

Esenciálne princípy adjuvantnej chemoterapie karcinómu kolonu v II. a III. klinickom štádiu

MUDr. Branislav Bystrický, PhD.

Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trenčín

Adjuvantná chemoterapia prináša benefit pre pacientov v III. klinickom štádiu karcinómu hrubého čreva. Najvhodnejší sa javí ambulantný režim CAPOX (kapecitabín, oxaliplatina). Podľa najnovších analýz je postačujúce 3-mesačné podávanie pre väčšinu pacientov. U pacientov v II. klinickom štádiu paušálne adjuvantnú chemoterapiu nepodávame, táto je rezervovaná iba pre vybraných, rizikových pacientov. U všetkých pacientov požadujeme vyšetrenie mikrosatelitovej instability. V nasledujúcich otázkach a odpovediach prinášame prehľad optimalizácie výberu adjuvantnej liečby pre pacientov s karcinómom hrubého čreva.

Kľúčové slová: chemoterapia, karcinóm čreva, adjuvancia, trvanie liečby, oxaliplatina, 5-FU

Essential principles of chemotherapy for stage II and III colon cancer

Adjuvant chemotherapy is beneficial for stage III colon cancer patients. The most useful and convenient chemotherapy regimen is CAPOX (capecitabine, oxaliplatin). Based on most recent pooled analysis, 3-month duration should be sufficient for most patients. Adjuvant chemotherapy is usually withheld for stage II colon cancer patients. We reserve it for patients with high-risk features. Microsatellite instability testing should be done for all patients undergoing adjuvant treatment. In following questions and answers, we demonstrate the optimization of adjuvant chemotherapy for bowel cancer patients.

Key words: chemotherapy, colon cancer, adjuvant, treatment duration, oxaliplatin, 5-FU

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(4):258-260

Je adjuvantná chemoterapia nutná v II. klinickom štádiu karcinómu kolonu?

Štandardne sa adjuvantná chemoterapia v II. štádiu karcinómu kolonu nepoužíva. Jej prínos, pre neselektovaných pacientov v tomto štádiu, je približne 2 % v 5-ročnom prežívaní bez choroby (1). Všeobecne sa benefit pod 5 % nepovažuje za klinicky významný. Použitie oxaliplatinu a 5-FU (oproti monoterapii 5-FU) u pacientov v II. štádiu prinieslo iba 1 % benefit v 10-ročnom prežívaní (2).

U ktorých pacientov v II. štádiu má prínos adjuvantná chemoterapia?

Adjuvantnú chemoterapiu v II. štádiu zvažujeme u pacientov s kombináciou rizikových faktorov, ktoré boli validované v prospektívnych randomizovaných štúdiách. Tieto sú: MSS – mikrosatelitovo-stabilný nádor, T4 tumor (invázia do okolitých orgánov, perforácia viscerálneho peritonea), menej ako 12 vyšetrených uzlín, perforácia steny čreva nádorom, obštrukcia čreva a grade tumoru. Bohužiaľ, aj tieto rizikové faktory nie sú všetky uznávané mienkotvornými onkológmi a medzinárodnými

Tabuľka 1. Stratifikácia rizikových faktorov pri karcinóme kolonu v štádiu II

Hlavné rizikové faktory	Vedľajšie rizikové faktory
< 12 vyšetrených uzlín	grade 3, 4
pT4 vrátane perforácie	LVSI, PNI
pozitívny okraj	obštrukcia čreva spôsobená tumorom
	vysoké CEA predoperačne

odporučeniami. V NCCN odporučeniach sú spomínané ako rizikové faktory aj lymfovaskulárna invázia, perineurálna invázia a, samozrejme, pozitívne okraje. Tabuľka 1 rozdeľuje tieto rizikové faktory podľa závažnosti. Pri jednom z hlavných rizikových faktorov a/alebo viacerých vedľajších faktorov zvažujeme adjuvantnú chemoterapiu.

Pacienti, u ktorých plánujeme adjuvantnú chemoterapiu na základe rizikových faktorov, musia mať vyšetrené MMR/MSI (z angl. mismatch repair/microsatellite instability), t. j. mikrosatelitovú instabilitu. Testovanie MMR/MSI sa odporúča všetkým pacientom s kolorektálnym karcinómom (bez ohľadu na štádium). Okrem skríningu na Lynchov syndróm má testovanie

význam vo výbere vhodnosti pacienta na adjuvantnú liečbu, najmä v II. štádiu. Zdá sa, že pacienti s defektom v MMR génoch, resp. označovaní aj ako MSI-H, neprofitujú z adjuvantnej liečby s 5-FU (alebo oxaliplatinu) v štádiu II. Adjuvantnú chemoterapiu s flouropyrimidínom (5-FU, kapecitabín) môžeme indikovať u pacientov v II. štádiu s rizikovými faktormi, iba ak sú MSS. Výnimočne, pri kombinácii viacerých rizikových faktorov (a MSS nádoru) môžeme zvážiť aj pridanie oxaliplatinu, ale jej benefit nebol štatisticky signifikantný (3).

