

Pregledni rad

Značaj neoadjuvantnog pristupa u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma

Ljiljana Vasić

Klinički centar Kragujevac, Centar za onkologiju i radiologiju, Odeljenje radioterapije, Kragujevac, Srbija

Adresa autora:

*Mr sc. med. dr Ljiljana Vasić
Klinički Centar Kragujevac
Centar za onkologiju i radiologiju,
Ul. Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac
dr.ljiljana.vasic@gmail.com*

Primljen – Received: 26/02/2017
Prihvaćen – Accepted: 13/04/2018

Copyright: ©2018 Vasić Lj. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Neoadjuvantni pristup (preoperativna primena terapije zračenjem i hemioterapije) u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma doveo je do značajnog poboljšanja lokalne kontrole bolesti smanjenjem procenta lokalnih recidiva i poboljšanja kvaliteta života jer je povećan broj sfinkter poštednih resekcija, ali nije uticao na promenu ukupnog preživljavanja bolesnika. U lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma preporuke u izboru bolesnika za ovaj vid lečenja zasnivaju se na nezavisnim prognostičkim faktorima: stadijum bolesti (veličina tumora, limfni nodusi, infiltracija mezorektalne fascije) i lokalizacija tumora u odnosu na anokutanu liniju. Navedeni prognostički faktori ukazuju na rizik od razvoja lokalnog recidiva čiju verovatnoću smanjuje neoadjuvantno lečenje uz sfinkter poštednu resekciju sa ciljem poboljšanja kvaliteta života. Uspeh neoadjuvantnog lečenja uslovljen je: modalitetom i tehnikom radioterapijskog tretmana, vremenom izvođenja resekcije primarnog tumora i biologijom tumora. Otkrića mehanizama kancerogeneze kolorektalnih karcinoma pruža nadu da će molekularna terapija uz nove tehnike zračenja obezbediti bolji odgovor na preoperativno lečenje i time odrediti izbor adjuvantne terapije u cilju postizanja dužeg preživljavanja bolesnika. Kliničke studije koje su u toku pružice odgovore na ova pitanja.

Ključne reči: karcinom rektuma, lokalno uznapredovali stadijum, preoperativno lečenje, lokalni recidiv, preživljavanje

Uvod

Kolorektalni karcinom je prema podacima GLOBOCAN jedan od vodećih uzroka mortaliteta među onkološkim bolesnicima širom sveta [1, 2].

Prema TNM klasifikaciji, karcinom rektuma je podeljen u četiri stadijuma: lokalno ograničena bo-

lest (I i II stadijum), lokalno uznapredovala bolest (III stadijum) i udaljene metastaze bez obzira na stadijum lokalne bolesti (IV stadijum). Lokalno uznapredovala bolest (III stadijum) podeljen je na tri supkategorije: IIIa (T1-2 N1 M0), IIIb (T3-4 N1 M0) i IIIc (T1-4 N2 M0). Podela lokalno uznapredovale bolesti izvršena je prema

dubini zahvaćenosti zida creva tumorom (T) i statusu regionalnih limfnih nodusa (N) koji se smatraju ključnim faktorima rizika za progresiju bolesti – razvoj lokalnog recidiva ili udaljenog relapsa.

Petogodišnje preživljavanje bolesnika u prvom stadijumu je 90%, kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim stadijumom 69,2%, za razliku od bolesnika u IV stadijumu čije je preživljavanje 10% [3, 4, 5].

Glavni ciljevi lečenja bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma su: (1) optimalna lokoregionalna kontrola bolesti, (2) poboljšavanje preživljavanja i (3) očuvanje kvaliteta života. Dva važna momenta su uslovlila značajno poboljšanje u lokalnoj kontroli bolesti: uvođenje principa totalne mezorektalne ekscizije (TME) i primena neoadjuvantne hemio-radioterapije. Na ovaj način je procenat lokalnih recidiva smanjen sa 15-65% na oko 8% [6].

Preporuke za selekciju bolesnika za primenu neoadjuvantne terapije

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) preporuke za primenu neoadjuvantne terapije zasnivaju se na stadijumu bolesti prema TNM klasifikaciji kojom se ističu tumorska infiltracija zida creva i status limfnih nodusa kao nezavisni prognostički faktori lokoregionalnog recidiva: stadijum II (T3-4, nodus negativni, invazija tumora kroz intestinalni mišićni zid) i stadijum III (pozitivni limfni nodusi, bez udaljenih metastaza). Neoadjuvantna konkomitantna hemioradioterapija uključuje: zračenje (protračevano ili kratkotrajno frakcionisano, tehnikom većeg broja polja) i hemioterapiju u tri ciklusa, a nakon intervala od 5 do 10 nedelja izvođenje hiruške intervencije [7].

