

Současný přístup k léčbě pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem

J. Halámková^{1,2}, J. Tomášek¹, S. Rybníčková³, D. Adámková Krákorová¹, B. Bencsiková¹, I. Kiss¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče Lékařské fakulty MU a MOÚ Brno, přednosta prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

² Ústav lékařské etiky Lékařské fakulty MU Brno, přednosta doc. Mgr. Josef Kuře, Dr. phil.

³ Oddělení radiologie Masarykova onkologického ústavu Brno, přednostka prim. MUDr. Helena Bartoňková

Souhrn: Kolorektální karcinom je jedním z nejčastějších zhoubných nádorů. I přes stálou propagaci prevence přetrvává kolem 20–30 % onemocnění diagnostikovaných v metastatickém stadiu a přibližně u 50–60 % nemocných dojde k pozdní diseminaci. U 80–90 % z nich jsou metastázy již neresekabilní. I když je chirurgická léčba základní léčebnou modalitou, lze nyní využitím moderní biologické léčby v kombinaci s chemoterapií dosáhnout dlouhodobé kompletní remise i v případě pokročilého nádoru a tak významně prodloužit život pacientů s tímto onemocněním, 5 let se tak u pacientů v pokročilých stádiích onemocnění, kteří podstoupili metastazektomii, dožívá 40–50 % z nich a 10 let až 25 % těchto nemocných, u kterých medián celkového přežití v případě podání pouze systémové léčby dosahuje kolem 24 měsíců.

Klíčová slova: kolorektální karcinom – jaterní metastázy – konverzní léčba – cílená terapie

The current approach to the treatment of the patients with metastatic colorectal cancer

Summary: Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. Despite the constant promotion of prevention remains around 20–30% of cases diagnosed in the metastatic stage and approximately 50–60% of patients developed the late dissemination. In 80–90% of them we can find already unresectable metastases. Although surgical treatment is basic modality of therapy, with using modern targeted therapy in combination with chemotherapy we can achieve long-term complete remission in the cases of advanced tumor and we can significantly prolonged the life of patients with this disease now. About 40–50% patients in advanced stages who underwent metastasectomy survives 5-years and 10-year survival rate is up to 25%. When administered systemic treatment median overall survival in these cases reaches around 24 months.

Key words: colorectal cancer – liver metastases – conversion therapy – targeted treatment

Úvod

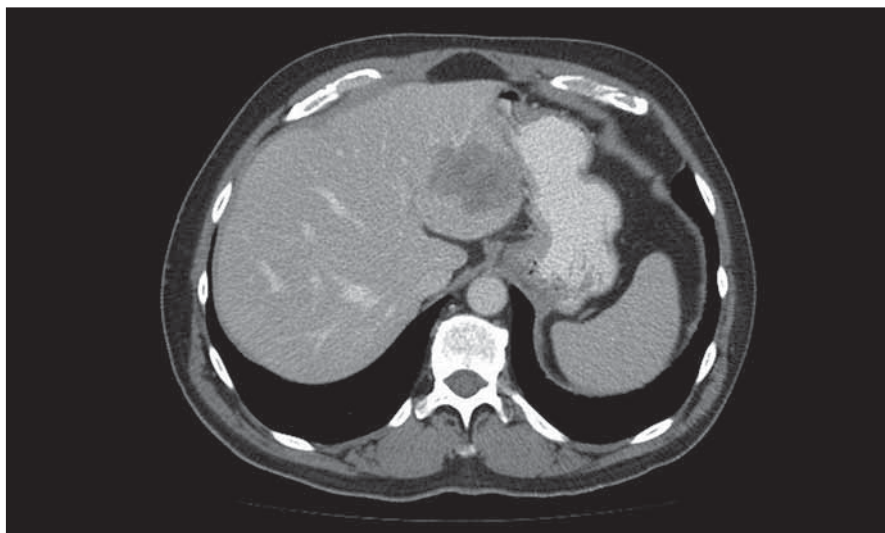
Kolorektální karcinom patří v České republice k nejčastějším zhoubným novotvarům, představuje kolem 15 % všech onkologických onemocnění. Jedná se o nejčastější nádorové onemocnění trávicího traktu. V roce 2009 jeho incidence dosáhla 93/100 000 u mužů a 62/100 000 u žen [1]. I přes stálou propagaci prevence kolorektálního karcinomu přetrvává kolem 20–30 % onemocnění diagnostikovaných v metastatickém stadiu (mCRC) v podobě synchronních metastáz nejčastěji v játrech [2] a přibližně u 50–60 % nemocných s kolorektálním karcinomem dojde k pozdní diseminaci a vzniku metachronních metastáz, z nichž kolem 80–90 % má metastázy v játrech již neresekabilní [3]. Jedinou reálnou nadějí na víceleté pro-

