

# AKTUÁLNE PROBLÉMY V MANAŽMENTE GASTROINTESTINÁLNYCH MALIGNÍ, BOJNICE 2006

Tomáš Šálek

Interná klinika NOU, Bratislava

Onkológia (Bratisl.), 2006, roč. 1 (4): 271–274

V dňoch 9. – 11. novembra 2006 sa v Bojniciach konal 3. ročník odborného workshopu *Aktuálne problémy v manažmente gastrointestinálnych malignít* – venovaného problematike kolorektálneho karcinómu. Podujatie zorganizovala Slovenská onkologická spoločnosť s odbornými garantmi prim. MUDr. T. Šálek a doc. MUDr. J. Mardiakom, CSc. z Národného onkologického ústavu v Bratislave.

Prvý deň workshopu tvorilo otvorenie sympózia a odborný program skladajúci sa zo 4 častí: Moderné trendy v terapii kolorektálneho karcinómu; Interaktívne diskusie – case reporty – adjuvantná terapia; Interaktívne diskusie – case reporty – metastatické ochorenie; Chirurgický blok. Druhý deň bola posterová sekcia a diskusia s ich vyhodnotením a záverečné zhodnotenie celej akcie.

Za predsedníctva doc. MUDr. J. Mardiaka, CSc. a MUDr. T. Šáleka boli v prvom bloku prezentované 2 prednášky. Prvú z nich – **Systémová terapia kolorektálneho karcinómu medzi Bojnícami 2005 a 2006** – predniesol MUDr. T. Šálek z Internej kliniky NOÚ v Bratislave. V úvode prednášky sa zaoberal problematikou EGFR inhibície a v druhej časti, ktorá zaznela po prezentácii MUDr. Hlavatej (venovaná problematike terapie bevacizumabom a kapecitabínom), sa venoval novému trendu – „prerušovanej“ chemoterapii pri metastatickom kolorektálnom karcinóme (mKRK) a zaisťovacej chemoterapii po chirurgickom zákroku.

Časť venovanú inhibícii EGFR prim. Šálek rozčlenil na tieto bloky:

1. klinické štúdie v prvej línii;
2. nové inhibítory;
3. efektívnosť u EGFR-negatívnych pacientov.

Inhibítory EGFR v prvej línii mKRK sa skúšali v randomizovanej štúdii CALGB 80203 III. fázy (A. Venook), v ktorej sa porovnával režim FOLFIRI vs. FOLFOX ± cetuximab. Predbežné výsledky podporili efektívnosť inhibítorov EGFR v prvej línii chemoterapie a akcentoval sa význam súčasnej americkej národnej štúdie III. fázy s prvólíniovou terapiou – štúdie *Cooperative Group Trial*, v ktorej sú pacienti liečení chemoterapiou randomizovaní na kombináciu s bevacizumabom, cetuximabom alebo spolu s bevacizumabom a cetuximabom.

Obrázok 1.



Panitumumab pri mKRK hodnotila štúdia M. Petersa a spolupracovníkov (AACR 2006). Pacienti progredujúci na irinotekane a oxaliplatine boli randomizovaní na panitumumab verzus najlepšia podporná starostlivosť. Na základe pozitívnych výsledkov tejto štúdie bol panitumumab v USA schválený FDA na terapiu predliečeného mKRK.

Hechtom prezentovaná interim analýza 23 pacientov s mKRK s progresiou na oxaliplatine a irinotekane opäť potvrdila, že efektívnosť inhibítorov EGFR nekoreluje s expresiou EGFR.

V ďalšej časti prvého bloku MUDr. Hlavatá z Internej kliniky NOÚ v Bratislave uviedla nové dáta v liečbe metastatického kolorektálneho karcinómu monoklonovou protilátkou bevacizumabom a perorálnym fluorovaným pyrimidínom kapecitabínom.

