

Przedoperacyjna chemioterapia u chorych na raka jelita grubego z synchronicznymi przerzutami do wątroby — stanowisko na TAK

Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz

Możliwości zastosowania coraz skuteczniejszej chemioterapii (cht) zwiększyły zainteresowanie przedoperacyjnym, neoadiuwantowym leczeniem poprzedzającym resekcję przerzutów raka jelita grubego. Przedoperacyjna cht jest często podejmowana jako metoda oceny naturalnego przebiegu choroby przerzutowej przed rozpoczęciem metastazektomii, szczególnie u chorych z synchronicznymi przerzutami do wątroby. Metoda ta ma również potencjalną możliwość zmniejszenia pierwotnie nieoperacyjnych przerzutów i umożliwienia bezpiecznego ich usunięcia. Optymalny dobór chorych, wybór schematu i czasu leczenia oraz najkorzystniejszego sposobu integracji z zabiegiem operacyjnym nie jest zdefiniowany.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 5–6: 329–332

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, synchroniczne przerzuty, chemioterapia

Wstęp

Pod względem częstości zachorowań na nowotwory rak jelita grubego zajmuje trzecią pozycję, a wątroba stanowi najczęstszą lokalizację przerzutów, dotyczącą około 50% chorych [1]. Obecnie jedyną potencjalną możliwością wyleczenia jest resekcja przerzutów, podejmowana przede wszystkim u chorych z izolowanymi zmianami w wątrobie. Jednak nawet po ich całkowitym usunięciu i skojarzeniu z nowoczesnymi schematami leczenia systemowego tylko u 20% chorych leczenie ma charakter radykalny, u pozostałych dochodzi do progresji choroby. W momencie rozpoznania raka jelita grubego 20–25% chorych znajduje się w IV stopniu zaawansowania, w tym 15–20% stanowią chorzy z synchronicznymi przerzutami, najczęściej zlokalizowanymi w wątrobie [2].

W dostępnym piśmiennictwie można spotkać co najmniej kilka definicji odnoszących się do pojęcia synchronicznych przerzutów; najczęściej uważa się, że są to przerzuty,

które zostały zdiagnozowane w tym samym czasie co ognisko pierwotne lub w krótkim okresie okołoperacyjnym. Niezależnie od leczenia obecność synchronicznych przerzutów w wątrobie jest niepomyślnym czynnikiem rokowniczym wynikającym z niekorzystnej biologii nowotworu i w porównaniu do przerzutów metachronicznych charakteryzuje się zarówno krótszym czasem przeżycia, jak i większym odsetkiem nawrotów. Zmiany te najczęściej zlokalizowane są również w wątrobie, co między innymi może wynikać z obecności niewykrytych wcześniej mikroprzerzutów [3]. Odsetek 5- i 10-letnich przeżyć po potencjalnie radykalnych resekcjach przerzutów waha się odpowiednio od 37% do 58% i od 20% do 25% [4]. Wyraźnie gorsze rokowanie u chorych z synchronicznymi przerzutami do wątroby może być efektem opóźnionego rozpoznania pierwotnego guza lub bardziej agresywnej biologii nowotworu.

Pomimo tak istotnego problemu, jakim jest właściwe leczenie chorych na raka jelita grubego z synchronicznymi

Klinika Onkologii i Radioterapii, Oddział Chemioterapii Diennej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Artykuł w wersji pierwotnej:

Wełnicka-Jaśkiewicz M. Preoperative chemotherapy in the colorectal cancer patients with synchronous metastases to the liver. A vote for YES. *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 282–285.

Należy cytować wersję pierwotną.

przerzutami do wątroby, brak jest jednolitych zasad postępowania. Większość prac odnoszących się do tego zagadnienia stanowią badania obserwacyjne przeprowadzane na stosunkowo małych grupach chorych lub systematyczne przeglądy piśmiennictwa. Znaczna heterogenność i niewielka liczebność omawianej grupy znacznie utrudnia skonstruowanie badania klinicznego, które odpowiedziałoby na pytanie, która forma cht (przed- lub pooperacyjnej) jest skuteczniejsza.

