl dobře tolerován.

Od dubna do prosince 2005 bylo možné pacientům s kolorektálním karcinomem klinického stadia IV podávat bevacizumab v kombinaci s protinádorovou léčbou v rámci specifického léčebného programu (SLP) firmy Roche. Tato léčba probíhala ve vybraných onkologických centrech za předpokladu, že pacient splňoval všechna indikační kriteria pro tuto kombinovanou léčebnou modalitu.

Metodika zpracování

V Masarykově onkologickém ústavu byl pro léčbu pacientů v rámci SLP vypracován protokol vyhodnocující efektivitu a toleranci kombinace dvou základních cytostatik používaných v léčbě kolorektálního karcinomu: kapecitabinu a irinotekanu s konkomitantním podáváním bevacizumabu. Návrh protokolu vycházel z výsledků publikovaných klinických studií fáze II a III a z výsledků preklinických studií:

- Prokazatelná protinádorová účinnost kapecitabinu a irinotekanu v léčbě metastazující kolorektálního karcinomu.
- Srovnatelná účinnost kombinace kapecitabinu a irinotekanu (režim XELIRI) v porovnání s režimem FOLFIRI, procento léčebných odpovědí dosahuje 50%.
- Lepší bezpečnostní profil kombinace XELIRI versus FOLFIRI bez nutnosti centrálního žilního přístupu.
- Možnost plně ambulantní léčby.
- Prokazatelná synergistická protinádorová účinnost kombinace kapecitabinu s bevacizumabem v preklinických studiích.
- Prokazatelná synergistická protinádorová účinnost kombinace irinotekanu s bevacizumabem v preklinických studiích.

Do tohoto léčebného programu bylo v MOÚ od 3. 5. věku 53 let. U 9 nemocných se jednalo o primárně metastatické onemocnění, u 5 pacientů došlo k časnému relapsu nemoci po skončené adjuvantní léčbě. Bližší charakteristika pacientů a nádorů je uvedena v tabulce č. 1. Podmínkou zařazení do této klinické studie fáze I/II byla níže uvedená kriteria:

- Pacienti starší 18 let s metastazujícím inoperabilním kolorektálním karcinomem, kteří byli plánováni k chemoterapii 1. linie.
- Performance status 0 – 1 a předpokládaná doba přežití delší než 3 měsíce.
- Uspokojivé hematologické a biochemické parametry (neutrofily $\geq 1,5 \times 10^9$/L, trombocyty $\geq 100 \times 10^9$/L), hodnoty AST, ALT, ALP nepřesahující více než 2,5 x horní limit normálního rozpětí, sérový kreatinin $\leq 1,5$ x horní hranice normy. V případě proteinurie $\geq 2+$ zjištěné papírkovou metodou byl proveden 24 hodinový sběr moči a celková proteinurie nesměla přesáhnout 1 g/24 hod.
- Interval od předchozího chirurgického zákroku nebo bioptického výkonu činil nejméně 28 dní.
- Pacienti bez přítomnosti CNS metastáz.
- Pacienti bez závažných nehojících se ran, poruch krvácivosti či koagulopatie a nekontrolované hypertenze.
- Nepřítomnost klinicky signifikantního kardiovaskulárního onemocnění.
- Podpis informovaného souhlasu.

Léčebné schéma bylo následující: Kapecitabin 1000 mg/m^2 2 x denně, den 2-15, irinotekan 250 mg/m^2 den 1, bevacizumab 7,5 mg/kg den 1. Cyklus byl opakován každé 3 týdny. Léčebná odpověď dle RECIST kriterií byla hodnocena po 2-3 cyklech chemobioterapie.

Léčebné výsledky

Předběžné výsledky hodnotící efektivitu a toleranci jsou povzbudivé. Léčebnou odpověď hodnocenou k 31. 12. 2005 vystihuje tabulka č. 2. Z nežádoucích účinků léčby stupně ≥ 3 byla zaznamenána pouze granulocytopenie G3 u 1 pacienta. V souvislosti s podáním bevacizumabu jsme u jednoho pacienta pozorovali mírnou epistaxi a u dvou pacientů protenurii nepřesahující 1 gram/den. K přechodnému zvýšení hodnot krevního tlaku došlo u 3 nemocných. U všech pacientů terapie pokračuje: Dávky podávaných cytostatik byly redukovány o 25% u 3 pacientů. Při mediánu léčby 6 měsíců nebyla dokumentována progrese nemoci.

Závěr

Od července 2005 je bevacizumab v ČR registrován pro léčbu pacientů s metastazujícím karcinomem kolorekta v první linii léčby v kombinaci s protinádorovou chemoterapií. V našem početně omezeném souboru byl dokumentován klinický benefit (CR, PR a SD) u všech léčených pacientů, u 4 nemocných s vyjádřeným algickým syndromem (1 x při hepatomegalii, 3x při lokální recidivě) došlo v průběhu léčby ke zmírnění či vymizení symptomů nemoci. Nespornou výhodou tohoto režimu je ambulantní léčba a absence kumulativní toxicity irinotekanu. Lze očekávat, že vedle vysokého procenta léčebných odpovědí povede přidání bioterapie i k prodloužení času do progrese nemoci a prodloužení celkového přežití nemocných.

Literatura

1. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science ;and clinical progress. Endocr Rev 200425:581-611.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350:2335-2342.
3. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003; 21:60-65
4. Kabbinavar F, Schultz J, McCleod M et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) to prolong progression-free survival in first line colorectal cancer (CRC) in subjects who are not suitable candidates for first-line CPT-11. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Symposium, San Francisco, California, January 22-24, 2004.

Tab. č. 1: Charakteristika léčených pacientů

Počet pacientů	14
Muži/ženy	9/5
Medián věku	53 let
Věkové rozmezí	39-67 let
Performance status	
PS 0	7
PS 1	8
Lokalizace primárního tumoru	
Kolon	6
Rektum	8
Předchozí léčba	
Adjuvantní radioterapie	3
Adjuvantní chemoterapie	4

Jiná léčba

- U 1 pacienta chemoembolizace a radioterapie na oblast jater s efektem rychlé progrese MTS hepatis (léčba v USA)
- U 1 pacienta adjuvantní CHT režimem Xelox po resekci plicních MTS (léčba mimoústavně), do 1 měsíce progrese na plicích

Počet metastatických lokalit	
Medián	2
Rozmezí	1-4
Jednoorgánové postižení	3 pacienti
Víceorgánové postižení	11 pac.
Nejčastější metastatické lokality	
Játra	12 pac.
Plíce	7 pac.
Retroperitoneální uzliny	3 pac.
Lokální recidiva	3 pac.

Tab. č. 2: Hodnocení léčebné odpovědi podle RECIST kriterií a dynamiky nádorových markerů

Počet podaných cyklů	96
Medián / rozmezí	7/2-13
Kompletní remise	1
Parciální remise	10
Stabilizace nemoci	2
Progrese nemoci	0
CEA před léčbou: medián / rozmezí	32 / 2,4-9 265
CEA po léčbě: medián / rozmezí	5,3 / 1,2-573
CA 19-9 před léčbou: medián / rozmezí	119,7 / 0-4 692
CA 19-9 po léčbě: medián / rozmezí	17,4 /. 0-666

50 Monoklonální protilátky v léčbě chronické lymfocytární leukémie.

Smolej L., Belada D., Žák P.
II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Charakteristickým rysem chronické B-lymfocytární leukémie (B-CLL) je vysoká různorodost stran prognózy – řada nemocných nikdy nevyžaduje léčbu a délka jejich přežití je prakticky shodná se zdravými vrstevníky, existuje však skupina nemocných s agresivním průběhem choroby a celkovým přežitím 1-2 roky. I když je CLL nadále považována za nevyléčitelné onemocnění, zavedení purinových analog na počátku 90. letech 20. století umožnilo zvýšit léčebnou odpověď. Monoklonální protilátky pak představují zásadní kvalitativní posun s možností dosažení dlouhodobé nejen kompletní klinické, ale i molekulární remise. Rituximab, monoklonální chimérická protilátka proti antigenu CD20 byla poprvé použita u CLL v roce 1998. V monoterapii při dávkování standardním pro lymfomy (375 mg/m^2 4x à 1 týden) má nízkou účinnost kvůli nižší hustotě CD20 na leukemických buňkách a přítomnosti solubilního CD20 v periferní krvi. Významným způsobem však zvyšuje účinnost purinových analog a proto se v nynější době používá v kombinaci s chemoterapií, nejčastěji s fludarabinem a cyklofosfamidem (FCR, rituximab se podává v den 1 cyklu 500 mg/m^2, resp. 375 mg/m^2 v 1.cyklu, x6 à 28 dní). Tento režim dosahuje v 1. linii až 95% celkové odpovědi (ORR) se 70 procenty kompletních remisí (CR), z nichž polovina je remisí molekulární. Vysoce účinná je tato imunochemoterapie i u relabujících či refrakterních nemocných (ORR 73 %, CR 25 %). Výhodou rituximabu je velmi nízká toxicita omezená prakticky pouze na infúzní reakce, které jsou však při pečlivé premedikaci a prehydrataci málo časté.

Alemtuzumab, humanizovaná monoklonální protilátka anti-CD52, je v současnosti neúčinnějším lékem používaným u CLL s možností dosáhnout molekulární remise v monoterapii. Poprvé byl u CLL použit v polovině 90. let. Původní indikací byla refrakterní CLL (ORR 33 %, CR 2 %), lze však očekávat posun do 1. linie, zejména u nemocných s nepříznivými prognostickými faktory jako např. delecí či mutací antionkogenu p53. Standardní dávkování alemtuzumabu je 3x týdně po dobu 12 týdnů po úvodní eskalaci dávek 3-10-30 mg. Závažným infúzním reakcím spojeným s nitrožilní infúzí (horečka, třesavka, zimnice, hypotenze) se lze vyhnout podkožní aplikací, která je stejně účinná jako i.v. podání, doporučuje se však léčbu prodloužit na 18 týdnů. Obávanou komplikací léčby alemtuzumabem jsou infekce, zejména cytomegalovirové, mykotické a Pneumocystis jiroveci. Nutná je proto důsledná kombinovaná antimikrobní profylaxe. V klinických studiích se nyní testuje kombinace alemtuzumabu s fludarabinem (FluCam) či fludarabinem a cyklofosfamidem (FC-Cam) v léčbě refrakterních onemocnění.

Monoklonální protilátky významně obohatily repertoár pro léčbu CLL, kterou tímto bylo možno zásadně změnit od primárně paliativního přístupu k reálné možnosti dosažení molekulární remise a zlepšení dlouhodobého přežití.

Součástí sdělení bude prezentace vlastních zkušeností s léčbou prognosticky nepříznivých nemocných s CLL režimem FCR.

95. Kocakova, I., Spelda, S., Kocak, I., Holanek, M., Poprach, A., Vyzula, R. Capecitabine plus irinotecan in combination with bevacizumab as a 1. line therapy in patients with metastatic colorectal cancer – 17 months' follow up. In World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain, 2007, P-0187.

ISSN: 0923-7534

Volume 18, 2007 Supplement 7

Annals of Oncology

Supplement 7: 2007 World Congress on Gastrointestinal Cancer
28 June–July 1, 2007: Barcelona, Spain

www.annonc.oxfordjournals.org
www.esmo.org

OXFORD JOURNALS
OXFORD UNIVERSITY PRESS

disease (SD), and 10 patients had PD]. Cyclin D1 polymorphisms G/G and A/G genotypes of were found in patients with PR, SD, or PD and the A/A polymorphism was found in patients with SD or PD.

Conclusion: Similar to previous publications [1, 2], we did not find any EGFR kinase domain mutations in the 37 mCRC samples tested. Our data also indicate that although sequencing revealed all three cyclin D1 polymorphisms, no polymorphism could be used to predict responsiveness to panitumumab treatment. Although the sample size is small, our data indicate that no patient who achieved a PR and only 2 of 13 patients who achieved a SD in response to panitumumab treatment harbored KRAS mutations. In contrast, 10 of 20 patients who had PD harbored mutations in exon 2 of the KRAS gene, suggesting that mutations in KRAS may potentially help predict patients less likely to respond to treatment with panitumumab. These findings warrant sequencing a larger set of samples to correlate KRAS mutations with patient responsiveness to the treatment panitumumab.

References

1. Lievre et al. 2006.
2. Moroni et al. 2005.

P-0186 RETROSPECTIVE STUDY OF THE CORRELATION BETWEEN CREATININE CLEARANCE AND OXALIPLATIN-RELATED CUMULATIVE NEUROTOXICITY

Kawakami H[1], Yamada Y[2], Hirashima Y[2], Takahari D[2], Tsuda N[2], Matsubara J[2], Kato K[2], Hamaguchi T[2], Shimada Y[2] & Shirao K[2]
[1]Osaka Red Cross Hospital, Osaka; [2]National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Background: Neurotoxicity is a common adverse effect of oxaliplatin and may be acute or chronic. More than 90% of patients who receive oxaliplatin have acute neurotoxicity, beginning during or within hours after drug infusion. Chronic neurotoxicity is cumulative and most commonly occurs in patients who have received total doses of >540 mg/m^2. Because oxaliplatin is eliminated in the urine, correlations between neurotoxicity and renal function have been investigated. Studies of single-drug treatment with oxaliplatin have reported no difference in the occurrence of acute neurotoxicity between patients with normal and those with impaired renal function. However, comparative data after repeated cycles of treatment are lacking. In this retrospective study, we examined the relation between renal function and oxaliplatin-induced cumulative neurotoxicity.

Methods: From May 2005 through July 2006, 73 patients with advanced or recurrent colorectal cancer received mFOLFOX6 (85 mg/m^2) as first-line therapy in National Cancer Center Hospital. Cumulative neurotoxicity [grade 2: Neurotoxicity Criteria of DEBIOFARM (DEB-NTC)] occurred in 37 of the 73 patients. These patients were classified according to creatinine clearance (Ccr), calculated with the formula of Cockcroft and Gault, and the cumulative dose of oxaliplatin at the onset of cumulative neurotoxicity.

Results: In the 37 patients, median Ccr was 90.3 ml/min (range, 50 to 175.9 ml/min) and the median total dose of oxaliplatin was 595 mg/m^2 (range, 255 to 1105 mg/m^2). The incidence of oxaliplatin-related cumulative neurotoxicity differed significantly between patients with a Ccr of <70 ml/min who received a total dose of <600 mg/m^2 and those with a Ccr of >70 ml/min who received a total dose of >600 mg/m^2 ($P = 0.035$).

	Lower than 600 mg/m^2	Higher than 600 mg/m^2	
Lower than 70 ml/min	9	1	10
Higher than 70 ml/min	12	15	27
	21	16	37
P value	0.035		

Conclusions: Patients with a Ccr of <70 ml/min have an increased risk of cumulative neurotoxicity even when the cumulative dose of oxaliplatin is <600 mg/m^2.

P-0187 CAPECITABINE PLUS IRINOTECAN IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB AS A 1.LINE THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER—17 MONTHS' FOLLOW UP

Kocakova I, Spelda S, Kocak I, Holanek M, Poprach A & Vzyula R
Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Background: Regimens combining oxaliplatin or irinotecan with intravenous 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (FOLFOX or FOLFIRI/IFL) are the mainstay of the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC). The addition of bevacizumab significantly prolongs progression free survival (PFS) and overall survival (OS). A few phase II studies combining capecitabine with irinotecan (XELIRI) in the first-line treatment of MCRC demonstrated comparable activity and tolerability to FOLFIRI in this setting. It is hypothesised that anti-angiogenic agent bevacizumab may augment the effectiveness of this regimen.

Methods: Baseline inclusion criteria included: age ≥ 18 years, histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the colon or rectum, metastatic disease with inoperable primary and one or more measurable lesions, no prior systematic therapy for metastatic disease, performance status 0–1, normal hematological, biochemical parameters, no other malignity. Therapy consisted of capecitabine 1000 mg/m^2 p.o. twice daily on days 2–15 and irinotecan 250 mg/m^2 i.v. on day 1, bevacizumab 7.5 mg/kg i.v. on day 1, every 21 days. The response was evaluated after 2 or 3 cycles by RECIST criteria.

Results: From March 2005 to November 2005 14 patients (pts) 9 males, 5 females with median age 53 years (range 39–67) were included. Eleven pts had dissemination at the time of initial diagnosis. Liver metastasis were present in 12 pts, the number of metastatic sites ranged from 1 to 4, median 2. The overall number of cycles administered was 158, range 8–16, median 12 cycles per patient. Thirteen patients were evaluable for the response. The CR was reached in 1 (8%) patient, PR in 11 (85%) pts SD in 1 (8%) patient. The complete resection of the residual tumor was performed in 2 (15%) pts. The median follow-up since the treatment initiation has reached 17 months (14–21 months). Median PFS has reached 12 months (6–17 months). All 13 patients have survived at least 1 year since the start of treatment. Only one patient out of 13 died later and 12 others have been alive so far.

Conclusion: Irinotecan plus capecitabine in combination with bevacizumab seems to be very effective therapy with response rate 92% in first line setting of MCRC and capability to prolong the life. We consider this regimen as useful and recommended for being tested in other subsequent studies.

P-0188 CETUXIMAB AND IRINOTECAN IN CHEMORESISTANT METASTATIC COLORECTAL CANCER: RETROSPECTIVE ANALYSIS

Kocakova I, Kocak I, Spelda S & Vyzula R
Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Background: BOND study demonstrated that cetuximab and irinotecan are effective in pretreated patients with metastatic colorectal cancer.

Method: Patients with histologically proved metastatic colorectal adenocarcinoma with positive EGFR expression pretreated with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan were indicated for the therapy with irinotecan and cetuximab. Other requirements were reasonable hematological and biochemical parameters, performance status (PS) 0.1. First dose of cetuximab was 400 mg/m^2. Subsequent weekly doses were reduced to 250 mg/m^2. Irinotecan followed one hour after cetuximab in a dose 350 mg/m^2 which was reduced to 300 mg/m^2 if pelvic irradiation was performed. There was 3-weeks' period for irinotecan. The effect was evaluated by RECIST criteria after 3 or 4 cycles either by CT scan or X-ray. The dynamics of tumor markers were analyzed as well. The therapy had been continued till the progression, severe toxicity or patient's refusal. We tried to find out the relation between the grade of EGFR expression and the therapeutic response as well as if the previous sensitivity to irinotecan influenced the response to later cetuximab and irinotecan.

Results: Since 2005 till the December 2006 18 patients (pts) have been retrospectively analyzed. There were 15 males and 3 females, median age 57 years (40–70 years). Twelve patients received 2 lines, 6 patients received >2 lines of chemotherapy and 3 patients received additional biologic therapy. One to 17 cycles (median 6) of treatment have been applied. The therapy has been continued in 7 patients. Fifteen patients were amenable to assessment of the response: CR in 1 pt, PR in 9 pts, SD in 2 pts and PD in 3 pts. The tumor markers have declined as well. The median level of CEA declined from 202.6 μg/l to 28.2 μg/l with the range 23.1– 3594 μg/l before and 1.9–1245 μg/l during the therapy. The median level of Ca19-9 declined from 538.5 kU/l to 23.5 kU/l with the range 79.8–2688 kU/l before and 7.1–1056 kU/l in the course of therapy. The therapy was effective in 9 out of 12 (75%) patients resistant to previous irinotecan. There does not seem to be the correlation between therapeutic response and the grade od EGFR expression. Ten patients have been evaluable so far for the time to progression with median 7.5 months (range from 1 to 11 months). The survival since the start of therapy with cetuximab was 2, 6 and 12 months in 3 patients who died. Their survival since the start of treatment for metastatic disease reached 21, 25 and 39 months. Fourteen patients (77%) have been alive since the start of therapy with cetuximab. Median follow-up is 6 months (range 1–20 months). In those patients the median time since the start of the therapy for metastatic disease reaches 28 months (range 11–60 months).

Conclusion: There is median follow-up 28 months since the treatment for metastatic disease which is probably due to combined approach of locoregional therapy and several lines of systemic and biologic therapy.

P-0189 HYSTOLOGIGAL CHANGES AFTER A LONG PERIOD OF IL-2 APPLICATION

Koltchakov V[1], Krastev Z[1], Deredjian S[1] & Manevska P[2]
[1]University Hospital 'St Ivan Rilski', Sofia; [2]University Hospital 'St Marina', Varna, Bulgaria

Background: Recently powerful immunological agents are added to the therapeutic armamentarium of the clinical oncologist. IL-2 is autocrine and paracrine acting immunoregulatory cytokine synthesized by the activated T-helpers CD4+ (Th) subpopulation Th1. The main effects of this cytokine are induction of activated

doi:10.1093/annonc/mdm213 | vii79

96. Kocáková I., Kocák I., Špelda S., Holánek M., Poprach A., Vyzula R. Bevacizumab, irinotekan a kapecitabin - léčebná odpověď, čas do progrese a jednoleté přežití u pacientů s nepředléčeným kolorektálním karcinomem, retrospektivní analýza. In Edukační sborník: XXXI. Brněnské onkologické dny s XXI. Konferencí pro sestry a laboranty, 2007, s. 240-242, č. 15194.

BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

BOD

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

EDUKAČNÍ SBORNÍK



XXXI. Brněnské onkologické dny

s

XXI. Konferencí pro sestry a laboranty

23. – 25. dubna 2007

BRNO

35. Pählman L, Enblad P, Glimelius B: Clinical characteristics and their relation to surgical curability in adenocarcinoma of the rectum and recto-sigmoid: a population-based study in 279 consecutive patients. Acta Chir Scand 1985; 151: 685-693
36. Moertel C G, Childs D S, Reitemeier R J et al: Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal carcinoma. Lancet 1969; 2: 865-867
37. Overgaard M, Berthelsen K, Dahlmark M, Gadeberg C G, van der Maase H, Overgaard J, Sell A: A randomized trial of radiotherapy alone or combined with 5-FU in the treatment of locally advanced colorectal carcinoma. ECCO 5, meeting abstract 1989; 0-0626
38. Wassif-Boulis S: The role of preoperative adjuvant therapy in management of borderline operability of rectal cancer. Clinical Radiology 1982; 33: 353-358
39. Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B: Combined chemo and radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of primary, non-resectable adenocarcinoma of the rectum. Int J Rad Onc Biol Phys 2001; 50: 433-440
40. Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R, Khoo VS, Cleary K, Dubrow R, Ajani J, Rich TA, Goswitz MS, Evetts PA, Allen PK, Lynch PM, Skibber JM: Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. Radiotherapy & Oncology 1999; 51: 153-160
41. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P: Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. Cancer 2002; 94: 1121-1130
42. Brandaengen M, Tveit KM, Berglund E, Birkemeyer G, Frykholm L, Pĺhlman et al. A randomized phase III study (LARCS) comparing preoperative radiotherapy alone versus chemoradiotherapy in non-resectable rectal cancer. ECCO Conference, Paris 2005; Abstr.
43. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D: Chemoradiation schedules – what radiotherapy? Eur J Cancer. 2002; 38: 258-69
44. Valentini V, Coco C, Cellini N et al. Preoperative chemoradiation with cisplatin and 5-fluorouracil for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity tumor response, sphincter preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 1175-1184
45. Grann A, Minsky BD, Cohen AM et al. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin and concurrent radiation therapy for clinically respectable T3 rectal cancer. Dis Colon Rectum 1997; 40: 515-522
46. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. Dis Colon Rectum 1997; 40: 131-139
47. Rouanet P, Saint-Aubert B, Lemanski C et.al: Restorative and nonrestorative surgery for low rectal cancer after high-dose radiation. Dis Colon Rectum 2002; 45: 305-315
48. Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ, Marks JW. High dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preservation surgery for rectal cancer of the distal 2 cm of the rectum. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 569-574
49. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. Dis Colon Rectum 1998; 41: 1087-1096
50. Moore HG, Riedel E, Minsky BD et al. Adequacy of 1 cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. Ann Surg Oncol 2003; 1: 80-85
51. Karnjia ND, Schache DJ, Nort WR, Heald RJ. 'Close shave' in anterior resection Br J Surg 1990; 63: 673-677
52. 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: 2396-2402
53. Bujko K, Nowacki MP, Bebenek M et al: Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy versus conventionally fractionated radiochemotherapy. Radiation Oncol 2004; 72: 15-24
54. Frigell A, Ottander M, Stenbeck H & Pählman L: Quality of life of patients treated with abdominoperineal resection or anterior resection for rectal carcinoma. Ann Chir Gynaecol 1990; 79: 26-30

151 Bevacizumab, irinotekan a kapecitabin – léčebná odpověď, čas do progrese a jednoleté přežití u pacientů s nepředléčeným metastatickým kolorektálním karcinomem, retrospektivní analýza.

Kocáková I, Kocák I, Špelda S, Holánek M., Poprach A., Vyzula R.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Bevacizumab (Avastin™) představuje monoklonální protilátku zacílenou na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Na základě výsledků randomizovaných klinických studií (studie AVF2192 a studie AVF2107g) je první zaregistrovanou antiangiogenní látkou pro pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem (MCRC). Tyto studie prokázaly, že přidání bevacizu-

mabu k chemoterapii vedlo k signifikantnímu prodloužení mediánu přežití, zlepšení doby přežití bez progrese onemocnění, zvýšení četnosti léčebných odpovědí a prodloužení trvání odpovědi při dobré toleranci.

Od dubna do prosince 2005 byl v MOÚ podáván v rámci specifického léčebného programu (SLP) firmy Roche bevacizumab pacientům s kolorektálním karcinomem klinického stadia IV v kombinaci s irinotekanem a kapecitabinem (režim XELIRI). Tato kombinace byla zvolena na základě prokazatelné protinádorové účinnosti kapecitabinu a irinotekanu v léčbě MCRC, synergistické protinádorové účinnosti kombinace kapecitabinu s bevacizumabem a irinotekanu s bevacizumabem v preklinických studiích a na základě srovnatelné účinnosti kombinace XELIRI v porovnání s režimem FOLFIRI, kdy procento léčebných odpovědí dosahuje 50%. Režim XELIRI navíc v publikovaných studiích měl lepší bezpečnostní profil než kombinace FOLFIRI a umožňuje plně ambulantní léčbu bez nutnosti zavádění centrálního žilního katetru.

Léčebné schéma

- ***Irinotekan*** *250 mg/m² den 1.*
- ***Bevacizumab*** *7,5 mg/kg den 1.* (první podání v infuzi na 90 min., následně byla doba podání při dobré toleranci zkrácena na 60 min. a od třetí aplikace na 30 min.)
- ***Kapecitabin*** *1000 mg/m² 2 x denně, den 2.-15.*

Cyklus byl opakován každé 3 týdny. Léčebná odpověď dle RECIST kriterií byla hodnocena po 2-3 cyklech chemobioterapie. Léčba trvala do progrese onemocnění, neakceptovatelné toxicity, nebo byla ukončena z rozhodnutí nemocného.

Počet pacientů	14
Muži/ženy	9/5
Medián věku	53 let
Věkové rozmezí	39-67 let
Performance status	
PS 0	7
PS 1	8
Lokalizace primárního tumoru	
Kolon	6
Rektum	8
Předchozí léčba	
Adjuvantní radioterapie	3
Adjuvantní chemoterapie	4
Počet metastatických lokalit	
Medián	2
Rozmezí	1-4
Jednoorgánové postižení	3 pacienti
Víceorgánové postižení	11 pacientů
Nejčastější metastatické lokality	
Játra	12 pacientů
Plíce	7 pacientů
Retroperitoneální uzliny	3 pacienti
Lokální recidiva	3 pacienti

Tab. č. 1: Charakteristika léčených pacientů

Počet hodnotitelných pacientů	13
Počet podaných cyklů	158
Rozmezí	8-18
Medián	12
Léčebná odpověď dle RECIST kritérií	
Kompletní remise	1
Parciální remise	11
Kompletní resekce reziduálního nádoru	2*
Stabilizace nemoci	1
Progrese nemoci0	
Doba sledování od zahájení terapie/měsíce	
Rozmezí	14-21
Medián	17
Čas do progrese onemocnění/měsíce	
Rozmezí	6-17
Medián	12
Jednoleté přežit: n (%)	13/100%
Další terapie nemocných při progresi nemoci	
XELOX	7 pac.
FOLFOX	44 pac.
Campto a Erbitux	1 pac.
Opakovaná reoperace recidivy	1 pac.

Tab. č. 2: Hodnocení léčebné odpovědi podle RECIST kriterií, počet podaných cyklů, doba sledování a čas do progrese onemocnění

Výsledky

Do tohoto léčebného programu bylo v MOÚ od 3.5. 2005 do 29.11. 2005 zařazeno 14 pacientů, 9 mužů, 5 žen s mediánem věku 53 let. U všech nemocných se jednalo o histologicky ověřený metastatický nebo lokálně pokročilý, inoperabilní kolorektální karcinom minimálně s jednou měřitelnou lézí. Bližší charakteristika pacientů a nádorů je uvedena v tabulce č. 1.

Předběžné výsledky hodnotící efektivitu a toleranci této pilotní studie byly velice povzbudivé a byly prezentovány na kongresu BOD 2006, ASCO 2006 a v Barceloně 2006. Klinický benefit (CR, PR a SD) provázený dramatickým poklesem nádorových markerů byl dokumentován u všech léčených pacientů.

Dobrá snášenlivost této kombinované terapie při absenci kumulativní toxicity irinotekanu umožňovala podávat toto schéma po řadu měsíců, aniž by vedla ke zhoršení kvality života léčených. Očekávali jsme, že přidání bioterapie povede k prodloužení času do progrese nemoci (TTP) a prodloužení celkového přežití nemocných (OS).

Cílem tohoto sdělení je retrospektivní analýza souboru nemocných léčených v rámci SLP k datu 30.1. 2007 se zaměřením se na čas do progrese onemocnění a jednoleté přežití pacientů a srovnání těchto výsledků s výsledky publikovaných studií.

Léčebnou odpověď a počet podaných cyklů vystihuje tabulka č. 2. Kompletní remise onemocnění (CR) byla zaznamenána u 1 pacienta, parciální remise (PR) u 11 léčených. Kompletní resekce reziduálního nádoru byla indikována u 2 pacientů. V jednom případě šlo o resekci jaterních metastáz, ve druhém případě o odstranění reziduálního nádorového infiltrátu v retroperitoneu. Pouze u 1 pacientky s lokální pánevní recidivou byla terapie na žádost nemocné ukončena s efektem stabilizace onemocnění (SD) dle CT vyšetření a s dokumentovaným poklesem nádorových markerů.

Z tabulky vyplývá, že při mediánu 12 cyklů aplikované chemobioterapie, byla střední doba léčby pacientů 36 týdnů. Ačkoliv se jednalo o soubor pacientů s poměrně značným rozsahem onemocnění (11 pacientů z 13 hodnotiltených mělo víceorgánové postižení), byl dokumentován medián času do progrese onemocnění 12 měsíců. Jeden rok od zahájení terapie pro MCRC žili všichni nemocní. Při dokumentované progresi onemocnění byl v 2. linii léčby nejčastěji podáván režim XELOX. Ze 7 takto léčených pacientů byla u 1 nemocné pro hyperbilirubinémii následkem rychlé progrese jaterních metastáz chemoterapie po 3 cyklech ukončena. Při mediánu sledování 17 měsíců žije 12 nemocných (92%).

Režim	*TTP/měsíce*	*OS/měsíce*
FU/FA Mayo	6,2	12,6
IFL	7	15-16
FOLFIRI	8,5	16-17
FOLFOX	8,7	16-17
FOLFIRI>FOLFOX FOLFOX>FOLFIRI	–	20-22
IFL+Bevacizumab	10,6	20,3
XELIRI + Bevacizumab	12	nestanoven >17 měsíců žije 96% pac.

Ref: Scheithauer 1993; Saltz 2000, Douillard 2000, de Gramont 2000; Goldberg 2004, Tournigand 2004; Hurwitz 2004).

Tab. č. 3: Srovnání času do progrese onemocnění (TTP) a mediánu přežití (OS) u různých chemoterapeutických režimů.

Závěr

V léčbě MCRC paliativní chemoterapie zmírňuje symptomy nemoci, prodlužuje čas do progrese onemocnění a medián přežití nemocných v porovnání s nejlepší podpůrnou léčbou.

Kombinace irinotekan/5-fluorouracil/kyselina folinová (studie AVF2107g) jako první ukázala, že anti-angiogenní léčba může prodloužit přežití pacientů. Přidání bevacizumabu k IFL prodloužilo medián přežití z 15,6 na 20,3 měsíců ($p < 0,001$). Režim signifikantně zlepšil dobu přežití bez progrese onemocnění (6,2 vs 10,6 měsíců; $p < 0,001$) a četnost léčebných odpovědí (35 vs 45%, p=0,004).

Tabulka č. 3 srovnává TTP a OS různých chemoterapeutických schemat používaných v léčbě MCRC. Jsme si vědomi omezeného počtu pacientů v prezentovaném souboru, nicméně výsledky této pilotní studie (TTP 12 měsíců a 92% žijících nemocných při mediánu sledování 17 měsíců) jsou excelentní a měly by vést k ověření těchto výsledků na větším souboru nemocných.

Literatura

1. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-2342.
2. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:60-65
3. Kabbinavar F, Schultz J, McCleod M et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) to prolong progression-free survival in first line colorectal cancer (CRC) in subjects who are not suitable candidates for first-line CPT-11. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Symposium, San Francisco, California, January 22-24, 2004.

97. Kocáková I., Kocák I., Svoboda M., Němeček R., Řehák Z., Standara M: Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem a irinotekanem (XELIRi) in treatment of metastatic colorectal cancer: Klinická onkologie, 22, 2009, 2, 73 – 76

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Epidemiological features of testicular cancer in the Slovak Republic – retrospective study

Klinický význam chromozomálních změn u nádorů kostí a měkkých tkání dětí a mladistvých

Příprava protinádorové vakcíny pro pacienty s mnohočetným myelomem

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

Česká onkologická společnost ČLS JEP

S.O.S Slovenská onkologická spoločnosť

Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495 X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca

ročník 22 | 2009 | číslo 2

Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem a irinotekanem (XELIRI) v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Bevacizumab in combination with capecitabine and irinotecan (XELIRi) in treatment of metastatic colorectal cancer

Kocáková I., Kocák I., Svoboda M., Němeček R., Řehák Z., Standara M.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Incidence i mortalita pro zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku v České republice patří mezi nejvyšší na světě. Ročně je nově diagnostikováno přes 7 500 pacientů. Přibližně kolem 25 % pacientů je diagnostikováno ve IV. klinickém stadiu a v průměru více než 50 % pacientů s iniciálně operabilním onemocněním dříve nebo později relabuje. Nejenom z tohoto pohledu nabývá management paliativní protinádorové léčby kolorektálního karcinomu velkého významu. ***Pozorování:*** V roce 2005 jsme vytvořili protokol, v rámci něhož bylo 16 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčeno v první linii paliativní protinádorové léčby režimem XELIRI (kapecitabin, irinotekan) + bevacizumab. Režim prokázal vysokou protinádorovou účinnost (78 % léčebných odpovědí, medián TTP: 12 měsíců, jednoleté přežití dosahovalo 100 % pacientů) a výbornou toleranci. V souboru nemocných nebyla zaznamenána žádná závažná G3 nebo G4 toxicita, ojediněle byl pozorován vzestup krevního tlaku. V textu prezentujeme kazuistiku 55letého pacienta, který již po 4 sériích léčby režimem XELIRI + bevacizumab dosáhl kompletní remise onemocnění, která přetrvávala po dobu dalších 9 měsíců (TTP 13 měsíců). ***Závěr:*** Z pohledu efektivity a toxicity léčby předurčuje úspěšná volba režimu první linie další vývoj onemocnění včetně délky celkového přežití pacientů. Na našem pilotním souboru jsme ověřili, že režim XELIRI + bevacizumab je režimem s velmi dobrou efektivitou a tolerancí, navíc vhodný k ambulantnímu podávání.

Klíčová slova

nádory tlustého střeva a konečníku – chemoterapie – cílená léčba – bevacizumab – irinotekan – kapecitabin

Summary

Backgrounds: Incidence and mortality rates of colorectal malignancies in the Czech Republic are one of the highest in the world since over 7,500 patients are diagnosed yearly. About 25% of patients are diagnosed in clinical stage IV and in average more than 50% of patients who are diagnosed initially with resectable disease will relapse sooner or later. Management of palliative treatment of colorectal cancer therefore is becoming of a great importance. ***Observation:*** We designed a study protocol in 2005 and 16 patients with metastatic colorectal cancer were treated accordingly in the first line setting with XELIRI regimen (capecitabin, irinotecan) + bevacizumab. The regimen has proven high antitumor effectiveness (78% responses to treatment, median TTP: 12 months, 1-year survival reached 100% of patients) and excellent tolerance. No serious grade G3 or G4 toxicity was observed. Increase of blood pressure was observed sporadically within the group. We present below the case of 55 year old patient who underwent treatment of 4 cycles of XELIRI + bevacizumab and reached complete remission of the disease which lasted over the next 9 months (TTP 13 months). ***Conclusion:*** Successful choice of a regimen of the first line treatment determines the next course of a disease including duration of patient's overall survival. We have confirmed within our pivotal population that combination treatment XELIRI + bevacizumab is a very effective and well tolerated regimen moreover suitable for administration at outpatient setting.

Key words

colorectal cancer – chemotherapy – targeted therapy – bevacizumab – irinotecan – capecitabine

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, pruducts, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: kocakova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 2. 2009
Přijato/Accepted: 10. 3. 2009

Úvod

Incidence i mortalita pro zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku (dále jen zkratka CRC – colorectal cancer) v ČR patří mezi nejvyšší na světě. Ročně je v ČR nově diagnostikováno přes 7500 pacientů. Léčba CRC je podobně jako u ostatních nádorů nejúspěšnější tehdy, je-li nádor zachycen včas. Stále je však kolem 25 % pacientů nově diagnostikováno ve IV. klinickém stadiu a v průměru více než 50 % pacientů s iniciálně operabilním onemocněním dříve nebo později relabuje [1]. Cílem léčby pacientů s metastatickým onemocněním je prodloužení života a zachování jeho kvality. Farmakoterapie metastatického CRC prodělává rychlý a dynamický vývoj. V současné době máme v dané indikaci k dispozici 5-fluorouracil, modulovaný leukovorinem, cytostatika III. generace (oxaliplatina, irinotekan, kapecitabin, raltitrexed), a zejména látky, které zařazujeme do skupiny „cílené biologické léčby" (bevacizumab, cetuximab, panitumumab). Cílená biologická léčba prodlužuje celkové přežití (OS) a čas do progrese nemoci (TTP) bez zhoršení kvality života, a to v nejrůznějších podskupinách nemocných s pokročilým CRC [2]. Vznik cílené biologické léčby by nebyl možný bez současných poznatků o procesu kancerogeneze a diverzity nádorové buňky, kterých bylo dosaženo použitím moderních technologií molekulární biologie a genetiky.

V naší kazuistice popisujeme případ pacienta s metastatickým CRC, který dosáhl časné, enormní a dlouhodobé odpovědi na I. linii paliativní protinádorové léčby, která probíhala v režimu XELIRI (kapecitabin – XELoda, IRInotekan) s bevacizumabem.

Bevacizumab je humanizovanou monoklonální protilátkou, která se váže na protein zvaný vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), klíčový mediátor angiogeneze, a tím inhibuje vazbu VEGF na jeho receptory, receptor Flt-1 (VEGFR-1) a KDR (VERFR-2) na povrchu endoteliálních buněk. Neutralizace biologické aktivity VEGF vede k regresi nádorové cévní sítě, normalizuje přetrvávající cévní síť a brání vzniku nových cév, a tím inhibuje růst nádoru. Na straně druhé mechanizmus účinku bevacizumabu předurčuje tuto látku k protinádorové léčbě založené na kombinaci bevacizumabu s klasickými cytostatiky, která mají naopak přímý cytotoxický potenciál [3]. Z podávání bevacizumabu a chemoterapie (CHT) profitují pacienti bez ohledu na věk, pohlaví, výkonnostní stav, lokalizaci primárního nádoru, počet metastatických ložisek, trvání metastatického postižení a expresi biomarkerů (k-ras, b-raf, mutace p53, exprese p53, exprese VEGF). Zjednodušeně řečeno bevacizumab cíleně postihuje jeden ze základních dějů odehrávajících se v průběhu kancerogeneze, angiogenezi, a proto ani neexistuje žádný kritický prediktor odpovědi na léčbu. Léčbu bevacizumabem je potřeba zahájit co nejdříve a pokračovat v ní do progrese onemocnění, pokud toxicita CHT na bázi fluoropyrimidinů vede k modifikaci režimu (vynechání oxaliplatiny, irinotekanu, případně i fluoropyrimidinů) před dokumentovanou progresí nemoci, je důležité pokračovat v aplikaci samotné antiangiogenní léčby [2,3].

Z hlediska bezpečnosti podávání bevacizumabu mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, drobné slizniční krvácení a mírná proteinurie. Kontraindikací k aplikaci bevacizumabu jsou těhotenství, neléčené metastázy do CNS a přecitlivělost na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků a na složky přípravku.

Od roku 2005 bylo možné v komplexních onkologických centrech aplikovat bevacizumab (Avastin, Roche) u pacientů s metastatickým CRC v rámci tzv. Specifického léčebného programu (SLP) hrazeného výrobcem. V Masarykově onkologickém ústavu byla část pacientů zařazených do tohoto programu léčena bevacizumabem v kombinaci s režimem XELIRI (protokol viz tab. 1). Volba režimu XELIRI + bevacizumab vycházela z těchto poznatků a předpokladů:

1. Prokazatelná protinádorová účinnost kapecitabinu a irinotekanu v léčbě metastazující CRC [2].
2. Srovnatelná účinnost kombinace kapecitabinu a irinotekanu (režim XELIRI) v porovnání s režimem FOLFIRI [4].
3. Lepší bezpečnostní profil kombinace XELIRI versus FOLFIRI bez nutnosti centrálního žilního přístupu [4].
4. Prokazatelná synergistická protinádorová účinnost kombinace kapecitabin a bevacizumab v preklinických studiích [5].
5. Evidentní synergistická protinádorová účinnost kombinace irinotekan a bevacizumab v preklinických studiích [5].
6. Absence kumulativní toxicity irinotekanu (v porovnání s přípravkem oxaliplatina)
7. Možnost plně ambulantní léčby.

Vypracovali jsme protokol určující vstupní podmínky k zahájení léčby a vyhodnocující efektivitu a toleranci uvedené léčby. Léčbu mohli obecně podstoupit všichni pacienti s metastatickým CRC, kteří dosud nebyli léčeni žádnou paliativní systémovou protinádorovou léčbou, u kterých se nevyskytovaly skuteč-

Tab. 1. Léčebné schéma režimu XELIRI + bevacizumab.

Léčebné schéma – XELIRI a bevacizumab	
Medikace:	
Bevacizumab (Avastin)	7,50 mg/kg byl podáván i.v. jednou za 3 týdny (první aplikace na 90 minut, následně 60 minut, třetí a další aplikace na 30 minut)
Kapecitabin (Xeloda)	1 000 mg/m^2 2× denně, den 1–14, interval 3 týdny
Irinotekan	250 mg/m^2, i.v. interval 3 týdny
Premedikace:	
Atropin, Dexamed, Ondemet	



Obr. 1. Vstupní CT vyšetření. Na obrázku vlevo CT vyšetření zobrazuje v pánvi vlevo podél cévního svazku patologický uzlinový infiltrát (červená šipka). Na obrázku vpravo jsou při CT vyšetření krku zachyceny tři viditelné zvětšené lymfatické uzliny patologické vizáže v oblasti levé klíční kosti (červená šipka).



Obr. 2. 18F-FDG PET sken, MIP (maximum intensity projections).
A. před zahájením léčby, **B.** v jejím průběhu, **C.** při progresi onemocnění.
A. Ložiska vyšší konzumpce glukózy (modré šipky) v levém nadklíčku, retroperitoneálních uzlinách, ilických uzlinách vlevo a v pánvi retrovesikálně odpovídající primárně tumoru rekta. **B.** Vymizení výše popsaných ložisek hypermetabolizmu glukózy, tj. dosažení PET kompletní remise, po 4 sériích léčby. Oboustranně zachycena vřeténka aktivní moči v ureterech – odpovídající vylučování radiofarmaka močí (zelené šipky). **C.** Znovu se zobrazují ložiska patologického hypermetabolizmu glukózy (modré šipky) po 13 měsících od zahájení léčby, a to ve více uzlinách levého nadklíčku, v mediastinu a levém plicním hilu, seg. VIII. pravého laloku jater a ve více uzlinách retroperitonea vlevo a levostranných ilických uzlinách.

nosti, jež by kontraindikovaly podání kterékoliv ze tří použitých protinádorových látek a jejichž stav tělesné výkonnosti (PS – performance status) byl hodnocen stupni 0–2 dle WHO klasifikace. Z léčby režimem XELIRI + bevacizumab byli vyloučeni nemocní s následujícími charakteristikami: metastázy v centrálním nervovém systému, uplynutí méně než 28 dnů od velkého chirurgického výkonu, alergie na jakoukoliv ze složek režimu, hladina bilirubinu vyšší než 3násobek horní hranice normálního rozmezí, dosud neřešená střevní neprůchodnost nebo vysoké riziko jejího vzniku, těžké poškození kostní dřeně, těžké poškození renálních funkcí (clearance kreatininu méně než 30 ml/min), těžké a neočekávané reakce na léčbu fluoropyrimidiny v anamnéze, pacienti se známým deficitem dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD).

Výsledky léčby

Do léčebného protokolu XELIRI + bevacizumab jsme v roce 2005 zařadili 16 pacientů, 11 mužů, 5 žen, medián věku 53 let (39–67 let). U 11 pacientů se jednalo iniciálně o klinické stadium IV. Postižení jater bylo dominujícím místem orgánové diseminace, a to u 13 nemocných. Počet metastatických lokalit byl v rozmezí 1–4, medián 2. Režim prokázal vysokou protinádorovou účinnost (78 % léčebných odpovědí, TTP: 12 měsíců, prakticky u všech nemocných byl dokumentován výrazný pokles nádorových markerů, jednoleté přežití dosahovalo 100 % pacientů) a výbornou toleranci. V souboru nemocných nebyla zaznamenána žádná život ohrožující toxicita, zhoršené hojení operačních ran, perforace gastrointestinálního traktu. Ojedinělý vzestup krevního tlaku pozorovaný v souvislosti s podáním bevacizumabu byl zvládnutelný pomocí standardní perorální antihypertenzní léčby.

Popis případu kompletní remise při aplikaci bevacizumabu s režimem XELIRI

V kazuistice popisujeme případ muže narozeného v roce 1955, u kterého byl na přelomu dubna a května 2005 nově diagnostikován tumor rekta. Vzhledem k potížím s vyprazdňováním, které vycházely z uložení tumoru (distální okraj 4 cm od svěrače) a jeho exofytického růstu, bylo indikováno založení derivační sigmoideostomie. Operační výkon, při kterém byla provedena také amputace rekta, byl proveden v červenci 2005. Histologické vyšetření resekátu tumoru prokázalo špatně diferencovaný tubulární adenokarcinom, patologický staging pT3pN2. V primárním tumoru byla přítomna velmi vystupňovaná endovaskulární i perineurální propagace nádoru s lymfangoinvazí. V rámci stagingových vyšetření bylo zjištěno postižení uzlin levého nadklíčku (3 patologické uzliny o velikosti 22 mm, 9 mm a 13 mm (obr. 1), které bylo histologicky verifikováno, s identickým nálezem tubulárního adenokarcinomu. V játrech byla detekována 11mm solitární metastáza na rozhraní segmentů S7 a S7 v blízkosti větvení cév. CT vyšetření břicha a pánve dále zobrazilo uzlinový infiltrát vlevo parailicky a uzlinu retrokaválně pod ledvinným hilem a další retrokrurálně (obr. 1). Nádorové markery CEA a CA 19–9 byly od počátku negativní.

Kromě dobře kompenzované hypertenze a komplikace s pooperačním ho-



Obr. 3. Fúze 18F-FDG PET/CT – všechny 3 řezy jsou lokalizovány přibližně do úrovně dolního okraje jater. A. před zahájením léčby, **B.** v jejím průběhu, **C.** při progresi onemocnění. **A.** V květnu 2005 je znatelný hypermetabolizmus glukózy v retrokavální lymfatické uzlině. **B.** V průběhu léčby – v listopadu 2005 – pak dochází k vymizení konzumpce glukózy. **C.** V září 2006 je detekován hypermetabolizmus glukózy ve více uzlinách v retroperitoneu.

jením rány v perianální oblasti, kde přechodně došlo k její dehiscenci, neměl pacient jiné závažné interkurence. Do zahájení systémové protinádorové léčby byla pooperační rána plně zhojena.

Po kolektivní rozvaze byla indikována I. linie paliativní protinádorové léčby pro diseminovaný CRC, a to v kombinovaném režimu chemoterapie XELIRI a antiangiogenní léčby s bevacizumabem. První série byla zahájena 24. 8. 2009, další série pak v odstupu 21 dnů. Dávky jednotlivých látek byly vypočteny k povrchu těla pacienta (2,20 m^2, korigováno na 2 m^2, nebo k hmotnosti pacienta (100 kg). V případě bevacizumabu se jednalo o jednotlivou dávku 750 mg, u kapecitabinu 2 000 mg (aplikováno po 12 hod. po dobu 14 dnů) a u irinotekanu o 500 mg. První přešetření bylo plánováno po 3., popř. 4. sérii, dle tolerance léčby. Před každou sérií byl zhodnocen stav pacienta, výskyt nežádoucích účinků a toxicity protinádorové léčby. Vždy byla provedena i základní laboratorní vyšetření (iontogram, jaterní enzymy, renální funkce, bílkovina, albumin, krevní obraz, moč a sediment) a změřen krevní tlak.

Po čtyřech sériích chemoterapie XELIRI kombinované s bevacizumabem, kdy nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky léčby, byla dle zobrazovacích metod (CT a UZ vyšetření) konstatována regrese jaterní metastázy ad integrum, regrese patologických uzlin v levém nadklíčku ad integrum, při levém zevním ilickém svazku byla popsána reziduální patologická uzlina velikosti 11 mm, nádorové markery byly v normálním rozmezí. Vzhledem k výskytu hraniční uzliny v retroperitoneu bylo provedeno kontrolní FDG-PET vyšetření, které nedetekovalo žádná ložiska hypermetabolizmu glukózy svědčící o přítomnosti neoplazie (obr. 2 a 3). Celkový stav pacienta se výrazně zlepšil, a to na skóre 0 dle WHO klasifikace stavu fyzické zdatnosti. Na základě výsledků výše uvedených vyšetření bylo konstatováno dosažení klinické kompletní remise onemocnění. Čas od zahájení protinádorové léčby do relapsu onemocnění byl 13 měsíců. Po této době byla z výsledků CT a PET vyšetření konstatována aktivita onemocnění v jaterním segmentu S8, v retroperitoneu, v levém nadklíčku a nově byly detekovány bilaterálně bazálně miliární metastázy plicní. Do 2. linie (obr. 2 a 3) paliativní protinádorové léčby byla indikována chemoterapie režimem kapecitabinu a oxaliplatina (XELOX) a po jejím selhání následovala paliativní chemoterapie 3. linie kombinací irinotekanu a cetuximabu. Pacient zemřel za 41 měsíců od stanovení diagnózy metastatického karcinomu konečníku.

Diskuze a závěr

Kombinace irinotekan/5-fluorouracil/kyselina folinová (studie AVF2107g) jako první ukázala, že anti-angiogenní léčba může prodloužit přežití pacientů. Přidání bevacizumabu k IFL prodloužilo medián přežití z 15,6 na 20,3 měsíců ($p < 0,001$). Režim signifikantně zlepšil dobu přežití bez progrese onemocnění (6,2 vs 10,6 měsíců; $p < 0,001$) a četnost léčebných odpovědí (35 vs 45 %, $p = 0,004$) [6]. Srovnatelná účinnost kombinace kapecitabinu a irinotekanu (režim XELIRI) v porovnání s režimem FOLFIRI a prokazatelná synergistická protinádorová účinnost kombinace kapecitabinu a bevacizumabu byla rovněž opakovaně doložena [4,5]. Z pohledu efektivity a toxicity léčby předurčuje úspěšná volba režimu první linie další vývoj onemocnění, včetně délky celkového přežití pacientů. I naše vlastní zkušenosti potvrzují, že paliativní léčba metastatického kolorektálního karcinomu kombinací bevacizumabu a XELIRI je všeobecně dobře tolerována a má vysokou protinádorovou účinnost [7].

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita 2005, cit. 2009-3-22. Dostupné z http://www.svod.cz. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802-8861.
2. Hegde SR, Sun W, Lynch JP. Systemic and targeted therapy for advanced colon cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008; 2(1): 135–149.
3. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997; 57: 4593–4599.
4. Fuchs 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 the BICC-C Study. J Clin Oncol 2007; 25(30): 4779–4786.
5. Chase JL. Clinical use of anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer. Pharmacotherapy 2008; 28(11 Pt 2): 23S–30S.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350(23): 2335–2342.
7. Kocakova I, Spelda S, Kocak I et al. Phase I/II study of capecitabine plus irinotecan (XELIRI) in combination with bevacizumab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2006. Proceeding Book, poster No. 13540.

98. Kocáková, I., Demlová, R., Blažková, S., Kocák, I., Šefr, R., Pacal, M. Bevacizumab v kombinaci s chemoterapií FOLFOF4 v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu: kazuistika. Klinická onkologie, 2006, roč. 19, č. 1, s. 30-32.

klinická onkologie

THE JOURNAL
OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

1
2006
ROČNÍK 19



ISSN 0862–495 X

kazuistika

BEVACIZUMAB V KOMBINACI S CHEMOTERAPIÍ FOLFOX4 V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍ KARCINOMU

BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY FOLFOX4 IN THE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER

KOCÁKOVÁ I., DEMLOVÁ R., BLAŽKOVÁ S., KOCÁK I., ŠEFR R., PACAL M.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn: VEGF je klíčový mediátor angiogenese, která je nezbytná pro růst nádoru. U většiny lidských nádorů je pozorována zvýšená exprese VEGF, která je často spojena se špatnou prognózou. Účinnost VEGF je zajištěna vazbou na receptory buněk, zejména VEGFR-2. Bevacizumab je rekombinantní, humanizovaná monoklonální anti-VEGF protilátka, která brání interakci VEGF s jeho receptory. Normalizuje nádorovou vaskularizaci, usnadňuje průnik cytostatika, omezuje růst cév, inhibuje progresi primárního nádoru i metastáz. V následující kazuistice prezentujeme významnou protinádorovou účinnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií u pacientky s lokálně pokročilým metastatickým postižením jater.

Klíčová slova: bevacizumab, chemoterapie, kolorektální karcinom

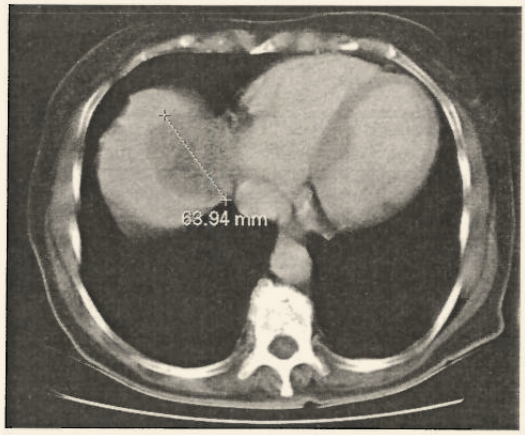
Summary: VEGF is the key mediator of angiogenesis, which is essential for tumour growth. VEGF is upregulated in most human cancers and is often linked to poor prognosis. The activity of VEGF is induced through binding to cell surface receptors, principally VEGF receptor-2. Bevacizumab is a recombinant, humanized monoclonal anti-VEGF antibody which prevents the interaction of VEGF with its receptors. Bevacizumab normalizes tumour vasculature, increases chemotherapy delivery, reduces microvascular growth, inhibits progression of primary and metastatic disease. In the following case report we present the significant antitumour activity of bevacizumab in combination with chemotherapy in a patient with locallly advanced metastatic liver involvement.

Key words : bevacizumab, chemotherapy, colorectal carcinoma

Úvod:
Kolorektální karcinom (KRK) představuje skupinu nádorových subtypů s rozdílným chováním, které vyžadují i rozdílný terapeutický přístup. Je obecně známý fakt, že agresivita novotvaru jde ruku v ruce s neoangiogenezí zajišťující dostatečný přísun kyslíku a živin nádorovým buňkám. Klíčovým faktorem pro novotvorbu cév je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který po vazbě se specifickými receptory na endotelových buňkách (VEGFR-1, VEGFR-2) aktivuje receptorové tyrozinkinázy. Výsledkem je proliferace a migrace endotelových buněk a inhibice jejich apoptózy. Exprese VEGF je asociována s nádorovým růstem, angiogenezí, metastazováním a je spojena se zhoršenou prognózou u kolorektálního karcinomu. Tyto okolnosti vedly vědecký výzkum k snahám o cílenou inhibici VEGF jako prostředku protinádorové terapie. Bevacizumab je první klinicky zkoušená rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka proti VEGF, blokuje vazbu VEGF na jeho receptory. Neutralizace biologické aktivity VEGF snižuje vaskularizaci nádoru a tím inhibuje růst nádoru a snižuje riziko metastazování. Mimoto byl v experimentálních studiích prokázán synergní protinádorový účinek mezi bevacizumabem a chemoterapií, který lze vysvětlit snazším průnikem cytostatik do nádoru, v němž dochází vlivem bevacinemabu k poklesu nitronádorového tlaku (1).
Výsledky studií u kolorektálního karcinomu ukazují, že cílená léčba monoklonální protilátkou proti VEGF v kombinaci se standardní chemoterapií 5 - fluorouracil/kyselina folinová (studie AVF2192g) nebo 5-fluorouracil/kyselina folinová/irinotekan (studie AVF2107g) zvýšila počet léčebných odpovědí, prodloužila délku remise a přežití nemocných s relabujícím nebo metastatickým KRK, tab. 1 (2-4). Na základě těchto výsledků agentura FDA v USA schválila bevacizumab pro léčbu metastatického KRK v rámci 1. linie chemoterapie, od 1. července tohoto roku je podání této léčby možné i v ČR.
Jako součást komplexní léčby metastatického kolorektálního karcinomu se bevacizumab jeví slibným v kombinaci i s dalšími cytostatiky, například kapecitabinem, 5-fluorouracilem a oxaliplatinou (5) . Na výsledky současně probíhajících klinických studií s bevacizumabem v adjuvantním podání (AVANT, NSABP C-08) si budeme muset ještě nějaký čas počkat.

Popis případu
V prosinci 2004 byla do konziliární ambulance MOÚ odeslána 54-letá žena, která podstoupila na sektorovém chirurgickém pracovišti resekci rektosigmatu pro karcinom rekta, histologicky se jednalo o adenokarcinom G2, pT3N2M1 (solitární inoperabilní metastáza jaterní). Pro dehiscenci anastomózy byla následně provedena dvouhlavňová transversostomie s evakuací presakrálního abscesu. Z interkurencí byla v dokumentaci uvedena hypertenzní nemoc III. stupně dle WHO kompenzována medikací, chronická ischemická choroba srdeční

bez syndromu anginy pectoris, stav po prodělaném netransmurálním infarktu myokardu před 5 lety, hypothyreosa na substituční terapii. Pacientka byla dispenzarizována v nefrologické ambulanci pro chronickou glomerulonefritis, segmentárně fokální formu, nefrotický syndrom. Na našem pracovišti bylo provedeno celkové přešetření za účelem stanovení aktuálního rozsahu nemoci. Na sumačním snímku hrudníku je popsána hraniční šíře srdečního stínu, bez průkazných metastáz. CT vyšetření popisuje objemnou solitární metastázu na rozhraní pravého a levého jaterního laloku velikosti 64x55x49mm (obr. 1) a presakrálně infiltrát nejspíše jen jizevnatých změn s přitaženou dělohou a pooperačními změnami na rektu. Byla zaznamenána zvýšena hodnota nádorových markerů, CEA: 61,2 ug/l (norma do 4.6), CA 19-9: 585,0 kU/l (norma do 37,0). V době zahájení léčby byl výkonnostní stav pacientky dle Karnofského hodnocen jako 100%, byly přítomny normální hodnoty krevního obrazu a biochemického vyšetření včetně renálních funkcí s výjimkou proteinurie za 24 hodin (395 mg/den, norma 0-120mg). Tato však nebyla kontraindikací ke zvážení aplikace bevacizumabu v kombinaci se systémovou chemoterapií. Před zahájením terapie byl pacientce implantován podkožní port.