dloužení života v dobré kvalitě nebo úplné vyléčení poskytuje chirurgická léčba v kombinaci se systémovou protinádorovou terapií [4]. Celkové 5leté přežití je u pacientů, kteří podstoupili metastazektomii, 40–50 % a 10 let se tak dožívá až 25 % těchto nemocných [5,6]. K chirurgické léčbě jsou indikováni všichni nemocní, u nichž lze podle předoperačních nálezů očekávat radikální (kurativní) výkon odstraňující veškerou nádorovou tkáň (R0 resekce). Vždy však musíme zhodnotit dlouhodobou prognózu pacienta a na základě negativních prognostických kritérií vyloučit ty pacienty, kteří by z chirurgické léčby neměli prospěch.

Po zhodnocení prognózy je pacient zařazen do jedné z následujících skupin:

1. pacient inoperabilní s nepředpokládanou konverzí metastáz v operabilní,
2. pacient primárně inoperabilní s předpokládanou konverzí metastáz v operabilní a
3. pacient primárně operabilní.

V minulosti bylo podání neoadjuvantní systémové terapie v první řadě indikováno u pacientů s neresekabilními jaterními metastázami s cílem zmenšení ložisek a konverze těchto metastáz v resekabilní [7]. V posledních letech se však dostává do popředí i u pacientů s primárně resekabilními ložisky, kdy je cílem eliminovat okultní ložiska nádoru a zhodnotit léčebnou odpověď na podávanou chemoterapii, která je pak podávána i v adjuvantní indikaci po resekci jaterních ložisek.



Obr. 1. Metastáza kolorektálního karcinomu v levém laloku jater.

Rychlá progresie nádoru v případě agresivního průběhu většinou kontrindikuje chirurgické řešení, z kterého by pravděpodobně pacient neměl žádný prospěch.

Před rokem 2000 byla farmakologická léčba kolorektálního karcinomu omezena na režimy na bázi 5-fluorouracilu a leukovorinu (kombinace FUFA). Zavedení nových cytostatik (oxaliplatina, irinotekan, kapecitabin) a jejich kombinací do praxe výrazným způsobem rozšířilo léčebné možnosti. Kombinační režimy oxaliplatina v kombinaci s fluorouracilem a leukovorinem (FOLFOX) a irinotekan ve stejné kombinaci (FOLFIRI) mají vyšší účinnost vyjádřenou prodlouženým přežitím než samotná kombinace FUFA, navíc lze oba režimy podat navzájem sekvencně (FOLFOX/FOLFIRI nebo FOLFIRI/FOLFOX). Těmito cytostatiky lze dosáhnout až 50 % objektivních léčebných odpovědí s mediánem přežití kolem 24 měsíců [8–11]. Režimy FOLFOX a FOLFIRI jsou tzv. kontinuální. 5-fluorouracil je v těchto režimech podáván kontinuální infuzí 48 hod. Fluorouracil lze plně nahradit perorálním kapecitabinem, což pozitivně ovlivní kvalitu života pacienta (např. režim XELOX). Případně lze využít kombinace všech výše uvedených cytostatik v režimu FOLFOXIRI, u kterého bylo dosaženo resekability o 9 % více oproti samotné kombinaci FOLFIRI s mediá-

nem celkového přežití 23,4 měsíce vs 16,7 měsíce ($p = 0,026$). Zásadní nevýhodou tohoto režimu je však poměrně významná toxicita [12].

