

NÁSLEDNÁ PÉČE U NEMOCNÝCH S METASTATICKÝM POSTIŽENÍM KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU DO JATER

Luboš Holubec, Václav Liška, Ondřej Topolčan, Jindřich Fínek, Vladislav Třeška

¹Raioterapeutické a onkologické oddělení FN, Plzeň

²Chirurgická klinika FN, Plzeň

Cílem přehledového článku je seznámit čtenáře s aktuální problematikou dispenzární péče u nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem do jater z pohledu klinického onkologa.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, metastázy do jater, dispenzární péče.

FOLLOW UP IN PATIENTS WITH DISTANT METASTASES OF COLORECTAL CARCINOMA INTO THE LIVER

The aim of review article is to inform the readers with current problems of follow up of patients with metastases of colorectal carcinoma from an oncologist perspective.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, follow up.

Onkologie, 2008; 2(4): 226–228

Úvod

Onkologická léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu je v současné době léčbou multimodální, kde je nezbytná spolupráce chirurgů, onkologů, radiodiagnostiků, gastroenterologů, laboratorních pracovníků a dalších odborníků, kteří se podílí na diagnostice a léčbě tohoto onemocnění. Jedná se o podání klasické chemoterapie (intravenózně či v perorální formě) či aplikaci biologické terapie (samostatně či v kombinaci s klasickou chemoterapií). Radioterapie se užívá v léčbě jaterních metastáz výjimečně, a to pouze v případě analgetického ozáření jaterního pouzdra při hepatomegalii.

Asi ve třetině případů jsou játra u kolorektálního karcinomu jedinou lokalizací metastatického procesu (1). Jedinou kurativní metodou léčby jaterních metastáz je provedení radikální chirurgické resekce (R0). V těchto případech můžeme očekávat 5leté přežití 40 %, desetileté 25 % (2). Podání samotné chemoterapie či biologické léčby nabízí účinnou paliativní léčbu, ale nedává možnost úplného vyléčení metastatického procesu. Problematika léčby pokročilých onemocnění má proto řadu specifíků, z čehož vyplývá i následná dispenzární péče nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem. Cílem přehledového článku je zhodnotit možnosti strategie chirurgické a onkologické léčby kolorektálního karcinomu a na základě tohoto srovnání vyvodit závěry pro klinickou praxi ohledně rutinního sledování nemocných s nádory kolorekta metastazujících do jater.

Možnosti strategie kombinace chirurgické a onkologické léčby

Jak již bylo zmíněno, chirurgická léčba je jedinou léčebnou modalitou potenciálně vedoucí k vy-

léčení izolovaného metastatického postižení jater. Jaterní metastázy představují specifickou variantu generalizace s rostoucí úlohou chirurgické léčby, jejíž rozvoj umožnil různé druhy resekcí. Při splnění indikačních kritérií, která vycházejí z limitovaného počtu metastáz, absence invaze do velkých cév, absence extrahepatálních ložisek a dostatečné poresekční funkční rezervy jaterního parenchymu, lze dosahovat resekcí s negativním okrajem pětiletého přežívání 25–40 %. Kombinace chirurgického odstranění metastáz s chemoterapií, případně s cílelou biologickou léčbou procento pětiletého přežívání ještě zvýší (3). V poslední době je snaha o nalezení optimálního postupu. Z chemoterapeutického hlediska lze k léčbě metastatického postižení jater přistupovat následovně:

1. Potenciálně kurabilní záměr:
 - perioperační systémová léčba iniciálně resekovatelných jaterních metastáz,
 - předoperační (neoadjuvantní) systémová léčba iniciálně neresekabilních jaterních metastáz s předpokládanou konverzí na resekabilní stav.
2. Paliativní záměr (symptomatická úleva a zlepšení kvality života).
3. Prodloužení doby přežití (déletrvající kontrola nádorového růstu).

U onemocnění chirurgicky neřešitelných (bod 2,3) kde je cílem déletrvající kontrola nádorového růstu, je třeba použít režim, u něhož byla prokázána schopnost prodloužit dobu přežívání nebo dobu do progresu onemocnění. Důležitá je zde kvalita života. Kombinovanou infuzní léčbou 5-FU/LV plus irinotekan nebo oxaliplatinou je možné dosáhnout medián doby přežití déle než 20 měsíců (4). Vhodné jsou

i režimy s perorální formou podání chemoterapeutik. Pokud se jedná o nemocné s dobrým status performance, je možno zvolit léčbu biologickou (bevacizumab, cetuximab) v kombinaci s cytotoxickou chemoterapií. U opakovaně předléčených nemocných je možná i samostatná biologická léčba (cetuximab, bevacizumab, cetuximab + bevacizumab či panitumumab v monoterapii).

