

Role víceborové indikační komise v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu

prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.^{1,2}

¹Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

²Fakulta zdravotnictva a sociální práce, Trnavská univerzita, Trnava

Effektivním diagnosticko–terapeutickým přístupem lze u pacientů s metastatickým postižením jater u kolorektálního karcinomu docílit pětileté přežití přesahující 50 %. Nejúčinnější léčbou je kurabilní resekce jater, kterou lze v současné době indikovat primárně u 20 % nemocných. U dalších přibližně 15–20 % nemocných lze resekci provést po konverzní systémové protinádorové léčbě. Lze také použít speciálních chirurgických technik (výkony kombinované, dvoudobé) či výkon provést po uměle vyvolané hypertrofii na straně plánovaného jaterního remnantu. Úspěšná léčba u těchto nemocných závisí na těsné mezioborové spolupráci v rámci víceborových indikačních komisí, které na principu personalizované medicíny určují léčebný a dispenzární postup u jednotlivých pacientů.

Klíčová slova: pokročilý kolorektální karcinom, resekce, víceborový tým.

Role of multidisciplinary team in the treatment of the advanced colorectal cancer

Effective diagnostic – therapeutic approach to patients with metastatic colorectal carcinoma leads to more than 50 % 5 year survival. Most effective treatment is curable liver resection with primary indication in 20 % of patients. Other 15–20 % patients reach resection after conversion systemic antitumor therapy. There are special techniques (combined procedures, two stages operations) or portal venous embolisation followed by resection after hypertrophy of liver remnant. Multidisciplinary approach is only the condition for successful treatment on the base of personalized medicine principles in these patients.

Key words: advanced colorectal carcinoma, resection, multidisciplinary team.

Interní Med. 2014; 16(6): 247–249

V incidenci kolorektálního karcinomu (KRK) je Česká republika na předním místě na světě, zvláště pak u mužů. Trvale narůstá a dosahuje 8,5 tisíce pacientů za rok (1). Z větší části se jedná o pacienty s pokročilým onemocněním: asi 25–35 % nemocných má v době stanovení primárního nádoru již zjištěné metastatické postižení jater. U dalších 30 % se jaterní sekundarity vyvinou s časovým odstupem do 24 měsíců. Méně často nacházíme postižení plic, raritně mozku.

Dříve byla terapie u metastatického postižení jater málo úspěšná. Medián přežívání po zjištění diagnózy u neléčeného pacienta nepřesahoval 6,9 měsíců (2). Adson MA v sedmdesátých letech prokázal na 34 nemocných signifikantní přínos velké jaterní resekce (3). Léčebné možnosti se u nemocných s jaterními metastázami tak v průběhu posledních 2 desetiletí výrazně rozšířily (4). **Nejúčinnější léčbou je chirurgicky jaterní ložiska radikálně odstranit, tj. provést kurativní resekci jater** (5). Předpokladem úspěšné léčby je proto primárně posoudit resekabilitu s cílem jejich kurabilního odstranění.

Na léčbě těchto nemocných se podílí několik oborů (onkolog, chirurg, radiolog, radio–terapeut, patolog, hepatolog, gastroenterolog, anesteziolog). Pacienti tak jednoznačně profitují

z jejich společného rozhodování a výběru optimálního terapeutického postupu u každého z nich v rámci **víceborových indikačních komisí (VIK)** a z principu tzv. **personalizované medicíny** (5, 6). Role VIK je zcela nezastupitelná a kvalita rozhodování se odráží na šanci konkrétního nemocného na dlouhodobé přežívání a kvalitu jeho života.

Pacienty s nálezem jaterních metastáz kolorektálního původu lze rozdělit na 3 skupiny:

- A) primárně resekovatelní,
- B) primárně neresekovatelní, ale potencionálně ano
- C) neresekovatelní.

