

Chirurgická liečba metastáz a jej vplyv na prognózu u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom

Surgical Treatment of Metastases and its Impact on Prognosis in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma

Ševčíková K.^{1,2}, Ušáková V.¹, Bartošová Z.³, Sabol M.⁴, Ondrušová M.^{5,6}, Ondruš D.², Špánik S.^{1,2}

¹ Interná onkologická klinika, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

² I. onkologická klinika LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

³ Oddelenie lekárskej genetiky, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

⁴ Klinika onkologickej chirurgie LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

⁵ Ústav experimentálnej onkológie, SAV, Bratislava

⁶ Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava

Súhrn

Východiská: Približne 25 % pacientov s kolorektálnym karcinómom (CRC) má už v čase stanovenia diagnózy potvrdené vzdialené metastázy a asi u 50 % pacientov dochádza k ich vzniku v priebehu ochorenia. Chirurgická liečba metastáz zlepšuje klinické výsledky a ako jediná poskytuje šancu na dlhodobé prežívanie. Resekabilitu inoperabilných metastáz je možné dosiahnuť ich zmenšením prostredníctvom systémovej liečby. **Materiál a metódy:** Retrospektívne sa analyzuje súbor 21 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC) liečených v rokoch 2006–2012, ktorí podstúpili radikálne odstránenie metastáz. Inicialne resekabilných bolo 14 pacientov, sedem pacientov dosiahlo operabilitu metastáz po aplikácii systémovej liečby. Cieľom analýzy je zhodnotenie vplyvu chirurgickej liečby metastáz na prognózu pacientov s mCRC v korelácii s klinicko-patologicko-genetickými faktormi. **Výsledky:** Medián veku pacientov bol 59 rokov. Metastázy v pečeni malo 14 pacientov, metastázy v pľúcach jeden pacient, dvaja pacienti mali kombináciu hepatálneho a extrahepatálneho postihnutia a štyria pacienti mali metastázy v iných lokalitách. Pri mediáne sledovania 47 mesiacov došlo u 17 pacientov k progresii ochorenia a 13 pacienti zomreli. Medián prežívania bez progresie (progression free survival – PFS) po odstránení metastáz bol 17 mesiacov (95% CI 13,88–20,12) a medián celkového prežívania (overall survival – OS) dosiahol 48 mesiacov (95% CI 38,77–57,23). Mutácia génu *KRAS* bola potvrdená u 47,6 % pacientov a mutácia génu *BRAF* u 9,5 % pacientov. Pacienti s mutáciou génu *BRAF* mali horší PFS (medián = 10 mesiacov vs 17 mesiacov; $p = 0,523$) a OS (medián = 22 mesiacov vs 51 mesiacov, $p = 0,05$) v porovnaní s pacientmi s *BRAF* wild-type. Nebol pozorovaný rozdiel v PFS ani v OS v závislosti od počtu odstránených metastatických ložísk, a ani medzi pacientmi, ktorí podstúpili odstránenie metastáz inicialne, a pacientmi, ktorí dosiahli operabilitu po systémovej liečbe. **Záver:** Výsledky potvrdzujú, že odstránenie metastáz zlepšuje prognózu pacientov s mCRC a že mutácia génu *BRAF* má negatívny prognostický význam aj u tejto skupiny pacientov.

Kľúčové slová

kolorektálny karcinóm – pečenné metastázy – metastazektómia – prognóza – prežívanie

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Katarína Ševčíková
Interná onkologická klinika
Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10
812 50 Bratislava
e-mail: katka.sevcik@yahoo.com

Obdrženo/Submitted: 2. 7. 2013

Přijato/Accepted: 25. 7. 2013

Summary

Background: Approximately one quarter of patients with colorectal carcinoma (CRC) have distant metastases at initial diagnosis and almost 50% will develop them during the disease course. Only radical surgical resection of metastases improves clinical outcome and offers a chance of long-term survival. Initially unresectable metastases can become resectable after downsizing with systemic therapy. **Materials and Methods:** Retrospective analysis included 21 patients with metastatic colorectal carcinoma (mCRC) who were treated from 2006 to 2012 and underwent resection/ablation of metastases. Fourteen patients had resection at initial diagnosis of metastatic disease and seven patients achieved operability of metastases after systemic treatment. The aim of the analysis was to evaluate surgical treatment of metastases and its impact on prognosis in patients with mCRC in correlation with clinical-pathological-genetic factors. **Results:** The median age of patients was 59 years. Fourteen patients had metastases in the liver, one patient had metastases in the lungs, two patients had combination of hepatic and extrahepatic metastases and four patients had metastases in other regions. During median follow-up of 47 months, 17 patients experienced disease progression and 13 patients died. Median progression free survival (PFS) after surgical resection/ablation of metastases was 17 months (95% CI 13.88–20.12), and median overall survival (OS) was 48 months (95% CI 38.77–57.23). *KRAS* mutation was detected in 47.6% of patients and *BRAF* mutation in 9.5% of patients. Patients with *BRAF* mutation had worse PFS (median = 10 months vs 17 months; $p = 0.523$) and OS (median = 22 months vs 51 months; $p = 0.05$) compared to patients with *BRAF* wild-type. No difference was observed in PFS and OS between the patients with one or more metastatic lesions and between the patients who underwent resection/ablation of metastases initially or after systemic treatment. **Conclusion:** These data suggest that resection/ablation of metastases significantly improves prognosis of patients with mCRC and support the notion that mutated *BRAF* has a strong negative prognostic significance also in the group of patients, who undergo surgical resection/ablation of metastatic lesions.

