

Postavení neoadjuvantní chemoterapie u jaterních metastáz kolorektálního karcinomu

Petr Kysela

Chirurgická klinika FN Brno a LF MU

U pacientů s resekabilními jaterními metastázami kolorektálního karcinomu je zřejmá nutnost multimodální léčby, ne však vhodné kombinace metod a pozice neoadjuvance.

Současná data: Existuje zatím nedefinovaná skupina pacientů, kteří mohou profitovat z neoadjuvantní léčby (vysoká hladina CEA, synchronní metastázy, velikost nad 5 cm a počet nad 2, pokročilé stadium primárního nádoru, dnes ještě nejasné molekulární prediktory, předpoklad obtížné velké resekce s krevními ztrátami, malý budoucí zbytek jater, předléčení). Nebyl prokázán rozdíl mezi adjuvantním a neoadjuvantním režimem. Neoadjuvance by neměla trvat déle než 3 měsíce a více jak 6 cyklů.

Stratifikace pacientů při zvažování neoadjuvance: 1. primárně dobře resekovatelní, 2. primárně hraničně resekovatelní, 3. primárně neresekovatelní, 4. pacienti s rizikem rychlé progresse do neresekovability. Nutné je zvážit výše uvedené rizikové faktory.

Závěr: Je zřejmá nutnost multidisciplinární prezentace pacienta (alespoň chirurg + onkolog). V průběhu neoadjuvance lze doporučit každý měsíc UZ jater + onkomarkery a fyzikální vyšetření k zachycení lokální progresse do neresekovability a načasování operace před úplnou léčebnou odpovědí.

Klíčová slova: neoadjuvantní, metastázy, kolorektální karcinom, resekce, játra.

The position of neoadjuvant treatment in livermetastatic colorectal carcinoma

A multimodal treatment in patients with resectable liver-metastatic colorectal carcinoma is highly required. However, suitable treatment combinations are not known yet as well as the position of neoadjuvant therapy.

Current data: A non-defined group of patients exists that might profit from the neoadjuvant therapy (elevated CEA, synchronous metastases, metastases greater than 5 cm or with more than 2, patients with advanced stadium of primary tumours, with other molecular markers, likelihood of a difficult surgery with a higher blood loss, small future liver remnant, previous treatment). The neoadjuvant setting has not been proven superior to the adjuvant one. Duration of the neoadjuvance should not exceed 3 months or 6 cycles.

Basic patients' stratification in relation to the neoadjuvant treatment: 1. primarily well resectable 2. primarily resectable with difficulties 3. primarily non-resectable 4. patients with high risk of the progression to local nonresectability. The above mentioned factors should be reconed.

Conclusion: A multidisciplinary presentation of the patient is a must from the very beginning (surgeon + oncologist at least). Liver ultrasound + oncomarkers and physical examination each month on treatment can be recommended so as to prevent the progression to the non-resectability and to perform the surgery well before the complete response.

Key words: neoadjuvant, metastases, colorectal carcinoma, resection, liver.

Onkologie 2010; 4(1): 28–31

Úvod

Až na velmi časná stadia, je nutno považovat všechny solidní nádory za systémová onemocnění. I přes úspěšnou chirurgickou resekci jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (CRC) dochází k recidivám v játrech i mimo ně. Samotná chirurgická resekce nabízí pacientům 5leté přežití v relativně širokém rozmezí kolem 35 %. Úspěšnost adjuvantní chemoterapie u nádorů tračniku po kurativní resekcí ve stadiu III vedla přirozeně ve snaze zlepšit výsledky chirurgické resekce jaterních metastáz k zavedení adjuvantní chemoterapie i zde. I přes nehomogenitu dostupných dat lze nyní odhadovat její přínos jak k disease free přežití, tak k celkovému přežití (kolem 6 % v 5 letech) (1, 2, 3).

Současně byla prokázána vyšší efektivita režimů s oxaliplatinou či irinotekanem proti

pouhé FU/FA kombinaci (např. 4). K dalšímu zvýšení léčebné odpovědi došlo po zavedení biologické léčby.

