

Bodoky György dr.
Fővárosi Szent László Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest

A vastagbél daganat onkológiai kezelése

ADJUVANS KEZELÉS

Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2343-51.

A vizsgálatba 2246 (stage II-III) vastagbél resectión átesett beteg került bevonásra. A beteg két csoportban kerültek randomizálásra. Az I. csoport 5-FU, LV kezelésben részesült (de Grammont), a II. csoport 5-FU, LV, oxaliplatin kombinációs kezelésben részesült (FOLFOX). Mindkét csoportba 1123 beteg került. Az elsődleges végpont a betegségmentes túlélés volt. Az értékeléskor 37,9 hónap telt el. Az I.csoportban 293 daganat okozta esemény, míg a II.csoportban 237 daganat okozta esemény történt (26,1% vs. 21,1%) $p=0,002$. A 3 éves betegségmentes túlélés 72,9% vs. 78,2% volt, ami szignifikáns különbségnek mutatkozott $p=0,002$.

Meyerhardt JA, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Schrag D, Ayanian JZ, O'Connell MJ, Weeks JC, Mayer RJ, Willett CG, MacDonald JS, Benson AB 3rd, Fuchs CS.: Impact of hospital procedure volume on surgical operation and long-term outcomes in high-risk curatively resected rectal cancer: findings from the Intergroup 0114 Study. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):166-74.

Korábbi vizsgálatok összefüggést mutattak a műtét eredményessége és a sebészeti osztályon végzett műtéti szám között. Ezek a vizsgálatok azonban nem elemezték a műtéti számon kívül a kombinált kezelés egyéb szempontjait. Jelen tanulmányban 1330 II-III stadiumú végbéldaganatos beteg műtéti eredményességét vizsgálva, figyelembe véve a sebész gyakorlatát, illetve a postoperatív kezelés formáját. Értékeltek a sphincter megtartó műtétek arányát, az átlag túlélést, a daganat recidívát a sebészi gyakorlat tükrében. Az abdominoperinealis resectio aránya a kisforgalmú sebészen 46,3%, a közepes forgalmú sebészen 41,3%, a nagy forgalmú sebészen 31,8% volt ($p=0,0001$). Ugyanakkor a sebészi gyakorlat nem befolyásolta az átlag túlélést, a betegségmentes túlélést (helyi, ill. távoli kiújulás). Ugyanakkor azon betegeknél, akik nem részesültek a szükséges adjuvans kezelésben (270 beteg), a kisforgalmú sebészi osztályokon szignifikáns mértékben nagyobb volt a kiújulás gyakorisága, és bár nem szignifikáns mértékben de gyakoribb a halálozás. A szerzők megállapítása szerint a sebészi gyakorlat nem befolyásolta a betegség kiújulást, illetve a túlélést, amennyiben a betegek adjuvans chemoradiotherápiában részesültek. A sebészi gyakorlat csak a sphincter megtartás mértékében mutatott szignifikáns különbséget.

Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L.: Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15;22(16):3395-407.

A szerzők 37 klinikai vizsgálat és 11 meta-analysis alapján vizsgálták a stage II vastagbélrák adjuvans kezelésének szükségességét. A vizsgálatokban 5-FU tartalmú kezeléseket alkalmaztak (levamisol, LV). Az összesített eredmények a betegségmentes túlélésben és az átlag túlélésben is javulást mutattak, de lehetett az adatok alapján szignifikanciát számolni. A több ezer beteg eredményeit értékelő közlemény a stage II. betegek adjuvans kezelését javasolja (lehetőség szerint klinikai vizsgálat keretében). Ugyanakkor felhívja a figyelmet, hogy az új szerek alkalmazása ebben a stádiumban is áttörést hozhat. (MOSAIC !!)

INTRAARTERIALIS ADJUVANS KEZELÉS

Labianca R, Fossati R, Zaniboni A, Torri V, Marsoni S, Nitti D, Boffi L, Scatizzi M, Tardio B, Mastrodonato N, Banducci S, Consani G, Pancera G; ACOI/GIVIO/GISCAD Investigators.: Randomized trial of intraportal and/or systemic adjuvant chemotherapy in patients with colon carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004 May 19;96(10):750-8.

A vizsgálat során a szerzők Dukes B és C vastagbél daganatos beteg különböző módon bejuttatott adjuvans kezelésének eredményességét hasonlították össze. A prospectív vizsgálat során 1084 beteg kezelését értékelték. 369 beteg a vena

portaen keresztül (VP), 358 beteg systemás iv. kezelésben (SY), 357 beteg a két kezelés kombinációjában (VP+SY) kapta az 5-FU tartalmú kezelést. 99 hónapos utánkövetés során 389 esemény és 361 halál történt. Az 5 éves túlélés, ill. betegségmentes túlélés PV csoportban (74% és 68%), SY csoportban (78% és 71%), valamint VP+SY csoportban (73% és 67%) volt, ami alapján nem lehetett különbséget kimutatni a három csoport között. Ez alapján sem a intrahepaticus sem a kombinált kezelés nem ajánlható adjuvans kezelés céljából.

Nelson R, Freels S.: Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003770.

