

Janusz Kocik, Mateusz Ziarkiewicz, Anna Świeboda-Sadlej, Marzanna Staszewska-Skurczyńska, Hubert Heleniak, Ewa Żurawińska, Piyush Vyas

Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

Możliwości leczenia skojarzonego chorych na rozsiały raka jelita grubego

Opportunities of combined treatment in metastatic colorectal cancer

Adres do korespondencji:

dr med. Janusz Kocik
Klinika Hematologii Onkologii i Chorób
Wewnętrznych AM
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa
Tel./faks: (+48) 609 608 303
e-mail: jkocik@wihe.waw.pl

STRESZCZENIE

U większości chorych raka jelita grubego wykrywa się, gdy choroba jest w stadium zaawansowanym. W wielu przypadkach stwierdza się już przerzuty do narządów odległych. W ostatnim dziesięcioleciu dostępność nowych, skutecznych leków cytotoksycznych i terapii celowanej wyraźnie poprawiła spodziewaną długość przeżycia chorych w fazie uogólnienia choroby. W najnowszych badaniach klinicznych wykazano, że umiejętne połączenie ciągłego, sekwencyjnego leczenia systemowego z odważną kwalifikacją do resekcji przerzutów zwiększa szanse wieloletniego przeżycia chorych. W niniejszej pracy zanalizowano wyniki najnowszych badań obejmujących stosowanie terapii systemowych i zabiegowych w leczeniu paliatywnym oraz intensywność i sekwencyjność stosowanych połączeń chemioterapii i tak zwanych leków celowanych. Dzięki wiedzy nabytej w toku tych badań możliwe jest zmierzanie do wyleczenia zamiast jedynie opóźniania rozwoju choroby w jej zaawansowanych stadiach.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, przerzuty, resekcja, chemioterapia, leczenie celowane

ABSTRACT

In majority of patients newly diagnosed colorectal cancer is advanced, in vast number of patients presents in metastatic phase. In last decade convenience of new, effective drugs improved expected survival in metastatic phase of disease. Clinical trials of last few years have shown that proficient combination of continuous, sequential systemic treatment with courageous metastases resection increases chance for long survival. In this article authors analyzed the newest reports from trials designed to answer the queries about indications to systemic and surgical treatment in palliative setting as well as intensity and sequence of combination of cytotoxic and targeted therapies. Owing to knowledge gained through these studies the aim of cure is possible instead of only delaying progression in late phase of the disease.

Key words: colorectal cancer, metastases, resection, chemotherapy, targeted therapy

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 4, nr 6, 213–218
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2008; 6: 213–218

Wstęp

Chorym w IV stadium zaawansowania klinicznego, u których przerzuty zlokalizowane są w wątrobie, powinno się poświęcić szczególną uwagę, gdyż w świetle ostatnich danych u części z nich możliwe jest całkowite wyleczenie. Przerzuty stwierdza się najczęściej w wątrobie. Występują one u około 50% pacjentów. U 15–25% chorych w momencie rozpoznania stwierdza się przerzuty synchroniczne, u 20–25% w późniejszym okresie choroby przerzuty metachroniczne [1]. Mimo że u 30% tych chorych nie stwierdza się przerzutów poza wątrobą, do niedawna niewielu z nich (10–25%) kwalifikowano do zabiegu resekcji. Chorzy ci, leczeni jedynie paliatywną terapią systemową (nawet z udziałem kilku linii leczenia przy użyciu nowoczesnych leków), przeżywają zwykle 12–24 miesięcy. Odsetek osób przeżywających ponad 5 lat nie przekroczył 5%. Wraz z postępowaniem w diagnostyce obrazowej, chirurgii i leczeniu systemowym u dużo większej liczby pacjentów można zastosować resekcję przerzutów z wątroby z zamiarem całkowitego wyleczenia choroby. O istotnym postępie świadczy fakt, że odsetek chorych poddanych metastazektomii przeżywających ponad 5 lat, który poprzednio kształtował się na poziomie 30–40%, obecnie osiąga wartość do 60% w ośrodkach referencyjnych [2, 3]. Tak więc decyzje o możliwości lub potencjalnej możliwości zakwalifikowania chorego do zabiegu po wstępnym leczeniu systemowym są obecnie kluczowe w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