Štúdia NO16966: XELOX verzus FOLFOX4 – neskôr zmenená na placebom kontrolovanú štúdiu XELOX + placebo verzus FOLFOX4 + placebo verzus XELOX + bevacizumab verzus FOLFOX4 + bevacizumab. Cieľom tejto štúdie bolo zistiť prežívania bez progresie (*progression-free survival*, PFS), se-

kundárnymi cieľmi porovnateľnosť schémy XELOX voči schéme FOLFOX4 a väčšia výhodnosť kombinácie bevacizumab + chemoterapia (FOLFOX4 alebo XELOX) v porovnaní s kombináciou placebo + chemoterapia (FOLFOX4 alebo XELOX). Štúdia potvrdila zrovnateľnú efektívnosť režimu XELOX voči režimu FOLFOX4. Kombinácia chemoterapia + bevacizumab bola v parametre PFS efektívnejšia. Kombinácia XELOX dosiahla rovnakú efektívnosť ako FOLFOX4 s dobrou toleranciou. Pridanie bevacizumabu k režimu s oxaliplatinou zlepšilo PFS, pri zachovanom dobrom bezpečnostnom profile.

Efektívnosť bevacizumabu hodnotila randomizovaná štúdia Tree 2 fázy II. Pacienti boli randomizačne rozdelení na ramená FOLFOX + bevacizumab verzus b-FOL + bevacizumab verzus XELOX + bevacizumab. V ramene FOLFOX + bevacizumab sa dosiahla celková odpoveď 53 %, čas do progresie 9,9 mesiaca a celkové prežitie 26 mesiaca. V ramene b-FOL + bevacizumab bola celková odpoveď 41 %, čas do progresie 8,3 mesiaca a celkové prežitie 20,7 mesiaca. V ramene XELOX + bevacizumab bo-

la dosiahnutá celková odpoveď 48 %, čas do progresie 10,3 mesiaca a celkové prežívanie 27 mesiacov (Hochster a spol.).

Možnosť metastazektómie u pacientov liečených bevacizumabom hodnotila štúdia BEAT. Zahrňovala 1 927 chemonaivných pacientov s mKRK zo 41 krajín. 43 pacientov (2,4 %) podstúpilo metastazektómiu. Štúdia BEAT potvrdila, že ak sa podávanie bevacizumabu zastaví 6 týždňov pred plánovanou metastazektómiou, nedochádza ku krvácaným komplikáciám alebo problematickému hojeniu operačných rán. (Michael, ASCO 2006)

V ďalšej časti prednášky pokračoval MUDr. T. Šálek, ktorý analyzoval súčasné poznatky o „intervaloch bez chemoterapie“ pri mKRK. Referoval o štúdiách OPTIMOX a o prerušovanej-alternujúcej terapii.

Štúdie OPTIMOX poukázali na fakt, že zlepšenie kvality života (medián cca 5 mesiacov pauzy bez chemoterapie) môže kompenzovať skrátené prežívanie bez progresie. Ďalšie nové štúdie by podľa autorov mali obsahovať nové targetové udržiavacie terapie počas intervalu bez chemoterapie (Maindault-Goebel a spol.).

Talianka štúdia (Labianca a spol.) porovnávala prerušovaný režim oproti kontinuálnemu režimu FOLFIRI. Autori záverom konštatovali, že znížená intenzita dávky nemá vplyv na dobu trvania kontroly ochorenia a je tu predpoklad zlepšenia kvality života. Opäť sa však konštatovalo, že budú potrebné nové klinické štúdie s cieľovými liečivami (Labianca a spol., #3505).

