Kolorektális eredetű májáttétek preoperatív kemoterápiás kezelést követő reszekciós eredményeinek klinikai vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Dede Kristóf

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Programvezető: Dr. Somogyi Anikó, DSc., egyetemi tanár
Konzulensek: Dr. Jakab Ferenc, DSc., egyetemi tanár
Dr. Bursics Attila Ph.D., osztályvezető főorvos

Hivatalos bírálók: Dr. Kóbori László, egyetemi tanár
Dr. Bodoky György, egyetemi magántanár
osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Harsányi László, intézetvezető egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Lengyel Gabriella, med.habil., egyetemi docens
Dr. Benkő Tamás, Ph.D., főorvos

Budapest
2014

Tartalom

1 RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE 3

2 BEVEZETÉS 5

3 CÉLKITŰZÉSEK 7

4 MÓDSZEREK 8

4.1 Beteganyag 8
4.2 Klinikai paraméterek 8
4.2.1 Perioperatív adatok 8
4.2.1.1 Preoperatív kemoterápia 8
4.2.1.2 Képalkotó vizsgálatok 10
4.2.1.3 Májreszekció 11
4.2.1.4 Morbiditás 12
4.2.1.5 A májfunkciós laborparaméterek vizsgálata 13
4.2.2 Patológiai vizsgálat 14
4.2.2.1 A metasztázis vizsgálata 14
4.2.2.2 A nem tumoros májszövet vizsgálata 16

4.3 Túlélési adatok 17
4.4 Statisztikai elemzések 17

5 EREDMÉNYEK 18

5.1 Általános adatok 18
5.2 A májreszekció biztonsága és a preoperatív kezelés 21
5.3 Preoperatív kemoterápia és a májfunkciós paraméterek 29
5.4 Preoperatív kemoterápia és a képalkotó vizsgálatok 32
5.5 Preoperatív kemoterápia és túlélés 33
5.6 Patológiai válasz a preoperatív kemoterápia után 39

5.7 Patológiai válasz és túlélés 42

6 MEGBESZÉLÉS 46

6.1 Reszekábilitás és kemoterápia 46
6.1.1 Általános megfontolások 46
6.1.2 A preoperatív kemoterápia típusa 50
6.1.3 Az R0 reszekció 53
6.1.4 Nemzetközi ajánlások 54

6.2 Preoperatív kemoterápia és a májreszekció biztonsága 55
6.2.1 Morbiditás 55
6.2.2 Hepatotoxicitás 58
6.2.3 Májfunkciós eredmények 61

6.3 Preoperatív kemoterápia és képalkotó diagnosztika 63
6.3.1 RECIST – mRECIST 63
6.3.2 Az eltűnt májáttét 65

6.4 Preoperatív kemoterápia és túlélés 67
6.5 Patológiai válasz és prognosztikai értéke 72
6.5.1 Hisztomorfológiai eltérések és kemoterápia 73
6.5.2 Hisztomorfológiai eltérések és túlélés 75

7 KÖVETKEZTETÉSEK 79

8 ÖSSZEFOGLALÁS 82

9 IRODALOMJEGYZÉK 83

10 SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE 104

11 KÖSZÖNETGYILVÁNÍTÁS 106

1 Rövidítések jegyzéke

5-FU - 5-fluorouracil

ALT - Alanin-aminotranszferáz

AST - Aszpartát-aminotranszferáz

CASH – Kemoterápia Asszociált Steatohepatitis

CEA – Carcino-embrionális antigén

CRC - Kolorektális daganat

CRCLM - Kolorektális eredetű májáttét

CT – Komputertomográfia

DFS - Betegségmentes túlélés

FOLFIRI – Kálcium folinát+5-fluorouracil+irinotecan

FOLFOX - Kálcium folinát +5-fluorouracil+oxaliplatin

HIA – Hepatikus intraarteriális kemoterápia

INR - Nemzetközi Normalizált Ráta

MR - Mágneses Magrezonancia Képalkotás

OS - Teljes túlélés

PET-CT- Pozitron emissziós tomográfia

RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

SOS - Sinusoidális Obstrukciós Szindróma

TNI - Tumor Thickness at the Tumor-Normal Interface

TRG - Tumor Regression Grade

UH – Ultrahang vizsgálat

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

2 Bevezetés

A kolorektális daganatos (CRC) betegek 80%-ában alakul ki valamilyen metasztázis, 30%-ban szinkron, 50%-ban metakron. A kolorektális daganatok hematogén úton leggyakrabban a májban képeznek áttétet. A kolorektális daganatos betegek kb. 50%-ában alakul májáttét, 30-35%-ában csak májáttét alakul ki, és a betegek mintegy 15%-ában szinkron jelentkeznek a májáttétek. [1]–[3]

A kolorektális eredetű májáttétek (CRCLM) kezelésének egyetlen potenciálisan kuratív terápiája a sebészi reszekció, de a betegek csupán 10-25%-a reszekábilis az áttét/ek felismerésekor. Ebből következik, hogy a CRCLM-es betegek multidiszciplináris kezelési stratégiájának egyik célja, hogy a reszekciós arány növekedjen.

A preoperatív kemoterápia több ponton kapcsolódhat be a CRCLM-es betegek kezelési algoritmusába. Az elmúlt évtizedek tapasztalata megmutatta, hogy nem az számít, hogy mennyi daganatot kell eltávolítani, hanem az hogy elegendő funkcionális májállomány maradjon.[4]–[7] Az ún. „borderline", azaz potenciálisan reszekábilis betegek esetében lehetőség van egyrészről a megmaradó májvolumen növelésével elérni a reszekábilitást, másrészről preoperatív/neoadjuváns kemoterápiával lehet csökkenteni a tumor volument, sőt a két eljárás kombinálható is.[3] [5] [8]–[11][12][13] [14] A kezdetben irreszekábilis betegek közül a gyakran célzott terápiával kiegészített, kombinált kemoterápiás kezelés hatására betegek válhatnak reszekábilissá. [6] [15]–[25][26] Az eleve reszekábilis betegcsoport esetén is vannak, akik alkalmaznak preoperatív kezelést, de ezen betegcsoport tekintetében még jelentős véleménykülönbség tapasztalható, hogy kapjanak-e neoadjuváns kemoterápiát.[5] [20] [27] [27]–[29]

A neoadjuváns kezelés során többféle kemoterápiás gyógyszer és azok kombinációja alkalmazható. Manapság a tisztán citotoxikus kezelés mellett a célzott biológiai kezelésekkel történő különböző kombinációkat alkalmazzák a leggyakrabban.

A kolorektális májáttétek reszekcióját megelőző kemoterápiás kezelés jelentős változásokat okoz a műtét előtti képalkotó diagnosztika értékelésében és a posztoperatív szövettani feldolgozás tekintetében is.[9] [30]–[33] A kemoterápiára adott válasz radiológiai követése és a válaszreakció meghatározása során legáltalánosabban

elfogadott a RECIST kritériumok használata. [34] Azonban a neoadjuváns kezelés utáni májreszekciók patológiai vizsgálatai alapján a RECIST beosztásról egyre biztosabban kimondható, hogy gyakran alkalmatlan és pontatlan egy kezelés hatásának lemérésére. A patológiai válasszal összefüggést mutató bizonyos morfológiai változások azonban a képalkotó vizsgálatok során is megfigyelhetőek, és ezek a morfológiai változások úgy tűnik már jól jelzik a betegek kemoterápiás válaszreakcióját, és összefüggést mutatnak a túléléssel. [9][30]

A neoadjuváns kemoterápiára adott patológiai választ először a citotoxikus kezelések után kezdték vizsgálni, majd ezt követte a reszekált máj- és tumorszövet célzott biológiai válaszmódosítókkal kombinált preoperatív kezeléseket követő vizsgálata. Az ezzel foglalkozó tanulmányok nagyobb része a Blazer és mtsai által kidolgozott beosztást használja a patológiai válasz értékelésénél, azonban színesíti, és egyben bonyolítja is a képet, hogy több munkacsoport is foglalkozott a kérdéssel, és újabb hisztopatológiai változásokról igazolódott, hogy összefüggést mutatnak a kemoterápiára adott válasszal és a betegek túlélésével.[31] [32] [35]–[40][41]

A preoperatív kemoterápiás kezelés hatását a májreszekciót követő morbiditásra többen is vizsgálták. Egyértelmű növekedést a szövődményarányban nem tudtak igazolni, de mindenképpen fokozott kockázatot jelent a májreszekció előtt adott kemoterápiás kezelés.[28][42]–[54]

A májáttétek reszekciójával elérhető hosszú távú túlélési eredmények tekintetében különbségek tapasztalhatóak az irodalomban. Az 5- és 10- éves túlélés CRCLM reszekcióját követően 16%-74%, illetve 9%-69% között mozog. [2] [55]–[60] A különböző, de összességében javuló eredmények értékelésénél természetesen figyelembe kell venni a folyamatosan megújuló adjuváns kemoterápiás kezelések mellett a neoadjuváns kemoterápiás kezelések hatását is.

A kolorektális májáttétek sebészi kezelésével kapcsolatban kijelenthető, hogy a neoadjuváns kezelés megjelenésével számos ponton kell újraértékelni a preoperatív, perioperatív és hosszú távú klinikai eredményeket, és az értékelés kritériumai még jelenleg is változóban vannak.

A tudományos értekezés a kolorektális májáttétes betegek preoperatív kemoterápiás kezelést követő sebészi kezelése során gyűjtött klinikai eredményeket és tapasztalatokat kívánja összegezni.

3 Célkitűzések

1. Magyarországi beteganyagon kívántuk elemezni a kolorektális májáttétek preoperatív kemoterápiás kezelést követő májreszekciós eredményeit a nemzetközi irodalomban közölt adatok tükrében. A következő összefüggéseket elemeztük:

a. a preoperatív kezelés és a májreszekció biztonsága
b. a májreszekció után többszörös méréssel követett májfunkciós laborparaméterek változása a preoperatív kezelés függvényében
c. a preoperatív kezeléssel kombinált májreszekció túlélési eredményei

2. A preoperatív kemoterápiás kezelés hatására kialakult patológiai választ vizsgáltuk kolorektális májáttétek esetében. A következő elemzéseket végeztük:

a. a patológiai választ meghatározó különböző morfológiai vizsgálatok meghatározása, összehasonlítása
b. a képalkotó és a patológiai vizsgálat eredményeinek összevetése
c. a különböző patológiai választ meghatározó módszerek és a túlélési eredmények összehasonlítása

4 Módszerek

4.1 Beteganyag

Az Uzsoki utcai Kórház Sebészeti-Onkosebészeti Osztályán kolorektális eredetű májáttét miatt kuratív céllal májreszekált betegek adatait vizsgáltuk. A 2006.09.01. és 2013.12.31. közötti időszak betegadatait gyűjtöttük össze. A kutatás során prospektív módon gyűjtöttük az adatokat. (ETT-TUKEB engedély: 8-23/2009-1018EKU - ad.60/PI/09.)

A következő klinikai adatokat gyűjtöttük: betegadatok (kor, nem, társbetegségek), preoperatív kemoterápia (típusa, kezelés hossza), képalkotó vizsgálatok (típusa, áttétek száma, áttétek mérete, kezelésre adott radiológiai válasz), perioperatív adatok (reszekció típusa, egyéb műtéti beavatkozás, ápolási napok, műtéti idő, ischaemiás idő, morbiditás, mortalitás, laboratóriumi tesztek), patológiai vizsgálat (makroszkópos adatok: áttétek száma-, mérete, hisztopatológiai eltérések - patológiai válasz), túlélés (betegségmentes-, teljes túlélés).

4.2 Klinikai paraméterek

4.2.1 Perioperatív adatok

4.2.1.1 Preoperatív kemoterápia

A betegeket alapvetően az alapján csoportosítottuk, hogy kaptak-e a májreszekciót megelőzően preoperatív kemoterápiát vagy sem. Azt, hogy egy adott beteg kapott-e neoadjuváns kezelést a májreszekció előtt, a vizsgálat első szakaszában

még az esetek jelentős részében az onkológus határozta meg, a kemoterápia típusát szintén az onkológus döntötte el. A vizsgálat későbbi szakaszában a betegek egyre jelentősebb százalékában már onkoteam keretében született multidiszciplináris döntés a preoperatív kezelés szükségességéről. Intézetünk III/b akkreditációs májsebészeti központ révén az ország egész területéről fogad májsebészeti betegeket, akik jelentős részben a már megkezdett kemoterápiás kezelés közben vagy utána jelentkeztek Osztályunkon. Amennyiben onkoteam keretében született döntés a neoadjuváns kezelésről, abban minden esetben részt vett májsebészetben jártas sebész, onkológus, radiológus (lehetőség szerint invazív radiológus), patológus és gasztroenterológus vagy célzottan hepatológus. Ekkor minden esetben egyénre szabottan született meg a döntés a neoadjuváns kemoterápiás kezelésről. Az alábbi általánosítható kritériumok esetén kaptak a betegek preoperatív kemoterápiás kezelést:

(1) potenciálisan reszekálható betegek esetén, akiknél az R0, azaz a makroszkóposan épben történő reszekció nem biztosítható egyértelműen

(2) szinkron, többszörös áttétek esetén, amelyeket nem lehetett egy ülésben reszekálni a primer tumorral

(3) többszörösen rossz prognosztikai faktorral/magas kiújulási kockázattal járó daganatok esetén

(4) azoknál a reszekábilis betegeknél, akiknél már megkezdték a kezelést, mielőtt az onkoteam elé lerültek volna, és a kontroll vizsgálatok jó eredményeket mutattak, 3-6 ciklus preoperatív kezelés után reszekáltunk. Ezen betegeknél amennyiben progresszió igazolódott a kontroll képalkotó vizsgálatokon, úgy reszekcióra került sor.

A fentiekből következik, hogy anyagunkban nem tudtuk vizsgálni, hogy a betegek milyen arányban voltak eleve reszekábilisak és milyen arányban váltak reszekábilissá a műtét előtti kezelés által, így az ún. konverziós arányt nem tudtuk meghatározni. A műtét előtt 4-5 héttel kapták meg a betegek az utolsó ciklus citotoxikus kemoterápiás kezelésüket. A bevacizumabbal kombinált kezelés esetén 5-6 héttel a

műtét előtt elhagytuk a bevacizumabot, cetixumab esetén legkevesebb 4 hét volt a minimum várakozás az utolsó kezelés és a reszekció között.

A májáttétek megjelenése alapján megkülönböztetünk szinkron és metakron metasztázisokat. Vizsgálatunkban szinkron áttétnek határoztunk meg minden olyan májmetasztázist, amely ismert volt a primer tumor műtéténél, illetve amely azt követően 6 hónapon belül került diagnosztizálásra. A 6 hónapon túl felfedezett áttétet tekintettük metakron metasztázisnak.

A posztoperatív kemoterápia tekintetében teljesen inhomogén volt a vizsgált beteganyag. A májreszekciót követő adjuváns kemoterápiás kezelés több tényezőtől függött: (1) a beteg kapott-e a colon tumorra adjuváns kezelést, (2) a májreszekció előtt kapott-e preoperatív kemoterápiás kezelést, (3) milyen kezeléseket kapott a beteg a primer tumorra illetve a metasztázisra korábban, (4) hány ciklus kezelést kapott a beteg korábban, (5) milyen volt a beteg tűrőképessége, (5) milyen volt a primer tumor stádiuma, stb. Mindezek alapján a hosszútávú eredmények értékelésénél sem a közvetlen posztoperatív adjuváns kezelés, sem a későbbi kemoterápiás kezelések hatását nem volt módunkban külön elemezni.

4.2.1.2 Képalkotó vizsgálatok

A betegek a műtét előtt 6 héten belül készített, leggyakrabban CT-, ritkábban MR-felvétel alapján kerültek reszekcióra. Amennyiben preoperatív kezelést kaptak, úgy minden 2-3 hónapban történt kontroll képalkotó vizsgálat. A vizsgálat folyamán egyre több esetben készült PET-CT vizsgálat, az utolsó évben a betegek mintegy 70%-ában (leginkább az extrahepatikus áttétek kizárása céljából). A képalkotó vizsgálatok által meghatározott radiológiai válasz a vizsgálat idejében alkalmazott RECIST (version 1.0) alapján került meghatározásra. [34] A reszekabilitást a műtét előtt minden esetben májsebészetben jártas sebész állapította meg az összes korábbi rendelkezésre álló CT-felvétel együttes elemzésével.

A daganatos betegség kiterjedésének becslésére a metasztázisok számának és méretének meghatározását alkalmaztuk. A műtét előtti képalkotó vizsgálaton,

preoperatív kezelés esetén a kontroll vizsgálaton, valamint a májreszekciót követően a patológiai vizsgálat során is meghatároztuk a betegség kiterjedését. A képalkotó vizsgálat és a patológiai vizsgálat összehasonlítása során, mivel a daganatos góc méretének meghatározása a képalkotó vizsgálaton és a már fixált szövet patológiai feldolgozása során jelentősen eltérhet, csak az áttétek számában észlelhető eltéréseket vizsgáltuk; a több vagy kevesebb elváltozást tekintettük eltérésnek (a vizsgálat során legalább 1 cm-es gócot tekintettük olyan áttétnek, amely a CT vizsgálat által detektálható). A preoperatív kemoterápiát kapott csoportban a kontroll képalkotó vizsgálathoz hasonlítottuk a patológiai vizsgálat eredményeit.

4.2.1.3 Májreszekció

A májreszekciók anatómiai vagy nem-anatómiai reszekcióként határozhatóak meg a máj szegmentális anatómiájához igazodva. Vizsgálatunk során major reszekciónak határoztuk meg a legalább 3 szegmentumot érintő, minor reszekciónak az ennél kisebb májreszekciót. [3] [61] [62] Rutinszerűen nem végeztük el a ligamentum hepatoduodenale nyirokcsomó disszekcióját, azonban megnagyobodott-, tumorosan infiltrált-, de R0 eltávolítható nyirokcsomó gyanúja esetén megtörtént a disszekció.

A hasüregi extrahepatikus áttét nem volt egyértelműen kontraindikációja a májreszekciónak, amennyiben sebészileg eltávolítható volt. Reszekálható tüdőáttét szintén nem jelentette a májreszekció onkológiai kontraindikációját. Jelen vizsgálatunkból csak azokat az extrahepatikus áttéttel rendelkező betegeket nem zártuk ki, akiknél a májreszekcióval együtt, kis beavatkozással eltávolítható volt a hasüregi metasztázis is (leginkább mesenterialis nyirokcsomó recidiva, csepleszben észlelt szoliter áttét).

Szinkron reszekció esetén minden esetben minor reszekció történt.

A műtét során minden esetben végeztünk intraoperatív ultrahang vizsgálatot és draint minden esetben hagytunk vissza.

Amennyiben alkalmaztunk Pringle manővert (a ligamentum hepatoduodenale átmeneti leszorítása), az ishaemiás időt is minden esetben rögzítettük a teljes műtéti idő mellett.

Minden esetben R0 reszekció, azaz az áttét mikroszkóposan az épben történő eltávolítása volt a cél.

A reszekábilitás meghatározásánál nem az áttétek száma-, mérete-, elhelyezkedése volt a meghatározó, hanem hogy elegendő májállomány maradjon. Kétséges esetben CT volumetriás vizsgálattal határoztuk meg a maradék májállomány méretét. Normális, egészséges máj esetén 20%-os, toxikus májbetegség esetén 40%-os, preoperatív kemoterápiás kezelés után legalább 30%-os maradék májállomány esetén ítéltük biztonságosnak a reszekciót.[3] [20] [43] [63] Természetesen alapvető volt a reszekábilitás meghatározásánál, hogy a megmaradó májállománynak kifogástalan afferens-, efferens keringése és epeúti drainage maradjon.

4.2.1.4 Morbiditás

A májreszekciót követő morbiditást a Clavien-Dindo klasszifikáció alapján határoztuk meg. [64] (1. táblázat) 30 napon belüli perioperatív halálozás alapján számoltuk a mortalitási adatokat. Az ápolási napokat a felvétel napjától az elengedés napjáig tartó napok számával definiáltuk. Sebészeti intervenciót igénylő szövődménynek tekintettük az ismételt műtétet vagy az UH vezérelt drainage szükségességét.

1. táblázat A komplikációk meghatározása májreszekciót követően a Clavien-Dindo beosztás szerint. [64]

Grade	A komplikáció meghatározása
I	Komplikáció, amely nem igényel gyógyszeres kezelést, sebészeti-, endoszkópos-, vagy radiológiai intervenciót. Lázcsillapító, fájdalomcsillapító, hányás elleni készítmények, elektrolit pótlás, diuretizáló szerek használata elégséges. Sebfertőzés, amely helyileg kezelhető.
II	Gyógyszeresen kezelhető szövődmények. Ide tartozik a transzfúzió és a parenterális gyógyszeres kezelés szükségessége.
III	Sebészeti-, endoszkópos-, vagy radiológiai intervenciót igénylő szövődmény.
IIIa	Nincs szükség általános anesztéziára.
IIIb	Szükség van általános anesztéziára.
IV	Intenzív ellátást igénylő szövődmény
IVa	Egy szervet érintő szövődmény. Ide tartozik a dialízis igénye is.
IVb	Többszervi elégtelenség
V	Exitus

4.2.1.5 A májfunkciós laborparaméterek vizsgálata

Az alábbi laborparamétereket gyűjtöttük és elemeztük a műtét előtt, és a posztoperatív időszakban: szérum bilirubin és INR érték (Nemzetközi Normalizált Ráta) a máj konjugáló-, kiválasztó- és szintetizáló képességének meghatározásához; aszpartát-aminotranszferáz (AST) és alanin-aminotranszferáz (ALT) a sejtpusztulás értékeléséhez.[19] [43] [52]

4.2.2 Patológiai vizsgálat

4.2.2.1 A metasztázis vizsgálata

A patológiai válasz és a morfológiai elváltozások megállapításához a hisztopatológiai vizsgálatokat két patológus végezte, egy az irodalmi hivatkozások alapján kialakított és standardizált útmutató segítségével. A patológus kollégák nem ismerték a betegek preoperatív kezelését illető klinikai adatokat.