Podmínky kvalifikovaného rozhodnutí o resekci jsou následující:

1. kvalitní zobrazení jaterního nálezu a eventuálních extrahepatických metastáz, určení jejich resekability,
2. posouzení kvality nádorem nepostiženého jaterního parenchymu a jeho předpokládaného ponechaného objemu,
3. posouzení technické proveditelnosti resekce a rizika výkonu zkušeným jaterním chirurgem a anesteziologem,
4. posouzení načasování resekce a možností systémové protinádorové léčby.

Jedná se o posouzení jak technické resekability – tj. radikálního odstranění jaterních metastatických ložisek R0 –, tak i onkologické resekability – tj. odstranění všech v těle detekovatelných metastatických ložisek. Příkladem bývá radikální resekce jater před plánovaným radikálním odstraněním metastatického ložiska v plicích. Technicky je resekce jater proveditelná za předpokladu, že zachováme více jak 25 % funkčního jaterního parenchymu (nebo cca 40 % parenchymu po předchozí chemoterapii), zachováme alespoň jednu jaterní žílu a odpovídající část jaterního pediklu, tj. arteriální a portální zásobení, drenáž žluče a žilní odtok ponechané části jater (7).

Ad A – Primárně resekovatelné jaterní metastázy

Primárně resekovatelné metastázy mohou být jak synchronní, tak i metachronní. U synchronních jaterních metastáz obvykle nejprve zresekujeme primární nádor na kolorektu; u karcinomu rekta po neadjuvantní chemoradioterapii. Resekci střeva a jater lze nicméně provést v jedné době u těch nemocných, které neohrozíme výrazně zvýšeným operačním rizikem. Při tomto postupu není jaterní tkáň tangována předchozí chemoterapií a lze dříve zahájit adjuvantní chemoterapii. Nevýhodou jsou současné dva operační přístupy.

Střevní resekce provedená laparoskopicky nebo oba současné výkony provedené laparoskopicky mohou operační zátěž nemocného snížit. Doposud publikované výsledky u pacientů po provedených resekcích v jedné době v porovnání s dvěma operacemi jsou obdobné (8).

Resekci jater lze také provést primárně po eventuálním krátkodobém či dlouhodobém modulu neadjuvantní chemo (radio) terapie a resekci střeva pak provést v druhé době. Podmínkou je absence stenózy střeva a krvácení z primárního nádoru. Výhodou je udávaná nižší morbidita a mortalita ve srovnání s tradičním postupem (27,3 % vs. 44,4 %, resp. 0 % vs. 5,6 %). Tento postup umožňuje získat tzv. terapeutické okno u pacientů, u kterých primární nádor vyžaduje podání neadjuvantní CHMT (9).

Na první pohled progresivní přístup publikoval v roce 2008 B. Nordlinger (10), kdy prokázal přínos perioperační chemoterapie ve zvýšeném tříletém přežívání ve srovnání se samotnou resekci jater. U obou skupin pacientů však bylo prokázáno obdobné pětileté přežívání.

Adjuvantní chemoterapie po provedené radikální resekci jater ($\pm$ plíc) signifikantně prodlužuje jak DFS (disease free survival), tak i celkovou dobu přežívání (OS – overall survival), nesignifikantní je rozdíl v přežívání v závislosti na typu chemoterapie (11). Doposud nejsou známy parametry odlišující pacienty, kteří by z resekce metastáz neprofitovali. Jediným nezávislým pozitivním faktorem je R0 resekce (12). U dvou třetin nemocných po provedené resekci jater musíme počítat s rozvojem rekurence. Mortalita následné resekce však u těchto nemocných nepřekračuje mortalitu první jaterní resekce, tj. 1–2 % (13, 14).

