

Chemoterapie a biologická léčba kolorektálního karcinomu s cílem operability primárně inoperabilního onemocnění

Jana Halámková¹, Jiří Tomášek¹, Šárka Bohatá², Igor Kiss¹

¹Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a LF Masarykovy univerzity Brno

²Radiodiagnostická klinika FN Brno a LF Masarykovy univerzity Brno

V České republice je kolorektální karcinom jedním z nejčastějších zhoubných nádorů a až 40 % pacientů je diagnostikováno v pokročilém stadiu. Chirurgická léčba je základní léčebnou modalitou vedoucí k vyléčení, a to i v případě pokročilého onemocnění. Zavedení nových cytostatik do praxe výrazným způsobem rozšířilo léčebné možnosti i u pacientů, kteří nejsou primárně chirurgicky léčitelní. V kombinaci s biologickou léčbou pak lze dosáhnout operability i u donedávna inoperabilních stavů, a tím tak významně prodloužit život pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. U pacientů s metastatickým postižením jater jak primárně operabilním, tak inoperabilním je ve většině případů indikována neoadjuvantní chemoterapie/chemobioterapie. I když dosud nebyl definován nejvhodnější režim, základním požadavkem na něj je jeho nízká toxicita a vysoká účinnost.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, jaterní metastázy, neoadjuvantní léčba.

Chemotherapy and biological therapy of colorectal cancer with the aim to achieve resectability of primarily unresectable disease

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors in the Czech Republic, and up to 40 % of patients are diagnosed at an advanced stage. Surgical treatment is the primary modality of therapy leading to cure colorectal cancer even in advanced disease. The introduction of new chemotherapeutic agents in practice greatly increased treatment options in patients who are not surgically curable. In combination with biological therapy, it can be achieved operability even in recently unresectable stage and thereby significantly prolonged life of patients with metastatic colorectal carcinoma. In patients with metastatic liver disease, both resectable or unresectable, is usually used neoadjuvant chemotherapy/chemobiotherapy. Although there is not defined the best treatment regimen yet, a basic requirement is low toxicity and high efficiency.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, neoadjuvant therapy.

Onkologie 2011; 5(5): 279–283

V České republice je kolorektální karcinom jedním z nejčastějších zhoubných nádorů, představuje kolem 15 % všech onkologických onemocnění. Jedná se o nejčastější nádorové onemocnění trávicího traktu. V roce 2008 jeho incidence dosáhla 94,2/100 000 u mužů a 61,8/100 000 u žen (1). I přes trvalou propagaci prevence kolorektálního karcinomu a jeho včasný záchyt stále přetrvává kolem 40 % onemocnění diagnostikovaných v pokročilém stadiu (III. a IV.). Přibližně u poloviny nemocných s kolorektálním karcinomem dojde v průběhu onemocnění k diseminaci a pouze necelá čtvrtina těchto pacientů je indikována k chirurgické léčbě. Bohužel většina nemocných s generalizací kolorektálního karcinomu na své onemocnění zemře. I přes velké pokroky v protinádorové chemoterapii a cílené biologické léčbě dosahuje medián přežití pacientů bez resekce metastáz jen něco více než 2 roky.

U 20–35 % nemocných se metastatický proces objeví pouze v játrech, z nichž se asi u jedné čtvrtiny metastázy vyskytnou již při iniciální

diagnóze (synchronní metastázy) v ostatních případech se pak metastázy vyvinou v průběhu onemocnění (metachronní metastázy). Jedinou reálnou nadějí na víceleté prodloužení života nebo úplné vyléčení při zachování jeho dobré kvality poskytuje chirurgická léčba (2). Kolem 1/3 pacientů, kteří podstoupí resekci jaterních metastáz, může přežít i více než 10 let (3).

Využití neoadjuvantní systémové terapie bylo v první řadě indikováno u pacientů s neresekabilními jaterními metastázami s cílem zmenšení ložisek a konverze těchto metastáz v resekabilní (4). V posledních letech se však dostává do popředí i u pacientů s primárně resekabilními ložisky. Důvodem je jednak eliminace okultních ložisek nádoru, jednak zjištění léčebné odpovědi na podávanou chemoterapii. V případě regrese metastáz je vhodné podávat tuto léčbu i v adjuvantní indikaci po resekci jaterních ložisek. Rychlá progresie nádoru v případě agresivního průběhu většinou kontraindikuje chirurgické řešení, ze kterého by pravděpodobně pacient neměl žádný prospěch. K chirurgické léčbě jsou

indikováni všichni nemocní, u nichž lze podle předoperačních nálezů očekávat radikální (kurativní) výkon odstraňující veškerou nádorovou tkáň (R0 resekce). Pro radikální léčbu by však měli být vybráni nejvhodnější kandidáti podle splnění, resp. vyloučení určitých kritérií. Z hlediska dlouhodobé prognózy bereme jako nepříznivé prognostické faktory velikost jaterního postižení nad 5 cm, více jak jedno ložisko a vznik metachronních ložisek do jednoho roku od resekce primárního nádoru kolorekta. Dalšími negativními faktory z hlediska onemocnění je N1 pozitivita primárního onemocnění a vysoké hodnoty CEA > 200 ng/ml. Pacienti s pěti rizikovými faktory mají pak 5leté přežití 14 % s mediánem 22 měsíců, na rozdíl od pacientů splňujících pouze 1 kritérium, u kterých je 5leté přežití 44 % s mediánem 51 měsíců (5).