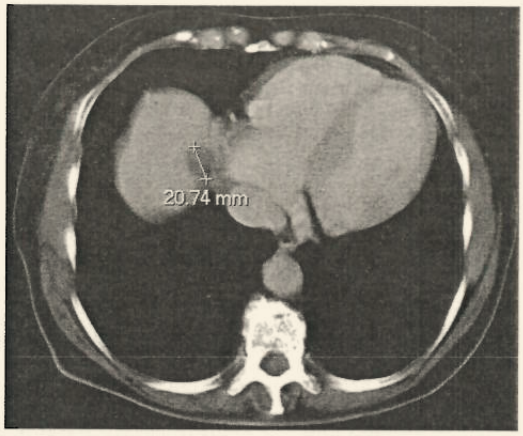


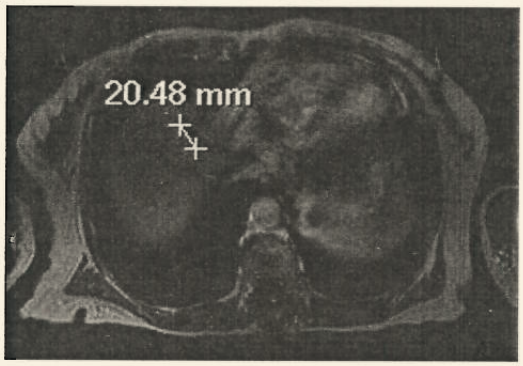
Obr. 1: CT jater před zahájením systémové chemobioterapie. Solitární metastatické ložisko vysoko v pravém laloku velikosti cca 64x55x49mm (segment S4a/S8), ostatní jaterní parenchym přiměřené denzity bez ložiskových změn.

Léčebné schéma - FOLFOX4 a bevacizumab:
Kyselina folinová 200 mg/m^2 v 2 hodinové infuzi, 5-fluorouracil 400 mg/m^2 i.v. bolus a následně 22 hodinová infuze 5-FU 600 mg/m^2, den 1., 2., interval 2 týdny. Bevacizumab v dávce 5 mg/kg byl podáván i.v. jednou za 2 týdny (první aplikace na 90 minut, následně 60 minut, třetí a další aplikace na 30 minut).

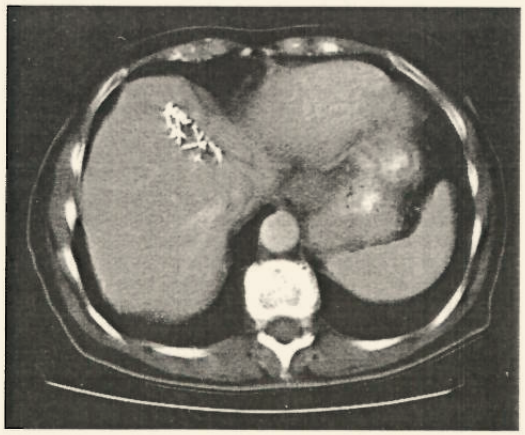
Nežádoucí účinky léčby:
Vzhledem k dobré toleranci a výrazné protinádorové účinnosti bylo podáno XVII. cyklů chemobioterapie. V průběhu léčby byla zaznamenána trombocytopenie stupně 1, anémie stupně 1 a asymptomatická lymfopenie stupně 3. Pro proteinurii > 1 g/24 hodin nebyla protilátka aplikována při 7., 13. a 16. sérii chemoterapie. Neurotoxicita nepřesahovala stupeň 1.

Účinnost režimu:
V průběhu léčby došlo k normalizaci nádorových markerů a výrazné regresi jaterního nálezu dle zobrazovacích metod (obr. 2, 3). CT vyšetření opakovaně prokazuje v pánvi výrazný, velikostně stacionární presakrální infiltrát. Nukleární magnetická rezonance pánve vylučuje lokální recidivu či rezidduum původně lokálně pokročilého karcinomu rekta. V říjnu pacientka podstupuje laparotomii. Peroperačně je viditelná solitární metastáza, působící nekrotickým dojmem po předchozí chemoterapii, těsně naléhající na průběh pravé jaterní žíly. Je indikována resekce s resekční linií 1 cm od ložiska (obr. 4).





Obr. 2, 3: CT a MR jater po XVII. cyklech chemobioterapie. Výrazná regrese solitární jaterní metastázy.



Obr. 4: Pooperační CT jater. Játra nezvětšená, stav po resekci solitární metastázy na rozhraní obou laloků, svorky v operačním poli, bez zjevného ložiskového postižení v jaterní tkáni.

Tab. č. 1: Terapeutické schéma a účinnost v klinických studiích

Studie II. fáze AVF2192g

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, klinická studie II. fáze hodnotící účinnost a bezpečnost léčby bevacizumabem v kombinaci s 5-FU/FA v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu, kteří nebyli vhodnými kandidáty pro léčbu irinotekanem.

Léčebné schéma: 5-FU/FA +/- bevacizumab

5-Fluorouracil: 500 mg/m² i.v. jednou týdně podobu 6 týdnů během 8-týdenního období
Kyselina folinová: 500 mg/m2 i.v. jednou týdně podobu 6 týdnů během 8-týdenního období
Bevacizumab: 5 mg/kg i.v. jednou za 2 týdny

Studie III. fáze AVF2107g

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, klinická studie III. fáze hodnotící účinnost a bezpečnost léčby bevacizumabem v kombinaci s 5-FU/FA/Irinotekan v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu.

Léčebné schéma: IFL +/- bevacizumab

Irinotekan: 125 mg/m² i.v. jednou týdně po dobu 4 týdnů během 6-týdenního období
5-Fluorouracil: 500 mg/m² i.v. jednou týdně po dobu 4 týdnů během 6-týdenního období
Kyselina folinová: 20 mg/m² i.v. jednou týdně po dobu 4 týdnů během 6-týdenního období
Bevacizumab: 5 mg/kg i.v. jednou za 2 týdny

Studie	Studie II. fáze: AVF2192g		Studie III. fáze: AVF2107g	
	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab	IFL +placebo	IFL +bevacizumab
Počet pacientů	105	104	411	402
Celková doba přežívání (OS)				
Medián (měsíců)	12,9	16,6	15,6	20,3
Přežití bez známek progrese (PFS)				
Medián (měsíců)	5,5	9,2	6,2	10,6
Celková léčebná odpověď (ORR)				
Četnost (%)	15,2	26	34,8	44,8
Trvání odpovědi na léčbu				
Medián (měsíců)	6,8	9,2	7,1	10,4

Histopatologický nález:
Patologem je popsáno pouze ložisko resorptivně reparativních změn, bez známek předchozího neoprocesu - kompletní histopatologická remise metastázy po chemoterapii.

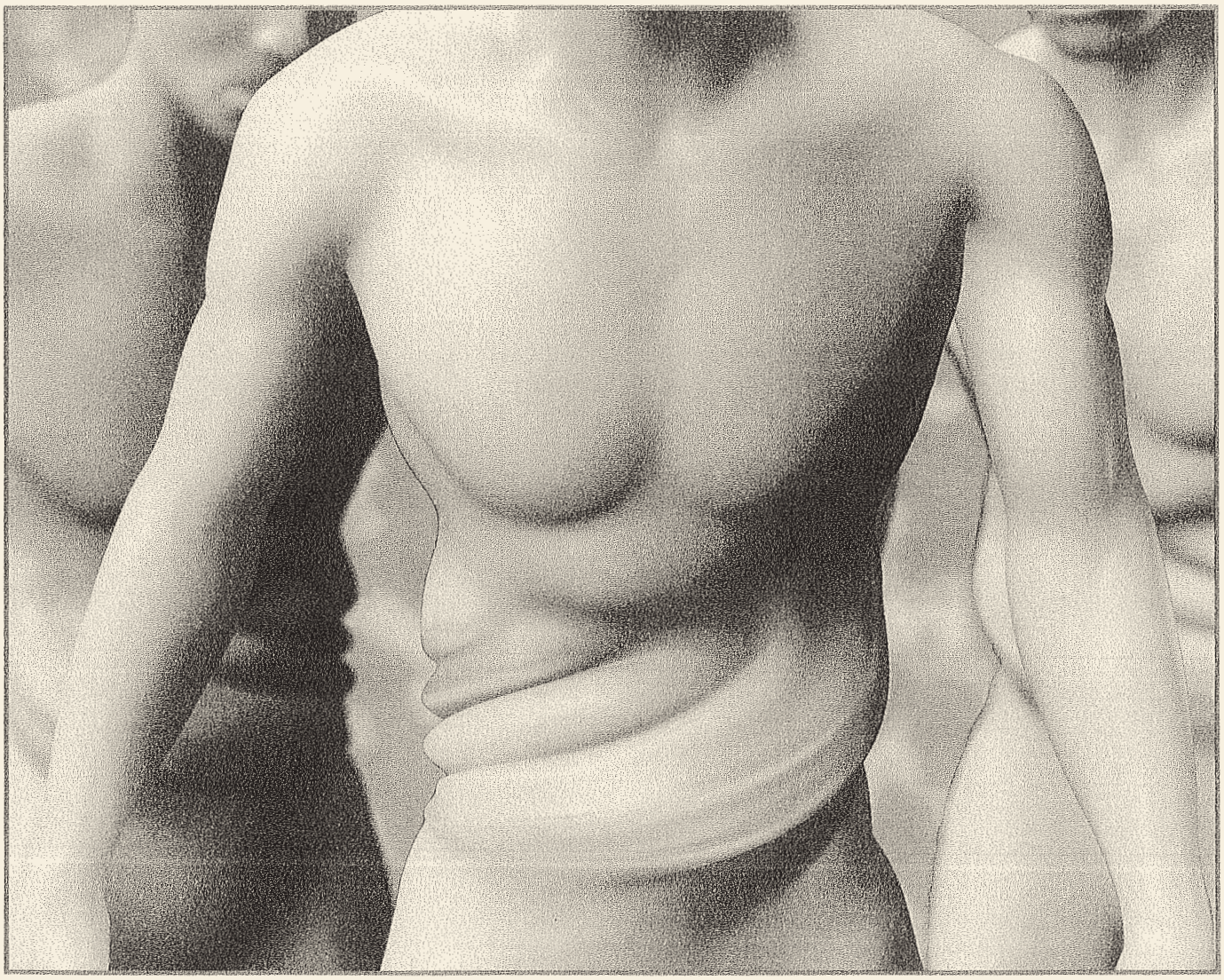
Závěr:
Bevacizumab je první registrovanou antiangiogenní léčbou s prokázaným významným prodloužením přežití pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Lze očekávat, že vzhledem k vzájemné potenciaci účinku bevacizumabu s chemoterapií při současné nesynergní toxicitě, se tato anti-VEGF protilátka stane v blízké budoucnosti neodmyslitelnou součástí adjuvantní a neoadjuvantní léčby s kurativním záměrem.

Došlo: 2. 12. 2005
Přijato: 12. 12. 2005

Literatura
1. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004;25:581-611.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-2342.
3. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:60-65
4. Kabbinavar F, Schultz J, McCleod M et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) to prolong progression-free survival in first line colorectal cancer (CRC) in subjects who are not suitable candidates for first-line CPT-11. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Symposium, San Francisco, California, January 22-24, 2004.
5. Hochster H, Welles L, Hart L et al. Bevacizumab (B) with oxaliplatin (O)-based chemotherapy in the first-line therapy of metastatic colorectal cancer (mCRC): preliminary results of the randomized „TREE-2" trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Symposium, Hollywood, Florida, January 27-29 2005.

100. Kocáková, I. Bevacizumab v 1. a dalších liniích léčby nemocných s kolorektálním karcinomem. Farmakoterapie, 2009, roč. 5, speciální příl. Kolorektální karcinom 2009, s. 74-80.

Kolorektální karcinom 2009



farmakoterapie

Bevacizumab v 1. a dalších liniích léčby nemocných s kolorektálním karcinomem

MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D. / Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU, Brno

Úvod

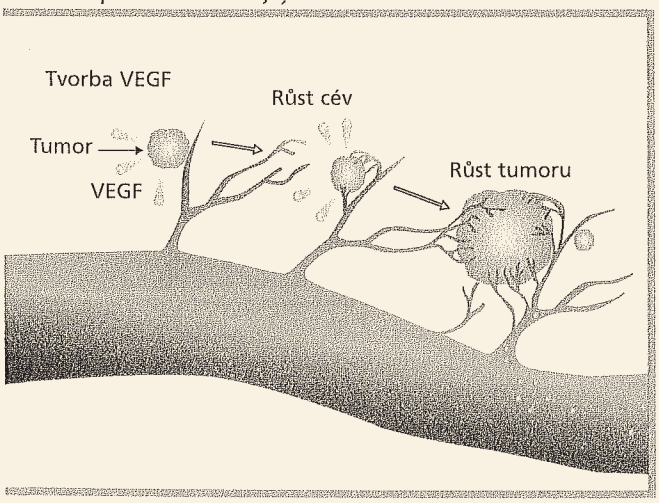
Možnosti systémové terapie nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) se v posledních desetiletích významně rozšířily. Uplatnění látek s antiproliferačním účinkem (fluoropyrimidiny, irinotecan a oxaliplatina) v léčbě generalizovaného onemocnění zásadně změnilo prognózu nemocných. Od roku 2005 máme k dispozici další vývojový stupeň léčby – cílenou molekulární léčbu v podobě monoklonálních protilátek. Bevacizumab, cetuximab a posléze panitumumab tak přinesly další rozšíření léčebných možností.

Bevacizumab (Avastin) je v současnosti jedinou monoklonální protilátkou užívanou v České republice v 1. linii léčby mCRC. Je součástí režimů podávaných s cílem umožnit radikální metastazektomii a součástí intenzivních režimů s cílem významného prodloužení přežití i režimů méně intenzivních, zaměřených na kontrolu symptomů.

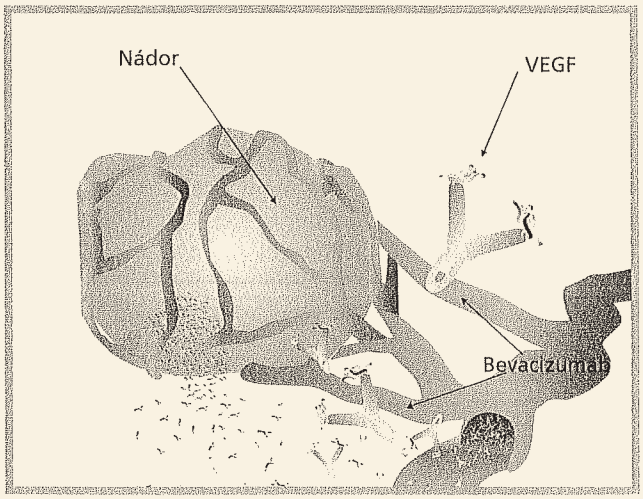
Agresivita nádoru jde ruku v ruce s jeho angiogenezí – novotvorbou cév. Ta je nezbytným předpokladem růstu nádoru a jeho metastazování. Proces angiogeneze je uskutečňován řadou různých pro-angiogenních faktorů, z nichž klíčovým je tzv. VEGF (vascular endothelial growth factor – růstový faktor cévního endotelu). Nadměrná přítomnost tohoto faktoru koreluje se špatnou prognózou onemocnění. Nádor bez sítě krevních cév se živí prostou difuzí kyslíku a živin z okolí, svým růstem nad 1–2 mm se však dostává do stavu hypoxie, která je hlavní příčinou nadměrné exprese VEGF. Uvedený růstový faktor (obrázek 1) po vazbě se specifickými receptory na endotelových buňkách (VEGFR-1, VEGFR-2) aktivuje receptorové tyrozinkinázy. Výsledkem této aktivace je proliferace a migrace endotelových buněk a inhibice jejich apoptózy. Shrnuto a podtrženo – zvýšená exprese VEGF je asociována s nádorovým růstem, angiogenezí, metastazováním, a je tak skloubena se zhoršenou prognózou mCRC.

Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka zacílená na VEGF a inhibující jeho funkci (obrázek 2). Zablokováním vazby VEGF na jeho receptory dochází k neutralizaci biologické aktivity VEGF. Snižuje se vaskularizace nádoru, a tím se inhibuje růst tumoru a zároveň se snižuje riziko metastazování. Bevacizumab snižuje nitronádorový

obrázek 1 Růstový faktor cévního endotelu je nádorovými buňkami uvolňován trvale po celou dobu jejich života



obrázek 2 Bevacizumab zabraňuje dodávce živin do nádoru tím, že vede k regresi, normalizaci a inhibici nádorové cévní sítě



tlak, a tak umožňuje snazší průnik cytostatika do novotvaru. Takto lze vysvětlit synergní protinádorový účinek mezi bevacizumabem a chemoterapií (CHT). Kombinace standardní chemoterapie a bevacizumabu prokázala léčebný přínos u řady indikací. Bevacizumab je v současnosti registrován a používán v léčbě již čtyř typů maligních nádorů: kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, karcinomu ledviny a nemalobuněčného karcinomu plic. Koncem letošního roku je očekávána i jeho registrace u páté indikace – maligního gliomu.

Klinická účinnost bevacizumabu u metastatického kolorektálního karcinomu, přehled vybraných klinických studií

První klinické výzkumy s použitím této humanizované protilátky blokující VEGF byly prováděny právě u nemocných s mCRC. Registrace proběhla v roce 2005 na základě pivotní studie III. fáze (AVF2107g), která porovnávala tehdy nejvíce používaný Saltzův režim, IFL (týdenní aplikace irinotecanu s 5-fluorouracilem [5-FU], modulovaná leucovorinem) s placebem versus IFL + bevacizumab. Bylo hodnoceno 813 pacientů s mCRC. Léčba bevacizumabem prokazatelně významně prodloužila dobu celkového přežívání (OS) nemocných oproti chemoterapii samotné o 30 % (20,3 vs 15,3 měsíce; $p < 0,001$) a poprvé posunula délku doby bez progrese onemocnění za hranici 10 měsíců (10,6 vs 6,2 měsíce; $p < 0,0001$).[1]

V dalších randomizovaných kontrolovaných studiích nebo velkých observačních nerandomizovaných studiích byl bevacizumab kombinován prakticky se všemi běžně používanými režimy (FOLFIRI, FOLFOX-4, XELIRI, XELOX či samotnými fluoropyrimidiny). Délka přežití bez progrese onemocnění (PFS) se při užití bevacizumabu s kombinovanou léčbou na bázi fluoropyrimidinů (ať již capecitabinu či 5-FU) s oxaliplatinou nebo irinotecanem standardně drží za hranicí 10–11 měsíců a celkové přežití se pohybuje mezi 21 a 27 měsíci.[2–7] Použití bevacizumabu pouze s 5-FU či capecitabinem může u nemocných, kteří nesnášejí intenzivní chemoterapii, nahradit režimy FOLFOX, XELOX, XELIRI, FOLFIRI podobnou účinností (PFS téměř 9 měsíců, OS téměř 18 měsíců).[8]

Přínosné informace jsou získávány také z klinické praxe a ze zahraničních registrů léčby bevacizumabem, které v současnosti zahrnují více než 4 000 nemocných. Opakovaně publikovány jsou nálezy z postregistrační rozsáhlé nerandomizované studie IV. fáze First BEAT nebo z rozsáhlého prospektivního registru BRITE (USA), kde byl bevacizumab podáván v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů. Střední doba celkového přežití při mediánu sledování 17,5 měsíce u 1 953 nemocných dosahovala 27,1 měsíce, jednoroční přežití bylo 74,7 %. Kozloff a spol. na konferenci věnované gastrointestinální problematice ASCO 2008 prezentovali medián PFS u kombinací s FOLFOX (n = 1 092) 10,0 měsíce; FOLFIRI (n = 280) 10,9 měsíce; IFL (n = 189) 9,0 měsíců; FU/FA (n = 132) 9,2 měsíce a XELOX (n = 94) 11,2 měsíce. Ve studii BEAT bylo dosaženo mPFS/mOS u FOLFIRI (n = 503) 11,6/23,7 měsíce; FOLFOX (n = 552) 11,2/25,9 měsíce; XELOX (n = 346) 11/23 měsíce; capecitabin/5-FU (n = 300) 8,6/18,0 měsíce.[9–12]

Tyto výsledky podporují údaje o léčbě 1. linie získané z registru pacientů vedeného Českou onkologickou společností ČLS JEP. Prausová a spol. uvádějí medián PFS u FOLFIRI (n = 112) 14,6 měsíce; XELIRI (n = 74) 11,5 měsíce; XELOX (n = 375) 13,8 měsíce; FOLFOX (n=304) 12,5 měsíce a medián OS u FOLFIRI (n = 111) 27,8 měsíce; XELIRI (n = 74) 29,1 měsíce; XELOX (n = 373) mediánu dosud nedosaženo; FOLFOX (n = 301) 29,5 měsíce.[13] Režim XELIRI je používán více na evropském kontinentě než v USA (důvodem je obava z vyšší frekvence průjmů u tohoto režimu vlivem odlišného katabolismu fluoropyrimidinů u obyvatel USA) a není bez zajímavosti, že Česká republika jako první publikovala použití tohoto režimu v kombinaci s bevacizumabem již na kongresu ASCO v roce 2006.[14]

Základní taktika léčby metastatického onemocnění

Kdy a jak dlouho bevacizumab podávat?

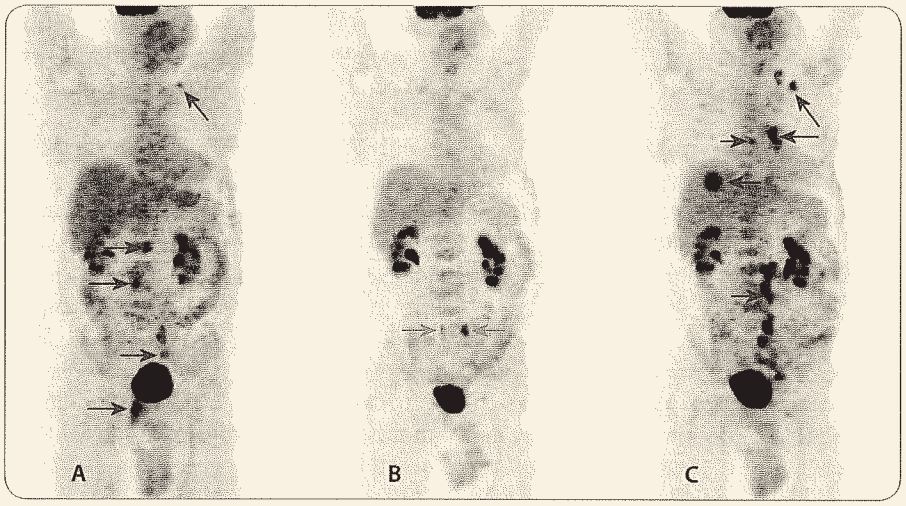
Odpověď na otázku, jak dlouho v 1. linii léčby mCRC antiangiogenní lék podávat, nám předkládá registrační studie NO16966. Tato studie začala jako dvouramenná. **Primárním cílem** bylo zjistit, zda režim XELOX (capecitabin a oxaliplatina) není méně účinný než režim FOLFOX-4 (5-FU/kyselina folinová/oxaliplatina). Po zveřejnění výsledků z Hurwitzovy studie,[1] která prokázala, že přidání bevacizumabu k chemoterapeutickému režimu IFL vede ke zvýšení počtu léčebných odpovědí, prodloužení délky remise a prodloužení přežití nemocných, byl design studie NO16966 změněn na 2x 2 faktoriální. Ve studii byl stanoven **druhý primární cíl**, a to porovnat účinnost bevacizumabu oproti placebu v uvedených kombinovaných režimech s oxaliplatinou. **Sekundárními cíli** byly celkové přežití, četnost odpovědí a bezpečnost léčby. Do studie bylo zařazeno 2 034 pacientů s mCRC dosud neléčených cytostatiky, z toho 1 401 bylo randomizováno pro léčbu kombinací s bevacizumabem.

Analýza dat prokázala, že podmínkou maximálního využití léčebného potenciálu bevacizumabu je jeho **podávání minimálně do progrese onemocnění**. Ve studii NO16966 (XELOX/FOLFOX ± bevacizumab) ukončilo přibližně 40 % nemocných léčbu dříve než 1 měsíc před dokumentovanou progresí onemocnění, což se negativně odrazilo v překvapivě malém prodloužení PFS (primární cíl studie): HR = 0,83 (PFS 9,4 vs 8,0 měsíce, $p = 0,0023$). U nemocných, u kterých byla ukončena léčba bevacizumabem maximálně měsíc před progresí, byla retrospektivně zjištěna větší účinnost léčby: HR = 0,63 (PFS 10,4 vs 7,9 měsíce, $p < 0,0001$).[15] Prodloužení PFS a OS prokázaly i další studie s využitím různých cytotoxických režimů s konkomitantním podáváním bevacizumabu. Lze tedy bez nadsázky říci, že bevacizumab je v době publikace jediným biologikem, kde se můžeme opřít o jasný průkaz prodlouženého přežití oproti standardní chemoterapii v 1. linii léčby mCRC.

Otevřenou otázkou zůstává léčba po progresi spojená s úvahami o možné rezistenci na antiangiogenní léčbu. Zatím není k dispozici přímý důkaz o přínosu této léčby podávané po první progresi, určité nezanedbatelné signály však tento předpoklad podporují. V roce 2008 byly publikovány výsledky analýzy nemocných z amerického registru BRITE, kteří po první



Obr. 1. Vstupní CT vyšetření. Na obrázku vlevo CT vyšetření zobrazuje v pánvi vlevo podél cévního svazku patologický uzlinový infiltrát (červená šipka). Na obrázku vpravo jsou při CT vyšetření krku zachyceny tři viditelné zvětšené lymfatické uzliny patologické vizáže v oblasti levé klíční kosti (červená šipka).



Obr. 2. 18F-FDG PET sken, MIP (maximum intensity projections).
A. před zahájením léčby, **B.** v jejím průběhu, **C.** při progresi onemocnění.
A. Ložiska vyšší konzumpce glukózy (modré šipky) v levém nadklíčku, retroperitoneálních uzlinách, ilických uzlinách vlevo a v pánvi retrovesikálně odpovídající primárně tumoru rekta. **B.** Vymizení výše popsaných ložisek hypermetabolizmu glukózy, tj. dosažení PET kompletní remise, po 4 sériích léčby. Oboustranně zachycena vřeténka aktivní moči v ureterech – odpovídající vylučování radiofarmaka močí (zelené šipky). **C.** Znovu se zobrazují ložiska patologického hypermetabolizmu glukózy (modré šipky) po 13 měsících od zahájení léčby, a to ve více uzlinách levého nadklíčku, v mediastinu a levém plicním hilu, seg. VIII. pravého laloku jater a ve více uzlinách retroperitonea vlevo a levostranných ilických uzlinách.

nosti, jež by kontraindikovaly podání kterékoliv ze tří použitých protinádorových látek a jejichž stav tělesné výkonnosti (PS – performance status) byl hodnocen stupni 0–2 dle WHO klasifikace. Z léčby režimem XELIRI + bevacizumab byli vyloučeni nemocní s následujícími charakteristikami: metastázy v centrálním nervovém systému, uplynutí méně než 28 dnů od velkého chirurgického výkonu, alergie na jakoukoliv ze složek režimu, hladina bilirubinu vyšší než 3násobek horní hranice normálního rozmezí, dosud neřešená střevní neprůchodnost nebo vysoké riziko jejího vzniku, těžké poškození kostní dřeně, těžké poškození renálních funkcí (clearance kreatininu méně než 30 ml/min), těžké a neočekávané reakce na léčbu fluoropyrimidiny v anamnéze, pacienti se známým deficitem dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD).

Výsledky léčby

Do léčebného protokolu XELIRI + bevacizumab jsme v roce 2005 zařadili 16 pacientů, 11 mužů, 5 žen, medián věku 53 let (39–67 let). U 11 pacientů se jednalo iniciálně o klinické stadium IV. Postižení jater bylo dominujícím místem orgánové diseminace, a to u 13 nemocných. Počet metastatických lokalit byl v rozmezí 1–4, medián 2. Režim prokázal vysokou protinádorovou účinnost (78 % léčebných odpovědí, TTP: 12 měsíců, prakticky u všech nemocných byl dokumentován výrazný pokles nádorových markerů, jednoleté přežití dosahovalo 100 % pacientů) a výbornou toleranci. V souboru nemocných nebyla zaznamenána žádná život ohrožující toxicita, zhoršené hojení operačních ran, perforace gastrointestinálního traktu. Ojedinělý vzestup krevního tlaku pozorovaný v souvislosti s podáním bevacizumabu byl zvládnutelný pomocí standardní perorální antihypertenzní léčby.

Popis případu kompletní remise při aplikaci bevacizumabu s režimem XELIRI

V kazuistice popisujeme případ muže narozeného v roce 1955, u kterého byl na přelomu dubna a května 2005 nově diagnostikován tumor rekta. Vzhledem k potížím s vyprazdňováním, které vycházely z uložení tumoru (distální okraj 4 cm od svěrače) a jeho exofytického růstu, bylo indikováno založení derivační sigmoideostomie. Operační výkon, při kterém byla provedena také amputace rekta, byl proveden v červenci 2005. Histologické vyšetření resekátu tumoru prokázalo špatně diferencovaný tubulární adenokarcinom, patologický staging pT3pN2. V primárním tumoru byla přítomna velmi vystupňovaná endovaskulární i perineurální propagace nádoru s lymfangoinvazí. V rámci stagingových vyšetření bylo zjištěno postižení uzlin levého nadklíčku (3 patologické uzliny o velikosti 22 mm, 9 mm a 13 mm (obr. 1), které bylo histologicky verifikováno, s identickým nálezem tubulárního adenokarcinomu. V játrech byla detekována 11mm solitární metastáza na rozhraní segmentů S7 a S7 v blízkosti větvení cév. CT vyšetření břicha a pánve dále zobrazilo uzlinový infiltrát vlevo parailicky a uzlinu retrokaválně pod ledvinným hilem a další retrokrurálně (obr. 1). Nádorové markery CEA a CA 19–9 byly od počátku negativní.

Kromě dobře kompenzované hypertenze a komplikace s pooperačním ho-



Obr. 3. Fúze 18F-FDG PET/CT – všechny 3 řezy jsou lokalizovány přibližně do úrovně dolního okraje jater. A. před zahájením léčby, **B.** v jejím průběhu, **C.** při progresi onemocnění. **A.** V květnu 2005 je znatelný hypermetabolizmus glukózy v retrokavální lymfatické uzlině. **B.** V průběhu léčby – v listopadu 2005 – pak dochází k vymizení konzumpce glukózy. **C.** V září 2006 je detekován hypermetabolizmus glukózy ve více uzlinách v retroperitoneu.

jením rány v perianální oblasti, kde přechodně došlo k její dehiscenci, neměl pacient jiné závažné interkurence. Do zahájení systémové protinádorové léčby byla pooperační rána plně zhojena.

Po kolektivní rozvaze byla indikována I. linie paliativní protinádorové léčby pro diseminovaný CRC, a to v kombinovaném režimu chemoterapie XELIRI a antiangiogenní léčby s bevacizumabem. První série byla zahájena 24. 8. 2009, další série pak v odstupu 21 dnů. Dávky jednotlivých látek byly vypočteny k povrchu těla pacienta (2,20 m^2, korigováno na 2 m^2, nebo k hmotnosti pacienta (100 kg). V případě bevacizumabu se jednalo o jednotlivou dávku 750 mg, u kapecitabinu 2 000 mg (aplikováno po 12 hod. po dobu 14 dnů) a u irinotekanu o 500 mg. První přešetření bylo plánováno po 3., popř. 4. sérii, dle tolerance léčby. Před každou sérií byl zhodnocen stav pacienta, výskyt nežádoucích účinků a toxicity protinádorové léčby. Vždy byla provedena i základní laboratorní vyšetření (iontogram, jaterní enzymy, renální funkce, bílkovina, albumin, krevní obraz, moč a sediment) a změřen krevní tlak.

Po čtyřech sériích chemoterapie XELIRI kombinované s bevacizumabem, kdy nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky léčby, byla dle zobrazovacích metod (CT a UZ vyšetření) konstatována regrese jaterní metastázy ad integrum, regrese patologických uzlin v levém nadklíčku ad integrum, při levém zevním ilickém svazku byla popsána reziduální patologická uzlina velikosti 11 mm, nádorové markery byly v normálním rozmezí. Vzhledem k výskytu hraniční uzliny v retroperitoneu bylo provedeno kontrolní FDG-PET vyšetření, které nedetekovalo žádná ložiska hypermetabolizmu glukózy svědčící o přítomnosti neoplazie (obr. 2 a 3). Celkový stav pacienta se výrazně zlepšil, a to na skóre 0 dle WHO klasifikace stavu fyzické zdatnosti. Na základě výsledků výše uvedených vyšetření bylo konstatováno dosažení klinické kompletní remise onemocnění. Čas od zahájení protinádorové léčby do relapsu onemocnění byl 13 měsíců. Po této době byla z výsledků CT a PET vyšetření konstatována aktivita onemocnění v jaterním segmentu S8, v retroperitoneu, v levém nadklíčku a nově byly detekovány bilaterálně bazálně miliární metastázy plicní. Do 2. linie (obr. 2 a 3) paliativní protinádorové léčby byla indikována chemoterapie režimem kapecitabinu a oxaliplatina (XELOX) a po jejím selhání následovala paliativní chemoterapie 3. linie kombinací irinotekanu a cetuximabu. Pacient zemřel za 41 měsíců od stanovení diagnózy metastatického karcinomu konečníku.

Diskuze a závěr

Kombinace irinotekan/5-fluorouracil/kyselina folinová (studie AVF2107g) jako první ukázala, že anti-angiogenní léčba může prodloužit přežití pacientů. Přidání bevacizumabu k IFL prodloužilo medián přežití z 15,6 na 20,3 měsíců ($p < 0,001$). Režim signifikantně zlepšil dobu přežití bez progrese onemocnění (6,2 vs 10,6 měsíců; $p < 0,001$) a četnost léčebných odpovědí (35 vs 45 %, $p = 0,004$) [6]. Srovnatelná účinnost kombinace kapecitabinu a irinotekanu (režim XELIRI) v porovnání s režimem FOLFIRI a prokazatelná synergistická protinádorová účinnost kombinace kapecitabinu a bevacizumabu byla rovněž opakovaně doložena [4,5]. Z pohledu efektivity a toxicity léčby předurčuje úspěšná volba režimu první linie další vývoj onemocnění, včetně délky celkového přežití pacientů. I naše vlastní zkušenosti potvrzují, že paliativní léčba metastatického kolorektálního karcinomu kombinací bevacizumabu a XELIRI je všeobecně dobře tolerována a má vysokou protinádorovou účinnost [7].

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita 2005, cit. 2009-3-22. Dostupné z http://www.svod.cz. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802-8861.
2. Hegde SR, Sun W, Lynch JP. Systemic and targeted therapy for advanced colon cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008; 2(1): 135–149.
3. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997; 57: 4593–4599.
4. Fuchs 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 the BICC-C Study. J Clin Oncol 2007; 25(30): 4779–4786.
5. Chase JL. Clinical use of anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer. Pharmacotherapy 2008; 28(11 Pt 2): 23S–30S.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350(23): 2335–2342.
7. Kocakova I, Spelda S, Kocak I et al. Phase I/II study of capecitabine plus irinotecan (XELIRI) in combination with bevacizumab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2006. Proceeding Book, poster No. 13540.

byla pozorována pouze vyšší četnost hypertenze. Lze konstatovat, že použití bevacizumabu v léčbě starších věkových skupin má stejný přínos jako u ostatní populace.[18]

Je tedy možno uzavřít, že léčba bevacizumabem je primárně vhodná a přináší léčebný přínos většině nemocných s CRC v 1. linii. Jednoznačně by z léčby měly být vyloučeny těhotné ženy a nemocní s přecitlivělostí na složky přípravku. Pacienti vyšších věkových skupin (nad 65/75 let) mohou mít vyšší riziko vzniku arteriální tromboembolické příhody, vždy je proto zapotřebí vzít v úvahu poměr přínosu a rizik, obzvláště u aktivních nemocných v dobrém biologickém stavu. Od jara roku 2009 byly v Souhrnu údajů o léčivém přípravku po schválení evropskou lékovou komisí EMEA ze seznamu kontraindikací odstraněny metastázy do CNS.

Od paliativní léčby metastatického onemocnění k léčbě s kurativním záměrem

Na pokročilý mCRC je stále více pohlíženo jako na onemocnění, při kterém mají nemocní šanci na dlouhodobé přežití a část z nich i na úplné vyléčení – např. pacienti s lokalizovaným a primárně inoperabilním postižením jaterního parenchymu. Léčebným cílem v těchto případech je maximální cytoredukce a po zmenšení nádorové masy v době, kdy je operace technicky dobře proveditelná, kurativní metastazektomie. Optimální předoperační/perioperační léčba tak dává nemocným šanci na dlouhodobé přežití.

Ukazatelem úspěšnosti dané léčby by měla být u použitého léčebného režimu informace o četnosti dosažených odpovědí, frekvenci dosažených resekcí a R0 resekcí, informace o intenzitě patologické odpovědi, v neposlední řadě nízká četnost perioperačních komplikací.

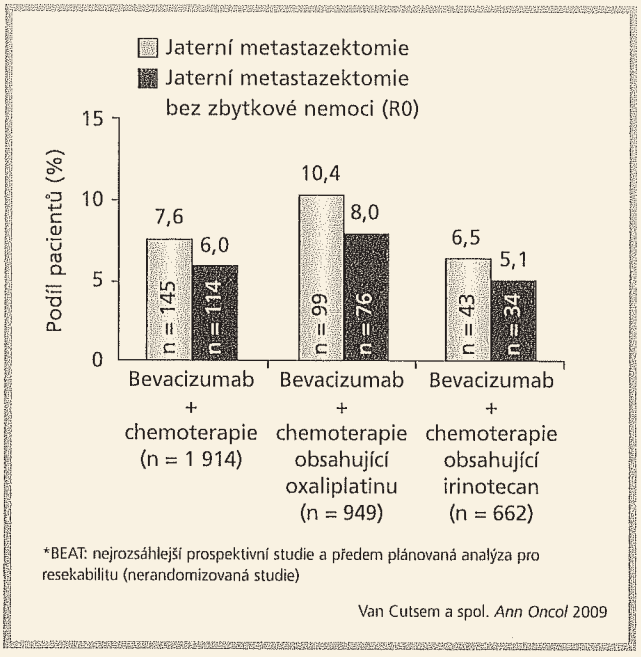
Ve studii AVF2107g bylo dosaženo v rameni IFL s bevacizumabem v celkové populaci 54,3 % léčebných odpovědi (ORR) vs 38,6 % v rameni jen s chemoterapií. U pacientů s divokým typem K-ras bylo dosaženo 60 % ORR. Přehledné výsledky z velkých studií jsou uvedeny v tabulce 1.

V nerandomizované rozsáhlé prospektivní studii BEAT bylo např. u nemocných s postižením jater léčených bevacizumabem a režimem s oxaliplatinou dosaženo 10,4% četnosti resekcí s kurativním záměrem a 8 % R0 resekcí s tím, že nemocní po R0 resekci přežívali dva roky téměř v 90 % (obrázek 5, 6). Řada diskusí byla a je vedena o tom, zda je léčba bevacizumabem vhodná u plánovaného operačního výkonu a zda nepovede k vyšší četnosti perioperačního krvácení či nebude mít vliv na pooperační hojení ran. Údaje získané v souboru 56 pacientů, u nichž byla provedena resekce, hovoří o nekomplikovaném průběhu operace v případě, že je léčba bevacizumabem ukončena a znovu zahájena s pětitýdenním odstupem od chirurgického výkonu (chemoterapie samotná je podávána beze změn).[19] Tento fakt podporují též údaje získané od D'Angelica ze souboru 64 pacientů, u kterých byla provedena hepatektomie.[20] Bezpečnost resekce vyplývá i z retrospektivní analýzy 96 nemocných s přestávkou 8 týdnů v léčbě bevacizumabem před operací[21] a z údajů ze studie IV. fáze First BEAT.[22]

Po podání samotné chemoterapie, zejména chemoterapie na bázi oxaliplatiny, se může objevit postižení jaterního parenchymu, přičemž závažnější léze typu hemoragií nebo centrolobulární nekrózy, které mohou vznikat především při protrahovaném podání, mohou vést ke zvýšení perioperační morbidity. V tomto případě se zvyšuje i nutnost transfuzí. Výhodou použití bevacizumabu může být jeho protektivní účinek na jaterní parenchym – při podání bevacizumabu v kombinaci s režimem FOLFOX bylo v porovnání s režimem FOLFOX samotným zjištěno snížení výskytu a závažnosti dilatace jaterních sinusů.[23]

Je možno shrnout, že nemocným s potenciálně inoperabilními či primárně inoperabilními metastázami by měla být poskytnuta dobře snášená léčba s možností dosažení kurativních resekcí a zároveň dávající šanci na delší přežití, což bevacizu-

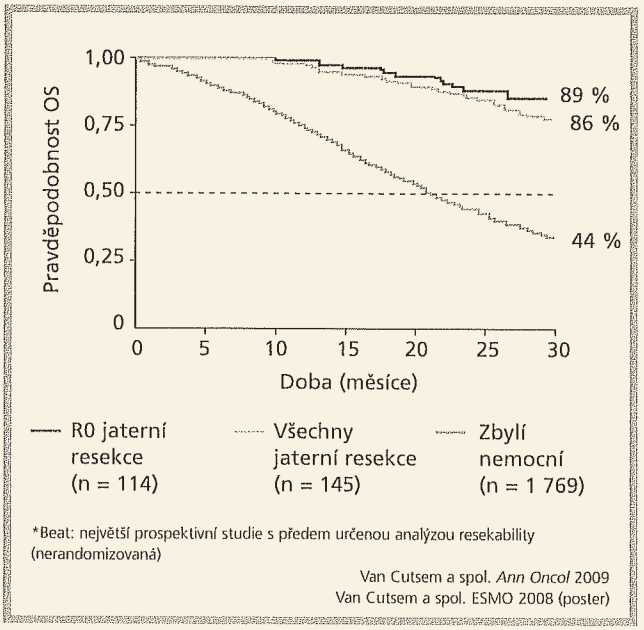
obrázek 5 Sekundární metastazektomie jater u nemocných léčených bevacizumabem*



*BEAT: nejrozsáhlejší prospektivní studie a předem plánovaná analýza pro resekabilitu (nerandomizovaná studie)

Van Cutsem a spol. *Ann Oncol* 2009

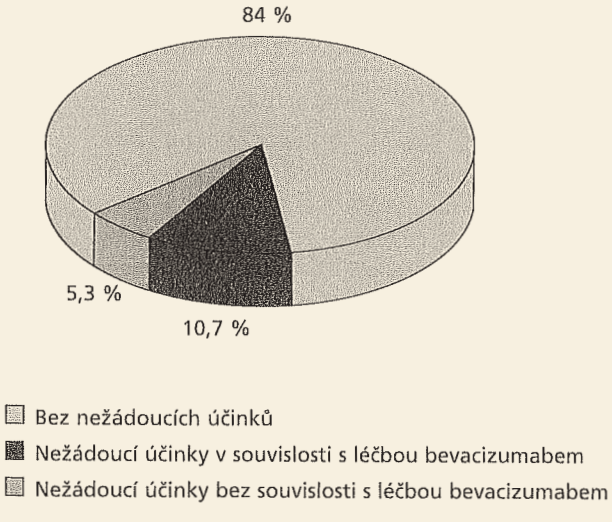
obrázek 6 Vliv metastazektomie jater na celkové přežití nemocných

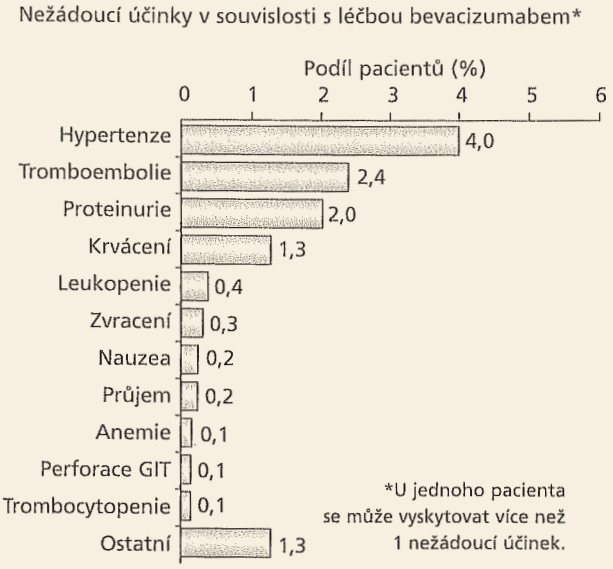


*Beat: největší prospektivní studie s předem určenou analýzou resekability (nerandomizovaná)

Van Cutsem a spol. *Ann Oncol* 2009
Van Cutsem a spol. ESMO 2008 (poster)

obrázek 7 Výskyt nežádoucích účinků – data z českého registru





mab nepochybně nabízí. Rozhodnutí o celém postupu léčby není rozhodnutím jednotlivce, ale vychází nutně z doporučení celého týmu onkochirurgických a dalších specialistů komplexních onkologických center.

Bezpečnost a snášenlivost bevacizumabu

Původní představa o použití cílené léčby byla spojena s prakticky nulovým výskytem nežádoucích účinků, dnes však víme, že cílený zásah do mechanismů určité signální dráhy, která je využívána buňkami i za fyziologických podmínek, je odpovědný také za některé komplikace provázející léčbu. Profil bezpečnosti bevacizumabu byl dobře popsán v mnoha studiích III. fáze a ve dvou velkých prospektivních již výše zmíněných projektech (First BEAT, americký registr). K dispozici máme i každoročně aktualizované údaje z české klinické praxe – českého registru, do kterého je zařazeno 1 337 pacientů s CRC (obrázek 7). Lze konstatovat, že incidence nežádoucích účinků ve vztahu k bevacizumabu je poměrně nízká – vyjma hypertenze (22–32 %) a mírné proteinurie (27–38 %). Incidenci

tabulka 2 Biologické mechanismy vzniku nežádoucích účinků bevacizumabu a incidence nežádoucích účinků stupně 3/4

Typ nežádoucího účinku	Incidence u nemocných léčených bevacizumabem ± chemoterapií	Incidence u nemocných léčených samotnou chemoterapií	Možný mechanismus vzniku	Kauzalita
Perforace GIT	1–3 %	0 % (informace je limitována údaji pouze z randomizovaných studií s bevacizumabem)	Inhibice regenerační angiogeneze, inhibice funkce destiček	Pravděpodobná
Poruchy hojení ran	Riziko stoupá u nemocných léčených bevacizumabem v době operace		Inhibice regenerační angiogeneze, inhibice funkce destiček	Jasná
Krvácení	0,5–5,1 %	0–2,9 %	Inhibice regenerační angiogeneze, inhibice funkce destiček	Možná
Hypertenze	6,2–16 %	0,7–1,8 %	Porucha produkce oxidu dusnatého, snížení mikrocirkulace	Jasná
Kardiální příhody	< 1 %	< 1 %	Snížení mikrocirkulace	Pochybná
Tromboembolie	0,4–3,4 %	1,5–2,5 %	Indukce tkáňového faktoru, manifestace prokoagulačních vlastností apoptotických buněk	Možná
Proteinurie	3,1–3,5 %	< 0,5 %	Trombotická mikroangiopatie, porušení endotelových buněk glomerulu	Jasná
Syndrom zadní leukoencefalopatie	< 0,1 %	< 0,1 %	Vaskulární endotelióza, porucha hematoencefalické bariéry, nekontrolovaná hypertenze	Pochybná

a kauzalitu nežádoucích účinků ve vztahu k bevacizumabu uvádí tabulka 2.

Dávkování a způsob podání bevacizumabu

Bevacizumab se používá v 1. linii léčby mCRC v dávce 5 mg/kg podávané 1x za 14 dní anebo v dávce 7,5 mg podávané 1x za tři týdny, a to dle volby doprovodného chemoterapeutického režimu do progrese onemocnění. V případě ukončení léčby jakoukoliv složkou či celé chemoterapie z důvodu toxicity je třeba podávat udržovací léčbu bevacizumabem až do progrese onemocnění. Pro druhou linii je doporučena dávka dvojnásobná. Toto doporučení vychází z důkazů, které přinesly klinické studie, nicméně optimální dávka je často dále diskutována (Kabbinavar a spol. 2003, Hurwitz a spol. 2004, Sander a spol. 2006, Giantonio a spol. 2007). Vlastní léčba se provádí formou infuze, která při první dávce trvá 90 minut, při další 60 minut a při bezproblémovém průběhu se dále snižuje na 30 minut i méně. Premedikace před léčbou není potřebná.

Závěr

Biologická léčba je i vzhledem ke své nákladnosti soustředěna do center. Je společným zájmem všech lékařů počínaje praktickými lékaři, informujícími nemocné o možnostech léčby, přes diagnostiky, operatéry a onkology ve spádech až po zdravotníky v komplexních onkologických centrech, aby dobře identifikovali nemocného vhodného k této léčbě a poskytli mu všechny informace o alternativách léčby.

Literatura

1 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
2 Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: An active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502–08.
3 Saltz LB, Clarke S, Rubio ED, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–19.
4 Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672–80.
5 Tyagi P, Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NO16966 trial. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:261–4.
6 Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regiment with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer; results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523–9.
7 Schmiegel WH, Reinacher-Schick A, Freier W, et al. Comparable safety and response rate with bevacizumab in combination with capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) versus capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) in advanced CRC (mCRC): A randomized phase II study of the AIO GI tumor study group. *J Clin Oncol* 2007. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007:4034.
8 Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706–12.
9 TREE study. *J Clin Oncol* 2006, 24, (Suppl. June 20). Abstract 3510.
10 Kozloff M, Cohn A, Christiansen N. Safety of bevacizumab (BV, Avastin™) among patients (pts) receiving first-line chemotherapy (CT) for metastatic colorectal cancer (mCRC) – preliminary results from a larger registry in the US Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 3566.
11 Kozloff MF, Sugrue MM, Purdie DM. Safety and effectiveness of bevacizumab (BV) and chemotherapy (CT) in elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the BRiTE observational cohort study. 2008 ASCO Annual Meeting: Abstract 4026.
12 Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009. Apr 30. [Epub ahead of print]
13 Prausova J, Gruna J, Twardzikova P, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab in combination with chemotherapy in patiens with metastatic colorectal cancer updated results from a large Czech observational registry, 11th World Congress on Gastrointestinal Cancer Barcelona, Spain, P0171.
14 Kocakova I, Spelda S, Kocak I, et al. Phase I/II study of capecitabine plus irinotecan (XELIRI) in combination with bevacizumab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. ASCO, 2006, Proceeding book, poster 13540.
15 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO GI. 2008, January 25–27, Orlando, Florida.
16 Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008;26:5326–34.
17 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Gastrointestinal Cancers Symposium. 2005:Abstract 169a.
18 Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, et al. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patiens from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2009;27:199–205.
19 Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830–5.
20 D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: A matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007;14:759–65.
21 Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastase. *J Am Coll Surg* 2008;206:96–106.
22 Berry S, Van Cutsem E, Kretzschmar A, et al. Preliminary efficacy of bevacizumab with first-line FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines for metastatic colorectal cancer: First BEAT. Presented at: 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium, 25–27 January 2008, Orlando, FL. Abstract 350.
23 Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, et al. Repeat liver resections for recurrent. *Ann Surg Oncol* 2009 .

101. Kocáková, I. Kocák, I. Biologická léčba metastatického karcinomu konečníku. In Horák, L., Skřička, T. Paliativní léčba rakoviny konečníku. Hradec Králové: O. Čermáková, 2008, kap. 8, s. 129-136.



8. Biologická léčba metastatického karcinomu konečníku

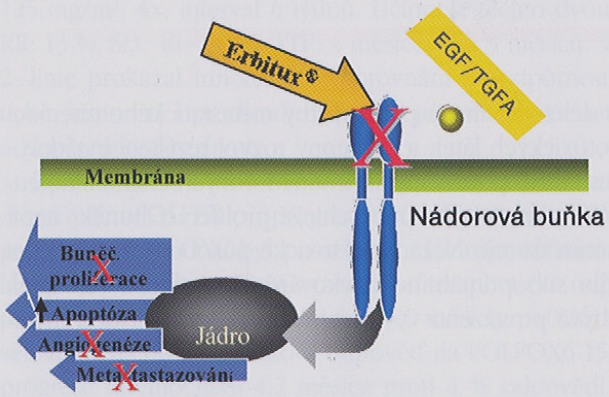
Ilona Kocáková, Ivo Kocák

Závažnou překážkou déletrvajícího úspěchu léčby metastatického onemocnění je neselektivita cytotoxických látek a postupný rozvoj rezistence nádorových buněk. Většina dnes běžně používaných protinádorových chemoterapeutik totiž účinkuje s nízkou selektivitou vůči rychlejší proliferaci buněk, např. v kostní dřeni nebo trávicím ústrojí. Nežádoucí toxické působení na normální tkáně je příčinou častého suboptimálního dávkování protinádorových látek a neúspěchu léčby. To bývá provázeno vývojem rezistence vůči léku a metastazováním nádoru.

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKA CETUXIMAB

Na nádor v současnosti pohlížíme jako na „onemocnění klíčových regulačních drah", především drah zahrnujících komplexní regulaci růstu, diferenciaci a buněčnou smrt. Po zklamání z omezené účinnosti a snášenlivosti dostupných protinádorových terapií tak zákonitě další cesta vpřed vedla k molekulárnímu zacílení na hlavní patogenetické mechanismy, jenž jsou podkladem vzniku nádorového onemocnění. V léčbě kolorektálního karcinomu se jeví jako nejslibnější inhibice extracelulární části receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) pomocí monoklonální protilátky cetuximabu. Zvýšená exprese tohoto tyrosinkinázového receptoru označovaného též HER-1, erbB-1 byla prokázána u 25 - 80 % pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem. I když receptor je u různých pacientů v různé míře exprimován, nenašla se předpokládaná souvislost mezi expresí receptoru a účinkem cetuximabu, jak dokumentuje studie BOND. EGFR se skládá z extracelulární domény vázající ligand, transmembránového segmentu a intracelulární domény, se kterou je spojena tyrosinkinázová aktivita

zodpovědná za přenos signálu. Vazbou přirozeně se vyskytujícího ligandu (epidermální růstový faktor, EGF nebo transformační růstový faktor-a, TGFA) na receptor dochází k tvorbě homo a heterodimerických komplexů aktivujících tyrosinkinázu s následnou autofosforylací tyrosinu. EGFR signální mechanismy se účastní řízení přežívání buněk, vývojového cyklu buňky, angiogeneze, pohybu buněk a buněčné invaze/metastazování, obr. 1.



Obr. 1 Schematické znázornění mechanismus účinku cetuximabu

Cílená blokáda EGFR cetuximabem (Erbitux®), vysoce specifickou monoklonální protilátkou, představuje další léčebnou alternativu vedoucí ke zlepšení léčebných výsledků pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Nejnovější studie ukazují na protinádorovou účinnost tohoto přípravku v monoterapii a zejména v kombinaci s irinotekanem nebo infuzními režimy založenými na aplikaci 5-fluorouracilu.

„BOND" studie (Bowel Oncology with Cetuximab Antibody study) byla rozsáhlou, multicentrickou, randomizovanou klinickou studií, která probíhala v 57 centrech v 11 evropských zemích. U 329 pacientů s metastatickým EGFR pozitivním karcinomem prokázala vyšší procento léčebných odpovědí (RR) a delší čas do progrese onemocnění (TTP) pro kombinaci irinotekan a cetuximab versus cetuximab samotný (RR: 22,9 % vs 10,8 %) a delší čas do progrese onemocnění (TTP: 4,1 vs 1,5 měsíce). Cetuximab, irinotekan nebo oxaliplatina a fluorouracil v bolusu či infúzi se zkoušel ve studii I. a II. fáze. Procento léčeb-

ných odpovědí se pohybovalo od 46 % do 74 %. Tyto a další kombinace čekají na ověření v multicentrických studiích III. fáze.

Terapii cetuximabem lze v současnosti na základě publikovaných dat považovat za indikovanou u pacientů s generalizovaným kolorektálním karcinomem ve druhé nebo třetí linii léčby po selhání irinotekanu. Podává se v iniciální dávce 400mg/m² v infuzi trvající 120 minut, následně 1x týdně v udržovací dávce 250mg/m² v infúzi na 60 minut. Doporučené dávky irinotekanu jsou 350mg/ m² á 3 týdny nebo 125mg/m² 4x á 7 dní s dvoutýdenní pauzou. Terapie je relativně dobře tolerována. Nejčastějším nežádoucím účinkem je akneformní vyrážka mírného nebo středně těžkého stupně, která je v přímé korelaci s účinností léčby.

Tabulka 1:
Ve studii BOND nebyl prokázán vztah mezi expresí EGFR a léčebnou odpovědí

	Kombinace		Monoterapie	
% EGFR-exprimujících buněk	n/N	(%)	n/N	(%)
≤ 10 %	25/109	22,9	4/56	7,1
> 10 - ≤ 20 %	4/20	20,0	5/16	31,3
> 20 - ≤ 35 %	6/27	22,2	0/7	0,0
> 35 %	15/62	24,2	3/32	9,4

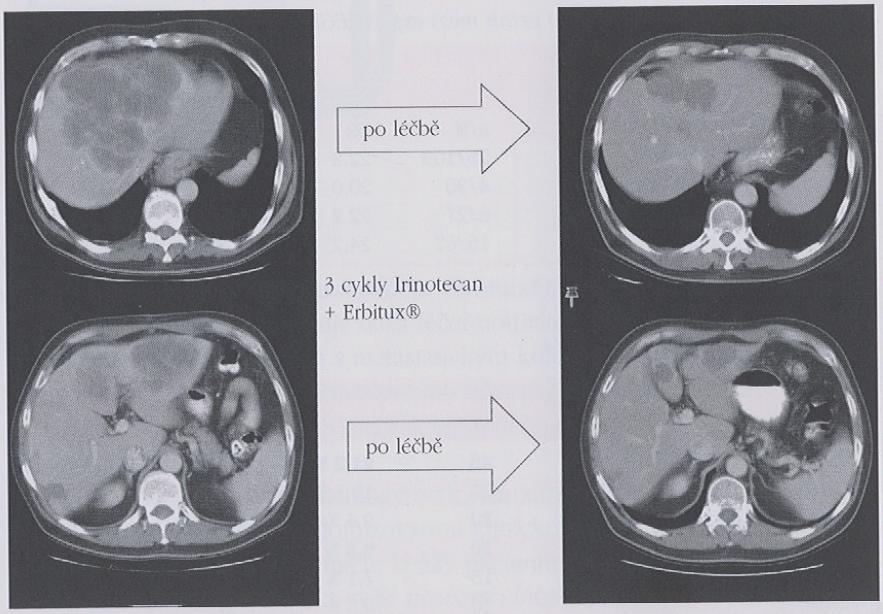
Tabulka 2:
BOND studie: toxicita stupně 3/4

	Kombinace		Monoterapie	
Průjem	45	**21,2 %**	2	1,7 %
Asthenie	29	13,7 %	12	10,4 %
Akneformní vyrážka	20	9,4 %	6	5,2 %
Neutropenie	20	**9,5 %**	0	
Nausea / vomitus	15	7,1 %	5	4,3 %
Anemie	10	4,8 %	3	2,7 %
Abdominální bolesti	7	3,3 %	6	5,2 %
Trombocytopenie	1	0,5 %	1	0,9 %
Hypersenzitivní reakce	0		4	3,5 %
Úmrtí ve spojitosti s Erbituxem	0		0	

Tabulka 3:
BOND studie – účinnost a korelace mezi účinností a projevy kožní toxicity

	Kombinace (N = 218)	Monoterapie (N = 111)	P
RR	23 %	11 %	0,0074
Klinický benefit	56 %	32 %	0,0001
Medián TTP	4,1 měsíce	1,5 měsíce	< 0,0001
Medián přežití	8,6 měsíce	6,9 měsíce	0,48

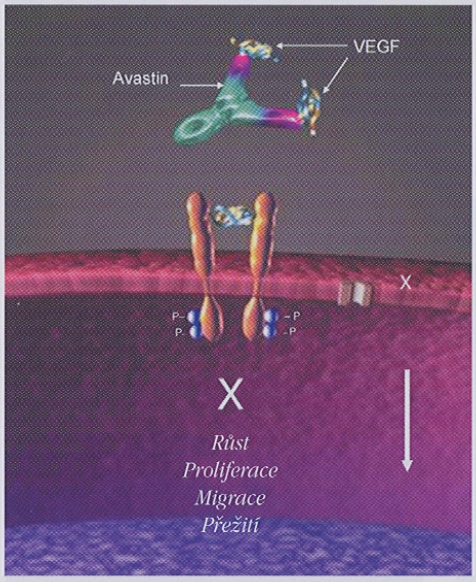
	Kombinace		Monoterapie	
	RR	Přežití	RR	Přežití
Pacienti bez kožní toxicity	6 %	3,0 měs.	0 %	2,5 měs.
Pacienti s kožní toxicitou	26 %	9,1 měs.	13 %	8,1 měs.



