

Dr. Bokody György
Szent László Kórház, Onkológiai Osztály
Budapest

Vastagbél onkológia

Adjuváns kezelés

A vastagbél-daganat onkológiai ellátásában a sikeres sebészi beavatkozást követő gyógyszeres adjuváns kezelés közel két évtizede az ellátás részét képezi. Az elmúlt évben több közlemény foglalkozott az adjuváns FOLFOX kezelés 4 éves utánkövetési eredményeivel. Ezek alapján napjainkra a III. stádiumú vastagbél-daganatos betegek standard kezelése a folyamatos 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin kombináció. Továbbra is nyitott kérdés a II. stádiumú vastagbél-daganatos beteg közül az utókezelését igénylők kiválasztása. Az irodalomba körvonalazódik a fokozott kockázatú beteg köre, akik számára a II. stádiumú vastagbél-daganat esetén is FOLFOX kezelés javasolható. Fontos szempont az adjuváns kezelés időpontjának kiválasztása, hiszen a műtétet követően minél előbb kezdődik a kezelés annál jobb a hatékonyság esélye. Az eredményes adjuváns kezelési lehetőségek gyors változása, rövidebb utánkövetést és új végpontok kijelölését teszi szükségessé. A vizsgálatok szerint erre a betegségmentes túlélés látszik a legalkalmasabbnak.

Andre és mtsai (1) vastagbél daganat miatt műtétet követően II és III stadiumban adjuvánsan alkalmazott FOLFOX kezelés eredményességét értékelték a MOSAIC vizsgálatban. A vizsgálat 2246 beteg került bevonásra. A randomizálás alapján a két karon 5-FULV vs. FOLFOX kezelés történt RO resectioót követően. A 3 éves utánkövetés eredményei alapján a betegség kiújulásának valószínűsége 23%-al csökkent ($p = 0.002$). A két csoport mortalitási rátája azonosnak bizonyult (0,5%). A FOLFOX csoport neurotoxicitása 1 év utánkövetés után 1%-ot nem volt meghaladó. A 4 éves (medián 48,6 hónap) utánkövetési adatok tovább erősítették az eredményességi adatokat. A kiújulási arány valószínűsége 24% ($p = 0.0008$). Az adatok alapján 2006-ban a III. stadiumú vastagbél-daganat standard adjuváns kezelése a FOLFOX protokoll. További értékelést igényel a II. stadiumú vastagbél-daganat adjuváns kezelést igénylő csoportjának kiválasztása, ezért jelenleg individuális alapon lehet a kezelés szükségességét meghatározni.

Hershman és mtsai (2) vastagbél-daganat miatt műtéten átesett betegek adjuváns kezelésének kezdési időpontját értékelték retrospectív vizsgálat keretében. A vizsgálatban 1992 és 1999 közötti időszakban operált 65 évnél idősebb, III. stádiumú betegek kerültek. 4382 beteget áttekintve 1 hónapon belül 1122 (26%) betegnél, 2 hónapon belül 2391 (55%) betegnél, 3 hónapon belül 454 betegnél (10%) végül 3 hónap után 415 (9%) betegnél kezdték meg az adjuváns kezelést. A késedelmes kezdet az idősebb kor, az általános állapot, jobb szövettani eredmény illetve egyedül élők között volt jellemző. A vastagbél specifikus halálozás összefüggést mutatott az adjuváns kezelés megkezdésének időpontjával (HR 1,48), az előrehaladott életkorral, a halmozott kísérő betegséggel, a kevésbé differenciált daganat típusával, a több mint 4 + nyirokcsomó számmal illetve a sebészeti intézmény gyakorlatával. Az általános halálozás összefüggött az adjuváns kezelés időpontjával >2 hónap HR 1,41, >3 hónap HR 1,62, az 1 hónapos kezelési időponthoz képest. A szerzők szerint az adjuváns kezelés megkezdésének időpontja a vastagbél-daganatos betegek halálozásával szoros összefüggést mutatott.

Andre és mtsai (3) megállapítják, hogy a III. stádiumú vastagbél-daganat standard adjuváns chemoterápiája a FOLFOX. Jelen közleményükben a II. stádiumú daganat adjuváns kezelésének szükségességét értékeli nagy randomizált klinikai vizsgálatok eredményei tükrében. Megállapítják, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján a II. stádiumú vastagbél-daganat adjuváns kezelése nem tekinthető standard kezelésnek, de egyre határozottabban körvonalazódnak azok a szempontok, mely alapján

kijelölhető a kezelés indikációja. E magas kockázatú betegcsoportnál feltétlenül törekedni kell a kezelés kiszolgáltatására. Véleményük szerint a terápiás döntésnél figyelembe kell venni a tumor differenciálódását, az esetleges perforációt, a vizsgált nyirokcsomók számát (minimum 12 nycs.) és a daganat T statusát. Fontos szerepet tulajdonítanak a mikrosatellita instabilitásnak, allel kiegészítésszerűségének. Ezek prediktív tényezők a prognózis szempontjából, ezért a molekuláris tényezők ismerete elengedhetetlen a terápiás döntés meghozatalához. Ezen szempontok alapján a rossz prognózisú betegeknek kötelező érvényűnek tekintik az adjuváns kezelés alkalmazását. A vélhető 2%-5% túlélési előny mérlegelésénél figyelembe kell venni a kezelés 0,5%-os mortalitását is.

Yoshimatsu és mtsai (4) retrospektív vizsgálatukban korábban orális fluoropirimid adjuváns kezelésnek alávetett II. stádiumú betegek adatait értékelték. A vizsgálat során 229 Dukes B stádiumú betegnél vizsgálták az orális kezelés eredményességét a rendelkezésre álló patológiai adatok tükrében. A betegeknek a kumulatív 5 éves túlélés 83,5% volt, míg a kiújulási arány 20,1%. A statisztikai analízis alapján a tumoros invázió mélysége volt a legfontosabb kockázati tényező. A serosa érintettség illetve más szervre terjedés jelentette magas kockázati arányt. A magas kockázati csoportban a kezelésben részesültek 5 éves túlélése 75,8% míg a kezelésben nem részesültek 44,0% volt ($p=0.0008$). A kezelésben részesültek között a máj illetve tüdő másodlagos megbetegedése szignifikánsan ($p=0.0346$) alacsonyabb volt. Összegezve az eredmények megerősítik a megállapítást, miszerint a magas kockázatú II. stádiumú vastagbél-daganat kezelésben az adjuváns kezelés alkalmazása szükséges.

Gill és mtsai (5) felhívják a figyelmet a vastagbél-daganat adjuváns kezelésében bekövetkező gyors változásokra rámutatva a klasszikus fázis III vizsgálatok átlag túlélésen alapuló értékelésének hosszú időtartamára és a nagyszámú bevonásra kerülő betegek szükségességére. Véleményük szerint a terápiás lehetőségek gyors változása nem teszi lehetővé a továbbiakban ezeket a hosszú időt igénylő vizsgálatok elvégzésére, mivel a vizsgálat lebonyolításánál sokkal gyorsabban születnek meg az új terápiás lehetőségek. Ezért az adjuváns kezelések klinikai vizsgálatához új elsődleges végpontok kijelölését tartják szükségesnek. Az eddigi vizsgálatok áttekintése alapján erre a betegségmente túlélés tekinthető legalkalmasabbnak, ezzel lényegesen lerövidítve a vizsgálatához szükséges időt.

Dobie és mtsai (6) retrospektív vizsgálatban a MEDICARE (USA betegbiztosító) adataira támaszkodva értékelték az adjuváns kezelés teljes értékű kivitelezésének hatását az eredményességre. A vizsgálatba 1991-1996 között észlelt 3193 III. stádiumú vastagbél-daganatos beteg adjuváns kezelését vizsgálták. Összehasonlították a teljesértékű adjuváns kezelésben részesültek és a kezelést megszakítottak eredményességét. 2497 beteg (78,2%) a teljes adjuváns kezelést megkapta. Ezek a betegek szemben azokkal akik megszakították az adjuváns kezelésüket a 3 éves halálozás tekintetében szignifikánsan jobb eredményeket mutattak (relatív kockázat = 0.79, 95%, confidence interval = 0.69-0.89). Fokozott kockázatúnak találták a női populációt, özvegy, az idősebb, az ismételt kórházi kezelésben részesült betegeket és a lakóhelye szerinti populációt.

Lamberti és mtsai (7) a közleményben 444 vastagbél-daganatos betegek kezelését elemezték több német onkológiai ellátóhelyről gyűjtött adatok alapján retrospektív vizsgálatukban. A betegek 2000-2002 között kerültek ellátásra. Valamennyi beteg klinikai vizsgálatok kívül kezelték. Az értékelt anyagban 301 beteg vastagbél míg 143 beteg végbél-daganatban szenvedett. A II. stádium 96 beteg közül 36 (38%) részesült adjuváns ellátásban, a III. stádium 87 beteg közül pedig 66 (76%) részesült adjuváns kezelésben. A II stádiumú 38 rectumdaganatos beteg közül 22 (58%) kapott adjuváns chemoradiotherápiát, míg a III stádiumú 84 rectumdaganatos beteg közül 68 (81%) kapott adjuváns chemoradiotherápiát. A IV stádiumú betegek többségében elsősorban 5-FU kezelés történt, míg 29%-a a betegeknek kapott FOLFOX vagy FOLFIRI kezelést. A szerzők megállapítják, hogy a III stádiumú vastagbél-daganatos betegek nagyobb hányadát a szakma szabályai szerint látták el. A II ill. III stádiumú végbél-daganatos betegeknek csak 1/3-a kapott adekvált ellátást, 1/3-a semmilyen kezelésben nem részesült.

Molekuláris célzott kezelés

A molekuláris célzott terápia új lehetőséget nyitott meg az onkológiai ellátásában. A vastagbél-daganat gyógyszeres kezelésében két ilyen típusú készítmény került a rutin klinikai ellátás választékába. Az angiogenezis gátlás útján ható Bevacizumab és az epidermális növekedési faktor gátló Cetuximab. Klinikai vizsgálatok sora igazolta a készítmények 1. illetve 2. vonalban kifejtett hatását. Napjainkra a molekuláris célzott kezelést a korábban széles körben alkalmazott citosztatikumokkal kombinálva alkalmazzuk.

H. S. Hochster és mtsai (8) az előrehaladott vastagbél-daganat kezelésében a bevacizumab (bev) alkalmazásában 5-FU tartalmú kombinációkban szignifikánsan javítja a túlélést. Jelen randomizált, multicentrikus vizsgálatban oxaliplatin és 5-FU kombináció eredményességét értékelték a szerzők + bevacizumab alkalmazásával előrehaladott vastagbél-daganat 1 vonalbeli kelése során. A vizsgálat elsődleges végpont a Gr 3-4 toxicitás, míg a másodlagos végpontja válaszadási arány, progresszióig eltelt idő, átlag túlélés volt.