Po zhodnocení prognózy pacienta je pacient zařazen do jedné z následujících skupin: 1) pacient primárně inoperabilní s předpokládanou konverzí metastáz v operabilní 2) pacient inoperabilní s nepředpokládanou konverzí metastáz v operabilní a 3) pacient primárně operabilní.

Ve všech případech je však v současnosti indikována systémová léčba. I když dosud nebyl definován nejvhodnější režim pro tyto pacienty, je jisté, že jeho součástí bude některý z biologických preparátů. Základním požadavkem však je nízká toxicita a vysoká účinnost.

Neoadjuvantní léčba primárně neresekabilních jaterních metastáz

Asi u 10–25 % nemocných jsou jaterní metastázy primárně resekabilní nebo hraničně resekabilní, tři čtvrtiny případů jsou pak hodnoceny jako neresekabilní. Procento pacientů, kteří se po neoadjuvantní léčbě stanou sekundárně resekabilní, závisí na volbě režimu chemoterapie a na kritériích, podle kterých je rozsah nemoci hodnocen jako primárně inoperabilní. V konsenzu Evropské pracovní skupiny pro léčbu jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (6) jsou uvedena kritéria, podle kterých lze charakterizovat jaterní metastázy primárně resekabilní, hraničně resekabilní a neresekabilní.

Bohužel radikální resekce je možná pouze u 12–33 % z těch, u kterých je konverze v resekabilní stav očekávatelná a v těchto případech je 5leté přežití dosaženo ve 40–50 % (7, 8). U těch pacientů, kde potenciální konverze na resekabilní onemocnění očekávatelná není, je hlavním cílem léčby založené především na chemoterapii/chemioterapii prodloužení života v jeho dostatečné kvalitě. Pro ty, u kterých je do budoucna chirurgický výkon plánován, je základní myšlenkou jeho dobré načasování. Indikace by měla přijít ve chvíli, kdy se onemocnění jeví jako operabilní. Čekáním na nejvhodnější léčebnou odpověď systémové terapie může v konečném důsledku potenciálně resekabilní onemocnění proměnit v navždy neresekabilní. Proto je žádoucí pravidelné hodnocení efektu léčby nejlépe ve 2měsíčních intervalech.

Obecnou podmínkou resekce metastáz je však vyloučení všech nádorových ložisek, která resekci přístupna nejsou. Výjimkou jsou případy, kdy je zbytková neresekabilní metastáza dobře ošetřitelná některou lokální ablační metodou. V klinickém stadiu IV platí, že cílem potenciálně kurativní resekce musí být všechna nádorová ložiska – jak primární nádor, tak metastázy.

Chirurgickou léčbu mohou doplnit metody intervenční radiologie. Jedná se jednak o předoperační embolizaci větve portální žíly jaterního laloku postiženého metastázami s cílem hypertrofie zdravého jaterního parenchymu druhého laloku. Tímto postupem je zlepšena pooperační jaterní funkce zbývajícího jaterního parenchymu a tím i snížena pooperační morbidita a zkrácena rekonvalescence. Kromě toho však mají význam

v přísně indikovaných případech i lokální ablační metody v podobě radiofrekvenční ablace (RFA) či méně častější chemoembolizace (TACE). TACE lze provést buď superselektivní aplikací suspenze Lipiodolu a cytostatika, nebo selektivním či superselektivním podáním Drug Eluting Beads (DC BEAD) neboli mikrosfér na bázi hydrogelu s navázaným chemoterapeutikem, nejčastěji s irinotecanem (DEBIRI).

Provedení RFA nemůže být doporučeno místo chirurgické léčby, mimo pacientů, kteří z nějakých důvodů nemohou chirurgickou léčbu absolvovat, ale může být doporučeno v kombinaci s resekci jater s cílem eradikace nádoru v játrech (6). Cílem by vždy mělo být ošetřit takto všechny metastázy. Ablace pouze některých ložisek průběh onemocnění podstatně neovlivní.