Obr. 2: Hodnocení léčebné odpovědi po 3 cyklech terapie dle CT vyšetření



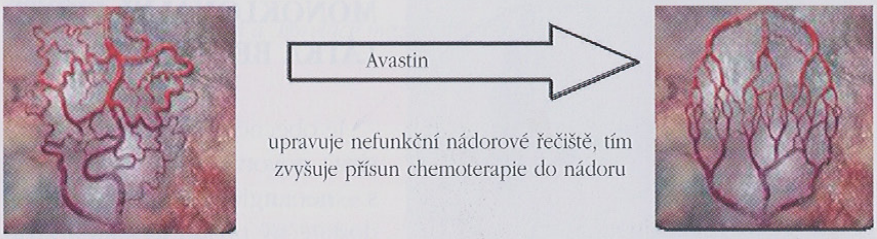
Obr. 3: Kožní toxicita - akneformní exantém predilekčně postihující obličej



Obr. 4: Avastin blokuje vazbu VEGF na jeho receptory

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKA BEVACIZUMAB

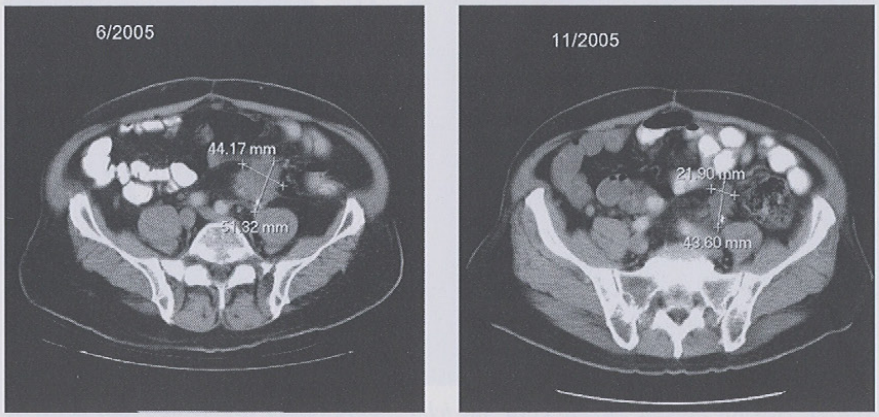
Je obecně známý fakt, že agresivita novotvaru jde ruku v ruce s neoangiogenezí, zajišťující dostatečný přísun kyslíku a živin nádorovým buňkám. Klíčovým faktorem pro novotvorbu cév je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který po vazbě se specifickými receptory na endotelových buňkách (VEGFR-1, VEGFR-2) aktivuje receptorové tyrozinkinázy, výsledkem je proliferace a migrace endotelových buněk a inhibice jejich apoptózy. Exprese VEGF je asociována s nádorovým růstem, angiogenezí, metastazováním a je spojena se zhoršenou prognózou u kolorektálního karcinomu. Tyto okolnosti vedly vědecký výzkum k snahám o cílenou inhibici VEGF jako prostředku protinádorové terapie. Bevacizumab (Avastin®) je první klinicky zkoušená rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka proti VEGF, blokuje vazbu VEGF na jeho receptory. Neutralizace biologické aktivity VEGF snižuje vaskularizaci nádoru a tím inhibuje růst nádoru a snižuje riziko metastazování (obr. 4, 5, 6).



zabraňuje dodávce živin do nádoru tím, že zabraňuje růstu nezralých cév a vede k regresi cévního řečiště



Obr. 5: Mechanismus účinku Avastinu



Obr. 6: Hodnocení léčebné odpovědi podle CT vyšetření

Mimoto byl v experimentálních studiích prokázán synergní protinádorový účinek mezi bevacizumabem a chemoterapií, který lze vysvětlit snazším průnikem cytostatik do nádoru, v němž dochází vlivem bevacizumabu k poklesu nitronádorového tlaku.

Výsledky studií u kolorektálního karcinomu ukazují, že cílená léčba monoklonální protilátkou proti VEGF v kombinaci se standardní chemoterapií 5 - fluorouracil/kyselina folinová (studie AVF2192g) nebo 5-fluorouracil/kyselina folinová/irinotekan (studie AVF2107g) zvýšilo počet léčebných odpovědí, prodloužilo délku remise a přežití nemocných s relabujícím nebo metastatickým KRK (tab. 4). Na základě těchto výsledků agentura FDA v USA schválila bevacizumab pro léčbu metastatického KRK v rámci 1. linie chemoterapie, od 1. července 2006 je podání této léčby možné i v ČR.

Bevacizumab je první registrovanou antiangiogenní léčbou s prokázaným významným prodloužením přežití pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Lze očekávat, že vzhledem k vzájemné potenciaci účinku bevacizumabu s chemoterapií, nesynergní toxicitě, se stane v budoucnosti tato anti - VEGF protilátka neodmyslitelnou součástí adjuvantní a neoadjuvantní léčby s kurativním záměrem.

Tabulka 4:
Léčebné výsledky randomizovaných klinických studií

Studie	Studie II. fáze: AVF2192g		Studie III. fáze: AVF2107g	
Léčebné schéma	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab	IFL + placebo	IFL + bevacizumab
Počet pacientů	105	104	411	402
Celková doba přežívání				
Medián (měsíc)	12,9	16,6	15,6	20,3
Přežití bez známek progrese (PFS)				
Medián (měsíc)	5,5	9,2	6,2	10,6
Celková léčebná odpověď (ORR)				
Četnost (%)	15,2	26	34,8	44,8
Trvání odpovědi na léčbu				
Medián (měsíc)	6,8	9,2	7,1	10,4

ZÁVĚR

Ačkoliv již samotné rozdělení pacientů do klinických stádií předurčuje jejich dlouhodobou prognózu, existují mezi pacienty jednoho a téhož stádia velmi významné rozdíly, které se odráží jak v prognóze (délka života), tak v odpovědi na použité léčebné postupy. Možnost predikce je základním předpokladem individualizace léčby, kdy namísto necílených léčebných postupů podstoupí vybraná skupina pacientů specifickou terapii s ohledem na molekulárně biologické vlastnosti nádoru. Tento přístup vede k lepším léčebným výsledkům (vyšší procento léčebných odpovědí, delší celkové přežití a interval do progrese onemocnění). Konkrétním příkladem může být použití cetuximabu v léčbě pokročilého onemocnění s prokázanou overexpresí EGFR.

102. Kocáková, I., Kocák, I., Špelda, S., Pacal, M., Řehák, Z. Irinotecan/cetuximab - salvage chemobioterapie metastatického kolorektálního karcinomu. Klinická onkologie, 2004, roč.18, č.6, s. 230-232.

klinická onkologie

THE JOURNAL
OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

2005
ROČNÍK 18

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST • J. E. PURKYNĚ •

ISSN 0862–495 X

kazuistika

IRINOTECAN/CETUXIMAB - SALVAGE CHEMOBIOTERAPIE METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

IRINOTECAN/CETUXIMAB – SALVAGE CHEMOBIOTHERAPY IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

KOCÁKOVÁ I., KOCÁK I., ŠPELDA S., PACAL M., ŘEHÁK Z.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn: Kolorektální karcinom je jedním z nejčastějších nádorových onemocnění v České republice. Léčba klinického stádia IV je paliativní, základní léčebnou modalitou je systémová chemoterapie zahrnující fluorouracil a leukovorin, irinotecan a oxaliplatinu. U nádorových buněk kolorektálního karcinomu je často zvýšeně exprimován receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Výsledky prvních klinických studií s cetuximabem u metastatického onemocnění jasně prokázaly významnou aktivitu této anti-EGFR monoklonální protilátky u pacientů rezistentních k současně dostupným cytotoxickým látkám. V následující kazuistice prezentujeme významnou protinádorovou účinnost irinotecanu v kombinaci s cetuximabem u pacienta s metastatickým chemorezistentním onemocněním.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, irinotecan, cetuximab

Summary: Colorectal carcinoma is one of the most common malignant diseases in Czech republic. Treatment of stage IV disease is palliative, the main treatment modality is chemotherapy with fluorouracil and leucovorin, irinotecan and oxaliplatin. The over – expression of the epidermal growth factor receptor (EGFR) has been often found in the malignant cells of colorectal cancer. The results of the first series of clinical trials with cetuximab in metastatic colorectal cancer clearly demonstrate a significant activity of this anti-EGFR monoclonal antibody in a setting of patients that are resistant to the currently available active cytotoxic agents. In the following case report we present the significant antitumour activity of irinotecan in combination with cetuximab in patient with metastatic chemoresistent disease.

Key words : colorectal carcinoma, irinotecan, cetuximab

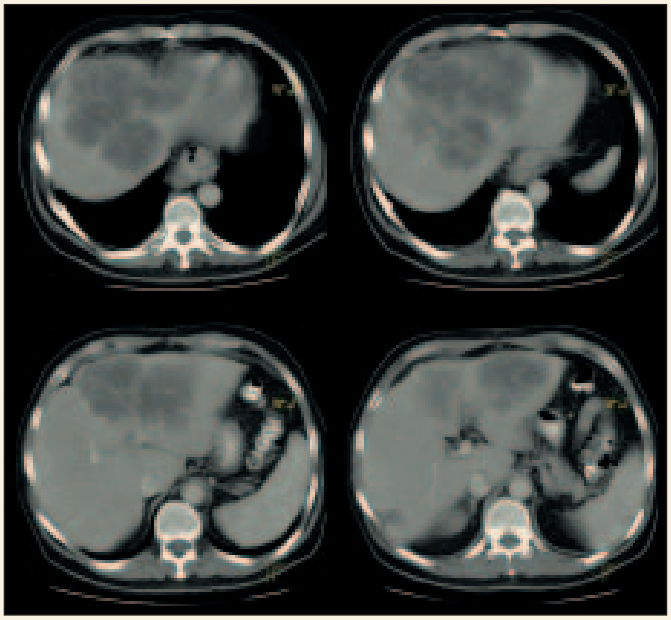
Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) je jedním z nejčastějších nádorových onemocnění v České republice s roční incidencí přesahující 7000 osob. Téměř u poloviny pacientů se v průběhu onemocnění objeví metastázy. Hlavním léčebným cílem u pacientů s metastatickým onemocněním je prodloužení přežití a zlepšení kvality života. Léčba spočívá v kombinaci různých přístupů, k nimž patří chirurgie, radioterapie a zejména systémová chemoterapie. Téměř pět desetiletí se v léčbě kolorektálního karcinomu v indikaci paliativní chemoterapie používá antimetabolit 5-fluorouracil (5-FU) modulovaný leukovorinem (LV) v bolusovém nebo kontinuálním podání. Rozsáhlý výzkum nových cytotoxických látek se v průběhu poslední dekády promítl v rozšíření spektra cytostatik o irinotecan, oxaliplatinu, kapecitabin a raltitrexed. Sekvenční kombinovaná chemoterapie s 5-fluorouracilem, irinotecanem a oxaliplatinou představuje v současnosti zlatý standard terapie metastatického onemocnění. Medián přežití nemocných přesahuje 20 měsíců. Příčinou omezené účinnosti, a u některých pacientů i závažných nežádoucích účinků, jsou biologické vlastnosti nádoru a genetické změny specifických regulačních genů, které kódují enzymy účastnící se katabolického nebo anabolického metabolismu cytotoxických látek. Dále neselektivita cytostatik a postupný rozvoj rezistence nádorových buněk na terapii.

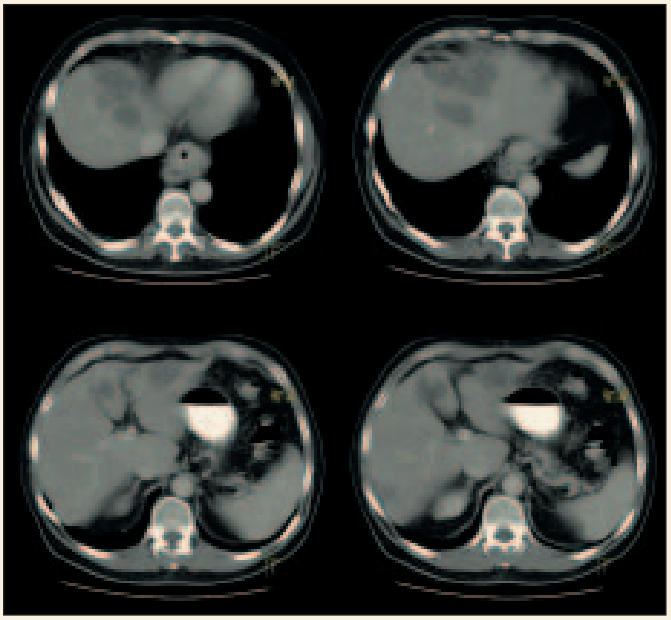
V současnosti pohlížíme na nádor jako na „onemocnění klíčových regulačních drah.“, Především se jedná o dráhy zahr-



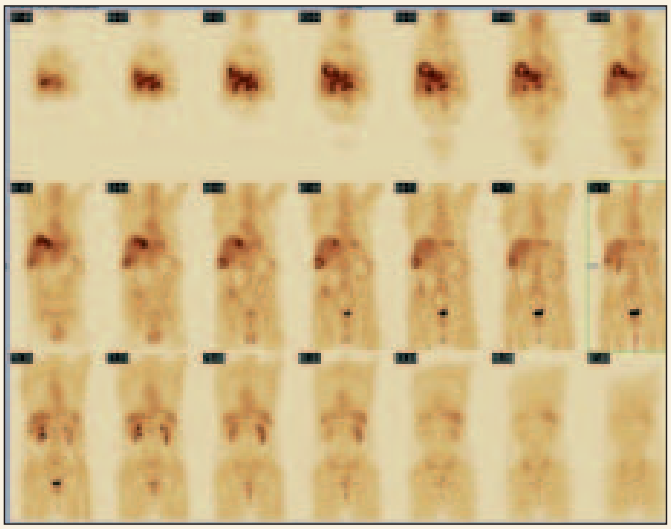
Obr.1: Akneiformní exantém stupně 3 při léčbě cetuximabem.



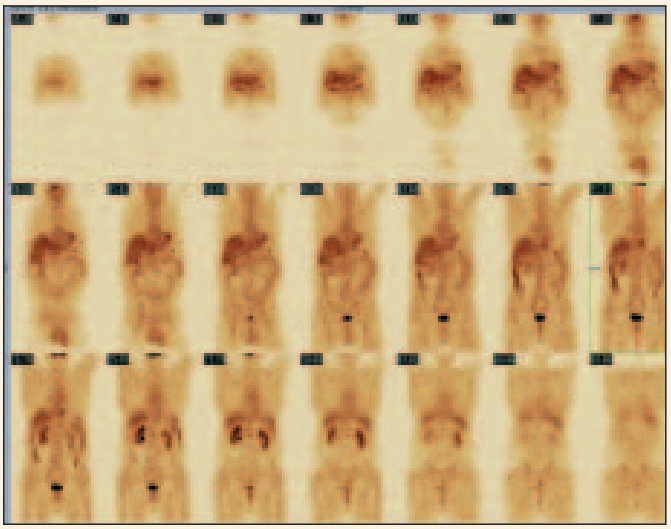
Obr. 2a: CT vyšetření jater před léčbou: Játra jsou prostoupena objemnými MTS infiltráty, které v S7,8,4,2,3 vytváří splývající ložiska na celkové ploše cca 164x143mm



Obr. 2b: CT vyšetření jater po 3 cyklech chemobioterapie: Výrazná velikostní regrese metastatického postižení cca o 60%



Obr. 3a: PET trupu 18-FDG před léčbou: Jsou zobrazena mnohočetná ložiska zvýšené akumulace radiofarmaka v obou lalocích jater, částečně splývající, zabírající podstatnou část jaterního parenchymu. V ostatních částech trupu mimo místa obvykle vyšší akumulace radiofarmaka nejsou detekována žádná ložiska zvýšené metabolické aktivity



Obr. 3b: FDG PET scan po 3 cyklech chemobioterapie: Ve srovnání s předešlým vyšetřením došlo k výraznému zlepšení nálezu. Náznak jen nepravidelných menších okrsků nepatrně vyšší kumulace radiofarmaka v horní části pravého jaterního laloku

nující komplexní regulace růstu, diferenciace a apoptózy. U 25 - 80% pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem byla prokázána zvýšená exprese tyrosinkinázového receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) označovaného též HER-1, erbB-1 (1-3). EGFR se skládá z extracelulární domény vázající ligand, transmembránového segmentu a intracelulární domény, se kterou je spojena tyrosinkinázová aktivita zodpovědná za přenos signálu. Vazbou přirozeně se vyskytujícího ligandu (epidermální růstový faktor, EGF nebo transformační růstový faktor-α, TGF α) na receptor dochází k tvorbě homo a heterodimerických komplexů aktivujících tyrosinkinázu s následnou autofosforylací tyrosinu (4-5). Signální mechanismy zprostředkované EGFR se účastní řízení přežívání buněk, vývojového cyklu buňky, angiogeneze, pohybu buněk a buněčné invaze/metastazování. Cetuximab je vysoce specifická monoklonální chimerická IgG1 protilátka, která cíleně blokuje extracelulární část EGFR. Jeho afinita je přibližně 5 až 10 krát vyšší než u endogeních ligandů, EGF nebo TGF-α. Tato blokáda má za následek inhibici funkce receptoru (6-7). To dále indukuje internalizaci EGFR, která může vést k down-regulaci EGFR (8). Cetuximab také ovlivňuje cytotoxické imunitní efekterové buňky působící proti EGFR pozitivním nádorovým buňkám (protilátková buňkami zprostředkovaná cytotoxicita). Cetuximab ve zkouškách in vitro a in vivo u lidských nádorových buněk exprimujících EGFR vedl ke zvýšené expresi proteinu p 27 s následnou inhibicí buněčné proliferace a indukci apoptózy ovlivněním poměru proteinů bax/bcl-2 (9). K dalším účinkům patří inhibice produkce faktorů angiogeneze nádorovými buňkami, snížení nádorové neovaskularizace a metastatického potenciálu (10-13).

Cetuximab byl v kombinaci s irinotecanem hodnocen ve dvou klinických studiích. Celkem bylo zařazeno 356 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR, u nichž selhala předchozí cytostatická terapie zahrnující irinotecan. Do studií byli indikováni pacienti s minimální hodnotou výkonostního stavu podle Karnofského 60%. Klinický benefit léčby byl zaznamenán u více než poloviny pacientů. Parciální remise onemocnění byla dokumentována u 23% nemocných a stabilizace onemocnění u 33% léčených (14-15). V České republice je v této indikaci cetuximab zaregistrován od 1. července tohoto roku pro léčbu pacientů s diseminovaným KRK po selhání předchozí chemoterapie zahrnující irinotecan.

Popis případu

Padesátiletý muž podstoupil v prosinci 2003 na sektorovém chirurgickém pracovišti paliativní resekci sigmatu pro dobře diferencovaný adenokarcinom s prokázaným metastatickým postižením jater (Dukes D). Po 2 cyklech paliativní chemoterapie TOMOX (ralitrexed, oxaliplatina) byla v březnu 2004 ve FN Bohunice provedena radiofrekvenční termoablace dvou jaterních metastáz. Po 4 měsících byla dle zobrazovacích metod konstatována progrese v játrech a pacient byl mimoústavně léčen paliativní chemoterapií 2. linie režimem FOLFIRI (kontinuální 5-FU, LV a irinotecan). Léčba probíhala do října 2004. Bylo dosaženo jen minimální regrese jaterních metastáz. Od prosince 2004 byly aplikovány 3 cykly chemoterapie 3. linie kombinací XELOX (kapecitabin, oxaliplatina) pro hepatální progresi. Tato léčba nebyla efektivní. V dubnu 2005 pacient konzultoval další možnosti onkologické léčby v MOÚ Brno. Po selhání standardní cytostatické léčby byla pacientovi nabídnuta možnost léčby v rámci klinické studie s perorálním platinovým přípravkem LA-12. Přešetření po 2 cyklech ukázalo progresi jaterních metastáz a elevaci nádorových markerů. Vzhledem k tomu, že nebyl dostupný vzorek nádorové tkáně na vyšetření exprese EGFR, byla v srpnu 2005 provedena diagnostická laparotomie s excizí jaterní metastázy. Fenotypizace prokázala expresi EGFR +3. V srpnu 2005 byla zahájena chemobioterapie v kombinaci irinotecan a cetuximab. V době zahájení léčby byl výkonostní stav pacienta dle Karnofského hodnocen jako 100% a byly přítomny normální hodnoty krevního obrazu a biochemického vyšetření.

Bylo použito následující léčebné schéma: Cetuximab v úvodní dávce 400 mg/m^2 tělesného povrchu intravenózně po dobu 120 minut. Maximální rychlost infúze nepřekročila 5 ml/min. Před zahájením první infúze byl pacient premedikován antihistaminikem. Tato premedikace byla podávána i při všech následných týdenních aplikacích, kdy byla dávka cetuximabu snížena na 250 mg/m^2 a doba aplikace zkrácena na 60 minut. V průběhu podávání infúze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení byly pečlivě monitorovány vitální funkce. Irinotecan se podával za 1 hodinu po ukončení aplikace cetuximabu v dávce 350 mg/m^2 tělesného povrchu jedenkrát za 3 týdny.

Nežádoucí účinky léčby:

Během léčby cetuximabem byla pozorována kožní toxicita ve formě akneiformní vyrážky predilekčně postihující obličej, krk a trup (obr. 1). Pro kožní toxicitu stupně 3 byla čtvrtá aplikace protilátky vynechána, čímž došlo ke zmírnění kožních příznaků na stupeň 2. Kožní projevy stupně 2 v dalším průběhu léčby přetrvávají, jsou asymptomatické a pacienta nelimitují. Nebyla zaznamenána žádná hematologická, gastrointestinální či jiná toxicita.

Účinnost režimu:

V průběhu léčby byl zjištěn dramatický pokles nádorových markerů. Karcinoembryonální antigen poklesl z iniciální hodnoty 1101.0 ug/l v srpnu 2005 na hodnotu 39.1 ug/l v říjnu 2005, nádorový marker CA 19-9 se z hodnoty 793.8 kU/l znormalizoval na hodnotu 10.2 kU/l (referenční hodnota do 37.0 kU/l). Kontrolní CT vyšetření jater po 2 měsících terapie ukázalo více jak 60% zmenšení metastatického postižení jater (obr. 2a, 2b) a rovněž FDG PET scan detekoval výrazný efekt terapie (obr. 3a, 3b). V efektivní terapii je dále pokračováno.

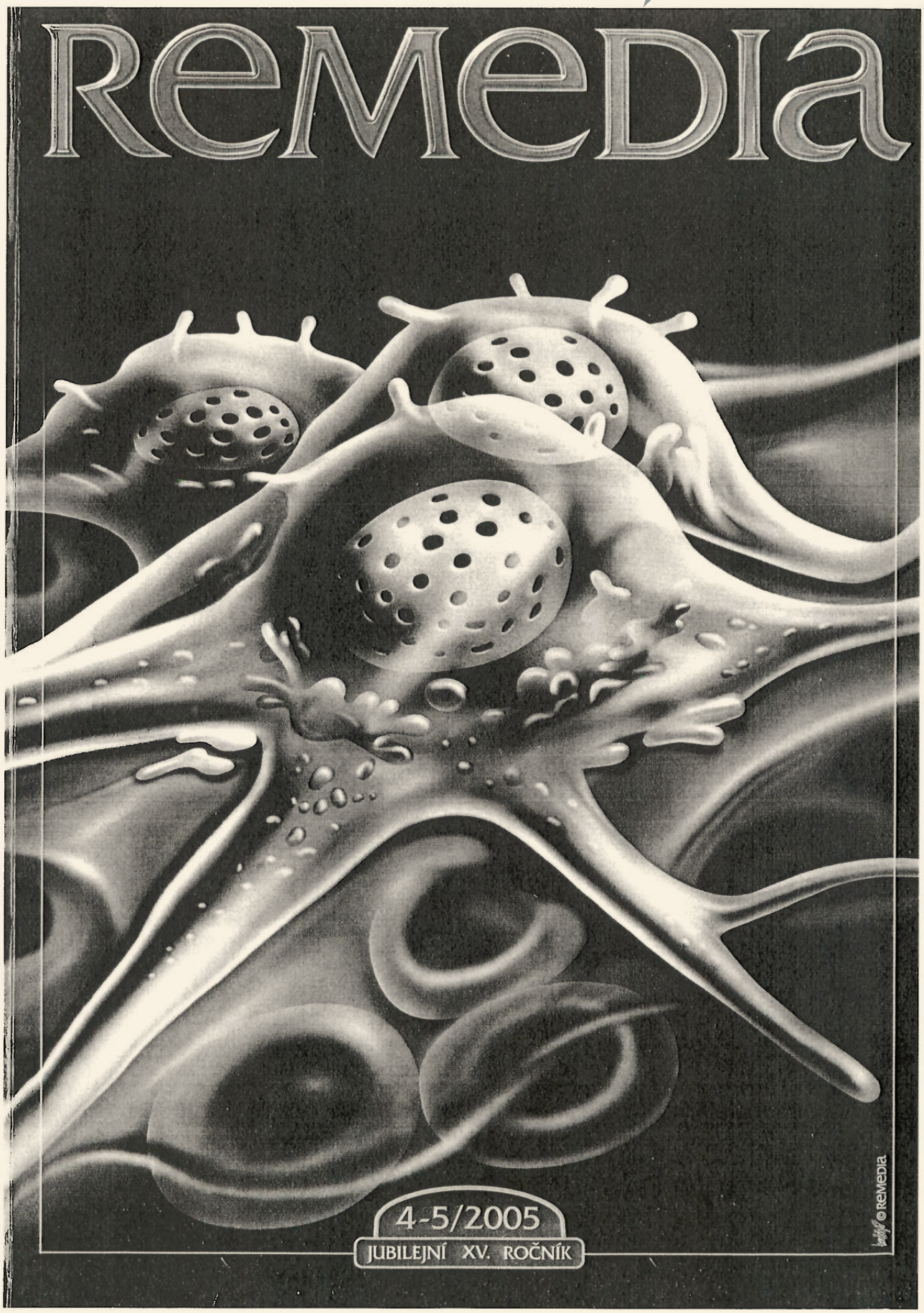
Závěr:

Objev biologické terapie založené na monoklonálních protilátkách představuje zásadní změnu ve vývoji protinádorové léčby. Cílená blokáda EGFR vysoce specifickou monoklonální protilátkou cetuximabem představuje účinnou a dobře tolerovatelnou alternativu pro léčbu metastatického chemorezistentního onemocnění. V této situaci dříve již neexistovala žádná účinná systémová léčba. Probíhající studie by měly pomoci objasnit další optimalizaci užití cetuximabu jako součást multimodální léčby kolorektálního karcinomu.

Literatura:

1. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy.Drugs 2000; 60 Suppl. 1: 15-23; discussion 41-2
2. Ciardiello F, Tortora G. Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. Expert Opin Investig Drugs 2002 Jun;11 (6): 755-68
3. Ciardiello F. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents. Drugs 2000; 60 Suppl. 1: 25-32; discussion 41-2
4. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. Eur J Cancer 2001 Sep; 37 Suppl. 4: S16-22
5. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). Curr Opin Oncol 2001 Nov; 13 (6): 506-13
6. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. Eur J Cancer 2001 Sep; 37 Suppl. 4: S16-22
7. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). Curr Opin Oncol 2001 Nov; 13 (6): 506-13
8. Kang X, Patel D, Shi J, et al. Anti-EGFR monoclonal antibody cetuximab binds the EGFR variant III receptor and internalizes phosphorylated receptor on the cell surface [abstract no. 498].Eur J Cancer 2002 Nov; 38 Suppl. 7: S149
9. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. Cancer Res 1999 Apr; 59 (8): 1935-40
10. Ciardiello F, Damiano V, Bianco R, et al. Antitumour of combined blockade of epidermal growth factor receptor and protein kinase A. J Natl Cancer Inst 1996 Dec; 88 (23): 1770-6
11. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic antitumoractivity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with edothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. Clin Cancer Res 2000 Sep; 6: 3739-47
12. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. Clin Cancer Res 1999 Feb; 5: 257-64
13. Matsumoto T, Perrotte P, Bar-Eli M, et al. Blockade of EGF-R (C225) signalling with anti-EGF-R monoclonal antibody (Mab) C225 inhibits matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression and invasion of human transitional cell carcinoma (TCC) in vitro and in vivo [abstract no. 565]. 89th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 1998 Mar 28-Apr 1; New Orleans
14. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [abstract no. 1012]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003 May; 22: 252 plus oral presentation
15. Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Single agent IMC-C225 (Erbitux) has activity in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR) [abstract no. 504]. Proc Am Soc Clin Oncol 2002 May; 21 (1): 127

103. Kocáková, I. Cetuximab - biologická léčba metastazující kolorektálního karcinomu. Remedia, 2005, roč. 15, č. 4-5, s. 463-468



Cetuximab – biologická léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu

MUDr. Ilona Kocáková
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Kocáková I. ***Cetuximab.*** *Remedia 2005; 15: 463–468.*

Kolorektální karcinom (KRK) je jedním z nejčastějších nádorových onemocnění v České republice s roční incidencí 7 000 osob. Téměř u poloviny pacientů se v průběhu onemocnění objeví metastázy. Léčba klinického stadia IV je paliativní, chemoterapie s fluorouracilem a leucovorinem je standardní léčbou po více než 40 let. Režimy zahrnující irinotecan nebo oxaliplatinu plus fluorouracil a leucovorin prokázaly signifikantně delší interval bez progrese nemoci a delší celkové přežití než samotný fluorouracil a leucovorin v 1. linii léčby metastatického onemocnění. Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) je stimulován transformujícím růstovým faktorem-α (TGF-α) a EGF. Tento receptor je často zvýšeně exprimován u nádorových buněk kolorektálního karcinomu a koreluje s proliferací nádorových buněk, inhibicí apoptózy a jinými procesy důležitými pro nádorovou progresi včetně angiogeneze, invaze a metastazování. Výsledky prvních klinických studií s cetuximabem u metastatického KRK jasně prokázaly významnou aktivitu této anti-EGFR monoklonální protilátky u pacientů rezistentních k současně dostupným cytotoxickým látkám a navrhují použití cetuximabu v kombinaci s chemoterapií v 2. a 1. linii léčby pacientů s metastatickým onemocněním. Současně probíhající klinické studie by měly definovat postavení cetuximabu v léčbě EGFR pozitivního kolorektálního karcinomu.

Klíčová slova: *kolorektální karcinom – metastatické onemocnění – cetuximab – cílená léčba.*

Summary

Kocáková I. ***Cetuximab.*** *Remedia 2005; 15: 463–468.*

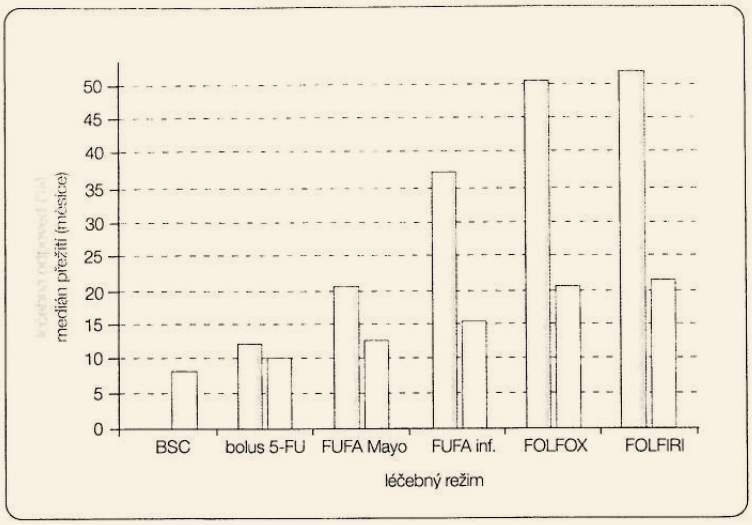
Colorectal carcinoma (CRC) is one of the most common malignant diseases in Czech Republic and the incidence amounts to approximately 7.000 per year. Nearly 50 % of the patients with CRC will have metastases sometimes during the course of their disease. Treatment of stage IV disease is palliative, chemotherapy with fluorouracil (FU) and folinic acid (FA) had been the standard first-line treatment for metastatic CRC for more than 40 years. Regimens containing irinotecan or oxaliplatin plus FU and FA were reported to result in significantly longer progression-free and overall survival compared with FU and FA alone as first-line therapy for metastatic disease. The epidermal growth factor receptor (EGFR) is stimulated by transforming growth factor-α (TGF-α) and EGF. This receptor is often over-expressed by colorectal cancer cells and correlates with tumour cell proliferation, inhibition of apoptosis and other processes important for cancer progression, including angiogenesis, invasion and metastasis. The results of the first series of clinical trials with cetuximab in metastatic colorectal cancer clearly demonstrate a significant activity of this anti-EGFR monoclonal antibody in a setting of patients that are resistant to the currently available active cytotoxic agents and suggest that cetuximab in combination with chemotherapy could be used earlier in the clinical history of colorectal cancer patients, such as in second-line and in first-line therapy. Currently ongoing clinical trials will help to define the role of cetuximab in the management of EGFR-positive colorectal cancer.

Key words: *colorectal carcinoma – metastatic disease – cetuximab – targeted therapy.*

Úvod

Kolorektální karcinom představuje celosvětově závažný zdravotní a sociálně-ekonomický problém. Je třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. V naší zemi v pořadí výskytu maligních onemocnění je kolorektální karcinom u žen na druhém místě (po nádorech prsu), u mužů představuje třetí nejčastější onemocnění (po nádorech plic a prostaty). V celosvětových statistikách v incidenci (roční počet nových onemocnění na 100 000 obyvatel) se Česká republika udržuje na předních místech, onemocní každý 20. obyvatel. U nádorů konečníku zaujímáme dokonce prvenství, vyšší výskyt onemocnění je pozorován u mužů. Alarmující je neustále rostoucí počet nových onemocnění. V roce 2000 onemocnělo zhoubným novotvarem tlustého střeva 4 217 osob, zhoubný novotvar rektosigmoideálního přechodu a konečníku byl diagnostikován u 3 129 mužů a žen. V témže roce zemřelo na kolorektální karcinom 4 336 osob, nejčastěji na metastatické postižení jater. Hlavním léčebným cílem u pacientů s metastatickým onemocněním je prodloužení přežití a zlepšení kvality života. Léčba spočívá v kombinaci různých přístupů, k nimž patří chirurgie, radioterapie a zejména systémová chemoterapie.

Randomizované studie III. fáze přinášejí nezpochybnitelné doklady o tom, že paliativní chemoterapie (CHT) prodlužuje medián přežití a zlepšuje kvalitu života ve srovnání s nemocnými, kterým byla poskytnuta pouze podpůrná péče (BSC). Medián přežití u pacientů léčených CHT se pohybuje kolem 11–17 měsíců, v případě jen podpůrné léčby je 5 měsíců. Téměř pět desetiletí se v léčbě kolorektálního karcinomu v indikaci paliativní chemoterapie používá antimetabolit 5-fluorouracil (5-FU) modulovaný leucovorinem (folinic acid – FA) – režim FUFA – v bolusovém nebo kontinuálním podání. K parciální remisi onemocnění dochází přibližně u 20 % nemocných s mediánem přežití 10–12 měsíců [1–6]. Přidání irinotecanu k FUFA režimu – režim (FOLFIRI) – nebo oxaliplatiny – režim (FOLFOX) – zvyšuje procento léčebných odpovědí (RR: 50 %) a zlepšuje přežití nemocných (OS > 17 měsíců). Je-li nemocný léčen sekvenčně kombinovanou chemoterapií s 5-fluorouracilem, irinotecanem a oxaliplatinou, jsou léčebné výsledky nejlepší. Medián přežití přesahuje 20 měsíců. Tato léková kombinace představuje v současnosti zlatý standard terapie metastatického onemocnění (**graf 1**) [7–10]. Závažnou překážkou déletrvajícího úspěchu léčby je však neselektivita cytotoxických látek a postupný rozvoj rezistence nádorových buněk. Většina dnes běžně používaných protinádorových chemoterapeutik totiž účinkuje s nízkou selektivitou vůči rychlejší proliferaci buněk, např. v kostní dřeni nebo trávicím ústrojí. Nežádoucí toxické působení na normální tkáně je příčinou



Graf 1 *Vývoj paliativní chemoterapie u metastatického kolorektálního karcinomu*

BSC – podpůrná léčba (best supportive care), 5-FU – 5-fluorouracil, FUFA – 5-fluorouracil + leucovorin, FOLFOX – 5-fluorouracil + leucovorin + oxaliplatina, FOLFIRI – 5-fluorouracil + leucovorin + irinotecan

častého suboptimálního dávkování protinádorových látek a neúspěchu léčby. To bývá provázeno vývojem rezistence vůči léku a metastazováním nádoru.

Na nádor v současnosti pohlížíme jako na „onemocnění klíčových regulačních drah", především drah zahrnujících komplexní regulaci růstu, diferenciaci a buněčnou smrt. Po zklamání z omezené účinnosti a snášenlivosti dostupných protinádorových terapií tak zákonitě další cesta vpřed vedla k molekulárnímu zacílení na hlavní patogenetické mechanismy, jež jsou podkladem vzniku nádorového onemocnění. V léčbě kolorektálního karcinomu se jeví jako nejslibnější inhibice extracelulární části receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) pomocí monoklonální protilátky cetuximabu. Zvýšená exprese tohoto tyrozinkinázového receptoru označovaného též HER-1, erbB-1 byla prokázána u 25–80 % pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem [11–13]. EGFR se skládá z extracelulární domény vázající ligand, transmembránového segmentu a intracelulární domény, se kterou je spojena tyrozinkinázová aktivita zodpovědná za přenos signálu. Vazbou přirozeně se vyskytujícího ligandu (epidermální růstový faktor, EGF nebo transformační růstový faktor-α, TGF-α) na receptor dochází k tvorbě homo- a heterodimerických komplexů aktivujících tyrozinkinázu s následnou autofosforylací tyrozinu [14, 15]. EGFR signální mechanismy se účastní řízení přežívání buněk, vývojového cyklu buňky, angiogeneze, pohybu buněk a buněčné invaze/metastazování. Cílená blokáda EGFR cetuximabem, vysoce specifickou monoklonální protilátkou, představuje další léčebnou alternativu vedoucí ke zlepšení léčebných výsledků pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem.

Tab. 1 STUDIE BOND: PACIENTI S TOXICKÝMI REAKCEMI STUPNĚ 3, ČI 4

nežádoucí účinek	cetuximab + irinotecan (%)	cetuximab (%)
průjem	21,2	1,7
astenie	13,7	10,4
akneiformní vyrážka	9,4	5,2
neutropenie	9,5	0
nauzea/vomitus	7,1	4,3
anémie	4,8	2,7
abdominální bolesti	3,3	5,2
trombocytopenie	0,5	0,9
hypersenzitivní reakce	0	3,5
úmrtí ve spojitosti s cetuximabem	0	0

Farmakologické vlastnosti

Cetuximab je protinádorová látka, monoklonální chimérická IgG1 protilátka, inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro růstový faktor (epithelial growth factor-receptor, EGFR). Je produkován za využití rekombinantní buněčné linie savčích buněk. Cetuximab je bezbarvý roztok, 1 ml infuzního roztoku obsahuje 2 mg cetuximabu. Jedna injekční lahvička obsahuje 50 ml infuzního roztoku.

Mechanismus účinku

Afinita vazby cetuximabu na extracelulární část EGFR je přibližně 5–10krát vyšší než u endogenních ligandů, EGF nebo TGF-α, což má za následek inhibici funkce receptoru [14, 15]. To dále indukuje internalizaci EGFR, která může vést k down-regulaci EGFR [16]. Terčem působení cetuximabu jsou také cytotoxické imunitní efektorové buňky působící proti EGFR pozitivním nádorovým buňkám (protilátková buňkami zprostředkovaná cytotoxicita, ADCC). Cetuximab ve zkouškách *in vitro* a *in vivo* u lidských nádorových buněk exprimujících EGFR zvýšenou expresí proteinu p27 inhiboval buněčnou proliferaci a indukoval apoptózu ovlivněním poměru proteinů bax/bcl-2 [17]. K dalším účinkům patří inhibice produkce faktorů angiogeneze nádorovými buňkami a snížení nádorové neovaskularizace a metastatického potenciálu [18–21]. Bližší informace o mechanismu účinku cetuximabu lze nalézt v článku Cílená léčba v onkologii v tomto čísle Remedií.

Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti přípravku byly hodnoceny v klinických studiích při podávání cetuximabu v monoterapii nebo v kombinaci se současně podávanou chemoterapií nebo radioterapií u pacientů s odpovídající funkcí ledvin a jater (sérový kreatinin ≤ 1,5násobku, transaminázy ≤ 5násobku a bilirubin ≤ 1,5násobku horního limitu normálních hodnot). Cetuximab nebyl hodnocen u pacientů, u kterých byl zjištěn jeden nebo více laboratorních parametrů: hemoglobin < 9 g/l, leukocyty < 3 000/mm^3, celkový počet neutrofilů < 1 500/mm^3, trombocyty < 100 000/mm^3. Cetuximab byl podáván jednou týdně. Úvodní nasycovací dávka byla 400 mg/m^2 tělesného povrchu, následující týdenní dávky byly 250 mg/m^2. Průměrná plazmatická koncentrace se pohybovala v rozmezí 153–202 μg/ml. Průměrná clearance byla 0,022 l/h na m^2 tělesného povrchu. Cetuximab má dlouhý biologický poločas s hodnotami od 79 do 129 hodin při cílové dáv-

ce. Sérové koncentrace cetuximabu dosáhly stabilních hodnot po třech týdnech podávání v monoterapii. Průměrné koncentrace byly 155,8 µg/ml v týdnu 3 a 151,6 µg/ml v týdnu 8 [22, 23].

Klinické údaje

Terapeutické indikace

Na základě uskutečněných klinických studií byl Výborem pro schvalování léčivých přípravků (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) při Evropské komisi pro hodnocení léčivých přípravků (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) cetuximab doporučen v kombinaci s irinotecanem pro registraci k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor pro epidermální růstový faktor po selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotecan. Cetuximab v kombinaci s irinotecanem byl poprvé uveden na trh ve Švýcarsku v prosinci 2003, pro léčbu pacientů s metastatickým onemocněním je zaregistrován od února 2004 také ve Spojených státech a od 1. července 2005 i v České republice.

Dávkování a způsob podání

Cetuximab se podává pod dohledem lékaře v úvodní dávce 400 mg/m² tělesného povrchu intravenózně in-line filtrací pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. Doporučená doba infuze je 120 minut. Maximální rychlost infuze nesmí překročit 5 ml/min. Před zahájením první infuze musí být pacienti premedikováni antihistaminikem pro nebezpečí reakce z přecitlivělosti, tato premedikace je doporučena i při všech následných týdenních aplikacích, kdy je dávka cetuximabu snížena na 250 mg/m² a doba aplikace zkrácena na 60 minut. V průběhu podávání infuze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení je nutné pečlivé monitorování vitálních funkcí. Irinotecan se nesmí podávat dříve než 1 hodinu po ukončení aplikace cetuximabu. Doporučená dávka je 350 mg/m² tělesného povrchu jedenkrát za tři týdny. Léčba probíhá do progrese onemocnění. Důvodem pro ukončení léčby je i závažná (stupeň 3 nebo 4 podle stupnice National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria, NCI-CTC) reakce z přecitlivělosti. Pokud se u pacienta vyskytne kožní reakce stupně 3 (kožní vyrážka postihující více než 50 % tělesného povrchu), musí být léčba cetuximabem přerušena a může být znovu zahájena bez jakékoli změny dávky v případě, jestliže dojde ke změně reakce na stupeň 2. Při opětovném výskytu závažných kožních reakcí je nutné léčbu znovu přerušit a po zlepšení na stupeň 2 pokračujeme v nižším dávkování cetuximabu (200 mg/m² po druhém výskytu a 150 mg/m² po třetím výskytu závažné kožní reakce) [24–29].

Tab. 2 SROVNÁNÍ ÚČINNOSTI KOMBINOVANÉHO REŽIMU … V MONOTERAPII

název klinické studie	počet pacientů	ORR N (%)	DCR N (%)	TTP měsíce	OS měsíce
kombinace					
BOND	218	50 (22,9)	121 (55,5)	4,1	8,6
IM CL CP02-9923	138	21 (15,2)	84 (60,9)	2,9	8,4
*monoterapie**					
BOND	111	12 (10,8)	36 (32,4)	1,5	6,9

* není schválená indikace

DCR – disease control rate (pacienti s kompletní odpovědí, částečnou odpovědí nebo stabilním onemocněním), ORR – objective response rate (pacienti s kompletní odpovědí nebo částečnou odpovědí), OS – celková doba přežívání (střední hodnota), TTP – doba od zahájení léčby do začátku progrese onemocnění

Nežádoucí účinky

Během léčby cetuximabem jsou nejčastěji pozorovány kožní reakce, které se mohou objevit u více než 80 % pacientů, hlavně ve formě akneiformní vyrážky predilekčně postihující obličej, krk a trup (**obr. 1**). Méně často jsou zaznamenány poruchy nehtů (např. paronychium). Většina kožních reakcí se objeví během prvního týdne léčby, po dodržení doporučené redukce dávky nebo dočasném přerušení léčby rychle odeznívají bez následků [30]. Při kombinaci s irinotecanem byly pozorovány stomatitida a průjem, neutropenie a astenie. Nauzea a vomitus se může vyskytnout u více než 10 % pacientů. U přibližně 5 % pacientů se objevuje konjunktivitida. Horečka byla zaznamenána u více než 10 % léčených. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky cetuximabu patří reakce z přecitlivělosti, incidence nepřesahuje 5 %. Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují takové příznaky, jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. Pokud se tyto příznaky objeví, doporučuje se rychlost infuze snížit. Těžké formy reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) se vyznačují rychlým nástupem obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus, stridor, chrapot), kopřivka a/nebo hypotenze. K těmto reakcím dochází obvykle v průběhu úvodní infuze s cetuximabem nebo 1 hodinu po jejím zahájení. Vyžadují okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba [24–29].

Klinické studie

Cetuximab byl v kombinaci s irinotecanem hodnocen ve 2 klinických studiích. Celkem 356 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR, u kterých došlo k předchozímu selhání cytotoxické terapie zahrnující irinotecan a jejichž minimální hodnota výkonnostního stavu podle Karnofského byla 60, dostalo kombinovanou léčbu.

EMR 62 202-007 studie (BOND studie, Bowel Oncology with Cetuximab Antibody study) byla rozsáhlou multicentrickou randomizovanou klinickou studií, která probíhala v 57 centrech v 11 evropských zemích. Studie srovnávala kombinované podání cetuximabu s irinotecanem (218 pacientů) a cetuximabu používaného v monoterapii (111 pacientů). Medián věku pacientů byl 58–59 let. Irinotecan byl podáván v dávce 125 mg/m² týdně po dobu 4 týdnů s následnou dobou bez léčby trvající 2 týdny nebo v dávce 180 mg/m² každé 2 týdny nebo 350 mg/m² každé 3 týdny. Cetuximab byl podáván v iniciální dávce 400 mg/m² , následně 250 mg/m² týdně. V této studii byl zaznamenán klinický benefit léčby cetuximabem v kombinaci s irinotecanem u více než poloviny pacientů. Parciální remise onemocnění (PR) znamenající zmenšení velikosti nádorových ložisek o více než polovinu byla zaznamenána u 23 % nemocných. Stabilizace onemocnění (SD) odpovídající buď ústupu nádorových měřitelných změn o méně než 50 %, nebo jejich progresi o méně než 25 % byla pozorována u 33 % léčených. Nutno poznamenat, že více než 45 % nemocných bylo předléčeno ≥ 3 liniemi předchozí cytotoxické léčby.

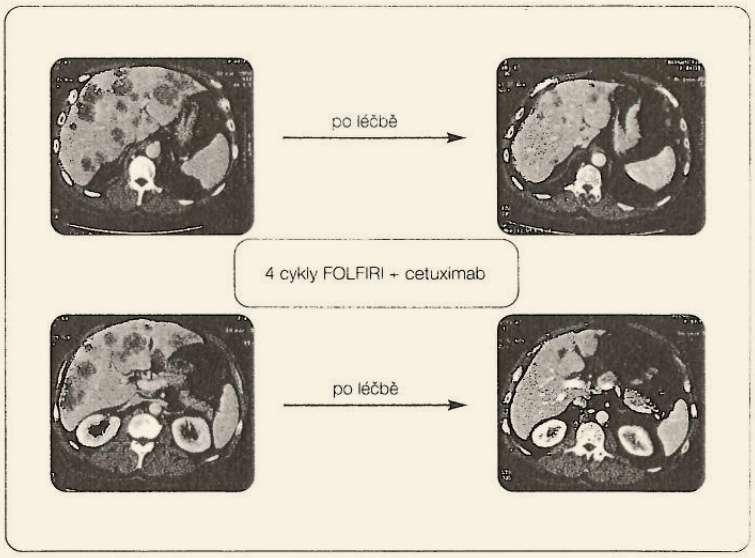


***Obr. 1** Akneiformní vyrážka u 46letého muže léčeného v MOÚ cetuximabem*

Všichni zařazení pacienti měli před randomizací dokumentovanou progresi onemocnění při léčbě nebo do 3 měsíců po chemoterapii s irinotecanem. Doba do začátku progrese onemocnění při kombinované léčbě (TTP) byla 4,1 měsíce. Při podávání samotného cetuximabu byly výsledky následující: PR – 10,8 %, klinický benefit (PR, SD) – 32,4 % a TTP – 1,5 měsíce [27]. 45 pacientů iniciálně randomizovaných do ramene s cetuximabem bylo při dokumentované progresi onemocnění léčeno irinotecanem a cetuximabem. V této skupině byla u jednoho pacienta zaznamenána parciální remise onemocnění (1,9 %), u 21 pacientů byla konstatována stabilizace onemocnění (38,9 %). Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 pozorované ve studii jsou uvedeny v **tab. 1**. V této studii nebyl prokázán vztah mezi expresí EGFR a léčebnou odpovědí, vyšší procento léčebných odpovědí a delší přežití bylo dokumentováno u pacientů s kožní toxicitou. Medián přežití u pacientů s kožní toxicitou byl v kombinovaném režimu 9,1 měsíců, v monoterapii cetuximabem 8,1 měsíců, medián přežití u pacientů bez kožní toxicity byl v kombinovaném režimu s irinotecanem 3 měsíce resp. 2,5 měsíce v monoterapii.

Další provedenou studií je otevřená klinická studie IMCL CP02-9923 hodnotící účinnost kombinované léčby u 138 pacientů. Téměř 90 % pacientů dostávalo irinotecan v týdenním režimu v dávce 125 mg/m^2.

V těchto studiích byla účinnost kombinované léčby cetuximabem a irinotecanem vyšší než u cetuximabu v monoterapii, zvláště co se týká četnosti objektivních odpovědí (ORR), četnosti kontroly onemocnění (DCR) a doby do začátku progrese onemocnění. Údaje o účinnosti získané v těchto dvou studiích jsou shrnuty v **tab. 2**. Cetuximab byl společně s irinotecanem, leucovorinem a fluorouracilem podáván také ve třech otevřených početně nevelkých studiích pacientům s pozitivitou EGFR s dosud neléčeným metastazujícím karcinomem kolorekta. K parciální remisi onemocnění došlo u 43 %, 53 % a 44% nemocných (**obr. 2**) [24–26]. Na základě těchto povzbudivých výsledků byly logicky iniciovány další klinické studie kombinací cetuximabu s irinotecanem nebo jinými látkami (např. oxaliplatinou) u pacientů s dosud neléčeným metastazujícím karcinomem kolorekta, jejichž výsledky jsou s napětím očekávány.



***Obr. 2** Výrazná regrese metastatického postižení jater po dvouměsíční léčbě čtyřmi cykly kombinované chemoterapie (irinotecan, fluorouracil, leucovorin) s cetuximabem*

Závěr

Objev biologické terapie založené na monoklonálních protilátkách představuje zásadní změnu ve vývoji protinádorové léčby. Podkladem pro použití cetuximabu v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu je vysoký podíl nádorů s „overexpresí" EGFR, prokázaná synergistická protinádorová účinnost s cytostatiky v modelech *in vitro* a *in vivo* a přijatelná tolerance. Výsledky studie BOND podporují využití cetuximabu s irinotecanem k léčbě pacientů s metastatickým karcinomem exprimujícím EGFR po selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotecan. Dává nemocným novou naději a lékařům poskytuje účinnou a dobře tolerovatelnou alternativu pro léčbu metastatického chemorezistentního kolorektálního karcinomu, u něhož dříve již neexistovala žádná systémová léčba. Probíhající studie by měly pomoci objasnit další optimalizaci užití cetuximabu jako součást multimodální léčby kolorektálního karcinomu.

Literatura

[1] Poon MA, O'Connell JF, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989; 7: 1407–1418.

[2] Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ 2000; 321: 531–535.

[3] Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouroracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 1303–1311.

[4] Labianca RF, Beretta GD, Pessi MA. Colorectal cancer: disease management considerations. Drugs 2001; 61 (12): 1751–1764.

[5] Labianca R, Pessi MA, Zamparelli G. Treatment of colorectal cancer: current guidelines and future prospects for drug therapy. Drugs 1997; 53: 593–607.

[6] Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. Lancet 1999; 353: 391–399.

[7] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multi-centre randomised trial. Lancet 2000; 355: 1041–1047.

[8] Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 343: 905–914.

[9] de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 2938–2947.

[10] Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 136–147.

[11] Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. Drugs 2000; 60 (Suppl. 1): 15–23; discussion 41–42.

[12] Ciardiello F, Tortora G. Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. Expert Opin Investig Drugs 2002;11: 755–768.

[13] Ciardiello F. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents. Drugs 2000; 60 (Suppl. 1): 25–32; discussion 41–42.

[14] Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. Eur J Cancer 2001; 37 (Suppl. 4): S16–22.

[15] Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). Curr Opin Oncol 2001; 13 (6): 506–513.

[16] Kang X, Patel D, Shi J, et al. Anti-EGFR monoclonal antibody cetuximab binds the EGFR variant III receptor and internalizes phosphorylated receptor on the cell surface [abstract no. 498]. Eur J Cancer 2002; 38 (Suppl. 7): S149.

[17] Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. Cancer Res 1999; 59: 1935–1940.

[18] Ciardiello F, Damiano V, Bianco R, et al. Antitumour of combined blockade of epidermal growth factor receptor and protein kinase A. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1770–1776.

[19] Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic antitumoractivity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with edothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. Clin Cancer Res 2000; 6: 3739–3747.

[20] Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. Clin Cancer Res 1999; 5: 257–264.

[21] Matsumoto T, Perrotte P, Bar-Eli M, et al. Blockade of EGF-R (C225) signalling with anti-EGF-R monoclonal antibody (Mab) C225 inhibits matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression and invasion of human transitional cell carcinoma (TCC) *in vitro* and *in vivo* [abstract no. 565]. 89th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 1998 Mar 28–Apr 1; New Orleans.

[22] Delbaldo C, Pierga JY, Dieras V, et al. Evaluation of pharmacokinetic (PK) interactions between cetuximab and irinotecan in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced solid tumours. Results of a phase I study [abstract no. 552]. Eur J Cancer Suppl 2003; 1: (S167) 25–32.

[23] Folprecht G, Lutz MP, Schoeffski P, et al. Pharmacokinetic (PK) evaluation of cetuximab in combination with weekly irinotecan (CPT-11) and 24h infusional 5-FU/folinic acid (FA) as first line treatment in patients (pts) with epidermal factor receptor (EGFR)-positive metastatic colorectal cancer [abstract no. 890]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 222.

[24] Raoul JL, Van Laethem JL, Mitry E, et al. Phase II study of cetuximab combined with FOLFIRI (biweekly irinotecan plus infusional 5-FU and folinic acid (FA)) in patients (pts) with metastatic, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-expressing colorectal cancer (CRC) [abstract no. 289]. Eur J Cancer Suppl 2003; 1: S89.

[25] Rosenberg AH, Loehrer PJ, Needle MN, et al. Erbitux (IMC-C225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil and leucovorin in colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor [abstract no. 536]. 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 2002, May 18–21; Orlando.

[26] Schöffski P, Lutz C-H, Folprecht G, et al. Cetuximab (C225, Erbitux) in combination with irinotecan, infusional 5 fluoro-uracil and folinic acid is safe and active in patients with metastatic colorectal cancer expressing epidermal growth factor receptor. Results of a phase I study [abstract no. 495]. Cancer 2002; 38 (Suppl. 7): S148–9.

[27] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [abstract no. 1012]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003, May 22: 252 plus oral presentation.

[28] Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Single agent IMC-C225 (Erbitux) has activity in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR) [abstract no. 504]. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; May 21 (1): 127.

[29] Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR) [abstract]. Proc ASCO 2001; Abstract 7.

[30] Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. Br J Dermatol 2001; 144: 1169–1176.

104. Kocakova, I., Kocák, I., Špelda, S. Cetuximab and irinotecan - salvage therapy in chemoresistant metastatic colorectal cancer. 17th International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT), Paris, 2006, Proceeding book, poster p. 228

Abstract Book

17th

ICACT

January 30th – February 2nd, 2006
Palais des Congrès / Paris - France



Seventeenth International Congress on Anti-Cancer Treatment

Presidents : D. Khayat (Paris, France) & G.N. Hortobagyi (Houston, USA)

Organizing Committee
Travel Congress Organization (TCO)
14 Bd Poissonnière – 75009 Paris - France
Tel: +33-142948732 / Fax: +33-142948733
info@icact.com

concentration after oral administration and alleviates gastrointestinal toxicity due to 5-FU. S-1 improves the tumor-selective toxicity of 5-FU by the action of two modulators, CDHP and Oxo. Although the anti-tumor effect of S-1 for advanced gastric cancer is confirmed, its efficacy for gallbladder cancer is unknown. The authors present a patient with advanced gallbladder cancer with peritoneal dissemination for whom S-1 achieved PR to allow complete resection of the tumor.

The patient was a 53-year-old woman who presented with a huge ovarian tumor. On work-up, the abdominal CT and MRI revealed advanced gallbladder cancer with direct invasion of the liver. Transabdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were performed. Upon exploration of the upper abdomen, peritoneal dissemination was found on the omentum for which partial omentectomy was also performed. The pathology of the ovarian tumor was adenocarcinoma, which was judged to be ovarian matastasis of gallbladder carcinoma. Her postoperative course was good, and oral S-1 was started. No adverse effects were observed, and a follow-up by several images every 6-week clearly presented reduction in the area of liver invasion. Complete resection of the lesion was possible 8 months after the first operation. A radical cholecystectomy with partial resection of the liver and lymphadenectomy were performed. Exploration found the size of the metastatic nodules on the omentum to have decreased remarkably. On the pathological diagnosis, no evidence of liver invasion was found. Two months after the operation, Positron emission tomography (PET) revealed no metastasis nor recurrence.

In this report, we presented a patient with advanced gallbladder cancer for whom the anti-cancer drug, S-1 was effective. The use of S-1 for gallbladder cancer warrants clinical study.

■ POSTER SESSION

Cytoreductive approach for locally advanced rectal cancer using concomitant neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine may increase the rate of sphincter sparing surgical procedures

Kocakova Ilona, Spelda S, Kocak I, Penka, Sefr R, Slampa P

Masaryk Memorial Cancer Institute - Brno - Czech Republic

The postoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) has become standard recommendation for the locally advanced tumors (pT3-4, and/or N+). Major studies have shown neoadjuvant radiotherapy with concomitant infusion of 5-FU is effective in tumor downstaging. That's why we designed the protocol of concomitant neoadjuvant chemoradiotherapy with capecitabine.

The eligibility criteria were: verified rectal adenocarcinoma, locally advanced tumor (cT3-4, and/or N+), age 18-75 years, ECOG PS 0-2, normal hematological, biochemical parameters, no other malignity. The local staging was evaluated by transrectal sonography and CT scan. Capecitabine in a dose 825 mg/m^2 twice daily was given concomitantly with pelvic radiotherapy 1,8 Gy daily up to 45 Gy followed by a 3-fraction boost up to the overall dose of 50,4 Gy. Radiation was interrupted for weekends lasting 5-6 weeks with no breaks for capecitabine on weekends.

