

Dr. Landherr László

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológiai Osztály
Budapest

Primer és áttétes májtumorok onkológiai kezelése**HEPATOCELLULÁRIS CARCINOMA****Összefoglalás**

A máj elsődleges rosszindulatú daganata a hatodik leggyakoribb daganatos betegség és a rákhalálozás harmadik (!) leggyakoribb oka világszerte. A HCC adja a primér májrákok 80-90%-át és incidenciája a hepatitis fertőzések következtében sajnos folyamatosan növekszik. Az elmúlt 30 évben csaknem minden hagyományos citosztatikumot kipróbáltak és több mint 75 randomizált vizsgálatot végeztek a nem operálható HCC gyógyszeres kezelése során, de eredményt nem sikerült elérni. A sejten belüli jelátviteli utak (szignál transzdukció) megismerése azonban új távlatokat nyitott. Jelenleg két lehetőség mutatkozik a tumorsejt proliferáció megállítására: az angiogenezis gátlása a vascularis endotheliális növekedési faktor receptor (VEGFR) és a trombocita eredetű növekedési faktor receptor (PDGFR) gátlása révén, valamint a RAF/MEK/ERK jelátviteli út megszakítása a receptor tirozin-kináz működésének gátlása révén. Az első Raf-kináz inhibitor, mely klinikai vizsgálatban is igazolta hatásosságát a HCC kezelésében a sorafenib. A SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol Trial) nevű fázis III vizsgálat eredményeit még csak az ASCO-kongresszuson mutatták be, de ezt követően rekord gyorsasággal fogadta be mind az amerikai, mind az európai gyógyszerügyi hatóság.

JM Llovet és a SHARP Investigators Study Group a per os adagolt sorafenib hatékonyságát és biztonságosságát hasonlították össze placebo-val olyan betegeknél akik előzetesen nem kaptak szisztémás kemoterápiás kezelést. Az elsődleges végpont a teljes túlélés (OS), a másodlagos végpont a tumor progresszióig eltelt idő (TTP) voltak. 602, zömében Child-Pugh A stádiumú beteget vontak be a vizsgálatba. A sorafenib 44%-kal hosszabbította meg a teljes túlélést (46,3 hét vs 34,4 hét), a progresszióig eltelt időt pedig 12,3 hétről 24 hétre növelte. A sorafenib kezelés előnye egyaránt megmutatkozott minden előre meghatározott alcsoportban (van/nincs makroszkópos érinvázio, van/nincs extrahepatikus terjedés, ECOG PS 0-1-2). A mellékhatások ritkák és enyhék voltak, leginkább hasmenés fordult elő, G3/4 összesen 16%-ban.

Fenti eredményeket nem sikerült reprodukálni egy másik célzott biológiai terápiával **Thomas** és munkatársainak. (60) A különböző növekedési faktorok over-expressziója, beleértve az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) expressziót is, nagyon gyakori a HCC-ben. Az *erlotinib* egy olyan receptor tirozin-kináz inhibitor, amely főleg az EGFR ellen hat. Szerzők fázis II vizsgálatot végeztek és közölnek, melynek elsődleges végpontja volt, hogy meghatározzák a HCC-s betegek azon csoportját, akik perorális erlotinib kezelés mellett progresszió mentesen élnek egy 16 hetes folyamatos kezelés alatt. A vizsgálatba olyan betegeket választottak be, akiknek májdaganata nem volt reszekálható, korábban szisztémás kezelést nem kaptak, WHO PS 0, 1, vagy 2, Childs- Pugh cirrhosisuk A vagy B csoportba sorolható volt. A betegek napi 150 mg orális erlotinib kezelést kaptak 28 napos ciklusokban. Minden két ciklus után kiértékeltek a klinikai választ a RECIST kritérium rendszer szerint. A betegeknél 2 alcsoportot különítettek el az alacsony vagy magas EGFR expresszió szerint. A választ két ciklusonként értékelték és mindegyik alcsoport kezelését leállították, amikor hatástalanságot tapasztaltak. 40 beteget választottak be a vizsgálatba, komplett vagy részleges választ nem észleltek, de 17 betegnél a folyamat stabilizálódott a 16 hetes folyamatos terápia alatt. A 16. hétnél a progresszió mentes túlélés 43% volt, az átlagos túlélés 43 hét (10,7 hónap) Nagyon érdekes de azért nem teljesen meglepő, hogy nem találtak összefüggést az EGFR expresszió mértéke és a betegség lefolyása között. Az erlotinib monoterápiát a betegek jól tolerálták. A hisztorikus adatokhoz hasonlítva a PFS és OS kissé hosszabbnak bizonyult. Mindazonáltal az erlotinibet szerzők további vizsgálatokra (főleg kombinációban adva) alkalmasnak tartják.

Zhu és munkatársai a másik és egyébként a kolorektális daganatokban és fej-nyaki tumorokban már ma is rutinszerűen használt EGFR bénító gyógyszer a *cetuximab* hatását vizsgálta HCC-s betegeknél. (68) A cetuximab kezdő dózisa 400 mg/m² volt intravénás infúzióban, melyet heti 250 mg/m² fenntartó adagolás követett. 6 egymás utáni, hetenkénti kezelést tekintettek egy ciklusnak. Az EGFR expressziót immunhisztokémiai vizsgálattal határozták meg, és ugyancsak megmérték a cetuximab szérumszintjét is valamikor az első ciklus alatt. 30 beteget választottak be a vizsgálatba. Részleges vagy komplett választ nem sikerült elérni. 5 betegnél a tumor stabilizálódott, átlagosan 4,3 hónap időtartamra. Az átlag túlélés 9,6 hónap, az átlag progresszió mentes túlélés 1,4 hónap volt. A kezelést a betegek általában jól viselték, grade 4 mellékhatás nem fordult elő.

Állatkísérletes modellekben és in vitro vizsgálatokban az octreotid antiangiogén faktorként viselkedik.

Erre alapozták **Verset** és kollégái a *long-acting release* octreotid és tamoxifen (TAM) együttes adásának hatásával foglalkozó vizsgálatukat. (63) 109 előrehaladott HCC-benszenvedő beteget randomizáltak, egyrészt LAR octreotid és tamoxifen (n=56) vagy egyedüli tamoxifen kezelésre (n=53). Az elsődleges végpontnak a betegek túlélését választották. Az átlag túlélés csak 3 hónap (1,4 - 4,6) volt a kombinált kezelési ágon és 6 hónap az egyedüli tamoxifen kezelésben részesülők között. Nem találtak különbséget az AFP csökkenés, tumor regresszió mértéke, életminőség és várix vérzés előfordulási gyakorisága között.

Annak ellenére, hogy már számtalan klinikai vizsgálat során igazolódott a HCC kemoterápiára való totális rezisztenciája, újra és újra találkozhatunk az irodalomban hagyományos citosztatikumokkal való próbálkozásokkal. **Gish** és kollégái multicentrikus nemzetközi klinikai vizsgálatban figyelték a *nolatrexed* és *doxorubicin* hatásosságát. (13) A nolatrexed egy új thymidylate synthase (TS) inhibitor, hatásmechanizmusa hasonló a pemetrexed, raltitrexed és fluorouracil hatásához, de nem szükséges aktív transzport a sejtbe, ahhoz hogy a hatás létrejöjjön. 445 beteg került bevonásra vagy nolatrexed vagy doxorubicin monoterápiára. A bevonási kritériumok között szerepelt a legalább 60%-os Karnovsky index. A vizsgálat elsődleges végpontja az általános túlélés (OS), másodlagos végpontja a progresszió mentes túlélés (PFS) volt. A két kezelési csoport kiegyensúlyozott volt az életkor, nem és a máj érintettség foka szempontjából. Az OS 22,3 hét volt a nolatrexed ágon és 32,3 hét a doxorubicin ágon. Az átlagos válaszadás mindössze 1,4% illetve 4,0% volt. Az átlag PFS-t 12 hétnél illetve 10 hétnél találták. A nolatrexed ágon gyakori volt grade 3/4 fokozatú stomatitis, hányás, hasmenés és thrombocytopenia.

