

Kolorektální karcinom – současný stav léčby

MUDr. Petr Vítek^{1,2}, MUDr. Ing. Kamil Zeman¹, MUDr. Ivana Mikoviny Kajzrlíková¹

¹Beskydské gastrocentrum, Interní oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o.

²Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita, Ostrava

Při diagnóze kolorektálního karcinomu je kromě pečlivého stagingu onemocnění nutno komplexně posoudit celkový stav nemocného. Následně je možno zvolit individuální léčebný postup, který je pro nemocného nejvíce přínosný. V léčbě nádoru se uplatňují metody endoskopické resekce, chirurgické resekce a systémová protinádorová terapie včetně biologické léčby. Přes významný pokrok, který byl v poslední době učiněn v terapii pokročilých stadií a jatrních metastáz, zůstává radikální chirurgický výkon pro prognózu nemocného klíčový. Pro zlepšení výsledků léčby je nezbytná diagnostika časných stadií onemocnění v rámci současného Národního screeningového programu kolorektálního karcinomu.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, endoskopická léčba, chirurgická resekce, systémová terapie.

Colorectal cancer – current state of treatment

After colorectal cancer diagnosis, accurate staging and detailed evaluation of patient's health state are crucial for individualized treatment selection. Endoscopic resection, surgery, systemic chemotherapy, biological therapy and radiotherapy can be used in the treatment. Even though important progress in therapeutic options has been achieved for advanced disease stages, surgical therapy remains cornerstone of the treatment. Early diagnosis of the disease through National colorectal cancer screening programme is indispensable for further improvement of therapeutic results.

Key words: colorectal cancer, endoscopic treatment, surgery, systemic therapy.

Interní Med. 2012; 14(6 a 7): 250–252

Úvod

V roce 2008 byla v České republice incidence kolorektálního karcinomu 94,2/100 000 mužů a 61,8/100 000 u žen (1). V absolutních počtech bylo nově diagnostikováno 8 105 nemocných a dalších 3 859 na onemocnění kolorektálním karcinomem zemřelo. Přestože u nás od roku 2000 probíhá Národní program screeningu kolorektálního karcinomu (2), v klinické praxi se u nemocných stále setkáváme s pokročilými nálezy tohoto nádoru (Obrázek 1). Tento článek shrnuje základní rozvahy a léčebné možnosti u nemocného s nově diagnostikovaným kolorektálním karcinomem.

Určení stadia onemocnění (staging) a komplexní zhodnocení stavu nemocného

Součástí standardního stagingu nemocného s kolorektálním karcinomem jsou kromě kolonoskopie s biopsií z tumoru ještě RTG plic (nově nahrazované CT hrudníku), CT vyšetření břicha a pánve a základní laboratorní parametry. V době diagnózy je vyšetřena hladina karcinoembryonálního antigenu (CEA) k následné monitoraci efektu léčby. U nemocných s časnými stadii karcinomu rektu (T1/T2) je doporučeno endosonografické vyšetření. Magnetická rezonance má v diagnostice stadií T1, T2 a T4 srovnatelnou přesnost jako endosonografické

vyšetření. V případě stadia T3 (invaze perirektálních tkání) je pak endosonografie senzitivnější než magnetická rezonance.

Pokud u nemocného před chirurgickým výkonem nelze provést totální kolonoskopii kvůli špatné přípravě nebo obstrukci střeva, měla by být ještě před operačním výkonem provedena irigografie ve dvojím kontrastu nebo CT kolonografie. Totální kolonoskopie před výkonem se provádí především k vyloučení synchronního karcinomu v ostatních partiích tračníku, jehož výskyt se popisuje u 2–7 % nemocných. Při nálezů synchronních pokročilých adenomů či karcinomů při předoperační či intraoperační kolonoskopii může také dojít ke změně charakteru resekčního výkonu až u 14 % nemocných (3). Pokud u nemocného nebylo možné vzhledem k stenozy karcinomu provést předoperační ani intraoperační kolonoskopické vyšetření, měla by být totální kolonoskopie následně provedena do 3–6 měsíců po operaci (4).

