

Vloga obsevanja pri zdravljenju raka danke

Vaneja Velenik

Povzetek

Zdravljenje lokalno napredovalega raka danke je izrazito multidisciplinarno in zajema tako lokalno (operacijo in obsevanje) kot tudi sistemsko zdravljenje (kemoterapijo). V primerjavi z operativnim zdravljenjem samim, pooperativna radiokemoterapija statistično značilno izboljša lokalno kontrolo in preživetje bolnikov. Nemška randomizirana raziskava je potrdila prednost predoperativne radiokemoterapije pred pooperativnim zdravljenjem v smislu manjše akutne in pozne toksičnosti, boljše lokalne kontrole ter večjega deleža bolnikov z ohranjeno kontinuiteto črevesa. Še vedno pa ostaja nepojasnjena vrsta vprašanj, med katerimi so vloga kratkega predoperativnega obsevanja, vloga pooperativne kemoterapije po neoadjuvantnem zdravljenju, ali lahko tip operacije prilagodimo odgovoru tumorja na predoperativno zdravljenje, ali bi agresivnejše sistemsko zdravljenje izboljšalo izid bolezní in bi se lahko celo izognili zdravljenju z obsevanju. V prispevku je opisana vloga radioterapije v kombiniranem zdravljenju raka danke.

Uvod

Predoperativno obsevanje z dnevnimi odmerki po 1,8 - 2,0 Gy do tumorske doze (TD) 50,4 - 54 Gy, s sočasno peroralno ali intravensko kemoterapijo na osnovi 5-fluorouracila (5-FU), ki traja 5 do 6 tednov in mu 6 do 8 tednov po končanem zdravljenju sledi operacija, je standardno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim rakom danke. Rezultati edine končane randomizirane primerjave predoperativne in pooperativne radiokemoterapije namreč dokazujejo prednost prve: nižji je bil delež lokalnih ponovitev bolezní (6 % vs. 13 %; $p = 0,006$), odstotek akutnih toksičnih sopojavov stopnje 3 ali 4 (27 % vs. 40 %; $p = 0,001$) in poznih okvar zaradi zdravljenja (14 % vs. 24 %; $p = 0,01$; stenoza anastomoze 4 % vs. 12 %; $p = 0,003$), višji pa je bil delež bolnikov z ohranjenim analnim sfinktrom, pri katerih je bila predhodno predvidena amputacija danke (39 % vs. 19 %; $p = 0,004$) (1). Pri uporabi 5-FU v intravenski aplikaciji se ob sočasnem obsevanju priporoča neprekinjena infuzija citostatika (2). Kapecitabin z načinom delovanja in ob dvakrat dnevni peroralni aplikaciji posnema kontinuirano infuzijo 5-FU, zdravljenje pa je za bolnika prijaznejše in varnejše (3). Bolniki se namreč lahko zdravijo ambulantno, izognemo pa se tudi zapletom, do katerih prihaja pri venozni aplikaciji citostatika. Zaradi tega je v mnogih onkoloških centrih, vključno z našim, kapecitabin že pred nekaj leti nadomestil 5-FU.

Pred nedavnim so bili objavljeni rezultati raziskave NSABP R-04 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), v kateri so primerjali predoperativno radiokemoterapijo (KRT) s 5-FU v infuziji in kapecitabinom z ali brez oksaliplatinom. V primerjavi s 5-FU je bil ob zdravljenju s kapecitabinom primer-

ljivi delež popolnih patohistoloških odgovorov (pCR) (22 % vs. 19 %), operacij z ohranjenim analnim sfinktrom (63 % vs. 61 %) in diareje stopnje 3+ (11 %) (4). Hofheinz s sodelavci pa je randomiziral 401 bolnika v predoperativno KRT s 5-FU ali s kapecitabinom. Bolniki v roki s kapecitabinom so imeli enak delež pCR (6 % vs. 7 %), 5-letno preživetje pa statistično značilno boljše (76 % vs. 66%, $p = 0,004$) kot bolniki v roki s 5-FU. Bolniki z bolj izraženimi kožnimi spremembami (sindrom dlani - podplati) ob zdravljenju s kapecitabinom so imeli boljše preživetje brez bolezní (29 vs. 11,4 mes.; $p = 0,015$) in celokupno preživetje (75,8 vs. 41 mes.; $p = 0,001$) kot bolniki brez izraženih sprememb (5).

