

Dr. Landherr László

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológiai Osztály
Budapest

Primér májdaganatok és colorectális tumorok okozta májjáttétek nem sebészi kezelése

HEPATOCELLULÁRIS CARCINOMA

Seo YS, Kim JN. et al: Radiotherapy for 65 patients with advanced unresectable hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2008.Apr 21;14(15):2394-400.

Koreában a primer májtumorok 83%-át teszi ki a HCC. A daganat kiterjedése miatt csak a betegek kevesebb mint 20%-a alkalmas kuratív célú műtetre. A lokális tumorablatív technikák sem minden esetben alkalmazhatók. Az utóbbi négy évtizedben történtek próbálkozások sugárkezeléssel, de az alkalmazott dózis kevés volt a tumorcid hatás eléréséhez. Szerzők 2003. június és 2006. július között 65 áttétmentes betegségben szenvedő beteget kezeltek irradiációval. Biopsziát csak azokban az esetekben végeztek, ha a dinamikus CT vagy MR vizsgálat nem igazolta egyértelműen a HCC-t, vagy ha az AFP értéke 400 ng/ml alatt volt. Az irradiáció indikációja 40 betegnél a primer kezelés (61.5%), a túl nagyméretű tumor (30.8%), a portális véna thrombózisa (18.5%), a véna cava thrombózisa (3 beteg) és 5 esetben az epevezeték infiltrációja, vagy masszív porto-cavalis shunt fennállása volt. A többi 25 betegnél a sugárkezelésre mint salvage terápiára a hatástalan vagy technikailag nem kivitelezhető TACE miatt került sor. Az irradiációt 10 MeV-os fotonnal végezték CT alapú 2D besugárzás tervezést követően. A gócdózist 61 Gy/34 frakciónak tervezték. A teljes kezelést 55 betegnél tudták végigvinni. A kezelést leginkább a Child-Pugh B stádiumú betegeknél kellett megszakítani lokális progresszió vagy a májfunkciók romlása miatt. A sugárkezelés alatt 57 betegnél doxorubicin és lipiodol keverékével TACE kezelést is végeztek. 4 hónappal a kezelés megkezdése után 37 betegnél volt részleges regresszió, 17 betegnél pedig SD-t észleltek, csak egy betegnél volt progresszió. Így az overall response rate 56.9%-nak adódott. A 12 hónapos túlélés 34.7% volt. A túlélés prediktív faktorai: Child-Pugh grade, AFP érték, és a kezelésre adott válasz. Szerzők a sugárkezelést effektív módszernek tartják a nem operálható HCC kezelésében.

Pinter M, Wichlas M. et al: Thalidomide in advanced hepatocellular carcinoma as antiangiogenic treatment approach a phase I/II trial. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008 Oct;20(10):1012-9.

A HCC erősen vaszkularizált volta azt jelenti, hogy potenciális target lehet az angiogenezis gátló célzott kezelés számára. A thalidomid régi ismerősünk, 1961-ben kivonták a piacról erős teratogenitása miatt (Contergan ügy). 1994-ben számoltak be anti-angiogenetikus hatásáról és azóta effektívnek bizonyult myeloma multiplexben, veserákban, Kaposi szarkómában és prosztatata daganatban. Szerzők 28 szövettanilag igazolt, egyéb terápiára alkalmatlan beteget soroltak be a vizsgálatba. A thalidomid kezdő adagja 100 mg/nap volt, melyet a toleranciától függően emeltek 300 mg/nap dózissig. A leggyakoribb mellékhatás a fáradtság (75%), szédülés (64%), émelygés (43%) és a székrekedés (39%) volt. A maximum tolerálható dózis 300mg/nap. 2 betegnél alakult ki 2.6 és 5.4 hónapig tartó stabil betegség, a többiekben a betegség progrediált. Az átlag túlélés csak 5.1 hónapnak adódott.

Cohn AL, Myers JW. et al: A phase II study of pemetrexed in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Invest New Drugs. 2008.Aug;26(4):381-6.

A pemetrexed egy folát antimetabolit mely számos enzimet bénít, beleértve a thimidine synthetase-t ami az 5-FU target-ja is, valamint a glycynamide ribonucleotide formyltransferase-t és a

dihydrofolate reductase-t, melyek a methotrexat célpontjai. Miután HCC sejtvonalakon hatásosnak bizonyult, a szerzők fázis II vizsgálatot végeztek a hatásosság és tolerálhatóság vizsgálatára. A betegek folinsav, B¹² vitamin és dexamethason premedikáció után háromhetente 600 mg/m² pemetrexed-infúziót kaptak a progresszióig. 21 kezelt beteg közül négynél figyelték meg a betegség stabilizálódását. 14 esetben progresszió volt, 3 beteget nem tudtak kiértékelni, mert súlyos toxicitás alakult ki. Az átlag túlélés 5.2 hónap volt, a vizsgálatot be is zárták a response hiánya miatt.

Rizell M, Andersson M. et al: Effects of the mTOR inhibitor sirolimus in patients with hepatocellular and cholangiocellular cancer. Int J Clin Oncol. 2008 Feb;13(1):66-70.

A sirolimust erős immunszuppresszív hatása miatt elsősorban transzplantáció után alkalmazzák a rejectió kivédésére. Az mTOR (mammalian target of rapamycin) fontos szerepet játszik a sejtnövekedés kontrolljában, gátlása csökkenti az angiogenezist. In vitro és állatkísérletekben csökkentette a hepatómák növekedését. Ebben a prospektív, egykarú vizsgálatban 21 HCC-ben és 9 CCC-ben szenvedő, műtétre alkalmatlan beteg vett részt. A szert per os adták napi egy alkalommal. A RECIST kritériumok szerint kiértékelve a HCC-s betegek közül egynél részleges választ, öt betegnél a betegség stabilizálódását figyelték meg. A HCC-s betegek között 3 esetben alakult ki stabil állapot. A túlélés a két betegcsoportban 6.5 illetve 7 hónap volt. Megjegyzendő, hogy volt olyan beteg, aki 36 hónapig élt. A kezelés viszonylag kevés mellékhatással járt, 15 betegnél nem volt toxicitás, 8-nál stomatitis és aphták alakultak ki.

Tse RV, Hawkins M. et al: Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol. 2008. Feb 1;26(4):657-64.

