

Multidisciplinární přístup v radikální léčbě nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu z pohledu chirurga

Miroslav Ryska

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

Radikální resekce metastáz je v současné době nejefektivnější léčebnou metodou u nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu. U části nemocných, u kterých nejsou metastázy primárně resekabilní, je účinná tzv. konverzní léčba, kterou se daří provést downsizing ve 25 % s následným provedením jaterní resekce. Velké jaterní resekce a podávání biochemoterapie je vhodné provádět na specializovaných pracovištích, na kterých je garantováno multidisciplinární pojetí léčby. Tento přístup zaručuje nejen nízké operační riziko a podávání adekvátní (neo)adjuvantní léčby, ale především její komplexnost s dosažením více než 50 % pětiletého přežití s dobrou kvalitou života. Další zlepšení osudu těchto nemocných je podmíněno brzkým přechodem na individualizovaný přístup a personalizované pojetí léčby.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, jaterní metastázy, multidisciplinární přístup, radikální léčba.

Multidisciplinary approach in the radical treatment of patients with liver metastases of colorectal cancer from the perspective of a surgeon

Radical resection of metastases is currently the most effective treatment modality in patients with liver metastases of colorectal cancer. Conversion therapy is effective for the patients, whose metastases are not primarily resectable. With this therapy is achieved a downsizing in 25%, followed by performing liver resection. Large hepatic resection and biochemotherapy is suitable to perform at the specialized department on which is guaranteed a multidisciplinary approach to treatment. This approach not only guarantees low operating risk and use adequate (neo)adjuvant therapy, but also the complexity of reaching more than 50 % five year survival with good quality of life. Further improvements in the lives of patients is subject to an early transition to an individualized approach and personalized approach to treatment.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, multidisciplinary approach, radical treatment.

Onkologie 2011; 5(6): 347–349

Kolorektální karcinom (KRK) se nejčastěji šíří do paraaortálních uzlin, diseminuje do jater a u části nemocných do plic. Uvádí se, že cca 25 % nemocných s KRK má v době stanovení diagnózy primárního nádoru již jaterní metastázy (synchronní), u dalších 30–35 % se vyvinou, většinou v průběhu následujících 12–24 měsíců, metastázy metachronní (1).

Aktivní přístup a resekce jater pro metastázy kolorektálního karcinomu se provádějí celosvětově více než 5 desetiletí, na našich pracovištích více než 30 let. Posun v posledních dvou desetiletích však nastává v případech rozsáhlejšího postižení jaterního parenchymu, a to jak z hlediska resekability, tak zejména bezpečnosti pro pacienta.

Léčebné možnosti se odvíjí od léčebného záměru. S kurativním cílem lze primárně postupovat u přibližně 20 % nemocných, a to v případě limitovaného metastatického postižení omezeného na játra nebo plíce. U těchto nemocných je nejefektivnějším postupem radikální resekce metastáz v kombinaci s perioperační nebo adjuvantní protinádorovou léčbou. U nemocných primárně neresekabilních je třeba zvážit možnost konverze podáním systémové protinádorové terapie s cílem dosažení resekability ve více než 25 %.

Tento postup hodnotíme jako potencionálně kurabilní. U nemocných s rozsáhlejším víceorgánovým metastatickým neresekabilním postižením nebo tam, kde se konverze nezdařila, je cílem léčby zlepšení kvality života a prodloužení doby přežití při minimu nežádoucích účinků.

Primární resekce jaterních metastáz s adjuvantní systémovou terapií

Přibližně u 20 % nemocných s JMKRK lze provést jaterní resekci primárně. Současná perioperační mortalita těchto výkonů se pohybuje mezi 1–2 % s 5letým přežíváním dosahujícím 50 % (2). Tyto výsledky jsou dány zlepšenou onkologickou radikalitou operačního výkonu a kvalitní anesteziologickou perioperační péčí. Cílem současné jaterní chirurgie je provést resekci jaterních metastáz R0, tj. odstranit veškerou nádorem postiženou tkáň a provést adekvátní lymfadenektomii v průběhu jaterního pediklu (3).

