

Postępowanie u chorych z resekcyjnymi i nieresekcyjnymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby

Nancy Kemeny

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 364-373.

Dr Kemeny,
Memorial Sloan Kettering
Cancer Center, New York City,
Nowy Jork, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
Nancy Kemeny,
Memorial Sloan Kettering
Cancer Center,
1275 York Avenue, New York City,
NY 10065, USA;
e-mail: kemenyn@mskcc.org

CEL PRACY

Omówiono zasady kwalifikowania chorych do resekcji przerzutów do wątroby, techniki leczenia chirurgicznego oraz możliwe schematy postępowania przed- i pooperacyjnego.

OSTATNIE ODKRYCIA

Rak jelita grubego stanowi poważny problem kliniczny na całym świecie. W Stanach Zjednoczonych rocznie umiera z tego powodu 49 000 chorych. Około 60% przerzutów odległych dotyczy wątroby, dlatego postępowanie w takiej sytuacji klinicznej ma istotne znaczenie. Resekcja przerzutów do wątroby wydłuża przeżycie w tej grupie chorych, a więc szczególnie zainteresowanie budzi wdrażanie strategii leczenia umożliwiających przeprowadzenie takich operacji. Ważne jest ustalenie czasu, w jakim najlepiej wykonać resekcję oraz właściwe postępowanie terapeutyczne przed i po operacji. Główne zagadnienia poruszone w niniejszym artykule to: kiedy celowa jest resekcja przerzutów do wątroby, jakie powinny być zasady postępowania u chorych z przerzutami synchronicznymi, czy zastosowanie leczenia neoadiuwantowego w tej grupie chorych jest przydatne, czy wywiera negatywny wpływ, a także, która z następujących metod jest optymalna u chorych z rozpoznanymi przerzutami do wątroby: leczenie poprzedzające operację, leczenie uzupełniające resekcję, podanie leków wyłącznie systemowo czy w skojarzeniu z bezpośrednim wlewem do tętnicy wątrobowej? U chorych z przerzutami nieoperacyjnymi należy rozważyć postępowanie umożliwiające wykonanie resekcji.

PODSUMOWANIE

W niniejszym artykule zwrócono uwagę na pewne niedoskonałości dotychczasowych badań. Poruszono także problemy, które należy rozwiązać w przyszłości, takie jak konieczność dokładniejszej identyfikacji chorych z przerzutami resekcyjnymi. Celowe jest również opracowanie randomizowanych badań porównujących leczenie poprzedzające operację z leczeniem uzupełniającym oraz doświadczeń porównujących przydatność zastosowania po resekcji leczenia systemowego skojarzonego z podawaniem leków do tętnicy wątrobowej z wyłącznym leczeniem układowym. Ważną rolę w aspekcie optymalizacji skuteczności leczenia chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby odgrywa bez wątpienia współpraca wielospecjalistycznego zespołu złożonego z chirurgów, onkologów i radiologów.

SŁOWA KLUCZOWE

leczenie adiuwantowe, podawanie leków do tętnicy wątrobowej, przerzuty do wątroby, leczenie w okresie okołoperacyjnym

WPROWADZENIE

W ostatnich dziesięcioleciach zasady leczenia chorych na raka jelita grubego z przerzutami do wątroby uległy bardzo znaczącym zmianom. W latach 50. ubiegłego stulecia mediana czasu przeżycia w tej grupie chorych była krótsza niż rok. Dzięki usprawnieniu technik resekcji wątroby i rozwojowi chemioterapii systemowej, skuteczniejszemu wykrywaniu przerzutów w wątrobie oraz podejmowaniu leczenia przez zespoły złożone ze specjalistów w różnych dziedzinach, zmienne czasu przeżycia uległy wyraźnemu wydłużeniu. Rak jelita grubego jest częstym nowotworem zarówno w Stanach Zjednoczonych,¹ jak i w krajach europejskich. Przerzuty do wątroby są obserwowane w chwili rozpoznania u 15-20% chorych, a u kolejnych 60% pojawiają się w dalszym przebiegu nowotworu.² Dużym wyzwaniem jest skoordynowanie postępowania w tej grupie chorych.

U KTÓRYCH CHORYCH PRZERZUTY MOŻNA UZNAĆ ZA RESEKCYJNE?

Początkowo uważano, że jeśli w wątrobie występują więcej niż trzy przerzuty lub stwierdza się zmiany również w innych narządach, nie powinno się przeprowadzać resekcji. Obecnie jednak chirurdzy bardziej elastycznie oceniają resekcyjność przerzutów, na co wpłynął postęp w zakresie chemioterapii systemowej, technik operacyjnych i postępowania po przeprowadzeniu zabiegu. Kryteria resekcyjności są różne w zależności od doświadczenia chirurga, ale w ośrodkach, w których wykonuje się wiele resekcji miększu wątroby, o operacyjności zmian nie decyduje liczba przerzutów, lecz możliwość pozostawienia masy wątroby wystarczającej dla jej funkcjonowania. OncoSurge jest programem komputerowym ułatwiającym dobór chorych, których można poddać resekcji.³ Koniecznym warunkiem jest jednak możliwość usunięcia wszystkich przerzutów. Scheele i wsp.⁴ podali, że żaden z chorych, u których wycięcie przerzutów nie było doszczętne, nie przeżył 5 lat. Panel ekspertów chirurgii wątroby⁵ uznał za akceptowalne usunięcie przez doświadczonego chirurga fragmentu wątroby tak, aby pozostało zaledwie 30% tkanki narządu, pod warunkiem, że pozostawiona część funkcjonuje prawidłowo i jest dobrze ukrwiona (z zastrzeżeniem, że wyniki takiego postępowania będą gorsze u chorych obciążonych większym ryzykiem).

Kategorie ryzyka zostały opublikowane w piśmiennictwie.^{6,7} W jednej z analizowanych populacji chorych każdemu czynnikowi ryzyka przypisano jeden punkt, a uwzględnionymi czynnikami były: pierwotne stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych, przeżycie bez objawów nowotworu poprzedzające wystąpienie przerzutów krótsze niż rok, wielkość pierwotnego guza przekraczająca 5 cm, stężenie antygenu karcynoembrionalnego (carcinoembryonic

antigen, CEA) powyżej 200 oraz występowanie więcej niż jednego przerzutu. Odsetki 5-letniego przeżycia wyniosły 60% wśród chorych z punktacją 0, ale tylko 14% w przypadku punktacji 5.⁶ W wielu ocenianych grupach chorych wykazano, że liczba przerzutów wpływa na przeżycie.⁸ W opublikowanym niedawno badaniu⁹ podkreślono znaczenie pierwotnego zajęcia węzłów chłonnych i zajęcia węzłów w okolicy wątroby, a także występowania mutacji *KRAS*,¹⁰ mutacji *BRAF*,¹¹ dużych stężeń cykliny D1 i surwiwiny.¹² Wymienione czynniki wpływały na zmienne czasu przeżycia.