Snaha o zvýšení počtu resekovaných pacientů a zvýšení bezpečnosti resekce samotné (případně zmenšení jejího rozsahu) vedla k zařazení chemoterapie v neoadjuvantní indikaci. Dosud však chybí jednoznačná data určující pozici neoadjuvantní chemoterapie v léčebném algoritmu pacientů s jaterními metastázami CRC.

Zatímco před rokem 2000 nemělo v podstatě smysl diskutovat neoadjuvantní chemoterapii u primárně resekabilních jaterních metastáz, s příchodem nových cytostatik (irinotekan a oxaliplatin) a především biologické léčby se situace změnila. Účinnost nové léčby se zvedla natolik, že došlo k rozdělení předoperační léčby na neoadjuvantní (u primárně resekabilních lezí)

a konverzní (u primárně neresekabilních). Vedly se a vedou ohnivé diskuze (5, 6), do kterých nevneslo jednoznačné světlo ani doporučení Evropského konsenzu pracovní skupiny z loňského roku (7), které v podstatě doporučuje neoadjuvantní chemoterapii u všech resekabilních jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Současné aktualizace mezinárodně respektovaných guidelines (www.nccn.org, www.esmo.org, www.snfge.org) jsou v tomto relativně otevřené. I zde je zřejmá tendence k vřazení neoadjuvantní léčby. Je jasný také tlak na dosažení sekundární resekability pomocí všech dostupných metod.

Proč neoadjuvantní chemoterapii ANO:

Je zřejmé, že při jaterní resekcí dochází k imunosupresi s nejasným klinickým dopadem. Izolované nádorové buňky mimo resekat se tak

mohou vymknout imunologické kontrole a může se urychlit progresse onemocnění. Při vřazení neoadjuvantní terapie se předpokládá oslabení těchto nádorových buněk (v ideálním případě likvidace) na dobu imunitního oslabení, což by mělo zabránit progresi.

Jak velikost metastáz (8), tak dobrá odpověď na předoperační chemoterapii (9) jsou nezávislé prediktory dobrého výsledku chirurgické resekce. Bohužel není jasné, zda také sekundárně zmenšené metastázy po neoadjuvanci znamenají lepší výsledek resekce, nebo zda je prediktivním faktorem velikost metastáz při diagnóze. Dobrá nebo špatná odpověď na léčbu předoperačně nehraje u resekabilních metastáz roli v indikaci k resekci (R0 resekce, pokud je možná, má vždy lepší výsledky než pouhá chemoterapie). A tak není jasné, zda by u respondibilních pacientů neudělala pooperační adjuvantní léčba stejnou službu jako léčba neoadjuvantní.

Při alespoň parciální léčebné odpovědi se předpokládá zmenšení rozsahu nutné resekce jaterního parenchymu, případně zachování většího bezpečnostního lemu. Bohužel působí chemoterapie spíše stochasticky a skutečný rozsah onemocnění daný reziduálními izolovanými buňkami (navíc v zachované matrix metastázy) tak zůstává i po dobré léčebné odpovědi prakticky stejný, jen se zmenší absolutní počet nádorových buněk. Zmenšení rozsahu resekce tak v podstatě odpovídá resekci u pacientů primárně neresekabilních po downsizingu konverzní terapií, kteří mají sice velmi dobré, přesto však o něco horší výsledky než pacienti primárně resekabilní (9).

V neposlední řadě je popisována lepší tolerance chemoterapie před resekcí než po ní, což může mít za následek neúčinnou adjuvantní léčbu (10).

Proč neoadjuvantní chemoterapii NE:

Riziko progresse do neresekabilního stadia, případně diseminace choroby z metastáz během neoadjuvance. Jedním z prvních výsledků studie EORTC 40983 byl poznatek progresse do neresekovatelného stadia u téměř 10 % pacientů. Tato skupina pacientů mohla odpovídat skupině pacientů progredující velmi rychle po chirurgické resekci bez neoadjuvantní terapie. Toto ale nebylo prokázáno. Velmi důležité je určit právě skupinu pacientů rychle progredujících po chirurgické resekci bez neoadjuvantní terapie ve vztahu k různým prediktivním faktorům. Právě tato skupina pacientů by z neoadjuvantní léčby mohla profitovat.

