

Léčba a profylaxe peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu

Therapy and Prophylaxis of Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer

Němec L.¹, Tomášek J.^{2,3}, Šefr R.^{1,3}

¹ Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ LF MU, Brno

Souhrn

Klinické stadium IV kolorektálního karcinomu je spojeno s vysokou mortalitou, prognóza je horší v případě vývoje peritoneálních metastáz. V minulosti byla vnímána karcinomatóza peritonea u kolorektálního karcinomu jako inkurabilní stav s infaustní prognózou, medián přežití se u neléčených nemocných s peritoneálními metastázami kolorektálního karcinomu pohybuje kolem 6 měsíců, při léčbě paliativní systémovou chemoterapií se může prodloužit až na 20 měsíců. Po dlouhá léta byli nemocní s tímto onemocněním léčeni chirurgicky pouze v případě závažné klinické symptomatologie nebo při komplikacích, tento pohled se ale v posledních 15 letech zásadně změnil – ukazuje se, že u vybraných pacientů může agresivní chirurgický přístup kombinující cytoredukcí s intraperitoneální chemoterapií prodloužit medián přežití až na více než 40 měsíců. Organizace PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International), která je mezinárodní autoritou v léčbě peritoneálních nádorů, doporučuje cytoredukcí s intraperitoneální chemoterapií u vybraných pacientů s peritoneálními metastázami kolorektálního karcinomu malého až středního rozsahu jako standard léčby. Jako zásadní se zde jeví makroskopická cytoredukcce, úloha hypertermické intraperitoneální chemoterapie, resp. volba optimálního chemoterapeutika pro intraperitoneální podání, v léčbě peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu zůstává nejasná, je třeba vyčkat na výsledky probíhajících i budoucích klinických studií.

Klíčová slova

cytoredukční chirurgie – hypertermická intraperitoneální chemoterapie – peritoneální karcinomatóza – kolorektální karcinom

Summary

Stage IV colorectal cancer is associated with high mortality, and the prognosis is significantly worse for patients have peritoneal metastases. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer was considered incurable with an infaust prognosis. Median survival of untreated patients is about 6 months and palliative systemic chemotherapy can prolonge this time up to 20 months. Patients with this disease were previously only surgically treated if they had severe clinical symptoms or complications. This view has changed dramatically over the past 15 years. Aggressive cytoreductive surgery in combination with intraperitoneal chemotherapy may prolong median survival for more than 40 months in selected patients. The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI), the international authority on the treatment of peritoneal tumors, recommends cytoreduction with intraperitoneal chemotherapy as the standard of care for selected patients with moderate-to-small volume peritoneal metastases secondary to colorectal cancer. Macroscopic cytoreduction appears to be essential; however, the role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and the optimal chemotherapeutic agent for intraperitoneal lavage to treat peritoneal metastases from colorectal cancer remain unclear. The results of ongoing and future clinical trials are eagerly awaited.

Key words

cytoreductive surgery – hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – peritoneal carcinomatosis – colorectal cancer

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by MH CR – DRO (MMCI, 00209805).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Libor Němec
Klinika operační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: lnemec@mou.cz

Přijato/Accepted: 17. 7. 2019

doi: 10.14735/amko2019338

Úvod

Jako kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC) označujeme skupinu nádorů zahrnující karcinom tračnicku (C18), karcinom rektosigmoideálního přechodu (C19) a karcinom rekta (C20). I když se jedná o samostatné nozologické jednotky lišící se prognózou i terapií, v případě peritoneální diseminace jsou rozdíly mezi těmito nádory méně patrné a způsob i výsledky léčby jejich peritoneálních metastáz (PM) obdobné. Označení „kolorektální karcinom“ budeme proto používat i pro účely našeho sdělení. CRC představuje heterogenní skupinu tvořenou řadou rozdílných histologických typů; současná klasifikace Světové zdravotnické organizace rozlišuje adenokarcinomy, karcinomy mucinózní, karcinomy z prstenčitých buněk, karcinomy skvamózní, adenoskvamózní, medulární, malobuněčné a nediferencované [1].

V ČR je CRC druhým nejčastěji se vyskytujícím zhoubným nádorem, celosvětově zaujímá ve výskytu místo třetí. Jedná se o nejčastější malignitu trávicího traktu [2]. Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR byla incidence CRC (C18–C20) v roce 2016 v ČR 72/100 000 obyvatel a mortalita 35/100 000 obyvatel. Nejčastější příčinou úmrtí u tohoto onemocnění je metastatická diseminace. Asi 25 % pacientů s CRC je diagnostikováno ve IV. stadiu onemocnění, u dalších 20–30 % dojde k manifestaci vzdálených metastáz s menším či větším časovým odstupem od kurativního operačního výkonu [3]. Čtvrté klinické stadium CRC je spojeno s vysokou mortalitou, 5leté přežití se u něj uvádí okolo 10 %, medián přežití 14,4 měsíce [4]. Prognóza nemocných ve IV. stadiu CRC se významně zhoršuje, pokud se vyvinou PM, k čemuž dochází asi u pětiny z nich. Tehdy klesá medián přežití u neléčených na 5–6,7 měsíce [5], v případě karcinomu z prstenčitých buněk je tato doba ještě kratší [6].