Chociaż przerzuty pozawątrobowe zwiększają ryzyko progresji nowotworu i były uważane za jedno z przeciwwskazań do operacji, ukazały się doniesienia^{13,14} opisujące 5-letnie przeżycia nawet w tej grupie chorych, przy czym najlepsze wyniki obserwowano w przypadku przerzutów do płuc.^{15,16} Zdaniem niektórych autorów¹⁷ łączna liczba przerzutów ma wyraźniejszy wpływ na przeżycie niż występowanie lub brak przerzutów pozawątrobowych. Odsetki 5-letniego przeżycia chorych z łącznie 1-3 przerzutami w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono ponad 6 przerzutów wyniosły odpowiednio 38 vs 18%.^{17,18} W przytaczanym badaniu u chorych z łącznie 1-3 przerzutami obserwowano jednak mniej przerzutów do wątroby, co mogło wpłynąć na lepsze przeżycie w porównaniu do chorych z większą liczbą przerzutów do wątroby, które mogły się przyczynić do skrócenia czasu przeżycia.¹⁸

We wczesnych doniesieniach sugerowano, że chorym z zajęciem węzłów chłonnych okolicy żyły wrotnej resekcja wątroby nie przynosi korzyści. Analiza 280 chorych nie wykazała ani jednego przypadku 5-letniego przeżycia wśród chorych z makroskopowym zajęciem węzłów tej grupy.¹⁹ Jaeck i wsp.²⁰ uznali, że na przeżycie wpływa lokalizacja zajętych węzłów chłonnych. Wśród chorych z przerzutami do węzłów położonych wzdłuż więzadła wątrobowo-dwunastniczego i w okolicy zatrzustkowej 3-letnie przeżycie wyniosło 62%, podczas gdy w grupie chorych z przerzutami do węzłów zlokalizowanych wzdłuż tętnicy wątrobowej wspólnej lub pnia trzewnego odsetek ten wyniósł zaledwie 19%.^{13,20}

Przerzuty w węzłach chłonnych okolicy żyły wrotnej mogą być utajone i takie właśnie zjawisko stwierdzono u 14% uczestników jednego z badań.²¹ Zajęcie węzłów chłonnych korelowało dodatkowo ze zwiększonym stężeniem CEA, stwierdzeniem 3 lub więcej przerzutów do wątroby oraz rozległością naciekania wątroby. Laurent i wsp.²² stwierdzili mikroskopowe przerzuty w węzłach chłonnych u 14,7% chorych. Występowanie przerzutów do węzłów przełożyło się na zmniejszenie odsetka 5-letniego przeżycia do 5%, podczas gdy wśród chorych bez zmian w węzłach chłonnych odsetek ten wyniósł 43% ($p=0,0001$). Metodą ułatwiającą wykrywanie przerzutów pozawątrobowych jest PET. W praktyce klinicznej wynik tego badania może zmienić wybór postępowania terapeutycznego.²³

DODATKOWE TECHNIKI CHIRURGICZNE

W celu rozszerzenia zakresu resekcji chirurg może wykorzystać trzy techniki: embolizację żyły wrotnej (portal vein embolization, PVE), resekcję dwuetapową^{24,25} oraz techniki ablacyjne. PVE części wątroby powoduje przerost jej pozostałej części, dzięki czemu można bezpiecznie pozostawić jedynie niewielką część narządu,²⁶ bez obawy, że wpłynie to na skrócenie przeżycia.^{27,28} Aby zdecydować o konieczności wykonania PVE, należy oszacować objętość pozostałej części wątroby. Za minimum bezpieczeństwa z punktu widzenia funkcjonowania wątroby uważa się na ogół pozostawienie po operacji 30% wątroby, ale odsetek ten może być większy, jeśli wątroba została uszkodzona przez chemioterapię lub w przebiegu marskości.²⁹

Opracowano wiele technik ablacyjnych, w tym kriochirurgię, ablację mikrofalami lub falami o częstotliwości radiowej (radiofrequency ablation, RFA). Metody te można wykorzystać w trakcie operacji, gdy okazuje się, że przerzut jest nieresekcyjny.³ Retrospektywna analiza porównawcza 418 chorych poddanych wyłącznie resekcji, resekcji wraz z RFA lub wyłącznie RFA ujawniła, że nawroty pojawiły się najrzadziej w grupie poddanej wyłącznie resekcji (odpowiednio 52, 64 i 84%).³¹ Przyczyną stosowania RFA niezależnie od resekcji jest zwykle stwierdzenie w trakcie zabiegu, że przerzut jest bardziej zaawansowany i nie może być całkowicie wycięty. Inni autorzy³² stwierdzili ponadto, że po RFA miejscowe nawroty są częstsze niż po resekcji (37 vs 5%) i występują częściej, gdy wielkość przerzutu przekracza 5 cm. Czynniki umożliwiające przewidzieć korzystniejsze przeżycie chorych poddanych RFA są: wielkość zmiany przerzutowej poniżej 3 cm, niewielkie wyjściowe stężenie CEA oraz występowanie najwyżej dwóch ognisk nowotworu.³³⁻³⁶ Ważną rolę odgrywa też umiejscowienie guza, ponieważ zmiany przylegające do dużych naczyń trudniej poddawać ablacji z uwagi na wewnętrzne chłodzenie przez prąd krwi przepływającej w świetle naczynia.³⁷ Analiza piśmiennictwa³⁸ wykazała, że po skojarzeniu RFA z chemioterapią przeżycie jest dłuższe niż po RFA stosowanej wyłącznie.

Obecnie wykonanie resekcji jest zatem możliwe nawet u chorych z licznymi przerzutami. Usunięcie większej części wątroby jest ułatwione dzięki wykorzystaniu PVE i resekcji dwuetapowej. Można też usunąć niewielkie ogniska nowotworu umiejscowione poza wątrobą, zwłaszcza drobne przerzuty w płucach lub jajnikach, choć czasami obserwuje się również długotrwałe przeżycie chorych po wycięciu węzłów chłonnych. W celu doszczętnego usunięcia wszystkich ognisk nowotworu wykorzystuje się RFA i inne techniki ablacyjne.

JAKIE LECZENIE MOŻNA PROPONOWAĆ CHORYM Z SYNCHRONICZNYMI PRZERZUTAMI DO WĄTROBY?

Po analizie skuteczności resekcji jednoczesnych w porównaniu z zabiegami rozłożonymi na etapy, przeprowadzonej podczas 11 badań,³⁹ w grupie jednoczesnej

resekcji stwierdzono tendencję do skrócenia pobytu chorych w szpitalu. Autorzy 14 badań opowiadali się za skojarzoną resekcją z uwagi na wykazane mniejsze ryzyko powikłań pooperacyjnych, natomiast w 15 innych badaniach stwierdzono niejako odwrotnie, że wykonanie operacji w kilku etapach zmniejsza umieralność okołoperacyjną. Na decyzję o jednoczesnej resekcji może też wpływać liczba przerzutów: 5-letnie przeżycie wyniosło 19% wśród chorych z ponad trzema przerzutami i 40% w grupie z mniej niż trzema przerzutami ($p=0,004$).⁴⁰ Skojarzoną resekcję można wykonać w wybranej grupie chorych, a operujący lekarz musi mieć doświadczenie zarówno w chirurgii jelita grubego, jak i wątroby oraz dróg żółciowych. Powikłania pooperacyjne (zwłaszcza zakażenia) wpływają na skrócenie przeżycia i są obserwowane częściej u chorych z bardziej zaawansowanymi przerzutami.

Podsumowując, drobne przerzuty widoczne w trakcie laparotomii wykonywanej w celu usunięcia pierwotnego ogniska nowotworu można bez trudu usunąć. W wielu ośrodkach przyjęto wykonywanie jednoczesnej resekcji u chorych z pierwotnym guzem prawej części okrężnicy lub wówczas, gdy w wątrobie znaleziono pojedynczy przerzut, natomiast rozkładanie operacji na etapy zaleca się, jeśli pierwotna zmiana znajduje się w odbytnicy lub w wątrobie stwierdza się liczne przerzuty.⁴² W ramach określania optymalnej kolejności usuwania ognisk nowotworu u chorych na resekcyjnego raka z jednoczesnymi przerzutami niektórzy autorzy sugerują rozpoczynanie leczenia od usunięcia przerzutów z wątroby.⁴³

CHEMIOTERAPIA NEOADIUWANTOWA

Mianem chemioterapii neoadiuwantowej określa się leczenie poprzedzające operację u chorych na nowotwór resekcyjny lub u chorych, u których jej wdrożenie może skutkować przekształceniem zmian nieresekcyjnych w resekcyjne. U chorych na nowotwór resekcyjny korzystny wpływ chemioterapii neoadiuwantowej polega na zmniejszeniu masy guza (i niekiedy ograniczeniu zakresu operacji), likwidowaniu subklinicznych przerzutów i ocenie wrażliwości na leczenie systemowe.