Při záměru umožnit resekci jaterních metastáz by měl mít přednost režim s největší pravděpodobností dosažení objektivní léčebné odpovědi v co nejkratší době. V těchto případech se jedná o indikaci biologické léčby v kombinaci s klasickou chemoterapií. Žádný z výše diskutovaných biologických preparátů nebyl testován ve speciálně uspořádaných klinických randomizovaných studiích k vyhodnocení potenciálu zlepšit resekabilitu, nebo umožnit resekabilitu původně neresekabilních jaterních metastáz. Resekabilita je proto většinou součástí předem plánované nebo neplánované analýzy klinických studií u systémově nepředléčených nemocných. S jaterními metastázami navíc souvisí intraarteriálně aplikovaná chemoterapie, jejíž farmakologie zůstává složitá a nejistá (5). Bevacizumab prokázal svoji bezpečnost a účinnost i v neoadjuvantním podání. Kombinace biologické léčby a chemoterapie umožňuje u zpočátku neresekovatelných jaterních metastáz snížení jejich stadia (downstaging) a spolu s následnou resekci výrazně prodlužuje přežívání nemocných. Optimální doba trvání neoadjuvance je asi 3 měsíce (6). U perioperačního podání bevacizumabu je nutno dodržet bezpečnostní podání před plánovaným operačním zákrokem. V případě ukončení léčby bevacizumabem nejpozději 28 dní před chirurgickým výkonem a zahájení nejdříve

28 dní po výkonu, nedochází ke zvýšení četnosti výskytu pooperačních komplikací (poruch hojení ran a krvácení) ve srovnání s údaji ze studií, kde v indukční léčbě bevacizumab použit nebyl (7). Dle dalších studií je bezpečnostní interval, kdy je nutno bevacizumab pro zvýšené riziko krvácení před operací vysadit, je 4–8 týdnů, po operaci je vhodné dodržet stejný interval dávkování a v biologické léčbě bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií pokračovat (8). Z hlediska jaterních metastáz byly prezentovány klíčové výsledky ve studii CRYSTAL. V této studii byli nemocní s metastazujícím kolorektálním karcinomem a s prokázanou zvýšenou expresí EGFR randomizováni ke kombinované léčbě FOLFIRI (5-fluorouracil, leukovorin, irinotekan) plus cetuximab nebo FOLFIRI samostatně. Významným zjištěním v této studii bylo vysoké procento resekabilních jaterních metastáz po indukční léčbě, u kombinace cetuximab/FOLFIRI došlo k výrazné regresi metastáz u 47 % nemocných. Zároveň u nemocných s jaterními metastázami došlo ke zvýšení procenta léčebných odpovědí a prodloužení doby do progresu onemocnění (9).

Výsledky studie EORTC 40983 podporují použití neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie v kombinaci s chirurgickou léčbou jaterních metastáz. V případě resekabilních jaterních metastáz je třeba brát v úvahu riziko výskytu toxických změn v játrech – steatózy, nealkoholické steatohepatitidy, cévní změny a další, které mají za následek větší výskyt pooperačních komplikací. Lze tedy doporučit v případě primárně resekabilních jaterních metastáz nejdříve operační zákrok s následnou chemoterapií (její význam není dosud jednoznačně prokázán, ale lze vycházet z určité analogie s adjuvantní léčbou), u nemocných se spornou operabilitou se jeví jako optimální postup neoadjuvantní chemoterapie následovaná resekčním zákrokem a v případě inoperabilních metastáz je vhodné zahájit chemoterapii nejlépe v kombinaci s cílenou biologickou léčbou s tím, že předem v 3měsíčním intervalu je optimální naplánovat zhodnocení efektu léčby. Pokud dojde k významné regresi ložisek a tato se stanou resekabilní, pak se jeví jako lepší radikální resekce metastatických reziduí než pokračování v chemoterapii bez chirurgického zákroku (10).