Pobříšnice je po játrech druhým nejčastějším místem výskytu metastáz CRC [7], peritoneální karcinomatóza je charakterizovaná přítomností nádorových depozit na serózách dutiny břišní a na parietálním a viscerálním perito-

neu. Tato nádorová depozita mohou infiltrovat orgány a struktury dutiny břišní a vést postupně k výraznému omezení kvality života způsobenému maligním ascitem a s tím spojenou menší či větší symptomatologií obstrukce střevní a ureterální.

Incidence synchronního výskytu PM se u CRC udává okolo 5–10 % [8,9], u dalších 4–19% se PM objeví metachronně [10–12]. Asi u poloviny pacientů s PM CRC je peritoneum prvním a jediným místem výskytu metastáz [13]. Pitevni nálezy pacientů, jejichž příčinou úmrtí byl CRC, ale uvádějí až 40% výskyt PM [12], reálná incidence v populaci bude tedy vyšší nežli dosavadní odhady. Peritoneální diseminace totiž nezávisle probíhá asymptomaticky a její diagnostika je svízelná.

Specifická diagnostika

Zajímavé možnosti nabízí vývoj zobrazovacích metod využívajících v detekci PM CRC tumor specifické protilátky, ať už předoperačně (immuno-pozitronová emisní tomografie – immuno-PET), nebo peroperačně (imunofluorescenční zobrazení metastatických depozit v blízkém infračerveném světle). Pro potvrzení dosavadních slibných výsledků těchto metod je ale třeba další klinický výzkum.

Léčba

V minulosti byla karcinomatóza peritonea u CRC vnímána jako inkurabilní stav s infaustní prognózou, po dlouhá léta byli nemocní s PM CRC léčeni chirurgicky pouze v případě závažné klinické symptomatologie nebo při komplikacích. Založení derivační stomie, popř. debulking nádorových hmot, byly vedeny paliativním záměrem, bez ambicí k zásadnímu prodloužení života. Nemocný s PM CRC tak býval (a mnohdy dosud bývá) maximálně kandidátem periodických evakuací ascitu v kombinaci s paliativní systémovou chemoterapií, která však, na rozdíl od léčby ostatních orgánových metastáz CRC, má v případě PM menší efektivitu [14], pravděpodobně především kvůli nedostatečné krevní perfuzi pobříšnice. Medián přežití se u pacientů s PM CRC léčených klasickou paliativní systémovou chemoterapií (FUFA – 5-fluorouracil/leukovorin) udává v rozmezí 7,5–12 měsíců [13,15], při

použití modernější systémové chemoterapie (FOLFOX – 5-fluorouracil/leukovorin/oxaliplatin; FOLFIRI – 5-fluorouracil/leukovorin/irinotekan) s biologickou léčbou může medián přežití převyšit dobu 16 měsíců a 5leté přežití dosáhnout 5 % [16].

V posledních 15 letech můžeme sledovat změnu tohoto paliativního konceptu směrem k agresivní chirurgické léčbě zahrnující radikální cytoredukcii (cytoreductive surgery – CRS) v kombinaci s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií (HIPEC).

Srovnání efektu systémové chemoterapie samotné se systémovou chemoterapií v kombinaci s CRS a s intraperitoneální chemoterapií v léčbě PM CRC bylo donedávna předmětem pouze dvou prospektivních randomizovaných studií. V první z nich Verwaal et al na souboru 105 pacientů prokázali signifikantní prodloužení přežití u pacientů, kteří podstoupili CRS/HIPEC s mitomycinem a s následnou systémovou léčbou (režim FUFA), ve srovnání s těmi, kteří prodělali systémovou chemoterapii samotnou. Medián přežití byl 22,3 vs. 12,6 měsíce ($p = 0,032$), 2leté přežití 2násobné – 44 vs. 22 % ve prospěch skupiny s CRS/HIPEC [17]. Studii lze ale vyčíst nedostatky – zejména to, že 18 ze 105 pacientů (17 %) mělo karcinom appendikální, jehož biologické chování se liší od typického kolorektálního adenokarcinomu, a dále to, že byl použit v té době již obsoletní režim systémové chemoterapie s fluorouracilem (FUFA), i když již byly k dispozici modernější režimy s oxaliplatinou a irinotekanem (FOLFOX a FOLFIRI). Elias et al projektovali druhou randomizovanou studii, která ale byla ukončena předčasně, jelikož se nepodařilo získat požadovaný počet pacientů. Místo plánovaných 90 nemocných jich tak soubor obsahoval pouze 35, randomizovaných do dvou ramen – v testovacím rameni byli pacienti s PM CRC léčení CRS/EPIC (early postoperative intraperitoneal chemotherapy) a systémovou chemoterapií, v kontrolním rameni pacienti léčení pouze CRS bez EPIC, systémová chemoterapie byla obdobná. Dvouleté přežití u pacientů s kompletní CRS bylo 60 %, vliv intraperitoneální chemoterapie na přežití nebyl

