

Neoadjuvantní chemoterapie u jaterních metastáz kolorektálního karcinomu

Miroslav Ryska

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

Výskyt jaterních metastáz kolorektálního karcinomu se odvíjí od incidence KRK, která je v České republice jedna z nejvyšších na světě a představuje cca 90 nových případů na 100 000 obyvatel/rok. Celkově se jedná ročně o 9 000 nových případů onemocnění. U 60 % z nich se vyvine generalizace onemocnění v podobě jaterních metastáz. Radikální léčbou je provedení resekce jater a podání adjuvantní chemoterapie. Autoři uvádějí typy jaterních resekcí, míru posuzované radikality, faktory vedoucí ke kontraindikaci resekce jater a dále možnosti zvýšení procenta resekability. Nejlepších výsledků v léčbě je dosahováno multimodálním přístupem s uplatňováním personalizovaného přístupu ke každému pacientovi.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, jaterní metastázy, resekce jater, chemoterapie, multimodální přístup.

Neoadjuvant chemotherapy in livermetastatic colorectal carcinoma

The occurrence of livermetastatic colorectal carcinoma is related to the incidence of colorectal cancer (CRC) which, in the Czech Republic, is one of the highest worldwide with approximately 90 new cases per 100.000 inhabitants/year. Overall, 9.000 new cases of the disease occur annually. Sixty percent of them develop generalized disease in the form of liver metastases. Radical treatment involves liver resection and administration of adjuvant chemotherapy. The authors report the types of liver resections, the degree of radicality, the factors resulting in contraindication of liver resection as well as the options of increasing the percentage of resectability. The best treatment outcomes are achieved with a multimodal approach using a personalized approach to each patient.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, liver resection, chemotherapy, multimodal approach.

Onkologie 2012; 6 (5): 269–271

Za posledních 10 let se celkové přežívání nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu (KRK) výrazně zlepšilo (1). Spojuje se obvykle s účinnější chemoterapií a v posledních letech s aplikací biologické léčby – s tzv. cílenou terapií (target therapy). Lze tak dosáhnout mediánu přežití více než 22 měsíců (2). Radikálním chirurgickým odstraněním jaterních metastáz, resekcí jater R0, tj. odstraněním metastázou postižené části bez stanovení šíře lemu zdravé tkáně, lze dosáhnout 5letého přežití u 40–50 % nemocných. Nejefektivnější te-

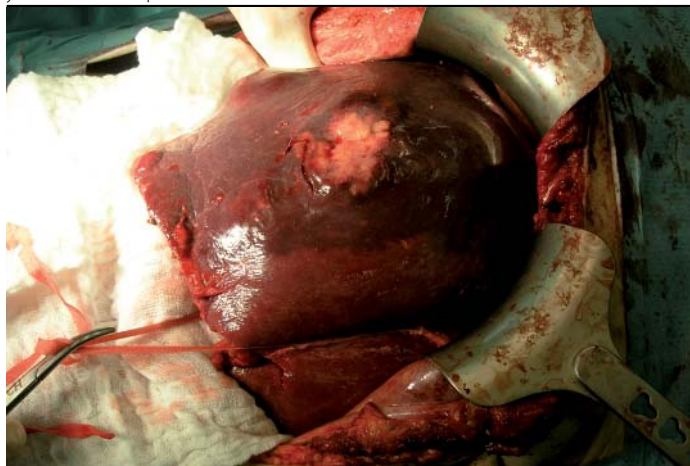
rapii můžeme poskytnout kombinací resekce s adjuvantní chemoterapií (FOLFOX, FOLFIRI aj.). Tak může 5 let přežít až 60 % pacientů (3, 4).

