

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Lékařská fakulta v Plzni

MUDr. Václav Liška

**PROGNOSTICKÉ FAKTORY ČASNÉ
RECIDIVY METASTATICKÉHO PROCESU
KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU
V JÁTRECH PO JEHO CHIRURGICKÉ LÉČBĚ**

Doktorandská disertační práce

Chirurgická klinika LF UK v Plzni

2007

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Lékařská fakulta v Plzni



MUDr. Václav Liška

**PROGNOSTICKÉ FAKTORY ČASNÉ
RECIDIVY METASTATICKÉHO PROCESU
KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU
V JÁTRECH PO JEHO CHIRURGICKÉ LÉČBĚ**

Doktorandská disertační práce

Chirurgická klinika LF UK v Plzni

2007

Obsah

1. Poděkování	6
2. Seznam použitých zkratk	7
3. Úvod	9
4. Přehled dosavadních znalostí	11
4.1. Metastatický proces KRCa	11
4.1.1. Patofyziologie metastatického procesu	14
4.1.1.1. Invaze nádoru do okolí a intravazace do cévních struktur	14
4.1.1.2. Transport nádorových buněk	15
4.1.1.3. Extravazace a nidace nádorových buněk - jejich opětovný průnik do tkáně	16
4.1.1.4. Růst metastáz v nové tkáni	17
4.1.1.5. Angiogeneze	18
4.2. Nádorové markery	20
4.2.1. Obecná charakteristika nádorových markerů	20
4.2.2. Rozdělení nádorových markerů	24
4.2.3. Nádorové markery u metastatického procesu kolorektálního karcinomu v játrech	26
4.2.3.1. CEA – Karcinoembryonální antigen	27
4.2.3.2. CA 19-9	28
4.2.3.3. CA 72-4	30
4.2.3.4. TK – Thymidinkináza	31
4.2.3.5. Skupina TPA - Tkáňový polypeptidický antigen a TPS - Tkáňový polypeptidický specifický antigen	31
4.2.3.6. Význam stanovení dalších nádorových markerů u CLM	33
4.3. Symptomatologie jaterního metastatického procesu KRCa	34

4.4. Diagnostika jaterního metastického procesu KRCa	35
4.4.1. Anamnéza	35
4.4.2. Laboratorní vyšetření	36
4.4.3. Zobrazovací metody	36
4.4.4. Vyloučení extrahepatálního metastického procesu	38
4.4.5. Histologie	39
4.5. Léčba	40
4.5.1. Chirurgická léčba	40
4.5.2. Onkologické léčba	40
4.6. Dispenzární péče	44
4.7. Klinické prognostické faktory	45
4.7.1. Klinické prognostické faktory recidivy CLM spojené s primární operací KRCa	45
4.7.2. Klinické prognostické faktory recidivy CLM spojené s operací jater	46
4.7.3. Skórovací systémy	48
4.7.4. Využití skórovacích systémů a klinických prognostických faktorů	50
5. Cíle disertační práce	51
6. Metodika	52
6.1. Metodika statistické analýzy klinických prognostických faktorů	52
6.2. Metody imunoanalytického stanovení nádorových markerů	57
6.3. Metodika statistické analýzy nádorových markerů po provedení explorativní laparotomie pro CLM	58
6.4. Metodika statistické analýzy nádorových markerů u pacientů radikálně operovaných pro CLM	59
6.5. Metodika statistické analýzy nádorových markerů u pacientů po radikální operaci pro CLM – dynamická studie	60

7. Výsledky	62
7.1. Výsledky statistické analýzy klinických prognostických faktorů	62
7.1.1. Bezpříznakové přežití a celkové přežití nemocných	62
7.1.2. Klinické prognostické faktory bezpříznakového přežití (DFI)	63
7.1.3. Klinické prognostické faktory celkového přežití	70
7.2. Nádorové markery a explorativní laparotomie	75
7.3. Nádorové markery a radikální operace	78
7.4. Nádorové markery a radikální operace – dynamická studie	80
8. Diskuse	82
8.1. Diskuze - Klinické prognostické faktory	82
8.2. Diskuze - Nádorové markery po provedení explorativní laparotomie pro CLM	86
8.3. Diskuze – Nádorové markery jako prognostické faktory časných recidiv CLM po radikální operaci – jednotlivé náběry versus dynamická studie	88
9. Závěry	92
10. Literatura	94
11. Publikace autora	108
12. Přílohy	116
13. Souhrn	144
14. Summary	145

1. Poděkování

Rád bych poděkoval všem osobám, bez jejichž přispění by tato práce nemohla vzniknout. Předně děkuji svému školiteli prof. MUDr. Vladislavu Třeškovi, DrSc. za poskytnutí zajímavého námětu a odborné vedení. Dále děkuji prof. MUDr. Ondřeji Topolčanovi, CSc. a MUDr. Luboši Holubcovi, Ph.D. za pomoc při zpracování klinických dat a konzultacích laboratorní metodiky. Též děkuji všem svým spolupracovníkům jmenovitě MUDr. Alanu Sutnarovi a doc. MUDr. Tomáši Skalickému, PhD. za pomoc při sběru klinického materiálu. Za pomoc při statistickém zpracování dat náleží mé poděkování Ing. Stanislavu Kormundovi. V neposlední řadě bych rád poděkoval za trpělivost své rodině a svým přátelům.

Souhlasím se zapůjčením disertační práce pro vědecké a pedagogické účely.

V Plzni 20.12.2007

MUDr. Václav Liška

2. Seznam použitých zkratek

AFP	Alfa-1-fetoprotein
ASCO	American Society of Clinical Oncology - Americké společnosti pro klinickou onkologii
CA	Carbohydrate antigen
CA 19-9	Mucinózní antigen CA 19-9
CAMs	Cell adhesion molecules - cytoadheziny
CEA	Karcinoembryonální antigen
CK	Cytokeratin
CLM	Colorectal liver metastases – jaterní metastatický proces kolorektálního karcinomu
CT	Computed tomography – výpočetní tomografie
DFI	Disease free interval – bezpříznakové přežití
EGF	Epidermal growth factor
EIA	Enzyme immunoassay
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERCP	Endoskopická retrográdní cholangiopankreatigrafie
FGF	Fibroblast growth factor
GMT	Gama - glutamyltransferáza
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
HCC	Hepatocelulární karcinom
HGF	Hepatocyte growth factor
IGF-I	Inzulin like growth factor – I
IL-6	Interleukin 6
KRCa	Kolorektální karcinom

LH	Levostranná hepatektomie
LL	Levostranná lobektomie
MMP	Matrixové metalloproteinázy
MR	Magnetická rezonance
MRCP	Cholangiopankreatikografie při magnetické rezonanci
OS	Overall survival – celkové přežití
PDGF	Platelet derived growth factor – růstový faktor z trombocytů
PET	Positronová emisní tomografie
PH	Pravostranná hepatektomie
PVE	Portal vein embolization- embolizace portální žíly
RFA	Radiofrekvenční ablace
ROC	Receiving operative curves
RPH	Rozšířená pravostranná hepatektomie
AF	Tumour angiogeneses factors - faktory asociované s angiogenezí v tumoru
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinases- tkáňový inhibitor metaloproteináz
TGF-α	Transforming growth factor alpha
TGF-β	Transforming growth factor beta
TNF-α	Tumor necrosis factor apha
TPA	Tkáňový polypeptidový antigen
TPS	Tkáňový specifický polypeptidový antigen
TK	Thymidinkináza
USG	Ultrasonografie
VEGF	Vascular endothelial growth factor

3. Úvod

Kolorektální karcinom (KRCa) je ve světě na předních místech v incidenci a mortalitě mezi maligními onemocněními (86). Incidence karcinomu rekta je dlouhodobě v České republice jedna z nejvyšších mezi maligními onemocněními. Metastatickým procesem jater je u onemocnění kolorektálním karcinomem postiženo 40-60% nemocných. Synchronní metastázy KRCa jsou diagnostikovány v 15-30% během primární operace kolorekta. Metachronní metastázy způsobují recidivu základního onemocnění v 15-30% v následujících třech letech po primární operaci (35). Závažnost jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (CLM – colorectal liver metastases) spočívá v jejich potenciálně nízké resekabilitě (10-20%) (1). Zbytku nemocných je poskytována jen paliativní léčba. V poslední době je možno se nejprve pokusit vhodně zvolenou neoadjuvantní chemoterapií o částečnou remisi procesu (downstaging) a poté uskutečnit radikální resekční léčbu. Možností též zůstávají etapové výkony, které umožní postupné provedení resekčního výkonu s využitím kompenzatorní hypertrofie jaterního parenchymu mezi jednotlivými operacemi.

Problémem jaterní chirurgie zůstává však vysoké procento časných recidiv po provedení radikální operace. Ta má za následek zkrácení celkového (OS – overall survival) i bezpříznakového přežití (DFI – disease free interval) u operovaných.

Vzhledem k časté recidivě CLM po resekcí (ve více než 60% případů) (4) byly v poslední době mnoha autory zkoumány nezávislé prognostické faktory z předoperačního období, které by mohly ovlivnit časnou diagnostiku recidivy CLM. Pod pojmem časná recidiva rozumíme z hlediska onkochirurgie takovou recidivu maligního onemocnění, která po radikální léčbě onemocnění přináší jen krátké bezpříznakové přežití a zásadním způsobem neprodlužuje celkové přežití pacienta ve srovnání s jinou, zpravidla onkologickou léčbou. Predikce časné recidivy by umožnila včasné provedení reoperace a prodloužila tak celkové přežití pacienta.

Další možností je zařazení adjuvantní či neoadjuvatní léčby (downstaging metastatického procesu), která by zásadním způsobem prodloužila DFI po operaci CLM či vůbec umožnila provedení této operace. Tyto faktory mohou ovlivnit i rozhodování operátora o strategii operace, použití možných operačních metod a případně rozložení výkonu do několika etap tak, aby byly minimalizovány možné komplikace, které mohou být taktéž prognostickými faktory časné recidivy.

4. Přehled dosavadních znalostí

4.1. Metastatický proces KRCa

Kolorektální karcinom se vyznačuje agresivní biologickou aktivitou spojenou s časným zakládáním vzdálených metastáz. Biologická aktivita primárního tumoru je klíčová pro stanovení etiopatogeneze nádoru jako celkového onemocnění postihujícího nejen kolorektum, ale celý organismus vzhledem k obecné povaze pokročilých maligních procesů vyskytovat se v celém organismu. Metastatický proces jater v případě KRCa je nejen známkou vysoké biologické aktivity primárního tumoru a jeho vysokého proliferačního potenciálu, ale hlavně známkou schopnosti tumoru vytvořit vzdálené metastatické ložisko.

Trendem současného výzkumu je nejen snaha o komplexní charakteristiku příčin vzniku nádorového bujení, ale především podrobná charakteristika mnohastupňové kaskády metastatického procesu. Vyčerpávající popis efektorových genů a jejich proteinových produktů, které ovlivňují jednotlivé pochody metastatické kaskády má velký význam jak pro včasnou diagnostiku možné invaze nádoru do okolí tak pro tvorbu metastáz, ale především pro vývoj nových terapeutických postupů. Ty v budoucnu umožní přechod od léčebných postupů vedoucích k pouhému zastavení buněčného dělení či buněčného růstu, k ovlivnění jednotlivých fází nádorového vývoje (primárně korekce genetického defektu lidského organismu či sekundárně u nádorových buněk, inhibice metastatické kaskády, inhibice angiogeneze, inhibice tvorby nádorového stromatu jako nosného substrátu tumoru, úpravu alterovaného imunitního systému, který není schopen odstranit vlastní nádorové struktury či cirkulující nádorové buňky)(89).

Vznik nádoru je v úzké souvislosti se vznikem první maligně transformované buňky v terénu zdravé tkáně. Tento iniciační proces je v současné době často zpochybňován a je

poukazováno na fakt, že tumor vzniká často v terénu chronické iritace tkáně či trvalé proproliferativní stimulace, kterou nelze ztotožnit s termínem zdravé tkáně. Proto zde chápeme termín zdravé tkáně ve smyslu tkáně, která neobsahuje žádné maligní transformace jak genotypového tak fenotypového charakteru, přestože tato nemaligní tkáň může být de facto prekancerózou. Příkladem je například ulcerózní kolitida, v jejímž terénu může vzniknout ložisko kolorektálního karcinomu. Tato malignizace neprobíhá v terénu čistě zdravé tkáně, ale v terénu tkáně chronicky drážděné zánětem a svým způsobem tímto zánětem transformované (14). Dalším nesporným příkladem je malignizace polypu u familiární adenomatózní polypózy. Taktéž okolní polyp nemůže být považován za zdravou tkáň, přestože jednotlivá buňka mikroskopické známky této „zdravé“ buňky vykazuje. Celá struktura polypu má zcela nepochybně alterovanou schopnost adekvátního růstu a nemůžeme nepochybovat o nepoškozené zpětné vazbě, která koriguje proliferaci slizničních buněk polypu. Je proto nesporné, že malignizace nemůže být považována za jednostupňový proces, ale je zcela určitě podmíněna řadou genotypových a fenotypových změn, které postupně vedou k malignizaci buňky a vzniku maligního procesu, který již vykazuje veškeré vlastnosti maligního růstu. Tento proces popisuje klasický Vogelsteinův model karcinogeneze (Obrázek 1) (118, 121).

Normální epitel

↓ ← *mutace APC genu*

Proliferační změny a adenomy

↓ ← *hypometylace DNA*

Časný adenom

↓ ← *mutace K ras genu*

Adenom

↓ ← *ztráta DCC genu*

Pokročilý adenom

↓ ← *ztráta p53 genu*

Karcinom

↓ ← *delece p raménka 1. chromozomu*

Metastázy

Obrázek 1: Vogelsteinův model karcinogeneze.

Vlastní malignizace vzniká v důsledku mutace nebo strukturálních změn genomu alterované buňky. Výsledkem je nekontrolovatelná aktivita onkogenů a porucha regulačního vlivu tumor supresorových genů. Tak dochází ke klonální proliferaci, kdy z jedné nádorové buňky vzniká nádorové ložisko. Pokud nádorové buňky nemají schopnost invazivního růstu a metastazování, pak vede klonální proliferace primárně transformované buňky ke vzniku benigního nádoru. Teprve genetické a fenotypické změny, které dále mění vlastnosti již existujících a množících se nádorových buněk tak, že jsou schopné invazivně prorůst do okolní tkáně či přestupovat do cévního řečiště, a to krevního i lymfatického, umožní vznik skutečného maligního tumoru (13).

4.1.1. Patofyziologie metastatického procesu

Ve většině případů je metastazování složitý mnohastupňový proces, probíhající ve čtyřech základních etapách (99,100):

- I. Invaze nádoru do okolí a intravazace do cévních struktur
- II. Transport nádorových buněk
- III. Extravazace a nidace nádorových buněk - jejich opětovný průnik do tkáně
- IV. Růst metastáz v nové tkáni

Skupinu IV. můžeme dále ještě rozlišit na IVA, kdy se jedná o vznik mikrometastázy, která ovšem nemá vlastní cévní zásobení a nevytváří vlastní stroma, a skupinu IVB, kdy metastatické ložisko je vlastně de facto novým tumorem se všemi jeho vlastnostmi. Takto vzniklé metastatické ložisko má vlastní cévní zásobení (angioneogeneze), vlastní stroma, které zajišťuje možnost větší expanze tumoru a je schopné invaze do okolí či dokonce má možnost vytvářet další metastatický proces (22,55).

4.1.1.1. Invaze nádoru do okolí a intravazace do cévních struktur

Předpokladem invaze nádoru do okolních struktur je průnik nádorových buněk bazální membránou extracelulární matrix, kdy po porušení její integrity dojde k invazi nádorových buněk do okolí mechanickou cestou při zvýšeném hydrostatickém tlaku uvnitř rostoucího nádoru. Na disruptci bazální membrány se podílejí především proteolytické enzymy – matrixové metaloproteinázy (MMP). Ty jsou v lidském organismu normálně přítomny za fyziologických pochodů (vznik tkání, přestavba extracelulární matrix, hojení...). Jejich aktivita je však za fyziologických podmínek řízena tkáňovými inhibitory matrixových metaloproteináz (Tissue inhibitor of metalloproteinases - TIMP). V případě malignity je však

rovnováha mezi MMP a TIMP porušena či může dojít ke změně profilu produkovaných metaloproteináz či jejich tkáňových inhibitorů.

MMP působí svým proteolytickým účinkem nejen na bazální membránu sliznice, ale i na bazální membránu endotelu, čímž usnadňují angiogenezi (novotvorbu cév), která je nezbytným faktorem expanze a invaze primárního nádorového ložiska (79). Současně umožňují průnik nádorových buněk do lymfatických či krevních cév přes poškozenou endoteliální bariéru.

4.1.1.2. Transport nádorových buněk

Transport nádorových buněk lymfatickou či krevní cestou je uskutečňován formou pasivního transportu. Průnik nádorových buněk do cirkulace nemusí nutně znamenat vznik metastáz, protože nádorové buňky se ocitají v nepříznivém prostředí, ve kterém přežije cca 0,1% z jejich původně extravazovaného počtu. Za eliminaci nádorových buněk v cirkulaci zodpovídají různé mechanismy. Jde především o nespecifickou destrukci (makrofágy a granulocyty), imunologické mechanismy (celulární imunitní mechanismy), mechanické faktory (turbulence krevního proudu) a tzv. kyslíkový efekt (zvýšená tenze kyslíku v arteriální krvi a plicních kapilárách). I v případě přežití všech těchto ochranných mechanismů, jimiž si zdravý lidský organismus zajišťuje odstranění nádorových buněk, nemůže být nádorová buňka ztotožněna s nově vznikajícím metastatickým ložiskem. Musí být natolik pozměněn její genotyp a fenotyp, aby byla schopna extravazace a tím zpětného proniknutí do tkáně.

4.1.1.3. Extravazace a nidace nádorových buněk - jejich opětovný průnik do tkáně

Extravazace a nidace nádorových buněk a tedy jejich zpětný průnik do tkáně se uskutečňuje nejčastěji na úrovni kapilární sítě parenchymatózních orgánů (17). V cirkulaci dochází k tvorbě agregátů nádorových buněk s krevními destičkami, k adhezi destiček k endotelu kapilár a k uvolnění různých aktivních látek. Adheze destiček a nádorových buněk k endotelu, stejně jako vzájemné kontakty buněk jsou vázány na přítomnost speciálních adhezních molekul tzv. cytoadhezínů (CAMs – cell adhesion molecules) (55).

V současné době je známo 5 základních skupin adhezivních molekul, mezi něž lze zařadit Integriny ($\beta 1$ - $\beta 8$), Selektiny (E-selektin, P-selektin, L-selektin), Imunoglobuliny (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, PECAM-1, VCAM-1), Kadheriny (E-kadherin, P-kadherin, N-kadherin) a rodinu molekul CD44. Adhezivní molekuly mají výlučné postavení nejen v celé řadě fyziologických procesů (embryogeneze, imunitní reakce, reparace poškozených tkání...), ale uplatňují se i v celé řadě procesů patologických (73). Při adhezi krevních destiček s nádorovými buňkami a tedy při vzniku agregátů nádorových buněk se uplatňují zejména selektin E, imunoglobuliny ICAM1, ICAM2 a VCAM1, které se v interakci s cytokiny podílejí na aktivaci endotelu a následné adhezi agregátů destiček a metastatických nádorových buněk k endotelu (12, 40, 73, 120).

V souvislosti s metastatickým procesem kolorektálního karcinomu v játrech připisují některé experimentální práce významnou úlohu onkofetálnímu antigenu CEA – carcinoembryonální antigen. Ten je schopen vazby na receptory Kupfferových buněk v játrech, čímž stimuluje produkci vybraných cytokinů, především IL-1 β , IL-6 a TNF- α (104), které vyvolají aktivaci endotelu jaterních sinusoid a aktivaci adhezivních molekul (selektin E, VCAM1, ICAM1, ICAM2) a tím i vlastní adhezi agregátů krevních destiček a metastatických nádorových buněk k jaternímu endotelu (40, 85).

Některé studie uvádějí přímou souvislost elevace sérových hodnot uvedených adhezivních molekul s patologickými hodnotami CEA a metastatickým procesem jater (12, 40, 120). V kombinaci s CEA se mohou proto jevit jako faktory včasného záchytu jaterních metastáz u pacientů s kolorektálním karcinomem (103, 120).

Z adherovaného agregátu krevních destiček a metastatických buněk se uvolňuje tromboxan A (obsažen v krevních destičkách). Ten je zodpovědný za ireverzibilní agregaci. Tímto mechanismem je pak mikrotrombus s nádorovými buňkami definitivně fixován na cévní stěnu. Poté následuje pochod podobný první etapě metastatické kaskády. Dochází k interakci matrixových metaloproteináz, proteinových faktorů angiogeneze a dalších tkáňových působků a tím k narušení stěny cévy. Významná úloha se zde připisuje trombocytovému růstovému faktoru (PDGF), který stimuluje proliferaci buněk vznikající mikrometastázy. Větší odolnost mikroembolu je zajištěna i tím, že se mikroembolus záhy obaluje fibrinem. Ten vzniká jako fyziologický produkt plazmatické koagulace aktivované při agregaci destiček a indukované tromboplastickými substancemi z nádorových buněk. Fibrinový obal chrání buňky mikrometastáz proti mechanické traumatizaci a maskuje nádorové buňky před imunokompetentními lymfocyty.

4.1.1.4. Růst metastáz v nové tkáni

Růst metastáz v novém prostředí neprobíhá uniformě. Výjimečně se buňky v metastáze mohou diferencovat, jindy mohou zůstat dlouhou dobu v klidovém stavu, aniž ztratí svůj proliferační potenciál. Proliferace buněk v metastáze je závislá na přítomnosti rozmanitých růstových (proliferačních) faktorů a jejich vzájemném poměru s faktory, které proliferaci inhibují. Rovněž inhibice apoptózy (programové buněčné smrti) má za následek intenzivnější proliferaci.

Mikrometastáza je schopna produkovat kromě zmíněného PDGF ještě další humorální faktory, které podporují její vlastní proliferační aktivitu (autokrinní stimulace). Uplatňují se zde zejména růstové faktory FGF (Fibroblast growth factor), TGF α (Transforming growth factor alpha) a EGF (Epidermal growth factor). Tyto extracelulární faktory působí přes produkty intracelulárních onkogenů a to zejména c-myc, c-erb a c-sis (70).

Předpokladem růstu mikrometastázy, a tedy její proměny v klasicky chápanou metastázu, je též trvalý přísun živin a zejména kyslíku. Proto je pro tento růst klíčová novotvorba cév – angiogeneze. Angiogeneze probíhá v podpůrné matrix tvořené fibrinem, který produkují buňky metastázy (55).

4.1.1.5. Angiogeneze

Pro růst nádoru a jeho metastáz má zásadní význam novotvorba cév, protože rostoucí nádorové ložisko může bez cévního zásobení dosáhnout nejvýše velikosti 1-2mm³ (83). Při této velikosti se růst maligního ložiska zpomaluje, jelikož přívod živin a kyslíku uskutečňovaný prostou difúzí přestává stačit pro výživu buněk a jejich další poměrně energeticky náročnou proliferaci (88). Nádor zůstává vitální, proliferace je určitou dobu v rovnováze s apoptózou. Hypoxický nádor je však velmi geneticky nestabilní. Mohou vznikat nové mutace. To se projeví změnou fenotypu nádoru. Vyrůstá produkce VEGF (Vascular endothelial growth factor) a dalších angiogenních faktorů (tzv. TAF – tumour angiogenesis factors). Tento proces, který zahájí angiogenezi, je označován jako angiogenní switch (81). V populaci nádoru vznikne angiogenní klon, jehož buňky zpravidla zůstávají angiogenní i v metastázách. Migraci endotelií směrem k nádorovému ložisku indukují humorální podněty z nádorových angiogenních buněk (90). Zde je nesporný podíl již zmiňovaného VEGF. Nádorové buňky však produkují i proteolytické enzymy. Jedná se

v první řadě o matrixové metaloproteinázy. Ty rozrušují bazální membránu cévy, z níž má být iniciována angiogeneze. Tuto membránu dezintegrují také kolagenáza, aktivátor plazminogenu a stromelysin, které jsou produkovány endoteliemi a stromálními buňkami metastázy (115). Rozrušení bazální membrány usnadňuje migraci endotelií, ale také další migraci nádorových buněk a jejich metastazování.

Porušenou cévní membránou uniká z lumina cév fibrinogen a plazminogen. Účinkem tkáňových aktivátorů pak vznikají extravaskulární depozita fibrinu. Ta vytvářejí podpůrnou matrix pro růst novotvořené cévy. Morfogenezi kapilár podporují ještě další humorální působky (např. adhezivní molekuly ze skupiny selektinů).

Vaskularizace nádorového ložiska umožní perfúzi nádoru či metastázy a jeho další exponenciální růst. Jakmile dosáhnou cévy k nádorovému ložisku, uplatní se v dalších interakcích též parakrinní mechanismy, jimiž se obě populace (nádorové buňky a endotelie) vzájemně ovlivňují. Endoteliální mitogeny (FGF, IGF-I (Inzulin like growth factor – I), G-SCF, PDGF) stimuluji proliferaci endotelií. Mezi další faktory podporující angiogenezi v tumorózní tkáni patří angiogenin, angiopoetin, TNF- α , TGF- α , EGF, HGF (Hepatocyte growth factor), IL-1, IL-6, IL-8, Prostaglandin E1 a E2.

Kromě faktorů, které angiogenezi podporují, existují i faktory s antiangiogenními účinky. Mezi nejvýznamnější patří trombospondin, angiostatin, endostatin, TGF- β (Transforming growth factor-beta), IL-12, IL-18, TIMP (55).

Z výše uvedeného je naprosto zřetelné, že existuje velmi úzký vztah mezi angiogenezí a tvorbou metastáz, které již mají definovatelný rozměr, stabilní růst a mají tedy klinický význam. Mikrometastázy naproti tomu zastavují svůj růst v určité velikosti. To ovšem neznamená, že by ztrácely svůj proliferační potenciál, který může být ovšem kdykoliv využit.

Čím je angiogeneze intenzivnější, tím je riziko metastáz větší a prognóza nádorového onemocnění horší. I v případě kolorektálního karcinomu bylo prokázáno, že intenzita angiogeneze v marginální zóně nádoru koreluje s prognózou nádorového onemocnění (10).

Z výše uvedených angiogenních faktorů je nejintenzivněji prostudován VEGF. Je známo, že sérové hladiny VEGF korelují u pacientů s KRCa s nepříznivou prognózou a tato korelace byla nezávislá na výskytu vzdálených metastáz (24).

4.2. Nádorové markery

4.2.1. Obecná charakteristika nádorových markerů

Nádorové markery jsou látky produkované maligními buňkami či organismem postiženým nádorovým bujením jako odpověď na nádorové bujení. Od látek produkovaných normálními buňkami za fyziologických podmínek se liší buď kvalitativně - jsou tedy nádorově specifické a normální buňky je neprodukují - nebo kvantitativně - s nádory je asociované jen zvýšené množství látky, přítomné i u normálních buněk, ale jen ve fyziologické koncentraci. Patologická hodnota zpravidla mnohonásobně převyšuje fyziologickou hodnotu. Může se jednat o antigeny lokalizované na povrchu buněčných membrán, enzymy metabolických drah či fragmenty cytoplazmatických struktur, které jsou uvolňované do okolí při zániku buněk. Nádorové markery lze detekovat jednak imunohistochemicky na povrchu buněčné membrány či v cytozolu nádorové buňky a pak se jedná o celulární nádorové markery nebo imunoanalytickými metodami, pokud cirkulují v krvi či jiné tělní tekutině. Tyto nazýváme humorálními nádorovými markery (32, 66, 80).

Přítomnost nádorových markerů v tělních tekutinách a tím možnost jejich imunoanalytického stanovení je závislá na celé řadě faktorů. Nádorové markery jsou

zpravidla produkovány proliferujícími nádorovými buňkami. Spektrum jejich produkce je závislé na stupni diferenciaci těchto buněk. Málo diferencované buňky vytvářejí vzhledem k vysokému stupni alterace syntetického aparátu a změnám v biochemickém chování nádorové buňky pouze chemicky jednoduché sloučeniny. Zpravidla se jedná o látky, které jsou zcela nezbytné pro fungování buňky. Jsou to látky, které jsou součástí buněčného skeletu (cytokeratininy, tkáňový polypeptidový antigen (TPA) nebo tkáňový specifický polypeptidový antigen (TPS)) nebo jsou nezbytným enzymatickým vybavením každé buňky, bez nichž by buňka nemohla existovat např. thymidinkináza (TK). Většinou autorů jsou tyto markery označovány jako markery proliferace. Většina dalších nádorových markerů obsahuje ve své molekule proteiny, glycidy, mucin nebo podobné látky, které musí být vytvořeny složitým buněčným enzymatickým aparátem. Toho je zpravidla schopna jen vysoce diferencovaná nádorová buňka, u které neproběhly příliš velké genotypové a fenotypové změny, které by poznamenaly metabolické a syntetické možnosti této buňky. Další podmínkou pro stanovení nádorových markerů pomocí imunoanalytických metod v tělních tekutinách je vysoký stupeň vaskularizace tumoru. Avaskulární nádor může sice nádorový marker produkovat, ale při jeho stanovení v tělních tekutinách jej nemáme možnost prokázat, jelikož není do cirkulace vyplavován. Stupeň vaskularizace tumoru tedy klíčovým způsobem ovlivňuje přítomnost nádorových markerů v tělních tekutinách.

Klinická diagnóza bývá zpravidla určena u nádorů, které obsahují minimálně 10^9 a více nádorových buněk. Přestože diagnostický práh nádorových markerů umožňuje v příznivých případech odhalit již nádor o hmotnosti 1mg (10^6 maligních buněk), neexistuje dosud vzhledem k širokému spektru nádorových onemocnění nádorový marker, který by byl schopen spolehlivě tohoto teoretického diagnostického prahu dosáhnout. Je to dáno hlavně nedostatečnou senzitivitou (správný záchyt nemocných) i přes dosažení dostatečné specificity (správná negativita u lidí bez nádorového onemocnění).

Ideální nádorový marker by měl splňovat následující kriteria:

- I. Produkován jen u maligních onemocnění
- II. Je orgánově specifický
- III. Vyskytuje se ve vysokých koncentracích v tělních tekutinách
- IV. Koreluje s velikostí tumoru
- V. Koreluje se stádiem onemocnění
- VI. Koreluje s prognózou
- VII. Jeho dynamika koreluje s účinností terapie

Vzhledem k tomu, že žádný z nádorových markerů, které jsou v současné době v klinické praxi používány, tato kriteria ve skutečnosti nesplňuje, je nutné si vždy uvědomit indikace a současně i limitace vyšetření jednotlivých nádorových markerů a to s ohledem na typ nádorového markeru, typ a rozsah onemocnění a prodělanou terapii. Správně indikované vyšetření nádorových markerů může přispět především ke včasnému zachytu recidivy onemocnění. To může vést ke změně následné terapie a prodloužit přežití nemocného. Orgánová specifita při vyšetřování každého jednotlivého nádorového markeru je poměrně nízká. Je zvyšována především při použití kombinací nádorových markerů. V průběhu dispenzarizace nemocných po chirurgické léčbě či v průběhu onkologické léčby je nutné provádět vyšetření nádorových markerů v pravidelných intervalech tak, aby bylo možno zachytit dynamiku nádorového markeru. Změna hladiny nádorového markeru nás upozorňuje na možnost recidivy onemocnění v případě chirurgického odstranění tumoru nebo progresse onemocnění či neúčinnosti onkologické léčby v případě paliativní onkologické léčby. Z jednotlivého vyšetření provedeného náhodně nelze dělat diagnostický závěr a to i přes to, když se v tomto případě jedná o patologickou hodnotu nádorového markeru. V souvislosti s chirurgickou léčbou je důležité neopomíjet předoperační stanovení hodnot nádorových

markerů, které může přispět ke stanovení prognózy vývoje nádorového onemocnění a je nezbytným předpokladem pro kontrolu efektu terapie.

V současnosti je diskutována i možnost stanovení časné pooperační sérové hladiny nádorového markeru a to s ohledem na vývoj dynamiky vzhledem k předoperačnímu vyšetření. Zdá se, že z charakteru vývoje, tedy z dynamiky tohoto porovnání lze získat cenné informace pro další chování tumoru tedy např. časnou recidivu po radikálním odstranění tumoru. Zde je však otázkou diskuze, do jaké míry může být tato dynamika ovlivněna poločasem jednotlivých nádorových markerů a ty zase změnou fyziologického chování lidského organismu po provedení zatěžujícího výkonu. Lze předpokládat, že změny v metabolismu vázané na vysokou zátěž organismu spojenou s operačním výkonem, katabolická fáze organismu, změna distribuce tkáňových tekutin či změna ve spektru fyziologicky produkovaných proteinů, budou spojeny s vysokým stupněm variability mezi jednotlivými pacienty právě v závislosti na stupni postižení organismu provedeným operačním výkonem a na schopnosti se s ním vypořádat. Jistou roli zde hrají také fyziologické rezervy organismu, s nimiž může organismus v průběhu této zátěže disponovat. Je proto nutné vždy tyto dynamické změny v perioperačním období individualizovat s ohledem na jednotlivého pacienta.

4.2.2. Rozdělení nádorových markerů

Nejčastěji užívané nádorové markery lze proto rozdělit dle původu a kvalitativních rozdílů:

A. Humorální nádorové markery:

I. Onkofetální antigeny:

AFP – Alfa-1-fetoprotein

CEA – Karcinoembryonální antigen

hCG – Lidský choriový gonadotropin

II. Hybridomem definované nádorové markery CA typu (Carbohydrate antigen)

CA 15-3

CA 19-9

CA 72-4

CA 125

CA 195

CA 242

CA 50

III. Enzymy

LDH – Laktát dehydrogenáza

NSE – Neuron specifická enoláza

PAP – Kyselá prostatická fosfatáza

PSA - Prostatický specifický antigen

TK – Thymidinkináza

TS – Thymidylátsyntáza

IV. Hormony

ACTH – Adrenokortikotropní hormon

ADH – Antidiuretický hormon

CT – Calcitonin

PTH – Parathormon

PRL – Prolaktin

V. Cytokeratiny

CYFRA 21-1 – Cytokeratinový fragment 21.1

SCCA – Antigen skvamózních buněk

TPA – Tkáňový polypeptidický antigen

TPS – Tkáňový specifický polypeptidický antigen

VI. Ostatní

Ferritin

Beta-2 mikroglobulin

Imunoglobuliny

Thyreoglobulin

B. Celulární nádorové markery

MMP- Matrixové metaloproteinázy

TIMP – Tkáňové inhibitory matrixových metaloproteináz

Steroidní receptory

Receptory růstových faktorů

Onkoproteiny

Produkty supresorových genů

4.2.3. Nádorové markery u metastatického procesu kolorektálního karcinomu v játrech

V případě metastatického procesu kolorektálního karcinomu vycházíme ve většině případů ze zkušeností či znalostí chování nádorových markerů u vlastního kolorektálního karcinomu a to i vzhledem k tomu, že je tato nosologická jednotka klinicky i patologicky fakticky nedělitelná. V současnosti je málo známo o chování nádorových markerů v souvislosti s izolovaným CLM (metachronní metastatický proces).

Hlavním stanovovaným nádorovým markerem u CLM, je stejně jako u kolorektálního karcinomu karcinoembryonální antigen (CEA) (8,9,27,66). Nádorový marker druhé volby je dle doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii a Evropské skupiny pro nádorové markery (ASCO - American Society of Clinical oncology, ESMO - European Group of Tumor Markers) CA 19-9 (8,9,25,26). Jako optimální se jeví kombinace těchto dvou nádorových markerů (32,66). K dalším nádorovým markerům, které jsou studovány v souvislosti s kolorektálním karcinomem a CLM patří CA 72-4, dále některé nádorové markery CA typu (CA 242, CA 195) proliferační markery (TK, TPA, TPS) a řada dalších. V následujícím textu jsou charakterizovány jednotlivé nádorové markery, které byly předmětem dizertační práce.

Význam jednotlivých nádorových markerů pro screening, primární diagnostiku, prognózu, kontrolu terapie a včasnou diagnostiku recidívy nebo progresu onemocnění je podrobně analyzován v dalších kapitolách (Výsledky, Diskuze).

4.2.3.1. CEA – Karcinoembryonální antigen

CEA je glykovaný protein s molekulovou hmotností 180kDa. 55% tvoří glykovaná složka a 45% vlastní protein. Vysoká heterogenita tohoto glykoproteinu je dána značnou heterogenitou glykované složky. Proteinová složka je konstantní. CEA je kódováno tzv. CEA skupinou genů, která obsahuje 14 dosud identifikovaných genů (25,27,123).

CEA je onkofetální bílkovina, kterou lze prokázat v epitelových buňkách gastrointestinálního a respiračního traktu v období embryogeneze. V prvním trimestru je obsažen v cytoplasmě. V pozdějších obdobích vývoje plodu je již detekovatelný na povrchu buněčných membrán. U dospělých jedinců je za fyziologických podmínek produkován ve velice omezené míře epiteliálními buňkami bronchů, prsní žlázy a trávicího ústrojí. V minimálním množství se vyskytuje v krvi, pleurálním výpotku, ascitu a mozkomíšním moku. Nejvyšší koncentrace jsou ve slinných žlázách a jejich vývodech. CEA je odbouráván v játrech (68, 107,119). Jeho fyziologická funkce není u plodu ani u dospělých jasná. Biologický poločas je 12-14 dní.

Zvýšené hodnoty tohoto onkofetálního proteinu mohou být v případě benigních onemocnění u kuřáků jako důsledek chronické bronchitidy. Dále se vyskytují při chronické renální insuficienci, chronických onemocněních jater jako důsledek jeho sníženého odbourávání, chronické hepatitidě, chronické pankreatitidě, ulcerózní kolitidě, Crohnově chorobě, bronchopneumonii, tuberkulóze, mukoviscidóze, při některých autoimunitních chorobách, v benigních cystách prsu a vaječníku a kloubní tekutině u chronické revmatoidní artritidy. Funkce CEA je u většiny těchto onemocnění nejistá.

Zvýšené hodnoty CEA prokazujeme jako paramaligní projev obzvláště u KRCA, karcinom žaludku, pankreatu, žlučových cest, plic, prsu, ovárií, dělohy, prostaty, štítné žlázy a také v případě metastáz uvedených adenokarcinomů do jater.

Je využíván standardně u většiny výše uvedených malignit k pravidelnému sledování během follow up pacientů po provedení nejen radikální resekce, ale i ke kontrole efektu paliativní onkologické terapie.

Jeho stanovení lze provádět jednak ze séra či plazmy, ale též z hrudního výpotku, ascitu, buněčného cytosolu, kloubního výpotku a cystické tekutiny prsu či ovarii. Za normální hodnoty lze považovat při standardním sledování 0-5ng/ml. Hraniční hodnota (5-8ng/ml) již vyžaduje větší obezřetnost a buďto kombinaci se stanovením doplňkového nádorového markeru či doplnění dalších vyšetření (zobrazovací metody). Nesporně patologické hodnoty jsou od 8 ng/ml výše v případě pacientů, kteří netrpí žádným z uvedených benigních onemocnění spojených se zvýšenou produkcí CEA (47).

Hladina sérového CEA je taktéž častým kofaktorem časně recidivy CLM. Někteří autoři hodnotí předoperační hodnoty (61,65,67,69), jiní časně pooperační (38, 54, 108,113). Většina studií si stanovuje vlastní kritické hodnoty, nejčastěji je však považována za hraniční hodnotu pro zvýšené riziko výskytu recidivy CLM hodnota CEA = 200 ng/ml.

4.2.3.2. CA 19-9

CA 19-9 je mucin-sialo-glykolipid s molekulovou hmotností více než 500 kDa definovaný pomocí monoklonální protilátky. Patří stejně jako CEA mezi onkofetální nádorové markery. Výskyt CA 19-9 úzce souvisí s Lewis (a) determinantou krevní skupiny. 5-10% populace s determinantou krevní skupiny Lewis^{a-} a Lewis^{b-} nejsou schopni CA 19-9 syntetizovat, protože jim pro syntézu chybí enzym fukozyl-transferáza. U plodu se vyskytuje v epitelových buňkách trávicího ústrojí a parenchymatózních orgánů z něj odvozených (játra, slinivka břišní). Za fyziologických podmínek je u dospělých jedinců produkován ve velmi omezeném množství epitelii bronchiálního stromu a gastrointestinálního traktu.

V minimálních koncentracích se vyskytuje v krvi, pleurálním výpotku, ascitu a mozkomíšním moku. CA 19-9 se eliminuje výhradně žlučí. Jeho fyziologická funkce není známa ani v embryonálním ani postnatálním věku. Biologický poločas je 5 dní (25,123).

Zvýšené hodnoty můžeme zaznamenat při následujících benigních onemocněních: jaterní cirhóza, primární biliární cirhóza, akutní i chronická hepatitida, toxická hepatitida, cholecystitida, cholangitida, choledocholitiáza, benigní onemocnění žaludku a střev a to především zánětlivá, akutní i chronická pankreatitida. V případě onemocnění žlučových cest může elevace tohoto nádorového markeru souviset s alterací jeho exkrece.

Zvýšené hladiny CA 19-9 je možno detekovat u následujících maligních onemocnění: KRCa, CLM, karcinom žlučníku, žlučových cest, pankreatu, žaludku, prsu, ovarií (hlavně malignity obsahující mucinózní složku) a dělohy. Stupeň produkce CA 19-9 je nepřímo úměrný stupni diferenciaci karcinomu, tzn. u dediferencovaných karcinomů se prudce snižuje jeho produkce a u anaplastických karcinomů zcela chybí.

CA 19-9 se používá ke sledování po operaci či v průběhu paliativní onkologické léčby u pacientů s KRCa včetně CLM, karcinomem pankreatu, žlučníku a žlučových cest. A to zpravidla v kombinaci s CEA. Jeho stanovení lze provést ze séra či plazmy, hrudního výpotku či ascitu. Za fyziologické hodnoty lze považovat 0-30 IU/ml. Hraniční hodnota 30-40 IU/ml nás nutí k doplnění dalších vyšetření stejně jako u CEA. Patologické hodnoty nad 40 IU/ml nás již musí alarmovat a uvažovat o recidivě onemocnění po radikálním odstranění malignity či progresi v případě paliativní onkologické léčby (123).

4.2.3.3. CA 72-4

CA 72-4 je glykoprotein obsahující mucinovou složku s molekulovou hmotností okolo 400 kDa. Je definován pomocí monoklonální protilátky. Patří také mezi onkofetální nádorové markery. Za fyziologických podmínek je produkován povrchovými epitelii jícnu, žaludku a pankreatu vyvíjejícího se plodu. V téže lokalizaci, ale ve velmi omezené míře, jej lze detekovat i v dospělosti. Jeho fyziologická funkce je zcela neznámá. Biologický poločas je 5-7 dní (19,20,25,123).

Zvýšené hodnoty můžeme zaznamenat u následujících benigních onemocnění: jaterní cirhóza, akutní pankreatitida, chronická bronchitida, bronchopneumonie, vředová choroba žaludku, některá zánětlivá onemocnění trávicího traktu.

Zvýšení hladiny Ca 72-4 jsou stanovovány u KRCA, CLM, karcinomu jícnu, žaludku, pankreatu, žlučových cest, jater, ovarií (převážně pokud obsahují mucín), děložního krčku a endometria, prsu a bronchogenního karcinomu. Standardně je CA 72-4 užíván k monitorování průběhu terapie či dispenzarizace u karcinomu žaludku a ovarií. U ostatních malignit gastrointestinálního traktu slouží jako doplňkový nádorový marker. Lze jej stanovit ze séra či plazmy, hrudního výpotku a ascitu. Za normální hodnoty je považována sérová hladina 0-3 IU/ml. Hraniční hodnota je 3-6 IU/ml. Hodnotu nad 6 IU/ml považujeme za patologickou (20). Tento marker vhodně doplňuje sledování nemocných s nádory GIT, kteří mají krevní skupinu Lewis^{a-} a Lewis^{b-}, a kteří neprodukují CA 19-9.

4.2.3.4. TK – Thymidinkináza

Thymidinkináza je součástí skupiny enzymů podílejících se na syntéze DNA. Proto je také její elevace charakteristická pro jakoukoliv proliferační aktivitu. V určitých nízkých fyziologických hodnotách je TK detekovatelná v prenatálním období i dospělosti.

Za patologických podmínek se nachází v rychle proliferujících tkáních, mezi něž patří i maligní tumory. Z těchto tkání je uvolňována do cirkulace. Intenzivní produkce je pozorována především u pokročilých onemocnění s vysokým mitotickým obratem a u hematologických malignit. Z benigních onemocnění je zvýšená produkce TK typická rovněž pro některá virová, zánětlivá a revmatická onemocnění. Biologický poločas je asi dva dny. Za normální hodnoty lze považovat sérové hladiny do 6 IU/l. Zvýšené hodnoty nad tuto hranici lze považovat za patologické. TK je používán jako nádorový marker u hematologických malignit a ke sledování efektu paliativní chemoterapie u nádorů gastrointestinálního traktu (123).

4.2.3.5. Skupina TPA - Tkáňový polypeptidický antigen a TPS - Tkáňový specifický polypeptidický antigen

Jedná se o skupinu proliferačních markerů a to společně s TK, a to proto, že jsou uvolňovány do tělních tekutin v průběhu proliferace. Jejich hladina je proto úměrná nádorovému růstu. Z biochemického hlediska jsou TPS a TPA společně s CYFRA 21-1 fragmenty filamentózních proteinů -cytokeratinů. Cytokeratinů je v současné době známo 20 a jsou charakterizované dle své molekulární hmotnosti a izoelektrického bodu. TPA je směs nízko molekulárních cytokeratinů asociovaných s epiteliemi a to především cytokeratinu (CK) 8, 18, 19. CYFRA 21-1 a TPS jsou charakterizovány a identifikovány pomocí

monoklonální protilátky. TPS současně reprezentuje specifickou část TPA v séru, tedy je její přesně definovanou podskupinou. TPS a CYFRA21-1 jsou vzhledem k charakterizovanému epitopu – použití monoklonální protilátky – na rozdíl od TPA, která je směsí epitopů, vysoce specifické a nemají tendenci ke zkřížené reakci v tak vysoké míře jako TPA(123).

Původní stanovení TPA, které je založeno na detekci cytokeratinů 8,18 a 19 bylo v poslední době doplněné soupravami s monoklonálními protilátkami (např. TPA-M). Fragments cytokeratinů 8 a 18 jsou detekovány soupravou pro stanovení TPS (specifický TPA), rovněž s monoklonální protilátkou. Odlišnou specifitu těchto protilátek v diagnostických soupravách je třeba respektovat při klinickém hodnocení.

Elevace sérových hladin TPA se vyskytuje bez maligního pozadí při velkém spektru zánětlivých onemocnění a během gravidity. Zvýšené hodnoty TPA lze nalézt u následujících malignit: KRCa, karcinom prsu, plic, karcinomy urologické a gynekologické etiologie, primární nádory jater zejména cholangiocelulární karcinom, další karcinomy gastrointestinálního traktu. Fakticky se jedná o všechny epiteliální malignity. TPA může být v kombinaci s CEA použit jako nádorový marker pro dispenzarizaci či monitoraci pacientů s karcinomem prsu, KRCa, ovariálním karcinomem, karcinomem močového měchýře a plic. Stanovení TPA je také doplňkovým vyšetřením v diferenciální diagnostice primárních malignit jater. Zatímco u cholangiocelulárního karcinomu je zvýšen, u HCC není detekován(6,123).