From October 2001 to December 2004 76 patients (pts) have been included, median age 59 years (range 33-76), 55 males, 21 females. Out of 76 pts surgery was performed in 74 (97%) pts. Two pts were not resected because the chemoradiotherapy led to complete remission verified by CT, transrectal sonography and fine needle biopsy so those have been regularly observed for 41 and 17 months. There were 71 (96%) radical procedures and 3 (4%) pts underwent unradical surgery (1 local excision and positive margins in 2 pts). Time to progression and overall survival haven't been reached yet. The colostomy preserving surgery has been performed in 43 (60%) pts while the colostomy has been performed in 29 (40%) pts. With regard to tumor localization the surgery procedures were as follows: lower rectum tumors found in 40 pts were resected without colostomy in 14 (35%) pts while rectal amputation was performed in 26 (65%) pts. Out of 29 pts with middle rectum localization 26 (90%) pts underwent rectum-sparing surgery and the colostomy was done in 3 (10%) pts. The colostomy was not done in any of 3 pts with tumors in upper rectum. Substantial response due to chemoradiotherapy was found in 23 (31%) pts with 13 (18%) pts with histologically verified complete remission and 10 (14%) pts in whom microscopic residuum was present. Adjuvant capecitabine was administered to 27 (36%) pts with pT3/T4 or N+. The toxicity was acceptable. Grades 3 or 4 by WHO scale are reported. Leucopenia occurred in 2 (3%) pts, neutropenia in 3 (4%) pts, trombocytopenia in 1 (1%) pt and anemia in 1 (1%) patient. No hand-food sy grade 3 or worse occurred in treated patients. Diarrhea occurred in 3 (4%) pts and radiation dermatitis in 9 (12%) pts. One (1%) patient died within 30 days due to postsurgical complications.

The concomitant neoadjuvant chemoradiotherapy is well-tolerated and seems to increase the rate of rectum preserving procedures for tumors of lower or middle rectum.

■ POSTER SESSION

Cetuximab and Irinotecan - salvage therapy in chemoresistant metastatic colorectal cancer

Kocakova Ilona, Kocak I, Spelda S.

Masaryk Memorial Cancer Institute - Brno - Czech Republic

Previous studies have shown that increased expression of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) conveys an unfavorable prognosis in colorectal cancer. Cetuximab

(IMC-C225) is a humanized monoclonal antibody that binds selectively to EGFR, thereby inhibiting the binding of the Epidermal Growth Factor to this receptor. BOND study demonstrated a 22.5 % response rate to Cetuximab plus Irinotecan (CPT-11) in patients with CPT-11 refractory, EGFR-positive colorectal cancer. We present case report demonstrating the relative safety and efficacy of Cetuximab in combination with CPT- 11 in colorectal cancer with EGFR expression. 49 years old male with chemoresistant measurable liver metastatic colorectal cancer and immunohistochemical evidence of EGFR expression was pretreated as follows: Resection of primary sigmoid cancer in December 2003, 2 cycles of raltitrexed/oxaliplatin until March 2004, radiofrequency ablation of 2 liver lesions in March 2004. Since July 2004 until October 2004 FOLFIRI regimen was administered due to liver relaps. Since December 2004 3 cycles of capecitabine/oxapliplatin was applied because of liver progression. In July 2005 the progression of liver metastases was noted. The patient underwent laparoscopy with the biopsy of liver lesion. Overexpression of EGFR was proved immunohistochemically. Since August 2005 combined therapy with Cetuximab and 3 weekly CPT-11has been initiated. Cetuximab was given weekly. The initial dose of Cetuximab was 400 mg/m^2 infused over 120 minutes. Subsequent doses were 250 mg/m^2 and were infused over 60 min. The dose of CPT-11 was 350 mg/m^2, was given 1 hour after the Cetuximab infusion. Until October 2005 3 cycles has been administered. In October 2005 the substantial response of liver lesions was found on CT scan and FDG PET examinations. The size of liver lesion regressed by 60% on CT scan, FDG PET examination showed only residual activity compared with the examination before the start of therapy. The effect was confirmed by decrease of tumor markers as well. CEA declined from 1 001 ug/l to 39.1 ug/l, Ca19-9 declined from 793.8 kU/l to 10.2 kU/l. The therapy led to symptom relieve due to shrinkage of tumor mass. The toxicity was managable. The skin toxicity G3 occurred in 4th week of therapy. One dose of cetuximab was omitted and on the other week the cetuximab was applied in a reduced dose which has been continued with so far. No other toxicity has been noticed till today. The above mentioned therapy has been ongoing.

This case report proves the effectivity of cetuximab and CPT-11 in colorectal cancer with positive expression of EGFR which may be a new hope for heavily pretreated patients.

■ POSTER SESSION

Kohek Peter, Kohek. P, Rigler M.Y., Spenger M., Lenhart U., Puchinger M

Div. of Hyperthermia - Graz - Autria

Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC) remains a major clinical problem. The only efficient treatment options are percutaneous ethanol injection, radiofrequency ablation and transarterial chemoembolisation, but these therapies are only practicable to patients with limited tumour spread and sufficient liver function. For patients with advanced tumour and poor liver function a systhemic therapy is required. Somatostatin with antimitotic activity in conjunction with regional deep hyperthermia is a conversial treatment option. Patients and method. From March 2004 up to October 2005, 10 patients (2 fem, 8 male, age 51- 83 years) with inoperable HCC (UICC T 2: 1pat, T 3: 9pat.) underwent combined treatment option consisting of somatostatin continous intravenous application of 250myg/h and 500 myg/h 60 min before and during regional deep hyperthermia treatment. Hyperthermia was applied using the BSD 2000 sigma 60 applicator (Medical Corporation, Salt Lake City, Utha) at a frequency ranging between 60-120 Mhz and 200 Watt over one hour treatment time at a temperature between 41,5-42,o degree Celsius.

RESULTS

Partiell remission (PR) could be achieved in one patient (T3). Stable disease (SD) in seven patients (T2 :1, T3 :6) and tumour progression (PD) was seen in 2 patients (T3).In patients with two treatment cycles we have seen 2 patients (T3) with progressive disease and 1 patient (T3) with partiell remission. The overall response rate in this patients was 70%.. We lost 2 patients within follow up 8 patient are still alive up to now.

■ POSTER SESSION

Tissue Thymidylate Synthase (TS) Expression as a Prognostic Factor of Colorectal Cancer

Kosuge Makoto, Masaichi Ogawa, Takahiro Ohmachi, Masato Yokoyama, Ken Eto, Michiaki Watanabe, Sadao Anazawa and Katsuhiko Yanaga

Jikei University School of Medicine - Tokyo - Japan

BACKGROUND

5-fluorouracil (5-FU) is known as a key drug for chemotherapy against gastric, lung and colorectal cancer. Thymidylate synthase (TS) is a target enzyme for 5-FU, and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) is a rate-limiting enzyme for degradation of 5-FU. Recently, many studies reported elevated tissue TS and DPD expression levels can influence the sensitivity of 5-FU-based chemotherapy through increased inactivation of the agent in tumor cells. In this study, we investigated the prognostic values of TS and DPD expression levels in colorectal cancer.

PATIENTS AND METHODS

We studied 21 patients who underwent resections for colorectal cancer at our institution, from February to July 2003. TS and DPD expression in the cancerous tissue were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

106. Kocáková, I., Kocák, I., Němeček, R. Cetuximab a irinotecan v léčbě chemorezistentního metastazujícího kolorektálního karcinomu. Onkologie, 2009, roč. 3, č. 5, s. 303-307

Onkologie

5
2009

www.solen.cz
ISSN 1802-4475
ROČNÍK 3.

HLAVNÍ TÉMA – KARCINOM PLIC

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- CETUXIMAB A IRINOTECAN V LÉČBĚ CHEMOREZISTENTNÍHO METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU
- BISFOSFONÁTY U NEMOCNÝCH S KARCINOMEM PLIC A KOSTNÍMI METASTÁZAMI

SDĚLENÍ Z PRAXE

- DOSAVADNÍ ZKUŠENOSTI S LÉČBOU LENALIDOMIDEM U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM V ČR – PILOTNÍ DATA U VYSOCE PŘEDLÉČENÝCH NEMOCNÝCH

PRO SESTRY

- PREVENCE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

LÉKAŘ A POČÍTAČ

- INFORMAČNÍ TECHNOLOGIE – ÚSKALÍ A PASTI? (1. DÍL)

www.onkologiecs.cz

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Cetuximab a irinotecan v léčbě chemorezistentního metastazujícího kolorektálního karcinomu

Ilona Kocáková, Ivo Kocák, Radim Němeček
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav

Odhaduje se, že u 50 % pacientů s kolorektálním karcinomem se objeví metastázy a pacienti zemřou na nádorové onemocnění. U kolorektálního karcinomu je často zvýšeně exprimován receptor pro epidermální růstový faktor, to je asociováno s vyšším klinickým stadiem, horším histologickým gradingem a horším přežitím. Cetuximab je chimerická monoklonální protilátka, která se váže na receptor pro epidermální růstový faktor a inhibuje buněčnou proliferaci, metastazování a angiogenezi. Cetuximab zvyšuje léčebnou odpověď v kombinaci s chemoterapií u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Zlepšená terapeutická účinnost zvyšuje počet jaterních resekcí po zmenšení iniciálně neresekabilních lézí. U předléčených pacientů může cetuximab obnovit citlivost na irinotecan, proto je registrován v kombinaci s irinotecanem pro léčbu pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR po selhání cytotoxické terapie zahrnující irinotecan.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, cetuximab, irinotecan.

Cetuximab and irinotecan in therapy of chemoresistent metastatic colorectal cancer

It is estimated that 50 % of colorectal cancer patients develop metastases and eventually die of the disease. Epidermal growth factor receptor is often overexpressed in colorectal cancer and is associated with increased tumor stage, worse histologic grade and lower survival rates. Cetuximab is a chimeric monoclonal antibody that binds to the epidermal growth factor receptor and thereby inhibits cell proliferation, metastasis and angiogenesis. Cetuximab improves tumor response when used in conjunction with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Improved treatment efficacy may help to increase the rate of hepatic resection after downsizing of initially unresectable lesions. In pretreated patients, cetuximab may restore the sensitivity to irinotecan and, therefore, has been registered in combination with irinotecan for the treatment of patients with EGFR-expressing metastatic colorectal cancer after failure of irinotecan-including cytotoxic therapy.

Key words: colorectal cancer, cetuximab, irinotecan.

Onkologie 2009; 3(5): 303–307

Úvod

Léčba kolorektálního karcinomu (CRC) se v posledních desetiletích radikálně změnila. 5- fluorouracil (5- FU) používaný v léčbě metastazujícího karcinomu již 5 dekád zaznamenal malé zlepšení přežití. Podávání dalších účinných systémových léčiv (oxaliplatin, irinotecan) v kombinaci s 5- FU a zavedení monoklonálních protilátek (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) do klinické praxe má za následek, že přežití je nyní oproti výchozímu čtyřnásobné!

Maximální přizpůsobení léčby zohledňující genetický profil pacienta a specifické charakteristiky jednotlivých nádorů (např. specifické receptory, poruchy signálních drah), tzv. „léčba na míru", umožňuje dosahovat nejlepších terapeutických výsledků, ale také maximálně snížit počet či závažnost nežádoucích účinků a v neposlední řadě redukovat zbytečné finanční výdaje. Příkladem může být kombinace chemoterapie a cetuximabu- inhibitoru receptoru pro epidermální růstový faktor. Vznikají nová schémata, která nám umožnují efektivnější vedení terapie.

Cetuximab (Erbitux) – monoklonální protilátka jako metoda cílené onkologické léčby – mechanizmus účinku

Cílená léčba s použitím cetuximabu, chimerické, monoklonální protilátky třídy IgG1, je zaměřená proti extracelulární části receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Zvýšená exprese tohoto tyrozinkinázového receptoru označovaného též HER-1 (erbB-1) byla prokázána u většiny pacientů s metastatickým CRC (1–2). EGFR se skládá z extracelulární domény vázající ligand, transmembránového segmentu a intracelulární domény, se kterou je spojena tyrozinkinázová aktivita zodpovědná za přenos signálu. Vazbou ligandu (epidermální růstový faktor- EGF, transformující růstový faktor, amphiregulin, epiregulin, betacellulin a heparin-vázající EGF) na receptor dochází k tvorbě heterodimerických receptorových komplexů s následnou autofosforylací tyrozinkinázové domény (3–4) a cestou především dostředivé RAS-RAF-MEK-MAPKinázové dráhy a dráhy PI3K-AKT-mTOR-S6K pak k ovlivnění transkripce v jádře (obrázek 1).

Klíčovou součástí této signalizační kaskády je GTP-vázající onkoprotein KRAS (resp. RAS), lokalizovaný na vnitřní straně buněčné membrány, který se vyskytuje ve dvou vzájemně v sebe přecházejících konfiguracích – aktivní GTP-RAS a inaktivní GDP-RAS. Navázáním ligandu na EGFR dojde k přeměně inaktivní GDP-formy na aktivní GTP-RAS a následnému přenosu signálu směrem k jádru buňky, což rezultuje v aktivaci transkripce genů regulujících negativně apoptózu a pozitivně proliferaci, angiogenezi a buněčnou migraci (metastazování).

Cetuximab je produkován pomocí rekombinantní DNA technologie s využitím buněčné linie savčích buněk. Jeho afinita k EGFR je přibližně 10krát vyšší ve srovnání s přirozenými ligandy. Vyblokování endogenních ligandů cetuximabem má za následek inhibici funkce receptoru, což na úrovni nádorových buněk inhibuje proliferaci, tkáňovou invazi a metastazování, inhibuje přežívání a indukuje apoptózu.

Na úrovni nádorového prostředí inhibuje angiogenezi. Mimo jiné je cetuximab schopný aktivovat imunitní systém proti nádoru. Týká se to aktivace komplementu, na komplementu závislé cytotoxicity a na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity (5–6).

V preklinických studiích cetuximab prokázal synergický protinádorový účinek při kombinaci s cytostatiky (především s irinotecanem) in vitro a in vivo a dokonce i možnost překonání rezistence k chemoterapii, na kterou již nebyla při předchozí léčbě zaznamenána žádná léčebná odpověď. Tento mechanizmus je vysvětlován např. obnovením apoptózy, poškozením DNA-reparační aktivity či zabráněním úniku cytostatika z buňky (6–10).

Účinnost cetuximabu u solidních nádorů

Cetuximab je používán k léčbě pacientů s metastazujícím CRC exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru a vykazujícím gen KRAS divokého typu (wild-type). Používá se v kombinaci s chemoterapií, v monoterapii u pacientů, u kterých selhala léčba na bázi oxaliplatiny a irinotecanu a kteří irinotecan nesnáší. V České republice je cetuximab u metastatického CRC hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotecanem. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná.

Dalším maligním onemocněním, kde prokázal cetuximab účinnost je spinocelulární karcinom hlavy a krku. U lokálně pokročilého onemocnění se používá v kombinaci s radiační terapií, v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny je indikován k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění.

Na letošní výroční konferenci Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO 2009) byly představeny další studie, které ukazují, že cetuximab může být lékem pro další onkologická onemocnění (například karcinom žaludku a karcinom žlučových cest), může se kombinovat s dalšími chemoterapeutickými a radioterapeutickými režimy.

Klinická účinnost cetuximabu u chemorezistentního metastatického kolorektálního karcinomu

Léčba II. a další linie, přehled vybraných klinických studií

Klinická studie II. fáze EMR 62202-007 „BOND" představovala zásadní studii v historii tohoto léku. U intenzivně předléčených pacientů s metastatickým CRC byla ve 2 ramenech srovnávána léčba samotným cetuximabem s kombinací cetuximab a irinotecan (8). Podmínkou zařazení pacientů do studie byla pozitivní nádorová exprese EGFR a selhání předchozí léčby irinotecanem. V kombinovaném rameni bylo dosaženo celkové odpovědi (response rate- RR, tj. kompletní remise- CR a parciální remise- PR) u 23 % pacientů a klinického benefitu (CR+ PR+ stabilizace onemocnění- SD) u 56 % pacientů při mediánu času do progrese (time to progression-TTP) 4,1 měsíců a mediánu přežití od zahájení léčby cetuximabem (overall survival- OS) 8,6 měsíců. V rameni s monoterapií cetuximabem byly výsledky signifikantně horší– RR 11 %, TTP 1,5 měsíců a medián OS 6,9 měsíců.

Na základě těchto výsledků byl cetuximab kategorizován a zařazen do léčby pacientů s metastatickým onemocněním exprimujícím EGFR po selhání předchozí léčby irinotecanem nejprve ve Spojených státech amerických a od července 2005 se začal používat také v České republice.

BOND 2 studie prezentuje studii II. fáze, která kombinovala protilátky anti-EGFR (cetuximab) a anti-VEGF (bevacizumab). Nevýhodou této studie byl relativně malý počet zařazených pacientů (83). V jednom rameni dostávali pacienti irinotecan, cetuximab a bevacizumab, ve druhém jen biologickou kombinovanou léčbu cetuximab a bevacizumab. Ve skupině léčené chemobioterapií bylo sice dosaženo zlepšení RR (37 % vs 20 %) a TTP (7,3 vs 4,9 měsíců), ovšem za cenu navýšení toxicity (především průjmy stupně 3/4 u 28 % vs 0 %).

Výsledky byly pro nízký počet hodnocených pacientů statisticky nesignifikantní, pro pomalý nábor pacientů byla studie nakonec předčasně zastavena (11).

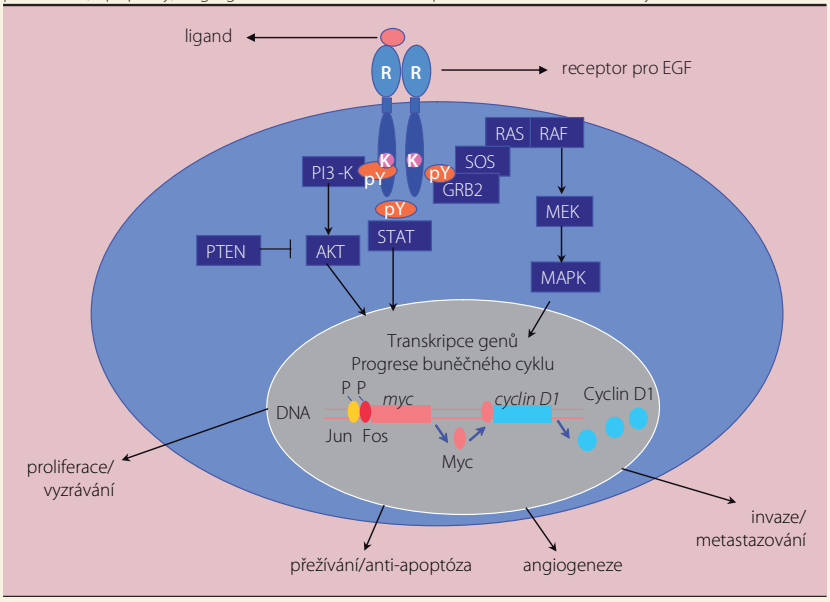
MABEL (Monoclonal Antibody erBitux in a European pre-Licence study) představuje evropskou studii, která opět potvrdila účinnost cetuximabu u metastatického chemorezistentního kolorektálního karcinomu. Ukázala, že přidání antihistaminik k běžným kortikosteroidům může snížit četnost alergických reakcí na 1 % při zachování účinnosti přípravku (12).

LABEL (Latin American erBitux prE-Licence study) vyhodnocovala účinnost kombinace cetuximab a irinotecan u intenzivně předléčených pacientů (24 % absolvovalo tři nebo více typů předchozí terapie), bylo dosaženo RR 27 % při mediánu TTP > 4 měsíce a mediánu OS 9,7 měsíců (13).

Studie 045 – se zaměřila na bezpečnost a účinnost Erbituxu v případech, že byl lék podáván ob týden. Výsledky ukazují, že je možné podávat bezpečně cetuximab každé dva týdny v dávce 500 mg/m^2 (14).

EVEREST (Evaluation of Various Erbitux REgimens by means of Skin and Tumour biopsies). Data získaná ze studie EVEREST ukazují, že pokud je dávkování upraveno podle kožní reakce, je možné dosáhnout u pacienta lepší terapeutické odezvy. U pacientů s metastatic-

Obrázek 1. EGFR zprostředkovaný přenos signálu v nádorových buňkách. Po navázání ligandu na EGFR dojde k dimerizaci receptoru, autofosforylaci tyrozinkinázové domény a aktivaci signálních drah RAS-RAF-MEK-MAPK a PI3K-AKT-mTOR-S6. To má za následek ovlivnění transkripce v jádře a tím i ovlivnění proliferace, apoptózy, angiogeneze a metastatického potenciálu nádorové buňky



kým CRC, u nichž nedocházelo k žádným nebo jen mírným reakcím kůže při léčbě standardní dávkou cetuximabu (250 mg/m^2) po dobu třech týdnů, lze navyšováním dávky přípravku o 50 mg/m^2 týdně až do dávky 500 mg/m^2 docílit navýšení RR (ze 16 % až na 30 %) (15).

EPIC (The Erbitux Plus Irinotecan in Colorectal Cancer) se zaměřila na kvalitu života nemocných. Tato studie II. fáze randomizovala 1 298 pacientů s metastatickým CRC předléčených oxaliplatinou. V první skupině dostávali pacienti cetuximab a irinotecan, ve druhé skupině jen irinotecan. Primárním cílem studie byla doba přežití bez progrese onemocnění (progression-free survival, PFS), sekundárním cílem pak kvalita života pacientů hodnocená pomocí dotazníků EORTC QLQ-C30. Ve skupině kombinující chemoterapii s biologickou léčbou bylo dosaženo zlepšení RR (16,4 vs 4,2 %) i zlepšení PFS (HR 0,69, p < 0,0001), celkové přežití bylo srovnatelné. I přes očekávané výraznější nežádoucí účinky léčby v kombinovaném rameni (exantém, únava a průjem) však bylo při kombinaci irinotecanu s cetuximabem potvrzeno signifikantní zlepšení kvality života, a to především v parametrech zlepšení celkového zdravotního stavu, zmírnění bolestí a zmírnění nauzey (16).

NCIC CO.17 představuje randomizovanou studii III. fáze, ve které bylo 572 pacientů rozděleno do ramen: cetuximab + BSC vs BSC. V rameni s cetuximabem bylo opět dosaženo signifikantního zlepšení kvality života pacientů a zlepšení OS (6,1 vs 4,6 měsíců, HR 0,77, p = 0,0046), PFS zůstal nezměněn (1,9 vs 1,8 měsíců) (17).

Tyto studie léčby metastázujícího kolorektálního karcinomu nám přinesly značný objem dat a dávají nám odpověď na nejčastěji kladené otázky týkající se výběru vhodného pacienta pro podání cetuximabu, dávkování a způsobu podání přípravku.

Dávkování a způsob podání cetuximabu

Cetuximab aplikujeme v úvodní nasycovací dávce 400 mg/m^2 tělesného povrchu intravenózně po dobu 120 minut po předchozí premedikaci antihistaminikem a kortikoidy. Tato premedikace je doporučena i při všech následných týdenních aplikacích, kdy je dávka cetuximabu snížena na 250 mg/m^2 a doba aplikace zkrácena na 60 minut. Cetuximab lze také podávat každé dva týdny v dávce 500 mg/m^2. V průběhu podávání infuze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení je nutné pečlivé monitorování vitálních funkcí. Léčba probíhá do progrese onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.

Důvodem pro ukončení léčby je závažná reakce z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4 podle stupnice National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria, NCI-CTC). Pokud se u pacienta vyskytne kožní reakce stupně 3 (exantém postihující více než 50 % tělesného povrchu), musí být léčba cetuximabem přerušena a může být znovu zahájena bez jakékoli změny dávky v případě, že dojde ke zmírnění reakce na stupeň 2. Při dalším výskytu závažných kožních reakcí je nutné léčbu opět přerušit a po zlepšení na stupeň 2 lze pokračovat v nižším dávkování cetuximabu (200 mg/m^2 po druhém výskytu a 150 mg/m^2 po třetím výskytu závažné kožní reakce).

Nežádoucí účinky přípravku

Biologická léčba má některé zásadní odlišnosti od konvenční chemoterapie, jiný mechanizmus účinku, jiné spektrum toxicity.

K nejčastějším nežádoucím účinkům patří akneformní exantém, vyskytuje se až u 80 % pacientů, přičemž vyšší grade predikuje klinický efekt cetuximabu (obrázek 2). Méně často bývá pruritus, suchá kůže, deskvamace, hypertrichóza nebo poruchy nehtů (např. paronychium), změny kvality vlasů a hyperpigmentace v místech původních akneformních ložisek. Kožní projevy většinou vznikají v typické časové posloupnosti. V průběhu 1.–3. týdne po zahájení léčby se tvoří akneformní exantém, který je od 5.–6. týdne následován vznikem suché kůže s tendencí k ekzematizaci. V průběhu 8.–9. týdne léčby můžeme pozorovat i tvorbu hyperkeratotických ložisek, vznik ragád na konečcích prstů a vznik paronychií. Kožní reakce bývají převážně mírné, nebo středně těžké a jejich průběh lze dobře ovlivnit odpovídající léčbou.

Z dalších nežádoucích reakcí lze zmínit ještě iontové dysbalance (především hypomagnesémii), mukositidu a konjunktivitidu. Mohou se objevit závažné alergické reakce, které vznikají do 1 hodiny po první infuzi léčiva a projevují se rychlou obstrukcí dýchacích cest (bronchospasmus, stridor, chrapot), kopřivkou, hypotenzí až ztrátou vědomí. Pokud se objeví, vyžadují okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem.

Kritéria pro výběr vhodného pacienta pro podání cetuximabu

V úvodních studiích využívajících cílenou anti-EGFR léčbu byla účast omezena na pacienty s EGFR-pozitivními nádory. Nemocní s vyšší expresí EGFR však nedosáhli z léčby většího prospěchu než skupina s nižší expresí EGFR. Navíc se ukázalo, že léčba může být přínosná i pro pacienty s EGFR-negativními nádory. Nedávné výzkumy u pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem identifikovaly mutaci genu KRAS jako zásadní prvek predikující neúspěch léčby anti-EGFR protilátkami. Produktem mutace genu KRAS identifikována u 30 % až 50 % pacientů s pokročilým CRC (především v kodonech 12 a 13) je funkčně alterovaný onkoprotein RAS, který se vyskytuje pouze v GTP-formě, je tedy trvale aktivní a vysílá stimulační signál k jádru buňky nezávisle na stavu EGFR. Blokáda EGFR monoklonální protilátkou je v tomto případě zcela nadbytečná a neúčinná.

Statut onkogenu KRAS se jeví zřetelným prediktivním parametrem odpovědi na anti-EGFR terapii. Onkogen bez přítomnosti mutace označujeme jako „wild type" KRAS (wtKRAS), s mutací mKRAS. Studuje se i jeho potenciálně prognostický význam – přítomnost mutace KRAS totiž ve většině případů znamená horší prognózu nádorového onemocnění (18, 19).

Retrospektivní analýza dat o genu KRAS ve studii BOND ukázala, že u pacientů bez mutace KRAS vedla kombinace cetuximabu a irinotecanu v léčbě

Obrázek 2. Kožní reakce spojené s léčbou cetuximabem, akneformní exantém na obličeji, trichomegalie



třetí linie k přežití bez progrese 34 týdnů oproti 12 týdnům u pacientů s mutací KRAS.

Výskyt akneformní kožní vyrážky při podávání protilátek proti receptoru epidermálního růstového faktoru je příkladem asociace vedlejšího účinku a vyšší pravděpodobnosti odpovědi na léčbu. Korelaci mezi stupněm kožní toxicity a léčebnou odpovědí u 218 pacientů léčených ve studii BOND kombinací irinotecan a cetuximab demonstruje tabulka 1, ze které je patrná přímá závislost mezi tíží kožního postižení a účinností podávané léčby.

I výsledky dalších studií zveřejněné na mezinárodních kongresech potvrzují, že přirozený typ onkogenu KRAS a akneformní eflorescence v průběhu podání cetuximabu jsou známkou jeho účinnosti. Cetuximab a stav KRAS tak přispívají k významnému pokroku personalizované léčby metastatického CRC. Tento diferencovaný přístup k terapii onkologicky nemocných zlepšuje účinnost onkoterapie a prognózu pacientů (tabulky 2, 3).

Vyšší míra léčebných odpovědí v klinických studiích koreluje s vyšším procentem provedených (radikálních) resekcí. V souborech Van Cutsema (ESMO 2004), který používá kombinaci cetuximabu s režimem FOLFOX 4, a Folprechta (ASACO-GI 2004) používajícího režim AIO s irinotecanem a cetuximabem, je dosahováno resekability jaterních metastáz až v 21 %. Chirurgický výkon lze plánovat již za 14 dní po poslední aplikaci přípravku cetuximab, přičemž léčba touto protilátkou nevede ke zvýšení výskytu pooperačních komplikací.

V současnosti probíhají výzkumy dalších prediktivních biomarkerů, jako je například gen BRAF.

Na obrázku 3 dokumentuje výraznou regresi jaterního postižení u 52letého muže s chemorefrakterním EGFR pozitivním kolorektálním karcinomem léčeného v Masarykově onkologickém ústavu v roce 2006. Již po 2 měsících terapie kombinací irinotecan a cetuximab dochází k parciální remisi nemoci, medián času do progrese onemocnění činil 18 měsíců.

Nové poznatky o cituximabu, nové indikace

Na základě výsledků dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií, které zkoumaly cetuximab u chemonaivního metastatického CRC, se cetuximab jeví jako budoucí standard léčby první linie u pacientů s nemutovaným (wild-type) KRAS. Studie CRYSTAL (studie fáze III) a studie OPUS (studie fáze II) prokázaly, že u pacientů s wild-type KRAS byla léčba ce-

Tabulka 1. Korelace mezi stupněm kožní toxicity a léčebnou odpovědí u pacientů léčených ve studii BOND kombinací irinotecan a cetuximab

Stupeň kožní toxicity	Procento pacientů	Léčebné odpovědi	Medián TTP měsíce	Medián OS měsíce
0	14,7	6,3 %	1,4	3,0
1	26,6	8,6 %	1,5	6,5
2	45,4	27,3 %	4,2	10,3
3	13,3	55,2 %	8,2	13,7

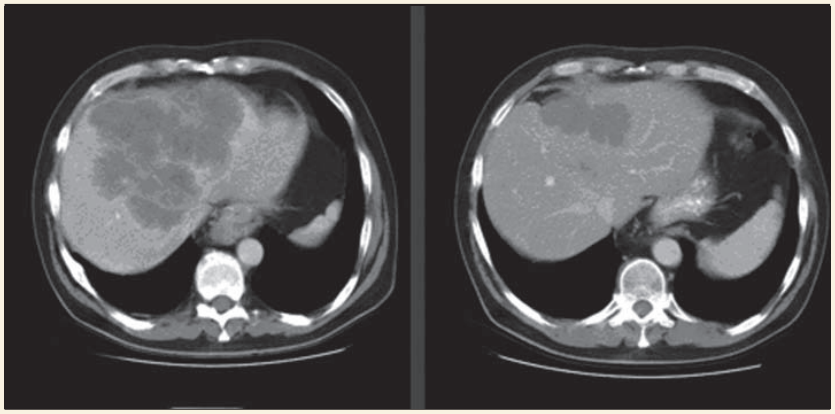
Tabulka 2. Korelace mezi vztahem KRAS a léčebnou odpovědí u pacientů s metastatickým CRC. NCIC CTG CO.17 Karapetis C, et al. WCGIC 2008; June 28, 10:45 Session XVII

Reference	Léčba	Počet pacientů KRAS: WT/mutace	Objektivní odpověďn (%)	
			WT KRAS	Mutace KRAS
Lièvre A, et al. J Clin Oncol 2008	ERBITUX ± CHT	114 (78:36)	34 (44)	0 (0)
Benvenuti S, et al. Cancer Res 2007	Panitumumab nebo ERBITUX nebo ERBITUX + CHT	48 (32:16)	10 (31)	1 (6)
DeRoock W, et al. Ann Oncol 2008	ERBITUX nebo ERBITUX + irinotecan	113 (67:46)	27 (41)	0 (0)
Capuzzo F, et al. Br J Cancer 2008	ERBITUX ± CHT	81 (49:32)	13 (26)	2 (6)
Di Fiore F, et al. Br J Cancer 2007	ERBITUX ± CHT	59 (43:16)	12 (28)	0 (0)
Khambata-Ford S, et al. J Clin Oncol 2007	ERBITUX	80 (50:30)	5 (10)	0 (0)
Amado RG, et al. J Clin Oncol 2008	Panitumumab	208 (124:84)	21 (17)	0 (0)
Karapetis C, et al. WCGIC 2008	ERBITUX + BSC nebo BSC	394 (230:164)	13 (13)	1 (1.2)

Tabulka 3. Korelace mezi vztahem KRAS, léčebnou odpovědí, PFS a OS u pacientů s metastatickým CRC. [1]Di Fiore F, et al. Br J Cancer 2007; 96: 1166–1169; [2]De Roock W, et al. Ann Oncol 2008; 19: 508–515; [3]Lièvre A, et al. J Clin Oncol 2008; 26: 374–379; [4]Karapetis C, et al. WCGIC 2008

	n	KRAS mutace (%)	ORR (všichni pac.) (%)	ORR (mt) %	KRAS: divoký typ vs mutace	
					PFS (týdny)	OS (měsíce)
Di Fiore et al.[1]	59	27	20	0	23.9 vs 13.0 (p < 0.015)	–
De Roock et al.[2]	113	41	25	0	24.0 vs 12.0 (p = 0.074)	9.9 vs 6.3 (p = 0.020)
Lièvre et al.[3]	89	27	29	0	31.4 vs 10.1 (p = 0.0001)	14.3 vs 10.1 (p = 0.026)
Karapetis et al.[4]	394	42	14	1.2	16.5 vs 7.8 (p = 0.96)	9.5 vs 4.5 (p = 0.89)

Obrázek 3. Výrazná regrese jaterního postižení po 2 měsících terapie kombinací irinotecan a cetuximab u chemorezistentního metastatického CRC



tuximabem a standardní chemoterapií výrazně účinnější než u pacientů s mutovaným KRAS. Zvýšená účinnost se projevila především ve vyšším počtu terapeutických odpovědí a snížení rizika progrese onemocnění v porovnání s nositeli mutovaného KRAS v nádorových buňkách.

Ve studii CRYSTAL bylo léčeno 1 198 pacientů. Přidáním cetuximabu do kombinace s režimem FOLFIRI (5-fluorouracil, kyselina listová, irinotecan) u pacientů s wild type (wt) formou genu KRAS se zvýšil počet dosažených léčebných odpovědí ze 43 % na 59 %, tj. zvýšení o 37 % (p = 0,0025) a došlo ke snížení rizika progrese onemocnění o 32 % (poměr rizik 0,68; p= 0,017). Kombinace režimu FOLFIRI s cetuximabem posunula u pacientů s wt KRAS střední délku přežití (medián OS) za hranici 24 měsíců. Studie CRYSTAL se tak stala klíčovou studií, která umožňila, aby společnost Merck Serono mohla podat žádost Evropské lékařské agentuře (European Medicines Agency, EMEA) o rozšíření licence pro produkt cetuximab na léčbu první linie u pacientů s metastazujícím CRC.

Studie OPUS hodnotila účinnost a bezpečnost kombinace FOLFOX (5-fluorouracil, kyselina listová, oxaliplatin) +/- cetuximab u 337 nemocných. Tato studie rovněž zkoumala prediktivní význam onkogenu KRAS, který byl stanoven u 233 pacientů, z toho mutace byla prokázána u 99 z nich (42 %). U pacientů s wild type formou genu KRAS se zvýšil počet dosažených léčebných odpovědí ze 37 % na 61 %, tj. zvýšení o 65 % (p = 0,01) a došlo ke snížení rizika progrese onemocnění o 43 %.

Jde o data prvního biomarkeru z velkých klinických studií v první linii léčby, která jasně demonstrují zvýšenou účinnost cetuximabu v kombinaci se standardní chemoterapií u pacientů s nádory s wild-type KRAS.

Závěr

K charakteristickým rysům CRC patří poměrně špatná odpovídavost na chemoterapii. Nejdůležitějším léčebným přístupem je proto včasný chirurgický zákrok. Kolorektální karcinom se ale může zpočátku rozvíjet nenápadně, takže diagnóza bývá u řady pacientů učiněna ve fázi detekce vzdálených metastáz, kdy je na účinný chirurgický zákrok pozdě.

Vzhledem k tomu, že chemoterapie a bioterapie zasahují do přežívání nádorových buněk odlišnými metodami, je kombinovaný účinek obou přístupů vysoce žádoucí. Příkladem může být indukční chemobioterapie s následnou radikální resekcí iniciálně inoperabilních metastáz kolorektálního karcinomu, kdy je možné dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění.

Ve vývoji individualizované terapie je vyšetření stavu KRAS dnes již standardním postupem, lze tak predikovat efektivitu cetuximabu u konkrétního pacienta. Studie CRYSTAL a OPUS prokazují zcela konzistentní data, až o 60 % zvýšení počtu léčebných odpovědí a téměř 43% snížení rizika progrese onemocnění u pacientů s mCRC s wild-type KRAS léčených kromě standardní chemoterapie též cetuximabem.

Ačkoliv lze v současnosti cetuximab v České republice podávat v 2. a další linii léčby metastatického CRC u pacientů s nemutovaným KRAS po selhání irinotecanu, na základě analýzy dvou výše zmíněných studií se cetuximab v kombinaci s režimem FOLFIRI nebo FOLFOX staví do pozice nového standardu v léčbě první linie. Nejlepších výsledků je dosahováno u pacientů s neresekovatelnými metastázami nádoru omezenými pouze na játra, kde dosahuje cetuximab v kombinaci s chemoterapií téměř 80 % léčebných odpovědí a zvyšuje tak šanci na kompletní resekci jaterních metastáz.

Cetuximab je dobře tolerovaný lék se snadno zvládnutelnými nežádoucími účinky. Bezpečnost cetuximabu a možnost používat lék v kombinaci s ostatními léky jsou dva nezbytné předpoklady pro další rozvoj cílené léčby, která výrazně zlepšuje léčebné výsledky a která přináší naději na další prodloužení života našich pacientů a zlepšení jeho kvality.

Literatura

1. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. Drugs 2000; 60(Suppl. 1): 15–23; discussion 41–42.

2. Ciardiello F, Tortora G. Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11: 755–768.

3. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). Curr Opin Oncol 2001; 13(6): 506–513.

4. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. Cancer Res 1999; 59: 1935–1940.

5. Ciardiello F, Damiano V, Bianco R, et al. Antitumour of combined blockade of epidermal growth factor receptor and protein kinase A. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1770–1776.

6. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic antitumoractivity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with edothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. Clin Cancer Res 2000; 6: 3739–3747.

7. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. Clin Cancer Res 1999; 5: 257–264.

8. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 337–345.

9. Xu Y, Villalona-Calero MA. Irinotecan: mechanismus of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. Ann Oncol 2002; 13: 1841–1851.

10. Sclabas GM, Fujioka S, Schmidt C, et al. Restoring apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting the nuclear factor-kappaB signaling pathway with the anti-epidermal growth factor antibody IMC-C225. J Gastrointest Surg 2003; 7: 37–43.

11. Saltz L, Lenz H-J, Hochster H, et al. Randomised phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan refractory colorectal cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2005; 23 Suppl: 3508.

12. Wilke H, Siena S, Thaler J, et al. Impact of pre-medication on the frequency of infusion-related reactions (IRRs) and efficacy in patients (pts) treated with cetuximab plus irinotecan for metastatic colorectal cancer (mCRC): the MABEL study. Eur J Cancer 2007 Suppl 5(4): Abstract 3025.

13. de Cerqueira Mathias C, Perrazo F, Simon S, et al. Cetuximab plus irinotecan in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) progressing on or after prior irinotecan therapy: final results of the LABEL study. Eur J Cancer 2007; Suppl 5(4): Abstract 3055.

14. Ciardiello F, Cervantes A, Vega-Villegas M, et al. Optimal dose for an every 2 week (q2w) cetuximab (C) regimen in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase I safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) study of weekly (q1w) and q2w schedules. Eur J Cancer 2007; Suppl 5(4): Abstract 3040.

15. Humblet Y, Peeters M, Geldetblom H, et al. Cetuximab dose-escalation in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on standard treatment: pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD) and efficacy data from the EVEREST study. Eur J Cancer 2007; Suppl 5(4): Abstract 3017.

16. Eng C, Maurel J, Scheithauer W, et al. Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: The EPIC trial. J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007; 25 (June 20 Suppl): 4003.

17. Au H, Karapetis C, Jonker D, et al. Quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: Results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 trial. J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007; 25(June 20 Suppl): 4002.

18. Liévre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. K-ras mutation status is predictive of response o cetuximab therapy in colorectal cancer: A cohort study. Lancet Oncol 2005; 6: 279–286.

19. Liévre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. K-ras mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 2008; 26: 374–379.

MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
kocakova@mou.cz

108. Němeček R., Kocáková I., Kocák I., Svoboda M., Lakomý R., Poprach A., Slabý O., Nenutil R., Vyzula R: Retrospektivní analýza prediktivních faktorů odpovědi na cetuximab v souboru pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených v MOÚ. In Edukační sborník: XXXIII Brněnské onkologické dny a XXIII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky, 2009 s. 87-88, ISBN 978-80-86793-12-2

BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

BOD

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

EDUKAČNÍ SBORNÍK



XXXIII. Brněnské onkologické dny

a

XXIII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

16. – 18. dubna 2009

BRNO

53 Retrospektivní analýza prediktivních faktorů odpovědi na cetuximab v souboru pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených v MOÚ.

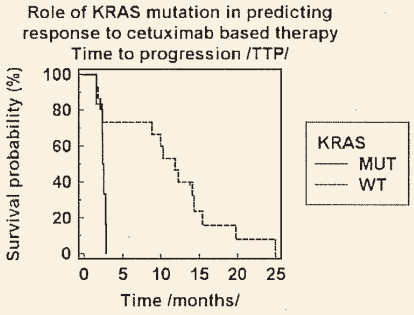
Němeček R., Kocáková I., Kocák I., Svoboda M., Lakomý R., Poprach A., Slabý O., Nenutil R., Vyzula R.
Masarykův onkologický ústav (MOÚ), Klinika komplexní onkologické péče
a Oddělení onkologické a experimentální patologie, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, tel. 54313 1111

Úvod

Obsahem sdělení je retrospektivní analýza potenciálních prediktivních parametrů odpovědi na anti-EGFR terapii (cetuximab v kombinaci s irinotekanem) v souboru pacientů s pokročilým mCRC, léčených v MOÚ od 7/2005 do 6/2008, follow up ukončen 1/2009.

Soubor a metody

50 pacientů (76% muži, medián věku 59,5 let, 84% pac. s víceorgánovým postižením – především játra, plíce a retroperitoneální lymfadenopatie, všichni s pozitivní expresí EGFR, ECOG PS 0-1 a s přiměřenými hematologickými, renálními a jaterními funkcemi). Všichni pacienti byli předléčeni fluoropyrimidiny a irinotekanem, 92% oxaliplatinou, 20% bevacizumabem, u téměř všech byl řešen chirurgicky primární nádor, u 14 pac. provedena resekce jater, u 12 pac. RFA jaterních metastáz, u 3 pac. resekce plicních metastáz. Sledovaná léčba probíhala u 66% pac. v rámci 3. linie, u 26% dokonce v rámci 4. či 5. linie paliativní chemoterapie pro metastatické onemocnění. Léčebné schema: iniciálně cetuximab 400 mg/m^2 i.v. na 2 hod, následně týdenní aplikace 250 mg/m^2 i.v. na 1hod, irinotekan 350 mg/m^2 á 3 týdny, hodnocení odpovědi po 2-3 měsících dle RECIST, léčba do progrese či neakceptovatelné toxicity. Výsledky statisticky zpracovány v programu MedCalc.



Výsledky

Follow-up studie se pohyboval v rozmezí od 2,3 do 35,7 měsíců s mediánem 13,8 m. Bylo podáno celkem 512 cyklů á 3 týdny (medián 9, rozmezí 3-29). Léčba ukončena u 48 pacientů (z toho u 44 pac. pro progresi onem.), jen 2 pac. v léčbě pokračují. Ze sledovaného souboru dosud zemřelo 33 pac. (66%). Zaznamenali jsme kompletní remisi (CR) u 2 pac. (4%), parciální remisi (PR) u 17 pac. (34%) a stabilizaci onemocnění (SD) u 17 pac. (34%) – tedy celková objektivní odpověď (RR) nastala u 38% a kontrola onemocnění u 72% pacientů. Léčba byla efektivní i u 10 pacientů ze 17 (59%), kteří byli dříve na irinotekan rezistentní. Čas do progrese onemocnění (TTP) se pohyboval v rozmezí 1,5-25 měsíců, medián TTP 6,4 m. Medián přežití od zahájení léčby cetuximabem byl 17,1 měsíců (rozmezí 2,3-35,7 m), medián přežití od zahájení terapie pro metastatické onemocnění byl 37,5 měsíců (rozmezí 10,4-82,3 m). Stran toxicity dominoval průjem, nevolnost a akneiformní exantém (G2 v 60% případů), většinou se však jednalo o mírnější stupně toxicity G 1-2 (dle NCI-CTC) a léčba byla pacienty veskrze velmi dobře tolerována (ukončení léčby z důvodu toxicity bylo nutné pouze u 1 pac.).

Hodnocení prediktivních parametrů odpovědi na léčbu

Byly potvrzeny statisticky signifikantní pozitivní korelace mezi stupněm exantému a TTP (p=0,006), naopak stupeň nádorové exprese EGFR s TTP nekoreloval. Taktéž následující parametry nevykazovaly prediktivní potenciál: odpověď na předchozí irinotekan, ECOG PS, věk, stadium v době dg a počet metastatických lokalit.

Analýza KRAS: Dle odpovědi na léčbu a mediánu času do progrese bylo vybráno 10 + 10 pacientů s nejlepšími a nejhoršími výsledky, v jejichž vzorcích nádorové tkáně vyšetřen metodou PCR za pomoci kitu TheraScreen statut onkogenu KRAS. Ve skupině pacientů s nejlepší odpovědí (2xCR, 8xPR, TTP 9-25 m) nebyla u žádného pacienta mutace KRAS tímto vyšetřením prokázána. Ve skupině pac. s nulovou odpovědí na léčbu (kteří ihned zprogredovali v intervalu od 1,5 do 2,8 m) bylo identifikováno 6 pacientů s mutací KRAS (5x Gly12Asp, 1x Gly13Asp) a 4 pac. bez prokazatelné mutace tohoto onkogenu. Byla potvrzena statisticky signifikantní korelace mezi statutem KRAS a TTP (p=0,005, HR 3,262), mezi KRAS a přežitím od zahájení léčby cetuximabem (p=0,015, HR 3,048) a mezi KRAS a přežitím od zahájení léčby metastatického onemocnění (p=0,018, HR 2,929). V multivariační analýze byl KRAS potvrzen jako nejsilnější prognostický faktor.

Závěr

Naše výsledky korelují se závěry aktuálních studií, potvrzují efektivitu kombinace irinotekanu s cetuximabem v léčbě pokročilého mCRC a potvrzují prediktivní hodnotu vyšetření statutu onkogenu KRAS před zahájením anti-EGFR léčby.

Literatura:
1) Cunningham D et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 351:337-345, 2004.
2) Liévre A et al: KRAS mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 26:374-379, 2008.
3) Van Cutsem E. et al: KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with mCRC treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. ASCO 2008. Abstract 2.
4) Bookemeyer C. et al: KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with mCRC with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. ASCO 2008. Abstract 4000.

Poděkování: Laboratorní část práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR: NR/9076-4.

54 „Triple negativní" karcinom prsu – hodnocení cytogenetických změn genů EGFR (HER1) a TOP2A – analýza klinických a histopatologických dat.

Čížková M.[1,2], Bouchalová K.[1], Cwiertka K.[2], Kolář Z.[3], Trojanec R.[1], Mlčochová S.[1], Fürstová J.[1], Radová L.[1], Hajdúch M.[1,2]
1) Laboratoř experimentální medicíny (LEM) při Dětské klinice, LF UP a FN Olomouc, Puškinova 6, 775 20, Olomouc
2) Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20, Olomouc
3) Laboratoř molekulární patologie, Ústav patologie, LF UP a FN Olomouc, Hněvotínská 3, 775 20, Olomouc

Úvod

Triple negativní (TN) karcinom prsu (BrCa) – negativní pro hormonální receptory (HR) a receptor pro epiteliální růstový faktor 2 (HER2, HER2/neu, c-erbB2) – je podskupina, která zahrnuje asi 10-17% (Rakha et al., 2006; Nishimura et Arima, 2008; Reis-Filho et Tutt, 2008) případů BrCa. V léčbě tohoto typu nádoru nelze využít přístupy běžně užívané u dalších podskupin BrCa, jež jsou cílené na HR a HER2, právě pro negativitu zmíněných receptorů, a zůstává tedy terapie chirurgická, radiační a chemoterapie. S podporou cílené biologické léčby by ale tyto léčebné modality mohly přinášet lepší výsledky, obdobně jak se pozoruje u cílené léčby HR a HER2 pozitivních tumorů. V naší práci se zaměřujeme na cytogenetické znaky TN BrCa s potenciálním využitím pro zacílení léčby v korelaci s histopatologickými charakteristikami a klinickými daty zařazených pacientek.

Materiál a metodika

Do souboru bylo zařazeno 59 pacientek diagnostikovaných s TN BrCa v letech 1998 – 2004, histologické diagnózy zahrnovaly invazivní duktální karcinom (IDC), invazivní lobulární karcinom (ILC), medulární karcinom (MC) a duktální karcinom in situ (DCIS). Na formalínem fixovaných v parafinu zapuštěných archivovaných tkáňových řezech z peroperačně odebraných vzorků jsme pomocí metody fluorescenční in situ hybridizace (FISH) ověřovali negativitu HER2 (současně s počtem kopií chromozómu 17, CH17) a dále vyšetřovali geny pro receptor epiteliálního růstového faktoru (HER1, EGFR) a topoizomerázu 2α (TOP2A) ve vztahu k jejich chromozomům 7, resp. 17 (cep7, cep17) značeným centromerickými sondami. Hodnocení signálů probíhalo ve 100 nepřekrývajících se jádrech (v případě nedostatku tkáně minimálně v 60 jádrech). Pro hodnocení amplifikace (A) jsme použili hranici EGFR/cep7 ≥1,5, pro polyzomii (P) cep7 ≥ 2,5. Všechna data byla vyhodnocena standardními statistickými metodami: byl vypočten Pearsonův, resp. Spearmanův korelační koeficient mezi jednotlivými proměnnými, dále byla použita ANOVA, a to jak parametrická tak neparametrická verze (Kruskal-Wallisův test) na základě rozdělení proměnných. Přežití jednotlivých skupin pacientů bylo porovnáváno Gehan-Wilcoxonovým testem.

Výsledky

Soubor je charakterizován věkovým rozložením při diagnóze s nejmladší pacientkou 30 let, nejstarší 79let a mediánem 57 let. Histopatologická a klinická data shrnují tabulky 1 a 2.

V souboru jsme našli amplifikaci genu HER1 u 20,7 % (12/58), z toho vysoká amplifikace (HER1/cep7 ≥ 2,5) byla přítomna u 3 pacientek (25 %). Polyzomie chromozomu 7 se vyskytla u 22,4 % (13/58) zařazených pacientek. Cytogenetické změny zahrnující EGFR amplifikaci a polyzomii chromozómu 7 byly nalezeny u 43,1 % (25/58) nemocných. U jedné pacientky (1,7 %; 1/58) byla detekována vzácná delece EGFR, nádor této pacientky vykazoval rovněž amplifikaci TOP2A. Amplifikace TOP2A se objevily jen u nádorů s neamplifikovaným (NA) genem EGFR, jednalo se o 6 pacientek (12,8 %; 6/47). Vysoká amplifikace TOP2A (TOP2A/cep17 ≥ 2,5) byla přítomna u 1 nemocné (16,7 %). Delece TOP2A byla nalezena u 3,4 % (2/59) všech pacientek. Počet kopií genu TOP2A vztažený k centroméře chromozomu 17 vykazoval trend asociace s vyšším počtem genu HER2 (p=0,0883). Amplifikace TOP2A je u HER2 neamplifikovaných nádorů popisována vzácně.

Statistická korelační analýza ukázala u EGFR amplifikace tumorů vyšší grading (G) a vztah k negativitě uzlin v axile (p=0,0179, resp. P=0,0086) a u EGFR polyzomie trend k výskytu u starších pacientek (p=0,0741). Statisticky významný (p= 0.0069) vyšel

109. Nemecek R, Kocakova I., Kocak I., Svoboda M., Lakomy, R., Poprach A., Slaby, O. Nenutil R.,Tucek S., Vyzula R.: Cetuximab and irinotecan in metastatic colorectal cancer, drug response and its prediction: Retrospective analysis: 11 th World Congress on Gastrointestinal Cancer Barcelona, Spain, poster 0170, Annals of Oncology, Volume 20, 2009 Suppl. 7, ISSN: 0923-7534

ISSN 0923-7534 (PRINT)
ISSN 1569-8041 (ONLINE)

Volume 20, 2009 Supplement 7

Annals of Oncology

Supplement 7: ESMO Conference: 11th World Congress on Gastrointestinal Cancer *24–27 June, 2009: Barcelona, Spain*

www.annonc.oxfordjournals.org
www.esmo.org
www.jsmo.umin.jp

OXFORD JOURNALS
OXFORD UNIVERSITY PRESS

P-0170. CETUXIMAB AND IRINOTECAN IN METASTATIC COLORECTAL CANCER, DRUG RESPONSE AND ITS PREDICTION: RETROSPECTIVE ANALYSIS

Nemecek R, Kocakova I, Kocak I, Svoboda M, Lakomy R, Poprach A, Slaby O, Nenutil R, Tucek S, Vyzula R
Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Backgrounds: Several studies (BOND, CRYSTAL, OPUS) demonstrated that cetuximab and irinotecan are effective in pretreated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC).

Method: Retrospective analysis - patients (pts) with mCRC, treated in MMCI since 7/2005 to 7/2008, follow up to 1/2009. Fifty pts (76% men, median age 59.5 years, 84% with multiorgan dissemination, all pts EGFR-positive, ECOG performance status 0-1, reasonable haematological and biochemical parameters). All pts pretreated with 5-fluorouracil and irinotecan, 92% with oxaliplatin, 20% with bevacizumab. All pts underwent surgery of primary tumour, 14 pts liver resection, 12 pts radiofrequency ablation of liver metastasis, 3 pts lung resection. 66% pts have been pretreated with 2 lines of palliative chemotherapy, 26% with 3-4 lines. Dosing schema: first dose of cetuximab was 400 mg/m2, subsequent weekly doses 250 mg/m2, irinotecan dose 350 mg/m2 once every 3 weeks. Effect was evaluated by RECIST criteria after each 3 or 4 cycles. All results have been statistically evaluated.

Results: Follow up 2.3-35.7 months (m), median 13.8 m. We have administered 512 cycles in total (median 9, range 3-29). Therapy has been finished for 48 pts (in 44 cases for tumour progression), 38 pts (66%) have died. Response was evaluated in all patients: CR in 2 pts (4%), PR in 17 pts (34%), SD in 17 pts (34%) and PD in 14 pts (28%), hence response rate 38% and disease control in 72% pts. Therapy was effective also in 10 from 17 pts (59%) resistant to previous irinotecan. Thanks to the statistical software we could evaluate in all patients time to progression (TTP) and overall survival from the beginning of cetuximab therapy (OSt) and from the beginning of the therapy of metastatic disease (OSm): median TTP was 6.4 m (range 1.5-25 m), median OSt was 17.1 m (range 23-35.7 m) and median OSm was 37.5 m (range 10.4 to 82.3 m). Therapy was generally well tolerated, toxicity presented mainly as diarrhoea, nausea and acneiform rash (mostly grade 1-2 according to NCI-CTC).

We have also retrospectively evaluated possible predictive factors of the drug response to anti-EGFR therapy. We confirm positive correlation between rash-grade and TTP ($p=0.006$) and between KRAS and TTP (vide infra). Other factors (EGFR expression, response to previous irinotecan, ECOG PS, age, stage at the time of diagnosis, number of metastatic locations) did not correlate with the TTP. Further we selected 10 pts with the best and 10 pts with the worst treatment results and examined their tumour tissues for KRAS mutations (with TheraScreen kit). In first group (best response - CR or PR, TTP 9-25 m) all pts have wild-type KRAS, in second group (worst response – PD, TTP 1.5-2.8 m) 6 pts have mutated KRAS (5x Gly12Asp, 1x Gly13Asp) and 4 pts have wild-type KRAS. We confirm correlations KRAS-TTP ($p=0.005$, HR 3.262), KRAS-OSt ($p=0.015$, HR 3.048) and KRAS-OSm ($p=0.018$, HR 2.929). KRAS was the strongest predictive factor in multivariate analysis.

Conclusions: Our results confirm the efficiency of cetuximab-irinotecan therapy in mCRC and also the predictive value of KRAS-mutation status.

References:

1. Cunningham D et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 351:337-345, 2004.
2. Liévre A et al: KRAS mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 26:374-379, 2008.
3. Van Cutsem E. et al: KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with mCRC treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. ASCO 2008. Abstract 2.
4. Bookemeyer C. et al: KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with mCRC with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. ASCO 2008. Abstract 4000.

P-0322. NEOADJUVANT CAPECITABINE- VS. INFUSIONAL 5-FU-BASED CHEMORADIATION FOR RECTAL CANCER: EFFICACY UPDATE

Prausova J[1], Kocakova I[2], Kubala E[1], Spurny V[3], Dvorak J[4], Finek J[5], Cwierika K[6], Hoch J[1], Vyzula R[2]
[1]*University Hospital Prague Motol, Prague, Czech Republic,* [2]*Masaryk Oncology Institute, Brno, Czech Republic,* [3]*University Hospital St. Anna, Brno, Czech Republic,* [4]*University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic,* [5]*University Hospital Plzen, Plzen, Czech Republic,* [6]*University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic*

Background: Last year [WCGIC 2008] we published safety and first efficacy data (pathologic response rate [pCR] and sphincter-sparing surgery rate [SSS]) from a prematurely closed randomised phase III study comparing neoadjuvant radiotherapy (RT) based on either continuous infusion 5-FU (CI 5-FU) or capecitabine in patients with stage II/III rectal cancer (cT3-4N0M0 or any cT, cN+, within 16 cm from anodermal border). Updated efficacy data are described below. Data from the second part of the randomised study comparing adjuvant treatment after surgery using chemotherapy with 5-FU or capecitabine are still immature.

Methods: Randomised phase III study comparing neoadjuvant RT with capecitabine vs. CI-5-FU. Arm A included RT daily for 6 weeks (cumulative dose 50.4 Gy) except weekends plus capecitabine 825 mg/m2 bid for 38 days. Tumour resection was performed 4-6 weeks after the last dose. Adjuvant capecitabine (1250 mg/m2 bid q3weeks for 6 cycles) was administered if residual ypT3-4 or ypN+ disease was found or in the initial T4 stage. Arm B included the same RT schedule plus 5-FU 225 mg/m2/daily administered for 28 days (excluding weekends). Surgery and adjuvant therapy (5-FU/LV/Mayo, 4 cycles) was the same. Selection criteria: age $\geq$18 years, Karnofsky performance status >70, normal organ function. Patients with serious cardiovascular disease and known DPD deficiency were excluded. The primary endpoint was pCR; secondary endpoints were downstaging rate, SSS, frequency of local recurrences at 2 and 5 years, DFI, OS, safety and quality of life. Basic descriptive statistics were computed for all parameters evaluated. All statistical tests used were two-sided and performed at the significance level of $\geq$5%.

Results: Data from 101 patients are now available (median follow up 36.0 months). Neoadjuvant treatment was terminated in 100 (99%) patients. Median age was 58 (range 29-73) years, male 64.2%, female 35.8%. There were no statistically significant differences in demographic parameters. Surgery was performed in 98 patients (97%) and radical surgery in 95 patients (96.9%). pCR was verified in 30 patients (30.6%): 33.3% in Arm A vs. 30.4% in Arm B (p=0.827); microscopic residual disease was seen in 21 patients (21.4%): 14.3% in Arm A vs. 28.6% in Arm B (p=0.139); SSS rate was 46.9% (46 patients): 49% in Arm A vs. 44.9% in Arm B (p=0.840). Grade 3 adverse events occurred in 11 (28%) patients in Arm A and 14 (27.5%) patients in Arm B.

Conclusion: Updated results confirm the equivalent efficacy of capecitabine-RT to those achieved with CI 5-FU-RT in the neoadjuvant setting. These findings provide support for widespread use of more convenient treatment with capecitabine tablets, thereby eliminating the need for 672 hours of venous catheter usage when CI 5-FU is used either alone or in combination with other active chemotherapeutic agents.

P-0323. MULTIVISCERAL RESECTION IN PRIMARY TREATMENT OF ADVANCED RECTAL CARCINOMA

Shtanko A, Kulminskyi V, Malygin I, Tokarev S
City Cancer Center, Sevastopol, Ukraine

Background: Locally advanced rectal cancer may require an intraoperative decision for en bloc resection of surrounding organs or structures to achieve complete tumour removal. This decision must weigh the risk of complications and death of multivisceral resection against a potential survival benefit. This study aimed to determine the role of extended resection in the initial treatment of locally advanced rectal carcinoma.