Ad B – Primárně neresekovatelné, ale potencionálně resetovatelné jaterní metastázy

U této skupiny nemocných je cílem dosáhnout co největšího procenta konverzí a provést resekční jaterní výkon. Nejedná se o skupinu homogenní a lze ji rozdělit na následující podskupiny v závislosti na důvodu primární neresekovatelnosti: 1 – velký rozsah metastatického postižení jater, kdy nelze zachovat dostatečný volum zdravého parenchymu, 2 - nevhodná lokalizace ložisek (nejčastějším případem je postižení všech 3 jaterních žil), 3 – přítomnost extrahepatických metastáz, které jsou primárně neresekovatelné.

Ad C – Primárně neresekovatelné jaterní metastázy

Paliativní resekce střeva je u nemocného s neresekovatelnými jaterními metastázami in-

dikována především v případě stenózy nebo krvácení. Nehledě na výsledek studií Cairo a Cairo II (15) prokazující lepší přežívání po resekci než bez ní, je oprávněně poukazováno na vysoký výskyt pooperační morbidity u těchto nemocných. Vhodnou alternativou tak zůstává podávání paliativní chemoterapie s plánováním odlehčující stomie až při hrozícím ileózním stavu (16).

Strategie zvýšení procenta resekability jaterních metastáz

A) konverzní chemoterapie

Ambiciózní program, který se stal v současné době téměř standardním postupem, zahájil v roce 1996 H. Bismuth (17), když dosáhl u 13 % primárně neresekovatelných pacientů po podání 5-FU, leukovorinu a oxaliplatinu konverzi. U těchto nemocných bylo možné provést resekční výkon (v 75 % se jednalo o velkou jaterní resekci) s pětiletým přežíváním 33 %. V současné době lze takto dospět po podání 4 cyklů chemo (bio) terapie při zjevné rentgenologické odpovědi ke konverzi u více než 30 % nemocných (18, 19). CT kontrolní vyšetření je vhodné provádět po 2 měsících od zahájení systémové protinádorové léčby a nepromeškat vhodný okamžik provedení resekce jater. V případě progresu jaterního nálezu v průběhu chemoterapie je metodou volby přejít na druhou linii chemo (bio) terapie se snahou docílit resekce jater (20, 21). Výhodou je hepatotoxicita chemoterapie: oxaliplatina vede k sinusoidální obstrukci – „blu liver“, irinotekan k rozvoji steatohepatitidy – „yellow liver“ (způsobuje signifikantně vyšší 90denní mortalitu (22).

B) Portální venózní embolizace

Využitím ipsilaterální jaterní atrofie a kontralaterální hypertrofie po předoperační selektivní embolizaci portální větve nebo její ligaci můžeme dosáhnout po 3 týdnech významného zvětšení plánovaného ponechaného jaterního parenchymu. Tento postup je indikován u nemocných, u kterých by hrozilo po velké jaterní resekci jaterní selhání v důsledku nedostatečného ponechaného volum jater (tzv. jaterní remnant). Nevýhodou může být akcelerace růstu metastatických ložisek (23).

C) Dvouetapová resekce jater

Tato technika, při které se v první fázi odstraní většina jaterního parenchymu a následně po tří- až čtyřtýdenní regeneraci jaterní tkáně se odstraní zbytek metastatických ložisek, se využívá u nemocných, kteří mají bilobární metastatické postižení jater (24).

D) Ablativní metody a hybridní techniky

Nejčastější uplatnění u neresekovatelných ložisek či malých rekurentních metastáz našla radiofrekvenční ablace (RFA). RFA je ve srovnání s resekci spojeno s menší morbiditou a mortalitou, nicméně s větší pravděpodobností progresu (25). RFA se dá také doplnit resekčním výkonem.