Dzięki ewolucji postępowania chirurgicznego i badań obrazowych zmieniono definicję resekcyjności zmian przerzutowych. Do niedawna opierano ją na kliniczno-patologicznych czynnikach predykcyjnych, które ustalono przed 40 laty. Zaliczano do nich zaawansowanie miejscowe guza pierwotnego i jego złośliwość,

obecność przerzutów w węzłach chłonnych; synchroniczne lub metachroniczne wystąpienie przerzutu; czas od momentu rozpoznania do wystąpienia przerzutów; liczbę oraz wielkość i rozmieszczenie przerzutów, stężenie antygenu karcynoembrionalnego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) w surowicy i obecność przerzutów pozawątrobowych. W nowym podejściu pod uwagę bierze się przede wszystkim możliwość makroskopowo i mikroskopowo (R0) doszczętnego wycięcia przerzutów wątrobowych i pozawątrobowych przy zachowaniu funkcjonalnego fragmentu wątroby (tab. 1).

Typ resekcji (wycięcie klinowe lub anatomiczne) nie wpływa na częstość nawrotów. Według algorytmu niemieckiej grupy roboczej ds. przerzutów raka jelita grubego w wątrobie pozostawiony funkcjonalny fragment wątroby nie powinien być mniejszy niż 25% u chorych z prawidłową jej czynnością. U chorych, u których stosowano intensywną chemioterapię lub stwierdzono stłuszczenie, zwłóknienie wątroby lub cukrzycę, powinien być większy niż 40%. U chorych z marskością wątroby powinien być większy niż 50% [7].

Figueras i wsp. podzielili grupę 501 chorych poddanych metastazektomii na tych, u których dokonano zabiegu ze wskazań „klasycznych” i takich, u których zastosowano zabieg „rozszerzony” [9]. Druga grupa obejmowała chorych z przerzutami w obu płatach wątroby, czterema lub więcej przerzutami w wątrobie, wymiarem największego przerzutu powyżej 10 cm i obecnością przerzutów także poza wątrobą. Mimo że wskaźniki przeżycia były gorsze niż w grupie kontrolnej tego badania, to jednak były one porównywalne z uzyskanymi w historycznych seriach, gdzie stosowano restrykcyjne kryteria kwalifikacji. Poprawę wskaźników należy przypisać obniżeniu odsetka śmiertelności okołoperacyjnej, optymalizacji techniki operacyjnej, możliwości powtórnego wycięcia w przypadku kolejnego nawrotu i wprowadzeniu około-

Tabela 1. Kryteria resekcyjności przerzutów do wątroby [4, 5, 7]

Table 1. Resection criteria of liver metastases [4, 5, 7]

Kryteria resekcyjności przerzutów do wątroby

Możliwość makroskopowo i mikroskopowo doszczętnego (R0) usunięcia przerzutu za pomocą resekcji lub resekcji połączonej z ablacją, przy czym nie obowiązuje konieczność zachowania 1 cm marginesu

Zachowanie dwóch sąsiadujących segmentów

Zachowanie dopływu i odpływu naczyniowego oraz drenażu żółci

Zachowanie wystarczającego czynnościowo fragmentu wątroby (przynajmniej >20–25% całkowitej objętości) — można zastosować embolizację żyły wrotnej w indukcji hipertrofii mięszu — powiększenia pozostawianego fragmentu wątroby

Zdolność do tolerancji ciężkiego zabiegu — niskie ryzyko powikłań związane z chorobami współistniejącymi

