

Strategie chirurgické léčby synchronních jaterních metastáz kolorektálního karcinomu

Vladimír Frýba, Jan Ulrych

I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Až 25 % nově diagnostikovaných pacientů s CRC má synchronní jaterní metastázy. Resekce jater je nejefektivnější a jedinou potenciálně kurativní metodou léčby pacientů s kolorektálními jaterními metastázami a je prokázáno, že v kombinaci se systémovou protinádorovou léčbou dále zlepšuje celkové přežití. Strategie chirurgické léčby primárně resekabilních synchronních jaterních metastáz není jasně definována a je předmětem určitých kontroverzí. Všechny tři možnosti přístupu (simultánní resekce, klasická etapová resekce a reverzní etapová resekce) mají srovnatelné výsledky stran rekurence choroby a celkového přežití. Cílem článku je analyzovat současné možnosti léčby synchronních jaterních metastáz se zaměřením na diagnostiku, kritéria resekability a strategii chirurgické léčby.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, synchronní jaterní metastázy, simultánní resekce, etapová resekce.

Strategies for surgical management of synchronous colorectal liver metastases

Up to 25 % of newly diagnosed patients with colorectal cancer will have synchronous liver metastases at presentation. Liver resection is the most efficacious and the only potentially curative treatment option for patients with colorectal liver metastases and in combination with systemic anticancer treatment further improves overall survival. Certain controversies in the surgical intervention strategy of the primarily resectable liver metastases are still present. All 3 operative approaches (simultaneous, classic staged, and liver-first) evince comparable results in terms of disease recurrence and overall survival. The following review aims to analyze current treatment options for synchronous colorectal liver metastases focusing on the diagnostic imaging, resectability criteria and surgical management strategies.

Key words: colorectal cancer, synchronous liver metastases, simultaneous resection, staged resection.

Onkologie 2015; 9(4): 171–174

Úvod

Kolorektální karcinom (CRC) je celosvětově třetí nejčastější malignita. Dle údajů Národního onkologického registru z roku 2011 incidence CRC v ČR dosahovala téměř 7 800 nových případů a mortalita přesáhla 3 900 pacientů. I přes pozitivní efekt screeningu a pokroky v diagnostice je v našich podmínkách stále téměř polovina pacientů diagnostikována v pokročilých stadiích (stadium III a IV) (1). Játra jsou nejčastějším místem metastazování a až 25 % nově diagnostikovaných pacientů má synchronní jaterní metastázy (SLM). U dalších 20–30 % pacientů jsou v průběhu onemocnění diagnostikovány metachronní jaterní metastázy (MLM) (2). Resekce jater je iniciálně možná přibližně u 20 % pacientů a 5leté přežití se pohybuje v rozmezí 37–58 %, přičemž je známo, že pacienti se SLM mají horší prognózu než pacienti s MLM (3). SLM jsou definovány jako jaterní metastázy diagnostikované nejen současně s primárním tumorem (PT), ale i v intervalu do 3 měsíců po průkazu primárního nádorového ložiska (4). Resekce jater je nejefektivnější a jedinou potenciálně kurativní metodou léčby pacientů s jaterními metastázami CRC a je prokázáno, že v kombinaci se systémovou protinádorovou léčbou dále zlepšuje interval přežití bez choroby a celkové přežití (5).

Pacienty se SLM můžeme stran další strategie léčby rozdělit do tří skupin. Pacienti s pri-

márně resekabilními SLM, pacienti s potenciálně resekabilními SLM a pacienti s primárně neresekabilními SLM. U pacientů s primárně resekabilními SLM zůstává předmětem kontroverze timing a strategie chirurgické intervence. V zásadě jsou tři možnosti postupu. Tradičním přístupem je etapová resekce, kdy je nejprve resekován PT a až v druhé době je pacient indikován k resekcí jaterních metastáz (klasický nebo „colorectal first approach“). Další možností je simultánní resekce, kdy je v rámci jedné operace odstraněn PT i jaterní metastázy. Poslední možností je tzv. „liver first approach“, tedy etapová resekce, při níž je v první době provedena jaterní resekce, následovaná resekcí primárního ložiska CRC v druhé době. Cílem tohoto článku je analyzovat v současnosti dostupná data podporující či rozporující jednotlivé léčebné strategie, se zaměřením na možnosti a strategii chirurgické léčby.