Také ideální úplná odpověď na léčbu je nežadovaná. Vždy dojde k relapsu s horší resekabi-

litou a při resekci „naslepo“ ještě před relapsem je vysoké riziko ponechání skutečného ložiska v játrech (11, 12).

Je popisována toxicita chemoterapie (typicky po irinotekanu), která může dokonce znemožnit následující velkou resekci pro riziko následného jaterního selhání (13, 14), včetně portální hypertenze i se splenomegalií (15). Toxicita je závislá na typu a délce podávání chemoterapie (16, 17).

V neposlední řadě stojí na straně odpůrců neoadjuvance teoretická obava z indukce rezistentních klonů buněk.

Faktory ovlivňující průběh choroby po kurativní resekci jaterních metastáz

Mezi mnoha faktory, které ovlivňují osud pacienta po kurativní resekci, bylo identifikováno několik nezávislých. Věk (obvykle nad 60 let, někde je jako cut off použito 70 let), předoperační hladina CEA (cut-off udáván různě – 30 ug/l, 200 ug/l, 50 ug/l), vyšší stadium primárního nádoru (především stadium s N2), synchronní metastázy, eventuálně metachronní metastázy s disease free intervalem méně než 1 nebo 2 roky, vícečetné postižení (2 a více, případně 4 a více), případně pozitivní hilové jaterní uzliny (18, 19, 20).

Rizikovým faktorem je také nedodržení dostatečného bezpečnostního lemu. Ovšem jak velký tento lem má být, není zcela jasné. Na našem souboru 40 pacientů se lišila makroskopická a mikroskopická hranice nádoru maximálně o 6 mm (průměrně 4 mm), což koresponduje i s literárními daty ukazujícími stejný počet relapsů u 5 mm a 10 mm bezpečnostního lemu. Dnes jsou k dispozici dokonce data ukazující, že R1 resekce má významně lepší výsledky než resekce žádná (ale horší než R0 resekce).

Tyto faktory ve vztahu k neoadjuvantní chemoterapii nehodnotí žádná prospektivní randomizovaná studie. Žádná prospektivní studie nehodnotí ani délku případné neoadjuvantní chemoterapie, ani její typ.

Nejobstojnější data, která jsou dnes k dispozici ohledně tohoto tématu, pocházejí z prospektivní mezinárodní databáze pacientů s plánovanými resekcemi jaterních metastáz CRC – livermetsurvey (www.livermetsurvey.com). Obecně, bez přihlídnutí k možným prognostickým faktorům, jsou pacienti dostávající neoadjuvantní chemoterapii před resekcí primárně resekabilní jaterní metastázy CRC významně znevýhodnění (na souboru 7 689 pacientů 5leté přežití 39 % vs. 46 %, 10leté 24 % vs 30 %, $p = 0,001$). Asi ¼

pacientů dostávali některý z režimů s oxaliplatinou nebo irinotekanem (nebo oběmi) a asi 7,5 % mělo navíc biologickou léčbu s cetuximabem či bevacizumabem. Dle této databáze jsou z dlouhodobého hlediska znevýhodnění (statisticky však nevýznamně) prakticky všichni pacienti s neoadjuvantní chemoterapií, mimo pacienty s počtem metastáz 3–5 a s velikostí metastáz nad 5 cm, kde se křivky přežití vyrovnávají. U velmi pokročilých onemocnění (nad 5 metastáz s velikostí alespoň jedné nad 5 cm) je zjevný benefit pro neoadjuvanci v krátkém horizontu 2–3 let (57 % vs. 49 %) s prudkým propadem v dalších letech a jednoznačnou nevýhodou oproti pacientům bez předoperační chemoterapie (6leté přežití 15 % vs. 38 %).

Pokud přihlídneme k délce předoperační terapie, jsou dle této databáze znevýhodnění pacienti, u kterých tato léčba trvala déle než 6 cyklů (což odpovídá asi 3 měsícům u většiny režimů) (5leté přežití ve skupině do 6 cyklů 44 %, nad 6 cyklů 37 %, 10leté přežití 18 % vs. 30 %). Je zřejmé, že při vřazení 6 cyklů neoadjuvantní chemoterapie se výsledky blíží pacientům primárně resekovaným, a tak její vřazení nejspíše neznamená pro pacienty vyšší riziko.