Przeprowadzenie zabiegu specjalizującym się w chirurgii wątroby i wykonującym dużą liczbę zabiegów

operacyjnego leczenia systemowego. Postęp w zakresie technik chirurgicznych dotyczy szerszego stosowania embolizacji żyły wrotnej dla wywołania przerostu mięszu i zwiększenia zdrowego fragmentu wątroby, który pozostanie po rozległej resekcji (dotyczącej więcej niż czterech segmentów); uzupełniającej radio- lub krioablacji; stosowania USG śródoperacyjnego dla lepszego obrazowania zakresu resekcji lub zmniejszenie zagrożeń powodowanych przez zabieg z dostępu klasycznego poprzez laparoskopowe usuwanie przerzutów [10]. Inne rodzaje leczenia zabiegowego, takie jak krioablacja czy termoblacja falą o długości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*), pozwalają na bezpieczną ablację przerzutów bez ich resekcji. Udowodniono skuteczny wpływ technik nieresekcyjnych na długość przeżycia chorych, jednakże nie ma wciąż jasnych wytycznych odnośnie wyboru techniki zabiegu [6]. W wypadku przezskórnej RFA u pacjentów z pojedynczymi przerzutami o średnicy większej niż 3 cm odnotowuje się duży odsetek nawrotów [7]. Zatem techniki ablacyjne powinny się stosować wtedy, gdy istnieje pewność doszczętności interwencji. Berber i wsp. porównali przeżycie chorych z pojedynczymi przerzutami do wątroby, poddanych resekcji chirurgicznej lub radioablacji. Średnia długość przeżycia u chorych z przerzutami pozawątrobowymi, u których wykonano RFA przerzutów do wątroby, wyniosła 24 miesiące, natomiast w grupie pacjentów bez przerzutów pozawątrobowych — 34 miesiące. Chorzy bez przerzutów poza wątrobą, u których przeprowadzono resekcję przeżywali 57 miesięcy ($p < 0,0001$). Znamienna różnica mogła jednoznacznie wskazywać na korzyść z wykonania resekcji. Jednakże, mimo że do RFA częściej kwalifikowano chorych w gorszym stanie ogólnym i przerzutami poza wątrobą, odsetek przeżywających dłużej niż 5 lat po resekcji nie był statystycznie istotnie większy niż w przypadku wykonania RFA (40% vs. 30%; $p = 0,35$) [8].

Częste stosowanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*), rezonansu magnetycznego, (MR, *magnetic resonance*) i pozytronowej emisyjnej tomografii (PET, *positron emission tomography*) lub PET/CT pozwala na wczesne wykrycie przerzutów pozawątrobowych i bardziej precyzyjny dobór chorych do leczenia chirurgicznego [11]. Skrupulatne określenie zaawansowania choroby przed podjęciem leczenia zmniejsza odsetek wznów po pomyślnej resekcji przerzutów. W razie stosowania chemioterapii przedoperacyjnej planowanie zakresu resekcji należy oprzeć na badaniu wykonanym przed rozpoczęciem leczenia systemowego [4, 12]. Zastosowanie leków celowanych, powodujących raczej zahamowanie wzrostu niż martwicę komórek nowotworowych stanowi początek zmiany podejścia do użyteczności technik obrazowych w monitorowaniu skuteczności leczenia. Funaoli i wsp. przedstawili przypadek chorego z przerzutami raka jelita grubego w wątrobie, otrzymującego leki cytotoksyczne i