Do poloviny devadesátých let byla farmakologická léčba omezena na režimy na bázi 5-fluorouracilu a leukovorinu (FUFA). Zavedení nových cytostatik (oxaliplatin, irinotecan, kapecitabin) do praxe výrazným způsobem rozšířilo léčebné možnosti. Těmito cytostatiky lze dosáhnout až 50 % objektivních léčebných odpovědí s mediánem přežití až 24 měsíců (9, 10, 11).

Snahou při volbě optimálního neoadjuvantního léčebného režimu je najít kombinaci co nejúčinnější, dobře snášenou, s příznivým profilem nežádoucích účinků a s dobrou compliance ze strany pacienta. Používány jsou chemoterapeutické režimy na bázi oxaliplatin v kombinaci s fluorouracilem a leukovorinem (FOLFOX) nebo na bázi irinotecanu opět v kombinaci s fluorouracilem a leukovorinem (FOLFIRI). FOLFOX a FOLFIRI mají vyšší účinnost vyjádřenou prodlouženým přežitím než samotná kombinace FUFA (12, 13, 14).

Fluorouracil a leukovorin může být také nahrazen kapecitabinem (XELOX, XELIRI). Bylo

potvrzeno, že kapecitabin má nejméně stejnou účinnost jako kombinace FUFA (vyšší procento léčebných odpovědí, stejný medián přežití), ale s výhodou perorálního podání (15).

Prospěch z neoadjuvantní chemoterapie pacientů s metastatickým postižením jater byl také jedním z výsledků velké prospektivní klinické studie BEAT. V rámci této studie byli hodnoceni pacienti s metastatickým, inoperabilním kolorektálním karcinomem, léčeni bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX). Jedním z předem stanovených cílů této studie bylo hodnocení dosažení sekundární resekability. Bevacizumab v kombinaci s chemoterapií jak na bázi oxaliplatin, tak na bázi irinotecanu vedl k vyššímu procentu resekability než chemoterapie samotná. U pacientů s původně pouze jaterními metastázami (n = 704) dosáhlo R0 resekce 12,1 % (n = 85), jednalo se o 15,4 % pacientů léčených oxaliplatinou a 11,7 % pacientů léčených irinotecanem. Dvouletého přežití dosáhli pacienti léčení R0 resekci v 94 %, proti 54 % všech pacientů s metastatickým postižením jater (16). Dalším z režimů, u kterých byl testován efekt v podobě konverze inoperabilních jaterních metastáz v operabilní, byl režim FOLFOXIRI, u kterého bylo dosaženo resekability R0 od 26–43 % pacientů (tabulka 1), nevýhodou tohoto režimu je poměrně významná toxicita.

Dále byl bevacizumab zkoušen v neoadjuvantní indikaci v další studii fáze II, kde byl testován efekt kombinace CAPOX/bevacizumab. Celkové odpovědi dosáhlo 78 % pacientů (95 % CI 63–89 %). Z celkového počtu 30 pacientů bylo u 12 (40 %) dosaženo resekability původně inoperabilních metachronních jaterních metastáz. Navíc 10 z 15 (67 %) pacientů se synchronními jaterními metastázami podstoupilo jaterní resekci (17).

Tabulka 1. Upraveno podle Garufi, et al. (22)

	Režim	Počet pacientů	RR (%)	R0 resekce
Cetuximab + dublet	Cetuximab + FOLFIRI (Van Cutsem, et al. 2009)	132	46,9	4,8
	Cetuximab + FOLFOX4 (Bokemeyer, et al. 2009)	169	46	4,7
	Cetuximab + FOLFOX nebo FOLFIRI (Folprecht, et al.2010)	111	85(Oxa)–66(CPT)	34
Triplety	FOLFOXIRI (Falcone, et al. 2007)	39	66	36
	FOLFOXIRI (De la Cámara, et al. 2004)	39	64	43
	FOLFOXIRI (Ychou, et al. 2008)	34	70	26
Monoklonální protilátka + triplet	Cetuximab + chrono-IFLO (Garufi, et al. 2010)	43	79,1	60
	Bevacizumab+FOLFOXIRI (Masi, et al. 2010)	30	80	40

Tabulka 2. Upraveno podle Chua TC, et al. (23)