CRC okozta májmetastasis resectiója után a leggyakoribb kiújulási hely a maradék máj. Ezért ismételt felmerül az intrahepaticus adjuvans chemotherapia adásának lehetősége. A szerzők irodalmi áttekintést végeztek olyan randomizált vizsgálatok estén, ahol májresectiót követő intrahepaticus, illetve systemás adjuvans kezelés került összehasonlításra. 7 randomizált vizsgálat eredményei kerültek értékelésre. A vizsgálatokba 592 beteg került bevonásra. Az átlag túlélésben nem mutatkozott különbség a két csoport között. Az intraarterialis kezelés mellett gyakrabban voltak mellékhatások. A májban észlelt recidiva 43 esetben volt az intraarterialis csoportban, míg 97 esetben a systemás csoportban. A szerzők szerint annak ellenére, hogy a máj recidiva kialakulása szignifikánsan alacsonyabb volt az intraarterialis csoportban, a gyakoribb szövődmény, illetve az átlagtúlélés azonossága miatt nem javasolható az eljárás.

INTRAARTERIALIS CHEMOTHERAPIA

Chan R, Kerr D.: Hepatic arterial chemotherapy for colorectal cancer liver metastases: a review of advances in 2003. Curr Opin Oncol. 2004 Jul;16(4):378-84.

A szerzők az EORTC és a CALGB klinikai vizsgálatok alapján értékelték az arteria hepatica kanülön keresztül történő gyógyszeres kezelés hatékonyságát CRC okozta májmetastasis esetén. A két vizsgálat egymásnak ellentmondó eredményeket mutatott. A sokkal nagyobb EORTC vizsgálat nem igazolt eredmény javulást az intraarterialis kezelés hatására. A sokkal kisebb amerikai CALGB vizsgálat azonban az átlagos túlélés (19,8 hónap vs. 22,4 hónap) javulását igazolta. Az utóbbi vizsgálat során azonban systemás és intraarterialis kezelés közös alkalmazása történt. A szerzők felhívják a figyelmet az új készítmények intraarterialis alkalmazásának vizsgálataira, a célzott kezelési lehetőségekre, a TS prognosztika értékelésére. Ezek alapján úgy foglalnak állást, hogy jelenleg rutinszerűen nem alkalmazható intraarterialis kezelés, azonban további klinikai vizsgálatok javasoltak a megfelelő gyógyszer kiválasztására és a bejuttatás módjára.

van Riel JM, van Groenigen CJ, de Greve J, Gruia G, Pinedo HM, Giaccone G.: Continuous infusion of hepatic arterial irinotecan in pretreated patients with colorectal cancer metastatic to the liver. Ann. Oncol. 2004 Jan;15(1):59-63.

A szerzők vizsgálatukban előrehaladott CRC okozta májmetastasis miatt alkalmazott intraarterialis gyógyszeres kezelést értékelték. A vizsgálat során intraarterialis irinotecan adagolás hatékonyságát vizsgálták. A kezelés során 5 napon keresztül napi 20 mg/m² irinotecan Intraarterialis bejuttatása történt. 25 beteg került bevonásra. A betegek 13%-a PR, 41%-a SD, 46%-a PD. A progressióig eltelt idő 2,8 hónap volt. A szerzők szerint a gyógyszeresen előkezelt betegeknél alkalmazott intraarterialis irinotecan csak rossz hatékonysággal alkalmazható és ezért nem ajánlott.

ELSŐVONALAS KEZELÉS

Conroy T, Gory-Delabaere G, Adenis A, Bosquet L, Bouche O, Louvet C, Mitry E, Becouarn Y, Bosset JF, Ducreux M, Etienne PL, Merrouche Y, Monges G, Rougier P; Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC); Federation Hospitaliere de France (FHF); Federation Nationale de Cancerologie des Centres Hospitaliers Regionaux et Universitaires (FNCCHRU); Federation Francaise de Cancerologie des Centres Hospitaliers Generaux (FFCCHG); Centres Regionaux de Lutte Contre le Cancer (CRLCC); Federation Francaise de Cancerologie Digestive (FFCD); Societe Nationale Francaise de Gastro-Enterologie (SNFGE); Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie (Gercor). Centre Alexis Vautrin, Nancy.: Clinical practice guideline: 2003 update of Standards, Options et Recommendations for first line palliative chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer (summary report). Bull Cancer. 2004 Oct;91(10):759-68.

20 francia onkológiai centrum, a francia orvosegyetemek szakértői, a regionális kórházak és az onkológiai praxisban dolgozó onkológusok szervezetei közös ajánlást dolgoztak ki a vastagbél-daganatos betegek gyógyszeres kezelésére. Az

ajánlás 1995-ben született, majd 1997-ben és 1998-ban újrafogalmazásra került. A szerzők a irodalmi áttekintés és a különböző onkológiai szervezetek értékelése alapján dolgozták ki az új ajánlást. Az új ajánlásban a 75 éves korhatárt felodották, és a betegek általános állapotát figyelembe vevő kezelést javasolnak. Előrehaladott vastagbél-daganatos betegek első vonalbeli kezelését illetően az irinotecan, illetve oxaliplatin egyenértékű választhatóságát fogalmazzák meg, folyamatos 5-FU adagolása mellett, standard kezelésként. Az orális kezelés alternatív kezelésként került bevezetésre az infúziós kezelést visszautasító betegek esetében. Ugyanakkor az MTX kezelés kikerült e betegcsoport kezelési lehetőségei közül.

Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR.: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):23-30.