Aký je benefit adjuvantnej chemoterapie u starších pacientov v II. štádiu?

Pacienti nad 70 rokov, u ktorých sa pre rizikové faktory rozhodujeme pre adjuvantnú chemoterapiu, musia byť v dobrom výkonnostnom stave. Analýza ACCENT databázy na viac ako 37-tisíc pacientov preukázala zvyšovanie mortality s vekom pri použití adjuvantnej chemoterapie, aj keď v absolútnych číslach ide iba o 2 % (30-dňová mortalita u 80-ročných pacientov) (4).

U pacientov nad 70 rokov v adjuvantnej liečbe nie sú štandardne odpo-

rúčané režimy s oxaliplatinou, jej benefit nebol preukázaný v podskupinovej analýze študie MOSAIC (5).

Aká je optimálna dĺžka adjuvantnej chemoterapie v II. štádiu?

Dĺžka adjuvantnej chemoterapie závisí od voľby preparátu, pre ktorý sme sa rozhodli na základe posúdenia rizikových faktorov, prípadne ich kombinácie. 5-FU s leukovorínom v režime Degramont („LV5FU2“, 2-dňová pumpa vyžadujúca centrálny venózný prístup) každé dva týždne sa podáva počas 6 mesiacov. Logisticky výhodnejšie je použiť kapecitabín, taktiež na pol roka. Ak používame kombináciu s oxaliplatinou u najrizikovejších pacientov, môžeme už aplikovať výsledky analýz viacerých adjuvantných štúdií (IDEA analysis). Pri použití ľahko dostupného režimu CAPOX nebol významný rozdiel medzi 3-mesačným a 6-mesačným podávaním, aj keď ide iba o podskupinovú analýzu veľkej združenej analýzy IDEA. Aj s vzhľadom na zníženie toxicity pri kratšom podávaní sa najvhodnejším režimom u týchto pacientov javí 3-mesačné podávanie chemoterapie v režime kapecitabín a oxaliplatina (CAPOX) (6). Podľa poslednej prezentácie od japonských autorov štúdií ACHIEVE, pri T4 nádore aj v II. štádiu sa javí prínosné (ale štatisticky nesignifikantné) predĺžiť podávanie oxaliplatinového režimu na 6 mesiacov (7).

Je adjuvantná chemoterapia nutná v III. klinickom štádiu karcinómu kolonu?

Staršie štúdie preukázali benefit 5-FU v adjuvantnej liečbe a tri novšie štúdie (MOSAIC, NSABP C-07 a XELOXA) prospech od 12 % do 16 % pri pridaní oxaliplatiny na celkové prežítie. Štandardnou schémou sa preto stal režim 5-FU v kombinácii s oxaliplatinou, t. j. režimy FOLFOX alebo CAPOX.

U ktorých pacientov v III. štádiu má prínos adjuvantná chemoterapia?

U všetkých pacientov v štádiu III (t. j. pozitívne uzliny) zvažujeme adjuvantnú chemoterapiu, keďže jej benefit

bol preukázaný vo veľkých randomizovaných štúdiách. Existuje niekoľko génových testov, ktoré sa snažia lepšie stratifikovať pacientov v II. a III. štádiu. OncotypeDX Colon stratifikuje pacientov do troch skupín na základe rizika rekurencie. Bohužiaľ, rekurentné skóre nepredikuje benefit z adjuvantnej chemoterapie. Podobný test, ColoPrint prognosticky stratifikuje pacientov do dvoch skupín na základe exprese 18 génov. Riziko rekurencie z génových testov je nezávislé od spomínaných rizikových faktorov (T – štádium, počet vyšetrených uzlín a pod.) Tieto vyšetrenia, pre chýbanie prediktívnej hodnoty benefitu z adjuvantnej chemoterapie pri karcinóme kolonu, nie sú pri tejto diagnóze všeobecne používané a ani odporúčané medzinárodnými postupmi. Taktiež tieto testy nie sú hrazené v SR.

Aký je benefit adjuvantnej chemoterapie u starších pacientov v III. štádiu?