A TREE-1 kombináció a FOLFOX: OX 85mg/m², leucovorin (LV) 350mg, 5-FU bolus 400mg/m² és 2400mg/m² CIV 46 órás kezelésben; a bFOL : OX 85mg/m² 1,15 nap LV 20 mg/m² és bolus 5-FU 500mg/m² 1,8,15 nap 4 hetes ciklusokban; CapeOx: OX 130 mg/m² 1. nap, Capecitabine 1000-850 mg/m² naponta 2x2 hétig. A TREE-2 kombinációban bevacizumab 5 mg/kg 14 naponta vagy 7.5 mg/kg 21 naponta került hozzáadásra. A vizsgálatba 147 beteg került bevonásra a TREE 1 míg 213 beteg a TREE2 karon. A Gr 3-4 toxicitás TREE1 vs. TREE2 esetében 75% vs. 66% (FOLFOX), 42% vs. 59% (bFOL), 73% vs. 54% (CapeOx). A TREE2 karon hypertonia, sebgyógyulási elégtelenség és bélperforáció jelentkezett. A válaszadási arány TREE1 vs. TREE2 esetében 41% vs. 52% (FOLFOX), 20% vs. 39% (bFOL), 27% vs. 46% (CapeOx). A progresszióig eltelt idő TREE1 vs. TREE2 esetében 8,7 vs. 9,9 hónap (FOLFOX), 6,9 vs. 8,3 hónap (bFOL), 5,9 vs. 10,3 hónap (CapeOx) volt. A 18 hónapos túlélés aránya TREE1 vs. TREE2 esetében 53% vs. 63% (FOLFOX, 50% vs. 63% (bFOL), 49% vs. 68% (CapeOx) volt.

Az eredmények alapján az oxaliplatin tartalmú 5-FU kombinációhoz adott bevacizumab javította a válaszadási arányt, a progresszióig eltelt időt a toxicitás jelentős növekedése nélkül.

Venook és mtsai (9) a vizsgálat során előrehaladott vastagbél-daganatban szenvedő betegek 1. vonalbeli kezelésként FOLFIRI (A kar), FOLFIRI + Cetuximab (B kar) FOLFOX (C kar), illetve FOLFOX + Cetuximab (D kar) kaptak. A betegek bevonására az EGFR statustól függetlenül került sor, de a szövettani block az EGFR státusz meghatározásához rendelkezésre állt. A kezelés progresszióig illetve az esetleges toxicitás kialakulásáig tartott. Az elsődleges végpont a medián túlélés, a másodlagos végpont pedig a válaszadási arány, progresszió mentes túlélés, a válaszadás időtartama és toxicitás volt. A vizsgálatba tervezetten 2200 beteget kellett volna bevonni, azonban a lassú betegszám emelkedésre való tekintettel csak 238 beteg került bevonásra. Az A karon 61 beteg, a B karon 59 beteg, a C karon 60 beteg és a D karon 58 beteg volt. A medián betegkövetési idő 12 hónap volt. A válaszadási arány 34%, 42%, 32% és 55%. Az A+B és a C+D karok válaszadási aránya 38% vs. 43% nem mutatott szignifikáns különbséget. Ugyanakkor a Cetuximab tartalmú B+D karok vs. Cetuximab mentes A+C karok között 49% vs. 33%, szignifikáns különbség mutatkozott. A Gr IV toxicitásban nem volt különbség a csoportok között. A vizsgálat alapján az előrehaladott vastagbél-daganat 1. vonalú kezelésében a FOLFIRI és a FOLFOX kezelés egyenértékű, és a Cetuximab hozzáadásával mindkét kombináció eredményessége javítható.

Lenz és mtsai (10) a vizsgálat során irinotecan, oxaliplatin és 5-FU refrakter vastagbél-daganatos beteg cetuximab kezelésének eredményességét értékelték. A kezelés során 400 mg/m² telítő dózis után 250 mg/m² heti Cetuximab monoterápia történt. A vizsgálat 346 beteg került bevonásra. A válaszadási arány 12,4% volt. A medián progresszió mentes túlélés 1,4 hónap, a túlélés pedig 6,6 hónap volt. A beteg 82,9% jelentkezett bőrelváltozás, (Gr 3 4,9%). Az EGFR status nem mutatott összefüggést

a válaszadás arányával és a progresszió mentes túlélésben, de a medián túlélésben szignifikánsan jelentkezett ($p=0,03$). A vizsgálat igazolta a készítmény hatásosságát, de előrevetítette a kombinációban való alkalmazás szükségességét.

Souglakos és mtsai (11) a vizsgálat során oxaliplatin refracter előrehaladott vastagbél-daganatos betegek Cetuximab (IgG1 monoclonalis antitest), Capecitabin, Oxaliplatin kombinált kezelésére került sor. A II. fázisú vizsgálatban a hatékonyság és a tolerálhatóság került értékelésre. 40 beteg Cetuximab (telítő dózis 400 mg/m² (2) majd fenntartó heti kezelés 250 mg/m² (2) hetente) CAPOX (1 nap: L-OHP 85 mg/m² (2) és 1-7 nap capecitabine 2000 mg/m² (2) 2 hetente) kombinációban részesült. Mind a 40 beteg oxaliplatin illet 32 beteg irinotecan előkezelésben részesült. A mellékhatások közül kiemelhető Gr 3-4 neutropenia (12,5%), gr 3-4 diarrhea (7.5%), gr 3 hányinger (2.5%) és gr 2-3 neurotoxicitás (22.5%). 1 betegnél CR, 7 betegnél PR, 11 betegnél SD mutatkozott. A válaszadási arány 18,7%, a betegség kontroll ráta 46,8% volt. A medián progresszióig eltelt idő 3 hónap a medián túlélés 10,7 hónap volt. Az 1 éves túlélés 53,4% volt. A szerzők szerint előrehaladott vastagbél-daganatos betegek oxaliplatin és irinotecan kezeléseket követően CAPOX+Cetuximab kombinációval eredményesen kezelhetők.

Koehne és mtsai (12) a PTK/ZK (orális, kis-molekulasúlyú, angiogenesis gátló, mely minden ismert helyen gátolja a VEGF gátló receptorokat) hatását vizsgálták előrehaladott vastagbél-daganat miatt, 2 vonalbeli kezelésben. A vizsgálatba 855 beteg került bevonásra irinotecan kezelést követően kialakult progresszió után. A kezelés során FOLFOX4+ PTK/ZK vagy placebo került alkalmazásra. Az elsődleges végpont átlagos túlélés, míg a másodlagos végpont emelkedett serum LDH értékű beteg átlag túlélését és progresszió mentes túlélést értékelte. Az átlag túlélés 12,1 hónap illetve 11,8 hónap volt ($p=0.511$), a válaszadási arány 18.5% vs. 17.5% volt, míg a progresszió mentes túlélés 5.5 hónap vs. 4.1 hónap volt ($p=0.026$). Az emelkedett LDH értékű betegeknél, akiknél a várható kezelési eredményesség rosszabb, a progresszió mentes túlélés 5.6 hónap vs. 3.8 hónap ($p<0.001$) az átlag túlélés tekintetében 9.6 hónap vs. 7.5 hónap volt ($p=0.10$). A PTK/ZK kezelés Az átlag beteg populációban javuló progresszió mentes túlélést okozott, de ez a hatás a rosszabb prognózisú betegeknél kifejezettebb volt.

Vincenzi és mtsai (13) a vizsgálat során a szerzők meghatározzák a VEGF és interferon-gamma érték változását metastaticus colorectalis daganatos betegeknél alkalmazott Cetuximab + irinotecan kezelés mellett. A vizsgálatba 45 beteg került bevonásra. A kezelés során 0., 1., 21., 50. és 92. napon került sor a keringő VEGF és interferon-gamma meghatározásra. A VEGF szint már az 1. kezelés napon szignifikánsa csökkent ($P = 0.016$), majd folyamatosan tovább csökkent a 92. napon történt ellenőrzésig ($P < 0.0001$). Az interferon-gamma érték ezzel szemben folyamatos emelkedés mutatott 1.napon ($P < 0.0001$) 21. napon ($P = 0.001$), majd az érték stabilizálódott. A szerzők megállapítják, hogy a Cetuximab kezelés a keringő VEGF érték csökkenését okozza, mely szerepet játszik a gyógyszer hatékonyságában. Az interferon-gamma érték emelkedés magyarázatra szorul.

Kombinált kezelés

További vizsgálatok folynak a klasszikus cisztatikumok újabb kombinációinak hatékonyság értékelésére. A különböző hatásmechanizmusú szerek együttes alkalmazása a vastagbél-daganatos betegek túlélését javítja.

Hebbard és mtsai (14) FOLFOX6 és FOLFIRI alternáló kezelés eredményességét értékelték 5-FU refracter előrehaladott vastagbél daganatos betegek esetében. A vizsgálat során 39 beteg 4 ciklus FOLFOX6 (1. nap oxaliplatin 100 mg/m² (2), leucovorin 200 mg/m² (2) bolus 400 mg/m² (2) 5-FU majd 46 órán keresztül 2,400 mg/m² (2) 5-FU, 2 hetente ismételve) majd 4 ciklus FOLFIRI (oxaliplatin helyett irinotecan 180mg/m² (2)) kezelést kapott progresszióig folytatva. A válaszadási arány 46,1%, a medián

progresszó mentes túlélés 8,8 hónap átlag túlélés 18,7 hónap volt. Az oxaliplatin okozta szenzoros neuropatia csak 2 esetben (5,1%) fordult elő. Az eredményesség alapján a szerzők az alternáló kezelés további vizsgálatát javasolják.

Jeung és mtsai (15) a fázis II. vizsgálat során a szerzők S-1 monoterápia hatásosságát értékelték oxaliplatin és irinotecan refracter vastagbél-daganatos betegeknél. Az S-1 adagolása naponta kétszer 35mg (2) volt 14 napon keresztül, három hetes ciklusokban. A kezelés progresszióig történt. A vizsgálatba 28 beteg került bevonásra 3. (21 beteg) ill. 4. (7 beteg) vonalban. A válaszadási arány 14,3%, a betegség kontroll ráta 42,9% volt. A medián progresszióig eltelt idő 91 nap, az átlag túlélés 414 nap volt. Az 1 éves túlélés 60,7%. A szerzők szerint többszörösen előkezelt betegeknél az S-1 chemoterápia jó alternatívának látszik az életminőség megőrzése mellett a túlélés meghosszabbítására.

Feliu és mtsai (16) a vizsgálat célja előrehaladott vastagbél-daganatos betegeknél, 70 éves kor felett alkalmazott Capecitabine oxaliplatin kombináció alkalmazásának értékelése volt. A vizsgálatba 50 beteg került bevonásra. A kezelés során 1. nap 130 mg m (-2) oxaliplatin és 1.-14. napon 1000 mg m (-2) capecitabine naponta kétszeri adására került sor 3 hetes ciklusokban. A válaszadási arány 36% (6%CR, 30%PR), 36% SD, 28% PD. A medián progresszió mentes túlélés 5,8 hónap (3,9-7,8), a medián túlélés 13,2 hónap (7,6-16,9) volt. A betegek 22% hasmenés, 14% hányinger, 6-6% neutropenia ill trombopenia jelentkezett.

A kényelmesen, ambuláns kezelés formájában adott kezelés kevés mellékhatással, megfelelő hatékonysággal volt adható az idős betegeknél.