Zásadním problémem léčby nemocných s jaterními metastázami KRK je pouhá 20–25 % primární resekability. Na vině takto malého procenta operabilních je pokročilost onemocnění, kdy z technických důvodů nelze metastázy odstranit, aniž bychom ohrozili nemocného pooperačním jaterním selháním. Bezpečnou jaterní resekci lze provést pouze za předpokladu, že ponecháme mi-

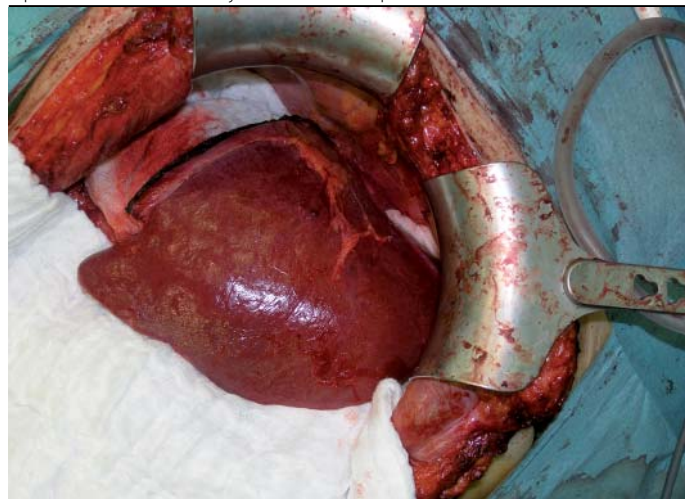
nimálně 20–25 % zdravého a funkčního jaterního parenchymu, u nemocných se steatózou minimálně 40 %. S obdobným procentem musíme počítat i po předoperačním podávání chemoterapie, které vede k toxickému poškození jaterní tkáně se vznikem tzv. blue liver nebo především tzv. yellow liver při steatohepatitidě (obrázek 1, 2, 3, 4).

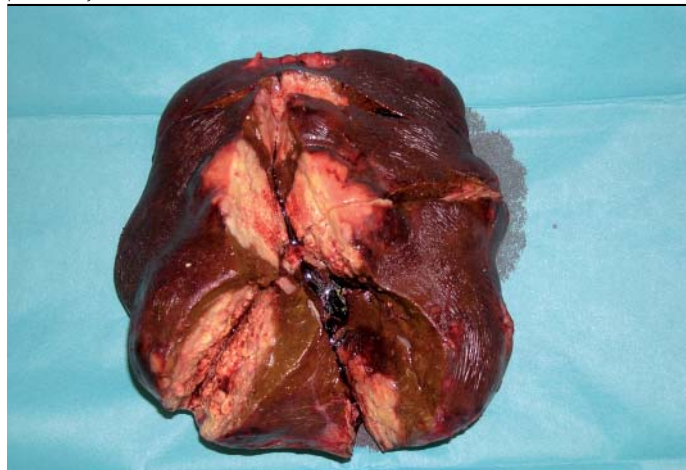
U 75–80 % pacientů s jaterními metastázami se tak v současné době **podává paliativní (bio) chemoterapie** s cílem maximálně prodloužit přežívání nemocných s ponechanými metastázami.

Obrázek 1. Metastaticky postižený pravý jaterní lalok u nemocné po neadjuvantní CHMT (FOLFIRI) se známkami hepatotoxického poškození – tzv. yellow liver – operační foto



Obrázek 2. Stav po rozšířené pravostranné hepatektomii R0 (SIV – VIII) s ponecháním cca 40 % jaterní tkáně – operační foto



Obrázek 3. Resekát**Obrázek 4.** Resekát s nářezy prokazující mnohočetné metastatické postižení pravého jaterního laloku

Jednou ze zásadních možností, jak významně zvýšit procento primárně neresekabilních nemocných, je podávání **neoadjuvantní chemoterapie**.

Podávat neoadjuvantní chemoterapii u nemocných s jaterními metastázami KRK lze ze dvou důvodů:

- s cílem zlepšit výsledek následné resekce jater u primárně resekabilních nemocných, nikoliv tedy s cílem kompletního vymizení metastáz (!),
- s cílem dosažení konverze u potencionálně resekabilních nemocných, tj. s docílením resekability primárně neresekabilních nemocných.