Záverom časti prednášky prim. T. Šáleka bola venovaná zaisťovacej (adjuvantnej) chemoterapii kolorektálneho karcinómu. Incidencia kolorektálneho karcinómu v USA a v západnej Európe bola v roku 2006 300 000 prípadov. Adjuvantná chemoterapia je indikovaná u pacientov v štádiu II a III, (cca 55 %), t. j. približne 160 000 nových prípadov ročne. Kombinácie s irinotekanom boli na základe výsledkov klinických štúdií CALGB C89803, PETACC-3 a ACCORD-02 vylúčené z terapie pre inefektivitu a toxicitu. Kombinácie s oxaliplatinou porovnávali štúdie MOSAIC a NSABP C-07. Odporúčanie ASCO z roku 2004 uvádza, že štandardné používanie adjuvantnej chemoterapie pre pacienta v II. štádiu KRK sa neodporúča. V prípade, že ide o pacienta v II. štádiu s inadekvátnym počtom vyšetrených lymfatických uzlín, T4 tumorom, perforáciou alebo zle diferencovaným nádorom, treba uvažovať o indikácii chemoterapie. V štúdiu MOSAIC viedol režim FOLFOX4 u pacientov v II. štádiu s vysokým rizikom k absolútnemu zvýšeniu pravdepodobnosti 4-ročného DFS o 5,4 % (A. de Gramont, ASCO 2005). Štúdie MOSAIC a NSABP C-07 potvrdili, že prídanie oxaliplatiny k 5-FU/LV (kontinuálna infúzia, ako

i pri bolusaplikácii) štatisticky signifikantne zlepšuje DFS. Oxaliplatinová terapia je teda novým štandardom adjuvantnej terapie kolorektálneho karcinómu.

Perspektívne prim. Šálek očakáva integráciu nových cieľných liečiv do terapie a optimalizované režimy pre individuálneho pacienta (cieľná terapia na báze patologických a molekulárných markerov).

V druhej časti prednášky sa PharmDr. J. Laifr (odbor farmácie MZ SR Bratislava) zaoberal schvaľovaním liekov a úlohou EMEA v schvaľovacom procese.

V druhom bloku – Interaktívne diskusie – case reporty – Adjuvantná terapia moderoval MUDr. J. Detvay z onkologického oddelenia v Nitre kazu-

istiku VOÚ; prim. MUDr. V. Malec z FNŠP F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici kazuistiku pacienta s kolorektálnym karcinómom; a MUDr. R. Šikrová z NsP v Michalovciach kazuistiku pod názvom *Pokročilá metastatická choroba u 80-ročného muža*.

V štvrtom Chirurgickom bloku za predsedníctva doc. MUDr. Ľ. Lacu, CSc. z II. chirurgickej kliniky MFN v Martine a doc. MUDr. A. Prochotského, CSc. z II. chirurgickej kliniky LF UK a FNŠP v Bratislave odznelo 6 prednášok.

Súčasnými trendmi v chirurgickej liečbe karcinómu konečníka sa v prvej prednáške tohto bloku zaoberal doc. MUDr. A. Prochotský. Okrem iných problémov riešil otázku, ako znížiť vysokú inciden-

Obrázok 2.



istiku *Adjuvantná liečba karcinómu hrubého čreva* – ako ďalej; MUDr. J. Beniak z Popradu kazuistiku *Adjuvantia pri metastatickom štádiu kolorektálneho karcinómu?*; MUDr. B. Krakovská z Internej onkologickej kliniky OÚSA v Bratislave kazuistiku *Systémová chemoterapia v kombinácii s hepatálnou intraarteriálnou chemoterapiou v adjuvantnej liečbe karcinómu rekta*; a MUDr. B. Sepeši z FNŠP F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici kazuistiku pacienta s kolorektálnym karcinómom.

V treťom bloku – Interaktívne diskusie – case reporty – Pokročilé ochorenie – moderovala MUDr. I. Andrezálová z Internej onkologickej kliniky OÚSA v Bratislave kazuistiku pod názvom *Liečba neresekovateľných hepatálnych metastáz kolorektálneho karcinómu*; doc. MUDr. I. Andrašina, CSc. z VOÚ v Košiciach kazuistiku pod názvom *Skúsenosti s aplikáciou kombinovanej (chemo-imunoterapie) liečby v prvej línii metastatického kolorektálneho karcinómu vo*

ciu lokálnej recidívy karcinómu rekta a zvýšiť počet operácií zachovávajúcich sfinkter. Uviedol, že distálne šírenie karcinómu rekta > 2 cm pod dolný okraj nádoru je veľmi zriedkavé. Nádor sa šíri radiálne smerom do mezorekta, čo bolo dôvodom na vznik koncepcie totálnej mezorektálnej excízie (TME). TME umožňuje znížiť lokálnu rekurenciu karcinómu rekta na 2 – 10 %. V závere prednášky predstavil aj svoju novú publikáciu *Karcinóm hrubého čreva a konečníka*, ktorá vyšla v náklade 1 500 kusov.