Kazuistika

Pro nález masivního metastatického postižení jater (obrázek 1) se stenozujícím adenokarcinomem rekta v 7 cm od anu byl 51letý pacient v listopadu 2010 prezentován na víceoborové indikační komisi na Chirurgické klinice 2. LF UK a ÚVN Praha. Vzhledem ke zjevné neresekovatelnosti jsme pro poruchu pasáže založili axiální kolostomii. Při pravidelných CT kontrolách jsme po 18 cyklech chemobioterapie pozorovali výraznou regresi jaterního nálezu (obrázek 2). V únoru 2012 jsme provedli nízkou resekci rekta, v dubnu levostrannou rozšířenou resekci jater (obrázek 3) a v červnu resekci plíc ve FN Motol. Pooperační průběhy byly bez komplikací a pacient pokračoval v adjuvantní chemoterapii. Recidivu v pravém laloku jaterním (obrázek 4) jsme koncem roku 2013 ošetřili perkutánně RFA. T.č. je pacient bez průkazu progresu onemocnění.

Zásadní význam resekce jaterních metastáz a situace v České republice

Správně indikovaná a provedená resekce jaterních metastáz dokáže signifikantně prodloužit život pacientů. Za prognostické faktory se považuje velikost jaterní metastázy > 5 cm, počet > 4, bilobární charakter postižení, invaze do lymfatických uzlin pediklu a vysoká hladina CEA.

V naší republice bohužel není vždy chirurgická intervence zvažována na prvním místě (26). Pacienti s jaterními metastázami mnohde dostávají primárně systémovou léčbu a možnost provedení resekce je odsunuta. Ne vždy jsou však jaterní metastázy operabilní. Velká retrospektivní studie autorů Kopetz a spol. (27) ukázala na souboru 2 470 pacientů přibližně 20 % primární operabilitu jaterních metastáz s tím, že 5letého přežití se dožilo 55,2 % pacientů v porovnání s 19,5 %, kteří operaci neprodělali. Význam operability jaterních metastáz se jeví jako zásadní pro prognózu onemocnění. Radikální resekce jater u nemocných s jaterními metastázami KRK přináší ve srovnání s jinými léčebnými modalitami signifikantně nejdelší přežívání, a to nehledě na výrazný léčebný pokrok biochemo-

Obrázek 1. Nález masivního metastatického postižení jater



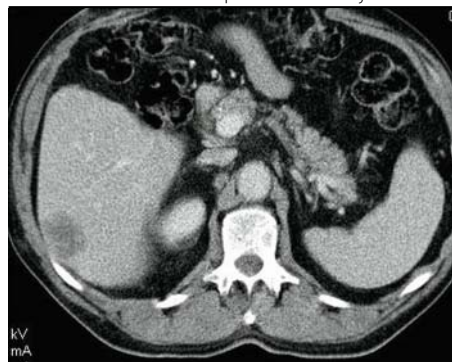
Obrázek 2. Regrese jaterního nálezu



Obrázek 3. Resekovaná část jater



Obrázek 4. Recidiva v pravém laloku jaterním



terapie. Až 60 % nemocných, u kterých byla provedena resekce jater R0 s následnou adjuvantní biochemoterapií se dožije 5 let od stanovení diagnózy (28).

V posledních letech se podařilo do tzv. Modré knihy České onkologické společnosti (ČOS) inkorporovat rozhodovací postup, kterého by se měla VIK u pacienta s jaterními metastázami KKK držet (29). Uvedený postup dodržuje současné zásady evropského konsenzu léčby těchto nemocných (5) s tím, že zásadním je rozdělení pacientů na primárně resekabilní, hraničně resekabilní a neresekabilní. V první skupině na základě vlastních zkušeností nedoporučujeme podávat neadjuvantní systémovou protinádorovou terapii. Pacienta indikujeme primárně k jaternímu resekčnímu výkonu. Ve druhé skupině je v tabulce na str. 69 Modré knihy uvedena konverzní léčba s provedením restagingu. U třetí skupiny nemocných indikujeme podle celkového stavu 1. linii agresivní nebo šetrnější paliativní léčby. Do této skupiny se zpětně zařadí část nemocných z druhé skupiny, kde nedošlo ke konverzi a nebylo možné pacienta indikovat k resekci jater.