TPS je v případě karcinomu prsu lepším nádorovým markerem než CEA nebo CA 15-3 a to díky velmi vysoké specifitě a senzitivitě. TPS je elevováno při malobuněčném karcinomu plic.

Některými autory byla prokázána korelace předoperačních hodnot TPA se stadiem onemocnění a přežíváním pacientů a to v případě KRCa (51). Kombinované určování hladin CEA a TPS je dle některých autorů vhodnou kombinací pro včasnou diagnostiku recidiv

kolorektálního karcinomu se senzitivitou kolem 70-90% (6,87). TPS se jeví jako vhodný marker především pro časný záchyt relapsu onemocnění a kontrolu paliativní onkologické terapie (72). Za patologickou sérovou hodnotu TPA lze považovat zvýšení nad 110 IU/l. V případě TPS lze považovat zvýšení sérové hladiny nad 90 IU/l za nefyziologický projev.

4.2.3.6. Význam stanovení dalších nádorových markerů u CLM

Kromě výše zmíněných nádorových markerů bylo publikováno mnoho prací týkajících se použití dalších nádorových markerů u pacientů s KRCA a CLM. U nich lze předpokládat stejný efekt u CLM jako u KRCA a to vzhledem ke generalizaci základního onemocnění v případě CLM. Všechny výsledky jsou však jen extrapolované. Výsledky jsou v dostupné literatuře předkládány spíše jako pilotní studie než rozsáhlé studie. I tak je vhodné zde jejich souhrn prezentovat.

Stanovení některých nádorových markerů bylo navrženo nejen jako součást dispenzarizace po radikální resekci či při sledování efektu paliativní onkologické léčby, ale i např. jako součást diferenciální diagnostiky v případě ložiskových procesů jater. Zde můžeme uvést Alfa-1-fetoprotein (AFP), jehož sérová hladina je značně elevována při onemocnění hepatocelulárním karcinomem (HCC). V případě CLM je však hladina normální. Z dalších nádorových markerů, které byly sledovány v souvislosti s KRCA lze uvést CA 243, CA 50, CA 195, CA 125 (6,41,44). Žádný z těchto navržených markerů nedosahoval v porovnání s CEA a CA 19-9 lepších výsledků ani v případě předoperačních hodnot, ani v případě stanovení těchto markerů v průběhu dispenzarizace.

Lise uvádí, že hladina gama - glutamyltransferázy (GMT) v séru předoperačně ovlivňuje prognózu CLM po radikální operaci (62).

4.3. Symptomatologie jaterního metastatického procesu KRCA

Většina onemocnění CLM je asymptomatická. Nutí nás na ní pomyslet předchozí operace kolorekta pro karcinom. I proto je důležitá důsledná a pravidelná dispenzarizace na onkologických a chirurgických pracovištích.

Z nespecifických projevů mohou dominovat pocity dyskomfortu v pravém podžebří, kde může být i hmatná rezistence. Při rozsáhleším postižení jater CLM může bolest vystřelovat podél žeberního oblouku až do zad. Ztráta chuti k jídlu a ztráta hmotnosti se vyskytuje až při CLM, které výrazným způsobem alteruje funkční kapacitu jater.

V tomto stádiu se lze setkat i s projevy jako je ascites, otoky dolních končetin při hypoalbumemii, petechie či hematomy při poruše syntézy koagulačních faktorů. Zřídka pak s projevy portální hypertenze při útlaku jaterních žil či portální žíly. Ikterus jako projev nedostatečné eliminace bilirubinu se vyskytuje také spíše v pokročilých stádiích.

Pokud dochází k nekrotickému rozpadu pokročilého CLM, pak bývají zpravidla paramaligním projevem febrilní špičky v pravidelnou denní dobu doprovázené zimnicí nebo třesavkou. Pokročilý metastatický proces podléhající nekróze se může též sekundárně infikovat a dochází k rozvoji symptomatologie totožné s abscesem jater. V tomto případě je třeba vždy při indikaci léčebného postupu u abscesu jater, zvláště multilokulárního či atypického pomyslet na paramaligní projev. V případě útlaku žlučových cest se může CLM manifestovat i prostřednictvím cholangitidy tedy klasickou Charcotovou trias – horečkou, ikterem, bolestmi v pravém podžebří. Zobrazovacími metodami pak detekujeme dilataci některé části žlučových cest.

Při nálezů extrahepatálního metastatického procesu KRCA či v případě ložiska suspektního z malignity v extrahepatální lokalizaci (plíce, lokální recidiva KRCA...) je třeba vždy vyloučit postižení jater.

4.4. Diagnostika jaterního metastického procesu KRCA

Snahou všech diagnostických vyšetření by mělo být diagnostikovat CLM v počátečních stadiích onemocnění. I proto nemá fyzikální vyšetření větší význam, jelikož je možno jím detekovat rezistenci v pravém podžebří či nerovnost povrchu jater až v pozdějších stadiích onemocnění.

4.4.1. Anamnéza

Vzhledem k tomu, že 40-60% pacientů po operaci pro kolorektální karcinom je postiženo CLM (synchronní metastázy diagnostikovány v 15-30% během primární operace kolorekta, metachronní metastázy se vyskytnou u dalších 15-30% pacientů v následujících třech letech po primární operaci) je třeba důsledně dbát na jakýkoliv údaj o operaci kolorekta a to nejen pro KRCA, ale i malignizovaný polyp, adenom s vysokým stupněm dysplazie či další prekancerózu (35,48). Taktéž je třeba sledovat pacienty, kteří podstoupili operaci kolorekta pro ulcerózní kolitidu a to obzvláště, pokud byly histologicky nalezeny dysplastické změny a nebyla provedena proktokolektomie a to z důvodu možného maligního zvratu v oblasti distálního rekta.

Anamnéza je pro nás také důležitá při diferenciální diagnostice maligních ložiskových procesů jater. V případě primárních nádorů jater a obzvláště HCC je to údaj o prodělání infekční hepatitidy B a C. Dále cirhotické změny jater a to nejen posthepatické ale i toxické (převážně etylické) etiologie nás upozorňují na možnost výskytu malignity. Jakákoliv difúzní změna parenchymu jater (cirhóza, steatofibróza) je taktéž závažným údajem nezbytným pro hodnocení vyšetření zobrazovacími metodami.

Pro diferenciální diagnostiku vzhledem k benigním onemocněním jater (především fokální nodulární hyperplazie a hepatální adenom) je důležitý údaj o užívání hormonální substituce či perorální antikoncepce.

2.4.2. Laboratorní vyšetření

Bývá zpravidla detekována elevace bilirubínu a jaterních testů – alaninaminotransferáza a aspartylaminotransferáza - při postižení parenchymu, gamaglutamyltransferáza a alkalická fosfatáza při útlaku žlučových cest a to i v případě jen útlaku segmentálního intrahepatálního žlučovodu. Současně se může vyskytnout koagulační porucha. Všechny tyto funkční změny jsou projevem spíše pokročilého CLM a jsou vysoce nespecifické, jelikož se mohou vyskytnout i při jiných nesouvisejících onemocněních. Změna jaterních funkcí může být i sekundární a to v případě předchozí onkologické léčby.

Ze specifických vyšetření připadá v úvahu nádorový marker alfa-fetoprotein. Zde je uveden vzhledem k tomu, že je dnes již pravidelnou součástí biochemických jaterních vyšetření. Slouží k diferenciální diagnostice hepatocelulárnímu karcinomu od sekundárních malignit jater, u nichž zpravidla není elevován. Ostatní nádorové markery jsou blíže uvedeny v kapitole 4.2.3. Nádorové markery u metastatického procesu kolorektálního karcinomu v játrech.

4.4.3. Zobrazovací metody

Zobrazovací metody bývají zpravidla z hlediska zachycení ložiskového procesu jater a jeho diferenciální diagnostiky klíčové. S jejich pomocí lze většinou definitivně diagnostikovat CLM pro jejich vysokou senzitivitu a specificitu. I přes ni se však můžeme

setkat s určitým procentem falešně negativních výsledků. I proto by mělo platit pravidlo opakovat tato vyšetření v pravidelných intervalech zvláště pokud u pacienta pomýšlíme na možnost metastatického procesu.

Základním vyšetřením je pro svou nenáročnost, nízké finanční náklady a žádnou radiační zátěž ultrasonografické vyšetření (USG). USG jater je pravidelnou součástí vyšetření dispenzarizovaných pacientů po operaci pro KRCa i CLM. Pomocí USG bývají zastiženy i jiné ložiskové procesy jater zpravidla asymptomatické. Vyšetření pomocí USG je v porovnání s ostatními uvedenými vyšetřeními nedostatečné a určitě nemůže být použito k definitivní diagnostice. Jeho přínos při pravidelném sledování je však nepopíratelný. Peroperační ultrasonografie je také používána k určení rozsahu postižení jater a upřesnění anatomických poměrů během operace pro jaterní ložiskový proces.

K přesnější diagnostice jaterních ložiskových procesů je standardně využívána výpočetní tomografie (CT). V případě jater je to vícefázové CT, které zachytí náplň kontrastní látkou v průběhu jednotlivých fází v jaterní tepně, portální žíle i jaterních žilách a CT volumetrie nám umožňuje též spočítat objem resekované části jater a zbytkového parenchymu, který bude zajišťovat veškeré jaterní funkce po operaci. Pokud by byl menší než 25%, pak musíme od resekce ustoupit či nejprve provést embolizaci portální žíly (PVE) – viz dále. CT angioportografie je metoda používaná k přesnému stanovení vztahu tumoru a jeho cévního zásobení k hlavním cévním strukturám.

Pokud chceme snížit zátěž pacienta nebo při nesnášenlivosti kontrastní látky připadá v úvahu provedení magnetické rezonance (MR). Její nepochybný přínos je u atypických lézí, zvláště hemangiomů či lézí v terénu difuzního postižení jater (HCC).

Pozitronová emisní tomografie (PET) někdy v kombinaci s CT vyšetřením (PET/CT) je užívána k detekci metabolismu patologických lézí. Vysoká kumulace izotopem značeného metabolitu je vysoce podezřelá z maligní etiologie tohoto procesu. PET/CT vyšetření je

zvláště vhodné k diferenciální diagnostice např. jizevnatých ložisek či ložisek po provedení radiofrekvenční ablace (RFA), u nichž nelze zcela vyloučit viabilitu ošetřeného ložiska. Další výhodou je i možnost provedení tohoto vyšetření jako celotělového scanu k vyloučení i dalších extrahepatálních ložisek KRCa (lokální recidiva, plicní metastázy).

4.4.4. Vyloučení extrahepatálního metastatického procesu

V případě diagnostiky CLM je nezbytně nutné před přistoupením k jakémukoliv chirurgické i onkologické léčbě stanovit rozsah metastatického postižení v celém organismu – provést staging onemocnění. V případě operabilních CLM je taktéž nutné vyloučit extrahepatální postižení. Při jejich průkazu zpravidla ustupujeme od operace, jelikož ztrácí svůj kurativní význam a vlastní „debulking“ metastatického procesu jater nemá vliv na celkové přežití nemocného, naopak ho zatěžuje operačním výkonem a jeho možnými komplikacemi a současně zpožďuje podání paliativní onkologické léčby. Vyjímkou jsou resekabilní metastázy KRCa v plicích, které mohou být v druhé době odstraněny. Dále lze zvážit provedení resekce jaterních metastáz KRCa v druhé době po odstranění lokální recidivy zpravidla v anastomóze po primární operaci KRCa (43). Někteří zahraniční autoři se přiklánějí k provedení lymfadenektomie ligamentum hepatoduodenale v případě nálezu ojedinělé uzliny postižené metastatickým procesem KRCa současně s resekci CLM (29,34). Tento postup není dosud standardní a v jeho případě není dosud znám jednoznačný profit pacientů.

K vyloučení extrahepatálního onemocnění slouží CT či PET/CT vyšetření, které vyloučí postižení hrudníku, lokální recidivu KRCa i další ložiska v dutině břišní. V případě sporného nálezu lze doplnit MR. Čerstvé kolonoskopické vyšetření je požadováno před každou resekci jater pro CLM. Jako doplňkové vyšetření slouží endoskopická retrográdní

cholangiopankreatikografie (ERCP) a to k ozřejmení poměrů ve žlučových cestách při podezření na útlak. Toto vyšetření je možno nahradit MR cholangiopankreatikografií (MRCP). Provedení peroperačního USG vyšetření nás také informuje o rozsahu postižení jater CLM, jeho vztahu k cévním a žlučovým strukturám a na jeho základě je tedy možno definitivně rozhodnout o resekalibilitě CLM.

4.4.5. Histologie

Histologické vyšetření resekatu je prováděno vždy vzhledem k nutnosti ověření diagnózy. Současně nás zajímá rozsah resekce ve vztahu k resekcímu okraji. R0 resekce předpokládá nejen resekcí okraj bez postižení metastatickým procesem ale taktéž dostatečný lem zdravé tkáně. Jako standard je přijímána vzdálenost tumoru alespoň 10 mm od resekcí linie. V literatuře je však možno nalézt i jiné údaje a to v rozpětí od 2 do 20 mm. V případě postižení resekcí linie metastatickým procesem (R1 resekce) nelze výkon považovat za radikální a prognóza pacientů je podstatným způsobem zhoršena. Histologie také slouží při rozhodování o indikaci adjuvantní onkologické léčby.

Histologicky je možno ověřit i neresekabilní jaterní ložiska a to nejen CLM či potvrdit podezření na benigní onemocnění (fokální nodulární hyperplazie, adenom). Odběr biopsie provádíme buďto pod USG či CT kontrolou. V žádném případě neprovádíme tato diagnostická vyšetření při podezření na malignitu, která by byla dle provedených zobrazovacích metod indikací k radikální chirurgické léčbě. Je prokázáno, že tímto postupem zvyšujeme riziko recidivy onemocnění po resekcí. Současně je možnost diseminace onemocnění do punkčního kanálu.

4.5. Léčba

4.5.1. Chirurgická léčba

V zásadě platí, že jedinou kurativní léčbou nejen u CLM ale i všech ostatních malignit jater je radikální odstranění - tedy chirurgická resekce - a to s dostatečným lemem zdravé tkáně v resekční linii. Většina neléčených pacientů s CLM nepřežívá déle než 12 měsíců od stanovení diagnózy(3). Možnost resekce vždy závisí na rozsahu nádorového postižení (odstranitelnost nádoru), celkovém stavu, interních komorbiditách nemocného a funkční rezervě jaterního parenchymu (117). Funkční rezervou rozumíme ponechání dostatečného množství zbytkového parenchymu po resekci, které zajistí dostatečné fungování jaterních funkcí v pooperačním období. Tento parenchym musí být také schopen zajistit regeneraci jaterního parenchymu po resekci. V případě chronických zánětlivých onemocnění jater (hepatitida B, C), dalších onemocnění postihujících difuzně jaterní parenchym (cirhóza jaterní, steatofibróza....) či při toxickém postižení parenchymu předchozí chemoterapií musíme mít na zřeteli, že množství ponechaného zbytkového parenchymu musí být větší než u zdravého jedince se zachovalými fyziologickými funkcemi jaterního parenchymu. Zde postačuje ponechat 25% z celkového objemu jaterního parenchymu (16). V případě postižení jaterního parenchymu můžeme odhadnout stupeň postižení parenchymu orientačně ze základních laboratorních vyšetření, která nám upřesní syntetické a exkreční schopnosti jater (albumin, prealbumin, fibrinogen, cholinesteráza, obecně hemokoagulační vyšetření, jaterní testy...). Pro přesné stanovení funkční rezervy jater se používá větší množství testů např. test vylučování indocyaninové zeleně či lidokainový test. V případě většího postižení funkce jater je vhodnější od rozsáhlého výkonu ustoupit úplně nebo se spokojit s resekci segmentu, neanatomickou resekci či metastazektomií než vystavit nemocného riziku pooperačního

jaterního selhání často s fatálním koncem (114). Je vhodné taktéž zvážit provedení menších resekcí laparoskopicky (53). Dále je vhodné u těchto pacientů zvážit použití ablačních metod (RFA) a to i miniinvazivně laparoskopicky či pod CT kontrolou (109,110,111).

V případě malé funkční rezervy jater lze, pokud je postižen metastatickým procesem jen jeden lalok, provést embolizaci portální žíly (PVE), při níž je radiointervenčně embolizována větev portální žíly zpravidla pro pravý lalok. V případě technického neúspěchu je možno tento výkon provést přes ileokolickou žílu ze střídavého řezu. Lalok s okludovanou portální žilou podléhá atrofii, kontralaterální lalok naopak hypertrofuje. Tímto způsobem lze zvětšit zbytkový parenchym jater o 10-14% celkového funkčního parenchymu jater v období od 2 do 4 týdnů. Poté následuje kontrolní CT volumetrie. V případě potvrzení dostatečné hypertrofie je možno přistoupit k resekcii postiženého laloku bez rizika pooperačního akutního jaterního selhání (58,64,111,112).

Modifikaci tohoto postupu lze použít u nemocných s postižením obou jaterních laloků. Nejprve je zpravidla odstraněna léze z levého laloku jater. Poté následuje PVE a s odstupem resekce druhostranné léze v druhé době. Tyto etapové výkony (stage surgery) umožňují zvýšit celkové bezpříznakové přežití u pacientů, kterým bylo dříve možno nabídnout jen paliativní onkologickou léčbu (21,96,97,109).

Pokud není nemocný únosný k resekcímu řešení či nález není technicky řešitelný lze zvolit z několika typů ablačních metod. Nejznámější z nich je radiofrekvenční ablace (RFA), při níž je ložisko destruováno teplem vznikajícím při průchodu vln o vlnové délce 460kHz, které vytváří radiofrekvenční sonda. Dle typu sondy lze destruovat různě velká ložiska až do velikosti 5cm. Celkové přežití pacientů, kteří podstoupili RFA ložiska do velikosti 3cm je srovnatelné s přežitím pacientů podstupujících klasickou resekcí léčbu. U větších ložisek je prognóza nemocných po RFA horší (43). Z dalších ablačních metod možno jmenovat ještě laserovou ablací nebo kryoablaci (98,111).

4.5.2. Onkologická léčba

Onkologickou léčbu CLM lze rozdělit z hlediska požadovaného výsledku na léčbu adjuvantní, dále neoadjuvantní (downstaging) a paliativní. V případě adjuvantní terapie se jedná o doplnění radikální chirurgické léčby podáním chemoterapie za účelem snížení rizika recidivy onemocnění. Předpokládá se, že se tímto eliminují možná ložiska mikrometastáz, která jsou klinicky neidentifikovatelná. Neoadjuvantní léčba naopak předchází radikální chirurgický výkon. Jejím smyslem je zmenšit velikosti metastatických ložisek, která jsou primárně neresekabilní. Podání maximálně šesti cyklů kombinací nových, vysoce účinných chemoterapeutik (FOLFOX, FOLFIRI v kombinaci s biologickou léčbou Bevacizumabem či Cetuximabem) snižuje postižení jaterního parenchymu toxickou steatohepatitidou s fibrózou často spojenou s protražovaným podáváním chemoterapie (33,116). Excesivní podávání chemoterapie je také spojeno se vznikem vaskulárních komplikací manifestujících se obstrukcí sinusoid (5). Kombinace steatohepatitidy s obstrukcí sinusoid výrazným způsobem zvyšuje riziko perioperačního krvácení (91). Toto krvácení je zvýšené hlavně bezprostředně po ukončení podávání chemoterapie. Poté následují klinická vyšetření s opětovným stagingem onemocnění (restaging). V případě regrese nálezu je možno přistoupit k radikálnímu odstranění metastáz. Operace jater musí optimálně následovat ihned jakmile se CLM stane operabilní. Pacient je operován v terapeutickém okně účinné chemoterapie - maximálně 6-8 týdnů po vysazení (93). Operace musí následovat co nejdříve po vysazení chemoterapie tak, aby nedošlo opět k progresi CLM (3). Tímto způsobem lze zvýšit počet pacientů s CLM, kteří podstupují chirurgickou léčbu.

Paliativní léčba je léčbou, od které neočekáváme žádný kurativní účinek. Jejím podáním prodlužujeme kvalitu života a celkové přežití pacientů s neresekabilním CLM.

Chemoterapie je podávána v různých režimech obvykle v kombinaci základních chemoterapeutik (5-fluorouracyl, Oxaliplatin, Irinotekan, Raltitrexed, Capecitabin, Doxorubicin, Mitomycin). Z novějších chemoterapeutik s biologickým účinkem možno jmenovat Bevacizumab a Cetuximab (71). Slibné výsledky přináší i imunoterapie nádorů (45,46). Tato je však na úrovni klinických studií a zdaleka ji nelze považovat za standardní léčbu.

Chemoterapii lze podávat systémově či lokoregionálně. V případě lokoregionální aplikace je nejprve chirurgicky nebo radiologicky zaveden katetr cestou a. gastroduodenalis do a. hepatica propria, který umožňuje opakované podání chemoterapie přímo do jater. Význam lokoregionální chemoterapie spočívá v eliminaci toxických účinků chemoterapie na celý organismus v případě podání chemoterapeutika s vysokým záchytem v játrech. Současně je možno podat toto farmakum ve vyšší dávce. Předpokládá se také vyšší účinnost na CLM. Podávání lokoregionální chemoterapie je vyhrazeno jen pro pacienty s CLM bez průkazu extrahepatálního metastatického procesu. Nová chemoterapeutika s nižším záchytem v játrech snižují význam této léčebné metody ve srovnání s celkovým podáním chemoterapie.

Další možností je chemoembolizace jaterní malignity. Tato metoda se provádí při selektivní angiografii. Je nejprve provedena celiakografie s nálezem tepny zásobující maligní ložisko jater. Do této tepny je aplikována zpravidla koloidní látka (Histoacryl) nebo fibrinová drť, která uzavře tuto tepnu. Ke zvýšení efektu se embolizační látka obohacuje o chemoterapeutikum (Doxorubicin, Mitomycin), které tímto způsobem může proniknout účinně k nádorovým buňkám (2,114).

4.6. Dispenzární péče

Hlavním důvodem k pravidelné dispenzarizaci nemocných je možnost opakovaných výkonů na játrech pro recidivující CLM, které se vyvine po operaci jater pro CLM u 60% nemocných (4). Zvláštní pozornost si zaslouhují pacienti s vysokým rizikem recidivy CLM.

V pravidelných intervalech je proto vhodné provádět vyšetření jater zobrazovacími metodami – zpravidla CT a USG. V prvním roce je zapotřebí provádět tyto kontroly každé tři měsíce, v dalších letech se šestiměsíčním odstupem. Nedílnou součástí je i sledování ostatních orgánů, které mají dispozice k vytvoření metastáz KRCa. Jedná se hlavně o plíce. Zde by měly být prováděny taktéž pravidelné kontroly pomocí rentgenového snímkování plic popřípadě CT vyšetření. K vyloučení lokální recidivy KRCa slouží kolonoskopie prováděné v ročních odstupech. Doplněním těchto vyšetření by mělo být pravidelné sledování nádorových markerů a jejich dynamiky. V případě podezření z recidivy metastatického procesu KRCa v jakékoliv i nezvyklé lokalizaci je nutné doplnit další vyšetření. Musíme mít trvale na paměti vysokou pravděpodobnost recidivy metastatického procesu KRCa a to nejen v jaterní lokalizaci. Časně zachycená recidiva má větší šanci být léčitelná než recidiva zachycená v pozdějším stádiu.

4.7. Klinické prognostické faktory

4.7.1. Klinické prognostické faktory recidivy CLM spojené s primární operací

KRCa

Postižení uzlin při primární operaci je považováno za jeden z klíčových faktorů časné rekurence CLM. (7,38,39,54,62,67,69,76,124) Současně je spojováno s extrahepatální recidivou KRCa po hepatektomiích (125). Infiltrace serózy kolorektálním karcinomem či vyšší stupně Dukesovy klasifikace jsou považovány taktéž za nezávislý prognostický faktor časné recidivy CLM (54,63,76). Totéž platí o Invazi kolorektálního karcinomu do žilního řečiště (106,113,125) a histologickém průkazu postižení lymfatických cév kolorekta (124). Pro prognózu nemocných po operaci CLM je zásadní taktéž grading KRCa. Špatně diferencované adenokarcinomy či obecně mucinózní karcinomy jsou pokládány za nepříznivý faktor recidivy CLM (54,63,76). Adjuvantní chemoterapie je považována některými autory za faktor časné rekurence onemocnění. Toto však může být spojeno s méně příznivým stagingem primárního onemocnění, který je pravidelně indikací k adjuvantní léčbě (7). Krátký časový odstup mezi primární operací a operací jater vypovídá o vysoké proliferální schopnosti maligních buněk a tendenci karcinomu k diseminaci či o nepříznivém stagingu v době primární operace (124). Fong uvádí, že DFI po primární operaci kratší než 12 měsíců je spojeno s vyšším rizikem recidivy CLM (38). I autoři dalších studií dokazují vliv krátkého DFI, neshodují se však na intervalu dvanácti měsíců (37,49,69).

4.7.2. Klinické prognostické faktory recidivy CLM spojené s operací jater

Počet metastáz v jaterním parenchymu je v současné době pokládán za hlavní prognostický faktor časně recidivy CLM. Některé studie uvádějí pouze vyšší počet metastáz jako nepříznivý prognostický znak (60,62,69,76). Choti se spoluautory statisticky prokazuje jako hraniční pro špatnou prognózu větší počet metastáz než tři. (50). Naproti tomu Kato zvolil jako hraniční 4 a více metastáz v jaterním parenchymu (54). Fong hodnotí jako nepříznivé již více než jednu metastázu (38). Bilaterální postižení jater CLM je spojeno s vyšší pravděpodobností časně recidivy po jaterní resekci (11,63,106,124). Velikost jednotlivých metastáz je taktéž obecně považována za nepříznivý faktor (18,69,76,108,127). Fong uvádí jako hranici pro špatnou prognózu největší metastázu větší než 5cm (38). Jiní autoři se přiklánějí spíše k větším metastázám a shledávají jako hraniční hodnotu (cut off) průměr metastázy větší než 10cm (37). Vzhledem k tomu, že za průměr metastázy je zpravidla při nepravidelnosti tvaru metastázy považován největší naměřený rozměr, zabývají se některé studie kvantifikací vlastního metastatického procesu. Ercolani se spolupracovníky vypočítává objem postiženého jaterního parenchymu. Uvádí, že nemocní s mnohočetnými metastázami jater, pokud jejich objem nepřevyšuje 125cm³ mají lepší prognózu než nemocní s jednotlivou metastázou, která zaujímá v jaterním parenchymu větší objem než 380cm³(30).

Většina autorů do svých skórovacích systémů začleňuje charakter resekční linie. Všichni se shodují na tom, že R0 resekce, kdy není postižena resekční linie metastatickým procesem, je nezbytná pro důkladné provedení radikální operace. Wray uvádí, že vzdálenost metastatického procesu menší než 10mm je spojena s vyšším rizikem nejen lokální ale i extrahepatální recidivy (122). Za dostačující pro dobrou prognózu onemocnění pokládá vzdálenost větší než 10mm. Oponuje mu však Pawlik, který dokazuje, že R0 resekce je zásadním prognostickým faktorem časně recidivy, ale vzdálenost maligních buněk

v histologickém preparátu od resekční linie neovlivňuje celkové přežití, riziko recidivy nebo místo recidivy procesu, a nemá být proto používán jako kritérium při rozhodování o provedení operace (84). Kokudo se spolupracovníky dokazují, že vzdálenost malignity od resekční linie 2mm je dostačující minimum, kdy ještě není zvýšené riziko recidivy onemocnění (57). Za hlavní predikční faktor pro špatnou prognózu nemocného a časnou recidivu onemocnění je pokládán záchyt maligních buněk metastatického procesu v resekční linii (7,11,38,50,54,63,65,67,76). Důvodem k diskuzi o vzdálenosti malignity od resekční linie jsou mikrometastázy, které Nanko detekuje v 56% zkoumaných případech. Lokalizuje je do portálních žil, centrálních žil, sinusoid i žlučovodů. Největší naměřená vzdálenost mikrometastázy od hlavní klinicky zřetelné metastázy byla 38,2mm! (78). Topal zkoumá výskyt satelitních mikrometastáz kolem klinicky patrné metastázy – tuto vlastnost hlavní metastázy nazývá satelitóza a prokazuje, že je faktorem spojeným se špatnou prognózou onemocnění (108). Koch detekoval hematogenní rozsev maligních buněk během manipulace s jaterním parenchymem při resekcii CLM. Přítomnost těchto buněk je považována za nepříznivý faktor časně recidivy a nutí autory k individualizaci adjuvantní terapie (56).

Postižení lymfatických uzlin v ligamentum hepatoduodenale je dle autorů, kteří provádějí disekci těchto uzlin standardně jako součást resekce CLM, prokazováno v 15% případech, a je spojeno se špatnou prognózou onemocnění a vysokým rizikem časně recidivy (56,61,127). Z patologicko anatomických faktorů, které negativně ovlivňují časnou recidivu, je nutno ještě jmenovat přítomnost mikroskopické fibrózní pseudokapsule mezi metastázou a přilehlým jaterním parenchymem, která byla detekována u 28% pacientů sledovaného souboru (7). Taktéž infiltrativní růst CLM je pokládán za nezávislý faktor časně recidivy CLM, speciálně ve zbytkovém jaterním parenchymu (61). Invaze CLM do intrahepatických lymfatických cév byla prokázána za rizikový faktor časně rekurence onemocnění (126). Extrahepatální recidiva

KRCa (i resekabilní) s výjimkou resekabilní lokální recidivy ve spojce (92) je považována za rizikový faktor jaterní recidivy (37,38,54,76).

Významným klinickým rizikovým faktorem je čas potřebný ke zdvojnásobení objemu metastázy (doubling time). Ten je stanovován za použití zobrazovacích metod (CT,MR,USG) při provedení minimálně dvou měření. Tento reflektuje charakter CLM, odráží jeho agresivitu a schopnost pacienta bránit se metastatickému procesu. Nízká hodnota tohoto času je rizikovým faktorem časné recidivy a obecně špatné prognózy onemocnění po eventuelní resekcí CLM. Problémem hodnocení tohoto faktoru zůstává množství provedených zobrazovacích vyšetření a nutný předpoklad linearity růstu CLM. (104,105). Morbidita po resekcí jater pro CLM je spojena s kratším bezpříznakovým přežitím a tedy s časnější recidivou onemocnění (60,61). Typ jaterní resekce je taktéž některými autory uváděn jako faktor ovlivňující časnou recidivu CLM (62). Velké jaterní resekce mají paradoxně lepší prognózu časné recidivy oproti limitované resekcí CLM (52).

4.7.3. Skórovací systémy

Jednotlivé prognostické faktory jsou využívány jako součást ucelenějších skórovacích systémů. Ty slouží k vyhodnocení pravděpodobnosti časné recidivy eventuálně ke zhodnocení výhledu na celkové přežití. Mají ovlivňovat při rozhodování o rozsahu resekce, charakteru a typu léčby.

Fong (38) pracuje se skórovacím systémem, který využívá sedm rizikových faktorů časné recidivy a špatné prognózy onemocnění, které jsou multivariační analýzou hodnoceny jako nezávislé (pozitivita resekční linie, přítomnost extrahepatálního maligního onemocnění, pozitivita uzlin při kolorektální resekcí, bezpříznakové přežití po primární operaci kratší než 12 měsíců, počet metastáz vyšší než jedna, velikost největší jaterní metastázy větší než 5cm,

hladina CEA vyšší než 200ng/ml). Pacienti, kteří mají pozitivní více než tři kritéria, jsou po resekci CLM indikováni k adjuvantní léčbě.

Mann (69) hodnotí pět nezávislých prognostických faktorů (postižení uzlin při primární operaci, bezpříznakové přežití po primární operaci, počet metastáz v jaterním parenchymu, velikost největší metastázy a hodnotu CEA předoperačně) a zahrnuje je do svého skórovacího systému, který využívá ke zhodnocení prospěchu z resekční léčby jater.

Nagashima (76) na základě multivariační analýzy předkládá nezávislé prognostické faktory časné recidivy (invazivita primárního tumoru, postižení uzlin při primární operaci, stádium Dukes C, vícečetné metastázy jater, velikost největší jaterní metastázy v průměru nad 5cm, resekalibilní extrahepatální metastatický proces), které zahrnuje do společného hodnotícího schématu sloužícího k odhadnutí špatné prognózy nemocného.

Schindl (94) uvádí taktéž nezávislé prognostické faktory (Dukesova klasifikace KRCa, počet metastáz, sérovou hladinu CEA a dále výše hladiny alkalické fosfatázy a albuminu), které používá ve svém skórovacím schématu ke zhodnocení prognózy onemocnění. Pacienti se špatnou prognózou nejsou indikováni k resekční léčbě, ale je rozhodnuto o kombinované multimodální léčbě (RFA, onkologická léčba atd.).

Tanaka (106) do svého skórovacího schématu zahrnuje přítomnost špatně diferencovaného adenokarcinomu či mucinózního karcinomu obecně, dále prokázanou invazi primárního tumoru do cévního řečiště, bilaterální postižení jaterního parenchymu CLM a krátký čas potřebný ke zdvojnásobení objemu CLM. Tyto ukazatele jsou rizikovými faktory časné recidivy a špatné prognózy onemocnění.

4.7.4. Využití skórovacích systémů a klinických prognostických faktorů

K práci na skórovacích systémech, které slouží k prognóze onemocnění po resekční léčbě CLM, nutí neuspokojivé výsledky této léčby, příliš časná recidiva onemocnění, nezanedbatelná pooperační morbitida některých skupin pacientů s CLM a nízké dlouhodobé přežití těchto nemocných. Proto je nezbytné zvažovat individuálně přínos resekční léčby CLM a v případě špatné progózy onemocnění ustoupit od radikálního výkonu a zahájit alternativní léčbu (radiofrekvenční oblace, chemoterapie lokoregionální, systémová, kombinace léčebných postupů atd.) eventuálně přistoupit nejprve k neoadjuvantní léčbě a downstagingu onemocnění s následnou radikální resekcí jater.

5. Cíle disertační práce

I. Zhodnocení dostupných klinických prognostických faktorů z období primární operace kolorekta pro KRCa a operace jater pro CLM a posouzení jejich vztahu k prognóze časné recidivy CLM po radikální operaci.

II. Stanovení sérové hladiny proliferačních (TK, TPA a TPS) a klasických (CEA, CA 19-9, CA 72-4) nádorových markerů u nemocných, kteří podstoupili explorativní laparotomii pro malignitu jater. Posouzení vztahu těchto nádorových markerů k celkovému přežití nemocných. Zhodnocení jejich vztahu k indikaci další paliativní (onkologické) léčby.

III. Stanovení předoperační a pooperační sérové hladiny proliferačních (TK, TPA a TPS) a klasických (CEA, CA 19-9, CA 72-4) nádorových markerů u pacientů, kteří podstoupili radikální operaci jater pro CLM. Posouzení vztahu těchto markerů k bezpříznakovému a celkovému přežití a zhodnocení jejich vlivu na prognózu časné recidivy CLM po radikální operaci CLM.

IV. Stanovení předoperačních a pooperačních (časně pooperační do 30 dnů po operaci, po šesti a dvanácti měsících od operace) sérové hladiny proliferační (TK, TPA a TPS) a klasických (CEA, CA 19-9, CA 72-4) nádorových markerů u pacientů, kteří podstoupili radikální operaci jater pro CLM. Posouzení poměru – dynamiky - těchto markerů k bezpříznakovému přežití. Zhodnocení vlivu této dynamiky ve vývoji studovaných nádorových markerů k prognóze časné recidivy onemocnění.

6. Metodika

Předmětem zkoumání vlivu různých klinických faktorů a jejich významu pro prognózu nemocných s CLM a klasických a proliferačních nádorových markerů bylo stanovení těch, které mají statistický význam ke stanovení časné recidivy CLM po operaci jater. Proto byl soubor námi sledovaných probandů rozčleněn do několika skupin tak, aby bylo možné tyto soubory vhodněji analyzovat a zkoumat. Je studován nejen statistický význam nádorových markerů pro prognózu časné recidivy, ale i jejich dynamika. Pro lepší představu o skutečném fungování nádorových markerů bez jejich ovlivnění léčbou nejen chirurgickou ale i farmakologickou byly analyzovány i nádorové markery u skupiny pacientů, kteří podstoupili explorativní laparotomii.

6.1. Metodika statistické analýzy klinických prognostických faktorů

Od září 1999 do prosince 2003 bylo na Chirurgické klinice FN Plzeň operováno 78 nemocných pro metastatický proces kolorektálního karcinomu v játrech (CLM). Radikální výkon v rozsahu segmentektomie až rozšířené pravostranné hepatektomie byl proveden u 58 nemocných (74,4%), paliativní u 20 nemocných (RFA)(25,6%). Opakovaná operace byla provedena u 13 pacientů (16,3%). CLM byl minimálně jednou ošetřen pomocí radiofrekvenční ablace (RFA) v 27 případech (33,8%). U 35 pacientů byla ošetřena jedna metastáza (46,1%), 2 metastázy u 18 pacientů (23,7%), 3 ložiska u 11 pacientů (14,5%), 4 u 5 pacientů (6,6%), 5 u 4 pacientů (5,3%), 6 u dvou nemocných (2,6%), jeden nemocný (1,3%) byl operován pro 7 metastáz CLM (histogram 1). Oba dva jaterní laloky byly postiženy metastatickým procesem u 28 nemocných (35,4%). Recidiva onemocnění byla zaznamenána u 53 nemocných (71,6%).

Multifaktoriální analýzou byly zkoumány následující klinické faktory: věk, pohlaví, lokalizace primárního tumoru, Dukesova klasifikace (histogram 2), grading (histogram 3), staging (histogram 4) a histologický nález u primárního karcinomu, postižení resekční linie maligními buňkami, chemoterapie (histogram 5) či radioterapie po operaci kolorekta, typ jaterního výkonu (histogram 6), komplikace po jaterní operaci, radikální nebo paliativní jaterní výkon, lateralita metastatického procesu, počet metastáz, krevní převody během jaterní operace, opakovaný jaterní výkon. Dukesova klasifikace a grading kolorektálního karcinomu byly pro potřeby naší statistické analýzy modifikovány:

Dukesova klasifinace KRCa:

- A: tumor neprorůstá muscularis propria
- B: Tumor prorůstá muscularis propria
- C: Postižení regionálních lymfatických uzlin
- D: Vzdálené metastázy

Modifikovaná Dukesova klasifikace:

- I. (A+B) lokalizované onemocnění
- II. (C+D) pokročilé onemocnění

Grading KRCa:

- G1 dobře diferencovaný tumor
- G2 středně diferencovaný tumor
- G3 málo diferencovaný tumor
- G4 nediferencovaný tumor

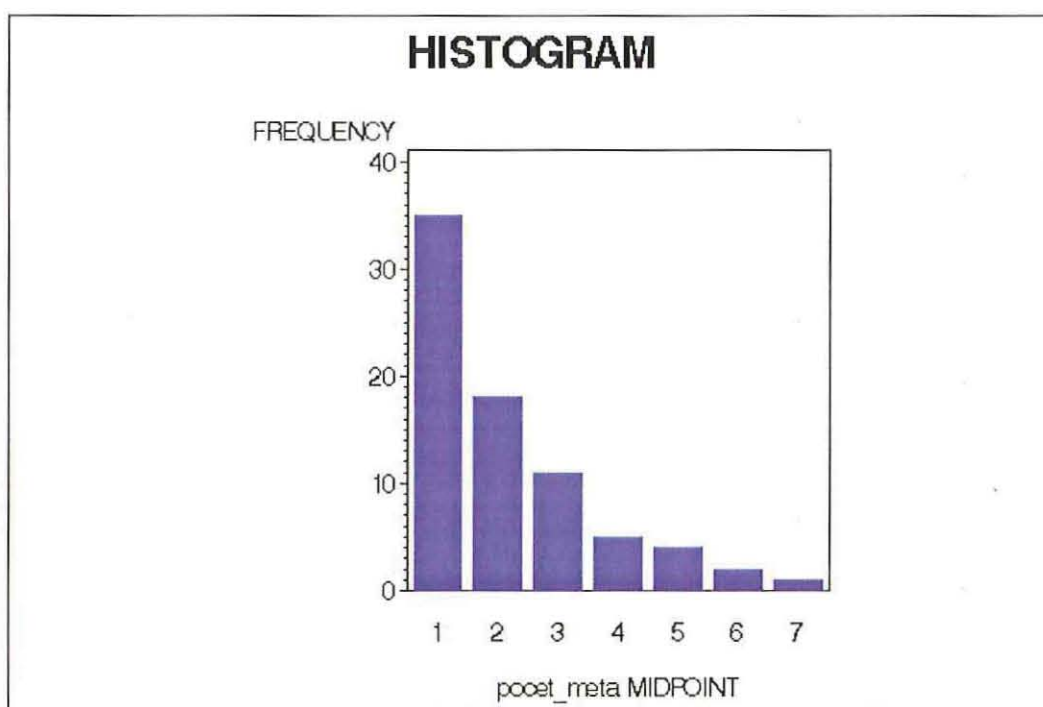
Modifikovaný grading KRCa:

- I. (G1+G2) vysoký stupeň diferenciacie
- II. (G3+4) nízký stupeň diferenciacie

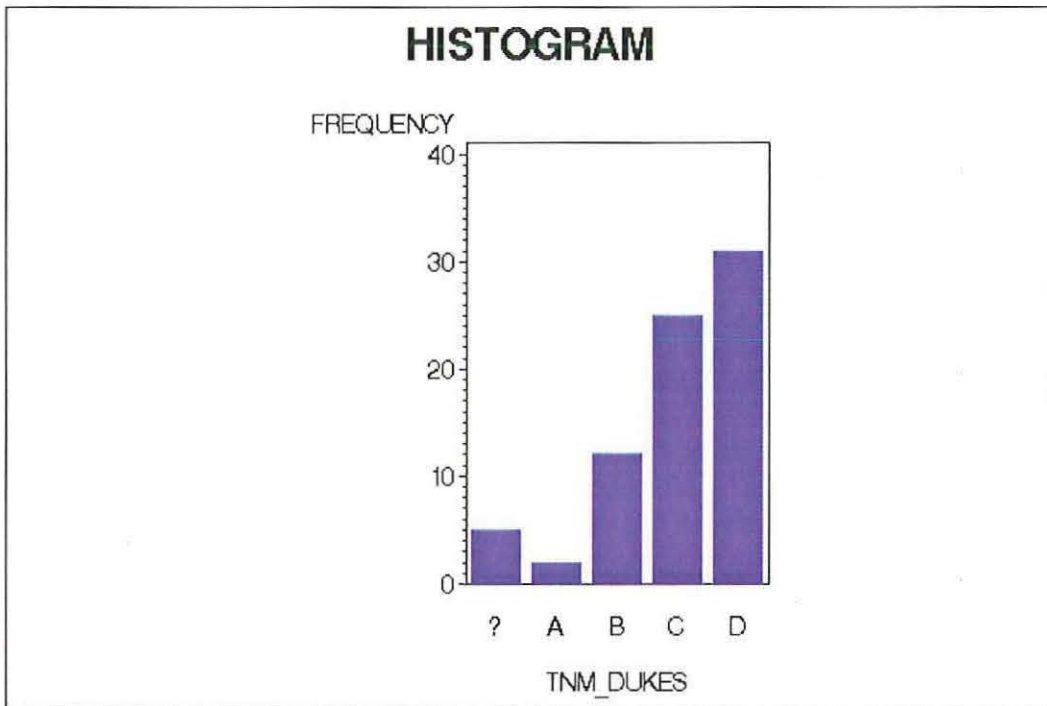
Pro zhodnocení celkového přežití a DFI byla použita Kaplan-Meierové metoda.

Zhodnocení statistické významnosti sledovaných parametrů bylo provedeno Log-rank testem a Wilcoxonovým testem. K statistické analýze dat byl použit program S.A.S. version 6.12

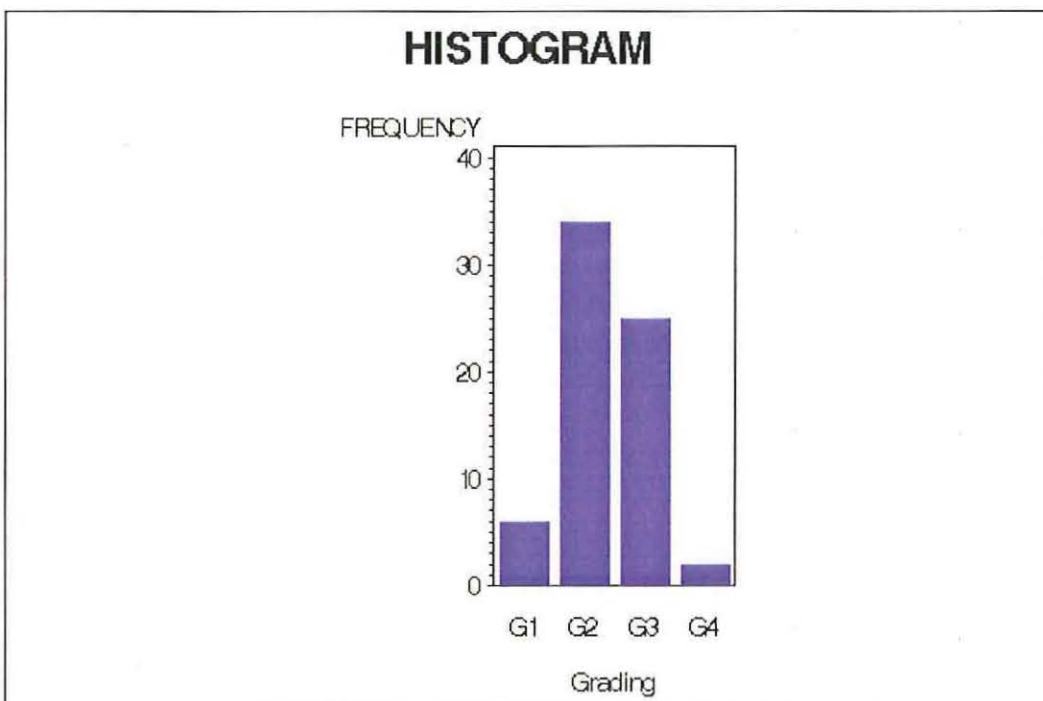
(Statistical Analysis Software, Inc.). Za objem metastázy byl považován součin dvou jejích největších rozměrů. Při vyšším počtu metastáz byly brány v úvahu jen tři největší. Výpočet byl proveden dle vzorce $V=A1 \times A2 + B1 \times B2 + C1 \times C2$ ($A1 - C2$ = rozměry metastáz, V = předpokládaný objem metastáz). Rozměr metastáz byl stanoven pomocí perioperační ultrasonografie. Byla vyhodnocena senzitivita a specificita pro stanovení optimální cut off. Výsledky byly prezentovány pomocí ROC křivek (receiving operative curves).