Prve preporuke za neoadjuvantno lečenje karcinoma rektuma objavilo je European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013. godine. Prema njima, izbor u lečenju karcinoma rektuma treba da bude zasnovan na riziku za razvoj recidiva koji se procenjuje pomoću parametara dobijenih na inicijalnom MR pregledu: dubina tumorske invazije (T stadijum), broj metastatski izmenjenih limfnih nodusa (N sta-

dijum), udaljenost tumora od anusa, infiltracija mezorektalne fascije (MRF) i ekstramuralna vaskularna invazija [8]. Na osnovu ovih podataka bolesnici se svrstavaju u grupe kojima se preporučuju sledeće metode lečenja:

1. Grupa ultra niskog rizika (T1 N0) – operacija može biti odmah izvedena bez neoadjuvantnog lečenja bez obzira na lokalizaciju tumora.
2. Nisko rizična grupa (T1-2 i rani T3N0, dubina tumorske invazije manja od 5 mm prema MR pregledu, nezahvaćena MRF i bez ekstramuralne limfo-vaskularne invazije, lokalizacija tumora iznad m. levator ani ili u srednjoj i donjoj trećini) – operacija može biti izvedena odmah, a ako postoperativni patohistološki (PH) nalaz ukazuje na metastatsku infiltraciju limfnih nodusa ili resekcionijskih margina, lečenje se nastavlja hemio- i terapijom zračenjem.
3. Umereno rizična grupa (T2-3 i deo T4a – samo deo peritoneuma infiltrisan, dubina tumorske invazije manja od 5 mm prema MR pregledu, nezahvaćena MRF, i/ili metastatski izmenjeni limfni nodusi) – neoadjuvantna hemioradioterapija značajno snižava verovatnoću lokalnog recidiva.
4. Visoko rizična grupa (T3-T4b sa infiltrisanim ili ijačnim limfnim nodusima) – neoadjuvantna terapija koja podrazumeva protračevano zračenje i hemioterapiju u nekoliko ciklusa, a nakon 6-8 nedelja izvođenje TME. Za starije pacijente ili pacijente koji ne mogu da tolerišu hemioterapiju u nekoliko ciklusa, savetuje se kratkotrajna zračna terapija (5x5Gy) kao vid neoadjuvantnog lečenja.

Uspeh neoadjuvantnog lečenja

Faktori koji određuju uspeh neoadjuvantnog lečenja uslovljeni su:

1. izborom modaliteta i tehnike radioterapijskog lečenja
2. vremenom izvođenja resekcije primarnog tumora
3. biologijom tumora

Modalitet i tehnika radioterapijskog lečenja. U planiranju preoperativne terapije zračenjem postoje dva pristupa:

- kratkotrajni ili hipofrakcionisani režimi (tumorska doza – TD 25 Gy u 5 frakcija)
- konvencionalni, protražovani, standardno frakcionisani režimi (TD 45-50, 4 Gy u 25-28 frakcija).

Postoje zagovornici i protivnici svakog od ova dva režima, te nema jasnog stava, ali postoji konsenzus da je potrebna minimalna TD 30 Gy da bi procenat lokalnih recidiva bio smanjen, kao i da se preoperativna terapija zračenjem primenjuje isključivo u kombinaciji sa hemioterapijom. Hiruška intervencija sledi, u slučaju primene kratkotrajnog režima, u sledećoj nedelji posle zračenja, a kod protražovanog, 8 nedelja nakon završenog zračenja. Primenom kratkotrajnog režima nije primećen zadovoljavajući “down-staging” i “down-sizing”, s obzirom da smanjivanje tumora direktno zavisi od vremena između sprovedene radioterapije i operacije [8].