U malé části primárně neresekabilních nemocných, u kterých podáváme paliativní (bio) chemoterapii, můžeme při kontrolním CT vyšetření zaznamenat výrazný downsizing postižené jaterní tkáně umožňující provést jaterní resekci (5).

I. Neoadjuvantní chemoterapie v rámci perioperační systémové léčby u primárně resekabilních nemocných

Účinek neoadjuvantní chemoterapie byl v rámci perioperační systémové léčby hodnocen prostřednictvím randomizované evropské multicentrické studie EORTC Intergroup trial 40983 B. Nordlingerem (6). Na 364 nemocných, primárně resekovatelných, prokázala, že FOLFOX4 podávaný 12 týdnů před a následně po provedené resekci jater R0 vede k významně lepšímu 3letému přežívání o 9,3 % ve srovnání s pacienty, u kterých systémová terapie předoperačně podávána nebyla. Nicméně v horizontu 5letého přežívání významného zlepšení dosaženo nebylo. Navíc je třeba počítat s hepatotoxickým vlivem chemoterapie s potencionálním poškozením jaterní tkáně před operací (7). V České republice doposud podobná studie provedena nebyla.

II. Neoadjuvantní chemoterapie u potencionálně resekabilních nemocných s cílem konverze

Zvýšená efektivita kombinované chemoterapie byla v poslední dekádě využita k aplikaci tzv. konverzní terapie s cílem dosažení resekability u primárně neresekabilních nemocných. Pomocí kombinace leukovorinu, 5-FU a oxaliplatinu (FOLFOX) či leukovorinu, 5-FU a irinotekanu (FOLFIRI) lze dosáhnout konverze u 11–33 % nemocných (8, 9, 10, 11).

U 131 nemocných z let 1993–2000, u kterých byla pro primární neresekabilitu podávána chemoterapie (FOLFOX nebo FOLFIRI), znamenalo provedení jaterní resekce R0 výrazně lepší 5leté přežívání než u nemocných, u kterých došlo ke stabilizaci či progresi onemocnění bez resekce (12). Výsledky v databázi LiverMetSurvey to u 4851 nemocných potvrzují (13). Konverzi lze u části nemocných dosáhnout také lokální chemoterapií, kterou aplikujeme přímo do jater cestou a. hepatica – HAI (14). V České republice doposud podobné studie provedeny nebyly.

Významný pokrok v léčbě jaterních metastáz KRK znamená cílená terapie monoklonálními protilátkami vázanými na receptory epidermálního růstového faktoru u nemocných s wtKRAS (cetuximab či panitumumab) nebo na cévní endoteliální růstový faktor s inhibicí angiogeneze (bevacizumab). Studie Bokenmeyera a spol. (15) prokázala, že přidáním cetuximabu v kombinované chemoterapii u nemocných s wtKRAS dosáhla lepší odpovědi s relevantním vyšším procentem pacientů, u kterých byla provedena R0 resekce bez vyššího výskytu operačních či pooperačních komplikací. Studie CELIM prokázala zvýšení procenta jaterních resekcí ze 32 % na 60 % u primárně neresekovatelných nemocných tam, kde byl přidán k neoadjuvantní chemoterapii (FOLFOX nebo FOLFIRI)

cetuximab (16). Také další studie s cetuximabem (Pocher trial) prokázala stejné procento resekcí s ještě vyšším procentem terapeutické odpovědi (17). Následná recentní studie NORDIC VII study (NCT00145314) překvapivě takové zlepšení po podání cetuximabu neprokázala (18).

Panitumumab vede ke zlepšení léčebné odpovědi, nicméně zvýšené procento resekability doposud prokázáno nebylo (19).