Az irreszekálható HCC palliatív kezelésére számos módszert fejlesztettek ki az elmúlt években de ezek közül egyedül a kemoembolizációt tanulmányozták randomizált vizsgálatokban. A leggyakrabban használt anyag a lipiodol, melyet jól lehet társítani különböző radionuklidokkal. A leginkább használt, intraarteriálisan adott jód-131-el végzett kezelések bátorítóak voltak és egyértelműen jobb eredményt lehetett elérni, mint a best supportive care, valamint a hatásosság összemérhető volt a portális véna kemoembolizációjával.

Bernal és munkatársai a nem reszekálható HCC-s betegek az arteria hepatica-ba adott intraarteriális IAI Rhenium-188 lipiodol (188Re-Lip) kezelését végezték. (3) A multicentrikus, nemzetközi vizsgálatot a Nemzetközi Atomenergiai Ügynökség szponzorálta, ennek megfelelően fejlődő országokban élő HCC-s betegek kerültek bevonásra. A beadandó dózist úgy determinálták, hogy a tüdő 12Gy-nél, az ép májállomány 30Gy-nél a csontvelő 1,5Gy-nél kisebb besugárzási dózist kapjon. A hatásosságot a RECIST kritérium rendszer szerint, valamint az AFP szint monitorizálásával követték. 185 beteget kezeltek 8 országból. Az eljárás megbízhatónak bizonyult, 134 beteg egy alkalommal, 42 beteg kétszer, 8 beteg három és 1 beteg négy kezelést kapott. Az első kezelésnél 100 mCi dózis injektáltak. A betegek a kezelést jól tolerálták. 3 komplett és 19 parciális remissziót észleltek, mely az összes kezelt beteg 22%-ának felelt meg. Az 1 és 2 éves túlélés 46% illetve 23% volt. A túlélésre hatással volt a beteg származási helye (!) a cirrhosis foka és az AFP szint csökkenésének mértéke is.

Ugyancsak a transzarteriális *rhenium* kezelésről közölnek eredményeket **Kumar** és munkatársai indiai és vietnami központokból. (30) Ezt a vizsgálatot is a Nemzetközi Atomenergiai Ügynökség szponzorálta. 2000 és 2005 között 93 beteget soroltak be a tanulmányba. Komplett klinikai kiértékelést követően 4-hexadecyl 1,2,9,9-tetramethyl-4,7-diaza-1,10-decanethiol (HDD)-hez kötött 185 MBq

rhenium-188 izotópot fecskendeztek az arteria hepatica-ba. Hasonlóan az előzőekben említett közleményhez a maximum tolerálható rhenium aktivitást a védendő szervek még elviselhető dózisterhelése alapján határozták meg. A betegek 68%-ának volt hepatitis B, vagy C vírusfertőzésre utaló szerológiai lelete, és 40%-ának klinikai vagy radiológiai evidenciája cirrózisra nézve. Az AFP-t 68%-ban találták magasabbnak. A betegek 38%-ánál volt portalis véna thrombózis. A kezelt betegek közül nagy számban, 66 esetben észleltek komplett tumor választ, 17 esetben pedig részleges tumor választ. Csak az abszorbeált dózis mutatott szignifikáns összefüggést a tumor ill. az AFP változásával. Azon betegek között, akiknél objektív tumor választ találtak a 6, 9, 12, 24, és 36 hónapos túlélés aránya 100%, 95%, 90%, 58%, és 30% volt. Az átlag túlélést 980 napban adják meg, mely több mint 32 hónapnak felel meg.

Kobayasi és munkacsoportja az átmeneti ballonos artériás okklúzió hatását vizsgálta a radiofrekvenciás abláció (RFA) ideje alatt. (26) 20 egymás után jelentkező beteget vontak be a véletlen besorolós vizsgálatba. Mindegyik betegnek hypervaszkuarizált 30mm-es vagy kisebb HCC-s góca volt. Az egyik csoportnál csak RFA történt, a másiknál átmeneti artéria okklúzió is. Az RFA kezelés okozta szöveti elhalást CT-vel mérték: a kombinált kezelés esetén a CT-n látható elváltozás nagyobb volt, mint az egyedüli RFA kezelés után. Az ablált lézió térfogata ugyancsak jelentősen különbözött (25,3cm³ vs 16,1cm³). Mellékhatást egyik csoportban sem figyeltek meg. Az intra-szubssegmentális recidíva a kombinált kezelések között 0%, az egyedüli RFA-val kezelt csoportban 30% volt a harmadik év végén.

Vauthey és munkatársai a különböző staging rendszerek (American Joint Committee on Cancer/Union Internationale contre le Cancer (AJCC/UICC), Japanese TNM, Pittsburgh, United Network for Organ Sharing (UNOS), Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Japan Integrated Staging (JIS), and Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) használhatóságát hasonlították össze a HCC miatt májtranszplantáción átesett betegek túlélési valószínűségének megjósolására. (62) 490 egymás után következő beteg adatait gyűjtötték össze 1985 és 2005 között az Egyesült Államok, Belgium és Németország négy nagy sebészeti központjából. A vizsgálat elsődleges végpontja az átlag túlélés és a kiújulás mentes túlélés volt. A 3 és 5 éves túlélés 71% illetve 64% volt. A kiújulás mentes túlélés pedig 67% és 61%. Csak három staging rendszer: az AJCC/UICC, a japán TNM és a Pittsburgh voltak képesek igazolni, hogy az alacsonyabb stádium hosszabb túléléssel párosult. Az átlagos és kiújulás mentes túlélés különbsége csak az AJCC/UICC és a japán TNM szerinti besorolás esetén mutatkozott meg. Mindezek alapján szerzők az előbbi staging rendszert tartják a legjobb sztratifikációs és prognosztikus értékűnek azon betegek esetén akik HCC miatt májátültetésen esnek át.

A HCC szűrésével szerzett tapasztalatok ellentmondásosak. Számos klinikai vizsgálat, beleértve egy randomizált, kontrollált tanulmányt is, azt mutatta, hogy a szűrés növeli a potenciálisan kuratív terápia arányát és a túlélést. Ennek ellenére az amerikai Nationale Cancer Institute nem ajánlja a szűrést, míg ugyanakkor az utóbbi évtizedben kiadott több guideline viszont a high risk betegek szűrését hasznosnak tartja. **Davila** és munkatársai Amerikában a HCC szűrés hasznosságáról készítettek tanulmányt. (9) 1998 és 2003 között három HCC-vel foglalkozó onkológiai centrumból összesen 157 beteg adatát gyűjtötték össze. Multivariáns regressziós modell segítségével vizsgálták a HCC szűrés és a terápia összefüggését. A betegek átlag életkora 65 év alatt volt, a szoliter elváltozások aránya 42%, Child-Pugh-Turcotte score B aránya 41%-nak adódott. A betegek 28%-ánál történt legalább egy screening vizsgálat, 36%-nál csak AFP, 23%-nál hasi UH, 7%-nál CT és 34%-nál végeztek több, mint egy vizsgálatot. A szűrt betegek fiatalabbak voltak és nagyobb valószínűséggel volt HCV fertőzésük vagy alkoholos májkárosodásuk. Tehát kevesebb, mint a betegek egyharmadánál fedezték fel a betegséget szűrő jellegű vizsgálatokkal. Szerzők végkövetkeztetése, hogy a szűrés hasznossága alacsony és változó értékű a kor és a rizikó faktorok függvényében. További vizsgálatokat tartanak szükségesnek.

