

## Kratek režim obsevanja ali kemoradioterapija ali brez obsevanja v predoperativnem zdravljenju raka danke?

### Short radiation regimen or chemoradiotherapy or no radiation in the preoperative treatment of rectal cancer?

prof. dr. Vaneja Velenik, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>1</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

#### Izveček

Zdravljenje raka danke se je v zadnjem desetletju korenito spremenilo. Predoperativni kratek režim obsevanja ali kemoradioterapija ostajata zlati standard. Z namenom doseganja čim višjega deleža popolnih odgovorov na zdravljenje in s tem izogib operaciji, ki jo lahko spremljajo številni zapleti ter slabša kakovost življenja, se je uveljavil koncept totalnega neoadjuvantnega zdravljenja in strategija sledenja pri bolnikih s popolnim kliničnim odgovorom. Pri podskupini bolnikov z rakom danke, ki izražajo mikrosatelitno nestabilnost, pa imunoterapija odpira novo možnost uspešnega zdravljenja, pri kateri se bolnik lahko izogne vsem standardnim modalitetam, kot so obsevanje, kemoterapija in operacija.

**Ključne besede:** kratek režim obsevanja, kemoradioterapija, totalno neoadjuvantno zdravljenje, imunoterapija

#### Abstract

The treatment of rectal cancer has changed radically in the last decade. Preoperative short radiation regimen or chemoradiotherapy remains the gold standard. In order to achieve the highest possible proportion of complete responses to treatment and thereby avoid surgery, which can be accompanied by numerous complications and a lower quality of life, the concept of total neoadjuvant treatment and a follow-up strategy in patients with a complete clinical response has been established. For a subset of rectal cancer patients who express microsatellite instability, however, immunotherapy opens up a new possibility of successful treatment, in which the patient can avoid all standard modalities such as radiation, chemotherapy and surgery.

**Key words:** short radiation regimen, chemoradiotherapy, total neoadjuvant treatment, immunotherapy

## 1. Predoperativno obsevanje

V predoperativnem zdravljenju raka danke lahko uporabimo različne strategije : kratek režim obsevanja (5x5 Gy) s takojšnjo ali odloženo operacijo ter dolg režim obsevanja (28x1,8 Gy) s konkomitantno kemoterapijo (ti.kemoradioterapija). Prvi je terapija izbire v Evropi, drugi pa v ZDA. Zaradi kratkotrajnega zdravljenja je kratek režim cenejši, za bolnika je udobnejši, komplanca je boljša. Odložena operacija omogoča zmanjšanje tumorja in posledično višji delež operacij z ohranitvijo danke, ki pa je v primerjavi s kemoradioterapijo nižji. Kemoradioterapijo poleg višjega deleža ohranitve danke spremlja tudi manjša morbiditeta in boljša kakovost življenja. Rezultati nekaterih prospektivnih raziskav nakazujejo, da v dolgoročnem izhodu bolezni med njima ni razlik, le pri primarno nizko ležečih tumorjih je po kratkem režimu delež lokalnih ponovitev statistično značilno višji. Vkolikor se v Slovenji odločimo za kemoradioterapijo, se le-ta od ostalih centrov razlikuje v hipofrakcionaciji, tj. obsevanju z višjimi dnevni odmerki v krajšem času (22x2,1-2,2 Gy), kemoterapijo s kapecitabinom pa bolniki prejema od prvega do zadnjega dne obsevanja brez prekinitve ob neobsevalnih dneh (vikendih, praznikih).

## 2. Totalno neoadjuvantno zdravljenje

Tako kratek režim kot kemoradioterapija sta lahko sestavni del totalnega neoadjuvantnega zdravljenja (TNT), pri katerem je vsa kemoterapija (KT) vmeščena v preoperativno obdobje. Indikacije za TNT so v

