

Dr. Landherr László
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza
Onko-radiológiai Osztály

Primer és áttétes májtumorok onkológiai kezelése

Hepatocelluláris carcinoma

Összefoglalás

Minden erőfeszítés ellenére ma még csak a sebészeti beavatkozás jelenti az egyetlen gyógymódot ami a HCC-ben szenvedő betegek egy kis részének hosszú távú túlélést képes biztosítani. A nem reszekálható, de csak a májra korlátozódó betegség esetén az átlagos túlélés manapság is csak 6 hónap. Az embolizáció vagy kemoembolizáció csekélyke túlélési előnyt kínál a best supportive care-rel szemben. Egy 2003-ban publikált meta-analízis szerint csak a kemoembolizáció esetén lehetett túlélési szignifikanciát igazolni (Llovet és Bruix, 2003). Az inoperabilis és extrahepatikus betegség esetén adott kemoterápia relatíve ineffektív. A legtöbbszor alkalmazott doxorubicin adása során tapasztalt response rate nyolc klinikai vizsgálatba bevont 475 beteg adatait kiértékelve 0-35%-nak adódott. Kemoterápiával szignifikáns toxicitás mellett is csak nagyon kicsi túlélési előnyt lehetett kimutatni a tüneti kezeléssel szemben. A 2005-ben megjelent közlemények zöme néhány új daganatgátló szerrel (thalidomide, liposzómális doxorubicin) végzett vizsgálatokról és azok (kiábrándító) eredményeiről szól. Metaanalízist egyáltalán nem, review-t alig találunk az irodalomban és sajnos olyan adatot, vagy ötletet sem, ami biztató lehetne a közeli jövőre nézve. A legfontosabb fegyverünk továbbra is a megelőzés marad.

A liposzómába „csomagolt” pegylált doxorubicin egyfajta reinkarnációja a hagyományos molekulának, nem megy keresztül kémiai moduláción, és főleg a reticulo-endothelialis rendszerben akkumulálódik. Az extenzív neo-vascularisatiót mutató tumorok (pl.HCC) ily módon nagyobb koncentrációban halmozzák az ágenst. A liposzómális doxorubicin lassan bomlik, és nagyobb koncentrációban tovább kering. Ezért nevezik „stealth” liposzómának is. Valle és munkatársai fázis II vizsgálatot végeztek liposzómális doxorubicin adásával kemoterápia-naív betegeknél. 16 betegnek adtak 50 mg/m² Doxilt® 28 napos ciklusokban, összesen 47 kezelést végezve el.(35) Egyetlen betegnél sem észleltek választ, így a vizsgálatot bezárták. A még kielégítő állapotban levő betegeknél kemoembolicációt vagy más szisztémás kezelést végeztek, többnyire gemcitabinnal és cisplatinnal. A toxicitási profil kedvező volt, neutropenia, leucopenia, hányás és lethargia fordult elő, de cardiotoxicitást nem észleltek.

Ugyancsak a pegylált, liposzómális doxorubicin hatását vizsgálta Poh és munkacsoportja a Taipei-i egyetemen.(28) Előrehaladott HCC-ben szenvedő betegeknek, ha már semmilyen sebési beavatkozás nem jöhetett szóba, vagy korábban más kemoterápia már hatástalannak bizonyult, 30 mg/m² liposzómális doxorubicint adtak az első napon iv., 60 perc alatt. Emellett 14 napon keresztül a betegek napi 2x1500 mg oralis capecitabint kaptak, majd a ciklust 4 hét múlva ismételték. Ha a betegség progrediált, a kezelést kiegészítették az első és nyolcadik napon adott 1000 mg/m² gemcitabinnal. Az eredmények itt is kiábrándítóak voltak, mert egyik kezelési séma esetén sem tapasztaltak objektív javulást. Az átlagos túlélés az első „karon” 161 nap, a másodikon 84 nap volt. Mindösszesen csak 20 beteget kezeltek.

A VGFR (vascular endothelial growth factor receptor) ellen ható, érújdonképzést gátló thalidomide alkalmazásával szerzett első tapasztalataikról számolnak be Zhu és kollégái a bostoni Dana-Farber Cancer Institute-ból. (38) 19 beteget vontak be a fázis II vizsgálatba, mely a thalidomide és epirubicin adásának biztonságosságát vizsgálta. Az epirubicint hetente iv, a thalidomidot naponta per os adagolták három héten át, majd egy hetes szünetet tartottak. Összesen 71 ciklust adtak, és 17 betegnél volt lehetséges a válasz értékelése. Nem volt komplett vagy parciális response, 6 betegnél átlagosan

6 hónapig tartó stabil betegséget állapítottak meg. Az átlagos túlélés 196 nap volt. A kezelés jól tolerálható volt, grade 3 toxicitás (constipatio, szenzoros neuropathia) csak 5%-ban fordult elő.