Methods: From a prospective database 606 patients with primary rectal cancers were undergoing radical operations from June 1988 to June 2007 in our department. Multivisceral resection was defined as en bloc removal of any organ or structure to which the primary tumor was adherent. Patients with R1-2 resections (9) were considered palliative and excluded from the study. Before the operation all patients underwent a rectal exam, rectoscopy with biopsy and colonoscopy for a synchronous lesion, an ultrasound (US) study of the abdomen and chest X-ray. Since 2004 patients with doubtful involvement of adjacent organs or structures underwent CT scan. Patients were diagnosed as locally advanced when the staging evaluation showed involvement of adjacent organ or structure and therefore preoperative staging and intraoperative assessment of the tumor was T4. No pre-operative therapy was administered and primary surgery was performed in all cases. Follow up was by Ukrainian standard protocol.

Results: A total of 51(8.42%) patients (age: 40–75 years, median age 60 years, male-8, female-43) who underwent primary R0 multivisceral lower anterior resection (20 and 39.2%), abdomino-perineal resection (18 and 35.3%) or Hartmann's operation (13 and 25.5%) were enrolled in this study. The operation has been extended for one adjacent organ in 44 and for two or more organs in 7 cases.
Resection of the inner genitals was most frequent (45 and 77.6%) followed by partial bladder resection (8 and (13.8%), right colon resection (2 and 3.45%), small bowel resection (2 and 3.45%) and appendectomy (1 and 1.7%). Blunt separation of structures adherent to the primary tumor was avoided to prevent cancer dissemination in case of true neoplastic infiltration. Tumour infiltration was confirmed histologically in 32 patients (62.7%), while in the remaining patients a peritumoral adhesion had mimicked a tumour invasion. In 17 cases regional lymph nodes were positive (pN1). Postoperative morbidity rate was 23.5% (12/51) and postoperative 30-day mortality rate was 7.8% (4/51). The 5-year survival rate of the overall group of patients was 34.8% and median overall survival was 31 months. The overall survival rate at 1 and 3 years was 85.1% and 43.8%.

Conclusion: Multivisceral en-bloc resection enables local R0 resection in the majority of cases with primary rectal cancer. Despite sometimes extensive surgery, this type of procedure is associated with an acceptable morbidity and mortality. Our results confirmed that, in the case of invasion of rectal cancer to the adjacent organs or structures, multiorgan resection offers the only chance of potentially-curative treatment.

P-0324. TREATING FATIGUE IN COLORECTAL CANCER (CC) PATIENTS

Heras P, Hatzopoulos A, Kritikos K, Xourafas V, Karagiannis S, Mantzioros M
Hellenic Medical Society for the Study of Psychosomatic Problems, Athens, Greece

Introduction: Moderate to severe fatigue affects up to 40% of cc patients even years after completion of adjuvant therapy. Multiple factors contribute to this persistent symptom calling for a broad-based intervention.

The aim of this study was to evaluate the impact of a 12 week group-based program that includes cognitive therapy and didactic sessions to help participants manage stress, improve diet and exercise patterns, and make appropriate attitudinal and behavioral changes.

Patients and Methods: A study design was used to evaluate the impact of the program on participant fatigue scores. Criteria were completion of chemotherapy at least 6 months previously and a baseline SF-36 Health Survey vitality subscale score of <50. 70 participants were enrolled, 62 completed the program. All 70 were retained in the analysis. Change in fatigue score was the primary outcome and was measured by three instruments: The Piper Fatigue Scale (PFS), the SF-36 vitality subscale and a visual analogue scale. Outcomes were measured at the end of program and 3 and 6 months following program completion. Longitudinal analysis of data was done using generalized estimating equations.

Results: The mean age of participants was 58.3 years. The median years of education was 16. Adjuvant therapy included chemotherapy for 78% of the patients and radiotherapy for 39%. The Piper Fatigue Scale improved from 6.0 at baseline to 4.2 (p<0.0001) at the end of the program and continued to improve to 3.6 at the 6 month follow-up (p<0.0001). The vitality subscale similarly improved from 35.0 at baseline to 47.8 (p<0.0001) at end-of-program and 52.9 (p<0.0001) at the 6 month follow-up. Similar patterns were noted with fatigue and mood visual scales. Overall self-rated health improved from baseline to the 6 month follow-up program (p=0.0001). After adjusting for age, sleep, physical activity, diet and smoking status, longitudinal analysis showed a significant reduction in fatigue symptoms as measured by PFS (p<0.0001), SF-36 vitality (p<0.0001) and fatigue visual scale (p<0.0001) across time.

Conclusion: These results suggest an overall 42% improvement in fatigue symptoms among cc survivors suffering from severe fatigue that persisted for 6 months following completion of the program.

P-0325. IMPROVED LOCAL RECURRENCE RATE AFTER RECTAL CANCER SURGERY BY FOCUS ON SURGICAL TECHNIQUE, LOGISTICS AND ORGANIZATION

Mohn A[1], Hansen P[1], Ott M[1], Nes H[1], Røkke O[2]
[1]*Haugesund Hospital, Haugesund, Norway,* [2]*Akershus University Hospital, Norway*

Author has withdrawn abstract

P-0326. RESULTS OF NEOADJUVANT THERAPY AND SURGERY IN TREATMENT OF RECTAL CANCER AFTER THE CREATION OF A MULTIDISCIPLINARY TEAM

Latorre R[1], Priego P[1], Ruiz J[1], Sanjuanbenito A[1], Diez M[1], Calero P[1], Housari G[1], Martinez E[1], Fresneda V[1]
[1]*Ramón y Cajal, Madrid, Spain*

Background: Evaluate the role of neoadjuvant therapy in the treatment of rectal cancer after the creation of a multidisciplinary team.

Methods: From January 2000 to December 2007, a total of 173 patients diagnosticated of rectal adenocarcinoma have been evaluated by a multidisciplinary team and treated with surgery after neoadjunvant radio-chemotherapy. Preoperative staging was performed with CT scan and ecoultrasonography (EUS). Neoadjuvant treatment indication was at least uT3 or uN1. Neoadjuvant consisted on a radiotherapy dosis was

P-0168. PLASMA LEVEL OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 AND LEPTIN ARE ASSOCIATED WITH RECTAL ABERRANT CRYPT FOCI IN MEN

Takahashi H[1], Hosono K[1], Uchiyama T[1], Iida H[1], Endo H[1], Inamori M[1], Abe Y[1], **Nakajima A**[1], Nakagama H[2]
[1]*Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan,* [2]*Biochemistry Division, National Cancer Center Research Institute*

Hyperinsulinemia and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) have also been reported to be associated with an increased risk of colorectal cancer (CRC). We investigated the relationships among the risk factor for diabetes, IGF-1, leptin and the number of dysplastic ACF. Aberrant crypt foci (ACF) can be classified as dysplastic ACF or non-dysplastic ACF in humans by magnifying colonoscopy, dysplastic ACF are thought to be a biomarker of the risk of colorectal cancer (CRC). Assessment of number of dysplastic ACF in the total colorectum is technically difficult, we imaged lower rectum only. Blood collections were taken in the morning of colonoscopy. In 84 male patients, and a correlation was demonstrated between age, body mass index (BMI), FBS, insulin, HOMA-IR, plasma leptin level, plasma IGF-1 level and the number of dysplastic ACF. Our results suggest that increased levels of plasma leptin and IGF-1, hyperinsulinemia and insulin resistance may promote the growth of dysplastic ACF, and play an important role in colorectal carcinogenesis in men.

P-0169. EARLY PREDICTION OF RESPONSE TO PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY BY POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY WITH 18F-FLUORODEOXYGLUCOSE (FDG-PET) IN PATIENTS WITH LIVER RESECTABLE METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

Nasti G, Ottaiano A, Aloj L, Romano C, Caracò C, Izzo F, Ferrari E, De Lutio E, Ruffolo F, Delrio P, Scala S, Lastoria S, Siani A, Cremona F, Iaffaioli R
National Cancer Institute, Colorectal Department, via M. Semmola, 80131, Naples, Italy

Background: Patients who do not respond to preoperative chemotherapy undergoing to radical surgery for initially resectable liver metastases from colorectal cancer have a poor prognosis. Thus, accurate early prediction of response can allow alternative strategies of treatment in order to achieve preoperative tumor response. Such a strategy could be particularly adequate in a setting of potentially curable patients.

Methods: A phase II study of pre-operative chemotherapy (biweekly fluorouracile, folinic acid, irinotecan and bevacizumab) in resectable liver metastases from colorectal cancer started in January 2008 at the National Cancer Institute of Naples. Positron emission tomography with ^{18}F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) was used to evaluate early treatment response after one cycle of chemotherapy (two weeks after the first administration) by the percent change in maximal standardized uptake values (SUV). Preoperative radiologic response (Computed Tomography, CT) was assessed before surgery after six cycles of chemotherapy by RECIST criteria.

Results: The study is ongoing. Todate, thirteen patients have completed both PET-FDG and CT scan evaluations. Radiologic response was correlated with early FDG-PET metabolic response (p=0.0122). The confirmed overall radiologic response rate (complete + partial responses) was 53.8% (7/13 patients). All but one patient with radiologic responses had PET-FDG metabolic responses. All patients with radiologic stable or progressive disease did not obtain an early PET-FDG metabolic response. One patient had a complete radiologic response. All responding patients achieved R0 liver resection.

Conclusions: Week 2 FDG-PET could be useful for early assessment of treatment response in patients with resectable liver colorectal metastases undergoing to preoperative chemotherapy and offer opportunities to optimize patients' therapy.

P-0170. CETUXIMAB AND IRINOTECAN IN METASTATIC COLORECTAL CANCER, DRUG RESPONSE AND ITS PREDICTION: RETROSPECTIVE ANALYSIS

Nemecek R, Kocakova I, Kocak I, Svoboda M, Lakomy R, Poprach A, Slaby O, Nenutil R, Tucek S, Vyzula R
Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Backgrounds: Several studies (BOND, CRYSTAL, OPUS) demonstrated that cetuximab and irinotecan are effective in pretreated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC).

Method: Retrospective analysis - patients (pts) with mCRC, treated in MMCI since 7/2005 to 7/2008, follow up to 1/2009. Fifty pts (76% men, median age 59.5 years, 84% with multiorgan dissemination, all pts EGFR-positive, ECOG performance status 0-1, reasonable haematological and biochemical parameters). All pts pretreated with 5-fluorouracil and irinotecan, 92% with oxaliplatin, 20% with bevacizumab. All pts underwent surgery of primary tumour, 14 pts liver resection, 12 pts radiofrequency ablation of liver metastasis, 3 pts lung resection. 66% pts have been pretreated with 2 lines of palliative chemotherapy, 26% with 3-4 lines. Dosing schema: first dose of cetuximab was 400 mg/m2, subsequent weekly doses 250 mg/m2, irinotecan dose 350 mg/m2 once every 3 weeks. Effect was evaluated by RECIST criteria after each 3 or 4 cycles. All results have been statistically evaluated.

Results: Follow up 2.3-35.7 months (m), median 13.8 m. We have administered 512 cycles in total (median 9, range 3-29). Therapy has been finished for 48 pts (in 44 cases for tumour progression), 38 pts (66%) have died. Response was evaluated in all patients: CR in 2 pts (4%), PR in 17 pts (34%), SD in 17 pts (34%) and PD in 14 pts (28%), hence response rate 38% and disease control in 72% pts. Therapy was effective also in 10 from 17 pts (59%) resistant to previous irinotecan. Thanks to the statistical software we could evaluate in all patients time to progression (TTP) and overall survival from the beginning of cetuximab therapy (OSt) and from the beginning of the therapy of metastatic disease (OSm): median TTP was 6.4 m (range 1.5-25 m), median OSt was 17.1 m (range 23-35.7 m) and median OSm was 37.5 m (range 10.4 to 82.3 m). Therapy was generally well tolerated, toxicity presented mainly as diarrhoea, nausea and acneiform rash (mostly grade 1-2 according to NCI-CTC).
We have also retrospectively evaluated possible predictive factors of the drug response to anti-EGFR therapy. We confirm positive correlation between rash-grade and TTP (p=0.006) and between KRAS and TTP (vide infra). Other factors (EGFR expression, response to previous irinotecan, ECOG PS, age, stage at the time of diagnosis, number of metastatic locations) did not correlate with the TTP. Further we selected 10 pts with the best and 10 pts with the worst treatment results and examined their tumour tissues for KRAS mutations (with TheraScreen kit). In first group (best response - CR or PR, TTP 9-25 m) all pts have wild-type KRAS, in second group (worst response – PD, TTP 1.5-2.8 m) 6 pts have mutated KRAS (5x Gly12Asp, 1x Gly13Asp) and 4 pts have wild-type KRAS. We confirm correlations KRAS-TTP (p=0.005, HR 3.262), KRAS-OSt (p=0.015, HR 3.048) and KRAS-OSm (p=0.018, HR 2.929). KRAS was the strongest predictive factor in multivariate analysis.

Conclusions: Our results confirm the efficiency of cetuximab-irinotecan therapy in mCRC and also the predictive value of KRAS-mutation status.

References:

1. Cunningham D et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 351:337-345, 2004.
2. Liévre A et al: KRAS mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 26:374-379, 2008.
3. Van Cutsem E. et al: KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with mCRC treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. ASCO 2008. Abstract 2.
4. Bookemeyer C. et al: KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with mCRC with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. ASCO 2008. Abstract 4000.

P-0171. SAFETY AND EFFECTIVENESS OF BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER: UPDATED RESULTS FROM A LARGE CZECH OBSERVATIONAL REGISTRY

Prausova J[1], Gruna J[2], Twardzikova P[3], Vyzula R[4], Benesova V[5], Bartos J[6], Sejdova M[7], Petera J[8], Ostrizkova L[9], Finek J[10]
[1]*University Hospital Prague Motol, Prague, Czech Republic,* [2]*Hospital Novy Jicin, Novy Jicin, Czech Republic,* [3]*University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic,* [4]*Masaryk Oncology Institute, Brno, Czech Republic,* [5]*Hospital Jihlava, Jihlava, Czech Republic,* [6]*Hospital Liberec, Liberec, Czech Republic,* [7]*University Hospital Prague Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic,* [8]*University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic,* [9]*Hospital Zlin, Zlin, Czech Republic,* [10]*University Hospital Plzen, Plzen, Czech Republic*

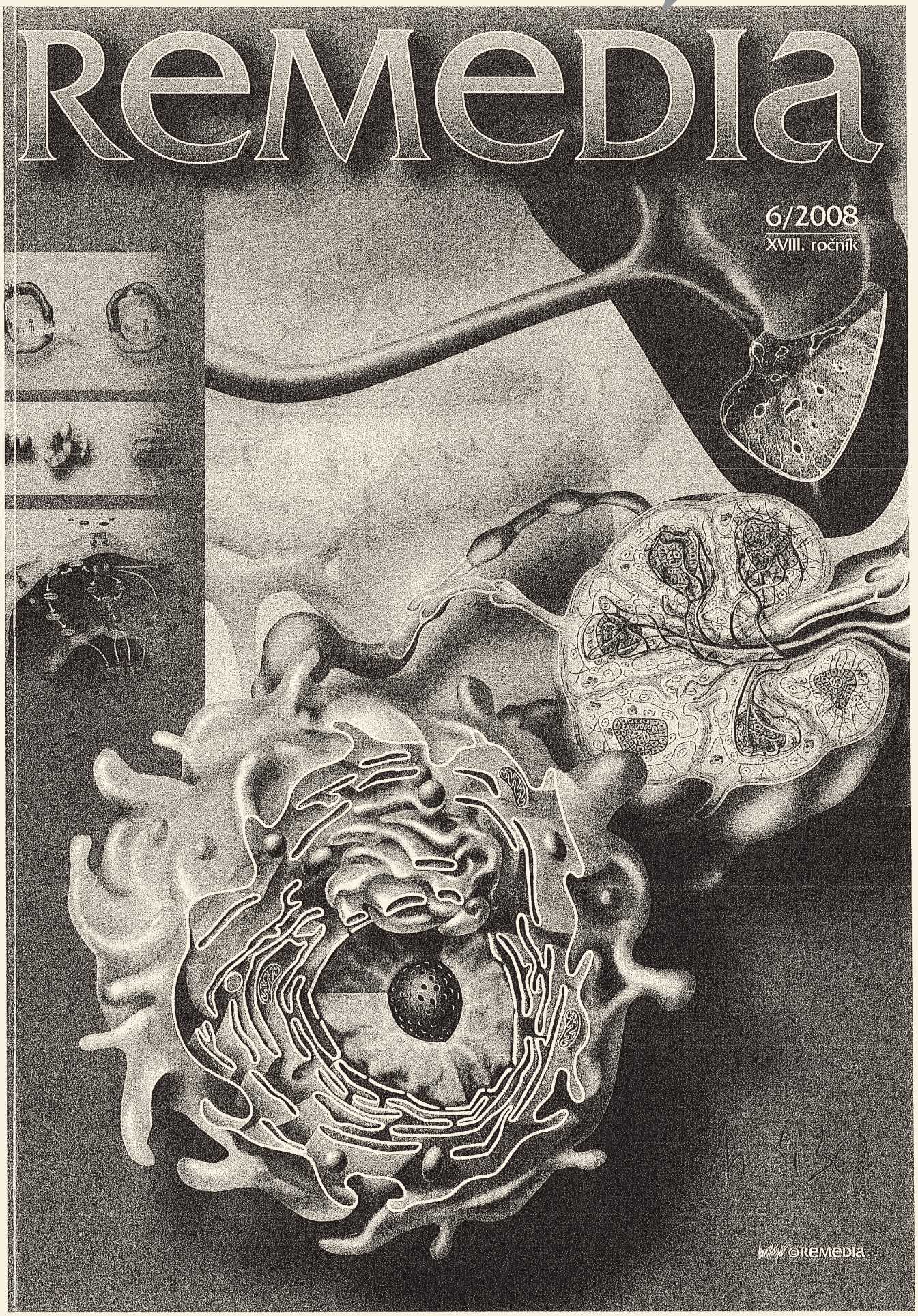
Background: Last year we reported our experience from the Czech Specific Therapeutic Programme (CSTP), a large community based observational registry monitoring safety and efficacy of bevacizumab (BEV) in combination with standard chemotherapy (CT) for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC, 100 pts). Updated results are currently presented.

Methods: Data from 1187 unselected pts with mCRC who received BEV plus CT between Oct 2005 and Jan 2009 were collected from 21 centres. CT regimen choice was at physicians' discretion. Pts were followed-up until death or loss to follow-up. Data were reported every 6 months including disease status per oncologist assessment. Both overall and progression-free survival times were assessed using standard Kaplan-Meier methodology.

Results: Median follow-up time in all pts was 7.5 months. Safety data are available from 1118 pts. Treatment was terminated in 556 pts, 549 pts are still on treatment, and data for 13 pts are missing. The most frequent CT regimens included XELOX 349 pts (31%), FOLFOX4 312 pts (28%), FOLFIRI 114 pts (10%) and XELIRI 82 pts (7%). BEV was administered with 1st-line therapy in 935 pts (84%). Adverse events (AEs) considered to be related to BEV were reported in 112 pts (10%). Grade 3/4 AEs included hypertension 16 pts (1%), proteinuria 1 pt (0.1%), arterial thromboembolic event (TE) 3 pts (0.3%, including 1 death), venous TE 4 pts (0.4%), diarrhoea 2 pts (0.2%), bleeding 4 pts (0.4%), vomiting 2 pts (0.2%), GIT perforation 2 pts (0.2%), other 8 pts (0.7%). Based on observed progression events (260) or death (129), the Kaplan-Meier estimate of median PFS was 13.4 months (95% CI: 11.6-15.2) and OS 29 months (95% CI: 26.4-31.7). PFS according to CT regimen was 16.6 months for FOLFIRI, 14.6 months for XELIRI, 14.1 months for XELOX and 12.6 months for FOLFOX4.

doi:10.1093/annonc/mdp284

110. Němeček R., Kocáková I: Postavení cetuximabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. Remedia 6/2008, XVIII. ročník, s. 430-437





Přehledy - názory - diskuse

Postavení cetuximabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

MUDr. Radim Němeček; MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Němeček R, Kocáková I. ***Postavení cetuximabu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu.*** *Remedia 2008; 18: 430–437.*

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) je založena na aplikaci systémové paliativní chemoterapie v kombinaci s biologickou léčbou. V současnosti se nabízí možnost cíleného terapeutického ovlivnění receptorů EGFR a VEGFR monoklonálními protilátkami. Cetuximab blokuje EGFR a tím selektivně ovlivňuje proliferaci, apoptózu, angiogenezi a metastazování nádorových buněk. Jeho terapeutický potenciál byl potvrzen nejprve u chemorezistentního metastatického onemocnění, kde prokázal léčebnou odpověď v 9–13 % případů při použití v monoterapii, a přibližně u 25 % pacientů při kombinaci s irinotekanem. Následně byla potvrzena jeho účinnost v první linii léčby mCRC (RR 46–47 %, zlepšení PFS) a bylo ověřeno, že lze signifikantně předpovědět terapeutický efekt vyloučením mutace onkogenu KRAS. V současnosti pokračuje studie s adjuvantním podáním. Cetuximab se tak stává jedním ze základních kamenů léčby mCRC a terapeutickým standardem u pacientů s „wild-type" KRAS.

Klíčová slova: *cetuximab – kolorektální karcinom – KRAS – CRYSTAL – OPUS.*

Summary

Němeček R, Kocáková I. ***The position of cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer.*** *Remedia 2008; 18: 430–437.*

The treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) is based on systemic palliative chemotherapy in combination with biologic therapy. Currently a novel targeted therapeutic option is available that uses monoclonal antibodies to inhibit epidermal growth factor receptors (EGFRs) and vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs). Cetuximab blocks the EGFRs and thus selectively influences proliferation, apoptosis, angiogenesis and metastasis of tumor cells. The drug's therapeutic potential was first confirmed in chemoresistant metastatic disease, with a positive therapeutic response observed in 9–13% of cases when used as monotherapy or in 25% of cases when given in combination with irinotecan. Subsequently, cetuximab proved effective in the first-line treatment of mCRC (RR 46–47 %, improved progression-free survival) and it was confirmed that the outcome is significantly predictable based on the KRAS oncogene mutation status. A trial with cetuximab as adjuvant therapy is currently underway. Cetuximab has become one of the cornerstones in the management of mCRC and a therapeutic standard in patients with wild-type KRAS tumours.

Key words: *cetuximab – colorectal cancer – KRAS – CRYSTAL – OPUS.*

Úvod

Kolorektální karcinom (CRC) je jedním z nejfrekventovanějších nádorových onemocnění vůbec. Pomineme-li nádory kůže, představuje v České republice 3. nejčastější malignitu u mužů (hned za nádory plic a prostaty) a 2. nejčastější malignitu u žen (po karcinomu prsu).

Incidence tohoto onemocnění neustále narůstá (8000 osob v roce 2005), zatímco mortalita v poslední době stagnuje (ročně zemře na následky CRC v ČR přibližně 4400 pacientů). V celosvětovém žebříčku incidence Česká republika dlouhodobě balancuje mezi prvním a druhým místem [1].

Přibližně čtvrtina pacientů je již primárně diagnostikována ve IV. klinickém stadiu, u dalších 50 % pacientů nastává generalizace onemocnění v pozdější době. Nejčastěji dochází k metastatickému postižení jater.

Jedině radikální chirurgické odstranění metastáz přináší možnost dlouhodobého přežití. Tato metoda je však technicky možná jen zhruba u 20 % pacientů. Většina pacientů je tak odkázána na systémovou paliativní chemoterapii (CHT), jejímž hlavním cílem je prodloužení života pacientů a zlepšení jeho kvality. Z cytostatik se v terapii CRC již několik desetiletí používá antimetabolit 5-fluorouracil (5-FU) modulovaný leukovorinem (folinic acid, FA) – režim FU/FA v bolusovém nebo kontinuálním podání. Přidání irinotekanu (režim FOLFIRI) nebo oxaliplatiny (režim FOLFOX) zvyšuje procento léčebných odpovědí a zlepšuje přežití nemocných. V případě, že je pacient léčen sekvenčně kombinovanou chemoterapií s 5-fluorouracilem, irinotekanem a oxaliplatinou, jsou léčebné výsledky nejlepší a medián přežití přesahuje 20 měsíců. Tato léková kombinace představuje v současnosti zlatý standard cytostatické léčby metastatického CRC (mCRC) [2–5].

Překážkou déletrvajícího úspěchu léčby chemoterapií je však neselektivita cytotoxických látek a postupný rozvoj rezistence nádorových buněk. Důsledkem neselektivity cytostatik je poškození rychle se množících buněk kostní dřeně a sliznice zažívacího traktu, které vyúsťuje v nutnost redukce dávky, a tím i dosažení horší léčebné odpovědi. Suboptimální dávkování cytostatik (mimo jiné) pak vede k postupnému rozvoji rezistence nádorových buněk a k vymizení efektu původně účinné léčby.

V posledních letech se pozornost celé onkologické veřejnosti obrací k molekulárním mechanismům vzniku a rozvoje nádorového onemocnění a k možnostem jejich terapeutického ovlivnění. Byla identifikována řada klíčových molekul uvnitř signálních drah regulujících růst, diferenciaci

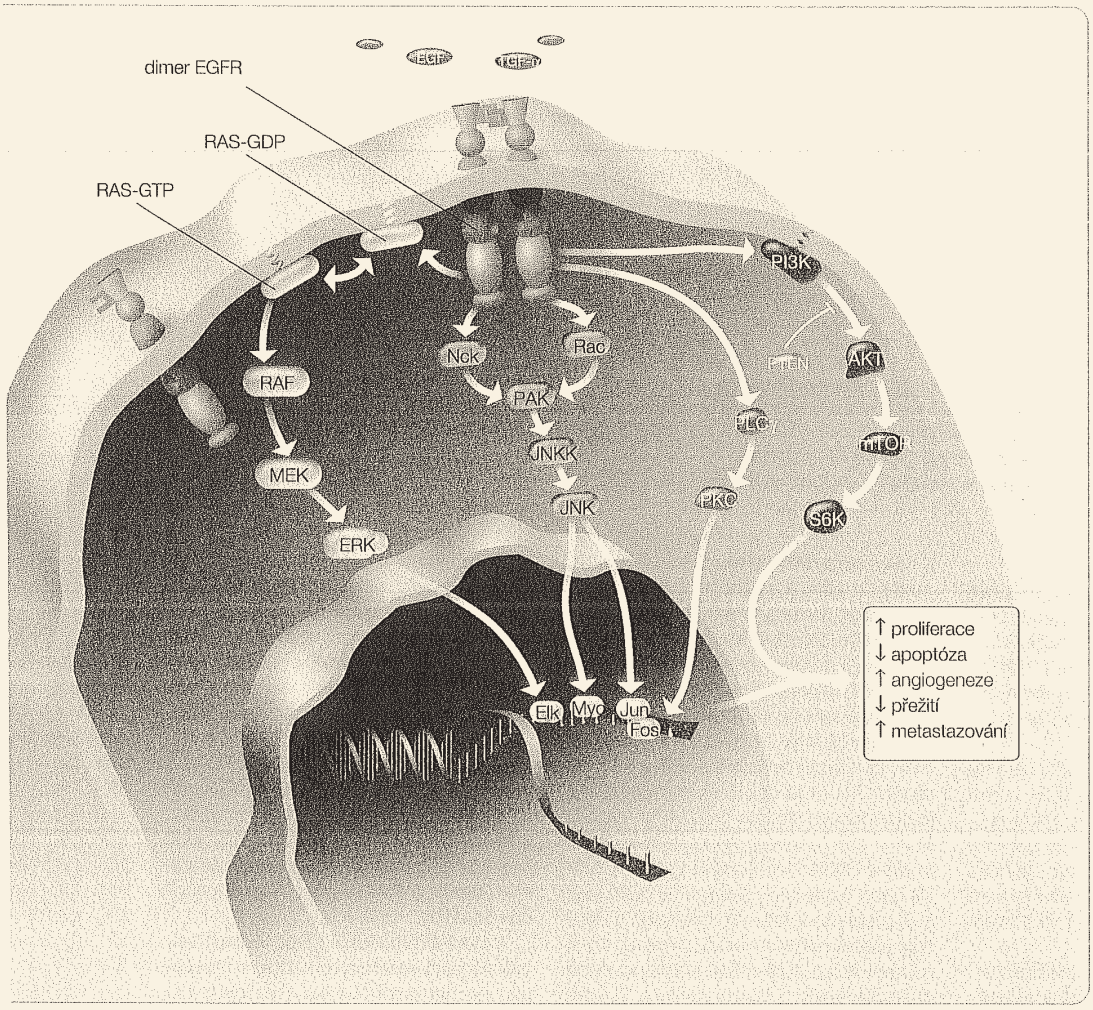
ózu nádorových buněk, které je
ileně terapeuticky ovlivnit.
:RC je pozornost v současnosti
a především na receptor pro epi-
růstový faktor (EGFR) a na ligand
ı pro vaskulární endotelový růsto-
(VEGF). Proti oběma uvedeným
ám byly vyvinuty monoklonální
/ a byla ověřena jejich účinnost

eptor pro epidermální stový faktor (EGFR)

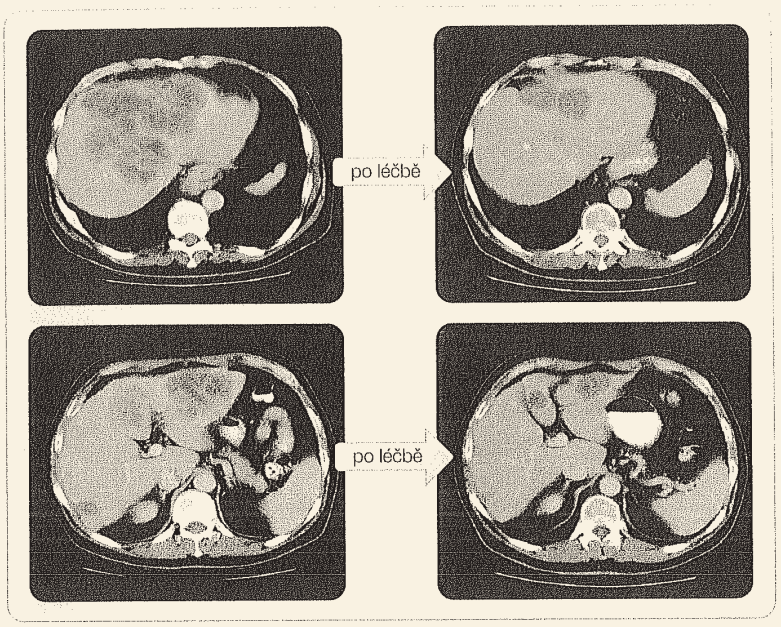
ná exprese tohoto tyrozinkinázo-
eptoru označovaného též HER-1
oyla prokázána u většiny pacien-
:C [6, 7]. EGFR se skládá z extra-
domény vázající ligand, trans-
ového segmentu a intracelulární
se kterou je spojena tyrozinkiná-
vita zodpovědná za přenos sig-
nálu. Vazbou ligandu – EGF, transformující růstový faktor-α (TGF-α), amphiregulin, epiregulin, betacellulin a heparin vázající EGF (HB-EGF) – na receptor dochází k tvorbě heterodimerických receptorových komplexů s následnou autofosforylací tyrozinkinázové domény [8, 9]; cestou především dostředivé dráhy RAS-RAF-MEK--MAPK a dráhy PI3K-AKT-mTOR-S6K pak dochází k ovlivnění transkripce v jádře, a tím i k ovlivnění proliferace, apoptózy, angiogeneze a metastatického potenciálu nádorové buňky, viz **obr. 1**. Aktivace EGFR tedy vede ke zvýšenému přežívání a proliferaci nádorové buňky, k novotvorbě cév a dále podporuje migraci, invazi, a v důsledku toho i metastazování.

Cetuximab je chimérická (skládá se z části lidské a myší) IgG1 monoklonální protilátka proti EGFR, která má přibližně 10násobnou afinitu k receptoru ve srovnání s fyziologickými ligandy. Je produkován pomocí rekombinantní DNA technologie s využitím buněčné linie savčích buněk. Blokádou receptoru inhibuje výše uvedené děje a vede k apoptóze nádorových buněk [10, 11]. V preklinických studiích byl u této látky prokázán synergický protinádorový účinek při kombinaci s cytostatiky (především s irinotekanem) *in vitro* a *in vivo*, a dokonce i možnost překonání rezistence k chemoterapii, na kterou již nebyla při předchozí léčbě zaznamenána žádná léčebná odpověď. Tento mechanismus je vysvětlován např. obnovením apoptózy, poškozením reparační aktivity DNA či zabráněním úniku cytostatika z buňky [12–15].

Zásadní studií v historii této účinné látky byla randomizovaná klinická studie fáze II EMR 62202-007 'BOND', která ve 2 ramenech srovnávala léčbu samotným



éma receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) a souvisejících signálních drah.
ermální růstový faktor; TGF-α – transformující růstový faktor α; GDP – guanosindifosfát; GTP – guanosintrifosfát; JNK – Jun N-termi-
ı; JNKK – JNK aktivovaná kináza; PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza; PTEN – phosphatase and tensin homolog; mTOR – mamma-
ıf rapamycin



Obr. 2 Parciální remise onemocnění po 3 cyklech terapie kombinací irinotekan + cetuximab u pacienta léčeného v Masarykově onkologickém ústavu v Brně.

cetuximabem s léčbou kombinací cetuximabu a irinotekanu u pacientů s mCRC [13]. Podmínkou zařazení pacientů do studie byla pozitivní nádorová exprese EGFR a selhání předchozí léčby irinotekanem. V kombinovaném rameni bylo dosaženo celkové odpovědi (response rate, RR, tj. kompletní remise, CR, + parciální remise, PR) u 23 % pacientů a klinického benefitu (CR + PR + stabilizace onemocnění, SD) u 56 % pacientů; medián času do progrese (time to progression, TTP) byl 4,1 měsíce a medián přežití od zahájení léčby cetuximabem (overall survival, OS) 8,6 měsíce. V rameni s monoterapií cetuximabem byly výsledky signifikantně horší – RR 11 %, TTP 1,5 měsíce a medián OS 6,9 měsíce.

Na základě těchto výsledků byl cetuximab kategorizován a zařazen do léčby pacientů s mCRC exprimujícím EGFR po selhání předchozí léčby irinotekanem nejprve ve Spojených státech amerických a od července 2005 se používá také v České republice (viz **obr. 2**).

Podmínky pro zahájení léčby

- pozitivní exprese EGFR stanovená imunohistochemicky (pomocí PharmDX kitu DAKO, event. ZYMED). Nutno podotknout, že prediktivní hodnota tohoto parametru je dle aktuálních výsledků studií velmi slabá, vyšetření je však stále vyžadováno pojišťovnou pro úhradu léčiva z prostředků zdravotního pojištění;
- absence mutace onkogenu KRAS (tedy přítomnost tzv. divokého typu KRAS) stanovená metodou sekvenování genu nebo pomocí PCR (kit TheraScreen KRAS) – viz dále;
- přiměřené hematologické, renální a jaterní parametry;
- dobrý celkový stav pacienta (ECOG PS 0 a 1, absence metastáz v CNS hodnocená klinicky).

Léčebné schéma

Cetuximab se podává v úvodní nasycovací dávce 400 mg/m² tělesného povrchu intravenózně po dobu 120 minut po předchozí premedikaci antihistaminikem a kortikoidy. Tato premedikace je doporučena i při všech následných týdenních aplikacích, kdy je dávka cetuximabu snížena na 250 mg/m² a doba aplikace zkrácena na 60 minut. V průběhu podávání infuze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení je nutné pečlivé monitorování vitálních funkcí. Pokud se podává současně irinotekan, aplikujeme jej s časovým odstupem minimálně 1 hodiny od ukončení aplikace cetuximabu v dávce 350 mg/m² tělesného povrchu jedenkrát za tři týdny (event. v redukované dávce 300 mg/m², pokud předcházela v minulosti radioterapie na oblast pánve). V případě kombinace s režimem FOLFIRI, event. FOLFOX, následuje po aplikaci irinotekanu (resp. oxaliplatiny) klasická kontinuální infuze s 5-fluorouracilem a leukovorinem.

Léčba probíhá do progrese onemocnění nebo do stavu neakceptovatelné toxicity. Důvodem pro ukončení léčby je i závažná reakce z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4 podle stupnice National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria, NCI-CTC). Pokud se u pacienta vyskytne kožní reakce stupně 3 (exantém postihující více než 50 % tělesného povrchu), musí být léčba cetuximabem přerušena a může být znovu zahájena bez jakékoli změny dávky v případě, že dojde ke zmírnění reakce na stupeň 2. Při dalším výskytu závažných kožních reakcí je nutné léčbu opět přerušit a po zlepšení na stupeň 2 lze pokračovat v nižším dávkování cetuximabu (200 mg/m² po druhém výskytu a 150 mg/m² po třetím výskytu závažné kožní reakce).

Farmakokinetika

Týdenní aplikace cetuximabu vychází z dlouhého biologického poločasu, který se pohybuje v rozmezí od 79 do 129 hodin při cílové dávce. Sérová koncentrace cetuximabu dosahuje stabilních hodnot po 3 týdnech podávání v monoterapii.

Nežádoucí účinky léčby (NUL)

K velmi častým nežádoucím účinkům léčby cetuximabem (> 10 %) patří především akneiformní exantém (u 80 % nemocných, nástup v prvních 3 týdnech léčby, vyšší stupeň predikuje klinický efekt, viz **obr. 3**), dále suchá kůže a pruritus, dušnost, mírnější reakce spojené s infuzí (horečka, třesavka, nauzea, vomitus, cefalea, vertigo – objeví se většinou krátce po první aplikaci cetuximabu) a lehké zvýšení hladin jaterních enzymů. K častým nežádoucím účinkům (1–10 %) patří především závažné alergické reakce, které vznikají do 1 hodiny po první infuzi léčiva a projevují se rychlou obstrukcí dýchacích cest (bronchospasmus, stridor, chrapot), kopřivkou, hypotenzí až ztrátou vědomí. Pokud se objeví, vyžadují okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem. Z dalších nežádoucích reakcí lze zmínit ještě iontové dysbalance (především hypomagnezémii), event. mukozitidu a konjunktivitidu.

Klinické studie

Primární ověření účinnosti a bezpečnosti cetuximabu u předléčených pacientů s mCRC

1. BOND – viz výše [13].
2. MABEL (Monoclonal Antibody erBitux in a European pre-Licence study) – evropská studie, která potvrdila účinnost cetuximabu u mCRC a ukázala, že přidání antihistaminik k běžným kortikosteroidům může snížit četnost alergických reakcí na 1 % při zachování účinnosti [16].
3. LABEL (Latin American erBitux prE-Licence study) – 1ramenná studie (jen cetuximab + irinotekan), ve které bylo dosaženo RR 27 % při mediánu TTP > 4 měsíce a mediánu OS 9,7 měsíce [17].

tudie 045 – ověřila bezpečnost a účinost i při podávání cetuximabu v dávce 00 mg/m² 1krát za 2 týdny [18].
VEREST (Evaluation of Various Erbiux REgimens by means of Skin and umour biopsies) – ukázala, že při bsenci kožní toxicity lze zvyšováním ávky cetuximabu o 50 mg/m² týdně ž do dávky 500 mg/m² docílit navýšeí RR (ze 16 % až na 30 %) [19].

die se zaměřením na kvalitu života

PIC (The Erbitux Plus Irinotecan in olorectal Cancer) – studie fáze II, ve teré bylo 1298 pacientů (po selhání čby oxaliplatinou) randomizováno do ramen: 1/ cetuximab + irinotekan vs. / irinotekan v monoterapii. Primárním lem byla doba do progrese (progreson-free survival, PFS), sekundárním lem pak kvalita života pacientů (hodnoená pomocí dotazníků EORTC QLQ-C30). Bylo dosaženo zlepšení RR 6,4 % vs. 4,2 %) i zlepšení PFS (HR .69; p < 0,0001), celkové přežití (OS) lo srovnatelné. I přes očekávané výrazjší nežádoucí účinky léčby v kombiovaném rameni (navíc byl oproti monorapii zaznamenán exantém, únava průjem) však bylo při léčbě kombinairinotekanu s cetuximabem potvrzeo signifikantní zlepšení kvality života, to především v parametrech zlepšení lkového zdravotního stavu, zmírnění olestí a zmírnění nauzey [20].
CIC CO.17 – randomizovaná studie ze III, ve které bylo 572 pacientů rozděleno do dvou ramen: 1/ cetuximab + SC („best supportive care" – nejlepší odpůrná léčba) vs. 2/ BSC. V rameni cetuximabem bylo opět dosaženo signifikantního zlepšení kvality života pantů a zlepšení OS (6,1 vs. 4,6 měsíce, R 0,77; p = 0,0046), PFS zůstal nezměn (1,9 vs. 1,8 měsíce) [21].

Studie s kombinací protilátek anti-EGFR a anti-VEGF

OND 2 – studie fáze II, jejíž nevýhou byl relativně nízký počet zařazených acientů (n = 83). Obsahovala 2 ramena: cetuximab + bevacizumab + irinotecn vs. 2/ cetuximab + bevacizumab. lo sice dosaženo zlepšení RR (37 % . 20 %) a TTP (7,3 vs. 4,9 měsíce), šem za cenu zvýšení toxicity (především průjmy stupně 3/4 u 28 % vs. 0 %). sledky byly pro nízký počet hodnoných pacientů statisticky nesignifikntní, pro pomalý nábor pacientů byla udie nakonec předčasně zastavena 2].
ARO 2 – randomizovaná studie fáze ve které bylo 755 pacientů s nepředeným mCRC rozděleno do 2 ramen: kapecitabin + oxaliplatina + bevacizumab + cetuximab vs. 2/ kapecitabin + oxaliplatina + bevacizumab. Primárním cílem byl PFS. V kombinovaném rameni došlo při očekávané vyšší toxicitě (především výskyt průjmu u 26 % vs. 19 %; p = 0,026) k překvapivému zhoršení mediánu PFS (9,6 vs. 10,7 měsíce; p = 0,0018), OS byl srovnatelný (20,3 vs. 20,4 měsíce). Při subanalýze dle KRAS (viz dále) u „wild type" KRAS v kombinovaném rameni nebylo zaznamenáno zlepšení výsledků, naopak v přítomnosti mutace KRAS při kombinaci obou protilátek byl výrazně zhoršen PFS (8,6 vs. 12,5 měsíce; p = 0,043) a nesignifikantně i OS (19,1 vs. 24,9 měsíce; p = 0,35) [23].
3. PACCE – studie s konkurenční anti-EGFR protilátkou panitumumabem, ve které bylo 800 pacientů rozděleno do ramen: 1/ FOLFOX + bevacizumab + panitumumab vs. 2/ FOLFOX + bevacizumab. Při kombinaci obou protilátek byla zaznamenána opět výrazně vyšší toxicita (stupeň 3/4 u 81 % vs. 69 %), navíc došlo i ke zhoršení PFS (9 vs. 10,5 měsíce) a ke zhoršení celkového přežití [24].
4. CALGB/SWOG 80405 – studie fáze III, ve které byli dosud nepředléčení pacienti s mCRC randomizováni do jednoho ze 3 ramen: chemoterapie dle rozhodnutí lékaře (FOLFOX nebo FOLFIRI) + 1/ bevacizumab, 2/ cetuximab, 3/ kombinace cetuximabu a bevacizumabu. Vzhledem k referované vyšší toxicitě při kombinaci obou typů protilátek však byla studie pozastavena.

Celkově lze tedy shrnout, že kombinace anti-EGFR a anti-VEGF terapie je výrazně toxičtější než podání protilátek samostatně, především však nezlepšuje léčebné výsledky, ba naopak zhoršuje PFS a pravděpodobně i celkové přežití s akcentací u pacientů s mutací KRAS.

Cetuximab v I. linii léčby pacientů s mCRC – 2 zásadní studie

1. CRYSTAL (Cetuximab combined with iRinotecan in first line therapY for metaSTatic colorectAL cancer) – randomizovaná studie fáze III, ve které bylo 1198 pacientů s mCRC s prokázanou expresí EGFR rozděleno do 2 ramen: 1/ FOLFIRI + cetuximab vs. 2/ FOLFIRI. Podařilo se dosáhnout primárního cíle, kterým byl PFS – v kombinovaném rameni došlo ke zlepšení mediánu PFS (8,9 vs. 8 měsíců; p = 0,0048), 1letého PFS (34 % vs. 20 %) i objektivní odpovědi (RR 47 % vs. 39 %; p = 0,004), dále pak ke zvýšení procenta resekability jaterních metastáz (6 % vs. 2,5 %). NUL byly v obou ramenech srovnatelné kromě vyšší četnosti průjmů (15 % vs. 10 %) a kožních reakcí v rameni s cetuximabem [25].
2. OPUS – randomizovaná studie fáze II, ve které bylo analogicky jako v předchozí studii randomizováno 337 pacientů (s mCRC exprimujícím EGFR) do 2 ramen: 1/ FOLFOX 4 + cetuximab vs. 2/ FOLFOX 4. Primárním cílem byl v tomto případě RR, který se podařilo při kombinaci biochemoterapie zvýšit z 36 % na 46 % (p = 0,064), dále byl v kombinovaném rameni zaznamenán vyšší počet kurativních chirurgických výkonů. Medián PFS byl v obou ramenech stejný, tedy 7,2 měsíce (HR 0,931; p = 0,62). Z NUL převládaly opět kožní reakce (stupeň 3/4 u 14 % pacientů s cetuximabem) a reakce z přecitlivělosti (u 4 % pacientů), ostatní NUL byly v obou ramenech srovnatelné [26].

Studie a subanalýzy studií se zaměřením na status onkogenu KRAS

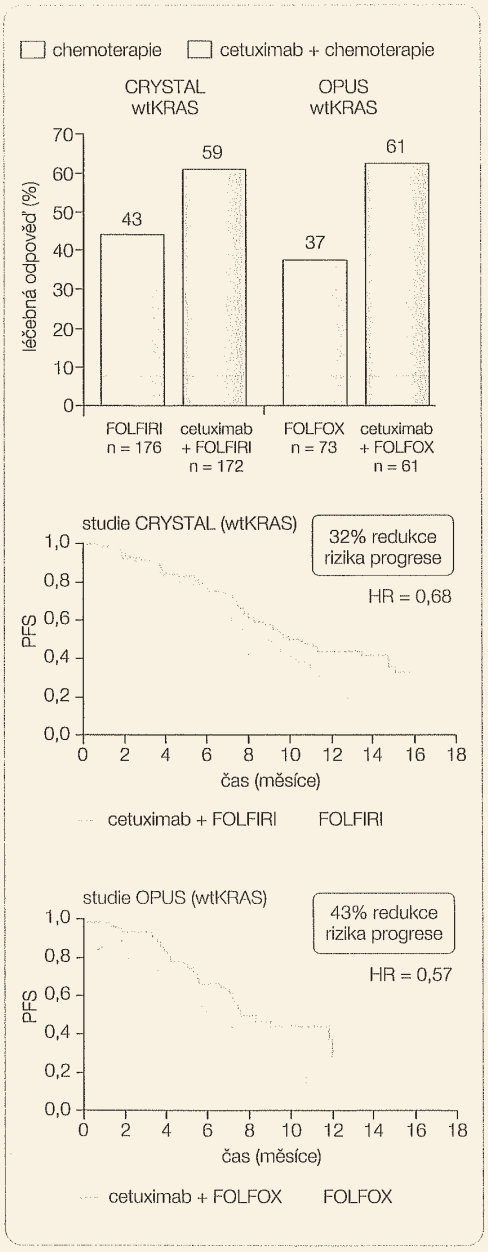
Jak již bylo uvedeno výše, většina studií zařazovala pacienty do léčby cetuximabem dle imunohistochemicky stanovené exprese EGFR na povrchu nádorové buňky. Při probíhajícím výzkumu však bylo opakovaně prokázáno, že i nemalá část pacientů (více než 25 %) s negativní expresí receptoru na povrchu buňky zareaguje na léčbu cetuximabem a naopak – jen část pacientů s pozitivní expresí EGFR na tuto léčbu skutečně odpoví (RR se u samostatné protilátky pohybuje mezi 9–13 %, při kombinaci s irinotekanem kolem 25 % a při použití s kombinovanou chemoterapií FOLFOX, resp. FOLFIRI v rozmezí 46 % a 47 %) [27, 28].



Obr. 3 Akneiformní rash po léčbě cetuximabem.

Není tedy divu, že se výzkum zaměřil na hledání dalších potenciálních prediktivních parametrů, které by dokázaly lépe předpovídat odpověď na tuto ekonomicky poměrně nákladnou léčbu.

Ze všech zkoumaných faktorů (EGFR exprese stanovená pomocí metody FISH, mutace genu pro EGFR, počet kopií genu pro EGFR, hladina PTEN, koncentrace ligandů pro EGFR – epiregulinu a amphiregulinu, mutace KRAS...) vykázalo nejlepší výsledky právě vyšetření mutace onkogenu KRAS [29–35].



***Graf 1** Studie CRYSTAL a OPUS – léčebná odpověď (RR) a přežití bez progrese onemocnění (PFS) u kohorty pacientů bez mutace KRAS (wtKRAS).*

Jak již bylo zmíněno v úvodu, po navázání ligandu na EGFR dojde k dimerizaci receptoru, autofosforylaci tyrozinkinázové domény a k aktivaci signálních drah RAS-RAF-MEK-MAPK a PI3K-AKT-mTOR-S6K (**obr. 1**). Klíčovou součástí této signalizační kaskády je GTP vázající onkoprotein KRAS (resp. RAS), lokalizovaný na vnitřní straně buněčné membrány; tento onkoprotein se vyskytuje ve dvou vzájemně v sebe přecházejících konfiguracích – aktivní GTP-RAS a inaktivní GDP-RAS. Navázáním ligandu na EGFR dojde k přeměně inaktivní GDP-formy na aktivní GTP-RAS a k následnému přenosu signálu směrem k jádru buňky, což vyúsťuje v aktivaci transkripce genů regulujících negativně apoptózu a pozitivně proliferaci, angiogenezi a buněčnou migraci (metastazování). Pokud dojde k zablokování EGFR cetuximabem, zůstává RAS v inaktivní GDP-formě a transdukce signálu směrem k jádru je přerušena.

Přibližně u 40 % pacientů s CRC je však v genu KRAS, kódujícím tento GTPázový RAS-protein, přítomna mutace. Bylo identifikováno 7 hlavních mutací v kodonech 12 a 13, nejčastější je záměna glycinu v kodonu 12 za asparagin (Gly12Asp). Produktem mutovaného genu KRAS je funkčně alterovaný onkoprotein RAS, který se vyskytuje pouze v GTP-formě, je tedy trvale aktivní a vysílá stimulační signál k jádru buňky nezávisle na stavu EGFR. Blokáda EGFR monoklonální protilátkou je v tomto případě zcela nadbytečná a neúčinná. Status onkogenu KRAS se ukázal jako zřetelný prediktivní parametr odpovědi na anti-EGFR terapii. Onkogen bez přítomnosti mutace označujeme jako „wild type" KRAS (wtKRAS), s mutací mKRAS. Studuje se i jeho potenciálně prognostický význam – přítomnost mutace KRAS totiž ve většině případů znamená horší prognózu pro pacienta s nádorovým onemocněním.

K vyšetření lze kromě zmrazené nádorové tkáně použít i archivované parafinové bločky se vzorky nádorů. Status onkogenu KRAS může být vyšetřen buď klasickým sekvenováním genu, které je časově náročnější, nebo alternativně pomocí specializovaných kitů, pracujících na principu kombinace alelově specifické PCR (polymerázová řetězová reakce) a PCR v reálném čase (např. kit TheraScreen KRAS). Touto metodou lze detekovat i méně než 1 % mutací na pozadí wtKRAS. V České republice existuje v současné době 9 specializovaných laboratoří, které toto vyšetření provádějí (Praha – 3 pracoviště tohoto typu, Plzeň, Hradec Králové, Brno, Olomouc, Ostrava a Nový Jičín).

Uvedené závislosti byly ověřeny ve 3 randomizovaných klinických studiích fáze III, resp. v jejich subanalýzách, jejichž výsledky byly zveřejněny na 44. výroční konferenci ASCO v červnu 2008:

1. CRYSTAL (FOLFIRI ± cetuximab) – KRAS-status byl analyzován u 540 pacientů (45 % ze všech zařazených), z nichž byl u 348 pacientů identifikován wtKRAS (64,4 %) a u 192 pacientů mKRAS (35,6 %). Hodnocená populace byla srovnatelná s primární léčenou (intent to treat, ITT) populací. U pacientů s wtKRAS bylo v kombinovaném rameni oproti chemoterapii samotné dosaženo signifikantního zlepšení mediánu PFS (9,9 vs. 8,7 měsíce, HR 0,68; p = 0,017), zlepšení jednoletého přežití bez progrese (1-y PFS: 43 % vs. 25 %) i objektivní odpovědi (RR 59 % vs. 43 %; p = 0,0025), nesignifikantně pak i zlepšení celkového přežití (OS 24,9 vs. 21 měsíců, HR 0,84; p = 0,2166), viz **tab. 1** a **graf 1**. Zatímco v rameni s FOLFIRI nebyl patrný rozdíl v PFS mezi pacienty s wtKRAS a pacienty s mutací, v kombinovaném rameni FOLFIRI + cetuximab již byl tento rozdíl evidentní – medián PFS 9,9 vs. 7,6 měsíce ve prospěch pacientů s wtKRAS (HR 0,63; p = 0,007). Z NUL byla v kombinovaném rameni zaznamenána vyšší četnost neutropenií, průjmů, vomitu a akneiformního rashe (podobně jako u ITT-populace), signifikantní rozdíly v NUL mezi wtKRAS a mKRAS nebyly prokázány [36].
2. OPUS (FOLFOX ± cetuximab) – KRAS-status byl analyzován u 233 pacientů (69 % z ITT), z nich u 134 pacientů identifikován wtKRAS (58 %) a u 99 pacientů mKRAS (42 %). Hodnocená populace byla opět plně srovnatelná s ITT populací. U pacientů s wtKRAS bylo v kombinovaném rameni oproti chemoterapii samotné dosaženo signifikantního zlepšení mediánu PFS (7,7 vs. 7,2 měsíce, HR 0,57; p = 0,016) i objektivní odpovědi (RR 61 % vs. 37 %; p = 0,011), viz **tab. 2** a **graf 1**. V kombinovaném rameni FOLFOX + cetuximab byl potvrzen evidentní rozdíl v PFS mezi pacienty s wtKRAS a pacienty s mutací – medián PFS 7,7 vs. 5,5 měsíce (HR 0,45; p = 0,0009) ve prospěch pacientů s wtKRAS. Z NUL byly v kombinova-

Tab. 1 STUDIE CRYSTAL – PŘEHLED DAT PODLE STAVU KRAS

	ITT		wtKRAS		mKRAS	
	FOLFIRI	cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	cetuximab + FOLFIRI
počet pacientů	599	599	176	172	87	105
RR (%)	39	47	43	59	40	36
	p = 0,0038		p = 0,0025		p = 0,46	
OS (měsíce)	19,9	18,6	24,9	21,0	17,5	17,7
HR	0,93; p = 0,3046		0,84; p = 0,2166		1,03; p = 0,8540	
mPFS (měsíce)	8,0	8,9	8,7	9,9	8,1	7,6
HR	0,85; p = 0,048		0,68; p = 0,017		1,07; p = 0,75	

ITT – intent to treat, primárně léčená populace; wtKRAS – KRAS bez přítomnosti mutace; mKRAS – mutovaný KRAS; RR – objektivní odpověď; OS – přežití od zahájení léčby; mPFS – medián přežití bez progrese onemocnění

ném rameni opět častější neutropenie, průjmy a akneiformní rash [37].

Celkově lze shrnout, že při srovnání wtKRAS-populace s ITT-populací došlo evidentnímu zvýraznění léčebného propěchu z přidání cetuximabu k chemoterapii u populace s wtKRAS. U populace mKRAS nepředstavovalo přidání cetuximabu k chemoterapii žádný přínos, naopak při srovnání s pacienty léčenými pouze chemoterapií došlo k mírnému zhoršení v parametrech RR i mediánu PFS, které však nebylo statisticky signifikantní. Při mKRAS může tedy přidání cetuximabu pacientům event. i škodit! Pokud postavíme proti sobě v rameni se samostatnou chemoterapií populaci s wtKRAS a mKRAS, nenajdeme žádné výraznější rozdíly.

3. Studie NCIC – CO.17 (cetuximab vs. BSC) – KRAS-status byl vyšetřen u 394 pacientů (69 % z ITT) – u 164 z nich (42 %) identifikován wtKRAS a u 230 (58 %) mKRAS. Obě populace byly srovnatelné s ITT populací. U pacientů s mKRAS nebyl prokázán rozdíl v PFS ani v OS mezi pacienty léčenými cetuximabem a pacienty s BSC. Naopak u pacientů s wtKRAS došlo v rameni s cetuximabem k signifikantnímu zlepšení mediánu PFS (3,8 vs. 1,9 měsíce, HR 0,40; p < 0,0001) i OS (9,5 vs. 4,8 měsíce, HR 0,55; p < 0,0001). Léčebná odpověď při terapii cetuximabem byla evidentně vyšší u pacientů s wtKRAS (12,8 %) oproti pacientům s mKRAS (1,2 %). Při srovnání OS v rameni pouze s BSC nebyl nalezen rozdíl mezi pacienty bez mutace a s mutací KRAS, což zpochybňuje roli KRAS jako nezávislého prognostického faktoru [38].

Závěr

Cetuximab prokázal v randomizovaných studiích a následně i v běžné klinické praxi evidentní protinádorovou aktivitu v léčbě mCRC především při kombinaci s chemoterapií, a to při relativně příznivém profilu

Inzerce v

Masarykův onkologický ústav v Brně

pořádá

XXXIII. BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

s

XXIII. KONFERENCÍ PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

s mezinárodní účastí

16. - 18. dubna 2009

Konference pro lékaře
16. - 18. dubna 2009
Místo konání: Hotel Voroněž, Křížkovského 47, Brno

Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky
16. - 17. dubna 2009
Místo konání: Brněnské výstaviště, pavilon A, ROTUNDA, Výstavní 1, Brno

Sekretariát organizačního výboru: Eva Čechmanová, tel.: 543 132 450, 543 136 809, fax: 543 132 455, e-mail: cechmanova@mou.cz
Adresa: Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, tel.: 543 131 111, www.mou.cz

112. Kocáková I., Role cetuximabu v dlouhodobém přežívání pacienta s metastatickým kolorektálním karcinomem. Onkologie Ročník 5, 2011, číslo 2, str. 102-104, ISSN 1802-4475

Onkologie

2
2011

www.solen.cz
ISSN 1802-4475
ROČNÍK 5.

z obsahu

HLAVNÍ TÉMA – NÁDORY CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- KLINICKÝ OBRAZ A SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY PRŮLOMOVÉ BOLESTI U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ
- AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE U NEMOCNÝCH NAD 60 LET, MOŽNOSTI JEJÍ LÉČBY A POTENCIÁLNÍ ROLE ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK
- OSTEOSARKOM: SOUČASNÉ MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY A LÉČBY

SDĚLENÍ Z PRAXE

- ROLE CETUXIMABU VE 2. LINII TERAPIE METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU S NÁSLEDNOU UDRŽOVACÍ MONOTERAPIÍ MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKOU CETUXIMAB
- ROLE CETUXIMABU V DLOUHODOBÉM PŘEŽÍVÁNÍ PACIENTA S METASTATICKÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM
- PÉČE O KOMPLIKOVANÝ LYMFEDÉM PROVÁZEJÍCÍ SPECIFICKÉ MALIGNITY ŽEN – VYBRANÉ KAZUISTIKY

PRO SESTRY

- DĚTSKÁ ONKOLOGIE Z POHLEDU OŠETŘUJÍCÍ SESTRY

Časopis je indexován v: Bibliographia Medica Čechoslovaca, EMBASE, Scopus a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Role cetuximabu v dlouhodobém přežívání pacienta s metastatickým kolorektálním karcinomem

Ilona Kocáková
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Pacienti s metastatickým kolorektálním karcinomem (mKRK) by měli v průběhu své léčby obdržet všech pět látek účinných u tohoto onemocnění. Tyto látky se skládají ze tří chemoterapeutik: 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV), irinotecan, oxaliplatina a dvou monoklonálních protilátek: bevacizumab namířený proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru a inhibitor epidermálního růstového faktoru cetuximab nebo panitumumab. Léčebné možnosti třetí linie závisí na tom, jaké látky byly použity v předchozí terapii. U pacientů předléčených 5-FU, oxaliplatinou a irinotecanem představuje léčba kombinací cetuximab a irinotecan atraktivní možnost.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, chemoterapie, radioterapie, cílená léčba – cetuximab.