v tomto malém souboru prokázán [18]. Následující multicentrické studie byly retrospektivní, u selektované skupiny pacientů po kurativní CRS s HIPEC uváděly 5leté přežití 30–40 % s mediánem přežití více než 42 měsíců [13], s maximem až 63 měsíců [19–23]. U malého počtu pacientů vedla CRS/HIPEC dokonce k vyléčení [24]. Publikován byl i příznivý efekt opakované CRS/HIPEC u přísně vybraných případů recidivující peritoneální karcinomatózy kolorektálního origa [25]. CRS a HIPEC se tak staly součástí terapeutických protokolů léčby PM CRC v mnoha zemích světa [26]. Metaanalýza 19 studií z období let 1995–2009 (2 492 pacientů), kdy 1 084 pacientů podstoupilo kompletní CRS s HIPEC a 1 408 pacientů paliativní chirurgický výkon a/nebo paliativní systémovou chemoterapii, ukazuje, že medián přežití ve skupině CRS/HIPEC byl 33 měsíců (20–63) a 5leté přežití 40 % (17–51 %). Ve skupině paliativní chirurgie a/nebo systémové chemoterapie byl medián přežití 12,5 měsíce (5–24) a 5leté přežití 13 % (13–22 %) [27]. U pečlivě vybraných pacientů není CRS s HIPEC zásadně kontraindikována ani v případě přítomnosti resektabilních jaterních metastáz [28,29]. V posledních 10 letech byla publikována řada prací, která kombinace CRS a HIPEC s resekcí jaterních metastáz popisovala. Tyto retrospektivní studie uvádějí medián přežití od 6 do 49 měsíců, což je ovšem méně než u pacientů s izolovaným metastatickým postižením peritonea [28,30]. Terapeutický mechanismus CRS je u pacientů s izolovanou peritoneální karcinomatózou pravděpodobně analogický resekcí izolovaných jaterních nebo plicních metastáz. Nezávislý léčebný efekt CRS a HIPEC v případě PM CRC ale není dosud jasně rozpoznán – už proto, že tyto výkony téměř vždy probíhají souběžně.

V současnosti se terapeutickým efektem CRS a intraperitoneální chemoterapie v léčbě PM CRC zabývá několik klinických studií:

- CAIRO-6 – porovnává efekt CRS/HIPEC (s oxaliplatinou nebo mitomycinem) s CRS/HIPEC v kombinaci s perioperační systémovou chemoterapií (FOLFOX/FOLFIRI nebo CAPOX) [16];
- ICARuS – randomizuje pacienty s PM CRC po CRS do dvou ramen, v jednom

následuje HIPEC s mitomycinem, ve druhém EPIC s floxuridinem;

- PRODIGE 7 – porovnává efekt CRS bez intraperitoneální chemoterapie s CRS/HIPEC. Podle prvních výsledků této studie, které byly prezentovány na kongresu ASCO (American Society of Clinical Oncology) v červnu 2018, má zásadní vliv na prodloužení mediánu přežití právě cytoredukční chirurgický výkon, účinek HIPEC s intraperitoneálně podanou oxaliplatinou na prodloužení přežití prokázán nebyl, resp. projevuje se pouze v podskupině nemocných se středním rozsahem metastatického peritoneálního postižení (PCI (peritoneal cancer index) 11–15) [31];
- COMBATAC – hodnotí u PM CRC efekt neoadjuvantní systémové chemoterapie (FOLFOX nebo FOLFIRI + cetuximab) a následné CRS/HIPEC s oxaliplatinou na dobu přežití bez progresu onemocnění u pacientů s divokým typem onkogenu RAS [16]. První výsledky prezentované na kongresu PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International) v září 2018 ukazují, že tento multimodální přístup je bezpečný a v praxi použitelný, a že by mohl prodloužit dobu přežití bez progresu onemocnění.

Připravují se další klinické studie, velmi zajímavý bude plánovaný projekt analogický studii PRODIGE 7 s intraperitoneálně aplikovaným mitomycinem.