Szerzők individualizált sztereotaktikus radioterápiás kezelésről (stereotactic body radiotherapy treatment, SBRT) számolnak be, részben nem reszekálható HCC, részben intrahepatikus cholangiocarcinoma (IHC) eseteiben. 41 olyan HCC-s beteget választottak be a vizsgálatba, akik a standard terápiára nem voltak alkalmasak, de Child-Pugh A kategóriába tartoztak, valamint kezeltek 10 olyan beteget, akik IHC-ben szenvedtek. Összesen 6 frakcióban végezték a sugárkezelést CT alapú besugárzás tervezést használtak, figyelemmel voltak a máj légzési kitéréseire is. Az irradiáció idején hasi kompressziót alkalmaztak a légzési kitérések csökkentésére. A pontos célvolumen meghatározáshoz háromfázisú CT és/vagy MR vizsgálatot végeztek. A *gross tumor volume* meghatározását követően 8 mm-es biztonsági zónát hagytak. Konformális tervezést használtak, a sugárkezelést 3-10 irányból érkező 6-18 MV energiájú foton nyálábokkal végezték. A 6 frakciót 2 hét alatt adták le heti 3 alkalommal úgy, hogy a maximális dózis a gyomron és a beleken 30 Gy, a gerincvelőn 27 Gy, a szíven 40 Gy-nél több nem lehetett. A sugárkezelést követően az első hónapban, majd az első évben 3 havonként, utána 6 havonként kontroll háromfázisú MR vagy CT vizsgálatot követtek. A toxicitást az NCICTC kritérium rendszer szerint értékelték. A tumor válasz megítélésére a RECIST kritériumokat használták. A besugárzási dózist egy sajátos eszkalációs stratégia alapján emelték, ennek következtében a betegek átlag 36 Gy dózist kaptak a célvolumenre számolva. Nem észleltek sugár indukálta májkárosodást vagy más kezeléssel összefüggésbe hozható 4/5 fokú toxicitást az első 3 hónapban. Grade 3 májenzim emelkedést 5 betegnél figyelték meg. 2 IHC-ben szenvedő betegnél az első néhány irradiációt követően átmeneti biliáris obstrukció fejlődött ki. Az átlagos túlélés HCC esetén 11,7 hónap, IHC esetén 15 hónap volt.

Knox JJ, Gill S. et al: A phase I and pharmacokinetic study of SB-715992 in patients with metastatic hepatocellular carcinoma a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG IND 168) Invest New Drugs. 2008.Jun;26(3):265-72.

Az SB-715992 (*ispinesib*) egy új citotoxikus szer, amely gátolja a mitotikus orsó proteint (mitotic kinesin spindle, KSP). Preklinikai kísérletek és fázis I vizsgálatok alapján hatásosságot mutatott,

ezért a kanadai Nemzeti Rákintézet égisze alatt nem randomizált, nyílt multicentrikus kétlépcsős fá-zis II. vizsgálatot vezettek be a hatásosság, a toxicitás és a farmakokinetikai tulajdonságok vizsgálatára. Helyileg előrehaladott, metasztatikus vagy kiújult HCC-ben szenvedő betegeknek adtak átlagosan 3 ciklus-kezelést (18 mg/m² iv.). A leggyakoribb mellékhatás a granulocitopénia, leukopénia, hasmenés és májenzim emelkedés volt. Az átlagos megerősített válaszadási arány 0% (!) volt. 7 betegnél (46%) figyelték meg az átlag 3,9 hónapig tartó stabil betegség kialakulását. A progresszióig eltelt idő átlagosan 1,6 hónap volt. Nem tudtak összefüggést kimutatni a KSP festődési intenzitása és a klinikai lefolyás között. Azok a betegek, akiknél a májfunkciók jól voltak és jó általános állapotuk volt, a kezelést jól tolerálták. Végül is semmilyen evidencia nem találtatott arra vonatkozólag, hogy ennek a szernek monoterápiájából a betegeknek előnyük származott volna.

Lin AV, Fischer GA.et al: Phase II study of imatinib in unresectable hepatocellular carcinoma. Am J Clin Oncol. 2008.Feb;31(1):84-8.

Az imatinib egy már jól ismert tirozinkináz inhibitor, amely ugyancsak bénítja a BCR-ABL fúziós fehérjét is. Krónikus myelo-leukémiában és c-kit expresszáló GIST kezelésében átütő sikert eredményezett. Miután az imatinib gátolja a platelet-derived growth factor receptort (PDGFR) is, elképzelhető, hogy HCC proliferációjában is eredményes lehet. Ebben a vizsgálatban egyéb kezelésre nem alkalmas, de jó általános állapotú betegek vettek részt. Az imatinib kezdő adagja 300 mg/nap volt, melyet 100 mg/hét lépcsőben eszkaláltak egészen 800 mg/nap dóziséig, ha a mellékhatások ezt lehetővé tették. Habár a mellékhatások jól tolerálhatók voltak, nem volt a betegek közül egyetlen egy sem, aki reagált volna a kezelésre. Mindössze 2 betegnél tudtak 63 illetve 98 napig tartó betegség stabilizálódást kimutatni utólag. A progresszióig eltelt átlagos idő csak 35 nap volt.

Siegel AB, Cohen EL:et al: Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol. 2008. Jun 20;26(18):2992-8.

A bevacizumab egy VEGF gátló monoklonális antitest, melyet kiterjedten használnak vastagbél daganatok és egyre inkább emlődaganatok valamint nem kissejtes tüdőrákok kezelésében. Miután a HCC is hipervaszkuarizált tumor, az angiogenesis nyilvánvalóan szerepet játszik a tumor növekedésében. Szerzők 46 beteget kezeltek 5-10 mg/kg bevacizumabbal, melyet 2 hetente adtak progresszióig vagy nem tolerálható toxicitás kifejlődéséig. A vizsgálat elsődleges végpontja az volt, hogy vajon a bevacizumab megnöveli-e a 6 hónapos progresszió mentes túlélési rátát 40%-ról 60%-ra. 6 betegnél volt objektív válaszadás (13%) és 76%-uk maradt progressziómentes 6 hónapig. A PFS idő 6,9 hónap, az átlagos túlélési ráta 1 évnél 53%, 2 évnél 28%, 3 évnél 23% volt. Grade 3/4 hypertonia 15%-ban, vénás és artériás thrombosis 6%-ban fordult elő. A betegek 11%-ánál alakult ki legalább grade 3 fokozatú vérzés, egy esetben fatális varix vérzés lépett fel. A bevacizumab szignifikánsan csökkentette a dinamikus MR felvételeken a kontraszterősítést, valamint redukálta a cirkuláló VEGF-A plazma szintjét is.

Yan Y, Lim DW.et al: Phase II study of oxaliplatin in patients with unresectable metastatic or recurrent hepatocellular cancer a California Cancer Consortium Trial. Am J Clin Oncol. 2008. Aug; 31(4):317-22.

A szinte minden kemoterápiára rezisztens HCC esetén 2008-ban is folytatódott a legkülönbözőbb gyógyszerek kipróbálása. Szerzők nem reszekálható, áttétes vagy kiújult HCC-ben szenvedő betegeknek adtak 100 mg/m² oxaliplatint az 1. és 15. napon 2 órás intravénás infúzióban. 32 beteget értékelt ki, de közülük hat már az első kiértékelés előtt kiesett. Az átlag progresszióig eltelt idő 2 hónap volt, az átlag túlélés pedig 6 hónap (a 6 hónapos kiértékeléskor már csak a betegek 55%-a volt életben). 16 betegnél figyelték meg átmeneti betegség stabilizálódást. Ezen eredményekből a szerzők

azt a következtetést vonták le, hogy az oxaliplatin tartalmú kombinációk alkalmasak lehetnek azon betegek kezelésére, akiknek jó általános állapotuk van.

Han HJ, Seong J. et al: Pilot clinical trial of localized concurrent chemoradiation therapy for locally advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer*. 2008.Sep 1; 113(5):995-1003.

