

Bolnica s primarno razsejanim karcinomom danke z zasevki v jetrih

M. Boc, M. Reberšek, Z. Hlebanja, N. Boc, J. Ocvirk

Uvod

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je najpogostejši rak v Sloveniji. Po podatkih Registra raka Slovenije za leto 2008 je v Sloveniji zbolelo 1.450 ljudi(1). Z naraščajočo incidenco narašča tudi umrljivost bolnikov, saj bolezen pri polovici bolnikov še vedno ugotovimo v napredovali obliki. Razsejana bolezen je neozdravljiva bolezen, sta se pa prognoza in preživetje teh bolnikov močno izboljšala, saj zadnjih deset let z uporabo novih zdravil, to je kombinacijo citostatikov (kapecitabin, irinotekan, oksaliplatin) in tarčnih zdravil (cetuksimab, bevacizumab, panitumumab), dosegamo srednja preživetja, ki so daljša od 30 mesecev(2). Kadar kombiniramo sistemsko in kirurško zdravljenje pri bolnikih s samo jetrnimi zasevki, še posebej, če gre za solitarne zasevke, pa 5-letno preživetje lahko presega 50 %.

V tem prispevku opisujemo primer bolnice s primarno razsejanim karcinomom danke z zasevki v jetrih, kjer smo v okviru multidisciplinarnega pristopa, s kombinacijo sistemske terapije in večkratne operacije jetrnih zasevkov ter tudi drugimi terapevtskimi pristopi dosegli preživetje, daljše od 50 mesecev.

Primer bolnice

35-letna bolnica je bila prvič pregledana na Onkološkem inštitutu v Ljubljani 24. januarja 2008. K nam je bila napotena z diagnozo raka danke z zasevki v jetrih. Do ugotovitve maligne bolezni je bila zdrava, redno ni jemala nobenih zdravil. Družinska anamneza je bila glede malignih bolezni negativna. Bolnica je že v ustanovi, kjer so odkrili maligno bolezen, opravila zamejitvene preiskave, med drugim tudi CT trebušne votline, ki je pokazal osem jetrnih zasevkov velikosti od 0,5 do 2,6 cm. Kot vedno, kadar gre za malignome danke, je bolnica pri nas na Onkološkem inštitutu opravila magnetno resonančno preiskavo male medenice za oceno stanja primarnega tumorja. Ta je pokazala tumor v danki na višini 10 cm, z zajeto mezorektalno fascijo in več sumljivimi bezgavkami v mezorektalnem maščevju, velikimi od 0,5 do 1,0 cm. Pri bolnici je šlo tako za primarno razsejan karcinom danke s številnimi zasevki v jetrih.

Primarno zdravljenje

Indicirano je bilo tako kombinirano sistemsko zdravljenje (s citostatiki in tarčnimi zdravili) kot tudi obsevanje primarnega tumorja v danki (ki pa ni zapiral lumna črevesja). Obsevanje tumorja v danki pri naši bolnici ni bilo možno zaradi ektopično ležeče leve ledvice, ki je ležala globoko v mali medenici in se ji z obsevalnim poljem ne bi bilo mogoče izogniti. V januarju 2008 je pričela sistemsko zdravljenje prvega reda po shemi XELIRI, v kombinaciji s cetuksimabom (kapecitabin 1.000 mg/m² (1. - 14. dan), irinotekan 250 mg/m² (1. dan), cetuksimab 400 mg/m² (1. dan, 1. ciklusa), nato 250 mg/

m² (tedensko)). Kontrolni MRI po treh in po šestih ciklih zdravljenja s sistemsko terapijo je pokazal dober regres tako zasevkov v jetrih kot tudi primarnega tumorja v danki. Vrednost tumorskega označevalca CEA se je normalizirala (Tabela 1).