A szerzők előrehaladott vastagbél-daganat gyógyszeres (IFL, FOLFOX és IROX) kezelésének eredményességét vizsgálták. Az elsődleges végpont a progresszióig eltelt idő. A vizsgálatba 795 beteg került bevonásra. A FOLFOX vs. IFL karon a progresszióig eltelt idő 8,7 vs. 6,9 hónap, a válaszadási arány 45% vs 31%, az átlag túlélés 19,5 vs 17,4 hónap volt. A FOLFOX kar minden vizsgált paraméterben szignifikánsan jobbnak bizonyult. A FOLFOX kar a mellékhatásokat illetően is jobbnak bizonyult. Ezért a szerzők a vastagbél-daganat elsővonalbeli standard kezelésének a FOLFOX kezelést tartják. Több kritikai vélemény felhívja a figyelmet az összehasonlított két kezelés forma 5-FU adagolási különbségére.

Delaunoy T, Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Findlay BP, Thomas SP, Salim M, Schaefer PL, Stella PJ, Green E, Mailliard JA.: Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741. *Cancer.* 2004 Nov 15;101(10):2170-6.

A szerzők az N9741 vizsgálatban alkalmazott 6 különböző kezelési kar közül a bolus 5-FU és irinotecan vagy oxaliplatin kombinációs kezeléseket hasonlították össze mellékhatás szempontjából. Irinotecan kombinációs kezelésben 61 beteg, míg oxaliplatin kombinációban 47 beteg részesült. A kezelés során az irinotecan csoportban 8,2%, míg az oxaliplatin csoportban 8,5% halt meg az első 60 napon belül. Valamennyi halálos szövődmény a kezelést követően 15 nappal történt, valamennyi betegnél grade 3 hasmenés mellett. Ezért a szerzők az 5-FU bolus adagolását a kombinációban nem ajánlják. Véleményük szerint csak folyamatos 5-FU adagolás javasolható irinotecan vagy oxaliplatin adagolás esetén.

Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A.: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 15;22(2):229-37.

A vizsgálat során előrehaladott vastagbél-daganat kezelési hatékonyságát értékelték FOLFIRI majd FOLFOX (A kar), illetve FOLFOX majd FOLFIRI (B kar) kezelési sequentiában. Az átlag túlélés az A karon 21,5 hónap volt (109 beteg), a B karon 20,6 hónap volt (111 beteg). A második progressio mentes túlélés 14,2 hónap az A karon, 10,9 hónap a B karon. Az első vonalbeli FOLFIRI 56% válaszadási arányt mutatott, míg a FOLFOX kezelés esetén ez 54% volt, a progressio mentes túlélés 8,5 hónap vs. 8,0 hónap volt. A második vonalbeli FOLFIRI 4% válaszadási arány mutatott, míg a FOLFOX kezelés esetén ez 15% volt, a progressio mentes túlélés 2,5 hónap vs. 4,2 hónap volt. Az elsővonalbeli kezelésnél a mucositis, hányinger, hányás, alopecia gyakrabban jelentkezett a FOLFIRI után, míg neutropenia és neurosensoros toxicitás a FOLFOX kezelés után. A szerzők mindkét sequentiát azonosan eredményesnek találták, azonban a mellékhatás profil különbözőnek bizonyult.

Masi G, Allegrini G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Brunetti I, Fontana E, Ricci S, Andreuccetti M, Falcone A.: First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule.

32 előrehaladott vastagbél-daganatban szenvedő beteg részesült FOLFOXIRI (165 mg/m² irinotecan, 85 mg/m² oxaliplatin, 200 mg/m² LV, 3200 mg/m² 5-FU 48 órás folyamatos) kezelésben, 14 naponta ismételve. A mellékhatásokat értékelve Gr4 neutropenia 43%, Gr3 hasmenés 37%, fordult elő. 4 betegnél CR, 19 betegnél PR, 7 betegnél SD volt észlelhető. Válasadási arány 72% volt. 8 betegnél a residualis tumor massa sebészileg eltávolítható volt. Az átlagos progressio mentes túlélés 10,8 hónap, az átlagos túlélés 28,4 hónap !!! volt.

VEGF KEZELÉS

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.

A vizsgálat során a szerzők egy vascularis endothel növekedési faktor ellenes monoclonalis antitest (Bevacizumab) hatását vizsgálták előrehaladott vastagbél-daganat elsővonalbeli kezelésében. 813 beteg került randomizálásra, 402 IFL+Bevacizumab, ill. 411 IFL+placebo kezelést kapott. A vizsgálat végpontja átlagos túlélés volt. Az IFL+Bevacizumab csoportban a túlélés 20,3 hónap, míg az IFL + placebo csoportban 15,6 hónap volt ($p=0,001$). A progressio mentes túlélés 10,6 hónap vs. 6,2 hónap volt. A mellékhatás közül a vérnyomás emelkedés volt Bevacizumab csoportban magasabb. A szerzők az eredmények igen jelentős javulása alapján a Bevacizumab alkalmazását javasolják a jövőben.

MÁSODVONALBELI KEZELÉS

Bajetta E, Beretta E, Di Bartolomeo M, Cortinovis D, Ferrario E, Dognini G, Toffolatti L, Buzzoni R.: Efficacy of treatment with irinotecan and oxaliplatin combination in FU-resistant metastatic colorectal cancer patients. *Oncology.* 2004;66(2):132-7.