Irodalom:

1. Al Knawy B.: Is hepatocellular carcinoma preventable? Saudi Med J. 2007 Jun;28(6):829-30.

2. *Araki K, Kishihara F, Takahashi K, Matsumata T, Shimura T, Suehiro T, Kuwano H.*: Hepatocellular carcinoma producing a granulocyte colony-stimulating factor: report of a resected case with a literature review. *Liver Int.* 2007 Jun;27(5):716-21. Review.
3. *Bernal P, Raoul JL, Vidmar G, Sereegotov E, Sundram FX, Kumar A, Jeong JM, Pusuwan P, Divgi C, Zanzonico P, Stare J, Buscombe J, Minh CT, Saw MM, Chen S, Ogbac R, Padhy AK.*: Intra-arterial rhenium-188 lipiodol in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: results of an IAEA-sponsored multinational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Dec 1;69(5):1448-55. Epub 2007 Aug 9.
4. *Boige V, Raoul JL, Pignon JP, Bouché O, Blanc JF, Dahan L, Jouve JL, Dupouy N, Ducreux M.*: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. *Br J Cancer.* 2007 Oct 8;97(7):862-7. Epub 2007 Sep 18.
5. *Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, Trikha A, Sherman M, Sulkowski MS, Dieterich DT, Rigsby MO, Wright TL, Hernandez MD, Jain MK, Khatri GK, Sterling RK, Bonacini M, Martyn CA, Aytaman A, Llovet JM, Brown ST, Bini EJ.*: North American Liver Cancer in HIV Study Group. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007 Oct;47(4):527-37. Epub 2007 Jul 19.
6. *Chen CJ, Jeng LB, Huang SF.*: Lymphoepithelioma-like hepatocellular carcinoma. *Chang Gung Med J.* 2007 Mar-Apr;30(2):172-7. Review.
7. *Chuah B, Lim R, Boyer M, Ong AB, Wong SW, Kong HL, Millward M, Clarke S, Goh BC.*: Multi-centre phase II trial of Thalidomide in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Acta Oncol.* 2007;46(2):234-8.
8. *Cua IH, Lin CC, Lin CJ, Chen WT, Hsu CW, Chen YC, Wong SN, Lin SM.*: Treatment of hepatocellular carcinoma using internally cooled electrodes. A prospective comparison of modified automated vs. manual pulsed radiofrequency algorithms. *Oncology.* 2007;72 Suppl 1:76-82. Epub 2007 Dec 13.
9. *Davila JA, Weston A, Smalley W, El-Serag HB.*: Utilization of screening for hepatocellular carcinoma in the United States. *J Clin Gastroenterol.* 2007 Sep;41(8):777-82.
10. *Del Poggio P, Maddeo A, Zabbialini G, Piti A.*: Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads. *J Hepatol.* 2007 Jul;47(1):157-8; author reply 159. Epub 2007 Apr 19. No abstract available.
11. *Demo E, Frush D, Gottfried M, Koepke J, Boney A, Bali D, Chen YT, Kishnani PS.*: Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication? *J Hepatol.* 2007 Mar;46(3):492-8. Epub 2006 Nov 9. Review.
12. *Dharancy S, Boitard J, Decaens T, Sergeant G, Boleslawski E, Duvoux C, Vanlemmens C, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Boillot O, Declerck N, Louvet A, Canva V, Romano O, Ernst O, Mathurin P, Pruvot FR.*: Comparison of two techniques of transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Liver Transpl.* 2007 May;13(5):665-71.
13. *Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, Feun L, Jeziorski K, Leighton J, Gallo J, Kennealey GT.*: Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolasorex or doxorubicin. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3069-75.
14. *Hsieh CT, Sun JM, Tsai WC, Tsai TH, Chiang YH, Liu MY.*: Skull metastasis from hepatocellular carcinoma. *Acta Neurochir (Wien).* 2007 Feb;149(2):185-90. Epub 2006 Dec 21. Review.
15. *Iannaccone R, Piacentini F, Murakami T, Paradis V, Belghiti J, Hori M, Kim T, Durand F, Wakasa K, Monden M, Nakamura H, Passariello R, Vilgrain V.*: Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: helical CT and MR imaging findings with clinical-pathologic comparison. *Radiology.* 2007 May;243(2):422-30. Epub 2007 Mar 13.
16. *Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, Nakamura T, Kitajima N, Yamashita Y, Kudo M, Sato T, Chiba T.*: Antibody

- to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med.* 2007 May 1;146(9):649-56. Summary for patients in: *Ann Intern Med.* 2007 May 1;146(9):I59.
17. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP.: Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Aug;5(8):938-45, 945.e1-4. Epub 2007 May 16.
 18. Irie T, Satou R.: Use of 120 kilovolt tube potential for digital subtraction angiography and fluoroscopy in an image-intensifier angiographic system: decrease of skin dose in transarterial chemoembolization therapy for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007 Sep-Oct;30(5):901-5. Epub 2007 May 17.
 19. Ishikawa T, Imai M, Kamimura H, Tsuchiya A, Togashi T, Watanabe K, Seki K, Ohta H, Yoshida T, Kamimura T.: Improved survival for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis treated by intra-arterial chemotherapy combining etoposide, carboplatin, epirubicin and pharmacokinetic modulating chemotherapy by 5-FU and enteric-coated tegafur/uracil: a pilot study. *World J Gastroenterol.* 2007 Nov 7;13(41):5465-70.
 20. Jang JW, Bae SH, Choi JY, Oh HJ, Kim MS, Lee SY, Kim CW, Chang UI, Nam SW, Cha SB, Lee YJ, Chun HJ, Choi BG, Byun JY, Yoon SK.: A combination therapy with transarterial chemo-lipiodolization and systemic chemo-infusion for large extensive hepatocellular carcinoma invading portal vein in comparison with conservative management. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007 Jan;59(1):9-15. Epub 2006 Apr 14.
 21. Jeong S, Aikata H, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Saneto H, Uka K, Mori N, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Shirakawa H, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K.: Low-dose intermittent interferon-alpha therapy for HCV-related liver cirrhosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007 Oct 21;13(39):5188-95.
 22. Jhawer M, Rosen L, Dancey J, Hochster H, Hamburg S, Tempero M, Clendeninn N, Mani S.: Phase II trial of nolatrexed dihydrochloride [Thymitaq, AG 337] in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs.* 2007 Feb;25(1):85-94. Epub 2006 Sep 7.
 23. Kakizaki S, Sohara N, Sato K, Suzuki H, Yanagisawa M, Nakajima H, Takagi H, Naganuma A, Otsuka T, Takahashi H, Hamada T, Mori M.: Preventive effects of vitamin K on recurrent disease in patients with hepatocellular carcinoma arising from hepatitis C viral infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Apr;22(4):518-22.
 24. Kasugai H, Osaki Y, Oka H, Kudo M, Seki T: Osaka Liver Cancer Study Group. Severe complications of radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma: an analysis of 3,891 ablations in 2,614 patients. *Oncology.* 2007;72 Suppl 1:72-5. Keppke AL, Salem R, Reddy D, Huang J, Jin J, Larson AC, Miller FH. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Mar;188(3):768-75.
 25. Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.: Randomized controlled trial for the efficacy of hepatic arterial occlusion during radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma--direct ablative effects and a long-term outcome. *Liver Int.* 2007 Apr;27(3):353-9.
 26. Kobayashi S, Takeda T, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Habu D, Sakaguchi H, Kuroda T, Kioka K, Kim SR, Kanno T, Ueda T, Hirano M, Fujimoto S, Jomura H, Nishiguchi S, Seki S.: Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. *Liver Int.* 2007 Mar;27(2):186-91.
 27. Kubota K, Kita J, Rokkaku K, Iwasaki Y, Sawada T, Imura J, Fujimori T.: Ectopic hepatocellular carcinoma arising from pancreas: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2007 Aug 21;13(31):4270-3. Review.