bewacyzumab, u którego w badaniu CT wykazano częściową odpowiedź, natomiast w badaniu PET stwierdzono odpowiedź całkowitą, co potwierdzono w badaniu histologicznym [13]. Wiering i wsp. ocenili możliwość określenia wskazań do metastazektomii przerzutów w wątrobie za pomocą PET skojarzonego z CT w porównaniu z zastosowaniem jedynie CT. Zabieg metastazektomii uznano za niepotrzebnie wykonany, jeśli był niedoszczętny, okres wolny od choroby po zabiegu był krótszy niż 6 miesięcy oraz jeśli na podstawie badania pobranego materiału zmianę uznawano końcowo za łagodną. Użycie PET/CT pozwoliło zmniejszyć odsetek niepotrzebnych metastazektomii z 45% w przypadku kwalifikacji na podstawie samego CT do 28% (redukcja ryzyka względnego o 38%) [14]. Wydaje się więc, że PET/CT powinno być rutynowym badaniem kwalifikacyjnym przed planowaną metastazektomią, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (przerzuty synchroniczne, wysokie stężenie CEA, wielogniskowe przerzuty do wątroby).

Postępowanie w przypadku wznowy po metastazektomii

Mimo niewątpliwej poprawy wyników leczenia u 50–60% pacjentów poddanych resekcji przerzutów następuje wznowa, z czego u około 30% zachodzi ona w wątrobie. U chorych z rakiem odbytnicy występuje wysokie ryzyko nawrotu lokoregionalnego choroby. To może powodować gorsze rokowanie mimo skutecznego usunięcia przerzutów do wątroby w porównaniu z rokowaniem u chorych na raka okrężnicy. U większości pacjentów, u których stwierdzono nawroty w miednicy, następuje także wznowa w wątrobie [15]. U tych chorych powtórna resekcja przerzutu z wątroby jest coraz powszechniej uznawana za postępowanie standardowe. Mimo że stanowi ona większe wyzwanie dla chirurga, liczba powikłań okołozabiegowych i odsetek przeżyć 5-letnich nie odbiega od wyników po pierwotnej hepatektomii, a przeżycie chorych jest dłuższe w porównaniu z wynikiem uzyskanym w grupie chorych leczonych bez udziału powtórnego zabiegu [4, 16]. Zabieg powinien być poprzedzony leczeniem systemowym u pacjentów, u których nie stosowano chemioterapii nigdy lub w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Rola okołoperacyjnego leczenia systemowego

Nie ustalono ostatecznie roli wstępnej chemioterapii u pacjentów, u których przerzuty można usunąć. Natomiast zaleca się nowoczesne leczenie systemowe w przypadku przerzutu/przerzutów, których resekcja nie jest

od razu możliwa ze względu na ich wielkość. Obecnie chemioterapia, którą poprzednio stosowano paliatywnie, w 15–30% przypadków jest terapią uzupełniającą przed zabiegiem, co pozwala na skuteczną resekcję [7, 21, 22]. Osiągnięcie tego celu wymaga jednak bieżącej współpracy chirurga i onkologa klinicznego. Uzasadnieniem dla stosowania leczenia systemowego przed lub po resekcji mogą być jedynie wyniki badań klinicznych II fazy, przy czym dotychczas nie opublikowano wyników badań III fazy. Wśród doniesień z dorocznego zjazdu *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2007 roku znalazły się ostateczne wyniki dużego randomizowanego badania II fazy *European Organisation for Research and Treatment of Cancer 40983* (EORTC 40983). W badaniu tym pacjentów, u których można było usunąć przerzuty zgodnie z klasycznymi kryteriami (mniej niż 4 przerzuty, bez przerzutów poza wątrobą), kwalifikowano do grupy leczonej z zastosowaniem chemioterapii według schematu FOLFOX4 (6 cykli przed resekcją i po niej). U chorych, u których stosowano chemioterapię okołoperacyjną, stwierdzono istotnie dłuższy 3-letni czas przeżycia do progresji w porównaniu z wynikiem uzyskanym w grupie chorych poddanych jedynie resekcji [42,4% vs. 33,2%, współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,77, $p = 0,0025$] [17]. Na podstawie wyników uzyskanych przez autorów francuskich można sądzić, że chorzy z przerzutami w wątrobie i regionalnych węzłach chłonnych, u których stwierdzono zmniejszenie zajętych węzłów okołowątrobowych pod wpływem chemioterapii przedoperacyjnej, przeżywają dłużej po resekcji niż ci, u których nie odnotowano odpowiedzi. Nie wykazano natomiast istotnej korzyści w zakresie przeżycia u chorych z zajętejmi węzłami trzewnymi i okołoaortalnymi, nawet jeśli ulegają one zmniejszeniu pod wpływem chemioterapii [18].