A vizsgálat során 5-FU kezelést követő progressio után a betegek irinotecan, oxaliplatin kombinált kezelésben részesültek. 54 beteg részesült 300 mg/m² irinotecan, majd 85 mg/m² oxaliplatin kezelésben 3 hetente. A betegek 49%-a reagált a kezelésre, 35% stabilizációt mutatott. Az átlagos progressióig eltelt idő 8 hónap, a túlélés 15 hónap volt. Hányiger, hányás 11%, hasmenés 18%, neutropenia 7% volt. Eredményeik alapján elfogadható mellékhatás mellett igen jó eredményességet találtak a szerzők az alkalmazott irinotecan, oxaliplatin kombináció alkalmazásával.

HARMADVONALBELI KEZELÉS

Hartmann JT, Oechsle K, Jager E, Reis HE, Haag C, Niederle N, Wilke HJ, Pfluger KH, Batran SA, Buchele T, Hofheinz RD, Kanz L, Bokemeyer C.: Prospective multicenter phase II study of irinotecan as third-line therapy in metastatic colorectal cancer and progression after bolus and infusional 5-fluorouracil. *Anticancer Drugs.* 2004 Jun;15(5):473-7.

A fázis II vizsgálatban a szerzők az irinotecan szerepét vizsgálták előrehaladott vastagbélrák harmadvonalbeli kezelése során. A vizsgálatba bevont 50 progressiót mutató előkezelt beteg 250 mg/m² irinotecan monoterapiában részesült. A daganat méret minden ciklus után értékelésre került. A 45 értékelt beteg közül 13,3%-ban észleltek választ (CR vagy PR), 5,6 hónapon keresztül. A beteg 51,1%-ban SD mutatkozott, átlagosan 4,2 hónapig. Az átlag túlélés 7,9 hónap volt, az 1 éves túlélés pedig 28,3%. A mellékhatás ráta igen kedvezőnek mutatkozott. Ez alapján a szerzők a többszörösen előkezelt betegeknél, időskorban is javasolják a kezelés alkalmazását.

Kemeny N, Garay CA, Gurtler J, Hochster H, Kennedy P, Benson A, Brandt DS, Polikoff J, Wertheim M, Shumaker G, Hallman D, Burger B, Gupta S.: Randomized multicenter phase II trial of bolus plus infusional fluorouracil/leucovorin compared with fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin as third-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Dec 1;22(23):4701-9.

A vizsgálat során a szerzők fázis II vizsgálatban értékelték a harmadik vonalban adott LV5FU2, illetve FOLFOX kezelés hatékonyságát. 214 beteg került a vizsgálatba beválasztásra. A válaszadási arány 2% vs. 13% ($P < 0,0001$) volt. A progressióig eltelt idő 2,4 vs 4,8 hónap ($P < 0,0001$), átlag túlélés 11,4 vs. 9,9 hónap ($P=0,20$). Azon betegeknél, akik a LV5FU2 karról a FOLFOX karra kerültek 6% volt a válaszadás. A panaszok tekintetében 32% vs 18% ($p=0,05$) javulás mutatkozott.

ORALIS KEZELÉS

Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, Debraud F, Figer A, Grossmann J, Sawada N, Schoffski P, Sobrero A, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E.: XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 1;22(11):2084-91.

A szerzők a vizsgálat során a XELOX kombináció hatékonyságát értékelték. A kezelés során 130 mg/m² iv. Oxaliplatin, 2x1000 mg/m² po. Xeloda adása történt 14 napon keresztül 3 hetes ciklusban. A vizsgálatba 96 beteg került bevonásra. 53 beteg (55%) objectiv választást mutatott, 30 beteg (31%) hosszabb, mint 3 hónapos stabilizációt mutatott. A progressióig eltelt idő 7,7 hónap, míg az átlag túlélés 19,5 hónap volt. A XELOX kombináció mellékhatásai a FOLFOX kezeléssel azonosnak bizonyultak. A szerzők szerint a Xeloda alkalmazása kombinációban helyettesíti a folyamatos 5-FU kezelést, de sokkal kényelmesebb a beteg számára.

Hoff PM, Pazdur R, Lassere Y, Carter S, Samid D, Polito D, Abbruzzese JL.: Phase II study of capecitabine in patients with fluorouracil-resistant metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 1;22(11):2078-83.

A szerzők előrehaladott vastagbél-daganatos betegek iv. 5-FU kezelést követő progressiója után alkalmazott Xeloda kezelés hatékonyságát kívánták vizsgálni. A kezelés során 1250 mg/m² Xeloda adására került sor x2 naponta, 14 napig 3 hetes ciklusban. 22 értékelhető beteg között nem volt objektív válasz, 11 betegnél átlag 141 napos stabilizáció volt kimutatható. A progressióig eltelt idő 64 nap, az átlag túlélés 389 nap volt. A szerzők szerint előrehaladott vastagbél-daganatos betegeknél iv. 5-FU kezelést követően eredménytelen a Xeloda monoterápia, a Xelodát csak kombinációban érdemes alkalmazni.

NEOADJUVANS KEZELÉS

Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, Vellone M, Giuliente F, Nuzzo G, Barone C.: Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann. Oncol.* 2004 Jun;15(6):933-9.