Dva radioterapijska pristupa planiranja preoperativne terapije zračenjem (koji se razlikuju, ne samo u ukupnom vremenu trajanja, već i aplikovanoj TD) proistekla su iz eksperimentalnih nalaza reakcije malignog i normalnog (zdravog) tkiva na jonizujuće zračenje u zavisnosti od pojedinačno aplikovane doze. Naime, ista ukupna doza zračenja, aplikovana u jednoj seansi (frakciji) ili podeljena u nekoliko seansi (frakcija) sa vremenskim pauzama od jednog ili više dana između dve uzastopne frakcije, ne daje isti radiobiološki efekat – efekat je veći ako se ukupna doza aplikuje u jednoj frakciji (seansi). Što je vreme (u danima) zračenja duže, potrebna je veća ukupna doza (TD) zračenja za isti radiobiološki efekat koji se dobija kod kratkotrajnih režima. Sa povećanjem doze zračenja u jednoj seansi (kod kratkotrajnih ili hipofrakcionisanih režima), akutne komplikacije zračne terapije su izrazitije za razliku od protražovanih režima, standardno frakcionisanih, kod kojih je pojedinačna (dnevna) doza manja. Međutim, kod protražovanih režima ukupna (TD) doza je veća čime su i izraženije kasnije radioterapijske komplikacije u odnosu na one kod kratkotrajnih režima [9].

Uzimajući u obzir da se zračna terapija izvodi konkomitantno, najčešće sa hemioterapijom koja, takođe, ima neželjene efekte na zdravo tkivo, treba biti obazriv pri odabiru modaliteta radioterapijskog lečenja i prilagoditi ga, individualno, svakom bolesniku.

U toku izvođenja kratkotrajnog radioterapijskog režima preoperativne zračne terapije karlice dolazi do razvoja akutnih, radijacionih, neželjenih efekata ranoodzivnih tkiva – gastrointestinalnog i urinarnog trakta, hematopoeznog tkiva i kože, i to u stepenu koji je veći u odnosu na standardno frakcionisani režim. Klinička manifestacija akutnih komplikacija se sastoji od: radiodermatitisa, dijareje, dizurije, mučnine i povraćanja, koji su gradusa III i zahtevaju klinički i biohemijski nadzor kako bi se pravovremeno aplikovala simptomatska terapija te sanirale akutne komplikacije koje mogu biti uzrok mortaliteta [9].

S obzirom na to da se nakon kratkotrajnog režima zračenja, hiruški zahvat planira sledeće nedelje od završetka zračne terapije, treba imati u vidu da su moguće akutne hirurške komplikacije – dehiscencije šavova, inflamacije operativne površine, protražovano zarastanje rana, ileus i sl.

Kod pacijenata koji su zračeni kratkotrajnim režimom, uočen je značajno niži procenat kompletnog odgovora (pCR) u poređenju sa bolesnicima koji su zračeni protražovanim režimom. To se može objasniti na sledeći način:

- protražovani režimi zračenja uključuju i hemioterapiju
- tumorske ćelije oštećene zračenjem zahtevaju vreme da bi podlegle nekrozi.

Međutim, ni NCCN ni ESMO preporuke, ne favorizuju kratkotrajni režim zračne terapije u odnosu na protražovani [7, 8]

Potencira se primena tehnike intezitet modulirane radioterapije (IMRT-Intensity Modulated Radiotherapy) u odnosu na konvencionalnu ili 3D konformalnu tehniku planiranja terapije zračenjem, jer IMRT omogućava značajno smanjenje apsorbirane doze okolnog normalnog tkiva, posebno tankocrevnih vijuga. Da je primena veće tumorske doze fokusirane na tumor moguća uz minimalno ozračivanje okolnih normalnih struktura, dokazala je i

meta analiza Hartley-a i saradnika [10] u kojoj je analizirano 3157 bolesnika. Značaj ove meta analize je i u činjenici da povećanje tumorske doze dovodi do poboljšanja odgovora tumora na lečenje [11]. U poboljšanju odgovora na preoperativno lečenje značajno mesto zauzima i brahiterapija u HDR (high-dose rate) režimu kao dodatak nakon transkutane zračne terapije, ali redosled njene primene u odnosu na transkutanu kao i ukupnu aplikovanu terapijsku dozu nisu potvrdile randomizovane kliničke studije već se o njenom značaju govori u okviru meta analiza praćenja dužine preživljavanja bolesnika [12].

Novi pravac u istraživanju predstavlja studija Wen-a i sar. [13] u kojoj se poredi efekat primene volumetrijski modulirane lučne terapije (VMAT - Volumetric Modulated Arc Therapy) u odnosu na IMRT. VMAT tehnika obezbeđuje sličnu homogenost u ozračivanju zračnog volumena, ali je superiornija u zaštiti normalnog okolnog tkiva u odnosu na IMRT. Smatra se da će odgovor na pitanje da li VMAT tehniku treba koristiti u neadjuvantnom pristupu lečenja dati buduće studije sa većim brojem bolesnika [13].