28. *Kudo M, Okanoue T*: Japan Society of Hepatology. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology*. 2007;72 Suppl 1:2-15. Epub 2007 Dec 13. Review.
29. *Kumar A, Srivastava DN, Chau TT, Long HD, Bal C, Chandra P, Chien le T, Hoa NV, Thulkar S, Sharma S, Tam le H, Xuan TQ, Canh NX, Pant GS, Bandopadhyaya GP*.: Inoperable hepatocellular carcinoma: transarterial 188Re HDD-labeled iodized oil for treatment--prospective multicenter clinical trial. *Radiology*. 2007 May;243(2):509-19.
30. *Li N, Zhou J, Weng D, Zhang C, Li L, Wang B, Song Y, He Q, Lin D, Chen D, Chen G, Gao Q, Wang S, Xu G, Meng L, Lu Y, Ma D*.: Adjuvant adenovirus-mediated delivery of herpes simplex virus thymidine kinase administration improves outcome of liver transplantation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007 Oct 1;13(19):5847-54.
31. *Liang HL, Huang JS, Lin YH, Lai KH, Yang CF, Pan HB*.: Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma by placing a temporary catheter via the subclavian route. *Acta Radiol*. 2007 Sep;48(7):734-40.
32. *Lin CC, Hsu C, Hsu CH, Hsu WL, Cheng AL, Yang CH*.: Arsenic trioxide in patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Invest New Drugs*. 2007 Feb;25(1):77-84. Epub 2006 Aug 26.
33. *Lin HH, Hsieh CB, Chu HC, Chang WK, Chao YC, Hsieh TY*.: Acute pulmonary embolism as the first manifestation of hepatocellular carcinoma complicated with tumor thrombi in the inferior vena cava: surgery or not? *Dig Dis Sci*. 2007 Jun;52(6):1554-7. Epub 2007 Mar 15. Review.
34. *Lind PA, Naucleer G, Holm A, Gubanski M, Svensson C*.: Efficacy of pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma *Acta Oncol*. 2007;46(2):230-3.
35. *Liu CJ, Kao JH*.: Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. *J Chin Med Assoc*. 2007 Apr;70(4):141-5. Review.
36. *Llovet J M, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Raoul JL, Zeuzem S, Santoro A, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J*: The SHARP Investigators Study Group: Sorafenib Improves Survival in Hepatocellular Carcinoma: Results of a Phase III Randomized, Placebo-Controlled Trial (ASCO 2007)
37. *Lo CM, Liu CL, Chan SC, Lam CM, Poon RT, Ng IO, Fan ST, Wong J*.: A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant interferon therapy after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2007 Jun;245(6):831-42.
38. *Louafi S, Boige V, Ducreux M, Bonyhay L, Mansourbakht T, de Baere T, Asnacios A, Hannoun L, Poynard T, Taïeb J*.: Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer*. 2007 Apr 1;109(7):1384-90.
39. *Lu W, Li YH, Yu ZJ, He XF, Chen Y, Zhao JB, Zhu ZY*.: A comparative study of damage to liver function after TACE with use of low-dose versus conventional-dose of anticancer drugs in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2007 Jul-Aug;54(77):1499-502.
40. *Mamori S, Nagatsuma K, Matsuura T, Ohkawa K, Hano H, Fukunaga M, Matsushima M, Masui Y, Fushiya N, Onoda H, Searashi Y, Takagi I, Tagiri H*.: Useful detection of CD147 (EMMPRIN) for pathological diagnosis of early hepatocellular carcinoma in needle biopsy samples. *World J Gastroenterol*. 2007 Jun 7;13(21):2913-7.
41. *Meza-Junco J, Montaña-Loza AJ, Martínez-Benítez B, Kimura-Hayama E*.: Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune liver diseases: two case reports and literature review. *Ann Hepatol*. 2007 Apr-Jun;6(2):122-6. Review.
42. *Minami Y, Kudo M, Chung H, Kawasaki T, Yagyu Y, Shimono T, Shiozaki H*.: Contrast harmonic sonography-guided radiofrequency ablation therapy versus B-mode sonography in hepatocellular carcinoma: prospective randomized controlled trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Feb;188(2):489-94.

43. *Moreno-Perez O, Peiró FM, López P, Boix E, Meoro A, Serna-Candel C, Aranda FI, Picó AM.*: An isolated pituitary metastasis as presentation of a differentiated hepatocellular carcinoma mimicking a nonfunctioning macroadenoma. *J Endocrinol Invest.* 2007 May;30(5):428-33. Review.
44. *Morimoto M, Numata K, Sugimori K, Shirato K, Kokawa A, Oka H, Hirasawa K, Koh R, Nihommatsu H, Tanaka K.*: Successful initial ablation therapy contributes to survival in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007 Feb 21;13(7):1003-9.
45. *Nagai H, Kanayama M, Higami K, Momiyama K, Ikoma A, Okano N, Matsumaru K, Watanabe M, Ishii K, Sumino Y, Miki K.*: Twenty-four hour intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, cisplatin, and leucovorin is more effective than 6-hour infusion for advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 14;13(2):280-4.
46. *Nagano H, Miyamoto A, Wada H, Ota H, Marubashi S, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M.*: Interferon-alpha and 5-fluorouracil combination therapy after palliative hepatic resection in patients with advanced hepatocellular carcinoma, portal venous tumor thrombus in the major trunk, and multiple nodules. *Cancer.* 2007 Dec 1;110(11):2493-501.
47. *Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, Ono K, Watanabe M, Hidaka H, Tsuchihashi T, Saigenji K.*: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Feb;188(2):480-8.
48. *Nishino H.*: Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis patients with cirrhosis by carotenoid mixture. *Recent Results Cancer Res.* 2007;174:67-71.
49. *Parfitt JR, Marotta P, Alghamdi M, Wall W, Khakhar A, Suskin NG, Quan D, McAllister V, Ghent C, Levstik M, McLean C, Chakrabarti S, Garcia B, Driman DK.*: Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. *Liver Transpl.* 2007 Apr;13(4):543-51.
50. *Park JY, Ahn SH, Yoon YJ, Kim JK, Lee HW, Lee do Y, Chon CY, Moon YM, Han KH.*: Repetitive short-course hepatic arterial infusion chemotherapy with high-dose 5-fluorouracil and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2007 Jul 1;110(1):129-37.
51. *Poon RT, Tso WK, Pang RW, Ng KK, Woo R, Tai KS, Fan ST.*: A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Sep;5(9):1100-8. Epub 2007 Jul 12.
52. *Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, Lau WY, Li JQ.*: Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2007 Jan;245(1):36-43.
53. *Sotiropoulos GC, Beckebaum S, Lang H, Frilling A, Molmenti EP, Cicinnati VR, Saner FH, Erim Y, Baba HA, Malagó M, Broelsch CE.*: Single-center experience on liver transplantation for hepatocellular carcinoma arising in alcoholic cirrhosis: results and ethical issues. *Eur Surg Res.* 2008;40(1):7-13. Epub 2007 Aug 23.
54. *Sotiropoulos GC, Lang H, Nadalin S, Neuhauser M, Molmenti EP, Baba HA, Paul A, Saner FH, Weber F, Hilgard P, Frilling A, Broelsch CE, Malagó M.*: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: University Hospital Essen experience and metaanalysis of prognostic factors. *J Am Coll Surg.* 2007 Nov;205(5):661-75. Epub 2007 Sep 10.
55. *Takizawa D, Kakizaki S, Sohara N, Sato K, Takagi H, Arai H, Katakai K, Kojima A, Matsuzaki Y, Mori M.*: Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: clinical characteristics, prognosis, and patient survival analysis. *Dig Dis Sci.* 2007 Nov;52(11):3290-5. Epub 2007 Mar 30.
56. *Tamaki K, Shimizu I, Urata M, Kohno N, Fukuno H, Ito S, Sano N.*: A patient with spinal metastasis from hepatocellular carcinoma discovered from neurological findings. *World J Gastroenterol.* 2007 May 21;13(19):2758-60. Review.

