

MULTIDISCIPLINÁRNY PRÍSTUP PRI RESEKCII HEPATÁLNYCH METASTÁZ U PACIENTOV S KOLOREKTÁLNYM KARCINÓMOM

Zuzana Hlavatá

Národný onkologický ústav, Bratislava

Za súčasné pokroky v liečbe kolorektálneho karcinómu môžeme vďačiť úlohe chemoterapie ako systémovej liečby, ktorá sa snaží predĺžiť prežívanie a zvýšiť celkový benefit. Napriek využívaniu chemoterapie je uvádzaný maximálny medián prežívania pacientov s metastatickým ochorením okolo 33 mesiacov. Je dôležité vyzdvihnúť úlohu chirurgickej liečby nielen pri resekcii primárneho nádoru, ale aj pri liečbe pečenných metastáz. Použitím vhodnej kombinácie chemoterapie a chirurgického prístupu pri liečbe metastáz v pečeni je možné dosiahnuť podstatné predĺženie prežívania. Komunikácia medzi chirurgom, onkológom a rádiologom je dôležitým prvkom v multidisciplinárnom menežmente tejto liečby s výrazným vplyvom na maximálny liečebný benefit.

Kľúčové slová: kolorektálny karcinóm, pečenné metastázy, chemoterapia, chirurgická liečba.

RESECTION OF HEPATAL METASTASES IN PATIENTS WITH COLORECTAL CARCINOMA – MULTIDISCIPLINARY APPROACH

Recent developments in the treatment of colorectal cancer have focused on the role of chemotherapy as systemic treatment in an attempt to prolong survival and improve treatment outcomes for patients. Despite the use of systemic chemotherapy, however, the median survival of patients with metastatic disease has been reported 33 months in maximum. It is important to underline the role of surgery not only by the elimination of the primary tumor, but also of metastasis in the liver. Using correct combination of surgery and chemotherapy for the treatment of metastatic disease, substantial prolongation in the survival can be achieved. Communication between oncologist, surgeon and radiologist as the multidisciplinary approach is crucial for correct management of patients with metastatic liver disease with respect to their maximal benefit.

Key words: colorectal cancer, liver metastasis, chemotherapy, surgical therapy.

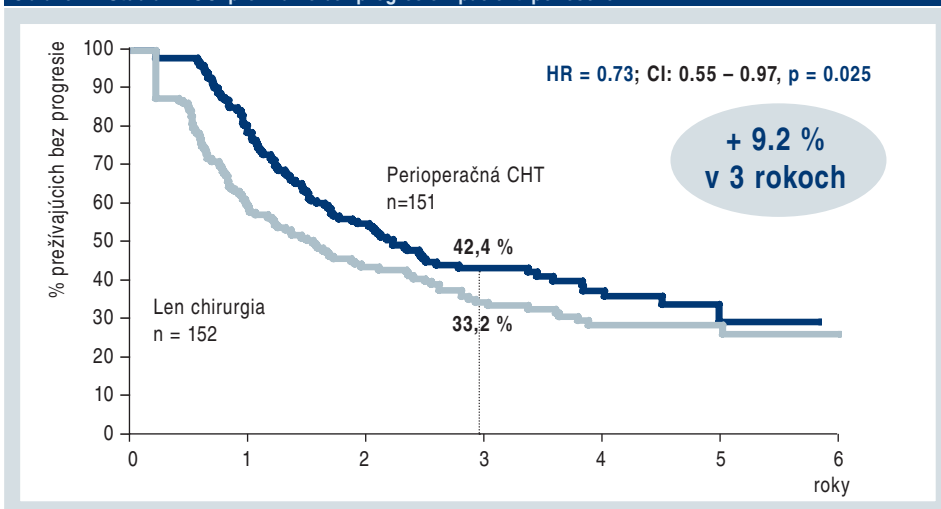
Onkológia (Bratisl.), 2007, roč. 2 (6): 376–379

Každoročne pribudne na Slovensku takmer 3 000 pacientov s novodiagnostikovaným nádorom kolorekta, z čoho približne 25 % je iniciálne zachytených s metastatickým ochorením (1).