Značaj hemioterapije nije samo u većoj verovatnoći postizanja pCR već i u poboljšanju lokalne kontrole (manji procenat lokalnih recidiva), manjem broju metastatski infiltriranih limfnih nodusa kao i manjoj verovatnoći venske invazije [14, 15].

Stokholmska studija je prva publikovala rezultate preoperativne zračne terapije kratkotrajnim režimom nakon čega je sledila operacija nedelju dana od završetka zračenja. Ovi rezultati ukazali su na značajno poboljšanje dužine perioda bez bolesti (disease-free survival, DFI), ali sa većim perioperativnim morbiditetom i mortalitetom. To je navelo učesnike studije da se promeni radioterapijski plan te je studija istog dizajna izvedena, ali umesto radioterapijske tehnike sa dva suprotna polja, planirana je terapija istog režima tehnikom sa tri ili četiri polja. Međutim, rezultati su pokazali da se perioperativni mortalitet i morbiditet nije promenio [16, 17].

Dve velike studije, jedna u Danskoj i druga u Holandiji u kojima je primenjen protrahovani režim preoperativne standardno frakcio-

nisane terapije zračenjem pokazale su značajno smanjenje lokalnog recidiva u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika kod kojih je lečenje bilo isključivo hirurško, uz značajno produženje DFI intervala i s neznatno manjim procentom perioperativnog mortaliteta i morbiditeta, u odnosu na prethodno prijavljene [18, 19].

Značaj primene hemioterapije u neoadjuvantnom lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma. Dizajn navedenih studija podrazumevao je isključivo preoperativnu radioterapiju. Međutim, 2001. godine publikovani su rezultati holandske studije koja je, pored preoperativne radioterapije, uključila i neoadjuvantnu hemioterapiju uz izvođenje TME kao hirurške tehnike. Publikovani rezultati pokazali su značajno smanjenje lokalnog recidiva, a najveću korist u kontroli bolesti imali su bolesnici sa III stadijumom bolesti [20].

EORTC studija 22921 koja je uključila 1011 pacijenata T3-4 karcinoma rektuma je dokazala, takođe, pozitivan efekat kombinovanog terapijskog pristupa [21]. Rezultati studije su ukazali na statistički značajno smanjenje procenta lokalnog recidiva u grupama koje su primale hemioterapiju uz preoperativnu terapiju zračenjem u odnosu na grupu koja je samo preoperativno zračena. Značajno veći broj patohistološki kompletnih regresija zabeležen je u grupi bolesnika koji su imali kombinovani pristup u odnosu na grupu koja je imala samo preoperativnu radioterapiju (14% : 5%) kao i operacija pošteđenih po sfinkter (56% : 52%). Podnošljivost preoperativnog tretmana je bila dobra u obe grupe (95,5% : 98,5%), osim što je u grupi sa kombinovanom radiohemioterapijom dijagnostikovano statistički više dijareja gradusa 2 u odnosu na grupu koja je imala samo preoperativnu radioterapiju (34,3% : 17,1%) [21].

Studije, koje su usledile, ukazale su da konkomitantna primena preoperativne radioterapije i hemioterapije postiže veći procenat smanjenja tumora III stadijuma (down-staging) uz redukovanje udaljenih metastaza i postizanje kompletne resekcije (R0 status).

Primena 5-FU kao citostatika u preoperativnom lečenju karcinoma rektuma prihvaćena je kao standard. Studije su pokazale da je bolja efikasnost ukoliko se 5-FU primeni u kontinuiranoj infuziji nego u bolusu. Takođe,

kontinuiranom primenom 5-FU u toku celog radioterapijskog tretmana postižu se bolji rezultati patohistološki kompletne regresije nego ako se 5-FU primeni u toku prve i pete nedelje radioterapije, dok je toksičnost gradusa 3-4 reda nego kod aplikacije 5-FU u bolusu [21].