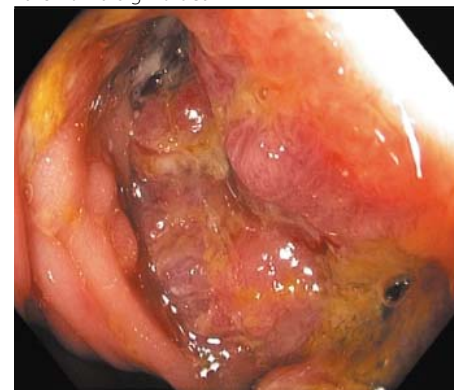
Při podezření na hereditární syndrom (familiární adenomatózní polypóza, atenuovaná familiární adenomatózní polypóza, MUTYH asociovaná polypóza, Lynchův syndrom) je indikováno genetické vyšetření.

U nemocného je nutné provést komplexní interní a kardiologické zhodnocení. Resekce kolorektálního karcinomu je Evropskou kardio-

logickou společností řazena mezi operace se středním kardiovaskulárním rizikem, které mají 30denní kardiovaskulární mortalitu 1–5 % (5). Nejméně čtvrtina operovaných trpí kardiovaskulárním onemocněním a měli bychom vyvinout maximální úsilí ke snížení incidence perioperačního infarktu myokardu a související mortality u těchto nemocných. U jedinců s vyšším kardiovaskulárním rizikem je proto vždy nutné v předoperačním období zvážit nasazení beta-blokátoru, statinu a ACE inhibitoru. Neméně důležité je rovněž v předoperačním období prodiskutovat s chirurgem možnosti ponechání antiagregační léčby (6).

Mortalita resekce kolorektálního karcinomu u 50letého nemocného bez dalších komorbidit

Obrázek 1. Endoskopický obraz stenozy karcinomu sigmoidea



je odhadována na 0,2–2 % (7). Specifickou skupinou s horší prognózou jsou staří nemocní. Faitz, et al ve svém souboru 90letých nemocných s elektivní resekcí kolorektálního karcinomu zaznamenali 30denní mortalitu 13 % a roční pak přes 30 % (8). Je tedy zřejmé, že celková kondice, věk, komorbidita a nutriční stav jsou důležitými parametry, které musí ovlivnit naše rozhodnutí o další terapii.

Léčba kolorektálního karcinomu je mezioborovou záležitostí s nutnou individualizací postupu, na které se kromě gastroenterologa, chirurga, onkologa a internisty podílí i anesteziolog, kardiolog a patolog.

Endoskopická léčba

Některé časné (T1) karcinomy je možno řešit endoskopickou resekcí. Podmínkou je splnění histologických a endoskopických parametrů léze. Z histologických se jedná o dobrý či střední stupeň diferenciaci, nepřítomnost angioinvasi a lymfangioinvasi a pouze povrchovou submukózní invazi (do 1 000 µm či horní třetiny submukózy). Důležitým endoskopickým parametrem je přesvědčení endoskopisty o kompletním odstranění léze, tedy kompletní endoskopická resektie. V těchto příznivých případech je velmi nízké riziko šíření karcinomu do lymfatických uzlin či jeho lokální recidiva, které jsou odhadovány dle recentních dat Winawera

na 0,6 % u polypoidních a 1,6 % u přisedlých karcinomů (9). Toto riziko je tedy srovnatelné s mortalitou operačního zákroku a především u starších nemocných s komorbiditami bývá endoskopická terapie považována za dostatečnou. V současnosti existují tři metody endoskopické resekce: endoskopická polypektomie, endoskopická mukózní resektie (EMR) a endoskopická submukózní disekce (ESD). Při endoskopické polypektomii se provádí snesení polypu kličkou, při EMR snesení ploché léze kličkou po předchozí submukózní aplikaci různých roztoků. Endoskopická submukózní disekce pak zahrnuje preparaci submukózy speciálními diatermickými noži. Všemi těmito metodami lze dosáhnout radikální (R0) resekce s negativními histologickými okraji (Obrázek 3). U klasické EMR se obvykle podaří en bloc snést pouze léze menší než 20 mm, větší léze jsou snášeny po částech (10). Endoskopická submukózní disekce umožňuje en bloc snesení rozsáhlých povrchových tumorů, je tedy vhodná především při podezření na submukózní invazi či při recidivě neoplastické léze.

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je základem terapie invazivních kolorektálních neoplazií a je jedinou kurativní modalitou pro onemocnění lokalizované na stěnu tračníku a rekta. Před indikací chirurgické léčby je třeba kromě standardního stagingu vždy pečlivě doplnit rodinnou anamnézu. Případný familiární výskyt kolorektálního karcinomu nás totiž může upozornit na vysokorizikového nemocného se syndromem familiární adenomatózní polypózy, atenuované familiární adenomatózní polypózy, MUTYH asociované polypózy a Lynchova syndromu (11). U těchto nemocných je pak nutno vždy zvažovat radikálnější typ výkonu (subtotální kolektomie nebo totální proktokolektomie).