Výběr pacientů vhodných k léčbě PM CRC

Úspěšnost chirurgické léčby PM CRC je podmíněna pečlivým výběrem kandidátů cytoredukčního chirurgického výkonu. Pouze 25 % pacientů s manifestací PM CRC má vzhledem k rozsahu peritoneálního postižení šanci z této léčby profitovat [32]. Před indikací operace je třeba uvážlivě porovnat očekávaný terapeutický přínos s rizikem potenciálních pooperačních komplikací, které u CRS/HIPEC není zcela zanedbatelné. Základními faktory při výběru vhodného kandidáta na CRS/HIPEC jsou rozsah postižení peritonea, možnost uskutečnění kompletní CRS, míra postižení tenké kličky a histopatologická klasifikace primárního nádoru. Rozsah posti-

žení peritonea metastatickými infiltráty má při výběru pacientů s PM CRC vhodných k CRS/HIPEC zásadní význam. Perioperačně se stanoví hodnota PCI, přičemž v případě PM CRC sílí tendence ke snížení prahové hodnoty PCI, u níž se ještě provedení výkonu doporučuje. Goere et al navrhují v případě metachronních PM CRC aktivní chirurgický přístup při PCI maximálně do 17, u pacientů s PCI nad touto hodnotou se neprokázalo další prodloužení mediánu přežití [33]. Elias et al na základě své studie (soubor 139 pacientů) soudí, že za relativní kontraindikaci CRS/HIPEC by měla být považována hodnota PCI více než 15, za absolutní kontraindikaci pokládá PCI více než 15 se současným metastatickým postižením terminálního ilea [34]. K obdobným výsledkům dospěla i studie PRODIGE 7 [31]. Shoda panuje v názoru, že CRS a HIPEC by se u PM CRC měly provádět pouze tehdy, pokud je proveditelné kompletní nebo téměř kompletní odstranění všech tkání postižených metastatickou infiltrací [35]. Ve Verwaalově studii [17] byl u pacientů s ponechanými reziduálními depozity většími než 25 mm (CC 3 (úplnost cytoredukce – completeness of cytoreduction after surgery)) medián přežití pouze 5 měsíců, u reziduálních depozit mezi 2,5 a 25 mm (CC 2) byl medián přežití 17 měsíců, 39 měsíců byl u makroskopicky kompletní CRS (CC 0 a 1). Stojí za to poznamenat, že u CRC se oproti ostatním peritoneálním nádorům doporučuje neponechávat na peritoneu depozita větší než 1 mm [36]. Míra postižení tenkého střeva je dalším nezávislým limitujícím faktorem CRS a HIPEC [34], nedoporučuje se uskutečňovat hraniční resekcí výkony s rizikem vzniku vývoje syndromu krátkého střeva. Zohlednit je třeba též vícečetné střevní resekce, neboť počet střevních anastomóz lineárně koreluje s pooperační morbiditou. Při výběru pacientů vhodných k chirurgické léčbě PM CRC musíme věnovat pozornost také typu nádoru – karcinomy mucinózní a prstenčité mají horší prognózu, přičemž přítomnost prstenčitých buněk je spojena s tak špatnými léčebnými výsledky, že mnozí autoři v případě tohoto histopatologického nálezu CRS/HIPEC vůbec za vhodnou léčebnou

metodu nepovažují, popř. jsou v její indikaci velmi zdrženliví [3,13].

Intraperitoneální chemoterapie v léčbě PM CRC

Schéma intraperitoneální chemoterapie PM CRC není unifikováno, používá se nejčastěji mitomycin C v dávkování 10–20 mg/m² po dobu 90–120 min, mitomycin C v dávce 20 mg/m² v kombinaci s cisplatinou v dávce 200 mg/m² po dobu 60 min, oxaliplatinu v dávce až 460 mg/m² po dobu 30–90 min v kombinaci s intravenózně podaným fluorouracilem a leukovorinem [19], výsledky studie PRODIGE-7 ale efektivitu intraperitoneálního podání oxaliplatinu v případě léčby PM CRC zpochybnily [31].

Morbidita a mortalita

Metaanalýza 32 retrospektivních studií publikovaných v letech 2010–2015 uvádí morbiditu po CRS/HIPEC v léčbě PM CRC v rozsahu 17,6–52,4 % (průměrně 32,6 %) a mortalitu 0–8,1 % (průměrně 2,9 %) [37].

Skórovací prognostické systémy

I když je PCI zásadním faktorem výběru vhodných adeptů CRS/HIPEC, nejedná se o prognostický systém – PCI hodnotí pouze rozsah postižení peritonea. Pro zlepšení predikce úspěšnosti CRS/HIPEC v léčbě PM CRC byly proto navrženy prognostické skórovací systémy, které ale na svoje klinické rozšíření teprve čekají:

- PSDSS (peritoneal surface disease severity score) – hodnotí klinické symptomy, CT-PCI a histopatologický typ. Může dosahovat hodnot od 2 do 22 a rozděluje pacienty do pěti prognostických skupin [38];
- COMPASS (colorectal peritoneal metastases prognostic surgical score) – jedná se o prognostický nomogram, který bere v úvahu věk, PCI, stav uzlin a přítomnost prstenčitých buněk. Je spíše vhodný pro stanovení pooperační prognózy [39];
- COREP (colorectal peritoneal score) – zohledňuje hodnoty CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, přítomnost prstenčitých buněk, hladinu hemoglobinu a počet leukocytů. Dosahuje hodnot

Tab. 1. Faktory kontraindikující CRS/HIPEC v léčbě metachronních peritoneálních metastáz kolorektálního karcinomu – upraveno podle Sugarbakera [45].