Minden tumoros elváltozás szövettani feldolgozását és vizsgálatát elvégezték. Az eltávolított szövet paraffinos blokkjaiból 5 μm vastag metszetek készültek hematoxilin-eozin festéssel. A tumoros és a tumor melletti ép parenchyma is szisztematikus vizsgálatra került. A daganatos terület nagyságától függően több metszet vizsgálatának átlagából történt az adott elváltozás értékelése (átlag 3 metszet, 2-8 szélső értékekkel). A hisztomorfológiai változásokat az irodalomban eddig közölt módszerekkel határoztuk meg:

(1) a TRG (Tumor Regression Grade) beosztás, amelyet először Rubbia-Brandt és mtsai alkalmaztak. TRG1: nincs élő tumorsejt, fibrosis látható csak; TRG2: elvétve észlelhető élő tumorsejt, jelentős mennyiségben fibrosis; TRG3: nagyobb számú élő tumorsejt, de még jelentősebb fibrosis; TRG4: több élő tumorsejt, mint fibrosis; TRG5: csak élő tumorsejt, fibrosis nincs.[32] (1. ábra)

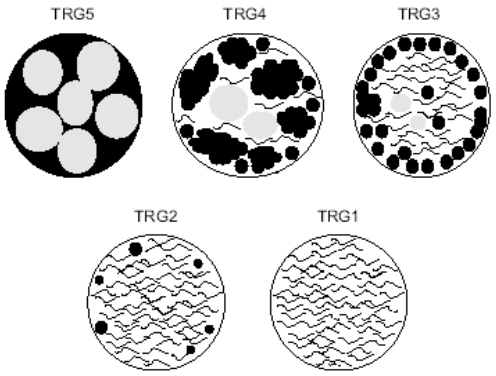
(2) a maradék élő tumorsejt arány meghatározása Blazer és mtsai alapján. Komplett a patológiai válasz, amennyiben nincs maradék élő tumorsejt; major patológiai válasz esetén 50%-nál kevesebb élő tumorsejt, minor patológiai válasz esetén 50%-nál több maradék élő tumorsejt látható a paraffinba ágyazott metszetben.[31]

(3) a TNI (Tumor Thickness at the Tumor-Normal Interface) meghatározása Maru és mtsai által. Itt a tumor és a normális szövet határán azt a leghosszabb távolságot határozzák meg, ahol a legbelső tumoros góc és a szélső tumoros góc

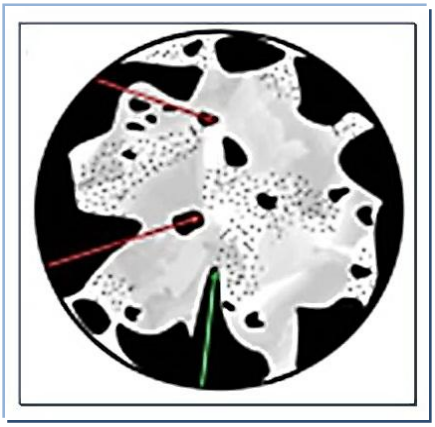
között nincs fibrosis, mucin vagy ép parenchyma, csak élő tumorsejtek láncolata.[37] (2. ábra)

(4) A nekrózis típusának meghatározása Chang és mtsai alapján, amely kissé módosítja az eredeti TRG beosztást. A meghatározás alapján az egyik típusú nekrózis, az un. "usual necrosis" (UN), ahol foltokban jelentkezik a magtörmelék részben összekeveredve a tumorsejtekkel, részben az elő tumorsejtek által körülhatároltan. A másik típus az un. "infarct-like necrosis" (ILN), ahol nagy, összefüggő citoplazmatikus maradványok halmozódnak föl centrálisan, magtörmelék nélkül. Az ILN a terápiás hatás egyik jelzője.[39]

(5) A tumorsejtek eloszlásának elemzése Ng JKS és mtsai és Mentha és mtsai vizsgálatai alapján. Egyes esetekben az elő tumorsejtek inkább a metasztázisok perifériáján voltak észlelhetőek, míg más esetben a maradék tumorsejtek véletlenszerűen oszlottak el a korábbi teljes tumortérfogat területén a fibrotikus állományban.[35] [38]



1. ábra A TRG (Tumor Regression Grade) meghatározása a CRCLM miatt végzett májreszekció során eltávolított szövet hisztopatológiai feldolgozásakor a neoadjuváns kemoterápia hatásának értékelésére Rubbia-Brandt és mtsai alapján.[32]



2. ábra A TNI (Tumor Thickness at the Tumor-Normal Interface) meghatározása Maru és mtsai által.**[37]** A fekete terület az élő tumorsejteket, a pöttyözött rész a nekrózist, a szürke terület a kötőszövetes-fibrotikus állományt jelöli. A zöld vonal jelöli a TNI hossz megfelelő mérését, míg a piros a helytelen mérést.

4.2.2.2 A nem tumoros májszövet vizsgálata

A hepatotoxicitás vizsgálatánál az alábbi beosztást alkalmaztuk .[65]–[67]

Steatohepatitis (CASH):

grade 0 (≤5%)

grade 1 (5-33%)

grade 2 (≥33-66%)

grade 3 (≥66%)

Sinusoidális obstrukciós szindróma (SOS)

grade 0 (nincs)

grade 1 (<30%)

grade 2 (31-60%)

grade 3 (>60%).

Hepatotoxikus elváltozásnak minősítettük a grade 2-3 eseteket.

4.3 Túlélési adatok

Vizsgáltuk a teljes túlélést (OS) és a betegségmentes túlélést (DFS). Meghatározásunk szerint az OS a májreszekciós műtét dátumától a beteg haláláig eltelt idő, míg a DFS a reszekció időpontjától a daganatos betegség kiújulásáig eltelt idő, függetlenül annak lokalizációjától. Az adatokat betegenként gyűjtöttük a kórházi rendszerből lekérdezéssel, betegkövetési rendszerünkben személyes megjelenés, vagy telefonos konzultáció alapján. A betegkövetés során 12 %-os volt a kiesett betegek aránya („drop-out").

4.4 Statisztikai elemzések

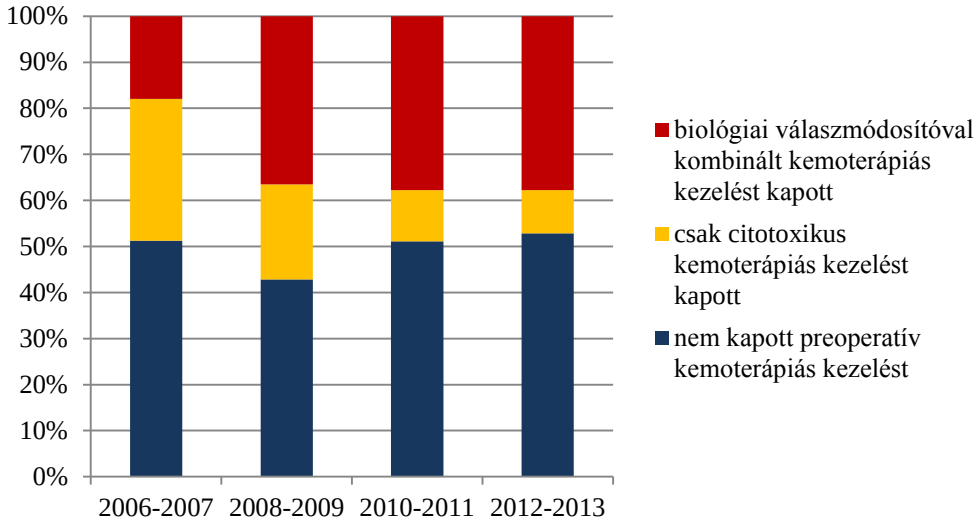
A folytonos, normál eloszlású változók összehasonlítása esetén a kétmintás t-tesztet, nem normál eloszlásnál a Mann-Whitney tesztet alkalmaztuk. A khi-négyzet tesztet alkalmaztuk a kategórikus változók elemzéséhez. A laboratóriumi vizsgálatok összehasonlító vizsgálatánál a Kruskal-Wallis tesztet használtuk. A komplikációk elemzésénél egy- és többváltozós logisztikus regressziót alkalmaztunk. A többváltozós regressziós modellbe az egymással összefüggést nem mutató klinikai paramétereket vontuk csak be. A túlélési elemzésekhez Kaplan-Meier görbét és logrank-tesztet használtunk. Statisztikai elemzéshez az SPSS programot használtuk (SPSS version 17 software, Chicago, IL, USA), statisztikailag szignifikáns értéknek a $p<0,05$ értéket tekintettük.

5 Eredmények

5.1 Általános adatok

A 2006.09.01. és 2013.12.31. közötti időszakban 200 betegnél történt kolorektális eredetű májáttét miatt kuratív céllal májreszekció az Uzsoki utcai Kórház Sebészeti-Onkosebészeti Osztályán.

A betegeket két csoportba osztottuk az alapján, hogy kaptak-e a májreszekciót megelőzően preoperatív kemoterápiát vagy sem. A preoperatív kemoterápia után májreszekált csoportba 102 beteg, míg a preoperatív kezelés nélkül májreszekált csoportba 98 beteg került. A kemoterápiát kapott csoporton belül megkülönböztettünk további alcsoportokat a kemoterápia típusa alapján. Az egyik alcsoportban a betegek csak citotoxikus kemoterápiát (35 beteg), a másikban bevacizumabbal kombinált kemoterápiás kezelést (60 beteg), a harmadikban pedig cetuximabbal kombinált kezelést kaptak (7 beteg). A preoperatív kezelést kapott betegek aránya nem változott az évek során, de a kezelést kapott betegcsoportban nőtt a célzott terápiával kombinált kemoterápiát kapott betegek aránya. (3. ábra)



3. ábra A vizsgált időszakban CRCLM miatt májreszekált betegek százalékos megoszlása a preoperatív kemoterápiás kezelés alapján.

A betegek átlag és medián életkora 63 év volt. A kemoterápiás és nem kemoterápiás csoport között nem volt szignifikáns különbség az átlagéletkor tekintetében (61 év vs 64 év; p=0,094). 135 férfi (68%) és 65 nő (32%) került reszekcióra. A betegek nemek szerinti megoszlásában vagy a társbetegségek tekintetében nem volt különbség a két csoport között. 21 betegnél un. ismételt („repeat") reszekciót végeztünk, azaz korábban már történt májreszekció.

A primer tumor stádiuma és a primer tumor elhelyezkedése alapján nem volt különbség a csoportok között (p=0,410; p=0,426). (2. táblázat) A májáttétek 49%-ban szinkron jelentkeztek, a két csoport között nem volt különbség a szinkron és metakron áttétek tekintetében (p=0,568). A májáttétek számát tekintve különbséget észleltünk a két csoport között, a kemoterápiát nem kapott csoportban szignifikánsan több volt a szoliter áttét (64% vs. 40%; p<0,001). A legnagyobb májáttét méretének tekintetében nem volt különbség a két csoport között (p=0,687). Az általános betegadatokat a 3. táblázat mutatja.

2. táblázat A májreszekciót megelőzően kemoterápiát kapott és kezelést nem kapott betegcsoportok összehasonlítása a primer tumor adatai alapján.

		Preoperatív kemoterápiát kapott betegek (n=102)	**Kemoterápia nélkül operált betegek (n=98)**
Primer tumor stádiuma	**I.**	5 (5%)	10 (10%)
	II.	13 (13%)	16 (16%)
	III.	32 (31%)	26 (26%)
	IV.	52 (51%)	46 (48%)
Primer tumor helye	**jobb colonfél**	21 (21%)	20 (20%)
	bal colonfél	35 (34%)	31 (32%)
	rectum	45 (44%)	45 (46%)
	duplex tumor	1 (1%)	2 (2%)

3. táblázat Általános betegadatok a preoperatív kemoterápiát kapott, és a májreszekció előtt kemoterápiát nem kapott betegcsoportokban. (A * jelölt sorokban az értékek átlag értékek, zárójelben a szélső értékek.)

		Kemoterápiát kapott betegek (n=102)	**Kemoterápiát nem kapott betegek (n=98)**	**p**
Kor*		61 (32-78)	64 (44-89)	0,094
Nem	férfi	72 (70%)	63 (64%)	0,341
	nő	30 (30%)	35 (36%)	
Kirekesztési idő (perc) *		17 (0-47)	14 (0-30)	0,017
Műtéti idő (perc) *		120 (50-330)	114 (40-200)	0,938
Kórházi ápolás (nap) *		12 (6-50)	10 (5-28)	0,039
Májreszekció	major	46 (45%)	27 (28%)	0,015
	minor	56 (55%)	71 (72%)	
Vérátömlesztés	kapott	12 (12%)	11 (11%)	0,905
	nem kapott	90 (88%)	87 (89%)	
Májáttétek megjelenése	metakron	50 (49%)	52 (52%)	0,568
	szinkron	52 (51%)	46 (48%)	
Májáttétek száma	1	40 (40%)	63 (64%)	<0.001
	2	30 (29%)	18 (18%)	
	3	12 (12%)	7 (7%)	
	≥4	20 (19%)	10 (11%)	
Legnagyobb májáttét mérete (mm) *		37 (9-130)	36 (6-135)	0,687
Reszekció	R0	88 (86%)	91 (93%)	0,129
	R1	14 (14%)	7 (7%)	

5.2 A májreszekció biztonsága és a preoperatív kezelés

A májreszekció adatainak összehasonlítása alapján a műtéti idő tekintetében nem volt különbség a preoperatív kemoterápiát kapott betegek és a kezelés nélkül operált betegek között (átlag 120 vs 114 perc; p=0,938).

A betegek 90%-ánál R0 reszekció történt a végleges szövettani feldolgozás alapján, nem volt különbség a két csoport között (p=0,129). Szignifikánsan több major reszekciót végeztünk a kemoterápiás csoportban (p=0,015), és kirekesztés alkalmazásakor a műtét alatti ischeamiás idő is hosszabb volt a kemoterápiás csoportban (p=0,017). Vérátömlesztést összesen a beteget 12%-nál végeztünk, de itt nem volt különbség a csoportok között (p=0,905).

A kórházban töltött ápolási napok tekintetében különbség volt az előkezelést kapott és nem kapott csoportok között, a kemoterápiás csoport betegei átlagosan 2 nappal feküdtek többet a kórházban, mint a preoperatív kezelés nélkül reszekált betegek (p=0,039). (3. táblázat)

A major reszekált csoportban szingifikánsan több beteg szorult vérátömlesztésre, mint a minor reszekált csoportban (19% vs 7%; p=0,01). Amikor kirekesztést alkalmaztunk, a major reszekált csoportban az ischaemiás idő szignifikánsan hosszabb volt, mint a minor reszekált csoportban (átlag 19 perc vs 13 perc, p<0,001). A transzfúziós igény is összefüggést mutatott az ischaemiás idővel (p=0,019).

Az összes májreszekált beteg adatait vizsgálva 39%-ban alakult ki valamilyen szövődmény a májreszekciót követően. A repeat májreszekált csoportban nem különbözött a szövődményarány az első májreszekción átesett betegekhez viszonyítva (p=0,237).

A major májreszekált betegcsoportban több szövődmény fordult elő, mint a minor reszekciót kapott betegeknél (58% vs 28%; p<0,001). (4. táblázat)

4. táblázat Szövődmény és sebészeti intervenciót igénylő szövődmény előfordulása májreszekciót követően néhány kiemelt klinikai paraméter vizsgálata esetén az összes beteget vizsgálva. (Az adatok esetszámok, zárójelben a csoportjukon belüli százalékos előfordulásuk, p: khi-négyzet teszt)

	Szövődmény történt (Clavien 1-5)	Szövődmény nem történt (Clavien 0)	p	Sebészi intervenciót igénylő szövődmény	p
Preoperatív kemoterápiát kapott (n=102)	44 (43%)	58 (57%)	0,221	24 (24%)	0,043
Preoperatív kemoterápiát nem kapott (n=98)	34 (35%)	64 (65%)		13 (13%)	
Major reszekció (n=73)	42 (58%)	31 (42%)	p<0,001	28 (38%)	p<0,001
Minor reszekció (n=127)	36 (28%)	91 (72%)		9 (7%)	
Első májreszekció (n=179)	72 (40%)	107 (60%)	0,237	34 (19%)	0,497
Repeat májreszekció (n=21)	6 (29%)	15 (71%)		3 (14%)	

A nemek között nem volt különbség a morbiditás tekintetében (p=0,467). A hosszabb ischaemiás idő szignifikáns összefüggést mutatott a szövődmények előfordulásával (p<0,001). A preoperatív kemoterápia és a teljes morbiditás között nem volt szignifikáns összefüggés, de a sebészi intervenciót igénylő szövődmény gyakoribb volt az előkezelt csoportban (p=0,221; p=0,043).

A többváltozós regressziós vizsgálat során már csak a kor és a reszekció típusa mutatott szignifikáns eltérést a szövődmények tekintetében (p=0,014; p= 0,001). (5. táblázat)

5. táblázat A májreszekciót követő posztoperatív szövődmények és klinikai paraméterek közötti kapcsolat egyváltozós- és többváltozós logisztikus regressziós elemzése. (szignifikáns az eltérés, amennyiben p <0.05)

Klinikai változó	egyváltozós p	többváltozós p
kor	0,006	0,014
nem	0,467	0,252
a reszekció típusa	<0.001	<0.001
ismételt reszekció	0,232	0,202
preoperatív kemoterápia	0,221	0,913

Amennyiben csak a major reszekált betegeket vizsgáltuk, a preoperatív kemoterápiának szintén nem volt szignifikáns hatása a morbiditásra (p=0,304).

Összefüggés volt a preoperatív kemoterápia és a sebészi intervenciót igénylő szövődmények között az egyváltozós vizsgálat során (p=0,043), de a többváltozós regressziós modell alkalmazásakor ez a szignifikancia eltűnt. (6. táblázat)

6.táblázat A májreszekciót követő posztoperatív sebészeti intervenciót igénylő szövődmények és klinikai paraméterek közötti kapcsolat egyváltozós- és többváltozós logisztikus regressziós elemzése. (szignifikáns az eltérés, amennyiben p <0.05)

Klinikai változó	egyváltozós p	többváltozós p
kor	0,169	0,268
nem	0,525	0,458
a reszekció típusa	<0,001	<0,001
ismételt reszekció	0,497	0,615
preoperatív kemoterápia	0,043	0,073

A preoperatív kemoterápiás kezelést kapott betegeknél alcsoportokban vizsgáltuk a szövődményeket. Két csoportot vizsgáltunk. A csak citotoxikus kemoterápiát kapott csoportban a betegek 31%-a FOLFIRI (5-fluorouracil+iriontecan), 46%-a FOLFOX (5-fluorouracil+oxaliplatin) előkezelést kapott. A betegek 9%-a mindkét kezelést kapta, míg 14% egyéb citotoxikus kezelés után került májreszekcióra. A bevacizumabbal kombinált kemoterápiát kapott csoportban a betegek 87%-a irinotecan alapú citotoxikus kemoterápiás kezelést kapott. 3%-ban volt oxaliplatin, és 5-5%-ban irinotecan+oxaliplatin vagy egyéb kezelés a citotoxikus kemoterápia (p<0.001). A két csoportban a preoperatív adott kemoterápia ciklusszáma megegyezett, legkevesebb 3 ciklust kapott minden beteg. A preoperatív kemoterápiát kapott betegek adatait a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat Általános betegadatok a májreszekció előtt csak citotoxikus preoperatív kemoterápiát kapott és a bevacizumabbal kombinált citotoxikus kemoterápiát kapott csoportokban. (A 7 db cetuximabbal kombinált citotoxikus preoperatív kemoterápiát kapott beteg adatai a táblázatban nem szerepelnek. A * jelölt sorokban az értékek átlag értékek, zárójelben a szélső értékek.)

