

NOVOSTI V KOMBINIRANEM ZDRAVLJENJU RAKA DANKE V DOBI PRECIZNE MEDICINE

Vaneja Velenik

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: vvelenic@onko-i.si

Uvod

Rak danke (RD) predstavlja približno 30 % vseh rakov debelega črevesa in danke (RDČD).

Večina bolnikov z RD, približno 50–60 %, ima ob postavitvi diagnoze lokalno in/ali področno napredovalo bolezen (LNRD), torej bolezen z visokim tveganjem za lokalno in/ali sistemsko ponovitev bolezni. Oddaljeni zasevki ostajajo vodilni vzrok smrti LNRD. Zavedanje vpliva posameznih dejavnikov na končni izid zdravljenja bolnika z LNRD je »iz ene medicine za vse« privedlo do stratificirane medicine, v kateri bolnike ločimo (tj. stratificiramo) glede na tveganje ponovitve bolezni in posledično temu izberemo terapijo. S poznavanjem značilnosti posameznega tumorja ter bolnikovih želja pa zdravljenje LNRD vstopa v ero personalizirane in precizne medicine.

Kdo potrebuje obsevanje in koliko?

Ameriške, Evropske in Slovenske smernice priporočajo predoperativno radiokemoterapijo (KRT) ali kratek režim obsevanja le pri bolnikih z LNRD. Cilj zdravljenja je tako lokalna kontrola kot tudi zmanjšanje stadija tumorja in tako večja možnost radikalne resekcije. Vedno bolj pa prihaja v ospredje potreba po zdravljenju, ki omogoča ohranitev organa. V ta namen potekajo raziskave, ki proučujejo vpliv definitivne radiokemoterapije oziroma samega obsevanja (raziskava Star-Trec) ali kombinacije obsevanja in lokalne elscizije pri zgodnjem stadiju bolezni (raziskava Tresar) (1, 2).

V kolikor je naš cilj obsevanja le lokalna kontrola bolezni, lahko enakovredno izbiramo med kratkim režimom obsevanja, ki ji v nekaj dneh sledi operacija ali KRT in operacijo z odlogom. Dve randomizirani raziskavi, ki sta primerjali oba načina, sta namreč dokazali, da med skupinama bolnikov ni bilo razlik v lokalni kontroli in preživetju (3, 4). V obeh pa so v roki s KRT beležili statistično značilno višji delež popolnih patohistoloških odgovorov. Zato, če je naš cilj morebitna ohranitev organa, je režim izbora KRT, saj je v primerjavi z njo tudi kratek režim z odlogom do operacije inferioren (6 % proti 16 %) (5).

Z namenom dviga deleža popolnih odgovorov in izogib operacije se preizkuša različne strategije intenzifikacije zdravljenja. Ena od preizkušanih je intenzifikacija obsevanja (Tabela 1) (6). Večina objavljenih raziskav, ki so potekale v letih 2000-2017, je bilo faz II in z doznim razponom 55-65 Gy. Prikazane so v Tabeli 1.

Tabela 1. Pregled raziskav z eskalacijo obsevalne doze

	Št. bolnikov	shema	EQD2 ($\alpha/\beta=10$)	Čas do op	pCR
Passoni et al. IJROBP 2013	25 (cT3N+)	45,6 Gy/18 fr + 5-FU/ox	47,8 Gy	9-19 ted	18 %
Zhou et al. Radiat Oncol 2014	78 (LNRD)	55 Gy/25 fr + capox + konsolid. capox	55,9 Gy	8 ted	24 %
Hernando-Requejo et al. Strahl Oncol 2014	74 (LNRD)	57,5 Gy/23 fr + cap	71,8 Gy	6-8 ted	31 %
Wang et al. Dis Colon rectum 2015	260 (LNRD)	50,6 Gy/22 fr + cap	51,9 Gy	6-16 ted	19 %
But-Hadzic et al. IJROBP 2016	51 (II-III)	T2/3 46,2/22 fr + cap T4 48,4 Gy/22 fr + cap	T2/3 46,6 Gy T4 49,2 Gy	6-8 ted	26 %
Alongi et al. Clin Transl Oncol 2017	40 (cT3N+)	60 Gy/30 fr + cap	60 Gy	8-12 ted	25 %
Lipatelli et al. Radiat Oncol 2017	76 (LNRD)	52,5-57,5 Gy/25 fr + cap	52,9-65,1 Gy	6- 12 ted	22 %

Opozorila bi na našo raziskavo BISER Jasne But-Hadžić in sod., v kateri so bili bolniki z LNRD obsevani z intenzitetno moduliranim hipofrakcioniranim obsevanjem s sočasnim integriranim dodatkom doze in biološko ekvivalentno dozo (EQD2), nižjo kot v večini vključenih raziskav. Delež pCR je bil 26 %, znižanje stadija T, N in celokupnega stadija pa 68 %, 83 % in 87-odstoten. Uspešnost zdravljenja potrjujejo pravkar objavljeni 5-letni rezultati: celokupno preživetje 81 %, preživetje brez bolezni 75 % in lokalna kontrola 95 %. V podskupini bolnikov s pCR je bil izid zdravljenja še boljši: celokupno preživetje 92 %, preživetje brez bolezni in lokalna kontrola pa kar 100 % (7, 8).