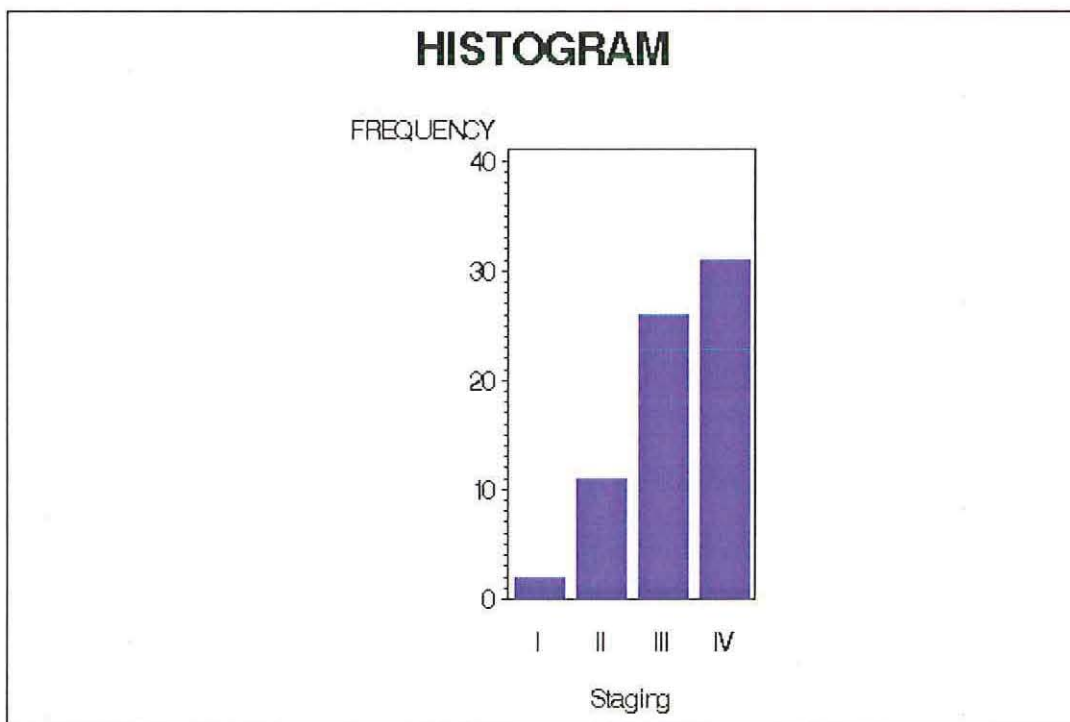
Histogram 1.: Frekvence počtu jaterních metastáz.



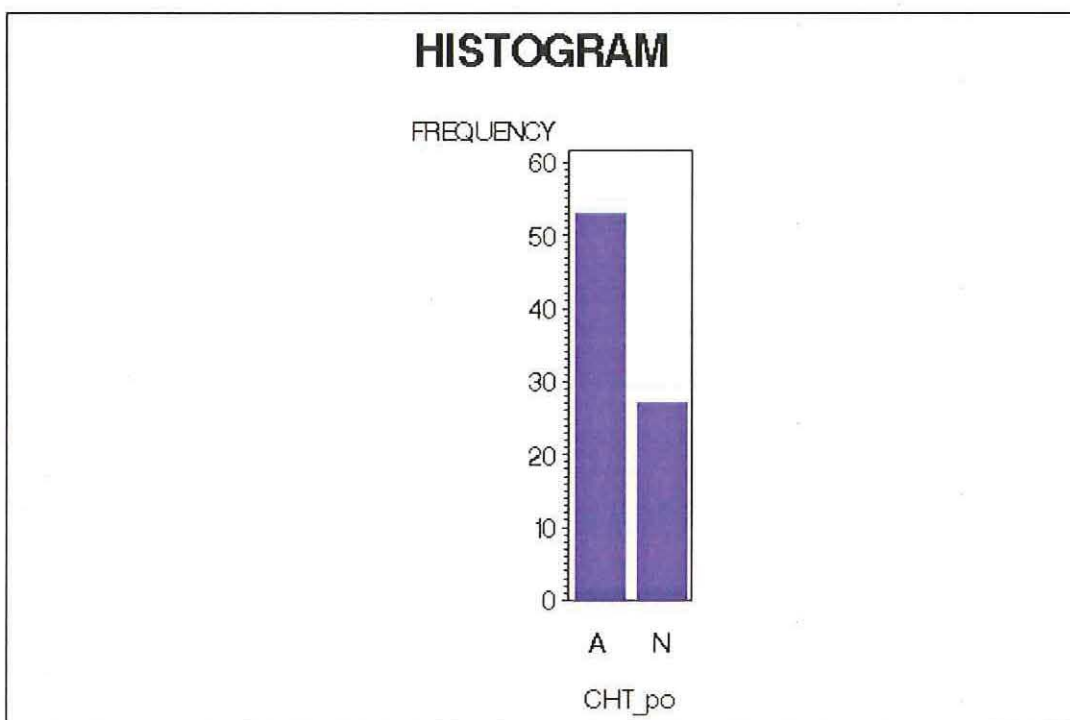
Histogram 2.: Frekvence Dukesovy klasifikace kolorektálního karcinomu ve studovém souboru.



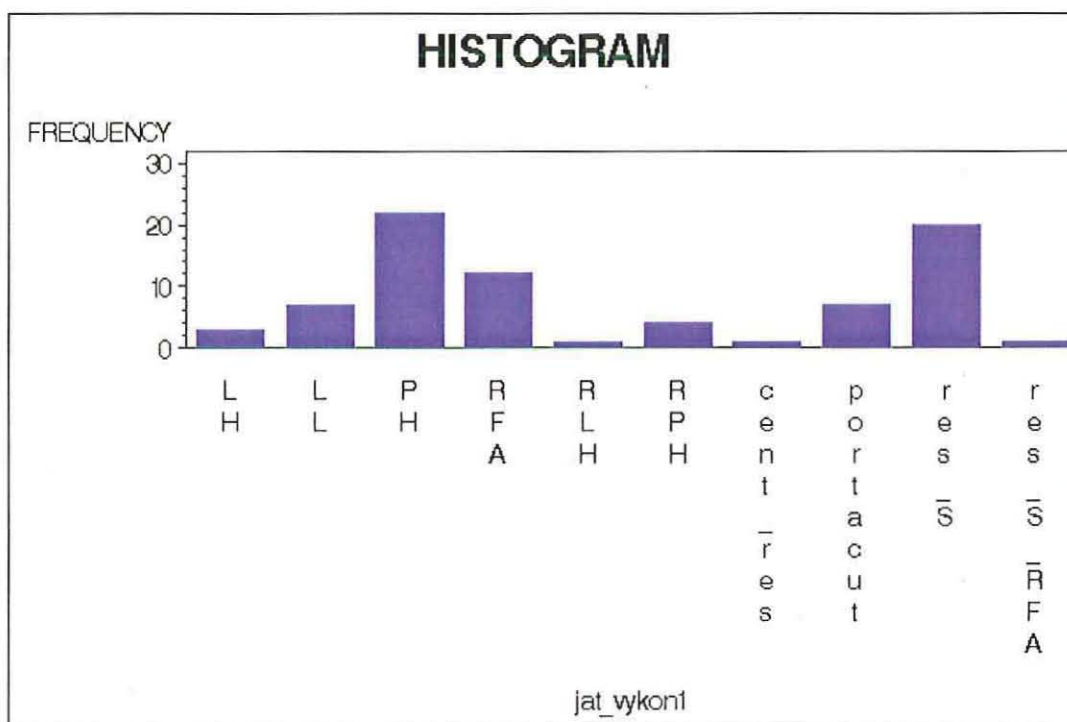
Histogram 3.: Frekvence gradingu kolorektálního karcinomu ve studovém souboru.



Histogram 4.: Frekvence stagingu kolorektálního karcinomu ve studovém souboru.



Histogram 5.: Frekvence adjuvantní chemoterapie po operaci kolorekta (A- provedena, N- neprovedena..



Histogram 6.: Frekvence provedených operačních výkonů pro CLM.

LH – levostranná hemihepatektomie, LL – levostranná lobektomie, PH – pravostranná hemihepatektomie, RFA – radiofrekvenční ablace, RLH – rozšířená levostranná hemihepatektomie RPH – rozšířená pravostranná hemihepatektomie, cent res – centrální resekce, res S – segmentektomie, res s RFA – kombinace resekce s RFA.

6.2. Metody imunoanalytického stanovení nádorových markerů

Pro stanovení nádorových markerů byla použita žilní krev získaná odběrem z kubitální žíly a to vždy mezi 7. a 9. hodinou ranní vzhledem k cirkadiálnímu chování studovaných markerů. Sérum získané centrifugací bylo uloženo do doby laboratorní analýzy při teplotě - 20°C.

Nádorové markery byly stanoveny pomocí metody ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) někdy také označované jako EIA (Enzyme Immunoassay). Jedná se o jednu z nejpoužívanějších imunologických metod sloužících k detekci protilátek nebo antigenů. ELISA využívá dvou základních vlastností imunoglobulinů. Za prvé se jedná o schopnost proteinů, tedy i imunoglobulinů, se vázat na povrch umělých hmot a v druhé řadě

pak schopnost vázat enzymy na Fc fragment imunoglobulinu. V dalších krocích se zachycuje na jednu nebo více vrstev pevné fáze vytvořený imunitní komplex, a nenávané částice se opět efektivně vymyjí. Zachycený enzym pak reaguje se substrátem, což poskytuje základ pro vyhodnocení signálu. Přidání substrátu, v obvyklé formě testu, má za následek barevnou změnu. Reakce může být zastavena ve vhodné fázi a barevný signál stanovený vizuálním porovnáním se standardy nebo měřením absorbance (59).

Nádorové markery byly stanoveny za použití komerčních kitů ve shodě s doporučeními výrobce na Oddělení nukleární medicíny, Úsek imunoanalýzy. K imunoanalytickému stanovení byly použity následující kity: Carcinoembryonic antigen- CEA- LIA, Beckman (ng/mL), Carbohydrate antigen- CA 19-9- LIA, Beckman (kIU/L); a Cancer antigen- CA 72-4- IRMA, Cis BioInternational France (kIU/L); Tissue polypeptide antigen- TPA- IRMA, Beki (kIU/L); Tissue polypeptide-specific antigen- TPS- IRMA, IDL (kIU/L); TK- REA, Immunotech (kIU/L). Kontrola stanovení byla prováděna pomocí kitového kontrolního séra, kontrolních sér pro dlouhodobou stabilitu metodiky a na základě mezilaboratorní kontroly Onkocek Lyon, France a SEKK, ČR.

6.3. Metodika statistické analýzy nádorových markerů po provedení explorativní laparotomie pro CLM

Bylo studováno 51 pacientů s CLM, kteří podstoupili explorativní laparotomii nebo laparoskopii bez jakékoliv chirurgické léčby mezi zářím 1999 a červnem 2005 na Chirurgické klinice FN Plzeň. 20 pacientů bylo indikováno k reoperaci již po prodělání předchozí úspěšné operace jater pro recidivu onemocnění.

Statistická analýza byla provedena s ohledem na klasické nádorové markery: CEA, CA 19-9, CA 72-4 a proliferační nádorové markery (TK, TPS a TPA) za použití programu S.A.S. version 8.02 (Statistical Analysis Software, Inc.).

Cut off (hraniční hodnota) bylo nejprve definováno jako medián studovaných nádorových markerů v prezentované skupině pacientů a později optimální cut off vypočteno pro každý nádorový marker tak, aby bylo dosaženo maximálního rozdílu v celkovém přežití skupiny pacientů v regresi proti skupině pacientů v progresi onemocnění. Pro tento výpočet byl použit Coxův regresní model.

6.4. Metodika statistické analýzy nádorových markerů u pacientů radikálně operovaných pro CLM

Do této studie bylo zařazeno 144 pacientů, kteří podstoupili radikální operaci jater pro CLM na Chirurgické klinice FN Plzeň od září 1999 do listopadu 2005. Byla stanovena sérová hladina klasických (CEA, CA 19-9, CA 72-4) a proliferačních (TK, TPA, TPS) nádorových markerů v předoperačním období (maximálně dva týdny před dnem operace) a v časném pooperačním období (maximálně měsíc po operaci). Nádorové markery byly studovány s ohledem na pochopení vztahu jejich dvou jednorázových náběrů k bezpříznakovému a celkovému přežití nemocných.

Pro zhodnocení celkového přežití a bezpříznakového přežití byla použita Kaplan-Meierová metoda. Zhodnocení statistické významnosti sledovaných parametrů bylo provedeno Log-rank testem a Wilcoxonovým testem. K statistické analýze dat byl použit program S.A.S. version 8.02 (Statistical Analysis Software, Inc.).

6.5. Metodika statistické analýzy nádorových markerů u pacientů po radikální operaci pro CLM – dynamická studie

82 pacientů, kteří podstoupili radikální operaci jater pro CLM na Chirurgické klinice FN Plzeň od září 1999 do listopadu 2005, z předchozího souboru sledování perioperačních hodnot nádorových markerů, a u kterých byl zajištěn odběr séra ke stanovení sérové hladiny studovaných markerů v období jednoho roku po provedené operaci, bylo zařazeno do této dynamické studie. Úkolem této studie bylo sledovat dynamické změny nádorových markerů klasických (CEA, CA 19-9, CA 72-4) a proliferačních (TK, TPA, TPS) v perioperačním období a v následujícím prvním roce po provedené operaci. Byl zkoumán vztah těchto poměrů k bezpříznakovému a celkovému přežití.

Nádorové markery byly stanoveny ze séra odebraného pacientům v předoperačním období (maximálně dva týdny před dnem operace), v časném pooperačním období (maximálně měsíc po operaci, obvykle v den propuštění z hospitalizace na Chirurgické klinice FN Plzeň), šest měsíců po operaci (+/- 1 měsíc) a dvanáct měsíců po operaci (+/- 1 měsíc).

V této dynamické studii byly porovnávány poměry mezi předoperační (Den -14. – 0.) a pooperačními (I. den 1. – 30., II. po 6 měsících (+/-1 měsíc), III. po 12 měsících (+/-1 měsíc) sérovými hladinami nádorových markerů. Tento poměr byl vztáhnut k DFI jako faktorů časné recidivy CLM. Všechny odchylky v odběrech byly zohledněny při statistické analýze souboru. I proto bylo do tohoto souboru zařazeno méně pacientů než do předchozí analýzy perioperačního chování nádorových markerů. Pacienti, kteří se nedostavili k opakovanému odběru nebo odběr nebyl proveden dle výše uvedeného harmonogramu byli vyřazeni z této studie.

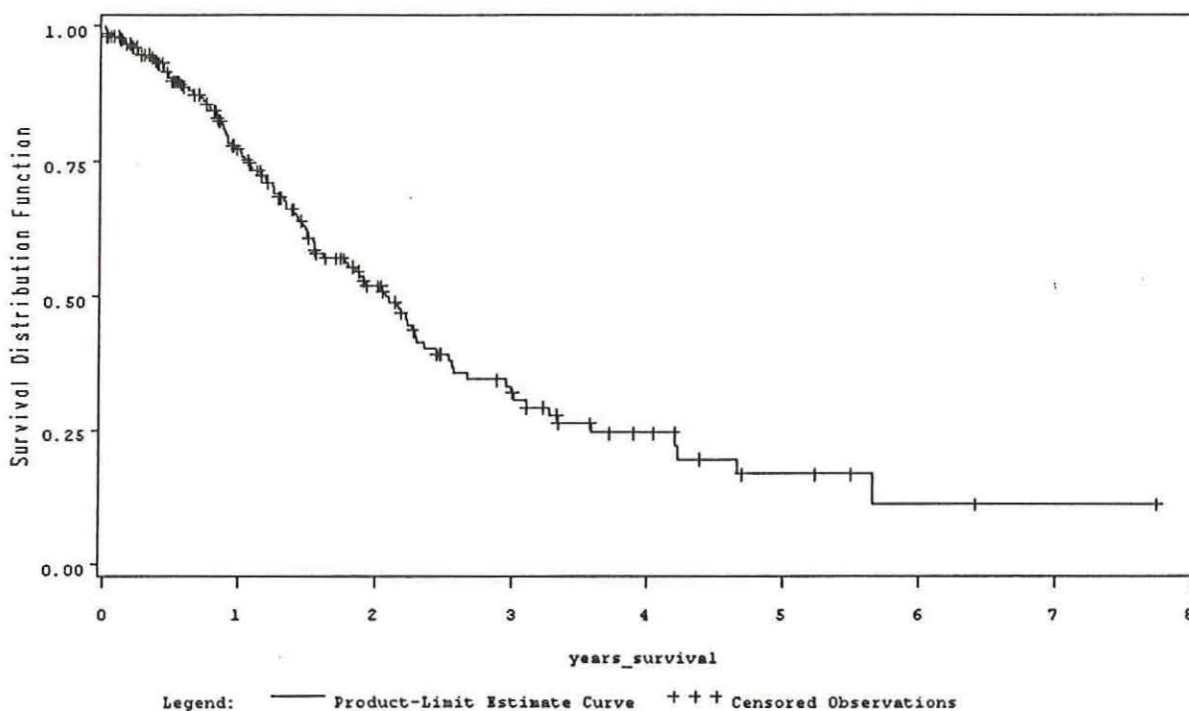
Statistická analýza dynamické studie nádorových markerů v perioperačním období a v období jeden rok po provedení radikální operace pro CLM byla provedena za použití programu S.A.S. version 8.02 (Statistical Analysis Software, Inc.). Analýza celkového přežití a DFI byla provedena metodou Kaplan-Meierové křivek. Zhodnocení statistické významnosti sledovaných parametrů bylo provedeno Log-rank testem a Wilcoxonovým testem. Cut off nádorových markerů bylo stanoven pomocí quartilového systému.

7. Výsledky

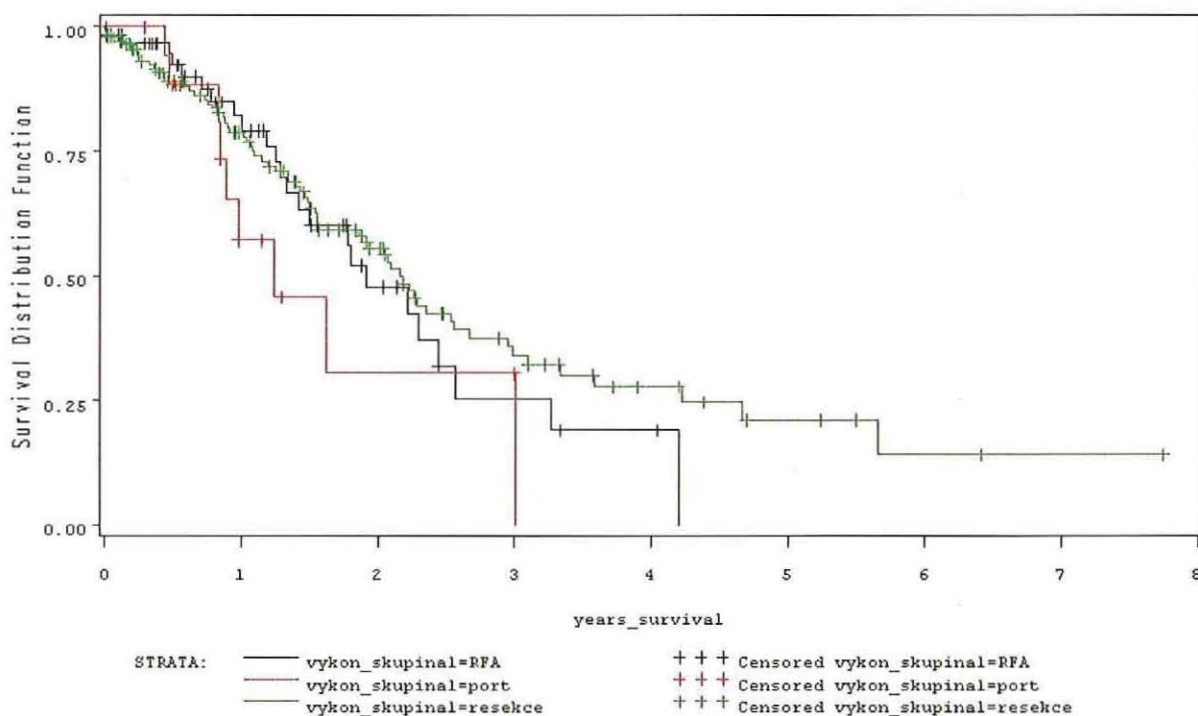
7.1. Výsledky statistické analýzy klinických prognostických faktorů

7.1.1. Bezpříznakové přežití a celkové přežití nemocných

Medián DFI pacientů, kteří podstoupili radikální výkon byl 18 měsíců (graf 3). Medián celkového přežití pro všechny pacienty byl 30 měsíců (graf 1). Medián celkového přežití u radikálně operovaných pacientů byl 32 měsíců, zatímco u pacientů po radiofrekvenční ablaci CLM byl jen 29 měsíců. Medián celkového přežití, počítáno od primární operace kolorekta, byl 58 měsíců (6-102). 4-leté celkové přežití po operaci jater u všech pacientů bylo 37%, po radikálním výkonu 43%, po provedení radiofrekvenční ablace 0%. 5-leté přežití po radikální operaci CLM bylo 40%, po RFA 0%(graf 2).



Graf 1.: Celkové přežití pacientů po provedení radikální i paliativní operace CLM.



Graf 2.: Celkové přežití – porovnání radikálního vs. paliativního výkonu (RFA, implantace port-a-cathu).

7.1.2. Klinické prognostické faktory bezpříznakového přežití (DFI)

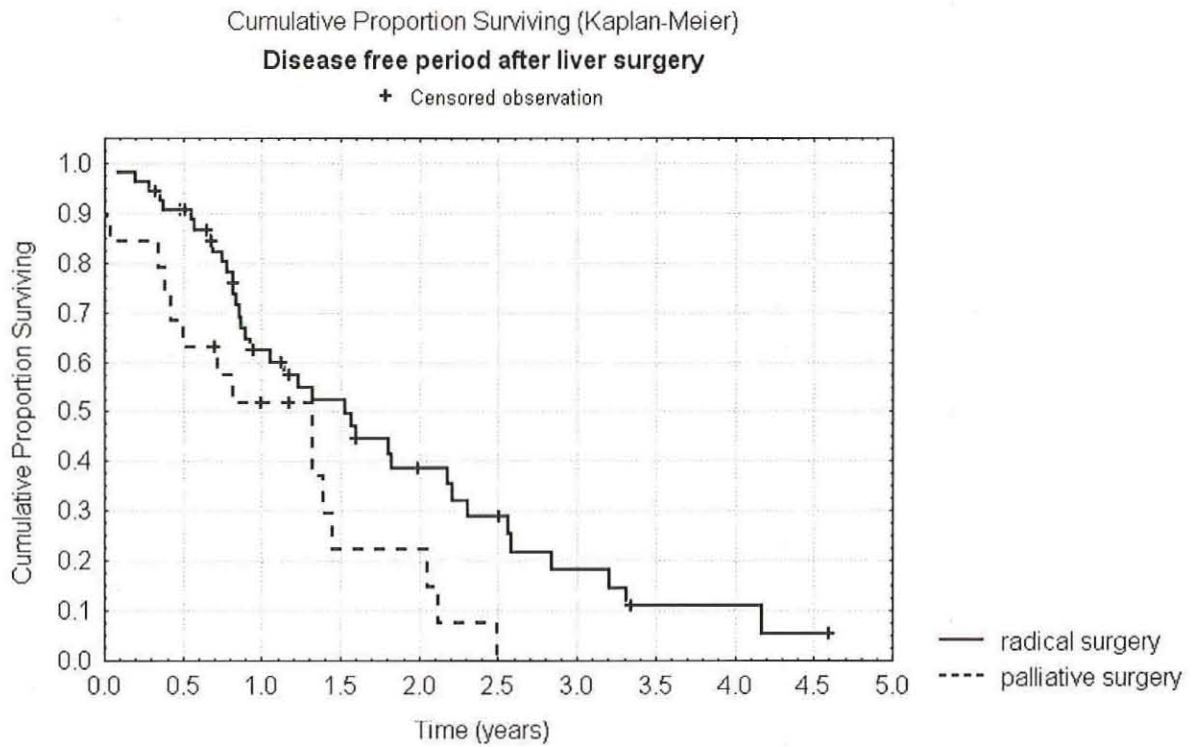
Popsanými statistickými metodami byla provedena multifaktoriální analýza všech zkoumaných faktorů. Jako statisticky významné prognostické faktory, které měly vztah k DFI ($p < 0,05$), byly prokázány: bilaterální metastatický proces (p pro Log-rank test = 0.0403), resekční linie nepostižená metastatickým procesem (p pro Log-rank test = 0.0307) radikální operace versus RFA (p pro Log-rank test = 0.0148, graf 3), unilaterální metastatický proces (p pro Log-rank test = 0.0403, graf 4).

Vizuálně zajímavé s delším DFI bylo hodnocení pomocí Kaplan-Meierové křivky pro Dukesovu klasifikaci primárního tumoru (graf 5), grading (graf 6) a staging KRCa (graf 7), typ a rozsah chirurgického výkonu. Tyto bohužel nebyly statisticky významné či byly na hranici statistické významnosti (p pro Log-rank test = 0.051 – 0.08). Zkoumána byla i

závislost DFI na modifikované Dukesově klasifikaci nádoru kolorekta, pokročilý primární tumor (C+D, postižení regionálních uzlin nebo metastatický proces) versus lokalizované (A+B, intramurální) onemocnění. I zde jsme prokázána statistickou významnost (graf 8). Stejně jsme postupovali i u gradingu kolorektálního karcinomu. Ani tato modifikace - vysoký stupeň dediferenciace či anaplazie tumoru kolorekta (C+D) versus vysoký stupeň diferenciací kolorektálního karcinomu (A+B) – nebyla prokázána jako statisticky významná pro DFI (graf 9). Ani modifikace stagingu nádoru kolorekta - lokalizované (I+II) versus pokročilé (III+IV) onemocnění - nebyla statisticky signifikantní ve vztahu k DFI po jaterní operaci pro CLM (graf 10).

Počet metastáz je pravděpodobně důležitý pro prognózu DFI, ale samotné DFI klesá velmi pomalu s rostoucím počtem metastáz. Klíčovým problémem zůstává cut off. Námi zvolené cut off 1 metastáza nebylo statisticky významné (graf 12). Analýza počtu metastáz Log-rank testem asociací nenašla v našem souboru vhodné cut off s přijatelnou hladinou statistické významnosti (graf 11).

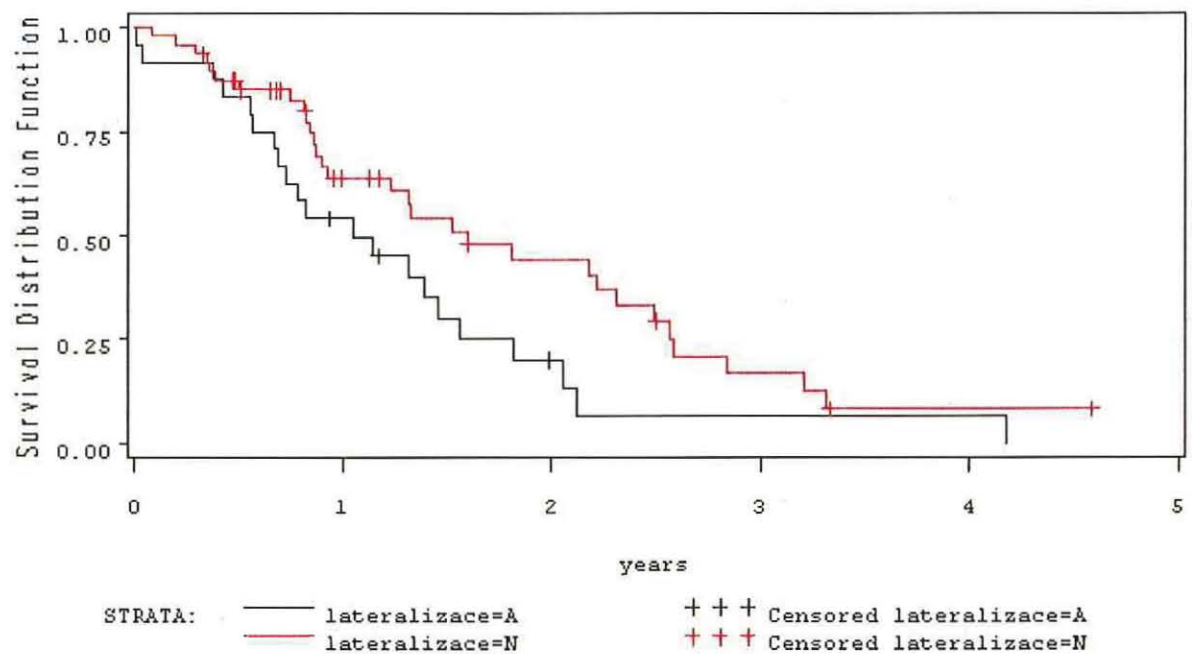
Taktéž analýza objemu metastáz neprokázala její statistický význam pro predikci DFI (p pro Log-rank test of association = 0.1698). Byla provedena analýza pomocí ROC křivek, která nestanovila žádnou vhodnou cut off (graf 13). Nejlepší se jevil cut off při objemu metastáz 1520 cm³, při němž bylo možno pracovat se specifitou 83,3% a senzitivitou 61,1%.



Graf 3.: Závislost DFI na provedeném radikálním versus paliativním výkonu (RFA).

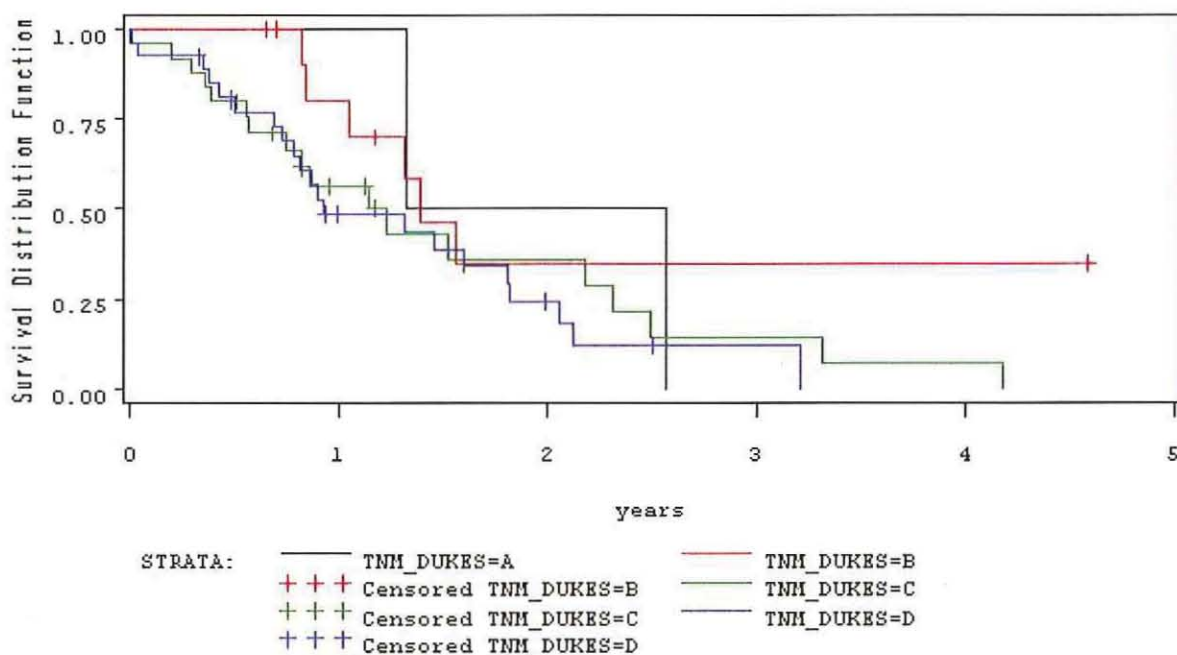
V případě RFA se jedná o záchyt progresse onemocnění.

Kaplan—Meier survival analysis, disease—free dle lateralizace



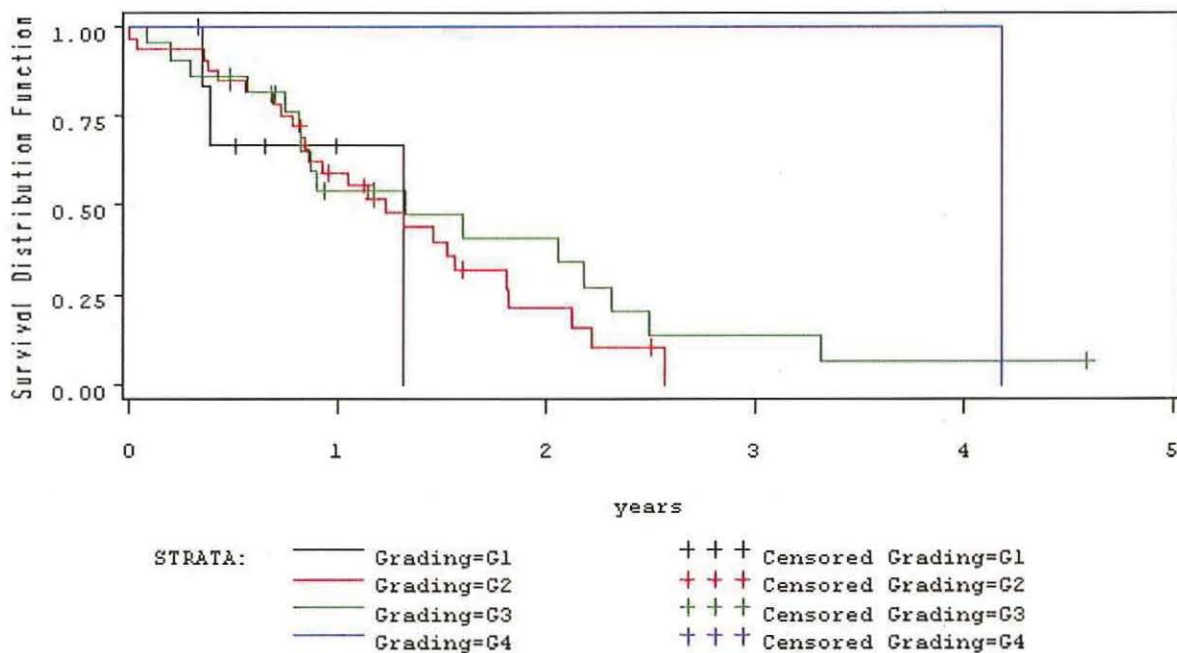
Graf 4.: Závislost DFI na postižení jednoho (N) versus obou jaterních laloků (A).

Kaplan–Meier survival analysis, disease–free dle DUKESE



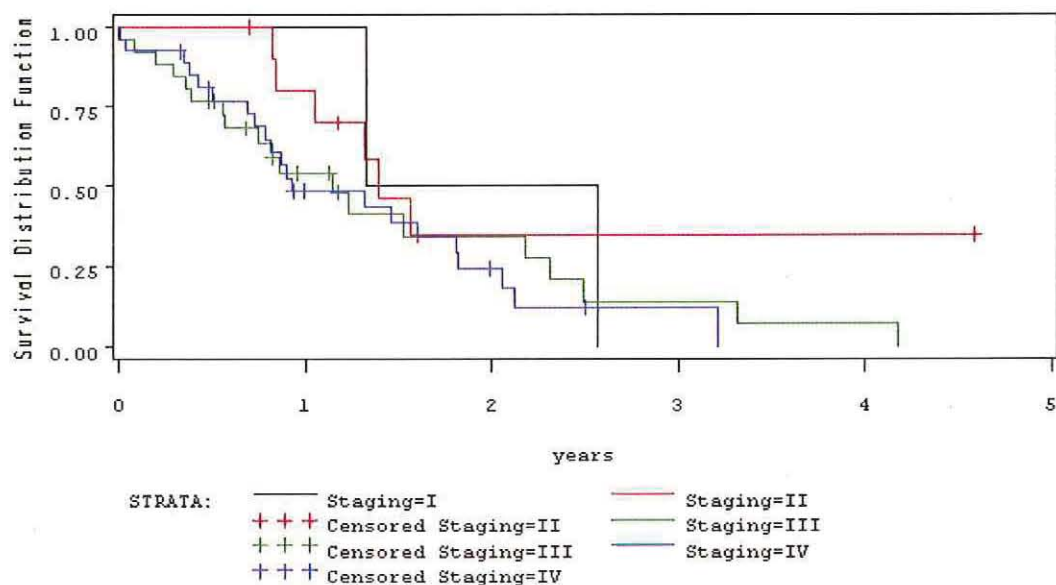
Graf 5.: Závislost DFI na Dukesově klasifikaci nádoru kolorekta.

Kaplan–Meier survival analysis, disease–free dle GRADING



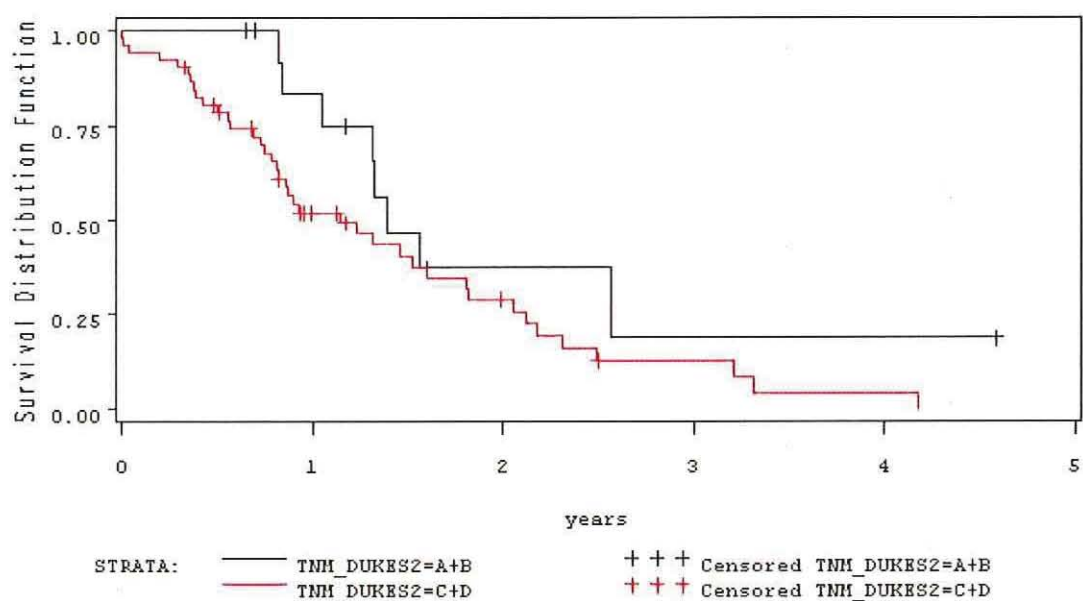
Graf 6.: Závislost DFI na gradingu nádoru kolorekta.

Kaplan—Meier survival analysis, disease—free dle STAGING



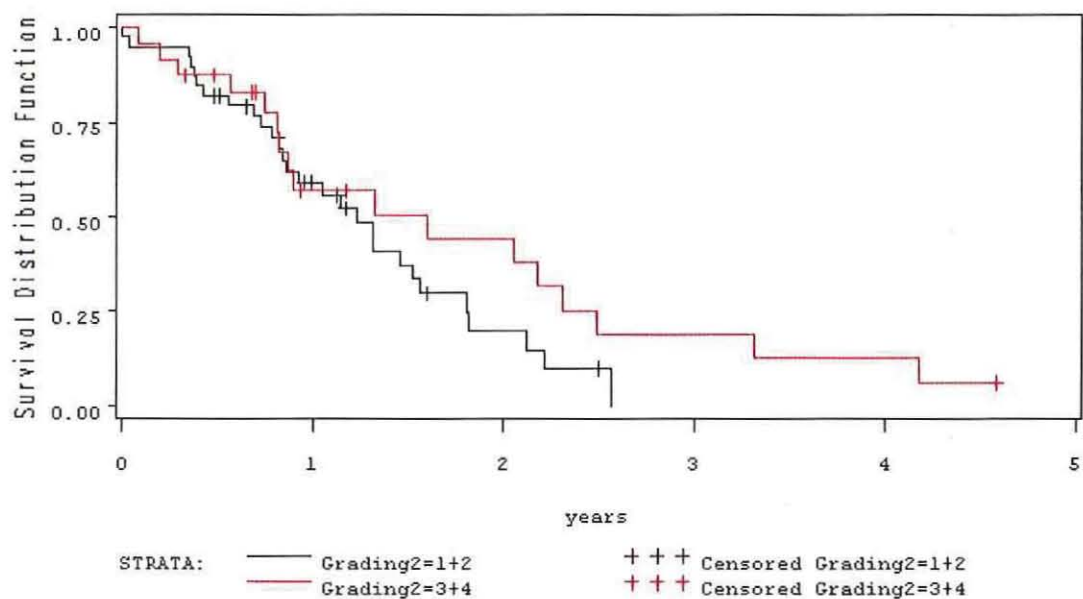
Graf 7.: Závislost DFI na stagingu nádoru kolorekta.

Kaplan—Meier survival analysis, disease—free dle DUKESE2



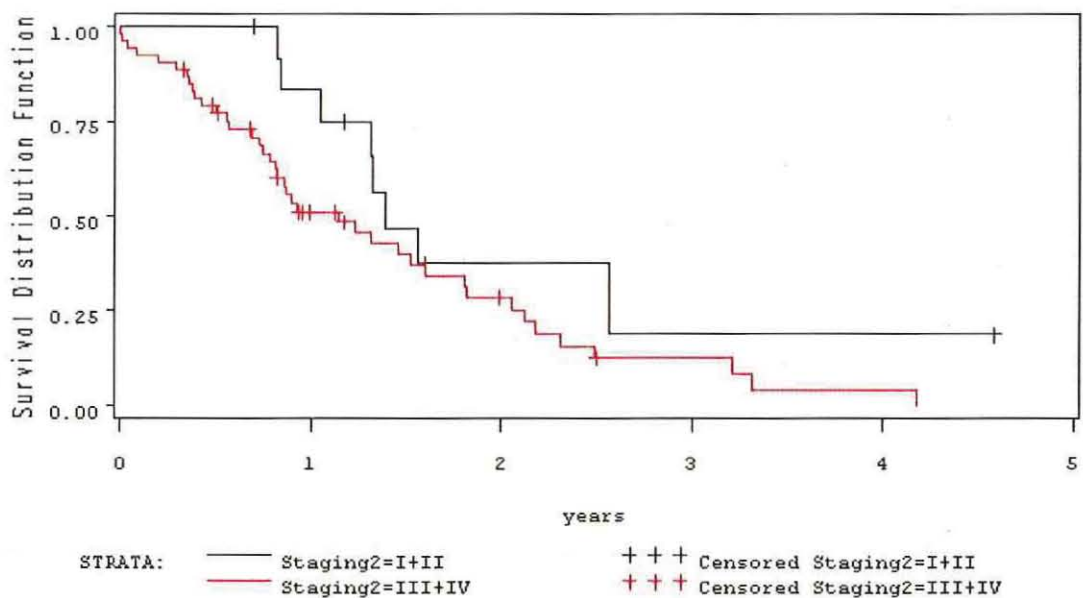
Graf 8.: Závislost DFI na modifikované Dukesevě klasifikaci nádoru kolorekta. Pokročilý primární tumor (C+D, postižení regionálních uzlin nebo metastatický proces) versus lokalizované (A+B, intramurální) onemocnění.

Kaplan—Meier survival analysis, disease—free dle GRADING



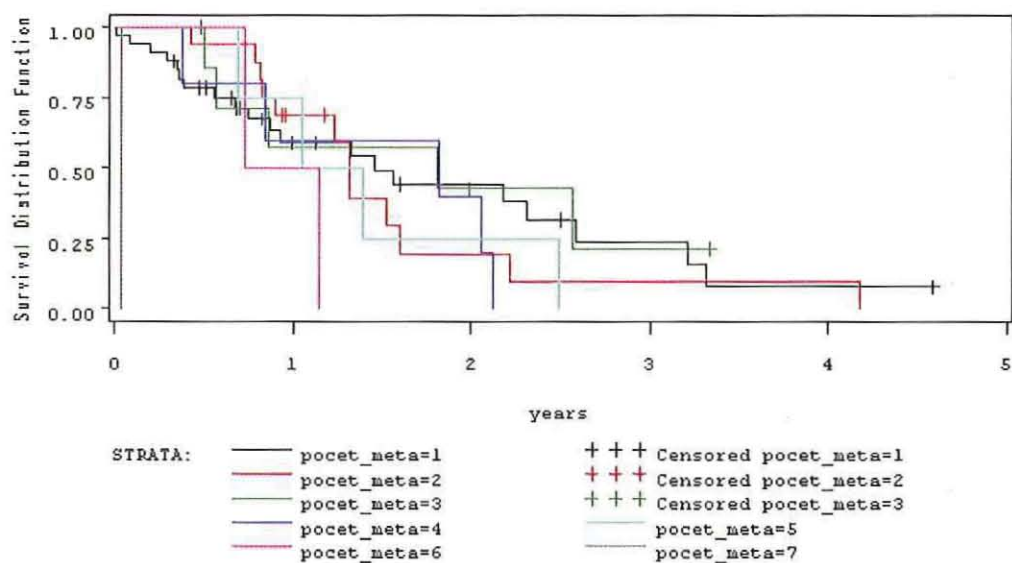
Graf 9.: Závislost DFI na modifikovaném gradingu nádoru kolorekta. Vysoký stupeň dediferenciace či anaplazie tumoru kolorekta (C+D) versus vysoký stupeň diferenciacie kolorektálního karcinomu (A+B).

Kaplan—Meier survival analysis, disease—free dle STAGING



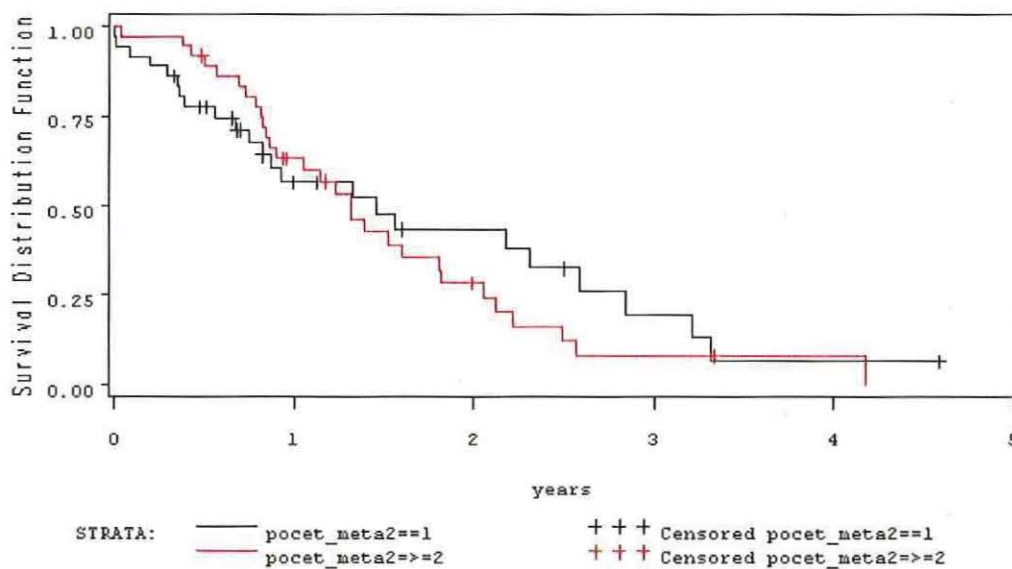
Graf 10.: Závislost DFI na modifikovaném stagingu nádoru kolorekta. Lokalizované (I+II) versus pokročilé (III+IV) onemocnění.