Diagnostika

Kvalitně provedený předoperační staging onemocnění je nezbytným předpokladem detekce a zhodnocení jaterních ložisek. Transabdominální ultrasonografie má vzhledem k relativně nízké senzitivitě (50–75 %), závislosti na zkušenostech vyšetřujícího a habitu pacienta jen omezenou roli v diagnostice jaterních

metastáz. Základním vyšetřením je vysoce kvalitní třífázové vyšetření počítačovou tomografií (CT) nebo magnetická rezonance jater (MRI). Senzitivita i specifita obou vyšetřovacích modalit je řádově srovnatelná a pohybuje se mezi 80–90 % resp. přesahuje 90 %. Předností MRI je absence radiační zátěže, vyšší senzitivita detekce ložisek menších než 1 cm a lepší zhodnocení morfologického charakteru ložiska (6). Nevýhodou je pak horší dostupnost a delší doba vyšetření. Ke zhodnocení charakteru ložiska může být využit také kontrastní ultrazvuk (CEUS), který má srovnatelnou diagnostickou přesnost jako CT nebo MRI. Nevýhodou CEUS je, že se jedná o expert-dependentní metodu a že neposkytuje dostatečný statický záznam umožňující zhodnocení resekability a předoperační rozvahy. Ultrazvukové vyšetření se dnes častěji uplatňuje spíše při peroperačním zhodnocení jaterního nálezu. Peroperační vyšetření jater ultrazvukovou sondou umožňuje zhodnotit v reálném čase nejen počet a velikost jaterních ložisek, ale zejména i vztah k cévním strukturám a tím i posoudit resekabilitu či zvolit adekvátní rozsah výkonu. V případech laparoskopických operací je peroperační ultrazvuk podmínkou. Peroperační CEUS má dokonce signifikantně vyšší senzitivitu oproti předoperačnímu CT či MRI (7). K vyloučení extrahepatálního postižení

je standardně využíváno CT hrudníku a pánve. V současnosti sice nepatří pozitronová emisní tomografie s počítačovou tomografií (PET-CT) k rutinním vyšetřovacím metodám v rámci předoperačního stagingu, ale jeho indikace je opodstatněná u pacientů s vysokým rizikem extrahepatálního metastatického postižení (2).

Zhodnocení resekability

Při volbě dalšího léčebného postupu u pacienta s generalizovaným CRC je nutné vždy rozlišit a zhodnotit chirurgickou resekabilitu a onkologickou radikalitu zvažované operace. Chirurgická resekabilita je definována jako schopnost odstranit jaterní metastázy a přitom zachovat dostatečný funkční objem jaterní tkáně, zatímco onkologická radikalita znamená schopnost odstranit chirurgickým výkonem veškerou nádorovou masu v organizmu. Na základě konsenzu je resekabilita podmíněna schopností odstranit veškeré jaterní metastázy s lemem zdravé tkáně (R0 resekce) a zachovat dostatečný objem zbytkového jaterního parenchymu (FLR), včetně cévního přítoku, odtoku a adekvátní biliární drenáže. K zabezpečení dostatečné funkce jater je postačující 20–25 % FLR u pacientů s jinak zdravým jaterním parenchymem. U pacientů s již alterovaným jaterním parenchymem, ať už v důsledku primárních onemocnění nebo v důsledku předchozí chemoterapie, je doporučováno zachovat minimálně 40 % FLR (2, 6). K předoperačnímu posouzení funkční kapacity jater lze využít funkční testy (indocyaninová zeleň) zatímco ke zhodnocení předpokládaného objemu zachované jaterní tkáně můžeme provést CT volumetrii. Onkologickou radikalitu jaterních resekcí limituje extrahepatální postižení. V případě neresekabilního extrahepatálního metastatického postižení má chirurgická jaterní resekce jen paliativní efekt a nepřináší pacientovi benefit, naopak vystavuje pacienta rizikům komplikace operačního výkonu. Přesto i extrahepatální metastázy, které je možné také resekovat, nemusí kontraindikovat jaterní resekci. Prakticky se jedná zejména o resekovatelné plicní metastázy, které se vyskytují asi u 8 % pacientů s jaterními metastázami CRC a nejsou považovány za absolutní kontraindikaci k jaterní resekci (8).