Studie EORTC 40983 (21) hodnotí na skupině 364 pacientů s maximálně 4 primárně resekabilními metastázami CRC do jater jako jediný faktor přítomnost peri-operační chemoterapie FOLFOX4. Předoperační léčba v délce 3 měsíců a 6 cyklů však ve skupině pacientů s peri-operační léčbou není téměř u poloviny nemocných následována stejnou adjuvantní léčbou a ve skupině bez perioperační chemoterapie nedostávají pacienti adjuvanci žádnou (?). Pacienti ve skupině bez perioperační chemoterapie byli resekováni za 2 týdny od randomizace, pacienti s perioperační chemoterapií za 16,6 týdne. Chemoterapie ve skupině s perioperační léčbou byla zahájena do 3 týdnů od randomizace. Ve skupině pacientů s pouhou resekcí by tak bývalo bylo oddáleno zahájení případné adjuvantní chemoterapie o týden až 14 dní, zatímco ve skupině pacientů s neoadjuvantní léčbou došlo k opoždění chirurgické resekce o více než 3 měsíce!

I přesto je patrná v prvních 3 letech 10% výhoda v podílu disease free pacientů ve skupině perioperační chemoterapie. Nicméně v následujících letech se rozdíl stírá. V 5 letech již je podíl těchto pacientů prakticky stejný. Ve skupině pacientů bez perioperační chemoterapie došlo k progresi v prvních 3 měsících po operaci u 26 % (?) a není zcela jasné, o jaké pacienty se jedná. Je možné, že pokud by byly identifikov-

vány faktory charakterizující tuto skupinu, mohli by právě tito pacienti profitovat z neoadjuvantní chemoterapie. Už jen proto, že by se pro progresi třeba vyhnuli resekční léčbě, ze které by zřejmě neprofitovali.

Existuje zde také blíže nespecifikovaná skupina pacientů ve větvi s perioperační léčbou, kteří zprogreďovali během neoadjuvance do neresekabilního stadia. Pokud tato skupina není totožná se skupinou rychle progredujících pacientů léčených pouze resekcí, byli tito pacienti zřejmě oddálením resekce předřazenou neoadjuvantní chemoterapií poškozeni.

Existují jistě další faktory ovlivňující osud pacienta po kurativní jaterní resekci, některé dosud neodhalené, některé jasné (především ve vztahu k neo/adjuvantní chemoterapii – typ k-ras, status p53 atd.), které je také třeba brát při indikaci peri-operační chemoterapie v úvahu.

Stratifikace pacientů s CRC metastazujícím do jater

Pacienti ve stadiu IV kolorektálního karcinomu s primárně resekabilním (případně již resekováným) nádorem lze rozdělit do minimálně 5 skupin ve vztahu k chirurgické léčbě a chemoterapii metastazujícího onemocnění:

1. Pacienti primárně dobře resekabilní (většinou unilobární periferně umístěné malé metastázy). Úkolem perioperační (neoadjuvantní, adjuvantní či obou) léčby je systémový efekt na mikroskopickou reziduální chorobu a nikoliv usnadnění resekce. Po chirurgické stránce lze očekávat relativně šetrný výkon (možná laparoskopický) s minimálními krevními ztrátami, bez nutnosti významné perioperační ischemizace jater a s velkým budoucím jaterním remnantem. U těchto pacientů se nepředpokládá oddálení nebo nutnost redukce pooperační adjuvantní léčby. U pacientů s velmi malými metastázami je navíc riziko úplné léčebné odpovědi se všemi důsledky. Zde většinou není výhodné neoadjuvantní chemoterapii indikovat.
2. Pacienti primárně hraničně resekabilní (pacienti s centrálními metastázami jater, s velkými metastázami, s bilobárním postižením). Zde je úkolem perioperační léčby jednak systémový efekt, jednak usnadnění resekce jaterních metastáz, případně umožnění zmenšení rozsahu resekce. Zmenšení rozsahu jaterní resekce se však dle našich vlastních i publikovaných výsledků rovná snížení radikality výkonu se všemi konsekvencemi. Je nutné, pokud to lze, dodržet původně plánovaný rozsah resekce. Po chirurgické