Studie	Režim chemoterapie	Počet pacientů	Radiologická CR (%)	Radiologická PR (%)	Patologická CR (%)	R0 resekce (%)	DFS (měs.)	OS (měs.)
Scoggins 2009	5-FU, leukovorin, irinotecan, oxaliplatina, bevacizumab	112	-	-	-	93	40	56
Gallager 2009	5-FU, leukovorin, FOLFOX, FOLFIRI	111	37	47	-	85	-	67
Reddy 2009	5-FU, leukovorin, irinotecan, oxaliplatina, bevacizumab, cetuximab	493	-	-	-	97	22	50
Lubezky 2009	FOLFOX, FOLFIRI	56	38	46	-	-	23	-
Bathe 2009	5-FU, leukovorin, irinotecan	35	3	37	-	86	23	-
Gruenberger 2008	XELOX, FOLFOX4	50	4	68	2	100	12	38
Adam 2008	FOLFOX, FOLFIRI	767	-	-	3	-	-	-
Blazer 2008	FUDR, irinotecan, oxaliplatina, bevacizumab	305	-	-	9	90	-	50
Small 2009	FOLFOX, FOLFIRI, bevacizumab	54	2	57	-	100	13	20
Gruenberger 2008	Bevacizumab, oxaliplatina, kapecitabin	56	9	64	-	93	-	-
Nordlinger 2008	FOLFOX	182	3	40	-	87	19	-
Welsh 2007	5-FU, leukovorin, irinotecan, oxaliplatina, mitomycin C	161	7	57	-	64	-	-
Chun 2007	FUDR, irinotecan, oxaliplatina	184	-	-	-	96	15	-
Tamandl 2007	5-FU, leukovorin, irinotecan, oxaliplatina	200	-	44	-	-	11	40
Zaniboni 2005	FOLFOX, FOLFIRI, XELOX	107	8	70	-	93	-	42
Adam 2004	FOLFOX, FOLFIRI	131	0	44	-	94	-	30

V roce 2010 Masi, et al. publikovali studii fáze II zabývající se neoadjuvantním podáním kombinace bevacizumab + FOLFOXIRI u pacientů s neresekabilními jaterními metastázami. Do studie bylo zařazeno 57 pacientů s mediánem follow-up 28,8 měsíce. Hlavní toxicitou byla neutropenie, průjem a stomatitida. PFS v 10 měsících byl 74 % (95 % CI 62–85 %). R0 resekce bylo u pacientů pouze s jaterními metastázami dosaženo ve 40 % případů (12 pacientů ze 30 pacientů s pouze jaterními metastázami), patologická CR pak byla dosažena u 3 z 15 kompletně resekovaných pacientů, což je 20 %. Limitací této studie byla jednoramennost s malým počtem pacientů. V současné době probíhá studie fáze III, srovnávající FOLFOXIRI plus bevacizumab s FOLFIRI plus bevacizumab (the TRIBE trial) (18).

Zatímco pro indikaci bevacizumabu neexistuje prediktivní marker, tak v případě cetuximabu lze efekt predikovat právě na základě stavu onkogenu K-ras. Regulační onkogen K-ras se v nádorech objevuje ve dvou různých typech, jednou jako „normální“ nemutovaný K-ras protein, známý jako onkogen divokého typu – wild type K-ras, nebo abnormální – mutovaný K-ras. V nádorech s mutovanou verzí K-ras je tento permanentně „zapnut“ bez aktivace cestou EGFR, kdežto v nádorech s divokým typem K-ras je tento protein pouze přechodně aktivován přes EGFR. U nemocných s kolo- rektálním karcinomem jich přibližně 65 % má nádor s K-ras genem divokého typu, 35 % má mutovanou verzí. Asi u 15 % nemocných, kteří neodpovídají na

antiEGFR terapii se pak vyskytuje mutace B-raf, což je downstream kináza, která je součástí signální dráhy Ras/Raf/MEK/ERK zahrnutá do buněčného cyklu. Tato mutace je také spojena s horší prognózou i u pacientů s nemutovaným genem K-ras. Cetuximab zvyšuje procento léčebných odpovědí v rámci neoadjuvantního podání u primárně inoperabilních metastáz karcinomu kolorekta. V případě resekce po předchozí chemoterapii v kombinaci s cetuximabem nebyl prokázán jeho negativní efekt na regeneraci jaterní tkáně po resekci či hojení ran. Pokud je uvažována onkologická léčba, pak by bez ohledu na resekabilitu metastáz měl být z nádorové tkáně vyšetřen stav onkogenu K-ras. Stanovení exprese EGFR v současné době požadují plátcí zdravotní péče, i když prediktivní význam nemá.

Přidání cetuximabu k chemoterapii FOLFIRI, resp. FOLFOX zvýšilo statisticky významně resekabilitu již ve studiích CRYSTAL, resp. OPUS (CRYSTAL 4,5 % na 9,8 %, OPUS 2,4 % na 4,7 %) (19, 20), byť primárním cílem těchto studií nebylo neoadjuvantní podání u pacientů s neresekabilními metastázami jater.

O efektu neoadjuvantní léčby cetuximabem u pacientů s inoperabilními jaterními metastázami dále informovala studie CELIM – nezaslepená randomizovaná multicentrická studie fáze II, kde byli pacienti s technicky či klinicky neoperovatelnými metastázami nad 5 cm, bez metastatického postižení ostatních orgánů rozděleni do skupiny léčené cetuximabem + FOLFOX 6 a cetuxima-

bem + FOLFIRI, léčbu dokončilo 106 pacientů shodně po 53 pacientech v obou skupinách, medián délky léčby do resekce byl 5,1 měsíce, pozitivita wt K-ras byla 62 % a 63 % v obou skupinách. Systémová léčba vedla ke zvýšení operability o 28 %. Celkový počet kurativních resekcí představoval 34 % (u pacientů léčených chemoterapií FOLFOX 6 38 %, u pacientů léčených FOLFIRI 30 %). OS ani PFS dosud nebylo publikováno (21).