Key words

colorectal cancer – liver metastases – metastasectomy – prognosis – survival

Úvod

Kolorektálny karcinóm (colorectal carcinoma – CRC) je v odhadoch pre rok 2008 celosvetovo tretím najčastejším nádorovým ochorením u mužov a druhým u žien (s výnimkou ne-melanómových nádorov kože), a zároveň predstavuje štvrtú a tretiu najčastejšiu príčinu smrti spomedzi všetkých malignít u mužov, resp. žien. Geografické rozdiely v incidencii ochorenia značne varujú, pre rok 2008 sa predpokladá celosvetovo najvyšší výskyt ochorenia u mužov v Slovenskej republike (SR), u žien v Maďarsku (a na druhom mieste v SR) [1]. Na Slovensku sa v poslednom štatisticky spracovanom roku 2007 diagnostikovalo 1 943 prípadov ochorenia u mužov, čo predstavuje štandardizovanú incidenciu (priamou metódou na svetovú štandardnú populáciu) 55,6/100 000 a prvé miesto v rebríčku výskytu zhubných nádorov. U žien sa v danom roku diagnostikovalo 1 408 prípadov CRC (štandardizovaná incidencia 27,8/100 000), čím sme sa umiestnili na druhom mieste zo všetkých zhubných nádorov [2]. Incidencia ochorenia mala u mužov v SR štatisticky významne rastúci trend od roka 1987 až do roka 2005 o priemernú medziročnú hodnotu 2,6 % ($p < 0,001$), od roka 2005 sa zaznamenáva výrazný pokles hodnôt. U žien sa významný vzostup incidencie CRC zaznamenával v rokoch

1993–2004 (o priemernú medziročnú hodnotu 2 %, $p < 0,001$), od roka 2004 sa podobne ako u mužov registruje pokles trendov incidencie. Mortalita na CRC má u mužov od roka 1999 stabilizovaný, u žien od roka 1998 dokonca významne klesajúci (–1,6 % medziročne, $p < 0,001$) trend [3]. Na Slovensku má v čase diagnózy viac ako 22 % mužov a 21 % žien prítomné vzdialené metastázy (IV. klinické štádium), pričom však viac ako 9 % zo všetkých chorých nemá v čase registrácie klinické štádium zadefinované [2].

Vo všeobecnosti má asi 25 % pacientov s CRC už v čase stanovenia diagnózy prítomné vzdialené metastázy a celkovo k ich rozvoju dochádza takmer u 50 % pacientov, čo má zásadný dopad na prognózu [4]. Kým päťročné prežívanie v I. štádiu presahuje 90 %, v IV. štádiu klesá na hodnotu okolo 8 % [5]. Pokroky v systémovej liečbe prispeli u pacientov v IV. štádiu ochorenia k predĺženiu priemerného prežívania približne na dva roky. Dlhodobejšie prežívanie poskytuje pacientom s metastatickým kolorektálnym karcinómom (metastatic colorectal cancer – mCRC) len radikálna eliminácia metastáz. Najčastejšou lokalitou metastatického rozsevu je pečeň a odstránenie hepatálnych metastáz je možné realizovať chirurgickou resekciou alebo lokálnou abláciou (napr. rádioterapiou, chemoembolizáciou

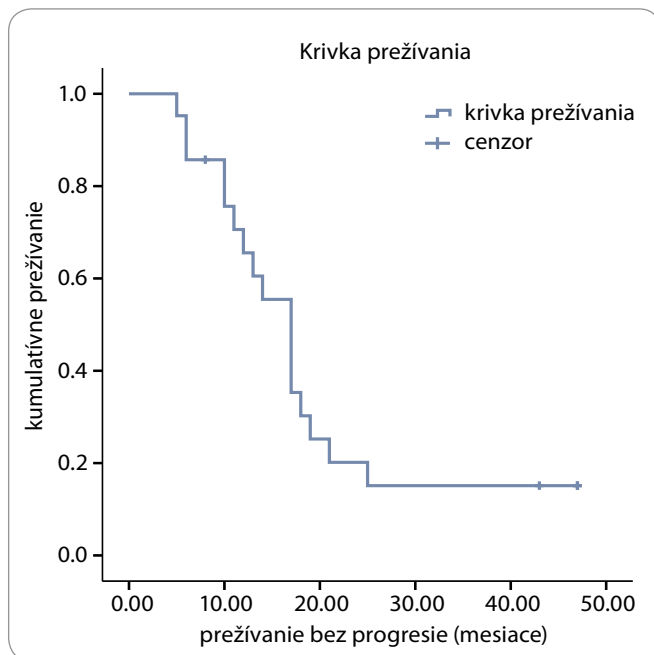
a pod.). Iničiálne nerezekabilní pacienti môžu dosiahnuť operabilitu prostredníctvom systémovej, tzv. konverznej liečby. V prípade kompletneho odstránenia solitárnej metastázy môže päťročné prežívanie presiahnuť 50 %, v prípade štyroch a menej lézií je to 30–50 % [6,7].

Cieľom nasledovnej retrospektívnej analýzy je zhodnotenie vplyvu chirurgickej liečby metastáz na prognózu pacientov s mCRC v korelácii s klinicko-patologicko-genetickými faktormi.