stránce lze očekávat výkon významně traumatizující játra s většími krevními ztrátami a malým budoucím remnantem jater. Lze tak očekávat jak imunosupresivní efekt nutných krevních převodů, tak nutnost redukce pooperační adjuvantní léčby, případně oddálení jejího podání nebo dokonce vůbec nemožnost jejího podání. Tato skupina (nebo alespoň část z ní) by mohla z neoadjuvantní chemoterapie profitovat.

3. Specifická skupina pacientů normálně spadající do jedné z předchozích skupin (většinou do druhé), kde díky lokalizaci ložisek na rozhraní laloků, v oblasti soutoku jaterních žil nebo porty jaterní, hrozí při progresi během neoadjuvantní léčby progresse do neresekovatelného stadia. U této skupiny pacientů se zdá toto riziko vyšší než přínos neoadjuvantní léčby. Je to zcela opačný případ než například u GISTů, kde vzhledem k velmi vysoké léčebné odpovědi je právě u těchto pacientů naopak neoadjuvance imatinibem doporučována. Riziko progresse metastáz CRC na terapii je menší při vřazení biologické léčby (bevacizumab, cetuximab atd.). Pokud se zde vzhledem k dalším přítomným faktorům pro neoadjuvanci rozhodneme, je vhodné ji využít (většinou s bevacizumabem, jehož účinek je nezávislý na molekulárních faktorech, jako je k-ras status a dalších). Problém bevacizumabu je doporučené 4–6 týdenní okno před případnou chirurgickou resekci (22, 23).
4. Pacienti primárně neresekabilní, ale potenciálně resekabilní po downsizingu. Také zde má perioperační chemoterapie za cíl omezit systémová rezidua choroby, kromě toho ale musí efektivně zmenšit velikost a počet ložisek, i za cenu toxicity. Bylo prokázáno, že pokud se podaří jakoukoliv metodou dosáhnout sekundární resekability, mají z toho pacienti benefit. Výsledky se blíží primárně resekovatelným pacientům. Za účelem zvýšené odpovědi lze u těchto pacientů doporučit agresivní léčbu včetně biologické cílené terapie. Posílení efektu lze dosáhnout také lokoregionální chemo/embolizací. Pokud lze dosáhnout zničení všech ložisek kombinací resekce a radiofrekvenční ablace (nebo jiné lokálně ablační metody), případně dosáhnout resekability za cenu embolizace pravé větve portální žíly, profitují pacienti ze všech těchto postupů. Zde je neoadjuvantní (konverzní) terapie všemi prostředky plně indikována.
5. Pacienti pravděpodobně nikdy neresekovatelní. Zde je úkolem chemoterapie zpo-

malit progresi, prodloužit bezpříznakové období a především zlepšit kvalitu života (a tedy nenahradit příznaky choroby za příznaky toxicity léčby).

Závěr

Zdá se, že do jater metastazující kolorektální karcinom se chová více jako lokalizované onemocnění. Ukazují na to jednak afinita nádorových buněk k játrům díky kompatibilitě povrchového CEA s receptory Kupfferových buněk, jednak pozorování relapsů onemocnění především v játrech. Na základě současných klinických dat je však zřejmý systémový charakter onemocnění vyžadující perioperační (adjuvantní, neoadjuvantní, nebo obě) chemoterapii oxaliplatinou nebo irinotekanem v kombinaci s fluoropyrimidiny. Neoadjuvantní léčbu však nelze indikovat paušálně u všech pacientů s primárně resekabilními jaterními metastázami CRC (v současnosti je spíše menší chyba neoadjuvanci neindikovat, než ji indikovat). Pokud ji však indikujeme, neměla by trvat déle než 3 měsíce. Jistě ale existuje skupina pacientů, která z neoadjuvantní léčby může profitovat. Jsou to především pacienti, u kterých lze očekávat oddálení pooperační adjuvance, nebo její intoleranci (velké a komplikované resekce s vyššími krevními ztrátami, malé budoucí reziduum jater, hepatopatie). Mohli by z ní profitovat i pacienti, u nichž prediktivní faktory ukazují na špatný výsledek chirurgické resekce (velký počet metastáz, velké metastázy, vysoká hladina CEA, vyšší primární stadium nádoru atd.). Vydefinovat skupinu, která bude profitovat z neoadjuvantní léčby (včetně typu chemoterapie a molekulárních markerů) zůstává úkolem do budoucna.