		Csak citotoxikus kemoterápia (n=35)	Citotoxikus kemoterápia +bevacizumab (n=60)	*P*
Kor*		62 (40-77)	62 (32-78)	0,740
Nem	férfi	27 (77%)	41 (68%)	0,358
	nő	8 (23%)	19 (32%)	
Ischaemiás idő (perc) *		18 (0-45)	18 (0-47)	0,889
Műtéti idő (perc) *		113 (50-200)	128 (60-330)	0,984
Kórházi ápolás (nap) *		11 (7-28)	13 (6-50)	0,126
Vérátömlesztés	kapott	2 (6%)	10 (17%)	0,121
	nem kapott	33 (94%)	50 (83%)	
Májreszekció	major	13 (37%)	29 (49%)	0,398
	minor	22 (63%)	31 (52%)	
CRC stádium	I.	2 (6%)	3 (6%)	0,054
	II.	5 (14%)	8 (13%)	
	III.	17 (49%)	14 (23%)	
	IV.	11 (31%)	35 (58%)	
Májáttétek megjelenése	szinkron	11 (31%)	35 (58%)	0,011
	metakron	24 (69%)	25 (42%)	
A citotoxikus kemoterápia típusa	irinotecan	11 (31%)	52 (87%)	<0,001
	oxaliplatin	16 (46%)	2 (3%)	
	mindkettő	3 (9%)	3 (5%)	
	egyéb	5 (14%)	3 (5%)	
Az utolsó ciklus bevacizumab tartalmú kemoterápiától a műtétig eltelt idő (hét)*			8 (5-15)	
A preoperatív kemoterápia hossza (ciklus) *		9 (6-12)	8 (3-12)	
Májáttétek száma	1	12 (34%	25 (41%)	0,477
	2	12 (34%)	16 (27%)	
	3	4 (11%)	7 (12%)	
	≥4	7 (21%)	12 (20%)	
Legnagyobb májáttét mérete (mm) *		41 (30)	34 (30)	0,113
R0 reszekció		30 (86%)	52 (87%)	0,896

A csak citotoxikus preoperatív kemoterápiával kezelt betegek 43%-ában, míg a bevacizumabbal kombinált előkezelésben részesültek 47%-ban alakult ki szövődmény. (p=0,719). Sebészi intervenciót igénylő szövődmény gyakrabban alakult ki a bevacizumabbal kombinált kezelést követően, de ez nem mutatott szignifikáns különbséget (p=0,117). (8. táblázat)

8. táblázat Szövődmény és sebészi intervenciót igénylő szövődmény előfordulása májreszekció után a csak citotoxikus vagy bevacizumabbal kombinált citotoxikus preoperatív kemoterápiát kapott betegeknél. (Az adatok esetszámok, zárójelben a csoportjukon belüli százalékos előfordulásuk, p: khi-négyzet teszt)

	Szövődmény történt (Clavien 1-5)	Szövődmény nem történt (Clavien 0)	p	Sebészi intervenciót igénylő szövődmény	p
Csak citotoxikus preoperatív kemoterápiát kapott (n=35)	15 (43%)	20 (57%)	0,719	5 (14%)	0,117
Bevacizumabbal kombinált citotoxikus preoperatív kemoterápiát kapott (n=60)	28 (47%)	32 (53%)		17 (28%)	

A többváltozós logisztikus regresszió alapján sem az összes szövődmény, sem a sebészi intervenciót igénylő szövődmény kialakulása nem mutatott összefüggést a preoperatív kemoterápia típusával. A májreszekció típusa mind az összes szövődmény, mind a sebészi intervenciót igénylő szövődmény esetében szignifikáns hatásúnak bizonyult (p<0,001; p<0,001). A preoperatív kemoterápiás kezelést kapott betegcsoportban is megfigyelhető volt, hogy a szövődménnyel gyógyult betegek átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a szövődménymentes csoportban (median 59 év vs 64 év; p=0,003). Ezt azzal magyarázzuk, hogy a fiatalabb betegeknél mind a preoperatív kemoterápia, mind a reszekció kiterjesztése agresszívebb volt (9. és 10. táblázat)

9. táblázat A májreszekciót követő posztoperatív szövődmények és klinikai paraméterek közötti kapcsolat egyváltozós- és többváltozós logisztikus regressziós elemzése a citotoxikus és bevacizumabbal kombinált citotoxikus preoperatív kemoterápiát kapott betegeket vizsgálva. (szignifikáns az eltérés, amennyiben p <0.05)

Klinikai változó	egyváltozós p	többváltozós p
kor	0,002	0,003
nem	0,577	0,468
a reszekció típusa	<0.001	<0.001
ismételt reszekció	0,544	0,426
preoperatív kemoterápia típusa	0,719	0,929

10. táblázat A májreszekciót követő posztoperatív sebészi intervenciót igénylő szövődmények és klinikai paraméterek közötti kapcsolat egyváltozós- és többváltozós logisztikus regressziós elemzése a citotoxikus és bevacizumabbal kombinált citotoxikus preoperatív kemoterápiát kapott betegeket vizsgálva. (szignifikáns az eltérés, amennyiben p <0.05)

Klinikai változó	egyváltozós p	többváltozós p
kor	0,178	0,172
nem	0,892	0,607
a reszekció típusa	<0,001	<0,001
ismételt reszekció	0,542	0,226
preoperatív kemoterápia típusa	0,117	0,097

Amennyiben a citotoxikus kemoterápiát kapott betegcsoportban csak az irinotecan bázisú kemoterápiát kapott eseteket vizsgáltuk, úgy 55%-ban (6/11) észleltünk szövődményt, intervenciót igénylő szövődmény pedig 27%-ban (3/11) fordult elő. A bevacizumabbal kombinált irinotecan bázisú kezelést kapott csoportban alacsonyabb teljes szövődményarányt (44%) és hasonló sebészi intervenciót igénylő

szövődményarányt (29%) észleltünk. Nem volt szignifikáns eltérés a csak irinotecan bázisú citotoxikus és a bevacizumabbal kombinált irinotecan alapú kezelést kapott betegek összehasonlításánál (p=0,276).

A csak oxaliplatin bázisú kemoterápiát kapott citotoxikus betegcsoportban szövődmény 38%-ban (6/16), intervenciót igénylő szövődmény 6%-ban (1/16) fordult elő. Utóbbi alacsonyabb, mint az irinotecan bázisú kezeléseknél észlelt 14%-os súloys, Clavien-Dindo 3-5 szövődményarány.

A hepatotoxicitás és morbiditás kapcsolatát 87 betegnél vizsgáltunk. A preoperatív kezelést kapott csoportban a vizsgált betegek 85%-a irinotecan bázisú citotoxikus kemoterápiás kezelést kapott, ezért tanulmányunkban csak a steatohepatitist vizsgáltuk. A preoperatív kemoterápiával kezelt csoportban (53 beteg) 15%-ban észleltünk grade 2-3 steatohepatitist, a kezelés nélkül operált betegcsoportban (34 beteg) 12%-ban. Grade 3-as steatohepatitis csak az előkezelt csoportban volt észlelhető (9%).

A preoperatív kemoterápiás csoportban a hepatotoxicitás és a morbiditás között nem igazoltunk összefüggést (p=0,413).

5.3 Preoperatív kemoterápia és a májfunkciós paraméterek

A májreszekciót megelőző legkevesebb 30 napon belüli laborvizsgálatok során mért aszpartát-aminotranszferáz (AST) és alanin-aminotranszferáz (ALT) értékek, valamint szérum bilirubin és INR (Nemzetközi Normalizált Ráta) értékek minden beteg esetében a normális tartományban voltak.

Összehasonlítottuk a preoperatív kemoterápia után és a preoperatív kemoterápia nélkül májreszekált betegek laboreredményeit. Az laborértékeket a műtét előtt, valamint a posztoperatív 1-2., 3-4. és 5-7. napokban elemeztük.

A posztoperatív 1-2. napon mért ALT és AST értékek magasabbak voltak a preoperatív kezelést kapott csoportban, mint a nem kezelt csoportban ($p<0,001$; $p<0,001$), a későbbi posztoperatív napokon viszont már nem volt különbség az előkezelt és a nem kezelt betegek értékei között (a posztoperatív 3-4. és 5-7. napon mért ALT esetén $p=0,099$ és $p=0,436$, AST esetén $p=0,166$ és $p=0,777$).

Az INR és szérum bilirubin értékek esetén nem volt különbség a különböző posztoperatív napokon mért eredmények összevetésénél a preoperatív kemoterápiát kapott és az előkezelés nélkül reszekált csoportok között (a posztoperatív 1-2. és 3-5. napon mért INR esetén $p=0,590$ és $p=0,438$; a posztoperatív 1-2., 3-4. és 5-7. napokon mért szérum bilirubin esetén $p=0,777$; $p=0,915$; $p=0,965$). (4. ábra)

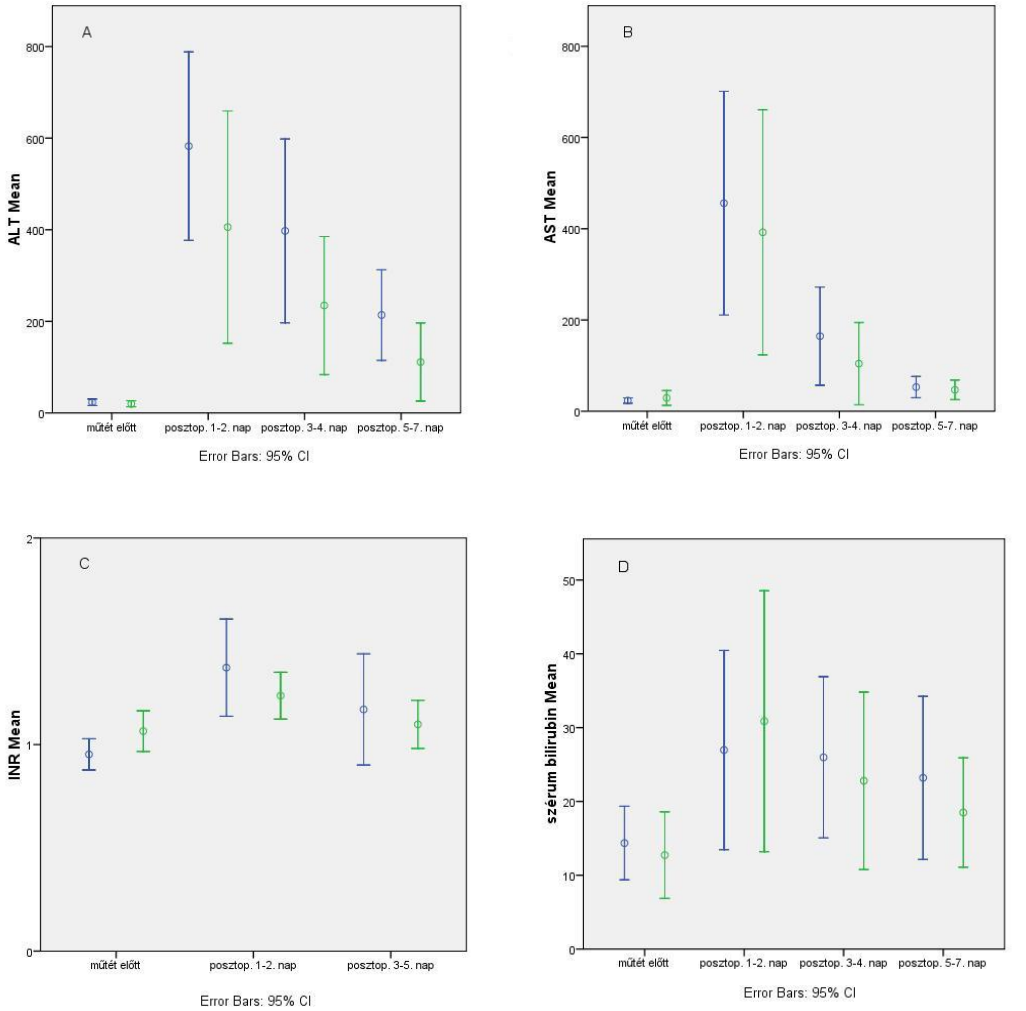
A posztoperatív májfunkciós laboreredményeket külön összehasonlítottuk a preoperatív kemoterápiás kezelést kapott csoporton belül a csak citotoxikus és a bevacizumabbal kombinált citotoxikus kemoterápiát kapott alcsoportokban is.

A posztoperatív ALT és AST érték között sem a posztoperatív 1-2. napon ($p=0,477$; $p=0,406$), sem a későbbi posztoperatív napokon nem volt különbség a csak citotoxikus és a bevacizumabbal kombinált citotoxikus preoperatív kemoterápiát kapott betegek között (a posztoperatív 3-4. és 5-7. napon mért ALT esetén $p=0,267$ és $p=0,109$; AST esetén $p=0,497$ és $p=0,492$).

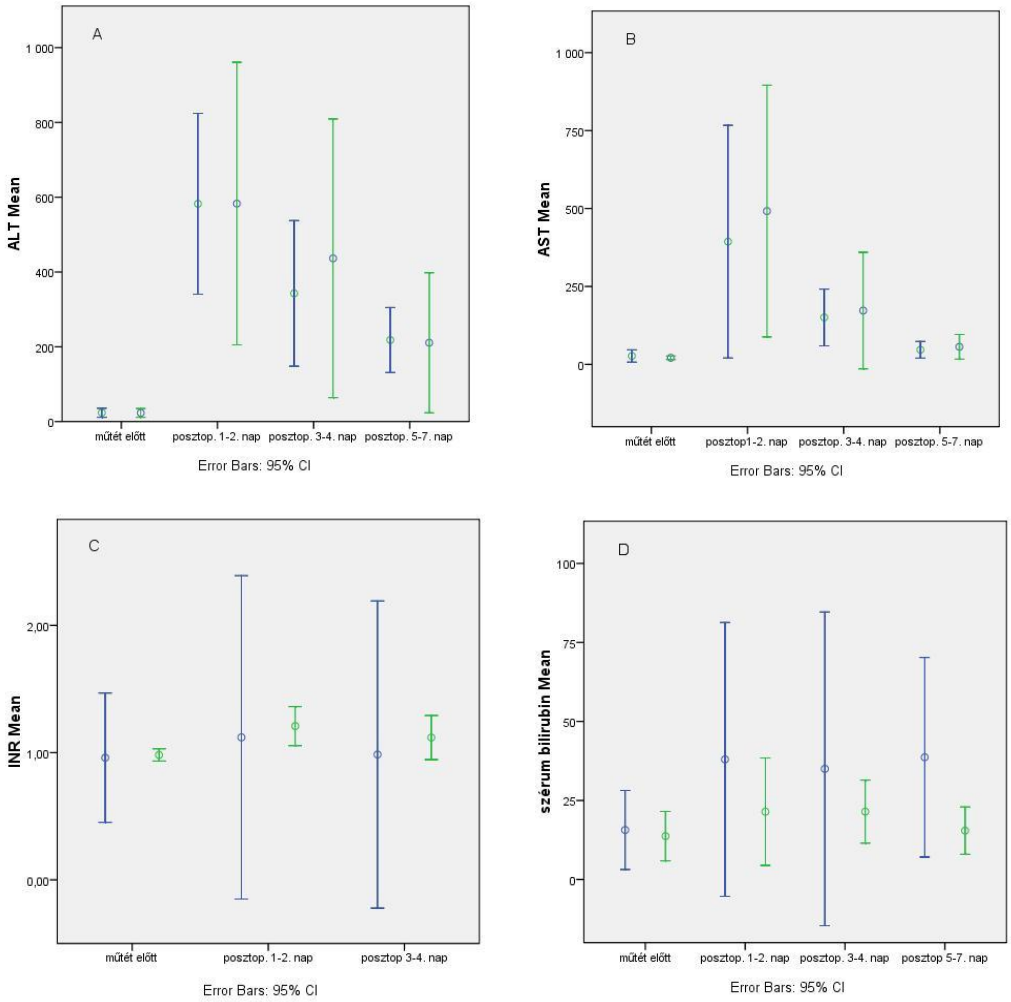
Az INR és szérum bilirubin értékek esetén szintén nem volt különbség a különböző posztoperatív napokon mért eredmények összevetésénél a csak preoperatív citotoxikus kemoterápiát és a bevacizumabbal kombinált kezelést kapott alcsoportok között (a posztoperatív 1-2. és 3-5. napon mért INR esetén $p=0,481$ és $p=0,880$; a

posztoperatív 1-2., 3-4. és 5-7. napokon mért szérum bilirubin esetén p=0,099, p=0,646 és p=0,203). (5. ábra)

Amennyiben külön csak azokat a betegeket vizsgáltuk meg, akiknél afferens kirekesztést alkalmaztunk, szintén nem találtunk érdemi különbséget a laboratóriumi paramétereket illetően a kezelt és nem kezelt csoportok között.



4. ábra A szérum ALT (alanin-aminotranszferáz) (A), AST (aszpartát-aminotranszferáz) (B), valamint INR (Nemzetközi Normalizált Ráta) (C) és szérum bilirubin (D) értékek a májreszekció előtt és a posztoperatív időszakban a preoperatív kemoterápiás kezelés kapott és kezelés nélkül operált betegekcsoportokban. Kékkel jelölve a preoperatív kemoterápiát kapott betegek, zölddel jelölve a preoperatív kezelést nem kapott betegek. (Kruskal-Wallis teszt)



5. ábra A szérum ALT (alanin-aminotranszferáz) (A), AST (aszpartát-aminotranszferáz) (B), valamint INR (Nemzetközi Normalizált Ráta) (C) és szérum bilirubin (D) értékek a májreszekció előtt és a posztoperatív időszakban a preoperatív csak citotoxikus kemoterápiás kezelés kapott és a bevacizumabbal kombinált kemoterápiás kezelést kapott betegekben. Kékkel jelölve a bevacizumabbal kombinált preoperatív kemoterápiát kapott betegek, zölddel jelölve a csak citotoxikus preoperatív kemoterápiát kapott betegek. (Kruskal-Wallis teszt)

.

5.4 Preoperatív kemoterápia és a képalkotó vizsgálatok

A műtét előtti képalkotó vizsgálat valamint a májreszekciót követő patológiai vizsgálat összevetése alapján 72%-ban észleltünk egyezést a májáttétek számát vizsgálva. (lásd 4.2.1.2. alfejezet) A betegek 22%-ánál a patológiai vizsgálat alapján több daganatos gócot igazoltunk, mint azt a képalkotó vizsgálat alapján vártuk. (11. táblázat)

11. táblázat A májmetasztázisok számának összehasonlítása a preoperatív képalkotó vizsgálat és a patológiai vizsgálat alapján. (A preoperatív kemoterápiát kapott csoportban a kontroll képalkotó vizsgálathoz hasonlítottuk a patológiai vizsgálat eredményeit.)

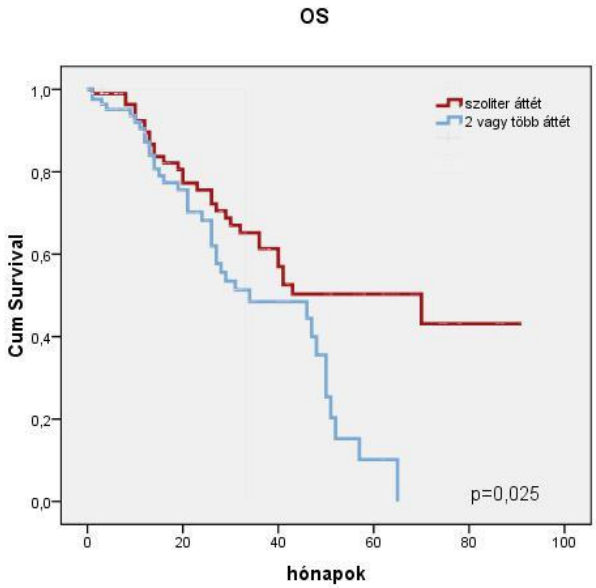
	Összes beteg (n=200)	**Preoperatív kemoterápiát kapott betegek (n=102)**
egyezik a két vizsgálat	129 (72%)	65 (72%)
a patológiai vizsgálat alapján kisebb a daganatos betegség kiterjedése	11 (6%)	4 (4%)
a patológiai vizsgálat alapján előrehaladottabb a daganatos betegség	39 (22%)	21 (24%)
nincs adat	21	12

5.5 Preoperatív kemoterápia és túlélés

A túlélési eredmények vizsgálata során a teljes beteganyag esetén a medián követési idő 20 hónap volt a májreszekciót követően (3-91 hónap). A betegségmentes (DFS) 2- és 5 éves túlélés 30% és 22% volt. A teljes (OS) 3 éves túlélés 55%, az 5 éves teljes túlélés 35% volt. A medián OS 41 hónap volt.

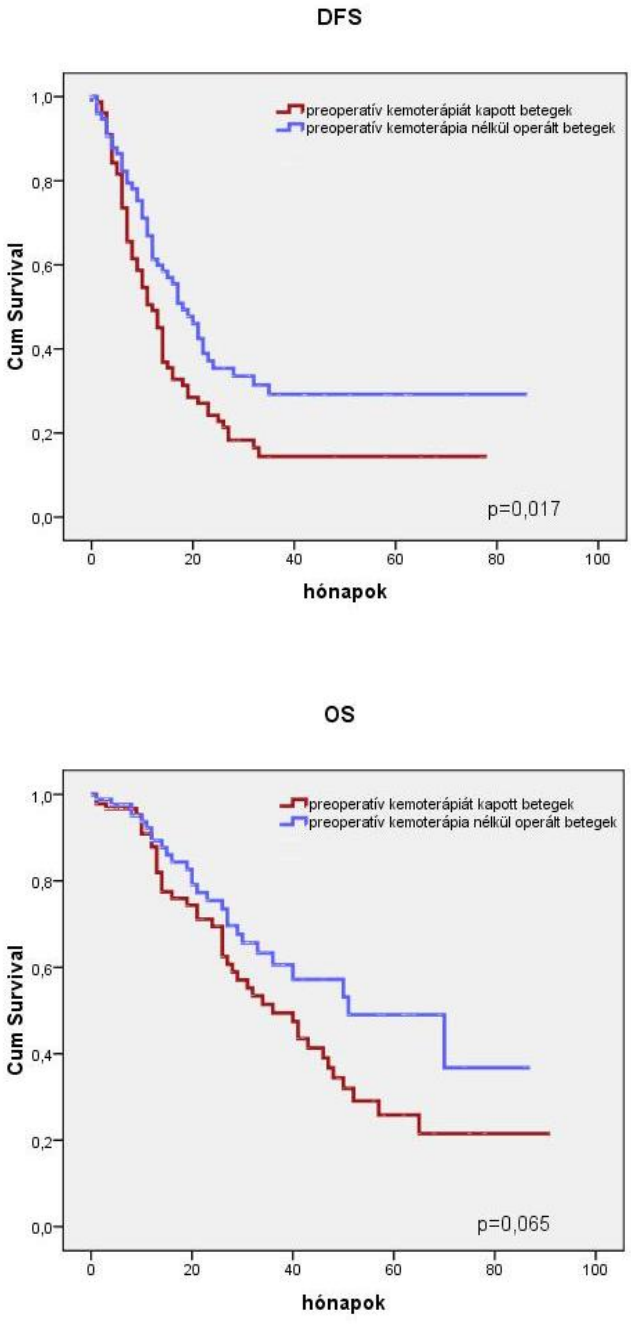
A preoperatív kemoterápiás kezelést nem kapott csoportban az 5 éves DFS 30%, a 3 éves és 5 éves OS 61% és 49% volt. A preoperatív kezelést kapott csoportban az 5 éves DFS 15% volt, a 3 éves és 5 éves OS 50% és 26% volt.

A primer tumor stádiuma alapján az 5 éves teljes túlélés az I-II-es stádiumban 41%, a III-as stádiumban 34%, míg a IV-es stádium esetében 21% volt. A szoliter áttét miatt operált betegeknél szignifikánsan jobb volt a teljes túlélés, mint a többszörös áttéttel operáltaknál (p=0,025). (6. ábra)



6. ábra A teljes túlélés (OS) összehasonlítása a szoliter májáttéttel (piros vonal) és a 2 vagy több áttéttel (kék vonal) májreszekált CRCLM-es betegeknél (Kaplan-Meier görbe, logrank-teszt).

A betegségmentes túlélést szignifikánsan rosszabbnak találtuk a kemoterápiás csoportban, mint a kezelés nélkül operált csoportban (p=0,017) és a teljes túlélés tekintetében is jelentős volt a különbség a két csoport között (p=0,065). (7. ábra)



6. ábra A betegségmentes (DFS) és a teljes túlélés (OS) összehasonlítása a preoperatív kemoterápiát kapott (piros vonal) és a kezelés nélkül (kék vonal) májreszekált CRCLM-es betegeknél (Kaplan-Meier görbe, logrank-teszt).