Další studií fáze II s názvem POCHER s menším počtem pacientů, celkem 43, publikoval Garufi, et al. V této studii byl zkoušen efekt kombinace cetuximab + chrono-IFLO (irinotecan v chronomodulaci, fluorouracil, leukovorin, oxaliplatina). Makroskopické kompletní resekce bylo dosaženo u 26 ze 43 pacientů, tedy 60 % nemocných, medián celkového přežití byl 37 měsíců. Hlavní léčebnou toxicitou byl průjem, který se vyskytl u většiny pacientů (22).

Zdá se, že cetuximab v kombinaci s chemoterapií nezvyšuje toxicitu vyvolanou cytostatickou léčbou samotnou. Jeho výhodou je, že nemá vliv na hojení ran, a proto není třeba přerušovat léčbu před chirurgickým výkonem ani nezvyšuje riziko krvácivých komplikací.

Souhrnně byla v roce 2009 publikována metaanalýza 23 studií (1 studie fáze III, 3 studie fáze II a 19 observačních studií) sledujících efekt neoadjuvantní chemoterapie u pacientů s metastatickým onemocněním kolorektálního karcinomu. V rámci této metaanalýzy bylo zjištěno, že radiologické CR

bylo dosaženo v 0–38% (medián 4%), radiologické PR pak 10–90% (medián 52%). Patologická CR byla dosažena u 2–24% (medián 9%) z celkového počtu 3 278 pacientů zahrnutých do této metaanalýzy. Medián PFS byl 21 měsíců (11–40 měsíců) a medián OS 46 (20–67 měsíců) (tabulka 2) (23).

V 1. linii lze do kombinace s chemoterapií podat v současné době bevacizumab nebo cetuximab. Stran dosažení léčebné odpovědi má konzistentnější data z klinických studií cetuximab, přímé srovnání těchto preparátů ale chybí. Odpověď přinese výsledek studie III. fáze CALGB 80405, kdy je k chemoterapii FOLFOX nebo FOLFIRI podáván randomizovaně cetuximab nebo bevacizumab.

Neoadjuvantní léčba primárně resekabilních jaterních metastáz

Ale i u primárně operabilních jaterních metastáz se zdá, že neoadjuvantní systémová léčba má své využití. V těchto případech je indikována z důvodu usnadnění operačního výkonu a tím i zvýšení počtu pooperačních kompletních remisí, zkrácení doby rekonvalescence, k léčbě mikrometastáz a jako test chemorezistence nádoru. Tento postup je u primárně resekabilních metastáz podpořen výsledky studie EORTC 40983 a navíc nerandomizovanými studiemi XELOX/FOLFOX (24) a XELOX plus bevacizumab (25).

Ve studii EORTC 40983, ve které byl testován efekt perioperačního podání chemoterapie FOLFOX 4 (6 cyklů před a 6 cyklů po chirurgickém výkonu) v porovnání s chirurgickým výkonem samotným, bylo zařazeno celkem 364 pacientů a u celkového počtu 303 pacientů, kteří absolvovali resekci jater, se PFS ve 3 letech zvýšil o 9,2%, z 33,2% pacientů, kteří absolvovali pouze chirurgickou léčbu na 42,4% těch, kteří byli léčeni navíc i chemoterapií (8).

U pacientů s resekabilními metastázami je však třeba rozlišit, zda se jedná o synchronní výskyt, kdy je v současnosti nejvhodnějším postupem synchronní resekce jater a střeva. Vždy je však nutno zhodnotit symptomatologii primárního nádoru a rozsah výkonu na játrech (26). Pokud lze nějakým způsobem, nejčastěji i za využití intervenčních metod, symptomatologii nádoru potlačit a podat neoadjuvantní terapii, pak je pacient indikován k následnému resekčnímu výkonu. V případě sekundárních ložisek je ve většině indikována neoadjuvantní systémová léčba a okamžitý chirurgický výkon je vhodný pouze za předpokladu, že není extenzivní (4, 27). Neoadjuvantní léčba je spojena jen s malou frekvencí komplikací primárního nádoru. Nejčastěji dojde k obstrukci střeva při progresi nemoci.

Nádor střeva naopak může podobně jako metastázy po neoadjuvanci regredovat.