Významné

1. neresekabilní jaterní metastázy, resp. > 4 jaterní metastázy
2. performance status > 2
3. vážné komorbidity:
 - a. renální selhání (kreatinin > 3 mg/dl = 265 μmol/l)
 - b. srdeční selhávání (EF < 50 %)
 - c. malnutrice
4. známky neresekabilní extraabdominální diseminace potvrzené zobrazovacími metodami (metastázy plicní a kostní)

Méně významné

1. významná obezita
2. nízké uložená recidiva karcinomu rekta
3. klinické známky střevní obstrukce na podkladě progresivního onemocnění
4. dlouhý časový úsek mezi vznikem recidivy a potenciální second look operací

CRS – cytoredukční chirurgie, HIPEC – hypertermická intraperitoneální chemoterapie, EF – ejekční frakce

od 0–17, za prognosticky nepříznivé se považují hodnoty nad 6 [40];

- mCOREP (modified COREP) – skóruje CEA, CA 19-9, CA 125, CRP, hladinu albuminu, počet trombocytů a přítomnost prstenčitých buněk. Může nabývat hodnot od 0 do 25. Přínos CRS a HIPEC nebyl prokázán v případech, kdy skóre mCOREP překročilo hodnotu 11 [41];
- poměr CEA/PCI – za účelné se považuje provedení CRS/HIPEC, nepřevyšící-li hodnotu 2,4 [42].

Strategie léčby synchronních PM CRC

Role systémové léčby synchronních PM CRC diagnostikovaných ještě před primární resekci CRC zůstává nejasná, hypoteticky by mohla neoadjuvantní systémová léčba vést ke snížení velikosti (downsizing), a tím i ke zvýšení pravděpodobnosti resekability peritoneální infiltrace, což ale dosud není podloženo žádnými randomizovanými studiemi [43], nic na tom nemění ani výsledky studie COMBATAC [16]. Optimálním terapeutickým postupem v případě synchronních PM CRC proto zůstává plánovaný jednodobý kombinovaný výkon

– resekce společně s CRS a popř. s intraperitoneální chemoterapií. Předpoklad, že není vhodné uskutečňovat CRS samotnou bez souběžné nebo adjuvantní intraperitoneální chemoterapie [43,44], není podpořen jasnými důkazy.

PM CRC mohou být asi v 10 % případů diagnostikovány nečekaně až v průběhu operace a diskretní nález lze i přehlédnout. Po možné diseminaci je proto zapotřebí aktivně pátrat: palpačně standardně vyšetřujeme játra, omentum, tlusté a tenké střevo, pečlivě však musíme prohlédnout i peritoneum obou subfrenických a parakolických prostorů a pánve. Sugarbaker doporučuje doplňovat resekční výkony na kolorektu cytologickým vyšetřením z laváže malé pánve a perihepatického prostoru [43], ať se jedná o karcinom tračníku, rekto-sigmoideálního přechodu nebo rekta.

V případě neočekávaného peroperačního průkazu PM CRC na pracovišti, kde není metoda CRC/HIPEC zavedená, se za optimální postup považuje neprovádět chirurgickou intervenci, která by mohla narušit peritoneální povrch (tedy ani samotnou resekci tumoru) kvůli obavám z progresivní metastatické diseminace

v dutině břišní a retroperitoneu. Vhodné je provést pouze biopsii, stanovit PCI, popř. uskutečnit nezbytný limitovaný výkon (např. konstrukci derivační stomie při střevní obstrukci) a pacienta časně přeložit na pracoviště, které se na léčbu peritoneálních malignit specializuje.

Strategie léčby metachronních PM CRC

Indikace k operaci je obdobná jako u operabilní lokorecidivy CRC nebo u resekalibilních jaterních či plicních metastáz CRC – pokud pacient nevykazuje známky celkové diseminace a je s ohledem na svůj celkový zdravotní stav schopen podstoupit operační výkon a zároveň má akceptovatelnou hodnotu CT-PCI, je možno přistoupit k CRS a případně intraperitoneální chemoterapii. U progresivního nárůstu hodnot CEA je při negativních zobrazovacích vyšetřeních na zvážení provedení diagnostické laparoskopie nebo laparotomie, které jediné jsou schopny časně detekovat okultní peritoneální karcinomatózu. Faktory výkon kontraindikující jsou uvedeny v tab. 1.

Profylaxe metachronních PM CRC u rizikových pacientů

Stanovení pravděpodobnosti rozvoje metachronních metastáz je obtížné. Podle peroperačního nálezu je ale možné určit míru rizika vzniku peritoneální diseminace (tab. 2) a takovým pacientům věnovat v průběhu sledování zvýšenou pozornost. Řada chirurgů zastává názor, že ze správně načasované second-look operace mohou nemocní ve vysokém riziku vývoje PM CRC, a to i přes absenci klinických příznaků a radiologických známek karcinomatózy peritonea, významně profitovat [45]. Tento postoj podporuje práce Eliase et al, v níž se popisuje u pacientů s vysokým rizikem PM CRC provedení second-look operace 1 rok po resekcijním výkonu s nálezem asymptomatické peritoneální karcinomatózy v 56 % případů [4].