Role of cetuximab in long-term survival of patient with metastatic colorectal carcinoma

Patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) should receive all five drugs active in this disease during the overall course of their treatment. These drugs consist of three chemotherapeutic agents: 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV), irinotecan and oxaliplatin and two monoclonal antibody: bevacizumab directed against the vascular endothelial growth factor and the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab or panitumumab. Treatment options for third-line therapy depend on what agents have been used in previous therapy. In patients with prior treatment with 5-FU, oxaliplatin, and irinotecan, treatment with the combination of cetuximab and irinotecan is an attractive option.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy – cetuximab.

Onkologie 2011; 5(2): 102–104

Popis případu

V květnu 2005 byl do konziliární ambulance MOÚ odeslán 50letý muž s histologicky verifikovaným, nízce diferencovaným, tubulárním adenokarcinomem konečníku, podle transrektální endosonografie se jednalo o lokálně pokročilý, stenózující tumor distálního rekta začínající ve 2 cm od anodermální linie, cT3, cN2. Pacient byl přijat na Kliniku komplexní onkologické péče MOÚ k celkovému došetření před zvažovanou neoadjuvantní chemoradioterapií s kapecitabinem.

Stagingová vyšetření

CT vyšetření břicha a pánve prokázalo v retroperitoneu (RP) ojedinělé drobné uzliny velikosti do 10 mm, v pánvi vlevo podél cévního svazku byl patrný patologický uzlinový infiltrát velikosti cca 42 mm.

Sumační snímek hrudníku, rovněž tak ***CT plic a mediastina*** byly bez patologického nálezu.

PET (pozitronová emisní tomografie) trupu 18-FDG dokumentovala patologické ložisko v oblasti rekta aborálně, suv. 4,6. Drobná patologická ložiska byla patrná v RP v oblasti společných ilických cév vlevo, ve výši L1–3 a také v levém nadklíčku mediálně, suv. 3,4–3,8. Ostatní skeny byly bez další patologie. Míra kumulované aktivity odpovídala metabolizmu maligních buněk primárního karcinomu rekta s metastatickým postižením RP a nadklíčku vlevo.

CT vyšetření krku a cílené ultrazvukové vyšetření levého nadklíčku ukázalo v mediální části, těsně laterálně při vena jugularis interna vlevo a zcela kaudálně tři hypoechogenní uzliny 22, 9 a 13 mm patologické vizáže.

Za UZ kontroly byly provedeny dva odběry ze zvětšených nadklíčkových uzlin, histologicky byly ve vazivu zachyceny formace středně diferencovaného tubulárního intestinálního adenokarcinomu. Morfologický obraz koreloval s předpokládaným primárním ložiskem v rektu.

Průběh léčby

Výkonnostní stav pacienta byl dle Karnofského hodnocení 100 %, dále byly zaznamenány normální hodnoty krevního obrazu a biochemického vyšetření včetně renálních funkcí, nádorové markery – CEA, CA19–9 byly negativní. Pacient byl váhově stabilizován, asymptomatický, jen intermitentně vykazoval přítomnost krve ve stolici.

Vzhledem ke generalizaci lokálně pokročilého, stenózujícího karcinomu rekta byla komisí digestivní onkologie MOÚ indikována operace primárního tumoru, tj. abdominoperineální amputace dle Milese s pooperační aplikací paliativní chemoterapie.

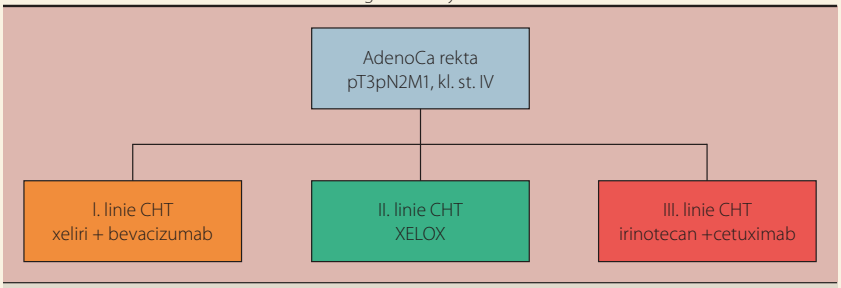
V resekátu rektosigmoidea popsal patolog adenokarcinom rekta G4, s infiltrací perirektální adventicie. Radiální resekční linie se jevila volná, byla ale přítomna velmi vystupňovaná endovaskulární i perineurální propagace nádoru. Ve všech 15 odebraných mízních uzlinách byla totální infiltrace tumorem, v jejich okolí endovaskulární lymfogenní propagace tumoru. Klasifikace: dg: C20, pTNM: T3 N2.

Po zhojení operační rány jsme u pacienta zahájili na základě předchozí kolektivní rozvahy vzhledem ke klinickému stadiu IV (MTS v RP, v levém nadklíčku, nově dle CT a UZ vyšetření i průkaz solitární jaterní MTS na rozhrani S7/8 velikosti 11 mm) paliativní systémovou chemoterapii kombinací kapecitabin a irinotecan s třítýdenní aplikací bevacizumabu. Po 4 cyklech výše uvedené chemobioterapie, kdy nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky léčby, došlo dle CT a UZ vyšetření k regresi jaterní MTS ad integrum, regresi patologických uzlin v levém nadklíčku ad normam, při levém zevním ilickém svazku byla popisována reziduální patologická uzlina velikosti 11 mm, nádorové markery zůstaly nadále negativní. Kontrolní FDG – PET nedetekovalo žádná ložiska hypermetabolizmu glukózy svědčící pro přítomnost neoplazie. Celkově bylo podáno XII. cyklů léčby s efektem trvající kompletní remise. Z nežádoucích účinků léčby se v závěru objevil

jen hand foot syndrom stupně 1. Efektivní léčbu jsme ukončili na žádost pacienta vzhledem k plánovanému operačnímu výkonu pro velikostně progredující parastomální kýlu.

Za 13 měsíců od zahájení léčby došlo k relapsu onemocnění. Na CT a PET vyšetření byla konstatována opět metastatická diseminace v segmentu S8 jater, v retroperitoneu, v levém nadklíčku, nově byly detekovány bilaterálně bazálně miliární plicní metastázy. Ve 2. linii léčby jsme aplikovali sekvenční chemoterapii režimem kapecitabin a oxaliplatina (XELOX). Nejlepší dosaženou léčebnou odpovědí byla stabilizace metastatického postižení po 3 cyklech, po 6. sérii však došlo k rychlé progresi onemocnění.

Schéma 1. Schematické znázornění onkologické léčby



Přešetření po 4 cyklech CHT irinotecan a cetuximab:
pokles nádorových markerů: CEA:53…5,2, CA19–9: 320,5…21,3;
regrese metastáz plic, výrazná regrese jaterních metastáz
Přešetření po 8 cyklech CHT irinotecan a cetuximab:
normalizace markerů: CEA: 1,4, CA19–9:2,0; další regrese metastáz jaterních, metastáz plicních

Kombinace irinotecan a cetuximab ve 3. linii léčby

Imunohistochemické vyšetření EGFR z nádorových bloků prokázalo oblasti se zřetelnou membránovou pozitivitou střední až výrazné intenzity, většinou souvislou (3+). Vzhledem k předléčení fluoropyrimidiny, irinotecanem a oxaliplatinou byla u pacienta s progredujícím kolorektálním karcinomem logickou volbou kombinace cetuximab a irinotecan (schéma 1).

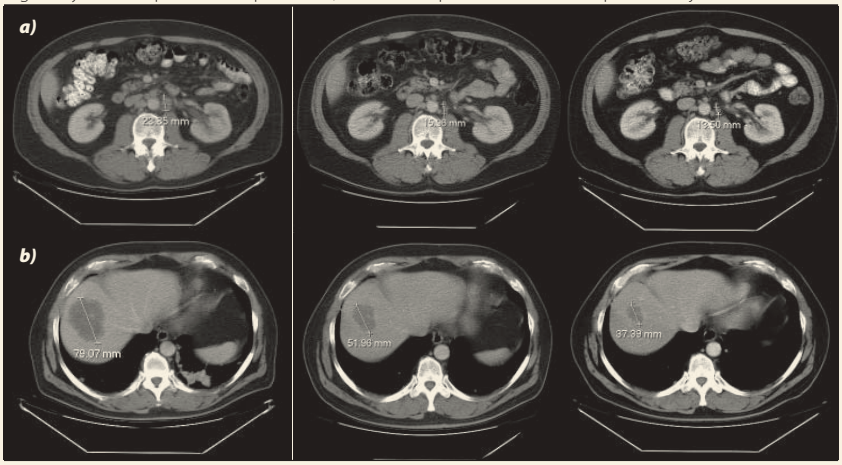
Rozsah nádorového onemocnění před zahájením léčby v únoru 2007.

Sumační snímek hrudníku popisuje vícečetné drobné MTS plicní.

CT břicha, RP, celé pánve: Na bázi plicní bilaterálně byla patrná mnohočetná MTS ložiska do 30 mm, v játrech metastatické ložisko v S4/8 velikosti 70 × 60 mm, další tři MTS ložiska do maximální velikosti 27 mm. Levá ledvina byla hypofunkční s dilatací dutého systému, která pokračovala i na levý ureter. V RP byly zmnožené patologické uzliny do velikosti 28 mm, více vlevo. Patologické uzliny se vlevo šířily i do pánve podél zevního ilického svazku až do levého třísla, do maximální velikosti 32 mm. Incipientní drobné infiltráty byly zřejmé v mezenteriu. V úrovni stomie vlevo bylo vysloveno podezření na metastatickou infiltraci stěny břišní. V pánvi se vyskytl presakrálně rozsáhlý infiltrát, velikosti 52 × 40 mm – nejspíše kombinace pooperačních jizevnatých změn a recidivy tumoru a incipientní infiltrace spodiny močového měchýře vlevo.

Výkonnostní stav pacienta byl i přes značný rozsah onemocnění stále 100%, laboratorní hematologické a biochemické parametry byly nadále bez abnormalit, nádorové markery vykazovaly vzestup: CEA: 53.0 ug/l (norma do 4.6), CA 19–9: 320.5 kU/l (norma do 37.0). V březnu 2007 jsme zahájili paliativní chemoterapii irinotecanem v třítýdenním podání v dávce 350 mg/m^2 v kombinaci s cetuximabem v týdenním podání v úvodní nasycovací dávce 400 mg/m^2, další týdenní aplikace v dávce 250 mg/m^2.

Obrázek 1. Hodnocení efektivity chemobioterapie na CT vyšetření A: postupná velikostní regrese patologické lymfadenopatie v retroperitoneu; B: dosažení parciální léčebné odpovědi na játrech



Po 4 cyklech chemobioterapie, tedy po 3 měsících léčby byla na kontrolním CT vyšetření popsána výrazná regrese plicních MTS na bázích, dále přibližně 50% regrese velikosti jaterních MTS, kdy největší ložisko v S4/8 bylo asi 53 × 41 mm, došlo také k regresi patologických zvětšených uzlin v retroperitoneu i v pánvi. Na konvenčním snímku plic byla popsána v plicním parenchymu jen ojedinělá, velmi drobná ložiska. Byl zaznamenán výrazný pokles markerů: CEA: 5.2 ug/l, CA 19–9: 21.3 kU/l.

Po 8 cyklech irinotecanu s cetuximabem byla na CT vyšetření popsána další velikostní regrese jaterních MTS asi o 30 % – největší MTS v S8 dosahovala velikosti 39 × 28 mm, ostatní ložiska byla drobná. V retroperitoneu se nacházely stacionární MTS uzliny velikosti do 18 mm. Drobné plicní MTS byly rovněž stacionární (obrázky 1 a 2).

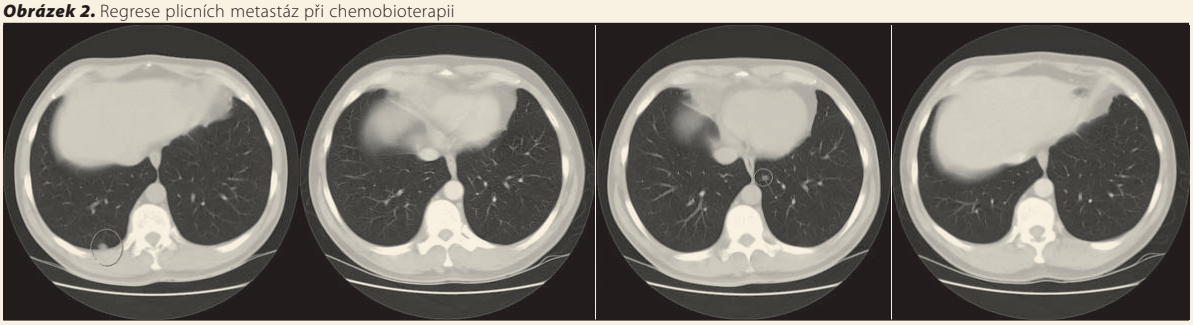
Po 12 cyklech léčby v lednu 2008 došlo k další mírné regresi plicních metastáz, jaterní a retroperitoneální MTS byly již stacionární, došlo však k progresi v pánvi, kde byl zaznamenán souvislý MTS infiltrát šíře 34 mm táhnoucí se podél celého levého společného a zevního ilického svazku až do dolní části třísla, infiltrující svaly laterální stěny pánve.

Vzhledem k otoku levé dolní končetiny a progredujícímu pánevnímu algickému syndromu jsme po konzultaci s radioterapeuty indikovali paliativní radioterapii (RT).

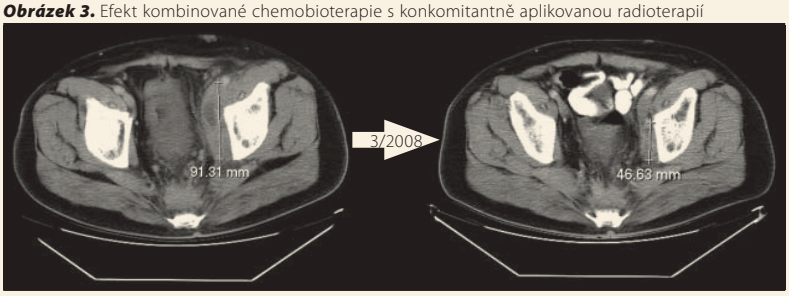
Na lineárním urychlovači se od 24. 1. 2008 aplikovala dávka 16 × 2,5 Gy na oblast pánevních uzlin vlevo a oblast levého třísla. Konkomitantně bylo pokračováno v aplikaci irinotecanu a cetuximabu se záměrem potencovat cetuximabem efekt RT a s cílem udržet chemobioterapií stabilizaci meta procesu v dalších lokalitách.

S odstupem dvou měsíců od ukončené radioterapie jsme provedli kontrolní CT vyšetření břicha a pánve, které konstatovalo stacionární nález drobných plicních metastáz na bázích,

Obrázek 2. Regrese plicních metastáz při chemobioterapii



Obrázek 3. Efekt kombinované chemobioterapie s konkomitantně aplikovanou radioterapií



Obrázek 4. Trichomegalie při léčbě cetuximabem



stacionární nález jaterních metastáz a MTS v retroperitoneu. Výrazně však regredoval MTS infiltrát v pánvi vlevo, kde bylo patrné jen menší reziduum 44 × 21 mm navazující na musculus obturatorius internus a zevní illický svazek (obrázek 3). Současně s regresí pánevního infiltrátu došlo i k ústupu algického syndromu a zmenšení otoku levé dolní končetiny. V efektivní chemobioterapii bylo tedy dále pokračováno. Týdně monitorované laboratorní parametry vykazovaly stav v normě, z nežádoucích účinků cetuximabu se projevila kožní toxicita stupně 2 a trichomegalie (obrázek 4).

K progresi na játrech a plicích podle CT vyšetření došlo po 20 cyklech léčby, tj. po 60 týdnech od zahájení této „záchranné" terapie.

Diskuze

Publikované studie s cetuximabem například BOND *(Bowel Oncology with erbitux antipody)*, CRYSTAL *(Cetuximab combined with iRinotecan in first line therapY for metaSTatic colorectAL cancer)*, EPIC *(European Prospective Investigation of Cancer)*, MABEL *(Monoclonal Antibody Erbitux in a European Pre-License Study)* LABEL *(Latin American ErBitux prE-License study)*, EVEREST *(Evaluation of Various Erbitux REgimens by means of Skin and Tumour biopsies)* u pacientů s mKRK nám přinesly množství nových a povzbudivých dat týkajících se jak zlepšení objektivních parametrů léčebné úspěšnosti (navýšení procenta léčebných odpovědí, prodloužení času do progrese onemocnění, prodloužení celkového přežití), tak zlepšení celkového výkonnostního stavu nemocných s metastatickou chorobou.

Námi prezentovaný pacient měl od prvopočátku lokálně značně pokročilý tumor rekta s řadou nepříznivých patologických determinant: adenokarcinom intestinálního typu G4, vysoký počet postižených mízních uzlin (15/30) totálně infiltrovaných nádorem a v jejich okolí s přítomnou endovaskulární lymfogenní propagací tumoru. Od počátku šlo o IV. klinické stadium onemocnění s postižením minimálně tří metastatických lokalit (hepar, retroperitoneum, nadklíček). Přes všechny tyto nepříznivé skutečnosti aplikovaná kombinovaná a sekvenční chemoterapie s cílenou léčbou monoklonálními protilátkami umožnila našemu pacientovi prožít od stanovení onkologické diagnozy 41 měsíců kvalitního plnohodnotného života.

Závěr

Výhodou cetuximabu je jednoduché použití, pohodlné dávkování, účinná stabilní plazmatická hladina, ověřený bezpečnostní profil a šetrnost. Vzhledem k prokazatelné protinádorové účinnosti v první, druhé i třetí linii léčby metastatického onemocnění představuje jednu z průlomových látek a pilíř léčby kolorektálního karcinomu.

Literatura

1. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. J Clin Oncol 2005; 23: 1803–1810.

2. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [abstract no. 1012]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 252 plus oral presentation.

3. Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Single agent IMC-C225 (Erbitux) has activity in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR) [abstract no. 504]. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21(1): 127.

4. Tabernero JM, Van Cutsen E, Saestre J, et al. An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5fluorouracil (FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX4) in the first-line treatment of patiens with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Preliminary results. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23(Abstr. 3512).

5. Van Cutsen E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and FUFA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. Journal of Clinical Oncology 2007(Suppl 18) Abstract 4000.

6. Kocakova I, Kocak I, Spelda S, Vyzula R. Cetuximab and irinotecan in chemoresistant metastatic colorectal cancer: retrospective analysis. Annals of Oncology 2007; 18(Suppl 7): P-0188. World Congress on Gastrointestinal Cancer Barcelona, Spain.

MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav, Brno
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
kocakova@mou.cz

114. Kocáková I., Klinická účinnost cetuximabu v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu, data z onkologického Registr Erbitux: In Edukační sborník: Brněnské onkologické dny, 2011, ISBN 978-80-86793-17-7, s. 146-148

BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

BOD

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

EDUKAČNÍ SBORNÍK



XXXV. Brněnské onkologické dny

a

XXV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

21. – 23. dubna 2011

BRNO

la zaznamenaná u žádného pacienta, všechny rány se hojili per primam, nezaznamenali jsme žádnou gastrointestinální perforaci.

Při dodržení vhodného intervalu mezi poslední dávkou bevacizumabu a resekčním výkonem na játrech, který je doporučován v intervalu 5-6 týdnů od poslední aplikace, i když některé studie naznačují, že riziko komplikací by při prodloužení intervalu na 8 týdnů mohlo být nižší, je dle našich vlastních zkušeností chirurgický výkon pro pacienta maximálně bezpečný.

100 Klinická účinnost cetuximabu v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu, data z onkologického REGISTRU ERBITUX

Kocáková I.
Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU, Brno

Úvod

Karcinom tlustého střeva a konečníku je v České republice jedním z nejčastějších nádorových onemocnění, v celoevropském měřítku jsme ve výskytu této diagnózy u mužů na prvním a u žen na druhém místě. Kolorektální karcinom zároveň patří i k nejčastějším příčinám úmrtí na maligní onemocnění u nás. Incidence nádorů kolorekta stoupla za posledních 20 let o 190 %. Ročně je v naší republice zachyceno zhruba 7 450 nových případů kolorektálního karcinomu, na tuto diagnózu ročně umírá 4 400 pacientů. Kolorektální karcinom tak znamená závažný medicínský a ekonomický problém, který znepokojuje jak pacienty, tak poskytovatele léčebné péče a společnost jako celek.

Účinnou zbraň v boji s metastatickým karcinomem tlustého střeva a konečníku představuje monoklonální protilátka cetuximab, která je cíleně namířená proti receptoru pro epidermální růstový faktor (EGF nebo transformační růstový faktor-a, TGF a).

Na základě pozitivních výsledků studií, především studie BOND (BOND: Bowel Oncology with erbitux antibody), byl cetuximab schválen EMEA (Evropské komise pro hodnocení léčivých přípravků, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) a doporučen v kombinaci s irinotecanem pro léčbu pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor EGF po selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotecan. Cetuximab v kombinaci s irinotecanem byl poprvé uveden na trh ve Švýcarsku v prosinci 2003, pro léčbu pacientů s metastatickým onemocněním byl zaregistrován od února 2004 také ve Spojených státech a od 1. července 2005 i v České republice, kde je k dispozici pod obchodním označením Erbitux®.

REGISTR ERBITUX

Tento projekt se řadí do kategorie lékových registrů, podporovaných výborem České onkologické společnosti. Je zaměřen na sledování účinnosti léčby cetuximabu v současné době používaného pro indikace metastazujícího kolorektálního karcinomu a lokálně pokročilého spinocelulárního karcinomu hlavy a krku. On-line systém registru je uzpůsoben pro sběr specifických klinických dat projektu ERBITUX a je přístupný uživatelům pomocí internetového prohlížeče. Získané informace mohou být využity lékařskými institucemi a specialisty podílejícími se na registru výhradně pro vědecké a profesionální lékařské účely v odborných listech a na konferencích.

Primární cíle:

- Sledování celkového počtu pacientů s metastatickým kolorektální karcinomem léčených Erbituxem v České republice
- Hodnocení bezpečnosti léčby
- Hodnocení efektivity léčby

Sekundární cíle:

- Analýza přežívání pacientů ve vztahu k sledovaným klinickým faktorům
- Analýza souboru pacientů léčených Erbituxem ve vztahu k referenčním populačním datům ČR

Časový plán sledování

Sledování zahrnuje jak retrospektivní, tak prospektivní pacienty. Retrospektivní pacienti byli zadáváni v první fázi projektu od zaregistrování přípravku pro léčbu metastatického onemocnění, prospektivně jsou pacienti zadáváni od 1. 10. 2008, a to po prozatím nedefinovanou dobu.

Validace dat

Všichni pacienti registru ERBITUX s kolorektálním karcinomem musí mít dostatečně založený záznam, tedy záznam musí obsahovat tyto údaje:

- Datum stanovení histologie
- Lokalizace primárního nádoru
- Histologický typ

- Linie léčby pokročilého onemocnění, ve které je poprvé podáván Erbitux
- Datum aktualizace + současný stav
- Datum zahájení léčby Erbituxem

Spolupracující centra – nemocnice a kliniky

Všeobecná FN Praha, FN Motol, Praha, Nemocnice České Budějovice, FN Hradec Králové, NSPCV Chomutov, FN Nemocnice Jihlava, Nemocnice s poliklinikou v Novém Jičíně, FN Olomouc, Baťova nemocnice, Zlín, MOÚ Brno, FN Plzeň, Krajská nemocnice Liberec, FN Ostrava, FN u sv. Anny v Brně, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha, FN Brno, FN Na Bulovce, Praha, Nemocnice Pardubice, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

Stav registru k datu 17. 1. 2011

K tomuto datu je v registru Erbitux 657 pacientů, z toho u 618 pacientů je dostatečně vyplněný záznam.

Název centra	Celkový počet pacientů v registru Erbitux		Počet a podíl pacientů s vyplněným záznamem	
	N	%	N	%
01. Všeobecná FN Praha	87	13.2	81	93.1
02. FN Motol, Praha	56	8.5	50	89.3
03. Nemocnice České Budějovice	17	2.6	15	88.2
04. FN Hradec Králové	57	8.7	55	96.5
05. NSPCV Chomutov	8	1.2	8	100.0
06. FN Nemocnice Jihlava	19	2.9	19	100.0
07. Nemocnice s poliklinikou v Novém Jičíně	40	6.1	39	97.5
08. FN Olomouc	23	3.5	23	100.0
09. Baťova nemocnice, Zlín	21	3.2	19	90.5
10. MOÚ Brno	140	21.3	134	95.7
11. FN Plzeň	21	3.2	19	90.5
12. Krajská nemocnice Liberec	26	4.0	24	92.3
13. FN Ostrava	41	6.2	41	100.0
14. FN u sv. Anny v Brně	5	0.8	4	80.0
15. Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha	44	6.7	42	95.5
16. FN Brno	8	1.2	8	100.0
17. FN Na Bulovce, Praha	2	0.3	0	0.0
18. KN Pardubice	30	4.6	26	86.7
19. Masarykova nemocnice Ústí nad Labem	12	1.8	11	91.7
Celkem	**657**	**100.0**	**618**	**94.1**

Charakteristika 618 pacientů léčených cetuximabem

- V souboru převažují muži: 64,2 % (N=397), ženy: 35,8 % (N=221), medián věku sledovaného souboru je 61 roků (rozmezí 20-84 roků).
- Cetuximab byl nejčastěji podáván jako 3. a další linie léčby pro metastatický kolorektální karcinomu.
- Stav K-ras: divoký typ K-ras nalezen u 345 pacientů, u 21 nemocných průkaz mt K-ras, u 252 pacientů nestanoven.
- K datu 17. 1. 2011 494 pacientů (79,9 %) ukončilo léčbu cetuximabem, přičemž nejčastějším důvodem ukončení byla progrese onemocnění.
- Medián doby podávání cetuximabu u pacientů s ukončenou léčbou byl 4,4 měsíce (min. 0,2-34,3 měsíců).
- Nejlepší dosažená léčebná odpověď na léčbu cetuximabem byla: kompletní remise: 5,8 %, parciální remise: 19,6 %, stabilizace onemocnění: 31,4 %, progrese nemoci: 18,8 %. Léčebnou odpověď nelze hodnotit nebo není uvedena u 24,4 % léčených pacientů.
- Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera. Celkové přežití od data zahájení léčby je 16,4 měsíců. Jednoleté přežití 66,3 %, dvouleté přežití 30,4 %.
- Medián přežití bez známek progrese od data zahájení léčby cetuximabem byl 6,7 měsíců, jednoletý PFS 27,5 %, dvouletý PFS: 10,7 měsíců.
- Nežádoucí účinky (nejčastěji kožní toxicita)stupně 3 a 4 se vyskytla u 19,6 % léčených pacientů.

Závěr

Data z našeho registru prokazují významnou protinádorovou účinnost cetuximabu u pacientů s chemorezistentním kolorektálním karcinomem, bylo dosaženo 25,4 % léčebných odpovědí, klinický benefit (CR+PR+SD) byl dokumentován u 56,8 %

pacientů a přežití bez známek progrese 6,7 měsíců. Tato data jsou plně konsistentní s daty studie BOND (RR: 22,9 %, linický benefit: 55,5 % léčených, PFS: 4,1 měsíců.

Podrobná analýza 140 pacientů léčených cetuximabem v Masarykově onkologickém ústavu od roku 2005 bude sdělena ústně.

Klinická studie CRYSTAL (CRYSTAL: Cetuximab combined with iRinotecan in first line therapY for metaSTatic colorectAL cancer) je klinická studie fáze III, které se zúčastnilo přes tisíc pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Přinesla nezvratné důkazy o bezpečnosti a účinnosti použití cetuximabu v kombinované protinádorové léčbě pacientů s nepředléčeným onemocněním. Přidání anti-EGFR cílené léčby k chemoterapii prokázalo statisticky významné prodloužení času do nádorové progrese, bylo dosaženo vyššího počtu celkových léčebných odpovědí a bylo rovněž zaznamenáno vyšší procento kompletních remisí. Studie prokázala jednoznačnou superioritu kombinace cetuximab a FOLFIRI oproti kombinaci FOLFIRI, která tvořila do té doby zlatý standard protinádorové léčby 1. linie. Tyto výsledky tak daly reálný předpoklad pro další rozšíření indikace tohoto přípravku.

Cetuximab je v České republice registrován pro léčbu pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru a vykazujícím gen KRAS divokého typu a to:

- v kombinaci s chemoterapií
- v monoterapii u pacientů, u kterých selhala léčba na bázi oxaliplatiny a irinotecanu a kteří irinotecan nesnáší.

Poděkování za analýzu dat všem zaměstnancům IBA a všem lékařům podílejícím se na diagnostice a léčbě pacientů s kolorektálním karcinomem.

101 Intervenční radiologické metody v léčbě kolorektálního karcinomu.

Válek V., Andrašina T.
Fakultní nemocnice, Brno

Vedle standardních postupů terapie postižení u pacientů s metastázami kolorektalního karcinomu do jater (chirurgie, systémová chemoterapie), které každým rokem svou efektivitu zvyšují, se za poslední desetiletí vyvíjely a etablovaly i radiologické intervenční metody určené právě pro ty nemocné, u kterých standardní řešení selhává. Intervenční radiologie tak rozšiřuje možnosti léčby u pacientu s kolorektálním karcinomem ve stadiu IV. Terapeutické invazivní metody při terapii maligních tumorů jater mohou být buď intravaskulární (chemoembolizace (TACE) a regionální chemoterapie (TACI), předoperační embolizace portální žíly) nebo perkutánní (především různé formy radiofrekvenční termoablace – RFA). Tyto metody se v poslední době u nemocných s velkým tumorem (nádorem větším než 5 cm) kombinují.

U inoperabilních či neresekabilních pacientů s limitovaným počtem metastáz kolorektálního karcinomu je RFA metodou, která by měla být zvažována jako první. Gilliams (*Eur. Radiol. 2009*) analyzuje soubor 309 pacientů ošetřených perkutánní RFA. Při 123 pacientech v rámci prospektivní studie s 5 a méně metastázami, jejichž velikost byla maximálně 5 cm či méně, bylo po výkonu 3 a 5 let přežití 49 % a 24 %. V tomto souboru bylo 66 metastáz pod 3,5 cm. Přežití těchto nemocných za 3 a 5 let od diagnostikování metastázy bylo 63 % a 33 %. I když výsledky této studie jsou srovnatelné s výsledky resekčních výkonů, zůstává RFA u těchto pacientů paliativním a ne kurativním výkonem a chirurgické řešení je stále zatím metodou prvé volby.

V našem souboru 72 nemocných s metastázami kolorektálneho karcinomu, jejichž velikost byla 5 a méně cm bez mimojaterního postižení dosáhl medián přežití od stanovení diagnózy metastázy 35,8 měsíců s 95%-ným konfidenčným intervalem (30,9 – 42,8 m). 3 a 5ti leté přežití dosáhlo 49 % a 22 %. Průměrná velikost ablované léze byla 29 mm.

Chemoembolizaci u nemocných s metastázami zvažujeme, když ložiska postihují více segmentů, nejsou vhodné k radiofrekvenční ablaci z hlediska počtu, lokalizace či velikosti. Chemoembolizace se může provádět i před zvažovanou resekcí u tumorů s nejasným biologickým chováním. Hlavní indikací jsou hypervaskularizované metastázy, tedy metastázy, které se v arteriální fázi CT, UZ či MR vyšetření sytí. Moderní metodou chemoembolizace je podání DEB (drug eluting beads, např. DC Beads), pokud je na částice možné navázat vhodné cytostatikum. Tato skupina embolizačních částic vytváří s cytostatikem chemickou vazbu a cytostatikum (doxorubicin, irinotekan) se pak postupně na místě určení uvolňuje až několik desítek dnů. Ischemizace není tak velká. Aby léčba byla efektivní chemoembolizaci je nutné provádět opakovaně. Počet embolizací u jednoho nemocného odvisí od celkového stavu pacienta, chování nádoru a dávky podaného cytostatika. Výkon pak můžeme provádět i neselektivně do pravé či levé větve jaterní tepny. Protokol s využitím DEB s navázaným irinotecanem (DEBIRI) je bezpečný pro pacienty, u kterých selhala standardní systémová chemoterapie. Dle posledních publikovaných dat randomizovaných studií dosahuje lepší léčebné odpovědi jako obvyklé kombinace systémové chemoterapie (FOLFIRI), delší interval bez progrese nemoci, nižší frekvence nežádoucích účinků léčby a nižší celkové náklady.

U nemocných s mnohočetnými, optimálně drobnými metastázami do jater, můžeme nabídnout regionální chemoterapii. Princip regionální chemoterapie je podání velkého množství cytostatika do jater přímo jaterní tepnou. Snažíme se tak dosáhnout v játrech co nejvyšší možnou koncentraci léku. Typ a množství cytostatika volíme podle různých protokolů. Regionální chemoterapie je tedy velmi podobná principům systémové chemoterapie s tím, rozdílem, že v cílovém orgánu dosáhneme podstatně vyšší koncentraci cytostatika než při systémovém podání. Léky můžeme podávat do jaterní tepny angiografickou cévkou či port-katét-

116. Cunningham, Ruff, Rother,…Kocáková, et al.: Randomised open-label phase 3 study (PRIME) of panitumumab with FOLFOX4 compared with FOLFOX4 alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of efficacy by epidermal growth factor receptor (EGFR) status and severity of skin toxicity. Published in the 12th Annual Scientific Meeting: Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG) 'Trials in Action 2010' Program Book page 102, Adelaide, South Australia

Randomised Open-label Phase 3 Study (PRIME) of Panitumumab Plus FOLFOX4 Compared With FOLFOX4 Alone as First-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of Efficacy by Epidermal Growth Factor Receptor Status and Severity of Skin Toxicity

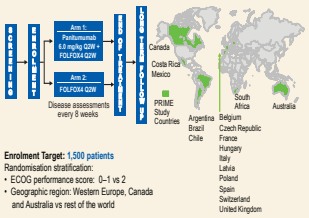
D Cunningham,[1] P Ruff,[2] M Rother,[3] S Siena,[4] J Tabernero,[5] J Cassidy,[6] P Koralewski,[7] J Jassem,[8] F Rivera,[9] I Kocáková,[10] W Rogowski,[11] JL Canon,[12] E Yanez,[13] CW Johnson,[14] A Zhang,[14] J Gansert,[14] F Xu,[14] JY Douillard[15]

[1]The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; [2]University of Witwatersrand Faculty of Health Sciences, Johannesburg, South Africa; [3]The Credit Valley Hospital, Mississauga, Ontario, Canada; [4]Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milan, Italy; [5]Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; [6]The Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow, United Kingdom; [7]Wojewodzki Szpital Specjalistyczny im.L.Rydygiera, Krakow, Poland; [8]Medical University of Gdansk, Poland; [9]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain; [10]Masarykuv Onkologicky Ustav, Brno, Czech Republic; [11]Zaklad Opieki Zdrowotnej MSWiA, Olsztyn, Poland; [12]Grand Hôpital de Charleroi, Charleroi, Belgium; [13]Instituto Clinico Oncológico del Sur, Temuco, Chile; [14]Amgen Inc., Thousand Oaks, California, USA; [15]Centre René Gauducheau, Nantes, France

INTRODUCTION

- Panitumumab, a fully human monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR), is approved for use as monotherapy for chemorefractory metastatic colorectal cancer (mCRC)[1, 2] in patients with wild-type (WT) *KRAS* tumours[2]
- Tumour *KRAS* status has emerged as an important biomarker for activity of anti-EGFR antibodies.[3] EGFR expression has also been investigated as a potential biomarker[4]
  - tumour cell EGFR expression by immunohistochemistry (IHC) has shown to be less relevant for predicting responsiveness to EGFR inhibitors[5, 6]
- Skin toxicities are the most common adverse event associated with EGFR inhibitors
  - occurrence of grade 2 or higher skin toxicity has been associated with efficacy in the monotherapy setting[4, 7, 8]
- PRIME (20050203) was an open-label, randomised, phase 3 trial investigating panitumumab with FOLFOX4 vs FOLFOX4 alone as 1st-line treatment for mCRC among patients with WT *KRAS* tumours (**Figure 1**)
  - originally designed to compare the treatment effect in the 'all randomised' population, the protocol was amended to focus on hypothesis testing in the WT *KRAS* subset

Figure 1. Study Schema and Patient Stratification



Enrolment Target: 1,500 patients
Randomisation stratification:
- ECOG performance score: 0–1 vs 2
- Geographic region: Western Europe, Canada and Australia vs rest of the world

- Primary efficacy data from this study showed that in patients with WT *KRAS* tumours, addition of panitumumab to FOLFOX4 resulted in significantly improved progression-free survival (PFS; HR = 0.80 [95% CI: 0.66–0.97]; $p = 0.02$).[7] A trend towards improved overall survival (OS; HR = 0.83 [95% CI: 0.67–1.02]; $p = 0.07$) was also observed
- Here we present efficacy by EGFR status (assessed by IHC) and severity of skin toxicity (ST)

OBJECTIVES

Efficacy Analysis by EGFR Status

- To explore the:
  - predictive value of tumour EGFR status on PFS and OS among patients with WT *KRAS* tumours randomised to FOLFOX4 ± panitumumab
  - potential prognostic value of tumour EGFR status on PFS and OS among patients with WT *KRAS* tumours randomised to FOLFOX4 alone

Efficacy Analysis by ST Severity

- To evaluate efficacy (PFS and OS by worst grade ST (0–1 vs 2–4) according to tumour *KRAS* status in panitumumab-treated patients

REFERENCES

1. Amgen Inc. Vectibix® prescribing information 2010. Available at: http://pi.amgen.com/united_states/vectibix/vectibix_pi.pdf.
2. Amgen Ltd. Vectibix® (panitumumab) Summary of Product Characteristics 2009. Available at: www.emc.medicines.org.uk/medicine/20528/SPC/Vectibix/.
3. Amado RG, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:1626-1634.
4. Van Cutsem E, et al. *J Clin Oncol.* 2007;25:1658-1664.
5. Hecht JR, et al. *Clin Cancer Res.* 2010;16:2205-2213.
6. Chung KY, et al. *J Clin Oncol.* 2005;20:1803-1810.
7. Douillard JY, et al. *Eur J Cancer Suppl.* 2009;7:6; abstract 10LBA.
8. Jonker DJ, et al. *N Engl J Med.* 2007;357:2040-2048.
9. Dako. EGFR PharmDx™ Package Insert 2006. Available at: http://www.dako.co.uk/prod_downloadpackageinsert.pdf?objectid=108136005.

ACKNOWLEDGEMENTS

- Medical Writing support provided by Dawn Batty, Bioscript Stirling Limited, funded by Amgen (Europe) GmbH, Switzerland

STATISTICAL CONSIDERATIONS

Efficacy Analyses by EGFR Status

- These analyses were pre-planned and performed in accordance with a formal statistical analysis planEGFR expression was not required for trial entry; tumour tissue must have been sectioned ≤ 2 months before testing
- Pre-treatment tumour tissue samples were analysed to evaluate the following EGFR parameters by IHC using the Dako EGFR pharmDx Kit:[9]
  - EGFR positive membrane staining
  - 3+ EGFR staining intensity
  - highest EGFR membrane and cytoplasmic staining intensity (0, 1+, 2+ or 3+)
  - extent of EGFR membrane and cytoplasmic staining (< 10%, 10–35% or > 35%)
- Predictive analyses: a separate multivariate Cox model was used for each of the EGFR parameters to examine a treatment-by-factor interaction; any EGFR parameter that had a significant interaction term at a 5% level in the above multivariate Cox model was examined in a multivariate model analysis of all such parameters to identify potential independent predictive factors
- Prognostic analyses: all EGFR parameters significant at a 5% level in a univariate analysis and all baseline covariates were considered in a multivariate Cox model analysis. A stepwise Cox regression model was used requiring a significance level of 5% for a covariate to enter or to be removed from the model

Efficacy Analyses by ST Severity

- To minimise lead-time bias and under-reporting of ST because of early treatment discontinuation, a landmark approach was used that limited the analysis to patients with a PFS time of at least 28 days (when > 50% of patients had worst grade ST severity)
- ST was defined as any treatment-emergent adverse event indicative of a skin disorder and represents a composite category of adverse event terms including, but not limited to, rash, dermatitis acneiform, pruritus, dry skin, skin fissures, and erythema
- Retrospective ad-hoc analyses were performed to determine the effect of ST on efficacy. A stratified Cox proportional hazards model was used to examine the relationship between worst grade ST (grade 2–4 vs grade 0–1) and time to event

RESULTS

- A total of 1,183 patients were randomised, 593 to panitumumab + FOLXOX4 and 590 to FOLFOX4 alone
- Overall, 1,084 patients (92%) had *KRAS* and 813 (69%) had EGFR results
  - 60% vs 40% of patients in each treatment group had WT vs mutant (MT) *KRAS* status

Efficacy by EGFR Status

- Of 479 patients with *KRAS* WT status and EGFR results, 326 (68%) were EGFR+ (**Table 1**)

Table 1. Demographic and Disease Characteristics in WT KRAS EGFR Evaluable Population

	WT *KRAS* EGFR Evaluable Panitumumab + FOLFOX4 (n = 229)		WT *KRAS* EGFR Evaluable FOLFOX4 (n = 250)	
	EGFR+ (n = 161)	EGFR– (n = 68)	EGFR+ (n = 165)	EGFR– (n = 85)
Sex, men – n (%)	105 (65)	50 (74)	98 (59)	53 (62)
Age – years, median (min, max)	63 (53, 70)	61 (30, 79)	62 (24, 78)	60 (34, 82)
Race, white – n (%)	143 (89)	61 (90)	154 (93)	78 (92)
ECOG performance status – n (%)				
0–1	150 (93)	64 (94)	153 (92)	80 (94)
2	11 (7)	4 (6)	11 (7)	5 (6)
Missing or unknown	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Primary tumor type – n (%)				
Colon cancer	108 (67)	40 (59)	111 (67)	45 (53)
Rectal cancer	53 (33)	28 (41)	54 (33)	40 (47)
Sites of metastatic disease – n (%)				
Liver only	30 (19)	13 (19)	26 (16)	16 (19)
Liver + other	109 (68)	44 (65)	118 (72)	57 (67)
Other only	21 (13)	10 (15)	20 (12)	12 (14)
Missing or unknown	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)

- In the WT *KRAS* population, when panitumumab was added to FOLFOX4 for first-line mCRC treatment, a consistent benefit in PFS and OS was observed in both EGFR+ and EGFR- subsets (**Figure 2** and **Figure 3**)

RESULTS *(continued)*

Figure 2. PFS by EGFR Status - in the WT KRAS Evaluable Subset (Central Review)

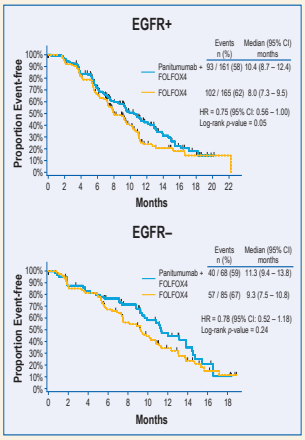
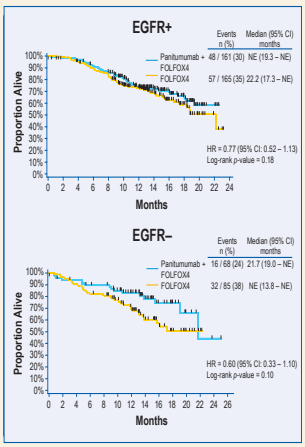


Figure 3. OS by EGFR Status - in the WT KRAS Evaluable Subset (Central Review)



Efficacy by ST Severity

- Patients who were alive without progression at day 28 were included in the ST analysis (*KRAS* Safety Set)
  - 97% vs 96% of patients receiving panitumumab in the *KRAS* WT vs mutant (MT) groups experienced ST (**Table 2**)

Table 2. Demographic and Disease Characteristics by Worst Grade ST

	WT *KRAS* Panitumumab + FOLFOX4		MT *KRAS* Panitumumab+ FOLFOX4	
	Worst Grade 0–1 (n = 71)	Worst Grade 2–4 (n = 251)	Worst Grade 0–1 (n = 69)	Worst Grade 2–4 (n = 148)
Sex, men – %	69	66	64	67
Age – years, median (min, max)	65 (30, 85)	61 (27, 81)	63 (33, 78)	64 (35, 83)
Race, white – %	92	91	87	89
ECOG performance status – %				
0–1	87	96	93	98
2	13	4	7	2
Primary tumor type – %				
Colon cancer	69	65	72	66
Rectal cancer	31	35	28	34
Sites of metastatic disease – %				
Liver only	20	18	9	18
Liver + other	62	71	75	69
Other only	17	11	16	12
Missing or unknown	1	0	0	1

- Median time to worst grade ST and median duration of panitumumab treatment was longer in patients with worst grade ST 2–4 vs 0–1 in both *KRAS* groups (**Table 3**)

Table 3. (a)Distribution of Worst Grade ST (Grade 0–1 or 2–4) Over the Treatment Period; (b) Duration of Panitumumab Exposure by Worst Grade ST

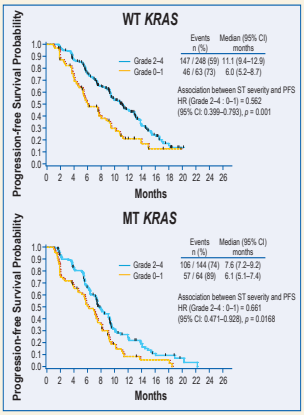
A	WT *KRAS*		MT *KRAS*	
	Worst Grade 0–1*	Worst Grade 2–4	Worst Grade 0–1*	Worst Grade 2–4
Patients – n (%)	71 (22)	251 (78)	69 (32)	148 (68)
Median time to worst grade – days†	11	48	11	28
Median time to worst grade – days‡	10	51	11	29

*Time to worst grade only includes patients with worst grade 1 ST
†Data cut-off date: September 30, 2008; ‡Data cut-off date: August 28, 2009

B	WT *KRAS*		MT *KRAS*	
	Worst Grade 0–1	Worst Grade 2–4	Worst Grade 0–1	Worst Grade 2–4
Median duration of panitumumab treatment – weeks	16.9	32	16.1	27.3

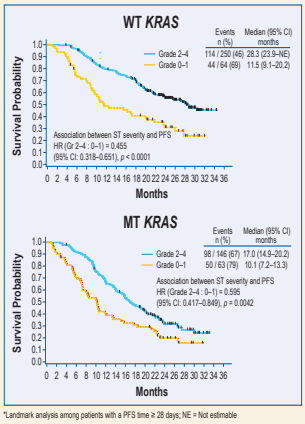
- In both the *KRAS* WT and MT groups, PFS (**Figure 4**) and OS (**Figure 5**) were longer in patients experiencing grade 2–4 ST vs those experiencing grade 0–1

*Figure 4. PFS by Worst Grade ST – KRAS Safety Set (Central Review)**



*Landmark analysis among patients with a PFS time ≥ 28 days

*Figure 5. OS by Worst Grade ST – KRAS Safety Set (Central Review)**



*Landmark analysis among patients with a PFS time ≥ 28 days; NE = Not estimable

CONCLUSIONS

- A consistent benefit in PFS and OS was observed among EGFR+ and EGFR- subsets of patients who received panitumumab
- Unlike *KRAS* status, EGFR expression by IHC was not predictive of panitumumab efficacy in this study
- EGFR by IHC does not appear to be a prognostic factor for PFS or OS in patients receiving FOLFOX
- Grade 2–4 ST was associated with longer PFS and OS vs grade 0–1, regardless of tumour *KRAS* status

AMGEN © 2010 Amgen Inc.

117. Douillard, J-Y., Siena, S., Cassidy, J., ..., Kocáková, I. et al. Randomized, phase III trial of Panitumumab with infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin(FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J. Clin. Oncol., 2010, vol. 28, no. 31, p. 4697-4705.

Vol 28, No 31 November 1, 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Genome-Wide Associations and Functional Genomic Studies of Musculoskeletal Adverse Events in Women Receiving Aromatase Inhibitors *J.N. Ingle et al.* Editorial: *K. Offit et al*

Quality-of-Life Impact of Primary Treatments on Patients With Localized Prostate Cancer Without Hormonal Treatment. *Y. Pardo et al* Editorial: *M.G. Sanda*

Phase III Study of Panitumumab With FOLFOX4 Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *J.-Y. Douillard et al.* Editorial: *A. Grothey*

Phase III Study of Panitumumab With FOLFIRI Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer *M. Peeters et al.* Editorial: *A. Grothey*

Immunologic Escape After Prolonged Progression-Free Survival With EGFR Variant III Peptide Vaccination in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *J.H. Sampson et al.* Editorial: *P.R. Lowenstein*

Phase II Selection Design Trial of Concurrent Chemotherapy and Cetuximab Versus Chemotherapy Followed by Cetuximab in Advanced-Stage NSCLC *R.S. Herbst et al*

Clinical Outcome of Children With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome–Positive ALL. *M. Aricò et al*

Review Article: Personalized Medicine in Non–Small-Cell Lung Cancer: Is *KRAS* a Useful Marker in Selecting Patients for EGFR–Targeted Therapy? *P.J. Roberts et al*

Odborná knihovna MOÚ
0000002010094

Official Journal of the American Society of Clinical Oncology www.jco.org

ASCO

VOLUME 28 · NUMBER 31 · NOVEMBER 1 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study

Jean-Yves Douillard, Salvatore Siena, James Cassidy, Josep Tabernero, Ronald Burkes, Mario Barugel, Yves Humblet, György Bodoky, David Cunningham, Jacek Jassem, Fernando Rivera, Ilona Kocákova, Paul Ruff, Maria Błasińska-Morawiec, Martin Šmakal, Jean-Luc Canon, Mark Rother, Kelly S. Oliner, Michael Wolf, and Jennifer Gansert

See accompanying editorial on page 4668 and article on page 4706

From the Centre René Gauducheau, Nantes, France; Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milan, Italy; The Beatson West of Scotland Cancer Centre, Glasgow; The Royal Marsden National Health Service Foundation Trust, London, United Kingdom; Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain; Mount Sinai Hospital, Toronto; The Credit Valley Hospital, Mississauga, Ontario, Canada; Hospital de Gastroenterología, Buenos Aires, Argentina; Université Catholique de Louvain, Brussels; Grand Hôpital de Charleroi, Charleroi, Belgium; Szent Laszlo Hospital, Budapest, Hungary; Medical University of Gdansk, Gdansk; Wojewodzki Szpital Specjalistyczny, im. M. Kopernika, Lodz, Poland; Masarykuv Onkologicky Ustav, Brno; Institut Onkologie a Rehabilitace na Plesi s.r.o., Nová Ves pod Pleší, Czech Republic; University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; and Amgen, Thousand Oaks, CA.

Submitted December 17, 2009; accepted August 4, 2010; published online ahead of print at www.jco.org on October 4, 2010.

Supported by Amgen, Thousand Oaks, CA.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Clinical Trials repository link available on JCO.org.

Corresponding author: Jean-Yves Douillard, MD, PhD, Centre René Gauducheau, Bd J Monod, 44805 St-Herblain, France; e-mail: jy-douillard@nantes.fnclcc.fr.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/10/2831-4697/$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860

ABSTRACT

Purpose

Panitumumab, a fully human anti–epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody that improves progression-free survival (PFS), is approved as monotherapy for patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). The Panitumumab Randomized Trial in Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy (PRIME) was designed to evaluate the efficacy and safety of panitumumab plus infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as initial treatment for mCRC.

Patients and Methods

In this multicenter, phase III trial, patients with no prior chemotherapy for mCRC, Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 to 2, and available tissue for biomarker testing were randomly assigned 1:1 to receive panitumumab-FOLFOX4 versus FOLFOX4. The primary end point was PFS; overall survival (OS) was a secondary end point. Results were prospectively analyzed on an intent-to-treat basis by tumor *KRAS* status.

Results

KRAS results were available for 93% of the 1,183 patients randomly assigned. In the wild-type (WT) *KRAS* stratum, panitumumab-FOLFOX4 significantly improved PFS compared with FOLFOX4 (median PFS, 9.6 *v* 8.0 months, respectively; hazard ratio [HR], 0.80; 95% CI, 0.66 to 0.97; $P = .02$). A nonsignificant increase in OS was also observed for panitumumab-FOLFOX4 versus FOLFOX4 (median OS, 23.9 *v* 19.7 months, respectively; HR, 0.83; 95% CI, 0.67 to 1.02; $P = .072$). In the mutant *KRAS* stratum, PFS was significantly reduced in the panitumumab-FOLFOX4 arm versus the FOLFOX4 arm (HR, 1.29; 95% CI, 1.04 to 1.62; $P = .02$), and median OS was 15.5 months versus 19.3 months, respectively (HR, 1.24; 95% CI, 0.98 to 1.57; $P = .068$). Adverse event rates were generally comparable across arms with the exception of toxicities known to be associated with anti-EGFR therapy.

Conclusion

This study demonstrated that panitumumab-FOLFOX4 was well tolerated and significantly improved PFS in patients with WT *KRAS* tumors and underscores the importance of *KRAS* testing for patients with mCRC.

J Clin Oncol 28:4697-4705. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer among men and women in the United States, resulting in approximately 175,000 new cancers yearly.[1] Worldwide, there are more than one million new cases of CRC each year.[2] On the basis of its role in the pathogenesis of CRC, the epidermal growth factor receptor (EGFR) has proven to be a clinically meaningful target for

monoclonal antibodies (mAbs) with efficacy established in all lines of treatment of metastatic CRC (mCRC).[3-9] Panitumumab is a fully human mAb targeting the EGFR.

Retrospectively analyzed studies identified *KRAS* mutation in tumors as a negative predictive factor for panitumumab and cetuximab for improved response rate (RR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS).[10-16] In September 2007, a prospectively defined, retrospective analysis of the pivotal phase III study of panitumumab as monotherapy in the mCRC setting provided evidence that clinical benefit was specific to patients with wild-type (WT) *KRAS* tumors.[17]

The Panitumumab Randomized Trial in Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy (PRIME) is an open-label, randomized, multicenter, phase III trial prospectively investigating panitumumab plus infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment for mCRC in patients with WT *KRAS* tumors. Originally designed to compare the treatment effect in all randomly assigned patients, the trial was amended to focus on prospective hypothesis testing in the WT *KRAS* stratum.

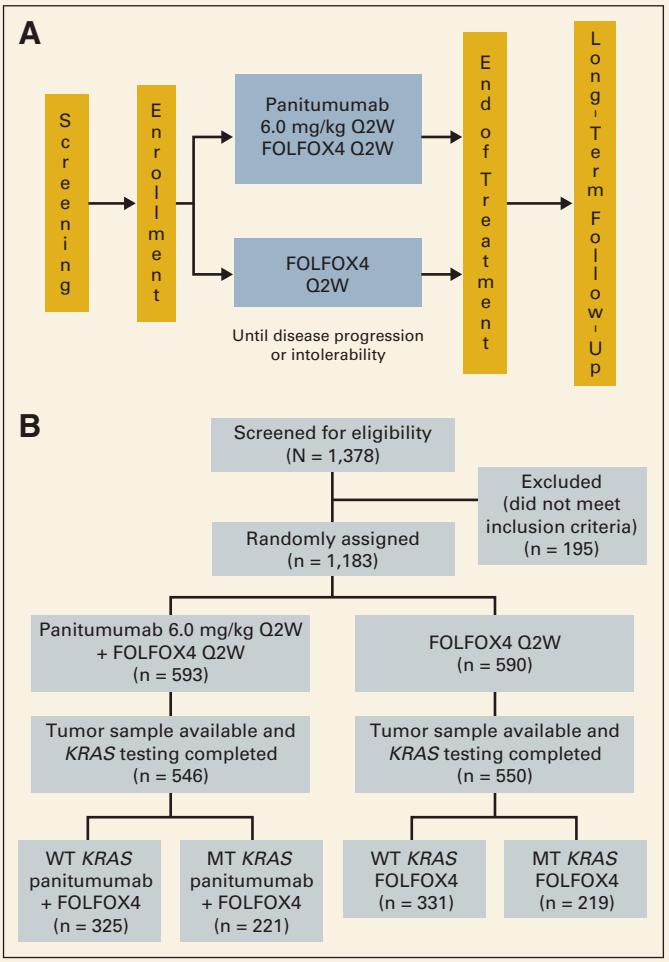


Fig 1. (A) Panitumumab Randomized Trial in Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy (PRIME) study schema. (B) Treatment assignment by *KRAS* status. Q2W, every 2 weeks; FOLFOX4, infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; WT, wild type; MT, mutant.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Eligible patients were ≥ 18 years old, had previously untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum, and had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0 to 2. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy was allowed if disease recurrence occurred 6 months after completion; however, prior oxaliplatin was not allowed. At least one measurable lesion (≥ 20 mm) was required. Paraffin-embedded tumor tissue from the primary tumor or metastasis had to be available for central biomarker analyses. EGFR expression and *KRAS* status were not required at entry. The protocol was approved by the ethics committees at participating sites. All patients signed informed consent before any study-related procedures were performed.

Study Design and Treatment Schedule

This is an open-label, multicenter, phase III trial that compared the efficacy of panitumumab-FOLFOX4 with FOLFOX4 alone in patients with previously untreated mCRC according to tumor *KRAS* status. Patients were randomly assigned 1:1 to receive either panitumumab-FOLFOX4 or FOLFOX4. Random assignment was stratified by geographic region (Western Europe, Canada, and Australia *v* rest of the world) and ECOG PS (0 or 1 *v* 2).

Panitumumab was administered intravenously (IV) over 1 hour at 6 mg/kg every 2 weeks on day 1 before FOLFOX4 chemotherapy. If tolerated, subsequent infusions could be administered over 30 minutes. FOLFOX4 was administered every 2 weeks as oxaliplatin 85 mg/m^2 IV infusion on day 1 and leucovorin 200 mg/m^2 (or equivalent) IV infusion followed by fluorouracil 400 mg/m^2 IV bolus and 600 mg/m^2 22-hour continuous infusion on days 1 and 2. Treatment was administered until progression or unacceptable toxicity (Fig 1A).

Objective tumor response was evaluated by blinded central radiology review using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)[18] in all patients with baseline measurable disease per central review. Patients were evaluated every 8 weeks until progression. Responses were confirmed at least 4 weeks later. Resections of metastases were reported as being either complete or partial; the status of the surgical margins was not specifically captured. Patients were observed for safety 30 days after the last study drug administration and for survival every 3 months. Adverse events (AEs) were graded using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0) with modifications for specific skin- and nail-related toxicities. Safety results were summarized for patients who received at least one dose of protocol therapy. Patient-reported outcomes were measured and will be reported separately. An independent data monitoring committee reviewed interim analyses of safety and one descriptive interim analysis of PFS.

KRAS *and Antibody Testing*

KRAS testing was performed in a blinded central laboratory using allele-specific polymerase chain reaction (DxS, Manchester, United Kingdom), as previously described.[17] Testing was initiated after the study population was enrolled and was completed 3 months before the primary analysis (Appendix Fig A1, online only). Serum antipanitumumab antibodies were analyzed as previously described.[19]

Statistical Analysis

The primary objective of this study was to assess the treatment effect of the addition of panitumumab to FOLFOX4 on PFS (blinded central radiology review) as initial therapy for mCRC in patients with WT *KRAS* tumors and also in patients with mutant (MT) *KRAS* tumors. Originally designed to test the treatment effect in all randomly assigned patients (N = 900), the study was amended to compare PFS (primary end point) and OS (secondary end point) according to *KRAS* status before any efficacy analyses. The sample size was increased to 1,150 to ensure adequate power to test PFS in the WT *KRAS* population. No multiplicity adjustments were made for end points other than

 © 2010 by American Society of Clinical Oncology

PFS and OS. There was no planned interim analysis by *KRAS* status after the amendment, because *KRAS* status was not expected to be available until approximately the time of the primary analysis. A treatment comparison of OS in the WT *KRAS* stratum and of PFS in the MT *KRAS* stratum was conditional on first demonstrating a significant difference in PFS ($P < .05$) in the WT *KRAS* stratum. A treatment comparison of OS in the MT *KRAS* stratum was conditional on a significant difference in PFS in the same stratum. The primary OS analysis was planned when at least 50% of patients in both treatment arms had died in the WT *KRAS* stratum, and a significance level of $P = .0499$ was used to account for a planned interim OS analysis.