Kakšna je vloga kratkega predoperativnega obsevanja?

Kratek režim obsevanja poteka brez sočasne kemoterapije, pet dni zapored, z višjimi dnevnimi odmerki obsevanja (po 5 Gy/dan), nekaj dni kasneje pa mu sledi operacija. Je časovno in cenovno ugoden ter pogosto uporabljan v skandinavskih državah. Nedavno objavljeni rezultati danske raziskave TME po času sledenja 12 let potrjujejo statistično značilno zmanjšanje lokalnih ponovitev ob kombiniranem zdravljenju v primerjavi z operacijo (5 % vs. 11 %, $p < 0,0001$). Opisovana pa je precejšnja kasna toksičnost hipofrakcioniranega obsevanja (obstrukcija tankega črevesa, bolečine, krvavitve, fistule, motnje defekacije, uriniranja in spolne funkcije, sekundarni rak) (6, 7).

Dve randomizirani raziskavi sta primerjali učinkovitost kratkega predoperativnega režima obsevanja in konvencionalne KRT (8, 9). Statistično značilnih razlik v lokalni kontroli, kasni toksičnosti, deležu bolnikov s sistemskim razsojem in preživetju ni bilo. Primerljiva učinkovitost obeh pristopov narekuje uporabo kratkega režima pri bolnikih, pri katerih namen obsevanja ni zmanjšanje tumorja, ampak le boljši lokalni nadzor bolezní.

Kolikšen je optimalen čas do operacije?

Oba opisovana režima predoperativnega zdravljenja se razlikujeta tudi v času do operacije. Po kratkem obsevanju sledi operacija v enem tednu, po konvencionalni KRT pa v 4 - 8 tednih. Pri prvem ne pride do znižanja stadija tumorja in s tem do morebitne ohranitve analnega sfinktra. Ali bo 4-tedenski interval do operacije v primerjavi z 1-tedenskim doprinesel k večjemu deležu kontinuitetnih operacij in manjši akutni toksičnosti, bo pojasnila randomizirana raziskava Stockholm III. Kratak obsevalni režim s podaljšanim intervalom do operacije se sicer uporablja pri starejših bolnikih, s sočasnimi boleznimi, ki onemogočajo aplikacijo kemoterapije in so v slabšem stanju zmogljivosti.

Tudi po konvencionalni KRT čas do operacije vpliva na stopnjo odgovora tumorja. Tulchinsky je s sodelavci ugotovil, da čas > 7 tednov zveča delež pCR in skoraj pCR ter izboljša preživetje brez bolezní v primerjavi s krajšim časom (10). Ob tem se postavlja vprašanje, ali daljši čas do operacije

omogoča klonogenim celicam pospešeno repopularizacijo in posledično širjenje bolezni. Rezultati raziskav nakazujejo, da je čas do operacije celo več kot 12 tednov varen in brez večjega deleža pojava metastatske bolezni. (11).

Ali bolniki potrebujejo tudi pooperativno kemoterapijo?

Tako smernice NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kot tudi ESMO (European Society of Medical Oncology) priporočajo pooperativno KT pri vseh bolnikih z lokalno napredovalim rakom danke na osnovi ekstrapolacije dobrobiti le-te pri raku debelega črevesa. Dve randomizirani raziskavi sta poskušali odgovoriti, ali je njen doprinos res zaznaven. European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22921 je bila študija, v kateri je bilo 1.011 bolnikov randomiziranih v preoperativno RT ali KRT, po operaciji pa v pooperativno KT ali brez nje. Le 37 % bolnikov je imelo TME (totalno mezorektalno ekscizijo) resekcijo. Bolniki, ki so prejeli CRT, so imeli v primerjavi z bolniki z le RT statistično značilno manj lokalnih ponovitev (8 % vs. 17 %; $p < 0,001$) brez razlike v 5-letnem preživetju (65 %). Le 43 % bolnikov je prejelo pooperativno KT, kar lahko deloma razloži ta "negativni" rezultat. Analiza podskupin je pokazala, da so imeli bolniki, ki so odgovorili na predoperativno zdravljenje in so prejeli pooperativno KT, boljše preživetje kot ostali bolniki (12). V raziskavi Federation Fracophone de Cancerologie Digestive (FFCD) 9203 je bilo 742 bolnikov randomiziranih v roki s predoperativno KRT ali le RT. Vsi bolniki naj bi po protokolu prejeli pooperativno KT s 5-FU, dejansko pa jo je prejelo le 73 % bolnikov. Raziskovalci so poročali o boljši lokalni kontroli v roki s KRT (8 % vs. 17 %, %; $p < 0,05$), večji delež pCR (11 % vs. 4 %; $p < 0,05$), brez razlike v preživetju (13). Skupna analiza obeh raziskav je po času sledenja 5,6 leta potrdila boljšo lokalno kontrolo v roki s KRT, vendar brez razlike v preživetju (14).