A portális véna thrombosisával szövődő HCC különösen rossz prognózisú. Koreai szerzők 1998. január és 2003. december között 40 beteget vontak be ebbe a vizsgálatba. A betegek konkurrens regionális kemoterápiát és külső besugárzást kaptak. A sugárkezelés dózisa 45 Gy volt, melyet 5 hét alatt szolgáltattak ki konvencionális frakcionálással. A HAI kezelés során 5- FU-t adtak a sugárkezelés 1. és 5. hete alatt. Egy hónappal a sugárkezelést követően és a további minden 4. héten az intraarteriálisan rögzített katéterbe 3 napos 5-FU infúziót adtak, a második napon 2 órással ciszplatin infúzióval kiegészítve. Minden három ciklus után képalkotóval értékelték ki az eredményt. Az objektív válaszadás 45% volt, a 3 éves túlélési ráta 24,1%, az átlag túlélés időtartama 13,1 hónap. Azon betegek, akik a kemo-radiációra jól reagáltak szignifikánsan tovább éltek, mint a non-responderek.

Asnacios A, Fartoux L. et al: Gemcitabine, plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma results of a multicenter phase 2 study. *Cancer*. 2008. Jun 15; 112(12):2733-9.

Szerzők 45 előkezeletlen, előrehaladott stádiumú HCC-s betegnek adtak gemcitabine, oxaliplatin és erbitux összetételű (GEMOX) kombinációt. Összesen 306 ciklus kezelés során grade 3-4 hematológiai toxicitás (thrombocytopénia, neutropénia) 20-24%-ban fordult elő. A válaszadási arány 20% volt, a progressziómentes és általános túlélés 4,7 és 9,5 hónap, az egy éves túlélési arány 40%.

Villanueva A, Chiang DY. et al: Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008 Dec; 135(6):1972-83.

A sejten belüli jelátviteli utak meghatározása és feltérképezése rendkívüli fontossággal bír a HCC esetén is, mert lehetővé teszi újabb target molekulák kifejlesztését. Szerzők az mTOR szignál transzdukciót tanulmányozták mutáció analízissel, a DNS kopiaszám meghatározásával, a messenger RNS szintjének titrálásával és a protein aktiváció mértékének megállapításával 351 emberi HCC daganat mintán. Kontrollnak 37 tumormentes szövetet használtak. Az mTOR szignál mechanizmus gátlására a két szintű blokkolást biztosító rapamycin analóg everolimussal és egy EGFR/VEGFR inhibitorral (AEE788). A blokkolást sejtvonalakon és xenograft modellen végezték.

Aberráns mTOR szignál mechanizmust (p-RPS6) találtak az esetek felében, mely az inzulin line growth faktor pathway aktivációval EGF up-regulációval és PTEN disregulációval járt együtt.

PTEN és PI3KCA-B mutációk ritkák voltak. Az mTOR blokkolása everolimussal in vitro és a xenograft modelleken a tumor növekedés gátlását és a túlélés növekedését eredményezte. Ez a hatás növelhető volt in vivo, ha előzőleg EGFR blokkolást végeztek. Szerzők megállapíthatják, hogy az mTOR szignál útnak rendkívül nagy szerepe van a HCC patogenezisében. Az mTOR blokkolása everolimussal in vivo is hatásos, ezért klinikai vizsgálatokban való tesztelését is javasolják.

Schwarcz RE, Smith DD: Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population. *Am J Surg*. 2008.Jun; 195(6):829-36.

A HCC csak viszonylag ritkán alkalmas kuratív célú reszekcióra, ezért szerzők a különböző egyéb terápiás modalitásokat és ezek átlagos túléléshez való viszonyát vizsgálták az Egyesült Államokban. 1973 és 2003 között keletkezett adatokat gyűjtöttek ki a *Surveillance, Epidemiology and End*

Results (SEER) adatbázisából. 46.065 betegnek volt elsődleges hepatobiliaris tumora, 5317 esetben állt rendelkezésre elegendő adat a sebészi beavatkozásról. A betegek átlag életkora 65 év, és 73%-uk volt férfi. Az átlagos tumor méret 6 cm. 52%-ban volt solitaer az elváltozás, 28%-ban multiplex, és 20% volt az extrahepaticus esetek aránya. A reszekciós műtét utáni 30 napon belüli halálozás 8,4%, a transzplantáció mortalitása 3,3% volt. Transzplantációval az 5 éves túlélés 67%, reszekció után 35%, abláció után 20%, lokális vagy inkomplett terápia után csak 3%. A konklúzió, hogy a legjobb hosszú távú túlélést a transzplantációval és a reszekcióval lehet elérni.

Lau WY, Lai EC, Leung TW.et al: Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial-update on 5-year and 10-year survival. Ann Surg. 2008.Jan; 247(1):43-8.

1992 és 1997 között 43 olyan beteget randomizáltak, akiknél HCC miatt reszekciós műtét történt. 22 beteg nem kapott utókezelést, 21 betegnél jód-131-el jelzett lipiodolt adtak intraarterialisan a műtétet követően. Az átlag 66 hónapos utánkövetés után az adjuváns kezelésben részesített csoportban szignifikánsan kevesebb volt kiújulás, mint a nem kezelt csoportban (46,6% vs. 63,6%). Ugyancsak szignifikáns különbség volt az 5 éves betegségmentes túlélésben is (61,9% vs.31,8%). Ez a jelentős különbség a 7 éves és 10 éves túlélésben is megmaradt. Habár a betegszám nem nagy, az eredmények biztatóak és mindenképpen azt sugallják, hogy HCC műtétjét követően alkalmazott lokális izotóp terápia hatásos lehet.

Shim JH, Park JW, Nam BH. Et al: Efficacy of combination chemotherapy with expecitabine plus cisplatin in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer Chemoter Pharmacol. 2009. Feb;63(3):459-67.

Az eddig megismertektől lényegesen eltérő, kemoterápiás kezelésre adott válaszádról számolnak be dél-koreai szerzők. 178 különböző stádiumban levő HCC-s beteget kezeltek capecitabine-cisplatin kombinációjával, az átlagos válaszádrási arány 19,7% volt, stabil állapotot 45%-ban tudtak elérni. A válaszádrást magasabbnak találták, ha az AFP szintje 400 ng/ml-nél kisebb értéket mutatott. Az átlag progressziómentes túlélés így is csak 2,8 hónapnak, az átlag túlélés 10,5 hónapnak adódott.

Llovet JM, Ricci S, Muzzaferro V.et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008.Jul 24;359(4):378-90.

A SHARP vizsgálat eredményét már a múlt évi ASCO-n közölték. Ez volt az első olyan klinikai vizsgálat HCC-ben, amelyik egy gyógyszer hatéktívását kontrollált klinikai vizsgálat során igazolta a placebohoz képest. A sorafenib egy multi-tirozinkináz gátló szer, amely a daganatsejten belüli jelátvitelt a Raf fehérjéken keresztül gátolja. A vizsgálatba 602 lokálisan előrehaladott, nem operálható HCC-s beteget vontak be. A sorafenib adagja napi 2x400 mg p.o.volt. A vizsgálat elsődleges végpontja az átlag túlélés és a tünetek progressziójának időpontja volt. A sorafenib-et kapó betegek átlag túlélése szignifikánsan hosszabb volt, mint a placebo ágon (10,7 hónap vs.7,9 hónap) Még a kezelésre reagálók között sem fordult elő azonban komplett remisszió. A mellékhatások közül a TK gátlóktól megszokott hypertonia, kéz-láb szindróma és hasmenés fordult leginkább elő.

Cheng AL, Kang YK, Chen Z.et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2008 Dec 16.