MUDr. J. Palaj z Chirurgického oddelenia NsP v Bojniciach prezentoval vlastné skúsenosti s laparoskopickými resekciami kolorekta. V roku 1999 vykonal v Bojniciach laparoskopickú axiálnu kolostómiu, v roku 2004 laparoskopickú hemikolektómiu a v rokoch 2004 – 2006 už 19 laparoskopických výkonov. Ako uviedol na záver MUDr. J. Palaj, laparoskopické resekcie kolorekta sú perspektívne sa rozvíjajúcim smerom v modernej onkologickej chirurgii.

MUDr. P. Mračna z Chirurgickej kliniky OÚSA v Bratislave sa venoval chirurgickej liečbe kolorektálneho karcinómu a metastáz do pečene. Uviedol, že v chirurgickej liečbe karcinómu rekta sa uplatňujú kontinentné resekcie, šetrenie panvových plexov a samozrejme TME. V rokoch 2001 až 2006 vykonali v OÚSA celkovo 567 operácií (91 – lokalizácia nádoru v pravom kolone, 19 – lokalizácia v ľavom kolone, 27 – lokalizácia v colon transversum, 149 – lokalizácia v colon sigmoideum, 228 – kontinentné chirurgické zákroky a 53 amputácií – lokalizácia tumoru v rekte). MUDr. P. Mračna prezentoval aj súbor 71 pacientov, ktorí boli v rokoch 2001 až 2006 na OÚSA operovaní pre nádorové postihnutie pečene.

Doc. MUDr. L. Laca, CSc. z MFN v Martine prezentoval spôsoby predoperačného vyhodnocovania resekability pečene pri metastázach malígnych tumorov tráviaceho systému a predstavil terapeutické možnosti liečby malígnych nádorov pečene:

1. chirurgické (resekčné) metódy;
2. ablačné metódy (kryoablácia, RFA);
3. chemoterapiu (systémová, arteriálna chemoterapia, chemoembolizácia, rádiochemoembolizácia).

Analyzoval súbor 61 operovaných pacientov z MFN. Definoval štandardné skriningové biochemické a laboratórne testy. Zo zobrazovacích vyšetrení sa používa v MFN: USG, špirálové CT, NMR, PET a octreoscan, na výpočet percenta objemu ponechaného funkčného parenchýmu z celkového objemu parenchýmu pečene volumometria. Ako v závere uviedol doc. Laca, pri precíznom predoperačnom zhodnotení je resekcia pečene bezpečná, má nízku mortalitu, morbiditu a spĺňa náročné kritériá onkologickej radikality.

Prezentácia prim. MUDr. K. Kroupu, CSc. z Chirurgickej kliniky NOÚ v Bratislave bola venovaná liečbe metastáz kolorektálneho karcinómu na Chirurgickej klinike NOÚ v Bratislave. Prim. Kroupa analyzoval stav liečby metastáz kolorektálneho karcinómu v pečeni. Metastázy v pečeni vzniknú u približne u 50 – 60 % pacientov s KRK. Chirurgickú liečbu možno realizovať u približne 20 % pacientov s 35 – 40 % 5-ročným preživaním. Následne prim. Kroupa prezentoval súbor 100 pacientov s resekciami výkonmi pre metastázy kolorektálneho karcinómu v pečeni, ktorí boli operovaní v NOU v rokoch 2003 – 2005. Ako uviedol na záver prim. Kroupa, najnovšími trendmi v liečbe mKRK sú etapové, kombinované alebo opakované výkony. Použitím týchto progresívnych liečebných metód sa operabilita môže zvýšiť z 20 až na 40 %.

