

NEOADJUVANTNÍ CHEMOTERAPIE

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

MALIŠ J.

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE, UK – 2. LF A FN MOTOL, PRAHA

Souhrn: Neoadjuvantní chemoterapie má významnou roli v léčbě nádorových onemocnění u dětí. Její zařazení do léčebných protokolů se postupně objevovalo v průběhu 80. a 90. let minulého století. Má význam především u chemosenzitivních nádorů: nefroblastom, osteosarkom, Ewingův sarkom (PNET), maligní mezenchymální nádory, nádory jater, germinální nádory nebo retinoblastom. Hlavním cílem neoadjuvantní chemoterapie je zmenšit nádor a umožnit méně rozsáhlý nebo méně mutilující výkon. Předoperační chemoterapie také významně ovlivňuje mikrometastázy, případně výrazné zmenšení metastáz patrných na zobrazovacích metodách. Podle odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii lze také hodnotit chemosenzitivitu nádorového onemocnění.

Klíčová slova: neoadjuvantní chemoterapie, nádory dětí

Summary: Neoadjuvant (presurgical) chemotherapy has an important role in the treatment of various types of malignancies in children. It has been used with increasing frequency during eighties and nineties. The neoadjuvant chemotherapy is mainly used in chemosensitive tumors: nephroblastoma, osteosarcoma, Ewing's/PNET tumors, malignant mesenchymal tumors, liver tumors, germ cell tumors or retinoblastoma. The main role of presurgical treatment is to shrink the primary tumor and facilitate limited resection of primary tumor. In addition the preoperative chemotherapy plays very important role in the treatment of micrometastases known to be present in the majority of patients. One of the most compelling rationals for presurgical chemotherapy is its use as in vivo drug trial to determine the drug sensitivity which cannot be provided during adjuvant chemotherapy.

Key words: neoadjuvant chemotherapy, cancer in children

Léčba nádorů dětí a mladistvých zaznamenala v průběhu posledních 30ti až 40ti let významné pozitivní výsledky, které jsou spojeny se zavedením účinných cytostatik do klinické praxe u chemosenzitivních nádorů. Po radikálním chirurgickém odstranění primárního nádoru umírala dříve nádoru naprostá většina nemocných metastázami (generalizací nádoru), které vznikly z klinicky nezjistitelných metastáz, přítomných v organismu už ve chvíli operace. Tomuto nepříznivému vývoji dokázala účinná adjuvantní chemoterapie (léčba mikrometastáz chemoterapií po radikálním chirurgickém odstranění nádoru) zabránit a převážná většina nemocných se po této léčbě uzdravila. Publikované úspěchy adjuvantní chemoterapie vedly dětské onkology k úvahám a praktickým aplikacím chemoterapie u více i méně pokročilých nádorů ještě před operací. Tato chemoterapie se zprvu označovala jako tzv. primární, posléze se široce začal používat termín neoadjuvantní chemoterapie.

Nejlépe to lze dokumentovat na příkladu zhoubného kostního nádoru - osteosarkomu. Účinnost nově zavedených cytostatik v léčbě tohoto nádoru (vysokodávkovaný metotrexat, cisplatin, adriamycin) byly tak převratné, že v roce 1973 v Memorial Sloan Kettering Centru v New Yorku bylo možné dokumentovat první skutečně vědecké základy tehdy primární, dnes neoadjuvantní chemoterapie. Společným úsilím onkologů a chirurgů bylo zlepšit kvalitu života 60% až 70% nemocných, u kterých se podařilo vyléčit osteosarkom, ale vždy pouze za cenu ztráty končetiny. Ve zmíněném roce 1973 začali onkologové a ortopedi sdružení kolem Rosena léčit pacienty s osteosarkomem podle léčebného protokolu, zahrnujícího v první fázi léčby chemoterapii. Jejím úkolem bylo zmenšit primární nádor a umožnit resekční, zachovný výkon na končetině, který sice omezoval funkci operované končetiny, nicméně ji zachovával. To byly začátky tzv. limb salvage (saving) surgery (končetinu šetřící, zachraňující operace).