Zastosowanie chemioterapii, która jest niewątpliwie hepatotoksyczna, nie zmniejsza korzyści wynikających z embolizacji żyły wrotnej oraz nie podwyższa jej ryzyka. Zabieg powinno się wykonywać w czasie chemioterapii wstępnej [19]. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań nad optymalizacją składu schematu leczenia systemowego (w tym, z udziałem leków celowanych) oraz najbardziej właściwym momentem jego podania (przed resekcją czy po niej). Turrini i wsp., obserwując wyniki leczenia pacjentów z synchronicznymi przerzutami do wątroby poddanych chemioterapii okołoperacyjnej i wczesnej lub odroczonej resekcji przerzutu, nie zauważyli istotnej statystycznie różnicy pod względem czasu przeżycia (46 vs. 40 miesięcy; $p = 0,07$). Niemniej, u chorych poddanych resekcji odroczonej rzadziej była możliwa resekcja całkowicie radykalna (R0) (67% vs. 89%; $p = 0,04$) oraz częściej występował nawrót choroby (26% vs. 9%) [20]. Wydaje się, że korzystniejsza dla chorych jest resekcja jednoczasowa niż

odroczone ze względu między innymi na powikłania po operacji guza pierwotnego i uciążliwość leczenia systemowego.

Folprecht i wsp. zanalizowali badania przeprowadzone u chorych, u których stosowano chemioterapię w celu zmniejszenia wielkości przerzutów przed planowanym zabiegiem lub nieplanowaną resekcją podczas leczenia paliatywnego. Stwierdzono większy odsetek odpowiedzi u chorych, których od początku kwalifikowano do leczenia z zastosowaniem chemioterapii okołoperacyjnej [21]. Około 15–30% pacjentów, u których stwierdzono przerzuty nieresekcyjne, można poddać skutecznej resekcji po zastosowaniu wstępnej chemioterapii [22]. Zaleca się ściśle monitorowanie chorych poddanych chemioterapii wstępnej pod kątem „uresekcjonienia” leczonych przerzutów.

Istnieją próby zwiększania agresywności pierwotnego leczenia systemowego podyktowane możliwością wyleczenia poprzez efektywną resekcję. Falcone i wsp. zastosowali rozszerzony 3-lekowy schemat chemioterapii FOLFOXIRI (oksaliplatyna, irynotekan, fluorouracyl) u 244 pacjentów z nieresekcyjnymi przerzutami [23]. Większy odsetek odpowiedzi objektywnych wiązał się z większym odsetkiem doszczętnych resekcji (R0) i wynosił w całej grupie 15% vs. 6% ($p = 0,033$), zaś w grupie z przerzutami do wątroby 36% vs. 12% ($p = 0,017$). Należy przy tym zaznaczyć, że resekcja przeprowadzana z zamiarem wyleczenia jest doszczętna jedynie u połowy chorych.