Tabela 1: Učinkovitost sistemske terapije prvega reda po shemi XELIRI, v kombinaciji s cetuksimabom

| ZASEVKI | VELIKOST (mm) (% zmanjšanja) | | |
|---------------|------------------------------|-----------|-----------|
| | CT pred th. | MRI (2 m) | MRI (4 m) |
| I. segment | 25 | 13 (48 %) | 9 (64 %) |
| II. segment | 6 | 6 | 6 |
| III. segment | 23 | 12 (48 %) | 7 (70 %) |
| IVa. segment | 20 | 10 (50 %) | 10 (50 %) |
| VI. segment | 25 | 12 (52 %) | 5 (80 %) |
| | 22 | 9 (60 %) | 7 (68 %) |
| VII. segment | 26 | 16 (39 %) | 9 (65 %) |
| VIII. segment | 27 | 17 (37 %) | 9 (67 %) |
| CEA | 766 | 17 | 2,5 (N) |
| tumor danke | regres tumorja | | |

Razen akneformnega izpuščaja, ki pa ni nikoli presegal 2. stopnje, bolnica ob zdravljenju prvega reda ni imela nobenih pomembnejših stranskih učinkov. Junija 2008 (po šestih ciklih sistemske terapije) je bila operirana na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Narejena je bila sinhrona operacija z nizko sprednjo resekcijo danke po standardni metodi TME (totalna mezorektalna ekscizija), skupaj s histerektomijo in adnesektomijo ter odstranitvijo vseh jetrnih zasevkov. Patohistološki izvid je nakazoval na R0 odstranitev primarnega tumorja v danki (pT3pN2(8/36)), vseh pretežno nekrotičnih jetrnih zasevkov in pa zasevka v levem jajčniku. Po operaciji je bolnica normalno okrevala, po sklepu konzilija je nadaljevala zdravljenje s tremi pooperativnimi ciklusi enake sistemske terapije, nato je nadaljevala še z vzdrževalni aplikacijami tarčnega zdravila cetuksimaba (500 mg/m²/2t). Ves čas zdravljenja prvega reda je imela bolnica dobro kakovost življenja, brez pomembnejših sopojev zdravljenja.

Zdravljenje prve ponovitve bolezni

V januarju 2009 (sedem mesecev po prvi odstranitvi jetrnih zasevkov) smo pri bolnici s CT preiskavo ugotovili prvo ponovitev bolezni. Na novo so se pojavili štirje zasevki v jetrih, prisotne so bile povečane retroperitonealne bezgavke. Bolnica je v istem mesecu pričela s kombinirano sistemsko terapijo drugega reda, po shemi XELOX, v kombinaciji s cetuksimabom (kapecitabin 1.000 mg/m² (1. - 14. dan), oksaliplatin 130 mg/m² (1. dan), cetuksimab 250 mg/m² (1., 8. in 15. dan). Pred uvedbo tarčnega zdravila cetuksimab smo, glede na priporočila, ki veljajo od julija 2008, opravili testiranje vzorcev tumorja na prisotnost mutacije v KRAS genu, ki je pokazalo, da gre za nemutiran gen. Tudi ob sistemski terapiji drugega reda je pri bolnici prišlo do pomembnega zmanjšanja bolezni in upada vrednosti tumorskega označevalca CEA (Tabela 2).

Tabela 2. Učinkovitost sistemske terapije drugega reda po shemi XELOX v kombinaciji s cetuksimabom

| ZASEVKI | VELIKOST (mm) (% zmanjšanja) | | |
|--------------------|------------------------------|------------|-----------|
| | CT pred th. | CT (2 m) | CT (5 m) |
| II. segment | 15 | 7 (53 %) | 5 (67 %) |
| VII. segment | 15 | 4,5 (70 %) | 5 (67 %) |
| VIII. segment | 8 | 0 (100 %) | 0 (100 %) |
| bezgavke v trebuhu | 14 | 9 (36 %) | 5 (39 %) |
| CEA | 26 | 9,7 | 5,7 |