57. *Tangkijvanich P, Thong-Ngam D, Mahachai V, Theamboonlers A, Poovorawan Y.*: Role of serum interleukin-18 as a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007 Aug 28;13(32):4345-9.
58. *Thanos L, Mylona S, Nikita A, Ptohis N, Kelekis DA.*: Long-term outcome of a hepatocellular carcinoma 7(1/2) years after surgery and repeated radiofrequency ablation: case report and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007 Mar-Apr;30(2):289-92. Review.
59. *Thomas MB, Chadha R, Glover K, Wang X, Morris J, Brown T, Rashid A, Dancey J, Abbruzzese JL.*: Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2007 Sep 1;110(5):1059-67.
60. *Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montañá X, Llovet JM, Bruix J.*: Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007 Mar;46(3):474-81. Epub 2006 Nov 29.
61. *Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK, Jonas S, Bharat A, Schumacher G, Lerut J, Chapman WC, Hemming AW, Neuhaus P.*: Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg.* 2007 May;204(5):1016-27; discussion 1027-8.
62. *Verset G, Verslype C, Reynaert H, Borbath I, Langlet P, Vandebroek A, Peeters M, Houbiers G, Francque S, Arvanitakis M, Van Laethem JL.*: Efficacy of the combination of long-acting release octreotide and tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomised multicentre phase III study. *Br J Cancer.* 2007 Sep 3;97(5):582-8. Epub 2007 Aug 7.
63. *Wang YB, Chen MH, Yan K, Yang W, Dai Y, Yin SS.*: Quality of life after radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison with transcatheter arterial chemoembolization alone. *Qual Life Res.* 2007 Apr;16(3):389-97. Epub 2006 Nov 17.
64. *Yi NJ, Suh KS, Cho JY, Kwon CH, Lee KW, Joh JW, Lee SK, Kim SI, Lee KU.*: Recurrence of hepatitis B is associated with cumulative corticosteroid dose and chemotherapy against hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007 Mar;13(3):451-8.
65. *Zhang YJ, Liang HH, Chen MS, Guo RP, Li JQ, Zheng Y, Zhang YQ, Lau WY.*: Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with or without ethanol injection: a prospective randomized trial. *Radiology.* 2007 Aug;244(2):599-607.
66. *Zhang YJ, Wu HC, Shen J, Ahsan H, Tsai WY, Yang HI, Wang LY, Chen SY, Chen CJ, Santella RM.*: Predicting hepatocellular carcinoma by detection of aberrant promoter methylation in serum DNA. *Clin Cancer Res.* 2007 Apr 15;13(8):2378-84.
67. *Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, Muzikansky A, Reitberg DP, Clark JW, Enzinger PC, Bhargava P, Meyerhardt JA, Horgan K, Fuchs CS, Ryan DP.*: Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2007 Aug 1;110(3):581-9.

CRC OKOZTA MÁJÁTTÉTEK KEZELÉSE

Összefoglalás

Ma már evidencia, hogy a vastagbél tumorok áttéteinek sebészi kezelését kombinálni kell irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab, vagy capecitabin tartalmú szisztémás kemoterápiával. Az optimális sorrend és kombináció még nem definiált, részben mert hiányoznak a randomizált tanulmányok, részben mert a hatásos terápiás lehetőségek gyors ütemben bővülnek. Az irreszekábilis májáttétek esetén adott szisztémás kezelés 30-40%-ban lehetővé teszi a műtét elvégzését és a néhány éve még biztosan fatálisnak tartott betegség magas arányban gyógyulhat meg. A metasztázis(ok) eltávolítását követően végzett kezelés szignifikánsan csökkenti a kiújulási arányt és növeli a túlélést.

Jiamin Xu és munkatársai felhívják a figyelmet, hogy az előrehaladott vastagbél daganatok miatt operált betegek 45%-a hal meg később tumoros progresszió miatt és azoknál akiknél a betegség kiújul, 83%-ban fejlődik ki májásttét. Az intrahepatikus kiújulás veszélyének csökkentése tehát javítja a betegek prognózisát. Taylor és munkatársai 1985-ben beszámoltak arról, hogy a véna portae-ba a műtét előtt adott 5-FU infúzió szignifikánsan csökkentette a májmetasztázisok megjelenését. Ezt az előnyt később követéses vizsgálatokban mások is kimutatták. A kemoterápia fejlődése következtében megjelent hatékony gyógyszerek (oxaliplatin, irinotecan) szisztémás adása lényegesen megnövelte a túlélést. Szerzők vizsgálatának célja volt, hogy igazolják, vajon a műtét előtt adott intrahepatikus oxaliplatin és fluorodeoxyuridine (FUDR) van-e hatással a tumormentes túlélésre, az általános túlélésre és a májmetasztázisok megjelenésére. Második és harmadik stádiumú vastagbél daganatos betegeket választottak be a vizsgálatba és véletlenszerűen sorolták a praeeoperatív intrahepatikus kemoterápiát is kapó (n=110) vagy a csak műtétben részesülő (n=112) csoportba. A kezelés során az artéria coeliaca-t és a mesenterica superior-t katéterezték meg, hogy az anatómiai szituációt feltérképezzék. A katéter végét a gasztroduodenális artériában fixálták. 500 mg FUDR-t valamint 50 mg oxaliplatint és 2,5 mg dexamethason-t infundáltak a katéterbe. A kezelést 7 nappal a tervezett műtét előtt végezték. Amikor a primer tumor elhelyezkedése ezt lehetővé tette, a mesenterica inferiorba vagy a rektális artéria ágba is juttattak gyógyszert. Az eredményeket kiértékelve nem találtak szignifikáns különbséget az átlag morbiditásban a két csoport között. Az átlagosan 36 hónap követési idő alatt a májmetasztázis kifejlődéséig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt az intraarteriális kemoterápiát kapó csoportban (16 vs 8 hónap). A harmadik stádiumú betegek között szignifikáns különbség volt a két csoportnál: a májásttetek incidenciáját tekintve (28,3% vs 20,6%), a 3 éves betegség mentes túlélésben (74,6% vs 58,1%), a 3 éves átlagos túlélésben (87,7% vs 75,7%) és az átlag túlélési idő (40,1 hónap vs 36,3 hónap) összehasonlításában. A második stádiumú betegeknél ezzel szemben a praeeoperatív intraarteriális kezelésnek nem igazolódott benefitje. A módszert biztonságosnak találták, a betegek 23%-nál észleltek GOT vagy GPT emelkedést, de grade 3 hepaticus toxicitás mindössze a betegek 2%-ában fordult elő.