Hlavnou príčinou smrti u týchto pacientov je metastatické postihnutie pečene, ktoré postihuje asi 20 % z pacientov diagnostikovaných pôvodne v II. klinickom štádiu a 50 % v III. klinickom štádiu. Pri diagnostikovaní metastáz v pečeni až v 85 % musíme konštatovať chirurgickú nerezekabilitu, čo sa nepriaznivo odráža v 5-ročnom prežívaní, pretože prežíva približne 5 % pacientov. Ak sú metastázy kolorektálneho karcinómu resekovateľné, zvyšuje sa 5-ročné prežívanie na 35 % – 40 % s mediánom prežívania 33 až 46 mesiacov za cenu 1 – 2 % perioperačnej mortality (2). Pre kuratívnu chirurgiu je najdôležitejší pokrok v zobrazovacích metódach, keď dokážeme relatívne zavčas odhaliť malé metastatické ložiská a kvalitným predoperačným stagingom vyselektovať skupinu pacientov, ktorá by mohla mať maximálny prospech z resekcie metastáz.

Počítačová tomografia (CT) je štandardnou vyšetrovacou modalitou na stanovenie rozsahu ochorenia v pečeni i mimo nej. Senzitivita a špecificita varíruje v závislosti od vybavenia a použitia vhodnej kontrastnej látky. Zatiaľ čo CT vyšetrením je možné detekovať prítomnosť hepatálnych metastáz v približne 85 %, presnosť detekcie menších ložísk, približne 1 cm veľkých, je menej ako 70 %. CT vyšetrenie brucha a hrudníka je v súčasnosti

Obrázok 1. Štúdia EPOC: prežívanie bez progresie – pacienti po resekcii.



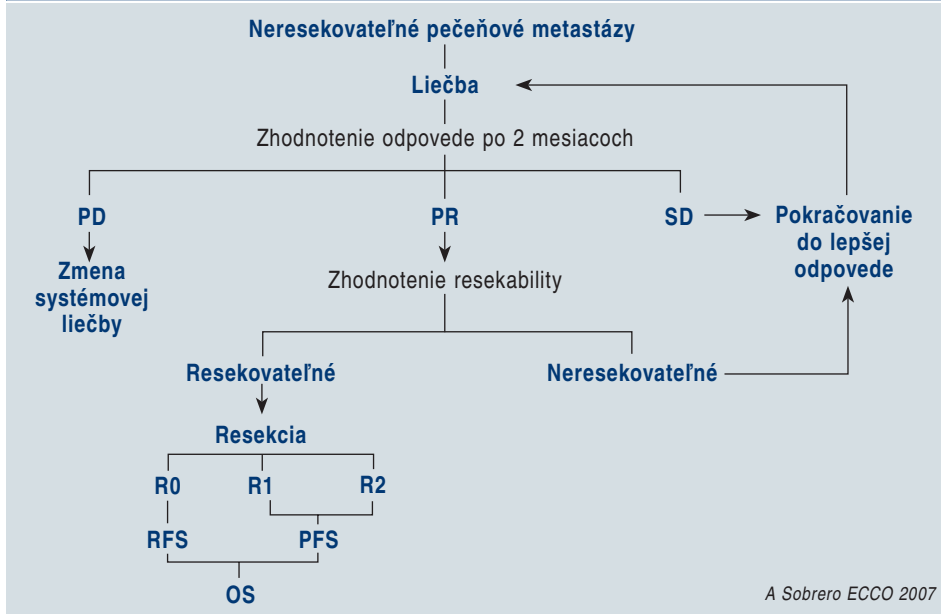
nevyhnutnosťou pre vylúčenie extrahepatálneho postihnutia. V diferenciálnej diagnostike „neistých“ ložísk v pečeni hrá dôležitú úlohu MRI vyšetrenie pečene, ktoré okrem iného poskytuje aj informáciu o vaskulárnych pomeroch. Najslubnejšou zobrazovacou technikou sa javí celotelová pozitronová emisná tomografia (FDG-PET), spolu s fúzovaným CT obrazom, ktorá má takto nezastupiteľné miesto tak v predoperačnej diagnostike, ako aj v poresekčnom období, nakoľko dokáže odhaliť viabilné ložiská či už v zmysle prípadného rezidua alebo recidívy ochorenia. Perioperačná ultrasonografia je najsenzitívnejšia modalita na detekciu inak okultných hepatálnych metastáz, senzitivita dosahuje 98 % (3).