A sorafenib kezelés eredményességét külön ázsiai vizsgálatban is vizsgálták. 271 beteget vontak be (mindegyik Child-Pugh A stádiumú volt). A vizsgálati terv megegyezett a SHARP vizsgálatával. A

sztratifikációban figyelembe vették a makroszkópos érinváziót, az extrahepaticus terjedés meglétét és az ECOG státuszt, valamint a földrajzi régiót is. Az eredmények lényegében megegyeztek a SHARP vizsgált eredményeivel és így egyben konfirmálták is azt. (TTP=2,8 hónap v.s. 1,4 hónap)

O'Neil BH, Venook AP.: Hepatocellular carcinoma: the role of the North American GI Steering Committee Hepatobiliary Task Force and the advent of effective drug therapy. *Oncologist*. 2008 Jun; 13(6):734-5.

Szerzők felhívják a figyelmet, hogy az előrehaladott HCC egyetlen kuratív célú kezelése a transzplantáció. A műtetre nem alkalmas betegeknek azonban az optimális terápia még nincs standardizálva. A TAC, TAE és TACE kezelések hatásossága közötti különbségek nem tekinthetők szignifikánsnak, sőt az elmúlt években napvilágot láttak olyan közlemények is, melyekben a TACE kezeléssel sem tudtak előnyt igazolni a BSC (best supportive care) -vel szemben. Az alkalmazott vagy alkalmazandó kemoterápiás szer fajtájára, dózisára, koncentrációjára és a kezelés ritmusára vonatkozólag sincsenek egységes állásfoglalások.

Han HJ, Seong J. et al: Pilot clinical trial of localized concurrent chemoradiation therapy for locally advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer*. 2008.Sep 1;113(5):995-1003.

Jól ismert az a tény, hogy az előrehaladott HCC-ben szenvedő betegek prognózisát a portális vénás thrombosis nagymértékben tovább rontja. Ez a közlemény azért érdekes, mert eddig nem nagyon lehetett találkozni radio-kemoterápiás próbálkozással az irodalomban. Koreai szerzők 1998 és 2003 között 40 beteget kezeltek. A kemoterápiát intraarterialisan beültetett port-on keresztül jutatták be, mialatt folyamatosan 45 Gy összdózisú frakcionált külső besugárzást adtak. A sugárkezelés 1. és 5. hetében az artéria hepaticába 5-FU-t adagoltak, amit 4 hetenként cisplatinnal egészítettek ki. A betegek csaknem felénél objektív választ lehetett kimutatni, a 3 éves túlélés 21,4%, az átlagos túlélés 13,1 hónap volt. Az eredmények figyelemre méltók.

Boucher E, Bouguen G., Gurin E, Guillygomarch A, Boudjema K, Raoul JL.: Adjuvant intraarterial injection of 1311-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma: progress report of a case-control study with a 5-year minimal follow-up. *J Nucl Med*. 2008 Mar;49(3):362-6.

A 90-es évek végén Franciaországban is megpróbálkoztak a HCC műtétjét követően adjuváns intraarterialis lipiodol kezeléssel. Fenti munkacsoport a 2001. szeptember előtt kezelt 38 beteg adatát 5 év elteltével újraértékelte és összehasonlította az ugyanazon időben operált, de postoperatív kezelést nem kapott betegek adataival. A kezelték között 22, a nem kezelték között 28 kiújulást észleltek. A kiújulásig eltelt időtartam 21 illetve 26,5 hónap volt. Jobbnak bizonyult a betegségmentes túlélés, az első két évben megjelenő kiújulások száma is. Szerzők felhívják a figyelmet nagy, prospektív vizsgálatok szükségességére.

Irodalom:

1. *Alacacioglu A, Somali I. et al: Epidermiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey outcome of multicenter study. *Jpn Clin Oncol*. 2008. Oct;38(10):683-8.*
2. *Anrienti V, Pretolani S. et al: Complications of laser ablation for hepatocellular carcinoma a multicenter study. *Radiology*. 2008. Mar;246(3):947-55.*
3. *Asnacios A, Fartoux L. et al: Gemcitabine, plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma results of a multicenter phase 2*

- study. *Cancer*.2008.Jun 15;112(12):2733-9.
4. *Bernal R, Raoul JL. et al*: International Atomic Energy Agency-sponsored multination study of intra-arterial menium-188-labeled lipiodol in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: results with special emphasis on prognostic value of dosimetric study. *Seemin Nucl Med*.2008. Mar; 38(2):540-5.
5. *Berretta M, Zanet E. et al*: Unusual presentation of metastatic hepatocellular carcinoma in an HVHCV co-infected patient: case report and review of the literature. *Tumori*.2008.Jul-Aug;94(4):589-91.
6. *Boucher E, Bouguen G., Gurin E, Guillygomarch A, Boudjema K, Raoul JL.*: Adjuvant intraarterial injection of 1311-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma: progress report of a case-control study with a 5-year minimal follow-up.*J Nucl Med*. 2008 Mar;49(3):362-6.
7. *Brunello F, Veltri A., Carucci P.et al*: Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(6):727-35.
8. *Callstrum MR, Charboneau JW.*: Technologies for ablation of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):1831-5.
9. *Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE. et al*: Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg*. 2008 Oct; 248(4):617-25.
10. *Cheng AL, Kang YK, Chen Z.et al*: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2008 Dec 16.
11. *Chia WK, Ong S. et al*: Phase II trial of gemcitabine in combination with cisplatin in inoperable or advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Acad Med Singapore*.2008.Jul;37(7):554-8.
12. *Chia WK, Ong S., Tob HC. et al*: Phase II trial of gemcitabine in combination with cisplatin in inoperable or advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Acad Med Singapore*. 2008 Jul;37(7):554-8.
13. *Chiorean EG, Porter JM. et al*: A phase I and pharmacokinetic trial of erlotinib in combination with weekly docetaxel in patients with taxans-naïve malignancies. *Clin Cancer Res*. 2008.Feb 15;14(4):1131-7.
14. *Choi JH, Kim K. Chie EK.et al*: The evolving role of radiation therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Radiother*. 2008 Mar;12(2):96-101.
15. *Christopheit M, Lenz G., Forstpointner R. et al*: Nine months to progression using fourth-line liposomally encapsulated paclitaxel against hepatocellular carcinoma. *Chemotherapy*. 2008;54(4):309-14.
16. *Cohn AL, Myers JW. et al*: A phase II study of pemetrexed in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*. 2008.Aug;26(4):381-6.
17. *Collette S, Bonnetain F. et al*: Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Ann Oncol*. 2008.Jun;19(8):1117-26.
18. *Dawson LA, Guba C*: Hepatocellular carcinoma: radiation therapy. *Cancer J*. 2008 Mar-Apr;14(2):111-6.
19. *Faria LC, Gigou M. et al*: Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008.Jun;134(7):1890-9.quiz 2155.
20. *Ford R, Schwartz L. Dancey J. et al*: Lessons learned from independent central review. *Eru J Cancer*. 2008 Dec 18.
21. *Forner A, Bruis J.*: Locoregional treatment for hepatocellular carcinoma.: From clinical exploration to robust clinical data, changing standard of care. *Hepatology*. 2008.Jan;47(1):5-7.
22. *Han HJ, Seong J. et al*: Pilot clinical trial of localized concurrent chemoradiation therapy for locally advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer*. 2008.Sep 1;113(5):995-1003.