Barone és munkatársai korábban már beszámoltak máj metasztázisok irinotecan bázisú intrahepatikus, neoadjuváns kezelésével szerzett tapasztalataikról. (2) 2003 januárjáig 40 irreszekálbilisnak tartott májásttetes beteget vontak be a vizsgálatba. 35%-ban az áttétek nagy száma, 25%-ban az áttétek nagysága, 5%-ban nem elegendő volumenű rezerv májállomány és 35%-ban sebészileg nem hozzáférhető lokalizáció volt a műtétre alkalmatlanság oka. Ebben a közleményükben betegeik késői követésének eredményeit foglalják össze. A kezeléseket módosított FOLFIRI protokoll (irinotecan 180 mg/m² az 1. napon, folinsav 200 mg/m² és 5-FU 400 mg/m² bolusban az 1. és 2. napon, valamint 1250 mg/m² 5-FU 48 órás folyamatos infúzióban) szerint végezték. A kezelést 2 hetente adták, a tumor választ minden 6 ciklus után értékelték ki. A műtéten átesett betegek további 6 ciklus kemoterápiát kaptak. 47,5% volt az objektív válasz aránya, 13 betegnél (33%) a nagyfokú tumor regresszió miatt a reszekciós műtétet mégis el tudták végezni. Az átlagosan 56 hónapos követési idő után az összes betegre vonatkoztatott medián túlélés szignifikánsan jobb volt (31,5 hónap), mint a nem reszekált betegek 24 hónapos túlélése. Az átlag tumor mentes túlélés a reszekált betegek között 52,5 hónap volt. Két év elteltével minden operált beteg élt és az utolsó követésnél is még 8 beteg volt életben. Posztoperatív mortalitás nem fordult elő.

Parks és munkatársai a szisztémás adjuváns kemoterápia hatását vizsgálták vastagbél daganatok májásttetei műtétjét követően. (10) Retrospektív analízist végeztek amerikai és európai rákcentrumok adatait összegyűjtve. 1971 és 1998 között végzett 792 májreszekciós műtéten átesett beteg adatait elemezték. 518 beteg nem kapott műtét után kemoterápiás kezelést (379 amerikai, 139 európai), 274 betegnél (240 amerikai, 34 európai) 5-FU bázisú adjuváns szisztémás kemoterápia történt. Az intrahepatikus kemoterápiát kapó betegeket a vizsgálatból kizárták. A betegeket alcsoportokba osztották a következő klinikai paraméterek szerint: az elsődleges daganat nyirokcsomó pozitivitása, a rövid betegségmentes túlélés, a májásttét nagysága (>5 cm) vagy a többszörös volta, a magas CEA szint. Túlélési analízist végeztek és azt találták, hogy minden alcsoportban az adjuváns kezelésben részesülők túlélési esélye szignifikánsan nagyobb volt. Az adjuváns kemoterápia független prediktív faktornak bizonyult

a túlélés szempontjából. A vizsgált időszak óta a terápia nagyfokú fejlődése következtében még hatékonyabb szerek állnak rendelkezésre, tehát nagyon valószínű, hogy a májajtétek műtétét követő kemo-
terápia nagyban javítja a betegek esélyeit.

Sharma és munkatársai a CRC okozta májajtétek *radioembolizációjáról* írtak tanulmányt. (11) Radioembolizációt 1987 óta az irodalmi adatok alapján már több mint 4500 betegnél végeztek. Radionuclidként főleg Ittriumot használnak, mely béta-sugárzó és 32 mikrométer átmérőjű keményítő szemcsékhez kötve elakad a malignus szövet mikrokapillárisaiban, ezáltal a keringést gátolja. Ennek a mechanizmusnak a révén az ionizáló sugárzást végül is közvetlenül a tumorba viszik be (*delivered radiotherapy*). Eddig nem történt olyan vizsgálat mely ennek az eljárásnak az egyidejűleg adott szisztémás oxaliplatin tartalmú kemoterápiával való együttes hatásosságát vizsgálta volna. Szerzők a módosított FOLFOX-4 protokoll szerinti kemoterápiát adták olyan májajtétes betegeknek, akiknél műtét nem volt kivitelezhető és előzetes kemoterápiás kezelés nem történt. Miután ez a csak fázis I vizsgálat volt, az elsődleges végpontnak a toxicitást tekintették. 20 beteget kezeltek különböző amerikai és ausztrál intézetekben. A dózist limitáló toxicitásnak a grade 3/4 fokozatú neutropeniát tekintették. Átmeneti grade 3 hepatotoxicitást csak egy betegnél észleltek. Részleges választ tapasztaltak 18 betegnél, 2 betegnél a tumor stabilizálódott. A protokoll szerinti terápiát követően 2 betegnél a műtét elvégzése is lehetségessé vált. Az átlagos progresszió mentes túlélés 9,3 hónap, a progresszióig eltelt átlag idő 12,3 hónap volt. A kedvező tapasztalatok alapján szerzők további fázis II-III vizsgálat elvégzését tartják szükségesnek.

Irodalom:

1. *Bageacu S, Kaczmarek D, Lacroix M, Dubois J, Forest J, Porcheron J.*: Cryosurgery for resectable and unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Jun;33(5):590-6. Epub 2007 Feb 26.
2. *Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliani F, D'Argento E, Trigila N, Astone A, Pozzo C.*: Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br.J.Cancer.* 2007.Oct.22; 97(8):1035-9.
3. *Carnaghi C, Santoro A, Rimassa L, Doci R, Rosati R, Pedicini V, Gullo G, Zuradelli M, Abbadessa G, Morenghi E, Marcon I, Garassino I.*: The efficacy of hybrid chemotherapy with intravenous oxaliplatin and folinic acid and intra-hepatic infusion of 5-fluorouracil in patients with colorectal liver metastases: a phase II study. *Invest New Drugs.* 2007 Oct;25(5):479-85. Epub 2007 May 11.
4. *Frich L, Hagen G, Brabrand K, Edwin B, Mathisen O, Aalokken TM, Gladhaug IP.*: Local tumor progression after radiofrequency ablation of colorectal liver metastasis: evaluation of ablative margin and three-dimensional volumetric analysis. *J.Vasc Interv Radiol.* 2007 Sep;18(9):1134-40.
5. *Gillams A.*: Minimally invasive treatment for liver and lung metastases in colorectal cancer. *BMJ* 2007 May 19;334(7602):1056-7. Review.
6. *Hildebrandt B, Pech M, Nicolaou A, Langrehr JM, Kurcz J, Bartels B, Miersch A, Felix R, Neuhaus P, Riess H, Dörken B, Ricke J.*: Interventionally implanted port catheter systems for hepatic arterial infusion of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases: a Phase II-study and historical comparison with the surgical approach. *BMC Cancer.* 2007 Apr 24;7:69.
7. *Jianmin Xu, Yunshi Zhong, Niu Weixin et al.*: Preoperative Hepatic and Regional Arterial Chemotherapy in the Prevention of Liver Metastasis After Colorectal Cancer Surgery. *Annals of Surgery.* 2007 Apr; 245(4):583-90.
8. *Lygidakis NJ, Bhagat AD, Vrachnos P, Grigorakos L.*: Challenges in everyday surgical practice: synchronous bilobar hepatic colorectal metastases--newer multimodality approach. *Hepatogastroenterology.* 2007 Jun;54(76):1020-4.