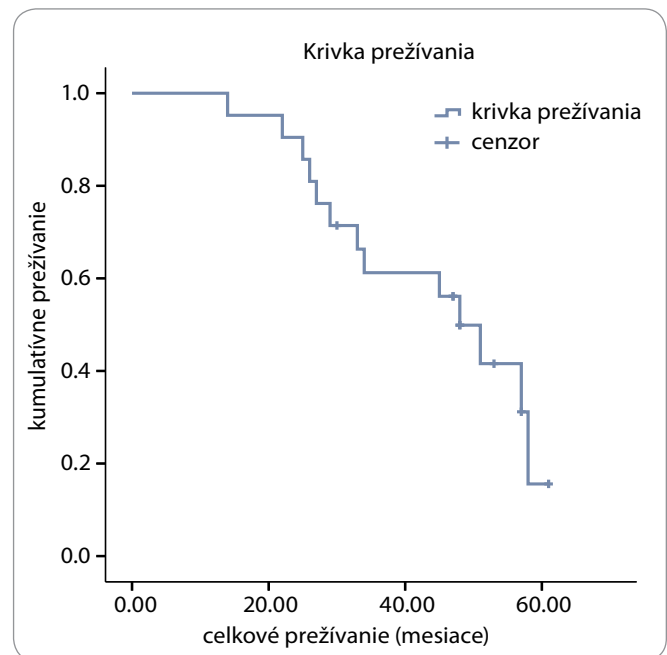
Materiál a metódy

Analýza pacientov

Do analýzy bolo zaradených 21 pacientov (10 mužov, 11 žien), s histologicky verifikovaným mCRC, ktorí boli liečení v rokoch 2006–2012 a ktorí podstúpili radikálne odstránenie metastáz v rokoch 2006–2010 v Onkologickom ústave sv. Alžbety. Cieľom našej analýzy bolo vyhodnotenie nasledovných parametrov: veková štruktúra pacientov v čase stanovenia diagnózy metastatickej choroby, lokalizácia primárneho tumoru a metastáz, počet metastáz, prežívanie bez choroby (disease free survival – DFS) u podskupiny pacientov, ktorí neboli iničiálne metastatickí (II. a III. štádium), prežívanie bez progresie (progression free survival – PFS) po metastazektómii, celkové prežívanie (overall survival – OS), stanovenie frekvencie výskytu mutácií *KRAS*



Graf 1. Prežívanie bez progresie (PFS) po metastazektómii (medián = 17 mesiacov, 95% CI 13,88–20,12).



Graf 2. Celkové prežívanie (OS) (medián = 48 mesiacov, 95% CI 38,77–57,23).

a *BRAF* génov a významu *BRAF* mutácie ako negatívneho prognostického faktora. Odstránenie metastáz bolo realizované chirurgickou resekciou alebo v prípade hepatálnych metastáz aj lokálne-rádiofrekvenčnou abláciou (RFA). Metastazektómiu podstúpilo iniciálne 14 pacientov, siedmi pacienti boli iniciálne neresekabilní a operabilita bola dosiahnutá prostredníctvom systémovej liečby.

Analýza *KRAS* a *BRAF*

Pri analýze mutácií génov *KRAS* a *BRAF* sme sa zamerali na skrining najčastejšie sa vyskytujúcich bodových alterácií, ktoré sú v géne *KRAS* lokalizované v kodónoch 12 a 13 exónu 2 a v géne *BRAF* v kodóne 600 exónu 15. Z nádorových buniek (vzorky natívneho tkaniva alebo fixovaného preparátu v parafíne) bola izolovaná DNA, z ktorej boli pomocou PCR amplifikované fragmenty obsahujúce exón 2 génu *KRAS* (fragment o dĺžke 173 bp) a exón 15 génu *BRAF* (103 bp fragment). PCR produkty boli purifikované použitím ExoSAP-IT[®] kitu (USB Corporation, Cleveland, Ohio) inkubáciou 45 minút pri teplote 37°C a následne pri teplote 80°C 15 minút. K mutovaným pozíciám boli nadizajnované špecifické oligonukleotidy končiace jednu bázu pred "hot-spotom" spôsobom, aby umožňovali para-

lelnú detekciu rôznych mutácií v jednej analýze. Jednobázovou extenziou týchto oligonukleotidov v SNaPshot reakcii použitím ABI PRISM SNaPshot Multiplex Kitu (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) vznikajú fluorescenčne značené fragmenty v mieste potenciálnej mutácie. Multiplexná SNaPshot reakcia obsahovala v celkovom objeme 10 ml po 1 ml z každého PCR produktu (*KRAS* a *BRAF*), 2 ml SNaPshot Multiplex Ready Reaction Mix zmesi, 1 ml 5-krát sekvenčného pufru Big Dye V3.1 Terminator Kitu, 2 ml SNaPshot oligonukleotidov v koncentrácii 0.01–0.06 mM a 3 ml vody. Pri nastavení reakčných podmienok boli dodržané odporúčania výrobcu kitu a SNaPshot produkty boli následne purifikované enzymaticky použitím 2U alkalickéj fosfatázy SAP (USB Corporation, Cleveland, Ohio) pri teplote 37°C po dobu 45 minút. Po teplej inaktivácii enzýmu SAP pri teplote 80°C počas 15 minút boli fluorescenčne značené produkty separované elektroforeticky na kapilárnom sekvenátore ABI Prism 3130. Výsledky SNaPshot analýzy boli hodnotené použitím softvéru GeneMapper (Applied Biosystems).

