SOUDOBÝ POHLED NA LÉČBU JATERNÍCH METASTÁZ KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

MUDr. Martin Oliverius
Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

Je nechvalně známou skutečností, že Česká republika zaujímá čelné postavení ve výskytu kolorektálního karcinomu (KRCa). Jeho incidence se pohybuje kolem 34 nových případů na 100 000 obyvatel, větší část tvoří muži. Stejně dobře známou skutečností je, že až u poloviny nemocných vzniknou v průběhu jejich onemocnění metastázy. Nejčastějším místem metastatického postižení jsou játra a plíce. Ačkoliv za posledních deset let dosáhla onkologická léčba výrazného pokroku, jedině chirurgické odstranění nádoru a popřípadě metastáz dává pacientovi naději na vyléčení nebo alespoň na významné prodloužení života za uchování jeho dobré kvality.

Podle přísně individuálního posouzení lze nemocné dělit zhruba do tří skupin s různými léčebnými cíli: na nemocné s primárně operabilními metastázami, nemocné s hraničně operabilními metastázami a nemocné dle prvního nálezu primárně inoperabilní (adepti na konverzní léčbu). U všech tří skupin je cílem léčby resekce, popřípadě opakovaná resekce jaterních metastáz s kurativním záměrem. U poslední skupiny nemocných se léčba řídí jejich celkovým stavem a klade si za cíl prodloužení života v co nejlepší kvalitě. Samozřejmě i v této skupině pravidelný a pečlivý staging může odhalit nemocné sekundárně schopné podstoupit operaci. Chemoterapie se v posledních letech rozvinula a obohatila o biologickou léčbu. Ta je využívána jak u tzv. konverzní, neoadjuvantní léčby primárně neoperabilních metastáz, tak v první i vyšších liniích chemobioterapie. Tento článek je zaměřen na první dvě skupiny nemocných.

Chirurgická léčba zaznamenala velký pokrok a nabízí pacientům širokou škálu výkonů – od miniinvazivních laparoskopických výkonů až po klasické chirurgické metody, které jsou spojeny s nízkou morbiditou a mortalitou. To se týká jak léčby primárního KRCa, která je v podstatě po dlouhou dobu standardizována, tak léčby případného metastatického postižení.

V případě metastatického postižení je proto logickou primární úvahou možnost chirurgického odstranění, a tak vytvoření předpokladů pro vyléčení, popřípadě prodloužení bezpříznakového přežívání. Poslední dobře dokumentované studie udávají pětileté přežívání pacientů po resekci jaterních metastáz (JM) až 58 %. V souboru pacientů s metastázami KRCa do jater má primárně resekabilní nádor přibližně 25 % pacientů a zbylé tři čtvrtiny jsou shledány jako primárně inoperabilní. Díky moderní onkologické léčbě jsme dnes schopni z této skupiny k chirurgické léčbě indikovat dalších 15–30 % pacientů, kteří se z primárně neresekabilního onemocnění dostanou do kategorie nemocných pro resekci vhodných. Resekabilita JM v závislosti na typu pracoviště dosahuje 40–55 %. Cílem předoperačně podávané chemoterapie je:

1. zmenšit objem nádorové tkáně ve prospěch zdravé jaterní tkáně (tzv. downsizing);
2. umožnit vícedobé jaterní resekce;
3. předoperačně podávanou léčbou pomoci najít pacienty, kteří na ni odpovídají (tzv. respondenty), a tak směřovat vhodnou léčbu po resekci;
4. vyselektovat skupinu nemocných bez klinické odpovědi, kteří nemohou mít prospěch ani z resekční léčby.

Otázkou zůstává komu, kdy, jakou léčbu a jak dlouho podávat?

Hned v úvodu je nutno poznamenat, že dokud nebudou k dispozici lepší (optimálně na biologickém podkladě stanovené) markery, než které dosud jsou, nelze na položené otázky spolehlivě odpovědět. Jediné, co je dnes zcela jasné, je nutnost změny zaběhaných algoritmů a tendence k „taylorizaci", neboli „ušití léčby na míru" pro jednotlivé pacienty. To ale vytváří požadavek na úzkou multioborovou spolupráci mezi chirurgem obeznámeným v problematice hepatopankreatobiliární chirurgie, onkologem, intervenčním radiologem a internistou, popřípadě hepatologem. Pokud léčba probíhá v režii pouze jednoho z daných pracovišť, nelze nikdy dosáhnout zlepšení celkových výsledků. Kde tedy začít?

V případě jaterních metastáz je v první fázi nezbytné posouzení primární resekability ložisek se znalostí negativních prognostických faktorů, kterými jsou N-pozitivita primárního nádoru, špatný grading, velikost ložisek, jejich počet, a zejména jejich rozložení v játrech. Dalšími negativními prediktivními faktory jsou přítomnost synchronních ložisek oproti metachronním a vysoké hodnoty onkomarkerů.

Více než velikost ložiska rozhoduje o jeho primární resekabilitě jeho uložení a vztah k důležitým jaterním strukturám. V případě mnohočetného ložiskového postižení je z hlediska chirurgie důležité posouzení, zda jsou ložiska uložena unilobulárně či zda postihují více laloků. V zcela obecné rovině je k primární resekci indikován pacient se snadno resekabilním onemocněním, u něhož počet, velikost a rozložení ložisek umožňuje naplánovat chirurgický výkon s cílem radikálního odstranění metastáz s ponecháním dostatečného množství zdravého jaterního parenchymu.