V juniju 2009, po šestih ciklikih, je bila bolnica ponovno operirana na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, ponovno je bila dosežena RO odstranitev jetrnih zasevkov. Bolnica je pooperativno prejela še dva ciklusa sistemske terapije (brez oksaliplatinu zaradi parastezij) in nadaljevala z vzdrževalnimi aplikacijami cetuksimaba (500 mg/m²/2t). Razen parastezij ob oksaliplatinu in akneformnega izpuščaja 1. - 2. stopnje bolnica tudi ob sistemske terapiji drugega reda ni imela drugih pomembnejših stranskih učinkov, kakovost življenja je bila odlična. Parastezije po oksaliplatinu so sčasoma popolnoma izvenele.

Zdravljenje druge ponovitve bolezni

V aprilu 2010 se je bolezen pri bolnici spet ponovila, CT preiskava trebuha je pokazala lokalni recidiv karcinoma danke, zasevkov v jetrih pa tokrat ni bilo videti. Lokalni recidiv smo zdravili z obsevanjem (5 x 5 Gy po kratkem režimu), ob tem je bolnica nadaljevala vzdrževalno zdravljenje s cetuksimabom, v enakem odmerku. V juniju 2010 je sledila ponovna operacija, dosežena je bila RO odstranitev lokalnega recidiva karcinoma danke, tri od štirih odstranjenih bezgavk so bile infiltrirane z malignimi celicami. Tokrat je rehabilitacija po obsežni operaciji v mali medenici trajala dlje.

Zdravljenje tretje ponovitve bolezni

Kmalu po tretji operaciji v avgustu 2010 je prišlo do ponovne ponovitve bolezni v jetrih in bezgavkah v trebuhu. Pričela je sistemska terapijo tretjega reda, po shemi XELIRI, v kombinaciji z bevacizumabom (kapecitabin 1.000 mg/m² (1. - 14. dan), irinotekan 250 mg/m² (1. dan), bevacizumab 7,5 mg/kg (1. dan)). Po osmih ciklikih terapije smo dosegli zmanjšanje zasevkov v jetrih, bolnica je po končani kombinirani sistemske terapiji prejela še vzdrževalno zdravljenje z bevacizumabom (7,5 mg/kg/3t). Ob sistemske terapiji tretjega reda je imela največ težav v smislu sindroma roka - noga ob kapecitabinu, ki pa ob prilagoditvi odmerka spet ni presegel 2. stopnje. Sprva smo načrtovali ponovno odstranitev jetrnih zasevkov, ob eksplorativni laparatomiji v aprilu 2011 pa je bil ugotovljen večji obseg bolezni kot je bil viden na radioloških preiskavah (karcinoza potrebušnice). Po pogovoru z bolnico je bila v maju 2011 opravljena odložena operacija. Odstranjeni so bili nekateri zasevki v jetrih, dva izmed zasevkov z elektro-kemoterapijo, narejena je bila tudi peritonektomija z intraoperativno hipertermično perfuzijo peritonealne votline (HIPEC). Uporabili so 300 mg oksaliplatinu, segretega na 42 stopinj C, pred tem pa je bolnica prejela še 750 mg 5-fluorouracila intravensko. Pooperativno smo preostanek jetrnih zasevkov zdravili s transarterijsko kemoembolizacijo (TACE) z DEBIRI (na mikrodelce vezan irinotekan). Skupno je prejela tri aplikacije na oddelku za interventno radiologijo v Kliničnem centru Ljubljana. V septembru 2011, kmalu po tretji aplikaciji, je prišlo tako do progressa bolezni v jetrih kot

tudi do nastanka novih zasevkov na pljučih. Bolezen se je razširila tudi na kosti, zaradi stabilnega patološkega zloma smo paliativno obsevali 10. prsno vretence. Bolnica je nato prešla še eno linijo zdravljenja z bevacizumabom, pomembnejšega učinka zdravljenja nismo beležili, v juniju 2012 je bila paliativno operirana zaradi zapore črevesja, od takrat je bila na paliativnem zdravljenju. V avgustu 2012, 56 mesecev po ugotovitvi diagnoze primarno razsejanega RDČD, je bolnica umrla.