Po chirurgickej resekcii hepatálnych metastáz dochádza k recidíve ochorenia asi u 2/3 pacientov, z toho asi u polovice opäť v pečeni (4). Fong a spolupracovníci stanovili sériu parametrov, ktoré by sme mohli zadefinovať ako nezávislé prediktívne faktory nepriaznivej prognózy resekcie (5):

1. prítomnosť extrahepatálneho ochorenia,
2. pozitívne resekčné okraje,
3. postihnutie lymfatických uzlín pri primárnej operácii,
4. skorá recidíva ochorenia,
5. veľkosť nádoru viac ako 5 cm,
6. viac ako 1 metastáza v pečeni,
7. hodnota CEA viac ako 200ng/ml.

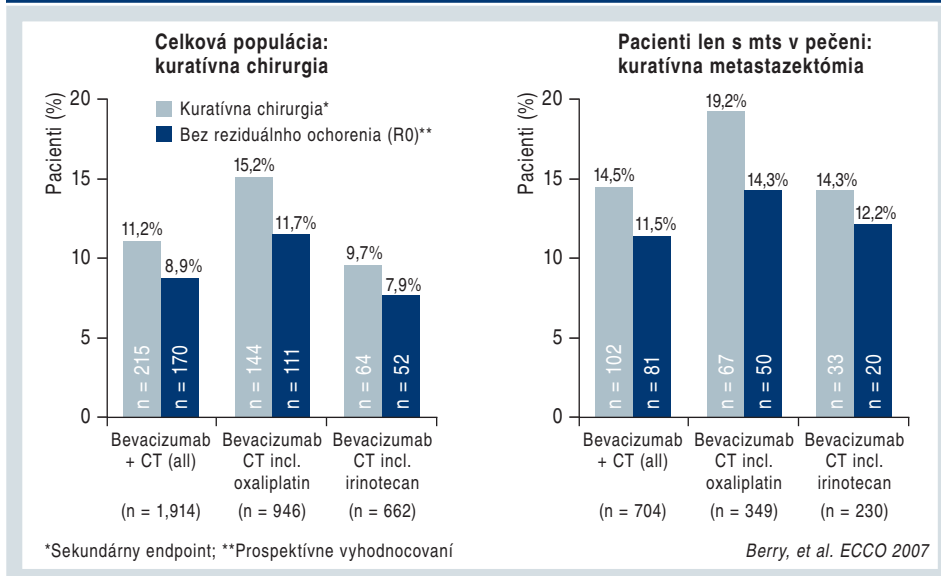
ELOXATIN

Obrázok 2. algoritmus manažmentu pacienta s primárne inoperabilnými izolovanými pečevnými metastázami.



A Sobrero ECCO 2007

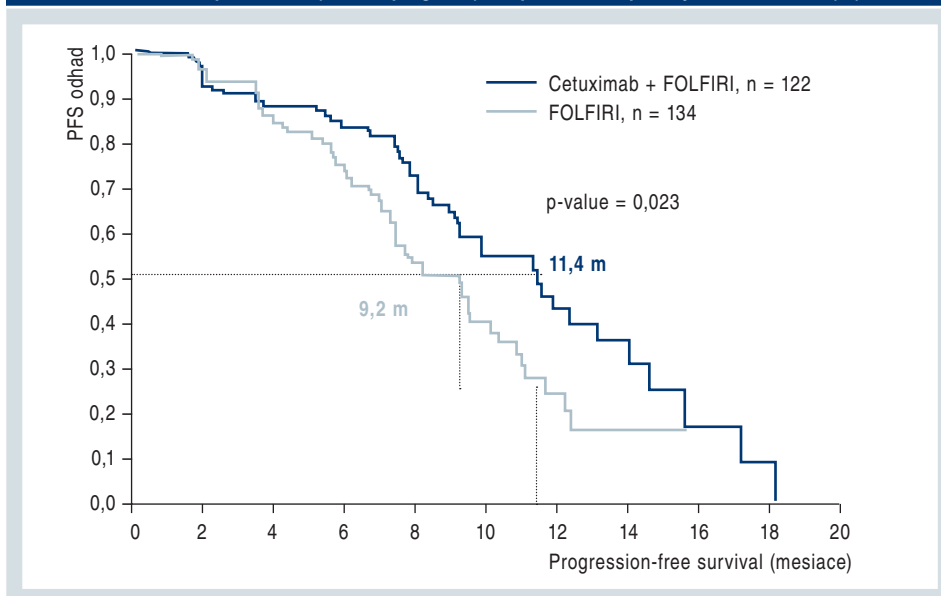
Obrázok 3. Výsledky štúdie BEAT (15), efektívnosť chemoterapeutických režimov s pridaním bevacizumabu.