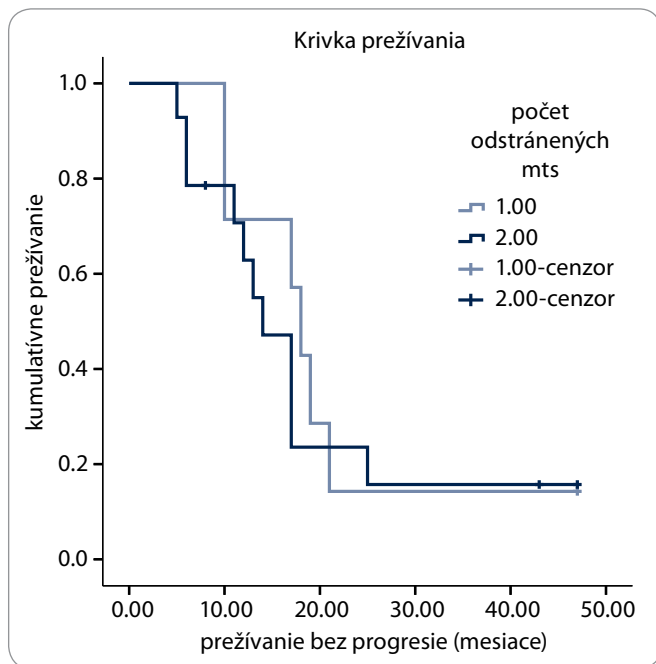
Štatistická analýza

Spracovanie a vyhodnotenie dát bolo plánované formou deskriptívnej štatis-

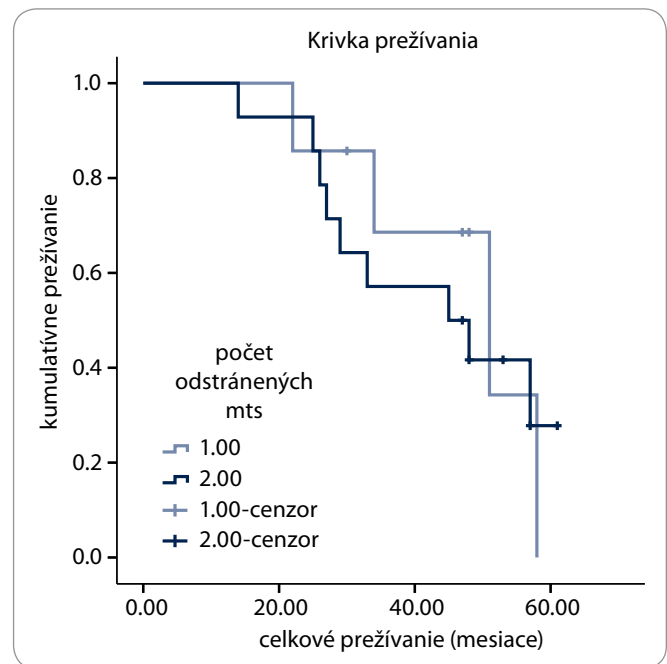
tickej metodiky. Medián sledovania bol vypočítaný ako medián času observácie u všetkých pacientov od stanovenia diagnózy metastatického ochorenia až po úmrtie a u ešte žijúcich pacientov k dátumu ich poslednej kontroly. PFS bolo vypočítané od dátumu metastazektómie až po dátum progresie alebo u pacientov bez progresie k smrti, alebo dátumu poslednej kontroly. OS bolo vypočítané od stanovenia diagnózy metastatického ochorenia až po dátum úmrtia a u žijúcich pacientov k dátumu poslednej kontroly. PFS a OS boli počítané pomocou Kaplan-Meierovej metódy a porovnané log-rank testom. Pre všetky štatistické analýzy bola za signifikantnú považovaná hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

Hodnotený súbor pozostával z 21 pacientov (10 mužov a 11 žien) s mediánom veku 59 rokov (rozpätie 33–71 rokov, 25–75% kvantil (45–65 rokov)) v čase stanovenia diagnózy metastatickej choroby. Primárny tumor bol najčastejšie lokalizovaný v oblasti colon sigmoideum. V IV. štádiu ochorenia bolo diagnostikovaných 12 pacientov. Inicialne v II. alebo III. štádiu ochorenia bolo diagnostikovaných deväť pacientov a k vzniku vzdialených metastáz u nich



Graf 3. Porovnanie PFS podľa počtu odstránených metastáz (mts). Pacienti s jednou metastázou (svetlomodrá čiara) mali dlhšie PFS (medián 18,0 mesiacov, 95% CI 15,43–20,57) v porovnaní s pacientmi s dvomi a viacerými metastázami (tmavomodrá čiara) (medián 14,0 mesiacov, 95% CI 10,55–17,45); $p = 0,642$.



Graf 4. Porovnanie OS podľa počtu odstránených metastáz (mts). Pacienti s jednou metastázou (svetlomodrá čiara) mali dlhšie OS (medián 51,0 mesiacov, 95% CI 25,76–76,24) v porovnaní s pacientmi s dvomi a viacerými metastázami (tmavomodrá čiara) (medián 45,0 mesiacov, 95% CI 19,61–70,39); $p = 0,747$.

došlo neskôr, s mediánom DFS 11 mesiacov. Šiesti pacienti z uvedenej skupiny deväť pacientov absolvovali v minulosti po odstránení primárneho tumoru aj adjuvantnú liečbu.

Typickým miestom metastatického rozsevu bola pečeň, ktorá bola súčasne jediným miestom postihnutia u 14 pacientov, pričom v siedemich prípadoch išlo o solitárnu metastázu. Izolované pľúcne metastázy mal jeden pacient, dvaja pacienti mali kombináciu hepatálneho a extrahepatálneho postihnutia (pľúca, infiltrácia bránice) a štyria pacienti mali metastázy v iných lokalitách (maternica, močový mechúr, vaječníky, peritoneum, hrudná stena).