23. *Han KH, Park JY. J.:* Chemoterapy for advanced hapetocellular carcinoma. Gastroenterol Hepatol. 2008 May;23(5):682-4. Comment on: J Gastroenterol Hepatol. 2008.May;23(5):811-6.
24. *Hui CK, Leung N. et al:* Changes in liver histology as a “surrogate” and point of antiviral therapy for chronic HBV can predict progression to liver complications. J Clin Gastroenterol. 2008.May-Jun;42(5):533-8.
25. *Hui D, Qiang L. Hian W. et al:* A randomized, controlled trial of postoperative adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy after radical resection of hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis. 2009 Jan;41(1):36-41.
26. *Ibrahim SM, Lewandowska RRJ, Sato KT. et al:* Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review. World J Gastroenterol. 2008 Mar 21;14(11):1664-9.
27. *Igaki H, Nakagawa K, ShiraishiK. Et al:* Threedimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cave invasion. Jpn J Clin Oncol. 2008 Jun;38(6):438-44.
28. *Imura S, Ikemoto T, Morine Y. et al:* Effect of a new adjuvant systemic inferon alpha, 5-fluorouracyl and cisplatin on advanced hepatocellular carcinoma with macroscopic portal invasion. Hepatogastroenterology. 2008. Mar-Apr; 55(82-83):615-20.
29. *Kamar R, Saraswat MK, Sharma BC.et al:* Characteristics of hepatocellular carcinoma in India: a retropective analysis of 191 cases. QIM. 2008 Jun;101(6):479-85.
30. *Knox JJ, Gill S. et al:* A phase I and pharmacokinetic study of SB-715992 in patients with metastatic hepatocellular carcinoma a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG IND 168) Invest New Drugs. 2008.Jun; 26(3):265-72.
31. *Knox JJ, Gill S., Symold TW: et al:* A phase II and pharmacokinetic study of SB-715992, in patients with metastatic hepatocellular carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG IND 168.) Invest New Drugs. 2008 Jun;26(3):265-72.
32. *Krishnan S, Dawson LA, Seong J.et al:* Radiotherapy for hepatocellular carcinoma an overview. Ann Surg Oncol. 2008 Apr;15(4):1015-24.
33. *Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF. Et al:* Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. Hepatology. 2008 Jun;47(1):71-81.
34. *Lau WY, Lai EC, Leung TW.et al:* Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial-update on 5-year and 10-your survival. Ann Surg. 2008.Jan; 247(1):43-8.
35. *Leelawat K, Laisupasin P. et al:* The effect of doxorubicin on the changes of serum vascular endothelial growth factor (VEGH) in patients with hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). Meg Assoc.Thai. 2008.Oct;91(10):1539-43.
36. *Liang LJ, Hu WJ, Yin XY.et al:* Adjuvant intraportal venous chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombi following hepatoctomy plus portal thrombectomy. World J Surg. 2008.Apr;32(4):627-31.
37. *Lin AV, Fischer GA. et al:* Phase II study of imatinib in unresectable hepatocellular carcinoma. Am J Clin Oncol. 2008.Feb;31(1):84-8.
38. *Liu ZM, Li LQ. et al:* Hepatitis B virus infection contributes to oxidative stress in a population expressed to aflatoxin B1 and high-risk for hepatocellular carcinoma. Cancer Lett. 2008.May 18;263(2):212-22.
39. *Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J. et al:* Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst.. 2008 May 21; 100(10):698-711.
40. *Llovet JM, Ricci S, Muzzaferro V.et al:* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008.Jul 24;359(4):378-90.

41. Mizumoto M, Tokuiye K, Sugahara S. *et al*: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jun 1;7(2):462-7.
42. Morise Z, Sugioka A, Fujita J. *et al*: S-1 plus cisplatin combination therapy for the patients with primary liver carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 2007. Dec;54(80):2315-8.
43. Nakamura M, Niagano H, Marubashi S. *et al*: Pilot study of combination chemotherapy of S-1, a novel oral DPD inhibitor, and interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Cancer*. 2008 Apr 15; 112(8):1765-71.
44. Nakazawa T, Adachi S, Kitano M. *et al*: Potential prognostic benefits of radiotherapy as an initial treatment for patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma with invasion to intrahepatic large vessels. *Oncology*. 2007;73(1-2):90-7.
45. Namashima A, Sumida Y, Abo T. *et al*: Surgical treatment and adjuvant chemotherapy in hepatobiliary carcinoma patients with advanced vascular involvement. *Hepatogastroenterology*. 2008 Mar-Apr;55(82-83):627-32.
46. O'Neil BH, Venook AP.: Hepatocellular carcinoma: the role of the North American GI Steering Committee Hepatobiliary Task Force and the advent of effective drug therapy. *Oncologist*. 2008 Jun; 13(6):734-5; author reply 736-7.
47. Park Y, Choi D. *et al*: Growth rate of new hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation: evaluation with multiphase CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2008.Jul;191(1):215-20.
48. Pineau P, Marchio A. *et al*: Chromosome instability in human hepatocellular carcinoma depends on p53 status and aflatoxin exposure. *Mutat.Res*.2008.May 30;653(1-2):6-13.
49. Pinter M, Wichlas M, Schmid K. *et al*: Thalidomide in advanced hepatocellular carcinoma as antiangiogenic treatment approach: a phase I/II trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Oct; 20(10):1012-9.
50. Pleguezuelo M, Marelli L, Misseri M. *et al*: TACE versus TAE as therapy for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 Oct;8(10):1623-41.
51. Randolph AC, Tharalson EM. *et al*: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is possible and might have implications for future therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008. Aug;20(8):804-9.
52. Rizell M, Andersson M, Cahlin C. *et al*: Effects of the mTOR inhibitor sirolimus in patients with hepatocellular and cholangiocellular cancer. *Int J Clin Oncol*. 2008.Feb;13(1):66-70.
53. Schwarcz RE, Smith DD: Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population. *Am J Surg*. 2008.Jun;195(6):829-36.
54. Seo YS, Kim JN. *et al*: Radiotherapy for 65 patients with advanced unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008.Apr 21;14(15):2394-400.
55. Seror O, N'Kontchou G. *et al*: Large (≥ 5 cm) HCCs multipolar RF ablation with three internally coiled bipolar electrodes-initial experience in 26 patients. *Radiology*.2008. Jul; 248(1):288-96.
56. Shim JH, Park JW, Nam BH. *Et al*: Efficacy of combination chemotherapy with epirubicin plus cisplatin in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemoter Pharmacol*. 2009. Feb;63(3):459-67.
57. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A. *et al*: Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20; 26(18):2992-8.
58. Takaki Y, Kaminou T. *et al*: Embolization for hepatocellular carcinoma evaluations of sustained release and accumulation nature. *Hepatogastroenterology*. 2008. Jan-Feb;55(81):202-6.
59. Tangiguchi M, Kim SR. *et al*: Long-term outcome of percutaneous ethanol injection therapy for minimum-sized hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008. Apr 7;14(15):1997-2002.