Přidání bevacizumabu do neoadjuvantní chemoterapie (FOLFOX) vede k významnému zvýšení odpovědi a zvýšenému procentu konverzí ve srovnání se skupinou nemocných, u kterých byla podávána pouze chemoterapie (20). Unresectable Liver Metastase study (21) prokázala konverzi u 40 % primárně neresekabilních nemocných, pokud byl přidán do neoadjuvantní chemoterapie bevacizumab.

Závěr

Na základě provedených studií u nemocných s jaterními metastázami KRK lze konstatovat následující (22, 23):

- cílem podání neoadjuvantní chemoterapie je dosažení konverze k provedení jaterní resekce R0, nikoliv kompletní odpovědi. U potencionálně resekabilních nemocných je doporučeno podat minimálně 4 cykly v první linii. Pokud dojde k pouhé stabilizaci či dokonce k progresi onemocnění, nikoliv tedy ke konverzi (tj. k downsizingu), je vhodné zvážit podání druhé linie léčby,
- za optimální interval kontroly efektivity neoadjuvantní chemoterapie jsou považovány každé 2 měsíce,
- oxaliplatinu jako součást neoadjuvance lze podávat u nemocných, u kterých po resekci primárního nádoru v průběhu adjuvantní chemoterapie obsahující oxaliplatinu nedošlo k progresi onemocnění,

- celková doba perioperační systémové terapie (neoadjuvantní + adjuvantní) u primárně resekabilních nemocných by neměla přesáhnout 6 měsíců.

Léčba nemocných s jaterními metastázami KRK přísluší multidisciplinárnímu týmu s přítomností klinického onkologa, onkochirurga, radiologa, patologa a dalších specialistů. Jedině multioborově s personalizovaným přístupem ke každému pacientovi lze dosáhnout v léčbě nemocných s jaterními metastázami KRK nejlepších výsledků. Význam neoadjuvantní chemoterapie spočívá ve zvýšení procenta pacientů, u kterých lze provést jaterní resekci s odstraněním metastáz.

Práce s podporou grantu IGA MZ NT 13660.

Literatura

1. 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.
2. Lièvre A, Bachet JB, Bojte V, et al. KRAS mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 374–379.
3. 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.
4. de Haas RJ, Wicherts DA, Salloum C, et al. Long-term outcomes after hepatic resection for colorectal metastases in young patients. *Cancer* 2010; 116: 647–658.
5. Ryska M, Barkmannová J, Pudil J, et al. Multidisciplinární tým v léčbě kolorektálního karcinomu. *Praktické zkušenosti, příklad spolupráce VFN a ÚVN. Colorectal News* 2012; 1: 15–17.
6. 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.
7. Adam R, Bhangui P, Poston G, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg* 2010; 252: 774–787.
8. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644–657; discussion 657–658.
9. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: A North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9243–9249.
10. Ho WM, Ma B, Mok T, et al. Liver resection after irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid for patients with unresectable colorectal liver metastases: A multicenter phase II study by the Cancer Therapeutic Research Group. *Med Oncol* 2005; 22: 303–312.
11. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 933–939.
12. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: A contraindication to liver resection for multiple colorectal liver metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052–1061; discussion 1061–1064.
13. LiverMetSurvey. International Registry of Patients Operated for Colorectal Liver Metastasis. Available at <http://www.livermetsurvey.org>, accessed November 23, 2011.
14. Bouchahda M, Adam R, Giacchetti S, et al. Rescue chemotherapy using multidrug chronomodulated hepatic arterial infusion for patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2009; 115: 4990–4999.
15. 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: 663–671.
16. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: The CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38–47.
17. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* 2010; 103: 1542–1547.
18. Tveit K, Guren T, Glimelius B, et al. Randomized phase III study of 5 fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl. 4): 365.
19. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697–4705.
20. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2870–2876.
21. 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; 22: 2042–2048.
22. Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The Oncologist* 2012 September (Epub ahead of print).
23. Jones RP, Vauthey JN, Adam R, et al. Effect of specialist decision – making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012; 99: 163–1269.

Článek přijat redakcí: 24. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2012

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