Spolu s rozvojem a zdokonalováním operačních postupů se také upravovaly kombinace cytostatik v neoadjuvantní léčbě a na velkých souborech se vyhodnocovala jejich účinnost. Podle odpovědi nádorové tkáně na podanou cytostatickou léčbu lze do jisté míry předpovědět i další osud nemocného a podle toho případně modifikovat další léčebný postup. Prokázalo se totiž, že dosáhne-li se neoadjuvantní chemoterapií minimálně 90% zničení (nekróza) vitální nádorové tkáně, lze předpokládat další příznivý vývoj onemocnění s velkou šancí nemocného na dosažení trvalé remise. Pokud nádor na podanou chemoterapii takto nezareaguje, je další osud nemocného velmi nejistý a ani případná změna chemoterapie nemusí zvrátit nepříznivý vývoj onemocnění. Pokud nádor nereaguje na chemoterapii vůbec, používají se za takové situace experimentální protokoly. V současné době používanými protokoly lze zcela vyléčit kolem 70% nemocných, rozdíl oproti 70. létům je podstatný - nemocní jsou vyléčení se zachovanou končetinou. Analogicky se léčí i druhý nejčastější nádor kostí - Ewingův sarkom. U tohoto typu nádoru je možné k neoadjuvantní chemoterapii v indikovaných situacích přiřadit ještě radioterapii a posílit tak účinek chemoterapie. Cíl je stejný jako u osteosarkomu - nemocného vyléčit, zachovat končetinu a tudíž zlepšit kvalitu života.

Nefroblastom (Wilmsův nádor ledviny) je dalším, téměř čítanovým příkladem, na kterém lze demonstrovat efekt předoperační - neoadjuvantní chemoterapie. Nefroblastom je nádor často křehký, který dosahuje velmi značných rozměrů a může perforovat i při šetrné manipulaci nebo dokonce spontánně. Často se to stává při operaci a proto první studie v průběhu 70. let začaly zařazovat radioterapii jako neoadjuvantní léčebnou modalitu, která měla zabránit peroperační perforaci. Toho se skutečně podařilo dosáhnout, ovšem za cenu těžkých poradičních následků. Velmi záhy roli účinné neoadjuvantní léčby převzala právem mnohem bezpečnější chemoterapie. Cílem

předoperační chemoterapie u nefroblastomu, kromě likvidace mikrometastáz, je velký nádor zmenšit, usnadnit operaci a snížit tak riziko ruptury. Perforace nádoru s diseminací nádorových hmot do dutiny břišní vyžaduje intenzivnější chemoterapii a nutnost peritoneální dutinu ozářit. Účinná neoadjuvantní chemoterapie také výrazně zkracuje délku nutné adjuvantní chemoterapie.

Hepatoblastom je sice nádor velmi vzácný, ale dosahuje téměř vždy značných rozměrů, které mohou být překážkou primárního chirurgického řešení. Taková situace nastává u 30% až 60% dětí. Neoadjuvantní chemoterapie u většiny nemocných nádor zmenší a je možné ho resekovat a pacienta vyléčit.

V průběhu 90. let se začala neoadjuvantní chemoterapie uplatňovat také u nádoru, u kterého byla operace prvním a často jediným léčebným postupem. Jedná se o retinoblastom, nádor, který postihuje sítnici oka. Bez operace (enukleace bulbu) se nádor šířil per continuitatem nebo hematogenně do ostatních tkání a orgánů. Výrazná chemosenzitivita retinoblastomu

umožňuje aplikaci neoadjuvantní chemoterapie, která způsobí rychlou redukci nádorové tkáně, takže až u 70% pacientů lze dosáhnout záchrany oka a v menším procentu i záchrany vizu. Oproti jiným nádorům není neoadjuvantní chemoterapie u retinoblastomu následována definitivním chirurgickým výkonem. Lokální léčba se omezí na léčbu laserem nebo radioterapii.

Existuje ještě několik typů nádorů, na kterých lze demonstrovat úspěšné použití předoperační - neoadjuvantní chemoterapie v dětské onkologii: sarkomy měkkých tkání, neuroblastom, nádory CNS a další.

Obecně lze o neoadjuvantní chemoterapii říci, že nenahraditelným způsobem testuje a dokládá citlivost nádorové tkáně na podávanou chemoterapii, usnadňuje a často i umožňuje operaci primárního nádoru, umožňuje záchovné operace, zkracuje délku podoperační chemoterapie, často nahradí radioterapii, zlepšuje kvalitu života po skončení protinádorové léčby a v neposlední řadě snižuje riziko vzniku sekundárních malignit.

Literatura:

1. Klener P. a spol.: Klinická onkologie, Galén 2002.
2. Pizzo P. A., Poplack D. G.: Principles and practice of pediatric oncology, Philadelphia, 1997.