9. Miller FH, Keppke AL, Reddy D, Huang J, Jin J, Mulcahy MF, Salem R: Response of liver metastases after treatment with yttrium-90 microspheres: role of size, necrosis, and PET. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Mar;188(3):776-83.
10. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, Garden OJ, Blumgart LH, Fong Y: Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg.* 2007 May;204(5):753-61; discussion 761-3. Epub 2007 Feb 23.
11. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D, Bower G, Sharnnon JA, Gibbs P, Steward WP: Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 20;25(9):1099-106.
12. Yarmenitis SD, Karantanis A, Bakantaki A, Papantoniou Y, Gourtsoyiannis N: Detection of colorectal cancer hepatic metastases with contrast-enhanced ultrasound: comparison with conventional B-mode ultrasound. *Dig Dis.* 2007;25(1):86-93.

Epeúti tumorok

Yonemoto és munkatársai a kyotoi egyetemi biostatistikai intézetből közzétették az egyetlen PubMed adatbázisban fellelhető, 2007-ben megjelent közleményt a nem operálható epeúti rákokról. (1) Közleményük öt szisztémás kemoterápiás kombináció túlélésre kifejtett hatásosságával foglalkozik a best supportive care-rel (BSC) összehasonlítva. Utólag összegyűjtött adatokat dolgoztak fel. 2000. április és 2003. március között kilenc japán onkológiai centrumból 413 beteg dokumentációját tekintették át. Azokat a betegeket vonták be a vizsgálatba, akiknek intra- vagy extrahepatikus *cholangio-carcinomájuk* vagy epehólyag rákjuk volt és előzetesen nem kaptak kemoterápiás kezelést. A kiemelt betegek közül 41.1% (n=125) csak szupportív ellátást kapott, 179 beteg (58,9%) viszont citosztatikus kezelésben részesült. A kemoterápia gemcitabin vagy cisplatin, vagy 5-FU alapú volt, de 27 beteg kapott FAM protokoll szerinti kezelést és 20 beteg S-1-et. Az általános válaszadás aránya mindössze 8,4% volt. Nem meglepő módon a platina bázisú kezelések magasabb toxicitással jártak. Összességében talán a gemcitabin tartalmú kemoterápia mutatott valamelyes hatásosságot a nem reszekálható epeúti tumorok esetén.

Irodalom:

1. Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, Yamao K, Funakoshi A, Ohkawa S, Boku N, Tanaka K, Nagase M, Saisho H, Sato T: A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Nov; 37(11):843-51.

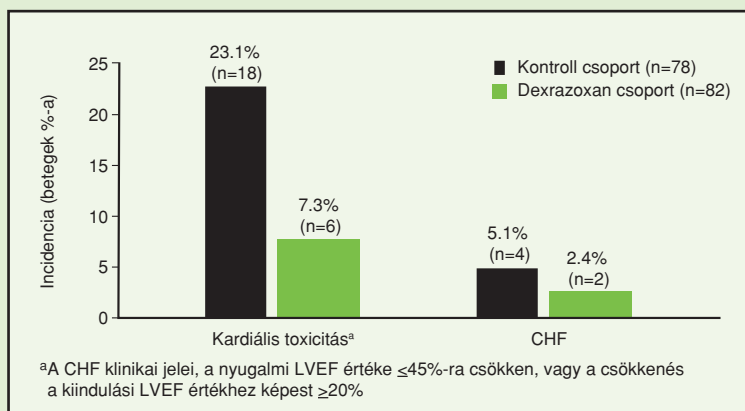
CARDIOXANE® – A SZÍV VÉDELMEÉRT

Megelőzi az anthracyclin-terápia okozta kardiotoxicitást.

A CARDIOXANE® HATÉKONYSÁGA EPIRUBICINNAL ÉS DOXORUBICINNAL KEZELT BETEGEKNÉL

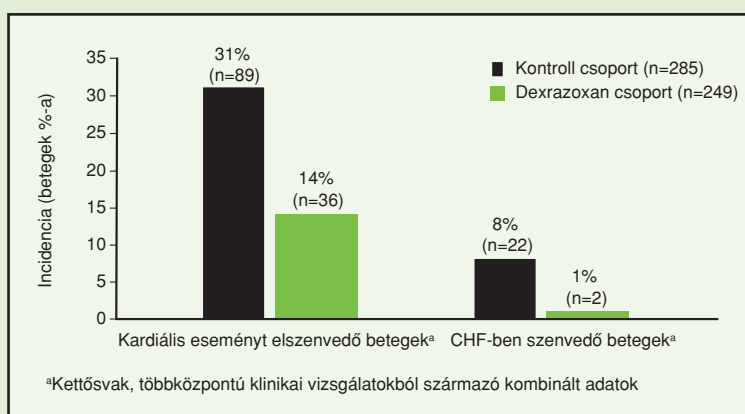
A Cardioxane® kiemelten hatékony az epirubicinnal kezelt betegeknél:

- a kardiotoxicitás incidenciája alacsonyabb a Cardioxane terápiával kiegészített csoportban^{2,5} (1. ábra)²
- alacsonyabb a NYHA III és IV pangásos szívelégtelenség incidenciája, a Cardioxane terápiával kiegészített csoportban⁵



1. ábra A kardiális események incidenciája epirubicinnal kezelt betegeknél Cardioxane® adásakor (n=82) és anélkül (n=78)²

A Cardioxane® kiemelten hatékony a doxorubicinnal kezelt betegeknél:^{1,4} (2. ábra)¹



2. ábra A kardiális események száma a doxorubicinnal kezelt betegeknél Cardioxane® adásakor (n=249) és anélkül (n=285)¹

1. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 1318–1332
2. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, et al. J Clin Oncol 1996; 14: 3112–3120
3. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 1333–1340
4. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. J Clin Oncol 1992; 10: 117–127
5. Lopez M, Vici P, Di Lauro K, et al. J Clin Oncol 1998; 16: 86–92

Anthracyclinkezelés esetén kardiotoxicitás megelőzésére vonatkozó rövidített alkalmazási előírás:

Cardioxane por infúzióhoz

Hatóanyag: 500 mg dexrazoxán porüvegenként

Terápiás javallatok: Kardiotoxicitás megelőzése anthracyclin kezelés esetén

Adagolás és az alkalmazás: A Cardioxane-t 30 perccel az anthracyclin adása előtt rövid, 15 percig tartó infúzióban kell beadni. Epirubicin esetén a Cardioxane adagja 10x-e az epirubicin adagjának. Doxorubicin esetében a Cardioxane adagja 20x-osa a doxorubicin adagjának. Például 1000 mg/testfelület m² dexrazoxán adag javasolt, ha a doxorubicin 21 naponként 50 mg/testfelület m² dózisban alkalmazzák. Az egyszeri iv. dexrazoxán adag nem lépheti túl az 1000 mg/testfelület m²-t. A Cardioxane kezelést az első anthracyclin adag alkalmazásával egyidőben kell megkezdeni és az anthracyclin minden egyes beadása előtt meg kell ismételni. Idősek és gyermekek esetében ne m igényel külön adagolást.