*Sekundárny endpoint; **Prospektívne vyhodnocovaní

Berry, et al. ECCO 2007

Obrázok 4. Výsledky štúdie CRYSTAL – 1. línia liečby metastatického kolorektálneho karcinómu režimom FOLFIRI/Cetuximab- dopad na PFS (čas bez progresie), len pacienti s hepatálnymi metastázami (14).



Zdá sa, že tieto faktory sú potrebné, ale určite nie sú postačujúce pre optimálne rozhodovanie o chirurgickej intervencii. Naďalej je nevyhnutná spolupráca onkológa – chemoterapeuta a chirurga pri zhodnocovaní prospechu individuálne pre konkrétneho pacienta s podrobnou analýzou klinického stavu, výsledkov laboratórných i zobrazovacích vyšetrení. Známy fakt, že až 83 % lézií, ktoré sa pri CT nezobrazili a pritom pri excízii obsahovali mikroskopickú chorobu, uvádza klinických onkológov do ťažkých pochybností. Zdá sa, že klinická kompletná remisia ochorenia zodpovedá približne len v 10 % patologickej kompletnej remisii (6).

Jedným z najťažších momentov v rozhodovaní je optimálne „načasovanie“ chirurgického výkonu.

Približne 15 % pacientov s pečevnými metastázami kolorektálneho karcinómu je iníciaľne resekabilných. Kompletná resekcia pečevných metastáz je pre vhodného pacienta najdôležitejším predpokladom dlhodobého prežívania. O možnom význame predoperačnej chemoterapie na báze 5-fluorouracilu a oxaliplatinu (FOLFOX) svedčia výsledky EORTC štúdie EPOC.

Do štúdie boli zaradení pacienti s kolorektálnym karcinómom s maximálnym počtom 4 metastatických ložísk v pečeni, ktoré boli resekateľné. Pacienti boli randomizovaní do dvoch ramien: v ramene A bola podávaná perioperačná chemoterapia 6 x FOLFOX4 pred a po resekcii pečevných metastáz, v ramene B boli pečevné metastázy resekované bez chemoterapie. V oboch liečebných ramenách (po 182 pacientov) bolo resekcií pečevných metastáz podrobených približne rovnaký počet pacientov (84 %). Predoperačná chemoterapia v ramene A znížila súčet priemerov všetkých lézií o 30 %. V ramene s perioperačnou chemoterapiou sa dosiahol v 3 rokoch 9,2 % absolútny zisk v prežívaní bez progresie ochorenia v skupine všetkých resekovaných pacientov (p = 0,025) (obrázok 1). Zo štúdie vyplýva, že predoperačná chemoterapia môže byť výhodná aj u pacientov s primárne resekateľnými pečevnými metastázami. Predoperačná chemoterapia 6 cyklami FOLFOX4 neznižila schopnosť pacientov podrobiť sa resekcii, CT nález bol konzistentný s patologickým nálezom (7, 8). Táto štúdia otvorila priestor pre neoadjuvantný zámer chemoterapie ako takej.

V prípade neresekateľných metastáz v čase diagnózy je významným faktorom úspechu riešenia hepatálnych metastáz rozvoj predoperačnej systémovej liečby – chemoterapie, ktorá môže u časti pacientov posunúť neresekateľné ochorenie smerom k resekcii. Pri načasovaní resekcie máme v zásade dve možnosti – liečiť pacienta po dosiahnutí maximálne možnej odpovede alebo operovať hneď, ako sa stane nádor operabilným. Algoritmus manažmentu pacienta s primárne inoperabilnými izolovanými pečevnými metastázami, ktorý bol prezentovaný Sobrerom na kongrese ECCO 2007 je uvedený na obrázku 2.

Tabuľka 1. Niektoré použité chemoterapeutické režimy a ich efektívnosť v neoadjuvantnej liečbe.