W celu uzyskania możliwości wycięcia przerzutów prawdopodobnie skuteczniejsze są schematy oparte na oksaliplatynie niż irynotekanie. W dużym badaniu III fazy GERCOR analizowano sekwencyjne podawanie FOLFOX i FOLFIRI u 220 pacjentów z nieoperacyjnymi przerzutami raka jelita grubego. Dla obydwu schematów uzyskano podobną częstość odpowiedzi objektywnej ze strony guza (56% dla FOLFIRI i 54% dla FOLFOX), natomiast wstępne leczenie FOLFOX częściej pozwoliło na wykonanie resekcji z zamiarem wyleczenia (22% vs. 9%, $p = 0,02$). Podanie FOLFOX nie powodowało jednak częstszych resekcji całkowicie radykalnych R0 (13% vs. 7%, $p = 0,26$) [24]. Niska częstość metastazektomii obserwowana przez innych badaczy [25] może wynikać z niekorzystnego doboru badanej populacji (niemożność wykonania resekcji, występowanie przerzutów poza wątrobą) oraz z subiektywnych opinii chirurgów w ośrodkach nieakademicznych, którzy wątpią w powodzenie operacji wątroby.

Niektórzy badacze wskazują na hepatotoksyczność leczenia systemowego jako zjawisko mogące stanowić problem w leczeniu. Poszerzenie lub zwężenie naczyń zatokowych oraz stłuszczenie wątroby stanowią możliwe działania niepożądane odpowiednio: oksaliplatyny i irynotekanu, które w części badań wpływają na częstość powikłań i śmiertelność okołoperacyjną [25–28].

Cel leczenia przedoperacyjnego: możliwość wykonania resekcji czy uzyskanie najlepszej odpowiedzi obiektywnej?

Celem leczenia systemowego u pacjentów z nieoperacyjnymi przerzutami w wątrobie powinno być uzyskanie stanu resekcyjności, a nie najlepsza odpowiedź obiektywna obserwowana za pomocą badań obrazowych. Ogniska przerzutowe w miarę możliwości należy usunąć, ponieważ kontynuowanie chemioterapii nasila uszkodzenie wątroby i może prowadzić do zmniejszenia prawdopodobieństwa rozpoznania przerzutów w przedoperacyjnej diagnostyce obrazowej [29, 30]. Obawy te uzasadnia się także poprzez wyniki badania, w którym w aż 80% zmian z całkowitą odpowiedzią radiologiczną wykryto chorobę resztkową w analizie histologicznej [31], a także poprzez wyniki analizy badania III fazy *North Central Cancer Treatment Group 9741* (NCCTG 9741), w którym całkowitą remisję radiologiczną (ustąpienie wszystkich zmian) uzyskano jedynie u 62 (4%) pacjentów [32].

Leczenie celowane a resekcja przerzutów do wątroby

Ocena wpływu biologicznych leków celowanych na resekcyjność przerzutów raka jelita grubego nie była dotychczas głównym celem żadnego badania. Jednak wstępne wyniki sugerują korzyści z zastosowania tych leków także w tej sytuacji klinicznej. Istnieją zastrzeżenia w stosunku do bewacyzumabu, który jako przeciwciało o działaniu antyangiogennym przed resekcją wątroby powinno się stosować ostrożnie ze względu na wzrost ryzyka krwawień i opóźnienie gojenia ran oraz na opisywane w modelach przedklinicznych hamowanie regeneracji wątroby [33]. Niemniej Gruenberger i wsp. nie wykazali zwiększenia liczby epizodów krwawień śródoperacyjnych, pogorszenia gojenia rany czy upośledzenia funkcji wątroby u chorych, którzy przyjmowali bewacyzumab w skojarzeniu z kapecytabiną i oksaliplatiną. Na podstawie tych danych można sądzić, że bewacyzumab można bezpiecznie stosować do 5. tygodnia przed zabiegiem [34]. Natomiast cetuksymab, przeciwciało monoklonalne o powinowactwie do receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), nie wykazuje niekorzystnego wpływu na wątrobę. W badaniu III fazy CRYSTAL, u pacjentów z przerzutami do wątroby niepoddanymi pierwotnie resekcji, częstość resekcji z zamiarem wyleczenia w grupie, w której stosowano schemat FOLFIRI + cetuksymab, wynosiła 6,0% (36 pacjentów) w porównaniu z wynikiem uzyskanym w grupie leczonej za pomocą schematu FOL-

FIRI — 2,5% (15 pacjentów) [354]. Bokemeyer i wsp. w randomizowanym badaniu II fazy OPUS obserwowali wyższą częstość resekcji w grupie stosującej schemat FOLFOX + cetuksymab w porównaniu z wyłącznym stosowaniem FOLFOX (ogółem: 6,5% vs. 3,6%; resekcja R0: 4,7% i 2,4%) [36].