I při dodržení kritérií chirurgické resekability a onkologické radicality mají pacienti se SLM horší prognózu a vyšší riziko recidivy než pacienti s MLM. Literárně udávané rizikové faktory (vyšší počet jaterních metastáz, PT s postižením uzlin, vysoký grading, extrahepatální postižení, velikost tumoru, předoperační hladina CEA nad 200 ng/l) odrážejí biologicky agresivní formu

nádoru u pacientů se SLM CRC. Žádný z těchto rizikových faktorů ale nepředstavuje absolutní kontraindikaci k jaterní resekci za předpokladu, že jsme chirurgicky schopni provést R0 resekci (9). Např. současný názor na prognostický význam postižení uzlin je takový, že postižení coeliackých a/nebo paraaortálních lymfatických uzlin je považováno za nepříznivý prognostický faktor a tito pacienti nemají benefit z jaterní resekce. Naopak pacienti s portální lymfadenopatií mohou profitovat z jaterní resekce za předpokladu provedení R0 výkonu (10).

Primárně resekabilní synchronní jaterní metastázy

Timing jaterní resekce

Tradiční přístup léčby je resekce PT v první době a v druhé době resekce jater. Tento přístup je výhodný v tom, že potenciálně eliminuje komplikace vyplývající z kombinovaného velkého operačního výkonu. Kontroverzní je argument týkající se progresu nádorového postižení v mezidobí. Tento argument původně považovaný za negativní dopad tohoto přístupu je dnes chápán spíše jako pozitivní intervalový efekt, který umožňuje selektovat pacienty s vysoce biologicky agresivním CRC. Tito pacienti by pravděpodobně neprofitovali ani z jaterní resekce při primárně simultánní operaci a naopak by byli vystaveni riziku vyšší morbidit. Bylo prokázáno, že v případě progresu nádorového onemocnění v mezidobí byl chirurgický výkon kontraindikován ve většině případů v důsledku nově diagnostikovaného extrahepatálního postižení a pouze ojediněle v důsledku progresu jaterního postižení (11). Perioda mezi operacemi umožňuje systémovou léčbu, s cílem snížit riziko vzniku nových metastatických ložisek a tím zlepšit celkové přežití. Naopak tradiční přístup pro pacienta znamená dvě hospitalizace, prodloužení pobytu v nemocnici a zvýšení stresu plynoucího ze dvou velkých operačních výkonů (12). Jednoznačně je tradiční etapový přístup indikován u symptomatických PT (obstrukce, perforace, krvácení).

Vzhledem k pokroku v chirurgické technice a intenzivní péči došlo k významnému snížení pooperační morbidit a mortality jaterních resekcí (mortalita pod 3 % ve specializovaných centrech). U vybrané skupiny pacientů se simultánní resekční výkon s odstraněním PT a jaterních metastáz v jedné době ukazuje jako plně odůvodněná léčebná strategie. V literatuře se objevuje množství prací demonstrujících srovnatelné krátkodobé i dlouhodobé výsledky u pacientů, kteří podstoupili simultánní resekci ve srovnání s pacienty,