Obecně patří kolorektální karcinom mezi onemocnění se střední senzitivitou k chemoterapii, a proto se právě zde dostává stále více do popředí **biologická (cílená) léčba**, která se stala výrazným zlomem v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu. Kromě již v praxi běžně užívaných preparátů, jako jsou bevacizumab, cetuximab či panitumumab, se objevují zcela nové léky, jako aflibercept či regorafenib.

Bevacizumab (Avastin®) je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka antiVEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor), která zabraňuje interakci mezi VEGF a tyrozinkinázovými receptory VEGFR1 a VEGFR2, které hrají významnou roli při regulaci angiogeneze. Z nežádoucích účinků se mohou vyskytnout např. hypertenze, arteriální tromboembolie, krvácení, zhoršené hojení ran, proteinurie či velmi vzácně perforace střeva. Je třeba být obezřetní u pacientů, kteří jsou léčeni antikoagulancí. Bevacizumab se aplikuje obvykle v intravenózní infuzi v dávce 5 mg/kg, ve 2. linii 10 mg/kg každé 2 týdny či 7,5 mg/kg každé 3 týdny. Účinnost bevacizumabu trvá u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem také po první progresi, kdy je změněna chemoterapie a bevacizumab ponechán.

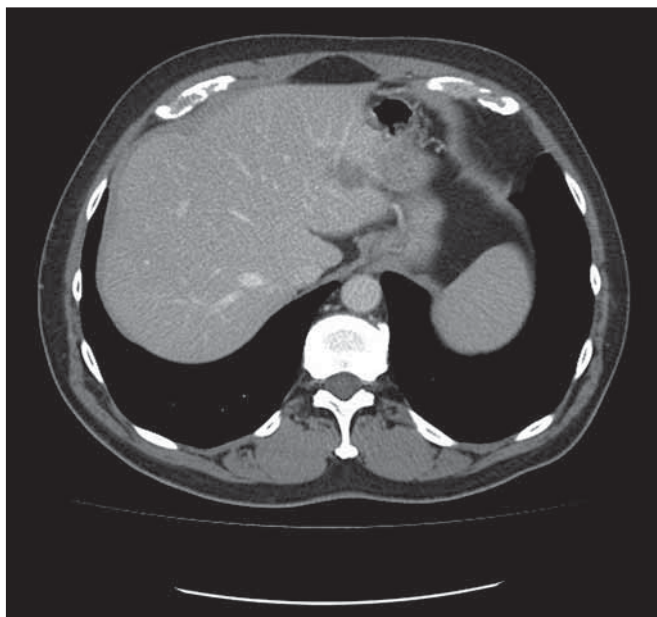
Tento postup vede oproti samotné chemoterapii 2. linie k prodloužení jak celkového přežití (OS), tak přežití bez progresu (PFS) [13].

Na rozdíl od některých dalších biologických preparátů bevacizumab nemá prediktor odpovědi na léčbu.