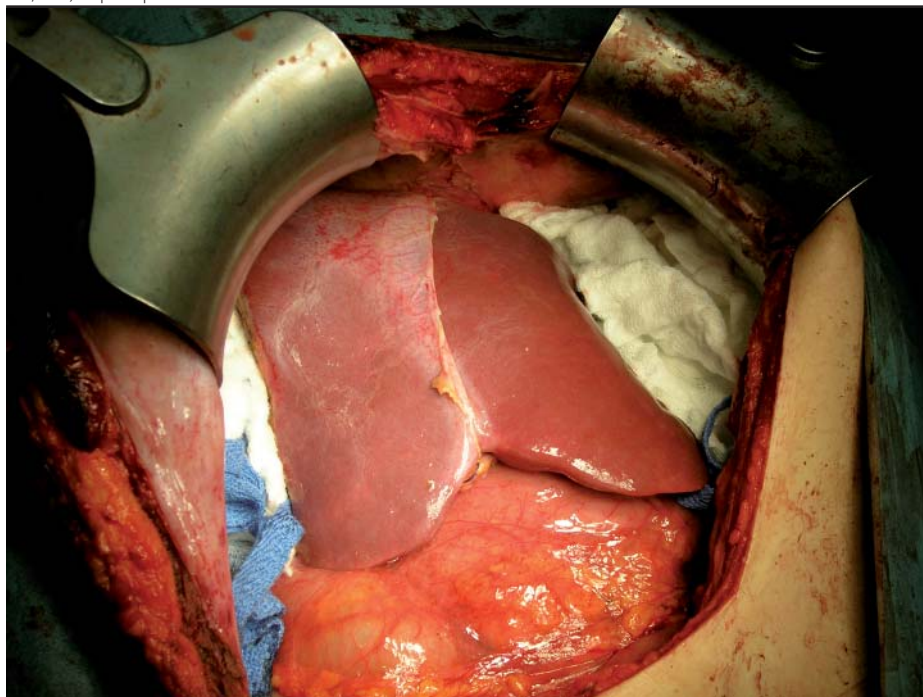
Standard jaterní resekce v současné době neexistuje, nicméně z technického hlediska je nutné dodržet následující konsenzuálně přijatá pravidla (4):

- ponechaná část jater, tzv. RLV (remnant liver volume) nesmí klesnout pod 20 % původního objemu, při chronickém jaterním onemocnění nebo předcházející neadjuvantní (bio)chemoterapii pod 40 % (obrázek 1),
- v průběhu resekce je nutné ponechat jaterní pedikl a jaterní žílu na straně ponechaného jaterního laloku, tj. zajistit funkční krevní oběh (a. hepatica, v. portae a v. hepatica) a biliární drenáž.

Během operačního výkonu je vhodné omezit na minimum jak ischemicko-reperfuční poškození jater, tak i krevní ztrátu. Perioperačně podávaná krevní transfuze je nezávislým negativním faktorem dlouhodobého přežívání (5). V současné době se nepovažuje za absolutní kontraindikaci k výkonu mnohočetnost ložisek či jejich bilobární lokalizace (6). Také přítomnost resekovatelných plicních metastáz, které se vyskytují u 8 % nemocných s JMKRK, není absolutní kontraindikací resekce jater (7).

Po samostatném resekčním výkonu se u 55–65 % objeví recidiva onemocnění. Je proto žádoucí doplnit chirurgický výkon léčbou farmakologickou. V multicentrické analýze bylo prokázáno, že chemoterapie (CHMT), aplikovaná před

Obrázek 1. Stav po velké jaterní resekci pro bilobárně lokalizované metastázy kolorektálního karcinomu. Byly odstraněny segmenty SII a SV-VIII s ponecháním dostatečného objemu jaterní tkáně (SI, SIII, SIV) – peroperační foto



nebo pooperačně, významně prodlužuje přežití bez recidivy onemocnění (relaps-free survival, RFS) a zvyšuje 5leté přežívání až k 60 % (8).

V posledním období nachází své příznivce postup, kdy u nemocného s JMKRK bez známek krvácení či stenózy, která by vyvolala příznaky subileózního až ileózního stavu, se nejprve provede resekce jater a teprve v druhé době resekce střeva či konečníku pro KRK (9). Předběžné výsledky tohoto postupu jsou slibné. Autoři vidí výhodu v tom, že jaterní parenchym není před resekci tangován chemoterapií, která je podávána v rámci adjuvance až po provedení jaterního výkonu. Dobrým důvodem pro tento postup může být skutečnost, že postižená jaterní tkáň metastatickým procesem ohrožuje pacienta více než tumor primární.

Perioperační systémová terapie s resekci jater

Studie EORTC Intergroup trial 40983 prokázala přínos neoadjuvantní chemoterapie před resekci u nemocných s resekabilním JMKRK ve srovnání s pouhou resekci z hlediska 3letého hodnocení tzv. Progression free survival, PFS (10). Nicméně v pětiletém horizontu již významný rozdíl zaznamenaný nebyl. Některé další studie tyto závěry potvrdily (11).