Problemy związane ze stosowaniem chemioterapii neoadiuwantowej obejmują toksyczny wpływ leków na wątrobę oraz paradoksalnie regresję ognisk nowotworu, które niekiedy stają się niewidoczne w trakcie laparotomii, przez co mogą zostać pominięte w resekcji. W wielu badaniach opisywano hepatotoksyczne działanie przedoperacyjnej chemioterapii,⁴⁴⁻⁴⁶ w tym stłuszczenie wątroby, poszerzenie zatok wątrobowych oraz stłuszczeniowe zapalenie wątroby. Kooby i wsp.⁴⁶ wykazali nasilone stłuszczenie wątroby u 23% chorych z opóźnionym gojeniem rany, natomiast tylko u 1% nie stwierdzili żadnych cech stłuszczenia wątroby. Znacznemu stłuszczeniu części jej towarzyszą też powikłania ze strony dróg żółciowych i zakażenia. Poprzedzająca operację chemioterapia bywa

również przyczyną zmian naczyniowych, takich jak poszerzenie zatok wątrobowych, które powodują przekrwienie tkanki wątroby wokół żył.⁴⁸ Stosowanie irynotekanu zwiększa ryzyko wystąpienia zarówno stłuszczenia wątroby, jak i jej stłuszczeniowego zapalenia, przyczyniającego się do zwiększenia umieralności pooperacyjnej⁴⁹ (umieralność w ciągu 90 dni 14,7 vs 1,7% wśród chorych bez cech stłuszczeniowego zapalenia wątroby). Zagrożenie działaniami niepożądanymi ze strony wątroby i powikłaniami chirurgicznymi zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia poprzedzającego operację.^{48,50}

Jakie są możliwości postępowania, jeśli wynik tomografii komputerowej (TK) świadczy o całkowitej odpowiedzi (complete response, CR) po chemioterapii? Benoist i wsp.⁵¹ ocenili 586 chorych, u których w badaniu TK wykonanym po chemioterapii stwierdzono CR w zakresie 66 ognisk nowotworu. Podczas hepatektomii okazało się, że 20 spośród tych 66 zmian jednak można zidentyfikować i resekwano je. Po usunięciu 15 ognisk uznanych wcześniej za resztkowe w 80% z nich wykryto żywe komórki nowotworowe. Spośród 31 ognisk niedostrzeżonych i pozostawionych nawrót nowotworu nastąpił w 74%. Rzeczywista CR wystąpiła zatem zaledwie u 17% badanych. W przeprowadzonej w MSKCC⁵² analizie 430 chorych po chemioterapii obserwowano całkowitą regresję 118 ognisk nowotworu, z których 69% okazało się rzeczywistą CR, ponieważ badanie histopatologiczne usuniętych tkanek nie wykazało żywych komórek nowotworu, następnie zaś nie pojawił się w tej okolicy miejscowy nawrót. Rzeczywista CR była częstsza u chorych otrzymujących leki bezpośrednio do tętnicy wątrobowej (hepatic arterial therapy, HAI) (87%) oraz wówczas, gdy obrazy MR również nie ujawniały ognisk nowotworu (75%). Jeśli wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI) wynosił powyżej 30 kg/m², częstość występowania rzeczywistej CR zmniejszała się do 38%. W dwóch innych badaniach^{53,54} (retrospektywnych i nierandomizowanych) opisano poprawę CR dzięki zastosowaniu HAI (tab. 1).

W podsumowaniu można stwierdzić, że zdaniem wielu autorów u chorych z resekcyjnymi przerzutami do wątroby zastosowanie leczenia okołoperacyjnego znajduje uzasadnienie, mimo że badanie European Organisation

for Research and Treatment of Cancer (EORTC) nie odpowiedziało na pytanie, czy takie same wyniki można byłoby osiągnąć dzięki wyłącznemu leczeniu pooperacyjnemu. Problemy związane ze stosowaniem chemioterapii przed operacją u chorych z przerzutami resekcyjnymi są związane z toksycznością leczenia oraz regresją ognisk nowotworu, która powoduje, że stają się one niewidoczne w trakcie zabiegu.

Czy uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej wpływa na przeżycie? Adam i wsp.⁵⁵ wykazali poprawę 5-letniego przeżycia po hepatektomii wśród chorych z czterema lub więcej przerzutami do wątroby, u których po chemioterapii uzyskano odpowiedź lub stabilizację nowotworu, w porównaniu z przeżyciem obserwowanym w przypadku progresji po chemioterapii (odpowiednio 37 i 30 vs 8%, $p < 0,0001$). Nawroty w wątrobie nadal pojawiają się u 78% chorych, niemniej jednak w grupie chorych z odpowiedzią na leczenie poprzedzające operację są one rzadsze niż w przypadkach braku odpowiedzi (68 vs 83%).⁵⁵ Natomiast w przeprowadzonym w MSKCC przeglądzie wyników leczenia 111 chorych z synchronicznymi resekcyjnymi przerzutami odpowiedź terapeutyczna nie korelowała z przeżyciem. W okresie obserwacji, którego mediana trwała 63 miesiące, mediana czasu przeżycia chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią (partial response, PR) wyniosła 58 miesięcy, podczas gdy wśród chorych ze stabilizacją nowotworu albo progresją mediana ta wyniosła odpowiednio 61 i 65 miesięcy ($p=0,98$).⁵⁶ Wśród chorych z patologiczną CR uzyskane wyniki są niekiedy lepsze,^{53,55,57} a według analizy Adamsa i wsp.⁵⁸ CR obserwowano częściej wśród chorych w wieku do 60 lat, z przerzutami wielkości do 3 cm i niewielkimi stężeniami CEA.^{58,59}

POSTĘPOWANIE OKOŁOPERACYJNE

Podczas badania EORTC⁶⁰ 364 chorych z resekcyjnymi przerzutami do wątroby (1-4 przerzuty) przydzielono losowo do grupy otrzymującej sześć kursów leczenia oksaliplatyną, kwasem folinowym i 5-fluorouracylem (5-FU) (FOLFOX4) przed operacją i 6 kursów po operacji lub do grupy poddanej wyłącznie chirurgii. Punktem

TABELA 1

Niedostrzeżone przetrwałe ogniska nowotworu po chemioterapii (w tomografii komputerowej stwierdzono odpowiedź całkowitą)				
	Liczba chorych	Liczba niedostrzeżonych zmian	Odsetek rzeczywistych CR ^a	Odsetek rzeczywistych CR wśród chorych leczonych HAI
Benoist i wsp. ⁵¹	586	66	17	–
Elias i wsp. ⁵³	288	69	62	87
Auer i wsp. ⁵²	435	118	64	86
Tanaka i wsp. ⁵⁴	63	86	70	70

CR – odpowiedź całkowita.

^a Rzeczywista CR oznacza niewykrycie komórek nowotworowych podczas badania histopatologicznego usuniętych tkanek oraz niewystępowanie miejscowych nawrotów nowotworu w trakcie obserwacji.

końcowym było uzyskanie poprawy przeżycia bez objawów nowotworu (disease-free survival, DFS). Różnice nie okazały się znamienne w odniesieniu do całej grupy uczestników (7,3%, $p=0,058$). Wśród chorych nadających się do oceny DFS uległo poprawie po 3 latach z 28 do 36% po zastosowaniu chemioterapii okołoperacyjnej ($p=0,041$), jeśli zaś analizowano jedynie chorych, u których wykonano resekcję, różnica ta wzrosła do 9,2% ($p=0,025$). Mediana czasu obserwacji wyniosła 39 miesięcy. Pojedynczy przerzut stwierdzano u 52% chorych, a u 42% pierwotnie nie rozpoznawano zajęcia węzłów chłonnych. Powikłania pooperacyjne były częstsze w grupie chemioterapii okołoperacyjnej niż w grupie wyłącznej operacji (25 vs 16%, $p=0,04$), a były to: przetoka żółciowa (8 vs 4%), niewydolność wątroby (7 vs 5%) oraz martwica niedokrwienna narządów jamy brzusznej (7 vs 4%). Zdaniem autorów badania chemioterapia okołoperacyjna powinna być częścią standardowego leczenia. Celem kolejnego badania będzie ocena skuteczności programu FOLFOX i cetuksymabu w skojarzeniu lub bez bewacyzumabu w ramach chemioterapii okołoperacyjnej.