Egy másik, thalidomiddal végzett fázis II vizsgálatról írnak Patt és mtsai (26) 1999 és 2000 márciusa között 37 beteget vontak be a vizsgálatba. Az orálisan adott thalidomid dózisát fokozatosan emelték az első napi kezdeti 400 mg-ról napi 1000 mg-ig. A gyógyszer harmadát reggel, kétharmadát este adagolták. A választ 8 hetente értékelték. 32 betegnél lehetett a terápiás választ kiértékelni. Egy betegnél részleges, egy másiknál „minor” response-t, 10 betegnél stabil betegséget, míg 20 betegnél (61%) progressziót észleltek. Az átlagos túlélés 6,8 hónap volt. Vezető mellékhatásként a somnolentia fordult elő, míg 20%-ban észleltek grade 3-4 bőrreakciót. Mindezek alapján a thalidomid kombinációkban adva talán kínálhat valami csekély esélyt a betegség átmeneti feltartóztatására, de jelentős neurotoxicitására tekintettel monoterápiában nem javasolható.

Itt említhetjük a másik amerikai thalidomid fázis II vizsgálatot, melyet Lin és kollégái folytattak a San Jose-i Santa Clara Valley Medical Centerben. (22) Ők a napi dózist 200 mg-ról eszkalálták napi 800 mg-ra, hetente 100 mg-mal emelve az adagot. A vizsgálatba bevont 27 betegből 26 volt kiértékelhető. Egy betegnél alakult ki részleges tumorválasz, és az AFP szintje is normalizálódott. Két betegnél a betegség átlag 42 napig stabil maradt. Az átlagos túlélés csak 123 nap volt. Az étvágytalanság és a somnolentia voltak a domináns mellékhatások, grade 4 hematológiai mellékhatást nem észleltek.

Pilot vizsgálatnak nevezik Cappa és szerzőtársai a thalidomid, megestrol és interleukin-2 adásával szerzett tapasztalataikat. (3) Kilenc cirrhoticus, előrehaladott betegüknek 160 mg/nap megestrolt, 50 mg/nap-tól a maximálisan tolerálható dóziséig (150 mg/nap) folyamatosan emelt thalidomidot és 21 napon keresztül napi 1 millió egység interleukin adtak, ez utóbbit csak négy betegnek. Kilenc beteg közül nyolcnál progrediált a daganat, egynél átmeneti stabilizációt véleményeztek. Az átlagos túlélés 9.9 hónap (2.6-18.6) volt.

Yeo és mtsai randomizált fázis III. vizsgálatról számolnak be, melyben a doxorubicin monoterápia hatását hasonlították össze a cisplatin, interferon, doxorubicin, fluorouracil (PIAF) kombináció hatásosságával irrezekabilis HCC-ben. (36) A vizsgálat elsődleges végpontja a túlélés volt. Az átlagos túlélés a doxorubicin monoterápiát kapó csoportban (86 kiértékelhető beteg) 6.8 hónap, a PIAF kezelést kapó csoportban (91 kiértékelhető beteg) 8.6 hónap volt. Az átlagos válasz 10.5 illetve 20.9%-nak adódott. Ezen differenciák nem voltak statisztikailag szignifikánsak. A kombinált ágon természetesen magasabb volt a toxicitás aránya.

Ugyancsak a PIAF protokoll adásáról számolnak be kínai szerzők, Yin és munkatársai (37) 26 beteget kezeltek szisztémás kemo-immunterápiával. A kezelést minden harmadik héten adták maximum 6 ciklusban, összesen 90 ciklus kezelést végeztek el. Komplet remissziót nem észleltek, 4 parciális remissziót és 9 stabil betegséget figyeltek meg. Az egy éves túlélés 23.4%, az átlagos túlélési idő 6.0 hónap volt. Mindössze 8 betegnél sikerült mind a 6 tervezett kezelést elvégezni, a többi 18 beteg csak 2-5 ciklust kapott, mert közben a tumor progrediált, vagy a toxicitás miatt le kellett állítani a kezelést. Ennek ellenére szerzők összehasonlították a két kezelési csoport túlélését, és nem meglepő módon jobbnak találták az összes, 6 kezelést elviselő betegek túlélési adatait.