Možnost proaktivního přístupu k pacientovi s vysokým rizikem rozvoje karcinomatózy je v zásadě trojí [46]: a) v jedné době se uskuteční rozšířený chirurgický výkon zahrnující resekci CRC vč. omentektomie, appendekto-

Tab. 2. Nezávislé rizikové faktory vzniku peritoneální diseminace u CRC [3,43,46].

	Riziko karcinomatózy
lokální PM nalezené v průběhu primární resekce	až 80 %
synchronní metastázy CRC do ovaríí	až 80 %
urgentní operace pro perforaci tumoru	až 70 %
peroperační ruptura tumoru	až 70 %
pozitivní cytologie z dutiny břišní	až 22 %
T4 adenokarcinom – fistulace nebo penetrace	až 22 %
T3 mucinózní karcinom	až 22 %
pozitivní resekcijní linie – R1 a R2 operace	až 22 %
urgentní operace pro ileus (obturující karcinom)	až 6,3 %
uzlinové metastázy a nízká diferenciacie tumoru	až 6,3 %
laparoskopická operace	až 6,3 %

CRC – kolorektální karcinom, PM – peritoneální metastázy

mie a u žen adnexektomie v kombinaci s HIPEC (tzv. upfront HIPEC); b) radikalizující chirurgický výkon s HIPEC se provádí „adjuvantně“, buď časně (do 10 dní po primární resekci), nebo odloženě (po 5–8 týdnech od primární resekce); c) po chirurgickém výkonu se podává systémová chemoterapie, obvykle v délce trvání 6 měsíců. Po dalších 6 měsících je pacient indikován k second-look operaci spojené v případě nálezu lokorecidivy či PM s nutným chirurgickým výkonem v kombinaci s HIPEC anebo pouze s profylaktickou HIPEC procedurou při negativním nálezu. U pacientů se subklinickou manifestací peritoneální karcinomatózy by tento přístup mohl vést k zachytu postižení peritonea s nízkým PCI (obvykle do 10), který predikuje dobré terapeutické výsledky [47].

Hypotéza, že u vybraných pacientů je adjuvantní intraperitoneální chemoterapie, a to i bez souběžného cytoredukčního výkonu, v profylaxi vývoje metachronních PM CRC efektivnější ve srovnání se samostatnou systémovou léčbou, a že tato léčba může být uskutečněna s nízkou morbiditou a za relativně krátkou dobu hospitalizace, je předmětem několika probíhajících klinických studií [48]:

- PROMENADE – randomizuje rizikové pacienty s T3/4 CRC do dvou ramen,

v jednom jsou pacienti, kteří podstoupí konvenční resekcijní výkon, ve druhém pacienti, u nichž se provede radikalizující operace s cílem snížit riziko vývoje PM (omentektomie, appendektomie, adnexektomie) a současně HIPEC s oxaliplatinou. Pacienti v obou ramenech podstupují adjuvantní chemoterapeutické režimy (FOLFOX nebo CAPOX);

- COLOPEC – u rizikových pacientů s perforovanými nebo T4 tumory hodnotí účinnost adjuvantní HIPEC s oxaliplatinou provedené souběžně s primární resekci nebo časně pooperačně v kombinaci se systémovou chemoterapií (FOLFOX) ve srovnání s konvenční léčbou zahrnující resekci a následnou systémovou chemoterapii. Po 18 měsících od operačního výkonu se provádí diagnostická laparoskopie k verifikaci případného vývoje PM [49]. Podle předběžných výsledků prezentovaných na kongresu PSOGI v září 2018 statisticky významný rozdíl v přežití bez příznaků onemocnění v obou skupinách prokázán nebyl;
- PROPHYLOCHIP – u rizikových pacientů s přítomností lokálního metastatického postižení peritonea, s ovariálními metastázami nebo perforovaným tumorem hodnotí efektivitu second-look operace s HIPEC procedurou provede-

nou 6 měsíců po ukončení adjuvantní chemoterapie v experimentálním rameni ve srovnání s klinickým sledováním v rameni kontrolním. Podle předběžných výsledků prezentovaných na kongresu ASCO v červnu 2018 neprodlužuje proaktivní přístup (second-look s HIPEC) statisticky významně přežití [50];

- HIPECT4 – pacienti s T4 CRC randomizuje do dvou ramen, v jednom pacientů podstupují resekci a HIPEC s mitomycinem, ve druhém pouze konvenční resekci. V obou ramenech je výkon následován systémovou chemoterapií [51].