Kaplan–Meier survival analysis, disease–free dle pocet meta



Graf 11.: Závislost DFI na počtu metastáz.

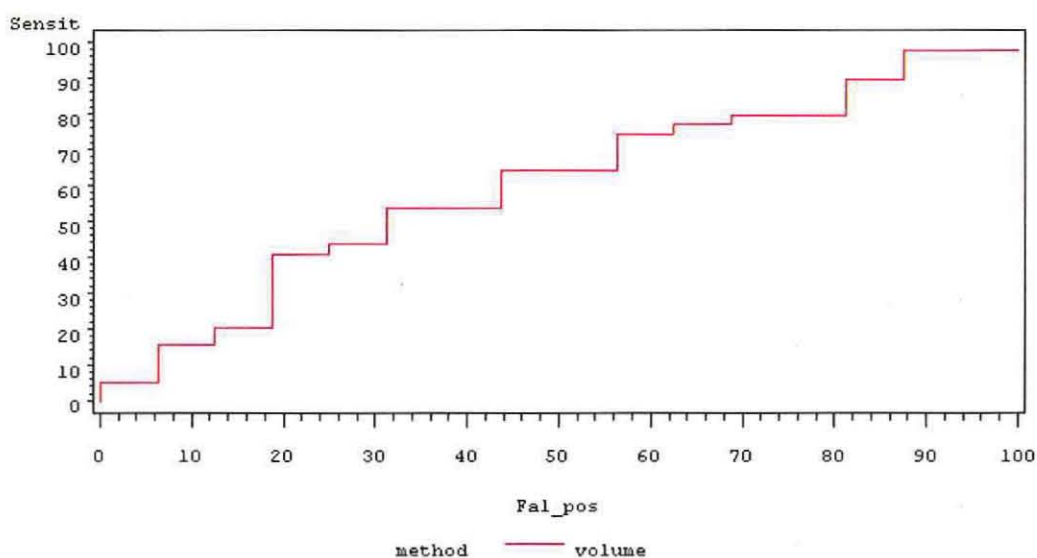
Kaplan–Meier survival analysis, disease–free dle pocet meta



Graf 12.: Závislost DFI na počtu metastáz (cut off 1 metastáza).

ROC CURVE — volume of metastases

NED vs. relapse



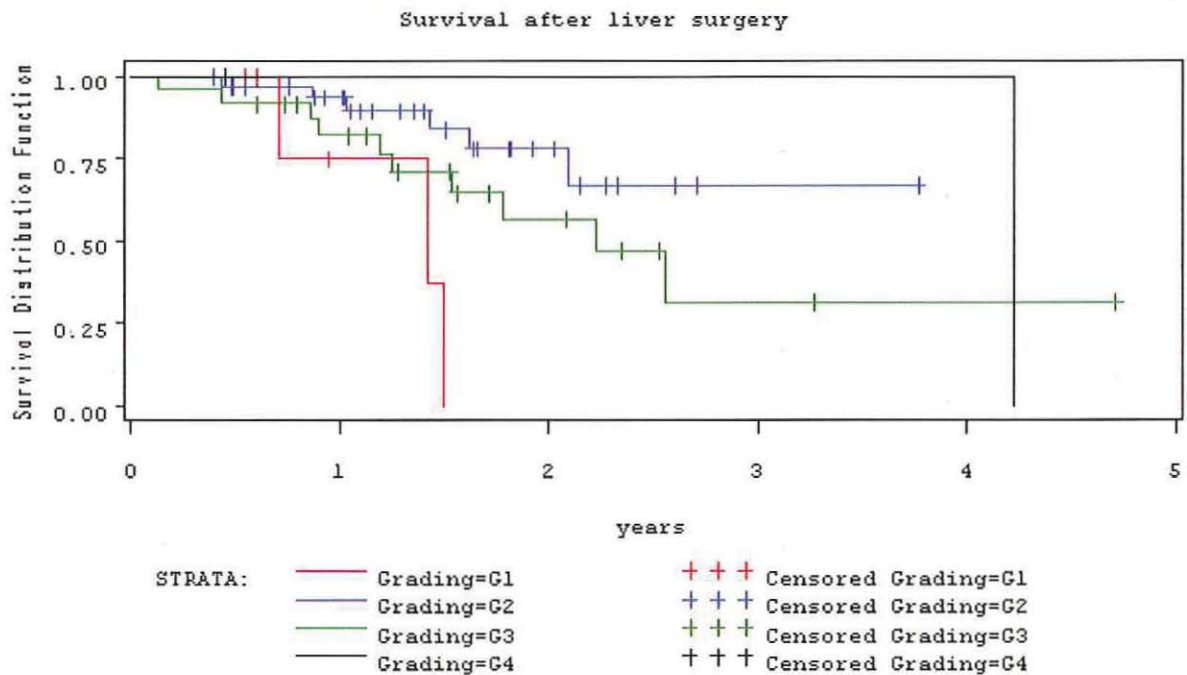
Graf 13.: ROC analýza velikosti metastatického procesu jater. Nejpříjemnější cut off při objemu metastáz 1520 cm³, při němž bylo možno pracovat se specifitou 83,3% a senzitivitou 61,1%.

7.1.3. Klinické prognostické faktory celkového přežití

Multifaktoriální analýzou byla prokázána statistická významnost následujících prognostických faktorů vzhledem k celkovému přežití: grading kolorektálního karcinomu (p pro Log-rank test = 0.0454 (graf 14)), věk pacientů (p pro Log-rank test = 0.0116, při cut off 60 let (median věku), p pro Log-rank test asociací = 0.0028 (graf 15)). Hraniční statistická významnost byla pozorována u Dukesovy klasifikace (graf 16), u malých resekcí (segmentektomie) versus pravostranné hepatektomie či větší resekcí (graf 17), modifikovaného stagingu kolorektálního karcinomu (graf 18 a 19) a radikální operace versus

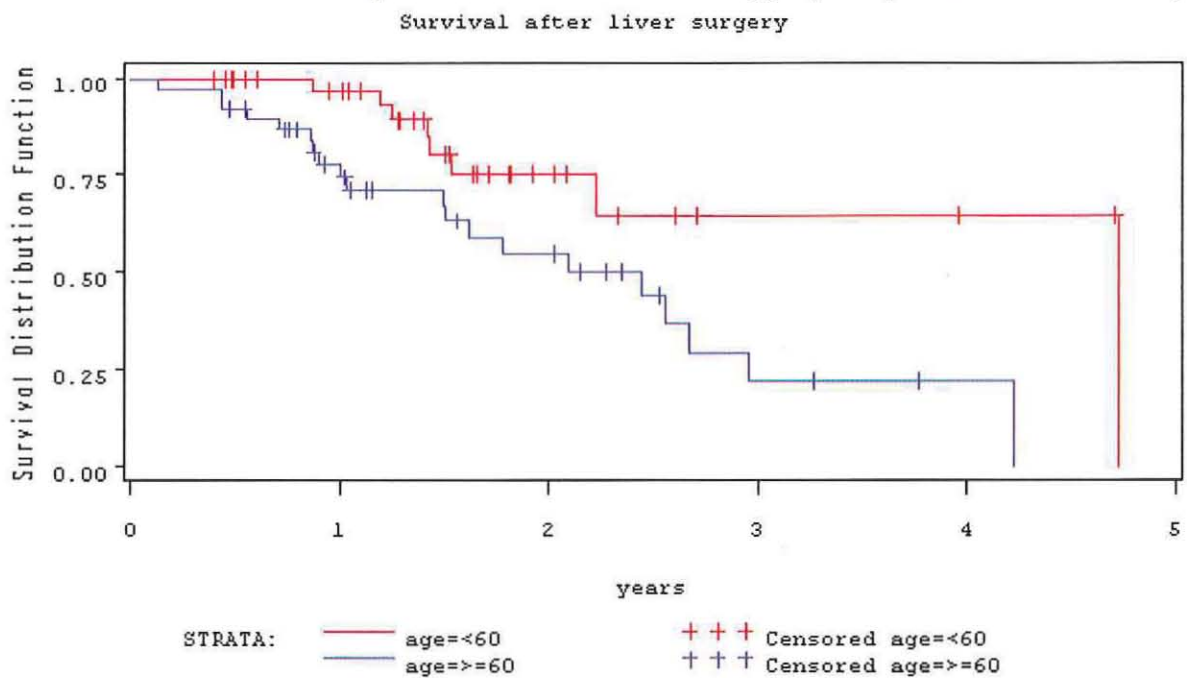
RFA (graf 20). Ostatní studované parametry nebyly statisticky významné pro prognózu celkového přežití po operaci CLM.

Cumulative Proportion Surviving (Kaplan—Meier)

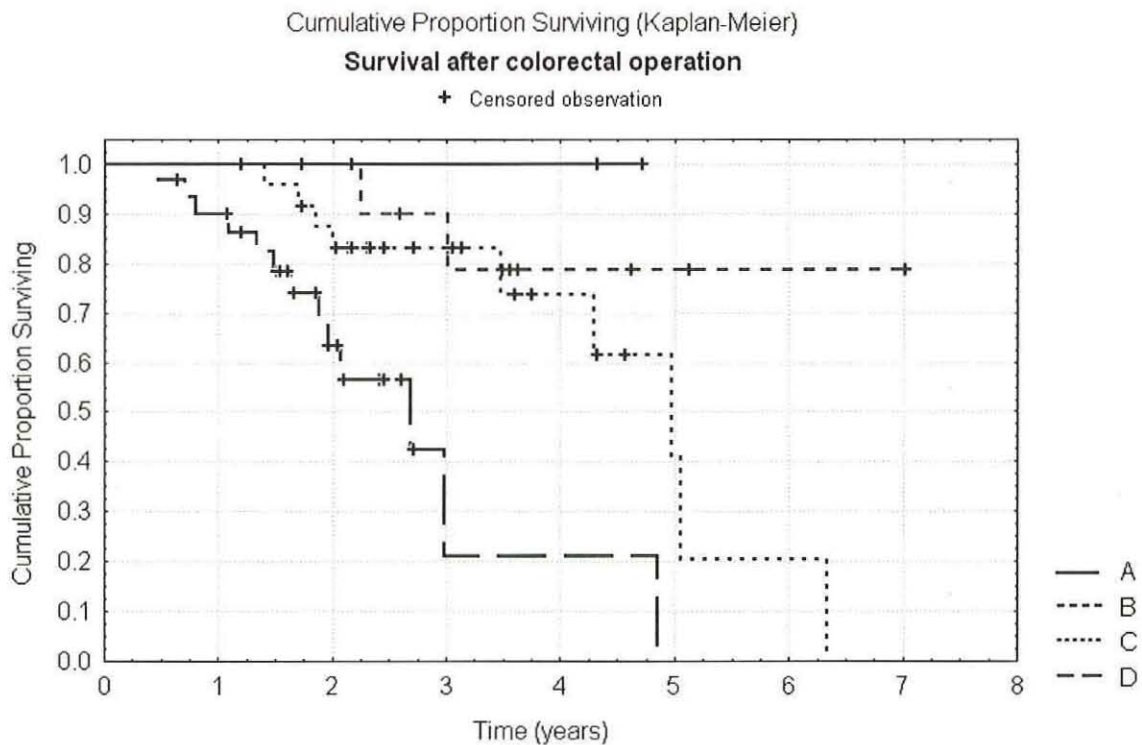


Graf 14.: Závislost celkového přežití nemocných po operaci jater pro CLM na gradingu primárního kolorektálního karcinomu.

Cumulative Proportion Surviving (Kaplan–Meier)

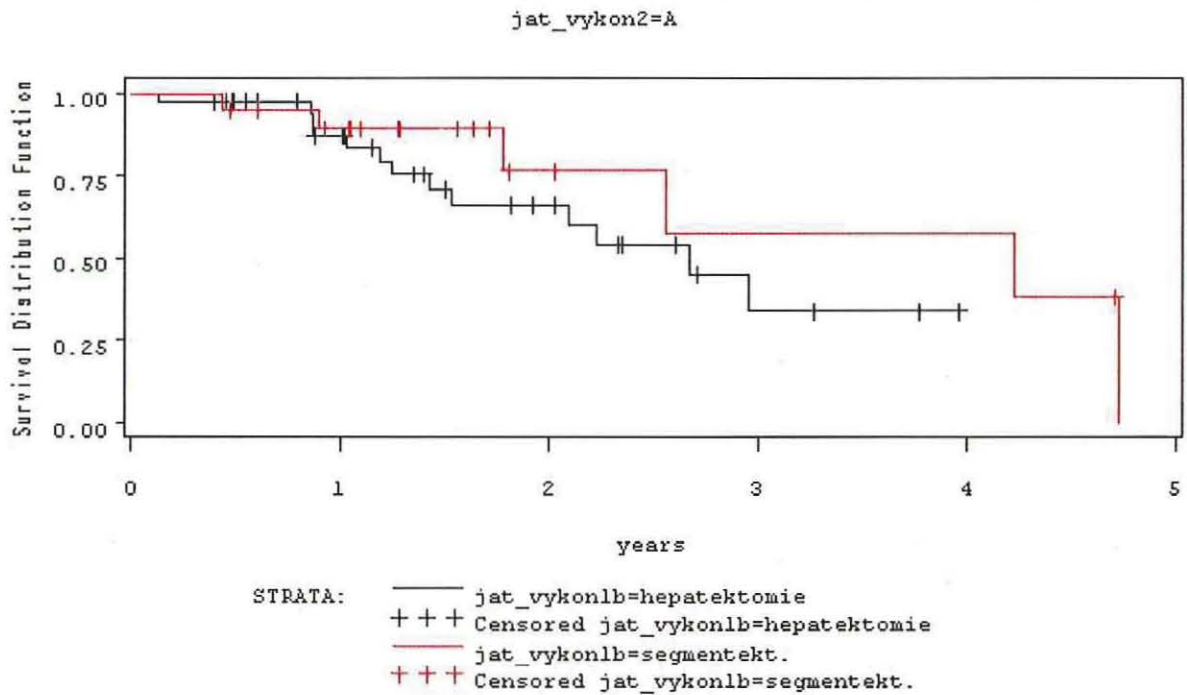


Graf 15.: Závislost celkového přežití na věku nemocných podstupujících operaci pro CLM.



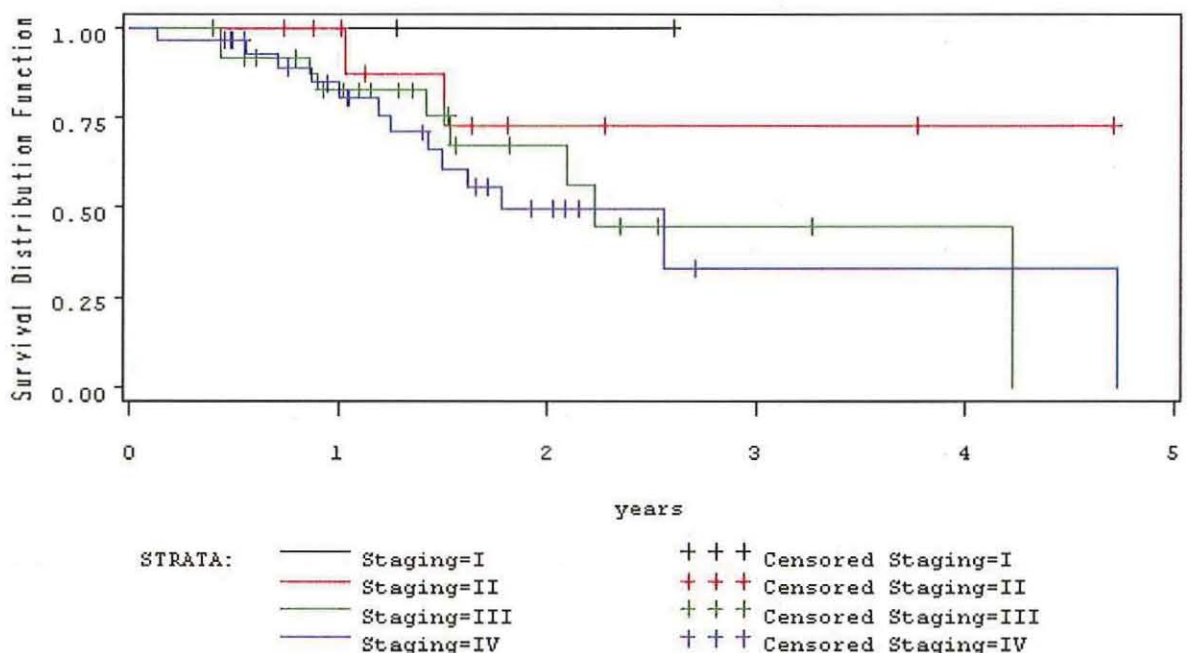
Graf 16.: Závislost celkového přežití nemocných po operaci pro CLM na Dukesově klasifikaci primárního kolorektálního karcinomu.

Kaplan—Meier survival analysis, survival dle jaterniho vykonu 1b



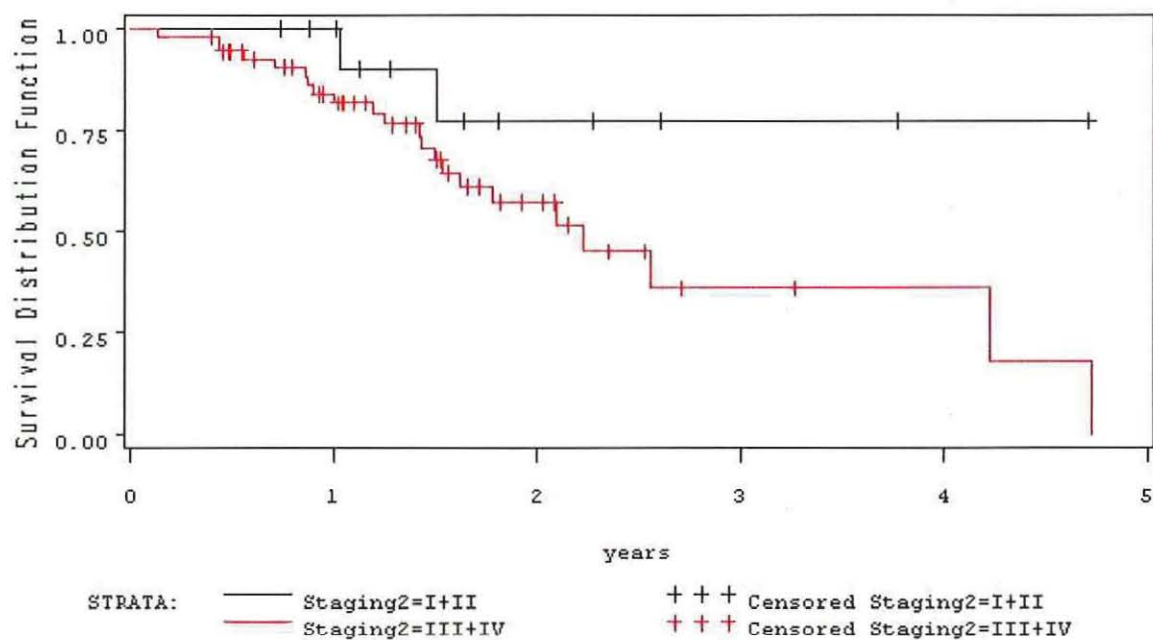
Graf 17.: Závislost celkového přežití nemocných po operaci pro CLM na rozsahu provedeného operačního výkonu. Segmentektomie versus hemihepatektomie.

Kaplan—Meier survival analysis, survival dle STAGING

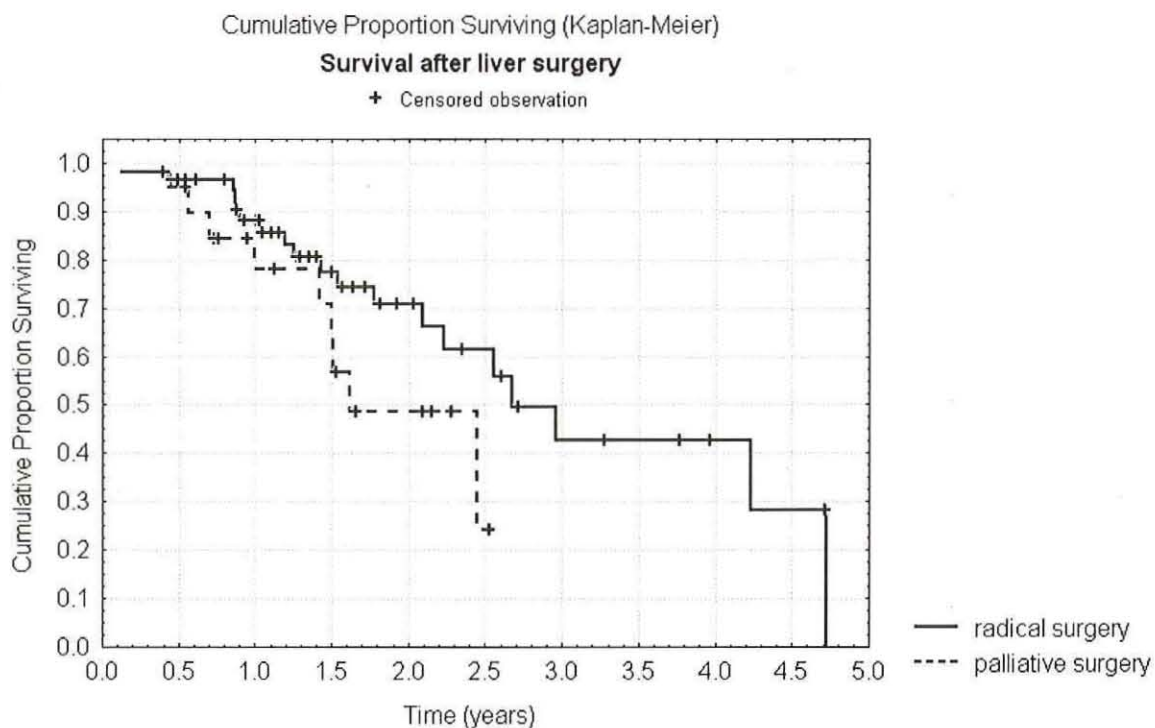


Graf 18.: Závislost celkového přežití nemocných po operaci pro CLM na stagingu primárního kolorektálního karcinomu.

Kaplan—Meier survival analysis, survival dle STAGING



Graf 19.: Závislost celkového přežití nemocných po operaci pro CLM na modifikovaném stagingu nádoru kolorekta. Lokalizované (I+II) versus pokročilé (III+IV) onemocnění.



Graf 20.: Závislost celkového přežití nemocných po operaci pro CLM - radikální versus paliativní chirurgický výkon (RFA).

7.2. Nádorové markery a explorativní laparotomie

Celkové přežití pacientů bylo 41,7% jeden rok po explorativní laparotomii, 17,9% 2 roky po operaci, 3 roky 3,6%, 4 roky nepřežil žádný pacient (graf 21).

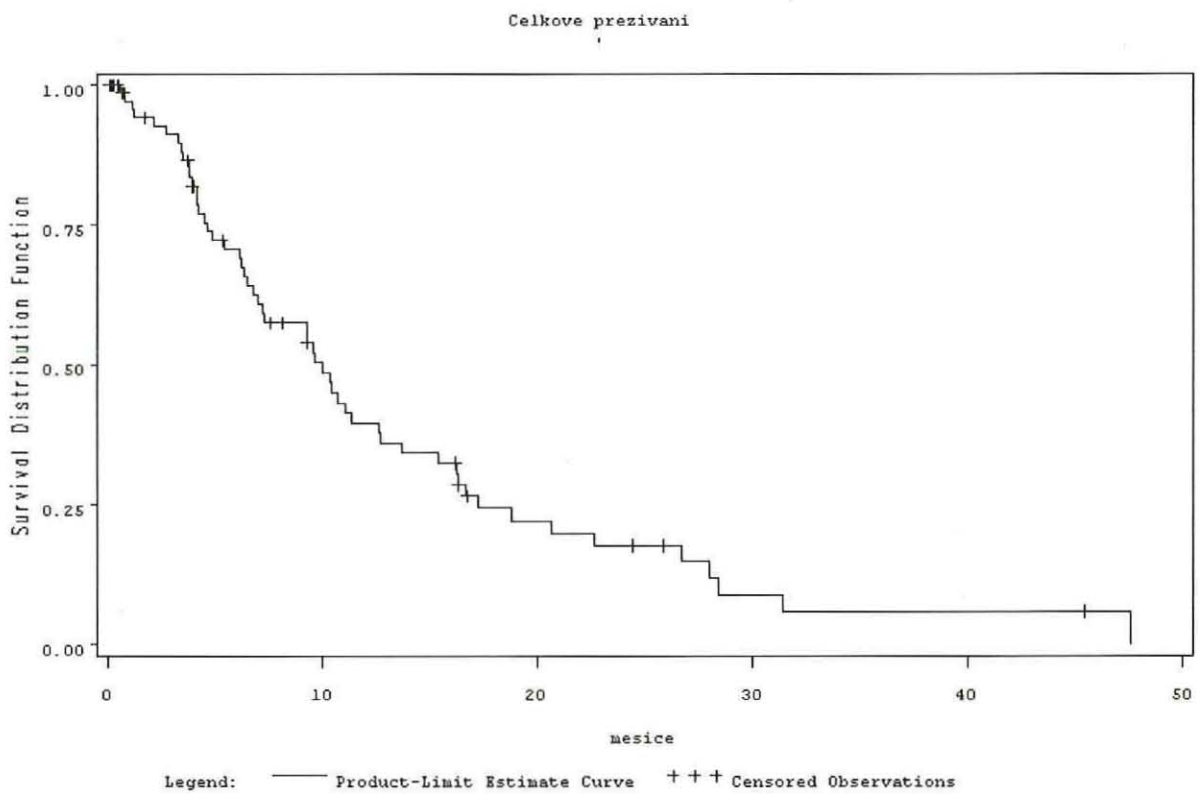
Medián sérových hodnot CA19-9 (56,7 IU/l) nebyl prokázán statistickou analýzou za signifikantní. Pomocí Coxova regresního modelu bylo spočítáno cut off 420 IU/l, které bylo statisticky signifikantní ve vztahu k prognóze celkového přežití pacientů (p pro Log-rank test i Wilcoxonův test <0.05 , graf 22).

Cut off odhadnuté na základě mediánu pro CA 72-4 (3,1 IU/l) nebylo prokázáno jako statisticky signifikantní. Spočtené cut off (12 IU/l) bylo již statisticky signifikantní a odpovídalo předpokládanému přežití pacientů (p pro oba testy $<0,001$, graf 23).

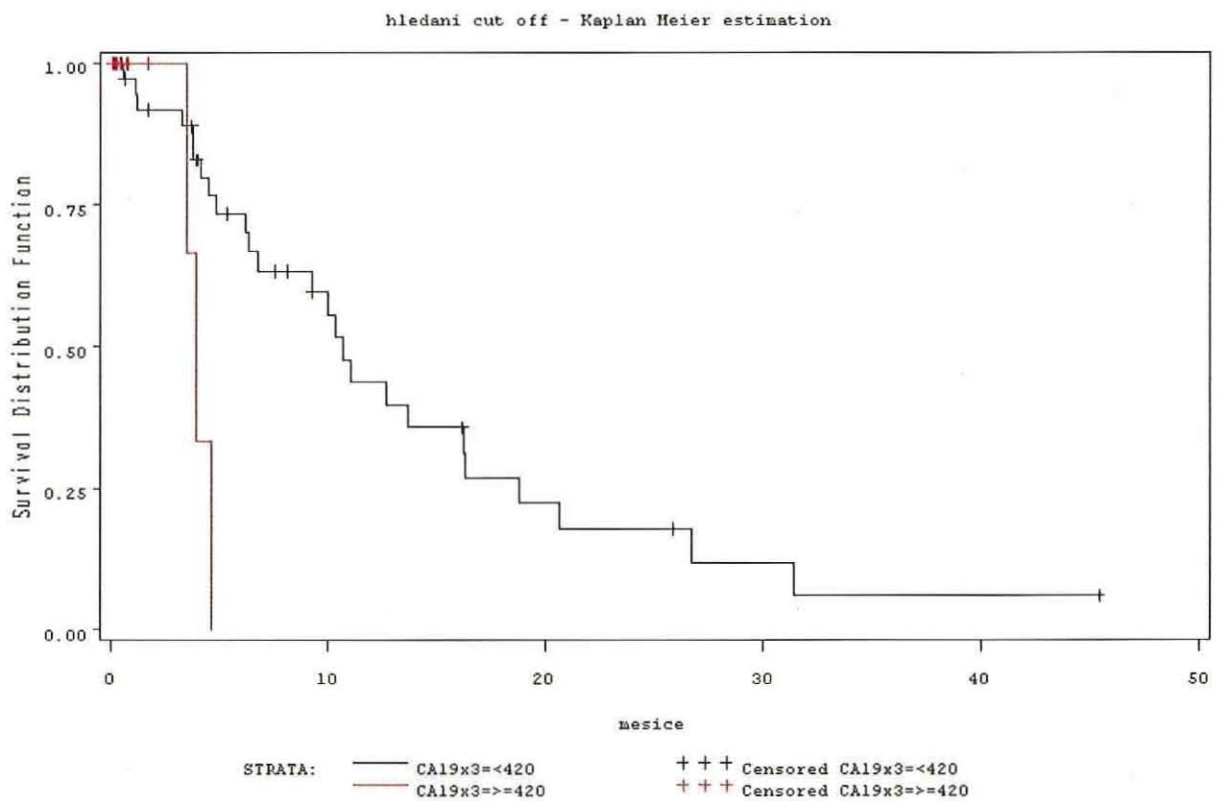
Cut off pro sérovou hladinu CEA odhadnuté na základě mediánu hodnot (9,2 ng/ml) nebylo statisticky signifikantní. Spočtené cut off (9,5 ng/ml) odpovídalo svou statistickou významností studované prognóze celkového přežití (p pro Log-rank test i Wilcoxonův test <0.05 , (graf 24).

Pacienti se sérovou hodnotou CEA, CA 19-9 a CA 72-4 vyšší než spočtené cut off měli riziko časně smrti vyjádřené pomocí hazard ratio 3x, 5x a 9x vyšší než pacienti se sérovou hodnotou studovaného markeru nižší než spočtené cut off.

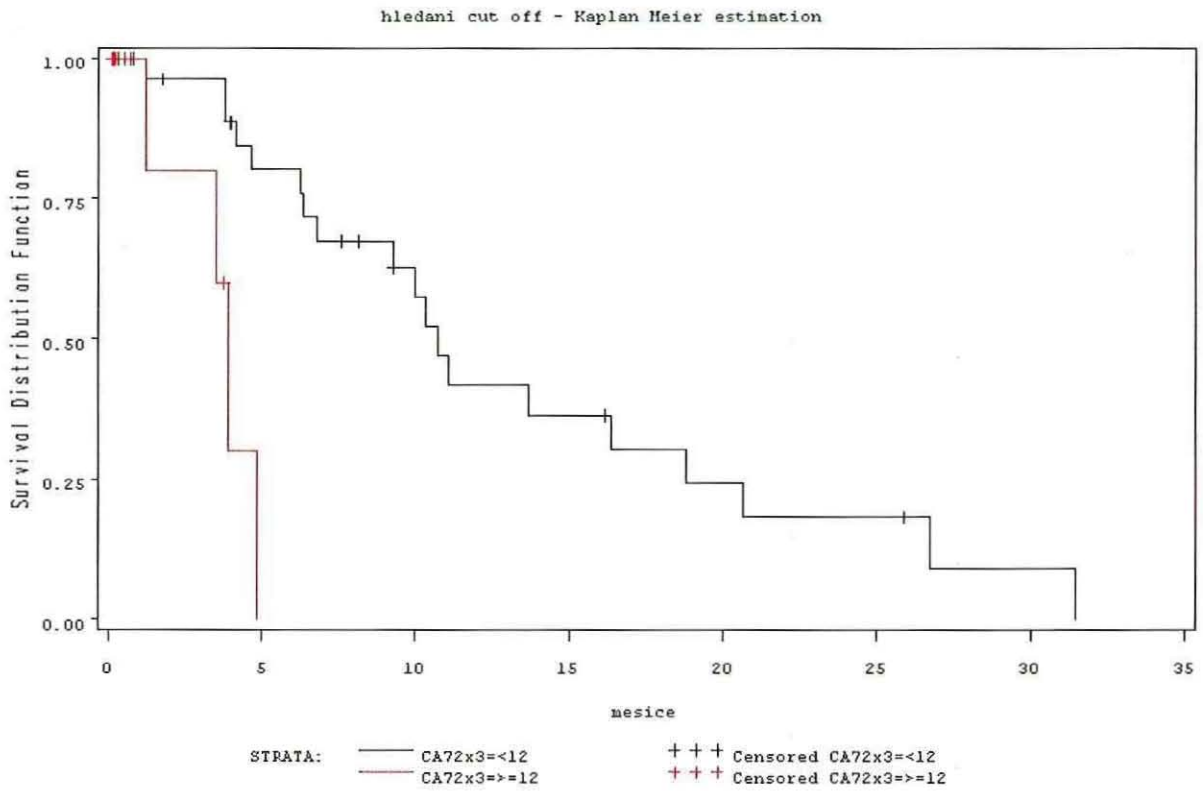
Předoperační sérové hladiny proliferativních nádorových markerů (TK, TPA a TPS) byly analyzovány ve vztahu k celkovému přežití nemocných. Tyto hodnoty nebyly statisticky signifikantní pro prognózu časně smrti nemocných. Cut off stanovené jako medián hodnot nádorových markerů nebylo statisticky signifikantní pro všechny uvedené proliferační nádorové markery (9.75 IU/ml, 150.5 IU/ml, 190 IU/ml, $p > 0,05$). Výpočet cut off pomocí Coxova regresního modelu neprokázalo žádné statisticky významné výsledky, které by byly přijatelné pro prognózu časně smrti dle studovaných proliferativních nádorových markerů.



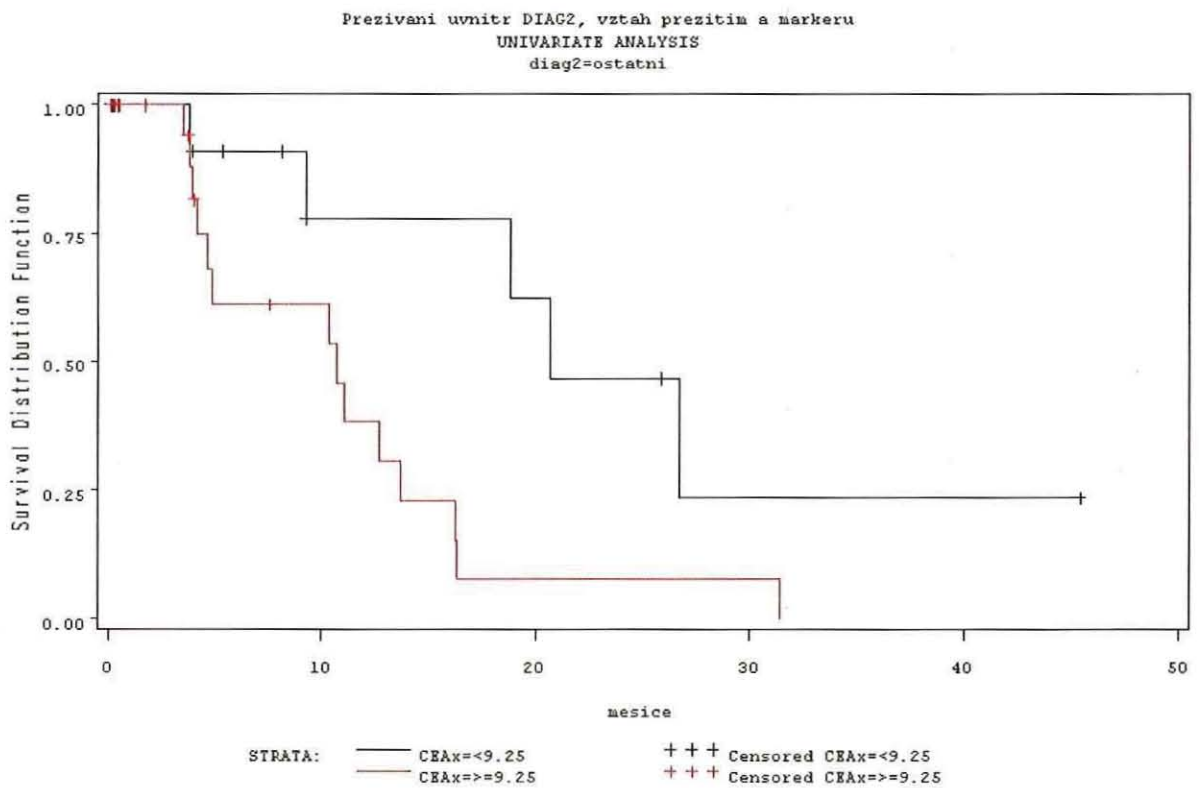
Graf 21.: Celkové přežití pacientů po provedení explorativní laparotomie pro malignitu jater.



Graf 22.: Závislost celkového přežití při vypočteném cut off CA 19-9 (420 IU/L).



Graf 23.: Závislost celkového přežití při vypočteném cut off CA 72-4 (12 IU/L).



Graf 24.: Závislost celkového přežití při vypočteném cut off CEA (9,5 ng/ml).

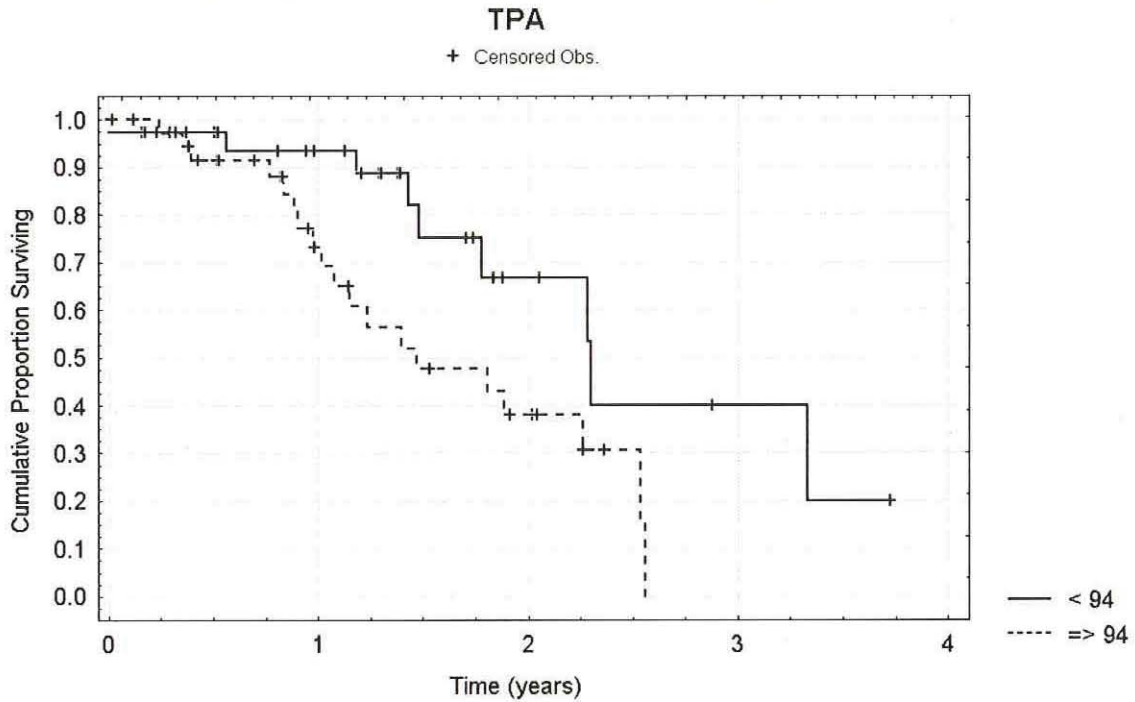
7.3. Nádorové markery a radikální operace

Prokázali jsme, že celkové přežití nemocných po radikální operaci CLM je závislé na předoperačních sérových hodnotách proliferačních nádorových markerů TPS a PTA ($p < 0,05$ pro Wilcoxonův i Log Rank test, graf 25) a klasických nádorových markerů CA 19-9 a CA 72-4 (p pro Log-rank test i Wilcoxonův test $< 0,05$, graf 26). Předoperační sérové hladiny nádorových markerů CEA a TK byly hraničně významné pro prognózu celkového přežití nemocných (p pro Log-rank test i Wilcoxonův test $> 0,05$).

Celkové přežití nemocných bylo statisticky významně závislé na pooperační sérové hladině (den 1.-30. po operaci) klasického nádorového markeru CEA (p pro Log-rank test i Wilcoxonův test $< 0,05$) a proliferačního nádorového markeru TPA (p pro Log-rank test i Wilcoxonův test $< 0,05$). Pooperační sérová hladina ostatních studovaných nádorových markerů nebyla statisticky významná pro prognózu celkového přežití nemocných.

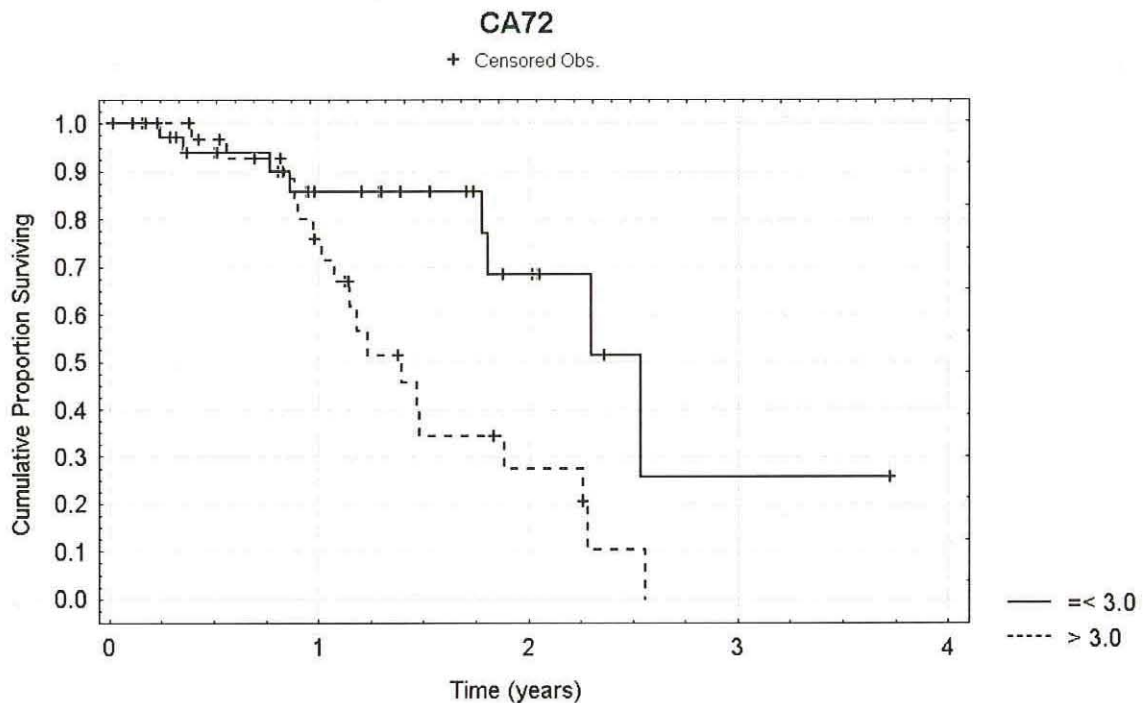
Provedená studie prokázala statisticky významnou závislost DFI na předoperační sérové hladině proliferačního nádorového markeru TPS (p pro Log-rank test i Wilcoxonův test $< 0,05$) a klasického nádorového markeru CA 72-4 (p pro Log-rank test i Wilcoxonův test $< 0,05$). Pro prognózu DFI je také statisticky významná sérová hladina pooperační hodnoty (den 1.-30. po operaci) CEA (p pro Log-rank test i Wilcoxonův test $< 0,05$).

Cumulative Proportion Surviving (Kaplan-Meier)



Graf 25.: Předoperační sérová hladina TPA jako prognostický faktor celkového přežití po radikální operaci CLM (cut off 94 IU/l).

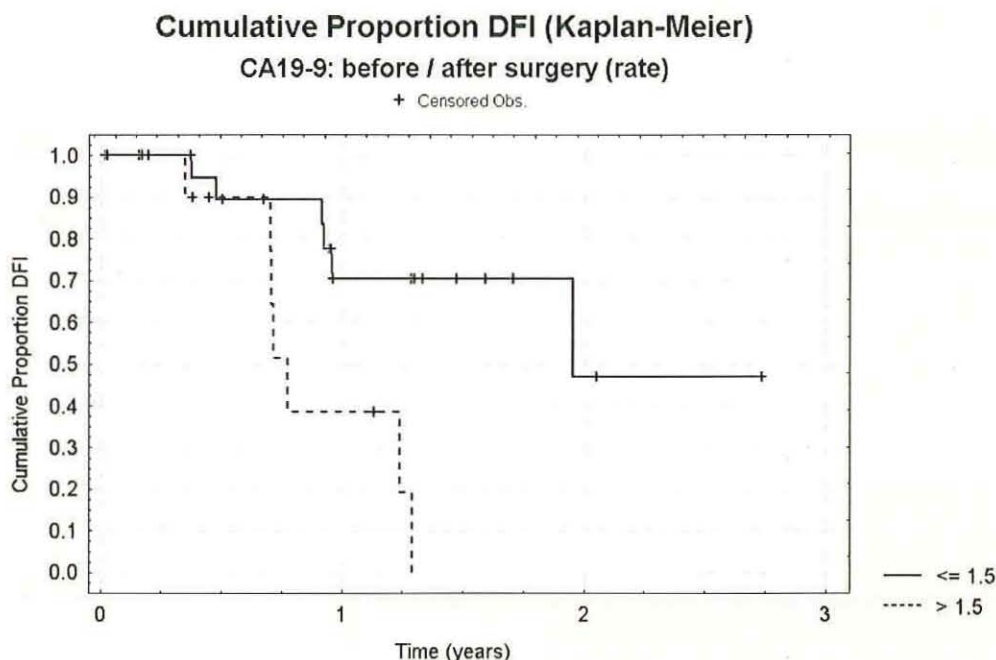
Cumulative Proportion Surviving (Kaplan-Meier)



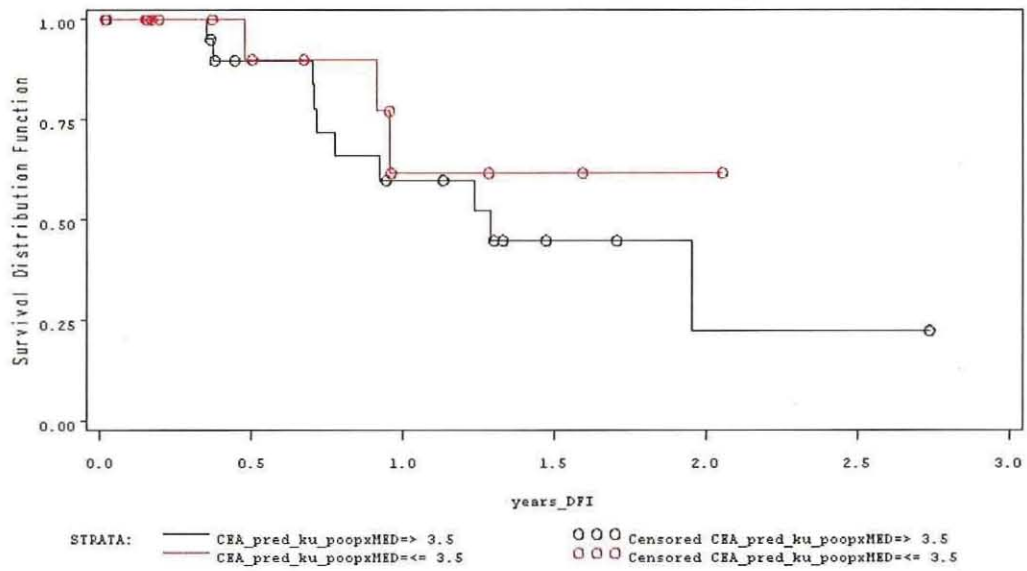
Graf 26.: Předoperační sérová hladina CA 72-4 jako prognostický faktor celkového přežití po radikální operaci CLM (cut off 3,0 IU/mL).