Przedoperacyjna (neoadiuwantowa) chemioterapia synchronicznych przerzutów do wątroby

Podstawowym leczeniem chorych z synchronicznymi przerzutami do wątroby jest leczenie chirurgiczne, jednak w momencie rozpoznania większość chorych nie kwalifikuje się do zabiegu ze względu na zaawansowanie przerzutów. Dokonująca się w ostatnich latach poprawa wyników leczenia wiąże się zarówno z lepszymi technikami operacyjnymi, jak i z bardziej efektywną cht [5]. Aktualne wskazania dotyczące resekcji przerzutów pozwalają na usunięcie wszystkich zmian z odpowiednim marginesem (R0) i zachowaniem funkcjonalnej części wątroby o objętości co najmniej 30%, jednocześnie coraz częściej stosowane jest przedoperacyjne leczenie systemowe [6]. Argumentami przemawiającymi za taką strategią są przede wszystkim eliminacja ewentualnych mikroprzerzutów i potencjalna szansa zmniejszenia masy nowotworu, umożliwiająca resekcję typu R0. Jednocześnie przedoperacyjna cht pozwala na zidentyfikowanie tych chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie systemowe lub u których dochodzi do progresji; można wówczas uniknąć obciążającej i niepotrzebnej operacji. Ponadto w okresie przedoperacyjnej cht, trwającej kilka miesięcy, zdarza się, że dochodzi do ujawnienia tzw. niemych ognisk, co skutkuje zmianą planu leczenia. Większość autorów podkreśla także możliwość oceny odpowiedzi na cht, która może mieć znaczenie prognostyczne i być pomocna w planowaniu leczenia [7].

Skorzarzenie chirurgii z cht stało się powszechnie zaakceptowaną opcją terapeutyczną, natomiast sekwencja leczenia nadal jest przedmiotem dyskusji. Randomizowane badania kliniczne przeprowadzone przez EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) wykazało, że okołooperacyjna cht znamienne wydłuża czas wolny od progresji (DFS — *disease free survival*) i nieznamienne wydłuża czas przeżycia [8].

Przygotowując się do „Debat”, przyjęliśmy z moim Oponentem założenie, że guz pierwotny jelita został usunięty w pierwszym etapie leczenia w celu uniknięcia objawów związanych z nowotworem i prawdopodobnego źródła kolejnych przerzutów. Za klasyczne dalsze postępowanie w większości przypadków uznaje się podanie neoadiuwantowej cht (3–6 mies.) pod ścisłą kontrolą badań obrazowych.

Celem takiego postępowania jest zmniejszenie przerzutów i zwiększenie szansy na operację R0. Takie postępowanie pozwala także na identyfikację tych ognisk, które nie odpowiadają na cht. Autorzy stosunkowo „dawnej” już pracy z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center przeanalizowali dokumentację 330 chorych z synchronicznymi przerzutami do wątroby [9]. Spośród 106 chorych o podobnej charakterystyce klinicznej, u których wykonano w pierwszej kolejności resekcję guza pierwotnego, połowa otrzymała neoadiuwantową cht, pozostali byli poddani metastazektomi w czasie od 4 do 14 tygodni od usunięcia ogniska pierwotnego, większość z nich otrzymała następnie uzupełniającą cht. Odsetek 5-letnich przeżyć (OS — *overall survival*) w grupie chorych otrzymujących leczenie neoadiuwantowe i adiuwantowe nie był znamienne statystycznie i wynosił odpowiednio 43% i 35% ($p = 0,35$). Bardzo istotną obserwacją wynikającą z omawianego badania było spostrzeżenie, że odpowiedź na neoadiuwantową cht jest czynnikiem wpływającym na poprawę przeżycia. Podgrupa chorych, u której nie doszło do progresji w trakcie neoadiuwantowej cht, odniosła znaczącą korzyść w zakresie OS w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie adiuwantowe (85% vs 35%, $p = 0,03$). Autorzy podkreślili, że w grupie wysokiego ryzyka, z możliwą obecnością ukrytych przerzutów, pośpiech w podejmowaniu decyzji o szybkiej interwencji chirurgicznej nie jest wskazany, gdyż czas trwania neoadiuwantowej cht może umożliwić wykrycie nowych przerzutów lub szybkiej progresji istniejących, pozwalając tym samym na uniknięcie zbędnej operacji.