Z celkového počtu pacientov, traja pacienti so solitárnou metastázou v pečeni podstúpili RFA, jeden pacient mal kombináciu operačného riešenia s RFA, všetci ostatní pacienti mali metastázy odstránené chirurgickou resekciou. Najčastejšie aplikovaným bol režim IFL – irinotekán (125 mg/m^2), 5-fluorouracil (500 mg/m^2) i.v. bolus a leukovorín (20 mg/m^2) i.v. bolus – aplikovaný jedenkrát týždenne počas štyroch zo šiestich týždňov, v kombinácii s biologickou

liečbou (bevacizumab v dávke 5 mg/kg a dva týždne), pričom priemerné trvanie predoperačnej liečby bolo sedem mesiacov.

Zo skupiny pacientov s predoperačnou liečbou sa komplikácie po chirurgickom výkone vyskytli u jedného pacienta, a to vo forme akútnej hepatálnej insuficiencie, peritonitídy a subileózneho stavu, s potrebou revízie dutiny brušnej, evakuácie infikovaného ascitu a antibiotickej liečby.

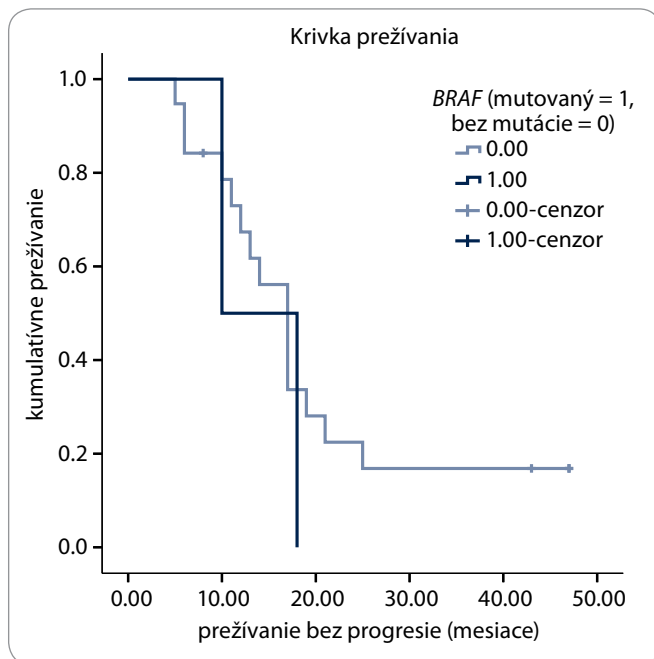
Pri mediáne sledovania 47 mesiacov (rozpätie 14–61 mesiacov) došlo u 17 pacientov (81 %) k progresii ochorenia a 13 pacienti (62 %) zomreli.

Medián PFS po odstránení metastáz bol 17 mesiacov (95% CI 13,88–20,12) a medián OS dosiahol 48 mesiacov (95% CI 38,77–57,23) (graf 1 a 2). Pacienti ($n = 7$), ktorí mali solitárnu metastázu v pečeni dosiahli štatisticky nesignifikantne lepší PFS (medián = 18 vs 14 mesiacov; $p = 0,642$) a OS (medián = 51 vs 45 mesiacov; $p = 0,747$) v porovnaní s pacientmi s dvoma a viacerými metastázami (graf 3 a 4).

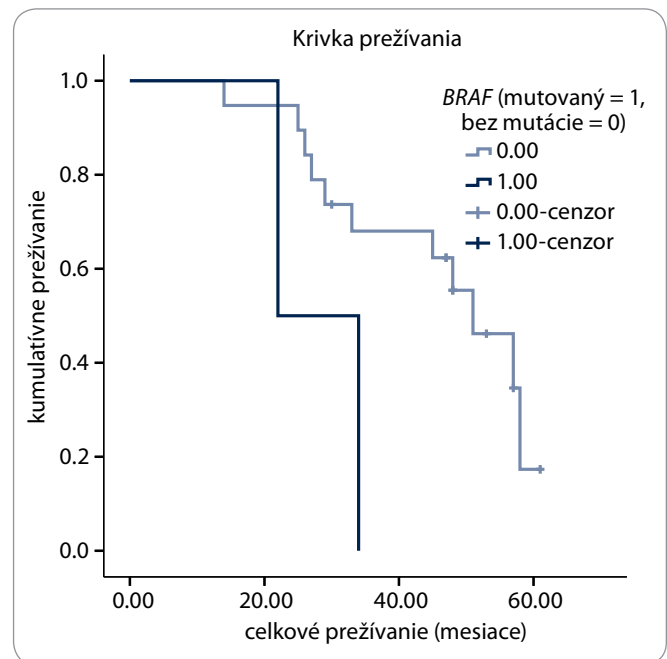
PFS ani OS neboli signifikantne lepšie u pacientov, ktorí podstúpili metasta-

zektómiu po systémovej liečbe, v porovnaní s tými, ktorí ju mali realizovanú iniciálne (medián PFS = 17 vs 14 mesiacov; $p = 0,593$; medián OS = 48 vs 51 mesiacov; $p = 0,710$). V našom súbore podstúpili RFA bez komplikácií celkovo štyria pacienti, z toho jeden pacient aj v kombinácii s chirurgickou resekciou. Z uvedených štyroch pacientov traja pacienti zomreli a jeden naďalej prežíva bez progresie ochorenia. PFS ani OS neboli signifikantne lepšie u pacientov, ktorí podstúpili chirurgickú liečbu v porovnaní s pacientmi, u ktorých bola súčasťou liečby RFA (medián PFS = 17 vs 18 mesiacov; $p = 0,44$; medián OS = 51 vs 25 mesiacov; $p = 0,09$). Mutácia génu *KRAS* bola potvrdená u 47,6 % pacientov a mutácia génu *BRAF* u 9,5 % pacientov. Pacienti s mutáciou *BRAF* mali horší PFS (medián = 10 mesiacov vs 17 mesiacov; $p = 0,523$) a OS (medián = 22 mesiacov vs 51 mesiacov; $p = 0,05$) v porovnaní s pacientmi s *BRAF* wild-type, pričom v prípade OS uvedený rozdiel dosiahol aj štatisticky významnú signifikantnosť (graf 5 a 6).