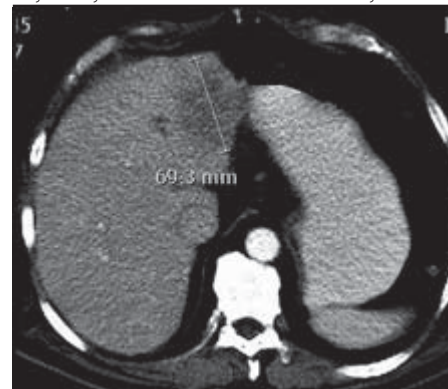
Resekce primárního nádoru jako první krok by tedy měla být vyhrazena jen pro pacienty s přímo hrozícími komplikacemi stran primárního nádoru. V případě podezření na solitární, resp. resekabilní metastázu u asymptomatického pacienta je nezbytné doplnit spirální CT hrudníku, břicha a pánve. V případě uvažovaného radikálního chirurgického řešení je na místě do algoritmu zařadit také PET vyšetření, případně PET/CT. Lze tak identifikovat možné další metastázy, což výkon většinou kontraindikuje nebo se změní rozsah plánované metastazektomie. Příznivý výsledek zvyšuje pravděpodobnost, že plánovaný výkon bude skutečně kurativní. Před resekci jaterních metastáz je kromě obvyklého interního vyšetření vhodné širší vyšetření koagulace a podle rozsahu plánované resekce také vyšetření jaterní funkce.

Jak bylo výše uvedeno, výhodou podávání neoadjuvantní léčby je otestování senzitivity nádoru na podávanou kombinaci. V případě regrese bude mít pacient pravděpodobně velký prospěch z pokračování stejné léčby pooperačně, tedy adjuvantně. Předpokládá se však, že kolem 15% pacientů nemá s neoadjuvantní léčby benefit a dochází u nich k progresi onemocnění. Jedná se o pacienty s agresivním biologickým chováním tumoru, který je rezistentní k chemoterapii, případně biologické léčbě, a je otázkou, zda by tito pacienti měli benefit z okamžité chirurgické léčby.

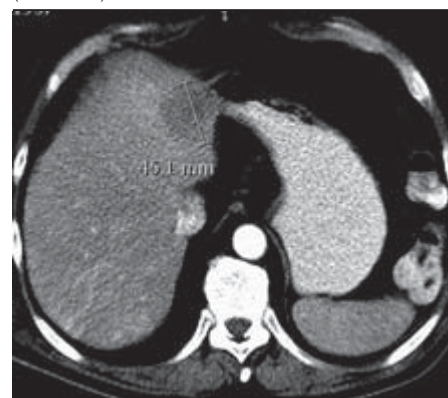
Naopak regrese metastáz může příznivě ovlivnit potřebný rozsah resekce a ušetřit tak nepostížený jaterní parenchym. To však může být rizikové v případě, že po chemoterapii dojde k úplnému vymizení některých ložisek na CT nebo MR. Je však třeba mít na paměti, že kompletní radiologická remise nepředstavuje vyléčení až u 92% pacientů (28). Bylo totiž prokázáno, že až v 80% zůstávají v místě původních zřetelných metastáz nádorové buňky (29). Úplná regrese tak postaví chirurga před otázku, zda resekovat „zdravý“ jaterní parenchym. Opačným problémem je možnost progresu původně resekabilního ložiska v chirurgicky neřešitelný stav.

Resekční výkony na játrech bývají spojeny s častou pooperační morbiditou, nejvhodnějším kandidátem je tedy pacient s nenarušenou funkcí nepostížené části jaterního parenchymu. U pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem nebývá jaterní parenchym postižen cirhózou tak jako u pacientů s hepatocelulárním karcinomem, přesto bychom měli myslet na možné hepatální nežádoucí účinky systémové léčby, která primárně neresekabilnímu onemocnění často předchází,

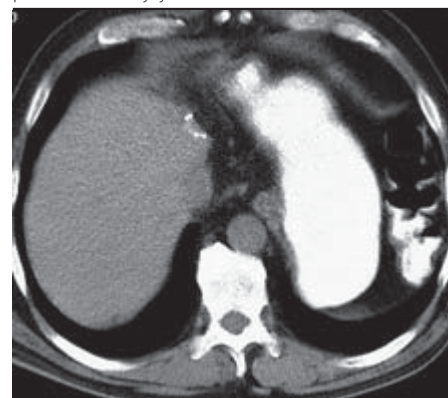
Obrázek 1. CT jater 5/2008 se sledovatelnou objemnější metastázou v levém laloku jaterním