Možnosti multimodálnej liečby pečene metastáz prezentoval v prednáške MUDr. J. Dolinský z Internej kliniky NOÚ v Bratislave. Úvodom konštatoval, že multimodálna liečba pečene metastáz vyžaduje úzku spoluprácu onkologicky orientovaného chirurga a internistického onkológa. Neoadjuvantná chemoterapia umožňuje u časti pacientov s iniciálne neresekabilnými metastázami vykonať následnú resekciu. Výsledky štúdie Adama a spol. potvrdili, že prežívanie po primárnej ako aj sekundárnej resekcii je rovnaké. Problémom je, že iba 10 % pacientov spĺňa kritériá primárnej resekcii. Ako uviedol MUDr. J. Dolinský, zdá sa, že resekabilita koreluje s množstvom objektívnych odpovedí (RR). Preto treba použiť najaktívnejšie režimy chemoterapie. V štúdiách s neoadjuvantnou chemoterapiou sa RR pohybujú od 48 do 73 % a R0/R1 resekcia od 11 do 54 %. MUDr. J. Dolinský predstavil 2 klinické štúdie (KRK-metastázy v pečeni)

s efektívnym použitím neoadjuvantnej chemoterapie, ktoré boli prezentované na konferencii ASCO 2006 a projekty OncoSurge, ktorý bol vytvorený s cieľom zlepšiť resekabilitu pečene metastáz KRK s kuratívnym úmyslom (informácie o projekte OncoSurge sú k dispozícii na internetovej stránke [www.evidis.com/oncosurge/](http://www.evidis.com/oncosurge/)), a *LiverMetSurvey*, prvý medzinárodný register pacientov, ktorí boli chirurgicky liečení na pečene metastázy KRK. Tento projekt je koordinovaný medzinárodným vedeckým výborom (odborný garant prof. Adam, Francúzsko). Register sústreďuje klinické údaje o pacientoch, terapeutických prístupoch a výsledkoch liečebných postupov (informácie o registri LiverMetSurvey sú k dispozícii na internetovej stránke [www.livermet-survey.org](http://www.livermet-survey.org)).

Na záver MUDr. J. Dolinský konštatoval, že resekcia pečene je jediná potenciálne kuratívna možnosť liečby pečene metastáz. Neoadjuvantná kombinovaná chemoterapia (schémy FOLFIRI, resp. FOLFOX) umožňuje u 10 – 20 % pacientov s iniciálne neresekabilným ochorením následne vykonať resekciu. Záverom akcentoval potrebu multidisciplinárneho prístupu v manažmente pacientov s pečene metastázami kolorektálneho karcinómu.

V zhode s konštatovaním viacerých zúčastnených, v poradí už III. Bojnický workshop bol opäť zaujímavou príležitosťou na načerpanie nových informácií a výmenu skúseností o liečebnom manažmente tak medicínsky i celospoločensky závažnej malignity akou je kolorektálny karcinóm.

**MUDr. Tomáš Šálek**  
Interná klinika, Národný onkologický ústav  
Klenova 1, 833 10 Bratislava  
e-mail: tomas.salek@nou.sk

**Predplaťte si časopis na rok 2007**

**a získajte atraktívne výhody!**

Viac informácií na s. 227

**ONKOLÓGIA**

PREHLADNÉ CLANKY

- / Nové „markery a prognostické faktory“ z pohľadu patológa
- Význam a postavenie nádorových markerov v skriningu, diagnostike a sledovaní pacientov v onkológii
- Rádioterapia karcinómu prsníka
- Súčasný trendy externej rádioterapie v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc
- Neoadjuvantná systémová liečba operabilného karcinómu prsníka
- Adjuvantná liečba malígneho melanómu
- Incidencia a kurabilita nádorov v detskom veku v Slovenskej republike
- Karcinóm prostaty – zásady hormonálnej liečby
- Zásady paliatívnej liečby v onkológii