A portális véna thrombosist okozó HCC kezelési lehetőségeivel és a prognózist befolyásoló különböző faktorokkal foglalkozik egy másik kínai közlemény – Fan és mtsai (9). 179 olyan, HCC-ben szenvedő beteget vontak be a vizsgálatba, akiknél makroszkópos véna portae thrombosist találtak. 4 csoportra osztották őket, az „A” csoportban csak konzervatív terápia, a „B” csoportban csak kemoterápia, a „C” csoportban sebészi reszekció, a „D” csoportban reszekció és kemoterápia történt. A túlélést Kaplan-Meier módszerrel számolták. A kezelési csoportok szerinti átlagos túlélés 3.6, 7.3, 10.1 és 15.1 hónap volt. Ez azt jelenti, hogy szignifikáns különbség volt a különböző kezelési csoportok között. A

kombinált, sebészi + posztoperatív kemoterápiás kezelést kapó csoportban a 3 éves túlélés 15.6% (!) volt. A kemoterápia 1000-1500 mg 5-FU, 80-100 mg cisplatin, 8-20 mg mitomycin szisztémás vagy 40-60 mg epiadriamycin és 5-20 mg lipiodol lokális adásából állt. A kemoterápiát TACE esetén a percutan szelektíven katéterezett véna poertae-ban adták bolusban vagy infúziós pumpában folyamatosan. A lipiodolt az arteria hepaticába injectálták. Ezt az eljárást havonta ismételték a betegek májfunkciós értékeitől és a kezelésre adott választól függően. A kemoterápiás ciklusok száma 1-7 között változott. A sebészi beavatkozás magában foglalt bal lateralis segmentectomiát, bal hemihepatectomiát, jobb partialis hepatectomiát és egyéb számtalan módon elvégzett reszekciót. A posztoperatív kemoterápiás ciklusok száma a statisztikai analízis szerint független prognosztikai faktornak bizonyult a betegség lefolyását illetően. A betegek prognózisa annál jobb volt, minél több kemoterápiás kezelést lehetett elvégezni.

Japán szerzők, Ikeda és kollégái folyamatos infúzióban adott 5-fluorouracil, mitoxantron és cisplatin kombinációjával végeztek fázis II vizsgálatot 51 áttétes HCC-ben szenvedő betegnél. (12) Egyik páciens sem részesült korábban kemoterápiában. A betegeknek főleg tüdő- és nyirokcsomóáttéteik voltak. A kezelés iv adott 80 mg/m² cisplatin, 6 mg/m² mitoxantron első napi és 450 mg/m² 5-fluorouracil 1-5 napon adott folyamatos infúziójából állt. A kezelést négy hetente ismételték, maximum 6 ciklusig. 14 esetben (27%) észleltek partialis response-t, melynek átlagos időtartama 7.6 hónap (2.3-18.4) volt. 27 betegnél (53%) a progresszió megállt és csak 9 esetben észleltek rosszabbodást. Az átlagos túlélés, az egy éves túlélés és az összes betegre vonatkoztatott progresszió mentes túlélés 11.6 hónap, 44.3% és 4.0 hónap volt retrospektíven. Egy kezelés okozta halálozás fordult elő akut májelégtelenség miatt, a hematológiai toxicitást főleg neutropenia (grade 3-4: 71%-ban) jelentette.

A tumor vakcináció egy új próbálkozás bizonyos daganat fajták (B-sejtes lymphoma, melanoma, vesesejtes carcinoma, prostata rák, stb) kezelésében. A dendrit sejtek a legerősebb antigén potenciállal rendelkező sejtek, melyek aktiválják a T-lymphocytaikat és így antigen specifikus antitumor immunitást gerjesztenek. Most a HCC esetében való alkalmazásukról számol be egy taiwani munkacsoport Lee vezetésével (19). Egyedüli AFP emelkedéssel vagy biopsziával is igazolt primer, vagy műtét után kiújuló IV. stádiumú HCC-s betegeket (összesen 31-et) választottak be a vizsgálatba. A betegek perifériás véréből izolált monocytákból vonták ki a dendrit sejteket, melyeket azután hetente egy alkalommal iv. adtak be a betegnek a tumorból készített lizátummal „pulzálva”. A betegek másik csoportjánál un. boost kezelést is végeztek: a pulzáló kezelés után még havi egy alkalommal végeztek vakcinációt a progresszióig. 4 betegnél figyeltek meg regressziót, 17-nél a betegség átmenetileg stabilizálódott, 10 esetben a kezelés ellenére progresszió alakult ki. Az átlagos egy éves túlélés 40.1% volt. A pulzáló és boost kezelést egyaránt kapó betegek túlélése feltűnően jobbnak bizonyult mint a csak pulzáló terápiában részesülőké, 63.3% vs 12.0%.