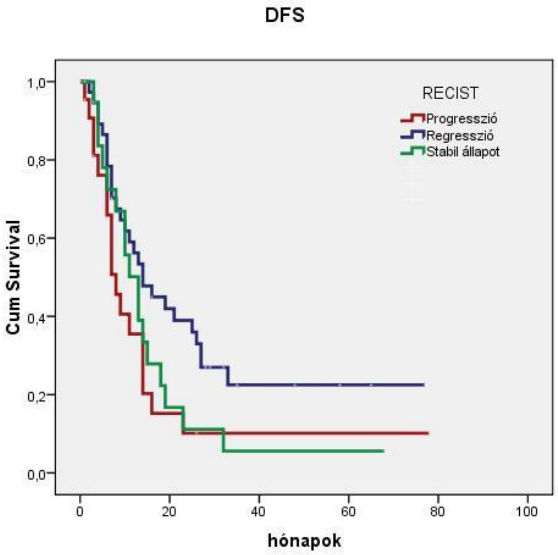
Megvizsgáltuk, hogy a preoperatív kemoterápia alkalmazása mutatott-e összefüggést a betegségmentes- és a teljes túléléssel a daganatos betegeket jellemezhető prognosztikai faktorok alapján.

A kettőnél több áttéttel rendelkező betegeknél a DFS és az OS nem különbözött az előkezelt vagy anélkül operált betegeknél (p=0,440; p=0,392). Az egy- vagy két áttéttel rendelkező betegeknél viszont a DFS szignifikánsan rosszabb volt az előkezelt csoportban, mint az előkezelés nélkül operált betegeknél (p=0,048), az OS már nem mutatott különbséget a preoperatív kemoterápiával vagy előkezelés nélkül operált betegek között (p=0,174).

A szinkron áttét miatt operált betegeknél a DFS, és az OS sem különbözött az előkezelt és a preoperatív kemoterápia nélkül operált betegek között (p=0,273; p=0,510). A metakron áttéttel operált betegeknél ellenben mind a DFS, mind az OS szignifikánsan rosszabb volt a kemoterápiát kapott csoportban (p=0,016; p=0,047).

A 4 cm-nél nagyobb tumor átmérő esetén a kezeléssel vagy anélkül operált betegcsoportok között nem volt különbség sem a DFS, sem az OS esetében (p=0,711; p=0,933). A 4 cm-nél kisebb tumor átmérő esetén viszont a kemoterápiát kapott csoportban szignifikánsan ismét rosszabb volt a DFS és OS is, mint az előkezelés nélkül operáltaknál (p=0,015; p=0,025).

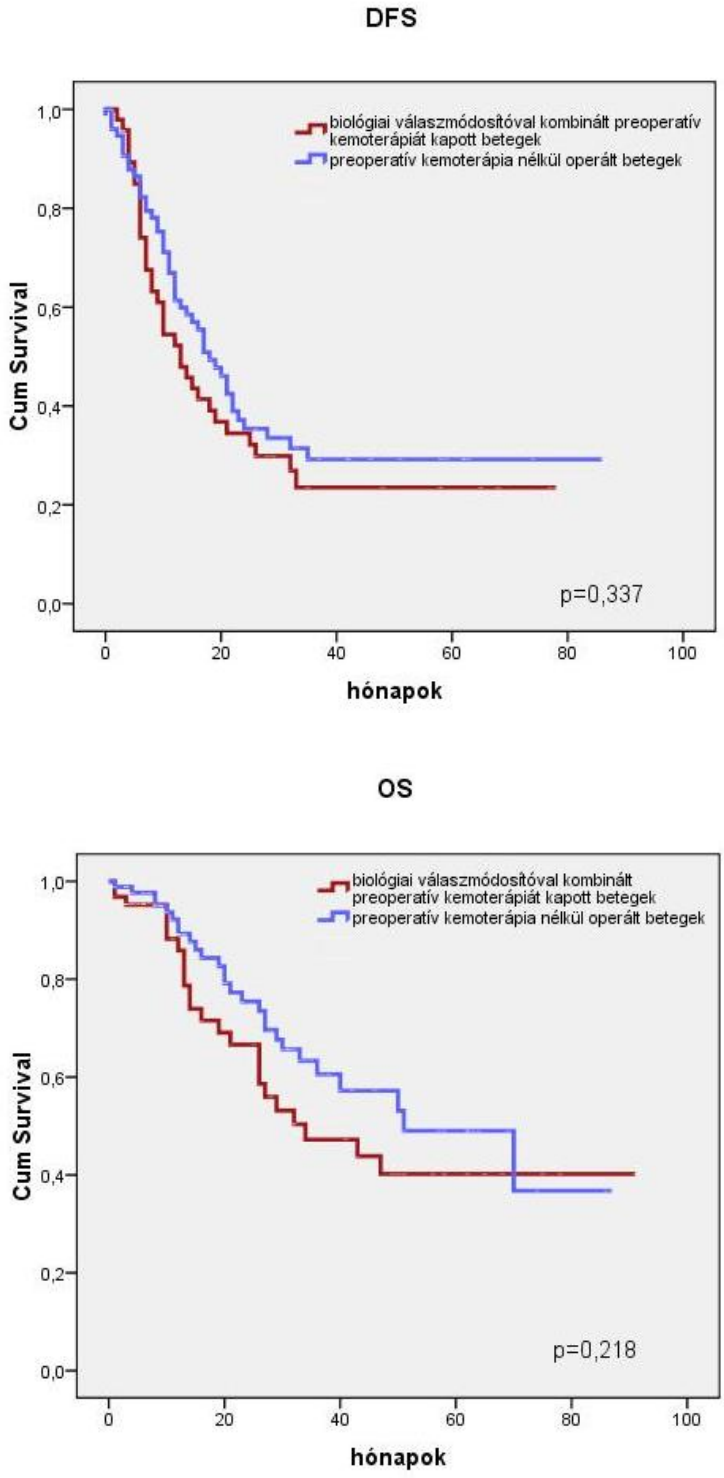
Amennyiben a RECIST által meghatározott radiológiai válaszreakció alapján hasonlítottuk össze a túlélési eredményeket a preoperatív kemoterápiát kapott csoportban, nem igazoltunk szignifikáns különbséget sem a DFS, sem az OS esetében a jó reagáló és a stabil vagy progrediáló betegek között, de a DFS egyértelműen jobb volt a RECIST alapján regressziót mutató betegeknél (DFS p=0,064; OS p=0,419). (8. ábra)



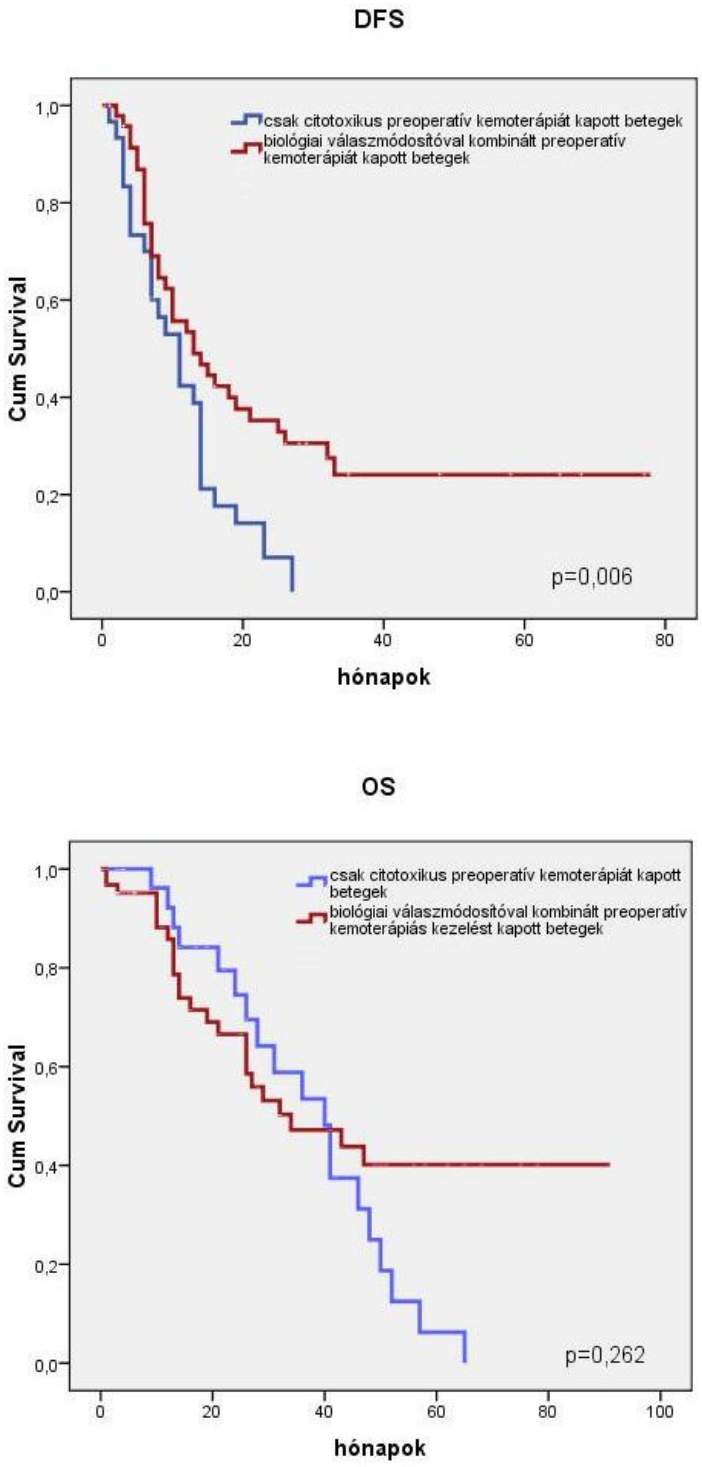
8. ábra A betegségmentes (DFS) túlélés a RECIST beosztás által meghatározott radiológiai válaszreakció szerint preoperatív kemoterápiát kapott májreszekált CRCLM-es betegeknél (Kaplan-Meier görbe, logrank-teszt).

Amennyiben a kemoterápiás csoportból csak azokat a betegeket vizsgáltuk, akik célzott biológiai kezeléssel kombinált kemoterápiás kezelést kaptak, és a kezelést nem kapott csoporttal hasonlítottuk őket össze, akkor a betegségmentes túlélést tekintve a szignifikáns különbség eltűnt (DFS-nél p=0,337; OS-nél p=0,218). (9. ábra)

Amennyiben a preoperatív kemoterápiát kapott csoportban összehasonlítottuk a célzott terápiával kombinált kezelést kapott betegeket és a csak citotoxikus kemoterápiát kapott betegeket, akkor a DFS szignifikánsan jobb volt a célzott biológiai válaszmódosítóval kombinált betegcsoportban (p=0,006), míg az OS nem mutatott szignifikáns különbséget, de a hosszú túlélőknél elvált egymástól a két görbe (p=0,262). (10. ábra)



7. ábra A betegségmentes (DFS) és a teljes túlélés (OS) összehasonlítása a preoperatív célzott biológiai kezeléssel kombinált kemoterápiát kapott (piros vonal) és a kezelés nélkül (kék vonal) májreszekált CRCLM-es betegeknél (Kaplan-Meier görbe, logrank-teszt).



8. ábra A betegségmentes (DFS) és a teljes túlélés (OS) összehasonlítása a preoperatív célzott kezeléssel kombinált kemoterápiát kapott (piros vonal) és a csak citotoxikus kemoterápiával előkezelt (kék vonal) májreszekált CRCLM-es betegeknél (Kaplan-Meier görbe, logrank-teszt).

5.6 Patológiai válasz a preoperatív kemoterápia után

A patológiai válasz és a hisztomorfológiai elváltozások vizsgálata során 63 beteg adatait elemeztük. Preoperatív kemoterápiás kezelést 46 (73%) beteg kapott. A további 17 betegnél nem történt a műtét előtt kemoterápiás kezelés, és mint kontroll csoport szerepeltek a vizsgálatban. A preoperatív kemoterápiát kapott betegek 87%-a bevacizumabbal kombinált kezelést kapott (40 beteg), a többi 6 beteg csak citotoxikus kezelést kapott. Irinotecan alapú kezelést 40 beteg, oxaliplatin bázisú kezelést 4 beteg kapott, 2 beteg pedig mindkét kezelést kapta. Medián 9 (3-12) ciklus preoperatív kezelést kaptak a betegek.

Elsőként elemeztük, hogy a patológiai választ meghatározó különböző hisztopatológiai- és morfológiai eltérések mennyiben jelennek meg kizárólag a kemoterápiás kezelést követően. A kemoterápiát kapott betegek és kezelést nem kapott kontroll csoport adatait hasonlítottuk össze. (12. táblázat)

A kemoterápia hatásának meghatározásához ajánlott morfológiai elváltozások egyike sem jelentkezett kizárólagosan a kemoterápiát kapott betegcsoportban.

A maradék élő tumorsejt arány alapján a kemoterápiás kezelést nem kapott betegcsoportban is a betegek 41%-nál major patológiai válasznak megfelelő hisztopatológiai eltéréseket lehetett észlelni, holott nem is kaptak kezelést. A kemoterápiát kapott csoportban ugyan magasabb volt a major válasz aránya (65%), de szignifikáns különbség nem volt a két csoport között (p=0,085).

A TRG beosztás esetén jelentősebb különbség volt igazolható a kezelést kapott betegcsoport és a kontroll csoport között, mivel a kemoterápiás csoportban a betegek 48%-nál lehetett a kezelést jelző TRG1, TRG2 és TRG3 stádiumot megállapítani, míg a kontroll csoportban csupán a betegek 6%-a kapta ezen értékelések egyikét (p=0,002). (11. ábra) Mindazonáltal néhány kezelést nem kapott beteg ezen beosztás alapján is olyan képet mutatott, mintha reagált volna egy amúgy meg nem kapott preoperatív kezelésre.

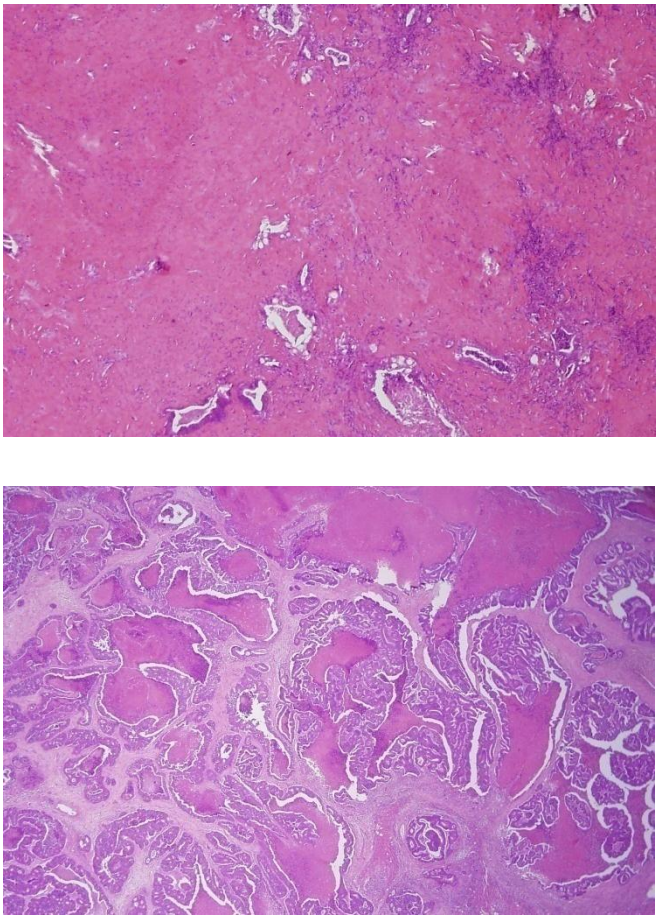
A TNI, azaz a tumor és a normál szövet határán mérhető leghosszabb összefüggő tumorsejt-láncolat hosszának vizsgálatakor a kemoterápiával előkezelt csoportban szignifikánsan rövidebb volt ez a távolság, mint a nem kezelt csoportban (1,15 vs. 2,40 mm; p=0,021). (12. ábra)

A tumorban észlelt nekrózis típusának vizsgálata során a preoperatív kezelést kapott csoportban szignifikánsan gyakrabban észleltük az ILN („infarct like necrosis”: a kezelésre adott választ jelző morfológiai elváltozás) jelenlétét, mint a kezelést nem kapott csoportban. (46% vs. 18%; p=0,031).

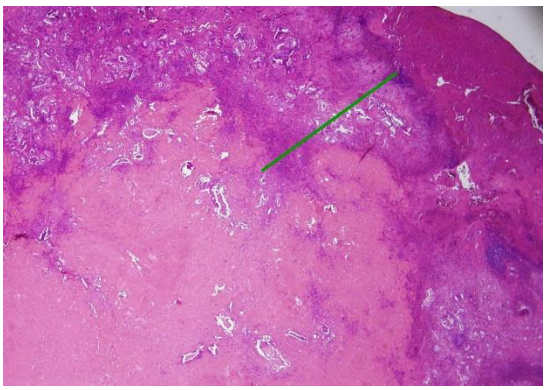
Az élő tumorsejtek eloszlásának vizsgálata során a kemoterápiát kapott csoportban helyezkedtek el gyakrabban körkörösen a tumorsejtek (24% vs. 6%; p=0,009).

12. táblázat A patológiai vizsgálat során észlelt hisztomorfológiai elváltozások összehasonlítása a kemoterápiát kapott betegcsoport és a kemoterápiát nem kapott kontroll csoport között.(*Az értékek átlag értékek, zárójelben az alsó-felső érték)
Maradék élő tumorsejt arány: major válasz <50% maradék élő tumorsejt; minor válasz: >50% maradék élő tumorsejt; TRG: Tumor Regression Grade; TNI: Tumor thickness at the tumor-Normal Interface; UN: Usual Necrosis; ILN: Infarct-Like Necrosis.

A patológiai választ meghatározó különböző morfológiai eltérések		Nem kapott preoperatív kemoterápiás kezelést N=17	Preoperatív kemoterápiás kezelést kapott N=46	p
Maradék élő tumorsejt arány	major válasz	7 (41%)	30 (65%)	0,085
	minor válasz	10 (59%)	16 (35%)	
TRG	1-3	1 (6%)	22 (48%)	0,002
	4-5	16 (94%)	24 (52%)	
TNI (mm) *		2,40 (0.75-5.5)	1,15 (0.25-3.13)	0,021
A nekrózis típusa	UN	14 (82%)	25 (54%)	0,031
	ILN	3 (18%)	21 (46%)	
A tumorsejtek eloszlása	körkörös	1 (6%)	11 (24%)	0,009
	diffúz	16 (94%)	35 (76%)	



9. ábra A preoperatív kemoterápia után reszekált májáttét hisztopatológiai metszete a patológiai válasz TRG beosztás alapján történő meghatározásánál. Felső ábrán egy TRG 2-nek (HE festés, 40x), az alsó ábrán egy TRG4-nek (HE festés, 20x) véleményezett patológiai válasz.



12. ábra A preoperatív kemoterápia után reszekált májáttét hisztopatológiai metszete a patológiai válasz TNI beosztás alapján történő meghatározásánál (HE festés, 20x). A zöld vonal jelöli a TNI mérését.

5.7 Patológiai válasz és túlélés

A preoperatív kezelést kapott betegcsoportban vizsgáltuk a különböző módszerekkel megállapított patológiai válasz és a hisztomorfológiai elváltozások kapcsolatát a betegségmentes- és a teljes túléléssel. Preoperatív kemoterápiás kezelést követően májreszekált 46 beteg adatait elemeztük. A medián követési idő 30 hónap volt a májreszekciót követően.

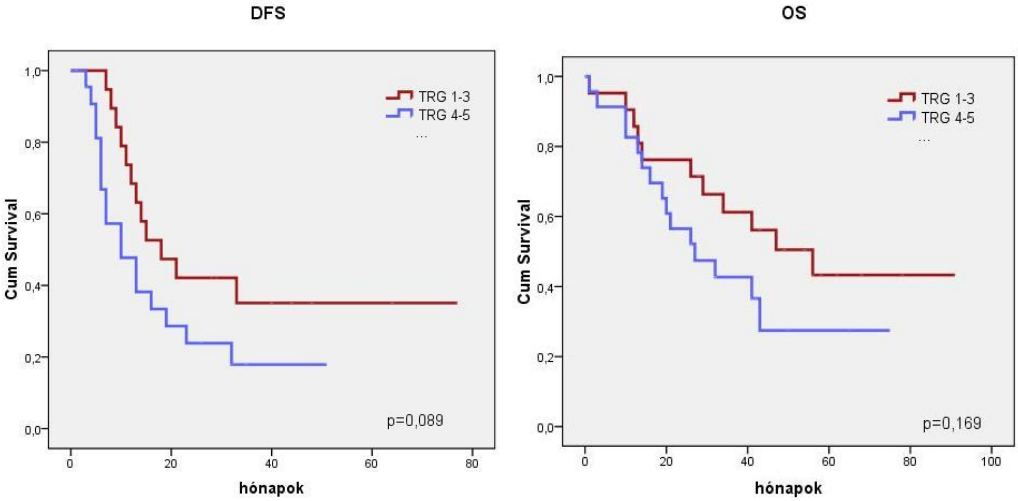
A TRG beosztással meghatározható patológiai válasz összefüggést mutatott mind a betegségmentes-, mind a teljes túléléssel, de ezek nem voltak szignifikáns eltérések (p=0,089; p=0,169). (13. ábra) A maradék élő tumorsejt arány által meghatározott patológiai válasz nem mutatott összefüggést a túléléssel (p=0,260; p=0,504). (14. ábra)

Azok a betegek, akiknél a TNI <2mm volt, azoknál jobb DFS és OS értékeket találtunk, mint a 2 mm-nél nagyobb TNI-vel rendelkező betegeknél, de nem volt szignifikáns különbség (p=0,170; p=0,156). (15. ábra)

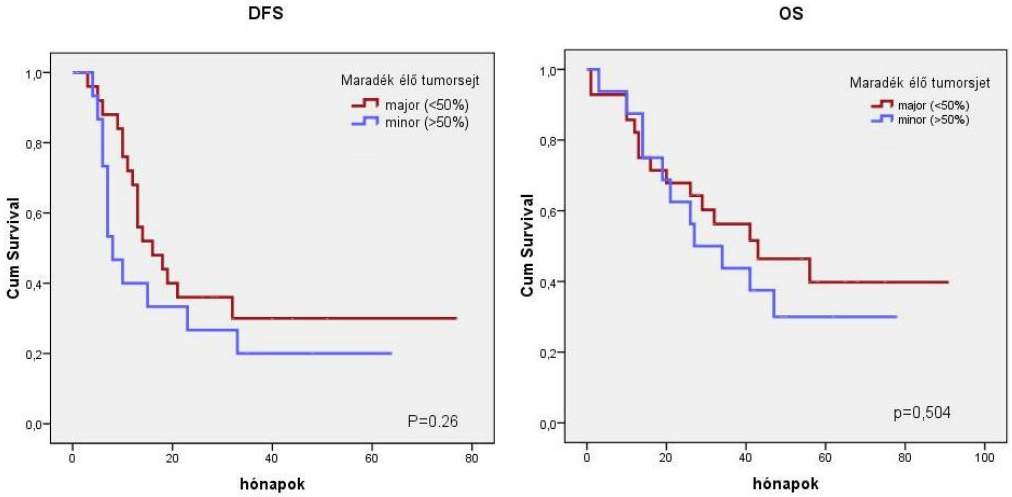
Úgy tűnik, a patológiai választ vizsgáló beosztások esetén fontos hisztomorfológiai eltérés a fibrosis jelenléte illetve az elő tumorsejtek megjelenésének és arányának vizsgálata. Ezek alapján megvizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a Poultsides és mtsai által javasolt patológiai választ meghatározó módszer és a túlélés között. Felosztottuk a betegeket úgy, hogy akiknél legalább 40%-os fibrosis vagy kevesebb, mint 25% élő tumorsejt volt, azokat jól reagáló betegeknek tekintettük, de így sem tudtunk szignifikáns összefüggést kimutatni a túléléssel (p=0,910; p=0,745).