Závěr

U vybraných pacientů s PM CRC představuje cytoredukční chirurgie léčebnou metodu vedoucí k dobře zdokumentovanému prodloužení mediánu přežití, PSOGI ji u malého a středního metastatického postižení peritonea doporučuje jako terapeutický standard, obsažena je i v guidelines NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Nakořlík v léčbě PM CRC přispívá k efektu CRS účinek intraperitoneálně podané chemoterapie, ať už HIPEC, EPIC, nebo PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy), není stále zcela jasné. Význam second-look operace a profylaktické HIPEC procedury u pacientů s vysokým rizikem vzniku metachronní peritoneální diseminace CRC zůstává též kontroverzní, probíhající i budoucí klinické studie by měly k osvětlení těchto kontroverzí napomoci.

V mnoha zemích se CRS a HIPEC staly v léčbě PM CRC standardem zdravotní péče, v ČR se provádějí na pěti pracovištích. Úhelným kamenem léčby primárních i sekundárních maligních nádorů pobřížnice je správný výběr vhodných pacientů, hlavním faktorem smysluplnosti a proveditelnosti chirurgického výkonu je rozsah postižení peritonea a možnost uskutečnění kompletní CRS. Prezentované prognostické modely sloužící k upřesnění výběru kandidátů léčby a k predikci efektivity léčebných postupů v případě PM CRC zatím na své zavedení do rutinní praxe čekají. Stěžejním selekčním mechanismem indikace CRS a intraperitoneální chemoterapie je pečlivě individuální posouzení multidis-

ciplinárním týmem ve specializovaném centru, které má s danou problematikou zkušenosti a je schopné poskytnout diagnostiku i léčbu v komplexním rozsahu.

Literatura

- Zavoral M, Vojtěchová G, Suchánek Š. Klasifikace kolorektálního karcinomu. *Onkologie* 2013; 7(4): 172–175.
- Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L et al. Chirurgická onkologie. Praha: Grada Publishing 2014.
- Simkens GA, Rovers KP, Nienhuijs SW et al. Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 259–266. doi: 10.2147/CMAR.S119569.
- Elias D, Honoré C, Dumont F et al. Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011; 254(2): 289–293. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822638f6.
- Rosen SA, Buell JF, Yoshida A et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer. *Arch Surg* 2000; 135(5): 503–505. doi: 10.1001/archsurg.135.5.530.
- Simkens GA, Razenberg LG, Lemmens VE et al. Histological subtype and systemic metastases strongly influence treatment and survival in patients with synchronous colorectal peritoneal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(6): 794–800. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.014.
- Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 2006; 106(7): 1624–1633. doi: 10.1002/cncr.21778.
- Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer* 2011; 128(11): 2717–2725. doi: 10.1002/ijc.25596.
- Segelman J, Granath F, Holm T et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99(5): 699–705. doi: 10.1002/bjs.8679.
- Kerscher AG, Chua TC, Gasser M et al. Impact of peritoneal carcinomatosis in the disease history of colorectal cancer management: a longitudinal experience of 2406 patients over two decades. *Br J Cancer* 2013; 108(7): 1432–1439. doi: 10.1038/bjc.2013.82.
- Segelman J, Akre O, Gustafsson UO et al. A. Individualized prediction of risk of metachronous peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16(5): 359–367. doi: 10.1111/codi.12552.
- Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006; 243(2): 212–222. doi: 10.1097/01.sla.0000197702.46394.16.
- Kok NFM, de Hingh IHJT. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases of colorectal origin. *BJS* 2017; 104(4): 313–315. doi: 10.1002/bjs.10422.
- Franko J, Shi Q, Meyers JP et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 2016; 17(12): 1709–1719. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30500-9.
- Razenberg LG, van Gestel YR, Creemers GJ et al. Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(4): 466–471. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.018.
- Bhatt A (ed). Management of peritoneal metastases-cytoreductive surgery, HIPEC and beyond. Singapore: Springer 2018.
- Verwaal VC, van Ruth S, de Bree E et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(20): 3737–3743. doi: 10.1200/JCO.2003.04.187.
- Elias D, Delpero JR, Sideris L et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(5): 518–521. doi: 10.1245/ASO.2004.09.008.
- Elias D, Lefevre JH, Chevalier J et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 681–685. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160.
- Elias D, Gilly F, Boutitie F et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 63–68. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285.
- Esquivel J, Lowy AM, Markman M et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) multi-institution evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(13): 4195–4201. doi: 10.1245/s10434-014-3798-z.
- Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3284–3292. doi: 10.1200/JCO.2004.10.012.
- Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(13): 4224–4230. doi: 10.1245/s10434-013-3145-9.
- Goere D, Malka D, Tzianis D et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013; 257(6): 1065–1071. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827e9289.
- Vassos N, Förttsch T, Aladashvili A et al. Repeated cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with recurrent peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol* 2016; 14(1): 42. doi: 10.1186/s12957-016-0804-x.
- Esquivel J, Pisco P, Verwaal V et al. American Society of Peritoneal Surface Malignancies opinion statement on defining expectations from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2014; 110(7): 777–778. doi: 10.1002/jso.23722.
- Chua TC, Esquivel J, Pelz JO et al. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107(6): 566–573. doi: 10.1002/jso.23189.
- El-Nakeep S, Rashad N, Oweira H et al. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal metastases coupled with curative treatment of colorectal liver metastases: an updated systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(3): 249–258. doi: 10.1080/17474124.2017.1284586.
- Kwakman R, Schrama AM, van Olmen JP et al. Clinicopathological parameters in patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer metastases: a meta-analysis. *Ann Surg* 2016; 263(6): 1102–1111. doi: 10.1097/SLA.0000000000001593.
- Elias D, Faron M, Goéré D et al. A simple tumor load-based nomogram for surgery in patients with colorectal liver and peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(6): 2052–2058. doi: 10.1245/s10434-014-3506-z.