Cílem chirurgické terapie je kompletní odstranění tumoru současně s jeho cévním a lymfatickým zásobením, typickými chirurgickými výkony jsou v tračníku pravostranná a levostranná hemikolektomie, resektie transversa a sigmoidea, rozšířené hemikolektomie a subtotální nebo totální kolektomie. U karcinomu rekta jsou to pak lokální excize, nízká přední resektie rekta (LAR) a abdominoperineální amputace rekta. V případě níže uložených tumorů bez invaze sfinkterů lze LAR spojit s koloanální anastomózou, případně doplněnou vytvořením kolonického pouče. Výkony v oblasti rekta jsou doplňovány totální mezorektální excizí (TME), což je odstranění celého anatomického kompartmentu v okolí

rekta, ve kterém se mohou vyskytovat nádorově postižené uzliny.

Vzdálenost resekčních linií od tumoru by v tračníku měla být alespoň 5 cm (12). Součástí chirurgického výkonu je i odstranění regionálních lymfatických uzlin, které má kromě prognostických informací pro nemocného také léčebný význam. Standardem pro adekvátní staging je v současnosti odstranění 12 lymfatických uzlin v preparátu, při nižším počtu by měla být vždy zvážena adjuvantní chemoterapie (13). Analogicky TME byl u operace tračníku založen koncept kompletní excize mezokolon (CME), která snižuje riziko recidivy nádoru a prodlužuje přežití (14).

Předoperační příprava střeva před elektivní resekcí kolon je v současnosti většinou opouštěna v rámci implementace protokolů ERAS (early recovery after surgery). Tyto protokoly zahrnují rovněž specifickou nutriční přípravu, rehabilitaci nemocného před nitrobršňovým chirurgickým výkonem a po něm, minimalizaci používání invazivních vstupů a specifické druhy analgetik (15).

Laparoskopická resektie kolorektálního karcinomu je v současnosti považována za onkologicky stejně radikální přístup jako resektie otevřená. Výkon je ovšem technicky náročnější a trvá déle než klasická otevřená kolektomie, u 10–20 % nemocných je nutná konverze na otevřenou resekcí. V řadě studií nebyl prokázán rozdíl v mortalitě a morbiditě nemocných (16). U nízké resekce rekta je při laparoskopické asistenci během výkonu dosahováno stejné onkologické efektivity léčby jako při otevřené operaci. Laparoskopický přístup je nedílnou součástí protokolů ERAS a umožňuje zkrátit dobu pooperačního ileu, snížit potřebu analgetik a zkrátit délku hospitalizace nemocného.

Léčba jaterních metastáz

Až 25 % nemocných má v době diagnózy kolorektálního karcinomu synchronní jaterní metastázy, u dalších 30 % nemocných se metastázy tvoří v průběhu pooperačního sledování. Neléčený pacient s jaterními metastázami nemá šanci se dožít 5 let. Radikální resektie jaterních metastáz spojená se systémovou protinádorovou terapií může docílit pětileté přežití až u 60 % nemocných. V České republice je stav léčby nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu neuspokojivý. Dle provedeného průzkumu Rysky má pouze 35 % indikovaných nemocných šanci dostat terapii, která vede k nejdelšímu možnému přežívání (17). Systémová protinádorová léčba

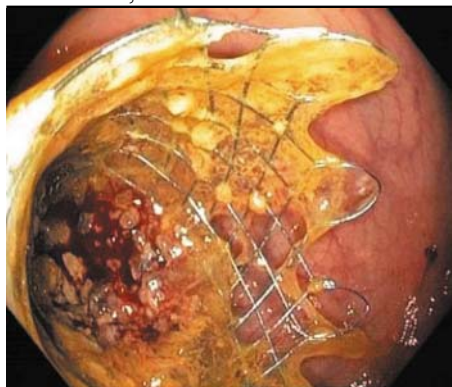
Obrázek 2. Časný karcinom rekta (T1)



Obrázek 3. Stav po úspěšné endoskopické mukózní resekci časného karcinomu rekta (T1)