60. *Toso C, Trotter J. et al:* Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008. Aug; 14(8):1107-15.
61. *Tse RV, Guba C, Dawson LA.:* Conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hepatol.* 2008 Aug;67(2):113-23.
62. *Tse RV, Hawkins M. et al:* Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2008.Feb 1;26(4):657-64.
63. *Ueda H, Tanaka H, Kida Y. et al:* Adjuvant chemotherapy with tegafur/uracil administration after transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncol. Rep.* 2008 May; 19(5):1355-61.
64. *Uhm JF, Park JO, Lee J. et al:* A phase II study of oxaliplatin in combination with doxorubicin as first-line systemic chemotherapy inpatients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemoter. Pharmacol.* 2008. Aug 23.
65. *Uka K, Aikata H, Mori N. et al:* Combination therapy of oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 and interferon alpha for HCC patients with extrahepatic metastases. *Oncology.* 2008;75(1-2):8-16.
66. *Uka K, Aikata H, Takaki S. et al:* Systemic gemcitabine combined with intra-arterial low-dose cisplatin and 5-fluorouracyl for advanced hepatocellular carcinoma: Seven cases. *World J Gastroenterol.* 2008.Apr 28;14(16):2602-8.
67. *Villanueva A, Chiang DY. et al:* Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008 Dec;135(6):1972-83.
68. *Vittig A, Malago M, Collette L. et al:* Uptake of two 10B-compounds in liver metastases of colorectal adenocarcinoma for extracorporeal irradiation with boron neutron capture therapy (HORTC Trial 11001). *Int J Cancer.* 2008 Mar 1;123(5):1164-71.
69. *Von Delius S, Lersch C, Mayr M. et al:* Capecitabine for treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2007 Dec;54(89):2310-4.
70. *Wang JH, Changchien CS, Hu TH. et al:* The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma- Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer.* 2008 May;44(7):1000-6.
71. *Wu S, Chen JJ, Kudelka A. et al:* Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008 Feb;9(2):117-23.
72. *Yan Y, Lim DW. et al:* Phase II study of oxaliplatin in patients with unresectable metastatic or recurrent hepatocellular cancer a California Cancer Consortium Trial. *Am J ClinOncol.* 2008.Aug;31(4):317-22.
73. *Yoo HJ, Lee JM. et al:* Hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver double-contrast-enhanced, high-resolution 3 OT-MR imaging with pathologic correlation. *Invest Radio.* 2008.Jul; 43(7):538-46.
74. *Yoon KT, Choi JW, Park JY. et al:* Clinical outcomes of systemic chemotherapy in hepatocellular carcinoma patients with multiple lung metastases. *Korean J Hispatol.* 2008 Sep;14(3): 360-70.
75. *You J.Sriplung H. et al:* Profile, spectrum and significance of hepatitis B virus genotypes in chronic HBV-infected patients in Yunnan, China. *Hepatobiliary Pancreat.Dis.Int.* 2008.Jun;8(3):271-9.
76. *Yu SC, ui EP. et al:* Transarterial ethanol ablation of hepatocellular carcinoma with lipiodol ethanol mixture phase II study. *J Vasc. Interv.Radiol.* 2008.Jan;19(1):95-103.
77. *Yuan JN, Chao Y, Lee WP. et al:* Chemotherapy with etoposide, doxorubicin, cisplatin, 5-fluorouracyl, and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Med Oncol.* 2008;25(2):201-6.
78. *Zavaglia C, Prisco C. Pinzello G.:* A phase II study of tegafur plus uracil or tegafur alone for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jan;20(1):98-8.

79. Zender L, Kubicka S.: Molecular pathogenesis and targeted therapy of hepatocellular carcinoma. *Onkologie*. 2008 Oct; 31(10):550-5.
80. Zhao JD, Xu ZY, Zhu J. et al: Application of active breathing control in 3-dimensional conformal radiation therapy for hepatocellular carcinoma: the feasibility and benefit. *Radiother Oncol*. 2008 Jun;87(3):439-44.
81. Zimmerman MA, Ghobrial RM. et al: Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. *Arch Surg*. 2008. Feb; 143 (2):182-8.

VASTAGBÉLDAGANATOK MÁJÁTTÉTEINEK NEM SEBÉSZI KEZELÉSE:

Adam R, Wicherts DA. et al: Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? J Clin Oncol. 2008. Apr 1;26(10):1535-41.

A CRC miatt operált betegek több mint 50%-ánál a betegség lefolyása során májmetasztázis fejlődik ki. Ezekben az esetekben a májműtét az egyetlen esély a gyógyulásra. Sikeres reszekció után az 5 éves túlélés 21-48%. A májreszekció előtt végzett ún. preoperatív kemoterápia emeli a sikeres reszekciók arányát. Az egyik célja ennek a kezelésnek, hogy elkerülhető legyen a felesleges sebészi beavatkozás azoknál a betegeknél, akiknek a daganata nagyon gyorsan progrediál és a műtét eredményessége megkérdőjelezhető. A másik cél a tumor volumenének csökkentése és ezáltal a műtét esélyének növelése. A FOLFOX vagy FOLRIRI kezelésekkkel a CRC májáttéteinek (colorectal liver metastases, CLM) 60%-ánál lehet regressziót elérni. Előzetes adatok arra utalnak, hogy a célzott biológiai kezelések hagyományos kemoterápiával való társítása tovább növeli a válaszadást. Jelen vizsgálatnak az volt a célja, hogy megtalálják azokat a faktorokat, amelyek a hosszú távú túlélést meghatározzák. Szerzők 1985-től 2006 júliusáig 945 beteget operáltak és vontak be adatbázisukba. 767 beteg kapott valamilyen preoperatív szisztémás kemoterápiát a májműtét előtt. A betegek átlag életkora 59,5 év volt. 162 betegnél egyidejűleg extrahepaticus manifesztáció is ismert volt. A diagnózis felállításakor 262 beteget tekintettek irrezekabilisnek. Az operálható betegeknél a kemoterápiát főleg szinkron metasztázisok, többgócú vagy mindkét lebenyre kiterjedő áttétek esetén adták. Átlagosan 2 ciklus kemoterápiás kezelés történt. A metasztázisok átlagos száma a diagnózis felállításakor 3,3 volt. A 767 beteg közül 29-nél (4%) alakult ki komplett patológiai remisszió. Érdekes módon közülük egy sem volt, akinél teljes klinikai választ igazoltak volna. Objektív választ és stabil betegséget 79%- illetve 21%-ban figyeltek meg. A posztoperatív mortalitási ráta 0% volt. Az 52,2 hónapos átlag követési idő alatt a medián 5 éves túlélés 76%-nak bizonyult, azon betegeknél akiknél patológiailag komplett remissziót (CPR) is igazoltak. "Csak" 45% volt az 5 éves túlélés azoknál, akiknél nem volt CPR. Tehát független prediktív faktornak bizonyult a CPR, ezenkívül a 60 évnél fiatalabb életkor, az áttétek 3 cm-nél kisebb volta, a 30 ng/ml-nél kisebb CEA szint és a kemoterápiára adott objektív válasz.

Mitry E, Fields AL. et al: Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol. 2008. Oct 20;26(30):4906-11.