Štúdia	Režim	Počet pacientov	RR(%)	Resekabilita(%)
Giacchetti-S	5FU/Oxali	151	59	51
Tournigand-NS	FOLFIRI	109	56	9
	FOLFOX6	111	54	22
Falcone-NS	FOLFOXIRI	122	60	17
	FOLFIRI	122	34	7
Folprecht-NS	5FU/IRI/CET	21	67	19
Kopetz	FOLFIRI/BEV	23	74	17

NS – neselektovaní pacienti
S – selektovaná skupina pacientov s hepatálnymi metastázami

Stratifikácia pacientov v IV. klinickom štádiu z hľadiska potenciálnej operability hepatálnych metastáz bude v blízkej budúcnosti nevyhnutnou potrebou optimálneho manažmentu pacienta. Pacienti s iniciálne inoperabilným nálezom ale potenciálne resekovateľní, by mali podstúpiť intenzívnejšiu cytostatickú liečbu s cieľom dosiahnutia čo najvyšších objektívnych odpovedí a teda aj vysokej pravdepodobnosti resekability. Naopak, pacienti jednoznačne zafinovaní ako neresekovateľní, by mali absolvovať chemoterapiu s ohľadom na predĺžovanie prežívania, maximalizácie efektu z druhej a následnej línie chemoterapie, ako aj vplyvu liečby na kvalitu života. Metaanalýza štúdií II. a III. fázy zistila významnú koreláciu podielu odpovedí na chemoterapiu a podielu resekability pečenej metastáz u selektovanej ale aj neselektovanej populácie, čo signalizuje, že liečebné režimy s najvyšším podielom odpovedí budú pre neoadjuvantné podanie najpoužiteľnejšie (13). Sú to chemoterapeutické režimy, ktoré sú vlastne štandardne využívanými kombináciami v 1. línii liečby, hlavne FOLFOX (5-fluorouracil, kalcium leukovorín a oxaliplatin) a FOLFIRI (5-fluorouracil, kalcium leukovorín a irinotekan). Objektívne odpovede dosahujú vo veľkých súboroch pacientov okolo 35 % až 50 % a pridaním „targetovej“ liečby či kombináciou viacerých cytostatík dokážeme maximalizovať efekt na 60 % (tabuľka 1). Je však dosiahnutie najvyššej objektívnej odpovede dostatočný a najdôležitejší primárny cieľ? Z hľadiska dlhodobého prežívania sa zdá podstatné dosiahnutie R0 resekcie a tzv. RFI (intervalu bez relapsu – *relaps free interval*).

Pridanie tzv. targetových molekúl k štandardnej cytostatickej liečbe je spojené s nárastom objektívnych odpovedí a predĺžením prežívania, najmä v selektovaných skupinách pacientov (obrázok 3, 4). Takisto aj trojkombinácia efektívnych cytostatík FOLFOXIRI (12) dosahuje vyššie percento objektívnych odpovedí, dlhšie prežívanie bez progresie a vyššie dáta o resekabilite v porovnaní so štandardným režimom FOLFIRI, avšak za cenu vyššej toxicity.

Použitie cytostatík v predoperačnom období nesie so sebou aj mieru rizika toxického poškodenia pečene. Špeciálne sa rozvíjajúca non-alkoholová steatohepatitída vyvolaná aplikáciou chemoterapie na báze irinotekanu sa popisuje s výskytom do 50 %. Charakteristickým je ukladanie lipidov, čo má za následok steatózu s rôz-

nym stupňom zápalu, fibrózy až nekrózy. Rizikovou skupinou pre vznik tohto syndrómu – CASH *chemotherapy associated steatohepatitis* – sú pacienti s metabolickým syndrómom (obezita, DM typ II, dyslipidémia a hypertenzia) (9). Z viacerých pozorovaní je zrejme, že zvyšuje perioperačnú morbiditu i mortalitu. Pri chemoterapeutických režimoch s použitím oxaliplatinu boli pozorované dilatácie sinusoidov, s disrupciou sinusoidnej membrány a kolagénovými depozitmi, čo vytvára obraz tzv. modrej pečene, resp. obraz sinusoidálneho obštrukčného syndrómu (SOS – *sinusoidal obstructive syndrome*).