Májáttétek

Összefoglalás:

Néhány évvel ezelőtt a colorectalis tumor májáttétének megjelenése még a legtöbb esetben a beteg sorsának megpecsételődését jelentette. Az utóbbi években a sebészi technikák nagyfokú fejlődése, a sebészek „bátrabbá” válása és a műtéti beavatkozást megelőző vagy kísérő kemoterápia révén a reszekálható májáttétes beteg túlélési esélyei 25-40%-ra tehetőek. A 2005-ben megjelent közlemények főként a kezelések optimalizációját kutatják, mind az alkalmazott protokollok, mind a beviteli módok kombinációjának tekintetében. Több közlemény jelent meg az intraarteriális és szisztémás kemoterápia együttes adásáról. Sajnos hiányoznak még a fázis III vizsgálatok, bár ezen a területen nem is könnyű ilyeneket szervezni.

Mackay és munkatársai multicentrikus fázis II. vizsgálatról számolnak be, melynek során vastagbél daganatok májáttétének műtéti eltávolítását követően „adjuváns” irinotecan adtak (23). 29 előzetesen 5-FU-val már kezelt betegnél hepatectomia történt, majd 3 hetenként irinotecan monoterápiát kaptak,

maximum 6 ciklusban. 29 betegnél összesen 165 kemoterápiás kezelés történt. Az irinotecan kezdő dózisa: 350-300-250 mg/m² volt. 4 beteg nem tudta befejezni a tervezett kezeléseket, kettő progresszió, kettő toxicitás miatt. Az átlagos kiújulás mentes túlélés 45,2 hónap volt. A 2 éves átlagos túlélés pedig 85% (!). Minden betegnél elvégezték az eltávolított metasztázisból a microsatellita instabilitás (MSI) vizsgálatát, valamint a P53 és P27 meghatározást is. Mindössze egy betegnél találtak kifejezetten magas MSI frekvenciát. A vizsgálatban a monoterápiaként alkalmazott irinotecan biztonságosan volt adagolható a májreszekción átesett betegeknél is. A HAI-kombinációs vizsgálatok eredményeivel összehasonlítva a toxicitás alacsony volt, grade 3-4 toxicitás csak 8%-ban fordult elő. Az egy éves kiújulásmentes túlélés (79%) retrospektíven összehasonlítva lényegesen magasabb volt a korábban csak műtéti beavatkozáson átesett betegekénél. Kemeny és munkatársai korábban 57%-os 2 éves kiújulásmentes túlélésről (RFS) számoltak be floxuridinnal (FUDR) végzett HAI + szisztémás 5-FU kombinációjának alkalmazásával. Mackay eredményei annál is inkább figyelemreméltóak, mert ebben a vizsgálatban a betegek 97%-a korábban már 5-FU kezelésben is részesült. A P53 és P27 expresszió prognosztikai értékének megítélése ellentmondásos. Csak a P53 emelkedése közelítette meg a statisztikai szignifikanciát. Egy legutóbbi másik vizsgálat azt mutatta, hogy a magas MSI frekvenciájú tumor esetén a betegeknek nem származik előnye az adjuváns 5-FU adásából. Ebben a vizsgálatban az egyetlen betegnél, akinek az MSI értéke magas volt, toxicitás miatt 2 ciklus után meg kellett szakítani a kezelést. Mindezek alapján szerzők nagy reményt fűznek a májreszekciós műtétek után adott irinotecan kezeléshez.