A log-rank test stratified by random assignment factors was used to compare PFS and OS. In the WT *KRAS* stratum, a hazard ratio (HR) of 0.714 was hypothesized (panitumumab-FOLFOX4 to FOLFOX4). To achieve 90% power for a two-sided, $P = .05$ significance level in the WT *KRAS* stratum, a total of 380 PFS events (radiologic progression per modified RECIST by blinded central review or death) and a sample size of 1,150 patients independent of *KRAS* status were required. Treatment effects on PFS and OS were estimated using stratified Cox proportional hazards models and the Kaplan-Meier method. An exact 95% CI was estimated for a stratified odds ratio for objective RR. The random assignment factors were used for analysis stratification. Descriptive analyses of treatment effects were planned in prospectively identified subsets. After protocol amendment, an interim PFS analysis after 258 events in all randomly assigned patients (because tumor *KRAS* results were not yet available) was retained to stop for inferior results given an estimated HR ≥ 1.28. At the time of the primary PFS analysis, a $P = .001$ nominal significance level was used to compare OS in an interim analysis in the WT and MT *KRAS* strata. The interim OS results were reported along with the primary PFS results (after the cutoff date for the primary OS analysis).[20] A prespecified final analysis, which will include OS, is planned after a 2.5-year minimum follow-up period.

RESULTS

Patients

Between August 2006 and February 2008, 1,183 patients were randomly assigned from among 133 institutions in 19 countries; 593 patients (50%) were randomly assigned to receive panitumumab-FOLFOX4, and 590 patients (50%) were randomly assigned to receive FOLFOX4 (Fig 1B). Of these patients, 1,096 patients (93%) had available tumor *KRAS* status results; 656 patients (60%) had WT *KRAS* tumors, and 440 patients (40%) had MT *KRAS* tumors.

Baseline demographics and disease characteristics were generally balanced within each treatment arm and *KRAS* stratum (Table 1), with the exception that there were more patients with three or more disease sites, elevated baseline carcinoembryonic antigen, and elevated lactate dehydrogenase in the panitumumab-FOLFOX4 arm than in the FOLFOX4 arm in the MT *KRAS* stratum. For the primary PFS analysis, median follow-up time from random assignment to data cutoff in the WT *KRAS* stratum was 13.2 months (range, 0 to 25.2 months) for patients who received panitumumab-FOLFOX4 and 12.5 months (range, 0 to 24.7 months) for patients who received FOLFOX4. Median follow-up time was 10.8 months (range, 0.7 to

Table 1. Patient Demographics and Clinical Characteristics

Demographic or Clinical Characteristic	WT *KRAS*				MT *KRAS*			
	Panitumumab-FOLFOX4 (n = 325)		FOLFOX4 (n = 331)		Panitumumab-FOLFOX4 (n = 221)		FOLFOX4 (n = 219)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Male	217	67	204	62	145	66	128	58
Age, years								
Median	62		61		63		61	
Range	27-85		24-82		33-83		27-82	
White race	296	91	307	93	196	89	196	89
ECOG performance status*								
0-1	305	94	312	94	213	96	209	95
≥ 2	20	6	18	5	8	4	10	5
Region: Western Europe, Canada, Australia	194	60	187	56	119	54	122	56
Primary tumor type								
Colon	214	66	216	65	151	68	160	73
Rectal	111	34	115	35	70	32	59	27
Site of metastatic disease								
Liver only	60	18	56	17	32	14	36	16
Liver + other	223	69	227	69	156	71	159	73
Other only	40	12	47	14	31	14	23	11
Missing or unknown	2	1	1	< 1	2	1	1	< 1
No. of sites of disease								
1	68	21	67	20	39	18	43	20
2	112	34	116	35	70	32	80	37
≥ 3	143	44	147	44	110	50	95	43
CEA > ULN	255	78	255	77	188	85	170	78
LDH ≥ 1.5× ULN	92	28	96	29	73	33	59	27
Prior adjuvant chemotherapy	53	16	55	17	35	16	26	12

Abbreviations: WT, wild type; MT, mutant; FOLFOX4, infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CEA, carcinoembryonic antigen; ULN, upper limit of normal; LDH, lactate dehydrogenase.
*One patient had an unknown ECOG performance status at baseline.

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

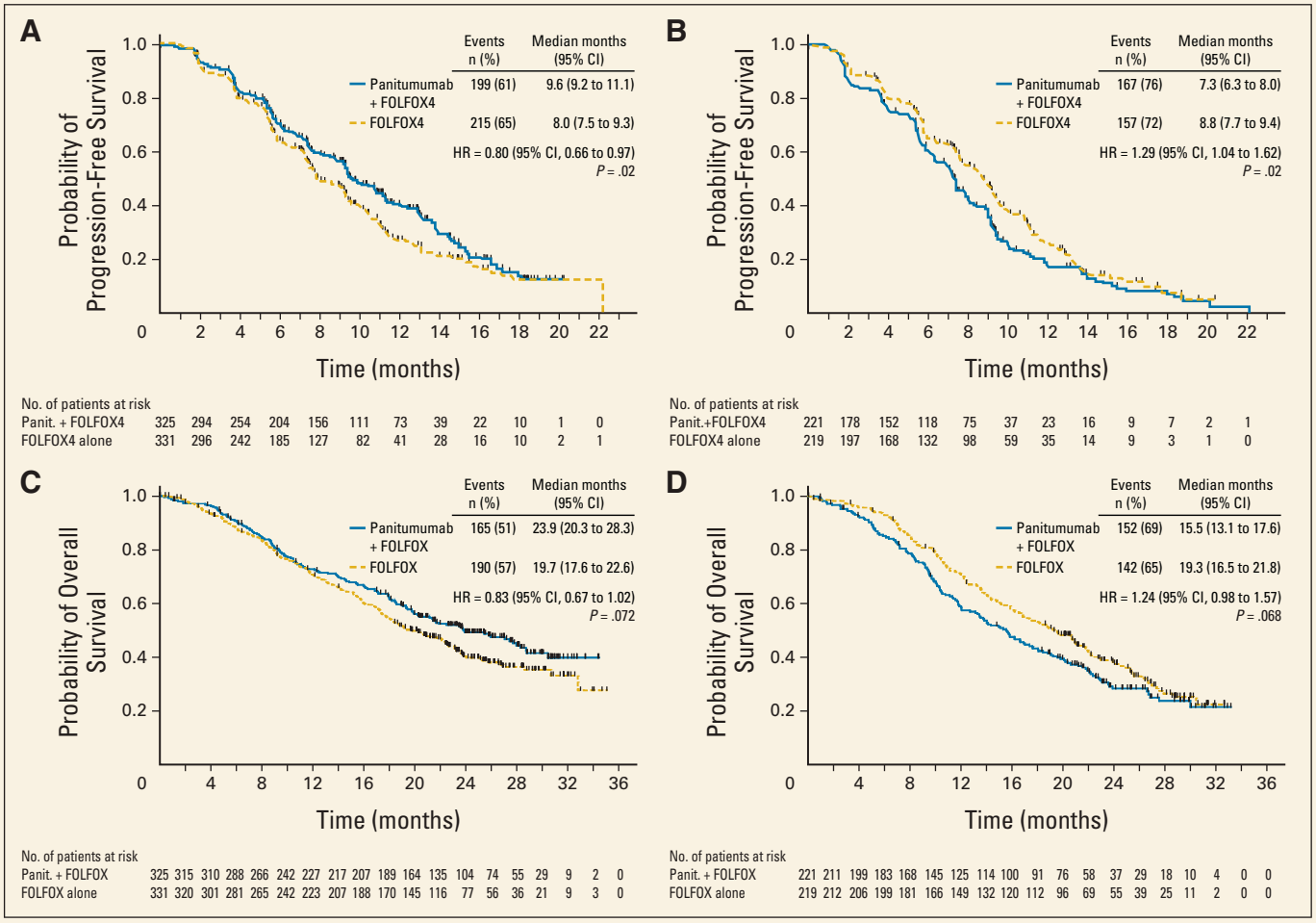


Fig 2. Progression-free survival in patients with (A) wild-type (WT) *KRAS* and (B) mutant (MT) *KRAS*. Overall survival in patients with (C) WT *KRAS* and (D) MT *KRAS*. FOLFOX4, infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; Panit., panitumumab; HR, hazard ratio.

22.4 months) for patients with MT *KRAS* status who received panitumumab-FOLFOX4 and 12 months (range, 0.2 to 23.1 months) for patients who received FOLFOX4.

Efficacy

PFS. In the WT *KRAS* stratum, there were 414 progression or death events—199 (61%) in the panitumumab-FOLFOX4 arm and 215 (65%) in the FOLFOX4 arm. A statistically significant improvement in PFS was observed with panitumumab-FOLFOX4 compared with FOLFOX4 (HR = 0.80; 95% CI, 0.66 to 0.97; $P = .02$, stratified log-rank test; Fig 2A). Median PFS was 9.6 months (95% CI, 9.2 to 11.1 months) for panitumumab-FOLFOX4 and 8.0 months (95% CI, 7.5 to 9.3 months) for FOLFOX4. From the planned subgroup analyses for PFS in the WT *KRAS* stratum, the HR for all subsets was less than 1 (panitumumab-FOLFOX4 *v* FOLFOX4), with the exception of patients ≥ 65 years old, women, and patients with ECOG PS of 2 (Fig 3A).

In the MT *KRAS* stratum, there were 324 progression or death events—167 (76%) in the panitumumab-FOLFOX4 arm and 157 (72%) in the FOLFOX4 arm. PFS was inferior in patients receiving panitumumab-FOLFOX4 versus FOLFOX4 (HR = 1.29; 95% CI, 1.04 to 1.62; $P = .02$, stratified log-rank test; Fig 2B). Median PFS was 7.3 months (95% CI, 6.3 to 8.0 months) for panitumumab-FOLFOX4 and 8.8 months (95% CI, 7.7 to 9.4 months) for FOLFOX4.

OS. In the WT *KRAS* stratum, at the time of the analysis, 355 deaths had occurred—165 (51%) in the panitumumab-FOLFOX4 arm and 190 (57%) in the FOLFOX4 arm. Median OS was 23.9 months (95% CI, 20.3 to 28.3 months) for panitumumab-FOLFOX4 and 19.7 months (95% CI, 17.6 to 22.6 months) for FOLFOX4 arm, resulting in an absolute difference of 4.2 months. The HR was 0.83 (95% CI, 0.67 to 1.02; $P = .072$) favoring the panitumumab-FOLFOX4 arm (Fig 2C). From planned subgroup analyses for OS, the HR for all subsets was less than 1, with the exception of the small subsets with no liver metastases and ECOG PS ≥ 2 (Fig 3B).

Subsequent to study treatment, 8% of patients in the panitumumab-FOLFOX4 arm and 18% of patients in the FOLFOX4 arm received anti-EGFR mAb therapy. Median time to anti-EGFR therapy from random assignment was 18 months in the panitumumab-FOLFOX4 arm and 11 months in the FOLFOX4 arm. Subsequent chemotherapy (including oxaliplatin, irinotecan, and/or fluoropyrimidine) was received by 62% of patients in the FOLFOX4 arm and 53% of patients in the panitumumab-FOLFOX4 arm and included bevacizumab in 12% and 15% of patients, respectively.

In the MT *KRAS* stratum, 294 deaths occurred—152 (69%) in the panitumumab-FOLFOX4 arm and 142 (65%) in the FOLFOX4 arm. Median OS was 15.5 months (95% CI, 13.1 to 17.6 months) for panitumumab-FOLFOX4 and 19.3 months (95% CI, 16.5 to 21.8

 © 2010 by American Society of Clinical Oncology

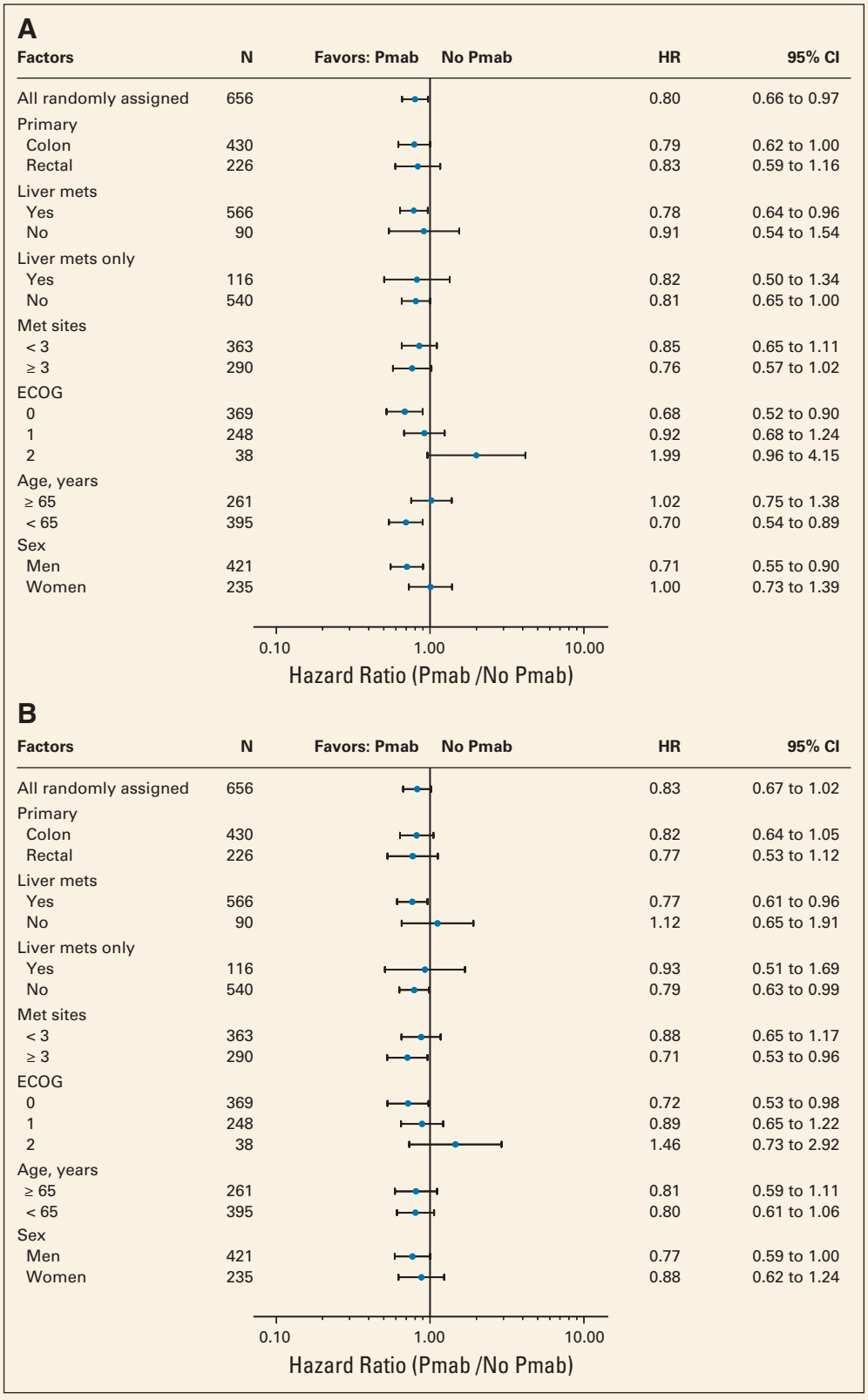


Fig 3. Wild-type (WT) *KRAS* by subgroup analyses. (A) Subset analyses of progression-free survival by WT *KRAS* (panitumumab [Pmab] -FOLFOX4 *v* FOLFOX4). (B) Subset analyses of overall survival by WT *KRAS* (Pmab-FOLFOX4 *v* FOLFOX4). HR, hazard ratio; met, metastasis; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

months) for FOLFOX4 (HR = 1.24; 95% CI, 0.98 to 1.57; $P = .068$, stratified log-rank test; Fig 2D).

Within the panitumumab-FOLFOX4 arm, the HR for OS for the WT stratum versus MT stratum was 0.57 (95% CI, 0.46 to 0.71; $P < .001$). In the FOLFOX4 arm, the HR for OS for the WT stratum versus MT stratum was 0.87 (95% CI, 0.70 to 1.08; $P = .21$).

Objective response. In the WT *KRAS* stratum, the RR was 55% for panitumumab-FOLFOX4 and 48% for FOLFOX4 (stratified odds

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

Table 2. Grade 3 and 4 Adverse Events of Interest

Adverse Event by MedDRA Term	WT *KRAS* (n = 649)				MT *KRAS* (n = 435)			
	Panitumumab-FOLFOX4 (n = 322)		FOLFOX4 (n = 327)		Panitumumab-FOLFOX4 (n = 217)		FOLFOX4 (n = 218)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Patients with any event	270	84	227	69	173	80	159	73
Neutropenia	136	42	134	41	81	37	103	47
Skin toxicity	116	36	7	2	66	30	3	1
Diarrhea	59	18	29	9	43	20	21	10
Neurologic toxicities	52	16	51	16	36	17	37	17
Hypokalemia	32	10	15	5	19	9	8	4
Fatigue	30	9	10	3	16	7	11	5
Mucositis*†	28	9	2	< 1	12	6	6	3
Hypomagnesemia	20	6	1	< 1	13	6	1	< 1
Paronychia†	11	3	0	0	4	2	0	0
Pulmonary embolism	9	3	5	2	7	3	8	4
Febrile neutropenia	8	2	7	2	7	3	7	3
Infusion-related reaction (panitumumab)†	2	< 1	—	—	0	0	—	—

NOTE. All events are included, regardless of relatedness to therapy.
Abbreviations: MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; WT, wild type; MT, mutant; FOLFOX4, infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin.
*Results are based on the following prespecified list of preferred terms: stomatitis, mucosal inflammation, aphthous stomatitis, mouth ulceration, mucosal dryness, and mucosal ulceration.
†No grade 4 events.

ratio, 1.35; $P = .068$). In the MT *KRAS* stratum, the RR was 40% in each arm.

Resection rate. Metastasectomy of any site was attempted in 10.5% of patients treated with panitumumab-FOLFOX4 and 9.4% of patients treated with FOLFOX4 with WT *KRAS* status; complete resections were achieved in 8.3% and 7.0% of patients, respectively.

Safety

Grade 3 and 4 AEs of interest are listed in Table 2. The incidence of skin toxicity was 96% for patients receiving panitumumab-FOLFOX4 and 31% for patients receiving FOLFOX4. In the WT *KRAS* stratum, the rates of AEs in the panitumumab-FOLFOX4 and FOLFOX4 arms were 82% and 63%, respectively, for worst grade 3 or 4 treatment-related AEs (considered by the investigator to be related to chemotherapy and/or panitumumab treatment) and 40% and 36%, respectively, for serious AEs. Fatal AEs were reported in 16 patients (5%) in the panitumumab-FOLFOX4 arm and in 20 patients (6%) in the FOLFOX4 arm and included cases where the primary cause of death was disease progression. In each arm, there were four fatal treatment-related AEs including two that were panitumumab related, pneumonitis (no infectious etiology identified) and pneumonia.

In the MT *KRAS* stratum, the AE rates in the panitumumab-FOLFOX4 and FOLFOX4 arms were 79% and 69%, respectively, for worst grade 3 or 4 treatment-related AEs and 47% and 29%, respectively, for serious AEs. Fatal AEs were reported in 17 patients (8%) in the panitumumab-FOLFOX4 arm and in seven patients (3%) in the FOLFOX4 arm; fatal events included cases where the primary cause of death was disease progression. There were three treatment-related fatal AEs, none of which were reported as related to panitumumab (one septic shock in each arm and one febrile neutropenia in the panitumumab-FOLFOX4 arm). Grade 3 panitumumab-related infusion reactions occurred in two patients (0.3%); both patients received additional panitumumab treatment after premedication.

Treatment Exposure

The median number of cycles of panitumumab and chemotherapy and the relative dose-intensity were similar between treatment arms in both the WT and MT *KRAS* strata (Table 3). The most common reason for chemotherapy discontinuation was disease progression, which occurred in 51% of patients with WT *KRAS* tumor status and 61% of patients with MT *KRAS* tumor status. Other reasons for discontinuation included patient request and AEs and were balanced between treatment arms and *KRAS* strata.

Antibody

Treatment-emergent binding antipanitumumab antibodies were detected in 14 (3.0%) of 470 patients who received panitumumab. Neutralizing antibodies were detected in postdose samples from two (0.4%) of 470 patients.

DISCUSSION

PRIME is the first study, to our knowledge, to evaluate the impact of the addition of panitumumab to FOLFOX4 for the initial treatment of patients with WT *KRAS* mCRC. Importantly, the results were prospectively analyzed by *KRAS* status, and the study achieved the primary objective by demonstrating a significant improvement in the probability of being alive without disease progression when panitumumab is added to chemotherapy for patients with WT *KRAS* tumors. The difference in median OS for patients with WT *KRAS* status, although not statistically significant, was also favorable, with a 4.2-month improvement in the panitumumab-FOLFOX4 arm compared with the FOLFOX4 arm. There was a statistically significant interaction between the treatment effect and *KRAS* tumor status for PFS (Appendix Table A1, online only). The goal of the primary OS analysis was to obtain median estimates, and only 51% of patients had an event

 © 2010 by American Society of Clinical Oncology

Table 3. Treatment Exposure

Treatment Measure	WT *KRAS*		MT *KRAS*	
	Panitumumab-FOLFOX4 (n = 322)	FOLFOX4 (n = 327)	Panitumumab-FOLFOX4 (n = 217)	FOLFOX4 (n = 218)
Median No. of cycles received				
Panitumumab	11	—	10	—
Oxaliplatin	11	11	11	11
FU (bolus)	12	12	12	12
FU (continuous infusion)	12	12	12	12
Median relative dose-intensity, %				
Panitumumab	81	—	83	—
Oxaliplatin	77	79	80	80
FU (bolus)	77	81	80	81
FU (continuous infusion)	78	81	81	81
Median cumulative total dose				
Panitumumab, mg/kg	62	—	57	—
Oxaliplatin, mg/m^2	859	865	824	856
FU (bolus), mg/m^2	8,627	8,618	8,294	8,711
FU (continuous infusion), mg/m^2	13,483	13,229	12,878	13,109

Abbreviations: WT, wild type; MT, mutant; FOLFOX4, infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; FU, fluorouracil.

in the panitumumab-treated WT *KRAS* population at the time of this analysis. Responses were more frequent in the panitumumab-FOLFOX4 arm versus the FOLFOX4 arm (Appendix Table A2, online only); however, resection rates were similar.

A total of 87 patients were excluded from analysis who were unevaluable for *KRAS*, which may have introduced ascertainment bias; however, various prospective and post hoc intent-to-diagnosis sensitivity analyses provided results consistent with the primary analysis for each *KRAS* stratum. Details are included in Appendix Table A3, online only.

All planned subsets consistently demonstrated favorable effects of panitumumab on PFS, with the exception of patients ≥ 65 years old, women, and the small subset of patients with ECOG PS of 2 (Fig 3A). Importantly, however, a favorable OS effect was observed in women and older patients receiving panitumumab (Fig 3B). In addition, absolute differences in RR were similar between men and women (data not shown).

Safety was as expected when an anti-EGFR mAb is added to chemotherapy and included increased skin toxicity in panitumumab-treated patients. There is evidence that skin toxicity associated with EGFR inhibition can be effectively managed.[21] As reported in other studies,[3,5,8] an association between skin toxicity and efficacy was observed in PRIME (data not shown). Additional analyses are underway to determine the importance of skin toxicity as a predictive factor after adjusting for other prognostic characteristics. Although diarrhea and hypomagnesemia were increased, these toxicities were clinically manageable based on the infrequency with which they lead to treatment discontinuation (Amgen, data on file). Infusion reactions were rare. Two patients (0.3%) experienced a grade 3 panitumumab-related infusion reaction; both received additional panitumumab treatment.

The positive results in the WT *KRAS* population in PRIME are consistent with the findings of a recently reported trial in which panitumumab was added to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan chemotherapy in previously treated patients with mCRC.[22] The effect observed in PRIME is also generally consistent with that seen in two other first-line mCRC studies with cetuximab and chemotherapy, although *KRAS* status was analyzed retrospectively in those studies.[8,9] The 4.2-month benefit in median OS observed in PRIME, although not statistically significant, is comparable to the median OS improvement of 3.5 months reported for the WT *KRAS* population in the phase III CRYSTAL (Cetuximab Combined With Irinotecan in First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer) study with cetuximab and fluorouracil, leucovorin, and irinotecan based on an updated retrospective efficacy analysis.[23] In contrast, there was no improvement in either OS or PFS when cetuximab was added to oxaliplatin-based chemotherapy in the recently reported Medical Research Council COIN (Continuous Chemotherapy Versus Intermittent Chemotherapy) trial, which, similar to PRIME, was prospectively analyzed according to tumor *KRAS* status.[24] Efficacy results in the WT *KRAS* population in PRIME also compared favorably with those reported for the subset of all patients who received FOLFOX4 chemotherapy when bevacizumab was added to treatment.[25]

Although data from the PRIME trial demonstrate that *KRAS* is not a prognostic biomarker in this treatment setting (the outcomes of patients with MT *KRAS* receiving FOLFOX4 were generally similar to those of patients with WT *KRAS* with respect to RR, PFS, and OS), this trial does confirm the importance of *KRAS* as a predictive biomarker of efficacy for anti-EGFR mAb therapy. As opposed to the positive effects seen in the WT *KRAS* strata, in the MT *KRAS* strata, the addition of panitumumab resulted in a significant detrimental effect on PFS. A similar detrimental effect was also observed in patients with MT *KRAS* tumors when cetuximab was used in combination with oxaliplatin.[9] There were no appreciable differences in chemotherapy exposure or AEs to explain this finding, and the mechanism is still unknown. These results emphasize the importance of incorporating early *KRAS* testing into treatment algorithms for patients with mCRC.

Consistent with findings from studies of panitumumab in patients with previously treated mCRC,[3,22] panitumumab, when added to FOLFOX4, significantly improved PFS for patients with previously untreated WT *KRAS* mCRC. Other clinically meaningful attributes of panitumumab include that severe panitumumab-related infusion reactions are rare and a standard 2-week dosing regimen allows for synchronization with chemotherapy dosing and minimizes the number of required clinic visits. In conclusion, panitumumab is well tolerated and effective when added to FOLFOX4. This combination

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

represents a relevant and new therapeutic option for the treatment of patients with WT *KRAS* mCRC. Efforts are underway to identify additional predictive biomarkers for anti-EGFR therapy within the WT *KRAS* population.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.

Employment or Leadership Position: Kelly S. Oliner, Amgen (C); Michael Wolf, Amgen (C); Jennifer Gansert, Amgen (C) **Consultant or Advisory Role:** Jean-Yves Douillard, Amgen (C), sanofi-aventis (C), Merck Serono (C); Salvatore Siena, Amgen (C), AstraZeneca (C), Merck Serono (C), Roche (C), Celgene (C); James Cassidy, Roche (C), sanofi-aventis (C), Amgen (C), Merck Serono (C); Josep Tabernero, Amgen (C), Merck Serono (C), ImClone Systems (C); Ronald Burkes, Amgen (C) Roche (C), sanofi-aventis (C), Eli Lilly (C); Mario Barugel, Amgen (C), Roche (C); Yves Humblet, Amgen (C), Merck Serono (C), Roche (C); György Bodoky, Amgen (C), Merck Serono (C); David Cunningham, Amgen (C); Paul Ruff, Amgen (C), Novartis (C); Fernando Rivera, Amgen (C); Jean-Luc Canon, Amgen (C); Mark Rother, Amgen (C) **Stock Ownership:** Kelly S. Oliner, Amgen; Michael Wolf, Amgen; Jennifer Gansert, Amgen **Honoraria:** Jean-Yves Douillard, Amgen, sanofi-aventis; James Cassidy, Amgen, Roche, sanofi-aventis; Ronald Burkes, Amgen, Roche, sanofi-aventis, Eli Lilly; Mario Barugel, Roche; Yves Humblet, Amgen, Merck Serono; György Bodoky, Amgen, Roche; Fernando Rivera, Amgen; Paul Ruff, Amgen, Merck Serono, Pfizer; Jean-Luc Canon, Amgen; Mark Rother, Amgen **Research Funding:** James Cassidy, Roche, Amgen; Yves Humblet, Amgen, Merck Serono, Bayer Pharmaceuticals; David Cunningham, Amgen, Roche, Merck Serono; Fernando Rivera, Amgen; Paul Ruff, Amgen, Novartis, Roche, Merck Serono, Pfizer; Jean-Luc Canon, Amgen **Expert Testimony:** None **Other Remuneration:** None

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Jean-Yves Douillard, Salvatore Siena, Josep Tabernero, Martin Šmakal, Michael Wolf, Jennifer Gansert
Administrative support: Martin Šmakal
Provision of study materials or patients: Jean-Yves Douillard, Salvatore Siena, James Cassidy, Josep Tabernero, Ronald Burkes, Mario Barugel, Yves Humblet, David Cunningham, Jacek Jassem, Fernando Rivera, Ilona Kocákova, Maria Błasińska-Morawiec, Martin Šmakal, Mark Rother
Collection and assembly of data: Salvatore Siena, Josep Tabernero, Ronald Burkes, Ilona Kocákova, Paul Ruff, Martin Šmakal, Mark Rother, Kelly S. Oliner, Michael Wolf, Jennifer Gansert
Data analysis and interpretation: Jean-Yves Douillard, Salvatore Siena, Josep Tabernero, Yves Humblet, György Bodoky, David Cunningham, Martin Šmakal, Michael Wolf, Jennifer Gansert
Manuscript writing: Jean-Yves Douillard, Salvatore Siena, Josep Tabernero, Ronald Burkes, Jacek Jassem, Paul Ruff, Michael Wolf, Jennifer Gansert
Final approval of manuscript: Jean-Yves Douillard, Salvatore Siena, James Cassidy, Josep Tabernero, Ronald Burkes, Mario Barugel, Yves Humblet, György Bodoky, David Cunningham, Jacek Jassem, Fernando Rivera, Ilona Kocákova, Paul Ruff, Maria Błasińska-Morawiec, Martin Šmakal, Jean-Luc Canon, Mark Rother, Kelly S. Oliner, Michael Wolf, Jennifer Gansert

REFERENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 59:225-249, 2009
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55:74-108, 2005
3. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 25:1658-1664, 2007
4. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 351:337-345, 2004
5. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 357:2040-2048, 2007
6. Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, et al: Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study. J Clin Oncol 26:5335-5343, 2008
7. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al: EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26:2311-2319, 2008
8. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360:1408-1417, 2009
9. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 27:663-671, 2009
10. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al: Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. Cancer Res 67:2643-2648, 2007
11. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al: Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. Br J Cancer 96:1166-1169, 2007
12. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al: KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. Ann Oncol 19:508-515, 2008
13. Freeman DJ, Juan T, Reiner M, et al: Association of K-ras mutational status and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer receiving panitumumab alone. Clin Colorectal Cancer 7:184-190, 2008
14. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al: KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 26:374-379, 2008
15. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al: K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757-1765, 2008
16. Jimeno A, Messersmith WA, Hirsch FR, et al: KRAS mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: Practical application of patient selection. J Clin Oncol 27:1130-1136, 2009
17. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26:1626-1634, 2008
18. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 92:205-216, 2000
19. Lofgren JA, Dhandapani S, Pennucci JJ, et al: Comparing ELISA and surface plasmon resonance for assessing clinical immunogenicity of panitumumab. J Immunol 178:7467-7472, 2007
20. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al: Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. Eur J Cancer Supplements 7:6, 2009 (abstr 10LBA)
21. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al: Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment

 © 2010 by American Society of Clinical Oncology

regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 28: 1351-1357, 2010

22. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al: Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 28:4706-4713, 2010

23. Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C, et al: A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy (CT) as 1st-line treatment for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results according to KRAS and BRAF mutation status. Eur J Cancer Supplements 7:345, 2009 (abstr 6007)

24. Maughan T, Adams RA, Smith CG, et al: Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy (CT) in patients with KRAS wildtype advanced colorectal cancer (ACRC): A randomised superiority trial (MRC COIN). Eur J Cancer Supplements 7:4, 2009 (abstr 6LBA)

25. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. J Clin Oncol 26:2013-2019, 2008

Not an ASCO Member? Subscribe to *Journal of Oncology Practice*

Journal of Oncology Practice (*JOP*) is the authoritative resource for oncology practices. *JOP* is a forum that provides oncologists and other oncology professionals with information and tools to enhance practice efficiency and promote a high standard of quality for practice care.

JOP reports on issues that community oncologists can apply immediately to their practices, such as improving financial management, increasing practice efficiency, and enhancing quality of care. *JOP* publishes original work and serves as a forum for practicing oncologists to develop and validate "best practice" approaches to cancer care and practice management. *JOP* authors possess a wide breadth of viewpoints—they are practicing clinicians, consultants, researchers, nurses, and administrators who can provide the answers to important questions affecting the success of your oncology practice.

Subscribe today at www.jop.ascopubs.org

ASCO
American Society of Clinical Oncology

© 2010 by American Society of Clinical Oncology

118. Hans-Joachim Schmoll, David Cunningham, Alberto Sobrero,… Ilona Kocakova. Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a Phase III, double-blind, randomized study (HORIZON III), JCO in press

VOLUME 30 · NUMBER 29 · OCTOBER 10 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Cediranib With mFOLFOX6 Versus Bevacizumab With mFOLFOX6 As First-Line Treatment for Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Double-Blind, Randomized Phase III Study (HORIZON III)

Hans-Joachim Schmoll, David Cunningham, Alberto Sobrero, Christos S. Karapetis, Philippe Rougier, Sheryl L. Koski, Ilona Kocakova, Igor Bondarenko, György Bodoky, Paul Mainwaring, Ramon Salazar, Peter Barker, Bijoyesh Mookerjee, Jane Robertson, and Eric Van Cutsem

See accompanying article on page 3596

A B S T R A C T

Purpose
To compare the efficacy of cediranib (a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor [VEGFR TKI]) with that of bevacizumab (anti–VEGF-A monoclonal antibody) in combination with chemotherapy as first-line treatment for advanced metastatic colorectal cancer (mCRC).

Patients and Methods
HORIZON III [Cediranib Plus FOLFOX6 Versus Bevacizumab Plus FOLFOX6 in Patients With Untreated Metastatic Colorectal Cancer] had an adaptive phase II/III design. Patients randomly assigned 1:1:1 received mFOLFOX6 [oxaliplatin 85 mg/m^2 and leucovorin 400 mg/m^2 intravenously followed by fluorouracil 400 mg/m^2 intravenously on day 1 and then continuous infusion of 2,400 mg/m^2 over the next 46 hours every 2 weeks] with cediranib (20 or 30 mg per day) or bevacizumab (5 mg/kg every 14 days). An independent end-of-phase II analysis concluded that mFOLFOX6/cediranib 20 mg met predefined criteria for continuation; subsequent patients received mFOLFOX6/cediranib 20 mg or mFOLFOX6/bevacizumab (randomly assigned 1:1). The primary objective was to compare progression-free survival (PFS).

Results
In all, 1,422 patients received mFOLFOX6/cediranib 20 mg (n = 709) or mFOLFOX6/bevacizumab (n = 713). Primary analysis revealed no significant difference between arms for PFS (hazard ratio [HR], 1.10; 95% CI, 0.97 to 1.25; $P = .119$), overall survival (OS; HR, 0.95; 95% CI, 0.82 to 1.10; $P = .541$), or overall response rate (46.3% *v* 47.3%). Median PFS and OS were 9.9 and 22.8 months for mFOLFOX6/cediranib and 10.3 and 21.3 months for mFOLFOX6/bevacizumab. The PFS upper 95% CI was outside the predefined noninferiority limit (HR < 1.2). Common adverse events with more than 5% incidence in the cediranib arm included diarrhea, neutropenia, and hypertension. Cediranib-treated patients completed fewer chemotherapy cycles than bevacizumab-treated patients (median 10 *v* 12 cycles). Patient-reported outcomes (PROs) were significantly less favorable in cediranib-treated versus bevacizumab-treated patients ($P < .001$).

Conclusion
Cediranib activity, in terms of PFS and OS, was comparable to that of bevacizumab when added to mFOLFOX6; however, the predefined boundary for PFS noninferiority was not met. The cediranib safety profile was consistent with previous studies but led to less favorable PROs compared with bevacizumab. Investigation of oral TKIs in CRC continues.

J Clin Oncol 30:3588-3595. © 2012 by American Society of Clinical Oncology

Hans-Joachim Schmoll, Martin Luther University, Halle-Saale, Germany; David Cunningham, Royal Marsden Hospital, Sutton; Jane Robertson, AstraZeneca, Alderley Park, Macclesfield, United Kingdom; Alberto Sobrero, Hospital San Martino, Genoa, Italy; Christos S. Karapetis, Flinders Medical Centre, Flinders University, Adelaide; Paul Mainwaring, Hematology and Oncology Clinics of Australia, South Brisbane, Queensland, Australia; Philippe Rougier, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt, France; Sheryl L. Koski, Cross Cancer Institute, Edmonton, Alberta, Canada; Ilona Kocakova, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; Igor Bondarenko, City General Hospital, Dnepropetrovsk, Ukraine; György Bodoky, St László Teaching Hospital, Budapest, Hungary; Ramon Salazar, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; Peter Barker and Bijoyesh Mookerjee, AstraZeneca, Wilmington, DE; and Eric Van Cutsem, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium.

Submitted February 27, 2012; accepted July 10, 2012; published online ahead of print at www.jco.org on September 10, 2012.

Written on behalf of the HORIZON III study group.

Supported by AstraZeneca, which also provided support for writing assistance.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Clinical trial information: NCT00384176.

Corresponding author: Hans-Joachim Schmoll, MD, PhD, Department of Internal Medicine IV, Hematology & Oncology, University Clinic Halle (Saale), Martin Luther University Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle, Germany; e-mail: hans-joachim.schmoll@uk-halle.de.

© 2012 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/12/3029-3588/$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2012.42.5355

INTRODUCTION

The 2010 International Consensus for colorectal cancer (CRC) treatment acknowledged that bevacizumab, an anti–vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) antibody, in combination with FOLFOX/FOLFIRI [infusional fluorouracil (FU), leucovorin, and oxaliplatin/infusional FU, leucovorin, and irinotecan], belongs to standard first-line treatment in CRC.[1] This opinion was based on trials demonstrating the clinical benefit of targeting VEGF signaling in previously untreated metastatic CRC (mCRC) with bevacizumab combined with chemotherapy.[2-4] Although the addition of bevacizumab to

oxaliplatin/fluoropyrimidine-based chemotherapy has shown significant improvements in progression-free survival (PFS) as first-line treatment,[4] an overall survival (OS) benefit has not been demonstrated in first-line treatment.

Cediranib is an oral, highly potent, VEGF tyrosine kinase inhibitor (TKI) with activity against all three VEGF receptors (VEGFRs).[5,6] Early-phase clinical evaluation showed that cediranib is generally well tolerated, with encouraging antitumor efficacy as monotherapy[7-10] and when combined with various anticancer agents.[11-16] A phase I study in patients with untreated mCRC concluded that cediranib 30 mg per day plus mFOLFOX6 [oxaliplatin 85 mg/m^2 and leucovorin 400 mg/m^2 intravenously followed by FU 400 mg/m^2 intravenously on day 1 and then continuous infusion of 2,400 mg/m^2 over the next 46 hours every 2 weeks] was tolerable and warranted further investigation.[12] We report the results of a phase II/III, randomized, double-blind, multicenter study (NCT00384176) that compared the efficacy and tolerability of mFOLFOX6 plus cediranib with mFOLFOX6 plus bevacizumab in patients with previously untreated mCRC. This study (HORIZON III [Cediranib Plus FOLFOX6 Versus Bevacizumab Plus FOLFOX6 in Patients With Untreated Metastatic Colorectal Cancer]) is one of two pivotal phase III studies of cediranib in first-line mCRC; the other, HORIZON II [Cediranib (AZD2171, RECENTIN) in Addition to Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherpy in Patients With Untreated Metastatic Colorectal Cancer], compared the efficacy of FOLFOX/CAPOX [FOLFOX/capecitabine plus oxaliplatin] plus cediranib with FOLFOX/CAPOX plus placebo.[17,17a]

PATIENTS AND METHODS

Patients

Eligible patients were age ≥ 18 years with histologic or cytologic confirmation of mCRC (stage IV), a WHO performance status (PS) of 0 or 1, and life expectancy ≥ 12 weeks. Any adjuvant or neoadjuvant oxaliplatin or FU therapy must have been completed more than 12 or more than 6 months, respectively, before study entry. Exclusion criteria included any unresolved toxicity of Common Toxicity Criteria (CTC) grade > 2 from previous anticancer therapy (except hematologic toxicity and alopecia) and prior therapy with monoclonal antibodies or small-molecule inhibitors against VEGF and VEGFRs. All patients provided written informed consent. The trial was approved by all relevant institutional ethical committees or review bodies and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, the International Conference on Harmonization/Good Clinical Practice, and the AstraZeneca policy on bioethics.[18]

Study Design

This phase II/III, randomized, double-blind, adaptive design study was conducted in 206 centers across 28 countries. During the phase II stage, patients were randomly assigned 1:1:1 to receive cediranib 20 or 30 mg day plus bevacizumab-matched placebo, or bevacizumab 5 mg/kg intravenous infusion every 14 days plus cediranib-matched placebo, each combined with 14-day treatment cycles of mFOLFOX6 (day 1: oxaliplatin 85 mg/m^2 intravenously with leucovorin 400 mg/m^2 intravenously over 2 hours, followed by FU 400 mg/m^2 intravenous bolus, and then 2,400 mg/m^2 continuous intravenous infusion over 46 hours). An independent data monitoring committee (IDMC) conducted end-of-phase (EoP) II data analysis (after 225 patients had 3 months of follow-up; data from the HORIZON I [Cediranib Plus FOLFOX6 Versus Bevacizumab Plus FOLFOX6 in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer] and HORIZON II studies were also included in the analysis. The IDMC concluded that cediranib 20 mg met all predefined criteria for continuation; subsequently, patients enrolled onto the phase III part of this study were randomly assigned 1:1 to receive mFOLFOX6 with cediranib 20 mg or bevacizumab (plus the respective matched placebo). All study personnel other than the IDMC remained blinded to the data until trial end. Predefined criteria for the continuation of these studies included an improvement of more than 10% in the response rate compared with the bevacizumab arm at the EoP II analysis in HORIZON III. Patients who received cediranib 30 mg in the phase II stage were unblinded with the option to continue on open-label cediranib (20 or 30 mg per day). Patients were stratified at random assignment according to two-level liver function covariates (on the basis of baseline albumin < 4 g/dL, ≥ 4 g/dL; alkaline phosphatase ≤ 160 U/L, > 160 U/L)[19] and WHO PS (0, 1). Randomly assigned treatment continued until objective disease progression, unacceptable toxicity, death, withdrawal of patient consent, or other discontinuation criteria.

Study Objectives

The primary objective was to determine the efficacy of cediranib 20 mg plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 by assessment of PFS. Secondary objectives included comparisons between the two treatment arms for OS, objective response rate (ORR: complete response plus partial response), duration of response (DoR), safety and tolerability, rate of resection of liver metastases (all patients with liver metastases at baseline included), and the effects on health-related quality of life. Exploratory end points included assessments of tumor and blood-based biomarkers, the results of which will be reported separately.

Assessments

PFS was defined as the time from random assignment to the date of objective progression or death. PFS and ORR were determined from objective tumor assessments (by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] v1.0), with baseline assessments performed ≤ 4 weeks before the start of study treatment; follow-up assessments occurred at 8-week intervals until week 24 and subsequently every 12 weeks until disease progression or death.

Adverse events (AEs) were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0. Disease-related symptoms were assessed by using the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) questionnaire, comprising the FACT-G (general) plus the Colorectal Cancer Subscale (CCS; Appendix, online only).

Statistical Methods

This study was powered to detect a superior PFS (90% power; hazard ratio [HR], 0.80; $\alpha = .05$). If superiority was not achieved, protocol-defined PFS noninferiority required the HR upper 95% CI limit to be less than 1.2. PFS was analyzed on an intention-to-treat basis by using a log-rank test stratified by PS, baseline albumin, and baseline alkaline phosphatase, in accordance with the stratification used at random assignment. For the primary PFS analysis, patients without documented progression events immediately following at least two consecutive missing or nonevaluable RECIST assessments or after commencement of subsequent cancer treatment were censored. Treatment effect was estimated by the HR (95% CI), calculated from a Cox proportional hazards model that was adjusted by using the same baseline covariates as for the log-rank test. Sensitivity analyses included an interval-censored PFS analysis[20] and an analysis based on a blinded central review. OS and time to worsening of disease-related symptoms and health-related quality of life were analyzed as for PFS. Objective response was analyzed via logistic regression by adjusting for the same baseline covariates as for PFS. For responders, the expected DoR was determined by following the methods of Ellis et al[21] with a log-normal distribution assumed to model the time spent in response. This approach avoids bias associated with subset analysis of patients defined by post-treatment outcome who may not be comparable with respect to baseline prognostic factors. The primary analysis was planned when 850 progression events had occurred; an interim assessment of OS was performed at this time, with a final follow-up analysis planned after 950 deaths. No formal statistical analysis was prespecified for safety data.

© 2012 by American Society of Clinical Oncology

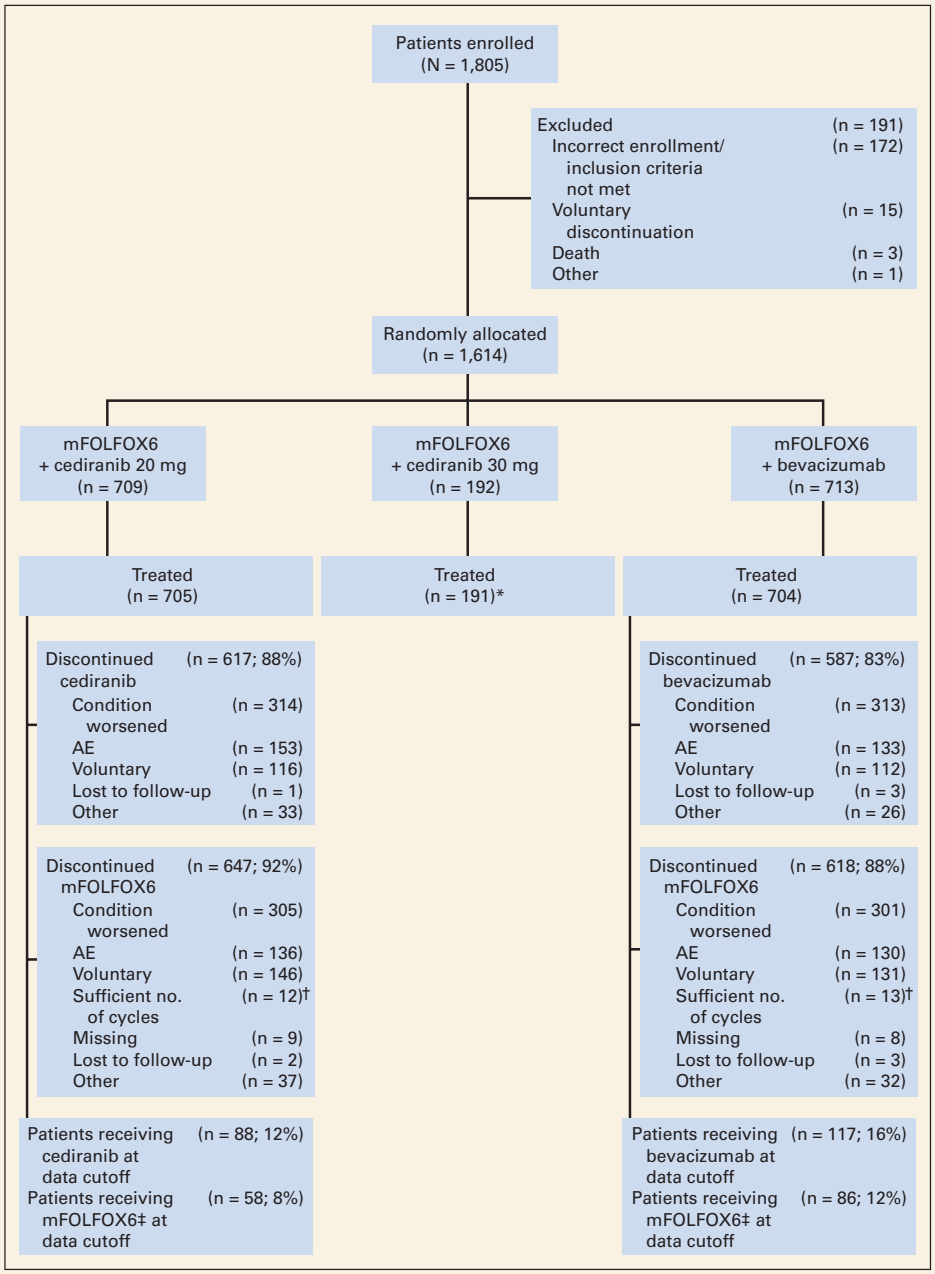


Fig 1. CONSORT diagram. AE, adverse event; mFOLFOX6, oxaliplatin 85 mg/m^2 and leucovorin 400 mg/m^2 intravenously followed by fluorouracil 400 mg/m^2 intravenously on day 1 and then continuous infusion of 2,400 mg/m^2 over the next 46 hours every 2 weeks. (*) Treatment dose stopped after end-of-phase II analysis. (†) In opinion of investigator and in accordance with their local treatment guidelines. (‡) Patients received at least one component of mFOLFOX6.

RESULTS

Patients

Between August 2006 and January 2009, 1,614 patients were randomly assigned to treatment (Fig 1). A total of 226 patients contributed to the EoP II analysis (cediranib 20 mg, n = 74; cediranib 30 mg, n = 76; bevacizumab, n = 76). Recruitment continued during this analysis, with 192 patients randomly assigned to cediranib 30 mg before this arm was stopped. The phase III part of the study comprised 709 patients in the cediranib 20 mg arm and 713 patients in the bevacizumab arm. Patient baseline characteristics were considered representative of the target population[4,22,23] and were generally well balanced between arms (Table 1); a similarly low proportion of patients had received prior adjuvant therapy. The 60-day mortality rate (any cause) between the arms was similar (cediranib, 2.3% [n = 16]; bevacizumab, 1.8% [n = 13]). At data cutoff for the primary analysis (November 15, 2009), 65% of patients (cediranib 20 mg, 66.4% [n = 471]; bevacizumab, 63.5% [n = 453]) had disease progression events, and 34% (cediranib 20 mg, 33.7% [n = 239]; bevacizumab, 34.6% [n = 247]) had died.

Efficacy

The primary end point of PFS showed no significant difference between arms (Fig 2A). The estimated HR was 1.10 (95% CI, 0.97 to

 © 2012 by American Society of Clinical Oncology

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics (intention-to-treat population)

Characteristic	Cediranib 20 mg (n = 709) No.	%	Bevacizumab 5 mg/kg (n = 713) No.	%
Age, years				
Median	59.0		60.0	
Range	18-83		22-88	
Sex				
Male	412	58	414	58
Female	297	42	299	42
WHO performance status				
0	405	57	400	56
1	304	43	312	44
2	0		1	0.1
Type of cancer*				
Colon	464	65	475	67
Rectal	245	35	236	33
Tumor grading				
Well differentiated	68	10	82	12
Moderately differentiated	424	60	418	59
Poorly differentiated	129	18	119	17
Undifferentiated	9	1	2	0.3
Unassessable	60	8	78	11
Unknown	19	3	14	2
Metastatic sites*				
1	304	43	320	45
> 1	405	57	391	55
Metastases at baseline				
Liver only	132	19	158	22
Liver and other metastases	436	61	411	58
No liver involvement	141	20	144	20
Prior adjuvant therapy				
Yes	117	17	138	19
Initial diagnosis to random assignment, months*				
< 6	506	71	498	70
6-< 12	27	4	31	4
12-< 24	56	8	71	10
24-< 36	53	7	51	7
≥ 36	67	9	60	8
Baseline ALP, U/L				
≤ 160	429	61	414	58
> 160	280	39	299	42
Baseline albumin, g/L				
< 40	283	40	266	37
≥ 40	426	60	447	63

Abbreviation: ALP, alkaline phosphatase.
*Information missing for two patients in the bevacizumab group.

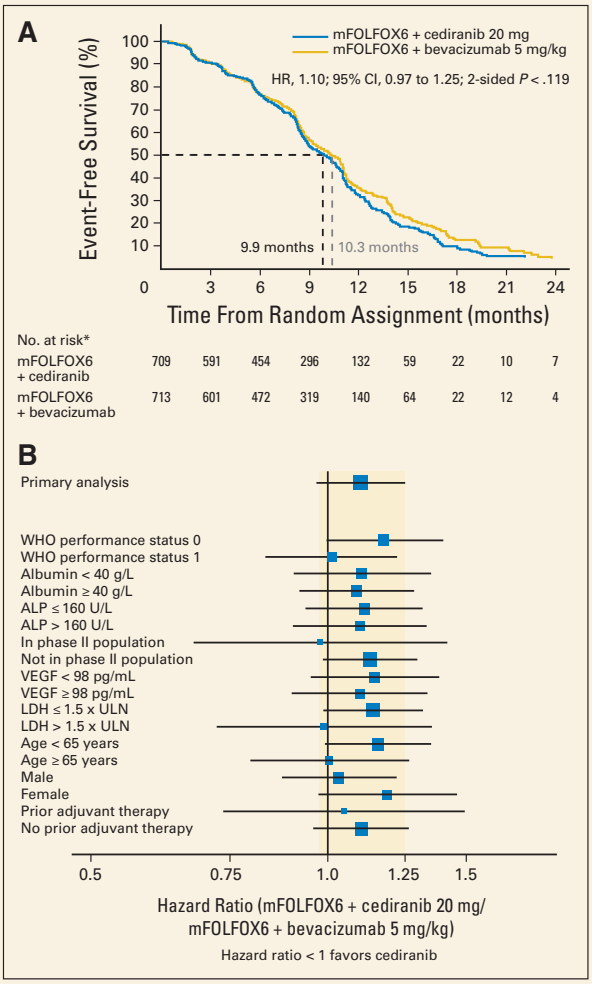


Fig 2. (A) Kaplan-Meier curves of progression-free survival. (B) Subgroup analysis of progression-free survival with respect to baseline assessment of clinical factors. ALP, alkaline phosphatase; HR, hazard ratio; LDH, lactate dehydrogenase; mFOLFOX6, oxaliplatin 85 mg/m^2 and leucovorin 400 mg/m^2 intravenously followed by fluorouracil 400 mg/m^2 intravenously on day 1 and then continuous infusion of 2,400 mg/m^2 over the next 46 hours every 2 weeks; ULN, upper limit of normal; VEGF, vascular endothelial growth factor. NOTE. 98 pg/mL was used as the cutoff to define low and high VEGF subgroups, given that it was the overall median baseline value across HORIZON II [Cediranib (AZD2171, RECENTIN) in Addition to Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Patients With Untreated Metastatic Colorectal Cancer] and HORIZON III (Cediranib Plus FOLFOX6 Versus Bevacizumab Plus FOLFOX6 in Patients With Untreated Metastatic Colorectal Cancer). (*) The number of patients at risk denotes the number of patients event free at the beginning of the period.

1.25; $P = .119$); median PFS was 9.9 months (cediranib 20 mg) and 10.3 months (bevacizumab). Because the upper 95% CI was beyond the predefined limit of 1.2, noninferiority of cediranib versus bevacizumab could not be concluded. Analysis of predefined subgroups including baseline lactate dehydrogenase levels did not identify a patient population that derived a differential PFS benefit from either treatment (Fig 2B). Prespecified sensitivity analyses produced results consistent with those of the primary analysis and are not included.

Confirmed ORRs for tumors were comparable between arms (cediranib, 46% [n = 328]; bevacizumab, 47% [n = 337]; Table 2), with no significant difference in ORR (odds ratio, 0.96; 95% CI, 0.77 to 1.18; $P = .672$). The median DoR was 8.6 months (cediranib) and 9.6 months (bevacizumab). There was no statistical difference in the expected DoR (cediranib, 4.65 months; bevacizumab, 5.13 months; $P = .202$).

At the interim OS assessment (median follow-up, 14 months), there was no significant difference between arms (HR, 0.94: 95% CI, 0.79 to 1.12; $P = .546$); median survival was 22.8 months with cediranib versus 21.3 months with bevacizumab. Subgroup analysis at the time of interim assessment revealed no strong evidence of a differential effect in any of the subgroups examined. A final OS analysis was to be conducted at 950

© 2012 by American Society of Clinical Oncology

Table 2. Best Objective Response by RECIST

Best Response	Cediranib 20 mg (n = 709) No.	%	Bevacizumab 5 mg/kg (n = 713) No.	%
Responders	328	46	337	47
CR	12	2	11	2
PR	316	45	326	46
Stable disease	259	37	268	38
Progressive disease	82	12	79	11
Nonevaluable	40	6	29	4

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

deaths; however, the failure of this study to achieve the PFS noninferiority limit, together with the lack of clinically meaningful benefit in HORIZON II, resulted in an earlier OS analysis when 730 deaths had occurred (cediranib, 357 [50%]; bevacizumab, 373 [52%]). At this final data cutoff, OS remained comparable between the cediranib arm with a median of 22.8 months and the bevacizumab arm with 21.4 months (HR, 0.95; 95% CI, 0.82 to 1.10; $P = .541$; Fig 3).

No distinguishing treatment effects were identified for any of the subgroups analyzed. Following discontinuation of randomly assigned treatment, 28.2% (200 of 709) and 23.8% (170 of 713) of patients randomly assigned to cediranib or bevacizumab, respectively, received postprogression therapy. FOLFIRI was the most common postprogression regimen (cediranib, 72.0% [n = 144]; bevacizumab, 65.9% [n = 112]). Postprogression treatment with bevacizumab and the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab was balanced across arms. Bevacizumab was given as second-line treatment to 12.5% (n = 25, cediranib) and 12.9% (n = 22, bevacizumab) of patients. Cetuximab was given as second-line or third-line treatment to 4.5% (n = 9) or 14.5% (n = 29) cediranib patients and 4.7% (n = 8) or 13.5% (n = 23) bevacizumab patients, respectively.

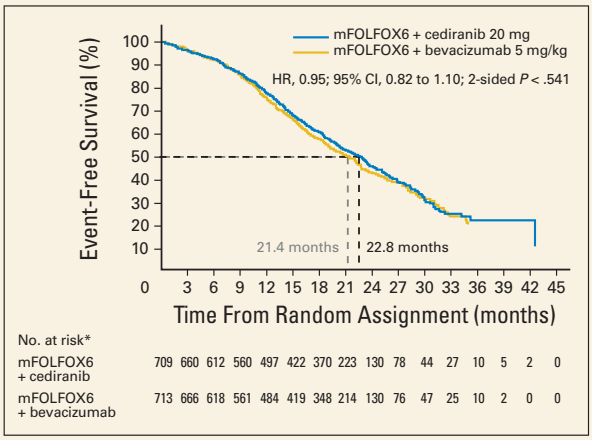


Fig 3. Kaplan-Meier curves for overall survival (final analysis). HR, hazard ratio; mFOLFOX6, oxaliplatin 85 mg/m^2 and leucovorin 400 mg/m^2 intravenously followed by fluorouracil 400 mg/m^2 intravenously on day 1 and then continuous infusion of 2,400 mg/m^2 over the next 46 hours every 2 weeks. (*) The number of patients at risk denotes the number of patients event free at the beginning of the period.

Resection of liver metastases occurred in only 31 patients (4.4%) in the cediranib arm and 37 patients (5.2%) in the bevacizumab arm. For patients with liver-only disease at baseline (cediranib, n = 132; bevacizumab, n = 158), a similar proportion of patients underwent resection from both arms (cediranib, 10.6% [n = 14]; bevacizumab, 13.9% [n = 22]). Because such low numbers of patients underwent resection, the logistic regression model was adjusted for treatment and for whether the patient had liver-only disease at baseline. On the basis of these limited data, no significant difference in the rate of liver resection was found between the treatment arms (odds ratio, 0.89; 95% CI, 0.54 to 1.46; $P = .637$).

Safety and Tolerability

Overall, the median duration of exposure to cediranib was 200 days (range, 1 to 861 days) and to bevacizumab was 210 days (range, 14 to 840 days). Dose reductions or pauses of cediranib/placebo were considered necessary more frequently for patients treated with cediranib (54%, n = 381) compared with patients treated with bevacizumab (36%, n = 258). In the first 6 months of treatment, fewer patients in the cediranib arm completed the planned number of chemotherapy treatment cycles compared with patients in the bevacizumab arm (35% [n = 248] *v* 50% [n = 357], respectively for FU; 27% [n = 192] *v* 42% [n = 301], respectively for oxaliplatin). Post hoc comparative analyses indicated that these differences were significantly different at the $P < .001$ level (continuity corrected χ^2 tests). Overall, the median number of mFOLFOX6 cycles was lower for the cediranib arm than for the bevacizumab arm (12 *v* 14 cycles, respectively, for FU; 10 *v* 12 cycles, respectively, for oxaliplatin).