ameriških smernicah zelo široke in ga priporočajo pri vseh lokalno napredovalih tumorjih. V Evropi ga omejujemo le na tumorje z visokim tveganjem za ponovitev bolezni (T4, N2, s tumorjem zajeta mezorektalna fascija, patološke lateralne bezgavke ali ekstramuralna venska invazija). Kombinacije systemskega zdravljenja in obsevanja so lahko različne: uvodni kemoterapiji sledi obsevanje po kratkem režimu ali kemoradioterapija, ali obratno, kemoterapijo apliciramo v konsolidacijskem obdobju pred operacijo. V Sloveniji TNT zajema štiri kroge uvodne KT, kemoradioterapijo in dva konsolidacijska kroga KT. S tem pristopom dosegamo pri tumorjih z najvišjim tveganjem za ponovitev bolezni kar 31% delež popolnih odgovorov na zdravljenje (kliničnih ali patoloških). Nedavno objavljeni rezultati raziskave RAPIDO, v kateri so primerjali klasično zdravljenje (predoperativno kemoradioterapijo, operacijo in pooperativno KT) s TNT (kratek režim obsevanja s konsolidacijsko KT), kažejo na višjo učinkovitost TNT: višji delež popolnih patohistoloških odgovorov (28.4% proti 14.3%), nižji delež pojava oddaljenih zasevkov (20% proti 26.8%) ter nižji delež bolnikov z neuspešnim zdravljenjem karcinoma (23.7% proti 30.4%). Delež radikanih resekcij je bil primerljiv, prav tako 3-letno preživetje in lokalna kontrola. V podobno zasnovani raziskavi STELLAR pa so bolniki zdravljeni s TNT imeli celo boljše 3-letno celokupno preživetje (86.5% proti 75.2%).

Primerjava učinkovitosti indukcijske oziroma konsolidacijske KT ob kemoradioterapiji v OPRA raziskavi je po 3 letih sledenja bolnikov pokazala jasno prednost konsolidacijskega pristopa: pri 58% bolnikov, zdravljenih s konsolidacijsko KT, je prišlo do popolnega kliničnega odgovora na zdravljenje in s tem do možnosti ohranitve danke v primerjavi z le 43%, zdravljenih z uvodno KT. Raziskovalci predvidevajo, da je prednost pričetka zdravljenja s kemoradioterapijo v daljšem časovnem intervalu od zaključka obsevanja do kontrolnih preiskav pred operacijo in s tem dana možnost nadaljnega zmanjševanja tumorja vse do popolnega odgovora.

### 3. Imunoterapija

S predoperativnim multimodalnim zdravljenjem in operacijo sicer dosegamo popolni patohistološki odgovor pri četrtini do tretjini bolnikov, vendar je le-to povezano z izrazitimi zapleti in toksičnostjo – vključno s perioperativno smrtnostjo, črevesno, urinsko disfunkcijo, neplodnostjo, trajno kolostomo in slabšo kakovostjo življenja. Zaradi zapletov po operaciji in visokega deleža bolnikov s popolnim odgovorom in s tem dobro prognozo se uveljavlja neoperativni pristop zdravljenja. Bolniki s popolnim kliničnim odgovorom, ki so le sledeni, imajo primerljivo preživetje kot tisti, ki so tudi operirani.

V želji doseganja čim višjega deleža popolnih kliničnih odgovorov se preizkušajo različne strategije, predvsem intenzifikacija kemoterapevtskega ali obsevalnega zdravljenja, v zadnjem obdobju pa tudi imunoterapija.

Imunoterapija je spremenila potek številnih vrst raka, ki so imeli v preteklosti slabo prognozo, kot so napredovali pljučni rak, melanom, rak mehurja ter rak glave in vratu. V zadnjih nekaj letih se vloga imunoterapije glede pri raku debelega črevesa veča, zlasti v podskupinah z mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI), pri katerih se kaže učinkovitost zaviralcev programirane smrti (PD-1). Nedavno objavljeni rezultati raziskave Andreje Čerček s sodelavci, v kateri so bolniki z rakom danke in MSI prejeli 6 mesecev dostarlimab kot uvodno zdravljenje, so zamajali temelje prepričanja o potrebi predoperativne kemoterapije in obsevanja. Pri zaporednih 14 bolnikih je prišlo do popolnega kliničnega odgovora, tako da niso potrebovale ne kemoterapije ne obsevanja. Po letu dni sledenja pri nikomer niso ugotovili progressa osnovne bolezni.

### Literatura

- Peeters KCMJ, van de Velde CJ, Leer JWH, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients — a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199-205.
- Tuta M, Boc N, Brecelj E, Peternel M, Velenik V. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy of locally advanced rectal cancer with high-risk factors for failure. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(2):119-130.

- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM. 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 Jan;22(1):29-42.
- Goffredo P, Quezada-Diaz FF, Garcia-Aguilar J, Smith JJ. Non-Operative Management of Patients with Rectal Cancer: Lessons learnt from the OPRA Trial. *Cancers* 2022; 14 (13):3204.
- Jin J, Tang Y , Hu C , Jiang LM , Jiang J , Li N , et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022; 40(15):1681-92.
- Cercek A, Sinopi J, Weiss J, Shia J, Lemandola-Essel M, El Dika IH, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *New Engl J Med* 2022; 386:2363-76.