A vizsgálat során inoperabilis CRC eredetű májmetastasis gyógyszeres kezelése után operálhatóságot értékelték. 40 beteg részesült FOLFIRI kezelésben 6 hónapon keresztül. A választási arány 47,5% volt (CR 2 beteg, PR 17 beteg), 27,5% SD (11 beteg). A kezelés után 32,5% (13 beteg) májresectiót esett keresztül. A vizsgálat az irinotecan neoadjuvans kezelésének hatékonyságát mutatta.

ANUS

Newlin HE, Zlotecki RA, Morris CG, Hochwald SN, Riggs CE, Mendenhall WM.: Squamous cell carcinoma of the anal margin. *J Surg Oncol.* 2004 May 1;86(2):55-62.

A szerzők 19 anus laphámrák kezelési eredményről számolnak be. A betegek radiotherápiában, illetve chemotherápiában részesültek. A kezelés mind a 19 beteg esetében eredményes volt. 1 beteg esetében inguinalis nycs. metastasis jelentkeztet majd localis és távoli áttét kialakulását követően meghalt. További 4 beteg halt meg más kísérő betegség következtében 25,29,37 és 113 hónap után. A maradék 14 beteg tünet- és panaszmentes volt a vizsgálat lezárásakor (52-143 hónap). A szerzők az analis laphámrák kezelésének standard módját a chemoradiotherápia alkalmazásában látják.

SZÖVŐDMÉNY

Yokomizo H, Yoshimatsu K, Hashimoto M, Ishibashi K, Umehara A, Yoshida K, Fujimoto T, Watanabe K, Ogawa K.: Prophylactic efficacy of allopurinol ice ball for leucovorin/5-fluorouracil therapy-induced stomatitis. *Anticancer Res.* 2004 Mar-Apr;24(2C):1131-4.

A vizsgálat során Mayo protokoll kapcsán kialakult stomatitis kezelését, illetve megelőzhetőségét vizsgálták. A betegek allopurinol jégkockát szopogattak a kezelés alatt. 32 Mayo kezelésben részesült beteg közül 15 esetben jelentkeztet stomatitis, míg 20 Mayo kezelt beteg közül, aki allopurinol terápiában is részesült, csak 3 esetben jelentkeztet stomatitis (p=0,0187). Azoknál a betegeknél, akik az allopurinol kezelés nélkül súlyos stomatitisben szenvedtek, a további kezeléseknél alkalmazott allopurinol terápia mellett jelentősen csökkent a stomatitis súlyossága. A szerzők szerint érdemes a praeventiv allopurinol jégkocka terápiát alkalmazni.

MÁJRESECTIO

Heriot AG, Reynolds J, Marks CG, Karanjia N.: Hepatic resection for colorectal metastases — a national perspective. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2004 Nov;86(6):420-4.

A Brit és Ir Coloproctologiai Társaság valamint Brit és Ir Felső Gastrointestinalis Sebész Társaság tagjai között végeztek felmérést a szerzők. A megkeresett orvosok 47%-a válaszolt a kérdőívben feltett kérdésekre. A megkérdezettek 50%-a onkológus konziliárussal dolgozik, 89% minden esetben máj képkalkotó vizsgálatot végez vastagbél műtét előtt, 75% UH vizsgálat formájában. A sebészek 99%-a solitaer elváltozás esetén műtétet mérlegel, míg 3 metastasis esetén csak 62% számára merül fel a műtét lehetősége. Az orvosok 83%-a a vastagbél műtétet követő 6 hónapon belül tartja szükségesnek a májresectiót. Műtét után 52% monitorizálja a CEA értéket, 72% végeztet UH-vizsgálatot. A sebészek 50%-a tartja szükségesnek a chemoterapiát a műtét előtt !!!!! A megkérdezettek 76%-a legalább 1 resectiót végez évente, de a többség kevesebb mint 3 resectiót végez évente.

PROGNOSZTIKA

Kamoshida S, Matsuoka H, Ishikawa T, Maeda K, Shimomura R, Inada K, Tsutsumi Y.: Immunohistochemical Evaluation of Thymidylate Synthase (TS) and p16INK4a in Advanced Colorectal Cancer: Implication of TS Expression in 5-FU-based Adjuvant Chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2004 Oct;34(10):594-601.

A szerzők thymidylate synthetase érték és az 5-FU hatékonyság összefüggését kívánták értékelni előrehaladott vastagbélrák kezelésében. 132 CRC beteg (Dukes B 36, Dukes C 60, Dukes D 36) kezelésének eredményessége került összehasonlításra TS szint tükrében. A daganat magas TS expressiója esetén a Dukes C betegek szignifikánsan rövidebb betegségmentes túlélést mutattak (0,0001). Magas TS expressio gyakoribb volt Dukes D mint Dukes B stádiumban ($p=0,001$), Dukes C mint Dukes D stádiumban ($p=0,008$), N2 vs. NO ($p=0,002$), N2 vs N1 ($p=0,03$). A szerzők felhívják a figyelmet a TS expressio prognosztikai értékére. Javaslatuk szerint az alacsony TS expressio esetén 5-FU tartalmú kezelés javasolható, de magas expressio esetén érdemes megfontolni egyéb terápia alkalmazását.