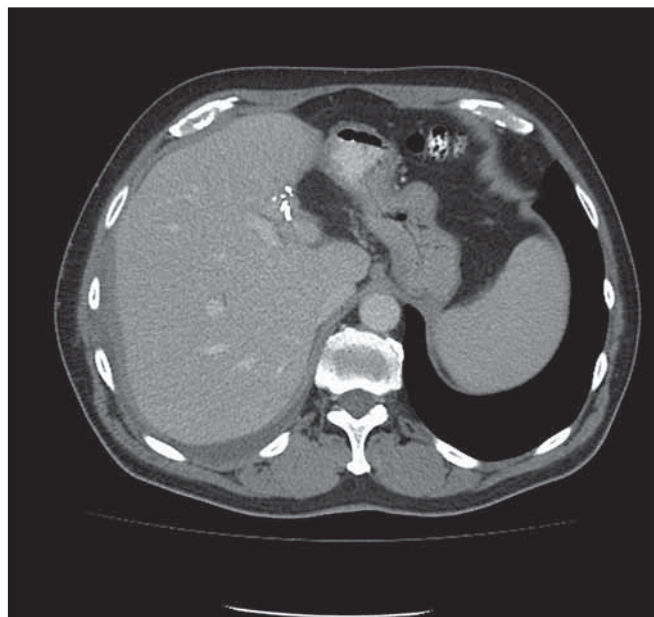
Toto však není případ inhibitorů EGFR, jejichž efekt lze predikovat na základě vyšetření stavu onkogenů rodiny RAS v nádoru či metastáze. Patří sem onkogeny KRAS a NRAS. V nádorech s mutovanou verzí je RAS trvale aktivován, v nádorech s nemutovanou verzí RAS (wild type – wt-RAS) je protein kódovaný RAS onkogeny pouze přechodně aktivován přes EGFR. Navázáním antiEGFR protilátky tak dojde k inaktivaci této signální dráhy. Průkaz wild typu RAS je podmínkou pro indikaci léčby panitumumabem, význam NRAS u cetuximabu doposud nebyl prokázán a pro jeho indikaci stačí průkaz wt-KRAS.

Cetuximab (Erbix®) je chimerická monoklonální antiEGFR protilátka IgG1. Kompetitivně se váže na extracelulární doménu EGFR. Z nežádoucích účinků jde především o akneiformní exantém, jehož výskyt bývá spojen s lepší léčebnou odpovědí. Závažným nežádoucím účinkem je však anafylaktoidní reakce při aplikaci, která může být až život ohrožující. Cetuximab se podává v nasycovací dávce 400 mg/m² a v další dávce se pokračuje obvykle 250 mg/m² 1krát týdně.

Panitumumab (Vectibix®) je rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka IgG2-κ s afinitou k EGFR. Z nežádoucích účinků se mohou objevit průjem, hypokalemie, hypokalciemie či hypomagnezemie, proto je nutné monitorovat hladiny iontů. Nejčastější jsou však kožní příznaky v podobě vyrážky, může se vyskytnout také intersticiální pneumonitida či plicní fibróza. Alergická reakce na podání bývá výjimečná vzhledem k tomu, že se jedná o monoklonální protilátku humánního typu. Panitumumab je aplikován v dávce 6 mg/kg každé 2 týdny.



Obr. 2. Tatáž metastáza v levém laloku jater zmenšena po neoadjuvantní léčbě chemobioterapií.



Obr. 3. Stav po extraanatomické resekci metastázy levého laloku jater – viditelné svorky resekční linie.

Aflibercept (Zaltrap®), označovaný též jako VEGF Trap (doslova „past na VEGF“), je rekombinantní fúzní protein, který se skládá z VEGF-vazebných částí tvořených extracelulárními doménami lidských VEGF receptorů 1 a 2, fúzovaných k Fc části lidského IgG1. Tato protilátka váže veškerý cirkulující VEGF. Mechanismus účinku je tedy obdobný bevacizumabu, stejně tak jako nežádoucí účinky. Podává se v dávce 4 mg/kg 1krát za 14 dní. Ve studii VELOUR byl testován ve 2. linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů po selhání léčby založené na oxaliplatině zahrnující i pacienty léčené bevacizumabem, prodloužení celkového přežití však bylo v porovnání s placebem 1,4 měsíce (13,5 měsíce vs 12,1 měsíce; HR 0,82; CI 95% 0,71–0,94; $p = 0,003$), čas do progresu byl 6,90 vs 4,67 měsíce ($p = 0,00007$) a celková odpověď 19,8 % vs 11,1 % ($p = 0,0001$) [14].