NCCN preporuke još od 2009. godine potenciraju capecitabin, radioterapijski sensitizer, u konkurentnom režimu preoperativnog lečenja karcinoma rektuma hemioterapijom, s obzirom na mogućnost njegove kontinuirane oralne primene što odgovara kontinuiranoj infuziji 5-FU) [7]. American Society of Clinical Oncology (ASCO) je na osnovu NASBP R-04 studije potvrdilo adekvatnost primene capecitabina u preoperativnom lečenju. Ova je studija, naime, pokazala poređenjem capecitabina i 5FU da nema značajne razlike u postizanju efekta pCR i stepena neželjenih efekata [22].

Citostatici irinotekan i oxaliplatin predstavljaju, zbog svog značajnog citoreduktivnog kapaciteta, predmet istraživanja mogućnosti njihove primene u preoperativnom lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma u konkomitantnoj primeni sa terapijom zračenjem. Međutim, četiri prospektivne, randomizovane studije u III fazi (STAR -01, ACCORD12/0405, NASBP R-04, PETACC 6) pokazale su da u konkurentnom režimu neoadjuvantnog lečenja, oxaliplatin u poređenju sa 5-FU značajno doprinosi postizanju efekta pCR ili smanjenju (downstage) primarnog tumora, ali je dramatično visok procenat neželjenih reakcija 3 i 4 gradusa [22-25]. ACCORD 12/0405 studija pokazala je da nema značajne razlike u stopi lokalnog recidiva, DFS (disease-free survival) i ukupnog preživljavanja pri primeni capecitabina u odnosu na capecitabin sa oxaliplatinom [25, 26]. Zbog toga, NCCN preporučuje monoterapiju capecitabinom ili 5-FU u neoadjuvantnom lečenju [7].

Vreme izvođenja resekcije primarnog tumora. Procena odgovora nakon sprovedenog neoadjuvantnog lečenja je krucijalna i još uvek je pravi izazov za većinu iskusnih kolo-rektalnih hirurga. Kada je optimalno vreme za resekciju tumora predmet je brojnih debata.

Prvo istraživanje – Lyon Trial, koje je sprovedeno sa ciljem određivanja perioda kada treba nastaviti sa hiruškim lečenjem, izvedeno je

1999. godine, a na osnovu dobijenih rezultata je prihvaćeno da taj period bude 6 nedelja od završetka neoadjuvantnog lečenja [27, 28]. Međutim, iskustva iz kliničke prakse ukazivala su da se u osmoj nedelji može videti veći efekat neoadjuvantnog lečenja na smanjivanje tumora. Zato su i izvedene studije koje su to i potvrdile [29].

Izvedene su i studije u kojima su bolesnici radikalno operisani nakon 8 do 12 nedelja od završetka neoadjuvantne terapije. Iako ove studije nisu bile randomizovane, uočen je veći procenat bolesnika sa odgovorom pCR, ali koji nije bio statistički značajan. Takođe, autori nisu uočili veći broj postoperativnih hiruških komplikacija bez obzira na duži interval (12 nedelja) [30]. Ovi rezultati se objašnjavaju činjenicom da tumorske ćelije i nakon 8 nedelja podležu apoptozi uzrokovanoj jonizujućim zračenjem, ali tako dugo održavanje primarnog tumora povećava verovatnoću metastatskog širenja čime se operacija nakon perioda od 8 nedelja ne smatra opravdanom.

Glavni problem u kliničkom radu predstavlja situacija kada je neoadjuvantnim lečenjem postignut potpuni odgovor primarnog tumora (ypT0), ali se dijagnostičkim pregledima uočavaju regionalni limfni nodusi (N1) u mezorektumu. Pitanje koje se postavlja je odabir daljeg tretmana – radikalna hiruška intervencija ili opcija “wait and watch”, posebno ako se ima u vidu da uočene metastaze u limfnim nodusima mogu biti u fazi radijaciono indukovane apoptoze. Nastavak lečenja zasnovan je na iskustvu kompletnog onkološkog tima, ali je smernica u donošenju odluke nalaz primarnog tumora, jer su pojedinačne studije pokazale da se u 27% slučajeva kod kojih je postignut odgovor primarnog tumora ypT0, u klinički viđenim uvećanim limfnim nodusima, patohistološki potvrđeno prisustvo acelularnog mucina što predstavlja dokaz tumorske sterilizacije i u rektumu i u limfnim nodusima [31].