7.4. Nádorové markery a radikální operace – dynamická studie

Statistická analýza dynamiky sérových hladin studovaných proliferačních i klasických nádorových markerů prokázala, že poměr mezi předoperační a pooperační sérovou hladinou CA 19-9 a CEA je statisticky signifikantní pro prognózu časné recidivy onemocnění (p pro Log-rank test i Wilcoxonův test <0.05 , graf 27 a 28). Poměry předoperační a pooperační sérové hladiny ostatních studovaných nádorových markerů (CA72-4, TPS, TK, TPA) nebyly prokázány jako statisticky signifikantní pro prognózu časné recidivy onemocnění. Statistická analýza ostatních poměrů (předoperační/ po 6 a 12 měsících) všech studovaných nádorových markerů nebyla prokázána jako statisticky významný faktor časné recidivy CLM. Statistická analýza neprokázala význam proliferačních nádorových markerů pro stanovení prognózy časné recidivy CLM.



Graf 27.: Poměr předoperační a pooperační sérové hladiny CA 19-9 jako prognostický faktor časné recidivy po operaci pro CLM (cut off 1,5).



Graf 28.: Poměr předoperační a pooperační sérové hladiny CEA jako prognostický faktor časných recidiv po operaci pro CLM (cut off 3,5).

8. Diskuse

Provedli jsme multifaktoriální statistickou analýzu klinických prognostických faktorů u nemocných po operaci jater pro CLM. Současně byla provedena analýza statistických a dynamických parametrů nádorových markerů a to klasických (CEA, CA 19-9, CA 72-4) i proliferativních (TK, TPA, TPS). Pro posouzení přirozeného chování nádorových markerů bez jejich ovlivnění následnou chirurgickou nebo onkologickou léčbou jsme provedli analýzu těchto nádorových markerů u skupiny pacientů, kteří podstoupili explorativní laparotomii pro inoperabilní malignitu jater.

Předkládaný soubor statistické analýzy klinických prognostických faktorů je srovnatelný s obdobnými studii v dostupné odborné literatuře. Fong et al (1997) udává 5-leté celkové přežití po radikální operaci jater 37% (37), průměrné celkové přežití 46 měsíců; Choti et al. (1999) 5-leté celkové přežití od 25% do 46% (50); Kato et al. (2003) 5 leté celkové přežití pro pacienty, kteří podstoupili hepatektomii 32.9% zatímco pro pacienty, kteří nebyli léčeni resekční léčbou jen 3.4% (54); Liu et al. (2003) 5-leté celkové přežití po provedené hepatektomii 31.9%, průměrné DFI 18,5 měsíců, medián celkového přežití 30,8 měsíců (65); Mala et al. (2002) 5 leté celkové přežití 29%, průměrné celkové přežití 37 měsíců (67); Oshowo et al. (2003) průměrné celkové přežití 41 měsíců při 3-letém celkovém přežití 55,4% (82). Námi dosažené DFI i celkové přežití odpovídá vhodně zvolenému léčebnému postupu.

8.1. Diskuze - klinické prognostické faktory

Z předložené multifaktoriální studie vyplývá, že prognóza DFI je ovlivněna se statistickou významností unilaterální metastatického procesu a resekční linií s histologicky nezastiženými maligními buňkami. DFI také významně prodlužuje radikalita operačního

výkonu. Je nepochybné, že radikální resekce bez postižení resekční linie má výrazně lepší prognózu nejen DFI, ale i celkového přežití než paliativní výkon – v našem případě RFA, kdy nelze zaručit destrukci celého ložiska a není možno vyloučit viabilní nádorové buňky v místě non-ablace. Celkové přežití je naproti tomu závislé na gradingu kolorektálního karcinomu a věku pacientů. Faktory (Dukesova klasifikace primárního tumoru a staging KRCA), které mají hraniční statistickou významnost, mohou být ovlivněny velikostí souboru. Proto je nezbytné je nadále zkoumat na rozšířeném souboru. K tomu vybízí i literární zdroje, které u nich statistickou významnost prokazují (38,62,124). Objem metastáz ani počet metastáz nebyl se statistickou významností určen za prognostický faktor celkového přežití či DFI vzhledem k obtížnému stanovení cut off. V rozporu s naším zjištěním Ercolani se spolupracovníky považují objem metastáz za faktor prognózy časně recidivy po operaci jater pro CLM (30).

Problém hodnocení metastatického procesu jater spočívá v obtížném kvantifikování tumorem postižené jaterní tkáně. Počet metastáz zdaleka neupřesňuje rozsah postiženého parenchymu, nevyjadřuje se k funkčnímu zbytkovému parenchymu, který zůstane po provedení jaterní resekce. Určitou pomůckou nám může být bilateralita onemocnění. Vlastní kvantifikace tumorózní hmoty je zatížena chybou spojenou s technickou náročností. Totéž platí dvojnásob o všech prognostických faktorech vycházejících z odhadu objemu metastáz (doubling time) (105,106). Tento parametr také nemůže být použit u nemocných s resekalibilním metachronním CLM, jelikož není možno čekat na provedení druhého měření. U pacientů, kteří jsou před resekční operací indikováni k neoadjuvantní chemoterapii, nedochází vzhledem k potlačení proliferace k očekávanému nárůstu objemu CLM. Připadají tedy v úvahu jen pacienti se synchronním CLM, který nemohl být řešen při primární operaci kolorekta, a u nichž může být provedeno další vyšetření vhodnou zobrazovací metodou.

Bez diskuze ovšem zůstává, že větší a objemnější metastáza má horší prognózu než menší. Tyto faktory bude třeba kombinovat s lateralitou metastatického procesu tak, aby bylo možno lépe stanovit hranice pro predikci časně recidivy.

Faktory, které vycházejí z klinických dat primární operace jsou z větší části údaje o pokročilosti primárního onemocnění (postižení uzlin, Duksova klasifikace, postižení cév, lymfatických uzlin apod.), dokonce i faktor adjuvantní chemoterapie odpovídá vyššímu stadiu primárního onemocnění. K posouzení stupně malignity nám slouží grading primárního karcinomu, který nás upozorňuje na možnou tendenci k rozsevu onemocnění.

Problém nepostižené resekcční linie je fakticky vyřešeným problémem, většina autorů se shoduje na klíčové úloze tohoto prognostického faktoru pro predikci časně recidivy. Není však zcela jasno v otázce vzdálenosti resekcční linie od metastatického procesu. Odborná veřejnost je rozdělena na dva tábory – zastávce jen čisté resekcční linie a ostatní, kteří obhajují různé nezbytné vzdálenosti (7, 11, 38, 50, 54, 63, 65, 67, 76). Vše je založeno na průkazu mikrometastáz, které můžeme nacházet kolem hlavní, klinicky detekovatelné metastázy (78). Jejich původ je však nejasný. Mohou být znakem šíření metastatického procesu z hlavní metastázy (satelitóza) a pak vypovídají o vysoké invazivitě a agresivitě onemocnění (108). Mohou být však také původem z primárního tumoru. Jejich agresivita je tudíž menší a invazivita sporná. O to složitější je pak hodnocení rozsahu postižení jaterní tkáně těmito mikrometastázami z primárního zdroje. Totéž platí o přítomnosti maligních buněk v krvi během manipulace s jaterním parenchymem při resekcii. Buňky mohou být sice vyplavovány, ale nelze se vyjádřit k jejich schopnosti extravazace a vzniku další metastázy buďto v jaterním parenchymu či vzdálené mimo jaterní parenchym.

Pacienti s tendencí k časně recidivě CLM mohou profitovat z její predikce. Vzhledem k tomu, že část prognostických faktorů je z období primární operace, můžeme vstupovat s údajem o větší agresivitě nádorového onemocnění a předpokládat tendenci k časně recidivě

již při indikaci k jaterní operaci. To nás může vést ke změně indikace a rozsahu výkonu, eventuálně zvolit víceetapový výkon, který umožní provést výkon na hranici fyziologických možností jaterního parenchymu s využitím kompenzatorní hypertrofie jaterního parenchymu po provedení resekce jaterního parenchymu či arteficiálně po embolizaci větve portální žíly.

Celou léčbu pak můžeme vhodně doplnit neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií a tak ještě snížit riziko časné recidivy. Tito rizikovní pacienti také zasluhují důkladnější a častější dispenzarizaci tak, aby eventuální recidiva byla odhalena v době, kdy je jí možno ještě radikálně ošetřit. K vytypování pacientů s tendencí k časné recidivě používají četní autoři takzvané skórovací systémy, v nichž je vždy kombinováno několik významných nezávislých prognostických faktorů (38,69,76,94).

Použití skórovacích systémů k vyhodnocování prospěchu pacienta z plánované operace je zatíženo volbou vhodných vstupních faktorů a dále nastavením parametrů, které mají být použity k vyhodnocení získaných dat a ke zvolení dané individuální léčby. Volba léčby by měla vždy vycházet z prospěchu nemocného. Tyto skórovací systémy jsou však systémy prognostické, které musí s pomocí již známých klinických faktorů určit prognózu nemocného. Ta je důležitá pro volbu vlastní léčby, zařazení nemocného do některého z léčebných postupů, které jsou ne vždy mezi sebou prostupné, a rozhodnutí nám umožní dělat jen před započítím léčby. Není možné použít další klinická data, která získáme v průběhu léčby. Statistické systémy vycházející ze zevšeobecňování tak nemohou činit s ideální přesností. Měly by udávat pouze rozpětí, ve kterém se bude pacient s největší pravděpodobností nalézat po provedení resekcčního výkonu. Kvalita uvedených skórovacích systémů proto musí být určována podle přesnosti provedených predikcí a to retrospektivně. V tomto ohledu je jistě třeba jednotlivé systémy ještě klinicky důkladně přezkoušet tak, aby odpovídaly námi uvedeným požadavkům. Velmi vhodné se jeví použití predikčních skoróvacích systémů k doplnění resekcční léčby chemoterapií. Zde dané systémy pomáhají

zvýšit profit nemocného prostřednictvím prodloužení bezpříznakového či celkového přežití a oddálením či eradikací potenciální časně recidivy metastatického procesu. Uvedené prognostické systémy mohou být také s velkým úspěchem použity pro zařazení rizikových pacientů do vhodnějších dispenzarizačních programů, které umožní časnější odhalení eventuální recidivy ještě ve stádiu, kdy je chirurgicky řešitelná a je možno provést případný opakovaný resekční výkon.

8.2. Diskuze - nádorové markery po provedení explorativní laparotomie pro CLM

Přestože je chirurgická léčba metastatického CLM jedinou skutečně účinnou a kurativní léčbou, často je provedena jen explorativní laparotomie vzhledem k peroperačnímu inoperabilnímu nálezu. Až u třetiny pacientů je diagnostikována inoperabilní CLM teprve během explorativní laparotomie (102). U těchto pacientů je možná již jen onkologická paliativní léčba (74). Úkolem této paliativní chemoterapie je prodloužit celkové přežití pacienta, eliminovat symptomy malignity a zvýšit kvalitu života nemocných (28). Je ovšem zapotřebí odhadnout prognózu těchto pacientů tak, aby byla chemoterapie indikována smysluplně a splnila svůj účel. V případě inoperabilních nádorů jsou právě možnosti chemoterapie velmi omezené a to hlavně u nemocných se špatnou prognózou, předpokladem brzkého úmrtí při téměř vyčerpané rezervě jaterního parenchymu, který je spotřebován maligním procesem. Toto omezuje i možnosti indikace paliativní chemoterapie vzhledem k její hepatotoxicitě a možným vedlejším účinkům.

Klasicky vychází onkolog ze stagingu onemocnění, histologického ověření tumoru, interních komorbidit a celkového stavu pacienta (23). V případě, že chceme prognózu stanovit důkladněji a přesněji s ohledem na nejvyšší možný prospěch pacienta, je nutno zohlednit i další prognostické faktory, mezi něž spadají nádorové markery. Jejich klinický

význam byl popsán pro prognózu primárního onemocnění v případě paliativní onkologické léčby (25,26,36,95). Většina prací ovšem definuje klinický význam nádorových markerů při sledování nemocných po primární operaci bez prokázání reziduálního tumoru. Reoperace indikovaná v případě elevace CEA (36) nachází v 90% recidivu, která je resekabilní jen v 7-43% případů. V tomto případě je velkým problémem stanovení dispenzarizačních period tak, aby odpovídaly požadavkům na včasnou diagnostiku recidivy v období, kdy lze ještě provést úspěšnou reoperaci (36,95). Přesto může být CEA dobrým prognostickým nádorovým markerem. Elevace CEA v časném pooperačním období po provedení primární operace je známkou špatné prognózy nemocného (26,95). CEA byl prokázán jako nezávislý prognostický faktor recidivy proti klasickým prognostickým systémům recidivy primárního tumoru založeným na stagingu onemocnění (9).

CEA a CA19-9 patří v současnosti mezi nádorové markery, které jsou akceptovány ve vztahu k primární malignitě gastrointestinálního traktu. Jejich předoperační hodnota nám může sloužit jako nezávislý prognostický faktor speciálně u nemocných s KRCa (77,95). CA 72-4 má horší prognostický potenciál u nádorů trávicího ústrojí s výjimkou žaludku než CEA nebo CA19-9 (15,31).

TPA, který stanovuje fragmenty cytokeratinu 8, 18 a 19 a TPS, který detekuje fragmenty cytokeratinu 18, mají také svůj význam při hodnocení nádorů gastrointestinálního traktu. Ten je ve srovnání s CEA a CA19-9 omezen. Vzhledem k nižší senzitivitě a specificitě je nelze doporučit k diagnostice gastrointestinálních nádorů. Tyto markery jsou zpravidla asociovány s vysokým stupněm agresivity tumoru a špatnou prognózou onemocnění. Tyto ovšem nepřinášejí zpravidla pokud jsou současně prováděna vyšetření klasických nádorových markerů nezávislé prognostické informace. Lze je použít hlavně ke zjištění předpokládané rychlosti progresu onemocnění (15,31,101).

Výsledky naší studie předpokládají význam nádorových markerů pro prognózu krátkého celkového přežití pacientů, kteří podstoupili explorativní laparotomii s nálezem inoperabilní malignity jater. Z našich výsledků vyplývá, že klasické nádorové markery (CEA, CA19-9, CA72-4) jsou vhodným doplněním klasických klinických, laboratorních a radiologických parametrů, které jsou používány při rozhodování o podání paliativní chemoterapie. Jejich stanovení může být použito při rozhodování o paliativní onkologické léčbě u nemocných s inoperabilním CLM, s ohledem na jejich předpokládané celkové přežití, eliminaci projevů malignity a zkvalitnění života pacientů. Nebyl prokázán vztah mezi časným úmrtím a nárůstem proliferační aktivity (elevace proliferačních nádorových markerů) v předoperačním období. Předpokládáme, že prognóza pacientů s inoperabilním CLM je více závislá na pokročilosti onemocnění, které odpovídá klasickým nádorovým markerům, než na proliferační aktivitě maligních buněk, která je úměrná hodnotě proliferačních nádorových markerů. A to z toho důvodu, že vitální rezervy organismu jsou paradoxně ovlivněny hlavně rozsahem postižení jednotlivých orgánů a pokročilostí onemocnění. V terminálním stadiu onemocnění může být proliferační aktivita malignity také zpomalena s ohledem na nedostatek funkčních rezerv organismu.

8.3. Diskuze – nádorové markery jako prognostické faktory časně recidivy CLM po radikální operaci – jednotlivé náběry versus dynamická studie

Vzhledem k propojení dané problematiky v rámci obou provedených studií - analýza nádorových markerů u pacientů radikálně operovaných pro CLM a dynamické studie nádorových markerů ve vztahu k časně recidivě CLM považují za vhodné spojení diskuzí k oběma analyzovaným souborům.

Prokázali jsme, že zatímco celkové přežití nemocných s chirurgicky neléčeným CLM závisí na objemu tumoru a je přímo úměrné jeho velikosti a stupni postižení jaterního parenchymu metastatickým procesem, celkové přežití a DFI pacientů, kteří podstoupili radikální operaci pro CLM, je závislé nejen na předoperačním objemu metastatického procesu ale i proliferační aktivitě tumoru.

Předkládaná studie prokázala statistický význam proliferačních nádorových markerů TPS, TPA a klasických nádorových markerů CA 19-9 a CA 72-4 pro prognózu celkového přežití. DFI je závislý na předoperačních sérových hodnotách TPS a CA 72-4. Statistická analýza opakovaných měření sérových hodnot CA 19-9 a CEA v definovaných časových intervalech prokázala význam těchto nádorových markerů pro prognózu časně recidivy CLM.

Dynamická studie sérových hodnot klasických nádorových markerů je prokázala jako vhodný prognostický faktor časně recidivy CLM po radikální operaci. Pro dynamiku proliferačních nádorových markerů nebyla statisticky prokázána významnost při prognóze časně recidivy CLM.

Provedená studie dále prokázala, že časně pooperační sérové hodnoty studovaných nádorových markerů nejsou natolik důležité ani vhodné pro stanovení prognózy recidivy onemocnění a to vzhledem ke kolísání sérového poločasu jednotlivých nádorových markerů. Zpravidla se jedná o prodloužení poločasu degradace. Ten může být v časném postoperačním období ovlivněn změnou charakteru metabolismu, zvýšenou zátěží organismu provedeným výkonem, akcelerací regeneračních mechanismů resekovaného jaterního parenchymu, potřebou kompenzace funkcí jaterního parenchymu a postupným obnovením jaterních funkcí. Tento proces je realizován mechanismem proliferace. Některé ze studovaných proliferačních nádorových markerů jsou v těchto regeneračních procesech zapojeny (TK).

Jelikož jsme neprokázali statistický význam změny sérových hodnot studovaných proliferačních nádorových markerů, může toto reflektovat jejich skutečné chování po operaci pro CLM a v rámci fyziologických procesů regenerace jaterního parenchymu a obnovení fyziologických funkcí jaterního parenchymu.

Otázkou zůstává, proč nebyl prokázán vliv poměru předoperačních a pozdních (6. a 12. měsíc po operaci) pooperačních sérových hladin zkoumaných nádorových markerů a tyto nebyly určeny za vhodné prognostické faktory časné recidivy onemocnění, přestože u většiny těchto nemocných s prokázanou časnou recidivou CLM je prokázán zjevný nárůst u těchto nádorových markerů 6. i 12. měsíc po operaci. Toto může souviset s malou skupinou pacientů, kteří byli v těchto časových intervalech ve zjevné a prokázané klinické recidivě onemocnění a současně s vysokým procentem pacientů, kteří se právě pro časnou recidivu nedostavili k plánovaným náběrům krve pro imunoanalytické vyšetření. Tím mohl být zkreslen poměr pacientů s časnou recidivou a pacientů v remisi onemocnění.

Použití nádorových markerů pro stanovení prognózy DFI a celkového přežití může být ovlivněno v klinické praxi taktéž skutečným klinickým stavem nemocného a jeho předchozí osobní anamnézou ve vztahu k proběhlé či probíhající léčbě (31,36,95). Skutečné zhodnocení a klinický průkaz vzniklé recidivy onemocnění v daném okamžiku, pro který je stanovována sérová hladina jednotlivého nádorového markeru, je taktéž velmi důležitý pro vlastní stanovení validity provedených měření. Toto může při správném klinickém zhodnocení sérových hodnot nádorových markerů umožnit pacientům profitovat z jejich pravidelného stanovování. Interpretace nádorových markerů závisí taktéž na způsobu zpracování vzorku. Ten může být také ovlivněn nevhodným požadavkem klinika například náběrem v období, kdy je organismus zatížen některým zánětlivým procesem, který nespecificky může elevovat hladiny sledovaných nádorových markerů – viz. kapitola 4.2.3. (15). Porozumění chování

nádorových markerů během „follow up“ po operaci pro CLM je nejdůležitějším faktorem pro výběr strategie tohoto sledování.

Nádorové markery mohou být na základě této studie použity jako prognostické faktory v rozsáhlých „follow up“ doporučeních pro detekci pacientů se zvýšeným rizikem časně recidivy CLM. Jejich klinická relevance může umožnit zvýšení počtu včasné diagnostikovaných časných recidiv a zvýšení počtu reresekcí či reoperací pro recidivu CLM, což bude mít nepochybně význam pro prodloužení celkového přežití nemocných s CLM.

9. Závěry

I.

Multifaktoriální statistická analýza souboru pacientů po operaci jater pro CLM ukázala, že DFI je závislé na unilaterialitě metastatického procesu a postižení resekční linie metastatickými buňkami. Krátké DFI vyjadřuje tendenci k časně recidivě metastatického procesu. Celkové přežití je oproti tomu závislé na gradingu kolorektálního karcinomu a věku pacientů. Několik klinických parametrů s hraniční statistickou významností bude potřeba znovu prověřit na větším souboru pacientů a rozhodnout tak o jejich eventuálním použití jako prognostických faktorů nebo je vyřadit.

Časná recidiva CLM je častým jevem po provedení úspěšné radikální operace jater. Její prognóza nám umožňuje vhodně zvolit indikaci adekvátní kombinované chirurgické a onkologické léčby tak, abychom její riziko snížili. Pacienti s tendencí k časně recidivě by měli být důkladněji dispenzarizováni tak, abychom případnou recidivu odhalili včas a byla tak ještě možnost jejího chirurgického řešení.

II.

Výsledky naší studie předpokládají význam nádorových markerů pro predikci krátkého celkového přežití pacientů, kteří podstoupili explorativní laparotomii s nálezem inoperabilní CLM. Z našich výsledků vyplývá, že klasické nádorové markery (CEA, CA19-9, CA72-4) jsou vhodným doplněním klinických, laboratorních a radiologických parametrů, které jsou využívány při rozhodování o podání paliativní chemoterapie. Jejich použití může být využito při rozhodování o paliativní onkologické léčbě u nemocných s inoperabilním CLM, s ohledem na jejich předpokládané celkové přežití, eliminaci projevů malignity a zkvalitnění jejich života. Neprokázali jsme vztah mezi časnou smrtí a nárůstem proliferativní aktivity

(elevace proliferačních nádorových markerů) v předoperačním období. Předpokládáme, že prognóza pacientů s inoperabilním CLM je více závislá na pokročilosti onemocnění, které odpovídá klasickým nádorovým markerům, než na proliferační aktivitě maligních buněk, která je úměrná hodnotě proliferačních nádorových markerů. Předpokládáme, že vitální rezervy organismu jsou paradoxně ovlivněny hlavně rozsahem postižení jednotlivých orgánů a pokročilostí onemocnění. V terminálním stadiu onemocnění může být proliferační aktivita malignity také zpomalena s ohledem na nedostatek funkčních rezerv organismu.

III.

Předkládaná studie prokázala statistický význam proliferačních nádorových markerů TPS, TPA a klasických nádorových markerů CA 19-9 a CA 72-4 pro prognózu celkového přežití. DFI je závislé na předoperačních sérových hodnotách TPS a CA 72-4. Statistická analýza opakovaných měření sérových hodnot CA 19-9 a CEA v definovaných časových intervalech prokázala význam těchto nádorových markerů pro prognózu časně recidivy CLM.

Tyto závěry mohou být použity k zlepšení strategie dispenzarizací nemocných a úpravě doporučených postupů, a tak usnadnit včasnou diagnózu časně recidivy CLM. To pak může umožnit více nemocným podstoupit opakovaný chirurgický výkon pro CLM, a tak docílit stejného celkového přežití jaké odpovídá nemocným jen s jednou operací jater pro CLM. Lze proto také závěry této práce považovat za rozšíření znalostí chování nádorových markerů při onemocnění CLM.

10. Citovaná literatura

1. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M., Ellis V., Pollock R., Broglio K.R., et al.: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 2004, 239, s. 818-827.
2. Adam Z., Vorlíček J. a kolektiv.: Speciální onkologie. Masarykova Univerzita Brno, Brno 2002. s. 313-317.
3. Adam R., Pascal G., Castaign D., Azzoulay D., Delvart D., Paule B., et al.: Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*, 2004, 240, s. 1052-1061.
4. Adam R., Bismuth H., Castaign D., Waechter F., Navarro F., Abascal A., et al.: Repeat hepatectomies for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 1997, 225, s. 51-60.
5. Aloia T., Sebagh M., Plasse M., Karam V., Lévi F., Giachetti S., et. al.: Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal liver metastases. *J Clin Oncol*, 2006, 24, s. 4983-4990.
6. Alvarez J.A., Marin J., Jover M.: Sensitivity of molecular antibodies to carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, alpha-fetoprotein, Carbonic antigen 50 and carbonic antigen 19-9 in the diagnosis of colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*, 1995, 38, s. 535-542.
7. Ambiru S., Miyazaki M., Isono T., Ito H., Nakagawa K., Shimizu H., Kusashio K., Furuya S., Nakajima N.: Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum*, 1999, 42, s. 632-639.
8. American Society of Clinical oncology: Clinical practice guidelines for the use of tumour markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncology*, 1996, 14, s. 2843-2877.

9. American Society of Clinical oncology: Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncology*, 1999, 17, s. 1312-1321.
10. Aotake T., Cai De L., Chiba Y.: Changes of angiogenesis and tumor cell apoptosis during colorectal carcinogenesis. *Clin Cancer research*, 1999, 5, s. 135-142.
11. Bakalakos E.A., Kim J.A., Young D.C., Martin E.W. Jr.: Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg.*, 1998, 22, s. 399-404.
12. Banks R.E., Gearie A.J.H., Hemingway I.K., Norfolk D.R., Perren T.J., Selby P.J. : Circulating intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin and Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in human malignancies. *Br J Cancer*, 1993, 68, s 122-124.
13. Bauer J.: Vznik nádoru. V: *Onkologie praktického lékaře*. ANOMAL, Praha 1994. s 8-19.
14. Baumgart D.C., Sandborn W.J.: Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, 2007, 369, s. 1641-1657.
15. Bidart J.M., Thuillier F., Augereau C.H. et al. : Kinetics of Serum Tumor Marker Concentrations and Usefulness in Clinical Monitoring. *Clinical Chemistry*, 1999, 45, s.1695-1707.
16. Blumgart L.H. et al.: *Surgery of liver, biliary tract and pancreas*, Elsevier, New York 2007. s. 30-36.
17. Braet F., Nagatsuma K., Saito M., Soon L., Wisse E., Matsuura T.: The hepatic sinusoidal endothelial lining and colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol.*, 2007, 13, s. 821-825.
18. Bramhall S.R., Gur U., Coldham C., Gunson B.K., Mayer A.D., McMaster P., et al.: Liver resection for colorectal metastases. *Ann R Coll Surg Engl*, 2003, 85, s. 334-339.

19. Carpelan-Holmstrom M., Louhimo J., Stenman U.H., Alfthan H., Jarvinen H., Haglund C.: CEA, CA 242, CA 19-9, CA 72-4 and hCGbeta in the diagnosis of recurrent colorectal cancer. *Tumour Biol*, 2004, 25, s. 228-234.
20. Carpelan-Holmstrom M., Louhimo J., Stenman U.H., Alfthan H., Haglund C.: CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res*, 2002, 22, s. 2311-2316.
21. Clavien P.A., Petrowsky H., DeOliveira M.L., et al.: Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*, 2007, 356, s.1545-1559.
22. Colgan S.M., Mukherjee S., Major P.: Hypoxia-induced lactate dehydrogenase expression and tumor angiogenesis. *Clin Colorectal Cancer*, 2007, 6, s. 442-446.
23. DeVito E., Kramer B.S.: Evidence- Based Approach to Oncology. *In: Oncology An Evidence-Based Approach.* (Chang AE). Springer, New York 2005, s. 3-13.
24. Dirix L.Y., Vermeulen P.B., Hubens G., Benoy I., Martin M., DePooter C., et al.: Serum basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor and tumour growth kinetic in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*, 1999, 7, s. 843-848.
25. Duffy M.J., van Dalen A., Haglund C., Hansson L., Holinski-Feder E., Klapdor R., Lamerz R., Peltomaki P., Sturgeon C., Topolcan O.: Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer*, 2007, 43, s. 1348-1360.
26. Duffy M.J., van Dalen A., Haglund C., Hansson L., Klapdor R., Lamerz R., Nilsson O., Sturgeon C., Topolcan O.: Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer*, 2003, 39, s. 718-727.
27. Duffy M.J.: Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem*, 2001, 47, s.624-30.

28. Dy G.K., Adjei A.A.: Principles of Chemotherapy. *In: Oncology An Evidence-Based Approach.* (Chang AE). Springer, New York 2005. s. 14-41.
29. Elias D., Oullet J., Bellon N., Pignon J.P., Pocard M., Lasser P.: Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2003, 90, s. 567-574.
30. Ercolani G., Grazi G.L., Ravaioli M., Del Gaudio M., Gardini A., Cescon M., et al.: Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg*, 2002, 137, s. 1187-1192.
31. European Group on Tumor Markers: Consensus Recommendations. *Anticancer Research*, 1999, 19, s. 2785-2820.
32. Fateh Moghadam A., Stieber P.: Description of individual tumor markers. *In: Sensible use of tumor markers.* Roche, Basel 1993. s. 33-49.
33. Fernandez F., Ritter J., Goodwin J., Linehan D.C., Hawkins D.C., Strasberg S.M.: Effect of steatohepatitis associated with Irinotecan or Oxaliplatin pre-treatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg*, 2005, 200, s. 845-853.
34. Figueras J., Torras J., Valls C., Llado L., Ramos E., Marti-Ragué J., et al.: Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single centre experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50, s. 478-488.
35. Finlay I.G., McArdle C.S.: Effect of occult hepatic metastasis on survival after curative resection for colorectal carcinoma. *Gastroenterology*, 1983, 85, s. 596-600.
36. Fleisher M. et al.: Practice Guidelines and Recommendations for Use of Tumor Markers in the Clinic. *Laboratory Medicine Practice Guidelines*, 2002, 15, s. 5-56.

37. Fong Y., Cohen A.M., Fortner J.G., Enker W.E., Turnbull A.D., Coit D.G., et al.: Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 1997, 15, s. 938-946.
38. Fong Y., Fortner J., Sun R.L., Brennan M.F., Blumgart L.H.: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.*, 1999, 230, s. 309-318.
39. Fujita S., Akasu T., Moriya Y.: Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.*, 2000, 30, s. 7-11.
40. Gangopadhyay A., Lazure D.A., Thomas P.: Adhesion of colorectal carcinoma cells to the endothelium is mediated by cytokines from CEA stimulated Kuppfer cells. *Cli. Exp. Oncology*, 1999, 16, s. 703-712.
41. Gebauer G., Muller-Ruchholtz W.: Tumor marker concentrations in normal and malignant tissue of colorectal cancer patients and their prognostic relevance. *Anticancer research*, 1997, 54, s. 177-184.
42. Goldstein M.J, Mitchell E.P.: Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest*, 2005, 23, s. 338-351.
43. Gonzales H.D., Figueras J.: Practical questions in liver metastases of colorectal cancer: general principles of treatment. *HPB*, 2007, 9, s. 251-256.
44. Hasholzner U., Stieber P., Reiter W., Zimmermann A., Hoffmann K., Schalhorn A.: CA 242 in comparison with established tumour markers in colorectal, pancreatic and lung cancer. *Anticancer Res*, 1999, 19, s. 2415-1420.
45. Hatina J.: Imunologie nádorů – současný stav a poznatky z I. Mezinárodní konference základní a klinické imunogenomiky. Část I. – interakce nádoru a imunitního systému. *Klinická onkologie*, 2005, 18, s. 119-125.

46. Hatina J.: Imunologie nádorů – současný stav a poznatky z I. Mezinárodní konference základní a klinické imunogenomiky. Část II. – protinádorová imunoterapie. *Klinická onkologie*, 2005, 18, s. 126-133.
47. Holubec L. Jr, Topolčan O., Pikner R., Pecen L., Václavíčková J., Wirthová M., et al.: The significance of CEA, CA19-9 and CA72-4 in the detection of colorectal carcinoma recurrence. *Anticancer Res*, 2000, 20, s.5237-5244.
48. Holubec L. a kol.: *Kolorektální karcinom – současné možnosti diagnostiky a léčby*. Grada, Praha 2004. s. 15-30.
49. Chedid A.D., Villwock M., Chedid M.F., Rohde L.: Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Arq Gastroenterol.*, 2003, 40, s. 159-65.
50. Choti M.A., Sitzmann J.V., Tiburi M.F., Sumetchotimetha W., Rangsri R., Schulick R.D., et al.: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.*, 2002, 235, s. 759-66
51. Chu D.Z., Erickson C.A., Russell M.P., Thompson C., Lang N.P., Broadwater R.J., et al.: Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma. Serum levels before and after resection and before recurrence. *Arch Surg*, 1991, 126, s. 314-316.
52. Jain S., Sacchi M., Vrachnos P., Lygidakis N.J., Andriopoulou E.: Recent advances in the treatment of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52, s. 1567-1584.
53. Kala Z., Benda P., Hanke I., Válek V., Svoboda T.: Laparoscopic resection of surface metastases in liver--description of the technique. *Hepatogastroenterology*. 2002, 49, s. 889-890.
54. Kato T., Yasui K., Hirai T., Kanemitsu Y., Mori T., Sugihara K., et al.: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum*, 2003, 46, s. 22-31.

55. Klener P.: Význam angiogeneze u nádorových onemocnění a možnosti jejího ovlivnění. *Forum Medicinae*, 1999, 2, s. 54-61.

56. Koch M., Kienle P., Hinz U., Antolovic D., Schmidt J., Herfarth C., et al.: Detection of hematogenous tumor cell dissemination predicts tumor relapse in patients undergoing surgical resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg.*, 2005, 241, s. 199-205.

57. Kokudo N., Miki Y., Sugai S., Yanagisawa A., Kato Y., Sakamoto Y., et al.: Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg.*, 2002, 137, s. 833-840.

58. Kothaj P., Okapec S., Ablorsu E.: Operácie na pečeni – skúsenosti a poučenia. *Patria*, Bratislava 2007. s. 17-21.

59. Lai Y., Feldman K.L., Clark R.S.: Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs). *Crit Care Med.*, 2005, 33 (12 Suppl), s. 433-434.

60. Laurent C., Sa Cunha A., Rullier E., Smith D., Rullier A., Saric J.: Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg.*, 2004, 198, s. 884-891.

61. Laurent C., Sa Cunha A., Couderc P., Rullier E., Saric J.: Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg*, 2003, 90, s. 1131-1136.

62. Lise M., Bacchetti S., Da Pian P., Nitti D., Pilati P.: Patterns of recurrence after resection of colorectal liver metastases: prediction by models of outcome analysis. *World J Surg.*, 2001, 25, s. 638-644.

63. Liška V., Třeška V., Holubec L., Kormunda S., Skalický T., Sutnar A., et al.: Recurrence of Colorectal Liver Metastases after Surgical Treatment: Multifactorial Study. *Hepato-gastroenterology*, 2007, 78: 1741-1744.

64. Liška V., Třeška V., Mírka H., Novák M., Šlauf F., Skalický T., Sutnar A., Kormunda S.: Embolizace portální žíly – zvýšení resekability jater pro maligní onemocnění , *Rozhl. Chir*, 2007, 86, s. 97-101.
65. Liu C.L., Fan S.T., Lo C.M., Law W.L., Ng I.O., Wong J.: Hepatic resection for colorectal liver metastases: prospective study. *Hong Kong Med*, 2002, 8, s. 329-333.
66. Lothar R., Stieber P. Tumormarkern. In: *Labor und Diagnose. The Books* Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1998, s. 956-1017.
67. Mala T., Bohler G., Mathisen O., Bergan A., Soreide O.: Hepatic resection for colorectal metastases: Can preoperative scoring predict patient outcome? *World J Surg*, 2002, 26, s. 1348-1353.
68. Malafosse R., Penna C., Sa Cunha A., Nordlinger B.: Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Oncol*, 2001, 12, s. 887-894.
69. Mann C.D., Metcalfe M.S., Leopardi L.N., Maddern G.J.: The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg.*, 2004, 139, s. 1168-1172.
70. McLeod H.L., Murray G.I.: Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *BJM*, 1999, 79, s. 191-203.
71. Melichar B.: Úloha farmakoterapie v komplexní léčbě nádorů jater. Galén, Praha 2007. s. 95-116.
72. Mishaeli M., Klein B., Sadikov E., Bayer I., Koren R., Gal R., et al.: Initial TPS serum level as an indicator of relapse and survival in colorectal cancer. *Anticancer Res*, 1998, 18, s. 2101-2105.
73. Murray P., Frampton G., Nelson P.N.: Cell adhesion molecules, *BMJ*, 1999, 319, s. 332-334.

74. Myerson R.J.: Principles of Radiotherapy and Chemotherapy. *In: Gastrointestinal Cancer.* (Rustgi AK). Saunders, Oxford 2003. s. 175-184.
75. Nagakura S., Shirai Y., Yokoyama N., Wakai T., Suda T., Hatakeyama K.: Major hepatic resection reduces the probability of intrahepatic recurrences following resection of colorectal carcinoma liver metastases. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50, s. 779-783.
76. Nagashima I., Takada T., Matsuda K., Adachi M., Nagawa H., Muto T., et al.: A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2004, 11, s. 79-83.
77. Nanni O., Volpi A., Frassinetti GL., De Paola F., Granato A.M., Dubini A., et al.: Role of biological markers in the clinical outcome of colon cancer. *Br J Cancer*, 2002, 87, s. 868-875.
78. Nanko M., Shimada H., Yamaoka H., Tanaka K., Masui H., Matsuo K., et al.: Micrometastatic colorectal cancer lesions in the liver. *Surg Today*, 1998, 28, s. 707-713.
79. Nelson A.R., Fingleton B., Rothenberg L.M., Matrisian L.M.: Matrix Metalloproteinases: Biological activity and clinical implications. *J Clin Oncology*, 2000, 18, s. 1135-1149.
80. Nekulová M., Šimíčková M., Černochová M.: Charakteristika a využití jednotlivých nádorových markerů. V: *Nádorové markery.* Boehringer Mannheim Czech, Praha 1996, s. 15-31.
81. Noonan DM, Benelli R, Albin A.: Angiogenesis and cancer prevention: a vision. *Recent Results Cancer Res*, 2007, 174, s. 219-224.
82. Oshowo A., Gillams A., Harrison E., Lees W.R., Taylor I.: Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases., *Br J Surg*, 2003, 90, s. 1240-1243.
83. Pang R.W., Poon R.T.: Clinical implications of angiogenesis in cancers. *Vasc Health Risk Manag.*, 2006, 2, s. 97-108.

84. Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D., Abdalla E.K., Andres A., Eng C., et al.: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.*, 2005, 241, s. 715-722.
85. Petruzelli L., Takami M., Humes H.D.: Structure and Function of cell adhesion molecules. *Am J Med*, 1999, 106, s. 467-476.
86. Pisani P., Parkin D.M., Ferlay J.: Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancer in 1985. Implication for prevention and projections of future burden. *Int. J. Cancer*, 1993, 55, s. 891-903.
87. Plebani M., De Paoli M., Basso D., Roveroni G., Giacomini A., Galeotti f., et al.: Serum tumor markers in colorectal cancer staging, grading and follow up. *J Surg Oncol*, 1996, 62, s. 239-244.
88. Rmali K.A., Puntis M.C., Jiang W.G.: Tumour-associated angiogenesis in human colorectal cancer. *Colorectal Dis.*, 2007, 9, s. 3-14.
89. Rejthar A, Vojtěšek B.: *Obecná patologie nádorového růstu*. Grada, Praha 2002. s. 11-89.
90. Ribatti D., Nico B., Crivellato E., Roccaro A.M., Vacca A.: The history of the angiogenic switch concept. *Leukemia*, 2007, 21, s. 44-52.
91. Rubbia-Brandt L., Audard V., Sartoretti P., Roth A.D., Brezault C., Le Charpentier M., et al.: Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2004, 15, s. 460-466.
92. Sasaki A., Aramaki M., Kawano K., Yasuda K., Inomata M., Kitano S.: Prognostic significance of intrahepatic lymphatic invasion in patients with hepatic resection due to metastases from colorectal carcinoma. *Cancer*, 2002, 1, s. 105-111.

93. Scapattici F., Fehrenbacher L., Cartwright T., Hainsworth J.D., Hein W., Berlin J., et al.: Surgical wound healing complication in metastatic colorectal cancer patients treated with Bevacizumab. *J Surg Oncol*, 2005, 91, s. 173-180.
94. Schindl M., Wigmore S.J., Currie E.J., Laengle F., Garden O.J.: Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. *Arch Surg.*, 2005, 140, s. 183-189.
95. Schwartz M.K.: Tumor Markers for Colorectal Cancer. *In: Tumor Markers. Physiology, Pathology, Technology and Clinical Applications (Diamandis EP)*, AACC Press, New York 2002, s.253-257.
96. Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L., Garden O.J., Poston G.J., Rees M.: Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*, 2006, 94, s. 982-999.
97. Skalický T., Třeška V., Šnajdauf J. a kolektiv.: *Chirurgie jater*. Maxdorf Jessenius, Praha, 2004. s. 107.
98. Skalický T., Třeška V.: *Radiofrekvenční ablace jaterních nádorů*. Maxdorf Jessenius, Praha 2006. s 7-30.
99. Stein U, Schlag PM.: Clinical, biological, and molecular aspects of metastasis in colorectal cancer. *Recent Results Cancer Res*, 2007, 76, s. 61-80.
100. Stevenson S.G.W.: Matrix metalloproteinases in angiogenesis: a moving target for therapeutic intervention. *J of Clin Investig*, 1999, 103, s. 1237-1241.
101. Stieber P.: Sensible Use of Tumor Markers. *J Lab Med*, 2001, 25, s. 327-336.
102. Suliman Y., Williams N.: *Principles of Laparoscopy and Thoracoscopy. In: Gastrointestinal Cancer. (Rustgi AK)*. Saunders, Oxford 2003, s.159-166.

103. Takahashi Y., Mai M., Wanatabe M., Masotashi T., Kenji A.: Relationship between serum ELAM1 and metastasis among patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum*, 1998, 41, s. 770-774.
104. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y.: Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol*, 2006, 41, s. 185-192.
105. Tanaka K., Shimada H., Miura M., Fujii Y., Yamaguchi S., Endo I., et al.: Metastatic tumor doubling time: most important prehepatectomy predictor of survival and non-recurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. *World J Surg.*, 2004, 28, s. 263-270.
106. Tanaka K., Shimada H., Fujii Y., Endo I., Sekido H., Togo S., et al.: Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver. *Langenbecks Arch Surg*, 2004, 389, s. 371-379.
107. Teh C.S., Ooi L.L.: Hepatic resection for colorectal metastases to the liver: The National Cancer Centre/Singapore General Hospital experience. *Ann Acad Med Singapore*, 2003, 32, s. 196-204.
108. Topal B., Kaufman L., Aerts R., Penninckx F.: Patterns of failure following curative resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.*, 2003, 29, s. 248-253.
109. Třeška V.: Technika jaterních resekcí – současné možnosti. *Rozhl. Chir.*, 2007, 86, s. 333-335.
110. Třeška V.: New trends in liver surgery. *Bratisl Lek Listy*, 2005, 106, s. 327-329.
111. Třeška V.: Moderní trendy v chirurgii jater. *Rozhl. Chir.*, 2005, 84, s. 211-212.
112. Třeška V.: Technika jaterních resekcí. *Rozhl. Chir.*, 2003, 82, s. 397-402.
113. Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y., Hatsuse K., Fujimoto H., Hase K.: Predictors of extrahepatic recurrence after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.*, 2004, 91, s. 327-333.

114. Válek V., Kala Z., Kiss I. a kolektiv.: Maligní ložiskové procesy jater – diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod. Grada, Praha 2006. s. 176-343.
115. van Hinsbergh V.W., Engelse M.A., Quax P.H.: Pericellular proteases in angiogenesis and vasculogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, s. 716-728.
116. Vautney J., Pawlik T., Ribero D., Wu T.T., Zorzi D., Hoff P.M. et al.: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*, 2006, 24, s. 2065-2072.
117. Vautney J.N.: Improving resectability in patients with hepatic colorectal metastases. Program of the AHPBA 2006 Consensus Conference, San Francisco, CA January 25th, 2006.
118. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S., et al.: Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med*, 1988, 319, s. 525-532.
119. Watine J., Friedberg B.: Laboratory variables and stratification of metastatic colorectal cancer patients: recommendations for therapeutic trials and for clinical practice guidelines. *Clin Chim Acta*, 2004, 345, s.1-15.
120. Witting B.M., Kaulen R., Thees R., Schmitt P., Knolle P., Stock J., et al.: Elevated serum E-selectin in patients with liver metastases of colorectal cancer. *European J Cancer*, 1996, 32, s. 1215-1218.
121. Worthley D.L., Whitehall V.L., Spring K.J., Leggett B.A.: Colorectal carcinogenesis: road maps to cancer. *World J Gastroenterol*, 2007, 28, s. 3784-3791.
122. Wray C.J., Lowy A.M., Mathews J.B., Park S., Choe K.A., Hanto D.W., et al.: The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12, s. 374-380.
123. Wu J., Nakamura R.: Human circulating tumor markers – current concepts and clinical application. ASCP press, Chicago 1997. s. 74-98.

124. Yamada H., Kondo S., Okushiba S., Morikawa T., Katoh H.: Analysis of predictive factors for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. *World J Surg*, 2001, 25, s.1129-1133.

125. Yamada H., Katoh H., Kondo S., Okushiba S., Morikawa T.: Mesenteric lymph nodes status influencing survival and recurrence pattern after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49, s. 1265-1268.

126. Yamaguchi J., Komuta K., Matsuzaki S., Okudaira S., Fujioka H., Kanematsu T.: Mode of infiltrative growth of colorectal liver metastases is a useful predictor of recurrence after hepatic resection. *World J Surg.*, 2002, 26, s. 1122-1125.

127. Yasui K., Hirai T., Kato T., Torii A., Uesaka K., Morimoto T., et al.: A new macroscopic classification predicts prognosis for patient with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.*, 1997, 226, s. 582-586.

11. Publikace autora

Články: 23

Kočová J., Slípka J., Tonar Z., Liška V.: Early development of lymph system in cervical region, Suppl. of Pilsen Medical Report, 2000, 74.

Tonar Z., Kočová J., Liška V., Slípka J.: Early development of jugular lymphatics, Sborník lékařský, 2000, 102, 217-225.

Liška V., Beran J.: Memetika, Praktický lékař, 2002, 82, č. 9.

Korabečná M., Liška V., Fajfrlík.: Možnosti aplikace molekulárně genetických metod v lékařské mykologii, Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 2003, 52, s. 25-33.

Korabečná M., Liška V., Fajfrlík.: Primers ITS1, ITS2 and ITS4 detect the intraspecies variability in the internal transcribed spacers and 5.8S rRNA gene region in clinical isolates of fungi, Folia Microbiol., 2003, 48(2), s. 233-238.