Regorafenib (Stivarga®) je multikinázový inhibitor VEGFR, FGFR, PDGFR, BRAF, KIT a RET – receptorů a proteinů zahrnutých do procesů nádorového růstu, tvorby mikroprostředí nádoru a angiogeneze. Ve studii CORRECT prodloužil ve srovnání s placebem celkové přežití taktéž o 1,4 měsíce (6,4 měsíce vs 5,0 měsíců; HR 0,77;

CI 95% 0,64–0,94; $p = 0,005$) [15]. Podává se perorálně v dávce 160 mg denně 3 týdny s následnou týdenní pauzou ve 4týdenních cyklech. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únava, průjem, hypertenze a syndrom palmo-plantární dysestezie.

Konverzní léčba primárně neresekabilních jaterních metastáz

Asi u 10–25 % nemocných jsou jaterní metastázy primárně resekabilní nebo hraničně resekabilní, 3/4 případů jsou pak hodnoceny jako neresekabilní. Tam, kde je radikální resekce možná, je 5leté přežití dosaženo ve 40–50 % [16,17]. U těch pacientů, kde potenciální konverze na resekabilní onemocnění není očekávatelná, je hlavním cílem léčby založené především na chemoterapii/chemobioterapii prodloužení života v jeho dostatečné kvalitě. Pro ty, u kterých je plánován do budoucna chirurgický výkon, je základní myšlenkou jeho dobré načasování. Nepřiměřeně dlouhé čekání na nejvhodnější léčebnou odpověď systémové terapie může v konečném důsledku potenciálně resekabilní onemocnění proměnit v navždy neresekabilní. Proto je žádoucí pravidelné hodnocení efektu léčby nejlépe ve

2měsíčních intervalech, prolongovaná cytotoxická léčba vede ke zvýšení morbidit resekce a může vyústit i ve vymizení metastáz na zobrazovacích metodách (tzv. missing metastases) s velkým rizikem vitálního rezidua.

Recentně byla konverze v resekabilní onemocnění studována ve srovnání režimů FOLFIRI a FOLFOX v kombinaci s antiEGFR inhibitorem (cetuximab) ve studii II. fáze CELIM. Retrospektivně bylo zjištěno, že v léčebném rameni s cetuximabem se možnost resekability zvyšuje z 32 % až na 60 % ($p < 0,0001$). Zásadním prognostickým faktorem je však počet metastáz. V této studii byl medián přežití bez známek onemocnění ve skupině pacientů s 1–4 metastázami 16,8 měsíce, u 5–10 metastáz byl DFS 8,2 měsíce a v případech s více než 10 metastázami byl DFS jen 2 měsíce. Dalším signifikantním prognostickým faktorem je dosažená léčebná odpověď. Pacienti s metastatickým postižením pouze v oblasti jater mají lepší prognózu než pacienti s postižením dalších orgánů [18]. Zdá se, že cetuximab v kombinaci s chemoterapií nezvyšuje toxicitu vyvolanou cytostatickou léčbou samotnou. Jeho výhodou je, že nemá na rozdíl od bevacizumabu vliv na hojení ran, a proto

není třeba přerušovat léčbu před chirurgickým výkonem, ani nezvyšuje riziko krvácivých komplikací.