Obrázek 4. Rozvinutý samoexpandibilní metalický stent, který byl endoskopicky zaveden skrze stenózující tumor



se používá jednak u resekabilních metastáz před výkonem (neoadjuvantní terapie), po resekci (adjuvantní terapie) a v poslední době i u nemocných s neresekabilními metastázami s cílem dosáhnout resekability (takzvaná konverzní terapie). Cílem chirurgické intervence je odstranění všech metastatických lézí s negativními okraji (R0 resekce). Chirurgické výkony se někdy provádějí v několika etapách a mohou být doplněny embolizací portální žíly. Kromě radikální chirurgické resekce se v terapii jaterních metastáz používají i ablativní techniky, především radiofrekvenční ablace (RFA) a ireverzibilní elektroporace (IRE – nanoknife).

Implantace metalických stentů

Jedná se o zavedení samoexpandibilního, obvykle nepotaženého metalického stentu skrze stenózující tumor v tračniku a rektu (Obrázek 4). Výkon provádí endoskopista pod skiaskopickou kontrolou. Pacienty indikované k těmto výkonům lze rozdělit do dvou skupin. Jednak se jedná o nemocné, u kterých je řešena akutní maligní obstrukce (ileózní stav) a stent je zaváděn jako přemostění (bridging) k chirurgickému řešení. Akutní chirurgický výkon je totiž u těchto nemocných spojen s vysokou morbiditou a mortalitou a obvykle vyžaduje dvě operace s přechodnou stomií. Zavedení stentu obvykle umožní metabolickou stabilizaci nemocného a jeho přípravu k elektivní operaci (18). Druhou skupinu indikací tvoří definitivní paliativní léčba inoperabilních a generalizovaných stenózujících nádorů. Problémem je poměrně vysoký výskyt komplikací, především perforace (časné i pozdní), který činil v některých studiích až 50 %, což vedlo k jejich ukončení. Biologická terapie bevacizumabem riziko perforace zřejmě zvyšuje. Recentní prospektivní randomizovaná multicentrická studie také neprokázala, že by emergentní zavedení stentu pomohla nemocnému vyhnout se operaci se stomií (19). V současné době je tedy

zavedení stentu do střeva indikováno pouze po důkladné individuální evaluaci stavu nemocného chirurgem a endoskopistou a vědomím výše uvedených rizik.

Systémová protinádorová terapie

Tato léčba může být podána jako adjuvantní po resekci kolorektálního karcinomu, kdy jejím cílem je snížit počet vzdálených recidiv nádoru zničením mikrometastáz. Je plně indikována u nemocných po kompletní resekci stadia III, kdy zvyšuje pravděpodobnost přežití o cca 30 %. U nemocných stadia II je vhodná u pacientů s vysokým rizikem recidivy, mezi které patří nízký počet resekovaných uzlin (méně než 12), nízký stupeň diferenciacie nádoru, angioinvasze a vysoká hladina CEA.

Jsou aplikovány různé režimy založené na kombinacích 5-fluorouracilu, leukovorinu, oxaliplatinu a nověji i capecitabinu.

Neoadjuvantní chemoradioterapie se stala standardní terapií u lokálně pokročilého karcinomu rekta (T3/T4). Tento postup snižuje riziko recidivy a zlepšuje přežití nemocných (20).

K systémové protinádorové terapii řadíme též biologickou léčbu cílenými protilátkami. V klinické praxi se uplatňují především bevacizumab, cetuximab a panitumumab. Bevacizumab je humánní monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF), který je klíčovým mediátorem angiogeneze karcinomu. Cetuximab a panitumumab jsou chimérické myši/humánní protilátky proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).

Užití biologické terapie v kombinaci s klasickou chemoterapií je indikováno především jako paliativní léčba u metastatického kolorektálního karcinomu. U těchto nemocných došlo k významnému prodloužení přežití, jehož medián nyní činí asi 2 roky. Vybraná část pacientů s jaterními metastázami může po této chemoterapii následně podstoupit jejich resekci (takzvaná konverzní terapie, viz výše).

Léčba klasickou chemoterapií i biologickou léčbou může mít významnou toxicitu (slabost, polyneuropatie, hand foot syndrom a již zmíněné vyšší riziko perforace střeva u bevacizumabu). Indikace a jednotlivé léčebné režimy je proto nutné vždy posuzovat i z tohoto pohledu.