Biologija tumora. Kao prediktivni faktori lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma na neoadjuvantnu terapiju tradicionalno se smatraju: klinički određen T stadijum tumora, cirkumferentna ekstenzija tumora, ekstramuralna venska invazija i udaljenost tumora od anokutane (AK) linije. Verovatnoća da će

se neoadjuvantnim pristupom ostvariti pCR je veća: ako je niži T stadijum, cirkumferentna ekstenzija tumora manja od 60% i udaljenost od AK veća od 5 cm [32]. Međutim, postoji nada da će molekularna citogenetika novim saznanjima karcinogeneze kolorektalnih karcinoma obezbediti prediktivne faktore odgovora na neoadjuvantno lečenje.

Kolorektalnu kancerogenezu karakterišu:

1. *Nestabilnost mikrosatelita - MSI-H* (nefunkcionisanje enzima DNK polimeraze koja učestvuje u popravci DNK). Mikrosateliti su sekvence DNK koje ne postoje u lancu DNK majke ćelije koja služi kao model za sintezu DNK ćerke ćelije. Kada ovaj enzim funkcioniše ispravno, doći će do isecanja ovog viška. U slučaju izostanka njegove funkcije, u DNK lancu ćerke ćelije postoje ovi mikrosateliti (ponovci) što ćeliju čini karcinomski mutiranom.
2. *Nestabilnost hromozoma - CIN* (chromosomal instability). Mutacija APC onkogena je početni događaj kancerogeneze kolorektalnih adenoma koji vodi u razvoj kolorektalnog karcinoma, a nastavak kancerogeneze je aktivacija mutacije K-RAS onkogena i inaktivacija p53 tumor supresor gena uz hromozomsku nestabilnost – promene u broju i strukturi hromozoma.
3. *CpG metilovani fenotip*. Metilacija CpG sekvenci u promotorskim regionima tumor supresor gena je poremećaj otpočinjanja transkripcije koji uvodi ćeliju u nekontrolisanu proliferaciju.

Različiti mehanizmi kolorektalne kancerogeneze uslovljavaju da se kao novi prediktivni faktori navode biomarkeri: (1) mutacije onkogena p53 i K-RAS, (2) hiperekspresija receptora faktora rasta EFGR (epidermal growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor). Ipak, još uvek ne postoji konsenzus koja se to grupa gena može proglasiti pouzdanim prediktivnim faktorima odgovora za neoadjuvantnu terapiju [34, 35]. Međutim, lokalno uznapredovali karcinomi rektuma sa istovremenom mutacijom K-RAS gena i hi-

perekspresijom VEGF pokazuju izrazito invazivne karakteristike što treba da bude jedna od budućih smernica u selekciji bolesnika kojima treba predložiti početak lečenja neoadjuvantnom terapijom na osnovu biomolekularnog profila tumora [35].

Primena biološke terapije u neoadjuvantnom lečenju

Tokom poslednjih nekoliko dekada, dužina preživljavanja bolesnika sa udaljenim metastazama je produžena zahvaljujući uvođenju novih protokola lečenja i biološke (target) terapije uz standardne modalitete (hirurgija, radio- i hemioterapija) [36, 37]. To je bila osnova da se razmišlja o primeni biološke terapije u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma i ova opcija lečenja je još uvek u domenu istraživanja. Klinička ispitivanja odnose se na primenu cetuksimaba (monoklonsko antitelo koje se vezuje za receptor EGFR) i bevacizumaba (monoklonsko antitelo inhibitora VEGF).

Cetuksimab je, za sada, u preoperativnoj hemioterapiji pokazao malu stopu kompletnih remisija, s obzirom na to da se od ovog agensa ne očekuje brzo smanjenje tumorske mase, već pre svega, zaustavljanje progresije tumora. Takođe, postavlja se pitanje da li buduće studije treba da izvrše selektovanje bolesnika prema KRAS statusu [38, 39]. Slično je i sa bevacizumabom, čiji delovanja je usmereno ka inhibiciji tumorske vaskulature pa je njegova primena racionalna u preoperativnom lečenju karcinoma rektuma, naročito u kombinaciji sa radioterapijom [40].

Jedan od uslova primene biološke terapije je etabliranje molekularnih biomarkera koji obezbeđuju prognostičke i prediktivne informacije u smislu personalizovane primene novih generacija monoklonskih antitela u skladu sa mehanizmom kancerogeneze karcinoma rektuma svakog bolesnika pojedinačno čime se isključuje mogućnost da neadekvatna primena dovede do razvoja neželjenih efekata terapije koji bi ubrzali biološki tok bolesti [41, 42].