Zatím se lze řídit několika málo zásadami. Hned od počátku je nutné pacienta multidisciplinárně konzultovat a zařadit do některé z výše uvedených stratifikačních skupin (chirurg se musí vyjádřit k resekabilitě a onkolog musí vydefinovat ostatní rizikové faktory a zvolit případnou vhodnou cytostatickou léčbu). U hraničně resekabilních nebo potenciálně resekabilních ložisek, které leží v blízkosti důležitých struktur (jaterní žíly), nebo na hranici jaterních laloků, nelze doporučit použití lokálně ablační techniky (RFA). Ve skutečnosti dojde ke zvětšení oblasti, kterou je nutné resekovat o jizvu v oblasti bezpečnostního lemu. Ta se topograficky stává nedílnou součástí metastázy a nezřídka se propaguje do jaterních žil, nebo sousedních laloků a znemožní tak kurativní resekci. Pokud se rozhodneme pro neoadjuvantní terapii u pacientů

s vysokým rizikem progresu do neresekability – měla by obsahovat biologickou léčbu.

Během neoadjuvantní terapie je nutné u těchto pacientů kontrolovat alespoň 1x měsíčně ultrazvuk jater, pokud byly metastázy na UZ viditelné + onkomarkery + provést fyzikální vyšetření. Resekci je nutné indikovat dříve, než dojde k makroskopicky úplné léčebné odpovědi nebo ihned, jakmile dojde k progresi ložisek.

Literatura

1. Langer B, Bleiberg H, Labianca R, et al. Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21.
2. 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.
3. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4906–4911.
4. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, et al. Randomized phase III trial comparing infused 5-fluorouracil/folinic acid (LF5FU) versus LV5FU + irinotecan (LV5FU + iri) as adjuvant treatment after complete resection of liver metastases from colorectal cancer (LMCRC). (CPT-GMA-301). *J Clin Oncol* 2008; 26.
5. Garufi C, et al. Letter to the Editor. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2217–2218.
6. Bilchik JA, et al. Letter to the Editor. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2217–2218.
7. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberg T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases, et al. *Ann Oncol* 2009; 20: 985–992.
8. Huitzil-Melendez F, Capanu M, Haviland D, et al. Evaluation of the impact of systemic (SYS) neoadjuvant chemotherapy (neoadj) in patients (pts) with resectable liver metastasis (mets) from colorectal carcinoma (CRC) treated with adjuvant hepatic arterial infusion (HAI) and SYS chemotherapy. Presented at the 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 21, 2007.
9. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644–657; discussion 657–658.
10. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–1740.
11. Elias D, Youssef O, Sideris L, et al. Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. *J Surg Oncol* 2004; 86: 4–9.
12. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939–3945.
13. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243: 1–7.
14. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1034–1044.
15. Tisman G, MacDonald D, Shindell N, et al. Oxaliplatin Toxicity Masquerading As Recent Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 24: 3202–3204.
16. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065–2072.
17. Aloia T, Sebah M, Plasse M, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4983–4990.
18. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases of the liver. *Cancer* 1996; 77: 1254–1262.
19. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, et al. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastases. *Arch Surg* 2007; 142: 269–276.
20. Ong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309–318; discussion 318–321.
21. Nordlinger 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: 1071–1076.
22. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: A matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 759–765.
23. Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4853–4855.

MUDr. Mgr. Petr Kysela, Ph.D.
Chirurgická klinika FN a LF MU Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
pkysel@email.cz