A nekrózis típusa, valamint a tumorsejtek elhelyezkedése és a túlélés között szintén nem találtunk összefüggést (DFS esetén p=0,901 és p=0,978; OS esetén p=0,436 és p=0,435). (16-17. ábra)

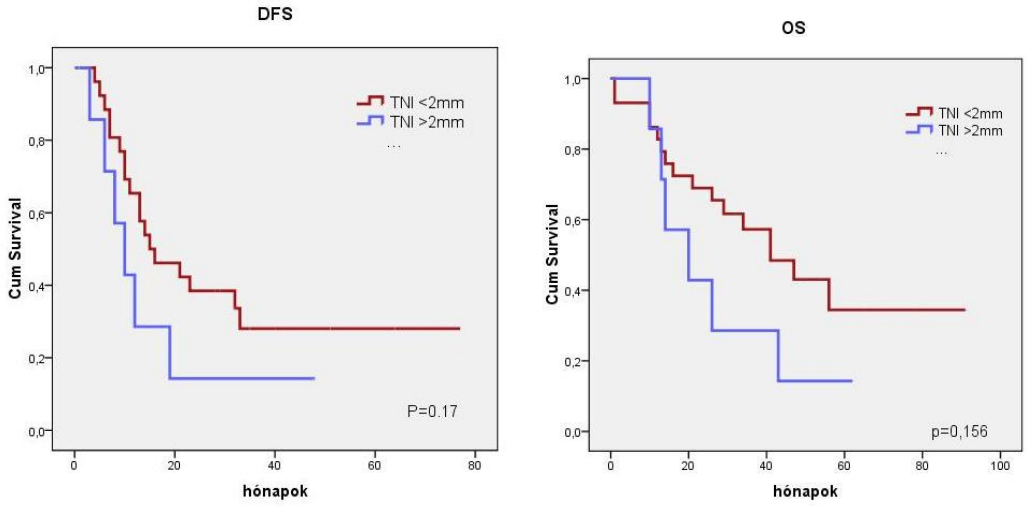
Beteganyagunkban a különböző hisztomorfológiai eltérések és beosztások egyikénél sem találtunk szignifikáns összefüggést a betegségmentes-, vagy a teljes túléléssel.



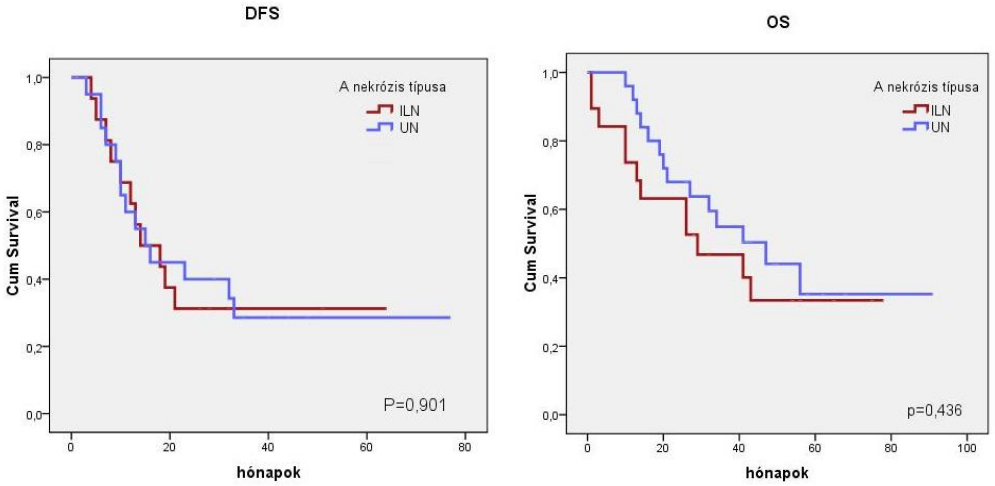
13. ábra A TRG beosztás alapján meghatározott patológiai válasz és a betegségmentes- valamint a teljes túlélés közötti összefüggés (Kaplan-Meier görbe, logrank-teszt).



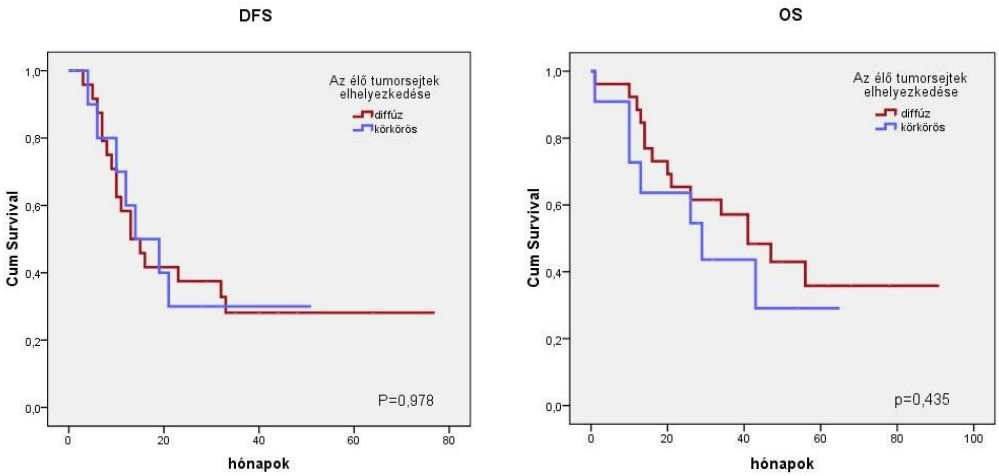
14. ábra A maradék élő tumorsejt arány alapján meghatározott patológiai válasz és a betegségmentes- valamint a teljes túlélés közötti összefüggés (Kaplan-Meier görbe, logrank-teszt).



15. ábra A betegségmentes- valamint a teljes túlélés összehasonlítása a CRCLM patológiai vizsgálatánál mért TNI alapján. Piros vonal a 2 mm-nél kisebb TNI, kék vonal a 2 mm-nél nagyobb TNI (Kaplan-Meier görbe, logrank-teszt).



16. ábra A betegségmentes- valamint a teljes túlélés összehasonlítása a CRCLM patológiai vizsgálatánál meghatározott nekrózis típusa alapján (Kaplan-Meier görbe, logrank-teszt).



17. ábra A betegségmentes- valamint a teljes túlélés összehasonlítása a CRCLM patológiai vizsgálatánál meghatározott daganatsejt eloszlás alapján (Kaplan-Meier görbe, logrank-teszt).

6 Megbeszélés

6.1 Reszekábilitás és kemoterápia

6.1.1 Általános megfontolások

A kolorektális rákos betegek (CRC) mintegy 80%-ában alakul ki valamilyen metasztázis, kb. 50%-ban alakul ki májáttét, 30-35%-ában a betegeknek csak májáttét alakul ki. A betegek 15%-ában szinkron jelentkeznek a májáttétek. [1] [2] [68]

A kolorektális eredetű májáttétek (CRCLM) kezelésének jelenleg egyetlen potenciálisan kuratív terápiája a sebészi reszekció, de a betegek csupán 10-25%-a reszekábilis az áttét/ek felismerésekor. A májreszekcióval kezelhető betegek 5 éves túlélése kétszeresére emelhető a csak kemoterápiával kezelt betegek túléléséhez képest. [60] Amennyiben reszekcióra nincs lehetőség, további különböző invazív lehetőségek vannak a kezelésre. Ilyenek a leggyakrabban alkalmazott különböző ablatív terápiák és a szelektíven a májban alkalmazott kezelések, azonban ezen terápiák jelen dolgozatunk témáján jóval túlmutatnak, így nem részletezzük azokat.

A szisztémás kezelésben az 1990-es évek közepéig az 5-fluorouracil (5-FU), mint egyedüli kemoterápiás kezelési lehetőség csupán a betegek 20%-nál volt eredményes, a túlélésre pedig nem volt igazán hatással. A 2000-es évektől alkalmazott irinotecan 5-FU-val történő kombinációban 39%-ra emelte a válaszadást, míg az oxaliplatin kombináció akár 51%-os hatékonyságot is elért. [3][69] Manapság a citotoxikus szereket már célzott biológiai kezelésekkel is kombinálják, amelyekkel tovább emelhető a válaszadási arány. [24][25][36][63][70]–[74] Mindazonáltal a betegek kb. 15%-ánál továbbra is progresszió észlelhető a kezelés közben. [56]

A CRCLM-es betegek multidiszciplináris kezelésének egyik fő célja, hogy a reszekciós arány növekedjen. Ennél a pontnál két fontos alapkérdést kell elemezni. Mik a reszekábilitás kritériumai és milyen eszközök állnak rendelkezésre a reszekciós arány növelésére?

Korábban különböző kritériumokat állítottak fel a CRCLM reszekábilitásának standardizálásához. Fontos szempont volt a metasztázisok száma, az áttétek mérete, az elváltozások májon belüli elhelyezkedése, a májkapu nyirokcsomóinak érintettsége, extrahepatikus betegség jelenléte. A kritériumok jelentős részben arra fókuszáltak, hogy mit kell eltávolítani. Azonban a legtöbb tanulmányban a betegadatok részletesebb tanulmányozása alapján kiderült, hogy egyre több olyan betegnél történt májreszekció, akiknél a feltételrendszer alapján már nem volt ajánlható a műtét, az eredmények ellenben jók lettek. Ezek alapján a mai májsebészeti álláspont szerint elsősorban az határozza meg a reszekábilitást, hogy elegendő funkcionális májállomány maradjon. [4] [5][7][75] Az elmúlt években saját gyakorlatunk is ennek megfelelően alakul, amit tovább segít az a szemlélet is, hogy egyre inkább a parenchyma takarékos reszekciók kerülnek előtérbe. Ez azonban továbbra sem jelent egyértelmű kritériumrendszert, továbbra is a sebészek individuális döntése a legmeghatározóbb faktor. Ezt a 2010-es CELIM európai tanulmány is igazolta, amelyben az adott betegek reszekábilitását 7 jelentős májsebész különböző véleményezésének statisztikája alapján határozták meg. Sokkal jelentősebb eltérések voltak megfigyelhetőek a reszekábilitás megítélését tekintve a specializált központok és az általános kórházak sebészeinek döntése között. [18]

A reszekciós arány növelésére a fent vázolt májsebészeti paradigmaváltás alapján két fő módszer használható. Lehetőség van egyrészről a szükséges megmaradó májvolumen növelésével elérni a reszekábilitást, másrészről preoperatív kemoterápiával lehet csökkenteni a tumorvolument. A két eljárás kombinálható is.

Az elegendő funkcionális maradék májállomány biztosítása érdekében lehetőség van intervenciós radiológiai módszerek, illetve többszakaszos májsebészeti eljárások alkalmazására. Előbbi esetében v. porta embolizációs technika segítségével elzárjuk a tumoros oldal portális keringését, indukálva a megmaradó májállomány hypertophiáját. Ezt követően késleltetve kerül eltávolításra a metasztázisokat hordozó lebeny. [76] Többszakaszos műtét esetén sebészi feltárásból zárjuk el az eltávolítandó májállomány portális keringését, illetve az első műtétnél a tumoros májat ellátó portaág lekötése mellett a később tervezetten megmaradó májállományból is eltávolításra kerülnek a tumoros gócok. Ilyenkor a második műtétnél kerül eltávolításra a metasztázisokat hordozó lebeny [10] A kétszakaszos műtét esetén a hypertrophia jelentősen gyorsítható

az un. ALPPS technikával is (Associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy), azonban ez a jelentős morbiditás miatt egyenlőre csak specializált központokban, tanulmányok keretében ajánlott. [8]

A preoperatív kemoterápiás kezelésnek azonban csak egyik célja a downsizing elérése. Az eleve reszekábilis betegeknél is sokan alkalmaznak preoperatív kemoterápiás kezelést. Legtöbben a neoadjuváns kemoterápia kifejezést használják függetlenül attól, hogy reszekábilis vagy nem a májáttét. Szintén a preoperatív kemoterápiás kezelésekhez tartoznak azok a kolorektális betegek, akiknél a primer tumor eltávolításra kerül, és akiknél a primer tumor eltávolítása után adott adjuváns kezelés mintegy átalakul neoadjuváns kezeléssé, amint olyan májáttét jelenik meg, amely potenciálisan reszekálható. Mindezek alapján megállapítható, hogy a preoperatív kemoterápia sok ponton kapcsolódhat be a CRCLM-es betegek kezelésébe.

A preoperatív kemoterápia elsőként az irreszekábilis betegek esetében került leírásra, akik ennek segítségével reszekábilissá váltak. Ez az un. „konverziós terápia". A konverziós arány, azaz hogy az irreszekábilis betegek hány százaléka válik reszekálhatóvá a kemoterápiás kezelés hatására igen széles skálán mozog a különböző tanulmányokban. Korábbi közleményekben, nagy beteganyagot vizsgálva 5-15%-os, szelektáltabb beteganyag esetében 15-40%-os konverziós arányról is beszámoltak. [16][17][21][25][57][69][70][73][77]–[85] Jelen dolgozatban a konverziós arányt nem vizsgáltuk. Bár a célzott biológiai kezelésekkel kombinált neoadjuváns kezelés jobb válaszadási eredményeket igazolt, a konverziós arányban szignifikáns és egyértelmű pozitív hatásuk nem bizonyított. A különböző célzott kezelések esetén a molekuláris vizsgálatok is fontosak, hiszen a cetuximab alkalmazása esetén a KRAS vad típusú daganatok kifejezetten jobb válaszadási arányt mutatnak. [16][18][21][57][86] Úgy tűnik, a legoptimálisabb neoadjuváns kezeléssel is csupán az irreszekábilis betegek mintegy harmadában érhető el a reszekábilitás. Az eredményeket azonban érdemes kritikus szemmel értékelni, mivel a széles skálán mozgó konverziós arányszámok jelentős mértékben függenek a különböző betegpopulációktól, a különböző kezelési protokolloktól, és a szubjektív reszekábilitási kritériumoktól. (13. táblázat)

A reszekábilis májáttétes betegek rutin neoadjuváns kezelését javasoló tanulmányok és ajánlások az alábbi érvekre hivatkoznak:

(1) a neoadjuváns kemoterápia lehetőséget teremt a kezelés hatásának lemérésére és a kemoterápiás érzékenység igazolására még a reszekció előtt;

(2) a reszekcióra történő „várakozási idő" alatt kialakulhatnak további távoli metasztázisok, amelyek kialakulása és megjelenése esetén már nem indokolt a reszekció és így elkerülhetőek „felesleges" májműtétek;

(3) a kezeléssel elérhető a még nem detektálható daganatsejtek és mikrometasztázisok elpusztítása,

(4) szinkron kialakult metasztázisok esetén a betegek a kemoterápia alatt regenerálódhatnak a vastag/végbél műtétből, amennyiben először az kerül reszekcióra.

Azonban ezen érvek bírálata és számos ellenérv is megfogalmazódik a rutin neoadjuváns kezeléssel szemben:

(1) a kemoterápiás érzékenység és a megfelelő kezelés kiválasztásához jobb stratégia a molekuláris faktorok vizsgálata;

(2) a legtöbb beteg valamilyen módon reagál kezdetben egy adott kezelésre, egy másik részük stagnál és csak 5-15 % körül van az első vonalbeli terápiák esetén a progresszió, így alacsony a kiszűrhető „felesleges" májműtétek száma. A műtét előtt esetleg szükséges várakozási idő alatt a betegek csupán 2%-nál alakul ki a májon kívül áttét;

(3) bár a szinkron daganatos betegek esetében kétségtelenül van egy várakozási idő a májreszekció előtt, (amennyiben nincs mód a szinkron reszekcióra), de ez az idő jelentősen csökkenthető és egy kemoterápiás kezelés adott esetben még ronthat is a beteg általános állapotán.

(4) meghatározó ellenérv a rutin neoadjuváns kezelésre, hogy a kemoterápiás kezelések jelentős arányban okozhatnak hepatotoxicitást, amely befolyásolhatja a reszekció sikerét.

Az eleve reszekábilis és a biztosan irreszekábilis betegcsoport mellett multidiszciplináris értelemben megkülönböztetnek egy ún. borderline reszekábilis csoportot is. Ebbe a csoportba a potenciálisan reszekábilissá tehető betegeket sorolják,

akiknél kritikus nagyér és epeúti képletek közelsége vagy ezek érintettsége okozza a technikai irreszekábilitást. Mindazonáltal sokan az un. onkológiai progresszió szempontjából fokozott rizikójú betegeket is ebbe a csoportba sorolják (<12 hónap az áttét megjelenéséig, bilobáris megjelenés, > 3 áttét, > 5 cm-es áttét, CEA > 100, reszekábilis vagy potenciálisan reszekábilis extrahepatikus betegség). [5]

Mindezek alapján a preoperatív kemoterápia az alábbi felosztás alapján kapcsolódhat be a CRCLM-es betegek kezelési algoritmusába, amit gyakorlatunkban is megfigyelhetünk.

(1) A kezdetben irreszekábilis betegek közül a kombinált kemoterápiás kezelés hatására betegek válhatnak reszekábilissá.

(2) Az ún. „borderline", azaz potenciálisan reszekábilis betegek esetében neoadjuváns kemoterápia után történik meg a reszekció.

(3) A reszekábilis betegek esetében elsőként sebészi reszekció javasolt.

6.1.2 A preoperatív kemoterápia típusa

A neoadjuváns kezelés során többféle kemoterápiás gyógyszer és azok kombinációja alkalmazható. Eleinte csupán az 5-FU kezelést alkalmazták, majd a gyógyszerek fejlődésével az irinotecan és/vagy oxaliplatin kombinációs kezelések jelentek meg (FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI).[17][69][73][77]–[79] Az oxaliplatin alkalmazásával két randomizált közlemény során is a reszekabilitás növekedését igazolták. [77][78] Az oxaliplatin és irinotecan együttes alkalmazásával 36%-os konverziós arányt is kimutattak, de jelentős mellékhatásai voltak, inkább csak fiatal betegek esetében javasolják. [17] Manapság a citotoxikus kezelések célzott terápiákkal (bevazicumab, cetuximab) történő különböző kombinációit alkalmazzák a leggyakrabban, bár nem bizonyított, hogy alkalmazásuk mindig növelné a reszekciós arányt. A cetuximab egyes tanulmányok alapján igazoltan megnöveli a válaszadási arányt és növeli a teljes- és a progressziómentes túlélést is a KRAS vad típusú betegek esetében, és a májáttétek reszekábilitási arányát is növeli.[21][25][57][81][82][84]–[86] Egy tanulmány alapján a csak citotoxikus kemoterápiás kezelésre nem reagáló CRCLM-es betegek esetében a cetuximab alkalmazásával 7%-os reszekábilitást lehetett

elérni.[87] Vannak tanulmányok, amelyek azonban hasonló konverziós arányt mutattak az irreszekábilis betegcsoportban cetuximab nélkül is. A COIN vizsgálat sem tudta igazolni a cetuximab additív hatását a reszekábilitásra, amennyiben oxaliplatin kemoterápiás kezelés mellé adták.[17][57][70][77][88] Legújabb vizsgálatok alapján a bevacizumab nem javítja egyértelműen a citotoxikus kemoterápia hatékonyságát, de lényeges, hogy a bevacizumab a KRAS mutációt hordozó daganatok esetében is alkalmazható. [23][70][21] Több különböző célzott biológiai kezelés együttes alkalmazása nem növelte a preoperatív kemoterápiás kezelés hatását a reszekábilitás tekintetében.[89][90] (13. táblázat)

A legfrissebb összehasonlító vizsgálatok (PEAK, FIRE 3, CALGB 40805) eredményei alapján a mutációs analízis elvégzése feltétlenül szükséges a metasztatikus kolorektális rákos betegek esetében. Ez alapján a vad típusú daganatok esetében az anti-EGFR és a bevacizumab célzott kezelés is alkalmazható, de inkább az anti-EGFR terápiák citotoxikus kemoterápiával történő kombinálása javasolt. Úgy tűnik, hogy a már néhány ciklus után kialakuló pozitív válasz esetén a reszekciós arányt is jól javítja ez a kombináció. A KRAS mutációt hordozó betegeknél a bevacizumab+citotoxikus kemoterápia kombináció alkalmazása javasolt. A BRAF mutáció vizsgálata az utóbbi években került az érdeklődés középpontjába, a célzott kezelések hatékonysága ilyen mutáció igazolása esetén nem bizonyított. [91] [92][93]

13. táblázat Neoadjuváns kemoterápiás kezelés utáni válaszadás és reszekábilitási adatok irreszekábilis/borderline reszekábilis kolorektális májáttétes betegeknél. A nagyobb tanulmányokból csak a májáttétes betegeket vizsgálva. ([a]szelektált beteganyag)

szerző/ tanulmány	betegszám	neoadjuváns kezelés	válaszadási arány	R0 reszekciós arány
Teufel (2004)	35	irinotecan		9
Okines (2009)	230	irinotecan		12
Giachetti (2000)	200	oxaliplatin		21
Delaunoit (2005)	267	oxaliplatin		4
Okines (2009)	207	oxaliplatin		12
Masi (2006)	74	oxaliplatin+irinotecan		26
Falcone (2007)	122	oxaliplatin+irinotecan	66	36
Ychou (2008)	34	oxaliplatin+irinotecan	70	26
Masi (2009)	196	oxaliplatin+irinotecan	71	19
Bertolini (2011)	21	oxaliplatin+bevacizumab	57	62 [a]
Bruera (2012)	22	oxaliplatin+bevacizumab	86	22
Okines (2009)	211	oxaliplatin+bevacizumab		12
Masi (2010)	30	oxaliplatin+irinotecan+bevacizumab	80	40
Tabernero (2007)	43	oxaliplatin+cetuximab		21
VanCutsem (2009)	68	irinotecan+cetuximab	71	13
Garufi (2010)	43	irinotecan+cetuximab	79	60 [a]
Folprecht (2009)	111	oxaliplatin/irinotecan+cetuximab	62	34
Bokemeyer (2009)	25	oxaliplatin+cetuximab	76	16

A szisztémás neoadjuváns kemoterápiás kezelés mellett jelentős lehet a szelektív intraarteriális kemoterápia (HIA) szerepe. Az eljárás célja a szisztémás kezelések mellékhatásainak csökkentése, amely akár jobb hatékonysággal is párosulhat.[94] Egy többszakaszos reszekciónál az első műtét alkalmával a katéter behelyezése sem okoz gondot. Egy 2007-es metaanalízis ugyan magasabb válaszadási arányt igazolt a HIA esetén összehasonlítva a szisztémás kemoterápiával, de a teljes túlélésben már nem volt különbség a két kezelés között.[95] Egy másik tanulmányban a HIA segítségével a szisztémás kezelésre nem reagáló betegek 18%-nál sikerült konverziós választ elérni.[96] Itt érdemes azt is megemlíteni, hogy a HIA alkalmazása során eltűnt májáttétek a követéses vizsgálatok során a betegek mintegy kétharmadában továbbra is némák maradtak, szemben a szisztémás kezelés hatására kialakult komplett radiológiai válasz után korábban észlelt 80%-os korai kiújulással. [97] Úgy tűnik, a szelektív intraarteriális kezeléssel további betegek válhatnak reszekábilissá, és javasolható az alkalmazása a szisztémás kezelésre nem reagáló betegeknél. Saját beteganyagunkban és gyakorlatunkban szelektív intraarteriális kemoterápiával kezelt/előkezelt beteg nincs.

