

Karcinom tlustého střeva a konečníku

MUDr. Jiří Tomášek, MUDr. Jana Halámková

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Česká republika je celosvětově na špičce žebříčku incidence kolorektálního karcinomu. Každý rok je v ČR zhoubný nádor tlustého střeva zjištěn asi u 5 500 osob, karcinom konečníku je nově diagnostikován u 2 500 pacientů. Časná stadia onemocnění jsou vyléčitelná jednoduchými výkony chirurgicky nebo endoskopicky, v případě pokročilého onemocnění má v rámci multimodální terapie nezastupitelné místo protinádorová chemoterapie a léčba biologická. V tomto článku jsou uvedeny základní informace o používaných cytostaticích a přípravných biologické léčby.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, chemoterapie, biologická léčba.

Cancer of the colon and rectum

The Czech Republic tops the global list of colorectal carcinoma incidence. Malignancy of the colon is detected in some 3 000 persons annually, while rectal carcinoma is newly diagnosed in 2 500 patients. Early stages of the disease are managed with simple surgical or endoscopic procedures; in the case of advanced disease, anti-tumour chemotherapy and biological therapy are of major importance within multimodal therapy. This paper provides basic information on the cytostatic and biological therapy drugs used.

Key words: colorectal carcinoma, chemotherapy, biological therapy.

Prakt. lékař. 2009; 5(1): 6–9

Příčiny a projevy onemocnění

Přesná příčina vzniku této nemoci zůstává většinou neznámá, jsou ale prokázány některé rizikové faktory, které možnost vzniku onemocnění zvyšují. Rizikové jsou adenomové polypy, proto je vždy nutné odstranit endoskopicky, případně operačně, všechny prokázané polypy. Významné jsou hereditární faktory, vyšší riziko je v případě výskytu kolorektálního karcinomu v pokrevním příbuzenstvu 1. stupně, tedy u rodičů, sourozenců nebo dětí. Genetická porucha může být takového charakteru, že je vznik karcinomu téměř jistý. Jde o familiární adenomatózní polypózu, která se projevuje výskytem mnoha stovek polypů v tlustém střevě a konečníku. Druhým příkladem je syndrom hereditárního nepolypózního karcinomu. Některé typy dědičných genetických poruch jsou kromě rizika kolorektálního karcinomu spojeny i s větším nebezpečím vzniku zhoubného nádoru vaječníku, dělohy a prsu. Nebezpečí vzniku kolorektálního karcinomu zvyšují chronická zánětlivá onemocnění střeva (ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc).

Významný rizikový faktor, který lze jednoduše ovlivnit, je složení stravy. Negativní vliv má nepřiměřený příjem červeného masa, živočišných tuků a uzenin, častá úprava masa smažením a pečením, nízký příjem vlákniny v zelenině, ovoci, luštěninách nebo celozrnném pečivu. Obezita při nepřiměřeně vysokém kalorickém příjmu je také spojena se zvýšeným rizikem této nemoci. Pivaři mají vyšší pravděpodobnost onemocnění karcinomem konečníku.

Často jsou potíže nevýrazné. Pozornosti by neměla uniknout každá dlouhodobější změna střevní činnosti projevující se průjmem, zácpou, pocitem nedokonalého vyprázdnění nebo obtížným vyprazdňováním. Stučkovité zúžení stolice může být dáno nádorem konečníku. Varovným signálem je příměs krve ve stolici. Tento příznak pacienti často bagatelizují a přičítají hemoroidům. Pokud jsou u někoho prokázány hemoroidy, tak to v žádném případě nevylučuje vznik nádorového onemocnění střeva!

Drobné krvácení se vůbec nemusí projevit barevnou změnou stolice a člověk ho nemusí vůbec zjistit. Dlouhodobé drobné ztráty krve mohou způsobit anemizaci. Ta se projevuje únavností a slabostí, někdy také dušností. Kolorektální karcinom může být příčinou dlouhodobější neurčité břišní nepohody s pocitem plnosti, bolestmi břicha, většinou plynatostí nebo horšího odchodu plynů. V krajním případě je pak projevem nemoci obstrukční ileus. Pozornost je potřeba věnovat úbytku na váze bez zřejmého důvodu, který může být také spojen s touto nemocí. Je nutné mít na paměti, že všechny tyto příznaky mohou provázet mnoho jiných nenádorových a méně závažných onemocnění. Jde hlavně o hemoroidy, infekční a zánětlivá onemocnění střeva. Často bohužel kolorektální karcinom dlouho probíhá bez jakýchkoliv příznaků a projev se až přítomností metastáz v pokročilém stadiu nemoci.