Scartozzi és mtsai (17) a vizsgálat során 5-FU, oxaliplatin és irinotecan előkezelt vastagbél-daganatos betegek capecitabin, mitomycin-C kombinált kezelésben részesültek. A kezelés során az 1.napon 6 mg/m² mitomycin C, 1.-14. 1900 mg/m² capecitabine adására került sor 3 hetes ciklusokban. 61 beteg került bevonásra. A beteg 8%-nál PR, 40%-nál SD volt észlelhető. A medián progresszióig eltelt idő 3 hónap, a medián túlélés 6 hónap volt. A mellékhatások jelentéktelenek voltak (15% hematológiai, 8% nem hematológiai). A szerzők a többszörösen előkezelt vastagbél-daganatos betegeknél ajánlják a Xeloda Mitomycin-C kombináció alkalmazását.

Stop-and-go therápia

Az elmúlt évben a legnagyobb horderejű terápiás stratégiai változást a stop-and-go kezelések megjelenése hozta. A kezelési mód a korábban folyamatosan progresszióig adagolt citosztatikumokat, kezelési szünetek közbeiktatásával próbálja alkalmazni. Reményeink szerint a kumulatív mellékhatások jelentős csökkenése mellett a terápiás eredmények változatlanok maradnak. E kezelési stratégia új szemléletet nyithat az onkológiában.

Tournigand és mtsai (18) szerint az előrehaladott vastagbél-daganat elsővonalú kezelésében a FOLFOX4 kezelés standard eljárásnak számít. A cumulatív neurotoxicitás gyakran kényszeríti az eredményes kezelés megszakítására. A vizsgálat az intermitáló (FOLFOX7) oxaliplatin kezelés eredményességét és tolerálhatóságát kívánja vizsgálni.

A betegek kéthetente FOLFOX (FOLFOX4) (A kar) vagy 6 ciklus FOLFOX7, 12 ciklus 5-FULV, majd progresszió esetén ismét FOLFOX7 (B kar) kezelésben részesültek. 620 beteg került bevonásra a medián progresszió mentes túlélés 9.0 vs. 8.7 hónap volt, az átlag túlélés 19,3 vs. 21,2 hónap volt. A válaszadási arány 58,5% vs. 59,2% volt. A grade 3-4 es toxicitás 54,4% vs 48,7% volt. A grade 3 szenzoros neuropathia 17,9% vs. 13,3% volt. A B karon az oxaliplatin reinductiója csak 40,1%-ban történt, de a válaszadási arány 69,4% volt. A vizsgálat szerint az oxaliplatin leállítása biztonsággal megtörténhet, további vizsgálatot igényel a reinductió alkalmazhatósága.

Andre és mtsai (19) a közlemény az OPTIMOX1 vizsgálat eredményei alapján az 5-FU fenntartó kezelés helyett Celecoxib alkalmazását kísérte meg. A kezelés során a stop-and-go stratégiának megfelelően FOLFOX7 + Celecoxib, adására került sor 6 ciklusban majd fenntartó Celecoxib (800 mg/nap) adása történt, progressió esetén ismét FOLFOX7 kezeléssel kiegészítve. 44 előrehaladott vastagbél-daganatos beteg került bevonásra. A medián progressió mentes túlélés 6 hónap, a medián átlag túlélés 15,8 hónap volt. Gr 3/4 neurotoxicitás 9,5%, thrombocytopenia 21,4%, neutropenia 7,1%, hasmenés 7,1%, hányinger 4,8% és hányás 2,4% volt. Az újraindított kezelés medián időtartama 3,9 hónap volt. Az eredmények alapján összehasonlítva az OPTIMOX1 vizsgálat eredményeivel nem találtak előnyt a szerzők a Celecoxib alkalmazásától.

Petrioli és mtsai (20) rámutatnak hogy az előrehaladott vastagbél-daganatos betegek progresszióig történő FOLFOX4 kezelése rutinszerűen kerül alkalmazásra, a neurotoxicitás cumulatív előfordulásával. A vizsgálat során a stop-and-go stratégia Capecitabine fenntartó kezelés alkalmazásával került értékelésre. A vizsgálatban 33 beteg kapott FOLFOX4 (L-HOP 85 mg/m² (2) 1 nap, leucovorin 200 mg/m² (2), 5-fluorouracil bolus 400 mg/m² (2) és 22 h 600 mg/m² (2) 1. és 2. napon, 2 hetente. Azok a betegek akik remisszióba kerültek vagy stabil állapot alakult ki fenntartó kezelésként 2,500 mg/m² (2) Capecitabine kezelést kaptak 1-14 napon 3 hetes ciklusban. Progresszió esetén a FOLFOX4 kezelés kezelésre került sor ismét. 29 reagáló beteg közül 28 részesült Capecitabine kezelésben, majd progressió után 18 betegnél (56,2%) történt ismételt FOLFOX4 kezelés. A válaszadás időtartama 9,2 hónap volt, a medián progresszió mentes túlélés 8,6 hónap. 28 betegnél (87,5%) százalékában észleltek neurotoxicitást, de Gr 3 toxicitás csak 1 betegnél (3,1%) volt észlelhető. Az eredmények alapján a kényelmesen alkalmazható és alacsony toxicitású kezelés nagyobb betegszámon történő vizsgálata javasolható.

Maindrault-Goebel és mtsai (21) szerint az OPTIMOX1 kezelés a klasszikus FOLFOX4 kezeléshez képest kisebb szövödmény rátával azonos eredményességgel alkalmazható. Az OPTIMOX2 vizsgálatban a szerzők a fenntartó 5-FU kezelés helyett a teljes kezelési szünet alkalmazásának lehetőségét kívánták értékelni. A fázis III vizsgálatnak tervezett study a bavacizumab megjelenése miatt fázis II vizsgálatná minősült. A betegek OPTIMOX1 (6 ciklus FOLFOX7, progresszióig tartó 5-FU fenntartó kezelés majd ismételt FOLFOX7) kezelésben illetve OPTIMOX2 (6 ciklus FOLFOX7, kezelési szünet, majd majd progressziókor ismét FOLFOX7) kezelés között kerültek randomizálásra. 187 beteg került bevonásra. Az OPTIMOX1/OPTIMOX2 kezelés komplett remisszió aránya 2%/2%, partiális remisszió aránya 54%/51%, stabil állapot aránya 24%/33%, progresszió aránya 11%/7% volt. A medián progresszióig eltelt idő 36/28 hét (p=.01), progresszió mentes idő a reagálok között 41/30 hét (p=.001), míg a betegekénél 34/26 hét (p=.23) volt. A betegség kontoroll ráta 41/36 hét volt (p=.17). A kezelés mentes időtartam az OPTIMOX2 karon 25 hét volt. Az 5-FU fenntartó kezelés mellett a progresszió mentes túlélés jobb volt, de a közel 6 hónapos kezelés mentes időszak mérlegelés tárgyává teszi a tartós kezelés előnyeit. A biológiai válaszmodosítók megjelenése természetesen a fenntartó kezelés módosításával jelentősen befolyásolhatja a későbbi kezelési stratégiát.

Labianca és mtsai (22) a vizsgálat során előrehaladott vastagbél-daganatos betegek 1. vonalbeli FOLFIRI kezelésének intermitáló adagolásának hatékonyságát kívánták vizsgálni. A randomizált vizsgálatban az A karon a betegek 2 hónapig FOLFIRI kezelésben részesültek majd 2 hónap szünet ismét 2 hónap FOLFIRI kezelésre került sor, a B karon folyamatos FOLFIRI kezelés történt. Mindkét karon betegség progresszióig tartott a kezelés. A vizsgálatba 336 beteg került bevonásra. A betegek 66%-a PS 0 volt, csak máj metastasis 49%-ban, többszervi metastasis 24%-ban volt észlelhető. A válaszadási arány az A karon 29%, míg a B karon 35% volt, a median progresszió mentes túlélés 8,8 hónap vs. 7,3 hónap volt, 27 hónapos medián utánkövetés után az átlag túlélés 16,9 vs. 17,6 hónap volt. A toxicitás nem mutatott különbséget a két kar között. A vizsgálok szerint az intermitáló kezelés azonos eredményességű mint a folyamatosan alkalmazott kezelés. A beteg számára azonban az intermitáló kezelés lényegesen kényelmesebb és csökkenthető a kezelés költsége is.

Adjuváns, neadjuváns májmetastasis kezelése

Több közlemény foglalkozott a májmetasztázis műtéti eltávolítása után alkalmazott "adjuváns" kezelés lehetőségével. Még a klasszikus citosztatikumok mellett is szignifikánsan jobb betegségmentes túlélés volt észlelhető. Ez alapján napjainkban feltétlenül ajánlható májmetasztazektómia után a szisztémás kombinált gyógyszeres kezelés alkalmazása. Ezzel szemben az adjuváns intraarteriális kezelés nem mutatkozott eredményesnek.

Portier és mtsai (23) a májmetastasiszt adó vastagbél-daganat végleges gyógyítása csak a sebészi eltávolítástól remélhető. A kiújulás veszélyének csökkentése érdekében adjuváns chemoterápia adása indokoltnak látszik, azonban erre jelenleg nem áll rendelkezésre randomizált vizsgálati adat. Jelen vizsgálatban a szerzők az 5-FU kezelés adjuváns alkalmazását vizsgálták műtétet követően. A vizsgálat során 173 RO resectiós átesett beteget két csoportba randomizáltak csak sebészi (86 beteg) illetve adjuváns kezelésbe (93 beteg) is részesülőkre. Az első csoport betegei a sebészi beavatkozás után rendszeres ellenőrzésen estek át, a második csoport betegei 6 hónapig 5-FU (Mayo) tartamú utókezelést is kaptak. A betegek medián utánkötése 87 hónap volt. Az 5 éves betegségmentes túlélés 26,7% volt a csak sebészi csoportban, míg 33,5% az adjuváns csoportban ($P = 0.028$). Az 5 éves átlag túlélés 41,1% volt a csak sebészi csoportban, míg 51,1% az adjuváns csoportban ($P = 0.13$). Annak ellenére, hogy az alkalmazott adjuváns kezelés napjainkban már nem tekinthető elégségesnek a betegségmentes túlélés szignifikáns mértékben javult, ami előrevetíti a korszerű adjuváns kezelések alkalmazásának sikerességét. Ez alapján a szerzők szerint májresectiót követően ajánlható az adjuváns gyógyszeres kezelés.

Nelson és mtsai (24) a vastagbél-daganatos betegek májmetastasisát követő resectió után adjuváns systemás illetve arteria hepatica canülön keresztüli locoregionalis chemoterápia eredményességét kívánták összehasonlítani 7 randomizált vizsgálat metaanalízise alapján. A vizsgálatban 592 beteg eredményeit értékelték. Az átlag túlélés az adjuváns systemás kezelés esetén 8,9% magasabb volt, de nem mutatott szignifikáns különbséget. A mellékhatások az arteria hepatica canülön keresztül történt kezelés esetén magasabbak voltak. Ugyanakkor a localis recidiva aránya magasabb volt a systemásan kezelt csoportban. A szerzők véleménye szerint mivel az átlagtúlélés tekintetében nem volt szignifikáns különbség kimutatható a mellékhatások gyakorisága miatt nem ajánlott az adjuván arteria hepatica kezelés májresectiót követően az előrehaladott vastagbél-daganat esetén.