6.1.3 Az R0 reszekció

A kolorektális eredetű májáttétek reszekciójánál egyértelműen az R0 reszekcióra kell törekedni, ez jelenti a kuratív ellátást. Az R1 reszekció esetén a legtöbb szerző rosszabb túlélési eredményeket talált. [21][95][96] Azonban úgy tűnik, az új kemoterápiás kombinációkkal, a kezelésre jól reagáló betegek esetében R1 reszekcióval is hasonló túlélést lehetett elérni, mint az R0 reszekált betegcsoportban.[97][98] Ezek alapján továbbra is az R0 reszekcióra kell törekedni, az R2 reszekció nem elfogadható, azonban a kétes helyzetekben (elsősorban a megmaradó májállomány szempontjából létfontosságú major képletek közelében) a sebésznek érdemes felvállalnia akár az R1 reszekciót is az egyértelműen jobb onkológiai kimenetel érdekében. Saját gyakorlatunkban minden esetben az R0 reszekció a cél, 90%-os R0 reszekciós arányunk egyértelműen magasnak mondható az irodalmi adatok ismeretében.

6.1.4 Nemzetközi ajánlások

A mai komplex onkosebészeti ellátásban egyre több beteg kap neoadjuváns kezelést a kolorektális eredetű májáttétek sebészi ellátása előtt. Az utóbbi években fogalmazódtak meg az első, multicentrikus vizsgálatokon alapuló ajánlások, hogy mely betegeknek és hány ciklus neoadjuváns kezelést célszerű adni. Ezek az ajánlások természetesen az új eredmények tükrében gyakran módosulnak is. [5][11][99][103]

A kolorektális eredetű májáttétes betegek a legfrissebb nemzetközi onkológiai és onkosebészi ajánlások szerint is több csoportba sorolhatóak, és ez határozza meg a kezelési tervet:

1) könnyen reszekálható csoport, akiknél azonnali sebészeti megoldás javasolt.
2) borderline, potenciálisan reszekálható betegek akiknél neoadjuváns kemoterápiás kezelés javasolt annak érdekében, hogy reszekcióra alkalmasak legyenek.
3) irreszekábilis, májra lokalizálódó áttétes betegek, akiknél egy kemoterápia esélyt adhat a reszekcióra jó válaszadás esetén.

Bizonyos onkosebészeti ajánlások megkülönböztetnek un. alacsony kiújulási kockázatú betegeket (12 hónapnál hosszabb idő a metasztázis megjelenéséig, egy lebenyre lokalizálódó betegség, 3-nál kevesebb metasztázis, 5 cm-nél kisebb metasztázis, CEA<100), és magas kiújulási kockázatú betegeket (12 hónapnál rövidebb idő a metasztázis megjelenéséig, több lebenyre lokalizálódó betegség, 3-nál több metasztázis, 5 cm-nél nagyobb metasztázis, CEA>100). Az utóbbi csoportban sokak véleménye szerint megfontolandó egy rövid neoadjuváns kezelés a reszekábilis betegek esetében is. [5]

A kezelést elindító személy az egyik legmeghatározóbb a terápiás folyamatban, és az első döntés talán a legkritikusabb. Nem lehet elégszer kihangsúlyozni a multidiszciplinaritás fontosságát és az onkoteamek szerepét. A leglényegesebb a terápiás terv közös döntés alapján történő meghatározása, és a kezelés folyamán a változások egyeztetése.

6.2 Preoperatív kemoterápia és a májreszekció biztonsága

6.2.1 Morbiditás

A májreszekció morbiditása az irodalmi adatok alapján 25-45%, a mortalitás 1-2% között van. A preoperatív kemoterápiás kezelés hatását a májreszekciót követő morbiditásra több tanulmányban is elemezték már. [19][27][29][40][42]–[46][48][49][57][65][80][101]–[108](14. táblázat)

14. táblázat Kolorektális eredetű májáttét miatt preoperatív kemoterápiás kezelést követően végzett májreszekciók morbiditása és mortalitása

szerző	esetszám	neoadjuváns kezelés	mortalitás	morbiditás
Sahajpal(2007)	53	5-FU	0	37%
Parikh(2003)	61	irinotecan	0	33%
Vauthey(2006)	248	oxaliplatin/irinotecan	3%	21%
Pawlik(2007)	212	oxaliplatin/irinotecan	2%	33%
Nakano(2008)	90	oxaliplatin/irinotecan	0%	22%
Lubezky(2009)	37	oxaliplatin/irinotecan	5%	38%
Adam(2010)	169	oxaliplatin/irinotecan	2%	37%
Aloia(2006)	92	oxaliplatin	0	20%
Karoui(2006)	67	oxaliplatin	0	38%
Welsh(2007)	252	oxaliplatin	2%	29%
Nordlinger(2008)	151	oxaliplatin	1%	25%
Hubert(2010)	100	oxaliplatin	2%	47%
Masi(2009)	196	oxaliplatin+irinotecan	0%	27%
D'Angelica(2007)	64	bevacizumab	0%	64%
Reddy(2008)	96	oxaliplatin/irinotecan+bevacizumab	3%	40%
Mahfud(2009)	45	oxaliplatin/irinotecan+bevacizumab	0%	56%
Gruenberger(2008)	56	oxaliplatin+bevacizumab	0%	20%
Kesmodel(2008)	125	oxaliplatin+bevacizumab	0%	49%
Scoggins(2009)	112	oxaliplatin+bevacizumab	2%	49%
Tamandl(2010)	102	oxaliplatin+bevacizumab	0%	34%
Kishi(2010)	102	oxaliplatin+bevacizumab	1%	42%
Folprecht(2009)	111	oxaliplatin/irinotecan+cetuximab	4%	35%

Sok tanulmány igazolt szignifikáns szövődményarány növekedést, míg szintén számos tanulmány nem talált különbséget a neoadjuváns kezelést követő májreszekciók után a kezelést nem kapott betegek morbiditási adataihoz képest. [28][43][48][53 [101][102][107] Oxaliplatin kezelésnél az EORTC vizsgálat magasabb morbiditást talált az előkezelt csoportban. Hasonlóan egy 2010-es retrospektív vizsgálat is magasabb szövődményarányt mutatott a neoadjuváns kezelést kapott csoportban (37% vs 28%). [27][29] Ezzel szemben több más vizsgálat sem oxaliplatin, sem oxaliplatin+irinotecan kombinált neoadjuváns alkalmazása esetén nem igazolt magasabb morbiditást. [80][109] Idős betegeknél is vizsgálták a neoadjuváns kemoterápia hatását, azonban itt sem fokozta egyértelműen a szövődményarányt az előkezelés. [113] Szintén vizsgálták a preoperatív kezelés mértékének hatását, és a 9-12 ciklus vagy annál hosszabb kezelés esetén már magasabb reoperációs arányt és morbiditást találtak. [40][43][45] Nakano és mtsai már a 6 ciklusnál több kezelést kapott betegeknél is magasabb szövődményarányt találtak a major reszekált betegcsoportban. [106] A szelektív intraarteriális kezelést vizsgálva Tanaka és mtsai nem igazoltak magasabb komplikációs arányt. [114] A preoperatív kemoterápia a kétszakaszos májreszekció esetén is biztonságos, az egyszakaszos reszekciókhoz hasonlóak az eredmények. [35], [115]

Magyarországi beteganyagon elsőként lefolytatott vizsgálatunkban bár magasabb szövődményarányt találtunk a preoperatív kezelést kapott betegcsoportban, mint a kezelést nem kapott csoportban (43% vs 35%), de nem igazoltunk szignifikáns eltérést. A különbség szintén megvolt az intervenciót igénylő sebészeti szövődmények tekintetében, de itt sem volt szignifikáns az eltérés.

Megállapítható, hogy közel azonos számú tanulmány igazolt szignifikáns szövődményarány növekedést, mint ahány nem talált különbséget a neoadjuváns kezelést követő májreszekciók után. Úgy tűnik a neoadjuváns kemoterápia kissé növeli a májreszekciót követő morbiditást, azonban amennyiben legalább 4 héttel az utolsó citotoxikus és cetuximabbal kombinált, illetve minimum 5 héttel az utolsó bevacizumabbal kombinált kezelést követően kerül sor a reszekcióra, a műtét biztonságosnak mondható. A kockázat biztosan magasabb a neoadjuváns kezelést követő májreszekciók során, és a kiterjesztett reszekcióknál mindig fennáll a „small-for-size” szindróma lehetősége.

Külön vizsgálták a bevacizumab hatását a morbiditásra és mortalitásra. Scapaticci és mtsai magasabb sebfertőzési arányt találtak a bevacizumabbal kombinált neoadjuváns kezelést kapott betegeknél. D'Angelica és mtsai, valamint Reddy és mtsai nem találtak szignifikáns morbiditási különbséget a bevacizumabbal vagy bevacizumab nélkül előkezelt csoportok között. [42][49][50] Kesmodel, és Mahfud sem találtak növekedést a mortalitásban, a morbiditásban, a sebfertőzésben vagy akár az intervenciót igénylő szövődményekben a bevacizumabbal előkezelt csoportban. [44][46] Tamandl és mtsai bevacizumab alkalmazásakor a kiterjesztett reszekciók, az együlésben végzett bélreszekciók és az alacsony szerum albumin esetén találtak magasabb morbiditást, de összességében biztonságosnak véleményezték a preoperatív alkalmazását. [111]

A cetuximabbal kombinált kezelés után kevesebb az összehasonlítható morbiditási és mortalitási adat. A CRYSTAL és az OPUS vizsgálatok alapján nem növeli a szövődményarányt a cetuximab alkalmazása, valamint a sebgyógyulást sem befolyásolja egy 2-4 hetes várakozási idő után. [16][25]

Vizsgálatunk során mi is összehasonlítottuk a preoperatív kezelést kapott csoportban a csak citotoxikus és a bevacizumabbal kombinált citotoxikus kemoterápiát kapott betegek morbiditási adatait, és nem találtunk eltérést a két csoport között, azaz a bevacizumab nem növelte a szövődmények előfordulását (43% vs 47%). A sebészeti intervenciót igénylő szövődmény ugyan több volt a bevacizumabbal kombinált kezelést kapott csoportban, de nem volt szignifikáns a különbség. A citotoxikus kemoterápia típusát vizsgálva az irinotecan alapú kezelések esetén mind a teljes morbiditás (55% vs 38%), mind a sebészeti intervenciót igénylő szövődmények tekintetében (27% vs 6%) magasabb szövődményarányt észleltünk az oxaliplatin alapú kezelésekhez képest. Beteganyagunkban a bevacizumabbal kombinált kemoterápiás csoportban csaknem az összes beteg irinotecan alapú citotoxikus kezelést kapott, ami magyarázhatja a bevacizumabbal kombinált csoport magasabb sebészeti intervenciót igénylő szövődményarányát. A morbiditást tekintve nem volt különbség a csak irinotecan bázisú citotoxikus és a bevcizumabbal kombinált irionotecan alapú kezelést kapott betegek között ($p=0,276$). A sebfertőzés tekintetében szintén nem találtunk különbséget a kemoterápiás csoportok között.

Megállapítható, hogy a bevacizumabbal kombinált citotoxikus kezelés nem növeli jelentős mértékben a morbiditást, vagy a mortalitást. A bevacizumab, mint VEGF gátló esetén fontos hangsúlyozni, hogy a szer lebomlásának felezési ideje relatív hosszú (21 nap), a bevacizumabbal kombinált kezelés esetén általánosan legkevesebb 5 hetet javasolnak várni az utolsó bevacizumab kezelés és a májreszekció között.[19] [113][114]

6.2.2 Hepatotoxicitás

A posztoperatív morbiditás egyes tanulmányok alapján összefüggést mutat a kemoterápiás kezelés okozta májtoxicitással, amely függ a kemoterápiás kezelés típusától. A citotoxikus kezelések közül ismert, hogy az irinotecan steatohepatitist okozhat (CASH), amely akár a betegek 20-30%-ban is jelentkezhet. Úgy tűnik elsősorban a már eleve "betegebb" májak esetében jelentkezik. Mindazonáltal nem egyértelműen bizonyított a steatohepatitis és a preopertatív kemoterápia ok-okozati összefüggése. [48][54][65][115]–[117] Fokozza a CASH kialakulásának kockázatát az ismert steatosis és az obesitas, így ilyen esetekben kerülendő az irinotecan alapú kezelés, vagy a máj állapotának pontosabb diagnosztikája szükséges a kezelés előtt. [3] Egy 2006-os nagyszámú beteget vizsgáló közlemény alapján az irinotecan indukálta steatohepatitis növeli a 90 napos mortalitást, azonban más munkacsoport nem talált különbséget az előkezelt és a kezelés nélkül reszekált betegek morbiditási és mortalitási adatai között. [65][111] Egyértelműen nem bizonyított, hogy az irinotecan kemoterápia növeli a mortalitást vagy a morbiditást.

Az oxaliplatin a máj sinusoidok károsodását okozza (SOS), a makroszkópos képet a kék máj („blue liver") jellemzi. [67][118] Gyakorisága széles skálán mozog a közlések alapján, de 5-50%-os előfordulásról is beszámolnak az oxaliplatin kezelést követően. [43] Rubbia és mtsai SOS-t csak a preoperatív kemoterápiával kezelt betegcsoportban észleltek (a betegek 51%-ban), a kemoterápia nélkül reszekált csoportban nem. Az oxaliplatinnal kezelt betegeknél 70%-ban, míg az irinotecannal kezelteknél csak 20%-ban észlelték az SOS-t.[67] Vauthey és mtsai is szignifikánsan

nagyobb százalékban észleltek SOS-t az oxaliplatin előkezelt csoportban, mint a nem kezelt csoportban, és steatohepatitist is szignifikánsan többször észleltek az irinotecannal előkezelt csoportban a nem kezelt csoporthoz képest. [65] Ellentétesek a közlések arról, hogy az oxaliplatin dózisa és a kezelés hossza növeli-e a májkárosodás esélyét. Úgy tűnik a 6 ciklusnál hosszabb oxaliplatin előkezelés növeli az SOS kialakulásának kockázatát. [106] Mindazonáltal oxaliplatin kezelés esetén egyéb májkárosodások is előfordulhatnak, mint a nodularis regeneratív hyperplasia, peliosis és centrilobularis fibrosis, vénás congestio. Amennyiben irinotecan és oxaliplatin kombinációt (FOLFOXIRI) alkalmaztak betegeknél neoadjuváns célzattal, gyakran igazoltak sinusiodális sérülést, de steatohepatitist csak elvétve. [80] Hubert és mtsai az SOS kialakulását a kemoterápia típusától függetlenül észlelték a kezelést követően, és eredményeik alapján 6 hónappal a kezelést követően is kimutathatóak voltak a toxikus hatások. [109] (15. táblázat)

15. táblázat Preoperatív kemoterápia okozta toxikus májkárosodás (CASH: Kemoterápia Asszociált Steatohepatitis; SOS: Sinusoidális Obstructiós Szindróma)

szerző	N	neoadjuváns kezelés	CASH	SOS
Vauthey (2006)	94	irinotecan	20%	
Pawlik (2007)	55	irinotecan	4%	
Rubbia-Brandt (2004)	43	oxaliplatin		78%
Karoui (2006)	45	oxaliplatin		49%
Aloia (2006)	52	oxaliplatin		19%
Vauthey (2006)	79	oxaliplatin		19%
Mentha (2008)	70	oxaliplatin		61%
Nakano (2008)	90	oxaliplatin		42%
Hubert (2010)	100	oxaliplatin		49%
Kishi (2010)	117	oxaliplatin		50%
Masi (2009)	196	oxaliplatin+irinotecan	5%	48%
Scoggins (2009)	112	oxaliplatin+bevacizumab		15%
Kishi (2010)	102	oxaliplatin+bevacizumab		8%

Meglepő megfigyelés, hogy egyes szerzők a steatosis jelenléte esetén jobb túlélési eredményeket találtak a preoperatív kemoterápiát kapott betegeknél, a kemoterápia indukálta hepatotoxicitásnak pedig nem volt negatív hatása a hosszútávú eredményekre. [122]

A bevacizumab májtoxicitásra gyakorolt hatását vizsgálva egyesek az oxaliplatin okozta sinusoidális károsodás csökkenését tapasztalták a bevacizumabbal kombinált oxaliplatin kezelést követően.[45][51][66][118][120]

Egy 2010-es közlemény alapján a cetuximab előkezelésnek jelenleg nincs ismert hatása a májtoxicitásra. [124]

A hepatotoxicitást 87 betegnél vizsgáltuk és mivel a preoperatív kezelést kapott csoportban a vizsgált betegek 85%-a irinotecan bázisú citotoxikus kemoterápiás kezelést kapott, ezért tanulmányunkban csak a steatohepatitis előfordulását elemeztük. A preoperatív kemoterápiával kezelt csoportban (53 beteg) 15%-ban észleltünk grade 2-3 steatohepatitist, a kezelés nélkül operált betegcsoportban (34 beteg) 12%-ban, de grade 3-as steatohepatitis csak az előkezelt csoportban volt észlelhető (9%). A preoperatív kemoterápiás csoportban a hepatotoxicitás és a morbiditás között nem igazoltunk összefüggést (p=0,413).

Összességében úgy tűnik, hogy a citotoxikus kemoterápiás kezelések növelhetik a májkárosodás kockázatát, de a kezelést követő morbiditás növekedése és a hepatotoxicitás kapcsolata nem bizonyított.

6.2.3 Májfunkciós eredmények

A májregeneráció legjobban képalkotó vizsgálatokkal és bizonyos kiválasztásos tesztekkel becsülhető, de laborparaméterekkel is jellemezhető.

A preoperatív kemoterápiás kezelés hatását a képalkotó vizsgálat alapján becsült májregenerációra leginkább a többszakaszos reszekciók esetén szokták vizsgálni. Portális vénaembolizációt (PVE) követő májtérfogat mérésen alapú májregenerációt vizsgálva nem találtak különbséget a kemoterápiával előkezelt és a nem kezelt betegek között. [12],[122]–[124] Ez feltehetően annak is köszönhető, hogy megfelelően hosszú időt várnak a kezelés és a PVE vagy reszekció között. Aussilhou és mtsai viszont azt tapasztalták, hogy 4 hét elteltével kisebb mértékű a máj hypertrophiája bevacizumab előkezelés után a PVE-t követően.[128]

A laborparaméterek változásával is becsülhető a máj funkcionális állapota. Neoadjuváns kemoterápiát követően a legtöbb betegnél kb 4 hét alatt normalizálódnak a májfunkciós eltérések, részben ezért is javasolnak ennyi kezelés nélküli időt egy reszekciót megelőzően.[129]

A preoperatív kemoterápiás kezelés hatását a májreszekciót követő májfunkciós paraméterek alakulására kevesen vizsgálták.[19][43][52] Wichters és mtsai elemzték, hogy a bevacizumab befolyásolja-e a preoperatív kemoterápiás csoportban a laborvizsgálat során értékelt májfunkciós tesztek alapján meghatározott májfunkciót és nem igazoltak eltérést a bevacizumabbal kezelt és a csak citotoxikus kemoterápiával kezelt csoportok között. Tanulmányukban azt is vizsgálták, hogy a bevacizumab befolyásolja-e a preoperatív funkcionális májkapacitást, de itt sem találtak eltérést az indocianin zöld teszt alapján végzett vizsgálatukban a bevacizumabbal, vagy anélkül előkezelt csoportok között.[52]

A posztoperatív korai májfunkció értékelésénél mi is a szérum bilirubin és INR értéket, mint a máj konjugáló-, kiválasztó- és szintetizáló képességét jelző tesztet, és az aszpartát-aminotranszferáz (AST) és alanin-aminotranszferáz (ALT) laborparamétereket, mint a sejtpusztulást értékelő teszteket vizsgáltuk. A posztoperatív 1-2. napon mért AST és ALT értékek a preoperatív kemoterápiával kezelt betegcsoportban magasabbak voltak, mint a nem kezelt csoportban, de a későbbi posztoperatív szakban ez a különbség megszűnt. A posztoperatív szérum bilirubin és az

INR értékek vizsgálatátnál nem volt különbség a kezelt és a nem kezelt csoportok között. A bevacizumabbal történő kombinált citotoxikus kezelés nem rontotta az eredményeket a csak citotoxikus kemoterápiás előkezeléssel összehasonlítva.