kteří podstoupili tradiční etapovou resekci (13). Na druhou stranu se objevují soubory ukazující významně vyšší mortalitu při simultánních resekcích oproti etapovým výkonům, zvláště v případě velkých jaterních resekcí (14). Tato nesooudná data byla analyzována ve dvou recentně publikovaných metaanalýzách. Slesser a kol. porovnali 3 169 pacientů, kteří podstoupili simultánní nebo etapovou resekci. Autoři neshledali signifikantní rozdíly mezi skupinami ve velikosti peroperační krevní ztráty, pooperačních komplikacích, délce přežití bez choroby a celkovém přežití. Avšak více než polovina pacientů (56,3 %), kteří podstoupili etapový výkon, měla významně větší jaterní metastázy, více bilobárních metastáz a častěji podstoupila velké jaterní resekce. Nepřímo tím autoři naznačují, že pacienti s limitovaným jaterním postižením jsou vhodní spíše k simultánní operaci, zatímco u pacientů s extenzivnějším jaterním postižením bychom měli raději indikovat tradiční etapový výkon (15). Yin a kol. srovnávali výsledky 2 880 pacientů, kteří taktéž podstoupili simultánní nebo etapovou resekci a došli k podobným závěrům, i když udávají nižší počet pooperačních komplikací u simultánních resekcí. Autoři na základě své analýzy navrhuji kritéria pro výběr pacientů indikovaných k simultánnímu chirurgickému výkonu: věk pod 70 let, jaterní resekce menší než 4 segmenty a absence závažných komorbidit (16). Obě tyto metaanalýzy potvrzují, že při absenci jasných klinických kritérií indikujících simultánní nebo etapový výkon je rozhodnutí o strategii léčby v režii multioborového týmu.

Alternativním přístupem k předchozím dvěma postupům je tzv. „liver first approach“, kdy při etapové resekci je nejprve provedena jaterní resekce a PT je resekován až v druhé době. Tento přístup je typicky užíván v případě lokálně pokročilých PT rekta, kdy terapeutické okno vzniklé mezi oběma resekcemi je možno s výhodou využít pro konkomitantní chemoradioterapii PT. Další výhodou tohoto reverzního přístupu je, že nedochází k oddalování systémové léčby v důsledku septických komplikací spojených s resekci PT. Výsledky reverzního etapového postupu byly opakovaně hodnoceny jak na malých souborech, tak i na velkých multicentrických souborech a je zřejmé, že se jedná o dobře uplatnitelnou metodu léčby se srovnatelnou morbiditou a mortalitou jako tradiční etapová resekce či simultánní resekce (13, 17, 18). Reverzní přístup lze zvažovat pouze u pacientů se synchronním jaterním postižením a asymptomatickým PT (bez známek krvácení, bez hrozící obstrukce). Prakticky by tento postup byl vhodný i u pacientů s asymptomatickým malým PT a extenzivnějším jaterním postižením.

Potenciálně resekabilní synchronní jaterní metastázy

U pacientů s hraničně (potenciálně) resekabilními SLM je indikována systémová konverzní léčba s cílem downsizingu jaterních metastáz a tím dosažení resekability. Výjimku tvoří pouze pacienti s krvácejícím nebo stenožujícím PT. U této skupiny je indikována nejprve resekce PT, eventuelně založení stomie. Volba konverzní systémové léčby (chemoterapie (CTX), biologická cílená léčba) je závislá na performance statusu (PS) pacienta a přítomnosti či absenci některých prediktivních biologických markerů (RAS mutace). Restaging s posouzením efektu systémové konverzní léčby by měl být proveden ideálně po 2 měsících (4 cykly) a v případě dosažení resekability je pacient neprodleně indikován k chirurgickému výkonu. Cílem konverzní léčby není vymizení jaterních metastáz, ale dosažení resekability. Právě tzv. mizějící metastázy (disappearing metastases), definované jako vymizení nádorového ložiska na zobrazovací metodě po podání předoperační CTX, představují terapeutické dilema. Vymizení metastáz na zobrazovacím vyšetření – kompletní radiologická odpověď – je popisována v 5–38 % případů, není ale totožná s kompletní patologickou odpovědí, tedy nepřítomností reziduální nádorové tkáně v resekátu. Naopak i u pacientů s kompletní radiologickou odpovědí byly histologicky verifikovány viabilní nádorové buňky v resekované jaterní tkáni (19). U pacientů s mizějícími metastázami by proto měla být indikována chirurgická explorace a operační zhodnocení jaterních ložisek pomocí peroperační ultrasonografie event. CEUS. Při peroperační verifikaci resekabilního jaterního postižení by pacient měl podstoupit resekci event. v kombinaci s některou z lokálních ablativních metod. Pokud nejsou jaterní metastázy detekovatelné ani peroperačně, lze uplatnit „watch and wait“ strategii léčby s pravidelnými 2měsíčními restagingovými kontrolami. V případě, že dojde k opětovnému rentgenologickému průkazu metastatického postižení je nutné opět zhodnotit možnost jaterní resekce (19).