Pacienti s mutáciou *KRAS* nemali odlišné PFS (medián = 17 mesiacov



Graf 5. Porovnanie PFS podľa prítomnosti mutácie *BRAF* génu. Pacienti bez mutácie *BRAF* génu („*BRAF* 0“) (svetlomodrá čiara) mali dlhšie PFS (medián 17,0 mesiacov) oproti pacientom s mutáciou *BRAF* génu („*BRAF* 1“) (tmavomodrá čiara) (medián 10,0 mesiacov); $p = 0,523$.



Graf 6. Porovnanie OS podľa prítomnosti mutácie *BRAF* génu. Pacienti bez mutácie *BRAF* génu („*BRAF* 0“) (svetlomodrá čiara) mali dlhšie OS (medián 51,0 mesiacov) oproti pacientom s mutáciou *BRAF* génu („*BRAF* 1“) (tmavomodrá čiara) (medián 22,0 mesiacov); $p = 0,050$.

vs 13 mesiacov; $p = 0,66$) a OS (medián = 51 mesiacov vs 45 mesiacov, $p = 0,65$) v porovnaní s pacientmi s *KRAS* wild-type.

Diskusia

Metastázy CRC predstavujú závažný klinický problém. Vzhľadom na významné zlepšenie prognózy, ktoré môže priniesť ich odstránenie, by otázka metastazektómie mala byť vždy predmetom dôkladného zváženia. Vo väčšine prípadov ide o pacientov s metastatickým postihnutím pečene, avšak nie viac ako 20 % týchto pacientov je vhodných na resekciu. Príčinou býva najmä nevhodná lokalizácia metastáz a multifokálne postihnutie heparu, s nemožnosťou zachovať dostatočnú funkčnú rezervu hepatálneho parenchýmu.

Za resekabilné pečenevé metastázy sa vo všeobecnosti považujú iba tie, ktoré možno odstrániť kompletne, pri zachovaní dostatočného podielu funkčného pečenevého parenchýmu [8]. Medzi dôležité kritériá, ktoré by mali byť splnené pred chirurgickým výkonom, patrí vylúčenie postihnutia hepatálnej artérie, hlavných žľčovodov, portálnej veny

alebo celiakálnych/paraaortálnych lymfatických uzlín [9], a zároveň už vyššie uvedená dostatočná funkčná rezerva zvyškového parenchýmu. Taktiež by pacient nemal mať iné, neresekovateľné, extrahepatálne postihnutie a kompletne by mal byť odstránený aj primárny tumor [10]. V prípade extrahepatálneho postihnutia býva u vhodných pacientov technicky najlepšie realizovateľná predovšetkým resekcia pľúcnych a ovariálnych metastáz [11].

Metódou voľby odstránenia hepatálnych metastáz je chirurgická resekcia. U pacientov s izolovanými hepatálnymi metastázami, ktorí z rozličných dôvodov nemôžu podstúpiť chirurgický zákrok, prichádza do úvahy lokálna ablácia metastáz, pričom preferovanou metódou je RFA. Najlepšie výsledky s RFA sú dosahované u metastáz v počte menej ako tri, s priemerom ≤ 5 cm, ktoré nie sú lokalizované v blízkosti hlavných cievnych štruktúr. V našom súbore podstúpili RFA bez komplikácií celkovo štyria pacienti, z toho jeden pacient aj v kombinácii s chirurgickou resekciou. PFS a OS neboli u týchto pacientov horšie v porovnaní s pacientmi liečenými chirurgickou resekciou, i keď

sme pozorovali trend k horšiemu celkovému prežívaniu u pacientov, kde súčasťou liečby bola RFA (51 vs 25 mesiacov).

U pacientov, ktorí iniciálne nie sú vhodní na resekciu je operabilitu možné dosiahnuť prostredníctvom systémovej, tzv. konverznej liečby, a to s pravdepodobnosťou 5–15 % [12]. Zaujímavou je otázka, či existuje podstatný rozdiel v prognóze medzi pacientmi, ktorí resekciu podstúpili iniciálne, a pacientmi, ktorí dosiahli operabilitu po systémovej liečbe. Výsledky francúzskej skupiny [13] preukázali, že obe skupiny pacientov majú podobnú prognózu. V našej analýze sme taktiež nepotvrdili štatisticky významný rozdiel v PFS a OS medzi uvedenými skupinami pacientov.

Optimálny režim konverznej liečby jednoznačne definovaný nie je. Základ predstavuje fluoropyrimidín, ktorý môže byť kombinovaný s irinotekánom alebo oxaliplatinou, event. možná je aj trojkombinácia cytostatík. Údaje z viacerých štúdií zároveň potvrdzujú, že prídanie biologickej liečby k cytostatikám môže ďalej zlepšiť výsledky a zvýšiť podiel pacientov, ktorí sa stanú vhodnými na metastazektómiu [14–19].