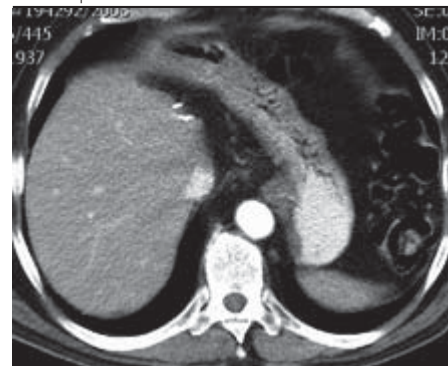
Obrázek 2. CT jater 8/2008 s jednoznačnou regresí velikosti ložiska po 6 cyklech chemoterapie (5-8/2008)

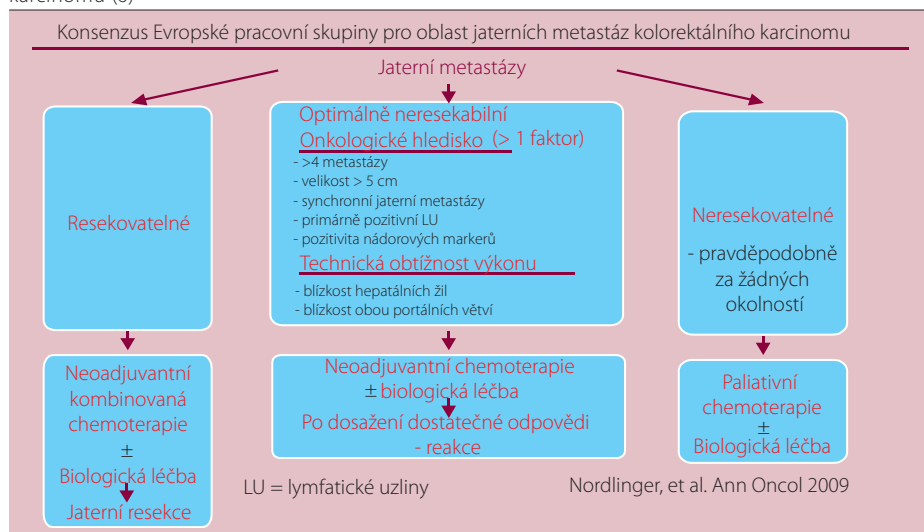


Obrázek 3. CT jater 11/2008 po levostranné lobektomii – sledovatelné denzity šicího materiálu při levém okraji jaterním



Obrázek 4. CT jater 1/2009 ukazuje stabilizovaný nálezní oproti 11/2008



Tabulka 3. Upraveno podle konsenzu Evropské pracovní skupiny pro jaterní metastázy kolorektálního karcinomu (6)

a to zvláště venookluzivní onemocnění jater při léčbě oxaliplatinou či vyšší riziko vzniku steatózy či steatohepatitidy u pacientů léčených irinotecanem (30). Paradoxně přidání bevacizumabu do kombinace s režimem na bázi oxaliplatin může riziko hepatopatie snížit (31). Při podávání kombinací s bevacizumabem však nelze opomenout riziko krvácení či zhoršení hojení a regenerace jaterního parenchymu. Proto je doporučováno dodržení 6–8týdenního intervalu mezi ukončením léčby bevacizumabem a plánovaným resekčním výkonem. Gruenberger, et al. ve své práci uvádí, že tento interval lze zkrátit až na 5 týdnů (25).

Adjuvantní léčba po resekci metastáz jater

Stejně tak jako není jeden standardní režim pro neoadjuvantní podání, není zatím rozhodnuto, jaká má následovat léčba po resekci jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Jsou zkoušeny nejrůznější kombinace, jak systémové, tak lokoregionální intraarteriální léčby. Portier, et al. v randomizované studii fáze III zjistil prodloužení DFS u pacientů léčených adjuvantní kombinací FUFA po chirurgické resekci proti chirurgické léčbě samotné (32, 33). Systémové podání FOLFIRI pak neprodlužuje DFS ve srovnání s kombinací FUFA (34).

V již citované Nordlingerově studii (EORTC 40983), kde byl zkoumán efekt perioperační chemoterapie FOLFOX 4 v porovnání s chirurgickou léčbou samotnou, se zjistilo, že perioperační léčba má vliv pouze na PFS (8).

Zajímavé budou jistě výsledky studie fáze III testující efekt adjuvantního podání kombinace CAPOX ve srovnání s kombinací CAPOX + bevacizumab (HEPATICA study).

Po kurativní resekci by tedy měla následovat adjuvantní chemoterapie/±biologická léčba.

Volba režimu závisí na předlécenosti a na odpovědi na případnou předoperační terapii. Na základě výsledků Nordlingerovi studie jsou v adjuvantní indikaci doporučovány režimy na bázi oxaliplatin. Byly publikovány i studie sledující efekt intraarteriální lokoregionální chemoterapie, která může být podána cestou arteria hepatica (např. 5-fluorouracil), obvykle v kombinaci se systémovou aplikací chemoterapie. Zatím nebyla prokázána vyšší účinnost ani v kombinaci s biologickými preparáty oproti systémové chemoterapii. Každopádně regionální chemoterapii je vhodné podávat pouze v centrech, která mají s touto léčbou zkušenosti, a zatím není rutinně používána.