Obecná definice resekability je složitá. Vychází ze vstupních parametrů daného pacienta (rozsah onemocnění, komorbidity, stav jaterního parenchymu, apod.) a zároveň je dána individuálními zkušenostmi jednotlivého chirurgického centra (počet provedených resekcí, výsledky). Resekabilitu by měl posuzovat chirurg, nikoliv jiný specialista. Je-li onemocnění v první fázi shledáno jako neresekabilní nebo chirurgický výkon s cílem dosažení radikality vyžaduje složitý postup s odstraněním více než čtyř segmentů, indikujeme zahájení předoperační chemoterapie. Z pohledu podávané léčby by tato předoperační neboli neoadjuvantní či indukční terapie měla splňovat následující požadavky:

1. být maximálně účinná (vysoký response rate – RR);
2. vést k dosažení léčebné odpovědi v co nejkratší době (time to response – TTR);
3. mít co nejmenší počet nežádoucích účinků.

Nutnost maximálního účinku léčby a tím rychlého dosažení odpovědi vychází ze dvou hlavních příčin, a to z poškození jaterního parenchymu jakoukoliv léčbou a z nutnosti využití terapeutického okna po dosažení operability. Jak bylo dokumentováno v mnoha studiích, dlouhodobé podávání předoperační chemoterapie je zatíženo dvěma základními negativními faktory. Jedním z nich je poškození jaterního parenchymu. Častěji používané režimy založené na oxaliplatině se projevují především hemoragickými nekrózami a vznikem regenerativní nodulární hyperplazie. Makroskopicky se tyto změny označují jako tzv. „blue liver". Tyto změny zásadně neovlivňují mortalitu, ale mohou vést k většímu pooperačnímu krvácení a ovlivnění morbidity. Chemoterapie založená na podávání irinotekanu vede k steatóze jater až steatohepatitidě, která má bezprostřední vliv na mortalitu nemocných. Ke zvýšení účinků podávané léčby se dnes často přidávají k léčbě biologické přípravky bevacizumab (Avastin®, Genetech/Roche, 2004) a cetuximab (Erbitux®, Bristol-Myers Squibb, 2004). Dosavadní práce dokumentují, že tato léčba zlepšuje a urychluje léčebnou odpověď. Bevacizumab navíc může při podání s oxaliplatinou redukovat její toxický vliv na jaterní parenchym. V nedávno publikované studii z MDACC v Texasu (Dan G. Blazer III, et al., J Clin Oncol 2008) bylo v režimu fluoropyrimidinu s oxaliplatinou a bevacizumabem dosaženo léčebné odpovědi u více než 50 % pacientů dokonce – a to je velmi podstatné – při krátkodobém podávání této léčby (medián 10 týdnů). V případě využití biologické léčby je tuto léčbu nutno ukončit minimálně 4–5 týdnů před operací, což ale neovlivní délku podání souběžné chemoterapie dle zvyklostí.

Nejvíce diskutovanou otázkou je délka podávání této léčby. Je smutnou skutečností, že pokud jsou pacienti léčeni mimo multidisciplinární tým, je častá tendence podávání chemoterapie (chemobioterapie) nikoliv do dosažení resekability, ale po dobu, kdy se projevuje léčebný účinek. To je ale velkou chybou nejen z hlediska celospolečenského (vysoké náklady spojené s terapií), ale zejména medicínskou. Jak bylo prokázáno v četných studiích, dosažení tzv. kompletní radiologické odpovědi, kdy ložiska dočasně zmizí a nejsou detekovatelná dostupnými zobrazovacími metodami, zdaleka neznamená jejich vymizení patologické. Tato situace pouze znemožní provedení chirurgického výkonu a vytvoří podmínky pro další progresi onemocnění, chirurgicky neovlivnitelnou. Počet podávaných sérií léčby je pochopitelně daný typem přípravku, ale je nezbytné pacienty po 2–3 dávkách opakovaně vyšetřovat a indikovat je k chirurgické léčbě ihned, jakmile je dosaženo operability. Prodlužováním léčby u většiny pacientů nelze očekávat větší účinek a po vyčerpání možností další terapie je případná chirurgická intervence velmi omezená.

CO ŘÍCI NA ZÁVĚR?

Přes dosažené obrovské pokroky v léčbě chirurgie nadále zůstává jedinou metodou, která dává pacientům solidní naději na vyléčení, popřípadě na prodloužení bezpříznakového období (DFS – disease free survival). Díky novým léčebným režimům, a zejména díky zapojení cílené léčby monoklonálními protilátkami zaměřenými proti VEGF (růstovému faktoru cévního endotelu), lze ve skupině pacientů k primární chirurgické léčbě nevhodných dosáhnout dobré léčebné odpovědi a poté je směrovat k chirurgickému odstranění metastáz. Tato předoperačně podávaná chemoterapie je obrovským pokrokem. Pro celkový úspěch je nezbytná úzká mezioborová spolupráce. Úkolem chirurga je posoudit, zda je onemocnění primárně resekabilní či zda lze očekávat, že pacient po nasazení léčby k operaci dospěje. Úkolem onkologa je zvolit vhodný režim a jeho dávkování. Léčba pacienta probíhá ve vzájemné koordinaci, kdy zejména v případě primární neresekability jsou na místě časné kontroly – tak, aby nebyl promeškán vhodný okamžik indikace k operaci. Chirurgický výkon musí být primárně plánován s cílem dosažení radikálního odstranění všech ložisek – ať v průběhu jedné operace či etapovým výkonem. Na základě definitivní histologie a dosavadního průběhu léčby onkolog rozhodne o případném dalším pokračování onkologické léčby. Vzhledem k vysokému počtu recidiv onemocnění, které jsou ve většině případů kurabilně ovlivnitelné další resekcí, je dlouhodobé intenzivní sledování pacientů samozřejmostí.

Literatura u autora

více informací na www.edukafarm.cz