Dodržením postupu uvedeného v Modré knize ČOS a zejména prezentací všech nemocných s pokročilým kolorektálním karcinomem do víceoborových indikačních komisí dojde i v České republice k výraznému pokroku v léčbě těchto nemocných s prodloužením jejich života.

Závěr

Efektivním diagnosticko – terapeutickým přístupem lze u pacientů s metastatickým postižením jater u kolorektálního karcinomu docílit pětileté přežití přesahující 50 %. Nejúčinnější léčbou je kurabilní resekce jater, kterou lze v současné době indikovat primárně u 20 % nemocných. U dalších přibližně 15–20 % nemocných lze resekci provést po konverzní systémové protinádorové léčbě. Lze také použít speciálních chirurgických technik (výkony kombinované, dvoudobé) či výkon provést po uměle vyvolané hypertrofii na straně plánovaného jaterního remnantu. Současnou bezpečnost operačního výkonu, s mortalitou 1–2 %, umožňuje nejen propracovaná operační technika, ale sofistikovaný odhad velikosti a funkčnosti ponechaného jaterního parenchymu, kvalitní perioperační péče anesteziologa a minimalizace hepatotoxického poškození jater vzniklého předoperačně podávanou protinádorovou léčbou.

Úspěšná léčba u těchto nemocných závisí na těsné mezioborové spolupráci v rámci víceoborových indikačních komisí, které na principu personalizované medicíny určují léčebný a dispenzární postup u jednotlivých pacientů.

Práce byla podpořena granty IGA MZČR NT 13 660 a ZRO MO 1012.

Literatura

1. Dušek L. Czech cancer in numbers 2008–2009, Grada, 2009.
2. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hoffmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *BJO* 1990; 77: 1241–1246.
3. Adson MA, Van Heerden JA. Major hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1980; 191: 576–583.
4. 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.
5. Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The EGOSLIM (Expert group on oncology management of liver metastases) group: The oncology approach to managing liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *The Oncologist* 2012; 17: 1225–1239.
6. Shackelford RE, Whitting NA, McNab P, et al. KRAS testing: a tool for the implementation of personalized medicine. *Genes & Cancer* 2012; 3: 459–466.
7. Kaczirek K, Tamandl D, Klinger M, et al. Criteria for resectability of colorectal cancer liver metastases – an Austria survey and current recommendations. *Eur Surg* 2009; 41: 213–220.
8. Tan-Tam C, Chung SW. Minireview on laparoscopic hepatobiliary and pancreatic surgery. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 60–67.
9. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB* 2011; 13: 745–752.
10. 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.
11. Mitty E, Fields ALA, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: A pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4906–4911.
12. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715–722.
13. Jonas S, Thelen A, Benckert C, et al. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 2007; 31: 511–521.
14. Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 324–328.
15. Venderbosch S, de Wilt JH, Teerstra S, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: Retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3252–3260.
16. Liu SK, Church JM, Lavery IC et al. Operation in patients with incurable colon cancer – is it worthwhile? *Dis Colon Rectum*. 1997; 40: 11–14.
17. Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1996; 224: 509–520.
18. Poston G, Adam R, Alberts S, et al. Oncosurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7125–7134.
19. Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *Oncologist* 2012; 17: 1225–1239.
20. 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.
21. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection.

on for multiple colorectal metastases? Ann Surg 2004; 240: 1052–1061.

22. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 2006; 24: 2065–2072.

23. Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolisation. Ann Surg 2000; 231: 480–486.

24. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg 2000; 232: 777–785.

25. Lencioni R, Crocetti L, Cioni D, et al. Percutaneous RFA of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. Invest Radiol 2004; 39: 689–697.

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

27. 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.

28. Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases. WJSO 2011; 9: 154.

29. Vyzula R, et al. Modrá kniha České onkologické společnosti, 2014; 18: 69.

Článek přijat redakcí: 14. 4. 2014

Článek přijat k publikaci: 24. 8. 2014

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