Sahajpal és mtsai (25) vizsgálni kívánták a műtét előtt (neoadjuváns) alkalmazott chemoterápia hatását a perioperatív időszakra. 96 májresectió átesett előrehaladott vastagbél-daganatos beteg került a vizsgálatba. 53 beteg (55%) részesült műtét előtt chemoterápiában (5-FU, FOLFIRI, CPT-11), míg 46 nem részesült előkezelésben. A műtét időpontjában chemoterápiás csoportban az átlagos metastasis méret 4,5 cm volt míg az előkezelésben nem részesültek esetén 5,8 cm. A szinkron metastasisok szám 25% vs. 49% volt. A műtét időtartama a két csoportban azonosnak (270 perc) volt, a vérvesztés azonban magasabb volt (1000 ml vs. 850 ml) a chemoterápiás csoportban. A postoperatív májenzim érték emelkedés a chemoterápiás csoportban magasabb volt (AST = 402 U/L vs. 302 U/L, $P = 0.09$ és ALT = 433 U/L vs. 312 U/L, $P = 0.1$). A műtéti komplikáció illetve a kórházi tartózkodás idejében nem volt különbség. A máj steatosis mértéke azonban szignifikánsan magasabb volt a chemoterápia csoportban (28% vs. 57%, $P = 0.005$). A szerzők szerint az adatok alapján a neoadjuváns chemoterápia nem befolyásolja a perioperatív időszak kimenetelét.

Májmetastasis ablatio

A radiofrekvenciás ablatio egyre szélesebb körben kerül alkalmazásra hazánkban is. Az elmúlt évben megjelent irodalmi adatok azonban nem tekinthetők onkológiai szempontból bizonyító erejűnek. A vizsgálatok eredményei alapján a sebészi kezelés minden esetben elsőbbséget élvez az eljárással szemben. Az RFA gondos szelekciót tesz szükséges, mely során az elváltozások mérete, száma, elhelyezkedése gondos értékelést tesz szükségessé.

Amersi és mtsai (26) a radiofrekvenciás ablatio (RFA) eredményességét vizsgálták különböző eredetű májjáttétek illetve elsődleges májdaganat esetén. A közleményben 1997 és 2005 között 181 betegnél elvégzett 219 RFA retrospektív értékelését végezték el. A beavatkozások során 521 elváltozás került ellátásra. A beavatkozás celiotomia ($n = 135$), laparoscopia ($n = 48$), illetve percutan ($n = 36$) útján történt. 106 betegnél (79%) az RFA mellett sebészi resectió is történt. A betegek 40.9% vastagbél daganat, 13.8% carcinoid tumor, 9.4% melanom, valamint 5.0% emlő tumor áttéte miatt, míg 14.9% elsődleges májdaganat miatt ált. kezelés alatt. Az átlagos elváltozás szám 3,3 volt, 1 RFA során pedig átlagosan 2,38 elváltozás ellátását végezték. Az elváltozások átlagos mérete 3,56 cm (0.8-9.0 cm) volt. A medián utánkövetési idő 33,2 hónap volt (12-91). Az átlag túlélés carcinoid tumor esetén 48,3 hónap, emlő tumor esetén 30,1 hónap, vastagbél tumor esetén 29,7 hónap, melanoma esetén 18,5 hónap volt, míg az elsődleges májdaganat túlélése 25,2 hónapnak bizonyult. A 78 (43%) betegeknél észleltek recidívát. Az 521 ellátott tumorból 125 (24%) kiújulását észlelték. Amennyiben a tumor mérete 3 cm-nél kisebb volt ez az érték 28%, ha 3 cm-nél nagyobb 18% volt ($p=0.04$). 71 beteg (39%) a vizsgálat lezárásának időpontjában tumormentes volt. A szerzők véleménye szerint inoperábilis illetve chemoresistens májváltozások kezelésében a RFA alkalmazását sikeresnek tartják.

Jakobs és mtsai (27) a vizsgálat során vastagbél daganat májjáttéte miatt végzett radiofrekvenciás ablatio (RFA) eredményességét kívánták retrospektíve vizsgálni. 2000 és 2004 között 68 inoperábilis beteg RFA-ját végezték, részben chemotherápiával kiegészítve. A 138 elváltozás átlagos mérete 21,4 cm (5-50) volt átlagos száma 2,7. Az átlagos utánkövetési idő 21,4 hónap (8-38) volt. A vizsgált periódusban a betegek 82%-a betegségmentes volt, és a betegek 68%-a 38 hónap után életben volt. A szerzők a vizsgálat alapján az RFA alkalmazását chemotetápiával kiegészítve ajánlják. Véleményük szerint az RFA beillesztése a komplex onkológiai ellátásban a túlélés meghosszabbodásához vezethet.

Ruers és mtsai (28) a prospectív vizsgálat keretében értékelték előrehaladott vastagbél daganatos betegek kezelési eredményességét. A vizsgáltba 201 olyan beteg került bevonásra akiknek csak hepaticus áttétjük volt. Minden betegnél laparoscopia történt mely során három csoport kerül kialakításra operábilis elváltozás, RFA-val kezelhető elváltozás illetve inoperábilis elváltozás, mely betegek csak systemás chemotherápiában részesültek. A vizsgálat végpontja a túlélés illetve az életminőség volt. A RFA illetve systemás chemotherápiás csoport került összehasonlításra. A RFA csoportban ($n=45$) a 2 éves túlélés 56%, az 5 éves túlélés 27%, a medián túlélés 31 hónap volt, a chemotherápiás csoportban ($n=39$) a 2 éves túlélés 51%, az 5 éves túlélés 15% volt, a medián túlélés 26 hónap volt ($P = 0.252$). Az operábilis csoportban ($n=117$) ezek az értékek 83%, 51%, 61 hónap volt ($P < 0.001$). Az életminőség tekintetében azonban az RFA csoport QALY 317 míg a chemotherápiás csoportban 165 ($P < 0.001$). A szerzők szerint bár a túlélésben nem volt különbség a két csoport között, az életminőség javulása az RFA alkalmazását támogatja. Ugyanakkor az RFA és a systemás chemotápia együttes alkalmazása vélhetőleg a túlélés javulásához is vezethet, ami további vizsgálatok elvégzését teszi indokoltá.

Abitabile és mtsai (29) a prospectív vizsgálat keretében értékelték az előrehaladott vastagbél daganatos betegeknél kialakult májjáttét kezelésében a radiofrekvenciás ablatio (RFA) szerepét. 1998 és 2004 között 47 beteg 147 májváltozását kezelték RFA-val 70 beavatkozás során. A diagnosis felállítási után medián utánkövetés 33 hónap volt. Az RFA okozta szövődmény 7%-ban jelentkezett. A vizsgálat időpontjában az átlagos túlélés 39 hónap volt, míg az 1,2 és 3 éves túlélés 88%, 80% és 57% volt. A helyi kiújulási arány 8,8% volt, de ezt az áttét jelentősen befolyásolta (3 cm alatt 1,6%). A szerzők szerint a kis májváltozások kezelésére kiválóan alkalmas az RFA.

Machi és mtsai (30) a radiofrekvenciás ablatio (RFA) hosszútávú eredményeit értékelték prospective gyűjtött és retrospektíve értékelt adatok alapján előrehaladott vastagbél daganatban. 1997 és 2003 között 100 májmetasztasist adó vastagbél daganatos beteg került a vizsgálatba. A betegeknél

507 elváltozás volt kimutatható, melyet 146 beavatkozás során kezeltek. A beteg utánkövetése átlagosan 24,5 hónap (18-84) volt. A medián túlélés 28 hónap, az 1,3 és 5 éves túlélés 90%,42% és 30,5% volt. A medián túlélést befolyásolta, hogy a kezelés 1.vonalban (55%) történt vagy chemotherápia után (45%) történt. Az 1 vonalban kezelteknél 48 hónap míg a chemlotheráia után kezelteknél 22 hónap volt. Természetesen a két csoportban nem randomizáltan kerültek a betegek. Ezek alapján a szerzők az RFA alkalmazását májelhváltozásoknál ajánlják és felhívják a kezelési sorrend megválasztásának sorrendjére.

Pacella és mtsai (31) a percutan leaser ablatio (PLA) szerepét értékelték prospectiv vizsgálat keretében májmetasztázis adó előrehaladott vastagbél-daganatos betegnél. A vizsgálatba 44 beteg került 75 májat érintő elváltozással. Alkalmanként 1-4 áttét kezelése történt. Az áttét átlagos átmérője 3,4 cm (0,5-9) és az átlagos térfogata 16.8 cm (3) (0.4-176.4 cm (3) volt. Minden beteg chemotherápiában is részesült. A kezelés után 46 betegnél (61%) minősült a beavatkozás teljesértékűnek. A teljes resectió esélye az áttét méretétől jelentősen függött. Az átlag túlélés a teljes értékű ablatió után 30,0 Hónap, az incomplett ellátás esetén 20,2 hónap volt. A szerzők a PLA alkalmazását ajánlják chemotherápia kiegészítéseként inoperábilis májáttéteket adó előrehaladott vastagbél-daganat kezelésére.

Májmetastasis kezelése arteria hepatica canülön keresztül

Kemény és mtsai (32) a randomizált, multicentrikus vizsgálat során kívánták értékelni az arteria hepatica canülön keresztül történt infúziós kezelést a szisztemás infúziós kezeléshez képest. A vizsgálat során 135 májmetasztasist adó előrehaladott vastagbél-daganatos beteg került bevonásra. A vizsgálatban 5-FU tartalmú intraartériális folyamatos kezelés illetve szisztemás bolus kezelés történt. Az medián túlélés 24.4 vs. 20 hónap ($P = 0.0034$), a válaszadási arány 47% vs. 24% ($P = 0.012$), a máj progressióig eltelt idő 9,8 vs. 7.3 hónap ($P = 0.029$) volt az arteria hepatica kezeltek javára. Ugyanakkor a májon kívüli terjedés 7.7 vs 14.8 hónap ($P = 0.029$) rövidebbnek mutatkozott. A szerzők az eljárás előnyeit értékelik, de felhívják a figyelmet a kezelési költség közötti különbségre, mely miatt a javuló gyógyszeres kezelési lehetőségek mellett külön tekintettel kell lenni.

Szövédmény

Cassidy és mtsai (33) a vizsgálatban az orálisan szedhető Xaliproden neurotrophikus hatását kívánták igazolni Oxaliplatin kezelés mellett. Korábbi klinikai vizsgálatokból tudjuk, hogy oxaliplatin kezelés mellett a Gr 3-4-es periferiás szenzoros neutropatia aránya 18-20%. A vizsgálat során 649 vastagbél-daganatos beteg került bevonásra. A betegek 1. vonalban FOLFOX4 kezelést kaptak. A betegek Placebó illetve Xaliproden kezelés között kerültek randomizálásra. A Gr 3-4 PSN kialakulásának valószínűsége 39%-al csökkent a Xaliprodent szedő betegek között. A átlagos válaszadási arány a Xaliproden csoportban 44,9% a placebó csoportban 42,6% volt. A szerzők között a FOLFOX kezelés kapcsán kialakuló PSN Xaliproden adása mellett csökkent miközben a kezelés hatékonyság nem változik.

Marker

Locker és mtsai (34) az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság 2006-ban megújította a gastrointestinális daganatok marker vizsgálataira vonatkozó irányelveit foglalják össze. Javaslat alapján a vastagbél-daganat esetén a carcinoembrionális antigén (CEA) meghatározása szükséges. A vizsgálatot műtétet megelőzően a staging részeként, műtét után II. és III. stádiumú betegeknél 3 éven keresztül 3 havonta, valamint az előrehaladott betegség miatt gyógyszeres kezelésben részesülteknél a terápiát hatékonyságának elbírálása céljából szükséges elvégezni. Az ajánlás egyenlőre nem lát elég bizonyítékot a p53, ras, thymidine synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidine phosphorilase, microsatellite instabilitás, 18q heterozygota vesztes.