Razprava

RDČD spada med najpogostejše rake. Z naraščajočo incidenco narašča tudi umrljivost bolnikov, bolezen je namreč v polovici primerov še vedno odkrita prepozno, ko so že prisotni oddaljeni zasevki. V tem primeru ne moremo več govoriti o možnosti ozdravitve, čeprav izjemo predstavljajo bolniki, ki imajo prisotne samo jetrne zasevke razsejanega raka debelega črevesa in danke. Takšnih bolnikov je približno 30 %. V slednjo skupino bolnikov lahko uvrstimo tudi našo bolnico, pri kateri je šlo za primarno razsejan karcinom danke s samo jetrnimi zasevki. Obravnava takšnih bolnikov mora biti predvsem multidisciplinarna, saj le kombinacija različnih modalitet zdravljenja lahko privede pri posameznem bolniku do najboljšega možnega izhoda zdravljenja. Multidisciplinarni tim mora vedno vključevati kirurga onkologa oz. jetrnega kirurga, radioterapevta, internista onkologa in radiologa. Tudi pri naši bolnici so bile vse odločitve sprejete v okviru takšnega multidisciplinarnega tima oz. konzilija.

Pri bolnikih s primarno razsejano boleznijo se glede zdravljenja odločamo individualno. Upoštevati moramo obseg bolezni, mesto zasevkov in predvsem, ali gre za potencialno odstranljive zasevke, ali primarni tumor zahteva takojšnje kirurško zdravljenje, kakšno je splošno klinično stanje bolnika in ali ima morda pridružene bolezni, ki bi kakorkoli omejevale uvedbo sistemskega zdravljenja. Ne nazadnje je pomembna tudi starost bolnika. V primeru solitarnih zasevkov je smiselna takojšnja odstranitev, v kolikor gre za večje število zasevkov, pa je smiselno pričeti s sistemske terapijo. Večina bolnikov s sinhronimi zasevki RDČD ne potrebuje takojšnje kirurške odstranitve primarnega tumorja (v kolikor ne gre za krvavitve ali grozečo zaporo črevesja). Še več, v raziskavi, ki je vključevala 233 bolnikov, jih kar 93 % ni nikoli potrebovalo kirurškega zdravljenja primarnega tumorja(3).

Glede izbire sistemske terapije smo se takrat opirali predvsem na izsledke do tedaj znanih rezultatov raziskave CRYSTAL, ki je pokazala, da zdravljenje s kombinacijo irinotekana, fluoropirimidiov in EGFR zaviralca cetuksimaba statistično značilno poveča odgovor na zdravljenje, podaljša čas do progressa in za 15 % zmanjša relativno tveganje za progres bolezni v primerjavi s samo kemoterapijo(4). Kasnejše analize omejujejo učinek zdravljenja le na bolnike s KRAS nemutiranimi tumorji(5). Testiranje tumorja na prisotnost KRAS mutacije, ki je prisotna v 45 do 55 % primerov, takrat še ni bil del standardne obravnave bolnikov, kasnejše testiranje, ki je postalo obvezno z junijem 2008, pa je pokazalo, da gre pri bolnici za KRAS nemutiran tip tumorja, kar napoveduje učinkovitost zdravljenja z EGFR zaviralci. Kasneje objavljeni podatki in analize iz raziskav nam bolj podrobno odgovorijo na vprašanje smiselnosti kombiniranega zdravljenja pri potencialno odstranljivih jetrnih zasevkih. Randomizirana raziskava faze 2 CELIM je dokazala statistično značilen vpliv na