Zastosowana w omawianym badaniu chemioterapia przed- i pooperacyjna wpłynęła na poprawę DFS, ale także na częstość występowania działań niepożądanych leczenia. Wyjaśnienie, czy na poprawę wyników wpłynęła chemioterapia podana przed operacją, czy też leczenie uzupełniające lub obie te metody, wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

ADIUWANTOWE LECZENIE SYSTEMOWE PO RESEKCJI WĄTROBY

Powaznym problemem pozostają nawroty nowotworu po resekcji wątroby, występujące u około 70% chorych. Większość z nich ujawnia się w ciągu pierwszych 2 lat po operacji.⁶¹⁻⁶³ W badaniu grupy kanadyjsko-europejskiej porównywano wyniki podania po operacji 5-FU i leukoworyny we wlewie dożylnym z wynikami wyłącznej operacji, uzyskane w grupie 107 chorych po przebytej resekcji wątroby. Nie obserwowano wydłużenia przeżycia całkowitego (overall survival, OS).⁶⁴ Podczas badania przeprowadzonego we Francji 173 chorych po resekcji wątroby przydzielono losowo do grupy otrzymującej 5-FU i kwas folinowy we wlewie dożylnym lub do grupy nieleczzonej. Po dostosowaniu do niekorzystnych czynników rokowniczych stwierdzono znamienne poprawę DFS w grupie chemioterapii ($p=0,028$). W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 84,7 miesiąca, mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie leczonej i grupie kontrolnej wyniosła odpowiednio 62 i 46 miesięcy ($p=0,13$).

W metaanalizie⁶⁶ obu omówionych badań^{64,65} mediana czasu przeżycia bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) wyniosła w grupie chemioterapii i grupie kontrolnej odpowiednio 27,9 i 18,8 miesiąca ($p=0,058$), zaś mediana czasu przeżycia całkowitego 62,2 i 47,3 miesiąca ($p=0,095$). W analizie wielo-

czynnikowej wykazano, że zastosowanie adiuwantowej chemioterapii wiązało się ze znamienne poprawą PFS ($p=0,026$) i poprawą OS ($p=0,046$). Na pogorszenie wyników w zakresie PFS ($p=0,022$) i czasu przeżycia ($p=0,023$) wpływała też liczba przerzutów (≥ 2).

W badaniu przeprowadzonym w Europie⁶⁷ 151 chorych po resekcji wątroby otrzymywało losowo we wstrzyknięciu lub wlewie dożylnym 5-FU i leukoworynę lub kwas folinowy, fluorouracyl i irynotekan (FOLFIRI). Po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 42 miesiące, różnica w medianie DFS nie była znamienne i wyniosła w grupach 5-FU z leukoworyną oraz FOLFIRI odpowiednio 21,6 i 24,7 miesiąca ($p=0,47$).

Korzyści wynikające z zastosowania leczenia adiuwantowego po resekcji wątroby stwierdzono w kilku badaniach retrospektywnych. Parks i wsp.⁶⁸ przedstawili wyniki uzyskane w grupie 792 chorych poddanych resekcji wątroby w latach 1991-98. W analizie wieloczynnikowej wykazali, że niezależnymi czynnikami wpływającymi na wynik leczenia są dodatkowo marginesy chirurgiczne (iloraz zagrożeń 1,59), występowanie przerzutów w obu płatach wątroby (iloraz zagrożeń 1,39) oraz zastosowanie chemioterapii adiuwantowej (iloraz zagrożeń 0,75). Posługując się bazą danych SEER-Medicare, Wang i wsp.⁶⁹ wyłonili 923 chorych w wieku powyżej 65 lat z przerzutami do wątroby. Pięcioletnie przeżycie wyniosło wśród nich 22% i zwiększało się dzięki zastosowaniu po resekcji systemowej chemioterapii, HAI lub obu tych metod.

Stosowanie po resekcji przerzutów z wątroby chemioterapii opartej na 5-FU i leukoworynie wydaje się poprawiać rokowanie i DFS. Dodanie irynotekanu do 5-FU i leukoworyny nie skutkuje dalszą poprawą wyników. Trwają nowe badania oceniające przydatność uzupełniającego leczenia z udziałem programów FOLFOX lub XELOX (Xeloda Roche, Bazylea, Szwajcaria) wraz z oksaliplatyną i w połączeniu lub bez cetuksymabu. Są one prowadzone przez zespół National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) oraz zespoły badawcze z Europy.

ADIUWANTOWA CHEMIOTERAPIA DOTĘTNICZA PO RESEKCJI WĄTROBY

Większość nawrotów po resekcji przerzutów do wątroby powstaje w wątrobie, co wzbudziło zainteresowanie leczeniem w formie bezpośredniego wlewu do tętnicy wątrobowej. Przerzuty zaopatrywane są w krew przez tę tętnicę, podczas gdy prawidłowy miąższ wątroby jest zaopatrywany głównie przez naczynia dorzeczna żyły wrotnej.⁷⁰

Podczas badania Eastern Cooperative Oncology Group 109 chorych przydzielono losowo do grupy otrzymującej floksurydynę (FUDR) metodą HAI w skojarzeniu z 5-FU podawanym układowo lub do grupy wyłącznej operowanej. FUDR wyprodukowano w Bedford Labs w Bedford, Ohio. Osiągnięto główny punkt końcowy,

którym była poprawa DFS. Po 4 latach DFS wyniosło 46% w grupie HAI i chemioterapii układowej oraz 25% w grupie wyłącznie operowanej ($p=0,04$).⁷¹ Podczas badania przeprowadzonego w Niemczech 226 chorych przydzielono losowo do grupy wyłącznie operowanej⁷² lub do grupy otrzymującej 5-FU i leukoworynę metodą HAI. W porównaniu z FUDR leki te są wolniej usuwane z wątroby.⁷³ Podawano je przez port, który nie pozwalał na tak długie uwalnianie leków jak pompa wewnętrzna.⁷⁴ W grupie leczonej 11% nie otrzymało HAI, u 5% nie wykonano resekcji, a tylko 30% otrzymało pełną zaplanowaną chemioterapię. W analizie przeprowadzonej po 1,5 roku nie stwierdzono poprawy mediany czasu do pojawienia się progresji. Mediana czasu do uogólnionej progresji wyniosła w grupie HAI i grupie kontrolnej odpowiednio 20 i 13 miesięcy.

W badaniu przeprowadzonym w MSKCC⁷⁵ chorych przydzielano losowo do grupy otrzymującej adiuwantowo HAI wraz z układowym leczeniem 5-FU i leukoworyną lub do grupy otrzymującej wyłącznie 5-FU i leukoworynę systemowo. Punktem końcowym badania było 2-letnie przeżycie, które okazało się znamienne lepsze w grupie HAI z leczeniem układowym niż w grupie wyłącznego leczenia systemowego (86 vs 72%, $p=0,03$). W późniejszym doniesieniu⁷⁶ opublikowanym po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 10,3 roku, odsetki 10-letniego przeżycia całkowitego wyniosły w tych grupach odpowiednio 41,1 i 27,7%, a mediana PFS 31 vs 17 miesięcy ($p=0,02$). Mediany PFS w zakresie wątroby nie osiągnięto w grupie HAI, natomiast w grupie wyłącznego leczenia systemowego wyniosła ona 32,5 miesiąca ($p=0,001$). W badaniu przeprowadzonym w Grecji z udziałem 122 chorych stwierdzono znaczącą poprawę odsetka 5-letniego DFS (58 vs 34%, $p=0,002$) i 5-letniego przeżycia całkowitego (73 vs 60%, $p=0,05$) w grupie HAI z leczeniem układowym w porównaniu do grupy wyłącznego leczenia systemowego.