A vastagbél daganatok kezelésében az utóbbi években bevezetett másik hatásos gyógyszerrel, az oxaliplatinnal végeztek fázis I. vizsgálatot Kemeny és munkatársai a Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerben(16). A vizsgálat célja a maximálisan tolerálható oxaliplatin dózis (MTD) meghatározása volt azoknál a betegeknél, akik nem reszekálható májmetastasisok miatt intraarterialis infúziós kezelést (HAI) és szisztémás oxaliplatin terápiát kaptak. 36 beteget vontak be a vizsgálatba, a betegek csaknem 90%-a már előzetesen is kemoterápiás kezelésben részesült. Az „A” csoportban konkurens HAI és szisztémás oxaliplatin + irinotecan adása történt, a „B” csoportban az intraarteriális kezelés mellé szisztémásan oxaliplatint, 5 FU-t és leucovorint adtak. A szisztémás kezelést és a HAI-t is, ez utóbbit floxuridinnal, ugyancsak 2 hetente ismételték. Az oxaliplatin maximálisan tolerálható dózisát 100 mg/m²-nek találták. Grade 3-4 toxicitást főleg a diarrea (24%) és neutropénia (10%) valamint a neurotoxicitás (24%) jelentette. A mellékhatások magasabb százalékban fordultak elő az irinotecan kezelésben is részesülő csoportban. A komplett és parciális válasz az „A” csoportban 90%, a „B” csoportban 87% volt. Az átlagos túlélés az A-ban 36 hó, a B-ben 22 hónapnak adódott. Tehát a szisztémás oxaliplatin adása biztonságosan kombinálható az intraarteriálisan, floxuridinnal végzett kemoterápiás kezeléssel, és a magas response rate megteremti a lehetőségét a műtetre való alkalmassá válásnak.

Ugyancsak a HAI és szisztémás kemoterápia kombinációjával végzett klinikai vizsgálatot egy francia munkacsoport (Trial of the Gastrointestinal Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer), melynek vezetője Ducreux volt (7). A vizsgálatba 28 olyan beteget vontak be, akiknek vastagbél tumor okozta inoperabilis májáttétük volt. A betegek korábban nem részesülhettek oxaliplatin kezelésben. Sebészi úton katétert ültettek az artéria hepaticába és 100 mg/m² oxaliplatint adtak intraarteriálisan valamint egyidejűleg FU/FA protokoll szerint 5-FU-t és leucovorint szisztémásan. A kezelést progresszióig vagy toxicitás eléréséig folytatták. A választ 2 havonként értékelték ki. Végül 200 kezelést végeztek el, az átlagos kezelésszám betegenként 8 volt. A leggyakoribb mellékhatás neutropénia volt. A HAI kapcsán gyakran észleltek erős hasi fájdalmat. Az objektív response rate 67%-nak adódott, az átlagos 23 hónapos követési idő alatt. Az átlagos túlélés és betegségmentes túlélés egyaránt 27-27 hónap volt. A munkacsoport véleménye szerint az oxaliplatinnal végzett HAI potenciálisan ígéretes lehet a komplett máj reszekciót követően adva a kiújulás csökkentésére is.

A FOLFIRI protokollt (irinotecan + 5-fluorouracil + leucovorin) gyakran használják first-line terápiaként a metasztatikus vastagbél daganatok esetében. A response időtartama általában sajnos

kiseb, mint egy év, és a másodvonalú kezelés hatásossága már erősen korlátozott. 1993. március és 2003. február között a National Cancer Institute-ban (USA) 124 betegnél végeztek intrahepaticus perfúziót vastagbél daganatok májmetasztasisai miatt. Alexander és kollégái az elsővonalú irinotecan kezelés után bekövetkezett progresszió esetén izolált hepaticus perfúziót (IHP) végeztek melphalannal, miközben egy órán keresztül a máj állományára hypertermiát alkalmaztak.(1) (A máj átlagos hőmérséklete 40°C volt.) Az izolált hypertermiát a májkeringés extracorporális útra terelése által oldották meg. Az IHP alatt a véna portae és véna cava inferior áramlását az axillaris véna felé vezették el (shunt). A melphalan dózisa 1,5 mg/kg volt. 25 betegnél végeztek ilyen kezelést és egy komplet, valamint 14 parciális remissziót észleltek. A válasz átlag időtartama 12 hónap (5-35 hónap) volt. Az átlagos túlélés 12 hónap, a 2 éves túlélés 28%-nak adódott.