odstranljivost jetrnih zasevkov pri KRAS nemutiranih bolnikih, ki so bili zdravljeni s cetuksimabom, v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo (irinotekanom ali oksaliplatinom). V raziskavi so dosegli objektivni odgovor na zdravljenje pri 79 % bolnikov in 60 % odstranljivost primarno neodstranljivih zasevkov (od tega kar 34 % R0 odstranitvev in dodatnih 11 % R1/RFA)(6). Tudi raziskave faze 3, ki so ugotovljale učinkovitost cetuksimaba pri KRAS nemutiranih bolnikih, bodisi v kombinaciji z oksaliplatinom (OPUS) ali irinotekanom (CRYSTAL), so pokazale objektivne odgovore na zdravljenje v okoli 60 %. Odstotek R0 odstranitvev pri raziskavi CRYSTAL je bil 9,8 %, kar se je odražalo tudi v podaljšanem preživetju bolnikov z jetrnimi zasevki razsejanega RDČD(7-9).

V našem primeru je šlo za 35 let staro bolnico, s potencialno odstranljivimi zasevki in s primarnim tumorjem, ki ni zahteval takojšnjega lokalnega zdravljenja (brez grozeče zapore ali krvavitve). Kot cilj zdravljenja smo si zadali sinhrono operacijo jetrnih zasevkov in primarnega tumorja, ki je varna ter učinkovita in s katero se izognemo drugi večji operaciji, ki bi sledila v primeru dvostopenjske operacije(10,11). S šestimi ciklusi sistemske terapije prvega reda po shemi XELIRI, v kombinaciji z cetuksimabom, smo dosegli skoraj 70 % zmanjšanje boleznih v jetrih, R0 odstranitvev vseh jetrnih zasevkov, primarnega tumorja in tudi zasevka v levem ovariju. Predoperativno obsevanje, ki sicer predstavlja standard zdravljenja karcinoma danke (12,13), pri naši bolnici ni bilo izvedeno zaradi ektopično ležeče leve ledvice, ker bi bila v obsevalnem polju.

Naše izkušnje, kot tudi do sedaj znani podatki, govorijo v prid temu, da je tudi pri ponovitvi zasevkov v jetrih smiselno operativno zdravljenje(14). Čas do prve ponovitve v jetrih je pri naši bolnici znašal sedem mesecev. S kemoterapijo drugega reda po shemi xelox, v kombinaciji s cetuksimabom, smo dosegli ponovno R0 odstranitvev jetrnih zasevkov. Remisija v jetrih po drugi odstranitvi zasevkov je trajala 14 mesecev. V vmesnem času je pri bolnici prišlo do lokalnega recidiva v medenici. Ob tokratni ponovitvi smo recidiv v medenici obsevali, po obsevanju je sledila tretja operacija z R0 odstranitvijo lokalnega recidiva.

Ob drugi ponovitvi v jetrih nadaljnje zdravljenje s cetuksimabom ni bilo več smiselno. V poštev je prišla zamenjava tarčnega zdravila, bolnica je v avgustu pričela zdravljenje po shemi XELIRI, v kombinaciji z VEGF zaviralcem bevazumabom. Ta v kombinaciji s kemoterapijo lahko podaljša preživetje bolnikov in čas do napredovanja boleznih(15-17). Odgovor na zdravljenje v kombinaciji s shemo IFL v pilotni raziskavi je bil 48 %(18). Ob dobri parcialni remisiji jetrnih zasevkov je bil načrtovan ponoven poskus odstranitve le teh, vendar pa se je ob operaciji izkazalo, da je bolezen bolj obsežna, prisotna je bila namreč karcinoza trebušnice. T se razvije pri 30 do 40 % bolnikov z RDČD. Na splošno predstavlja slabo prognozo, s srednjim preživetjem do šest mesecev. Eno možnost zdravljenja v takšnem primeru predstavlja peritonektomija s HIPEC (intraoperativna kemoterapija s hipertermijo) ali EPIC (takojšnja postoperativna intraoperativna kemoterapija). Retrospektivna analiza 523 bolnikov, od katerih je bilo 71 % bolnikov že predhodno zdravljenih s sistemsko terapijo, je pokazala 1-letno, 3-letno in 5-letno preživetje 81 %, 41 % in 27 %, preživetje brez boleznih v 47 %, 15 % in 10 %, doseženo srednje celokupno preživetje pa je doseglo 30,1 meseca. Nadalje je 15 % bolnikov imelo odstranjene sinhrone