Sledování efektu léčby, dispenzární péče

V rámci dispenzární péče nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem používáme kromě fyzikálního vyšetření především zobrazovací techniky (radiodiagnostické a endoskopické). V rutinní diagnostice onemocnění tlustého střeva a konečníku se jedná o následující metody:

- Konvenční radiodiagnostika*: irigoskopie dvojným kontrastem a pasáž gastrointestinálním traktem – jedná se o orientační či pomocné vyšetření, především u starších nemocných.
- Ultrasonografické vyšetření (USG)*: vhodná především k předoperační detekci jaterních metastáz, detekce metastáz retroperitoneálních uzlin. Endoskopická ultrasonografie se provádí primárně u karcinomu rekta ke stanovení hloubky penetrace do stěny střevní a okolních struktur včetně posouzení regionálních uzlin.
- Rtg vyšetření plic*: standardní vyšetřovací metoda k vyloučení plicních metastáz, při nejasném nálezu se provede CT vyšetření.
- Počítačová tomografie (CT)*: vyšetření břicha a pánve má význam především ke zjištění metastatického procesu, především v játrech a retroperitoneálních uzlinách. CT vyšetření malé pánve je nezbytné u primární lokalizace tumoru v oblasti rekta, pokud není indikována magnetická rezonance. CT vyšetření je vhodné i pro detekci metastáz dalších lokalizací (plíce, mozek, skelet a další).
- Magnetická rezonance (MR)*: hlavně MR vyšetření pánve se zaměřením na konečník, vyšetření dalších lokalizací (skelet, mozek apod.) je vhodné řešit individuálně po dohodě s radiodiagnostikem.
- Kolonoskopie* – je považována za endoskopické vyšetření první volby s možností odběru biptických vzorků, další výhodou je možnost okamžitého odstranění polypů metodou endoskopické polypektomie a následné histopatologické vyšetření.
- Další endoskopické metody* (anoskopie, rektoskopie, sigmoideoskopie).

Hlavní přínos radiodiagnostických a endoskopických metod v současné době spočívá v možnosti jejich společného použití, tedy v multimodálním přístupu. Konvenční metodika irigoskopie dvojným kontrastem spolu s endoskopickým vyšetřením jsou metody navzájem se doplňující (komplementární). Vyšší senzitivita koloskopie může být vyvážena možností zobrazení tlustého střeva při irigoskopii jako celku (in toto) s možností posouzení jeho polohy, fixace a mobility, dále i zobrazením některých patologických změn v tzv. němých zónách při endoskopii, kde by mohly uniknout pozornosti vyšetřujícího. Endosonografie je exkluzivní metodou před operací karcinomu rekta a jeho pooperačním sledování. CT vyšetření je spíše stagingovou metodou a metodou suverénní diagnostiky recidivy či progresu nádorového onemocnění v průběhu follow up. V případě potřeby může být doplněna CT navigovanou punkcí expanzivních hmot Chiba jehlou. MR

je moderní metodou, jejíž přínos je třeba spatřovat především v diferenciální diagnostice stavů po operaci rekta (11, 12).

S rychlým rozvojem technických možností je třeba brát v úvahu i další možnosti radiodiagnostických a endoskopických metod, které se v poslední době dostávají do rutinní klinické praxe. V poslední době můžeme zaznamenat prudký technologický rozvoj endoskopických metod, kdy se výrazně zvyšuje rozlišovací schopnost videoendoskopů. Endoskopy s vysokým rozlišením (high resolution) umožňují velmi detailní vyšetření slizničního povrchu střeva, moderní přístroje jsou vybaveny zoomem, který umožňuje zvětšení obrazu 80–150x. Metody narrow band imaging (NBI) či chromoendoskopie pracují se změnou polarizace světla endoskopu či používají k přesnější diagnostice neoplastických lézí kontrastní barviva. Tyto metody umožňují přesnější diagnostiku plochých slizničních lézí, zlepšují záchyt neoplastických lézí a zpřesňují diagnostiku lokálních recidiv tumoru (13). Další rozvíjející se metodou je metoda virtuální koloskopie tlustého střeva, která je v širším měřítku používána pouze v USA a Japonsku. Princip spočívá v tom, že při spirálním CT lze počítačovou rekonstrukcí zobrazit přítomnost nádorových defektů uvnitř lumina tračníku jako při koloskopickém vyšetření. Nevýhodou je chybění barevných změn sliznice a možnost falešně pozitivních nálezů daných přítomností stolice či hlenem. Tato metoda je náročná na přístrojové a personální vybavení, v současné době probíhají klinické studie na možné využití této metody ve skríninku kolorektálního karcinomu (14). Další metodou, která velmi rychle proniká do rutinní klinické praxe, je metoda PET/CT. Jedná se o pozitronovou emisní tomografii v kombinaci s CT vyšetřením. Kombinace obou metod umožňuje kromě strukturálního rozlišení také vyšetření metabolické aktivity daného obrazu, což může u rychle progredujících tumorů výrazně zpřesnit jejich diagnostiku. S úspěchem se tato metoda začíná používat i v časné diagnostice distančních metastáz kolorektálního karcinomu, a to především do jater. Hlavně v kombinaci se stanovením proliferčních nádorových markerů může tato metoda zpřesnit časnou diagnostiku záchytu metastatického procesu (15). Nezbytnou součástí follow up je i klinické vyšetření (včetně pravidelného vyšetření per rektum) a pravidelná monitorace celkového stavu nemocného za účelem časného rozpoznání klinických příznaků, které nás mohou na případnou recidivu či progresi nádorového onemocnění upozornit. Doporučené intervaly sledování nemocných v dispenzární péči jsou uvedeny v tabulce 1.