PROGNOSZTIKA

Mitry E, Douillard JY, Van Cutsem E, Cunningham D, Magherini E, Mery-Mignard D, Awad L, Rougier P.: Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Ann. Oncol.* 2004 Jul;15(7):1013-7.

A szerzők 602 előrehaladott vastagbeldaganatos beteg túlélési adatait értékelve vizsgálták a prognosztikai tényezőket. A betegek irinotecan és 5-FU (AIO) kombinációs kezelésben részesültek két fázis III. klinikai vizsgálat keretében. A progressio mentes túlélés tekintetében prognosztikai értékű volt a testsúly veszteség, WHO status, irinotecan alkalmazása. Túlélés tekintetében a fenti paramétereken túl a metastasisok száma és az alkalikus phosphatase érték is prognosztikai értékű volt. A beteg kora nem jelentett prognosztikai paramétert.

MSI

Charara M, Edmonston TB, Burkholder S, Walters R, Anne P, Mitchell E, Fry R, Boman B, Rose D, Fishel R, Curran W, Palazzo J.: Microsatellite status and cell cycle associated markers in rectal cancer patients undergoing a combined regimen of 5-FU and CPT-11 chemotherapy and radiotherapy. *Anticancer Res.* 2004 Sep-Oct;24(5B):3161-7.

A vizsgálat során 57 végbeldaganatos beteg részesült neoadjuvans chemoradiotherápiában (5-FU, CPT-11, 45-54 Gy). Valamennyi beteg microsatellita statusa meghatározásra került. A neoadjuvans kezelés hatása két csoportban került értékelésre (tumormentes CR, maradvány tumor PR). A magas microsatellita instabilitást mutató daganatok közül CR 60% (3/5) volt, ami gyakoribb volt mint a PR. A microsatellita stabil betegek közül PR 80% (26/36) míg CR sokkal ritkább ($p=0,099$). A szerzők szerint a magas microsatellita instabilitást mutató betegek jobb eséllyel reagálnak a neoadjuvans kezelésre.

Lim SB, Jeong SY, Lee MR, Ku JL, Shin YK, Kim WH, Park JG.: Prognostic significance of microsatellite instability in sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2004 Nov;19(6):533-7.

A vizsgálat során a szerzők 248 vastagbél-daganatos beteg MSI statusát értékelték, és összehasonlították a pathológiai statussal valamint a betegség prognózisával. 23 beteg (9,3%) MSI+ volt. Ezeknél a betegeknél az elváltozás gyakrabban proximálisan helyezkedett el ($p=0,001$), alacsony differenciált volt ($p=0,030$), alacsonyabb praeop. CEA érték mutatkozott ($p=0,012$), ritkább metastasis előfordulás volt ($p=0,034$) mint az MSI- betegeknél. Kedvező prognosztikai tényező volt az alacsony grading ($p=0,022$), korábbi stádium ($p=0,002$), nycs. met. hiánya ($p<0,001$), távoli met. hiánya ($p<0,001$), adj. chemoterapia ($p<0,001$) valamint az MSI+ status ($p=0,038$). A szerzők felhívják a figyelmet, hogy az MSI+ status egy független prognosztikai tényező.

TÚLÉLÉS

O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY.: Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Oct 6;96(19):1420-5.

Az AJCC (American Joint Committee on Cancer) hatodik kiadása a II és III stádiumú vastagbélrákot további alcsoportokra osztja. Ez alapján történt az 1991-2000 között kezelt 119363 beteg túlélési eredményeinek feldolgozása. Az 5 éves túlélési adatok I. stádiumban 93,2%, IIa. stádiumban 84,7%, IIb stádiumban 72,2%, IIIa. stádiumban 83,4%, IIIb stádiumban 64,1%, IIIc stádiumban 44,3%, IV. stádiumban 8,1%. Az így történt feldolgozás alapján a IIIa stádiumú betegek szignifikánsan tovább éltek, mint a IIb stádiumú betegek. Ez az eredmény csak azzal a korábbi adjuvans kezelési gyakorlattal magyarázható, hogy a II stádiumú betegek nem részesültek adjuvans kezelésben. A statisztikai feldolgozás is megerősíti azokat az újabb klinikai eredményeket, melyek a fokozott kockázatú stádium II betegek adjuvans kezelését javasolják.

KEZELÉSI SZOKÁSOK

Phelip JM, Launoy G, Colonna M, Grosclaude P, Velten M, Danzon A, Raverdy N, Tretarre B, Bouvier AM, Faivre J.: Regional variations in management of rectal cancer in France. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004 Apr;28(4):378-83.

A tanulmány vizsgálni kívánta, hogy Franciaországon belül hogyan változik a végbélrák kezelése. Kilenc különböző regionalis rákregiszter adatait használták fel a szerzők, ami a francia populáció 11%-át reprezentálta. 1995-ben keletkezett 683 új végbélrák adatai kerültek feldolgozásra. A betegek 91%-a (81%-98%) colonoscopián esett keresztül a kivizsgálása során. A beavatkozást megelőző röntgenvizsgálat 2%-58% között változott régióként. Hasi CT (13,4%-69,2%), mellkas CT (0,9%-13,2%) és tumor markerek (46,8%-80,8%) gyakorisága is jelentős különbséget mutatott. A resectió s ráta, illetve a tumor stádium nem különbözött jelentősen. Az adjuvans radiotherapia alkalmazása 46,8% (21,6%-70%); míg adjuvans chmotherapia 24,1% (10,3%-40,6%) történt. A vizsgálat felhívja a figyelmet Franciaországon belül található kezelési szokások különbségére.