Na kongresu ASCO (Americká společnost pro klinickou onkologii) byla v letošním roce prezentována studie FIRE-3, která byla zaměřena na 1. linii léčby mCRC s wt-KRAS. Ve studii byl zkoumán efekt cetuximabu v kombinaci s FOLFIRI a srovnávacím ramenem byl režim FOLFIRI s bevacizumabem. Primárním cílem studie bylo dokázat, že v rameni s cetuximabem bude dosaženo vyšší léčebné odpovědi, tohoto cíle však dosaženo nebylo, léčebná odpověď byla v obou ramenech obdobná (FOLFIRI + cetuximab 62,0 % vs FOLFIRI + bevacizumab 58,0 %; $p = 0,183$), také doba přežití bez progresu (PFS) se významně nelišila (10,0 vs 10,3 měsíce). Vzhledem k těmto výsledkům byl poněkud překvapivý statisticky významný rozdíl v celkovém přežití ve prospěch režimu s cetuximabem (28,7 vs 25,0 měsíce; $p = 0,017$). Křivky přežití se od sebe oddělují po 24 měsících, přičemž medián doby léčby 1. linií nedosáhl ani v jednom rameni půl roku (4,8 vs 5,3 měsíce). Co bylo příčinou lepšího výsledku při podání cetuximabu v 1. linii bylo a ještě bude předmětem diskuzí. Mohla to být jak léčba 1. linií, tak rozdílná léčba v dalších liniích již mimo studii [19]. Studie testující kombinace FOLFOX + cetuximab a FOLFOX + bevacizumab v současné době probíhají.

Chirurgickou léčbu mohou doplnit metody intervenční radiologie. Jedná se jednak o předoperační embolizaci větve portální žíly jaterního laloku postiženého metastázami s cílem hypertrofie zdravého jaterního parenchymu druhého laloku, která je indikována v případech, kdy budoucí zbývající jaterní parenchym (future liver remnant – FLR) tvoří 30 % u pacientů s normální jaterní funkcí a méně než 40 % u pacientů po předchozí extenzivní chemoterapii či jiném onemocnění ovlivňujícím jaterní funkci [20,21]. Kromě toho však mají význam v přísně indikovaných případech i lokální ablační me-

tody v podobě radiofrekvenční ablace (RFA) či méně častější chemoembolizace (TACE). Provedení RFA však nemůže být doporučeno místo chirurgické léčby, kromě pacientů, kteří z nějakých důvodů nemohou chirurgickou léčbu absolvovat. RFA může být kombinována s resekčním výkonem s cílem eradikace nádoru. Vždy by však měly být ošetřeny všechny metastázy. Ablace pouze některých ložisek průběh onemocnění podstatně neovlivní.

Neoadjuvantní léčba primárně resekabilních jaterních metastáz

Pacienti v dobrém klinickém stavu s jednou metastázou pod 2 cm velikosti by měli být indikováni k primární metastazektomii [22]. U pacientů s větším postižením, byť primárně operabilních, se však zdá, že neoadjuvantní systémová léčba má své využití. V těchto případech je indikována z důvodu usnadnění operačního výkonu, a tím i zvýšení počtu pooperačních kompletních remisí, zkrácení doby rekonvalescence, k léčbě mikrometastáz a jako test chemorezistence nádoru.

Tento postup u primárně resekabilních metastáz je podpořen výsledky studie EORTC 40983 a navíc nerandomizovanou studií XELOX (oxaliplatin/kapecitabin)/FOLFOX [23].

Ve studii EORTC 40983, ve které byl testován efekt perioperačního podání chemoterapie FOLFOX 4 (6 cyklů před a 6 cyklů po chirurgickém výkonu) v porovnání s chirurgickým výkonem samotným, bylo zařazeno celkem 364 pacientů a u celkového počtu 303 pacientů, kteří absolvovali resekci jater, se čas do progresu ve 3 letech zvýšil o 9,2 %, z 33,2 % pacientů, kteří absolvovali pouze chirurgickou léčbu, na 42,4 % těch, kteří byli léčeni navíc i chemoterapií [17].