Kdo potrebuje kompletno neoadjuvantno zdravljenje (angl. Total Neoadjuvant Therapy-TNT)?

TNT je intenzifikacija neoadjuvantnega zdravljenja, pri katerem je poleg KRT vsa kemoterapija (KT) umeščena v čas pred operacijo. Vse zgoraj omenjene smernice jo priporočajo pri bolnikih z visokim tveganjem za lokalno in/ali sistemsko ponovitev bolezni. Nekoliko se razlikujejo se po opredelitvi dejavnikov tveganja, predvsem pa po zaporedju samih modalitet in režimu obsevanja. Ameriške priporočajo indukcijsko KT s kapecitabinom ali 5-fluorouracilom in platino (shema FOLFOX/CAPOX), ki ji sledi KRT, evropske pa kratek režim RT in KT v konsolidacijskem obdobju. Slednjo shemo so pred dobrim letom sprejele tudi ameriške in dodale še shemo indukcijske KT pred kratkim režimom RT. V zadnji izdaji so razširili indikacije za TNT, pri tumorjih T4N+ pa priporočili indukcijsko KT z dodanim irinotekanom (shema FOLFOXIRI). Naša priporočila vsebujejo KRT (privzeto po raziskavi BISER) in kombinacijo indukcijske in konsolidacijske KT. Najpomembnejše ugotovitve nedavno objavljenih rezultatov primerjave te sheme s klasičnim zdravljenjem (KRT, operacija in adjuvantna KT) pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (T4, N2, zajetost mezorektalne fascije ali prisotnost ekstramuralne venske invazije), so povzete v tabeli (Tabela 2). V primerjavi s klasično predoperativno kemoradioterapijo je zdravljenje s TNT učinkovitejše, saj s tem pristopom in ob uporabi prej omenjenih naprednih obsevalnih tehnik dosegamo višji delež pCR (v 32 %), boljšo complianco pri sistemski kemoterapiji, ugodnejšo prognozo

preživetja, višjo stopnjo znižanja stadija tumorja in bezgavk, višji delež radikalnih resekcij in krajši čas do zapore stome ob primerljivi celokupni toksičnosti in nižji toksičnosti stopnje 3 ali več (9).

Tabela 2. Najpomembnejše statistično značilne razlike med KRT in TNT v naši raziskavi

statistično značilne razlike	KRT	TNT 4×KT + KRT + 2×KT
Akutna toksičnost G3-5	14 %	3 %
komplianca	68 %	89 %
APE	21 %	17 %
pCR	17 %	32 %
Pooperativni zapleti	39 %	24 %
Čas do zapore stome	33 dni	20 dni

APE - apdominoperinealna resekcija; PCR - popolni patohistološki odgovor

V primerjavi z edino do sedaj objavljeno raziskavo TNT zdravljenja pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni RAPIDO, v kateri so bili bolniki deležni kratkega režima RT in konsolidacijske KT, je naše TNT zdravljenje glede deleža pCR (32 % proti 28 %), akutne toksičnosti (3 % proti 48 %), deleža operacij z ohranitvijo sfinktra (83 % proti 42 %), compliance pri sistemskem zdravljenju (89 % proti 67 %), deležu pCR (32 % proti 28 %) in deležu pooperativnih zapletov (24 % proti 50 %) učinkovitejše in tudi manj toksično (10). Rezultati kratkoročnih preživetvenih parametrov naše raziskave bodo lahko izvedene v kratkem, saj mineva 2 leti od zdravljenja še zadnjih vključenih bolnikov.

Izsledki nemške randomizirane raziskave faze II, v kateri so primerjali indukcijsko s konsolidacijsko KT pri bolnikih z RD stadijev II in III (raziskava CIAO/ARO/AIO-12), nakazujejo, da je shema TNT s konsolidacijsko KT učinkovitejša (delež pCR 25 % proti 17 %) ter manj toksična (G3 akutna toksičnost 27 % proti 37 %) (11). V prid konsolidacijski shemi pričajo tudi delni izsledki randomizirane raziskave faze III (Organ preservation in Rectal Cancer - OPRA), saj je bil delež bolnikov z ohranjeno danko 58 % v primerjavi z indukcijsko, kjer je bil 43-odstoten (12). Glede preživetja brez bolezni in preživetja brez pojava metastaz sta bila pristopa primerljiva.

Objavljene potencialne prednosti TNT s konsolidacijsko KT so nas spodbudile k novi raziskavi faze II »pick the winner«, v kateri bomo ob KRT (shema po raziskavi BISER) v eni od podanaliz primerjali učinkovitost našega standardnega TNT s tistim, pri katerem bo vsa KT v konsolidacijskem obdobju (raziskava IKONA).