Třeška V., Moláček J., Kuntscher V., Liška V., Kobr J., Racek J., Kormunda S.: Immunosuppressive Agents Have an Influence on Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney Procured from a Non-Heart-Beating Donor: Experimental Study, Transplant Proc., 2004, 36, s. 2931-2934.

Holubec L., Topolčan O., Fínek J., Holdenrieder S., Stieber P., Pešta M., Pikner R., Holdenrieder S., Holubec L. sen., Sutnar A., Liška V., Kormunda S., Svobodová S., Visokai V.: Markers of cellular adhesion in diagnosis and therapy control of colorectal carcinoma, Anticancer Research, 2005, 25, s. 1597-1602. Cena České gastroenterologické společnosti a společnosti Zentiva za nejlepší publikaci vydanou v r. 2005.

Holubec L., Topolčan O., Fínek J., Holubec L.sen., Liška V., Pikner R., Kormunda S.: Cell Adhesive Markers in the Process of Colorectal Carcinoma Metastasing, In: New Research Communications on Tumor Markers, Nova Science Publishers, Inc., 2007, New York, ISBN: 1-60021-619-6.

Liška V., Třeška V., Holubec L., Kormunda S., Skalický T., Sutnar A.: Recurrence of Colorectal Liver Metastases after Surgical Treatment – a Multifactorial Retrospective Study. Hepato-gastroenterology, 2007, 78: 1741-1744.

Skalický T., Třeška V., Sutnar A., Liška V., Mírka H., Ohlídálová K., Ferda J.: Surgical treatment of benign liver tumors, Bratisl Lek Listy 2005, 106 (10), s. 330-332.

Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Liška V., Současné možnosti chirurgické léčby jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (The contemporary possibilities of surgical treatment of colorectal liver carcinoma), HPB Bulletin, 2005, 13.

Liška V., Třeška V., Holubec L., Skalický T., Sutnar A., Topolčan O., Fínek J.: Časná recidiva metastatického procesu kolorektálního karcinomu po operaci jater – multifaktoriální studie. Rozhl. Chir., 2006, 85, s. 86-89.

Liška V., Třeška V., Holubec L., Skalický T., Sutnar A., Topolčan O., Fínek J.: Prognostické faktory časně recidivy metastatického procesu jater u kolorektálního karcinomu a jejich použití v klinické praxi. Rozhl. Chir., 2006, 85, s. 163-168.

Liška V., Holubec L., Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Topolčan O., Kormunda S., Fínek J.: Tumor markers as useful predictors of survival rate after explorative laparotomy for liver malignancies. Anticancer Research, 2007, 27, s. 1887-1892.

Liška V., Holubec L.jr., Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Kormunda S., Fínek J., Roušarová M., Topolčan O.: Tumour markers and prognosis of recurrence and survival after liver surgery for malignancy – dynamic study. Book of lectures, Congress of IASG, Madrid 2006, in press.

Liška V., Holubec L.jr., Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Kormunda S., Fínek J., Roušarová M., Topolčan O.: Dynamics of serum levels of tumour markers and prognosis of recurrence and survival after liver surgery for colorectal liver metastases, *Anticancer Research*, 2007, 27, s. 2861-2864.

Liška V., Třeška V., Mírka H., Novák M., Šlauf F., Skalický T., Sutnar a., Kormunda S.: Embolizace portální žíly – zvýšení resekability jater pro maligní onemocnění, *Rozhl. Chir.* 2007, 86, s. 97-101.

Třeška V., Ferda J., Skalický T., Sutnar A., Liška V.: Hemangiomy jater – strategie diagnostiky a léčby. *Rozl. Chir.* 2007, 86, s. 28-31.

Sutnar A., Pešta M., Liška V., Třeška V., Skalický T., Kormunda S., Topolčan O., Cerný R. and Holubec Ljr.: Clinical relevance of the expression of mRNA of MMP-7, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 tissue samples from colorectal liver metastases. *Tumor Biology*, 2007, 28, s. 247-252.

Třeška V., Skalický T., Liška V., Mírka V., Šmíd D., Vachtová M. Pyogenní abscesy jater. *Rozhl. Chir.* 2007, 86, s. 284-287.

Liška V., Třeška V., Brůha J., Fiala O., Vyčítal O.: Regenerace jater. *Vesmír* 2007, 86, s. 518-519.

Liška V., Třeška V., Korabečná M.: Nádorová kmenová buňka – nový pohled v onkologii? (Cancer stem cell – new view in oncology?), *Rozl. Chir.* 2007, 86: 548-552.

Třeška V., Skalický T., Liška V., Ferda J.: Repeated procedures for colorectal liver matastases. *Hepato-gastroenterology*, 2007, 78: 1775-1778.

Postery: 18

Kočová J., Slípka J., Tonar Z., Liška V.: Early development of lymph system in cervical region, International Post Congress Symposium - Tonsils and Adenoids, Plzen, 1999.

Kočová J., Slípka J., Tonar Z., Liška V.: Contribution to the development of the lymphatic system, 39th Congress of Czech Anatomical Society, Praha, 2000.

Korabečná M., Liška V., Fajfrlík.: The intraspecies variability in the internal transcribed spacers and 5.8S rRNA gene region has been found in clinical isolates of fungi using primers ITS1, ITS2 and ITS4, 7th Congress of European Confederation of Medical Mycology – ECMM, Rhodes, Greece, June 16.-17. 2001. (*Oceněno ECMM (Evropská společnost pro lékařskou mykologii jako nejlepší poster v kategorii laboratorních prací).*)

Topolčan O., Holubec L., Liška V., Svobodová Š., Třeška V., Fínek J., Svačina Š., Ruppert K., Sutnar A.: Prognostic importance of TPS measurement at colorectal and breast cancer, CECHTUMA 2004, 5th Cental European Conference on Human Tumor Markers, Praha 2004.

Liška V., Třeška V., Holubec L., Kormunda S., Skalický T., Sutnar A.: Recurrence of colorectal liver metastases after surgical treatment – a multifactorial retrospective study. IASG 2004, Zuerich. Swiss.

Topolčan O., Holubec L., Liška V., Svobodová S., Třeška V., Fínek J., Svačina S., Ruppert K., Sutnar A.: Clinical Importance of TPS measurement in colorectal cancer, Seventh international conference of Anticancer Research, 2004, Corfu, Greece.

Liška V., Holubec L., Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Kormunda S., Topolčan O.: Lze použít onkomarkery k predikci časně recidivy u nemocných po radiofrekvenční ablacii jaterních malignit? II. Kongres chirurgie jater, žlučových cest a pankreatu, Plzeň 2005

Liška V., Holubec L., Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Kormunda S., Topolčan O.: Are tumor markers useful for prediction of early recurrence of liver malignancy after radiofrequency ablation? 15th World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologists, Prague 2005

Liška V., Holubec L., Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Kormunda S., Fínek J., Topolčan O.: Are tumor markers useful for prediction of survival rate after explorative laparotomy for liver malignancies? 13th International Hamburg Symposium on Tumor Markers, Hamburg 2005, Anticancer Research. November-December 2005, 25 (6D): 4775.

Skalický T., Třeška V., Sutnar A., Liška V., Mírka H., Ferda J.: The thermal damage of bile ducts and blood vessels by RFA of the liver – experimental study, 16th World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologists Madrid 2006

Sutnar A., Třeška V., Skalický T., Liška V., Holubec L., Topolčan O., Pešta M.: Comparison of the classical tumor markers with the proliferative markers in hepatic metastases, 16th World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologists Madrid 2006

Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Liška V. Repeated liver procedures for colorectal liver metastases, 7th Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Edinburgh 2006

Liška, V., Třeška, V., Skalický, T., Sutnar, A., Mírka, H., Šlauf, F., Novák, M., Kormunda, S.: Portal vein embolization – amplification of liver resectability for malignancy, 14th International postgraduate course of the international association of surgeons, gastroenterologists and oncologists, Atheny 2006

Pešta M., Sutnar A., Topolčan O., Třeška V., Holubec L. jr, Liška V. Expression of mRNA MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 in liver metastasis from patients with colorectal carcinoma. Book of Abstract, p. 30, 6th CECHTUMA conference, Prague, May 30- June 1, 2006.

Topolčan O., Holubec L., Svobodová Š., Třeška V., Bartoš V., Liška V., Kormunda S., Sutnar A., Rupert K., Šafarčík K. Prognostic Importance of TPS at Colorectal Carcinoma and Breast Cancer. Tumor Biol 27 (suppl 2), p.38, 2006. Abstract, The XXXIVth Meeting of the ISOBM society, September 16-20, 2006, Pasadena, USA.

Sutnar A., Třeška V., Liška V., Pešta M. , Skalický T., Topolčan O. , Kormunda S., Holubec L.jr. Clinical relevance of expression of mRNA of MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 biopsies from colorectal liver metastase. Tumor Biol 27 (suppl 2), p.53, 2006. Abstract, The XXXIVth Meeting of the ISOBM society, September 16-20, 2006, Pasadena, USA

Pešta M., Topolčan O., Holubec L. jr , Sutnar A., , Liška V., Třeška V., Skalický T., Kormunda S., Černý R. Klinický význam exprese mRNA MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 ve tkáňových vzorcích metastáz kolorektálního karcinomu (Clinical importance of expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA in colorectal liver metastases tissue samples). Sborník abstrakt, str.26, II. dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie Olomouc, December 7th-9th 2006.

Přednášky: 14

Holubec L. jr., Topolčan O., Fínek J., Liška V., Skalický T., Sutnar A., Holubec L. sen., Třeška V.: Využití imunoanalytických metod pro časnou detekci progresu karcinomu kolorekta do jater. II. Kongres chirurgie jater, žlučových cest pankreatu, Plzeň 2005.

Liška V., Třeška V., Holubec L., Kormunda S., Skalický T., Sutnar A., Topolčan O.: Multifaktoriální retrospektivní studie recidivy metastatického procesu kolorektálního karcinomu v játrech po chirurgické léčbě. II. Kongres chirurgie jater, žlučových cest pankreatu, Plzeň 2005.

Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Liška V.: Repeated liver procedures for metastatic process recurrence, 15th World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologist, Prague 2005

Topolčan O., Holubec L. jr., Liška V., Svobodová S., Třeška V., Fínek J., Rupert K., Sutnar A.: 10th International symposium on biology and clinical usefulness of tumour markers, Barcelona 2005, Abstract book p. 119.

Liška V., Třeška V., Holubec L., Kormunda S., Skalický T., Sutnar A., Fínek J., Topolčan O.: Tumour markers and prognosis of recurrence and survival after liver surgery for malignancy, 16th World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologists, Madrid 2006

Pešta M., Sutnar A., Topolčan O., Holubec L. jr., Liška V., Třeška V.: Expression of mRNA MMP-2, MMP-7, TIMP-1 and TIMP-2 in liver metastases from patients with colorectal carcinoma, CECHTUMA 2006, 6th Central European Conference on Human Tumor Markers, Praha 2006.

Topolčan O., Holubec L., Liška V., Svobodová S., Třeška V., Fínek J., Rupert K., Sutnar A.: Prognostic importance of TPS at colorectal carcinoma, CECHTUMA 2006, 6th Central European Conference on Human Tumor Markers, Praha 2006.

Třeška V., Skalický T., Liška V., Sutnar A., Topolčan O.: Repeat resection and radiofrequency ablation procedures for colorectal liver metastases, CECHTUMA 2006, 6th Central European Conference on Human Tumor Markers, Praha 2006.

Holubec L., Topolčan O., Fínek J., Pešta M., Rupert K., Sutnar A., Liška V., Kormunda S., Vrzalová J., Třeška V. Prognostický a prediktivní význam nádorových markerů u pacientů s kolorektálním karcinomem. Sborník abstrakt, str.26, II. dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie, Olomouc, 7.-9. prosince 2006.

Pešta M., Topolčan O., Sutnar A., Liška V., Skalický T., Kormunda S., Třeška V., Holubec L. jr. Clinical relevance of expression of mRNA of CEA, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 in biopsies from colorectal liver metastases. The 3rd Symposium and Workshop on Molecular Pathology, Olomouc, 4-5.května 2007.

Třeška V., Skalický V., Liška V., Kormunda S., Sutnar A.: Výkony na játrech pro primární a sekundární nádory na Chirurgické klinice FN v Plzni v letech 1999-2007. III. mezinárodní kongres chirurgie jater, žlučových cest a pankreatu. Plzeň, 20.-21. června 2007.

Skalický V., Třeška V., Sutnar A., Liška V., Mírka H., Ohlidalová K., Šlauf F., Novák M., Koželuhová J.: Komplikace jaterních resekcí a jejich řešení. III. mezinárodní kongres chirurgie jater, žlučových cest a pankreatu. Plzeň, 20.-21. června 2007.

Sutnar A., Třeška V., Liška V., Holubec L. jr., Pešta M., Skalický T., Kormunda S., Roušarová M., Topolčan O.: Tkáňové metaloproteinázy a jejich inhibitory – nové prognostické faktory časně recidivy v onkochirurgii jater. III. mezinárodní kongres chirurgie jater, žlučových cest a pankreatu. Plzeň, 20.-21. června 2007.

Mírka H., Ferda J., Ohlidalová K., Ferdová E., Třeška V., Liška V., Skalický T., Sutnar A.: Zobrazování jaterních tumorů po radiofrekvenční ablacii. III. mezinárodní kongres chirurgie jater, žlučových cest a pankreatu. Plzeň, 20.-21. června 2007.

12. Přílohy

Liška V., Holubec L., Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Topolčan O., Kormunda S., Fínek J.: Tumor markers as useful predictors of survival rate after explorative laparotomy for liver malignancies. *Anticancer Research*, 2007, 27, s. 1887-1892. IF 1,6

Liška V., Holubec L.jr., Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Kormunda S., Fínek J., Roušarová M., Topolčan O.: Dynamics of serum levels of tumour markers and prognosis of recurrence and survival after liver surgery for colorectal liver metastases, *Anticancer Res.* 2007, 27, s. 2861-2864. IF 1,6

Liška V., Třeška V., Holubec L., Kormunda S., Skalický T., Sutnar A.: Recurrence of Colorectal Liver Metastases after Surgical Treatment – a Multifactorial Retrospective Study. *Hepato-gastroenterology*, 2007, 78: 1741-1744. IF 1,5

Liška V., Holubec L.jr., Třeška V., Skalický T., Sutnar A., Kormunda S., Fínek J., Roušarová M., Topolčan O.: Tumour markers and prognosis of recurrence and survival after liver surgery for malignancy – dynamic study. Book of lectures, Congress of IASG, Madrid 2006, in press.

Liška V., Třeška V., Holubec L., Skalický T., Sutnar A., Topolčan O., Fínek J.: Časná recidiva metastatického procesu kolorektálního karcinomu po operaci jater – multifaktoriální studie. *Rozhl. Chir.*, 2006, 85, s. 86-89.

Liška V., Třeška V., Holubec L., Skalický T., Sutnar A., Topolčan O., Fínek J.: Prognostické faktory časně recidivy metastatického procesu jater u kolorektálního karcinomu a jejich použití v klinické praxi. *Rozhl. Chir.*, 2006, 85, s.163-168.

Tumor Markers as Useful Predictors of Survival Rate after Exploratory Laparotomy for Liver Malignancies

V. LISKA¹, L. HOLUBEC^{2,3}, V. TRESKA¹, T. SKALICKY¹, A. SUTNAR¹,
O. TOPOLCAN³, S. KORMUNDA³ and J. FINEK²

Departments of ¹Surgery, ²Oncology and ³Central Isotopic Laboratory, University Hospital in Pilsen, Charles University in Prague, Czech Republic

Abstract. Background: Tumor markers are used for the prediction of relapse and in determining the effect of postoperative or post-oncological therapy as a standard component of follow-up. Metastatic processes of the liver and primary malignancies of the liver and gall bladder are very common in the European population. The aim of this study was to demonstrate the behaviour of malignancy in patients who have not undergone surgical therapy and to study serum levels of the monitored tumor markers in relation to the life expectancy of these patients. Patients and Methods: The Log-rank test and Wilcoxon test were used for statistical evaluation. Survival was computed using the Kaplan-Meier method. Serum levels of the tumor markers conventionally used in clinical practice in patients with gastrointestinal tumors (CEA, CA19-9, C724) and the markers of the proliferation activity in malignancy (TK, TPA, TPS) were studied. Results: One hundred and nine patients who underwent exploratory laparotomy without any surgical therapy between September 1999 and June 2005 were studied. For patients with a serum level of CEA, CA19-9 and CA72-4 that was higher than the calculated cut-off, hazard ratios of early death were respectively 3-, 5- and 9-fold higher than for patients with serum levels of the same tumor markers below the calculated cut-off. Preoperative serum levels of proliferative tumor markers (TK, TPA and TPS) were not statistically significant for the prediction of early death. Conclusion: The results of the pilot study suggest the importance of tumor markers for the prediction of the short-term survival rate. These markers could be used to supplement classic clinical, laboratory and radiodiagnostic parameters. It would be very helpful for the

planning of palliative oncological therapy for patients with liver malignancies who cannot be treated by surgical therapy.

Metastatic processes of the liver and primary malignancies of the liver and gall bladder are very common diseases in the European population (1). Tumor markers are used for the prediction of relapse and in determining the effect of postoperative or post-oncological therapy and as a standard component of follow-up for monitoring the course of the disease (2). An important use of tumor markers is also in determining the prognosis of certain tumors, particularly those in which knowledge of the prognosis influences the choice of therapy (3). The authors' aim was to demonstrate the real behaviour of malignancy in patients who do not undergo surgical therapy and to study serum levels of the monitored tumor markers in relation to their life expectancy.

Patients and Methods

The authors studied 109 patients who underwent exploratory laparotomy without any surgical therapy between September 1999 and June 2005 (16 patients with hepatocellular carcinoma, 5 with cholangiocellular carcinoma, 25 with gall bladder carcinoma, 51 with colorectal liver metastases, 6 with metastases of mammary gland carcinoma, 2 with metastases of melanoblastoma, 1 with metastases of stomach carcinoma and carcinoid and 2 with metastases of an unclear origin). We performed 100 exploratory laparotomies and 9 laparoscopic operations. Twenty patients had undergone some other liver operation before and were among the patients who had been indicated for re-operation for a relapse of the disease. In the statistical analysis of tumor markers, we included only those patients whose malignancy was considered likely to produce specific tumor markers (carcinoembryonic antigen-CEA, carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4) and proliferative tumor markers [thymidine kinase (TK), and the cytokeratins tissue polypeptide-specific antigen (TPS), and tissue polypeptide antigen (TPA)]; patients with gastrointestinal tumors (with colorectal liver metastases, cholangiocellular carcinoma and stomach carcinoma). All patients with any malignancy that is not commonly expected to produce any specific tumor marker were excluded from this particular statistical analysis.

Correspondence to: Lubos Holubec, Department of Oncology, University Hospital in Pilsen, E. Benese 13, 305 99 Pilsen, Prague, Czech Republic. Tel: +420 377 153 142, Fax: +420 377 153 222, e-mail: holubec@fnplzen.cz

Key Words: Liver malignancy, exploratory laparotomy, prediction, tumor markers.

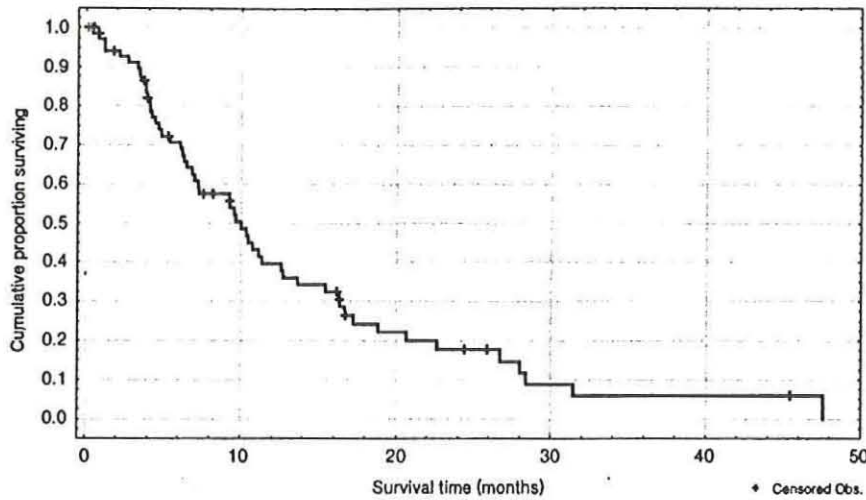


Figure 1. Survival rate for all patients after exploratory laparotomy for liver malignancies.

The Log-rank and Wilcoxon tests for statistical evaluation (S.A.S., Statistical Analysis Software, release 8.02) were used. The survival period was computed using survival analysis with the Kaplan-Meier method (Figure 1).

For the tumor marker assessment, venous blood from the cubital vein was sampled under standard conditions between 7 and 9 a.m. The serum acquired through centrifugation was stored at a temperature of -20°C until laboratory analysis. Tumor markers were assessed using commercial laboratory kits in accordance with the manufacturers' recommendations. The following tumor markers were assessed: carcinoembryonic antigen (CEA; IRMA, Immunotech, Czech Republic), carbohydrate antigens CA 19-9 and CA 72-4 (IRMA, CIS Bio International, France), TPA (IRMA, Diasorin, Italy), TPS (IRMA, IDL, Sweden).

Cut-off values were defined first as the median of the presented tumor marker level in the cohort being studied and subsequently optimal cut-off values were calculated for particular tumor markers, where the maximal difference in survival period between the compared cohorts was achieved. For calculation of the optimal cut-off we used the Cox regression model.

Results

For the statistical analysis of CA 19-9 the preoperative serum level of 52 patients was used. The serum level of CA19-9 with an estimated cut-off of 56.7 IU/L (median of the serum levels) was not statistically significant. Using the Cox regression model, we calculated an optimal cut-off at 420 IU/L ($p < 0.05$, Figure 2). For the statistical analysis of CA72-4, the preoperative serum level of 42 patients was obtained. The estimated cut-off of 3.1 IU/L (median of

serum levels) was not statistically significant. For the serum level of CA72-4, a cut-off of 12 IU/L ($p < 0.001$, Figure 3) was calculated as statistically significant. The estimated cut-off of 3.1 IU/L was not proved. For the statistical analysis of CEA, the preoperative serum levels of 38 patients were used. A serum level of CEA higher than the estimated cut-off (9.2 ng/mL, median of serum levels) was not statistically significant whilst that above calculated cut-off of 9.5 ng/mL was statistically significant ($p < 0.05$, Figure 4). For patients with a serum level of CEA, CA19-9, or CA72-4 higher than the respective calculated cut-off, the hazard ratio of early death was 3-, 5- and 9-fold higher respectively than for patients with a serum level of the same tumor markers below the calculated cut-off.

Preoperative serum levels of the proliferative tumor markers (TK, TPA and TPS) were not statistically significant for the prediction of early death. For statistical analysis, the serum levels of 42, 42 and 43 patients, respectively, were accepted. The estimated cut-off, as the median of serum levels, was not statistically significant (9.75, 150.5, 190 IU/L, $p < 0.05$ for all). The Cox regression model did not show any other statistical significance for the preoperative serum levels of the proliferative tumor markers that we studied.

Discussion

Although surgery is the most effective therapeutic method in patients with a tumor disease of the gastrointestinal tract, the surgery is very often performed at a stage when the tumor is

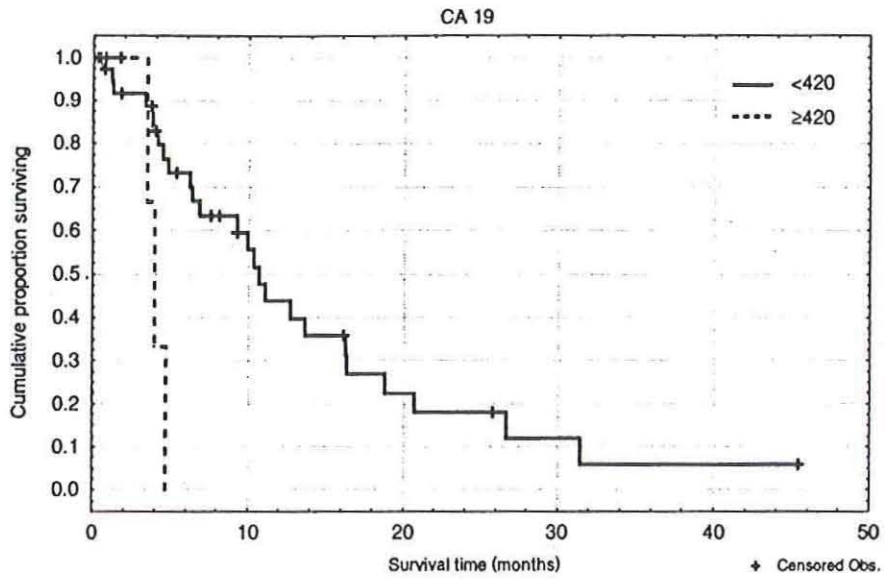


Figure 2. Survival rate dependence upon calculated cut-off of CA19-9 (420 IU/L).

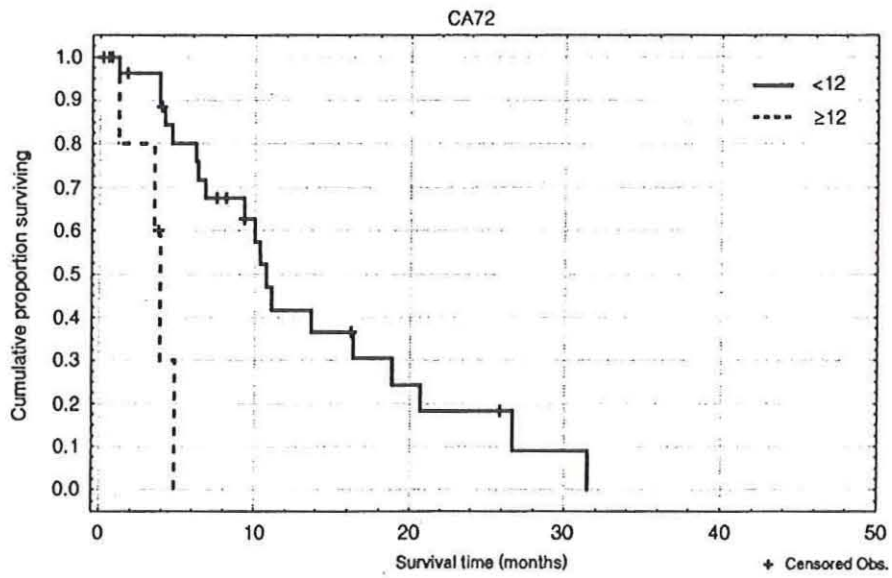


Figure 3. Survival rate dependence upon calculated cut-off of CA72-4 (12 IU/L).

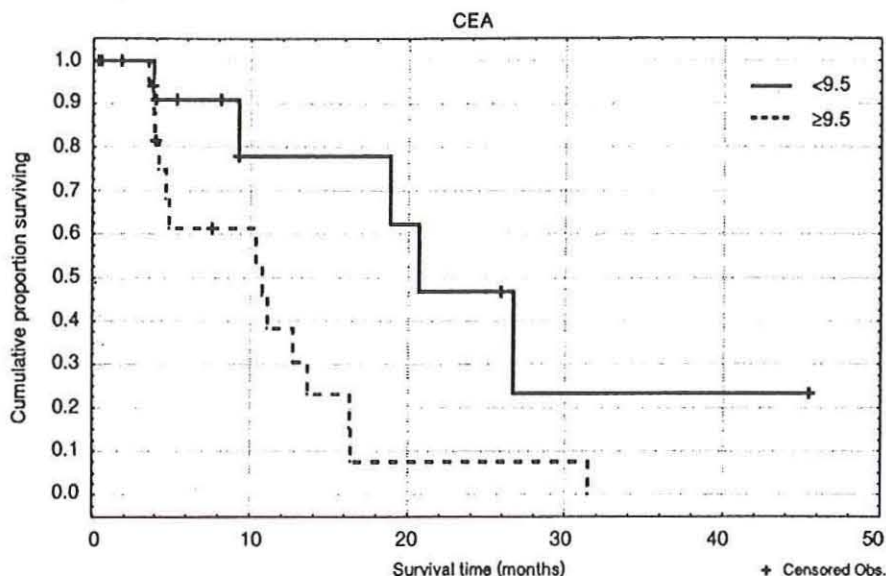


Figure 4. Survival rate dependence upon calculated cut-off of CEA (9.5 ng/mL).

inoperable and only exploratory laparotomy is possible. Up to one third of patients are at an inoperable stage at the time of surgery (4). In these patients, there is another variant of oncological treatment, most often palliative chemotherapy (5). The main aims of chemotherapy in patients with an advanced tumor disease are to prolong survival, control symptoms and to improve their quality of life (6). It is, however, necessary to be able to give at least an approximate prognosis for the patient in order to permit the optimal choice of chemotherapy. In inoperable tumors, the possibilities are very limited. We can proceed from the advance of the tumor disease, histological verification of the tumor (if such has been performed) and the patient's status performance (7). In order to make the prognosis more accurate, it is necessary to look for other prognostic factors.

The use of tumor markers seems to be appropriate. The prognostic relevance of tumor markers has often been described (8-10). However, this refers mostly to primary surgery, when a tumor is completely removed, in relation to asymptomatic and overall survival. Second-look surgery based solely on a rising CEA level has been recommended by several investigators (8). In more than 90% of these patients, a residual tumor has been found, but this was resectable in only 7-43% of the patients. The problem of using CEA in

second-look surgery is the time that elapses between the observation of the rising CEA titres and the decision to proceed with surgery (8, 10). Nevertheless CEA can be a prognostic indicator. Several studies have demonstrated that gastrointestinal tract cancer patients with high preoperative levels of CEA have a worse prognosis than those with low levels (9, 10). Furthermore, in many of these reports the prognostic impact of CEA was found to be independent of the traditional staging systems (11). After CEA, CA 19-9 is the most widely investigated gastrointestinal (GIT) tumor marker. The preoperative levels of CA 19-9 may also provide independent prognostic information, especially in patients with colorectal carcinoma (10, 12). CA 72-4 tumor marker has, with the exception of stomach carcinoma, a smaller prognostic significance than CEA and CA 19-9 (9, 13). TPA, which measures fragments of cytokeratin 8, 18 and 19, and TPS, which detects fragments of cytokeratin 18, have also been subjected to only limited evaluation in GIT cancers. Because of the lack of sensitivity and specificity, neither TPA nor TPS can be recommended for the detection of GIT cancers. In some studies it has been shown that high levels of cytokeratins were associated with aggressive disease and poor prognosis, but cytokeratins did not provide independent prognostic information (3, 9, 13).

The results of our pilot study suggest the importance of tumor markers for prediction of the short-term survival rate of patients who have undergone exploratory laparotomy because of an inoperable GIT tumor. We can conclude that we can use the classic tumor markers (CEA, CA19-9, CA72-4) as a suitable supplement to classic clinical, laboratory and radiodiagnostic parameters. It could be very helpful in the planning of palliative oncological therapy for patients with liver malignancies which cannot be operated on. We did not show any correlation between early death and increased proliferative activity of liver malignancy in the preoperative period. We suppose that the prognosis of patients with an inoperable liver malignancy is more dependent upon the advanced stage of the disease than upon the proliferative activity of malignant cells.

Acknowledgements

This work was supported by grants IGA MZ CR NR/8860-3/2006, IGA MZ CR NR 8301-3/2005, VZ MSM 0021620819, IGA MZ CR NR 7905-3/2005, IGA MZ CR NR 7909-3/2005.

References

- 1 Provenzale D: Screening and surveillance of gastrointestinal cancers. *In: Gastrointestinal Cancer*. Rustgi AK (ed.). Oxford, Saunders, pp. 193-205, 2003.
- 2 Hayes DF: Evaluation of Tumor Markers: An evidence-based guide for determination of clinical utility. *In: Oncology: An Evidence-based Approach*. Chang AE (ed.). New York, Springer, pp. 106-112, 2005.
- 3 Stieber P: Sensible use of tumor markers. *J Lab Med* 25(9/10): 327-336, 2001.
- 4 Sulliman Y and Williams N: Principles of Laparoscopy and Thoracoscopy. *In: Gastrointestinal Cancer*. Rustgi AK (ed.). Oxford, Saunders, pp. 159-166, 2003.
- 5 Myerson RJ: Principles of radiotherapy and chemotherapy. *In: Gastrointestinal Cancer*. Rustgi AK (ed.). Oxford, Saunders, pp. 175-184, 2003.
- 6 Dy GK and Adjei AA: Principles of chemotherapy. *In: Oncology: An Evidence-based Approach*. Chang AE (ed.). New York, Springer, pp. 14-41, 2005.
- 7 DeVito E and Kramer BS: Evidence-based approach to Oncology. *In: Oncology: An Evidence-based Approach*. Chang AE (ed.). New York, Springer, pp. 3-13, 2005.
- 8 Fleisher M: Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. *Lab Med Prac Guidelines* 15: 5-56, 2002.
- 9 European Group on Tumor Markers: Consensus Recommendations. *Anticancer Res* 19: 2785-2820, 1999.
- 10 Schwartz MK: Tumor markers for colorectal cancer. *In: Tumor Markers. Physiology, Pathology, Technology and Clinical Applications*. Diamandis EP (ed.). New York, AACCC Press, pp. 253-257, 2002.
- 11 American Society of Clinical Oncology. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 17: 1312-1321, 1999.
- 12 Nanni O, Volpi A, Frassinetti GL, De Paola F, Granato AM, Dubini A, Zoli W, Scarpi E, Turci D, Oliverio G, Gambi A and Amadori D: Role of biological markers in the clinical outcome of colon cancer. *Br J Cancer* 87(8): 868-875, 2002.
- 13 Bidart JM, Thuillier F and Augereau CH: Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem* 45(10): 1695-1707, 1999.

Received June 19, 2006
 Revised January 3, 2007
 Accepted January 22, 2007

Dynamics of Serum Levels of Tumour Markers and Prognosis of Recurrence and Survival after Liver Surgery for Colorectal Liver Metastases

V. LISKA¹, L. HOLUBEC JR.^{2,3}, V. TRESKA¹, T. SKALICKY¹, A. SUTNAR¹, S. KORMUNDA³, M. PESTA³, J. FINEK², M. ROUSAROVA² and O. TOPOLCAN³

Departments of ¹Surgery, ²Oncology and ³Central Isotopic Laboratory, University Hospital Pilsen, Charles University Prague, Pilsen, Czech Republic

Abstract. *Background:* The authors present a statistical analysis of the dynamics of tumour markers and compare these with single serum levels in patients before and after liver surgery for colorectal liver metastases (CLM). *Patients and Methods:* The serum levels of tumor markers conventionally used in clinical practice (CA19-9, CEA, CA72-4) and markers informing of the proliferation activity of malignancy (TK, TPA, TPS) were statistically analysed. The authors studied 144 patients who underwent liver surgery for colorectal liver metastases between September 1999 and June 2005. Serum levels of tumor markers before surgery (maximally two weeks before the operation), after surgery (maximally one month after the operation – usually on the day of dismissal), six months (\pm one month) and twelve months after the surgery (\pm one month) were determined. The Log Rank test and the Wilcoxon test were used for statistical evaluation. The survival rate and disease-free intervals (DFI) were computed using the Kaplan-Meier method. *Results:* The statistical analysis of tumour marker dynamic after liver surgery (speed and power of recurrence) supported the dynamics of CA 19-9 and CEA as excellent prognostic factors of early recurrence of CLM in contrast to proliferative tumor markers. *Conclusion:* The results of the study suggest the importance of tumour markers for the prediction of a short survival rate or DFI. This approach would be very helpful for the planning of palliative oncological treatment for patients with liver malignancies that cannot be treated by surgical therapy. Current patients with a high tendency of recurrence of CLM after liver surgery should be followed up more thoroughly to increase the possibility of successful reoperation.

Correspondence to: Vaclav Liska, MD, Department of Surgery, University Hospital Pilsen, Charles University Prague, Alej svobody 80, 323 00 Pilsen, Czech Republic. Tel: +420 377 104 271, +420 732 160 287, e-mail: Vena.liska@seznam.cz / Liskav@fnplzen.cz

Key Words: Colorectal cancer, liver metastasis, liver surgery, tumor markers, prognosis.

The radical resectability of colorectal liver metastases (CLM) is only about 15% and this proportion is further decreased after radical surgical therapy by early recurrence of the metastatic process (1) that is rarely identified in time. It is a fact that repeated liver resections for CLM are associated with as good a survival rate as single resections, hence it is important, that prompt diagnosis of early liver metastases recurrence is made. One way to distinguish patients with a tendency for early recurrence is the use of tumour markers. Under early recurrence of malignancy, relapse after radical surgical therapy can be determined by following tumour marker levels earlier than supposed from the statistical time difference between radical and palliative therapy. This means that patients are burdened with operations without any distinct survival benefit.

Tumour markers should not only be used as static prognostic levels with many single serum levels and any level of cut-off, but their dynamics should also be studied in order to understand their physiological or pathological role in the disease process. Patients with a tendency for a short disease-free interval (DFI) could then be identified swiftly, improving their prognosis and helping in the development of appropriate follow-up strategies. Routine tumour markers (CEA, CA19-9, CA72-4) and proliferative tumour markers (TK, TPS, TPA) are commonly expressed not only by the primary tumour mass but also in metastatic tissues (2, 3). In previous studies, the importance of the statistical analysis of these tumour markers was demonstrated for a predictive prognosis of disease, mainly for the prediction of relapse of malignancy during the follow-up period. Proliferative tumour markers express the proliferative activity of a tumour and can reflect the aggressiveness of a tumour. The serum level of conventional tumour markers, however, depends on tumour mass (4, 5).

Some scoring systems for prediction of early recurrence of the CLM process after surgical therapy use tumour markers as one of the predictive factors (6-8). The tumour

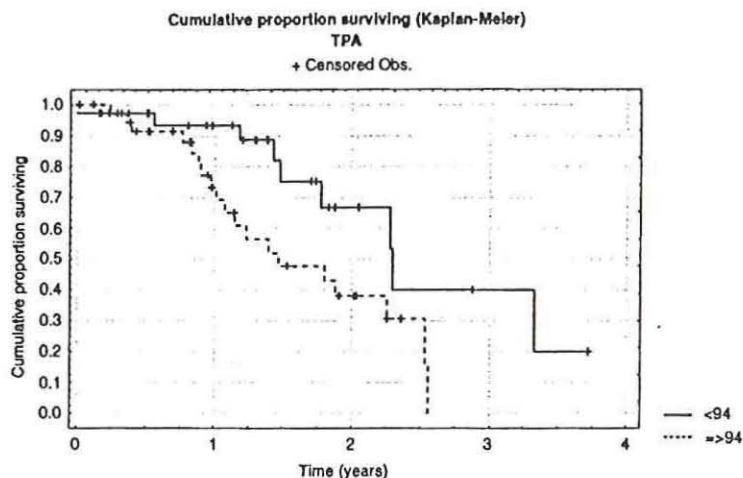


Figure 1. Overall survival using the preoperative serum level of TPA as a prognostic factor of survival rate after surgery for colorectal liver metastases (cut-off 94 IU/L).

marker most often used is CEA (9). The authors present a statistical analysis of the dynamics of tumour markers and compare them with single serum levels in patients after liver surgery for colorectal liver metastases

Patients and Methods

One hundred and forty-four 144 patients, who underwent radical surgical therapy for colorectal liver metastases between September 1999 and November 2005 were retrospectively included into this study. From this group patients were chosen, from whom marker serum levels were acquired during a postoperative period of one year: i.e. 82 patients with CLM who were operated on between September 1999 and June 2005. The purpose was to study the dynamics of tumour markers after radical surgery and determine any association with survival rate and the disease-free interval. The serum levels of routine tumour markers (CEA, CA 19-9, CA 72-4) and proliferative tumour markers (TPS, TPA, TK) were determined from blood samples collected before the operation (maximum two weeks before the operation), after the operation (maximum one month after the operation – usually on the day of release), and six (±1 month) and twelve months after the operation (±1 month). In the dynamics study the ratios of preoperative (D 14-0) and postoperative (I. D1-30, II. after 6±1 month, III. after 12±1 month) serum levels of the named tumour markers were compared. All the time deviations were taken into account during the statistical analyses.

The tumor markers were monitored using the following immunoanalytical methods: carcinoembryonic antigen (CEA): IRMA (immuno-radiometric assay), Immunotech, Czech Republic (ng/mL); carbohydrate antigen (CA 19-9): Shering-CIS, France (kIU/L); carbohydrate antigen (CA 72-4): IRMA, Shering-CIS, France (kIU/L); tissue polypeptide antigen (TPA): IRMA, DIASORIN (kIU/L); tissue specific polypeptide antigen (TPS): IRMA, IDL, Sweden (kIU/L); thymidine kinase (TK): REA, Immunotech (kIU/L).

The statistical analysis of both cohorts of patients was processed using S.A.S. version 8.02 (Statistical Analysis Software, Inc.) using Kaplan-Maier curves. The statistical significance was determined using the Log-rank and the Wilcoxon tests. The cut-off of tumour markers was estimated using the quartile system.

Results

The survival rate for patients after radical surgical therapy of CLM was found to be dependent on the preoperative serum level of the proliferative tumour markers TPS and TPA ($p < 0.05$) and the classical tumour markers CA19-9 and CA72-4 ($p < 0.05$) (Figures 1 and 2). The survival rate was dependent on the postoperative (day 1-30) serum level of TPA and CEA (both $p < 0.05$). The DFI in the same group was found to be dependent on the preoperative serum level of the proliferative tumour marker TPS and CA72-4 (both $p < 0.05$). The DFI was also dependent on the postoperative serum level (day 1-30) of CEA (p -value < 0.05). Postoperative serum levels of tumour markers can be influenced by the half-life of the serum tumour marker (10). The statistical analysis of repeated serum levels of named tumour markers demonstrated that the ratio of preoperative and postoperative serum levels of CA19-9 and CEA were statistically significant for the prediction of early recurrence ($p < 0.05$). The dynamics study (again increased or decreased serum level) showed that dynamic changes of CA19-9 and CEA were excellent prognostic factors of the DFI of CLM in contrast to the proliferative tumour markers (Figure 3). The statistical analysis did not demonstrate proliferative tumour markers as prognostic factors for early recurrence. The

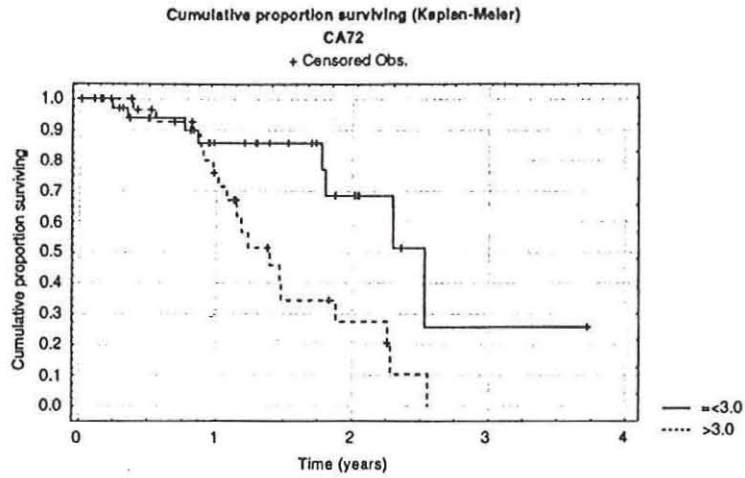


Figure 2. Overall survival using the preoperative serum level of CA72-4 as a prognostic factor of survival rate after surgery for colorectal liver metastases (cut-off 3.0 IU/L).

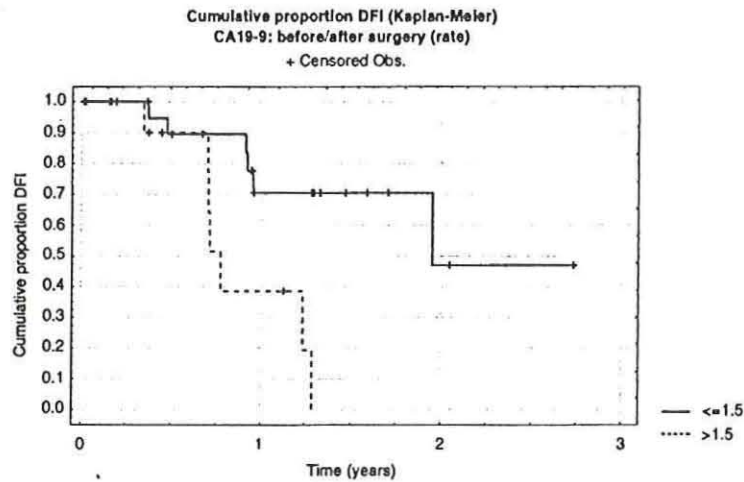


Figure 3. The disease-free interval using the ratio of the preoperative and postoperative serum levels of CA19-9 as a prognostic factor of early recurrence after surgery for CLM (cut-off 1.5).

statistical analysis of the ratio of preoperative and late (6 and 12 months) postoperative serum levels of both groups of tumour markers were not statistically significant for the prediction of the DFI or survival rate.

Discussion

The survival rate of patients with surgically untreated malignancy of the liver depends on tumour mass and whether the liver parenchyma is affected by malignancy. The survival

rate and DFI of patients after surgery for CLM also depend on the preoperative tumour mass and the proliferative activity of the tumour. Early postoperative levels of tumour markers in patients who underwent surgery for CLM were not so important for the prediction of recurrence or survival. The dynamics (increase) of the serum level of classical tumour markers has been shown here to be a prognostic factor for the early recurrence of CLM after surgery. The dynamics of proliferative tumour markers has not been shown as a prognostic factor of early recurrence. The postoperative serum

levels found in the early postoperative period (maximum 30 days after operation) may have been distorted by the longer half life of tumour markers. During the postoperative period, the regeneration and hypertrophy of liver parenchyma commences as a consequence of surgical resection and the necessity for compensation of the parenchymal functional capacity. This process is realised through proliferation. Some of the named proliferative tumour markers are involved in this proliferation process. We did not find any statistically significant changes in serum levels of the proliferative tumour markers in the perioperative period that could reflect the behaviour of CLM after radical surgical therapy.

The question of the significance of the ratio of preoperative and late postoperative serum levels of tumour markers for the prediction of early recurrence remains partially unanswered. This may have been influenced by the small fraction of patients with early recurrence in our patients' cohort or it was not possible to distinguish between early and late recurrence. The use of tumour markers for the prediction of survival rate or the DFI of patients with CLM in clinical practice should be influenced by the actual clinical situation and individual patient history (11-13). Recognition of the clinical situation for which the tumour markers are assessed is crucial for the validity of the results and to enable patients to profit from tumour marker measurement. The interpretation of tumour markers depends on the art of processing, which should be chosen with regard to "the clinical question asked" (14). Understanding the behaviour of tumour markers during the follow up period after surgery for liver malignancy is the most important factor in selecting the follow up strategy. Tumour markers could be used safely as prognostic factors in extended follow-up guidelines for patients with an increased risk ratio of early recurrence of CLM. Their clinical relevance will make it possible to increase the number of timely detected recurrences and the number of repeated resections, and this will increase the overall survival rate in CLM.