Při podávání perioperační CHMT je třeba zvažovat nežádoucí projevy hepatotoxicity, které podávání předoperační systémové léčby limitují. Režimy s oxaliplatinou jsou spojeny s vyšší četností venookluzivního onemocnění s projevy hemoragických nekrotů a vznikem

degenerativní nodulární hyperplazie (tzv. „blue liver“). I když tyto změny zásadně neovlivňují peroperační mortalitu, mohou vést k většímu pooperačnímu krvácení. Podávání irinotekanu je spojeno s vyšší četností výskytu steatózy a steatohepatitidy a může již pooperační mortalitu negativně ovlivnit (12). Přidání cíleně působících monoklonálních protilátek (bevacizumab, cetuximab) významně nežádoucí účinky předoperační léčby neovlivní. Nicméně bevacizumab ovlivňující angiogenezi vede ke zvýšené krvácivosti při výkonu a může i narušit jak regenerační procesy v ponechaném jaterním parenchymu, tak i procesy hojení operační rány (13). Je proto doporučováno dodržet minimálně 5týdenní interval mezi ukončením podávání bevacizumabu a resekčním výkonem.

Je prokázáno, že podávání 9 a více cyklů CHMT vede k vyššímu výskytu sinusoidálního poškození (steatohepatitida) ve srovnání s menším počtem cyklů (26 % vs. 42 %). Obdobný byl i výskyt jaterní insuficience (4 % vs. 11 %). Prodloužená doba chemoterapie je tak na základě multivariační analýzy nezávislým prediktorem rizika pooperační jaterní insuficience (14).

Rozhodnutí o indikaci perioperační systémové léčby u primárně resekabilních jaterních metastáz je tak stále kontroverzní.

Konverzní protinádorová terapie s resekci jaterních metastáz

Primárně 80 % nemocných s JMKRK je neresekabilních. Část nemocných je však po neoad-

juvantní přípravě potencionálně konvertibilní a resekční jaterní výkon je možné provést. Zbývá část nemocných, přibližně 50 % z celkového počtu nemocných s JMKRK, je nekonvertibilních. U nich je indikována léčba paliativní s cílem prodloužení doby do progresu onemocnění za přijatelné kvality života. U potenciálně konvertibilního pacienta je cílem dosáhnout downsizingu patologického nálezu na játrech a umožnit tak „kurabilitu“, tj. pomocí indukční systémové terapie dosáhnout resekability. Možnost konverze iniciálně neresekabilního onemocnění byla poprvé studována H. Bismuthem již v devadesátých letech minulého století, později jeho žákem R. Adamem (15). Nyní se uvádí, že až u 25–33 % nemocných s iniciálně neresekabilním metastatickým procesem je možné následně provést kompletní resekci (12). Na základě analýz klinických studií kombinujících chemoterapii s cílenou biologickou léčbou se ukazuje tento postup jako více účinný. Není nutné vyčkávat na nejlepší objektivní léčebnou odpověď. Chirurgický výkon by měl být indikován ihned, jakmile je stav posouzen jako chirurgicky řešitelný. Kompletní regrese činí chirurgický výkon z topografického hlediska složitějším, ne-li neproveditelným. Přitom vymizení metastázy zjištěné při zobrazovacím vyšetření, tzv. DLM (disappeared liver metastases), není totožné s vymizením patologického ložiska. Proto u těchto nemocných, kteří nepodstoupí resekční výkon, je vysoké riziko rekurence. Někteří autoři proto doporučují častěji pacienta kontrolovat pomocí zobrazovacích metod a trendu tumorózních markerů či aplikovat lokoregionální protinádorovou léčbu (16). Na druhé straně prodloužení doby podávání (B) CHMT může vést k toxickému poškození jaterního parenchymu. Typ (B) CHMT má větší vliv na dosažení objektivní léčebné odpovědi než celková doba podávání.

Etapové výkony, opakované resekční výkony

U nemocných s lokalizací ložiska (sek) JMKRK v pravém laloku jaterním, u kterého je resekce jater kontraindikována pro nedodržení dostatečného FLR, lze zvažovat v první fázi provedení portální venózní embolizace (PVE). Po kontrolní CT volumetrii, která prokáže následnou dostatečnou hypertrofii levého jaterního laloku, lze indikovat resekční výkon (17). Standardně je doporučováno zachovat interval 4 týdny. V případě, že se prokáže, že játra regenerují rychleji, než zjistitelně hypertrofují, lze uvažovat o intervalu významně kratším (18).

Vedle PVE lze v případě potřeby kombinovat resekční výkon s ablativním výkonem, většinou radiofrekvenčním (RFA – radiofrekvenční ablace), při kterém lze doplnitelně destruovat bud-

tumórní tkáň v oblasti resekční plochy, či v ponechaném jaterním parenchymu.