Retrospektívne analýzy a populačné štúdie preukázali benefit adjuvantnej chemoterapie v zložení 5-FU/leukovorín aj u pacientov nad 70 rokov. Analýza databázy ACCENT a aj podskupinové analýzy hlavných adjuvantných štúdií s oxaliplatinou však nepreukázali benefit intenzifikácie adjuvantnej liečby (t. j. pridanie oxaliplatiny) u týchto pacientov (8). Ako je však časté v medicíne, aj tu novšia spoločná analýza založená na individuálnych patientskych dátach preukázala benefit pridania oxaliplatiny aj na OS (HR 0,78, $p = 0,045$) (9). Z daného je zrejme, že benefit pridania oxaliplatiny, ak aj je prítomný, bude u tejto skupiny pacientov pomerne malý. V praxi by sa oxaliplatina v adjuvancii u geriatrických pacientov paušálne nemala používať, skôr by sa pacienti mali selektovať na túto liečbu na základe ďalších rizikových faktorov a hlavne prítomnosti komorbidít a výkonnostného stavu.

Aká je optimálna dĺžka adjuvantnej chemoterapie v III. štádiu?

Vzhľadom na kumulatívnu toxicitu oxaliplatinovej chemoterapie prebiehali štúdie skúmajúce benefit kratšej, t. j. trojmesačnej adjuvantnej liečby.

Združená analýza týchto už samých osebe veľkých štúdií zahŕňala vyše 12-tisíc pacientov. Výsledky boli prezentované pred dvoma rokmi a odvtedy sa zmenil pohľad na trvanie adjuvantnej liečby karcinómu kolonu (10). Rozdiel v trojročnom prežívaní bez choroby (DFS) medzi 3-mesačnou a 6-mesačnou liečbou predstavoval menej ako 1 %, ale aj napriek veľkému počtu pacientov nebola dosiahnutá vopred stanovená hranica nevýznamnosti, tzv. non-inferiority (HR 1,07, $p = 0,11$). Samozrejme, došlo k výraznému zníženiu senzorickej neuropatie. Keď sa analyzovala dĺžka chemoterapie a použitý režim, 3-mesačný CAPOX bol non-inferiorný proti 6-mesačnému CAPOX-u, ale to neplatilo pre režim FOLFOX, kde 3-mesačné použitie už prinášalo zhoršenie, t. j. bolo inferiorne proti 6-mesačnému FOLFOX-u. Z toho vyplýva, že 3-mesačný CAPOX (alebo 6-mesačný FOLFOX) môžu byť používané ako adjuvantná liečba štádia III karcinómu kolonu (3).

V ďalšej, už dodatočnej analýze tejto veľkej práce sa porovnávala dĺžka trvania, použitý režim a riziková skupina pacienta (T1-3 N1 vs T4 a/alebo N2). V nízkorizikovej skupine pacientov použitie 3-mesačného CAPOX-u je dostatočné, ale vo vysokorizikovej skupine by sme mali už zvažovať klasickú, 6-mesačnú liečbu CAPOX-om. V nedávnej prezentácii japonských autorov ich adjuvantných štúdií ACHIEVE bol vyzdvihnutý benefit 6-mesačnej liečby iba pri T4 nádoroch, nie však pri N2 ochorení (7). Treba však poznamenať, že tri mesiace CAPOX-u aj vo vysokorizikovej skupine sú efektívne a iba tesne minuli stanovenú hranicu non-inferiority. Súhrne môžeme konštatovať, že univerzálny je režim CAPOX a pre väčšinu pacientov v III. štádiu bude postačovať trojmesačné podávanie.

Ako postupovať u pacientov v III. štádiu, ktorí nemôžu dostať oxaliplatinu?

Pacienti, u ktorých je indikovaná oxaliplatina, ale ju netolerujú, by mali dostávať adjuvantnú liečbu 5-FU preparátom počas 6 mesiacov. Takisto starší pacienti, u ktorých predpokladáme minimálny benefit oxaliplatiny, by mali

Tabuľka 2. Sledovanie pacientov po liečbe

Rok	Mesiace	Fyzikálne vyšetrenie	Laboratórne vyšetrenia*	Zobrazovacie a iné vyšetrenia
1	3 (à 3 – 6 m)	X	CEA	kolonoskopia (ak neurobená pred operáciou)
	6	X	CEA	CT [§]
	9	X	CEA	
	12	X	CEA	kolonoskopia (à 3 – 5 r), CT [§]
2	15	X	CEA	
	18	X	CEA	CT [§]
	21	X	CEA	
	24	X	CEA	CT [§]
3	30 (à 6 m)	X	CEA	
	36	X	CEA	(kolonoskopia), CT [§]
4	48 (à 6 – 12 m)	X	CEA	CT [§]
5	60	X	CEA	kolonoskopia (à 5r)