W przyszłości optymalne schematy przedoperacyjne mogłyby zawierać zarówno leki celowane przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonki naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), jak i EGFR. Jednakże, badanie *Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation* (PACCE) oceniające połączenie bewacyzumabu i panitumumabu (przeciwciało monoklonalne anty-EGFR) ze schematami chemioterapii opartymi na oksaliplatinie lub irynotekanie zamknięto przedwcześnie w 2007 roku ze względu za zwiększoną toksyczność i śmiertelność w grupie doświadczalnej. W grupie, w której stosowano panitumumab, wykazano krótszy czas do progresji i zwiększoną toksyczność w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie, w której do chemioterapii dołączono bewacyzumab. Także połączenie bewacyzumabu z erlotynibem (małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR) zwiększyło poziom toksyczności leczenia [37].

Podsumowanie

Wyleczenie staje się realnym celem terapeutycznym u chorych z rozlanym rakiem jelita grubego. Metodą z wyboru w leczeniu tych chorych jest resekcja zmiany pierwotnej oraz ognisk przerzutowych. Sukcesem stało się poszerzenie wskazań do resekcji przerzutów. Dzięki postępom leczenia chirurgicznego, diagnostyki obrazowej i chemioterapii okołoperacyjnej udaje się uzyskać 5-letnie przeżycie nawet u 60% tych chorych. Istnieje prawdopodobieństwo dalszej poprawy wyników leczenia dzięki połączeniu standardowej chemioterapii z leczeniem celowanym. Systemowe leczenie okołoperacyjne może wydłużyć czas przeżycia wolnego od progresji, a także (stosowane przed operacją) umożliwić dokonanie resekcji nawet u 30% dodatkowych pacjentów. Przeżycie pacjenta z pojedynczym, możliwym do usunięcia przerzutem jest lepsze niż chorego w III stadium choroby, gdzie nowotwór jest teoretycznie radykalnie usunięty. Obecne kryteria klasyfikacji zaawansowania choroby nie odzwierciedlają wpływu interwencji chirurgicznej w IV stopniu zaawansowania i dużej zmienności przeżycia chorych w tej grupie. Nowy system stopniowania powinien uwzględnić postęp w obrazowaniu, technikach chirurgicznych oraz współczesnej chemioterapii, oddzielając na początku terapii chorych z szansą wyleczenia od tych, których można leczyć jedynie paliatywnie [38].