Farmakoterapie kolorektálního karcinomu

Farmakoterapii kolorektálního karcinomu lze z hlediska indikací rozdělit do několika skupin. Chemoterapie podávaná před operací se nazývá **neoadjuvantní**. Jejím cílem je zmenšení nádoru před další léčbou. Chemoterapie po úplném chirurgickém odstranění nádoru je **adjuvantní** (zajišťovací) a směřuje ke zničení zbývajících nádorových buněk, a prevenci návratu onemocnění. V případě metastatického onemocnění většinou není možný kurativní postup a léčba tak má **paliativní** charakter. Cílem je zastavení nemoci, zmenšení jejího rozsahu, udržení a zlepšení kvality života pacienta a jeho prodloužení.

Důležitou součástí farmakoterapie kolorektálního karcinomu je léčba **podpůrná**. Používá se při ní široká skupina preparátů ke zvládnutí vedlejších účinků protinádorové léčby a projevů onemocnění (např. antiemetika a analgetika). Protinádorová léčba je většinou kombinovaná. Jednotlivé režimy chemoterapie jsou definovány dávkou použitých cytostatik a doporučenou dobou jejich aplikace. Dávka se počítá obvykle podle povrchu těla pacienta, méně často je vztažena pouze k jeho hmotnosti.

V textu se budeme věnovat jednotlivým preparátům používaných v léčbě kolorektálního karcinomu.

5-Fluorouracil

Fluorouracil (5-FU) se v léčbě kolorektálního karcinomu používá více než 30 let. I dnes je

důležitou součástí většiny chemoterapeutických režimů v této indikaci. Protinádorový účinek 5-FU je dán různými mechanismy. Intracelulárně se 5-FU transformuje na několik cytotoxických metabolitů. Působí pak inhibicí tymidilátsyntetázy, klíčového enzymu pro syntézu tymidinu, a tím blokuje tvorbu DNA, další metabolit se přímo inkorporuje do DNA a blokuje tak její funkci. Negativně je ovlivněna také RNA a následná translace. 5-FU je určen pro parenterální aplikaci. Po intravenózním podání se rychle metabolizuje v játrech a pouze malá část je v nezměněné formě vylučována ledvinami. Plazmatický poločas je jen kolem 20 minut, což vysvětluje vyšší protinádorovou účinnost kontinuálního podání 5-FU proti bolusové aplikaci. Díky odbourávání v játrech je 5-FU také vhodné cytostatikum k přímé aplikaci do jater při regionální chemoterapii cestou arteria hepatica. K takovéto regionální chemoterapii je zaváděn do arteria hepatica port, který je tvořený cévním katetrem zakončeným aplikační komůrkou, která se fixuje pod kůži. Zavedení portu je možné peroperačně nebo angiograficky cestou femorální tepny. Fluorouracil je obvykle podáván v modulaci s leukovorinem, který potencuje

jeho účinnost, ale zvyšuje také riziko nežádoucích účinků.

5-FU patří mezi cytostatika s menší toxicitou a dobře zvladatelnými nežádoucími účinky.

K nežádoucím účinkům 5-FU patří mukositida a průjemy, které jsou závislé na dávce. Ve vzácných případech deficitu enzymu dihydropyrimidin dehydrogenasy v játrech může být toxicita 5-FU závažná. Myelosuprese nebývá příliš závažná a je častější po bolusových aplikacích. Díky nízkému emetogennímu potenciálu nejsou nevolnost a zvracení časté, pokud se objeví, jsou jen mírné. Není nutné podání setronů, stačí metoclopramid nebo thiethylperazin. Častou komplikací je vznik hyperpigmentace v průběhu žil, kam je chemoterapie aplikována. Tato pigmentace vymizí po několika týdnech po léčbě. Po aplikaci se také může objevit povrchová flebitida. Její ošetření lokálními venofarmaky a antiflogistiky je stejné jako u jiných povrchových flebitid. Aplikace především kontinuálních režimů s 5-FU může být prováděna palmární a plantární erytrodysestezií (hand – foot syndrom, syndrom ruka-noha). Jde o bolestivý akralní erytém na dlaních a ploskách nohou provázený loupáním kůže, vzácně s tvorbou puchýřů. Obvykle ustupuje do několika dnů

po ukončení léčby. Je nutné ponechat kůži v klidu, vyhnout se činnostem, které kůži zatěžují (omezit chůzi, manuální činnosti), vhodné jsou hydratační krémy.