Zaključak

Neprihvatljivo veliki procenat lokalnih recidiva karcinoma rektuma u lokalno uznapredovalom stadijumu, bez obzira na primenjenu TME kao hirušku tehniku uz postoperativnu radio- i hemioterapiju, zahtevao je novi pristup u lečenju. EORTC studija 22921 je etablirala neoadjuvantni pristup terapije zračenjem i hemioterapijom u ovom stadijumu bolesti, što je smanjilo procenat lokalnih recidiva, ali se nije postiglo poboljšanje u preživljavanja bolesnika.

Biološka terapija je nova nada, ali njena primena zahteva usvajanje molekularnih biomarkera kao prediktivnih faktora personalizovane medicine, jer je odgovor na preoperativno lečenje ključni prognostički faktor u određivanju adjuvantnih režima lečenja čiji je osnovni cilj da se produži vreme preživljavanja bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma.

U cilju postizanja što boljeg odgovora na preoperativno lečenje, kao tehnike terapije

zračenjem izdvajaju se IMRT i VMAT, jer se tako postiže značajna zaštita organa u riziku a time omogućava aplikacija veće ukupne tumorske doze.

U budućnosti se od kliničkih studija očekuju odgovori na pitanja kako da se poveća efikasnost neoadjuvantnog lečenja lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma personalizovanim pristupom u planiranju lečenja:

1. Da li se lokoregionalna kontrola bolesti može postići povećanjem apsorbovane tumorske doze novim radioterapijskim tehnikama?
2. Da li se uvođenjem novih hemioterapijskih protokola može postići povećanje ukupnog preživljavanja?
3. Da li je moguće odabrati bolesnike koji će odgovoriti na primenjeno neoadjuvantno lečenje na osnovu molekularnih prediktivnih faktora?

Autor izjavljuje da nema sukob interesa.
The author declares no conflicts of interest.

Literatura

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 [homepage on the Internet]. Colorectal Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=colorectal. Accessed October 31, 2017
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–917.
3. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014;383(9927):1490–502.
4. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):220–41.
5. Vasić Lj. Osteolysis of hand bones due to metastatic deposits from colon cancer case report. *Med Pregl* 2010; 63(9-10):719–22.
6. Ilić M. Maligni tumori debelog creva. U: Ilić M, urednik. Maligni tumori-odabrana poglavlja. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2012. str. 54–9.
7. National Comprehensive Cancer Network [homepage on the Internet]. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer Version 1.2018 – March 14. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf Accessed January 31, 2018
8. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brow G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl 4):iv22–iv40.
9. Stojanović Rundić S, Krivokapić Z, Radosavljević D. Preoperativna hemio-radioterapija karcinoma rektuma U: Krivokapić Z, urednik. Karcinom rektuma. Beograd: Zavod za udžbenike; 2012, str. 471–4.
10. Hartley A, Ho KF, Macconey C, Geh JI. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005;78(934):934–8.
11. Vasić Lj. Prognostički faktori lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma koji utiču na razvoj lokalnog recidiva I tok bolesti. Rad uže specijalizacije. Univerzitet u Beogradu, 2017.
12. Buckley H, Wilson C, Ajithkumar T. High-Dose-Rate brachytherapy in the management of operable rectal cancer: A systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(1):111–27.
13. Wen G, Zhang J, Chi F, Chen L, Huang S, Niu S, et al. Dosimetric Comparison of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), 5F Intensity Modulated