Nevyhnutné je však vždy brať do úvahy toxicitu aplikovanej terapeutickú schému a jej možný vplyv na výskyt perioperačných komplikácií. Kým pri oxaliplatine sa častejšie popisuje riziko postihnutia a obštrukcie hepatálnych sínusov, u irinotekánu je častejšia steatóza alebo steatohepatitída [20–29]. Možné riziká sú aj v prípade aplikácie biologickej liečby. U bevacizumabu sú to predovšetkým tromboembolické komplikácie, perforácia čreva, krvácanie alebo sťažené hojenie rán, ktoré by mohli nepriaznivo vplyvať na následnú metastazektómiu a pooperačný priebeh. Bezpečnostný profil bevacizumabu bol hodnotený vo viacerých retrospektívnych štúdiách, pričom však žiadna z nich neprekázala významné zvýšenie vyššie uvedených komplikácií [30–37]. Dôležité je aplikovať predoperačnú liečbu čo najkratšie, aby sme predišli možným komplikáciám, ktoré môže spôsobiť.

Celkový počet metastáz sa v súčasnosti nepovažuje za najrozhodujúcejší faktor. Dôležitejším je spôsob ich uloženia, veľkosť, možnosť vykonať R0 resekciu a splniť pri tom podmienku ponechania plne funkčnej rezervy pečene parenchýmu. Vďaka pokrokom v chirurgickej aj systémovej liečbe je v súčasnosti možné resekciu realizovať dokonca aj v prípade multifokálnych a bilobárne uložených metastáz.

Ako už bolo uvedené vyššie, či už v prípade solitárnej metastázy alebo pri počte ≤ 4 metastáz môže päťročné prežívanie prekročiť hranicu 50 %, čo podporuje tvrdenie, že rozhodujúcimi pre prognózu sú iné parametre ako len samotný počet metastáz. V našom súbore bol zachytený trend k zlepšeniu PFS a OS u pacientov so solitárnou metastázou v pečeni v porovnaní s pacientmi s ≥ 2 metastázami, avšak štatistická významnosť sa nedosiahla, čo mohlo byť ovplyvnené aj veľkosťou nášho súboru.

CRC predstavuje heterogénne ochorenie, a preto je vyvíjané úsilie čo najviac individualizovať jeho liečbu. S tým súvisí hľadanie prediktívnych a prognostických biomarkerov, ktoré by mohli byť nápomocné pri výbere vhodného terapeutického režimu. V prípade mCRC a liečby EGFR inhibítormi sa za negatívny prediktívny marker považuje mutácia génu *KRAS*, ktorá

vedie ku konštitučnej aktivácii RAS-RAF-ERK signálnej dráhy, a tým k rezistencii na cetuximab a panitumumab [16,19,38–49]. Prítomná býva približne u 40 % pacientov s mCRC, pričom je vysoká konkordancia medzi mutáciou v primárnom tumore a vzdialenými metastázami [50]. Mutácia génu *BRAF* sa vyskytuje približne u 5–10 % pacientov s mCRC a randomizované štúdie potvrdili jej negatívnu prognostickú hodnotu [51–53]. V prípade bevacizumabu je situácia zložitejšia, pretože doteraz nebol stanovený žiadny relevantný biomarker a táto oblasť je naďalej predmetom intenzívneho výskumu.

V našom súbore bola mutácia *KRAS* prítomná u 47,6 % a mutácia *BRAF* u 9,5 % pacientov, teda v podobnej frekvencii ako je uvedené vyššie. Pacienti s mutáciou *BRAF* mali horšiu prognózu v porovnaní s pacientmi *BRAF* wild-type, čo sa prejavilo ako v zhoršenom PFS, tak aj OS, pričom v prípade OS sa dosiahla štatistická významnosť. Naše výsledky teda potvrdzujú negatívny prognostický význam mutácie *BRAF* aj u pacientov, ktorí v rámci komplexnej liečby podstúpili aj chirurgickú resekciu/abláciu metastatických ložísk.

Čo sa týka bezpečnosti chirurgického odstránenia metastáz, mortalita spojená s resekciou je podľa výsledkov viacerých prác < 5 %, čo spolu s možnosťou dosiahnuť po resekcii päťročné prežívanie v rozmedzí 24–58 % jednoznačne favorizuje túto liečebnú metódu [54–69].

Záver

Radikálne odstránenie metastáz u pacientov s mCRC predstavuje jedinú, potenciálne kurabilnú liečebnú metódu. Vyššie uvedené dáta potvrdzujú, že pacientom s mCRC môže metastazektómia priniesť významný benefit, s pozitívnym ovplyvnením ich ďalšej prognózy, a preto by mala byť vždy zvažovaná u vhodne vyselektovanej skupiny pacientov. To zároveň podporuje tvrdenie, že optimálnu liečbu mCRC je možné docieľiť jedine multidisciplinárnym prístupom, založenom na úzkej kooperácii medzi klinickým onkológom, onkochirurgom, rádiológom a rádioterapeutom.

Literatúra

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al (eds). GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Can-

cerBase No. 10 [monograph on the Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2013 Jun 6]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

2. Safaei Diba Ch, Pleško I, Hlava P (eds.). Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2007. Národný onkologický register SR. Bratislava: NCZI 2012: 136.

3. Ondrušová M, Mužik J, Hrkča R et al. Do we know the cause of the highest colorectal cancer incidence, the changes in the mortality trends and the clinical stages in the Slovak and Czech Republic, the representatives of the Central European region? *Neoplasma* 2011; 58(4): 283–290.

4. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v93–v97. doi: 10.1093/annonc/mdq222.

5. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon Cancer Survival Rates With the mortality trends and the clinical stages in the Cancer Sixth Edition Staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(19): 1420–1425.

6. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42(14): 2212–2221.

7. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235(6): 759–766.

8. Berri RN, Abdalla EK. Curable metastatic colorectal cancer: recommended paradigms. *Curr Oncol Rep* 2009; 11(3): 200–208.

9. 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. doi: 10.1200/JCO.2007.15.7297.

10. nccn.org [homepage on the Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines [cited 2013 Jun 26]. Available from: www.nccn.org.

11. 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(8): 2138–2146. doi: 10.1245/s10434-009-0521-6.

12. 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(4): 644–657.

13. 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(4): 347–353.

14. 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(33): 5344–5351. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5299.

15. Adam R, Aloia T, Lévi F et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4593–4602.

16. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1408–1417. doi: 10.1056/NEJMoa0805019.

17. Saltz LB, Clarke S, Díaz-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(12): 2013–2019. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930.

18. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 38–47. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70330-4.

19. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 663–671. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8397.
20. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretto P et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(3): 460–466.
21. 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(13): 2065–2072.
22. Aloia T, Sebahg 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(31): 4983–4990.
23. Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB et al. Sinusoidal obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26(26): 4304–4310. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1893.
24. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(7): 860–868.
25. Hubert C, Fervaille C, Sempoux C et al. Prevalence and clinical relevance of pathological hepatic changes occurring after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *Surgery* 2010; 147(2): 185–194. doi: 10.1016/j.surg.2009.01.004.
26. 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): 1–7.
27. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg* 2010; 251(3): 454–460. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c79403.
28. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD et al. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(13): 4287–4299. doi: 10.1245/s10434-012-2438-8.
29. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(8): 1034–1044.
30. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(11): 1830–1835. doi: 10.1200/JCO.2007.13.7679.
31. 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(7): 1033–1038. doi: 10.1038/sj.bjc.6605259.
32. 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(2): 759–765.
33. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008; 206(1): 96–106.
34. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E et al. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26(32): 5254–5260. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7857.
35. Tamandl D, Gruenberger B, Klinger M et al. Liver resection remains a safe procedure after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab: a case-controlled study. *Ann Surg* 2010; 252(1): 124–130. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181deb67f.
36. Wicherts DA, de Haas RJ, Sebahg M et al. Impact of bevacizumab on functional recovery and histology of the liver after resection of colorectal metastases. *Br J Surg* 2011; 98(3): 399–407. doi: 10.1002/bjs.7368.
37. van der Pool AE, Marsman HA, Verheij J et al. Effect of bevacizumab added preoperatively to oxaliplatin on liver injury and complications after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2012; 106(7): 892–897. doi: 10.1002/so.23142.
38. de Reyniès A, Boige V, Milano G et al. KRAS mutation signature in colorectal tumors significantly overlaps with the cetuximab response signature. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2228–2230. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9186.
39. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1757–1765. doi: 10.1056/NEJMoa0804385.
40. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3230–3237.
41. Lièvre A, Bachet JB, Boige V et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 374–379. doi: 10.1200/JCO.2007.12.5906.
42. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1626–1634. doi: 10.1200/JCO.2007.14.7116.
43. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007; 96(8): 1166–1169.
44. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101(4): 715–721. doi: 10.1038/sj.bjc.6605177.
45. Richman SD, Seymour MT, Chambers P et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5931–5937. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4295.
46. Tabernero J, Cervantes A, Rivera F et al. Pharmacogenomic and pharmacoproteomic studies of cetuximab in metastatic colorectal cancer: biomarker analysis of a phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1181–1189. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6043.
47. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ et al. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2011; 154(1): 37–49. doi: 10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00006.
48. Tougeron D, Lecomte T, Pagès JC et al. Effect of low-frequency KRAS mutations on the response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(5): 1267–1273. doi: 10.1093/annonc/mds620.
49. Robešová B, Bajárová M, Vašíková A et al. Molecular biological diagnostics of KRAS and BRAF mutations in patients with colorectal cancer – laboratory experience. *Klin Onkol* 2013; 26(1): 25–30.
50. Han CB, Li F, Ma JT et al. Concordant KRAS mutations in primary and metastatic colorectal cancer tissue specimens: a meta-analysis and systematic review. *Cancer Invest* 2012; 30(10): 741–747. doi: 10.3109/07357907.2012.732159.
51. Bokemeyer C, Kohne C, Rougier P et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl): 3506.
52. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2011–2019. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5091.
53. Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res* 2012; 18(3): 890–900. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2246.
54. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240(3): 438–447.
55. Scheele J, Stang R, Altingdorf-Hofmann A et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19(1): 59–71.
56. Steele G Jr, Bleday R, Mayer RJ et al. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991; 9(7): 1105–1112.
57. 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. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 1996; 77(7): 1254–1262.
58. Yoon SS, Tanabe KK. Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol* 1998; 7(3–4): 197–207.
59. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100(2): 278–284.
60. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997; 132(5): 505–510.
61. 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(3): 309–318.
62. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999; 189(3): 291–299.
63. 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(6): 818–825.
64. Wei AC, Greig PD, Grant D et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(5): 668–676.
65. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94(7): 982–999.
66. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2007; 109(4): 718–726.
67. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008; 247(1): 125–135.
68. Morris EJ, Forman D, Thomas JD et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97(7): 1110–1118. doi: 10.1002/bjs.7032.
69. Ablorsu E, Kothaj P. Current role of surgery in treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Klin Onkol* 2006; 19(2): 121–123.