Zastosowanie nowoczesnej chemioterapii irynotekaniem w skojarzeniu z FUDR i deksametazonem podanymi metodą HAI⁷⁸ przyniosło 5-letnie przeżycie wynoszące 59%, natomiast dodanie oksaliplatyny, 5-FU i leukoworyny do FUDR z deksametazonem podanych metodą HAI pozwoliło na uzyskanie 4-letniego OS wynoszącego 88% i 4-letniego PFS wynoszącego 50% u chorych po resekcji wątroby^{79,80} (rycina). Alberts i wsp.⁸¹ przedstawili wyniki badania NSABP, podczas którego chorym po usunięciu przerzutów z wątroby podawano systemowo kapecytabinę z oksaliplatyną naprzemiennie z FUDR podawanym metodą HAI. W okresie obserwacji, którego mediana trwała 4,8 roku, odsetek 2-letniego przeżycia wyniósł 88% (95% przedział ufności 82-98). House i wsp.⁸² przeanalizowali retrospektywnie 250 chorych poddanych resekcji wątroby w latach 2001-2005. Porównali wyniki leczenia HAI łącznie z nowoczesną chemioterapią układową z uzyskanymi po zastosowaniu wyłącznie współczesnej chemioterapii systemowej. Pięcioletnie przeżycie wyniosło w obu grupach odpowiednio 72 i 52%

($p=0,004$). Analiza wieloczynnikowa danych zgromadzonych retrospektywnie od ponad 1000 chorych poddanych resekcji wątroby wykazała, że jednym z najważniejszych czynników wpływających na poprawę przeżycia było zastosowanie po operacji leczenia metodą HAI, dzięki któremu mediana czasu przeżycia wyniosła 68 miesięcy, w porównaniu do 50 miesięcy wśród chorych, którzy nie otrzymali HAI ($p < 0,001$).⁸³

W podsumowaniu można stwierdzić, że nawroty raka jelita grubego w wątrobie są częste, zwłaszcza u chorych, u których nowotwór jest początkowo nieresekcyjny,⁸⁴ dlatego zasadniczą rolę odgrywa opanowanie progresji w tym narządzie. W czterech randomizowanych badaniach wykazano, że zastosowanie HAI w połączeniu z chemioterapią układową u chorych po resekcji wątroby skutkuje poprawą DFS. W większości badań uczestniczyło zbyt mało chorych, by możliwe było stwierdzenie poprawy OS. Oczekiwane są wyniki nowego badania,⁸⁰ w trakcie którego stosowano HAI w połączeniu lub bez bewacyzumabu (Avastin, Genentech Inc., San Francisco, Kalifornia, USA/Roche) podawanego układowo (rycina).

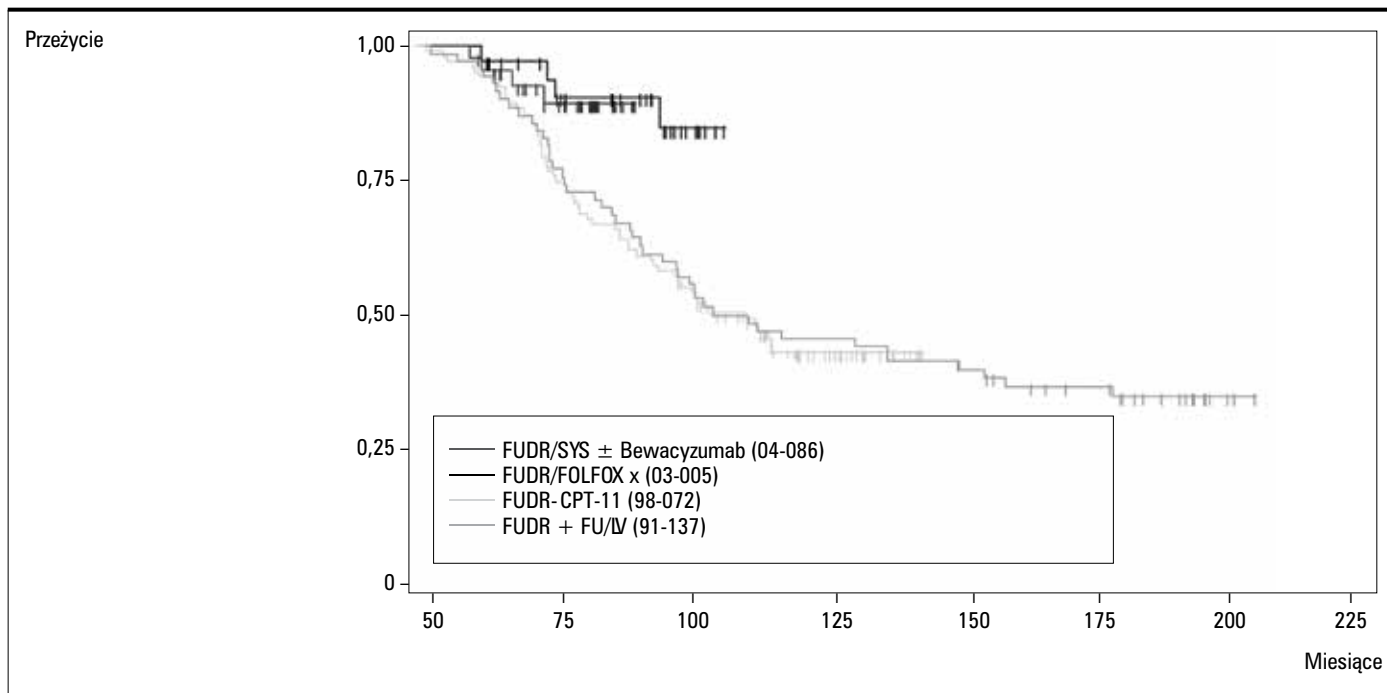
PRZERZUTY NIEKWALIFIKUJĄCE SIĘ DO RESEKCJI

Wprowadzenie nowych schematów chemioterapii systemowej sprawiło, że niektóre pierwotnie nieresekcyjne przerzuty mogą w następstwie leczenia stać się zmianami resekcyjnymi. Porównanie wyników stosowania różnych schematów jest trudne z uwagi na zmienność doboru uczestników badań klinicznych. Możliwość konwersji zmian nieresekcyjnych do resekcyjnych wydaje się korelować z zakresem odpowiedzi na chemioterapię.⁸⁵ Wykonanie resekcji jest jednak trudniejsze u chorych z większą liczbą przerzutów, bardziej masowymi ogniskami nowotworu, naciekaniem naczyń i przerzutami do narządów innych niż wątroba.

Podczas badania przeprowadzonego we Włoszech⁸⁶ 40 chorych ze zmianami początkowo nieresekcyjnymi, wśród których u 52,5% występowały mniej niż trzy przerzuty, leczono schematem FOLFIRI. Odpowiedź terapeutyczną uzyskano u 47,5% chorych, a u 32,5% resekcja stała się możliwa.⁸⁷ Przerzuty uznano początkowo za nieresekcyjne z uwagi na ich liczbę (u 35% chorych), umiejscowienie (u 35%) i wielkość (u 25%). Zastosowanie schematu FOLFOX4 u 42 chorych, u których optymalną resekcję przerzutów uznano za niemożliwą, skutkowało zmniejszeniem masy nowotworu u 60%, a resekcję wykonano ostatecznie u 33% chorych. Jednym z kryteriów nieresekcyjności była duża liczba przerzutów (>6), obserwowana u 45% chorych.⁸⁸

Dzięki skojarzeniu wszystkich aktywnych leków, tj. oksaliplatyny, irynotekanu oraz 5-FU z leukoworyną, resekcja przerzutów stała się możliwa u 19% spośród 196 chorych, u których zmiany w wątrobie uznano początkowo za nieresekcyjne.⁸⁹ U 19% z nich przerzuty występowały

RYCINA



Rycina. Cztery protokoły leczenia uzupełniającego resekcją przerzutów z wątroby, wykorzystujące wlew leków do tętnicy wątrobowej oraz chemioterapię układową.