V červnu tohoto roku (2013) byla taktéž na konferenci ASCO prezentována studie New EPOC, která se věnovala neoadjuvantní léčbě resekabilních jaterních metastáz pacientů s mCRC wt-KRAS. Šlo o akademickou studii III. fáze britských autorů. Zařazení byli

pacienti s technicky resekabilními metastázami, resekabilita mohla být hodnocena i jako hraniční. Pacienti byli randomizováni do ramene s chemoterapií samotnou (obvyklé režimy na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu, u malého procenta byl použit kapecitabin) nebo chemoterapií s cetuximabem. Do studie bylo zařazeno jen 272 pacientů a pak byla studie zastavena pro inferioritu ramene s cetuximabem [24]. Výsledky studie zatím nebyly publikovány in extenso, interpretace výsledků je tak obtížná. Pro praxi lze učinit závěr, že k neoadjuvantní léčbě technicky resekabilních metastáz CRC je lépe podat chemoterapii samotnou. V současnosti probíhá studie fáze III, která má ověřit přínos preoperační chemoterapie oproti pooperační chemoterapii samotné, výsledky však zatím nebyly publikovány.

U pacientů s resekabilními metastázami je však třeba rozlišit, zda se jedná o synchronní, tedy současný výskyt společně s primárním tumorem. V těchto případech jsou následující možnosti postupu:

1. Resekce primárního nádoru a synchronní, případně následná metastazektomie následovaná adjuvantní léčbou, kdy synchronní operační zákrok je spojen s vyšší pooperační morbiditou [17,25–27].
2. Neoadjuvantní léčba v délce 2–3 měsíce samostatně či v kombinaci s cílenou léčbou následovaná synchronní nebo postupnou kolektomií s metastazektomií. Současná resekce prima a metastáz se však nedoporučuje u předpokládaných velkých jaterních resekcí. Celková doba systémové léčby by neměla přesáhnout 6 měsíců. Resekce jater jako 1. krok je indikována v případech, že postižení jater je významnější než primární tumor, který je současně asymptomatický, a to zvláště pokud se jedná o karcinom rekta, který vyžaduje předoperační kombinační léčbu s radioterapií a následně provedení resekce rekta s anastomózou a zachováním svěrače [26,27].

V případě zahájení léčby neoadjuvantní terapií můžeme otestovat senzitivitu nádoru na podávanou kombinaci. V případě regrese bude mít pacient pravděpodobně velký prospěch z pokračování stejné léčby pooperačně, tedy adjuvantně. Menší část pacientů nemá z neoadjuvantní léčby benefit a dochází u nich k progresi onemocnění. Jedná se o pacienty s agresivním biologickým chováním tumoru, který je rezistentní k chemoterapii, případně biologické léčbě, a je otázkou, zda by tito pacienti měli benefit z okamžité chirurgické léčby.

Resekční výkony na játrech bývají spojeny s častou pooperační morbiditou, nejvhodnějším kandidátem je tedy pacient s nenarušenou funkcí nepostižené části jaterního parenchymu. Měli bychom tedy myslet na možné hepatální nežádoucí účinky systémové léčby, která primárně neresekabilnímu onemocnění často předchází, a to zvláště venookluzivní onemocnění jater při léčbě oxaliplatinou či vyšší riziko vzniku steatózy či steatohepatitidy u pacientů léčených irinotekanem [28]. Paradoxně přidání bevacizumabu do kombinace s režimem na bázi oxaliplatinu může riziko hepatopatie snížit [29]. Při podávání kombinací s bevacizumabem však nelze opomenout riziko krvácení či zhoršení hojení a regenerace jaterního parenchymu. V současné době se doporučuje odstup nejméně 4 týdny před chirurgickým výkonem obecně a až 8 týdnů od poslední aplikace bevacizumabu při elektivním výkonu na játrech [30].

Adjuvantní léčba po resekci metastáz jater

Po kurativní resekci by ve většině případů měla následovat adjuvantní léčba, konkrétní režim však není standardizován. Použití cílené léčby v adjuvanci je opodstatněné pouze v případech, kdy v předoperačním podání došlo při stejné léčbě k regresi metastáz. Jsou zkoušeny nejrůznější kombinace jak systémové, tak lokoregionální intraarteriální léčby. Portier et

al v randomizované studii fáze III prokázali prodloužení času bez známek onemocnění u pacientů léčených adjuvantní kombinací FUFA po chirurgické resekci oproti chirurgické léčbě samotné [31], což svědčí ve prospěch podání adjuvantní léčby po resekci metastáz. Volba režimu však závisí na klinickém stavu pacienta, celkové předléčenosti a na odpovědi na případnou předoperační terapii.