Hasnyálmirigy daganatban a CA 19-9 meghatározás 1-3 havonta szükséges az aktív gyógyszeres kezelés esetén. Az emelkedő Ca 19-9 érték a terápia eredményességét megkérdőjelezi.

Sebészet

Az előrehaladott vastagbél-daganat végleges gyógyulás csak sebészeti ellátástól remélhető. Azonban ennek kivitelezhetősége jelentősen befolyásolható a gyógyszeres kezelés alkalmazásával. Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy törekedni kell a legnagyobb sebészi radikalitásra. Az ismételten kiújuló májmetasztázis gyógyszeres kezelés mellett ismételten operálható. Azonban fontos megállapítás, hogy még a gyógyszeres kezelést követő komplett remisszió esetén is gyakran sebészi beavatkozás szükséges a tartós eredményesség eléréséhez.

Antoniou és mtsai (35) felhívják a figyelmet hogy az előrehaladott vastagbél-daganatos betegek májmetasztázis miatti ismételt hepatectomia perioperatív kockázata az irodalmi adatok szerint eltérő. A közleményben 1992-2006 között e témában megjelent 21 publikáció meta-analízisre vállalkozik. Elemezték a postoperatív komplikációt és mortalitást, betegség kiújulást, valamint a túlélési adatokat az első illetve második hepatectomia után. Az értékelt publikációkban összesen 3741 beteg adatait elemzik. A két csoportban az adjuváns chemoterápia alkalmazása azonos arányban történt ($p=0,92$), az eltávolításra került metasztázisok száma is hasonló volt ($p = 0,380$). Az ékrezekciók száma az első, ill. második hepatectomia során 39% vs. 46% ($p = 0,005$). A vérvesztés mértéke az első hepatectomia során kisebb volt, mint a második esetben ($p = 0,002$). A perioperatív morbiditás ($p=0,98$), mortalitás ($p=0,99$), túlélés ($p = 0,530$) azonos volt. A szerzők megállapítják, hogy az első illetve második hepatectomia között sem szövődményében, sem eredményességében nincs különbség.

Pawlik és mtsai (36) szerint az irodalmi adatok ellentmondásosak a több mint 4 májmetasztázis egyidejű eltávolításának eredményességéről. A vizsgálatba 1 intézményben több mint 4 májmetasztázis eltávolításával elvégzett hepatectomia eredményességét vizsgálták 159 beteg esetén. A metasztázisok átlagos szám 5 (4-14) volt. A beteg 89,9%-a neoadjuváns kezelésben is részesült!!! 49 (29,0%) beteg csak resectióban, 12 (7,5%) beteg csak RFA, míg 101 (63,5%) beteg RFA-val kiegészített resectióban részesült. Az 5 éves betegségmente illetve átlag túlélés 21.5% illetve 50.9% volt. Azok a betegek akiknél RFA is szerepelt a műtéti beavatkozásban ($P = 0.03$) illetve azok akiknél pozitív sebészi resectios szél ($P = 0.01$) volt észlelhető a betegség kiújulás rövidebb időn belül történt. Azok a betegek akiknél a neoadjuván kezelés hatására nem csökkent a tumor méret a túlélés ($P = 0.01$) rövidebb volt. A szerzők szerint érdemes törekedni az agresszív sebészi ellátásra 4-nél több metasztázis esetén is, de prognosztikai szempontból a neoadjuváns kezelés eredményességét figyelembe kell venni.

Benoist és mtsai (37) szerint az előrehaladott májmetasztázisos vastagbél-daganatos betegek standard kezelése a szisztémás chemoterápia. A kezelés hatására egyre gyakrabban merül fel a kérdés a komplett remisszióba került beteg további ellátását illetően. A szerzők erre a kérdésre keresték a választ. A közleményben 1998 és 2004 között 1 intézményben májéttét miatt kezelt 586 beteg adatait tekintették át. A vizsgálatba 38 beteg került, az alábbi kritériumok szerint: kevesebb mint 10 májéttét volt kimutatható a gyógyszeres kezelést megelőzően, az elváltozások CT és UH vizsgálat szerint is eltűntek, műtéti beavatkozás történt a képalkotó vizsgálatokat követően 4 héten belül, a műtét során intraoperatív UH készült, nem volt távoli áttét, legalább 1 éves utánkövetés a műtét után. Összesen 66 áttét eltűnését észlelték a műtét előtti képalkotó vizsgálatok, ezek közül a műtét során 20 esetben makroszkóposan is kimutatható volt. 15 komplett remissziót mutató korábbi elváltozás helyén történt resectió, a szövettani vizsgálat 12 esetben daganatot mutatott. 31 komplett remisszióknak vélt elváltozás sebészi eltávolítása nem történt meg, 1 év után ebből 23 esetben helyi kiújulás volt igazolható. A 66 komplett remisszióknak vélt elváltozásból (makroszkópos illetve mikroszkópos metasztázis volt észlelhető a műtét időpontjában vagy korai kiújulás mutatkozott) 55 betegnél (83%) nem igazolódott a képalkotó véleménye. A szerzők szerint szisztémás kemoterápia után elért komplett remisszió esetén is szükséges a sebészi ellátás a képalkotó és a sebészi lelet ellentmondása miatt.

Aloia és mtsai (38) szerint az előrehaladott vastagbél-daganat májmetasztázisának ellátására ismételt felmerül az RFA alkalmazásának lehetősége a májresectióval szemben. A szerzők a két eljárás eredményességét kívánták összehasonlítani. A vizsgálatban soliter májástét miatt kezelt 180 beteg került bevonásra. 150 beteg esetében resectiós műtét, 30 beteg esetében RFA történt. RFA akkor történt, ha a maradék májszövet kapacitás nem bizonyult elegendőnek illetve kísérő betegségek a műtéti beavatkozást kontraindikálták. A műtéti beavatkozás vs. RFA 5 éves helyi kiújulási aránya 92% vs. 60% ($P < 0,001$), betegség mentes túlélése 50% vs. 0% ($P < 0,001$), átlag túlélése 71% vs 27% ($P < 0,001$) volt. A 3 cm-t meghaladó metasztázis esetén ($n=79$) a helyi kiújulás 3% vs. 31% ($P = 0,001$), az 5 éves helyi kiújulási arány 66% vs. 97% ($P < 0,001$) volt. A kisebb metasztázisok esetén az átlag túlélés 72% vs. 18% ($P = 0,006$) volt. Az eredmények alapján a szerzők a metasztázisok méretétől és számától függetlenül a műtéti kezelést részesítik előnyben.

Minagawa és mtsai (39) előrehaladott vastagbél-daganatos betegeknél technikailag biztonságosnak tartják a primér daganat és a májmetasztázis egyidejű eltávolítását. Mivel azonban a neoadjuváns chemoterápiát követő hepatectomia egyre szélesebb körben terjedt el, a szerzők vizsgálni kívánták mikor melyik eljárás helyezendő előnybe. 1980 és 2000 között 187 vastagbél-daganat miatt májmetasztázis eltávolításon átesett beteg eredményeit vizsgálták. 142 betegnél egyidejű műtét történt, 18 betegnél kétlépcsős resectio, 27 betegnél második műtét kapcsán történt a metasztázis eltávolítás. 21 klinikopatológiai faktor értékelése történt. Műtéti halálozás nem volt. Prognosztikai faktorok értékelése alapján a betegség kimenetelét az elsődleges elváltozás környezetében talált 4 vagy több nyirokcsomó ($P < 0,001$), illetve a májmetasztázisok száma ($P < 0,003$) befolyásolta. Az 5 éves túlélés a 3 vagy kevesebb nycs. metasztázis esetén 1,2 vagy 3 májástét esetén 63%, 33%, ill. 40% volt, de ha 4 vagy több nycs. metasztázis volt 15%, 22%, és 0% volt az 5 éves túlélés. A szerzők szerint az egyidejű primer tumor eltávolítás és hepatectomia 0 és 3 nycs metasztázis mellett jogos, de egyébként a neoadjuváns chemoterápiát javasolják a műtét előtt.

Irodalom:

1. Andre T, Tournigand C, Achille E, Tubiana-Mathieu N, Lledo G, Raoul Y, Carola E, Flesch M, Muron T, Boutan-Laroze A, Guerin Meyer V, Boaziz C, Maigre M, Ganem G, Mousseau M, Mounedji-Boudiaf L, de Gramont A.: Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results. Bull Cancer. 2006 Feb 1;93 Suppl 1:S5-9.
2. Hershman D, Hall MJ, Wang X, Jacobson JS, McBride R, Grann VR, Neugut AI.: Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. Cancer. 2006 Dec 1;107 (11):2581-8.
3. Andre T, Sargent D, Tabernero J, O'Connell M, Buyse M, Sobrero A, Misset JL, Boni C, de Gramont A.: Current issues in adjuvant treatment of stage II colon cancer. Ann Surg Oncol. 2006 Jun;13 (6):887-98. Epub 2006 Apr 14.
4. Yoshimatsu K, Umehara A, Ishibashi K, Yokomizo H, Yoshida K, Fujimoto T, Watanabe K, Ogawa K.: Indication and efficacy of adjuvant chemotherapy with oral fluoropyrimidines for dukes' B colorectal cancer. Anticancer Res. 2006 Jul-Aug;26 (4B):3089-93.
5. Gill S, Sargent D.: End points for adjuvant therapy trials: has the time come to accept disease-free survival as a surrogate end point for overall survival? Oncologist. 2006 Jun;11 (6):624-9.
6. Dobie SA, Baldwin LM, Dominitz JA, Matthews B, Billingsley K, Barlow W.: Completion of therapy by Medicare patients with stage III colon cancer. J Natl Cancer Inst. 2006 May 3;98 (9):610-9.
7. Lamberti C, Lundin S, Bogdanow M, Gorschluter M, Schmidt-Wolf IG, Sauerbruch T.: Adjuvant and palliative chemotherapy of colorectal cancer in Germany outside controlled trials. Dtsch Med Wochenschr. 2006 Mar 10;131 (10):485-90.
8. H. S. Hochster, L. L. Hart, R. K. Ramanathan, J. D. Hainsworth, E. E. Hedrick, B. H. Childs: Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line

- treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3510
9. A. Venook, D. Niedzwiecki, D. Hollis, S. Sutherland, R. Goldberg, S. Alberts, A. Benson, J. Wade, R. Schilsky, R. Mayer: Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) \\' cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3509
 10. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, Mirtsching B, Cohn AL, Pippas AW, Azarnia N, Tsuchihashi Z, Mauro DJ, Rowinsky EK.: Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 20;24 (30):4914-21.
 11. Souglakos J, Kalykaki A, Vamvakas L, Androulakis N, Kalbakis K, Agelaki S, Vardakis N, Tzardi M, Kotsakis AP, Gioulbasanis J, Tsetis D, Sfakiotaki G, Chatzidaki D, Mavroudis D, Georgoulas V.: Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer who progressed after oxaliplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006 Nov 1;
 12. C. Koehne, E. Bajetta, E. Lin, E. Van Cutsem, J. Hecht, J. Douillard, M. Moore, C. Germond, D. Laurent, C. Jacques: Results of an interim analysis of a multinational randomized, double-blind, phase III study in patients (pts) with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo (CONFIRM 2). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3508
 13. Vincenzi B, Santini D, Russo A, Silletta M, Gavasci M, Battistoni F, Di Cuonzo G, Rocci L, Gebbia N, Tonini G.: Angiogenesis modifications related with cetuximab plus irinotecan as anticancer treatment in advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2006 May;17 (5):835-41. Epub 2006 Feb 28.
 14. Hebbbar M, Tournigand C, Lledo G, Mabro M, Andre T, Louvet C, Aparicio T, Flesch M, Varette C, de Gramont A.: Phase II trial alternating FOLFOX-6 and FOLFIRI regimens in second-line therapy of patients with metastatic colorectal cancer (FIREFOX study). *Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR)*. *Cancer Invest*. 2006 Mar;24 (2):154-9.
 15. Jeung HC, Rha SY, Cho BC, Yoo NC, Roh JK, Roh WJ, Chung HC, Ahn JB.: A phase II trial of S-1 monotherapy in metastatic colorectal cancer after failure of irinotecan- and oxaliplatin-containing regimens. *Br J Cancer*. 2006 Dec 18;95 (12):1637-41. Epub 2006 Nov 14.
 16. Feliu J, Salud A, Escudero P, Lopez-Gomez L, Bolanos M, Galan A, Vicent JM, Yubero A, Losa F, De Castro J, de Mon MA, Casado E, Gonzalez-Baron M.: XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2006 Apr 10;94 (7):969-75.
 17. Scartozzi M, Falcone A, Pucci F, Braconi C, Pierantoni C, Cavanna L, Franciosi V, Berardi R, Beretta G, Masi G, Allegrini G, Zaniboni A, Labianca R, Cascinu S.: Capecitabine and mitomycin C may be an effective treatment option for third-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Tumori*. 2006 Sep-Oct;92 (5):384-8.
 18. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, Andre T, Tabah-Fisch I, de Gramont A.: OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24 (3):394-400.
 19. Andre T, Tournigand C, Mineur L, Fellague-Chebra R, Flesch M, Mabro M, Hebbbar M, Postel Vinay S, Bidard FC, Louvet C, de Gramont A.: Phase II study of an optimized 5-fluorouracil-oxaliplatin strategy (OPTIMOX2) with celecoxib in metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *Ann Oncol*. 2006 Oct 9;
 20. Petrioli R, Paolelli L, Marsili S, Civitelli S, Francini E, Cioppa T, Roviello F, Nettuno R, Intrivici C, Tanzini G, Lorenzi M, Francini G.: FOLFOX-4 Stop and Go and Capecitabine Maintenance

- Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Oncology*. 2006 Dec 15;70 (5):345-350
21. F. Maindrault-Goebel, G. Lledo, B. Chibaudel, L. Mineur, T. Andre, M. Bennamoun, M. Mabro, P. Artru, C. Louvet, A. De Gramont: OPTIMO2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC). A GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3504
 22. R. Labianca, I. Floriani, E. Cortesi, L. Isa, A. Zaniboni, M. Marangolo, L. Frontini, S. Barni, G. D. Beretta, A. Sobrero: Alternating versus continuous "FOLFIRI" in advanced colorectal cancer (ACC): A randomized "GISCAD" trial. Italian Group for the Study of Digestive Tract Can *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3505
 23. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthes F, Bedenne L.: Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24 (31):4976-82.
 24. 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*. 2006 Oct 18; (4):CD003770.
 25. Sahajpal A, Vollmer CM Jr, Dixon E, Chan EK, Wei A, Cattral MS, Taylor BR, Grant DR, Greig PD, Gallinger S.: Chemotherapy for colorectal cancer prior to liver resection for colorectal cancer hepatic metastases does not adversely affect peri-operative outcomes. *J Surg Oncol*. 2006 Oct 25;95 (1):22-27 [Epub ahead of print]
 26. Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A, Zogakis T, Allegra DP, Krasne R, Bilchik AJ.: Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors. *Arch Surg*. 2006 Jun;141 (6):581-7; discussion 587-8.
 27. Jakobs TF, Hoffmann RT, Trumm C, Reiser MF, Helmberger TK.: Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anticancer Res*. 2006 Jan-Feb;26 (1B):671-80.
 28. Ruers TJ, Joosten JJ, Wiering B, Langenhoff BS, Dekker HM, Wobbes T, Oyen WJ, Krabbe PF, Punt CJ.: Comparison Between Local Ablative Therapy and Chemotherapy for Non-Resectable Colorectal Liver Metastases: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2006 Dec 31;
 29. Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA.: Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Dec 12;
 30. Machi J, Oishi AJ, Sumida K, Sakamoto K, Furumoto NL, Oishi RH, Kylstra JW.: Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J*. 2006 Jul-Aug;12 (4):318-26.
 31. Pacella CM, Valle D, Bizzarri G, Pacella S, Brunetti M, Maritati R, Osborn J, Stasi R.: Percutaneous laser ablation in patients with isolated unresectable liver metastases from colorectal cancer: Results of a phase II study. *Acta Oncol*. 2006;45 (1):77-83.
 32. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, Weeks JC, Sigurdson ER, Herndon JE 2nd, Zhang C, Mayer RJ.: Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol*. 2006 Mar 20;24 (9):1395-403. Epub 2006 Feb 27.
 33. J. Cassidy, G. A. Bjarnason, T. Hickish, C. Topham, M. Provencio, G. Bodoky, L. Landherr, P. Koralewski, G. Lopez-Vivanco, G. Said: Randomized double blind (DB) placebo (Plcb) controlled phase III study assessing the efficacy of xaliproden (X) in reducing the cumulative peripheral sensory neuropathy (PSN) induced by the oxaliplatin (Ox) and 5-FU/LV combination (FOLFOX4) in first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 3507
 34. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; ASCO.: ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal

cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20;24 (33):5313-27. Epub 2006 Oct 23.

35. Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, John TG, Rees M, Tekkis PP, Welsh FK.: Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery*. 2007 Jan;141 (1):9-18.
36. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA.: Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg*. 2006 Feb;10 (2):240-8.
37. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B.: Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24 (24):3939-45.
38. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, Curley SA, Zorzi D, Abdalla EK.: Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*. 2006 May;141 (5):460-6;discussion 466-7.
39. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, Miyagawa S, Makuuchi M.: Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg*. 2006 Oct;141 (10):1006-12; discussion 1013.

Ajánlott irodalom

Adjuváns kezelés

Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial.

Cassidy J, Douillard JY, Twelves C, McKendrick JJ, Scheithauer W, Bustova I, Johnston PG, Lesniewski-Kmak K, Jelic S, Fountzilas G, Coxon F, Diaz-Rubio E, Maughan TS, Malzyner A, Bertetto O, Beham A, Figer A, Dufour P, Patel KK, Cowell W, Garrison LP.

Br J Cancer. 2006 Apr 24;94 (8):1122-9.

Cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine in the adjuvant treatment of stage III colon cancer.

Egginton S, Tappenden P, Pandor A, Paisley S, Saunders M, Seymour M, Sutcliffe P, Chilcott J.

Br J Cancer. 2006 Nov 6;95 (9):1195-201. Epub 2006 Oct 10.

Adjuvant treatment of stage II colon cancer: is there a true no-chemotherapy group?

Martin RC.

Ann Surg Oncol. 2006 Jun;13 (6):766-7. Epub 2006 Apr 13.

Targeted agents for adjuvant therapy of colon cancer.

Saif MW.

Clin Colorectal Cancer. 2006 May;6 (1):46-51.

Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results

Andre T, Tournigand C, Achille E, Tubiana-Mathieu N, Lledo G, Raoul Y, Carola E, Flesch M, Muron T, Boutan-Laroze A, Guerin Meyer V, Boaziz C, Maigre M, Ganem G, Mousseau M, Mounedji-Boudiaf L, de Gramont A.

Bull Cancer. 2006 Feb 1;93 Suppl 1:S5-9.

New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer.

Benson AB 3rd.

Oncologist. 2006 Oct;11 (9):973-80.

Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer patients with microsatellite instability.

Watanabe T, Kanazawa T, Kazama Y, Tanaka J, Tanaka T, Ishihara S, Nagawa H, Benatti P, Ponz de Leon M, Gafa R, Lanza G, Barana D, Oliani C.

Clin Cancer Res. 2006 Jun 15;12 (12):3866-7; author reply 3867.

Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? Against the proposal.

Kohne CH.

Lancet Oncol. 2006 Jun;7 (6):516-7.

Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? For the proposal. Sobrero A.

Adjuvant therapy for colorectal cancer: yesterday, today, and tomorrow.

Beaven AW, Goldberg RM.

Oncology (Williston Park). 2006 Apr;20 (5):461-9; discussion 469-70, 473-5.

Completion rates of adjuvant chemotherapy for colon cancer: a historical perspective.

Grann VR, Muggia FM.

J Natl Cancer Inst. 2006 May 3;98 (9):570-1.

Adjuvant therapy in colon cancer--what, when and how?

Chau I, Cunningham D.

Ann Oncol. 2006 Sep;17 (9):1347-59. Epub 2006 Mar 8.

Guides for adjuvant treatment of colon cancer. TTD Group (Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy).

Aranda E, Abad A, Carrato A, Cervantes A, Tabernero J, Diaz-Rubio E; TTD Group.

Clin Transl Oncol. 2006 Feb;8 (2):98-102.

Adjuvant treatment of colorectal cancer

Capecitabine: a new adjuvant option for colorectal cancer.

Berg DT.

Clin J Oncol Nurs. 2006 Aug;10 (4):479-86.

Segura C, Afchain P, de Gramont A, Andre T; Gercor (French Oncology Research Group).

Bull Cancer. 2006 Jul 1;93 (7):683-90.

Randomized clinical trial of high-dose levamisole combined with 5-fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant therapy for high-risk colon cancer.

O'Connell MJ, Sargent DJ, Windschitl HE, Shepherd L, Mahoney MR, Krook JE, Rayson S, Morton RF, Rowland KM Jr, Kugler JW.

Department of Medical Oncology, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, PA, USA.

Clin Colorectal Cancer. 2006 Jul;6 (2):133-9.

Adjuvant Therapy for Stage II Colorectal Cancer: Who and with What?

Chung KY, Kelsen D.

Curr Treat Options Gastroenterol. 2006 Jun;9 (3):272-80.

Molekuláris célzott kezelés

A phase III randomized, open-label, controlled trial of chemotherapy and bevacizumab with or without panitumumab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer.

Wainberg Z, Hecht JR.

Clin Colorectal Cancer. 2006 Jan;5 (5):363-7.

Optimum use of biologics and role of maintenance therapy in colon cancer.

Marshall J.

Semin Oncol. 2006 Dec;33 Suppl 11:33-5.

Randomized phase III trial results of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer.

Gibson TB, Ranganathan A, Grothey A.

Clin Colorectal Cancer. 2006 May;6 (1):29-31.

Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer with bevacizumab

Longo F, Mansueto G.

Tumori. 2006 Sep-Oct;92 (5):suppl 1-12.

Long-term beneficial effects of cetuximab in a woman with metastasised rectum carcinoma without expression of the epidermal growth factor

Kroep JR, Gelderblom H, Collen AF, Nortier JW.