Vzácným projevem toxicity 5-FU je mozečková ataxie a ischemie myokardu, zřídka se vyskytuje alopecie.

V adjuvantní indikaci je nejčastěji používán tzv. Mayo režim. Jde o pětidenní bolusovou aplikaci 5-FU v kombinaci s leukovorinem každé 4 týdny. V paliativní indikaci je také používána kombinace 5-FU s leukovorinem. Základem jsou v tomto případě tzv. kontinuální režimy, nejčastěji de Gramontův režim. Jde o 48hodinovou aplikaci jednou za 2 týdny.

Je nutné zmínit také možnost neoadjuvantního podání 5-FU v kombinaci s radioterapií, která se používá u předoperačního ozáření karcinomu rekta.

Kapcitabin (Xeloda)

Jde o prekurzor 5-FU, který se teprve v organizmu metabolizuje na účinné cytostatikum. Díky jeho metabolismu je v nádorové tkáni dosahováno vyšší koncentrace 5-FU než v normálních tkáních. Jde velmi dobrou alternativu 5-FU

s výhodou perorální aplikace. Používá se v léčbě adjuvanční jako alternativa Mayo režimu, v léčbě paliativní do kombinací s oxaliplatinou nebo irinotekanem. 5-FU může nahradit i v kombinaci s radioterapií v neoadjuvanční chemoradioterapii karcinomu rekta před operací. Terapeutické výsledky jsou plně srovnatelné s 5-FU.

Kapцитabin patří mezi cytostatika s dobrým profilem toxicity. Nejčastěji se setkáme s hematologickou toxicitou a hand-foot syndromem, které jsou závislé na dávce. Vzácnější je průjem a mukositida, zřídka se objeví nevolnost, zvracení, alopecie nebo kožní exantém.

1 cyklus léčby obvykle znamená čtrnáctidenní aplikaci s následující pauzou 1 týden. V případě výraznější toxicity je možné cyklus přerušit nebo upravit dávkování.

Významná je interakce s warfarinem. Při současném podání může dojít k poruše koagulačních parametrů s krvácením. Tato komplikace se může objevit u warfarinizovaných pacientů během několika dnů nebo i měsíců při léčbě kapцитabinem.

Tegafur (Ftorafur)

Tegafur je cytostatikum, které se také po perorálním podání mění na 5-FU. Používá se v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu výrazně méně často než ostatní zde zmíněná cytostatika. Nejčastějším projevem toxicity je anorexie, nauzea, zvracení, průjemy, enteritida, duodenální vřed, alopecie a myelosuprese.

V dalším perorálním přípravku **UFT** je fixní kombinace 100 mg tegafuru a 224 mg uracilu. Uracil brání katabolismu 5-FU v nádorových buňkách. Přípravek UFT se používá v kombinaci s leucovorinem (p. o. forma) k léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. Denní dávka by měla být rozdělena do 3 dávek po 8 hodinách. 1 cyklus trvá obvykle 28 dnů, následuje týden pauza. Léčba může být prováděna průjmem, nevolností, bolestmi břicha a celkovou slabostí.

Leukovorin

Leukovorin je derivát kyseliny listové, který má široké použití v léčbě kolorektálního karcinomu v kombinaci s 5-FU, jehož účinek potencuje. Používá se perorálně nebo častěji v injekční formě v oddělené infuzi před aplikací 5-FU nebo jako natrium folinát s 5-FU v jedné infuzi. V jiných indikacích se používá jako antidotum při léčbě vysokými dávkami metotrexátu.