A circadian ritmushoz igazított gyógyszeradagolással az irodalmi adatok szerint eddig több mint 1500 MCRC-ben szenvedő beteget kezeltek, és a standard kemoterápiás protokollokhoz képest magasabb választ és alacsonyabb mellékhatás rátát lehetett elérni. Shimonov és munkatársai Izraelből szisztémás chronomodulált terápia és HAI kombinációjával szerzett tapasztalatokról számolnak be(32). 123 betegnél, akik colorectalis tumor izolált májmetasztázisaiban szenvedtek, intraoperatíven az arteria hepaticába katétert ültettek. Egy részüknél, akiknél szinkron metasztázist találtak, egyidejűleg a primer tumort is megoperálták. Kétlumenű, kétkamrás port-ot ültettek a subclavicularis vénába. Minden terápiás ciklus 40 napig tartott. Az első napon intraarterialisan 150 mg/m² irinotecant adtak egy órán keresztül. A 14-18. és 28-32. kezelési napokon, 4 napon keresztül 700 mg/m²/nap 5-FU-t, 175 mg/m²/nap leucovorint és 40 mg/m²/nap carboplatinat adagoltak chronomodulálva. Az 5-FU és a leucovorin beadásának csúcsa 04:00, a carboplatiné 16:00 órakor volt. Minden terápiás ciklus 2 HAI kezelést és 2 chronoterápiás kezelést foglalt magában. Két komplett ciklus után értékelték a betegeket a tumor válasz szempontjából. 6 betegnél lehetett részleges regressziót elérni, közülük ötnél a későbbiek során laparoscopos RF abláció is történt. Két betegnél a betegség stabilizálódott, míg 7-nél progressziót észleltek. Mellékhatások ritkák és enyhék voltak. Szerzők véleménye szerint ez a kombinált kemoterápiás protokoll biztonságos alkalmazás mellett magas response arányt biztosít.

A delivered radiation gondolatával és kezdeti próbálkozásokkal egyre gyakrabban találkozhatunk primer és secunder májdaganatok esetében. Egy ilyen próbálkozásról számolnak be ausztrál szerzők, Lim és munkatársai(21). 46 betegnél végeztek vastagbél daganat áttéte vagy HCC miatt szelektív internal radiation-t (SIR) oly módon, hogy Yttrium izotópot tartalmazó microspheres-t adtak az arteria hepaticába, melyet azután embolizáltak is. Az Yttrium magas energiájú béta sugárzó izotóp, melynek révén átlag 200-300 Gy dózis „kézbesíthető” a májtumorba (összehasonlítás képpen: a percutan irradiáció során a máj 30-35 Gy-nél nagyobb dózissal nemigen terhelhető az ép májparenchyma viszonylag alacsony toleranciája miatt). Ez a kezelés Ausztráliában néhány centrumban már a rutin eljárás részét képezi. A szerzők által kezelt 46 betegből 43 esetben lehetett értékelni a tumorválaszt. 12 partial response alakult ki, melyek átlagos időtartama 8.6 hónap (2-21 hónap) volt. Az általános, kezeléssel összefüggő toxicitás alacsony volt, késői mellékhatás 4 betegnél fordult elő gyomornyálkahártya ulceráció formájában.

Nancy Kemeny a Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerben (New York) colorectalis carcinoma májáttéteinek floxuridinnel és dexamethasonnal végzett HAI + nagy dózisé mitomycin kezeléséről írt(15). 63 beteget, akiknek irrezekábilis máj metasztázisuk volt választottak ki a kezelésre. Az arteria hepaticába kötött port-on keresztül adagolták a gyógyszereket 28 napos ciklusokban. A mitomycint az 1. és 29. napon adták 15 mg/m² dózisban. A kezeléseket progresszióig vagy a toxicitás szabta határig folytatták. A 63 beteget két csoportra osztották, az előzetesen már kezelt és a kemoterápia naív csoportra. A response és túlélés ugyanolyan volt, 73% és 70%, valamint 23 és 20 hónap. A hematológiai és gastrointestinális toxicitás elenyésző volt, viszont a biliáris mellékhatások magasabbak voltak a várhatónál.

Frolpreche és munkatársai a nem reszekálható CRC okozta májjáttétek neoadjuváns kezelésével foglalkozó legutóbbi vizsgálatokat tekintették át(10). Ezeknek a vizsgálatoknak mindig sebezhető pontja a reszekabilitás megítélésének nehezen objektívizálható volta. Ezért a fellelhető vizsgálatokból 7-et kizártak, mert nem volt pontosan meghatározva az irreszekabilitás kritériuma vagy a vizsgálatok nem közölték a válaszádat az egész study populációra vonatkoztatva, esetleg a betegek már korábban szisztémás kemoterápiás kezeléseket kaptak, vagy intraarteriális kemoterápiát is kaptak, esetleg más ablatív technikákat is alkalmaztak preoperatívén. Végül 5 prospektív fázis 2 vizsgálat és egy retrospektív vizsgálat akadt fenn a rostán.