— HAI FUDR/deksametazon + leczenie układowe ± bewacyzumab.⁸⁰ — HAI FUDR/deksametazon + układowo oksaliplatiną, kwas folinowy i 5-FU.⁷⁹
 — HAI deksametazon + układowo CPT-11.⁷⁸ — HAI deksametazon + układowo 5-FU.⁷⁵ 5-FU – 5-fluorouracyl, HAI – wlew do tętnicy wątrobowej, LV – leukoworyna.

w więcej niż sześciu segmentach wątroby, u 49% zajmowały ponad 25% miąższu narządu, u 5% nowotwór naciekał wszystkie trzy żyły wątroby, a u 11% stwierdzono ponad cztery ogniska przerzutowe. Inne doniesienia o zastosowaniu chemioterapii układowej przedstawiono w tabeli 2.^{85,86,88-99} Autorzy wielu z nich nie podają szczegółowo, na jakiej podstawie uznali przerzuty za nieresekcyjne.

W grupie 49 chorych zastosowanie FUDR z deksametazonem metodą HAI wraz z układowym podaniem oksaliplatiną z irynotekaniem skutkowało uzyskaniem odpowiedzi w 92% przypadków.¹⁰⁰ Wyjściowo przerzuty były bez wątpienia nieresekcyjne. U 73% chorych stwierdzono co najmniej 5 przerzutów, u 98% chorych występowały one w obu płatach wątroby, u 73 stwierdzono przerzuty synchroniczne, u 51% nowotwór naciekał żyłę główną dolną, a u 86% zmiany zajmowały więcej niż sześć segmentów wątroby.¹⁰¹ Po chemioterapii wykonanie resekcji stało się możliwe u 47% chorych (u 57% nieotrzymujących uprzednio jakiegokolwiek chemioterapii i u 38% przyjmujących ją wcześniej). Mediana czasu przeżycia wszystkich chorych wyniosła 41 miesiące (50 miesięcy dla chorych nieotrzymujących wcześniej chemioterapii).

Skojarzenie aktywnych leków cytotoksycznych podawanych metodą HAI z chemioterapią układową pozwala często na uzyskanie odpowiedzi, dzięki czemu

nowotwór początkowo nieresekcyjny staje się możliwy do usunięcia. Do czasu wyraźnego zdefiniowania cech resekcyjności porównanie skuteczności różnych schematów leczenia będzie jednak trudne.

LECZENIE DRUGIEJ LINII PO WYSTĄPIENIU PROGRESJI NOWOTWORU

Wyniki zastosowania układowej chemioterapii u chorych z progresją nowotworu po leczeniu pierwszej linii zwykle są złe. Podanie oksaliplatiną chorym, u których progresja nastąpiła po leczeniu irynotekaniem lub schematem FOLFIRI pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 4-10% chorych.⁹² Wśród 413 chorych otrzymujących losowo schemat FOLFOX, 5-FU z leukoworyną lub oksaliplatiną po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi irynotekaniem, odpowiedź na program FOLFOX wyniosła zaledwie 10%.¹⁰² W grupie 497 leczonych wcześniej chorych losowo zastosowanie FOLFOX z bewacyzumabem lub wyłącznie FOLFOX przyniosło odsetki odpowiedzi wynoszące odpowiednio 28 i 9% oraz mediany czasu przeżycia wynoszące odpowiednio 12,9 i 10,8 miesiąca.¹⁰³ Dzięki podaniu chemioterapii według programu FOLFIRI u chorych, u których nastąpiła progresja po leczeniu FOLFOX, uzyskano odpowiedź w 12-15% przypadków.^{92,102}

TABELA 2

Odsetki odpowiedzi i odsetki resekcji uzyskane w badaniach oceniających współczesną chemioterapię pierwszej linii				
Badanie	Liczba chorych	Chemioterapia	Odpowiedź obiektywna (%)	Doszczętna resekcja (%)
Giacchetti i wsp. ⁹⁰	100	Oksaliplatyna/5-FU/leukoworyna	53	21
de Gramont i wsp. ⁹¹	210	FOLFOX4	50,7	6,7
Tournigand i wsp. ⁹²	111	FOLFOX6	54	13
Tournigand i wsp. ⁹²	109	FOLFIRI	56	7
Goldberg i wsp. ⁹³	264	IFL	31	0,75
Goldberg i wsp. ⁹³	264	IROX	35	4,1
Pozzo i wsp. ⁸⁶	40	FOLFIRI	47,5	32,5
Alberts i wsp. ⁸⁸	42	FOLFOX	60	33
Masi i wsp. ⁸⁹	196	FOLFOXIRI	60	19
Falcone i wsp. ⁹⁴	224	FOLFOXIRI	60	15
		FOLFIRI	34	6
Ychou i wsp. ⁹⁵	34	FOLFOXIRI	70,6	26
Taberero i wsp. ⁹⁶	43	Cetuksymab + FOLFOX	72	19
OPUS ⁹⁷	169	FOLFOX + cetuksymab	46	4,7
CELIM ^{85•}	111	FOLFOX + cetuksymab	68	38
		FOLFIRI + cetuksymab	57	30
Crystal (<i>KRAS</i> bez mutacji) ⁹⁸	348	FOLFIRI + cetuksymab	59	4,3
		FOLFIRI	43	1,7
NO16966 ⁹⁹	669	FOLFOX + bewacyzumab		12
	701	FOLFOX		11

5-FU – 5-fluorouracyl, FOLFIRI – kwas folinowy, 5-FU i irynotekan, FOLFOX – oksaliplatyna, kwas folinowy i 5-FU.

Podczas badania EPIC (Eribitux Plus Irinotecan in Colorectal Cancer) 1298 chorych, u których po leczeniu schematem FOLFOX nastąpiła progresja nowotworu, przydzielono losowo do grupy leczonej irynotekaniem wraz z cetuksymabem lub do grupy otrzymującej wyłącznie irynotekan. Wartości RR wyniosły odpowiednio 16 i 4% ($p < 0,0001$), mediana PFS 4 i 2,6 miesiąca ($p < 0,0001$), a mediana przeżycia całkowitego 10,7 i 9,9 miesiąca ($p = 0,74$). W retrospektywnym badaniu¹⁰⁴ z udziałem 151 chorych na raka jelita grubego z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby, u których po leczeniu pierwszej linii nastąpiła progresja nowotworu, po zastosowaniu chemioterapii z cetuksymabem w 18% przypadków stało się możliwe wykonanie resekcji przerzutów. Mediana czasu przeżycia chorych poddanych resekcji wyniosła 20 miesięcy.

U chorych z progresją raka po leczeniu schematem FOLFOX zastosowanie HAI wraz z podanym układowo irynotekaniem pozwoliło na uzyskanie RR wynoszącego 43% oraz 20-miesięcznej mediany czasu przeżycia u 39 chorych.¹⁰⁵ Podawanie FUDR z deksametazonem metodą HAI wraz z irynotekaniem i oksaliplatyną zastosowanymi układowo u chorych leczonych wcześniej z powodu raka z nieresekcyjnymi przerzutami przyniosło 88% RR i 35-miesięczną medianę czasu przeżycia u 26 chorych, spośród których 38% poddano resekcji przerzutów.¹⁰⁰ W innych badaniach przeprowadzonych z udziałem chorych wcześniej leczonych podanie mitomycyny z FUDR i deksametazonem metodą HAI przyniosło w dwóch bada-

niach 47 i 70% RR^{106,107} i 20-miesięczną medianę czasu przeżycia uczestników każdego z tych badań. Natomiast po zastosowaniu pirarubicyny metodą HAI wraz z irynotekaniem, 5-FU i leukoworyną podawanymi układowo uzyskano 48% odpowiedzi terapeutycznych, a resekcja wątroby stała się możliwa u 35% chorych.¹⁰⁸ Oksaliplatyna podana metodą HAI w połączeniu z leczeniem układowym przyniosła 64% RR wśród 28 leczonych wcześniej chorych, a w 18% przypadków stało się możliwe wykonanie resekcji.¹⁰⁹

Podsumowując, chemioterapia drugiej linii w skojarzeniu z HAI i układowym podaniem inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR) może się przyczynić do zmniejszenia masy nowotworu i umożliwienia resekcji wątroby.