Jeho výskyt sa popisuje do 20 % a klinicky sa tento syndróm prejavuje hepatomegáliou, zadržaním tekutín a zvýšením hodnôt bilirubínu, čo v praxi v skorom pooperačnom období môže spôsobovať problémy s jeho odhalením. Zatiaľ nemáme k dispozícii dáta o náraste mortality vo vzťahu k aplikácii oxaliplatinu, je možný nárast morbiditu (10).

Celkom logickou je snaha autorov v retrospektívnej analýze vyhodnotiť načasovanie chirurgického výkonu a výskyt komplikácií (11). Tieto sa objavili vo významne menšom množstve v intervale 9 – 12 týž-

dňov od chemoterapie (2,6 %), oproti 5 – 8 týždňov (5,5 %), resp. menej ako 4 týždne (11 %). Bude zaujímavé posúdiť prídanie monoklonových protilátok ku klasickým cytostatikám nielen čo sa týka efektivity, ale práve z hľadiska hepatotoxicity v neoadjuvantnom podávaní, pre čo v súčasnosti nemáme dáta. Vieme len, že tzv. targetová liečba nezvyšuje toxicitu chemoterapie. Zatiaľ čo cetuximab nemá relevantnú toxicitu v súvislosti s operačným výkonom, pre bevacizumab, ako látku zasahujúcu do procesov neovaskularizácie, existuje odporúčanie nepodávať ho 6 – 8 týždňov pred plánovaným chirurgickým výkonom.

Chirurgická liečba je v absolútnej väčšine onkologických ochorení základnou liečebnou modalitou. U pacientov s diseminovaným ochorením je ale obvyčajne postoj chirurga vzhľadom ku prognóze pacienta a pokročilosti ochorenia rezervovaný. Vďaka rýchlo napredujúcemu vývoju v oblasti zobrazovacích metód dochádza k výraznému zlepšeniu diagnostiky. Spolu s chemoterapiou a targetovou liečbou, ktorá zvyšuje efektívnosť chemoterapie, sa nám rozširujú možnosti opakovaného chirurgického výkonu pre metastatické ochorenie s prospechom pre pacienta. Veľmi dôležité je správne určiť, ktorému pacientovi tento prístup bude prínosom v celkovom prežívaní. Zásadný význam pre správne rozhodovanie o manažmente pacienta má interdisciplinárna komunikácia medzi chirurgom, chemoterapeutom a rádiodiagnostikom a prísna selekcia pacientov.

MUDr. Zuzana Hlavatá
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 831 01 Bratislava
e-mail: zuzana.hlavata@nou.sk

Literatúra

- Ondrušová M, Pleško, I, Safaei-Diba, Ch., Obšitníková, A, Štefaňáková, D, Ondruš, D. Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike, 1978 –2003. [online]. Bratislava, Národný onkologický register SR, NCZI, 2007 [cit. 15.11.2007]. <http://www.nor-sk.org/>.
- Adam R, Delvart V, Valenau A, 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.
- Conlon R, Jacobs M, Dasgupta D, et al. The value of intraoperative ultrasound during hepatic resection compared with improved preoperative magnetic resonance imaging. *Eur J Ultrasound* 2003; 16: 211–216.
- Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet P, et al. Repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: prolonged survivals. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1491–1496.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 229: 309–318.
- Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939–3945.
- Gruenberger T, Sorbye H, Debois M, et al. Tumor response to pre-operative chemotherapy (CT) with FOLFOX-4 for resectable colorectal cancer liver metastases (LM). Interim results of EORTC Intergroup randomized phase III study 40983. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3500.
- Nordlinger B, Sorbye L, Collette B, Glimelius et al. Final results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA5
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722–728.
- Morris-Stiff G et al. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2007, doi:10.1016/j.ejso.2007.07.007.
- Welsh FKS, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007; 96: 1037–1042.
- Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the gruppo oncologico nord ovest. *J Clin Oncol* 2006; 25: 1670–1676.
- G. Folprecht, A. Grothey, S. Albert, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311–1319.
- Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4000.
- Berry S, Cunningham D, Michael M, Kretschmar A, et al. Preliminary efficacy of Bevacizumab with first-line Folfex, Xelox, Folfiri and fluoropyrimidines for mCRC: First BEAT trial. *Eur J Cancer Suppl* 5, 2007, 241 s.