W retrospektywnym badaniu koreańskim oceniono wyniki leczenia chorych z synchronicznymi przerzutami do wątroby, 53 chorych otrzymało przedoperacyjną cht, 96 najpierw operowano, a następnie poddano cht [10]. Odsetek 3-letnich przeżyć bez nawrotu (DFS) w grupie otrzymujących przedoperacyjną cht i operowanych wynosił odpowiednio 31,7 i 20,4% ($p = 0,015\%$), nie było natomiast istotnej różnicy w przeżyciach całkowitych. W drugim etapie analizy z obu grup dobrano 32 pary chorych o podobnych cechach; odsetek DFS był znamienne wyższy wśród chorych otrzymujących przedoperacyjną cht (34,2% vs 16,8%, $p = 0,019$), podobnie nie stwierdzono znamiennej różnicy w OS (74% vs 62,2%, $p = 0,244$). Autorzy badania podkreślają, że w przypadku mnogich przerzutów do wątroby zidentyfikowanie chorych odpowiadających na cht jest równie ważne jak osiągnięcie całkowitej remisji (CR), i uważają, że preferencyjnym postępowaniem w tych przypadkach powinna być cht przedoperacyjna, szczególnie w przypadkach wątpliwości co do możliwości przeprowadzenia operacji typu R0.

Kolejną zaproponowaną opcją leczenia synchronicznych przerzutów była trzyetapowa opcja zaproponowana przez Mentha i wsp., adresowana przede wszystkim do chorych niezagrażonych potencjalnymi, istotnymi dolegliwościami

mi ze strony ogniska pierwotnego i określana często jako „odwrócona” resekcja typu *liver first* [11]. Pierwszym etapem leczenia była chemioterapia (2–6 kursów), następnym usunięcie przerzutów z wątroby, a po kilku tygodniach — resekcja ogniska pierwotnego. Odpowiedź na leczenie systemowe uzyskano u 80% chorych, u ponad połowy już w trakcie trwania chemioterapii ustąpiły objawy związane z pierwotnym guzem. Odsetek resekcyjności R0 wynosił 80%, z kolei odsetek OS w 1, 2, 3 i 4 roku obserwacji wynosił odpowiednio 85%, 79%, 71% i 56%. Niestety, ze względu na niewielką liczbę chorych uczestniczących w tym badaniu jego wartość jest ograniczona.

W ostatnich latach coraz częściej pojawiają się doniesienia na temat równoczesnego operowania ogniska pierwotnego i przerzutów w wątrobie, którego celem jest zminimalizowanie ryzyka progresji i uniknięcie dwóch operacji [12]. Trzeba mieć jednak na uwadze, że do tego typu zabiegów konieczna jest właściwa kwalifikacja chorych i tylko dobrze wyselekcjonowani pacjenci są kandydatami do tej procedury. Możliwe jest zarówno zastosowanie przedoperacyjnej, jak i pooperacyjnej chemioterapii, brak jest bezpośrednich badań porównujących obie strategie.

Wiele informacji można uzyskać z retrospektywnej analizy przeprowadzonej w oparciu o prospektywnie gromadzoną bazę danych dotyczącą strategii leczenia chorych z synchronicznymi przerzutami do wątroby [13]. Decyzje dotyczące leczenia były zawsze podejmowane indywidualnie podczas dyskusji w zespołach wielodyscyplinarnych (MDT — *multidisciplinary team*). Za najistotniejsze cechy decydujące o wyborze leczenia uznano lokalizację oraz zaawansowanie ogniska pierwotnego i przerzutów, a w przypadku stosowania neoadiuwantowej chemioterapii uwzględniano także odpowiedź na leczenie. Rozważanymi opcjami chirurgicznymi była strategia klasyczna (w pierwszym etapie ognisko pierwotne, następnie przerzuty), resekcja synchroniczna lub tzw. *liver first*. Ponad 90% chorych otrzymało cht, z czego 73% przedoperacyjną. Chorzy, którzy otrzymali cht na dowolnym etapie leczenia, mieli o 10 miesięcy dłuższe przeżycia niż ci, którzy nie otrzymali leczenia systemowego. Mediana czasu przeżycia dla strategii klasycznej i synchronicznej wynosiła odpowiednio 40,3 i 12,5 miesiąca ($p = 0,021$); dla strategii odwróconej nie osiągnięto mediany. Należy podkreślić, że najczęściej stosowano procedurę klasyczną i tylko u kilku chorych zdecydowano o resekcji przerzutów jako o pierwszym etapie chirurgicznym. Autorzy badania podkreślili, że niezależnie od wybranej opcji chirurgicznej wyniki leczenia są obiecujące, a wyniki przeprowadzonej przez nich analizy wskazują, że obecność więcej niż pięciu przerzutów, wiek powyżej 60 lat i resekcja typu R2 są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi.