- Radiotherapy (IMRT) and 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT) in Rectal Carcinoma Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Int J Med Phys Clin Eng Radiat Oncol* 2015;4:54-63.
14. Rupinski M, Szczepkowski M, Malinowska M, Mroz A, Pietrzak L, Wyrwicz L, et al. Watch and wait policy after preoperative radiotherapy for rectal cancer; management of residual lesions that appear clinically benign. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(2):288-96.
 15. Trakarnsanga A, Gönen M, Shia J, Nash GM, Temple LK, Guillem JG, et al. Comparison of tumor regression grade systems for locally advanced rectal cancer after multimodality treatment. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(10).
 16. Beppu N, Matsubara N, Noda M, Yamano T, Kakuno A, SOi H, et al. Short-course radiotherapy with delayed surgery versus conventional chemoradiotherapy: A comparison of the short- and long-term outcomes in patients with T3 rectal cancer. *Surgery* 2015;158(1):225-35.
 17. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1990;66(1):49-55.
 18. Sparso BH, Von der Maase H, Kristensen D, Christiansen J, Damagaard Nielsen SA, Hebjorn M, et al. Complications following postoperative combined radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized trial that failed. *Cancer* 1984;54(11):2363-6.
 19. Treurniet-Donker AD, van Putten WLJ, Wereldsma JC, Bruggink ED, Hoogenraad WJ, Roukema JA, et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer. An interim analysis of a prospective randomized multicenter trial in The Netherlands. *Cancer* 1991;67(8):2042-8.
 20. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638-46.
 21. Booset JE, Calais G, Daban A, Berger C, Radosevic-Jelic L, Maingon P, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomized trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 2004;40(2):219-24.
 22. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, Beart RW, Pitot HC, Shields AF, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin intake in preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstract3503.
 23. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2773-80.
 24. Gormly KL, Coscia C, Wells T, Tebbutt N, Harvey JA, Wilson K, et al. MRI rectal cancer in Australia and New Zealand: An audit from the PETACC-6 trial. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016;60(5):607-15.
 25. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1638-44.
 26. Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):679-87.
 27. Videtic GM, Fisher BJ, Perera FE, Bauman GS, Kocha WI, Taylor M, et al. Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil continuous infusion for locally advanced unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(2):319-24.
 28. 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(8):2396.
 29. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, Wong D, Paty PB, Weiser M, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47(3):279-86.
 30. 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):2661-7.
 31. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JW, et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: Selection for organ-saving treatment. *Ann Surg Oncol* 2015;22(12):3873-80.
 32. Smith FM, Waldron D, Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Br J Surg* 2010;97(12):1752-64.
 33. Das P, Skibber J, Roriguez-Bigas M, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109(9):1750-5.
 34. Chand M, Swift RI, Tekkis PP, Chau I, Brown G. Extramural venous invasion is a potential imaging predictive biomarker of neoadjuvant treatment in rectal cancer. *Br J Cancer* 2014;110(1):19-25.
 35. Kim NK, Hur H. New Perspectives on predictive biomarkers of tumor response and their clinical

- application in preoperative chemoradiation therapy for rectal cancer. *Yonsei Med J* 2015;56(6):1461-77.
36. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009;59(6):366-78.
 37. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
 38. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Harrison M. Cetuximab and chemoradiation for rectal cancer--is the water getting muddy? *Acta Oncol* 2010;49(3):278-86.
 39. Richter I, Dvořák J, Urbanec M, Bluml A, Čermáková E, Bartoš J, et al. The prognostic significance of tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) expression change after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015;19(1):48-53.
 40. Nussbaum N, Altomare I. The neoadjuvant treatment of rectal cancer: a review. *Curr Oncol Rep* 2015;17(3):434.
 41. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Mahoney MR, O'Neil BH, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 15s):4s. abstract LBA3.
 42. Chan DL, Pavlakis N, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC, et al. Does the chemotherapy backbone impact on the efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of the literature. *PloS One* 2015;10(8):e0135599.

Importance of neoadjuvant treatment in management of locally advanced rectal cancer

Ljiljana Vasić

Clinical Center of Kragujevac, Center for Oncology and Radiology,
Radiotherapy Department, Kragujevac, Serbia

Neoadjuvant approach or preoperative use of radiotherapy and chemotherapy in the treatment of locally advanced rectal cancer has led to a significant improvement in local control of the disease by reducing the percentage of local recidives. Furthermore, it has improved the quality of life since the number of sphincter sparing resections has been increased, while it has not affected the overall survival of patients. In the treatment of locally advanced rectal cancer, recommendations for selecting appropriate patients for this kind of treatment are based on independent prognostic factors: the stage of disease (tumor size, lymph nodes, infiltration of the mesorectal fascia) and localization of the tumor in relation to anal verge. These prognostic factors indicate the risk of local relapse the likelihood of which is reduced by neoadjuvant treatment with sphincter sparing resection with the aim of improving the quality of life. The success of neoadjuvant treatment depends on: modality and radiotherapy treatment technique, the time at which primary tumor resection occurs, as well as tumor biology. The findings of colorectal carcinogenesis mechanisms have raised hope that molecular therapy together with new radiation techniques will provide a better response to preoperative treatment, thereby determining the choice of adjuvant therapy in order to achieve better overall survival of patients. The ongoing clinical studies will provide answers to these questions.

Keywords: rectal cancer, locally advanced stage, preoperative treatment, local relapse, overall survival