Ezeknél a vizsgálatoknál akkor tekintették a betegeket primeren irreszekábilisnak, ha a metasztázisok a bal vagy jobb lebenyben a kontralateralis májlebennnyel összefüggésben voltak, vagy a véna hepatica ágakat is infiltrálták, a véna cavat involválták, vagy ha a műtét után visszamaradó ép májállomány 25-30%-nál kevesebb lett volna. Összességében megállapítható, hogy a négy féle kemoterápiás szert tartalmazó protokolloknál volt a legmagasabb a válaszádat (64-73%). Egyértelmű és magasan szignifikáns korrelációt találtak a májreszekációs ráta és a kemoterápiára adott válaszá között. Az 50%-os 5 éves átlagos túlélés mindenképpen olyan bátorító adat, amely ennek a módszernek az alkalmazását illetve további vizsgálatát indokolja.

Irodalom

1. ALEXANDER HR JR, LIBUTTI SK, PINGPUNK JF. ET AL: *Isolated hepatic perfusion for the treatment of patients with colorectal cancer liver metastases after irinotecan-based therapy.* Ann Surg Oncol. 2005 Feb;12(2):138-44.
2. BARBARE JC, BOUCHE O, BONNETAIN F. ET AL: *Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma.* J Clin Oncol. 2005 Jul 1;23(19):4338-46.
3. CAPP A FM, CANTARINI MC, MAGINI G.ET AL: *Effect of the combined treatment with thalidomide, megestrol and interleukine-2 in cirrhotic patients with advanced hepatocellular carcinoma. A pilot study.* Dig Liver Dis. 2005 Apr;37(4):254-9.
4. CHENG PN, LEUNG YC, LO WH. ET AL: *Remission of hepatocellular carcinoma with arginine depletion induced by systemic release of endogenous hepatic arginase due to transhepatic arterial embolisation, augmented by high-dose insulin: arginase as a potential drug candidate for hepatocellular carcinoma.* Cancer Lett. 2005 Jun 16;224(1):67-80.
5. DENECKE T, HILDEBRANDT B, LEHMKUHL L. ET AL: *Fusion imaging using a hybrid SPECT-CT camera improves portal perfusion scintigraphy for control of hepatic arterial infusion of chemotherapy in colorectal cancer patients.* Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 Sep;32(9):1003-10.
6. DUCREUX M, YCHOU M, LAPLANCHE A, GAMELIN F. ET AL: *gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer: Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.* J Clin Oncol. 2005. Aug 1;23(22):4881-7.
7. DUCREUX M, YCHOU M, LAPLANCHE A.ET AL: *Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.* J Clin Oncol. 2005.Aug 1;23(22):4881-7.
8. ECKEL F, VON DELIUS S, MAYR M. ET AL: *Pharmacokinetic and clinical phase II trial of imatinib in patients with impaired liver function and advanced hepatocellular carcinoma.* Oncology. 2005;69(5):363-71.
9. FAN J, ZHOU J, WU ZQ.ET AL: *Efficacy of different treatment strategies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis.* World J Gastroenterol. 2005 Feb 28;11(8):1215-9.
10. GIANNELLI G, MARINOSCI F, SGARRA C.ET AL: *Clinical role of tissue and serum levels of SCCA antigen in hepatocellular carcinoma.* Int J Cancer. 2005 Sep 10;116(4):579-83.