31. Quenet F, Elias D, Roca L et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl): abstr. LBA3 503.
32. März L, Piso P. Treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer. *Gastroenterol Rep* 2015; 3(4): 298–302. doi: 10.1093/gastro/gov044.
33. Goere D, Souadka A, Faron M et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(9): 2958–2964. doi: 10.1245/s10434-015-4387-5.
34. Elias D, Mariani A, Cloutier AS et al. Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on peritoneal cancer index and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(11): 1467–1473. doi: 10.1016/j.ejso.2014.06.006.
35. Esquivel J, Piso P, Verwaal V et al. American Society of Peritoneal Surface Malignancies opinion statement on defining expectations from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2014; 110(7): 777–778. doi: 10.1002/jso.23722.
36. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of gastrointestinal cancers with peritoneal metastases: progress toward a new standard of care. *Cancer Treat Rev* 2016; 48: 42–49. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.06.007.
37. Baratti D, Kusamura S et al. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010–2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100: 209–222. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.017.
38. Pelz JO, Stojadinovic A, Nissan A et al. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2009; 99(1): 9–15. doi: 10.1002/jso.21169.
39. Simkens GA, van Oudheusden TR, Nieboer D et al. Development of a prognostic nomogram for patients with peritoneally metastasized colorectal cancer treated with cytoreductive surgery and HIPEC. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(13): 4214–4221. doi: 10.1245/s10434-016-5211-6.
40. Cashin PH, Graf W, Nygren P et al. Patient selection for cytoreductive surgery in colorectal peritoneal carcinomatosis using serum tumor markers: an observational cohort study. *Ann Surg* 2012; 256(6): 1078–1083. doi: 10.1097/SLA.0b013e318254f281.
41. Enblad M, Ghanipour L, Cashin PH. Prognostic scores for colorectal cancer with peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Hyperthermia* 2018; 34(8): 1390–1395. doi: 10.1080/02656736.2018.1464668.
42. Kozman MA, Fisher OM, Rebolledo BJ et al. CEA to peritoneal carcinomatosis index (PCI) ratio is prognostic in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreduction surgery and intraperitoneal chemotherapy: a retrospective cohort study. *J Surg Oncol* 2018; 117(4): 725–736. doi: 10.1002/jso.24911.
43. Sugarbaker PH, Glehen O. Management of unexpected peritoneal metastases with primary colorectal cancer using second-look surgery with HIPEC. *Can Surg* 2015; 1: 101.
44. Arjona-Sánchez A, Medina-Fernández FJ, Muñoz-Casares FC et al. Peritoneal metastases of colorectal origin treated by cytoreduction and HIPEC: an overview. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6(10): 407–412. doi: 10.4251/wjgo.v6.i10.407.
45. Sugarbaker PH. Second-look surgery for colorectal cancer: revised selection factors and new treatment options for greater success. *Int J Surg Oncology* 2011; 2011: 915078. doi: 10.1155/2011/915078.
46. Cortes-Guiral D, Elias D, Cascales-Campos PA et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis: Does it really save lives? *World J Gastroenterol* 2017; 23(3): 377–381. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.377.
47. Verwaal VJ. Long-term results of cytoreduction and HIPEC followed by systemic chemotherapy. *Cancer J* 2009; 15(3): 212–215. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181a58d7c.
48. Sugarbaker PH, van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *Gastrointest Oncol* 2016; 7(1): 29–44. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.105.
49. Klaver CEL et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 428. doi: 10.1186/s12885-015-1430-7.
50. Goere D, Glehen O, Quenet F et al. Results of a randomized phase 3 study evaluating the potential benefit of a second-look surgery plus HIPEC in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PRO-PHYLOCHIP- NTC01226394). *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl): abstr. 3531.
51. Arjona-Sánchez A, Barrios P, Boldo-Roda E et al. HIPECT4: multicentre, randomized clinical trial to evaluate safety and efficacy of Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C used during surgery for treatment of locally advanced colorectal carcinoma. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 183. doi: 10.1186/s12885-018-4096-0.