U více než poloviny nemocných lze v průběhu pooperačního dispenzáře pozorovat rekurenci v ponechané části jaterního parenchymu. V těchto případech je nejefektivnější léčebnou metodou opakovaná resekce s výsledkem, který se z hlediska přežívání příliš neliší od primárního resekčního výkonu.

Poznámka k léčbě nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu v České republice

Nejefektivnější léčbou u nemocného s JMKRK je provedení radikální resekce metastáz s podáním protinádorové BCHMT. Retrospektivní studie (19) na velkém souboru nemocných prokázala, že 5letého přežití se po resekčním výkonu dožilo 55,2% pacientů v porovnání s 19,5%, kteří operaci neprodělali. Operabilita JMKRK se proto jeví jako zásadní prognostický faktor dlouhodobého přežívání.

Nicméně v současné době není v naší republice mnohdy chirurgický výkon zvažován a pacient dostává primárně systémovou léčbu. Svědčí pro to výsledky opakovaných dotazníkových akcí z let 2000 a 2008: chirurgická intervence byla provedena méně než u 50% nemocných indikovaných primárně k radikální jaterní resekci (20). Je proto velmi pravděpodobné, že v léčbě u více než poloviny nemocných s JMKRK se v České republice v současné době nepostupuje v souladu se současnými poznatky lékařské vědy.

Zavedení multidisciplinárních týmů (klinický onkolog, chirurg, gastroenterolog, radiolog a patolog), které zvolí nejefektivnější léčebný postup u konkrétního nemocného, by mělo být samozřejmostí v každém Komplexním onkologickém centru (21).

Závěr

Radikální resekce metastáz je v současné době nejefektivnější léčebnou metodou u ne-

mocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu. U části nemocných, u kterých nejsou metastázy primárně resekabilní, je účinná tzv. konverzní léčba, kterou se daří provést downsizing ve 25% s následným provedením resekčního výkonu.

Velké jaterní resekce a podávání (bio)chemoterapie – (B) CHMT je vhodné provádět na specializovaných pracovištích, na kterých je garantováno multidisciplinární pojetí léčby. Tento přístup zaručuje nejen nízké operační riziko a podávání BCHMT, ale především komplexnost léčby. To splňují pracoviště Komplexních onkologických center nebo pracoviště na tato centra bezprostředně navázaná. Cílem je brzký přechod na individualizovaný přístup a personalizované pojetí léčby u každého nemocného s pokročilým kolorektálním karcinomem.

Literatura

1. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of colorectal liver metastases. *J Surg* 1995; 19: 59–71.
2. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818–825.
3. Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastase in surgical management of colorectal liver metastase and of the other liver malignancies. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1007–1011.
4. Kaczirek K, Tamandl D, Kliner M, et al. Criteria for resectability of colorectal cancer liver metastases – an Austrian survey and current recommendations. *Eur Surg* 2009; 41: 213–220.
5. Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, et al. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 45–54.
6. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008; 13: 51–64.
7. Haas RJ, Wicherts DA, Adam R. Resection of colorectal liver metastase with extrahepatic disease. *Dig Surg* 2008; 25: 461–466.
8. de Jong MC, Pulitano C, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1699 patients. *Ann Surg* 2009; 250: 440–448.
9. Mentha G, Roth AD, Terraz S, et al. „Liver first“ approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg* 2008; 25: 430–435.

10. Nordlinger B, Skrbte H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastase from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016.

11. Chuas TC, Saxena A, Liauw W, et al. Systematic review of randomized and nonrandomized trial of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 492–501.

12. Nordlinger B, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastase: recommendation from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985–992.

13. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2007: abstr. 4000.

14. Zorzi d, Kishi Y, Maru DM, et al. Effect of extended preoperative chemotherapy on pathologic response and postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastase. 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium, abstr. 295.

15. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 659–671.

16. Elias D, Goere D, Boige V, et al. Outcome of posthepatectomy – missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3188–3194.

17. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247: 49–57.

18. de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW, et al. Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization. *Br J Surg* 2011; 98: 825–834.

19. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3677–3683.

20. Ryska M, Pantoflíček J, Dušek L. Léčba jaterních metastáz kolorektálního původu v České republice: současný celostátní survey. *Rozhl Chir* 2010; 89: 100–108.

21. Klinický standard č. KKCCS0009 pro diagnostiku a léčbu pacientů se sekundárním zhoubným onemocněním jater, především u KRK. NRC 2011 (www.chirurgie.cz).

prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha
U Vojenské nemocnice 1200, 160 00 Praha 6
miroslav.ryska@uvn.cz