Piśmiennictwo

1. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R. i wsp. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 2212–2221.
2. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C., Dehdashti F., Siegel B.A., Strasberg S.M. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann. Surg.* 2004; 240: 438–447; discussion 447–450.
3. Jonas S., Thelen A., Benckert C. i wsp. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J. Surg.* 2007; 31: 511–521.
4. Pawlik T.M., Choti M.A. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J. Gastrointest. Surg.* 2007; 11: 1057–1077.
5. Charnsangavej C., Clary B., Fong Y. i wsp. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 1261–1268.
6. Al-Asfoor A., Fedorowicz Z., Lodge M. Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal cancer liver metastases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 16: CD006039.
7. Berber E., Tsinberg M., Tellioglu G., Simpfendorfer C.H., Siperstein A.E. Resection Versus Laparoscopic Radiofrequency Thermal Ablation Of Solitary Colorectal Liver Metastasis. *J. Gastrointest. Surg.* 2008 Aug 8 (Epub. ahead of print).
8. Grundmann R.T. i wsp. Workflow Diagnostik und Therapie Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases — workflow. *Zentralbl Chir.* 2008; 133: 267–284.
9. Figueras J., Torras J., Valls C. i wsp. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis. Colon. Rectum* 2007; 50: 478–488.
10. Abdalla E.K., Adam R., Bilchik A.J. i wsp. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 1271–1280.
11. Choi J. Imaging of hepatic metastases. *Cancer Control.* 2006; 13: 6–12.
12. Lubezky N., Metser U., Ravit G. i wsp. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J. Gastrointest. Surg.* 2007; 11: 472–478.
13. Funaioli C., Pinto C., Di Fabio F. i wsp. 18FDG-PET evaluation correlates better than CT with pathological response in a metastatic colon cancer patient treated with bevacizumab-based therapy. *Tumori* 2007; 93: 611–615.
14. Wiering B., Oyen W., Van der Sijp J. i wsp. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with FDG-PET: A randomized study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008; 26: 179s. Abstract 4004.
15. Assumpcao L., Choti M.A., Gleisner A.L. i wsp. Patterns of recurrence following liver resection for colorectal metastases: effect of primary rectal tumor site. *Arch. Surg.* 2008; 143: 743–749; discussion: 749–750.
16. Yan T.D., Sim J., Black D., Niu R., Morris D.L. Systematic review on safety and efficacy of repeat hepatectomy for recurrent liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 1068–9265.
17. Nordlinger B., Sorbye H., Collette L. i wsp.: Final results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2007, June 1–5. Chicago, Illinois 2007.
18. Covey A.M., Brown K.T., Jarnagin W.R. i wsp. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann. Surg.* 2008; 247: 451–455.
19. Adam R., de Haas R.J., Wicherts D.A. i wsp. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3672–3680.
20. Turrini O., Viret F., Guiramand J., Lelong B., Bege T., Delperio J.R. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007; 33: 735–740.
21. Folprecht G., Grothey A., Alberts S. i wsp. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1311–1319.
22. Abdalla E.K., Adam R., Bilchik A.J. i wsp.: Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 1271–1280.
23. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. i wsp. 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.
24. Tournigand C., Andre T., Achille E. i wsp. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 229–237.
25. Delaunoy T., Alberts S.R., Sargent D.J. i wsp. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 425–429.
26. Pawlik T.M., Olino K., Gleisner A. i wsp. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J. Gastrointest. Surg.* 2007; 11: 860–868.
27. Aloia T., Sebah M., Plasse M. i wsp. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4983–4990.
28. Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M. i wsp. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2006; 243: 1–7.
29. Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D. i wsp. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2065–2072.
30. Leonard G.D., Brenner B., Kemeny N.E. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2038–2048.
31. Benoit S., Brouquet A., Penna C. i wsp. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3939–3945.
32. Dy G.K., Krook J.E., Green E.M. i wsp. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3469–3474.
33. Ellis L.M., Curley S.A., Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4853–4855.
34. Gruenberger B., Tamandl D., Schueller J. i wsp. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1830–1835.
35. Van Cutsem E., Nowacki M., Lang I. i wsp. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2007, June 1–5. Chicago, Illinois 2007. Abstract 4000.
36. Bokemeyer C., Staroslawska E., Makhson A. i wsp. Cetuximab plus 5FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX4) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): a large-scale phase II study, OPUS. Program and abstracts of the European Cancer Organization Conference 2007, September 23–27. Barcelona, Spain 2007. Abstract 3004.
37. Hecht J.R., Mitchell T., Chidiac C. i wsp. An updated analysis of safety and efficacy of oxaliplatin/bevacizumab +/- panitumumab for first line treatment of metastatic colorectal cancer from a randomized, controlled trial PACCE. 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 273.
38. Poston G.J., Figueras J., Giuliante F. i wsp. Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer. *Clin. Oncol.* 2008; 26: 4828–4833.