Irinotekan

Irinotekan je inhibitor topoisomerasy I, určený k parenterální aplikaci. Používá se k léčbě metasta-

tického kolorektálního karcinomu. Obvykle se přidává do kombinace ke kontinuálnímu režimu fluorouracilu s leukovorinem a označuje se pak jako režim FOLFIRI. Používá se i s bolusovou aplikací 5-FU a leukovorinu v režimu IFL. Alternativou režimu s kontinuální aplikací 5-FU je kombinace s kapцитabinem (režim XELIRI). Pokud není vhodná kombinovaná chemoterapie, je možné také jeho podání v monoterapii. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří hematologická toxicita s rizikem neutropenie a trombocytopenie, časté jsou průjemy a alopecie. Průjemy mohou způsobit poruchu vnitřního prostředí, proto je doporučována pravidelná aplikace loperamidu po první řídké stolici. Typickým nežádoucím účinkem irinotekanu je akutní cholinergní syndrom s křečemi břicha, zvýšeným slzením a sliněním, poruchou akomodace, akutním průjmem, pocením. Syndrom je zvládnutelný aplikací atropinu.

Oxaliplatina

Je platinový derivát nové generace, aplikuje se parenterálně. Porušuje strukturu DNA a výsledkem je protinádorový efekt. V kombinaci s fluorouracilem a leukovorinem se používá v paliativní léčbě metastatického kolorektálního karcinomu (např. režimy FOLFOX, B-FOL), nebo v kombinaci s kapцитabinem (např. režim XELOX). Lze ji použít i v adjuvanční indikaci u rizikovějších pacientů jako alternativa samostatné kombinace FUFA, přidání oxaliplatiny účinnost režimu zvyšuje. Nejčastějším nežádoucím účinkem je senzorická periferní neuropatie, která se projevuje poruchou citlivosti a brněním v končetinách. Potíže jsou silnější v chladu, obvykle vymizí mezi cykly, ale horší se s počtem aplikací chemoterapie.

Je nejvíce používána při léčbě kolorektálního karcinomu, obvykle v kombinaci s 5-fluorouracilem. Nežádoucí účinky: periferní senzorická neuropatie, nevolnost a zvracení, myelosuprese.

Raltitrexed (Tomudex)

Raltitrexed je folátový analog inhibující thymidilátsyntetázu, brání tak syntéze DNA s výsledným cytostatickým efektem. Používá se v současnosti méně často k léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. Největší výhodou preparátu je dávkování jedenkrát za 3 týdny v krátké intravenózní infuzi. Toxicita je především hematologická, může dojít k elevaci enzymů jaterního souboru. Nevolnost je zpravidla jen mírná.

Biologická léčba

bývá také označována jako léčba cílená (**targeted therapy**). Nejedná se zatím o obecně

akceptovaný název pro danou skupinu léčiv, které mají jiný mechanismus účinku než necílené poškození nukleových kyselin cytostatiky. Pokroky v molekulární biologii umožnily identifikovat některé molekuly a procesy specifické pro nádorové buňky a zaměřit tak účinek protinádorových léčiv na tato konkrétní místa. Narozdíl od chemoterapie, jejímž cílem je DNA společná všem buňkám, tedy i těm zdravým, je cílená terapie zaměřena na molekuly či procesy typické pro nádorové buňky. Tak vzniká nová generace léčiv, jejímž cílem je zasažení nádorové buňky na úrovni regulačních a signálních proteinů. Tím se zvyšuje nejen efekt vlastního zásahu, ale současně se snižuje riziko výskytu závažných nežádoucích účinků, které léčbu chemoterapií provázejí. Je nutné ale zdůraznit, že většina preparátů biologické léčby je v případě kolorektálního karcinomu podávána v kombinaci s chemoterapií. Pouze panitumumab je určen pro monoterapii. Všechny preparáty biologické léčby mohou být podávány jen v určených centrech komplexní onkologické péče.

Antiangiogenní léčba

Jako angiogenezi označujeme novotvorbu cév, která má za fyziologických okolností význam při hojení ran či embryonálním vývoji. Novotvorba cév ale probíhá také v rostoucím nádoru, který si tak zajišťuje výživu a okysličení. Mezi hlavní iniciátory angiogeneze patří vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který reguluje vaskulární proliferaci a permeabilitu. Antiangiogenní terapie je tedy zaměřena přímo na nádorové cévy. Cílem ale může být i VEGF, tyto léky pak označujeme jako inhibitory VEGF.