Należy pamiętać, że niezależnie od wyboru schematu leczenia czas trwania neoadiuwantowej cht powinien być ograniczony, radiologiczna ocena odpowiedzi podejmowa-

na co 6 tygodni, a zabieg operacyjny wykonany tak szybko, jak tylko przerzuty okażą się operacyjne. Niepokój budzą doniesienia dotyczące wątrobowej toksyczności związanej z przedoperacyjną cht (oksaliplatyna, irynotekan), głównie przejawiającej się stłuszczeniem, guzkowym przerostem regeneracyjnym czy marskością [14].

Dotyczą one jednak nie tylko leczenia przedoperacyjnego, ale również uzupełniającego. Obecnie uważa się, że kandydatami do przedoperacyjnej chemioterapii są przede wszystkim chorzy o gorszych czynnikach rokowniczych i granicznie operacyjnymi przerzutami [15].

Podsumowanie

Chorzy na raka jelita grubego z synchronicznymi przerzutami do wątroby stanowią stosunkowo wąską i na tyle heterogenną grupę, że przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych, które odpowiedziałyby na pytanie, czy skuteczniejsza jest cht przed- czy pooperacyjna, może być nie tylko niemożliwe, ale i nieetyczne. Na wybór właściwego leczenia wpływa bowiem wiele zmiennych mogących mieć wpływ na decyzje terapeutyczne. Dlatego też rozwiązanie tego problemu w Polsce widziałabym, na wzór istniejących już w innych krajach, w powołaniu wielodyscyplinarnych zespołów podejmujących indywidualne decyzje terapeutyczne.

Uogólniając problem i odchodząc od indywidualnego podejścia do chorego, więcej korzyści należy zauważyć w neoadiuwantowej niż adiuwantowej cht, ponieważ pozwala ona na:

- 1) eliminację mikroprzerzutów i zmniejszenie ognisk raka — zwiększenie szansy na resekcję R0,
- 2) ewentualną ocenę odpowiedzi na leczenie, która może mieć znaczenie prognostyczne i pomocne w planowaniu leczenia,
- 3) zidentyfikowanie tych chorych, którzy nie odpowiadają na cht lub u których dochodzi do progresji — uniknięcie operacji,
- 4) odroczenie resekcji przerzutów o 3–6 mies. (na czas cht) pozwala na ujawnienie klinicznie niemych ognisk.

Jednocześnie obawa, że przedoperacyjna cht spowoduje, iż zmiany operacyjne staną się nieoperacyjne, jest niesłuszna. Należy też podkreślić, że wstępna cht poprawia selekcję chorych do resekcji przerzutów z wątroby.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

prof. dr hab. n. med. Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz
Oddział Chemioterapii Diennej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a
80-210 Gdańsk
e-mail: mwelj@gumed.edu.pl

Otrzymano i przejęto do druku: 10 września 2018 r.

Na podstawie wystąpienia podczas VI Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory Journal of Oncology* „Debaty onkologiczne”, Warszawa, 6–7 kwietnia 2018 r.

Piśmiennictwo

1. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575–4580.
2. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K i wsp. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014; 101: 605–612.
3. Adam R, de Gramont A, Kokudo N i wsp. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 729–741.
4. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL i wsp. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982–999.
5. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ i wsp. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3677–3683.
6. Adams RB, Aloia TA, Loyer E i wsp. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 91–103.
7. Imai K, Allard MA, Castro Benitez C i wsp. Nomogram for prediction of prognosis in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2016; 103: 590–599.
8. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B i wsp. 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.
9. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W i wsp. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *Gastrointest Surg* 2003; 7: 109–17.
10. Kim CW, Lee JL, Yoon YS i wsp. Resection after preoperative chemotherapy versus synchronous liver resection of colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: 1–6.
11. Mentha G, Majno PE, Andres A i wsp. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced asynchronous liver metastases before treatment of the colorectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 872–878.
12. Ejaz A, Semenov E, Spolverato G i wsp. Synchronous primary colorectal and liver metastasis: impact of operative approach on clinical outcomes and hospital charges. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 1117–1126.
13. Reding D, Pestalozzi BC, Breitenstein S i wsp. Treatment strategies and outcome of surgery for synchronous colorectal liver metastases. *Swiss Med Wkly* 2017; 147: w14486. doi. 10. 4414/smw. 2017. 14486.
14. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW i wsp. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845–853.
15. Venook AP, Curley SA. Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases, *UpToDate Terms of Use*, 2018. <https://www.uptodate.com>.