10-15%-nál nem több azon áttétes CRC-ben szenvedő betegek aránya, akik kuratív célú reszekcióra alkalmasak. A műtét után is 75%-ban előbb utóbb relapsus jelenik meg. Indokolt tehát a törekvés, hogy csökkentjük a kiújulás rizikóját és növeljük a hosszú távú túlélést. Napjainkig csak 2 multicentrikus, randomizált, fázis III vizsgálat foglalkozott ezzel a kérdéssel. Mindkét vizsgálat során FU/FA kezelést alkalmaztak és ugyan szignifikáns DFS (disease free survival) növekedést nem tudtak kimutatni, de a túlélési eredmények valamelyest javultak. Szerzők jelen közleményben ennek a két vizsgálatnak adatai alapján ún. *pooled* analízist végeztek. 278 beteg adatait vizsgálták, akik mind komplett reszekción estek át, CRC máj- vagy tüdőáttéte miatt. Az egyik karon a betegek 5-FU-leucovorin kezelést kaptak, a másik karon csak műtét történt. A két kar kiegyensúlyozott volt, 138 kemoterápiás

kezelés és 140 obszerváció történt. A kemoterápiás ágon a progressziómentes túlélés 27,9 hónap, a sebészi karon csak 18,8 hónap volt. A medián átlagos túlélési ráta 62,2 hónapnak bizonyult a kemoterápiás ágon, míg a kezelés nélkül hagyott betegeknél csak 47,3 hónap volt. Mindez azt igazolja, hogy marginális statisztikai szignifikancia szól a máj metasztázis eltávolítását követő adjuváns kemoterápia mellett. Figyelembe kell vennünk azt is, hogy ezek a vizsgálatok még a szerényebb hatásosságot mutató fluorouracil-leucovorin (FU/FA) kombinációval történtek, tehát a ma már elérhető modern, oxaliplatin illetve irinotecan tartalmú kezelésekkel az eredmények tovább javíthatók. (erre vonatkozólag 2004-ben jelent meg egy közlemény a New England Journal of Medicine-ben. Ez a vizsgálat a FOLFOX kezelés adását vizsgálta, a FU/FA kezeléshez viszonyítva a májjáttétek eltávolítását követően és azt bizonyította, hogy az oxaliplatin hozzáadás megnövelte a betegségmentes túlélést.

Nem kellően tisztázott még, hogy az intrahepatikus infúzió vagy a szisztémás kezelés hatásosabb. Az EORTC 40983 számú vizsgálatának eredményei 2008-ban jelentek meg a Lancet-ben. Ez a fázis III vizsgálat is bizonyította, hogy a perioperatív kemoterápia megnövelte a túlélést. A szerzők szerint kijelenthetjük, hogy ma már nem etikus a betegnél egyedül májreszekciós műtétet végezni kemoterápia nélkül.

Nordlinger B, Sorbye H. et al: Perioperative chemotherapy with FOLFOX-4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983) a randomised controlled trial. Lancet. 2008. Mar 22;371(9617):1007-16.

Szerzők nagy jelentőségű paralel csoportos vizsgálatról számolnak be. 364 olyan beteg került besorolásra, akiknek colorectalis tumor okozta májjáttéte volt, műtetre alkalmasak voltak és a metasztázis szövettanilag is igazolva volt. Az egyik ágon a betegek 6 ciklus FOLFOX4 protokoll szerinti, oxaliplatin tartalmú kemoterápiát kaptak a műtét előtt és a műtét után is. A másik ágon csak műtét történt. Az elsődleges analízist az "intent to treat" elv alapján végezték. A vizsgálat multicentrikus, nemzetközi és az EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) által is befogadott volt. 78 kórház vett részt benne, 2000. október 10-től 2004. július 5-ig tartott a beteg beválasztás. A bevonási kritériumok közé tartozott hogy a WHO szerinti PS statusz legfeljebb 2. fokú lehetett. A reszekció indikációját multidisziplináris team állította fel a kezelést végző kórházban. A randomizációt az EORTC brüsszeli irodája végezte. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (a randomizációtól számítva) volt. A PFS ráta abszolút növekedése a 3. évnél 7,3% volt a perioperatív kemoterápiát kapó csoportban. Az átlag PFS idő 11,7 hónapról 18,7 hónapra nőtt, tehát egyértelműen bebizonyosodott, hogy a perioperatív kemoterápia redukálja a kiújulás rizikóját és ez az előny szignifikánsnak bizonyult.

Ducreux M, Raoul JL. et al: High-dose irinotecan plus LV5FU2 or simplified LV5FU (HD-FOLFIRI) for patients with untreated metastatic colorectal cancer: a new way to allow resection of liver metastases? Oncology. 2008; 74(1-2):17-24.

Az irinotecan antitumor hatása dózisfüggő. Az ajánlott dózis kombinációban 180 mg/m². A korábbi vizsgálatok alapján a maximum tolerálható dózis 260 mg/m²- nek bizonyult. Szerzők elhatározták, hogy granulocita colonia-stimuláló faktor (G-CSF) adásának segítségével fenntartva a ciklus intervallumokat és a dózisintenzitást újraértékelik a maximálisan tolerálható dózist. Az első 25 betegnek 260 mg/m² irinotecan 30 perces infúzióját követően 200 mg/m² leucovorint, 400 mg/m² bolus fluorouracilt és 22 órás tartós infúzióban további 600 mg/m² fluorouracilt adtak, majd a következő 24 (2+22) órában a FU/FA kezelést megismételték. A következő konszekutív 35 betegnél 2400 mg/m² 5-FU-t adtak 46 órás infúzióban. G-CSF-et nem alkalmaztak minden esetben profilaktikusan, csak ha a neutropénia a 15. napra nem szűnt meg, vagy ha grade 4 neutropenia több mint 7 napig fennmaradt és persze febrilis neutropenia esetén. A response rate 57%, a válasz időtartama 11,9, az átlagos túlélés 22 hónap volt. Kuratív célú második műtétet tudtak végezni a betegek 28%-ánál és 20%-nál radiológiaiilag

komplett regressziót sikerült igazolni. G-CSF adására csak a betegek közel felénél volt szükség és a nem-hematológiai toxicitás nem emelkedett lényegesen.

Neyns B, Aerts M. et al: Cetuximab with hepatic arterial infusion of chemotherapy for the treatment of colorectal cancer liver metastases. *Anticancer Res.* 2008.Jul-Aug; 28(4C):2459-67.

A CRC évi előfordulási gyakorisága az Európai Unió országaiban 372 000 új beteget jelent évente és minden évben 200 000-en halnak meg ebben a betegségben. Jól ismert az a tény, hogy az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) kulcsszerepet játszik a normális hámsejtek növekedésében és mutálódik és/vagy amplifikálódik az epitheliális tumorok növekedése esetén. Ma már azt is tudjuk, hogy az EGFR génnek mutációjának vagy amplifikációjának hiánya esetén is bizonyos monoklonális antitestek aktivitást mutatnak ebben a betegségben. A cetuximab egy kimerikus IgG1 monoklonális antitest, mely aktivitást mutat irinotecan refrakter mCRC-ben. A cetuximab biztonságosan kombinálható FOLFIRI és FOLFOX kezeléssel és megnöveli a válaszadást az önmagában alkalmazott kemoterápiával szemben.