Včasný restaging po podání konverzní léčby je nutný ze dvou důvodů. Jednak z důvodu CTX indukované steatózy jater přispívající k mizení jaterních metastáz při CT vyšetření, a dále hlavně z důvodu toxicity konvenční CTX, kdy po 6. cyklu CTX signifikantně narůstá perioperační morbidita v souvislosti s postižením jaterního parenchymu. Rozeznáváme dva typy poškození. Léčebné režimy založené na oxaliplatině se projevují především hemoragickými nekrotizacemi

a vznikem regenerativní nodulární hyperplazie. Makroskopicky se tyto změny označují jako tzv. blue liver. Tyto změny zásadně neovlivňují mortalitu, ale mohou vést k většímu pooperačnímu krvácení. CTX založená na podávání irinotekanu vede ke vzniku steatózy jater až steatohepatitidy – tzv. yellow liver, která má již bezprostřední vliv na mortalitu nemocných. Vzhledem k riziku tromboembolických a krvácivých komplikací v případě terapie bevacizumabem je nutné dodržet odstup alespoň 5 týdnů mezi posledním podáním bevacizumabu a operací (2, 20).

Limitujícím faktorem jaterní resekce může být u rozsáhlejšího metastatického postižení objem zbytkového jaterního parenchymu. Metody jak zvětšit FLR jsou radiologicky prováděná embolizace nebo otevřená ligace portální žíly vyživující část jater určených k resekci. Tento přístup může indukovat v odstupu 4–6 týdnů hypertrofii kontralaterálního laloku jater, která umožní extenzivní jaterní resekci (typicky pravostranná nebo rozšířená pravostranná hepatektomie) se zachováním dostatečného FLR. V případě potenciálně resekabilního bilobárního postižení je možno zvažovat dvoudobý resekční výkon. V první době jsou sanována ložiska v laloku, který bude trvale ponechán a zároveň embolizována nebo ligována druhostranná větev portální žíly. Po kompenzatorní hypertrofii sanované části jater je v druhé době resekována postižená část jater s metastázami. V praxi by se jednalo nejčastěji o situaci, kdy provedeme současně s resekci PT i extirpaci nebo radiofrekvenční ablací (RFA) metastatického ložiska v levém laloku jater a embolizaci nebo ligaci pravé větve portální žíly. Po kompenzatorní hypertrofii levého laloku jater resekujeme v druhé době ponechané jaterní metastázy vpravo se zachováním dostatečného objemu FLR (6, 20).

Primárně neresekabilní synchronní jaterní metastázy

U pacientů s primárně neresekabilními SLM závisí další léčebný postup na symptomatologii jak PT, tak i metastatického postižení. Symptomatický PT je vždy důvodem k časnému řešení – paliativní resekce, stomie, bypassová operace. V případě asymptomatického PT závisí další léčebná strategie na rozsahu a symptomatologii jaterních metastáz. Při pokročilém jaterním postižení s klinickými projevy je indikována systémová léčba s cílem časně regrese a ústupu příznaků. U generalizovaných pacientů bez klinických symptomů je často indikována primárně systémová léčba. Dle recentní metaa-

nalýzy je však u selektované skupiny těchto pacientů vhodné zvážit paliativní resekci PT. Pacienti s PS 0, věkem do 65 let, bez extrahepatálních metastáz a s nádorovým postižením méně než 50 % jaterního parenchymu mohou profitovat z paliativní resekce ve smyslu prodloužení celkového přežití (21). I pacienti indikovaní k paliativní systémové léčbě pro primárně neresekabilní synchronní jaterní postižení by měli podstoupit restagingové vyšetření v intervalu 3–6 měsíců k posouzení efektu léčby. V případě výrazné regrese metastatického postižení by další léčebná strategie včetně zhodnocení resekability měla být určena v rámci multioborového týmu.