Bouhier K, Maurel J, Lefevre H, Bouin M, Arsene D, Launoy G.: Changing practices for diagnosis and treatment of colorectal cancer in Calvados: 1990-1999. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004 Apr;28(4):371-6.

A szerzők Calvados megye kezelési szokásainak változását kívánták vizsgálni 1991 és 1999 között. 3135 vastagbél-daganatos beteg adatai kerültek feldolgozásra. A vizsgált időszakban a sphincter megtartó műtétek gyakorisága javult (65,6% — 72,3%). Szintén emelkedett a több mint 8 nycs. alapján kiadott vastagbélrákos pathológiai lelet is (50,7% — 60,2%). A változás csak az egyetemi központokban bizonyult szignifikánsnak. A St.III colon cc. esetén kivitelezett adjuvans chemoterapia is emelkedett (41,4% — 52,5%), azonban a rectum folyamatokban nem változott. Az egyetemi intézményekben ellátott betegek számaránya csökkent (30,5% — 27,6%), miközben a magánklinikákon elvégzett műtétek gyakoriság emelkedett. A szerzők szerint a két francia vastagbél consensus (1991, 1998) csak az egyetemi intézmények szokásait változtatta meg jelentősen.

ADJUVANS IRODALOM

1. **Burmeister BH, Schache D, Burmeister EA, Bell A, Poulsen MG, Walpole ET, Mackintosh J.:** Synchronous postoperative adjuvant chemoradiation therapy for locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Colorectal Dis.* 2004 Jan;19(1):55-9. Epub 2003 May 17.
2. **Martin RC, Edwards MJ, McMasters KM.:** Morbidity of adjuvant hepatic arterial infusion pump chemotherapy in the management of colorectal cancer metastatic to the liver. *Am. J. Surg.* 2004 Dec;188(6):714-21.

Elsővonalbeli kezelés

3. **Idelevich E, Man S, Lavrenkov K, Gluzman A, Geffen DB, Shani A.:** Irinotecan combined with bolus 5-fluorouracil and folinic acid for metastatic colorectal cancer: is this really a dangerous treatment? **J Chemother.** 2004 Oct;16(5):487-90.
4. **Sorbye H, Glimelius B, Berglund A, Fokstuen T, Tveit KM, Braendengen M, OGREID D, Dahl O.:** Multicenter phase II study of Nordic fluorouracil and folinic acid bolus schedule combined with oxaliplatin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol.** 2004 Jan 1;22(1):31-8.
5. **Gil-Delgado MA, Bastian G, Guinet F, Spano JP, Taillibert S, Rocher MA, Castaing D, Adam R, Urien S, Bismuth H, Khayat D.:** Oxaliplatin plus irinotecan and FU-FOL combination and pharmacokinetic analysis in advanced colorectal cancer patients. **Am J Clin Oncol.** 2004 Jun;27(3):294-8.
6. **Zondor SD, Medina PJ.:** Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor with efficacy in colorectal and other malignancies. **Ann. Pharmacother.** 2004 Jul-Aug;38(7-8):1258-64.

Másodvonalbeli kezelés

7. **Rao S, Cunningham D, de Gramont A, Scheithauer W, Smakal M, Humblet Y, Kourteva G, Iveson T, Andre T, Dostalova J, Illes A, Belly R, Perez-Ruixo JJ, Park YC, Palmer PA.:** Phase III double-blind placebo-controlled study of farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with refractory advanced colorectal cancer. **J Clin Oncol.** 2004 Oct 1;22(19):3950-7.
8. **Correale P, Messinese S, Caraglia M, Marsili S, Piccolomini A, Petrioli R, Ceciari F, Micheli L, Nencini C, Neri A, Vuolo G, Guarnieri A, Abbruzzese A, Prete SD, Giorgi G, Francini G.:** A novel biweekly multidrug regimen of gemcitabine, oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU), and folinic acid (FA) in pretreated patients with advanced colorectal carcinoma. **Br. J. Cancer.** 2004 May 4;90(9):1710-4.
9. **Louvet C, Andre T, Gamelin E, Garcia ML, Saavedra A, Lenaers G, de Gramont A, Mery-Mignard D, Kalla S.:** A phase I-II, dose-escalating trial of ZD9331 in combination with irinotecan (CPT11) in previously pretreated metastatic colorectal cancer patients. **Bull Cancer.** 2004 Dec;91(12):279-84.

Harmadvonalbeli kezelés

10. **Benavides M, Garcia-Alfonso P, Cobo M, Munoz-Martin A, Gil-Calle S, Carabantes F, Villar E, Graupera J, Balcells M, Perez-Manga G.:** Weekly irinotecan (CPT-11) in 5-FU heavily pretreated and poor-performance-status patients with advanced colorectal cancer. **Med Oncol.** 2004;21(3):255-62.
11. **Croles N, Smorenburg CH, van Groenigen CJ, Giaccone G, Boven E.:** FOLFOX3 in heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer. **Neth J Med.** 2004 Jul-Aug;62(7):242-5.