Byly publikovány i studie sledující efekt intraarteriální lokoregionální chemoterapie, která může být podána cestou a. hepatica, obvykle v kombinaci se systémovou aplikací chemoterapie, jedná se však zatím o experimentální postup.

Závěr

Každý pacient s metastatickým kolorektálním karcinomem, u něž lze předpokládat následnou léčbu, by měl být odeslán do onkologického centra, které má zkušenosti s podáním biologické léčby a ve kterém pracuje multidisciplinární onkologický tým za přítomnosti klinického onkologa, radioterapeuta, chirurga, gastroenterologa a radiologa s možností přizvání i dalších specialistů. Na základě posouzení rizikových faktorů a zhodnocení možnosti konvertability inoperabilního onemocnění v operabilní je pak zváženo podání systémové chemoterapie v kombinaci s biologickou léčbou. Díky multioborovému přístupu při využití nových možností společného působení chemoterapie a cílené biologické léčby lze v současnosti významně prodloužit život pacientům s kolorektálním karcinomem v dobré kvalitě i u pokročilých stadií onemocnění.

Tato práce byla financována z institucionální podpory výzkumné organizace poskytnuté Ministerstvem zdravotnictví ČR Masarykovu onkologickému ústavu v roce 2013.

Literatura

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Národní zdravotnický informační systém (NZIS), Národní onkologický registr (NOR), [online, citace 24. 3. 2013]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2009>.

- Muratore A, Zorzi D, Bouzari H et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 766–770.
- Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9243–9249.
- Vyzula R, Žaloudík J. Rakovina tlustého střeva a konečníku, vybrané kapitoly. Praha: Maxdorf 2007.
- Rees M, Tekkis PP, Welsh FK et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 125–135.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1,001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309–321.
- Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2038–2048.
- Rothenberg M, Oza A, Bigelow R et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: Interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059–2069.
- Saltz L, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.
- Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: Integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90: 1190–1197.
- Van den Eynde M, Hendlitz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4: 56–62.
- Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670–1676.
- Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2013; 14: 29–37.
- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomised trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499–3506.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, pla-

cebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–312.

16. Masi G, Cupini S, Marcucci L et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 58–65.

17. 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.

18. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38–47.

19. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS-wild type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): abstract LBA3506.

20. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 274–286.

21. Wicherts DA, De Haas RJ, Andreani P et al. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97: 240–250.

22. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalised approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479–2516.

23. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985–992.

24. Primrose JN, Falk S, Finch-Jones M et al. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): abstract 3504.

25. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3481–3491.

26. 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 (Oxford)* 2011; 13: 745–752.

27. Šubrt Z, Ferko A, Čečka F et al. Současné možnosti chirurgické léčby ložiskového poškození jater a pankreatu. *Vnitř Lék* 2011; 57: 356–363.

28. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845–853.

29. Ribero D, Wang H, Donadon M et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110: 2761–2767.

30. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J et al. Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin as Neoadjuvant Therapy for Patients With Potentially Curable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1830–1835.

31. Portier G, Elias D, Bouche O et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4976–4982.

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

www.mou.cz

e-mail: jana.halamkova@mou.cz

Doručeno do redakce: 15. 4. 2013

Přijato po recenzi: 6. 6. 2013,

aktualizováno 5. 9. 2013

**Na www.vnitrnilekarstvi.cz
naleznete v záložce On-line publikace
ještě následující příspěvek:**

Z ODBORNÉ LITERATURY

Novák Z et al.

Arachnoid cysts, arachnoidální cysty mozku a míchy.

Praha: Maxdorf 2013. Počet stran 181. ISBN 978-80-7345-288-9.