Nasprotno tema raziskavama so v raziskavi QUASAR bolniki z rakom debelega črevesa danke (29 % bolnikov je imelo rak danke), ki so prejeli pooperativno KT, imeli boljše 5-letno preživetje kot bolniki brez nje (78 % vs. 74 %) (15). Tudi bolniki po kratkem predoperativnem obsevanju s patohistološkim stadijem III so imeli dolgoročno korist od pooperativne kemoterapije. Njihovo 5-letno preživetje je bilo v primerjavi z bolniki, ki te niso prejeli, boljše (65,8 vs. 45,6 %), čeprav jih je pooperativno zdravljenje prejelo le 42 % (16). Razpoložljivi podatki nakazujejo, da pri 15 do 27 % bolnikov, ki so bili zdravljeni s predoperativno KRT, v patohistološkem resektatu ni najti več vitalnih tumorskih celic (17, 18). Ti bolniki imajo odlično lokalno kontrolo in preživetje, zato ne potrebujejo pooperativne KT. Chan in sodelavci so v svoji raziskavi dokazali, da je bil stadij tumorja po predoperativnem zdravljenju najmočnejši neodvisni prognostični napovednik celokupnega preživetja in preživetja brez ponovitve bolezni (19). Nadalje, stadij bolezni po zdravljenju je bil glede izida bolezni primerljiv z izidom pri bolnikih z enakim stadijem pred zdravljenjem (20). V skupni analizi podatkov je 3.105 bolnikov imelo 484 pCR po predoperativni KRT. Po času sledenja 48 mesecev so ti bolniki v primerjavi z bolniki z ostankom bolezni imeli kar 4-krat nižje tveganje za lokalno ponovitev bolezni (LR 2,8 % vs. 9,7 %) in pojav oddaljenih zasevkov (preživetje brez pojava zasevkov 88,8 % vs. 74,9 %), imeli pa so 3,3-krat večjo verjetnost 5-letnega preživetja (87,6 % vs. 76,4 %) in 4,3-krat večjo verjetnost, da bodo po petih letih brez ponovitve bolezni (preživetje brez ponovitve bolezni 83,3 % vs. 65,6 %) (21).

Ali vsi bolniki z lokalno napredovalim rakom danke potrebujejo predoperativno zdravljenje?

Rezultati skupne analize petih randomiziranih ameriških nakazujejo, da vsi bolniki z reseciranim rakom danke ne potrebujejo trimodalnega zdravljenja (RT, KT, krg). Bolnike s t. i. ugodno boleznijo, tj. srednjim tveganjem za ponovitev bolezni (T3N0 ali T2N1), lahko uspešno zdravimo le z operacijo in pooperativno KT (22, 23).

Ključnega pomena pri oceni kliničnega stadija je zanesljiva ocena MRI medenice. Podatki iz Memorial Sloan-Kettering Cancer Centra (MSKCC) pa opozarjajo na težavo oziroma tveganje, da je pri skoraj četrtini bolnikov klinični stadij bolezni lahko podcenjen in tako bolezen nezadostno zdravljena; v njihovi raziskavi je imelo 22 % bolnikov klinični stadij T3N0, patohistološki stadij (brez predoperativnega zdravljenja) pa pN+ (24). Nasprotno pa Nemci opozarjajo na visok delež bolnikov, pri katerih je bil klinični stadij precenjen; pri kar 18 % je bil stadij ocenjen kot cT3N0, po takojšnji operaciji pa je bil pT1-2N0 (1).

Kakšna je vloga novejših obsevalnih tehnik?