jetrne zasevke, vendar je bilo preživetje brez boleznih v tem primeru krajše(19). Pri naši bolnici smo se takrat odločili za peritonektomijo s HIPEC in delno sinhrono odstranitvev jetrnih zasevkov. Pri preostalih jetrnih zasevkih smo uporabili še dve nestandardni lokalni modaliteti, elektrokemoterapijo in pa TACE z DEBIRI. Pri slednji gre za intraarterijsko kemoembolizacijo z mikrodenci, na katere je vezan irinotekan in dokazano predstavlja dober način obvladovanja jetrnih zasevkov(20). Bolnica je zdravljenje zaključila v septembru 2011. Ob nadaljnjem napredovanju boleznih je umrla v avgustu 2012, 56 mesecev po ugotovitvi primarno razsejanega RDČD.

Zaključek

S tem kliničnim primerom smo želeli v prvi vrsti poudariti nujnost multidisciplinarnega pristopa in individualne obravnave bolnikov z razsejanim RDČD, saj le tako lahko dosežemo največjo možno dobrobit za naše bolnike, to je čim daljše preživetje. Seveda pa ob tem ne smemo pozabiti na kakovost življenja, ki mora biti pri bolnikih z oddaljenimi zasevki, kjer gre za neozdravljivo bolezen, pomemben vidik zdravljenja. Bolnike, ki jih zdravimo s tako agresivnimi načini zdravljenja, kot pri naši bolnici, moramo skrbno izbrati.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2011.
2. Ocvirk J. Advances in the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Radiol Oncol* 2009; 43(1): 1-8.
3. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3379-3384.
4. Van Cutsem E, Bodoky G, Roh JK, et al. CRYSTAL, a randomized phase III trial of cetuximab plus FOLFIRI vs. FOLFIRI in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer Supplements* 2007; 5 (Suppl 4): 235(abstract O-3001).
5. Van Cutsem E, Konhe CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-17.
6. Folprecht G et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2010; 11: 38-47.
7. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. The CRYSTAL study: Assessment of the predictive value of KRAS status on clinical outcome in patients with mCRC receiving first-line treatment with cetuximab or cetuximab plus FOLFIRI. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 6): vi17-8 (abstract O-031).
8. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann J, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab. The OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15S): Abstract 4000.
9. Bokemeyer C, Kohne CH, Rougier P, et al. Cetuximab with chemotherapy as 1st-line treatment for metastatic colorectal cancer: Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status [abstract]. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl): 3506.
10. Chen J, Li Q, Wang C, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26 (2): 191-199.

11. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3481-3491.
12. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. V.3.2013 (online).
13. Smernice za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/smernice_in_klinicne_poti/smernice/index.html.
14. de Jong MC et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and affective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 2141-2151.
15. Salzt LB, Clarke S, Rubio ED, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with Oxaliplatin based chemotherapy as first line treatment in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 6: 2013-9.
16. Booth C. Bevacizumab in advanced colorectal cancer: a challenge to the current paradigm. [Correspondence]. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4693-4.
17. Ocvirk J, Reberšek M, Boc M. Bevacizumab in first-line therapy of metastatic colorectal cancer : a retrospective comparison of FOLFIRI and XELIRI. *Anticancer res.*, 2011, vol. 31, no. 5, str. 1777-1782.
18. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
19. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal cancer carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a French study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 63-68.
20. Boc N, Boc M, Popović P. Vloga endovaskularnega zdravljenja jetrnih zasevkov = The role of endovascular treatment of liver metastases. *Gastroenterolog (Ljubl.)*, apr. 2011, letn. 15, št. 1, str. 16-23.