Common AEs (≥ 20% in either arm; all grades) that occurred with 5% or more higher incidence in the cediranib arm were diarrhea, neutropenia, hypertension, stomatitis, thrombocytopenia, and abdominal pain (Table 3). The less common AEs of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (hand-foot syndrome) and dysphonia also had a 5% or more higher incidence in the cediranib arm. Grade ≥ 3 AEs (77% *v* 67%), serious AEs (39% *v* 33%), and AEs leading to permanent discontinuation of cediranib or bevacizumab (24% *v* 21%) were more common with cediranib compared with bevacizumab, respectively. Neutropenia and diarrhea were the only grade ≥ 3 AEs with a frequency of more than 5% higher in the cediranib arm, whereas no differences in incidence were reported for grade ≥ 3 bleeding (1.3% *v* 1.4%), thromboembolism (8.1% *v* 8.4%), and proteinuria (1.0% *v* 0.9%) in the cediranib and bevacizumab arms, respectively. Interestingly, 1.1% (n = 8) of the bevacizumab-treated patients presented with grade 3 or 4 gastrointestinal perforation, compared with no patients treated with cediranib. At the primary data cutoff, most deaths were due to disease progression (89% for the cediranib arm and 87% for the bevacizumab arm). For AEs with an outcome of death, the overall incidence was the same in both arms (2.7% [cediranib] *v* 3.1% [bevacizumab]; pulmonary embolism (n = 4, all bevacizumab) was the only event reported in more than two patients in either arm.

Patient-Reported Outcomes

Compliance with the FACT-C questionnaire was high across all time points (range, 84% to 98%) and comparable between arms. Time to worsening of symptoms (FCSI [Functional Assessment of Cancer Therapy Colorectal Symptom Index]) was significantly shorter in the cediranib arm, with a median time to worsening of symptoms of 5.6 months, compared with 8.0 months in the bevacizumab arm (HR, 1.36; 95% CI, 1.20 to 1.56; two-sided $P < .001$; Fig 4). Statistically

 © 2012 by American Society of Clinical Oncology

Table 3. Common Adverse Events (≥ 20% incidence in either arm; all grades)

	mFOLFOX6 + Cediranib 20 mg (n = 705)				mFOLFOX6 + Bevacizumab 5 mg/kg (n = 704)			
	Any Grade		Grade 3/4		Any Grade		Grade 3/4	
Adverse Event	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Diarrhea	493	70*	97	14*	357	51	41	6
Nausea	359	51	—		350	50	—	
Neuropathy peripheral†	354	50	51	7	356	51	68	10
Fatigue	317	45	55	8‡	299	42	34	5
Neutropenia	306	43*	224	32*	233	33	166	24
Hypertension	296	42*	49	7‡	184	26	29	4
Stomatitis	257	36*	—		187	27	—	
Vomiting	224	32	—		202	29	—	
Thrombocytopenia	190	27*	37	5‡	86	12	18	3
Decreased appetite	179	25	—		160	23	—	
Epistaxis	170	24	—		172	24	—	
Abdominal pain	170	24‡	—		131	19	—	
Paresthesia	157	22	—		158	22	—	
Constipation	148	21*	—		191	27	—	

NOTE. Post hoc comparisons of incidence of events with cediranib versus bevacizumab assessed via a continuity correct χ^2 test with no adjustment for multiplicity.
Abbreviation: mFOLFOX6, oxaliplatin 85 mg/m^2 and leucovorin 400 mg/m^2 intravenously followed by fluorouracil 400 mg/m^2 intravenously on day 1 and then continuous infusion of 2,400 mg/m^2 over the next 46 hours every 2 weeks.
*Indicates $P < .001$.
†Including peripheral sensory neuropathy.
‡Indicates $P < .05$.

significant intertreatment differences favoring bevacizumab were also reported for Trial Outcomes Index (HR, 1.31; $P < .001$), Total FACT Score (HR, 1.29; $P < .001$), and CCS (HR, 1.45; $P < .001$). There was no difference in patient-reported outcomes between patients who had progressed and those who had not progressed or between responders and nonresponders. Among patients who had a worsening FCSI score, worsening in diarrhea was the only individual FCSI item that appeared to be largely different between treatment arms (Appendix; Appendix Table A1, online only).

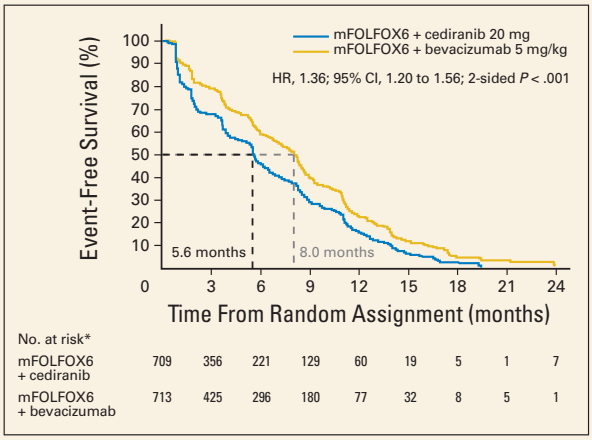


Fig 4. Kaplan-Meier curves for time to worsening of Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) symptom index. HR, hazard ratio; mFOLFOX6, oxaliplatin 85 mg/m^2 and leucovorin 400 mg/m^2 intravenously followed by fluorouracil 400 mg/m^2 intravenously on day 1 and then continuous infusion of 2,400 mg/m^2 over the next 46 hours every 2 weeks. (*) The number of patients at risk denotes the number of patients event free at the beginning of the period.

Post Hoc Analysis

Given the observed differences between arms in chemotherapy exposure, a post hoc analysis of PFS was performed in which time-dependent covariates that represented cycles during follow-up during which a patient received component chemotherapy were added to the Cox proportional hazards model. After adjusting for chemotherapy received by using this method, the results suggested that the reduced chemotherapy exposure may have had some impact on overall outcome; however, a small numerical advantage favoring bevacizumab remained (HR, 1.05; 95% CI 0.92 to 1.20).

DISCUSSION

In this randomized phase III study, no statistically significant differences were observed for the primary end point of PFS or the secondary end points (OS, ORR, DoR, rate of liver metastasis resection), between cediranib and bevacizumab when in combination with mFOLFOX6. Furthermore, in contrast to findings that high serum lactate dehydrogenase levels were predictive of improved PFS with vatalanib,[23] no differential PFS benefit was observed in predefined subgroups between arms. This study demonstrated that cediranib 20 mg per day plus mFOLFOX6 has efficacy comparable to that of bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of mCRC; however, treatment with cediranib did not meet the predefined criteria for noninferiority of PFS versus bevacizumab.

The median PFS achieved in both arms (9.9 months, cediranib; 10.3 months, bevacizumab) is similar to that experienced by patients with previously untreated mCRC receiving bevacizumab plus FOLFOX4/CAPOX [oxaliplatin 85 mg/m^2 intravenously on day 1, leucovorin 200 mg/m^2 per day by intravenous infusion on days 1 and 2, and FU 400 mg/m^2 intravenous bolus followed immediately by 600 mg/m^2 continuous intravenous infusion over 22 hours on days 1 and 2 every 2 weeks/CAPOX] (9.4 months; NO16966 study [A Study of Bevacizumab Plus FOLFOX4/CAPOX As a First-Line Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer])[4] or bevacizumab plus mFOLFOX6 (9.9 months; TREE-2 study [Three Regimens of Elotaxin Evaluation]).[24] Our results are also generally consistent with the outcome of the placebo-controlled HORIZON II trial, which achieved its coprimary objective of PFS prolongation with the addition of cediranib 20 mg to FOLFOX/CAPOX (HR, 0.84; $P = .012$; median PFS, 8.6 months with cediranib 20 mg *v* 8.3 months with placebo).[17,17a]

At the final analysis, OS was comparable between the treatment arms. The decision to bring forward the final OS analysis is highly unlikely to have affected the overall outcome; the almost identical OS findings at the interim and final analyses indicate that no divergence was observed in survival times between arms.

No new safety issues were identified with cediranib 20 mg plus mFOLFOX6, and the AE profile was consistent with those of previous cediranib studies.[8,10,12] AEs considered to be related to VEGF signaling inhibition were generally similar in both arms, except for a higher incidence of hypertension in the cediranib arm. However, cediranib was associated with more diarrhea and neutropenia than bevacizumab; these events have been reported for other oral, small-molecule

© 2012 by American Society of Clinical Oncology

TKIs.[23,25,26] Most AEs resolved without any impact on cediranib or bevacizumab dosing. However, AEs leading to discontinuation, dose reduction, or dose interruption were reported more frequently for cediranib. All patient-reported outcomes favored bevacizumab plus mFOLFOX6, and this appears to reflect differences in the tolerability profile of each arm, particularly the higher incidence of diarrhea with cediranib treatment, rather than any differential efficacy. Cediranib also appeared to have an effect on chemotherapy delivery: cediranib-treated patients received fewer cycles of mFOLFOX6, which may have contributed to efficacy outcomes. Similarly, the addition of vatalanib to FOLFOX4 in the first-line setting (CONFIRM 1 [Study of FOLFOX4 Plus Vatalanib Versus FOLFOX4 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer]) reduced exposure to chemotherapy, probably as a result of increased toxicity compared with the control arm.[23] The incidence of diarrhea was also notable in the vatalanib arm of CONFIRM 1,[23] and it was the most prevalent grade ≥ 3 AE in a phase III study of sunitinib plus FOLFIRI that was stopped at an interim analysis for futility.[27]

In summary, cediranib in combination with mFOLFOX6 showed comparable clinical activity to bevacizumab plus mFOLFOX6 in previously untreated mCRC; however, the predefined boundary for cediranib PFS noninferiority was not met. Overall, cediranib treatment showed a less favorable AE profile compared with bevacizumab, particularly for diarrhea and neutropenia, and this appears to have affected the delivery of chemotherapy. It is not clear why the toxicity profiles were different, although the potential contribution of cediranib activity against non-VEGFR kinases (eg, c-Kit inhibition)[28] cannot be excluded. More generally, the tolerability outcomes of trials (including this study) investigating anti-VEGF/VEGFR strategies suggest that bevacizumab[2-4] (monoclonal antibody) and aflibercept[29] (fusion protein) may be better suited for clinical use than certain TKIs (cediranib[12,17,17a] and vatalanib[23]). However, the potential use of oral VEGFR TKIs continues to be investigated; recent preliminary findings with BIBF1120[30] and regorafenib[31] show promise for treatment of mCRC. These findings, together with our results, show oral VEFGR TKIs, when combined with standard combination chemotherapy, have antitumor activity in CRC. Further investigation with this class of agent is warranted in pursuit of effective clinical treatment. Markers predictive for response to anti-VEGF therapy have not yet been identified but ongoing investigation, in particular, translational biomarker analyses, may reveal benefit in select patient populations.[32] To what extent the partner (irinotecan *v* oxaliplatin) of the fluoropyrimidine-based chemotherapy affects efficacy remains to be established.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) and/or an author's immediate family member(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.

Employment or Leadership Position: Peter Barker, AstraZeneca (C); Bijoyesh Mookerjee, Incyte (C); Jane Robertson, AstraZeneca (C) **Consultant or Advisory Role:** Hans-Joachim Schmoll, Roche (C), Merck KGaA (C); David Cunningham, Amgen (U), Roche (U), sanofi-aventis (U), AstraZeneca (U); Alberto Sobrero, Roche (C), Merck KGaA (C), Amgen (C), sanofi-aventis (C), Bayer AG (C); Christos S. Karapetis, AstraZeneca (C); Philippe Rougier, Merck Serono (C), sanofi-aventis (C), Pfizer (C) **Stock Ownership:** Peter Barker, AstraZeneca; Bijoyesh Mookerjee, AstraZeneca, Incyte; Jane Robertson, AstraZeneca **Honoraria:** Alberto Sobrero, Roche, Merck KGaA, Amgen, sanofi-aventis, Bayer AG; Philippe Rougier, Merck Serono, Pfizer, Keocyt **Research Funding:** Hans-Joachim Schmoll, Roche, Merck KGaA; David Cunningham, AstraZeneca, Roche, Amgen; Philippe Rougier, Roche, Servier; Eric Van Cutsem, AstraZeneca, Roche **Expert Testimony:** David Cunningham, Amgen (U) **Other Remuneration:** None

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Hans-Joachim Schmoll, Alberto Sobrero, Jane Robertson
Provision of study materials or patients: Sheryl L. Koski, Ilona Kocakova, Igor Bondarenko, Eric Van Cutsem
Collection and assembly of data: David Cunningham, Philippe Rougier, Sheryl L. Koski, Ilona Kocakova, Igor Bondarenko, György Bodoky, Paul Mainwaring, Ramon Salazar, Jane Robertson, Eric Van Cutsem
Data analysis and interpretation: Alberto Sobrero, Christos S. Karapetis, Paul Mainwaring, Ramon Salazar, Peter Barker, Bijoyesh Mookerjee, Jane Robertson, Eric Van Cutsem
Manuscript writing: All authors
Final approval of manuscript: All authors

REFERENCES

1. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A: ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: A personalized clinical decision making. Ann Oncol (in press)
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 350:2335-2342, 2004
3. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al: Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 23:3706-3712, 2005
4. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. J Clin Oncol 26:2013-2019, 2008
5. Wedge SR, Kendrew J, Hennequin LF, et al: AZD2171: A highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer. Cancer Res 65:4389-4400, 2005
6. Drevs J, Medinger M, Mross K, et al: Phase I clinical evaluation of AZD2171, a highly potent VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced tumors. J Clin Oncol 23:192s, 2005 (suppl 16; abstr 3002)
7. Batchelor TT, Duda DG, di Tomaso E, et al: Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 28:2817-2823, 2010
8. Drevs J, Siegert P, Medinger M, et al: Phase I clinical study of AZD2171, an oral vascular endothelial growth factor signaling inhibitor, in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 25:3045-3054, 2007
9. Matulonis UA, Berlin S, Ivy P, et al: Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. J Clin Oncol 27:5601-5606, 2009
10. Yamamoto N, Tamura T, Yamamoto N, et al: Phase I, dose escalation and pharmacokinetic study of cediranib (RECENTIN), a highly potent and selective VEGFR signaling inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol 64:1165-1172, 2009
11. Laurie SA, Gauthier I, Arnold A, et al: Phase I and pharmacokinetic study of daily oral AZD2171, an inhibitor of vascular endothelial growth factor

 © 2012 by American Society of Clinical Oncology

tyrosine kinases, in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 26:1871-1878, 2008

12. Chen E, Jonker D, Gauthier I, et al: Phase I study of cediranib in combination with oxaliplatin and infusional 5-Fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. Clin Cancer Res 15:1481-1486, 2009

13. Goss G, Shepherd FA, Laurie S, et al: A phase I and pharmacokinetic study of daily oral cediranib, an inhibitor of vascular endothelial growth factor tyrosine kinases, in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Eur J Cancer 45:782-788, 2009

14. Goss GD, Arnold A, Shepherd FA, et al: Randomized, double-blind trial of carboplatin and paclitaxel with either daily oral cediranib or placebo in advanced non-small-cell lung cancer: NCIC Clinical Trials Group BR24 study. J Clin Oncol 28:49-55, 2010

15. Lorusso P, Shields AF, Gadgeel S, et al: Cediranib in combination with various anticancer regimens: Results of a phase I multi-cohort study. Invest New Drugs 29:1395-1405, 2011

16. van Cruijsen H, Voest EE, Punt CJ, et al: Phase I evaluation of cediranib, a selective VEGFR signalling inhibitor, in combination with gefitinib in patients with advanced tumours. Eur J Cancer 46:901-911, 2010

17. Hoff PM, Hochhaus A, Pestalozzi B, et al: Cediranib + FOLFOX/XELOX versus placebo + FOLFOX/XELOX in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC): A randomized, double-blind, Phase III study (HORIZON II). Ann Oncol 21:viii9, 2010 (suppl 8; abstr LBA19)

17a. Hoff PM, Hochhaus A, Pestalozzi BC, et al: Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: A randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II). J Clin Oncol 30:3588-3595, 2012

18. AstraZeneca: Global policy: Bioethics, 2011. http://www.astrazeneca.com/Responsibility/Code-policies-standards

19. Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, et al: Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: Results of a multivariate analysis of 3825 patients. Ann Oncol 13:308-317, 2002

20. Whitehead J: The analysis of relapse clinical trials, with application to a comparison of two ulcer treatments. Stat Med 8:1439-1454, 1989

21. Ellis S, Carroll KJ, Pemberton K: Analysis of duration of response in oncology trials. Contemp Clin Trials 29:456-465, 2008

22. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al: Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. J Clin Oncol 28:4697-4705, 2010

23. Hecht JR, Trarbach T, Hainsworth JD, et al: Randomized, placebo-controlled, phase III study of first-line oxaliplatin-based chemotherapy plus PTK787/ZK 222584, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma. J Clin Oncol 29:1997-2003, 2011

24. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al: Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the TREE study. J Clin Oncol 26:3523-3529, 2008

25. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378-390, 2008

26. Schutz FA, Je Y, Choueiri TK: Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: A meta-analysis of clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol 80:291-300, 2011

27. Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M, et al: Final results from a randomized, double-blind, Phase III study of sunitinib plus FOLFIRI vs. placebo plus FOLFIRI in first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC). Ann Oncol 21:vi19, 2010 (suppl 6; abstr O-0026)

28. Brave SR, Ratcliffe K, Wilson Z, et al: Assessing the activity of cediranib, a VEGFR-2/3 tyrosine kinase inhibitor, against VEGFR-1 and members of the structurally related PDGFR-family. Mol Cancer Ther 10:861-873, 2011

29. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al: Intravenous (iv) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of a multinational Phase III TRIAL (EFC10262-VELOUR). Ann Oncol 22:vi8, 2011 (suppl 5; abstr O-0024)

30. Van Cutsem E, Prenen H, Guillen-Ponce C, et al: A Phase I/II, open-label, randomised study of BIBF 1120 plus mFOLFOX6 compared to bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 47:8-9, 2011 (suppl 2)

31. Van Cutsem E, Sobrero AF, Siena S, et al: Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 30:203s, 2012 (suppl 15; abstr 3502)

32. Schmoll H, Hoff PM, Robertson JD, et al: Association of baseline CEA, VEGF, and soluble VEGF receptor-2 with treatment outcomes in two randomized phase III trials of cediranib in metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 29:243s, 2011 (suppl; abstr 3590)

© 2012 by American Society of Clinical Oncology

P3539

Phase I study of EMD 525797 (DI17E6), an antibody targeting αvβ integrins, in combination with cetuximab and irinotecan, as a second line treatment for patients with k-ras wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC)

E. Elez,[1] I. Kocáková,[2] T.Höhler,[3] U.W. Martens,[4] C. Bokemyer,[5] E. Van Custem,[6] R.J. Fram,[7] L. Bernard,[8] J. Tabernero[1]

[1]Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain, [2]Masarykuv Onkologicky Ustav, Klinika Komplexní Onkologické Péče, Brno, Czech Republic, [3]Prosper-Hospital, Medizinische Klinik I, Reckinghausen, Germany, [4]Cancer Center Heilbronn-Franken, Dept. of Hematology/Oncology, Heilbronn, Germany, [5]University Hospital Hamburg, Dept Oncology/Hematology, Hamburg, Germany, [6]University Hospital Gasthuisberg Leuven, Dept. Internal Medicine, Leuven, Belgium, [7]EMD Serono, Inc., Global Clinical Development Unit-Oncology, Rockland, MA, USA*, [8]Merck Serono, Global Biostatistics, Geneva, Switzerland*

ASCO 1-5 June 2012

Introduction

- The αv integrin subfamily consists of five members, αvβ1, αvβ3, αvβ5, αvβ6, and αvβ8. These integrins affect a variety of cellular functions including cell adhesion to extracellular matrices, cell proliferation, and cell migration that influence tumor progression, metastases, and angiogenesis in animal models.[1]
- EMD 525797 is a humanized monoclonal IgG2 antibody that specifically targets all αv integrins derived by CDR grafting from the parent antibody 17E6.[2,3] EMD 525797 has, a dose-dependent half-life in humans (about 200h at 1000 mg dose level).[4]
- In colorectal cancer (CRC), αvβ3 is highly expressed on tumor-associated vessels and αvβ5 is expressed on tumor cells, vessels, and stromal cells. αvβ6 and αvβ8 are also expressed on tumor cells.[5,6]
- Over-expression of αvβ6 is associated with a significant reduction in median overall survival in advanced CRC.[1]
- In human tumor xenograft models, anti-tumor activity was observed by EMD 525797 and an enhanced anti-tumor effect was observed when EMD 525797 was combined with either irinotecan or cetuximab.
- A first-in-man, healthy volunteer study revealed no safety concerns.[4]

Objectives

Primary objective

- To characterize the safety and tolerability of repeated administration of different EMD 525797 dose levels in combination with cetuximab and irinotecan in patients with k-ras wild-type metastatic CRC after failure of first-line therapy with an oxaliplatin containing regimen.

Secondary objective

- To assess anti-tumor activity of different EMD 525797 dose levels in combination with cetuximab and irinotecan.

Methods

Study design

- The study was the Phase I part of a Phase I/II study and was conducted to select appropriate EMD 525797 dose levels for the randomized Phase II part of the study which is ongoing.
- Patients received IV infusions over 1 hour of 250, 500, 750, and 1,000 mg EMD 525797 every 2 weeks in combination with irinotecan at 180 mg/m^2 IV every 2 weeks and cetuximab at 400 mg/m^2 on cycle 1 day 1 and then 250 mg/m^2 IV weekly.
- Patients were treated as long as their disease did not progress and they did not experience intolerable toxicity.
- Standard 3+3 design was used for dose escalation.
- Dose limiting toxicities (DLTs) were defined as
  - Any Grade (gr) 3 or 4 non-hematologic toxicity or any Gr 4 hematologic toxicity related to trial treatment (EMD 525797 + cetuximab + irinotecan)
  - Toxicities expected from cetuximab and irinotecan such as Gr 4 neutropenia or leucopenia lasting for ≤ 5 days and not associated with fever; Gr 3 or 4 diarrhea without adequate suppotive care were not included in the definition of DLT
  - Any treatment related deaths observed within the first 2 weeks of therapy also qualified as DLTs
- Tumor measurements were performed every 6 weeks and responses were evaluated according to RECIST 1.0.

Key eligibility criteria

- Patients (≥ 18 years), with ECOG 0-1 and adequate hematologic, renal, and liver function were elegible if they had histologically confirmed KRAS wild type CRC with distant metastasis and had failed prior oxaliplatin/fluoropyrimidine-containing regimen for first-line treatment.
- Major exclusion criteria were:
  - prior treatment with EGFR inhibitors or any investigational drug within 30 days before the start of trial treatment, radiotherapy, or major surgery
  - known brain metastasis, clinically relevant coronary artery disease (NYHA III/IV), congestive heart failure (NYHA III/IV), history of myocardial infarction in the last 12 months, uncontrolled hypertension, coagulation disorder, recent peptic ulcer disease, chronic inflammatory bowel disease, active infection, or previous malignancy other than CRC in the last 5 years (except for basal cell cancer of the skin or pre-invasive cancer of the cervix)
  - known hypersensitivity to EMD 525797, cetuximab, or irinotecan
  - pregnancy or lactation

Results

- Table 1 summarizes patient demographics and characteristics.

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	EMD 525797 dose levels (mg) 250 n=3	500 n=3	750 n=7	1000 n=3
Age, years				
Median	61.0	62.0	60.0	65.0
Min; Max	51;74	45;66	53;66	55;69
Sex, n (%)				
Male	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	1 (33.3)
Female	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (57.1)	2 (66.7)
Race, n (%)				
Caucasian	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)
ECOG performance, n (%)				
0	3 (100.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	1 (33.3)
1	0	1 (33.3)	2 (28.6)	2 (66.7)
2	0	0	1 (14.3)	0
Prior chemotherapy^, n (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	3 (100.0)
Prior radiotherapy, n (%)	0	0	4 (57.1)	1 (33.3)
Stage IV, n (%)	3 (100.0)	3 (100.0)	7(100.0)	3(100.0)

^All patients had received first line oxaliplatin/fluoropyrimidine containing regimen for their metastatic colorectal cancer Adverse events were evaluated using NCI CTCAE v.3.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; n, number.

Safety

- Table 2 summarizes the overall incidence of treatment emergent adverse events (TEAEs).
- No DLTs were observed at any dose level.
- In the 750 mg cohort, an additional 3 patients were enrolled since 1 of 3 patients had an early death unrelated to EMD 525797 after the DLT evaluation period; a fourth additional patient was enrolled since one patient received 250 mg instead of the planned 750 mg dose of EMD 525797.
- EMD 525797 related TEAEs were rare and included Gr 3 hypokalemia (1 pt at 250 mg) and Gr 3 tachyarrhythmia (1 pt. at 1000 mg).
- No Gr 4 neutropenia, Gr 3/4 thrombocytopenia or Gr 3/4 decreases in hemoglobin were observed.
- The study regimen did not worsen renal or liver function.
- No Gr 3 or 4 increases in PTT or INR related to EMD 525797 were observed.
- The study regimen did not worsen pulmonary function (FEV1/FVC) or cardiac output (% LVEF).

Table 2. Overall incidence of TEAE

Characteristics	EMD 525797 dose levels (mg) 250 n=3	500 n=3	750 n=7	1000 n=3	Overall n=16
DLT, n (%)	0	0	0	0	0
Gr 3/4 TEAE, n (%)	3 (100.0)	1 (33.3)	5 (71.4)	3 (100.0)	10 (62.5)
EMD 525797 related Gr3/4 TEAE, n (%)	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	2 (12.5)
EMD 525797 related serious TEAE, n (%)	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	2 (12.5)
EMD 525797 related TEAE leading to permanent study treatment discontinuation, n (%)	1 (33.3)	0	0	0	1 (6.3)
TEAE with fatal outcome, n (%)	0	0	2 (28.6)	0	2 (12.5)
Treatment (EMD 525797 + cetuximab+ irinotecan) related TEAE with fatal outcome, n (%)	0	0	0	0	0

DLT, dose limiting toxicity; Gr, grade; n, number; TEAE, treatment emergent adverse event.

Gr, grade; n, number.

Dosing duration, exposure and compliance

- Dosing duration with the regimen generally increased as the EMD 525797 dose was escalated. This was the case at all doses except for 250 mg, where one patient was dosed for 82 weeks.
- EMD 525797 median relative dose intensity at all dose levels was greater than 96%.
- Relative dose intensity of cetuximab and irinotecan were well maintained.
- One hundred percent compliance was observed for EMD 525797, irinotecan, and cetuximab.
- Two patients received a cumulative dose of EMD 525797 in excess of 10,000 mg.
- All patients were compliant to treatment with EMD 525797, cetuximab and irinotecan

Anti–tumor activity

- Objective responses included 1 partial response (PR) at 250 mg; 1 complete response (CR) and 1 PR at 750 mg; and 2 PRs at 1000 mg.
- Two patients had prolonged stable disease (SD) lasting longer than 11 weeks at 750 mg.
- Anti-tumor activity also was observed in patients who had failed anti-VEGF therapy in combination with first-line chemotherapy.
- Although a durable PR was observed in a patient dosed at the 250 mg dose level, most patients with objective responses and prolonged stable disease were dosed at the 750 and 1000 mg dose level.
- Progression free survival (PFS) in 2 patients at 1000 mg was >6 months and in one patient at 250 mg >18 months.
- Among patients alive at the time of data cut-off (see Figure 2), overall survival exceeds 12 months in 6 patients (1 patient at 500 mg, 4 patients at 750 mgs, and 1 patient at 1000 mg) and in excess of 19 months in one patient at 250 mg (follow-up ongoing).

Table 3. Best overall response and disease control

Characteristics	EMD 525797 dose levels (mg) 250 n=3	500 n=3	750 n=7	1000 n=3	Overall n=16
Best overall tumor response*, n (%)					
n / missing	3/0 (0)	3 /0 (0)	7/0 (0)	3/0 (0)	16/0 (0)
Not evaluable†	0 (0)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	2 (12.5)
CR	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
PR	1 (33.3)	0 (0)	1 (14.3)	2 (66.7)	4 (25.0)
SD‡	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (42.9)	1 (33.3)	7 (43.8)
PD	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	2 (12.5)
Disease control *					
n/ missing	3/0 (0)	3/0 (0)	7/0 (0)	3/0 (0)	16/0 (0)
Not evaluable†	0 (0)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	2 (12.5)
At least CR, PR or SD ≥42 days	2 (66.7)	0 (0)	4 (57.1)	3 (100.0)	10(62.5)

* Best overall tumor response and disease control based on confirmed response.

† Response not evaluable when no baseline tumor or post-baseline tumor assessments are available.

‡SD disease including early SD

CR, complete response; n, number; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

Figure 1. Maximum % reduction in tumor size from baseline vs. dose level

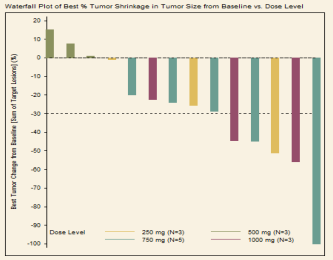
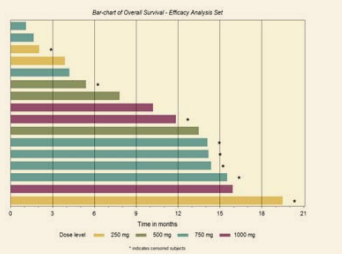


Figure 2. Overall Survival



Conclusions

- EMD 525797 at dose levels ranging from 250 to 1000 mg was safely given every two weeks in combination with cetuximab and irinotecan. No dose limiting toxicities were observed.
- The study regimen was well tolerated for prolonged dosing durations up to 82 weeks.
- Anti-tumor activity was observed. Objective responses included 1 PR at 250 mg; 1 CR and 1 PR at 750 mg; and 2 PRs at 1000 mg. Two patients had prolonged SD lasting longer than 11 weeks at 750 mg.
- The overall disease control rate among evaluable patients at 750 and 1000 mg was 87.5%.
- Further evaluation of this regimen is warranted and is underway in the randomized Phase II part of this study in which two doses of EMD 525797 (500 and 1000 mg) are combined with irinotecan and cetuximab and are compared with standard irinotecan and cetuximab.

References

1. Desgrosellier JS and Cheresh DA. Nature Rev. Cancer 2010;10:9-22.
2. Mitjans F, et al. J Cell Sci. 1995;108:2825-38.
3. Monnier Y et al. Cancer Research 2008:68; 7323-31.
4. Zühlsdorf M, et al. Cancer Res 2011;71(Suppl8):Abstract 1296.
5. Agrez MV, et al. Br J Cancer 1996;73:887-892.
6. Merck Serono, unpublished data.
7. Bates RC, et al. J. Clin Invest 2005;115:339-47.

Acknowledgments and Disclosures

The trial was sponsored by Merck KGaA, Darmstadt, Germany. The authors would like to thank patients, investigators, co-investigators and the study teams at each of the participating centes and at Merck KGaA, Darmstadt, Germany, Merck Serono SA - Geneva, Switzerland* and EMD Serono Inc.*, Rockland, MA, USA. Also, the authors would like to thank Dr. Sabine Raab, Merck KGaA, for scientific contributions and for critically reviewing the poster. Medical writing assistance was provided by Dr Sandra Mendes, TRM Oncology, The Hague, The Netherlands and funded by Merck KGaA, Darmstadt, Germany.**EE, IK, TH, UMM:** nothing to disclose; **CB:** consultancy, research funding and honoraria from Merck KGaA, Darmstadt, Germany; **EC:** research funding from Merck KGaA, Darmstadt, Germany; **JT:** consultancy and honoraria from Merck Serono.*

*An affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany. EMD 525797 is currently under clinical investigation and has not been approved by any regulatory authority. Status: June 2012.

119. Elez Fernandez E, Kocakova I, Höhler T et al.: Phase I study of EMD 525797 (DI17E6), an antibody targeting αvβ integrins, in combination with cetuximab and irinotecan, as a second line treatment for patients (pts) with k-ras wild type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO 2012, abstr. 3539

KAPITOLA 5

SOUHRN PRO PRAXI

Nepatrné diference v genomu člověka dělají každého z nás jedinečným a to nejen vzhledově, chováním, individuálními riziky různých nemocí ale i tím, jaká bude odpověď na různé způsoby léčby. V posledních letech umožňuje mulekulární diagnostika na úrovní genů a proteinů daleko účinněji pátrat po příčinách onemocnění a specificky modifikovat terapii konkrétní nemoci tak, aby nebyla léčba jen metodou pokusu a omylu.

1. Česká republika (obdobně Slovenská republika a Maďarsko) zaujímá přední místo ve statistikách incidence a mortality na kolorektální karcinom, obzvláště u mužů. I když incidence onemocnění vzrůstá, úmrtnost se od roku 2000 následkem kvalitnější léčby nezvyšuje. V důsledku delšího přežívání nemocných se zvyšuje prevalence a zastoupení pokročilejších stadií onemocnění. Pro rok 2012 se odhaduje 55 000 nemocných včetně 8 700 nových případů nemoci.
2. Nejslibnější faktor ovlivňující příznivě dlouhodobé přežívání je bezesporu časný záchyt kolorektálního karcinomu. Z tohoto důvodu je nezbytné patřičnou pozornost věnovat důslednému provádění screeningu u asymptomatických jedinců. V ČR byl program screeningu zahájen v roce 2000. Kvalitativní posun spočívá v provádění primární screeningové kolonoskopie a zavedení imunochemických testů pro vyšetření okultního krvácení do stolice (TOKS), mají vyšší senzitivitu a specifiku a představují i větší komfort pro pacienty. Od 1. ledna 2009 jsou ve věku 50–54 let pomocí TOKS vyšetřovány osoby každoročně, nad 55 let se doporučuje TOKS l x za dva roky nebo screeningová kolonoskopie jednou za 10 let. Přestože pokrytí české populace tímto screeningem narůstá, v roce 2010 podstoupila necelá čtvrtina cílové populace (23 %) v doporučeném intervalu TOKS nebo primární screeningovou kolonoskopii.
3. U nemocných s histologicky verifikovaným nádorem by mělo být prioritou zajištění chirurgické léčby na specializovaných pracovištích specialistou v koloproktologii, případně v těsné součinnosti s urology a gynekology u lokálně pokročilých karcinomů rekta. Jen tak lze garantovat vyšší procento kurativních resekcí s nižší operační letalitou a nižší incidencí lokálních recidiv než na sektorových chirurgických pracovištích s insuficientní personální a přístrojovou základnou.
4. Je nutné klást důraz na multidisciplinární a individualizovaný přístup v terapii kolorektálního karcinomu, který ovlivní osud pacienta častokrát více než jednotlivý lék či jednotlivá léčebná procedura, byť by byly správně indikované. Dosáhnout personalizovanou medicínou zohledňující charakteristiky nemocného (jako věk, komorbidity, postoj pacienta) co nejlepších léčebných výsledků, ale také maximálně snížit počet a závažnost nežádoucích účinků léčby a redukovat i zbytečné finanční náklady.

Z výsledku velkých klinických studií, stvrzeno i vlastními zkušenosti, vyplývá, že pro většinu pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem je nejlepší léčbou první linie kombinovaná terapie. Jednak proto, že u drtivé většiny nemocných bývá celkový stav na začátku léčby nejlepší, a tedy poskytuje největší perspektivu, že budou tolerovat více léků, ale i větší toxicitu. V úvodu léčby je možné také více předpokládat synergický účinek jednotlivých látek, který postupně vede k rozvoji rezistence. Tímto přístupem lze docílit u chemosenzitivního onemocnění zvýšení počtu resekovaných pacientů, zmenšení rozsahu resekce jaterního parenchymu a zachování většího bezpečnostního lemu. Konsensus pracovní skupiny při ESMO z roku 2011 rozděluje pacienty s metastatickým onemocněním z hlediska první linie do čtyř skupin. Při této stratifikaci hraje principiální roli vyhodnocení celkového stavu pacienta s posouzením, do jaké míry bude nemocný tolerovat agresivní léčbu a zhodnocení resekability metastáz.

- V první skupině jsou ti nemocní, u nichž je možné metastázy resekovat ihned, cílem léčby je v tomto případě vyléčení pacienta a v úvahu připadá na základě výsledků klinické studie EORTC perioperační, středně intenzivní chemoterapie režimem FOLFOX s následnou resekci MTS, eventuálně iniciální metastazektomie s následnou pooperační aplikací chemoterapie.
- Do druhé skupiny řadíme nemocné, u kterých je perspektiva na dosažení resekability po neoadjuvantní, indukční léčbě. V tomto případě je na místě maximálně efektivní kombinační léčba s cílem co nejrychlejší redukce nádoru

za ještě akceptovatelných nežádoucích účinků tak, aby byl výkon možný co nejdříve - zejména kvůli nárůstu hepatotoxicity při prolongované aplikaci cytostatik. V léčebném algoritmu se zde uplatňují nové anti-EGFR a anti-VEGF cílené léky. Při volbě mezi nimi je jedním ze zásadních faktorů přítomnost KRAS mutace a také rychlost nástupu účinku. Při průkazu divokého KRAS pro rychlý efekt je doporučován cetuximab nebo panitumumab, při mutaci KRAS nebo neznámém stavu je základní volbou kombinovaný režim s bevacizumabem. Optimálním partnerem pro cílenou léčbu monoklonálními protilátkami jsou jak režim FOLFIRI tak FOLFOX, v případě bevacizumabu součástí schématu může být i perorální capecitabin. Aplikace cílené léčby v kombinaci s moderními kombinovanými režimy umožnuje radikálně operovat až o 15 % nemocných více s perspektivou dlouhodobého přežití. Jsou-li jaterní metastázy dobře detekovatelné na UZ jater a je-li onemocnění provázeno vzestupem onkomarkerů je v průběhu indukční terapie vhodné provádět každý měsíc sonografické vyšetření jater a odběr tumor markerů k vhodnému načasování operace (před dosažením úplného vymizení metastáz či přechodu ještě operabilního onemocnění do stadia neresekability).

- Třetí skupinu představují pacienti s mnohočetnými, inoperabilními metastázami. Pokud to jejich výkonnostní stav a komorbidity umožňují, je doporučena aktivní kombinační léčba minimálně dvěma léky.
- Čtvrtou skupinu představují pacienti s masivním generalizovaným onemocněním, kteří by netolerovali intenzivní terapii. Doporučuje se monoterapie, případně kombinace dvou léků s nízkou toxicitou, eventuálně symptomatická léčba.

5. V Masarykově onkologickém ústavu se opíráme o doporučení pracovní skupiny při ESMO z roku 2011, přičemž léčba první linie u lokálně pokročilého či metastatického kolorektálního karcinomu je vedena přístupem, který je založen na sledování cíle terapie. Kombinace a načasování jednotlivých léčebných modalit vychází z rozvahy multidisciplinární indikační komise pro digestivní onkologii, která funguje v MOÚ od roku 2001. Komise se skládá z odborníků pro léčbu nádorů zažívacího traktu – chirurga, onkologa, radiačního onkologa, radiologa, gastroenterologa, popřípadě jsou přizvání lékaři dalších specializací – urolog, gynekolog a další.

- Základem systémové léčby metastatického onemocnění je chemoterapie založená na fluoropyrimidinech. Na našem pracovišti jsou preferovány režimy s capecitabinem, které umožnují ambulantní léčbu pacientů. Tabletová forma přípravku je jednoznačně upřednostňována nemocnými, prioritou je ale i nižší četnost nežádoucích účinků v porovnání s léčbou injekčním fluorouracilem. Dle výsledků velkých randomizovaných klinických studií se ze sedmi klinicky nejčastějších vedlejších účinků čtyři (stomatitida, průjem, nausea a alopecie) vyskytovaly při lečbě capecitabinem vyznamně ($p < 0,001$) meně často než při lečbě 5-FU/LV. Výhoda vyšší bezpečnosti zůstává zachována i u pacientů starších 70 let. Capecitabin je vzhledem k příznivému bezpečnostnímu profilu vhodný do kombinace s dalšími cytostatiky (oxaliplatina, irinotecan), biologickou léčbou (anti-VEGF a anti-EGFR terapií) ale také se zevní radioterapií u lokálně pokročilého karcinomu konečníku.
- Kumulativní toxicita protinádorových léčiv může limitovat trvání systémové terapie u mCRC a zasáhnout tak do její účinnosti. Platí to zejména pro platinové cytostatikum. Téměř u všech pacientů by měla být léčba oxaliplatinou přerušena před rozvojem neuropatie, což je podloženo studií OPTIMOX-1. Od individualizace terapeutických přístupů, založených na biomarkerech a klinických parametrech, lze očekávat optimalizaci léčebných výsledků a přínos pro pacienta.
- U pacientů s plánovanou resekcí synchronních jaterních, případně plicních metastáz indikujeme na našem pracovišti neoadjuvantní léčbu především u pacientů s vyšším primárním stadiem nádoru (především stadium s N2), s elevací onkomarkeru CEA, v případě metachronních MTS tam, kde DFS je menší než 1 rok od operace primárního nádoru a u pacientů s větším počtem jaterních ložisek, případně s velikostí ložisek nad 5 cm, kde jsou výsledky chirurgické resekce vesměs špatné. Délka předoperační chemoterapie veskrze nepřesahuje 3–4 měsíce. Nejpodstatnějším argumentem je minimalizace rizika poškození jaterního parenchymu (steatóza a steatohepatitida po irinotecanu, endoteliální změny hepatálních sinusoidů po oxaliplatině), které by se mohlo negativně promítnout ve zvýšení pooperační morbidity a mortality, ale mohlo by být i příčinou vzniku rezistentních buněčných klonů vedoucích k progresi MTS do neresekabilního stadia.

6. Důležitý nástroj pro hodnocení efektivity cílené farmakologické léčby u metastatického kolorektálního karcinomu představuje v České republice klinický registr CORECT, který vznikl v dubnu 2011. Registrace každého pacienta je podmínkou úhrady léčiva ze strany plátce zdravotní péče. Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně v pravidelných intervalech předkládá populační odhady počtu nemocných indikovaných k biologické léčbě. V praxi však opakovaně nejsou tyto počty uskutečněny. Příčinou této neutěšené situace je zejména skutečnost, že převážná většina onkologických pacientů (více než 80 %) je léčena na onkologii v místě svého bydliště (spíše než v rámci specializovaných onkologických center a velkých nemocnic). Ke zlepšení této reality bezpochyby může přispět těsnější spolupráce onkologů a edukace lékařů dalších odborností i pacientů.

7. Masarykův onkologický ústav má bohaté zkušenosti s neoadjuvantní chemoradioterapií u lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. Klinika komplexní onkologické péče MOÚ byla prvním pracovištěm v ČR a jedním z prvních na světě, které použilo capecitabin v konkomintanci s předoperační RT u pacientů s LARC. Výhodou tohoto přístupu je u pacientů s chemosensitivním onemocněním vedle regrese primárního nádoru i případná léčba vzdálených mikrometastáz, vytěžení informací o prognóze onemocnění získané z odpovědi na léčbu, žádný odklad chemoterapie, lepší snášenlivost předoperační léčby, možnost zachování svěrače u pacientů s nádorem středního, případně dolního rekta.

- Předoperační chemoradioterapie založená na 5-FU nebo capecitabinu se používá v klinické praxi více než 10 let. Metaanalýza studií prokazuje výskyt lokálních recidiv u méně než 10 % pacientů. K rozvoji vzdálených metastáz, nejčastěji jaterních, dochází asi u 30–35 % léčených. Otázkou je, zda „stejný plán" předoperační CRT založené na fluoropyrimidinech je optimální pro všechny pacienty se systémem stagingu TNM II/III pro resekabilní karcinom rekta bez ohledu na staging nádoru, jeho lokalizaci a individuální riziko pacienta?
- V MOÚ je kladen velký důraz na odběr nádorové tkáně pro stanovení predikčních molekulárních markerů a je maximální snaha o zajištění dostatku kvalitního materiálu pro možnost stanovení takových vyšetření i retrospektivně. Ačkoliv máme celou paletu dostupných a vyšetřitelných molekulárně biologických charakteristik nádorových buněk týkajících se například amplifikace a overexprese onkogenů, růstových receptorů, informace vypovídající o proliferační aktivitě, mutaci antionkogenů nebo údaje o polymorfizmu thymidylát syntázy, zatím žádná není součástí rutinních klinických schémat. Aby bylo možné určit, které z proteinů jsou možná zodpovědné za účast na odpovědi na konkomitantní CRT u karcinomu rekta, je nezbytné jejich vyhodnocení ve větších prospektivních studiích. Jen tak je možné identifikovat pacienty s citlivým nádorem v době diagnózy a provádět selektivní a individualizovanou předoperační léčbu a případně méně radikální chirurgii.

V současnosti lze jen konstatovat, že vzhledem k příznivějšímu bezpečnostnímu profilu, vyššímu downstagingu v uzlinách v neoadjuvantním podání a příznivé délce přežití může capecitabin nahradit 5-FU v předoperační či pooperační léčbě LARC.

8. Do vývoje a zavádění účinějších a cílenějších protinádorových léčiv vede prohlubující se vědění složitého a komplexního chování nádorového onemocnění. Klinické studie představují hnací motor onkologického výzkumu.

- V Masarykově onkologickém ústavu je každý rok zahájeno přibližně 15 nových klinických hodnocení pro nejrůznější typy solidních nádorů, kolorektální karcinom nevyjímaje. Dobrovolná účast pacienta v klinickém hodnocení mu dává především možnost přístupu k nové léčbě, protože zkoušené léky nejsou zaregistrovány, a tudíž běžně dostupné. Účast pacientů v klinickém hodnocení je možná i v případě, že u pacienta s metastatickým onemocněním byla veškerá dostupná léčba již vyčerpána. Větší pozornost je zejména věnována výskytu možných nežádoucích účinků nového léčiva, proto bývá pacient často vystaven větší frekvenci návštěv, odběrů krve a některých dalších vyšetření (EKG, CT vyšetření, spirometrie, ECHO srdce, atd.). Na realizaci klinického hodnocení se v MOÚ podílí tým zkoušejících (hlavní zkoušející, spoluzkoušející lékaři, koordinátorka z Oddělení klinického hodnocení, farmaceut, radiodiagnostik, internista, patolog, popřípadě další specialisté).
- Ačkoliv v počtu zařazených pacientů patří MOÚ často mezi nejúspěšnější centra, a to i v celosvětovém měřítku, zapojením regionálních onkologických pracovišť a jejich účastí v klinických studiích by bylo možno dosáhnout dalšího navýšení počtu pacientů.

9. Podpůrná léčba představuje významnou součást současné klinické onkologie. Pomáhá řešit komplikace způsobené jak nádorem, tak jeho léčbou. Proto je potřeba zaměřit dostatek času i prostředků nejen na léčbu samotného nádorového onemocnění, ale i na období po léčbě. Podle literárních údajů jsou pacienti přeživší nádorové onemocnění v horším zdravotním stavu než ostatní lidé. Pacienti jsou často postiženi tělesnými komplikacemi, například bolestí, sexuální dysfunkcí a nervovým poškozením, spolu s emočními problémy, například depresí, úzkostí. Vyskytnout se mohou pozdní následky léčby, například osteoporóza, sekundární nádory, neplodnost, srdeční choroby. Nepostradatelné tedy je zabezpečení dostupné, vysoce kvalitní péče jak pro pacienty s nádory tak i pro ty, kteří toto onemocnění přežili s cílem zajištění dlouhodobého zdraví.

Lze očekávat, že se vzrůstajícím počtem pacientů přežívajících po léčbě pro nádorová onemocnění a stárnutím populace, bude společnost v brzké době čelit nedostatku kvalifikovaných lékařů – klinických onkologů.

10. Souhrnně lze říci, že přelom tisíciletí byl ve znamení celé geneze přeměn, které ovlivnily formování onkochirurgické léčby pacientů s kolorektálním karcinomem, stále je však co vylepšovat…

SUMMARY

PHARMACOTHERAPY IN COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF COLORECTAL CARCINOMA

The aims of the present paper are:

1. To compile a summary of essential and selected special information about the status quo of diagnosis and management of colorectal carcinoma.
2. To provide a report on the background of current practice of multimodal, multidisciplinary management of colorectal carcinoma in our center requiring switch to individualized management ("tailor-made therapy"for each patient, for each type of a tumor whatever the stage of malignancy) and a personalized concept of therapy and, also, other promising areas of colorectal carcinoma management, which may find use if clinical practice in the near future.
3. To summarize our own experience with concomitant chemotherapy in locally advanced rectal carcinoma using CT and TRUS based diagnosis.
4. To provide a summary of our own experience with biological therapy in metastatic colorectal carcinoma.

SUMMARY FOR PRACTICE

Only fine differences in the genome of each man make each of us a unique being, not only in appearance, behavior, individual risks of developing various diseases but, also our response to various treatment modalities. In recent years, molecular diagnosis at the level of genes and proteins makes search for causes of diseases much more effective while also enabling us to modify treatment of a specific disease so that treatment is not just a method of trial and error.

1. The Czech Republic (similar to the Slovak Republic and Hungary) ranks among countries with the highest rates of incidence and mortality from colorectal carcinoma, particularly in men. Although the incidence of the disease is on the rise, mortality has not been increasing since 2000 thanks to improvements in therapy. As a result of longer survival of patients, the prevalence and proportion of more advance stages of the disease are increasing. It is estimated there will be 55 000 patients including 8 700 new cases of the disease in 2012.
2. There is no doubt that the most promising factors favorably affecting long-term survival is early detection of colorectal carcinoma. It is for this reason that adequate attention should be given to consistent screening in asympatomatic individuals. In the Czech Republic, a screening program was launched in 2000. Shifts in terms of quality consists in performing primary screening colonoscopy and introduction of immunochemical fetal occult blood testing (FOBT) exhibit higher sensitivity and specificity and provide patients with greater comfort. Beginning 1 January 2009, FOBT is performed in individuals aged 50 – 54 years on a yearly basis, with FOBT or screening colonoscopy recommended in those over 55 years once in two years or 10 years, respectively. Although the proportion of the Czech population undergoing FOBT and other screening techniques is increasing, only less than a fourth of the target population (23%) had FOBT or primary screening colonoscopy at the above intervals.
3. In patients with a carcinoma verified by histology, the priority should be provision of surgery in specialist departments by a specialist in coloproctology, and/or in close cooperation with urologists and gynecologists in patients with locally advanced rectal carcinoma. Only in this way can a higher percentage of curative resection procedures can be guaranteed with lower surgical lethality and a local incidence of local recurrence compared with sector surgical departments with inadequate staffing and equipment.
4. Emphasis should be placed on a multidisciplinary and individualized approach to the management of colorectal carcinoma, which will often impact the fate of the patients more than a single drug or a single therapeutic procedure, though properly indicated. The goal is to obtain, using personalized medicine taking into account a patient's characteristics (such as age, comorbidities, patient's attitude) the best possible outcomes while also minimize the number and severity of side effects as well as reducing unnecessary costs.

Large clinical trials have suggested, consistent with our own experience, that the first-line therapy for the majority patients with metastatic colorectal carcinoma is combination therapy. This is, first, because the overall health condition in the overwhelming majority of patients is the best at the start of therapy holding the promise they will tolerate more only more agents but, also, higher toxicity. Also, when initiating therapy, the synergistic effect of individual agents is more likely, this gradually develops into resistance. This approach can allow, in a chemosensitive disease, increasing the number of patients having resection while reducing the extent of liver parenchyma resection and preserving a larger safety margin. An ESMO working group consensus in 2011 divided patients with metastatic disease in terms of first-line therapy into four groups. With this stratification, the crucial role is played by evaluation of the patients overall health status while also assessing their ability to tolerate aggressive therapy and evaluating metastasis resectability.

- The first group includes patients whose metastases can be resected immediately; in this case, the goal of therapy is to cure the patients; another possible option, based on the results of the EORTC clinical trials, is perioperative, moderate--intensity chemotherapy in FOLFOX protocol, with subsequent MTS resection, alternatively metastasectomy with subsequent postoperative chemotherapy.

- The second group comprises patients with the prospect of achieving resectability following neoadjuvant, induction therapy. In this case, it is critical to institute as much effective as possible combination therapy in an effort to obtain the quickest reduction of the tumor with still acceptable side effects so that the procedure can be undertaken as soon as possible – particularly because of the increasing hepatotoxicity associated with prolonged administration of cytotoxic agents. A role in the therapeutic algorithm is played by novel anti-EGFR and anti-VEGF targeted agents. When choosing among these, one of the critical factors is the presence of the KRAS and, also, a rapid onset of effect. In the presence of a wild KRAS, the recommendation to obtain a rapid onset of effect is to use cetuximab or panitumumab whereas, in the presence of KRAS mutation or, where the necessary information is unavailable, the best option is a combination with bevacizumab. The optimal partners for targeted therapy with monoclonal antibodies are both FOLFIRI and FOLFOX protocols; in the case of bevacizumab, the protocol can include oral capecitabine. Use of targeted therapy in combination with advanced combination protocols allows radical surgery in up to more than 15 % of patients with a prospect of long--term survival. In cases where liver metastases are well detectable in ultrasound and the disease is associated with an increase in oncomarkers, it is appropriate to perform, during induction therapy, liver ultrasound and blood sampling for tumor markers every month to proper timing of surgery (prior to complete resolution of metastases or transition of a still operable disease into a non-resectable stage).

- The third group embraces patients with multiple, inoperable metastases. Their performance and comorbidities allowing, active combination therapy with at least two agents is recommended.

- The fourth group consists of patients with massive generalized disease who would not tolerate intensive therapy. In these patients, the recommendation is monotherapy or, possibly, a combination of two agents with low toxicity; alternatively, symptomatic therapy can be recommended.

5. Our policy at the Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI) is to adhere to the guidelines developed by the ESMO Working Group in 2011, whereby first-line therapy in locally advanced or metastatic colorectal carcinoma is guided by an approach based on monitoring the goal of therapy. The combination and timing of individual therapeutic modalities is based on the concept developed by the multidisciplinary indication committee for digestive oncology established at MMCI in 2001. The committee is comprised of experts in the treatment of digestive tract cancer, i.e., a surgeon, oncologist, radiation oncologist, radiologist and gastroenterologist; when the need arises, other specialists such as a urologist, gynecologist, etc. may be asked for advice.

- The basis for systematic treatment of metastatic disease is flouropyrimidine-based chemotherapy. In our center, preference is given to capecitabine-based protocols allowing for treatment on an outpatient basis. While tablet formulations are clearly preferred by patients, another crucial consideration is the lower incidence of side effects compared with injectable fluorouracil. Judging by results reported by large randomized clinical trials, four of the seven most frequent

side effects (stomatitis, diarrhea, nausea, and alopecia) were associated with capecitabine-based therapy significantly less often ($p < 0.001$) compared with 5-FU/LV-based therapy. The advantage of higher safety has also been preserved in patients aged over 70. Given its favorable safety profile, capecitabine is suitable for combination with other cytotoxic agents (oxaliplatinum, irinotecan), biological therapy (anti-VEGF and anti-EGFR therapy) as well as external radiotherapy with locally advanced rectal carcinoma.

- The cumulative toxicity of anticancer agents may be a limitation for the duration of systemic therapy in mCRC thereby interfering with its efficacy. This is particularly true for the platinum-based cytotoxic agent. Therapy with oxaliplatinum should be discontinued almost in all patients immediately prior to development of neuropathy, as demonstrated by the OPTIMOX-1 trial. Individualization of therapeutic strategies based on the use of biomarkers and clinical outcomes may help optimize therapeutic outcomes and benefit for the patient.

- In patients scheduled for resection of hepatic or, possibly, lung metastases, it is our policy at the MCI to indicate neoadjuvant therapy primarily in those with a higher primary tumor stage (particularly s N2 stage), elevation of the CEA oncomarker, presence of synchronous or metachronous MTS where DFS is shorter than 1 year since primary tumor surgery and in patients with a greater number of hepatic foci and/or in those with foci larger than 5 cm, where outcomes of surgical resection are generally poor. Almost as a rule, duration of preoperative chemotherapy does not exceed 3 – 4 months. The most important con is minimal risk of damage to liver parenchyma (steatosis and steatohepatitis after irinotecan, endothelial lesions in hepatic sinusiods after oxaliplatinum), which could negatively reflect in increased postoperative morbidity and mortality as well as result in the formation of resistant clones eventually leading to MTS progression into a non-resectable stage.

6. An important tool for assessing the efficacy of targeted pharmacotherapy in metastatic colorectal carcinoma in the Czech Republic is the clinical CORECT registr which came into being in April 2011. A prerequisite for reimbursement of medication by the healthcare provided is registration of each patient. The Institute of Biostatistics and Analysis of Masaryk University in Brno submits, on a regular basis, population-based estimates of numbers of patients indicated for biological therapy. However, the figures have not been repeatedly met in practice. The primary reason for this lamentable situation is the fact that the large majority of cancer patients (over 80%) receive treatment in departments of oncology at the place of their residence (rather than in specialist cancer departments and large hospitals). This situation could be doubtless improved by closer cooperation on oncologists and education and training of physicians of other specialities as well as patients.

7. The Masaryk Memorial Cancer Institute has ample experience with neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal adenocarcinoma. The Department of Comprehensive Cancer Therapy of MMCI was the first health care facility in the Czech Republic and among the first in the world to use capecitabine concomitantly with preoperative radiotherapy in LARC patients. Advantages of this approach in patients with a chemosensitive disease include, in addition to primary tumor regression, treatment of remote metastases, information about disease prognosis obtained from response to therapy, no deferral of therapy, better tolerance of preoperative therapy, and possibility to preserve the sphincter in patients with tumors involving the middle or, possibly, lower rectum.

- 5-FU or capecitabine-based preoperative chemoradiotherapy has been used in clinical practice for over a decade. A meta-analysis of trials has documented the presence of local recurrences in less than 10 % of patients. Development of remote metastases, most often liver ones, has been reported in about 30 – 35 % of treated patients. The question is whether the "same strategy" of preoperative CRT based on fluoropyrimidines is optimal for all patients with the staging TNM II/III system for resectable rectal carcinoma regardless of tumor staging, its localization, and risk of the individual patient?

- At MMCI, major emphasis is placed on removal of tumor tissue for determination of predictive molecular markers while every effort is made to obtain high-quality material allowing to perform such tests also in a retrospective manner. Although there is a wide range of available and examinable molecular characteristics of tumor cells related to, e.g, amplification and overexpression of oncogenes, growth receptors, information indicating proliferation activity, antioncogene

mutation or data on thymidylate syntase polymorphisms, none of the above tools has become a part of routine clinical protocols. To be able to identify the proteins possibly responsible for involvement in response to concomitant CRT in rectal carcinoma, it is imperative to evaluate these tools in larger prospective trials, as only this approach will allow us to identify patients with a sensitive tumor at the time of diagnosis and to institute selective and individualized preoperative therapy and, possibly, less radical surgery.

As it is, it can only be reasonably said that, given its more favorable safety profile, higher downstaging in the nodes when used in neoadjuvant protocols and favorable survival rates, capecitabine can replace 5-FU in preoperative or postoperative therapy of LARC.

8. Development and introduction of more effective and better targeted antitumor agents largely draws on improving insights into the intricate and complex behavior of malignancies. Clinical trials serve as the driving force of research in oncology.

- At the Masaryk Memorial Cancer Institute, an approximate 15 new clinical trials for most varied types of solid tumors, colorectal carcinoma not excluding, are launched every year. Voluntary participation in a clinical trial affords the patient, most importantly, access to novel therapeutic options as investigational agents have not yet been approved and, hence, available on the market. Eligible for participation in clinical trials are also patients with a metastatic disease where all available therapeutic modalities have failed. As increased attention is given particularly to development of potential side effects of the new agent, the patient may be often required to present for more visits, blood sampling, and some other examinations (EKG, CT, spirometry, ECHO of the heart, etc.). Clinical trials at MMCI are conducted by a team of investigators (including the principal investigator, co-investigators, coordinator of the Clinical Trials Department, pharmaceutist, diagnostic radiologist, internist, pathologist and/or other specialists).

- Although MMCI is rated among the most successful centers (even on the international scale) in terms of enrolled patients, involvement of primarily regional cancer centers and their participation in clinical trials would help further increase the number of patients.

9. Supportive therapy represents an important part of current clinical oncology helping as it does to resolve complications related both the tumor itself and its treatment. It is therefore imperative to provide enough time and funds not only on treatment of the malignancy, but also for the post-treatment period. According to literary data, the health status of patients surviving a malignancy is worse than that of healthy individuals. Patients are often faced with physical complications and disabilities such as pain, sexual dysfunction and nerve injury together with emotional problems such as depression and anxiety. Patients may also develop late sequels of therapy such as osteoporosis, secondary tumors, infertility, and heart disease. It is therefore crucial to provide for affordable, high-quality care both for cancer patients and survivors in an effort to provide long-term good health.

It is to be expected that, as the number of patients surviving malignancies after therapy and the population grows older, our society will soon be faced with a lack of qualified physicians, that is, clinical oncologists.

10. In summary, it can be claimed that while the turn of the millennium was associated with an entire genesis of transformations affecting the formation of oncosurgical treatment of patients with colorectal carcinoma, there is still room for improvement…