Bolniki so obsevani na linearnem pospeševalniku s fotoni energije 15 MV, petkrat tedensko in z dnevnim odmerkom 1,8 - 2,0 Gy, do skupne doze 50,4 - 54,0 Gy. Uporabljamo tehniko štirih obsevalnih polj (sprednje, zadnje in dve stranski polji); obsevanje je načrtovano s pomočjo CT in računalniškega sistema, z algoritmom 3D. Takšno obsevanje imenujemo 3-dimenzionalno konformno. Bolniki med obsevanjem ležijo na trebuhu in imajo poln mehur. Za zaščito normalnih tkiv polja oblikujemo z uporabo večlistnega kolimatorskega sistema linearnega pospeševalnika.

Pri obsevanju tankega črevesa s tumorsko dozo 45 - 50 Gy obstaja 5 % tveganje za nastanek kasnih zapletov pet let po zdravljenju (25). Zato želimo v obsevalno področje zajeti čim manjši delež tankega črevesa. To lahko dosežemo na dva načina. Pri prvem za obsevanje uporabimo protone namesto fotonov (26). Pri drugem pa uporabimo IMRT (obsevanje z moduliranjem intenzitete) obsevalno tehniko. Pri tej je žarkovni snop razdeljen v posamezne žarke različnih intenzitet sevanja, tako da lahko dozo maksimiziramo na samo tarčo in minimiziramo na področja, ki jih ne želimo obsevati (27). Zaenkrat se obsevanje z IMRT tehniko izvaja le v okviru kliničnih raziskav.

Zaključek

Predoperativna CRT s peroralnim kapecitbinom ali i. v. 5-FU ostaja standard zdravljenja lokalno napredovelega raka danke. Izid bolezni je boljši pri bolnikih, pri katerih je prišlo do zmanjšanja stadija bolezni po predoperativnem zdravljenju. Potekajoče raziskave se zatorej osredotočajo na zviševanje patološkega odgovora z uporabo kombinacij naprednih obsevalnih strategij in novih radiosenzibilizatorjev. Novosti v adjuvantnem zdravljenju pa sprožajo nova vprašanja, na katere tudi iščemo odgovore. Ta so: naj bolniki prejmejo kratek režim obsevanja ali KRT? Ali vsi bolniki potrebujejo pooperativno kemoterapijo in ali naj izberemo tip operacije na osnovi odgovora na predoperativno zdravljenje? Bo učinkovitejše sistemsko zdravljenje izboljšalo rezultate KRT ali celo zamajalo potrebo po samem obsevanju?

Literatura

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-40.
2. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 291-7.
3. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324:709-15.
4. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29(15_suppl): 3503.
5. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Long-term results of a randomized, phase III trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29(15_suppl): 3504.
6. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8697-8705.
7. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Late gastrointestinal disorders after rectal cancer surgery with and without preoperative radiation therapy. *Br J Surg* 2008; 95(2): 206-213.
8. Bujko K, Bujko M. Point: Short-course radiation therapy is preferable in the neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21: 220-7.
9. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, et al. Randomised trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer. *Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. J Clin Oncol* 2012; 30: 3827-33.
10. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(10): 2661-2667.
11. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4): 1181-1188.
12. Bosset JF, Collette L, Barder E, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-23.
13. Gerard JP, conroy T, Bonnetain F. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers; results of FFC9 9203. *J Clin Oncol* 2006; 28: 4620-5.
14. Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP, et al. An analysis of preoperative chemoradiotherapy with 5-FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer on survival in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFC9 9203 trials: surrogacy in question? *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29(15_suppl): 3506.
15. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007; 370(9604): 2020-9.
16. Tiselius C, Gunnarsson U, Smedh K, Glimelius B, Pahlman L. Patients with rectal cancer receiving adjuvant chemotherapy have an increased survival: a population-based longitudinal study. *Ann Oncol* 2013;24(1):160-5. Epub 2012 Aug 16.
17. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzesse J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44(5): 1027-38.
18. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, Russo V, Pasetto L, Urso E, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47(11): 1798-807.
19. Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61(3): 665-77.
20. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker W, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg*. 2005; 241(5): 829-36; discussion 836-8.
21. Maas M, Nelemans P, Valentini V, Das P, Rodel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patients data. *The Lancet* 2010; 1: 835-44.
22. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2): 386-396.
23. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22(10):1785-1796. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 368-373.
24. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 368-373.
25. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-22.
26. Tatsuzaki H, Urie MM, Willett CG. 3-D comparative study of proton vs. x-ray radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 22: 369-74.
27. Samuelian JM, Callister MD, Ashman JB, Young-Fadok TM, Borad MJ, Gunderson LL. Reduced acute bowel toxicity in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): 1981-7.