Ellenjavallatok: Dexrazoxán túlérzékenység, terhesség, szoptatás.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: Dexrazoxán kezelést csak a citotoxikus kemoterápiában jártas szakorvos végezhet. A Cardioxane teljes kardioprotektív hatásának biztosításához, a Cardioxane kezelést az első dózis anthracyclin kezeléssel együtt kell megkezdeni. A kezelés alatt megfelelő fogamzásgátlást kell biztosítani. A kezelés során (különösen az első két kezelési ciklus alatt) a hematológiai paramétereket, vala-

mint májelégtelenség esetén a májfunkciót rendszeresen kell ellenőrizni. A vesefunkció zavar csökkentheti a dexrazoxán eliminációját, ezért azon betegek esetében, akiknek kezdődő vese-funkciós zavaruk van, ellenőrizni kell a hematológiai toxicitás tüneteit. Az infúzió elkészítése során gumikesztyű használata javasolt.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások: Leukopenia, thrombocytopenia, hányinger, hányás, alopecia, májfunkciózavar, hőemelkedés, megnövekedett vas- és cink-clearance, anaemia, véralvadási zavarok, átmeneti szérumszint emelkedés, kalciumszint csökkenés fordulhat elő, az injekció helyén fájdalom, lokális irritáció jelentkezhethet. Mélyvénás trombózist írtak le, ami végzetes tüdőembóliával járt együtt, de ebben az esetben a Cardioxane pontos szerepét nehéz megállapítani.

Megjegyzés: Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Az alkalmazási előírás dátuma: 2006.11.08. Forgalomba hozatali engedély száma: OGYI-T-2359/01. Forgalom-ba hozatali engedély jogosultja: Novartis Hungária Kft.(Pharma részleg), Budapest (Tel: 06-1-4576500)

Rendelhetőség: Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer(Sz). Bruttó fogyasztói ár: 34 978,- Ft ; Támogatás mértéke: 0 % Térítési díj: 34 978,- Ft. Az időközben bekövetkezett árváltozásról részletes információt talál a www.oep.hu oldalon.

NOVARTIS

1114 Budapest, Bartók B. út 43-47,
Tel.: 457-6500 • Fax: 457-6600

Cardioxane®
DEXRAZOXAN
500 mg

CAR/03/08APR

Biztos hatóanyag bevitel, biztosított elvárt hatás

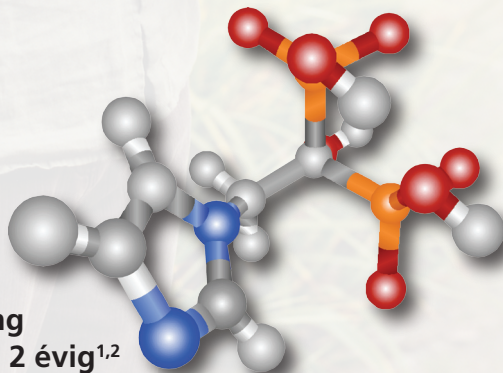
Nemzetközi interdiszciplináris szakértői panel javaslata evidencián alapuló zoledronsav (Zometa®) kezelés szolid tumorokban:

Tumor típusa:	Csontáttét esetén ajánlott biszfoszfonát¹:
Emlőrák	N- tartalmú biszfoszfonát¹
Prosztatarák	zoledronsav¹
Tüdőrák	zoledronsav¹
Vesesejtes rák és egyéb szolid daganatok	zoledronsav¹

Az intravénás alkalmazás preferált¹



**Zometa 4 mg
3-4 hetente 2 évig^{1,2}**



Rövidített alkalmazási előírás:

Zometa 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz MOSBA08

Hatóanyag: 4 mg zoledronsav/ 5 ml koncentrátum

Javallat: Előrehaladott, csontot is involváló, malignus daganatos betegségek során a csontrendszer érintett események (patológiás törések, csigolyakompresszió, a csontok besugárzása vagy műtete, ill. tumor indukálta hypercalcaemia) megelőzésére, a tumor indukálta hypercalcaemia (TIH) kezelésére. **Ellenjavallat:** terhesség, szoptatás, zoledronsav, más biszfoszfonát vagy a Zometa bármely segédanyaga iránti túlérzékenység. **Adagolás:** Csontrendszer érintett események megelőzésére az ajánlott adag 4 mg zoledronsav - a koncentrátumot 100 ml 0,9%-os NaCl vagy 5%-os glukóz oldattal történő további hígítás után 3-4 hetenként, legalább 15 perces intravénás infúzióként kell beadni.

Enyhe-mérsékelt vesekárosodás esetén a Zometa adagolása az alábbiak szerint történik:

Kiindulási kreatinin clearance (ml/perc)	> 60	50-60	40-49	30-39
Javasolt Zometa dózis	4,0 mg	3,5 mg	3,3 mg	3,0 mg

Hypercalcaemiában az ajánlott adag 4 mg zoledronsav, egyszeri intravénás infúzióként beadva, amely nem tartat 15 percnél rövidebb ideig. Enyhe-mérsékelt vesekárosodásnál nem szükséges a dózis módosítása. Beadás előtt és után a megfelelő hidratáltságot biztosítani kell. Ha nem áll fenn hypercalcaemia, napi 500 mg kalcium és 400 NE D vitamin adása szükséges.

Mellékhatás: Láz és influenza-szerű tünetek, csont-, izom- és ízületi fájdalom, fáradtságérzés és hidegrázás, az infúzió után hányinger és hányás. Néhány esetben vesefunkció károsodás, a beadás helyén bőrpír, duzzanat, fájdalom jelentkezhet. Előfordulhat még hypophosphataemia, hypocalcaemia, anaemia, fejfájás, conjunctivitis, anorexia, a vér kreatinin- és ureaszint emelkedése. Biszfoszfonát kezelés során sok betegnél helyi fertőzés tünetei álltak fenn, beleértve az osteomyelitist, ritkán osteonecrosis (állkapocs) jelentkezett. **Figyelemztetés:** A szérumszintek rendszeres ellenőrzése javasolt. Minden egyes Zometa infúzió beadása előtt a szérumszintek mérése kötelező. Súlyos vesekárosodásban a kezelés nem javasolt. Az esetleges állkapocs osteonecrosis tüneteiről, a kockázati tényezőkről a beteget tájékoztatni kell. A kezelés hatása 2-3 hónappal a kezelés megkezdése után érvényesül. Gyermkek kezelésében még nincs kellő tapasztalat. A Zometa-t kizárólag intravénás biszfoszfonát kezelésben jártas orvos alkalmazhatja. **Tárolás:** Hígítást követően 2-8°C közötti hőmérsékleten, 24 órán át stabil. **Csomagolás:** A Zometa 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz forgalmazott csomagolási egysége 1 injekciós üveget tartalmaz.

Kiadhatóság: Szakorvosi/ kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmény.

Unió Forgalmi engedélyének száma: EU/1/01/176/004-006 (2007. október 19.)

Forgalomba hozatali engedélyének jogosultja: Novartis Hungaria Kft.

114 Budapest, Bartók B. út 43-47; Tel:0614576500

Bruttó fogyasztói ár: 72 450 Ft. Támogatás mértéke: EÜ 100%. Térítési díj: 0 Ft.

Kérjük az árat ellenőrizze a www.oep.hu weboldalon.

Kérjük, hogy felírás előtt olvassa el a részletes alkalmazási előírást!

Hivatkozások:

1. M. Aapro et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Annals of Oncology*, 2007 doi:10.1093/annonc/mdm442
2. Zometa hivatalos alkalmazási előírás, ZOM-II-013

ZOMETA®
zoledronsav



ZOM04/08MAR

NOVARTIS
ONKOLÓGIA

1114 Budapest, Bartók B. út 43-47.
Tel.: 457-6500 • Fax: 457-6600