Afd. Medische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

- Ned Tijdschr Geneesk. 2006 Nov 18;150 (46):2555-9.
- Bevacizumab in combination with chemotherapy: first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer.
Hochster HS.
Semin Oncol. 2006 Oct;33 (5 Suppl 10):S8-S14.
- Future directions in vascular endothelial growth factor-targeted therapy for metastatic colorectal cancer.
Grothey A.
Semin Oncol. 2006 Oct;33 (5 Suppl 10):S41-9.
- Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events.
Hurwitz H, Saini S.
Semin Oncol. 2006 Oct;33 (5 Suppl 10):S26-34.
- Bevacizumab in older patients and patients with poorer performance status.
Hoff PM.
Semin Oncol. 2006 Oct;33 (5 Suppl 10):S19-25.
- Bevacizumab in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in Second- and Third-Line Settings.
Giantonio BJ.
Semin Oncol. 2006 Oct;33 (5 Suppl 10):S15-8.
- Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer.
Ellis LM.
Semin Oncol. 2006 Oct;33 (5 Suppl 10):S15-8.
- The role of targeted therapy in the treatment of colorectal cancer.
Goldberg RM, Hurwitz HI, Fuchs CS.
Clin Adv Hematol Oncol. 2006 Aug;4 Suppl 17 (8):1-12.
- Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer.
Thornton AD, Ravn P, Winslet M, Chester K.
Br J Surg. 2006 Dec;93 (12):1456-63.
- Bevacizumab in combination with 5-fluorouracil-based chemotherapy in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer.
Benson AB 3rd.
Clin Adv Hematol Oncol. 2006 Oct;4 (10):747.
- Targeted agents for adjuvant therapy of colon cancer.
de Gramont A, Tournigand C, Andre T, Larsen AK, Louvet C.
Semin Oncol. 2006 Dec;33 Suppl 11:42-5.
- Therapeutic options to target angiogenesis in human malignancies.
Herbst RS.
Expert Opin Emerg Drugs. 2006 Nov;11 (4):635-50.
- Panitumumab in colon cancer: a review and summary of ongoing trials.
Wainberg Z, Hecht JR.
Expert Opin Biol Ther. 2006 Nov;6 (11):1229-35.
- Recent developments in colorectal cancer treatment by monoclonal antibodies.
Arsene D, Galais MP, Bouhier-Leporrier K, Reimund JM.
Expert Opin Biol Ther. 2006 Nov;6 (11):1175-92.
- Current directions in chemotherapy for colorectal cancer.
Inoue Y, Miki C, Kusunoki M.
J Gastroenterol. 2006 Sep;41 (9):821-31.
- Predictive value of microsatellite instability for benefit from adjuvant fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer.
Iacopetta B, Watanabe T.
Gut. 2006 Nov;55 (11):1671-2.

Novel therapeutic developments other than EGFR and VEGF inhibition in colorectal cancer.

Wilson RH.

Oncologist. 2006 Oct;11 (9):1018-24.

Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer.

Van Cutsem E.

Oncologist. 2006 Oct;11 (9):1010-7.

The present and future of angiogenesis-directed treatments of colorectal cancer.

O'Dwyer PJ.

Oncologist. 2006 Oct;11 (9):992-8.

Safety of bevacizumab with fluoropyrimidine-based regimens for first-line treatment of metastatic colorectal cancer.
Tyagi P.

Clin Colorectal Cancer. 2006 Sep;6 (3):189-91.

Epidermal growth factor receptor inhibitors side effects

Guhl G, Gonzalez-de Arriba A, Dauden E.

Actas Dermosifiliogr. 2006 Jun;97 (5):296-310.

Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: present and future role in gastrointestinal cancer treatment: a review.

Arnold D, Peinert S, Voigt W, Schmoll HJ.

Oncologist. 2006 Jun;11 (6):602-11.

Anti-EGFR strategies as an incremental step for the treatment of colorectal cancer patients: moving from scientific evidence to clinical practice.

Scartozzi M, Pierantoni C, Berardi R, Squadroni M, Cascinu S.

Expert Opin Ther Targets. 2006 Apr;10 (2):281-7.

Overview of anti-VEGF therapy and angiogenesis. Part 1: Angiogenesis inhibition in solid tumor malignancies.
Ellis LM, Rosen L, Gordon MS.

Clin Adv Hematol Oncol. 2006 Jan;4 (1):suppl 1-10; quiz 11-2.

Epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer treatment.

Ciardiello F.

Future Oncol. 2005 Apr;1 (2):221-34.

Cetuximab in the treatment of colorectal cancer.

Ciardiello F, De Vita F, Orditura M, Comunale D, Galizia G.

Future Oncol. 2005 Apr;1 (2):173-81.

Angiogenesis inhibition in the treatment of colorectal cancer Part 3 of a 3-part series: targeting VEGF--current and future research directions.

Goldberg RM, Hurwitz HI, Fuchs CS.

Clin Adv Hematol Oncol. 2005 Dec;3 (12):1-10; quiz 11.

The results of cetuximab treatment of a patient with multiple pretreated, irinotecan resistant metastatic colorectal cancer

Sipocz I, Kulka J, Pinter T.

Magy Onkol. 2005;49 (4):337-42. Epub 2006 Mar 6.

Progress with biological agents in metastatic colorectal cancer leads to many challenges.

Van Cutsem E.

J Clin Oncol. 2006 Jul 20;24 (21):3325-7.

Role of panitumumab in the management of metastatic colorectal cancer.

Saif MW, Cohenuram M.

Clin Colorectal Cancer. 2006 Jul;6 (2):118-24.

Lack of usefulness of epidermal growth factor receptor expression determination for cetuximab therapy in patients with colorectal cancer.

Hebbbar M, Wacrenier A, Desauw C, Romano O, Cattan S, Triboulet JP, Pruvot FR.

Anticancer Drugs. 2006 Aug;17 (7):855-7.

Efficacy of cetuximab after treatment with oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer.

Meyerhardt JA, Heseltine D, Ogino S, Clark JW, Enzinger PC, Ryan DP, Earle CC, Zhu AX, Fuchs CS.

Clin Colorectal Cancer. 2006 May;6 (1):59-65.

Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301.

Chen HX, Mooney M, Boron M, Vena D, Mosby K, Grochow L, Jaffe C, Rubinstein L, Zwiebel J, Kaplan RS.

J Clin Oncol. 2006 Jul 20;24 (21):3354-60.

Phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and erlotinib in previously treated patients with metastatic colorectal cancer.

Meyerhardt JA, Zhu AX, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Kulke MH, Earle CC,

Vincitore M, Micheline A, Sheehan S, Fuchs CS.

J Clin Oncol. 2006 Apr 20;24 (12):1892-7.

Kombinált kezelés

FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG).

Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, Kakolyris S, Tsousis S, Kouroussis Ch, Vamvakas L, Kalykaki A, Samonis G, Mavroudis D, Georgoulis V.

Br J Cancer. 2006 Mar 27;94 (6):798-805.

Randomised Phase III study of biweekly 24-h infusion of high-dose 5FU with folinic acid and oxaliplatin versus monthly plus 5-FU/folinic acid in first-line treatment of advanced colorectal cancer.

Hospers GA, Schaapveld M, Nortier JW, Wils J, van Bochove A, de Jong RS, Creemers GJ, Erjavec Z, de Gooyer DJ, Slee PH, Gerrits CJ, Smit JM, Mulder NH.

Ann Oncol. 2006 Mar;17 (3):443-9.

First-line 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) does not impair the feasibility and the activity of second line treatments in metastatic colorectal cancer.

Masi G, Marcucci L, Loupakis F, Cerri E, Barbara C, Bursi S, Allegrini G, Brunetti IM, Murr R, Ricci S, Cupini S, Andreuccetti M, Falcone A.

Ann Oncol. 2006 Aug;17 (8):1249-54. Epub 2006 Jun 9.

Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial.

Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts S.

J Clin Oncol. 2006 Jul 20;24 (21):3347-53.

Biweekly oxaliplatin plus irinotecan and folinic acid-modulated 5-fluorouracil: a phase II study in pretreated patients with metastatic colorectal cancer.

Comella P, Massidda B, Palmeri S, Putzu C, De Rosa V, Izzo F, Fiore F, Casaretti R, Sandomenico C.

Anticancer Drugs. 2006 Sep;17 (8):985-92.

Irinotecan, oxaliplatin plus bolus 5-fluorouracil and low dose folinic acid every 2 weeks: a feasibility study in metastatic colorectal cancer patients.

Martinez J, Martin C, Chacon M, Korbenfeld E, Bella S, Senna S, Richardet E, Coppola F, Bas C, Hidalgo J, Escobar E, Reale M, Smilovich AM, Wasserman E.

Am J Clin Oncol. 2006 Feb;29 (1):45-51

Multiple-target chemotherapy (LV-modulated 5-FU bolus and continuous infusion, oxaliplatin, CPT- 11) in advanced 5-FU-refractory colorectal cancer: MTD definition and efficacy evaluation. A phase I-II study.

Bonetti A, Zaninelli M, Durante E, Fraccon AP, Franceschi T, Pasini F, Zustovich F, Brienza S.

Tumori. 2006 Sep-Oct;92 (5):389-95.

Chemotherapy with mitomycin C and capecitabine in patients with advanced colorectal cancer pretreated with irinotecan and oxaliplatin.

Rimassa L, Gullo G, Carnaghi C, Abbadessa G, Zuradelli M, Tronconi MC, Pressiani T, Santoro A. Tumori. 2006 Jul-Aug;92 (4):285-9.

Reflexion on a good strategy of use of oxaliplatin with 5-fluorouracil and its derivatives in patients with advanced colorectal cancer

Tournigand C, de Gramont A.

Bull Cancer. 2006 Feb 1;93 Suppl 1:S11-5.

Treatment of rectal cancer.

Harewood GC.

N Engl J Med. 2006 Dec 7;355 (23):2486; author reply 2487-8.

Treatment of rectal cancer.

Cromwell JW, Santiago LT, Marcet JE.

Treatment of rectal cancer.

Hoecht S, Hinkelbein W.

N Engl J Med. 2006 Dec 7;355 (23):2486; author reply 2487-8.

Optimum chemotherapy for metastatic colorectal cancer.

Bendell J.

Lancet. 2006 Dec 9;368 (9552):2039-41.

Treatment of rectal cancer.

Curigliano G, Spitaleri G, Zampino G.

N Engl J Med. 2006 Dec 7;355 (23):2487; author reply 2487-8.

Update on capecitabine in colorectal cancer.

Schmoll HJ, Arnold D.

Oncologist. 2006 Oct;11 (9):1003-9.

Nonsurgical approaches to colorectal cancer.

Ryan DP.

Oncologist. 2006 Oct;11 (9):999-1002.

Therapy for metastatic colorectal cancer.

Goldberg RM.

Oncologist. 2006 Oct;11 (9):981-7.

Do all patients with metastatic colorectal cancer need chemotherapy until disease progression?

Gibson TB, Grothey A.

Clin Colorectal Cancer. 2006 Sep;6 (3):196-201.

Metastatic colorectal cancer.

Saletti P, Cavalli F.

Cancer Treat Rev. 2006 Nov;32 (7):557-71. Epub 2006 Aug 28.

Trends in colon cancer screening procedures in the US Medicare and Tricare populations: 1999-2001.