Závěr

Léčba pacientů se SLM CRC je komplexní a neustále se rozvíjí. Neexistují jednoznačná data stanovující optimální léčebný přístup, což se týká zejména timingu resekce PT i jaterních metastáz. Dostupné důkazy neupřednostňují ani jeden z uvedených léčebných přístupů. Díky účinným chemoterapeutickým režimům, novým chirurgickým metodám a lokálním ablativním postupům máme k dispozici řadu terapeutických možností. Rozhodnutí o typu operační strategie je v režii multioborového týmu, jehož součástí musí být hepatopankreatobiliární chirurg. Volba léčebné strategie závisí na chirurgickém zhodnocení resekability, na odpovědi pacienta na systémovou léčbu, na pacientově celkovém stavu a na symptomatologii. Jaterní resekce mohou být prováděny simultánně nebo etapově s nízkou morbiditou a mortalitou. U velkých jaterních resekci prováděných simultánně, je popisována vyšší perioperační mortalita, ačkoli výsledky nebyly statisticky významné. Pacienti řešení etapovou resekci mají obdobné onkologické výsledky stran rekurence a dlouhodobého přežití jako pacienti operovaní simultánně. Dostupná data ukazují, že prognóza nemocných je spíše určována biologickými charakteristikami tumoru, než chirurgickou strategií léčby.

Literatura

1. Národní onkologický registr. Dostupný na www.svod.cz.
2. Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012; 17(10): 1225–1239.
3. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2005; 241(5): 715–22, discussion 722–724.
4. Ng WW, Cheung YS, Wong J, et al. A preliminary analysis of combined liver resection with new chemotherapy for synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Asian J Surg*. 2009; 32(4): 189–197.

5. Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, et al. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(20): 6113–6122.
6. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2013; 15(2): 91–103.
7. Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Ann Surg*. 2006; 243(2): 236–240.
8. Matsui T, Kitamura T, Ozawa H, et al. Analysis of treatment that includes both hepatic and pulmonary resections for colorectal metastases. *Surg Today*. 2014; 44(4): 702–711.
9. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012; 4: 283–301.
10. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol*. 2008; 26(22): 3672–3680.
11. Castellanos JA, Merchant NB. Strategies for Management of Synchronous Colorectal Metastases. *Curr Surg Rep*. 2014; 2: 62.
12. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP, et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg*. 2009; 208(5): 842–850; discussion 850–852.
13. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg*. 2013; 216(4): 707–716; discussion 716–8.
14. Bolton JS1, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg*. 2000; 231(5): 743–751.
15. Slessor AA, Simillis C, Goldin R, et al. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surg Oncol*. 2013; 22(1): 36–47.
16. Yin Z, Liu C, Chen Y, et al. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? *Hepatology*. 2013; 57(6): 2346–2357.
17. 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(10): 745–752.
18. de Rosa A, Gomez D, Brooks A, Cameron IC. „Liver-first” approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach? *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013; 20(3): 263–270.
19. Zendel A, Lahat E, Dreznik Y, et al. „Vanishing liver metastases”—A real challenge for liver surgeons. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014; 3(5): 295–302. doi: 10.3978/j.issn.2304–3881.2014.09.13.
20. Cai GX1, Cai SJ. Multi-modality treatment of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(1): 16–24.
21. de Mestier L, Manceau G, Neuzillet C, et al. Primary tumor resection in colorectal cancer with unresectable synchronous metastases: A review. *World J Gastrointest Oncol*. 2014; 6(6): 156–169.

Článek přijat redakcí: 16. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 4. 6. 2015

MUDr. Vladimír Frýba

I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Vladimir.Fryba@vfn.cz