Conclusion

In this study, we demonstrated that the preoperative serum level of the proliferative tumour markers TPS, TPA and the conventional tumour markers CA19-9, CA72-4 was as statistically significant for the prediction of the survival rate. The DFI was dependent on the preoperative serum level of the proliferative TPS and CA72-4. The statistical analysis of repeated serum levels of named tumour markers demonstrated the ratio of preoperative to postoperative serum levels of CA19-9 and CEA as statistically significant for the prediction of early recurrence. We could use these facts to improve our follow-up guidelines to achieve early detection of recurrence. This could raise the number of patients who, with repeated surgical therapy, could achieve the same survival rate as patients having had a single surgical operation.

Acknowledgements

This article was supported by grant of IGA MZ CR NR 7905-03, 8301-3 and Research project MSM 0021620819, Medical School and Teaching Hospital Plzen, Czech Republic.

References

- 1 Provenzale D: Screening and surveillance of gastrointestinal cancers. *In: Gastrointestinal Cancer*. Rustgi AK (ed.). Oxford, Saunders, pp. 193-205, 2003.
- 2 Hayes DF: Evaluation of tumor markers: an evidence-based guide for determination of clinical utility. *In: Oncology: An Evidence-based Approach*. Chang AE (ed.). 1st Ed, New York, Springer, pp. 106-112, 2005.
- 3 Stieber P: Sensible use of tumor markers. *J Lab Med* 25(9/10): 327-336, 2001.
- 4 Chang AE and Skibber JM: Evaluation of tumor markers: an evidence-based guide for determination of clinical utility. *In: Oncology: An Evidence-based Approach*. Chang AE (ed.). 1st ed, New York, Springer, pp. 1753-1767, 2006.
- 5 Gion M, Mione R, Barioli P and Dittadi R: Dynamic use of tumor markers, rationale-clinical applications and pitfalls. *Anticancer Res* 16(4B): 2279-2284, 1996.
- 6 Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF and Blumgart LH: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230: 309-318, 1999.
- 7 Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN and Maddern GJ: The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg* 139: 1168-1172, 2004.
- 8 Liska V, Treska V, Holubec L, Skalicky T, Sunar A, Topolcan O and Finek J: Prognostic factors of early recurrence of colorectal liver metastases and their usage in clinical praxis. *Rozhl Chir* 85(4): 163-168, 2006.
- 9 Nagakura S, Shirai Y, Yokoyama N, Wakai T, Suda T and Hatakeyama K: Major hepatic resection reduces the probability of intrahepatic recurrences following resection of colorectal carcinoma liver metastases. *Hepatogastroenterology* 50: 779-783, 2003.
- 10 Liska V, Treska V, Holubec L Jr, Skalicky T, Sutnar A, Topolcan O and Finek J: A partial relaps of a colorectal carcinoma metastatic process following liver surgery-a multifactorial study. *Rozhl Chir* 85(2): 86-89, 2006.
- 11 Fleisher M: Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. *Laboratory Medicine Practice Guidelines* 15: 5-56, 2002.
- 12 9th European group on tumor markers: Consensus recommendations. *Anticancer Res* 19: 2785-2820, 1999.
- 13 Schwartz MK: Tumor markers for colorectal cancer. *In: Tumor Markers. Physiology, Pathology, Technology and Clinical Applications*. Diamandis EP (ed.), New York, AACCC Press, pp. 253-257, 2002.
- 14 Bidart JM, Thuillier F and Augereau CH: Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clinical Chemistry* 45(10): 1695-1707, 1999.

Received January 4, 2007

Revised April 3, 2007

Accepted April 13, 2007

Recurrence of Colorectal Liver Metastases after Surgical Treatment: Multifactorial Study

Vaclav Liska MD¹, Lubos Holubec MD, PhD², Stanislav Kormunda Ing³, Tomas Skalicky MD¹, Alan Sutnar MD¹, Ondrej Topolcan Prof., PhD², Vladislav Treska Prof., PhD¹

¹Department of Surgery, ²Department of Oncology University Hospital Pilsen and ³Section of Medical Statistics, Medical Faculty Pilsen, Charles University Prague, Pilsen, Czech Republic
Corresponding Author: Dr. Vaclav Liska, Department of Surgery, University Hospital Pilsen
Charles University Prague, Alej Svobody 80, 304 00 Pilsen, Czech Republic
Tel: +420 377 104 271, Fax: +420 377 103 965, E-mail: LiskaV@fnplzen.cz, Vena.Liska@seznam.cz

ABSTRACT

Background/Aims: The authors evaluated the significance of various factors regarding the recurrence of colorectal liver metastases (CLM) after liver resection or radiofrequency ablation.

Methodology: 82 patients were operated on for CLM at our department between 1998 and 2003. Radical surgery was performed in 58 patients (74.4%), an palliative surgery in 20 (25.6%). Recurrence of the disease was recorded in 53 patients (71.6%), 21 (28.4%) were without any sign of recurrence. The factors examined in the multifactorial analysis were: age and sex, localization of the primary carcinoma, Dukes classification, grading, histology, microscopically free resection line, chemotherapy and radiotherapy after colorectal or liver surgery, different types of liver resection, radical versus palliative liver surgery, complication after liver surgery,

laterality of metastatic process, number of metastases, blood transfusion, staging, repeated liver surgery. Long-rank and Wilcoxon test were used for the statistical evaluation.

Results: The factors statistically significant for disease-free interval after liver surgery were: unilaterality of metastatic process, microscopically free resection line, radical versus palliative surgical treatment. The survival rates after liver surgery and after the primary operation were dependent on grading, age, radical versus palliative resection, Dukes classification and staging.

Conclusions: These factors could play an important role as predictors of colorectal cancer recurrence in patients' follow-up period after liver surgery for CLM.

KEY WORDS:

Liver metastases; Colorectal cancer; Multifactorial retrospective study; Prognostic factors

ABBREVIATIONS:

Colorectal Liver Metastases (CLM); Radiofrequency Ablation (RFA)

INTRODUCTION

Colorectal carcinoma is one of the most common human cancers with approximately half a million deaths and more than 700,000 new cases diagnosed worldwide each year (1). The Czech Republic has the highest incidence of colorectal carcinoma in the world (75/100,000 inhabitants a year). Owing to the fact that over 50% of newly detected colorectal carcinomas are in the Dukes stages C and D, the mortality is also the highest in the world (6300/10,3 mil. inhabitants a year). About 80% of patients suffer from metachronous or synchronous liver metastases (2). It is generally accepted that a liver surgery for colorectal cancer metastases is only a radical therapy.

Aim of study: The aim of this study was to evaluate the significance of various perioperative factors (even clinical, pathological, and demographic) for recurrence of colorectal liver metastases (CLM) after liver resection or radiofrequency ablation (RFA).

METHODOLOGY

82 patients were operated on for CLM at our department between 1998 and 2003. Two patients were excluded at the beginning of the study because of duplicity of colorectal cancer and hepatocellular can-

cer or breast cancer. The average age of patients was 60.3 years (29-79 years), and the ratio of men to women was 3 : 1. Primary colorectal carcinoma was localized in the rectum (23 patients, 28.8%), sigmoid flexure (30 patients, 37.5%), and other parts of the colon (27 patients, 33.8%). Dukes classification did not show primary neoplasia in 5 patients (6.7%), Dukes stage A was stated in 2 patients (2.7%), B in 12 patients (16.0%), C in 25 patients (33.3%), D in 31 patients (41.3%), and 5 patients were omitted.

The clinical staging of primary neoplasia (TNM system) was: T1 - in 2 patients (2.9%), T2 - in 11 patients (15.7%), T3 - in 26 patients (37.1%), T4 - in 31 patients (44.3%), and the clinical staging was unknown with 10 patients. The histological grading of the colorectal cancer was: G1 in 6 patients (9.0%), G2 in 34 p. (50.8%), G3 in 25 p. (37.3%), G4 in 2 p. (3.0%), and it was unknown in the case of 13 patients. Left hepatectomy was performed as the first liver operation in 3 patients (3.9%), left lobectomy in 7 (9.0%), right hepatectomy in 22 (28.2%), RFA in 12 (15.4%), extended left hepatectomy in 1 (1.3%), extended right hepatectomy in 4 (5.2%), central resection in 1 (1.3%), segmentectomy in 20 (25.6%), and segmentectomy in combination with RFA in 1 (1.3%) and 2 patients were

excluded. The tumor destruction after RFA was checked by computer tomography in 3-5 days after operation. The radical resection was performed on 58 patients (74.4%), and palliative procedure (RFA) on 20 patients (25.6%). Repeated operations were performed in 13 patients (16.3%). RFA was performed at least once in 27 patients (33.8%). One metastasis was present in 35 patients (46.1%), 2 in 8 patients (23.7%), 3 in 11 (14.6%), 4 in 5 (6.6%), 5 in 4 (5.3%), 6 in 2 (2.6%), and 7 in 1 patient (1.3%). Both liver lobes were affected by metastatic process in 28 patients (35.4%). Progression of the disease progression including death was registered in 53 patients (71.6%), and 21 operated patients (28.4%) showed no sign of process recurrence.

In multifactorial analysis we examined the age and sex of patients, localization of colorectal carcinoma, Dukes classification, grading of colorectal cancer, histology of colorectal cancer, microscopically free resection line, chemotherapy after colorectal or liver operation, radiotherapy after colorectal or liver operation, types of liver resection, radical liver surgery versus RFA and implantation of port-a-cath, complication after liver surgery, laterality of metastatic process, a number of metastases, blood transfusion, staging, repeated liver surgery, and volume of metastases for evaluation of their significance in disease-free interval after liver surgery, the survival rate after primary colorectal operation, and finally the survival rate after liver surgery. The survival distribution functions were assessed by means of the Kaplan-Meier method. Survival functions were compared statistically and with regard to prognostic factors with the help of Log-rank test and Wilcoxon test. Some factors (age, cumulated volume of metastases) were assessed through the rank tests of association. The perioperative mortality (one month after operation) was included. The volume of metastases was evaluated as a multiplication of the two largest extensions of the three biggest metastases as maximum ($V = A1 \times B2 + B1 \times B2 + C1 \times C3$). The extensions were examined by perioperative ultrasonography. The investigators calculated the specificity and sensitivity for the optimal cut off assessment. The results were presented graphically by ROC (receiving operative curves). The statistical analysis of the data was performed with the S.A.S. program version 6.12 (Statistical Analysis Software, Inc.).

RESULTS

The median disease-free interval after liver surgery was 16 months for all the patients (range 0-55 months). The medium disease-free interval for patients after radical surgery was 18 months. The medium survival time after liver surgery for all the patients was 30 months (range 1-57 months), for patients after radical surgery it was 32 months, and for patients after palliative surgery the medium disease-free interval was 29 months (range 5-30 months). The 4-year survival rate after liver surgery was for the whole group of patients 37%, after radical liver surgery it was 43%, and after palliative surgery it was 0% (Figure 1). 12% of all patients after liver surgery

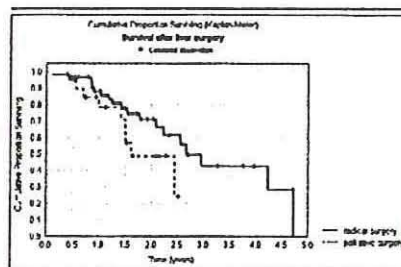


FIGURE 1 Survival rate after liver surgery, comparison between radical and palliative surgery.

did not show any recurrence of the disease in this study (18%) after radical surgery, 0% after a palliative operation (Figure 2).

Disease-free Interval after Liver Surgery

The factors that were statistically significant for a disease free interval after liver surgery were (at level of significance = 0.05): bilaterality of metastatic process (p-value for Log-rank test = 0.0403), the microscopically free resection line (p-value for Log-rank test = 0.0307) - see Figure 3, radical versus palliative surgical treatment (p-value for Log-rank test = 0.0148), unilaterality of metastatic process (p-value for Log-rank test = 0.0403). The visually interesting curves with longer disease-free period (although not statistically significant) were presented for Dukes classification (p-value for Log-rank test = 0.4331), grading of colorectal cancer (p-value for Log-rank test = 0.3758), staging of colorectal cancer (p-value for Log-rank test = 0.4575), type of surgical treatment (p-value for Log-rank test = 0.1521). The number of metastases was important for the disease-free interval. However, this decreased very slowly with the number of metastases and the key problem is to fix the cut-off value = 1 (p-value for Log-rank test = 0.5718).

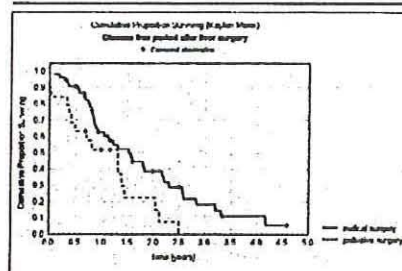


FIGURE 2 Disease-free period after liver surgery, comparison between radical and palliative surgery.

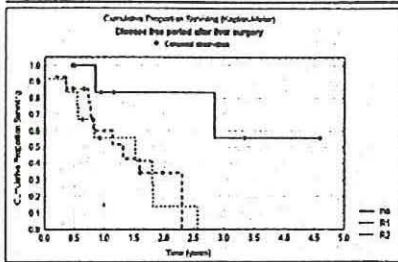


FIGURE 3 Dependence of disease-free period after liver surgery on microscopically free resection line (p-value for Log-rank test = 0.0307).

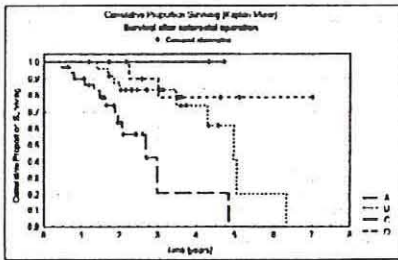


FIGURE 4 Survival rates after colorectal operation and its dependency on Dukes classification of colorectal carcinoma (p-value for Log-rank test = 0.0005).

The number of metastases with the disease-free interval was also analyzed by means of the Log-rank test of association (p-value = 0.1110). The statistical significance of the volume of metastases (p-value for Log-rank test of association = 0.1698) was not proved in the study. Concerning the volume of metastases, the authors calculated the specificity and sensitivity for the assessment of the optimal cut-off. The graphic presentation with ROC curve did not state any optimal cut-off; the specificity for the cut off assessment at 1520cm³ was 83,3% and the sensitivity was 61.1%.

Survival after Liver Surgery

The authors demonstrated the statistical significance of survival after liver surgery (at the level 0.05) for the following covariates: grading of colorectal cancer (p-value for Log-rank test = 0.0454), the age of patients (p-value for Log-rank test = 0.0116 - for cut-off in case of 60 years of age (medium age), the p-value for the Log-rank test of association = 0.0028). No statistical significance was proved for: Dukes classification (p-value for Log-rank test = 0.3420), smaller resections (segmentectomy) versus right hepatectomy versus other larger resections (p-value for Log-rank test = 0.0896), staging of colorectal carcinoma (p-value for Log-rank test = 0.3546), and radical resection versus palliative operation (p-value for Log-rank test = 0.0929).

Survival after Colorectal Operation

The factors that were statistically significant for survival after colorectal operation were (at the level of significance = 0.05): Dukes classification (p-value for Log-rank test = 0.0005; Figure 4), staging of colorectal cancer (p-value for Log-rank test = 0.0006), the age of patients (p-value for Log-rank test of association = 0.0120), and radical versus palliative surgery (p-value for Log-rank test = 0.0095; Figure 5).

DISCUSSION

The disease-free period and survival rates after liver surgery were, with the group of patients observed, comparable with data in the literature Pong *et al.*, 1997 (3) reported that 5-year survival rate after radical liver surgery was 37% and medium survival rate was 46 months. Choti *et al.*: 1999 (4) reported 5-year survival rates of between 26% and 46%; Kato *et al.*, 2003 (5) reported 5-year survival rate for patients treated with hepatectomy (32.9%) and those not undergoing hepatectomy (3.4%); Liu *et al.*, 2003 (6): 5-year survival rate after hepatectomy was 31.9%, the median disease-free interval was 18,5 months, median cumulative survival rate was 30.8 months; Mala *et al.*, 2002 (7): 5-year survival rate of 29% was (medium 37 months); Oshowo *et al.*, 2003 (8): Medium survival after liver resection was 41 months with a 3-year survival rate of 55.4%.

Results of our study show that the disease-free interval is statistically significant for microscopically free resection line (the same references: 5,9,10,11, not proved by 12,13) and unilaterality of metastatic process (the same references: 14, not proved by 10). It was also confirmed that radical surgical treatment leads to a better disease-free interval and extends the period between liver surgery and death of patients (recorded also by 15, not proved by 8). The survival rate after liver surgery is also statistically significant for colorectal carcinoma grading, and the age of patients (not proved by 10,13). The survival rate after colorectal operation was dependent on the Dukes classification, primary cancer staging (not proved by 12,16), and radicality of liver surgery. In contradiction with other authors (3,10,16) we did not confirm type

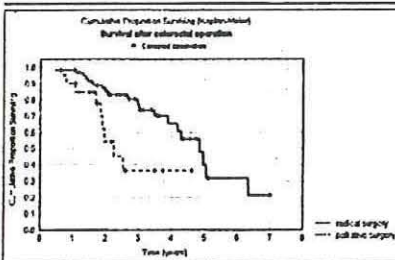


FIGURE 5 Survival rate after colorectal operation with patients treated by palliative or radical liver surgery (p-value for Log-rank test = 0.0095).

of surgical treatment, a number of metastases, blood transfusion (also not proved by 16,17), chemotherapy or radiotherapy before or after liver surgery (also not proved by 10,13), sex of patients and volume of metastases (also not proved by 10,12), as significant factors for tumor recurrence (contrary to 18). It seems that a larger and more bulky metastasis has better prognosis than many smaller metastases with lower cumulative volume. This factor has to be combined with the number and laterality of metastases. The same conclusions have been found by other authors (19-21).

CONCLUSION

The authors present a group of factors which could be used (angly and in combination) for prediction of

recurrence of the liver metastatic process. The use of these factors in routine clinical practice could lead to earlier diagnoses and treatment of patients who are at risk of CLM recurrence during the follow-up period after liver surgery.

ACKNOWLEDGEMENT

We would like to acknowledge Prof. Bryan Jenner for excellent manuscript linguistic correction. This article was supported by Grant of IGA MZ, CR 89850/1-3 and research project VZ MSM 0021620819.

This project was supported by Grant No. NR83901-8, Internal Grant Agency, Ministry of Health, Czech Republic.

REFERENCES

- Pisani P, Parkin DM, Ferlay J: Estimates of the world-wide mortality from eighteen major cancer in 1985. Implications for prevention and prognosis of future burden. *Int J Cancer* 1983; 55:891-903.
- Phalaly IG, McArdle CB: Effect of occult hepatic metastasis on survival after curative resection for colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1983; 85:686-690.
- Pong Y, Cohen AM, Percher JQ, Baker WK, Tarnhill AD, Cohn DG, Marrero AJM, Pineda M, Blumgart LH, Brennan MF: Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;16:638-646.
- Choud MA, Bullock GB: Management of hepatic metastases. *Liver Transpl Surg* 1999; 6:64-80.
- Kato T, Yasui K, Hirai T, Kawamura Y, Mori T, Sugihara K, Hoshinaka H, Yamamoto J: Therapeutic results for hepatic metastases of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatotomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:829-831.
- Lin TK, Zhang WH, Jiang HG: Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9:183-200.
- Mada T, Bolter G, Mathisen O, Bergan A, Boreide O: Hepatic resection for colorectal metastases: Can preoperative scoring predict patient outcome? *World J Surg* 2002; 26:1348-1353.
- Osoboro A, Gillman A, Harrison K, Luce WR, Taylor L: Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90:1240-1245.
- Choud MA, Shikama JV, Thibert MF, Sumedehomasha W, Bangsha K, Schalk BD, Lillmore KD, Yeo CJ, Cameron JL: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235:769-66.
- Pughis B, Akana T, Moriya Y: Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:7-11.
- Lee CL, Fan ST, Lo CM, Law WL, Ng IO, Wong J: Hepatic resection for colorectal liver metastases: prospective study. *Hong Kong Med J* 2002; 8:329-333.
- Bramhall SR, Orr U, Coldham C, Gnanan BK, Meyer AD, McKeeler P, Gaudinas D, Bookish JA, Mirza DF: Liver resection for colorectal metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89:334-339.
- Moroy P, Sakuma PR, Gray BN: Resecting large numbers of hepatic colorectal metastases. *ANZ J Surg* 2002; 72:6-10.
- Yamada H, Kondo S, Okushiba S, Morikawa T, Kitoh H: Analysis of predictive factors for recurrence after hepatic resection for colorectal liver metastases. *World J Surg* 2001; 25:1129-1133.
- Abdalla EK, Venberg JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock RC, Broglio KR, Howe K, Quarty BA: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-827.
- Laurant G, Sa Cunha A, Gaudier P, Bulter K, Sartre J: Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 2007; 90:1101-1108.
- Pong Y, Percher J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1997; 226:808-818.
- Krookani G, Grand GI, Ravalli M, Dal Grande M, Gardini A, Cascon M, Varoli G, Cella F, Cavallari A: Liver resection for multiple colorectal metastases: Influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg* 2007; 137:1187-1192.
- Tomiyama N, Ohwada S, Ogawa T, Tanabashi Y, Koyama T, Hamada K, Kawada S, Shinoe Y: Factors affecting the prognosis of anatomical liver resection for liver metastases from colorectal cancer. *HepatoGastroenterology* 2006; 53:86-88.
- Fujii Y, Sakurada H, Rado T, Takada K, Takahashi T, Tanaka K, Togo S: Improvement of prognosis for colorectal metastases by major hepatectomy after portal vein embolization. *HepatoGastroenterology* 2005; 52:1793-1794.
- Nicolli N, Cassati A, Mangano G, Coda M, Huda MA, Marchetti F: Surgical treatment for liver metastases from colorectal carcinoma: results of 228 patients. *HepatoGastroenterology* 2004; 51:1810-1814.

Tumour markers and prognosis of recurrence and survival after liver surgery for malignancy – a study of dynamics

Liška V.¹, Holubec L. Jr.^{2,3}, Třeška V.¹, Skalický T.¹, Sutnar A.¹, Kormunda S.¹, Fínek J.³, Rousarova M.² and Topolčan O.³

¹Department of Surgery, University Hospital Pilsen, Charles University Prague

²Department of Oncology University Hospital Pilsen, Charles University Prague

³Central Isotopic Laboratory, University Hospital Pilsen, Charles University Prague

Abstract

Objective and background: The authors present statistical analysis of the dynamics of tumour markers and compare tumour markers and their dynamics in patients with or without liver surgery.

Methods: We used the LogRank test and the Wilcoxon test for statistical evaluation. Survival rate or disease free interval (DFI) was computed by the Kaplan-Meier method. We analysed the serum levels of tumor markers conventionally used in clinical practice (CA19-9, CEA, CA72-4) and markers informing us about the proliferation activity of malignancy (TK, TPA, TPS). The authors studied 109 patients who underwent explorative laparotomy or laparoscopy without any surgical therapy for primary or secondary malignancy of the liver and 82 patients who underwent liver surgery for colorectal liver metastases (CLM) between September 1999 and June 2005.

Results: The statistical analysis supported conventional tumour markers as prognostic factors of survival rate for patients after explorative laparotomy (p -value <0.05). The survival rate does not depend on the proliferative activity of malignancy. The statistical analysis of the dynamic use of tumour markers after liver surgery (speed and power of recurrence) supported the dynamics of CA 19-9 and CEA as excellent prognostic factors of early recurrence of CLM in contrast to proliferative tumor markers.

Conclusion: The results of the study suggest the importance of tumor markers for the prediction of a short survival rate or DFI. It seems to be very helpful for the planning of palliative oncological therapy for patients with liver malignancies that could not be treated by surgical therapy. Current patients with a high tendency to recurrence of CLM after liver surgery should be followed up more thoroughly to increase the possibility of successful reoperation.

Key words: Colorectal liver metastases, Liver surgery, Tumour markers, Early recurrence, Prognostic factors, CA19-9, CEA, CA72-4, TK, TPA, TPS

Introduction

The radical resectability of colorectal liver metastases (CLM) is only about 15% and this number is further decreased by early recurrence of the metastatic process after radical surgical therapy¹. Today we know that repeated liver resections for CLM are associated with the same survival rate as single resections. It is important to increase the number of repeated resections by early diagnosis of rapid recurrences of the disease. The one way to distinguish patients with a tendency to early recurrence is the use of tumour markers. We should not only use them as static prognostic levels with many single serum levels and any level of cut off, but we should also study their dynamics to understand their physiological or pathological role in the disease process. We could then recognize patients with a tendency to a short disease free interval (DFI). This could improve their prognosis and could help in follow up strategies.

Classical tumour markers (CEA, CA19-9, CA72-4) and proliferative tumour markers (TK, TPS, TPA) are commonly expressed by tumour mass^{2,3}. In previous studies the importance was demonstrated of the statistical analysis of these tumour markers for a predictive prognosis of disease, mainly for the prediction of relapse of malignancy during the follow up period. Proliferative tumour markers express the proliferative activity of a tumour and could be explained as a factor of the aggressiveness of a tumour. The serum level of classical tumour markers, however, depends on tumour mass^{4,5}.

Some scoring systems for prediction of early recurrence of the CLM process after surgical therapy use tumour markers as one of the predictive factors^{6,7,8}. The marker most often used is CEA (carcinoembryonic antigen)⁹.

The authors present a statistical analysis of the dynamics of tumour markers and compare tumour markers and their dynamics in patients with or without liver surgery.

Methods

Group I. The first 109 patients to be analysed underwent explorative laparotomy without any surgical therapy between September 1999 and June 2005. Our aim was to study the real "behaviour" of tumour markers without any influence of therapy. We followed the dynamics of tumour markers during the pathological process.

Group II. The second 144 patients, who underwent radical surgical therapy for colorectal liver metastases between September 1999 and November 2005, were statistically analysed in order to understand the influence on survival rate and DFI of the serum levels of tumour markers before and after operation.

Group III. The third to be examined were 82 patients with CLM who were operated on between September 1999 and June 2005. The purpose was to study the dynamics of tumour markers after radical surgery.

The serum levels of classical tumour markers (CEA, CA 19-9, CA 72-4) and proliferative tumour markers (TPS, TPA, TK) were determined from blood samples collected before the operation (maximally two weeks before the operation), after the operation (maximally one month after the operation), six months after the operation (\pm one month) and twelve months after the operation (\pm one month). In the dynamics study the authors compare the ratios of preoperative (D-14-0) and postoperative (I. D1-30, II. after 6 ± 1 months, III. after 12 ± 1 months) serum levels of the named tumour markers. All the time deviations were taken into account during the statistical analyses.

The tumor markers were monitored using the following immunoanalytical methods: CEA- LIA, Beckman (ng/mL); CA 19-9- LIA, Beckman (kIU/L); CA 72-4- IRMA, Cis BioInternational (kIU/L); TPA- IRMA, Beki (kIU/L); TPS- IRMA, IDL (kIU/L); TK- REA, Immunotech (kIU/L).

The statistical analysis of all the presented cohorts of patients was processed by S.A.S. version 6.12 (Statistical Analysis Software, Inc.) using Kaplan-Maier curves. The statistical significance was proved by the LogRank Test and the Wilcoxon Test. The cut off of tumour markers was estimated by using the quartile system.

Results

Group I. Untreated patients

The statistical analysis proved preoperative serum levels of conventional tumour markers (CEA, CA19-9, CA72-4) as prognostic factors of survival rate in patients with surgically untreated malignancy (p-value < 0,05) Fig. 1. The same analysis did not prove proliferative tumour markers (TK, TPS, TPA) as prognostic factors of survival rate after explorative laparotomy (p-value > 0,05).

The survival rate of patients with untreated CLM does not depend on growth activity of the tumour; the length of survival rate is fully dependent on the mass of the tumour affecting the liver and healthy liver parenchyma reserve.

Group II. Radically treated patients

Survival rate is dependent on the preoperative serum level of proliferative - TPS, TPA (p-value < 0,05) and classical oncomarkers - CA19-9, CA72-4 (p-value < 0,05) (Fig. 2, 3). The survival rate is dependent on the postoperative (day 1-30) serum level of proliferative - TPA and classical oncomarker - CEA (both p-value < 0,05). DFI is dependent on preoperative serum level of proliferative - TPS and classical oncomarker - CA72-4 (both p-value < 0,05). DFI is dependent on postoperative serum level (day 1-30) of classical oncomarker - CEA (p-value < 0,05). Postoperative serum levels of tumour markers could be influenced by the half-life of the serum tumour marker¹⁰.

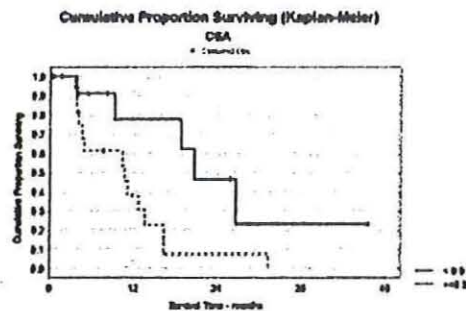


Fig. 1. CEA as prognostic factor of survival rate after explorative laparotomy for liver malignancy (cut off 9,5 ng/ml).

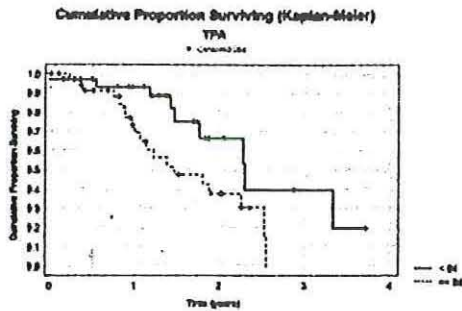


Fig. 2. Preoperative serum level of TPA as prognostic factor of survival rate after surgery for colorectal liver metastases (cut off 94 IU/L).

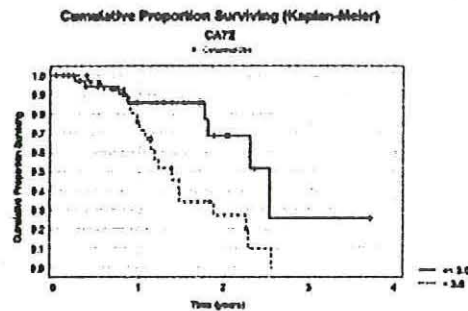


Fig. 3. Preoperative serum level of CA72-4 as prognostic factor of survival rate after surgery for colorectal liver metastases (cut off 3,0 IU/L).

Group III. Radically treated patients – dynamic study

The ratio of preoperative and postoperative serum levels of CA19-9 and CEA have to be processed by statistical analysis as prognostic factor (p-value < 0,05). The dynamics study (again increased or decreased serum level) proved that dynamic changes of CA19-9 and CEA are excellent prognostic factors of early recurrence (DFI) of CLM in contrast to proliferative tumor markers (Fig.4).

Discussion

The survival rate of patients with surgically untreated malignancy of the liver depends on tumour mass and affection of the liver parenchyma by malignancy. Survival rate and DFI of patients after surgery for CLM also depend on the preoperative tumour mass and the proliferative activity of tumour. Early postoperative levels of onco-markers in patients who have undergone surgery for CLM are not so important for the prediction of recurrence or survival. The dynamics (again increase) of serum level of classical tumour markers has been proved as a prognostic factor for early recurrence of CLM after surgery. The dynamics of proliferative tumour markers has not been proved as a prognostic factor of early recurrence.

The use of tumour markers for the prediction of survival rate or DFI of patients with CLM in clinical practice should be influenced by the real clinical situation and the real patient history^{11,12,13}. Recognition of the clinical situation for which we assess the tumour markers is crucial for the validity of results and to enable patients to profit from

tumour marker measurement. The interpretation of tumour markers depends on the art of processing, which should be chosen with regard to "the clinical question asked"¹⁴. Understanding the behaviour of tumour markers during the follow up period after surgery for liver malignancy is the most important factor in selecting the follow up strategy.

Tumour markers could be used safely as prognostic factors in extended follow-up guidelines for patients with an increased risk ratio of early recurrence of CLM. Their clinical relevance will make it possible to increase the number of timely detected recurrences and the number of repeated resections, and this will increase the overall survival rate in CLM.

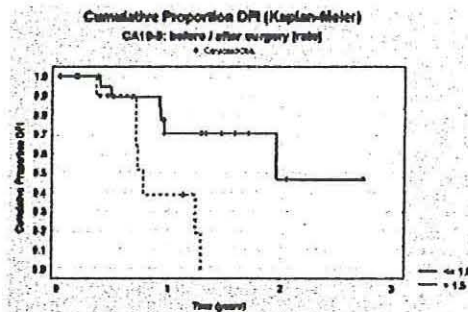


Fig. 4. Ratio of preoperative and postoperative serum level of CA19-9 as prognostic factor of early recurrence after surgery for CLM (cut off 1,5).

Acknowledgement

This article was supported by grant of Grant Agenture IGA MZ CR 8860/1-3.

Abbreviations:

CEA	Carcinoembrionic antigen
CLM	Colorectal liver metastases
DFI	Diseas free interval

Literature

1. *Provenzale D.*: Screening and Surveillance of Gastrointestinal Cancers. In: *Gastrointestinal Cancer*. (Rustgi AK). Oxford, Saunders, p.193-205, 2003.
2. *Hayes D.F.*: Evaluation of Tumor Markers: An Evidence-Based Guide for Determination of Clinical Utility. In: *Oncology. An Evidence - Based Approach*. (Chang AE). New York, Springer, p. 106-112, 2005.
3. *Stieber P.*: Sensible Use of Tumor Markers. *J Lab Med* 2001; 25 (9/10): 327-336.
4. *Chang AE, Skibber JM.* Evaluation of Tumor Markers: An Evidence-Based Guide for Determination of Clinical Utility. In: *Oncology. An Evidence - Based Approach*. Springer, US 2006, p.1753-1767.
5. *Gion M, Mions R, Bariofi P, Dittadi R.* Dynamic use of tumor markers, rationale-clinical applications and pitfalls. *Anticancer Res.* 1996 Jul-Aug; 16(4B):2279-84.
6. *Fong Y, Fortner J, Sun R.L, Brennan M.F, Blongart L.H.*: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.*, 1999, 230, s. 309-318.
7. *Mann C.D., Metcalfe M.S., Leopardi L.N., Maddern G.J.*: The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg.*, 2004, 139, s. 1168-1172.
8. *Liska V, Treska V, Holubec L, Kormunda S, Skalicky T, Sutnar A., Topolcan O.*: Recurrence of Colorectal Liver Metastases after Surgical Treatment: Multifactorial Study. *Hepatogastroenterology*, accepted for publication.
9. *Nagakura S., Shiral Y., Yokoyama N., Wakai T., Suda T., Hatakeyama K.*: Major hepatic resection reduces the probability of intrahepatic recurrences following resection of colorectal carcinoma liver metastases. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50, s. 779-783.
10. *Liska V, Holubec L, Treska V, Skalicky T, Sutnar A., Kormunda S., Finek J., Topolcan O.*: Are Tumor Markers Useful for the Prediction of Survival Rate after Exploratory Laparotomy for Liver Malignancies? *Anticancer Research*, accepted for publication.
11. *Fletcher M, et al.* Practice Guidelines and Recommendations for Use of Tumor Markers in the Clinic. *Laboratory Medicine Practice Guidelines* 15: 5-56, 2002.
12. 9th European Group on Tumor Markers: Consensus Recommendations. *Anticancer Research* 19: 2785-2820, 1999.
13. *Schwartz M.K.*: Tumor Markers for Colorectal Cancer. In: *Tumor Markers. Physiology, Pathology, Technology and Clinical Applications* (Diamandis EP), New York, AACCC Press, p. 253-257, 2002.
14. *Bidart JM, Thuillier F, Augereau CH et al.* Kinetics of Serum Tumor Marker Concentrations and Usefulness in Clinical Monitoring. *Clinical Chemistry* 45 (10): 1695-1707, 1999.

Prognostické faktory časně recidivy metastatického procesu jater u kolorektálního karcinomu a jejich použití v klinické praxi

Liška V.¹, Třeška V.¹, Holubec L.², Skalický T.¹, Sunar A.¹, Topolčan O.², Fínek J.³

¹Chirurgická klinika FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. V. Třeška, DrSc.

²Centrální izotopová laboratoř LF UK Plzeň, přednosta prof. MUDr. O. Topolčan, CSc.

³Radioterapeutické oddělení FN Plzeň, přednosta doc. MUDr. J. Fínek, Ph.D.

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR NR/8860-3/2006, IGA MZ ČR NR 8301-3/2005, VZ MSM 0021620819.

Souhrn

Liška V., Třeška V., Holubec L., Skalický T., Sunar A., Topolčan O., Fínek J.: Prognostické faktory časně recidivy metastatického procesu jater u kolorektálního karcinomu a jejich použití v klinické praxi

Operační léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (CLM) je velmi často následována recidivou onemocnění. Předpověď časně recidivy CLM je důležitá pro úspěšnou léčbu a dlouhé celkové i bezpříznakové přežití, protože nám může pomoci ve výběru odpovídající chirurgické a onkologické léčby. Autoři předkládají přehled současných znalostí prognostických faktorů časně recidivy CLM a jejich použití v prognostických skórovacích systémech. Tyto mohou být velmi nápomocné v klinické praxi.

Clíčová slova: jaterní metastázy – kolorektální karcinom – časná recidiva – prognostické faktory – prognostické skórovací systémy – operace jater

Summary

Liška V., Třeška V., Holubec L., Skalický T., Sunar A., Topolčan O., Fínek J.: Prognostic Factors of Early Recurrence of Colorectal Liver Metastases and Their Usage in Clinical Praxis

Liver surgery for colorectal liver metastases (CLM) is very often followed by recurrence. The prediction of early relapse of CLM is important for successful treatment, long disease free period and for long survival of patients, because it could help us to choose adequate surgical and oncological treatment. The authors present contemporary overview of the prognostic factors of early CLM recurrence and their possible use in prognostic scoring systems. These could be very helpful in clinical practice.

Key words: liver metastases – colorectal carcinoma – early recurrence – prognostic factors – prognostic scoring systems – liver surgery

Rozhl. Chir., 2006, roč. 85, č. 4, s. 163–168.

ÚVOD

Kolorektální karcinom (KRCA) je ve světě na předních místech v incidenci a mortalitě mezi maligními onemocněními [1]. V incidenci dokonce zaujímá Česká republika ve světě primát. Jaterní metastázy se vyskytnou u 40–60 % pacientů s KRCA. Synchronní metastázy KRCA jsou detekovány v 15–30 % během primární operace kolorekta. Metachronní metastázy jsou příčinou relapsu základního onemocnění v 15–30 % v následujících třech letech po primární operaci [2]. Jedinou radikální léčbou jaterních metastáz KRCA (CLM – colorec-

tal liver metastases) je resekce jater, která je však možná jen u 10–20 % nemocných s CLM [3].

Vzhledem k časté recidivě CLM po resekcí (ve více než 60 % případů) byly v poslední době mnoha autory zkoumány nezávislé prognostické faktory z předoperačního období, které by mohly ovlivnit časnou diagnostiku recidivy CLM. Pod pojmem časná recidiva rozumíme z hlediska onkochirurgie takovou recidivu maligního onemocnění, která po radikální léčbě onemocnění přináší jen krátké bezpříznakové přežití (DFI – disease free interval) a zásadním způsobem neprodlužuje celkové přežití pacienta ve srovnání s jinou léčbou. Predikce časně recidivy by umožnila včasné provedení reoperace

a prodloužila tak celkové přežití pacienta. Další možnosti je vřazení adjuvantní či neoadjuvantní léčby (downstaging metastatického procesu), která by zásadním způsobem prodloužila DFI po operaci CLM či vůbec umožnila provedení této operace. Tyto faktory mohou ovlivnit i rozhodování operátora o strategii operace, použití možných operačních metod a případně rozložení výkonu do několika etap tak, aby byly minimalizovány možné komplikace, které mohou být samy o sobě prognostickými faktory časné recidivy. V následujícím textu autoři diskutují současný stav poznání dané problematiky a diskutují použití níže uvedených faktorů a skórovacích systémů.

PROGNOSTICKÉ FAKTORY

Primární operace

Postižení uzlin při primární operaci je považováno za jeden z klíčových faktorů časné rekurence CLM [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Současně je spojováno s extrahepatální recidivou KRCa po hepatektomiích [13]. Infiltrace serózy kolorektálním karcinomem či vyšší stupně Dukovy klasifikace jsou považovány taktéž za nezávislý prognostický faktor časné recidivy CLM [10, 11, 14]. Totéž platí o *Invazi kolorektálního karcinomu do žilního řečiště* [4, 15, 16] a histologickém průkazu *postižení lymfatických cév* kolorekta [4]. Pro prognózu nemocných po operaci CLM je zásadní taktéž *grading* KRCa. Špatně diferencované adenokarcinomy či obecně mucinózní karcinomy jsou pokládány za nepříznivý faktor recidivy CLM [11, 14, 17]. *Adjuvantní chemoterapie* je považována některými autory za faktor časné rekurence onemocnění. Toto však může být spojeno s méně příznivým stadiem primárního onemocnění, který je pravidelně indikací k adjuvantní léčbě [7]. *Krátký časový odstup mezi primární operací a operací jater* vypovídá o vysoké proliferativní schopnosti maligních buněk a tendenci karcinomu k diseminaci či o nepříznivém stadiu v době primární operace [4]. Fong uvádí, že DFI po primární operaci kratší než 12 měsíců je spojeno s vyšším rizikem recidivy CLM [6]. I autoři dalších studií dokazují vliv krátkého DFI, neshodují se však na intervalu dvanácti měsíců [8, 18, 19].

Operace jater

Počet metastáz v jaterním parenchymu je v současné době pokládán za hlavní prognostický faktor časné recidivy CLM. Některé studie uvádějí pouze vyšší počet metastáz jako nepříznivý prognostický znak [5, 8, 10, 20]. Chotí se spoluautory statisticky prokazuje jako hraniční pro špatnou prognózu větší počet než metastáz než tři [21]. Naproti tomu Kato zvolil jako hraniční 4 a více metastáz v jaterním parenchymu [11]. Fong hodnotí jako nepříznivé již více než jednu metastázu [6]. *Bilaterální postižení jater CLM* je spojeno s vyšší pravděpodobností

časné recidivy po jaterní resekci [4, 14, 17, 22]. *Velikost jednotlivých metastáz* je taktéž obecně považována za nepříznivý faktor [8, 10, 23, 24, 25]. Fong uvádí jako hraniční pro špatnou prognózu největší metastázu větší než 5 cm [6]. Jiní autoři se přiklánějí spíše k větším metastázám a sledávají jako hraniční hodnotu (cut off) průměr metastázy větší než 10 cm [19]. Vzhledem k tomu, že za průměr metastázy je zpravidla při nepravidelnosti tvaru metastázy považován největší naměřený rozměr, zabývají se některé studie kvantifikací vlastního metastatického procesu. Ercolani se spolupracovníky vypočítává *objem postiženého jaterního parenchymu*. Uvádí, že nemocní s mnohočetnými metastázami jater, pokud jejich objem nepřevyšuje 125 cm³ mají lepší prognózu než nemocní s jednotlivou metastázou, která zaujímá v jaterním parenchymu větší objem než 380 cm³ [26].

Většina autorů do svých skórovacích systémů začleňuje charakter *resekční linie*. Všichni se shodují na tom, že R0 resekce, kdy není postižena resekční linie metastatickým procesem, je nezbytná pro důkladné provedení radikální operace. Wray uvádí, že vzdálenost metastatického procesu menší než 10 mm je spojena s vyšším rizikem nejen lokální ale i extrahepatální recidivy [27]. Za dostačující pro dobrou prognózu onemocnění pokládá vzdálenost větší než 10 mm. Oponuje mu však Pawlik, který dokazuje, že R0 resekce je zásadním prognostickým faktorem časné recidivy, ale vzdálenost maligních buněk v histologickém preparátu od resekční linie neovlivňuje celkové přežití, riziko recidivy nebo místo recidivy procesu, a nemá být proto používán jako kritérium při rozhodování o provedení operace [28]. Kokudo se spolupracovníky dokazují, že vzdálenost malignity od resekční linie 2 mm je dostačující minimum, kdy ještě není zvýšené riziko recidivy onemocnění [29]. Za hlavní predikční faktor pro špatnou prognózu nemocného a časnou recidivu onemocnění je pokládán záchyt maligních buněk metastatického procesu v resekční linii [6, 7, 9, 10, 11, 14, 19, 21, 22, 30]. Důvodem k diskusi o vzdálenosti malignity od resekční linie jsou *mikrometastázy*, které Nanko detekuje v 56 % zkoumaných případech. Lokalizuje je do portálních žil, centrálních žil, sinusoid i žlučovodů. Největší naměřená vzdálenost mikrometastázy od hlavní klinicky zřetelné metastázy byla 38,2 mm! [31]. Topal zkoumá výskyt satelitních mikrometastáz kolem klinicky patrné metastázy – tuto vlastnost hlavní metastázy nazývá *satelitóza* a prokazuje, že je faktorem spojeným se špatnou prognózou onemocnění [24]. Koch detekoval *hematogenní rozsev maligních buněk* během manipulace s jaterním parenchymem při resekci CLM. Přítomnost těchto buněk je považována za nepříznivý faktor časné recidivy a nutí autory k individualizaci adjuvantní terapie [31]. *Postižení lymfatických uzlin v ligamentum hepato-duodenale* je podle autorů, kteří provádějí disekci těchto uzlin standardně jako součást resekce CLM, prokazováno v 15 % případů, a je spojeno se špatnou prognózou onemocnění a vysokým rizikem časné recidivy [25, 32, 33].

Z patologicko anatomických faktorů, které negativně ovlivňovaly časnou recidivu, je nutno ještě jmenovat přítomnost mikroskopické *fibrózní pseudokapsule* mezi metastázou a přilehlým jaterním parenchymem, která byla detekována u 28 % pacientů sledovaného souboru [7]. Taktéž *infiltrativní růst* CLM je pokládán za nezávislý faktor časné recidivy CLM, speciálně ve zbytkovém jaterním parenchymu [20]. *Invaze CLM do intrahepatických lymfatických cév* byla prokázána za rizikový faktor časné rekurence onemocnění [34]. *Extrahepatální recidiva* KRCA (i resekabilní) s výjimkou resekabilní lokální recidivy ve spojce [35] je považována za rizikový faktor jaterní recidivy [6, 10, 11, 19].

Hladina sérového *karcinoembryonálního antigenu* (CEA) je taktéž častým kofaktorem časné recidivy. Někteří autoři hodnotí předoperační hodnoty [8, 9, 30, 33], jiní časné pooperační [6, 11, 15, 24]. Většina studií si stanovuje vlastní kritické hodnoty, nejčastěji je však považována za hraniční hodnotu CEA = 200 ng/ml. Lise uvádí, že hladina *gamma-glutamyltransferázy* (GMT) v séru předoperačně ovlivňuje prognózu onemocnění [5]. Významným klinickým rizikovým faktorem je čas potřebný ke zdvojnásobení objemu metastázy (doubling time). Ten je stanovován za použití zobrazovacích metod (ultrasonografie, počítačová tomografie, magnetická rezonance) při provedení minimálně dvou měření. Tento reflektuje charakter CLM, odráží jeho agresivitu a schopnost pacienta bránit se metastatickému procesu. Nízká hodnota tohoto času je rizikovým faktorem časné recidivy a obecně špatné prognózy onemocnění po eventuelní resekci CLM. Problémem hodnocení tohoto faktoru zůstává množství provedených zobrazovacích vyšetření a nutný předpoklad linearity růstu CLM [16, 17]. *Morbidity* po resekci jater pro CLM je spojena s kratším bezpříznakovým přežitím a tedy s časnější recidivou onemocnění [20, 33]. *Typ jaterní resekce* je taktéž některými autory uváděn jako faktor ovlivňující časnou recidivu CLM [5]. Velké jaterní resekce mají paradoxně lepší prognózu časné recidivy oproti limitované resekce CLM [36].