Závěr

Cílem neoadjuvantní léčby metastatického kolorektálního karcinomu by mělo být dosažení resekability u inoperabilního onemocnění a zvýšení podílu pacientů s dlouhodobou kompletní remisí po operaci v případě neoadjuvantní terapie u primárně resekabilních jaterních metastáz. Je zřejmé, že přístup k léčbě kolorektálního karcinomu je multimodální a že velmi závisí na konkrétním pracovišti. V ideálním případě by měly být možnosti léčby projednány onkologickou indikační komisí za přítomnosti klinického onkologa, radioterapeuta, chirurga, gastroenterologa a radiologa s možností přizvání i dalších specialistů. Zavedením biologické léčby dochází ke zvýšení léčebných odpovědí, zvyšuje se procento sekundární operability původně inoperabilního onemocnění a vše se promítá k prodloužení mediánu přežití. V současnosti Evropská pracovní skupina hepatobiliárních chirurgů a onkologů u většiny pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu doporučuje neoadjuvantní léčbu bez ohledu na resekabilitu jaterních metastáz.

Výběr z doporučení Evropské pracovní skupiny pro léčbu jaterních metastáz CRC (tabulka 3)

- Většina pacientů, jak s resekabilními, tak neresekabilními jaterními metastázami, by měla být léčena neoadjuvantní systémovou léčbou.
- Na základě výsledků studie EORTC 40983 je jistou cestou vpřed perioperační chemoterapie.
- Nicméně pacienti s ložisky do 2 cm, nevyžadující extenzivní výkon, mohou být rovnou operováni, zvláště za předpokladu, že po chemoterapii dojde k vymizení ložiska, což by zhoršilo orientaci chirurga v potenciálně resekabilní oblasti.
- Většina pacientů by měla po chirurgické resekci absolvovat adjuvantní chemoterapii.
- Celková délka léčby by měla být omezena na maximálně 6 měsíců (společně před i pooperačně).
- Je potřeba selektovat pacienty na podkladě K-ras a dalších prediktivních a prognostických faktorů (6).

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR: FUNDIN MZ0MOU2005.

Literatura

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Národní zdravotnický informační systém (NZIS), Národní onkologický registr (NOR), [citace 24.7.2011], dostupné z <http://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2008>.
2. Vyzula R, Žaloudík J. Rakovina tlustého střeva a konečníku, vybrané kapitoly. Maxdorf 2007: 287.
3. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. J Clin Oncol. 2007; 25(29): 4575–4580.
4. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23(9): 2038–2048.
5. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1 001 consecutive cases. Ann Surg 1999; 230(3): 309–321.
6. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. Ann Oncol 2009; 20(6): 985–992.
7. Masi G, Cupini S, Marcucci L, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2006; 13(1): 58–65.
8. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. 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; 371: 1007–1016.

9. Rothenberg M, Oza A, Bigelow R, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: Interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059–2069.
10. Saltz L, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.
11. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: Integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90: 1190–1197.
12. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
13. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology* 22; 2004: 229–237.
14. Douillard J, Cunningham D, Roth A, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
15. Twelves C. The Xeloda Colorectal Cancer Group: capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. *European Journal of Cancer* 2002; 38(Suppl 2): 15–20.
16. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S. Safety and Efficacy of Firstline Bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and Fluoropyrimidines in Metastatic Colorectal Cancer: The BEAT Study. *Annals of Oncology* 2009; 20(11): 1842–1847.
17. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol*. 2011 Feb 1 [Epub ahead of print].
18. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Bevacizumab with FOLFIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 845–852.
19. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360(14): 1408–1417.
20. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 663–671.
21. Folprech G, Gruenberg T, Bechstein WO, et al. Tumor response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2010; 11(1): 38–47.
22. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, et al. Cetuximab plus chromomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* 2010; 103(10): 1542–1547.
23. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(2): 492–501.
24. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer* 2008; 8: 120.
25. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin As Neoadjuvant Therapy for Patients With Potentially Curable Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(11): 1830–1835.
26. Adam R. Colorectal carcinoma with synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94(2): 129–131.
27. Alberts SR. Updated options for liver-limited metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2008; 7(Suppl 2): 58–62.
28. Nordlinger B, Benoist S. Benefits and risks of neoadjuvant therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 4(31): 954–955.
29. Benoist S, Bouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal cancer metastases after chemotherapy: Does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939–3945.
30. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845.
31. Ribero D, Wang H, Donadon M, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110(12): 2761–2767.
32. Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4976–4982.
33. Mitry E, Fields A, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: A meta-analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(30): 4906–4911.
34. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(12): 1964–1970.

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
jana.halamkova@mou.cz