Eredményeink alapján, nem találtunk különbséget a májreszekciót követő májfunkciós eredmények alakulásában a preoperatív kemoterápiát kapott és az előkezelés nélkül reszekált betegek között.

6.3 Preoperatív kemoterápia és képalkotó diagnosztika

A kolorektális májáttétek reszekcióját megelőző kemoterápiás kezelés jelentős változásokat okoz a műtét előtti képalkotó diagnosztika értékelésében.

A CRCLM-es betegek esetén már az első onkoteam esetében közösen kell elemezni a képalkotó vizsgálatokat a különböző diszciplinák képviselőinek, és a májsebészetben jártas sebésznek kell meghoznia a döntést a reszekció kivitelezhetőségéről vagy annak potenciális lehetőségéről. Neoadjuváns kezelés esetén az ajánlott 2 hónap múlva végzett kontroll képalkotó vizsgálatot szintén onkoteam keretében szükséges értékelni. Irreszekábilisnak véleményezett beteg onkológiai kezelése során a képalkotó vizsgálatokkal igazolt regresszió esetén is indokolt az ismételt onkoteam véleményezése.

6.3.1 RECIST – mRECIST

A kemoterápiára adott válasz radiológiai követése és a válaszreakció meghatározása során legáltalánosabban elfogadott a RECIST kritériumok használata. [34] A kritériumrendszer az áttétek méretének és számának változását figyeli, azonban a neoadjuváns kezelés utáni májreszekciók patológiai vizsgálatai alapján a RECIST beosztásról egyre biztosabban kimondható, hogy nem tökéletes egy kezelés hatásának lemérésére, inkább túlbecsüli a kezelésre adott választ és alacsony a specificitása a kevésbé reagáló betegek kiszelektálásában. Igazolt, hogy jelentős százalékban eltér az áttétek mérete és száma is a képalkotó és a patológiai vizsgálatok során. Részben ezen új ismereteket és vizsgálatokat is felhasználták az új RECIST megalkotásakor (RECIST 1.1), amely beosztás a mi vizsgálatunkat felölelő időszakban csak az utolsó szakaszban került mind inkább a klinikai gyakorlatba a kemoterápiára adott válasz meghatározásánál. [130] [131]

A képalkotó vizsgálat és a patológiai vizsgálat összehasonlítása során, mivel a daganatos góc méretének meghatározása a képalkotó vizsgálaton és a már fixált szövet patológiai feldolgozása során jelentősen eltérhet, csak az áttétek számában észlelhető eltéréseket vizsgáltuk. A műtét előtti képalkotó vizsgálat valamint a májreszekciót

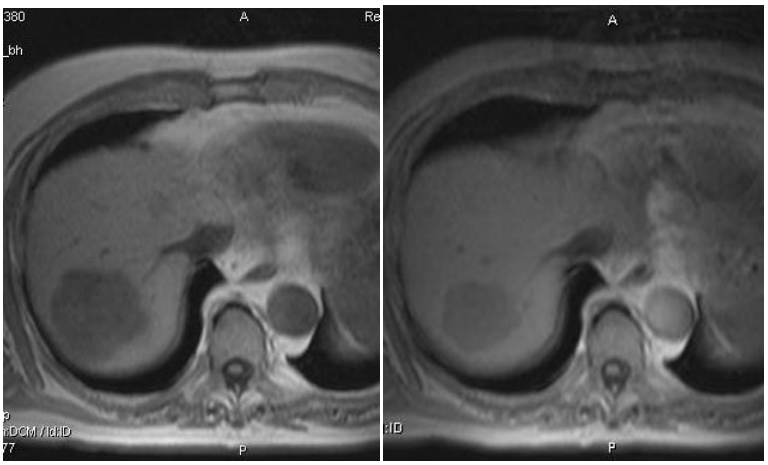
követő patológiai vizsgálat összevetése alapján 72%-ban észleltünk egyezést a májáttétek számát vizsgálva. A betegek 22%-ánál a patológiai vizsgálat alapján több daganatos gócot igazoltunk, mint azt a képalkotó vizsgálat alapján vártuk.

Vera és mtsai összehasonlították a RECIST és a patológiai válasz által meghatározott kemoterápiás hatást a kolorektális májáttét miatt reszekált betegeknél, és a betegek 57%-ában a RECIST nem korrellált a patológiai válasszal. A különbség leginkább a bevacizumab előkezelést is kapott betegeknél volt észlelhető, ugyanis míg a RECIST alapján nem volt különbség a bevacizumabbal kombinált citotoxikus kezelést kapott betegcsoport és a csak citotoxikus kemoterápiával előkezelt csoportok válaszrekciója között, addig a patológiai válasz értékelésénél a bevacizumabbal kombinált kezelés kapott csoportban szignifikánsan magasabb volt a pozitív patológiai válasz (49% vs 27%).[132]

A patológiai választ jelző TRG beosztás és a RECIST által jelzett kemoterápiára adott radiológiai válasz összehasonlítása esetén a két modalitás nem mutatott korrellációt vizsgálatainkban (p=0,171).

A kezelésre adott választól függően jelentős hisztopatológiai változások jönnek létre az áttétekben, amelyek akár a méret és szám változása nélkül is jelezhetik az adott kezelés sikerét vagy épp kudarcát. Ezek a patológiai válasszal összefüggést mutató morfológiai változások úgy tűnik a képalkotó vizsgálatok során is megfigyelhetőek, és irodalmi adatok alapján ezek a változások pontosabban jelezhetik a betegek kemoterápiás válaszreakcióját, és összefüggést mutatnak a túléléssel. Ezen morfológiai változások alapján dolgozták ki a CRCLMS-es betegek vizsgálatára az ún. mRECIST rendszert. [9][30] A kemoterápiára adott pozitív választ jelzi a képalkotó vizsgálat során heterogén megjelenésű, vastag és szabálytalan határú áttét homogén és hypodens átalakulása, a széli részének elvékonyodása és kontúrosabb megjelenése. Az ilyen morfológiai változások esetén Chun és mtsai megfigyelése szerint a patológiai vizsgálatkor a tumoros szövet helyét fibrotikus szövet váltja fel, amely a pozitív patológiai válasz egyik jele. (18. ábra) Shindoh és mtsai a bevacizumabbal előkezelt betegek vizsgálatakor szignifikánsan jobb morfológiai választ észleltek a bevacizumab nélkül előkezelt betegekhez képest. [9] Azonban Egger és mtsai tanulmányukban nem tudták reprodukálni az mRECIST és a patológiai válasz közötti egyértelmű összefüggést. [41] A képalkotó vizsgálatok mRECIST alapján történő értékelése

véleményünk szerint további információval segítheti a CRCLM-es betegek kezelésének onkoteam általi meghatározását.



18. ábra Preoperatív kemoterápiás kezelés előtt készült MR vizsgálat (jobb kép), és 3 hónapos bevacizumabbal kombinált kemoterápiás kezelés után készült kontroll MR vizsgálat (bal oldali kép). Képalkotó vizsgálattal és patológiai vizsgálattal is jól reagálónak igazolódott CRCLM-es beteg. (1,5T mrc22380, t1_fl2d_tra_bh)

6.3.2 Az eltűnt májáttét

A neoadjuváns kemoterápiás kezelés bevezetésével jelentkezett az un. „eltűnő májáttét" problémája. Komplett radiológiai válasz preoperatív kemoterápiás kezelés esetén 2-25%-ban is kialakulhat, amely részben a kemoterápiás kezeléstől, részben a képalkotó eljárások típusától és minőségétől is függ.[19] [104] [107] [124] A 2 cm-nél kisebb tumorméret és az elhúzódó kemoterápiás kezelés egyértelmű prediszponáló tényezője a májáttét eltűnésének. [133] Azonban a komplett radiológiai válasz nem egyenértékű a hisztopatológiailag igazolható teljes remisszióval. Igazolták, hogy a komplett radiológiai remissziót mutató betegek eltávolított májreszekátumában az eltűnt áttét helyén kb. 80%-ban élő tumorsejtet lehetett kimutatni. A kiújulás a kezelést követő 6-8 hónapon belül bekövetkezik. Azoknál a betegeknél pedig, akiknél a radiológiailag

eltűnt áttétet helyben hagyták, az egy éves utánkövetés során 83%-ban azonos helyen alakult ki recidiva.[134]

Jól reagáló betegeknél a komplett radiológiai válasz már akár 3-5 hónap alatt bekövetkezhet. Újabb vizsgálatok során azt találták, hogy amikor a neoadjuváns kezelés során kontroll képalkotó vizsgálatként MR vizsgálatot használtak, és az alapján döntöttek a reszekcióról, a megoperált áttétek esetében kevesebb viabilis tumort, az utánkövetés során pedig kevesebb kiújulást találtak a komplett radiológiai választ adó betegek között.[135] Ezt az MR vizsgálatnak tulajdonított pontosabb képalkotó diagnosztikával magyarázták, és javasolták a máj célzott MR, sőt méginkább diffúziós MR vizsgálatát a neoadjuváns kezelések során. Ebben a tanulmányban a komplett radiológiai válasz és a tényleges komplett patológiai válasz is jobban korrellált. A PET-CT vizsgálattal igazolt komplett radiológiai válasz esetén ugyan feltételezhetnénk, hogy a tumor valóban elpusztult, azonban ennél a vizsgálatnál is igazolták, hogy kemoterápiás kezelést követően jelentős számban jelez fals negatív eredményt a tumorok viabilitása tekintetében.[136] A PET-CT mindazonáltal fontos a CRCLM reszekció előtti kivizsgálási protokolljában, elsősorban az extrahepatikus áttétek kimutatásában. [55][75]

A preoperatív kemoterápiás kezeléssel kapcsolatban már általánosan elfogadott, hogy nem szabad megvárni a daganat teljes eltűnését. Ezt leginkább a 2-3 havonta történő kontroll vizsgálatok újraelemzésével lehet megelőzni. A jelenlegi állásfoglalások alapján, amennyiben mégis eltűnik a metasztázis a kezelés során, úgy annak a májterületnek a reszekcióját, amelyben korábban igazolódott a metasztázis el kell végezni, még negatív pre/intraoperatív diagnosztikus vizsgálati leletek fennállása estén is. Az intraoperatív ultrahang vizsgálat jelentősége ilyenkor nem hangsúlyozható eléggé, amely egyértelművé teheti a reszekálandó terület nagyságát. Jelenleg a kontrasztanyagos intraoperatív ultrahang vizsgálat érzékenységét vizsgálják többen is, amely úgy tűnik további eltűnt metasztázisok intraoperatív detektálásában segít. [137]

6.4 Preoperatív kemoterápia és túlélés

A májáttétek reszekciójával elérhető hosszú távú túlélési eredmények nagyon változóak. Számos prognosztikai tényezőt vizsgáltak, amely befolyásolja a túlélést, különböző pontrendszereket alakítottak ki a betegek csoportosításához, azonban a rossz prognosztikai faktor még nem zárja ki egyértelműen a hosszútávú túlélést.[2] [133]–[137] Egy 1999-től 2010-ig összesen 60 tanulmányt vizsgáló 2012-es metaanalízis adatai alapján az 5- és 10- éves túlélés CRCLM reszekcióját követően 16%-74%, illetve 9%-69% között mozog. Ebben az összefoglaló tanulmányban a medián 5- és 10 éves teljes túlélés 38% és 26% volt. [58] Egy korábbi 2006-os összefoglaló tanulmányban az 5 éves teljes túlélés CRCLM reszekciója után 30% volt. [22] A 10 éves túlélők gyógyultnak tekinthetőek, szelektált beteganyagon kb. 1:6-hoz az esélye a betegnek a gyógyuláshoz.[2]

A preoperatív kemoterápia után végzett májreszekció 5 éves túlélése 14 tanulmány metaanalízise alapján median 37%. [58] A nagyobb központokból származó legfrissebb közlemények túlnyomó többsége 50%-os 5 éves túlélésről számol be, amelyben már a neoadjuváns kezelést kapott betegek túlélési adatai is szerepelnek. Az nem bizonyított a közlemények vizsgálata alapján, hogy a túlélési eredmények 1999-től egyértelműen javultak volna. A neoadjuváns kezelés alatt a képalkotó kontroll során jó válaszreakciót mutató betegek esetén a túlélési eredmények általában jobbak, bár van tanulmány amely nem talált összefüggést a kezelésre adott válasz és az OS között. [27] [138]–[140].

Vizsgálatunkban az 5 éves DFS 22%, az 5 éves OS 35%, a median OS 41 hónap volt. A preoperatív kemoterápia nélkül operált betegek túlélési adatai megegyeznek az irodalomban közölt, előkezelés nélkül operált betegek adatival, míg a kezelést kapott betegek túlélési eredményei kissé elmaradnak a nemzetközi adatoktól.

A preoperatív kemoterápiát kapott csoportban nem igazoltunk szignifikáns különbséget sem a DFS, sem az OS esetében a jól reagáló és a stabil vagy progrediáló betegek között (DFS p=0,064; OS p=0,419).

Fontos hangsúlyozni, hogy az egyre előrehaladottabb betegséggel operáltak száma emelkedik, ami torzítja a különböző évtizedek túlélési eredményeinek összehasonlítását. Másfelől a teljes túlélés a komplex onkológiai kezelés utáni teljes

túlélést jelenti, amely kezelés jelentősen fejlődött az utóbbi években. A túlélési vizsgálatok közül talán a betegségmentes túlélés adja a legtöbb információt a neoadjuváns kezelés és a májreszekció hatásosságát illetően. Az 5- és 10 éves betegségmentes túlélési adatok 7-48% és 15%-33% között változnak (medián 25% és 20%).

A túlélési eredményekhez azonban hozzátartozik az is, hogy a betegek 70%-ában kiújul a betegség és a progresszió nagyrészt már az első 2 éven belül igazolható. [59] A CELIM vizsgálat azt is igazolta, hogy a reszekált betegek 65%-ánál 5 éven belül kiújul a daganat és a medián betegségmentes túlélés mindössze 12 hónap. [57]

Az irreszekábilis vagy borderline reszekábilis betegek, amennyiben reszekábilissá válnak, az 5 éves teljes túlélési eredményeik megegyeznek az eleve reszekábilis betegek túlélésével (33%-49%), és egyértelműen jobbak az eredmények a nem operált betegek túlélési eredményeihez képest. [6] [15] [47] [69] [112][81][84] (16. táblázat) Oxaliplatinnal történő HIA esetében a kezelés után reszekált betegeknél 56%-os 5 éves túlélést lehetett elérni, szemben a 0%-os nem reszekált csoportban.[126] Az, hogy a célzott biológiai terápiákkal kombinált neoadjuváns kezeléssel jobb hosszútávú túlélési eredmények érhetőek el, még nem bizonyított. [25] [86] [88] [141] Egy 2014-es közleményben például nem igazolták, hogy a bevacizumabbal történő előkezelés jobb hosszútávú túlélési eredményekkel járna a csak citotoxikus kezeléshez képest (76,4% vs 79,8%-os 3 éves teljes túlélés a FOLFOX és FOLFOX+bevacizumab csoportban; p=0,334). [147]

Az eleve reszekábilis CRCLM-es betegek preoperatív kezelésének a teljes túlélésre kifejtett hatását szintén többen vizsgálták. [6] [19] [107] [139] [140] [143] [144] (16. táblázat) Az EORTC vizsgálat eredménye alapján a reszekábilis CRCLM-s betegek májreszekciót követő 3 éves betegségmentes túlélése az oxaliplatin kemoterápiával előkezelt betegcsoportban szignifikánsan jobb volt, mint a nem kezelt csoportban, de a teljes túlélés nem különbözött a nem kezelt csoporthoz képest, és magasabb volt a szövődményarány a kezelt csoportban. [29] Az eleve reszekábilis CRCLM-es betegek esetén több vizsgálat is az adjuváns kemoterápiás kezelés esetén igazolt jobb túlélést, míg a neoadjuváns kezelének nem volt hatása sem a betegségmentes-, sem a teljes túlélésre.[27][28][145] Amennyiben kizárták a vizsgálatból a neoadjuváns kezelés alatt progrediáló betegeket, a túlélést jobbnak

találták a preoperatív kemoterápiával kezelt csoportban, mint a nem kezelt csoportban, ami alátámasztja azt a feltételezést, hogy a neoadjuváns kezelés kiszelektálhatja a rossz biológiai viselkedésű daganatokat.[6][31] Szinkron májáttétes betegek esetén összességében nem találtak szignifikáns eltérést a primer tumor reszekciója és a májáttét reszekciója között kemoterápiát kapott csoport, vagy a kezelés nélkül májreszekált betegek között. [140][143] Amennyiben azonban csak a neoadjuváns kezelésre reagáló betegeket vizsgálták, akkor a kezelést kapott betegeknél már jobb volt a túlélés.[148] Egy 2012-es metaanalízis, amely csak reszekábilis, neoadjuváns kemoterápiát kapott és májreszekált betegeket vizsgált, 21 hónap medián DFS-t és 46 hónap median OS-t igazolt. [56]

Az egyértelműen reszekálható CRCLM-es betegek esetén nem igazolható a neoadjuváns kemoterápiás kezelés túlélésre kifejtett pozitív hatása. Az eleve reszekábilis csoport neoadjuváns kezelésével igazolt kezdeti előny a későbbi utóvizsgálatokban egyelőre nem igazolódott.

A progresszió mentes- és a teljes túlélést is egyértelműen rosszabbnak találtuk a preoperatív kemoterápiát kapott beteg csoportban, mint a kezelés nélkül operált csoportban, amit részben azzal magyarázunk, hogy a kemoterápiát kapott csoportban előrehaladottabb betegséggel operált betegek tartoztak.

Azonban meglepő, de fontos eredményeket kaptunk, amikor összehasonlítottuk a jobb és a rosszabb prognosztikai faktorokkal rendelkező betegcsoportokat. A rosszabb prognosztikai faktorokkal rendelkező betegcsopotok összehasonlítása esetén nem találtunk különbséget az előkezelt és az előkezelés nélkül operált betegek között, azonban a jobb prognosztikai faktorral rendelkező betegeknél rosszabb eredményeket kaptunk az előkezelt csoportban. Itt azt a korábban már megfogalmazott kritikát kell említeni (vélhetően hozzájárulhat ehhez az eredményhez), hogy elsősorban a vizsgálat első fázisában, több eleve reszekábilis betegnél is hosszabb ideje fennálló kemoterápiás kezelés után történt meg a reszekció, mivel csak a kezelést követően kerültek májsebészeti konzíliumba. Ebből azt a következtetést kell levonnunk, hogy a jó prognosztikai faktorral rendelkező reszekábilis betegeknél egyértelműen a reszekció az első, mivel egy előkezeléssel jelentősen ronthatunk is a túlélési eredményeken. Ezen a gyakorlaton változtat a kötelezően bevezetett onkoteam rendszer, amely keretében májsebésznek már a kezelés első fázisában véleményeznie kell a reszekabilitást.

Amennyiben a kemoterápiás csoportból csak azokat a betegeket vizsgáltuk, akik célzott biológiai kezeléssel kombinált kemoterápiás kezelést kaptak, úgy a kezelést nem kapott csoporthoz viszonyított túlélésekben a szignifikáns különbség a DFS tekintetében is eltűnt. Amennyiben a preoperatív kemoterápiát kapott csoportban hasonlítottuk össze a célzott terápiával kombinált kezelést kapott betegeket és a csak citotoxikus kemoterápiát kapott betegeket, akkor a DFS szignifikánsan jobb volt a célzott biológiai kezeléssel kombinált betegcsoportban. Ezek alapján vizsgálatunkban a bevacizumabbal történő preoperatív előkezelést hatékonyabbnak észleltük a csak citotoxikus kemoterápiával történő előkezeléshez képest.

16. táblázat Preoperatív kemoterápiás kezelés utáni túlélés irreszekábilis/borderline és reszekábilis kolorektális májáttétes betegeknél a májreszekciót követően (IRI: irinotecan; OX: oxaliplatin; Bev: bevacizumab; Cet: cetuximab; Pan: panatimumab; 5-FU: 5-fluorouracil).

szerző	neoadjuváns kezelés	medián OS (hónap)	5 éves OS
Irreszekábilis vagy borderline			
Teufel(2004)	IRI	17	
Delaunoit(2005)	OX	42	
Adam(2009)	OX		33%
Tanaka(2003)	OX/IRI		39%
Malik(2007)	OX/IRI		49%
Masi(2009)	OX+IRI	37	42%
Bertolini(2011)	OX+Bev	23	
Masi(2010)	OX+IRI +Bev	31	
Tabarnero(2007)	OX+Cet	30	
VanCutsem(2009)	IRI+Cet	20	
Garufi(2010)	IRI+Cet	37	
Douillard(2010)	OX+Pan	24	
Reszekábilis			
Allen(2003)	5-FU	56	42%
Sperti(2006)	OX	24	
Adam(2010)	OX/IRI		60%
Gallagher(2009)	OX/IRI	67	52%
Gruenberger(2008)	OX/Xe	38	
Tamandl(2007)	OX/IRI +Bev	40	
Blazer(2008)	OX/IRI +Bev	50	42%
Small(2009)	OX/IRI +Bev	20	
Scoggins(2009)	OX/IRI +Bev	56	53%
Reddy(2009)	OX/IRI +Bev /Cet	50	

6.5 Patológiai válasz és prognosztikai értéke

A patológiai válasz a preoperatív kemoterápia után reszekált májáttétek hisztomorfológiai változásainak vizsgálata alapján határozható meg, és a kemoterápiás kezelés hatásosságának bizonyítására alkalmazható.