Skórovací systémy

Jednotlivé prognostické faktory jsou využívány jako součást ucelenějších skórovacích systémů. Ty slouží k vyhodnocení pravděpodobnosti časné recidivy eventuelně ke zhodnocení výhledu na celkové přežití. Mají ovlivňovat při rozhodování o rozsahu resekce, charakteru a typu léčby. Uvádíme v přehledu některé, které mají vysokou vypovídací schopnost a jsou ve světě užívány jako standard při rozhodování o resekční léčbě CLM.

Fong [6] pracuje se skórovacím systémem, který využívá sedm rizikových faktorů časné recidivy a špatné prognózy onemocnění, které jsou multivariační analýzou hodnoceny jako nezávislé (pozitivita resekční linie, přítomnost extrahepatálního maligního onemocnění, pozitivita uzlin při kolorektální resekci, bezpříznakové přežití po primární operaci kratší než 12 měsíců, počet metastáz

vyšší než jedna, velikost největší jaterní metastázy větší než 5 cm, hladina CEA vyšší než 200 ng/ml). Pacienti, kteří mají pozitivní více než tři kritéria jsou po resekci CLM indikováni k adjuvantní léčbě.

Mann [8] hodnotí pět nezávislých prognostických faktorů (postižení uzlin při primární operaci, bezpříznakové přežití po primární operaci, počet metastáz v jaterním parenchymu, velikost největší metastázy a hodnotu CEA předoperačně) a zahrnuje je do svého skórovacího systému, který využívá k zhodnocení prospěchu z resekční léčby jater.

Nagashima [10] na základě multivariační analýzy předkládá nezávislé prognostické faktory časné recidivy (invazivita primárního tumoru, postižení uzlin při primární operaci, stadium Dukes C, vícečetné metastázy jater, velikost největší jaterní metastázy v průměru nad 5 cm, resekabilní extrahepatální metastatický proces), které zahrnuje do společného hodnotícího schématu, který slouží k odhadnutí špatné prognózy onemocnění.

Schindl [37] uvádí taktéž nezávislé prognostické faktory (Dukesova klasifikace KRCA, počet metastáz, sérovou hladinu CEA a dále výše hladiny alkalické fosfatázy a albuminu), které používá ve svém skórovacím schématu k zhodnocení prognózy onemocnění. Pacienti se špatnou prognózou nejsou indikováni k resekční léčbě, ale je rozhodnuto o kombinované multimodální léčbě (RFA, onkologická léčba atd.).

Tanaka [17] do svého skórovacího schématu zahrnuje přítomnost špatně diferencovaného adenokarcinomu či mucinózního karcinomu obecně, dále prokázanou invazí primárního tumoru do cévního řečiště, bilaterální postižení jaterního parenchymu CLM a krátký čas potřebný k zdvojnásobení objemu CLM. Tyto ukazatele jsou rizikovými faktory časné recidivy a špatné prognózy onemocnění.

Využití skórovacích systémů a prognostických faktorů

K práci na skórovacích systémech, které slouží k prognóze onemocnění po resekční léčbě CLM, nutí neuspokojivé výsledky této léčby, příliš časná recidiva onemocnění, nezanebatelná pooperační morbidita některých skupin pacientů s CLM a nízké dlouhodobé přežití těchto nemocných. Proto je nezbytné zvažovat individuálně přínos resekční léčby CLM a v případě špatné prognózy onemocnění ustoupit od radikálního výkonu a zahájit alternativní léčbu (radiofrekvenční ablace, chemoterapie lokoregionální, systémová, kombinace léčebných postupů atd.) eventuelně přistoupit nejprve k neoadjuvantní léčbě a downstagingu onemocnění s následnou radikální resekci jater.

DISKUSE

Faktory, které vycházejí z klinických dat primární operace jsou z větší části údaje o pokročilosti primárního onemocnění (postižení uzlin, Dukesova klasifikace,

postižení cév, lymfatic apod.), dokonce i faktor adjuvantní chemoterapie odpovídá vyššímu stadiu primárního onemocnění. K posouzení stupně malignity nám slouží grading primárního karcinomu, který nás upozorňuje na možnou tendenci k rozsevu onemocnění.

Problém hodnocení metastatického procesu jater spočívá v obtížném kvantifikování tumorem postižené jaterní tkáně. Počet metastáz zdaleka nepřesňuje rozsah postiženého parenchymu, nevyjadřuje se k funkčnímu zbytkovému parenchymu, který zůstane po provedení jaterní resekce. Určitou pomůckou nám může být bilaterální onemocnění. Vlastní kvantifikace tumorózní hmoty je zatížena technickou náročností. Totéž platí dvojnásob o všech prognostických faktorech vycházejících z odhadu objemu metastáz (doubling time). Tento parametr také nemůže být použit u nemocných s resekalizací metachronním CLM, jelikož není možno čekat na provedení druhého měření. U pacientů, kteří jsou před resekcí operací indikováni k neoadjuvantní chemoterapii, nedochází vzhledem k potlačení proliferace k očekávanému nárůstu objemu CLM. Připadají tedy v úvahu jen pacienti se synchronním CLM, který nemohl být řešen při primární operaci kolorekta, a u nichž může být provedeno další vyšetření vhodnou zobrazovací metodou. Problém nepostižené resekcí linie je fakticky vyřešeným problémem, většina autorů se shoduje na klíčové úloze tohoto prognostického faktoru pro predikci časných recidiv. Není však zcela jasno v otázce vzdálenosti resekcí linie od metastatického procesu. Odborná veřejnost je rozdělena na dva tábory – zastánci jen čisté resekcí linie a oštatní, kteří obhajují různé nezbytné vzdálenosti. Vše je založeno na průkazu mikrometastáz, které můžeme nacházet kolem hlavní, klinicky detekovatelné metastázy. Jejich původ je však nejasný. Mohou být znakem šíření metastatického procesu z hlavní metastázy (satelitóza) a pak vypovídají o vysoké invazivitě a agresivitě onemocnění. Mohou být však také původem z primárního tumoru. Jejich agresivita je tudíž menší a invazivita sporná. O to složitější je pak hodnocení rozsahu postižení jaterní tkáně těmito mikrometastázami z primárního zdroje. Totéž platí o přítomnosti maligních buněk v krvi během manipulace s jaterním parenchymem při resekcí. Buňky mohou být sice vyplavovány, ale nelze se vyjádřit k jejich schopnosti extravazace a vzniku další metastázy buďto v jaterním parenchymu či vzdáleně mimo jaterní parenchym. Použití tumorózních markerů k hodnocení prognózy onemocnění je nyní ve středu zájmu onkologů a chirurgů. Klasický marker zde uvedený (CEA) vypovídá o množství tumorózní tkáně, která ho vytváří. Nevyjadřuje se však k proliferační schopnosti tumoru. Proto bude nezbytné zhodnotit diagnostický přínos proliferačních onkomarkerů (např. cytokeratiny TPA, TPS a proliferačního markeru thymidinkinázy).

Použití skórovacích systémů k vyhodnocování prospěchu pacienta z plánované operace je zatíženo volbou

vhodných vstupních faktorů a dále nastavením parametrů, které mají být použity k vyhodnocení získaných dat a ke zvolení dané individuální léčby. Volba léčby by měla vždy vycházet z prospěchu nemocného. Tyto skórovací systémy jsou však systémy predikční, které musí s pomocí již známých klinických faktorů určit prognózu nemocného. Ta je důležitá pro volbu vlastní léčby, zařazení nemocného do některého z léčebných postupů, které jsou ne vždy mezi sebou prostupné, a rozhodnutí nám umožní dělat jen před započetím léčby. Není možné použít další klinická data, která získáme v průběhu léčby. Statistické systémy vycházející ze zevšeobecnování tak nemožou činit s ideální přesností. Měly by udávat pouze rozpětí, ve kterém se bude pacient s největší pravděpodobností nalézat po provedení resekcí operace. Kvalita uvedených skórovacích systémů proto musí být určována podle přesnosti provedených predikcí a to retrospektivně. V tomto ohledu je jistě třeba jednotlivé systémy ještě klinicky důkladně přezkoušet tak, aby odpovídaly námi uvedeným požadavkům. Velmi vhodné se jeví použití predikčních skórovacích systémů k doplnění resekcí léčby chemoterapií. Zde dané systémy pomáhají zvýšit profit nemocného prostřednictvím prodloužení bezpříznakového či celkového přežití a oddálením či eradikací potenciálně časných recidiv metastatického procesu. Uvedené prognostické systémy mohou být také s velkým úspěchem použity pro zařazení rizikových pacientů do vhodnějších dispenzarizačních programů, které umožní časnější odhalení eventuální recidivy ještě ve stadiu, kdy je chirurgicky řešitelná a je možno provést případný operovaný resekcí výkon.

ZÁVĚR

Použití prognostických faktorů časných recidiv může být vhodnou pomůckou k rozhodování o volbě vhodného léčebného postupu při terapii CLM či při rozhodování o adjuvantní či neoadjuvantní chemoterapeutické léčbě. Ke zhodnocení předpokládané agresivity, invazivity a tendence k časným recidivám metastatického procesu slouží uvedené skórovací systémy, které kombinují rizikové faktory z různých období léčby. Prognostické systémy jsou také dobrou pomůckou k vytipování pacientů s vyšším rizikem časných recidiv. Ti mohou být zařazeni do vhodnějších dispenzarizačních programů, které umožní časnější zachycení recidivy onemocnění a tím zvýší možnost případné reresekcí CLM. K diskusi zůstává použití skórovacích systémů při rozhodování o charakteru léčby – radikální resekcí výkon versus paliativní RFA, podání lokoregionální či systémové chemoterapie. Je však třeba mít vždy na paměti, že výsledky jaterních resekcí mají nesrovnatelně lepší prognózu než ostatní léčba CLM.

Seznam použitých zkratk

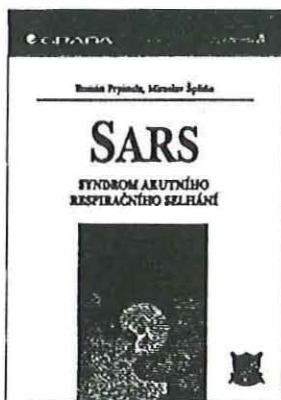
- CEA – Karcinoembryonální antigen
CLM – Colorectal liver metastases – metastatický proces kolorektálního karcinomu jater
DFI – Disease free interval – bezpříznakové přežití
GMT – Gamma-glutamyltransferáza
KRCA – Kolorektální karcinom
RFA – Radiofrekvenční ablace

LITERATURA

- Pisaní, P., Parkin, D. M., Ferlay, J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancer in 1985. Implication for prevention and projections of future burden. *Int. J. Cancer*, 1993, 55, s. 891-903.
- Finlay, I. G., McArdle, C. S. Effect of occult hepatic metastasis on survival after curative resection for colorectal carcinoma. *Gastroenterology*, 1983, 85, s. 596-600.
- Abdalla, E. K., Vauthey, J. N., Ellis, L. M., Ellis, V., Pollock, R., Broglio, K. R., Hess, K., Curley, S. A. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.*, 2004, 239, s. 818-827.
- Yamada, H., Kondo, S., Okushiba, S., Morikawa, T., Katoh, H. Analysis of predictive factors for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. *World J. Surg.*, 2001, 25, s. 1129-1133.
- Lise, M., Bacchetti, S., Da Pian, P., Nitli, D., Pilati, P. Patterns of recurrence after resection of colorectal liver metastases: prediction by models of outcome analysis. *World J. Surg.*, 2001, 25, s. 638-644.
- Fong, Y., Fortner, J., Sun, R. L., Brennan, M. F., Blumgart, L. H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.*, 1999, 230, s. 309-318.
- Ambiru, S., Miyazaki, M., Isono, T., Ito, H., Nakagawa, K., Shimiru, H., Kusashio, K., Furuya, S., Nakajima, N. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis. Colon Rectum*, 1999, 42, s. 632-639.
- Mann, C. D., Metcalfe, M. S., Leopardi, L. N., Maddern, G. J. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch. Surg.*, 2004, 139, s. 1168-1172.
- Mala, T., Bohler, G., Mathisen, O., Bergan, A., Soreide, O. Hepatic resection for colorectal metastases: Can preoperative scoring predict patient outcome? *World J. Surg.*, 2002, 26, s. 1348-1353.
- Nagashima, I., Takada, T., Matsuda, K., Adachi, M., Nagawa, H., Muto, T., Okinaga, K. A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 2004, 11, s. 79-83.
- Kato, T., Yasui, K., Hirai, T., Kanemitsu, Y., Mori, T., Sugihara, K., Mochizuki, H., Yamamoto, J. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis. Colon Rectum*, 2003, 46, s. 22-31.
- Fujita, S., Akasu, T., Moriya, Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J. Clin. Oncol.*, 2000, 30, s. 7-11.
- Yamada, H., Katoh, H., Kondo, S., Okushiba, S., Morikawa, T. Mesenteric lymph nodes status influencing survival and recurrence pattern after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49, s. 1265-1268.
- Liska, V., Treska, V., Holubec, L., Kormunda, S., Skalicky, T., Sutnar, A., Topolean, O. Recurrence of Colorectal Liver Metastases after Surgical Treatment: Multifactorial Study. *Hepatogastroenterology*, accepted for publication.
- Ueno, H., Mochizuki, H., Hashiguchi, Y., Hattuse, K., Fujimoto, H., Hase, K. Predictors of extrahepatic recurrence after resection of colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.*, 2004, 91, s. 327-333.
- Tanaka, K., Shimada, H., Mura, M., Fujii, Y., Yamaguchi, S., Endo, I., Sekido, H., Togo, S., Ike, H. Metastatic tumor doubling time: most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. *World J. Surg.*, 2004, 28, s. 263-270.
- Tanaka, K., Shimada, H., Fujii, Y., Endo, I., Sekido, H., Togo, S., Ike, H. Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2004, 389, s. 371-379.
- Chedid, A. D., Villwock, M., Chedid, M. F., Rohde, L. Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Arq. Gastroenterol.*, 2003, 40, s. 159-65.
- Fong, Y., Cohen, A. M., Fortner, J. G., Enker, W. E., Turnbull, A. D., Colt, D. G., Marrero, A. M., Prasad, M., Blumgart, L. H., Brennan, M. F. Liver resection for colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, s. 938-946.
- Laurent, C., Sa Cunha, A., Rullier, E., Smith, D., Rullier, A., Saric, J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J. Am. Coll. Surg.*, 2004, 198, s. 884-891.
- Choti, M. A., Sitzmann, J. V., Tiburi, M. F., Smetchotimetha, W., Rangsin, R., Schulick, R. D., Lillemoe, K. D., Yeo, C. J., Cameron, J. L. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann. Surg.*, 2002, 235, s. 759-66.
- Bakalacos, E. A., Kim, J. A., Young, D. C., Martin, E. W. Jr. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J. Surg.*, 1998, 22, s. 399-404.
- Bramhall, S. R., Gur, U., Coldham, C., Gunson, B. K., Mayer, A. D., McMaster, P., Candinas, D., Buckels, J. A., Mirza, D. F. Liver resection for colorectal metastases. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 2003, 85, s. 334-339.
- Topal, B., Kaufman, L., Aerts, R., Penninckx, F. Patterns of failure following curative resection of colorectal liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2003, 29, s. 248-253.
- Yasui, K., Hirai, T., Kato, T., Torii, A., Uesaka, K., Morimoto, T., Kodera, Y., Yamamura, Y., Kito, T., Hamaajima, N. A new macroscopic classification predicts prognosis for patient with liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.*, 1997, 226, s. 582-586.
- Ercolaní, G., Grazi, G. L., Ravalotti, M., Del Gaudio, M., Gardini, A., Cescon, M., Varotti, G., Cetta, F., Cavallari, A. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch. Surg.*, 2002, 137, s. 1187-1192.
- Wray, C. J., Lowy, A. M., Mathews, J. B., Park, S., Choe, K. A., Hanto, D. W., James, L. E., Soldano, D. A., Ahmad, S. A. The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.*, 2005, 12, s. 374-380.
- Pawlik, T. M., Scoggins, C. R., Zorzi, D., Abdalla, E. K., Andres, A., Eng, C., Curley, S. A., Loyer, E. M., Muratore, A., Menzies, G., Capussotti, L., Vauthey, J. N. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann. Surg.*, 2005, 241, s. 715-722.
- Kokudo, N., Miki, Y., Sugai, S., Yanagisawa, A., Kato, Y., Sakamoto, Y., Yamamoto, J., Yamaguchi, T., Muto, T., Makuuchi, M. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch. Surg.*, 2002, 137, s. 833-840.
- Liu, C. L., Fan, S. T., Lo, C. M., Law, W. L., Ng, I. O., Wong, J. Hepatic resection for colorectal liver metastases: prospective study. *Hong Kong Med.*, 2002, 8, s. 329-333.

31. Nanko, M., Shimada, H., Yamaoka, H., Tanaka, K., Masui, H., Matsuo, K., Ike, H., Oki, S., Hara, M. Micrometastatic colorectal cancer lesions in the liver. *Surg. Today*, 1998, 28, s. 707-713.
32. Koch, M., Klenke, P., Hinz, U., Antolovk, D., Schmidt, J., Herfarth, C., von Knebel Doeberitz, M., Weltz, J. Detection of hematogenous tumor cell dissemination predicts tumor relapse in patients undergoing surgical resection of colorectal liver metastases. *Ann. Surg.*, 2005, 241, s. 199-205.
33. Laurent, C., Sa Cunha, A., Couderc, P., Rullier, E., Saric, J. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *Br. J. Surg.*, 2003, 90, s. 1131-1136.
34. Yamaguchi, J., Komuta, K., Matsuzaki, S., Okudaira, S., Fujioka, H., Kanematsu, T. Mode of infiltrative growth of colorectal liver metastases is a useful predictor of recurrence after hepatic resection. *World J. Surg.*, 2002, 26, s. 1122-1125.
35. Sasaki, A., Aramaki, M., Kawano, K., Yasuda, K., Inomata, M., Kitano, S. Prognostic significance of intrahepatic lymphatic invasion in patients with hepatic resection due to metastases from colorectal carcinoma. *Cancer*, 2002, 1, s. 105-111.
36. Recent advances in the treatment of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52, s. 1567-1584.
37. Nagakura, S., Shirai, Y., Yokoyama, N., Wakai, T., Suda, T., Hatakeyama, K. Major hepatic resection reduces the probability of intrahepatic recurrences following resection of colorectal carcinoma liver metastases. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50, s. 779-783.
38. Schindl, M., Wigmore, S. J., Currie, E. J., Laengle, F., Garden, O. J. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. *Arch. Surg.*, 2005, 140, s. 183-189.

MUDr. V. Liška
Chirurgická klinika FN
Alej Svobody 80
323 00 Plzeň
e-mail: liskav@fnplzen.cz



SARS - Syndrom akutního respiračního selhání

Roman Prymula, Miroslav Šplího

Publikace přináší ucelené a kvalitní zpracování mimořádně aktuálního tématu – průběhu pandemie 21. století. Zároveň dává důležité informace o hrozbě SARS v kombinaci s rizikem bioterorizmu, hrozící pandemií chřipky či ptáčích chřipky... Určeno nejen epidemiologům, mikrobiologům a infekcionistům – ale i široké zdravotnické veřejnosti, která v ní najde poučení i informace, jak postupovat a jak se chránit při pandemii nejen SARS.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 80-247-1550-3, kat. číslo 1062, formát 15x21, brožovaná vazba, 144 stran, cena 195 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz



SRDEČNÍ ARYTMIE V KAZUISTIKÁCH

Postupy podle léčebných standardů

Jan Lukl

Tato publikace je první svého druhu na českém trhu. Vychází z rozboru jednotlivých případů nemocných se srdečními arytmiemi, na kterých by se měl čtenář poučit jaké jsou nevhodnější, ale také nejméně vhodné postupy a kroky v rozhodovacím algoritmu. Hlavní důraz je kladen na první kapitole o maligních srdečních arytmiích, kde se nejčastěji setkáváme s chybnými postupy, které mohou vážně ohrozit prognózu nemocného. Kniha je určena hlavně praktickým lékařům, internistům a praktickým kardiologům. Všichni ti lékaři mohou participovat na diagnostice. Čtenáři by po přečtení publikace mohli korigovat některé chybné postupy, které jsou vždy uváděny v komentářích pod čarou. Dílo lze zařadit mezi vysoce odborné publikace.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 89-0-247-1544-9, kat. číslo 1190, formát 15x21, pevná vazba, 116 stran, cena 149 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

Časná recidiva metastatického procesu kolorektálního karcinomu po operaci jater – multifaktoriální studie

Liška V.¹, Třeška V.¹, Holubec L. Jr.², Skalický T.¹, Sutnar A.¹, Topolčan O.², Fínek J.³

¹Chirurgická klinika FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. V. Třeška, DrSc.

²Centrální izotopová laboratoř LF UK Plzeň, přednosta prof. MUDr. O. Topolčan, CSc.

³Radioterapeutické oddělení FN Plzeň, přednosta doc. MUDr. J. Fínek, Ph.D.

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR NR 8301-3/2005, VZ MSM 0021620819, IGA MZ ČR 7905-3/2005, IGA MZ ČR 7909-3/2005.

Souhrn

Liška V., Třeška V., Holubec L. Jr., Skalický T., Sutnar A., Topolčan O., Fínek J.: Časná recidiva metastatického procesu kolorektálního karcinomu po operaci jater – multifaktoriální studie

V období 11/1999 – 6/2003 bylo na Chirurgické klinice Fakultní nemocnice Plzeň operováno 78 nemocných pro metastatický proces kolorektálního karcinomu v játrech. V multifaktoriální analýze byly hodnoceny následující klinické parametry: věk, pohlaví, lokalizace primárního tumoru, Dukova klasifikace, grading, staging a histologický nálezný u primárního karcinomu, postižení resekcí linie maligními buňkami, chemoterapie či radioterapie po operaci kolorekta, typ jaterní resekce, komplikace po jaterní operaci, radikální nebo paliativní jaterní výkon, laterality metastatického procesu, počet metastáz, krevní převody během jaterní operace, opakovaný jaterní výkon a objem metastáz. Pro zhodnocení celkového přežití a bezpříznakového přežití (DFI) byla použita Kaplanova-Meierova metoda. Zhodnocení statistické významnosti sledovaných parametrů bylo provedeno Log-rank testem a Wilcoxonovým testem. Medián DFI pro všechny pacienty byl 16 měsíců (rozpětí 0–55 měsíců). Medián DFI pacientů, kteří podstoupili radikální výkon byl 18 měsíců. Medián celkového přežití pro všechny pacienty byl 30 měsíců (1–57). Medián celkového přežití u radikálně operovaných pacientů byl 32 měsíců, zatímco u pacientů s paliativním výkonem byl jen 29 měsíců. Čtyřleté přežití po operaci jater u všech pacientů bylo 37 %. Jako statisticky významné prognostické faktory, které měly vztah k DFI byly prokázány: bilaterality metastatického procesu, resekcí linie nepostižená metastatickým procesem, radikální operace versus RFA, unilaterality metastatického procesu. Multifaktoriální analýzou byla prokázána statistická významnost následujících prognostických faktorů vzhledem k celkovému přežití: grading kolorektálního karcinomu a věk pacientů. Predikce časných recidiv nám umožňuje vhodnou volbu vlastní chirurgické léčby, eventuálně její doplnění léčbou onkologickou. Důkladnější dispenzarizace u těchto nemocných vede k včasnému zachytu recidivy, kterou můžeme ještě chirurgicky ošetřit.

klíčová slova: jaterní metastázy – kolorektální karcinom – časná recidiva – prognostické faktory – operace jater – multifaktoriální analýza

Summary

Liška V., Třeška V., Holubec L. Jr., Skalický T., Sutnar A., Topolčan O., Fínek J.: A Partial Relaps of a Colorectal Carcinoma Metastatic Process Following Liver Surgery – a Multifactorial Study

In the period of November 1999 – June 2003 78 patients with colorectal liver metastases (CLM) were operated at Department of Surgery, University Hospital in Pilsen. In multifactorial analysis there were evaluated these clinical parameters: age of patient, sex, localisation of primary tumor, Duke's classification, grading, staging and histology of primary tumor, histologically free resection margin, chemotherapy or actinotherapy after colorectal operation, type of liver resection, complications after liver surgery, radicality of liver surgery, lateralisation of liver metastatic process, number of metastases, blood transfusions, repeated liver surgery, volume of metastases. Kaplan-Meier method was used for evaluation of survival rate and disease free interval (DFI). Statistical analysis of studied clinical parameters was performed by Log-rank test and Wilcoxon test. The medium DFI after liver surgery was 16 months for all the patients (range 0–55 months), the medium DFI for patients after radical surgery was 18 months. The medium survival time after liver surgery for all the patients was 30 months (range 1–57 months), for patients after radical surgery it was 32 months, and for patients after palliative surgery the medium disease free interval was 29 months (range 5–30 months). The 4-year survival rate after the liver surgery was for all the patients 37%. The factors statistically significant for a disease free interval after liver surgery were bilaterality of metastatic process, the microscopically free resection line, radical surgical treatment versus RFA and unilaterality of metastatic process. The authors proved followed factors as statistically significant for survival rate: grading of colorectal cancer and age of patients. The prediction of early recurrence enables us to choose adequate surgical therapy or its extension by oncological therapy. More thorough follow up of patients with tendency to early recurrence of CLM helps to early diagnosis of relaps and it increases the possibility of repeated liver surgery.

Key words: liver metastases – colorectal carcinoma – early recurrence – prognostic factors – liver surgery – multifactorial analysis

Rozhl. Chir., 2006, roč. 85, č. 2, s. 86–89.

ÚVOD

Metastatickým procesem jater je u onemocnění kolorektálním karcinómem (KRCA) postiženo 40–60 % nemocných. Synchronní metastázy KRCA jsou diagnostikovány v 15–30 % během primární operace kolorekta. Metachronní metastázy způsobují recidivu základního onemocnění v 15–30 % v následujících třech letech po primární operaci [1]. Závažnost jaterní metastázy KRCA spočívá v jejich potenciálně nízké resektabilitě (10–20 %). Zbytku nemocných je možno poskytnout jen paliativní léčbu. V poslední době je možno se nejprve pokusit vhodně zvolenou neoadjuvantní chemoterapií o zmenšení nádorové léze (downstaging) a poté uskutečnit radikální resekcí léčbu. Možností též zůstávají etapové výkony, které umožní postupně provedení resekcí výkonu s využitím kompenzační hypertrofie jaterního parenchymu mezi jednotlivými operacemi.

Problémem jaterní chirurgie však zůstává vysoké procento časných recidiv po provedení radikální operace. Ta má za následek zkrácení celkového i bezpříznakového přežití (DFI – disease free interval) u operovaných. Včasná diagnostika recidivy je nezbytnou podmínkou, která nám umožní provést eventuální reoperaci. Pacienti s vyšším rizikem časné recidivy mohou být důkladněji dispenzarizováni či jim může být nabídnuta možnost adjuvantní léčby, která významně snižuje riziko vlastní recidivy.

SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA

V období 11/1999 až 6/2003 bylo na Chirurgické klinice FN Plzeň operováno 78 nemocných pro metastatický proces kolorektálního karcinomu v játrech (CLM). Radikální výkon byl proveden u 58 nemocných (74,4 %), paliativní u 20 nemocných (25,6 %). Opakovaná operace byla provedena u 13 pacientů (16,3 %). CLM byl minimálně jednou ošetřen pomocí radiofrekvenční ablace (RFA) u 27 pacientů (33,8 %). U 35 pacientů byla ošetřena jedna metastáza (46,1 %), 2 metastázy u 18 pacientů (23,7 %), 3 ložiska u 11 pacientů (14,5 %), 4 u 5 pacientů (6,6 %), 5 u 4 pacientů (5,3 %), 6 u dvou nemocných (2,6 %), jeden nemocný (1,3 %) byl operován pro 7 metastáz CLM. Oba dva jaterní laloky byly postiženy metastatickým procesem u 28 nemocných (35,4 %). Recidiva onemocnění byla zaznamenána u 53 nemocných (71,6 %).

Multifaktoriální analýzou byly zkoumány následující klinické faktory: věk, pohlaví, lokalizace primárního tumoru, Duksova klasifikace, grading, staging a histologický nálezy u primárního karcinomu, postižení resekcí

linie maligními buňkami, chemoterapie či radioterapie po operaci kolorekta, typ jaterní resekcce, komplikace po jaterní operaci, radikální nebo paliativní jaterní výkon, laterální metastatického procesu, počet metastáz, krevní převody během jaterní operace, opakovaný jaterní výkon. Pro zhodnocení celkového přežití a DFI byla použita Kaplanova-Meierova metoda. Zhodnocení statistické významnosti sledovaných parametrů bylo provedeno Log-rank testem a Wilcoxonovým testem. Ke statistické analýze dat byl použit program S.A.S. version 6.12 (Statistical Analysis Software, Inc.). Za objem metastázy byl považován součin dvou jejich největších rozměrů. Při vyšším počtu metastáz byly brány v úvahu jen tři největší ($V=A1 \times A2 + B1 \times B2 + C1 \times C2$). Rozměr metastáz byl stanoven pomocí perioperační ultrasonografie. Byla vyhodnocena senzitivita a specifita pro stanovení optimální cut off. Výsledky byly prezentovány pomocí ROC křivek (receiving operative curves).

VÝSLEDKY

Medián DFI pro všechny pacienty byl 16 měsíců (rozpětí 0–55 měsíců). Medián DFI pacientů, kteří podstoupili radikální výkon byl 18 měsíců. Medián celkového přežití pro všechny pacienty byl 30 měsíců (1–57). Medián celkového přežití u radikálně operovaných pacientů byl 32 měsíců, zatímco u pacientů s paliativním výkonem byl jen 29 měsíců. Medián celkového přežití počítáno od primární operace (kolorekta) byl 58 měsíců (6–102). Čtyřleté přežití po operaci jater u všech pacientů bylo 37 %, po radikálním výkonu 43 %, po paliativním výkonu 0 %. Pětileté přežití po radikální operaci CLM bylo 40 %, po paliativní 0 %. Pětileté přežití počítáno od primární operace bylo 37 %.

Bezpříznakové přežití (DFI)

Popsanými statistickými metodami byla provedena multifaktoriální analýza všech zkoumaných faktorů. Jako statisticky významné prognostické faktory, které měly vztah k DFI (na hladině významnosti 0,05), byly prokázány: bilaterální metastatického procesu (p-value pro Log-rank test = 0,0403), resekcí linie nepostižená metastatickým procesem (p-value pro Log-rank test = 0,0307, Graf 1) radikální operace versus RFA (p-value pro Log-rank test = 0,0148), unilaterální metastatického procesu (p-value pro Log-rank test = 0,0403). Vizually zajímavé s delším DFI bylo hodnocení pomocí Kaplan-Meierových grafů pro Duksovu klasifikaci primárního tumoru, grading a staging KRCA, typ a rozsah chirurgického výkonu. Tyto bohužel nebyly statisticky významné či byly na hranici statistické významnosti. Počet metastáz je pravděpodobně důležitý pro prognózu DFI, ale samotné DFI klesá velmi pomalu s rostoucím počtem

metastáz. Klíčovým problémem zůstává hraniční hodnota počtu metastáz (cut off). Námí zvolená cut off 1 metastáza nebyla statisticky významná. Analýza počtu metastáz Log-rank testem asociací nenašla v našem souboru vhodnou cut off se signifikantní hladinou statistické významnosti. Taktéž analýza objemu metastáz neprokázala její statistickou významnost (p-value pro Log-rank test of association = 0,1698). Byla provedena analýza pomocí ROC křivek, která neustanovila žádnou vhodnou cut-off. Nejvhodnější se jevila cut off při objemu metastáz 1520 cm³, při němž bylo možno pracovat se specifitou 83,3 % a senzitivitou 61,1 %.

Celkové přežití

Multifaktoriální analýzou byla prokázána statistická významnost následujících prognostických faktorů vzhledem k celkovému přežití: grading kolorektálního karcinomu (p-value pro Log-rank test = 0,0454), věk pacientů (p-value pro Log-rank test = 0,0116, při cut off 60 let (medián věku), p-value pro Log-rank test asociací = 0,0028). Hraniční statistická významnost byla pozorována u Dukesy klasifikace (Graf 2), u malých resekci

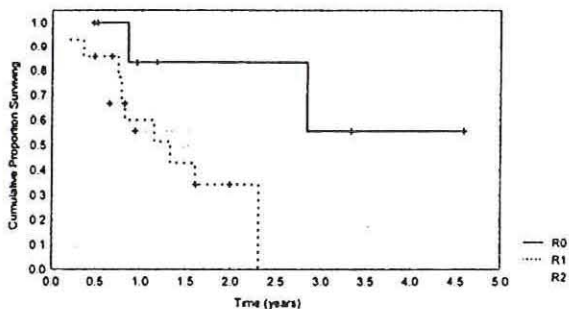
(segmentektomie) versus pravostranné hepatektomie či větší resekční výkony, staging kolorektálního karcinomu a radikální operace versus RFA.

DISKUSE

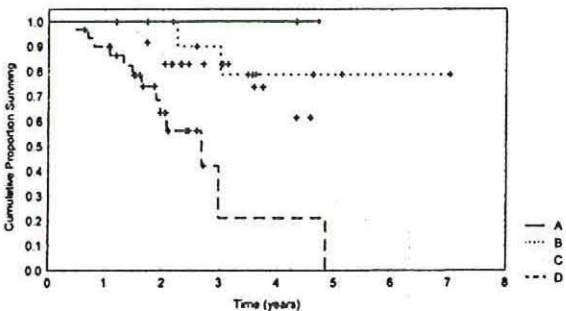
Předkládaný soubor je srovnatelný s obdobnými studiemi v dostupném odborném písemnictví ve světě. Fong [2] udává pětileté celkové přežití po radikální operaci jater 37 %, průměrné celkové přežití 46 měsíců; Choti [3] pětileté celkové přežití od 25 % do 46 %; Kato [4] pětileté celkové přežití pro pacienty, kteří podstoupili hepatektomii 32,9 % zatímco pro pacienty, kteří nebyli léčeni resekční léčbou jen 3,4 %; Liu [5] udává pětileté celkové přežití po provedené hepatektomii 31,9 %, průměrné DFI 18,5 měsíců, medián celkového přežití 30,8 měsíců; Mala [6] pětileté celkové přežití 29 %, průměrné celkové přežití 37 měsíců; Oshowo [7] průměrné celkové přežití 41 měsíců při tříletém celkovém přežití 55,4 %. Dosažené DFI i celkové přežití odpovídá vhodně zvolenému léčebnému postupu.

Z předložené multifaktoriální studie vyplývá, že prognóza DFI je ovlivněna na signifikantní hladině statistické významnosti unilaterální metastatickým procesem a resekční linií s nezastiženými maligními buňkami. DFI také významně prodlužuje radikální operačního výkonu. Celkové přežití je naproti tomu závislé na gradingu kolorektálního karcinomu a věku pacientů. Faktory, které mají hraniční statistickou významnost, mohou být ovlivněny velikostí souboru. Proto je nezbytné tyto sporné závěry prospektivně ověřit na rozšířeném souboru pacientů. K tomu vybízí i literární zdroje, které u nich statistickou významnost prokazují [2, 8, 9]. Objem ani počet metastáz nebyl se statistickou významností určen za prognostický faktor celkového přežití či DFI vzhledem k obtížnému stanovení cut off. V rozporu s naším zjištěním Ercolani se spolupracovníky [10] považují objem metastáz za faktor prognózy časné recidivy po operaci jater pro CLM. Bez diskuse ovšem zůstává, že větší a objemnější metastáza má horší prognózu než menší. Tyto faktory bude třeba kombinovat s lateralitou metastatického procesu tak, aby bylo možno lépe stanovit hranice pro predikci časné recidivy.

Pacienti s tendencí k časné recidivě CLM mohou profitovat z její predikce. Vzhledem k tomu, že část prognostických faktorů je



Graf 1. Závislost DFI na postižení resekční linie metastatickým procesem
Graph 1. DFI relation on the metastatic spread into the resection line



Graf 2. Závislost celkového přežití na Dukesově klasifikaci primárního kolorektálního karcinomu
Graph 2. Total survival rates related to the Dukes classification of the primary colorectal carcinoma

z období primární operace, můžeme vstupovat s údajem o větší agresivitě nádorového onemocnění a předpokládat tendenci k časné recidivě již při indikaci k jaterní operaci. To nás může vést ke změně indikace a rozsahu výkonu, eventuálně zvolit víceetapový výkon, který umožní provést výkon na hranici fyziologických možností jaterního parenchymu s využitím kompenzatorní hypertrofie jaterního parenchymu po provedení resekce jaterního parenchymu či artificiálně po embolizaci větve portální žíly. Celou léčbu pak můžeme vhodně doplnit neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií a tak ještě snížit riziko časné recidivy. Tito riziková pacienta také zasluhují důkladnější a častější dispenzarizaci tak, aby eventuální recidiva byla odhalena v době, kdy je ji možno ještě radikálně ošetřit. K vytipování pacientů s tendencí k časné recidivě používají četní autoři takzvané skórovací systémy, v nichž je vždy kombinováno několik významných nezávislých prognostických faktorů [11, 12, 13, 14]. Ty jsou pak používány k volbě nejen chirurgické léčby, ale hlavně k vhodnému zvolení onkologické terapie, která tuto potenciální recidivu minimalizuje.

ZÁVĚR

Multifaktoriální statistická analýza souboru pacientů po operaci jater pro CLM ukazuje, že DFI je závislé na unilaterálnosti metastatického procesu a postižení resekční linie metastatickými buňkami. Krátké DFI de facto vyjadřuje tendenci k časné recidivě metastatického procesu. Celkové přežití je oproti tomu závislé na gradingu kolorektálního karcinomu a věku pacientů. Několik klinických parametrů s hraniční statistickou významností bude potřeba znovu prověřit na větším souboru pacientů a rozhodnout tak o jejich eventuálním použití jako prognostických faktorů nebo je vyřadit.

Časná recidiva CLM je častým jevem po provedení úspěšné radikální operace jater. Její prognóza nám umožňuje již při indikaci vhodné chirurgické léčby její úpravu tak, abychom její riziko snížili, případně doplnili chirurgickou léčbu léčbou onkologickou. Pacienti s tendencí k časné recidivě by měli být důkladněji dispenzarováni tak, abychom případnou recidivu odhalili včas a byla tak ještě možná jejího chirurgického ošetření.

LITERATURA

1. Finlay, I. G., McArdle, C. S. Effect of occult hepatic metastasis on survival after curative resection for colorectal carcinoma. *Gastroenterology*, 1983, 85, s. 596-600.
2. Fong, Y., Cohen, A. M., Fortner, J. G., Enker, W. E., Turnbull, A. D., Coit, D. G., Marrero, A. M., Prasad, M., Blungart, L. H., Brennan, M. F. Liver resection for colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, s. 938-946.
3. Choti, M. A., Bulkley, G. B. Management of hepatic metastases. *Liver Transpl. Surg.*, 1999, 5, s. 65-80.
4. Kato, T., Yasui, K., Hiral, T., Kanemitsu, Y., Mori, T., Sugihara, K., Mochizuki, H., Yamamoto, J. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis. Colon Rectum*, 2003, 46, s. 22-31.
5. Liu, L. X., Zhang, W. H., Jiang, H. C. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 2003, 9, s. 193-200.
6. Mala, T., Bohler, G., Mathisen, O., Bergan, A., Soreide, O. Hepatic resection for colorectal metastases: Can preoperative scoring predict patient outcome? *World J. Surg.*, 2002, 26, s. 1348-1353.
7. Oshowo, A., Gillams, A., Harrison, E., Lees, W. R., Taylor, I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.*, 2003, 90, s. 1240-1243.
8. Yamada, H., Kondo, S., Okushiba, S., Morikawa, T., Katoh, H. Analysis of predictive factors for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. *World J. Surg.*, 2001, 25, s. 1129-1133.
9. Lise, M., Bacchetti, S., Da Pian, P., Nitti, D., Pilati, P. Patterns of recurrence after resection of colorectal liver metastases: prediction by models of outcome analysis. *World J. Surg.*, 2001, 25, s. 638-644.
10. Ercolani, G., Grazi, G. L., Ravaioli, M., Del Gaudio, M., Gardini, A., Cescon, M., Virotti, G., Cetta, F., Cavallari, A. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch. Surg.*, 2002, 137, s. 1187-1192.
11. Fong, Y., Fortner, J., Sun, R. L., Brennan, M. F., Blungart, L. H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.*, 1999, 230, s. 309-318.
12. Mann, C. D., Metcalfe, M. S., Leopardi, L. N., Maddern, G. J. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch. Surg.*, 2004, 139, s. 1168-1172.
13. Nagashima, J., Takada, T., Matsuda, K., Adachi, M., Nagawa, H., Muto, T., Okinaga, K. A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 2004, 11, s. 79-83.
14. Schindl, M., Wigmore, S. J., Currie, E. J., Laengle, F., Garden, O. J. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. *Arch. Surg.*, 2005, 140, s. 183-189.

MUDr. V. Liška
Chirurgická klinika FN
Alej svobody 80
323 00 Plzeň
e-mail: liskav@fhplzen.cz

13. Souhrn

V dizertační práci *Prognostické faktory časné recidivy metastatického procesu kolorektálního karcinomu v játrech po jeho chirurgické léčbě* autor řeší následující problematiku:

1. v literárním přehledu charakterizuje: epidemiologii, diagnostiku a léčbu metastatického procesu kolorektálního karcinomu v játrech (CLM) ve vztahu k biologické aktivitě nádoru a možnostem jejího určení. Současně je podáno seznámení s nádorovými markery charakterizujícími toto onemocnění a s klinickými prognostickými faktory CLM.

2. V metodické části jsou charakterizovány:

Soubory nemocných:

- skupina 78 nemocných s CLM – hodnocení klinických prognostických faktorů
- skupina 51 nemocných, kteří podstoupili explorativní laparotomii pro inoperabilní CLM.

- skupina 144 nemocných CLM, kteří podstoupili radikální chirurgickou léčbu – hodnocení vlivu nádorových markerů na celkové a bezpříznakové přežití (DFI).

- skupina 82 nemocných CLM, kteří podstoupili radikální chirurgickou léčbu – hodnocení vlivu dynamiky nádorových markerů na časnou recidivu onemocnění.

Metody stanovení jednotlivých nádorových markerů – proliferčních (TK – tymidinkináza, TPA – tkáňový polypeptidový antigen, TPS tkáňový specifický polypeptidový antigen) a klasických (CEA – karcinoembryonální antigen, CA 19-9 a 72-4 Carbohydrate antigen).

Použité statistické metody.

3. Ve výsledkové části autor prokázal, že:

- DFI je závislé na unilateralitě CLM a postižení resekční linie metastatickými buňkami. Krátké DFI de facto vyjadřuje tendenci k časné recidivě metastatického procesu. Celkové přežití je oproti tomu závislé na gradingu kolorektálního karcinomu a věku pacientů.

- Klasické nádorové markery (CEA, CA19-9, CA72-4) jsou vhodným doplněním klasických klinických, laboratorních a radiologických parametrů, které jsou používány při rozhodování o podání paliativní chemoterapie. Proliferativní nádorové markery nemají vztah k celkovému přežití těchto pacientů.

- Byl prokázán statistický význam proliferčních nádorových markerů TPS, TPA a klasických nádorových markerů CA 19-9 a CA 72-4 pro prognózu celkového přežití u radikálně operovaných nemocných. DFI je závislý na předoperačních sérových hodnotách TPS a CA 72-4. Statistická analýza opakovaných měření sérových hodnot CA 19-9 a CEA v definovaných časových intervalech prokázala význam těchto nádorových markerů pro prognózu časné recidivy CLM.

4. Závěr: Tyto závěry mohou být použity k zlepšení našich follow up strategií a doporučených postupů a tak usnadnit včasnou diagnostiku časné recidivy CLM. Toto může zvýšit množství nemocných podstupujících opakovaný chirurgický výkon pro CLM a umožnit těmto nemocným docílit stejného celkového přežití jako nemocní jen s jednou operací jater pro CLM.

5. Součástí práce je literární přehled obsahující 127 literárních citací a přehled publikovaných prací autora. Práce vztažené k tématu dizertace jsou doložené v kopiích.

Klíčová slova: jaterní metastatický proces kolorektálního karcinomu, nádorové markery, TK, TPA, TPS, CEA, CA 19-9, CA 72-4, prognostické faktory, časná recidiva, Celkové přežití, bezpříznakové přežití.

14. Summary

In this thesis *Prognostic factors of early recurrence of colorectal liver metastases after surgical therapy* the author deals with following issues:

1. In the literature overview: the author characterizes the epidemiology, diagnostics and treatment of colorectal liver metastases (CLM) in relation to biological activity of tumour and the possibilities of determination. Contemporary the author introduces to problematics of tumour markers, which determine CLM and to clinical prognostic factors of CLM.

2. The methodological section characterizes following.

Groups of patients: :

- 78 patients with CLM – evaluation of clinical prognostic factors
- 51 patients that underwent explorative laparotomy for inoperable CLM.
- 144 patients with CLM that underwent radical surgical therapy – evaluation of influence of tumour markers on overall survival and disease free interval (DFI).
- 82 patients with CLM that underwent radical surgical therapy – evaluation of dynamics of tumour markers and their impact on early recurrence of CLM.

Methods, that were used for assesment of tumour markers – proliferative (TK – thymidinkinase, TPA – tissue ppolypeptide antigen, TPS tissue specific polypetide antigen) and classical (CEA – carcinoembryonic antigen, CA 19-9 a 72-4 Carbohydrate antigen).

Statistical methods used for analysis.

3. In the final section the author demonstrates that:

- DFI is dependent on unilaterality of CLM and infiltration of resection margin by metastatical cells. Short DFI expresses tendency to early recurrence of CLM. Overall survival is dependent on grading of colorectal cancer and age of patients.
- Classical tumour markers (CEA, CA19-9, CA72-4) are suitable for completion of clinical, laboratory and radiological parametres, that are used in indication of palliative chemotherapy. Proliferative tumour markers have no relation to overall survival of patients.
- The statistical significancy of proliferative (TPS and TPA) and classical (Ca 19-9 and CA 72-4) tumour markers for prognosis of overall survival of patients with CLM after radical surgical therapy was proved. DFI is dependent upon preoperative serum levels of TPS and CA 72-4. Statistical analysis of repeated measurments of serumlevels of CA 19-9 and CEA in defined periods proved their importance for prognosis of ealry recurrence of CLM.

4. Conclusion: These results could be used for improvement of follow up strategies and guidelines and so make easy early diagnostics of relaps of CLM. It could increases the amount of patients, that could undergo repeat surgical therapy for recurrence of CLM. The overall survival of these patients is the same as of the patients with only one liver surgery for CLM.

5. The thesis provides and overview of relevant literature which includes 127 sources and overview of authors own publications. The publications with relation to thesis are attached in copies.

Key words: colorectal liver metastases, tumour markers, TK, TPA, TPS, CEA, CA 19-9, CA 72-4, prognostic factors, early recurrence.