A hepaticus artériás infúziók (HAI) során adott citotoxikus szerek magasabb koncentrációt érnek el a máj metasztázisban mint a konvencionális intravénás adagolás során. Fázis I-II vizsgálat igazolta mind az oxaliplatin mint az irinotecan intraarteriálisan való alkalmazásának eredményességét. Szerzők egy "pilot" vizsgálatot végeztek a szisztémásan (iv) adott cetuximab és az intraarteriálisan adott oxaliplatin vagy irinotecan kezelés kombinációjával májajttétet adó vastagbél tumoros betegeknél. A vizsgálatba olyan betegeket választottak be, akik mCRC miatt korábban már legalább egy kemoterápiás kezelésben részesültek és ezt követően progresszió lépett fel. 8 beteget kezeltek intravénás cetuximabbal és HAI-val. A 8 betegből ötven oxaliplatin, 3-an irinotecant kaptak az artéria hepaticába ültetett kanülön keresztül, valamint mindegyik kezelést szisztémás 5-FU/FA adásával is kiegészítették. 2 betegnél hasi fájdalom és májenzim emelkedés következett be, 2 esetben duodenális ulcus, 1 esetben bélvérzés lépett fel. Továbbá két betegnél észleltek arteriobiliáris fistula kialakulást is. A részleges választ 5 betegnél dokumentáltak, a progresszióig eltelt átlag idő 8,7 hónap volt.

Ychou M, Azria D. et al: Adjuvant radioimmunotherapy trial with iodine-131-labeled anti carcinoembryonic antigen monoclonal antibody F6 F (ab')₂ after resection of liver metastases from colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2008.Jun 1;14(11):3487-93.

Ez a közlemény a radio-immunoterápia kérdésével foglalkozik. Szerzők 22 betegnél CRC okozta májmetasztázis tervezett eltávolítása előtt 131-Jód izotóppal jelölt carcinoembrionalis antigén monoklonális antitesttel mérést végeztek és rögzítették a radioaktivitást a tumor és a normál májszövet vetületében is, valamint ezek hányadosát is kiszámolták. 10 betegnél a tumor fölött mért aktivitás a normál májszövethez képest több mint ötszörös különbséget mutatott. Három betegnél a műtétet követően terápiás kezelést végeztek 180-200 mCi jód-131 izotóppal jelölt CEA monoklonális antitesttel. A hematogén mellékhatások nagy arányban fordultak elő, például a grade 3-4 neutropenia 92%-ban, de a mellékhatások minden esetben spontán rendeződtek. Akut allergiás reakciót nem észleltek, de 3 hónap múlva a 13 kezelt betegből 10-nél tudtak antitestet kimutatni. 127 hónapos átlagos követési idő elteltével az átlag betegségmentes túlélés 12, az átlag túlélés 50 hónap. Két beteg 93 hónappal a kezelés után is tünetmentesen él. Szerzők alkalmasnak tartják ezt a módszert mCRC májajttéteinek eltávolítása utáni adjuváns kezelésre.

Irodalom:

1. Adam R, Wicherts DA. et al: Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol.* 2008.Apr 1;26(10):1535-41.

2. *Denecke T, Lopez Hamminen E.*: brachytherapy of liver metastases. *Recent Results Cancer Res.* 2008; 177:95-104.
3. *Ducreux M, Raoul JL. et al*: High-dose irinotecan plus LV5FU2 or simplified LV5FU (HD-FOLFIRI) for patients with untreated metastatic colorectal cancer: a new way to allow resection of liver metastases? *Oncology.*2008;74(1-2):17-24.
4. *Giusti RM, Shastri K.et al*: Food and Drug Administration approval: panitumumab for carcinoma with progression following fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens. *Clin Cancer Res.* 2008.Mar 1;14(5):1296-302.
5. *Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K. et al*: Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *J Vase Interv Radio.* 2008 Aug;19(9):1187-95.
6. *Kennedy AS, Dezarn WA.et al*: Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol.* 2008.Jun;31(3):271-9.
7. *King J, Quinn R.et al*: Radioembolization with selective internal radiation microspheres for for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2008.Sep 1;113(5):921-9.
8. *Knox JJ, Gill s. et al*: A phase II and pharmacokinetic study of SB-715992, in patients with metastatic hepatocellular carcinoma a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG IND.168) Invest New Drugs. 2008.Jun;26(3):265-72.
9. *Mitry E, Fields AL. et al*: Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008.Oct 20;26(30):4906-11.
10. *Neyns B, Aerts M. et al*: Cetuximab with hepatic arterial infusion of chemotherapy for the treatment of colorectal cancer liver metastases. *Anticancer Res.* 2008.Jul-Aug;28(4C):2459-67.
11. *Neyns B, Aerts M. et al*: Cetuximab with hepatic arterial infusion of chemotherapy for the treatment of colorectal cancer liver metastases. *Anticancer Res.* 2008.Jul-Aug;28(4C):2459-67.
12. *Nordlinger B, Sorbye H.et al*: Perioperative chemotherapy with FOLFOX-4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983) a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008.Mar 22;371(9617):1007-16.
13. *Pech M, Wieners G, Kryza R.et al*: CT-guided brachytherapy (CTGB) versus interstitial laser ablation (ILT) of colorectal liver metastases an intraindividual matched-pair analysis. *Strablenther Onkol.* 2008 Jun;184(6):302-6.
14. *Price TJ, Townsend A, Yttrium:* 90 microsphere selective internal radiation treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg.* 2008. Mar;143(3):313-4.
15. *Salem R, Parikh P. et al*: Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol.* 2008. Oct;31(5):431-8.
16. *Scott LC, Yao JC.et al*: A phase II study of pegylated-camptothecin (pegamotecan) in the treatment of locally advanced and metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009. Ja;53(2):363-70.
17. *Tan MC, Castaldo ET.et al*: A prognostic system applicable to patients with resectable liver metastases from colorectal carcinoma staged by positron emission tomography with (18 F) fluoro-2-deoxy-D-glucose: role of primary tumor variables. *J.Am Coll Surg.* 2008.May; 206(5):857-68., discussion 868-9.
18. *Tan MC, Castaldo ET.et al*: A prognostic system applicable to patients with resectable liver metastases from colorectal carcinoma staged by positron emission tomography with (18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose: role of primary tumor variables. *J AnColl Surg.* 2008.May;206(5):857-68. Discussion 868-9.
19. *Topkan E, Onal HC, Yavuz MN.*: Managing liver metastases with conformal radiation therapy. *J Support*

Oncol. 2008 Jan;6(1):9-13,15.

20. *Van Iersel LB, Hoekman EJ. et al:* Isolated hepatic perfusion with 200 mg melphalan for advanced noncolorectal liver metastases. *Ann Surg.Oncol.* 2008.Jul;15(7):1891-8.
21. *Xu KC, Niu LZ. et al:* Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. *World J Gastroenterol.* 2008.Mar 7;14(9):1430-6.
22. *Xu KC, Niu LZ. Et al:* Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. *World J Gastroenterol.* 2008.Mar 7;14(9):1430-6.
23. *Xu KC, Niu LZ.et. al:* Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. *World J Gastroenterol.* 2008.Mar 7;14(9):1430-6.
24. *Ychou M, Azria D. et al:* Adjuvant radioimmunotherapy trial with iodine-131-labeled anti carcinoembryonic antigen monoclonal antibody F6 F (ab')₂ after resection of liver metastases from colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2008.Jun 1;14(11):3487-93.
25. *Wittig A, Malago M, Collette L. et al:* Uptake of two 10B-compounds in liver metastases of colorectal adenocarcinoma for extracorporeal irradiation with boron neutron capture therapy (HORTC Trial 11001). *Int J Cancer.* 2008 Mar 1;123(5):1164-71.