Oralis

12. **Feliu J, Vicent JM, Garcia-Giron C, Constela M, Fonseca E, Aparicio J, Lomas M, Anton-Aparicio L, Dorta FJ, Gonzalez-Baron M.:** Phase II study of UFT and oxaliplatin in first-line treatment of advanced colorectal cancer. **Br. J. Cancer.** 2004 Nov 15;91(10):1758-62.
13. **Shirao K, Ohtsu A, Takada H, Mitachi Y, Hirakawa K, Horikoshi N, Okamura T, Hirata K, Saitoh S, Isomoto H, Satoh A.:** Phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. **Cancer.** 2004 Jun 1;100(11):2355-61.

Oralis költséghatékonyság

14. **Jansman FG, Postma MJ, van Hartkamp D, Willemse PH, Brouwers JR.:** Cost-benefit analysis of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin in the treatment of colorectal cancer in the Netherlands. **Clin Ther.** 2004 Apr;26(4):579-89.

Neoadjuvans kezelés

15. **Read TE, Andujar JE, Caushaj PF, Johnston DR, Dietz DW, Myerson RJ, Fleshman JW, Birnbaum EH, Mutch MG, Kodner IJ.:** Neoadjuvant therapy for rectal cancer: histologic response of the primary tumor predicts nodal status. **Dis Colon Rectum.** 2004 Jun;47(6):825-31. Epub 2004 Apr 19.

Sugár

16. **Bonnen M, Crane C, Vauthey JN, Skibber J, Delclos ME, Rodriguez-Bigas M, Hoff PM, Lin E, Eng C, Wong A, Janjan NA, Feig BW.:** Long-term results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2004 Nov 15;60(4):1098-105.

17. **Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R:** Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1731-40.

Staging

18. **Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, Crepaldi G, Carpi A, Nicolini A, Mandoliti G, Polico C.:** Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET. *Biomed Pharmacother.* 2004 Oct;58(8):451-7.

Szövődmény

19. **Laudani A, Gebbia V, Leonardi V, Savio G, Borsellino N, Cusimano MP, Calabria C, Stefano R, Agostara B.:** Activity and toxicity of oxaliplatin plus raltitrexed in 5-fluorouracil refractory metastatic colorectal adeno-carcinoma. *Anticancer Res.* 2004 Mar-Apr;24(2C):1139-42.
20. **Chen VM, Thrift KM, Morel-Kopp MC, Jackson D, Ward CM, Flower RL.:** An immediate hemolytic reaction induced by repeated administration of oxaliplatin. *Transfusion.* 2004 Jun;44(6):838-43.

Májresectio

21. **Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA.:** Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2004 Jun;239(6):818-25.
22. **Ji ZL, Peng SY, Yuan AJ, Li PJ, Zhang W, Yu Y.:** Hepatic resection for metastasis from colorectal cancer. *Tech Coloproctol.* 2004 Nov;8 Suppl 1:s47-9.

Prognosztika

23. **Harisi R, Bodoky G, Borsodi M, Flautner L, Weltner J.:** Rectal cancer therapy: decision making on basis of quality of life? *Zentralbl Chir.* 2004 Apr;129(2):139-48.
24. **Tang R, Wang JY, Fan CW, Tsao KC, Chen HH, Wu CM, Chen JS, Changchien CR, Hsieh LL.:** p53 is an independent pre-treatment markers for long-term survival in stage II and III colorectal cancers: an analysis of interaction between genetic markers and fluorouracil-based adjuvant therapy. *Cancer Lett.* 2004 Jul 8;210(1):101-9.
25. **Rosati G, Chiacchio R, Reggiardo G, De Sanctis D, Manzione L.:** Thymidylate synthase expression, p53, bcl-2, Ki-67 and p27 in colorectal cancer: relationships with tumor recurrence and survival. *Tumour Biol.* 2004 Sep-Dec;25(5-6):258-63.
26. **Paradiso A, Xu J, Mangia A, Chiriatti A, Simone G, Zito A, Montemurro S, Giuliani F, Maiello E, Colucci G.:** Topoisomerase-I, thymidylate synthase primary tumour expression and clinical efficacy of 5-FU/CPT-11 chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *Int J Cancer.* 2004 Aug 20;111(2):252-8.

MSI

27. **Chapusot C, Martin L, Puig PL, Ponnelle T, Cheynel N, Bouvier AM, Rageot D, Roignot P, Rat P, Faivre J, Piard F.:** What is the best way to assess microsatellite instability status in colorectal cancer? Study on a population base of 462 colorectal cancers. *Am J Surg Pathol.* 2004 Dec;28(12):1553-9.

Megelőzés

28. **Asano TK, McLeod RS.:** Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and Aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD004079.

Túlélés

29. **Barton MB, Gabriel GS, Miles S.:** Colorectal cancer patterns of care in the Western Sydney and Wentworth Area Health Services. *ANZ J Surg.* 2004 Jun;74(6):406-12.

Szűrés

30. **Provenzale D, Gray RN.:** Colorectal cancer screening and treatment: review of outcomes research. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004;(33):45-55.

Otthoni chemoterapia

31. **Takahashi K, Mori T, Yamaguchi T, Matsumoto H, Miyamoto H, Arai K, Iwasaki Y, Katayanagi S.:** The present and future of home care chemotherapy for patients with advanced and recurrent colorectal cancer. **Gan To Kagaku Ryoho.** 2004 Dec;31 Suppl 2:154-6.