Bevacizumab (Avastin)

Je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti VEGF. V současnosti je schválen pro podání u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem v kombinaci s obvyklými režimy chemoterapie pro toto onemocnění, další indikací je metastatický karcinom prsu a nemalobuňčný karcinom plic. Bevacizumab je velmi dobře tolerován, mohou se však vyskytnout nežádoucí účinky, jako např. hypertenze, trombembolická nemoc, krvácení, zhoršené hojení ran, proteinurie, velmi vzácně perforace střeva či reverzibilní syndrom zadní leukoencefalopatie.

Cetuximab (Erbix)

Cetuximab je chimérická monoklonální protilátka, která se váže kompetitivně na extracelulární doménu EGFR, a tím blokuje vazbu přiroze-

ných ligandů stimulačních růstových faktorů EGF a TGF-alfa. Podstatou protinádorového účinku je blokáda signální transdukce, a tím inhibice růstu nádorové buňky, a směrování k apoptóze. Hlavní indikací je léčba pokročilého kolorektálního karcinomu, který exprimuje EGFR. V současné době je používán u pacientů, kteří zprogreduvali na chemoterapii s irinotekanem a to opět v kombinaci s režimem na bázi irinotekanu. Lze očekávat, že v dohledné době bude používán i v I. linii léčby. Typickým nežádoucím účinkem je akneiformní exantém, který se vyskytuje u více než 80 % případů. Dobrou zprávou pro pacienta je, že jeho výskyt bývá spojen s lepší léčebnou odpovědí na podání cetuximabu. Významným nežádoucím účinkem je alergická reakce spojená s infuzí. Během infuze, nebo do hodiny po ní, se může objevit bronchospasmus, kopřivka, hypotenze se ztrátou vědomí. Tento stav může být až život ohrožující.

Panitumumab (Vectibix)

Panitumumab se dostal do klinické praxe v roce 2008 zatím jako poslední přípravek biologické léčby metastatického kolorektálního karcinomu. Jde o rekombinantní, humánní monoklonální protilátku proti EGFR. Vazba na EGFR pak dále vede signální kaskádou k bloádě nádorového růstu a k apoptóze. Důležitou roli v této

signální cestě hraje regulační onkogen K-ras. Onkogen K-ras se vyskytuje v nádorech ve 2 formách. Jako nemutovaný (wild-type) K-ras nebo jako mutovaný K-ras. V případě mutace K-ras je signální cesta trvale aktivována, u nemutované formy je signální kaskáda spouštěna jen aktivací EGFR. Stav onkogenu K-ras predikuje účinnost na panitumumab. Panitumumab je indikován v monoterapii u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem, který exprimuje EGFR a zároveň nemutovaný onkogen K-ras. Podmínkou je, že došlo k progresi po předchozí léčbě chemoterapií s fluoropyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem. K nežádoucím účinkům patří kožní exantém, vzácněji pak vývoj intersticiální plicní nemoci, může se objevit hypomagnezemie. Je prokázáno, že nemutovaný onkogen K-ras a exprese EGFR predikuje léčebnou odpověď také na cetuximab, samotná exprese EGFR tuto predikční hodnotu nemá.

Závěr

Biologická terapie podstatným způsobem zlepšuje vyhlídky pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Díky této léčbě se zvyšuje pravděpodobnost, že původně inoperabilní metastázy se mohou stát operabilními, a pacientovi tak vzniká šance na dosažení kompletní remise. V praxi se začíná uplatňovat

„léčba šitá na míru“ podle výsledku vyšetření některých molekulárních markerů nádoru. To je směr, kterým se nepochybně bude ubírat v budoucnu farmakoterapie většiny onkologických onemocnění.

Literatura

1. Finek J. Panitumumab – nová zbraň cílené biologické léčby metastatického kolorektálního karcinomu. Farmakoterapie 2008; 5: 507–509.
2. Halámková J, Šmardová J, Pour L, a kol. Nové léky v onkologii. Postgraduální medicína 2008; 10(3): 336–344.
3. Kiss I, Tomášek J. Komplexní přístup k léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu. Bolest 2007; 4: 226–227.
4. Petruželka L. Cetuximab v první linii léčby kolorektálního karcinomu. Farmakoterapie 2008; 5: 441–446.

MUDr. Jiří Tomášek

Klinika komplexní onkologické péče,
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
tomasek@mou.cz