Robertson RH, Burkhardt JH, Powell MP, Eloubeidi MA, Pisu M, Weissman NW.

Prev Med. 2006 Jun;42 (6):460-2. Epub 2006 Mar 24.

Optimal treatment of metastatic colorectal cancer.

Pessino A, Sobrero A.

Expert Rev Anticancer Ther. 2006 May;6 (5):801-12.

NICE rules on chemotherapy drugs for colon and breast cancer.

Mayor S.

BMJ. 2006 May 6;332 (7549):1052.

Stop and go therapy

Planned treatment interruptions and chemotherapy-free intervals in the treatment of metastatic colorectal cancer: time to start stopping?

Saltz L.

Semin Oncol. 2006 Dec;33 Suppl 11:28-32.

OPTIMOX1 in advanced colorectal cancer: lack of evidence for a stop-and-go strategy.

Rosa DD, Ismael GF, de Azambuja E, Braga S, Cardoso F, Bleiberg H.

J Clin Oncol. 2006 Nov 10;24 (32):5176-7; author reply 5177.

Recent progress in target therapy in colorectal cancer.

Pasetto LM, Bortolami A, Falci C, Sinigaglia G, Monfardini S.

Anticancer Res. 2006 Sep-Oct;26 (5B):3973-81.

Reflexion on a good strategy of use of oxaliplatin with 5-fluorouracil and its derivatives in patients with advanced colorectal cancer

Tournigand C, de Gramont A.

Bull Cancer. 2006 Feb 1;93 Suppl 1:S11-5.

Adjuváns, neadjuvns mjmetastasis kezelése

Evolving role of chemotherapy in resected liver metastases.

Alberts SR.

J Clin Oncol. 2006 Nov 1;24 (31):4952-3.

Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary (Br J Surg 2006; 93: 872-878).

O'Rourke TR, Welsh FK, John T, Rees M.

Br J Surg. 2006 Nov;93 (11):1434; author reply 1434.

Benefits and risks of neoadjuvant therapy for liver metastases.

Nordlinger B, Benoist S.

J Clin Oncol. 2006 Nov 1;24 (31):4954-5.

Induction chemotherapy and surgery of colorectal liver metastases]

Adam R, Vibert E, Pitombo M.

Bull Cancer. 2006 Feb 1;93 Suppl 1:S45-9.

Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement by Abdalla et al.

Adams RB, Haller DG, Roh MS.

Ann Surg Oncol. 2006 Oct;13 (10):1281-3. Epub 2006 Sep 9.

Management of liver metastases from colorectal cancer.

Kemeny N.

Oncology (Williston Park). 2006 Sep;20 (10):1161-76, 1179;

discussion 1179-80,1185-6.

Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab.

Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH.

Clin Colorectal Cancer. 2006 Sep;6 (3):202-7.

Colorectal liver metastases: current and future perspectives.

O'Reilly DA, Poston GJ.

Future Oncol. 2006 Aug;2 (4):525-31.

Does chemotherapy given directly to the liver improve survival in patients with hepatic metastasis?

Kerr DJ.

Department of Clinical Pharmacology, Radcliffe Infirmary, Woodstock Road, Oxford OX2 6HE, UK.

david.kerr@clinical-pharmacology.oxford.ac.uk

Nat Clin Pract Oncol. 2006 Sep;3 (9):480-1.

Treatment options for liver metastases from colorectal cancer.

Lise M, Pilati P, Da Pian P, Mocellin S, Nitti D, Corazzino S.

J Exp Clin Cancer Res. 2003 Dec;22 (4 Suppl):149-56.

Treatment of liver metastases from colorectal cancer.

Tol J, Punt CJ.

Neth J Med. 2006 May;64 (5):133-5.

Neoadjuvant treatment of rectal cancer: towards an individualised therapy

Willeke F, Horisberger K, Post S.

Z Gastroenterol. 2006 Oct;44 (10):1053-63.

High mortality from neo-adjuvant chemo-radiotherapy for rectal cancer needs to be evaluated against the alternative of adjuvant therapy.

Papagrigoriadis S.

Br J Cancer. 2006 Oct 9;95 (7):950; author reply 951-2.

Role of neoadjuvant chemotherapy in rectal cancer: interpretation of the EXPERT study.

Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D.

Neoadjuvant therapy with bevacizumab.

Gruenberger T, Gruenberger B, Scheithauer W.

J Clin Oncol. 2006 Jun 1;24 (16):2592-3; author reply 2593-4.

Southwest Oncology Group 0408: Phase II trial of neoadjuvant capecitabine/oxaliplatin/bevacizumab for resectable colorectal metastases in the liver.

Abdalla EK, Eng C, Madary A, Vauthey JN; Southwest Oncology Group 0408.

Clin Colorectal Cancer. 2006 Mar;5 (6):436-9.

Neoadjuvant treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer.

Chua YJ, Cunningham D.

Clin Colorectal Cancer. 2006 Mar;5 (6):405-12.

Neoadjuvant chemotherapy for disseminated colorectal cancer: changing the paradigm.

Leichman L.

J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24 (24):3817-8.

Rectal cancer neoadjuvant treatment in elderly patients.

Pasetto LM, Friso ML, Pucciarelli S, Basso U, Falci C, Bortolami A, Toppan P, Agostini M, Rugge M, Serpentine S, Nitti D, Monfardini S.

Anticancer Res. 2006 Sep-Oct;26 (5B):3913-23.

Májmetastasis ablatió

Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma.

Welsh JS, Kennedy AS, Thomadsen B.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66 (2 Suppl):S62-73.

Májmetastasis kezelése arteria hepatica canülön keresztül

Hepatic arterial infusion (HAI). Comparison of 5-fluorouracil, folinic acid, interferon alpha-2b and degradable starch microspheres versus 5-fluorouracil and folinic acid in patients with non-resectable colorectal liver metastases

Pohlen U, Rieger H, Mansmann U, Berger G, Buhr HJ.

Anticancer Res. 2006 Sep-Oct;26 (5B):3957-64.

Hepatic arterial infusion of chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer.

Homsy J, Garrett CR.

Cancer Control. 2006 Jan;13 (1):42-7.

Trans-arterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from colorectal cancer using irinotecan-eluting beads: preliminary results.

Aliberti C, Tilli M, Benea G, Fiorentini G.

Anticancer Res. 2006 Sep-Oct;26 (5B):3793-5.

Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update.

Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M.

Eur Radiol. 2006 Aug 30;

Survival of patients with colorectal cancer liver metastases treated by regional chemotherapy.

Melichar B, Voboril Z, Cerman J Jr, Melicharova K, Mergancova J, Voboril R, Jandik P.

Hepatogastroenterology. 2006 May-Jun;53 (69):426-34.

Arterial embolization for salvage of hepatic artery infusion pumps.

Sofocleous CT, Schubert J, Kemeny N, Covey AM, Brody LA, Getrajdman GI, Thornton R, Winston C, Brown KT.

J Vasc Interv Radiol. 2006 May;17 (5):801-6.

Downstaging colorectal liver metastases by concomitant unilateral portal vein ligation and selective intra-arterial chemotherapy.

Selzner N, Pestalozzi BC, Kadry Z, Selzner M, Wildermuth S, Clavien PA.

Br J Surg. 2006 May;93 (5):587-92.

Alternating hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy for stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastasis.

Mukai M, Oida Y, Tajima T, Kishima K, Ninomiya H, Sato S, Nakamura M, Nakasaki H, Makuuchi H.

Oncol Rep. 2006 Oct;16 (4):865-70.

Combination Chemotherapy with Hepatic Arterial Infusion of 5-Fluorouracil (5-FU) and Systemic Irinotecan (CPT-11) in Patients with Unresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer.

Shitara K, Munakata M, Kudo T, Kasai M, Muto O, Okada R, Mitobe S, Ishiguro A, Sakuraba H, Ikami I, Sakata Y.

Gan To Kagaku Ryoho. 2006 Dec;33 (13):2033-2037.

Szövődmény irodalom

Skin rash secondary to bevacizumab in a patient with advanced colorectal cancer and relation to response.

Gotlib V, Khaled S, Lapko I, Mar N, Saif MW.

Anticancer Drugs. 2006 Nov;17 (10):1227-9.

The pathophysiology of oxaliplatin-induced neurotoxicity.

Kiernan MC, Krishnan AV.

Curr Med Chem. 2006;13 (24):2901-7.

Bowel perforation from bevacizumab for the treatment of metastatic colon cancer: incidence, etiology, and management.

Heinzerling JH, Huerta S.

Curr Surg. 2006 Sep-Oct;63 (5):334-7.

Költséghatékonyság

Costs of chemotherapy in the treatment of colorectal cancer.

Jansman FG, Postma MJ.

Eur J Health Econ. 2006 Jun;7 (2):145-6.

Intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin after complete cytoreduction for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: preliminary experience

Mura G, Framarini M, Milandri C, Rosetti P, Vagliasindi A, Solfrini G, Mazza P,

Suppl Tumori. 2005 May-Jun;4 (3):S111-2.

Estimating costs of care for patients with newly diagnosed metastatic colorectal cancer.

Paramore LC, Thomas SK, Knopf KB, Cragin LS, Fraeman KH.

Clin Colorectal Cancer. 2006 May;6 (1):52-8.

Quality of Life assessment through the EORTC questionnaires of colorectal cancer patients in advanced disease stages.

Arraras Urdaniz JJ, Vera Garcia R, Martinez Aguillo M, Manterola Burgaleta

Clin Transl Oncol. 2006 Sep;8 (9):664-71.

Máj met sebészet

Treatment efficacy of surgical management for liver metastasis from colorectal cancer--a report of 198 cases

Zhang ZG, Song C, Wang H.
 Ai Zheng. 2006 May;25 (5):596-8.

Surgical management of liver metastases from colorectal cancer.
 Petrelli N.

Clin Adv Hematol Oncol. 2006 Sep;4 (9):673-5.

Treatment of colorectal cancer liver metastases

Derenzini E, Di Battista M, Di Marco MC, Dell'Arte S, Astorino M, Bertolini S, Brandi G, Biasco G.
 Minerva Med. 2006 Feb;97 (1):107-19.

Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases.

Garden OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW.
 Gut. 2006 Aug;55 Suppl 3:iii1-8.

The treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma.

Lewis AM, Martin RC.

Am Surg. 2006 Jun;72 (6):466-73.

A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer.

Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G.

Br J Surg. 2006 Apr;93 (4):465-74.

Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: many doubts, some certainties.

Biasco G, Derenzini E, Grazi G, Ercolani G, Ravaioli M, Pantaleo MA, Brandi G.L.

Cancer Treat Rev. 2006 May;32 (3):214-28. Epub 2006 Mar 20.

Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer: Strategies and controversies in 2006.

Hao CY, Ji JF.

Eur J Surg Oncol. 2006 Jun;32 (5):473-83. Epub 2006 Mar 31.

Selective resection of colorectal liver metastases.

Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, Puhalla H, Fleischmann E, Schima W, Jakesz R, Laengle F, Gruenberger T.

Eur J Surg Oncol. 2006 Oct 11;

Second hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: analysis of preoperative prognostic factors.

Ishiguro S, Akasu T, Fujimoto Y, Yamamoto J, Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Kosuge T, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y.

Ann Surg Oncol. 2006 Dec;13 (12):1579-87. Epub 2006 Sep 27.