V případě nádorových markerů se obecně v případě metastatického procesu kolorektálního karcinomu do jater doporučuje rutinní sledování

karcinoembryonálního antigenu (CEA), případně nádorového markeru CA 19–9, a to především za účelem časně diagnostiky metastatického procesu v průběhu follow up (16, 17).

Na základě dlouhodobých vlastních zkušeností můžeme doporučit následující postup sledování pomocí nádorových markerů. U nemocných s již diagnostikovanými metastázami lze využít nádorových markerů k odhadu přežití, a to i v závislosti na provedeném typu chirurgického zákroku, pokud jsou jaterní metastázy operabilní, či je možné provedení radiofrekvenční ablace. U jaterních metastáz má prognostický význam stanovení cytokeratinových nádorových markerů i proliferačního markeru thymidinkinázy. Naopak není nutné tyto markery vyšetřovat bezprostředně po operačním zákroku, kdy se hodnoty cytokeratinů a proliferačních markerů nemění, což souvisí s reparačními pochody po provedeném výkonu, či s lysis fenomenem (nekróza buněk po RFA). S úspěšností chirurgického zákroku nejlépe koreluje pokles CEA, jehož hodnoty korelují s velikostí tumorové masy. Pro diagnostiku metastatického procesu proto doporučujeme vyšetřovat kromě CEA ještě jeden proliferační nádorový marker (např. TK), který v průběhu follow up predikuje časnou recidivu onemocnění. Spolu s těmito markery dále vyšetřovat alespoň jeden cytokeratinový marker (např. tkáňový

specifický polypeptidový antigen – TPS). Vyšetření cytokeratinového fragmentu umožní odhad prognózy, a tím individuální frekvenci pooperačního sledování nemocných. Bezprostředně po operaci má význam sledování pouze CEA jako měřítko úspěšnosti chirurgického výkonu (18, 19, 20). Sledování již zmíněných adhezivních molekul je stále ještě předmětem výzkumu. Pro časný záchyt metastatického procesu jsme prokázali, že především ICAM-1 se jeví jako slibný marker časného záchytu relapsu nádorového onemocnění, optimálně v kombinaci s CEA (21). Adhezivní molekuly se jeví jako perspektivní markery také pro kontrolu efektu protinádorové terapie (22). Pro zavedení těchto nádorových markerů do rutinní klinické praxe je nutné ověření výsledků pilotních studií v prospektivních multicentrických studiích, optimálně za využití metod multiplexové analýzy (23).

Závěr

Sledování nemocných po provedeném chirurgickém výkonu na játrech má svá specifika a je přísně individuální. Jako optimální se jeví kontroly v tříměsíčních intervalech v prvních dvou letech follow up. V těchto intervalech by mělo být provedeno fyzikální vyšetření, nezbytné laboratorní odběry a doporučená radiodiagnostická a endoskopická vyšetření. V při-

padě nádorových markerů se v naší praxi osvědčilo kromě sledování konvenčních nádorových markerů (CEA event. CA 19–9 či CA 242) sledovat i cytokeratiny (TPS) a proliferační marker thymidinkinázu. Lead time těchto markerů (elevace před vlastní klinickou manifestací metastatického procesu), může být v intervalu 3–6 měsíců před detekcí metastáz pomocí zobrazovacích metod (24). Při podezření na progresi či lokální recidivu je nutné zkrátit intervaly dispenzárních kontrol včetně častější monitorace nemocného pomocí zobrazovacích metod. Pouze intenzivní follow up může zachytit progresi onemocnění a umožnit včasnou léčebnou intervenci pomocí chirurgických metod či zahájení chemoterapie. Metastazující kolorektální karcinom je jedno z mála onkologických onemocnění, kde i v případě pokročilého metastatického procesu může aktivní dispenzarizace včasnou léčebnou intervencí zlepšit kvalitu života a prodloužit celkové přežití nemocných (25).

MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.

Radioterapeutické a onkologické oddělení FN
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: holubec@fnplzen.cz

Literatura

1. Nordlinger B, Benoist S. Liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary approach is necessary. *Bull Acad Natl Med.* 2008 Jan; 192(1): 33–43.
2. Yang YY, Fleshman JW, Strasberg SM. Detection and management of extrahepatic colorectal cancer in patients with resectable liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2007 Jul; 11(7): 929–944.
3. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2008 May; 134(5): 1296–1310.
4. Lim E, Thomson BN, Heinze S, et al. Optimizing the approach to patients with potentially resectable liver metastases from colorectal cancer. *ANZ J Surg.* 2007 Nov; 77(11): 941–947.
5. Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist.* 2003; 8(5): 425–437.
6. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Capecitabine and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10; 26(11): 1830–1835.
7. Kandutsch S, Klinger M, Hacker S, et al. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Nov; 34(11): 1231–1236.
8. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005; 10: 250–261.
9. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I. Randomized phase III study of irinotecan and FUFA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl 18): Abstr 4000.
10. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Mar 22; 371(9617): 1007–1016.
11. Kreuzberg B. Radiodiagnostika kolorektálního karcinomu. In: Holubec L sen. a kolektiv. Kolorektální karcinom. Současné možnosti diagnostiky a léčby. Praha: Grada Publishing, a. s., 2004; 79–88.
12. Koželuhová J, Holubec L. Endoskopické vyšetření tlustého střeva a rekta. In: Holubec L sen. a kolektiv. Kolorektální karcinom. Současné možnosti diagnostiky a léčby. Praha: Grada Publishing, a. s., 2004; 89–96.
13. Emura F, Saito Y, Ikematsu H. Narrow-band imaging optical chromocolonoscopy: advantages and limitations. *World J Gastroenterol.* 2008 Aug 21; 14(31): 4867–4872.
14. Sohns C, Heuser M, Sossalla S, et al. Current role and future potential of computed tomographic colonography for colorectal polyp detection and colon cancer screening-incidental findings. *Clin Imaging.* 2008 Jul-Aug; 32(4): 280–286.
15. Vikram R, Iyer RB. PET/CT imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer. *Cancer Imaging.* 2008 Oct 4; 8 Suppl A: S46–S51.
16. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer.* 2007 Jun; 43(9): 1348–1360.
17. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology Tumor Markers Expert Panel. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15; 19(6): 1865–1878.
18. Liška V, Třeška V, Holubec L, et al. Recurrence of colorectal liver metastases after surgical treatment: multifactorial study. *Hepatogastroenterology.* 2007 Sep; 54(78): 1741–1744.
19. Liška V, Holubec L Jr, Třeška V, et al. Dynamics of serum levels of tumour markers and prognosis of recurrence and survival after liver surgery for colorectal liver metastases. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug; 27(4C): 2861–2864.
20. Liška V, Holubec L, Třeška V, et al. Tumor markers as useful predictors of survival rate after exploratory laparotomy for liver malignancies. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug; 27(4A): 1887–1891.
21. Holubec L, Topolčan O, Finek J, et al. Markers of cellular adhesion in diagnosis and therapy control of colorectal carcinoma. *Anticancer Research.* 2005; 25(3A): 1597–1602.
22. Holubec L, Topolčan O, Finek J, et al. Cell adhesive markers in the process of metastasising colorectal carcinoma. In Lee I. Swenson-editor. Progress in tumor marker research. New York, Nova Science Publishing, Inc., 2007; 166–172.
23. Levý M, Visokai V, Lipská L, et al. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma.* 2008; 55(2): 138–142.
24. Topolčan O, Holubec L Jr. The role of thymidine kinase in cancer diseases. *Expert Opinion on Medical Diagnostics.* 2008; 2(2): 129–141.
25. Abad A, Figueras J, Valls C, et al. Guidelines for the detection and treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Clin Transl Oncol.* 2007 Nov; 9(11): 723–730.