CZY LECZENIE INHIBITORAMI VEGF I EGFR ZWIĘKSZA ODSETEK ODPOWIEDZI?

W randomizowanym badaniu porównującym skuteczność schematu zawierającego oksaliplatynę w połączeniu lub bez bewacyzumabu (NO16966) resekcja R0 przerzutów do wątroby okazała się możliwa u 44 spośród 669 chorych leczonych schematem zawierającym bewacyzumab i u 34 spośród 701 chorych otrzymujących chemioterapię bez bewacyzumabu ($p = 0,24$).¹¹⁰ U chorych z przerzutami ograniczonymi do wątroby zastosowanie bewacyzumabu również nie przyniosło znamienych korzyści,

ponieważ resekcję R0 wykonano odpowiednio u 12,3 i 11,6% chorych.⁹⁹ W badaniu oceniającym przydatność rozszerzonego stosowania bewacyzumabu¹¹⁰ kojarzono go z chemioterapią opartą na 5-FU. Wśród chorych ze zmianami ograniczonymi do wątroby resekcję R0 przerzutów wykonano u 20% (71/350) po leczeniu bewacyzumabem z oksaliplatyną i u 14,3% (33/230) chorych po leczeniu irynotekaniem z bewacyzumabem. W żadnym z tych badań nie wymagano formalnie wstępnej oceny resekcyjności przerzutów u uczestników. Dwuletnie przeżycie chorych poddanych resekcji wyniosło 89%, zaś wśród chorych z przerzutami ograniczonymi do wątroby, u których nie wykonano resekcji, 54%. Gruenberger i wsp.¹¹¹ stosowali u 56 chorych na potencjalnie resekcyjnego raka z przerzutami wyłącznie do wątroby w okresie poprzedzającym operację program złożony z bewacyzumabu, kapecytabiny i oksaliplatyny. Uzyskano 73% RR, a 92% chorych poddano resekcji.¹¹¹ Wśród chorych leczonych cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFOX lub cetuksymabem i FOLFIRI (badanie CELIM) RR uzyskano odpowiednio u 68 i 57%, a resekcja R0 była możliwa odpowiednio u 38 i 30% chorych.⁸⁵ Wśród chorych na raka bez mutacji *KRAS* przydzielonych losowo do leczenia cetuksymabem i FOLFIRI lub wyłącznie FOLFIRI wartości RR wyniosły odpowiednio 59 vs 43% ($p=0,0025$), a resekcję R0 wykonano odpowiednio u 4,3 vs 1,7% ($p=0,003$) (badanie Crystal).⁹⁸

PODSUMOWANIE

Nowe metody postępowania i schematy chemioterapii wprowadzone w ostatnich kilku latach zwiększyły skuteczność leczenia chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby. U chorych z przerzutami resekcyjnymi można od razu wykonać zabieg operacyjny lub przeprowadzić neoadiuwantową chemioterapię. W grupie chorych, u których wyniki badań obrazowych nasuwają podejrzenie zajęcia węzłów chłonnych okolicy żyły wrotnej lub rozsianych przerzutów w obu płatach wątroby, zaleca się zastosowanie systemowej chemioterapii, a następnie ponowną ocenę możliwości usunięcia przerzutów.

Liczba kursów chemioterapii poprzedzającej operację powinna być jak najmniejsza. Radiologiczną ocenę odpo-

wiedzi należy przeprowadzać jak najczęściej, a operację podejmować natychmiast, gdy tylko przerzuty staną się resekcyjne.

Po operacji chemioterapię można podawać układowo lub metodą HAI skojarzoną z leczeniem systemowym. Leczenie metodą HAI jest wprawdzie stosowane w bardzo niewielu ośrodkach, ale w trzech spośród czterech randomizowanych badań przeprowadzonych z udziałem chorych po resekcji wątroby okazało się, że w połączeniu z chemioterapią systemową znamienne poprawia PFS.

U chorych z przerzutami nieresekcyjnymi chemioterapia nowymi lekami (irynotekaniem lub oksaliplatyną) połączona z 5-FU i leukoworyną lub zastosowanie wszystkich aktywnych leków przyczyniają się niekiedy do zmniejszenia masy nowotworu i umożliwienia resekcji. Dodanie inhibitorów EGFR do chemioterapii nieznacznie zwiększa odsetek wykonywanych resekcji. W kilku badaniach wykazano korzystny wpływ podawania leków metodą HAI, zwłaszcza w drugiej linii leczenia chorych, których przerzuty są nieresekcyjne. Odpowiedź na leczenie inhibitorami EGFR lub metodą HAI połączone z chemioterapią układową mogą uzyskać nawet chorzy, u których po leczeniu pierwszej linii nastąpiła progresja nowotworu. Bliska współpraca chirurgów z onkologami klinicznymi przekłada się na znaczące wydłużenie przeżycia chorych na raka jelita grubego z przerzutami do wątroby.¹¹²

OŚWIADCZENIE

Autorka otrzymała wsparcie finansowe od firm Genentech, Pfizer i Sanofi-Aventis. Pragnie też podziękować Emeryn Mancino za pomoc w przygotowaniu manuskryptu.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, July 2010; 22 (4): 364-373, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–249.
- 2 Kemeny Ny. Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist* 2007; 12:825–839.
- 3 Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7125–7134.

- 4 Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann Ay. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990;77:1241–1246.
- 5 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.
- 6 Fong 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).

- 7 Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996;77:1254–1262.
- 8 Malik HZ, Gomez D, Wong V, et al. Predictors of early disease recurrence following hepatic resection for colorectal cancer metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:1003–1009.
- 9 Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, et al. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg* 2007;142:269–276; discussion 277.