Vysvetlivky: *CEA u pacientov s pT2 a viac

§CT (hrudník + brucho + malá panva) u rizikových pacientov (LVI, Gr 3-4, prípadne pozitívna LU) každých 6 – 12 mesiacov prvých tri roky, v NCCN až do 5 rokov

N.B: – u pacientov s familiárnym výskytom ca kolonu sú kolonoskopické vyšetrenia à 6 – 12 mesiacov a títo sa nevyraďujú z dispenzára

– u pacientov s polypmi – kolonoskopia à 6 – 12 mesiacov, až kým nie sú bez recidívy polypov – u pacientov s m.Crohn je dispenzarizácia minimálne 10 rokov

dostávať 6-mesačnú adjuvantnú liečbu 5-FU preparátom (napr. kapecitabínom).

Kedy začať adjuvantnú chemoterapiu?

Optimálne je začatie chemoterapie čím skôr, teda po zhojení operačnej rany a odznení komplikácií. Retrospektívne analýzy preukázali horšie prežívanie u pacientov, ktorí začali chemoterapiu po 6, resp. po 8 týždňoch od operačného výkonu. Treba však dodať, že tieto analýzy sú skreslené tým, že práve títo pacienti boli odložený pre postoperačné komplikácie, komorbidity, vyšší vek a pod. Všeobecne, po uplynutí troch mesiacov od operácie je benefit adjuvantnej liečby nízky a jej začatie treba individuálne zvážiť. Po uplynutí šiestich mesiacov od operácie sa úplne stráca benefit začatia adjuvantnej liečby a pacient by mal byť už iba sledovaný (3).

Ako sledovať pacientov po adjuvantnej liečbe s karcinómom kolonu?

Hlavný zmysel dispenzarizácie pacientov po onkologickej liečbe je sko-

ré zistenie recidívy ochorenia, ktorého liečba vedie k ďalšiemu predĺženiu života pacienta, ideálne k navodeniu druhej remisie ochorenia. Intenzívne sledovanie pacientov by sa tak javilo ako žiaduce, ale pri karcinóme kolonu máme viacero štúdií, ktoré preukázali, že intenzívne sledovanie nevedlo k zlepšeniu prežívania (11 – 13). Pacienti s karcinómom kolonu majú relatívne jednoduché sledovanie, intenzita ktorého sa odvíja od iniciálneho štádia a prípadnej rodinnej anamnézy. Až 80 % rekurencií vzniká v prvých troch rokoch a ďalšie do 5 rokov. Preto aj intenzita sledovania je najväčšia počas prvých troch rokov a ukončuje sa po piatich rokoch. Tabuľka 2 sumarizuje možné sledovanie pacientov s karcinómom kolonu (vypracované podľa ESMO 2020 a NCCN 4.2020 odporúčaní) (3, 14).

Literatúra

1. Bockelman C, Engelman BE, Kaprio T, et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol.* 2015;54(1):5-16.
2. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF

Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4176-4187.

3. Argiles G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol.* 2020.

4. Cheung WY, Renfro LA, Kerr D, et al. Determinants of Early Mortality Among 37,568 Patients With Colon Cancer Who Participated in 25 Clinical Trials From the Adjuvant Colon Cancer Endpoints Database. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1182-1189.

5. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3353-3360.

6. Iverson T, Sobrero AF, Yoshino T. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months (m)) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol.* 2019;37(15):3501.

7. Yamanaka T, Yoshino T, Kotaka M. Relative Impact of T4 and N2 on the Efficacy of 3 versus 6 Months of Adjuvant CAPOX for High-Risk Stage II and Stage III Colon Cancer: ACHIEVE and ACHIEVE-2 Trials. *Annals of Oncology.* 2020;31(237):Abs:0-16.

8. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2600-2606.

9. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2015;26(4):715-724.

10. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1177-1188.

11. Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, et al. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent—the GILDA trial. *Surg Oncol.* 2004;13(2-3):119-124.

12. Snyder RA, Hu CY, Cuddy A, et al. Association Between Intensity of Posttreatment Surveillance Testing and Detection of Recurrence in Patients With Colorectal Cancer. *JAMA.* 2018;319(20):2104-2115.

13. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(3):263-270.

14. NCCN. Colon Cancer 4.2020: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2020 [updated 15.6.2020; cited 2020 1.8]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.

MUDr. Branislav Bystrický, PhD.

Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Trenčín
Legionárska 28, 911 71 Trenčín
branislav.bystricky@fntn.sk