Neoperativni pristop pri bolnikih s cCR

Po TNT pri tretjini bolnikov dosežemo cCR. Neoperirani bolniki imajo tudi brez definitivne operacije primerljivo lokalno kontrolo in preživetje kot operirani s pCR,

ob odličnem funkcionalnem izidu in kakovosti življenja. Metaanalize in podatki mednarodnih registrov navajajo lokalno ponovitev bolezni 15-25 % bolnikov, od tega jih je večina rešljiva z operacijo. Preživetje brez bolezni je 81-89 % in celokupno preživetje 84-94 % (13, 14).

Vendar pa klinični, s slikanjem z magnetno resonanco (MR) ocenjen cCR ni vedno skladen pCR, zato bi bile nujno potrebne dodatne metode, ki bi pomagale prepoznati tiste bolnike z resničnim popolnim odgovorom, da bi se lahko izognili nepotrebni operaciji in z njo povezanimi morebitnimi zapleti. Z nedavno razvito tehnologijo tekočinske biopsije za pridobitev in karakterizacijo cirkulirajoče tumorske deoksiribonukleinske (ctDNA) iz preprostega odvzema periferne krvi, v kombinaciji z napredno tehniko slikanja z MR bi tako lahko pridobili podatke o heterogenosti tumorskega genoma pred in med zdravljenjem, hitreje ocenili odziv na neoadjuvantno in adjuvantno terapijo, zaznavali nastajajočo odpornost na zdravila/terapijo in zaneslivejše ocenili cCR. Rezultati maloštevilnih do sedaj objavljenih študij potrjujejo, da je zaznavanje ctDNA po zaključenem zdravljenju RD tudi zanesljiv slab napovedni dejavnik ponovitve in razsoja bolezni. Pilotno raziskavo, s katero želimo proučiti vrednost ctDNA za oceno cCR in napovedno vrednost za preživetje bolnikov, zdravljenih s TNT, smo zastavili tudi na Onkološkem inštitutu. Žal nam omejena finančna sredstva trenutno ne dopuščajo njenega pričetka.

Zaključek

Zdravljenje LNRD vstopa v obdobje precizne medicine in postaja vedno bolj zapleteno. Stratifikacija bolnikov v podskupine in s smernicami priporočenim zdravljenjem se bo v naslednjih letih sicer nadaljevala, vendar pa se bo število dejavnikov, na osnovi katerih bomo bolnike stratificirali in število možnih kombinacij zdravljenja, ki jih bomo lahko bolniku ponudili, strmo povečevalo. Spoznavamo nove prognostične dejavnike za ocenjevanje stadija tumorja (z magnetno resonanco potrjena ekstramuralna venska invazija, cirkulirajoča tumorska DNA, mikrobiomski test črevesa) in napovednike odgovora tumorja na zdravljenje (genetski markerji; tkivni molekularni markerji - KRAS, BRAF mutacije, mikrosatelitna nestabilnost; difuzijsko obtežena magnetna resonanca; organoidi). Poleg tega tehničnega napredka pa postaja vse pomembnejše mnenje vsakega posameznega bolnika, kakšno zdravljenje si želi in kaj od njega lahko pričakuje.

Literatura

1. Rombouts AJM, Al-Najami I, Abbott NL, et al. Can we Save the rectum by watchful waiting or Trans Anal microsurgery following (chemo) Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early REctal Cancer (STAR-TREC study)?: protocol for a multicentre, randomised feasibility study. *BMJ Open* 2017; 7(12): e019474.
2. Borstlap WA, Tanis PJ, Koedam TW, et al. A multi-centred randomised trial of radical surgery versus adjuvant chemoradiotherapy after local excision for early rectal cancer. *BMC Cancer* 2016; 21: 16:513.
3. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 10: 1215-23.

4. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized 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. *JCO* 2021; 30: 3827-33.
5. Hoendervangers S, Couwenberg AM, Intwen MPW, et al. Comparison of pathological complete response rates after neoadjuvant short-course radiotherapy or chemoradiation followed by delayed surgery in locally advanced rectal cancer. *EJSO* 2018; 44: 1013-7.
6. Burbach JP, den Harder AM, Intven M, et al. Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014; 113 (1): 1-9.
7. But-Hadzic J, Anderluh F, Breclj E, et al. Acute Toxicity and tumor response in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy with shortening of the overall treatment time using intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost: a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: 1003-10.
8. But-Hadzic J, Meden Boltezar A, Skerl T, et al. Preoperative intensity-modulated chemoradiotherapy with simultaneous integrated boost in rectal cancer: five-year follow-up results of a phase II study. *Radiol Oncol* 2021 (accepted for publication).
9. Tuta M, Boc N, Breclj E, et al. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy of locally advanced rectal cancer with high-risk factors for failure. *World J Gastrointest Oncol* 2021; 13: 119-30.
10. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 29-42.
11. Fokas E, Allgäuer M, Polat B, et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3212-22.
12. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: suppl abstr 4008.
13. Vander Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018; 391(10139): 2537-45.
14. Dattani M, Heald RJ, Goussous G, et al. Oncological and Survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and pooled analysis. *Ann Surg* 2018; 268: 955-67.