- 10 Nash GM, Gimbel M, Shia J, et al. KRAS mutation correlates with accelerated metastatic progression in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17:572–578.
- 11 Souglakos J, Philips J, Wang R, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:465–472.
- 12 Lassmann S, Tang L, Capanu M, et al. Predictive molecular markers for colorectal cancer patients with resected liver metastasis and adjuvant chemotherapy. *Gastroenterology* 2007;133:1831–1839.
- 13 Elias D, Liberale G, Verney D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005;12:900–909.
- 14 Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347–353.
- 15 Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2138–2146.
- Wyniki resekcji wątroby u chorych z pozawątrobowymi ogniskami nowotworu. Mediana czasu obserwacji wyniosła 2 lata. Przeżycia 3- i 5-letnie wyniosły 47 i 26%. Gorsze wyniki w zakresie przeżycia dotyczyły chorych z przerzutami do węzłów chłonnych okolicy żyły wrotnej.
- 16 Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, et al. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2007;205:231–238.
- 17 Strasberg S. Letter to the Editor; Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1517–1518.
- 18 Jonas S, Thelen A, Benckert C, et al. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 2007;31:511–521.
- 19 Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992;216:493–504; discussion 505.
- 20 Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2002;9:430–438.
- 21 Elias D, Saric J, Jaeck D, et al. Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1996;83:942–945.
- 22 Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, et al. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2004;198:884–891.
- 23 Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, et al. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005;104:2658–2670.
- 24 Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777–785.
- 25 Chun YS, Vauthey JN, Ribero D, et al. Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1498–1504; discussion 1504–1505.
- 26 Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990;107:521–527.
- 27 Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001;88:165–175.
- 28 Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000;231:480–486.
- 29 Berri RN, Abdalla EK. Curable metastatic colorectal cancer: recommended paradigms. *Curr Oncol Rep* 2009;11:200–208.
- 30 Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. *Eur J Ultrasound* 2001;13:149–158.
- 31 Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818–825; discussion 825–827.
- 32 van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburst JM, et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2006;13:651–658.
- 33 Lencioni R, Crocetti L, Cioni D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol* 2004;39:689–697.
- 34 Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005;23:1358–1364.
- 35 Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American society of clinical oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:493–508.
- 36 Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 2007;246:559–565; discussion 565–567.
- 37 Lu DS, Raman SS, Limanond P, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:1267–1274.
- 38 Stang A, Fischbach R, Teichmann W, et al. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45:1748–1756.
- Przegląd przydatności ablacji przerzutów wątrobowych falami o częstotliwości radiowej, zwracający uwagę na częstość występowania miejscowych nawrotów i przeżycie całkowite.
- 39 Hillingso JG, Wille-Jørgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis* 2009;11:3–10.
- 40 van der Pool AE, Lalmahomed ZS, Ozbay Y, et al. 'Staged' liver resection in synchronous and metachronous colorectal hepatic metastases; differences in clinicopathological features and outcome. *Colorectal Dis* 2009. [Epub ahead of print]
- 41 Farid SG, Aldouri A, Morris-Stiff G, et al. Correlation between postoperative infective complications and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Ann Surg* 2010;251:91–100.
- 42 Hao CY, Ji JF. Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer: strategies and controversies in 2006. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:473–483.
- 43 Van Dessel E, Fierens K, Pattyn P, et al. Defining the optimal therapy sequence in synchronous resectable liver metastases from colorectal cancer: a decision analysis approach. *Acta Chir Belg* 2009;109:317–320.
- 44 Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38–46.
- 45 Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, et al. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998;2:292–298.
- 46 Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034–1044.
- 47 Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460–466.
- 48 Aloia T, Sebagh 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.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 Auer RC, White RR, Kemeny NE, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer* 2010;116:1502–1509.
- Ocena chorych, u których na podstawie obrazu TK stwierdzono całkowitą odpowiedź. Iloraz szans na to, że odpowiedź była rzeczywista, wyniósł 6,2, jeśli zastosowano metodę HAI, 4,7 jeśli nie uwidoczniło zmian w badaniu MR i 4,6 jeśli stężenie CEA powróciło do wartości prawidłowych.
- 53 Elias D, Goere D, Boige V, et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3188–3194.
- 54 Tanaka K, Takakura H, Takeda K, et al. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg* 2009;250:935–942.
- 55 Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240:1052–1061 (discussion 61–64).
- 56 Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1844–1851.
- 57 Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:5344–5351.
- 58 Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008;26:1635–1641.

- 59 Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009;302:2338–2344.
- 60 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.
- 61 Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938–946.
- 62 Nakajima Y, Nagao M, Ko S, et al. Clinical predictors of recurrence site after hepatectomy for metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1680–1684.
- 63 Petrelli NJ. Perioperative or adjuvant therapy for resectable colorectal hepatic metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:4862–4863.
- 64 Langer B, Blieberg 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/GIVO) randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:149a.
- 65 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.
- 66 Mitry E, Fields AL, 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.
- 67 Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1964–1970.
- 68 Parks R, Gonen M, Kemeny N, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 2007;204:753–761; discussion 761–763.
- 69 Wang X, Hershman DL, Abrams JA, et al. Predictors of survival after hepatic resection among patients with colorectal liver metastasis. *Br J Cancer* 2007;97:1606–1612.
- 70 Breedis C, Young C. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954;30:969–977.
- 71 Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy – an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:1499–1505.
- 72 Lorenz M, Muller HH, Schramm H, et al. Randomized trial of surgery *versus* surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 1998;228:756–762.
- 73 Ensinger WD, Rosowsky A, Raso V. A clinical pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2-deoxyuridine and 5-fluorouracil. *Cancer Res* 1978;38:3789–3792.
- 74 Yasuda S, Noto T, Ikeda M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using implantable reservoir in colorectal liver metastasis. *GanTo Kagaku Ryoho* 1990;8:1815–1819.
- 75 Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039–2048.
- 76 Kemeny N, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med* 2005;352:734–735.
- 77 Lygidakis NJ, Sgourakis G, Vlachos L, et al. Metastatic liver disease of colorectal origin: the value of locoregional immunochemotherapy combined with systemic chemotherapy following liver resection. Results of a prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1685–1691.
- 78 Kemeny N, Jarnagin W, Gonen M, et al. Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3303–3309.
- 79 Kemeny N, Capanu M, D'Angelica M, et al. Phase I trial of adjuvant hepatic arterial infusion (HAI) with floxuridine (FUDR) and dexamethasone plus systemic oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with resected liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1236–1241.
- Adiuwantiowe podanie FUDR z deksametazonem metodą HAI oraz oksaliplatinę, 5-FU i leukoworynę układowo pozwoliło uzyskać 4-letnie przeżycie wynoszące 88% i PFS wynoszące 50%. Badanie przeprowadzono z udziałem chorych po resekcji przerzutów z wątroby.
- 80 Kemeny NE, Jarnagin W, Capanu M, et al. A randomized phase II of adjuvant hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected hepatic metastases from colorectal cancer [abstract #50763]. *ASCO Annual Meeting* 2010.
- 81 Alberts SR, Roh MS, Mahoney MR, et al. Alternating systemic and hepatic artery infusion therapy for resected liver metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)/National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Phase II Intergroup Trial, N9945/CI-66. *J Clin Oncol* 2010;28:853–858.
- Międzyośrodkowe badanie oceniające leczenie HAI w połączeniu z systemową chemioterapią u chorych po resekcji przerzutów z wątroby. Po 2 latach przeżycie całkowite wyniosło 88%. Mediana czasu przeżycia bez objawów nowotworu wyniosła 32,7 miesiąca.
- 82 House MG, Kemeny N, Jarnagin W, et al. Comparison of adjuvant systemic chemotherapy with or without hepatic arterial infusional chemotherapy after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. In: *American Society of Clinical Oncology – Gastrointestinal Cancer Symposium*; 2009.
- 83 Ito H, Are C, Gonen M, et al. Effect of postoperative morbidity on long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2008;247:994–1002.
- 84 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.
- 85 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.
- Wykazano zwiększenie odsetka odpowiedzi dzięki dodaniu cetuksymabu do chemioterapii układowej oraz umożliwienie wykonania resekcji wątroby u 38% chorych.
- 86 Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:933–939.
- 87 Barone C, Nuzzo G, Cassano A, et al. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer* 2007;97:1035–1039.
- 88 Alberts S, 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.
- 89 Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249:420–425.
- 90 Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136–147.
- 91 de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–2947.
- 92 Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229–237.
- 93 Goldberg R, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23–30.
- 94 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.
- 95 Ychou M, Viret F, Kramar A, et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with nonresectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:195–201.
- 96 Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5225–5232.
- 97 Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) *versus* FOLFFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2007;25(18):4035.
- 98 Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–1417.
- 99 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–2019.
- 100 Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3465–3471.

- 101 Aaronson MJ, Saltzman JR, Nygaard I. Abdominal pain, bloating, and urgency. *Obstet Gynecol* 2005; 105:889–892.
- 102 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.
- 103 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25:1539–1544.
- 104 Adam R, Aloia T, Levi F, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4593–4602.
- 105 Gallagher DJ, Capanu M, Raggio G, Kemeny N. Hepatic arterial infusion plus systemic irinotecan in patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer previously treated with systemic oxaliplatin: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2007; 18:1995–1999.
- 106 Kemeny N, Cohen A, Seiter K, et al. Randomized trial of hepatic arterial floxuridine, mitomycin, and carmustine *versus* floxuridine alone in previously treated patients with liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:330–335.
- 107 Kemeny N, Eid A, Stockman J, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone plus high-dose mitomycin C for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2005;91:97–101.
- 108 Zelek L, Bugat R, Cherqui D, et al. Multimodal therapy with intravenous biweekly leucovorin, 5-fluorouracil and irinotecan combined with hepatic arterial infusion pirarubicin in nonresectable hepatic metastases from colorectal cancer (a European Association for Research in Oncology trial). *Ann Oncol* 2003; 14:1537–1542.
- 109 Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4815–4817.
- 110 Okines A, Puerto OD, Cunningham D, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 2009; 101:1033–1038.
- 111 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.
- 112 Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3677–3683.