11. HUNG CH, LEE CM, WANG JH ET AL: *Antiviral therapy after non-surgical tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus*. J Gastroenterol Hepatol. 2005 Oct;20(10):1553-9.
12. IKEDA M, OKUSAKA T, UENO H ET AL: *A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma*. Cancer. 2005 Feb 15;103(4):756-62.
13. KAWASHIMA M, FURUSE J, NISHIO T.ET AL: *Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma*. J Clin Oncol. 2005 Mar 20;23(9):1839-46.
14. KEMENY N, JARNAGIN W, PATY P. ET AL.: *Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2005. Aug 1;23(22):4888-96.
15. KEMENY N, EID A, STOCKMAN J. ET AL: *Hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone plus high-dose Mitomycin C for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma*. J Surg Oncol. 2005 Aug 1;91(2):97-101.
16. KEMENY N, JARNAGIN W, PATY P.ET AL: *Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23(22):4888-96.
17. LAMBERT B, BACHER K, DE KEUKELEIRE K. ET AL: *188Re-HDD/lipiodol for treatment of hepatocellular carcinoma: a feasibility study in patients with advanced cirrhosis*. J Nucl Med. 2005 Aug;46(8):1326-32.
18. LAMBERT B, BACHER K, DEFREYNE L. ET AL: *188Re-HDD/lipiodol therapy for hepatocellular carcinoma: a phase I clinical trial*. J Nucl Med. 2005 Jan 1;46(1):60-6.
19. LEE WC, WANG HC, HUNG CF. ET AL: *Vaccination of advanced hepatocellular carcinoma patients with tumor lysate-pulsed dendritic cells: a clinical trial*. J Immunother. 2005 Sep-Oct;28(5):496-504.
20. LIEM MS, POON RT, LO CM.ET AL: *Outcome of transarterial chemoembolization in patients with inoperable hepatocellular carcinoma eligible for radiofrequency ablation*. World J Gastroenterol. 2005 Aug 7;11(29):4465-71.
21. LIM L, GIBBS P, YIP D.ET AL: *Prospective study of treatment with selective internal radiation therapy spheres in patients with unresectable primary or secondary hepatic malignancies*. Intern Med J 2005 Apr;35(4):222-7.
22. LIN AY, BROPHY N, FISHER GA.ET AL: *Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma*. Cancer. 2005 Jan 1;103(1):119-25.
23. MACKAY HJ, BILLINGSLEY K, GALLINGER S.ET AL: *A multicenter phase II study of „adjuvant” irinotecan following resection of colorectal hepatic metastases*. Am J Clin Oncol. 2005 Dec;28(6):547-54.
24. NOWAK AK, STOCKLER MR, CHOW PK.ET AL: *Use of tamoxifen in advanced-stage hepatocellular carcinoma. A systematic review*. Cancer. 2005 Apr 1;103(7):1408-14. Review.
25. OSTAPENKO VV, TANAKA H, MIYANO M.ET AL: *Immune-related effects of local hyperthermia in patients with primary liver cancer*. Hepatogastroenterology. 2005 Sep-Oct;52(65):1502-6.
26. PATT YZ, HASSAN MM, LOZANO RD.ET AL: *Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial*. Cancer. 2005 Feb 15;103(4):749-55.
27. PAWLIK TM, POON RT, ABDALLA EK.ET AL: *Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study*. Surgery. 2005 Apr;137(4):403-10.
28. POH SB, BAI LY, CHEN PM.: *Pegylated liposomal doxorubicin-based combination chemotherapy as salvage treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma*. Am J Clin Oncol. 2005 Dec;28(6):540-6.
29. POKORNY H, GNANT M, RASOUL-ROCHENSCHAUB S. ET AL: *Does additional doxorubicin chemotherapy improve outcome in patients with hepatocellular carcinoma treated by liver transplantation?* Am J Transplant. 2005 Apr;5(4 Pt 1):788-94.

30. QIN B, KATO K, MITSUGI K. ET AL.: *Feasibility study of ambulatory continuous infusion of 5-fluorouracil followed by cisplatin through hepatic artery for metastatic colorectal cancer*. Cancer Chemother Pharmacol. 2006 Jan;57(1):114-9.
31. SHIINA S, TERATANI T, OBI S. ET AL: *A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology. 2005 Jul;129(1):122-30.
32. SHIMONOV M, HAYAT H, CHAITCHIK S. ET AL.: *Combined systemic chronotherapy and hepatic artery infusion for the treatment of metastatic colorectal cancer confined to the liver*. Chemotherapy. 2005 May;51(2-3):111-5.
33. SLIJKHUIS WA, STADHEIM L, HASSOUN ZM.ET AL: *Octreotide therapy for advanced hepatocellular carcinoma*. J Clin Gastroenterol. 2005 Apr;39(4):333-8.
34. SOGA K, SHIBASAKI K, AOYAGI Y.: *Effect of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C*. Hepatogastroenterology. 2005 Jul-Aug;52(64):1154-8.
35. VALLE JW, DANGOOR A, BEECH J.ET AL: *Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with pegylated liposomal doxorubicin (PLD): results of a phase II study*. Br J Cancer. 2005 Feb 28;92(4):628-30.
36. YEO W, MOK TS, ZEE B. ET AL: *A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil(PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma*. J Natl Cancer Inst. 2005 Oct 19;97(20):1532-8.
37. YIN XY, LU MD, LIANG LJ.ET AL: *Systemic chemo-immunotherapy for advanced-stage hepatocellular carcinoma*. World J Gastroenterol. 2005 Apr 28;11(16):2526-9.
38. ZHU AX, FUCHS CS, CLARK JW. ET AL: *A phase II study of epirubicin and thalidomide in unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma*. Oncologist. 2005 Jun-Jul;10(6):392-8.
39. FOLPRECHT G, GROTHEY A, ALBERTS S ET AL: *Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates*. Ann Oncol. 2005 May 3.