Závěr

Úspěšnost léčby kolorektálního karcinomu závisí především na klinickém stadiu, ve kterém je onemocnění diagnostikováno. Je proto třeba vyvinout maximální úsilí k tomu, abychom

v populaci zajistili vysokou adherenci se současným screeningovým programem. Přes všechen pokrok v systémové protinádorové léčbě nejvíce pozitivně ovlivňuje přežití nemocného kurativní chirurgická resekce. V rozhodování o postupu u jednotlivých nemocných se stále více uplatňují principy personalizované medicíny. Tyto nám umožňují nabídnout každému nemocnému individuální postup, který bere v potaz jeho osobní riziko recidivy onemocnění i jeho reálné riziko nežádoucích účinků léčby.

Literatura

1. Novotvary 2008 ČR (Cancer Incidence 2008 in the Czech Republic). ÚZIS: Praha 2008.
2. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, Dusek L, Muzik J, Seifert B, Fric P. Colorectal cancer screening in Europe. *J Gastroenterol* 2009; 15(47): 5907–5915.
3. Kim MS, Park YJ. Detection and treatment of synchronous lesions in colorectal cancer: the clinical implication of perioperative colonoscopy. *J Gastroenterol* 2007; 13(30): 4108–4111.
4. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, Burt RW, Byers T, Fletcher RH, Hyman N, Johnson D, Kirk L, Lieberman DA, Levin TR, O'Brien MJ, Simmang C, Thorson AG, Winawer SJ. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006; 130(6): 1865–1871.
5. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Jung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Bergh G, Vermassen F. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30(22): 2769–2812.
6. Skalická H, Bruthans J, Hradec J. Příprava kardiak k nekar-diální operaci. *Cor Vasa* 2011; 53(Suppl 1): 78–85.
7. Wilcox GM, Beck JR. Early invasive cancer in adenomatous colonic polyps („malignant polyps”). Evaluation of the therapeutic options by decision analysis. *Gastroenterology*, 92, 1987; 92(5 Pt 1): 1159–1168.
8. Faiz O, Haji A, Bottle A, Clark SK, Darzi AW, Aylin P. Elective colonic surgery for cancer in the elderly: an investigation into postoperative mortality in English NHS hospitals between 1996 and 2007. *Colorectal Dis* 2010; 13(7): 779–785.
9. Winawer SJ, O'Brien MJ. Management of malignant polyps. In: *Colonoscopy: Principles and Practice*. 2nd edition Edited by Jerome D. Wayne Douglas K. Rex and Christopher B. Williams, Blackwell Publishing Ltd. 2009, 401–411.
10. Urban O, Vitek P, Fojtik P, Kliment M, Janik D, Chalupa J, Albin A. Laterally spreading tumors – experience based on 138 consecutive cases. *Hepatogastroenterology*, 2008; 55(82–83) Mar-Apr: 351–355.
11. Jaspersen KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(6): 2044–2058.
12. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(8): 583–596.
13. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P, Church J, Cohen J, Dentsman F, Ellis CN, Kilkenny JW, 3rd, Ko C, Moore R, Orsay C, Place R, Rafferty J, Rakin J, Savoca P, Tjandra J, Whiteford M. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(8): 1269–1284.
14. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: comple-

te mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009; 11(4): 354–64; discussion 364–365.

15. Serclova Z, Dytrych P, Marvan J, Nova K, Hankeova Z, Ryska O, Slegrova Z, Buresova L, Travníková L, Antos F. Fast-track in open intestinal surgery: prospective randomized study (Clinical Trials Gov Identifier no. NCT00123456). *Clin Nutr* 2009; 28(6): 618–624.

16. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM, Heath RM, Brown JM. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3061–3068.

17. Ryska M, Pantoflíček J, Dušek L: Léčba jaterních metastáz

kolorektálního původu v České republice: současný celostátní survey. *Rozhl Chir* 2010; 89(2): 100–108.

18. Baron TH. Colonic stenting: a palliative measure only or a bridge to surgery? *Endoscopy* 2010; 42(2): 163–168.

19. Pirllet IA, Slim K, Kwiatkowski F, Michot F, Millat BL. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2011; 25(6): 1814–1821.

20. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1731–1740.

Článek přijat redakcí: 2. 5. 2012
Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2012

MUDr. Petr Vitek

Beskydské gastrocentrum,
Interní oddělení,
Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o.
El. Krásnohorské 321
738 01 Frýdek-Místek
vitek@kolonoskopie.cz