Elsőként Rubbia-Brandt és mtsai 2007-ben határozták meg azokat a hisztopatológiai kritériumokat, amelyek alapján csoportosították a kemoterápiára reagáló és nem reagáló betegeket. A fibrosis, nekrózis, tumorsejtek aránya alapján hoztak létre egy beosztást (1. ábra) [32] Blazer és mtsai egyszerűsítették a felosztást, mely szerint komplett a patológiai válasz, amennyiben nem marad kimutatható élő tumorsejt, major a patológiai válasz, amennyiben 50%-nél kevesebb élő tumorsejt marad, és minor a válasz, amennyiben 50%-nál több élő tumorsejt mutatható ki a reszekált tumorszövetben. [31] A legtöbb tanulmány ezt a beosztást használja a patológiai válasz értékelésénél. Színesíti, és egyben bonyolítja is a képet, hogy több munkacsoport is foglalkozott a kérdéssel, és újabb hisztopatológiai változásokról igazolták, hogy összefüggést mutat/hat a kemoterápiára adott válasszal és a betegek túlélésével. A legfontosabb a fibrosis jelenléte és az élő tumorsejtek aránya, de ezek mellett a nekrózis típusa, a tumorszéli vastagság (TNI) vagy éppen a daganatsejtek elhelyezkedése is jelezheti a kezelésre adott válasz mértékét. [33][37]–[39] A CRCLM-es betegek szövettani mintájának feldolgozása során egyre több morfológiai eltérés vizsgálatát javasolják.[146] [147]

A neoadjuváns kemoterápiára adott patológiai választ az irinotecan és oxaliplatin kezelések után kezdték először vizsgálni. Később a célzott terápiákkal kombinált citotoxikus preoperatív kezelések vizsgálatai során észlelték, hogy a bevacizumabbal kombinált kezelések szignifikánsan növelték a major patológiai választ adó betegek arányát, bár a komplett választ mutató betegek esetén már nem volt növekedés.[31] [36][45][66][120] Ez az additív hatás független volt a kemoterápiás kezelések időtartamától és az áttétek méretétől is a 4 cm-es mérethatárig. Úgy tűnik, a bevacizumab már a kezelés elején kifejti pozitív hatását. Többen megfigyelték a tumoron belüli nekrózis szignifikáns növekedését is a bevacizumab kezelés hatására.[36][52][148] A cetuximabbal kombinált kezelés esetén észlelt patológiai válasz mértékéről jelenleg még nincs elég adat. A specializált központokban

alkalmazott intraarteriális kemoterápiás kezelés (HIA) úgy tűnik tovább növeli a kezelésre adott választ, és a patológiai válasz egy fontos prediktora. [20]

Komplett patológiai válasz a betegek kb. 4-9%-ban észlelhető, míg major válasz kb. 36%-ban. [56][138]

6.5.1 Hisztomorfológiai eltérések és kemoterápia

Vizsgálatunkban külön vizsgáltuk azt a kérdést, hogy a patológiai válaszként leírt morfológiai eltérések mennyire jelzik egy kezelés hatását, és azt, hogy ez mutat-e összefüggést a túléléssel.

A preoperatív kemoterápiát kapott és a kezelést nem kapott kontroll csoport összehasonlítása alapján elemeztük, hogy a patológiai választ meghatározó különböző hisztopatológiai- és morfológiai eltérések mennyiben jelennek meg kizárólag a kemoterápiás kezelést követően.

Rubbia és mtsai a TRG beosztás megalkotásakor kontroll csoportot is vizsgáltak, akik nem kaptak preoperatív kemoterápiás kezelést. A kezelés nélkül operált csoportban nem volt egy betegük sem, akinél az általuk a kezelésre adott választ jelző változásokat (TRG1-3) igazolták volna. [32] Egy újabb, több beteget vizsgáló tanulmányukban azt is kimutatták, hogy az oxaliplatin előkezeléssel jobb patológiai válasz érhető el, mint az irinotecan előkezeléssel, sőt a két citotoxikus szer kombinációja még jobb patológiai választ mutat, míg úgy tűnik a célzott kezelések nem befolyásolták a TRG-t. [154]

Blazer és mtsai tanulmányukban kezelés nélkül operált kontroll csoportot nem vizsgáltak, csak az észlelt változások túlélésre gyakorolt hatását elemezték. [31]

Ng és mtsai vizsgáltak kezelés nélkül operált betegeket is. Az általuk vizsgált tumorsejt-elhelyezkedésben nem volt különbség a kezelt és nem kezelt csoport között, míg centrális fibrózist a kezelt csoportban szignifikánsan nagyobb mértékben igazoltak. A kezelt csoportban a fibrózis jelenlétét centrálisan nagyobbnak találták, mint a tumor perifériáján, bár ez nem volt szignifikáns, de a kezelésre reagáló csoportban a centrális fibrózist nagyobbnak találták a nem reagáló csoporthoz képest. Kezelés nélkül a tumorsejtek jellegzetesen az elváltozás perifériáján helyezkedtnek el egy centrális nekrózis körül. Megfigyelésük alapján a kezelést követően a reagáló esetekben a

szétszórtan megfigyelhető tumorsejtpusztulás mellett fibrosis jelenik meg, leginkább centrálisan, és az mintegy összehúzza a daganatot. Ng és mtsai azt is megállapították, hogy egy dagantos gócon belül is megfigyelhetőek különbözőségek. Mentha és mtsai az un. „veszélyes háló" jelenségét figyelték meg, amikor a daganatos góc körül rendeződnek a tumorsejtek, és ez rossz prognosztikai faktornak minősül. Ezek a megfigyelések a reszekció kiterjesztése miatt is fontosak, mert míg egy centralisan zsugorodó áttét esetén parenchymatakarékos reszekciót lehet végezni, a körkörösen elhelyezkedő daganatsejtek esetén nagyobb szabad szél a biztonságos.[35][38]

Maru és mtsai szintén csak kemoterápiával előkezelt betegeket vizsgáltak. Az általuk kidolgozott TNI mérést (Tumor Thickness at the Tumor-Normal Interface) a Blazeri beosztáshoz és a preoperatív képalkotó vizsgálatok mRECIST beosztásához hasonlították.[37] Eredményeik alapján a TNI jól korrellált a Blazer által leírt patológiai válasszal és a Chun által mehatározott mRECIST-tel, de a hagyományos RECIST rendszerrel nem. [30] A kemoterápia típusát is vizsgálták, és azt találták, hogy a bevacizumab tovább csökkenti a TNI-t, azaz javítja a kezelésre adott választ, és azt is megfigyelték, hogy az oxaliplatinnal előkezelt csoportban kisebb volt a TNI az irinotecan előkezelt csoporthoz képest.

Chang és mtsai a nekrózis típusának vizsgálatánál kezelt és nem kezelt csoportot hasonlítottak össze és ILN-t (un. „infarct-like necrosis", amely pozitív reakciót jelent az preoperatív kezelésre) csak az előkezelt csoportban észleltek, azt is gyakrabban a bevacizumabbal előkezelt csoportban. [39]

Poultsides és mtsai 2012-ben a nekrózist, fibrózist és az acelluláris mucint határozták meg a patológiai választ mutató legfontosabb morfológiai jelnek. Összehasonlították a kezelést kapott és a kezelés nélkül operált betegeket, és a fibrózis, az élő tumorsejtarány, a mucin tekintetében szignifikáns eltérést találtak a csoportok között, de a nekrózis mértékében nem találtak különbséget. [33]

Vizsgálatunkban a patológiai válasz meghatározásához használt morfológiai eltérések egyike sem jelentkezett kizárólagosan a kemoterápiát kapott betegcsoportban. A maradék élő tumorsejt arány alapján a kemoterápiás kezelést nem kapott betegcsoportban is a betegek 45%-nál major patológiai választ lehetett volna megállapítani, annak ellenére, hogy nem is kaptak kezelést. A kemoterápiát kapott csoportban ugyan magasabb volt a major válasz aránya (65%), de szignifikáns

különbség nem volt a két csoport között (p=0,085). A TRG beosztás elemzésekor már jelentős különbség volt a kezelést kapott betegcsoport és a kontroll csoport között, ugyanis a kemoterápiás csoportban a betegek 48 %-nál lehetett a kezelést jelző TRG1, TRG2 vagy TRG3 beosztást alkalmazni, míg a kontroll csoportban csupán a betegek 6%-a kapta ezen értékelések egyikét (p=0,002). Ez a módszer specifikusabbnak mutatkozott, azonban néhány kezelést nem kapott beteg ezen beosztás alapján is olyan képet mutatott, mintha reagált volna egy amúgy meg nem kapott preoperatív kezelésre. A TNI, azaz a tumor és a normál szövet határán mérhető leghosszabb összefüggő tumorsejtláncolat hossza vizsgálatakor a kemoterápiával előkezelt csoportban szignifikánsan keskenyebb volt ez a távolság, mint a nem kezelt csoportban (1,15 mm vs. 2,40 mm; p=0,021).

A tumorban észlelt nekrózis típusának vizsgálata során a preoperatív kezelést kapott csoportban szignifikánsan gyakrabban észleltük az ILN („infarct like necrosis”) jelenlétét, azaz a kezelésre adott választ jelző morfológiai elváltozást, mint a kezelést nem kapott csoportban. (46% vs. 18%; p=0,03). Az élő tumorsejtek eloszlásának meghatározása során vizsgálatunkban a kemoterápiát kapott csoportban helyezkedtek el gyakrabban körkörösen a tumorsejtek (24% vs. 6%; p=0,009).

Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a patológiai válasz meghatározására jelenleg használt hisztomorfológiai elváltozások megfigyelhetőek a májreszekált betegek szövettani vizsgálata során. Az is megállapítható, hogy az elváltozások mértéke összefüggést mutat azzal, hogy a beteg kapott-e preoperatív kemoterápiás kezelést, de a morfológiai eltérések nem jelentkeztek kizárólagosan a preoperatív kemoterápiát kapott betegeknél. Mindezek alapján javasoljuk a morfológiai eltérések rutinszerű vizsgálatát a szövettani feldolgozás során, de egyértelmű specificitásuk még nem bizonyított.

6.5.2 Hisztomorfológiai eltérések és túlélés

A preoperatív kemoterápiát követően észlelhető hisztomorfológiai eltérések úgy tűnik, hogy összefüggést mutatnak a túléléssel.

Rubbia és mtsai vizsgálatában szignifikáns különbség volt mind a DFS, mind az OS tekintetében a pozitív patológiai választ adó (TRG1-3) betegek és a TRG beosztás alapján reakciót nem mutató (TRG4-5) betegek között. A TRG alapján megállapított patológiai válasz független prognosztikai faktornak bizonyult a túlélésnél, ebben a vizsgálatban csak a metasztázis mérete volt még független prognosztikai tényező.[32] Ugyanez a munkacsoport egy friss, összesen 323 CRCLM-es beteg patológiai metszetének vizsgálata alapján szintén megerősítette, hogy a TRG beosztás alapján meghatározott patológiai válasz jelentős prognosztikai tényező, valamint kimutatták, hogy a kemoterápia indukálta májkárosodás (SOS) esetén csökkent a patológiai válasz mértéke.[154]

Blazer és mtsai szintén szignifikáns túlélési különbséget igazoltak a komplett-, a major-, és a minor választ mutató betegek között. Ebben a vizsgálatban a patológiai válasz mellett az R0 reszekció bizonyult független prognosztikai tényezőnek a túlélés tekintetében. Blazer és mtsai azt is megállapították, hogy a 3 cm-nél kisebb tumorok, az 5 ng/mL alatti CEA érték és az oxaliplatin+bevacizumab előkezelést kapott betegek esetén alakult ki szignifikánsan nagyobb százalékban major vagy komplett patológiai válasz. [31]

Adam és mtsai 75%-os 5 éves túlélést igazoltak a komplett patológiai választ adó betegcsoportban, míg a kontroll csoportban csak 45%-os volt az 5 éves túlélés. Vizsgálatukban a komplett patológiai válasz nagyobb arányban volt észlelhető a 60 évesnél fiatalabb betegeknél, a 3 cm-nél kisebb tumoroknál, a kevesebb, mint 3 áttétnél és az alacsonyabb CEA értéknél.[143]

Auer és mtsai a HIA alkalmazását, az MR vizsgálattal is igazolt radiológiai komplett választ és a kezelés alatt normalizálódott CEA értéket találták a komplett patológiai válasz független prognosztikai tényezőinek.[135]

Maru és mtsai szintén vizsgálták a TNI beosztás és a túlélés kapcsolatát, és szignifikánsan jobb DFS-t igazoltak a keskenyebb TNI esetén (4 éves DFS 0,5 mm-nél keskenyebb TNI esetén 70%, 5 mm-nél nagyobb TNI esetén 35%, míg a köztes esetekben 51% volt).[37] Abengózar és mtsai is a TNI beosztást használták, ők 1,34 mm-es TNI méretnél igazoltak szignifikáns túlélési különbséget a jól és rosszul reagáló betegek között. [155]

Chang és mtsai szignifikánsan jobb túlélést igazoltak az ILN-t mutató betegeknél, mint az UN esetén. Vizsgálatukban a nekrózis típusától függően módosították a TRG beosztást (mTRG) és saját beteganyagukon összehasonlítva a Rubbia és mtsai által kidolgozott TRG és mTRG összefüggését a túléléssel, csak utóbbit találták szignifikánsnak.[39]

Poultsides és mtsai 2012-ben végzett vizsgálatában az élő tumorsejtek aránya lineáris összefüggést mutatott a DFS-sel, azoknál a betegeknél, akiknél nem volt kimutatható élő tumorsejt, 95%-os volt az 5 éves betegségmentes túlélés. Vizsgálatukban a 25%-nál alacsonyabb élő tumorsejtaránynál igazoltak szignifikáns előnyt a DFS tekintetében. A fibrosist is százalékban vizsgálva, 40%-ot meghaladó fibrosist mutató tumorok esetén igazoltak szignifikánsan jobb túlélést. Ezt az összefüggést a túléléssel nem tudták igazolni azoknál a preoperatív kemoterápiával nem kezelt betegeknél, akiknél szintén igazolták a 25% alatti élő tumorsejtarányt vagy a 40%-nál nagyobb fibrosis arányt. [33]

Broquet és mtsai, a Maru által leírt TNI beosztást és a Blazer által kidolgozott kritériumrendszert, mint a patológiai választ jelző módszereket hasonlították össze egy 4 központ által gyűjtött beteganyagon. Mindkét beosztás alapján becsült patológiai válasz korrelált a betegségmentes túléléssel. A vizsgálat során a Blazer által kidolgozott beosztás által definiált komplett-, minor- és major patológiai válasznak a TNI <0,5mm, a TNI >0,5mm, de <5mm, és a TNI ≥5mm-es TNI volt megfeleltethető. A tanulmány során azt is kimutatták, hogy a témában specializált, központban dolgozó patológusok és az un. helyi patológusok által megadott patológiai válaszok között nem volt különbség.[156]

Vigano és mtsai összehasonlították a TRG és a Blazer által kidolgozott beosztást, és az esetek 22%-ában eltérést igazoltak a két beosztás között, azaz ezen betegeknél az egyik beosztás minor, míg a másik major patológiai választ jelzett. [154]

A felsorolt vizsgálatok alapján kijelenthető, hogy a vizsgált patológiai eltérések jelezhetik egy kezelés hatékonyságát, de még nem egyértelmű, mely hisztomorfológiai elváltozások, milyen mértékben prognosztizálják legpontosabban egy neoadjuváns kezelés hatását.

Vizsgálatunkban a preoperatív kezelést kapott betegcsoportban vizsgáltuk a hisztomorfológiai eltérések kapcsolatát a betegségmentes- és a teljes túléléssel. A

patológiai választ jelző különböző hisztomorfológiai eltérések egyikénél sem találtunk szignifikáns összefüggést a betegségmentes-, vagy a teljes túléléssel. A TRG beosztás mutatott leginkább összefüggést a túléléssel, de ez sem volt szignifikáns eltérés sem a DFS, sem az OS esetén (p=0,089; p=0,169). Azok a betegek, akiknél a TNI <2mm volt, azoknál jobb DFS és OS értékeket találtunk, mint a nagyobb TNI-vel rendelkező betegek esetében, de szignifikáns különbség nem volt (p=0,172; p=0,156). A maradék élő tumorsejt arány által meghatározható patológiai válasz nem mutatott szignifikáns összefüggést a túléléssel (p=0,261; p=0,504).

Az irodalmi adatok alapján, minden patológiai választ vizsgáló módszer esetén fontos hisztomorfológiai eltérés a fibrosis jelenléte illetve az elő tumorsejtek megjelenésének és arányának vizsgálata. Ezek alapján megvizsgáltuk mi is, hogy van-e összefüggés a Poultsides és mtsai által javasolt patológiai választ meghatározó módszer és a túlélés között. Felosztottuk a betegeket úgy, hogy leglább 40%-os fibrosis vagy kevesebb, mint 25% élő tumorsejt legyen az eltávolított tumor szövetben , de így sem tudtunk szignifikáns összefüggést kimutatni a túléléssel (p=0,910; p=0,745). A nekrózis típusa, valamint a tumorsejtek elhelyezkedése és a túlélés között szintén nem találtunk összefüggést.

Vizsgálatunkban szignifikáns összefüggést ugyan nem sikerült igazolnunk a patológiai választ jelző hisztomorfológiai eltérések és a túlélés között, de eredményeink is azt tükrözik, hogy a TRG beosztás és a TNI mérés alapján becsülhető kemoterápiára adott patológiai válasznak prognosztikai értéke van. Nagyobb beteganyagon tervezett vizsgálat alapján kialakított pontrendszer talán pontosan meghatározhatja majd egy kemoterápia hatékonyságát. Mindezek alapján jobban tervezhetővé és még jobban egyénre szabottá válhatna a további onkológiai kezelés.

7 Következtetések

A kolorektális eredetű májáttét miatt reszekált betegek perioperatív adatainak elemzése alapján a következők állapíthatók meg:

a) A preoperatív kemoterápiás kezelés kis mértékben ugyan növeli a májreszekció morbiditását, de 4-5 héttel az utolsó kemoterápiás kezelést követően biztonsággal végezhető major reszekció is.

b) A preoperatív citotoxikus kemoterápiás kezelés bevacizumabbal történő kombinációja nem növeli a szövődmények előfordulását.

c) A perioperatív szérum bilirubin, INR, aszpartát-aminotranszferáz (AST) és alanin-aminotranszferáz (ALT) értékek vizsgálata alapján nem találtunk különbséget a májreszekciót követő, laborparaméterekkel jellemezhető májfunkcióban a preoperatív kemoterápiát kapott és az előkezelés nélkül reszekált betegek között.

d) A műtét előtti képalkotó vizsgálat valamint a májreszekciót követő patológiai vizsgálat összevetése alapján 72%-ban észleltünk egyezést a májáttétek számát vizsgálva. A betegek 22%-ánál a patológiai vizsgálat alapján több daganatos gócot igazoltunk, mint azt a képalkotó vizsgálat alapján vártuk.

e) A májreszekciót követő túlélési eredményeink megfelelnek a nemzetközi irodalomban közölt eredményeknek. A kemoterápiát kapott csoportban előrehaladottabb betegséggel operált betegek tartoztak, és bár a betegségmentes túlélést szignifikánsan rosszabbnak találtuk a preoperatív kemoterápiát kapott beteg csoportban, mint a kezelés nélkül operált csoportban, a teljes túlélés tekintetében már nem volt szignifikáns különbség.

f) A jobb prognózisú betegeknél reszekábilis esetben egyértelműen a reszekció az elsődleges. Eredményeink alapján a jobb prognosztikai faktorokkal rendelkező

betegeknél a preoperatív kemoterápiát kapott betegcsoportban rosszabb túlélést igazoltunk, mint az előkezelés nélkül operált betegeknél. Ez arra hívja föl a figyelmet, hogy a májreszekció a lehető legkorábban kell, hogy megtörténjen legfőképp a jó prognosztikai faktorokkal rendelkező betegeknél.

g) A célzott biológiai terápiával kombinált kemoterápiás kezelést kapott betegek betegségmentes túlélése jobb volt, mint a csak citotoxikus kezelést kapott betegeké. A kombinált preoperatív kezelést kapott betegek betegségmentes túlélése megegyezett a kezelést nem kapott betegek betegségmentes túlélésével, akik az eleve jobb prognózisú betegcsoportba tartoztak.

A reszekált kolorektális eredetű májáttétek szövettani vizsgálata alapján a következők állapíthatók meg:

a) A nem tumoros májparenchyma vizsgálata során steatohepatitis előfordulását a preoperatív előkezelést kapott betegeknél és a nem kezelt betegeknél is észleltünk, de súlyos steatohepatitis csak az irinotecan kemoterápiával előkezelt csoportban volt.

b) A kemoterápiás kezelést követő, irodalmi adatok alapján összegyűjtött hisztomorfológiai elváltozások jól megfigyelhetőek a májreszekált betegek szövettani vizsgálata során, és ezek megjelenése összefüggést mutat azzal, hogy a beteg kapott-e preoperatív kemoterápiás kezelést.

c) A különböző hisztomorfológiai eltérések közül a TRG (Tumor Regression Grade) és a TNI (Tumor Thickness at the Tumor-Normal Interface) meghatározás mutatott összefüggést a betegségmentes-, és a teljes túléléssel, de szignifikáns összefüggést egyik esetben sem sikerült igazolnunk.

Új megállapítások

Magyarországi beteganyagon is igazoltuk, hogy a preoperatív kemoterápiát követő májreszekció kolorektális eredetű májáttétek esetében biztonsággal elvégezhető.

A jó prognosztikai faktorokkal rendelkező CRCLM-es betegeknél reszekábilis esetben nem késlekedhetünk a sebészi reszekcióval. Az onkológiai értelemben fokozott rizikócsoportba tartozó betegek esetében mérlegelendő a májreszekciót megelőző célzott terápiával kombinált kemoterápiás kezelés, de feltétlenül kerülendő a hosszú időtartamú előkezelés az áttétek eltűnésének megelőzése érdekében.

Elsőként vizsgáltuk és hasonlítottuk össze az eddig ismert összes kemoterápiára adott patológiai választ meghatározó hisztomorfológiai eltérést egy beteganyagon.

Vizsgálatunk eredményei alapján mindenképpen javasolható a kolorektális eredetű májáttétek reszekciót követő célzott hisztomorfológiai vizsgálata, elsősorban a TRG beosztás alkalmazása és a TNI mérés. Ezen morfológiai változások jelezhetik egy kemoterápia hatékonysága, ami segítheti a további/későbbi adjuváns onkológiai kezelés kiválasztását.

8 Összefoglalás

A kolorektális eredetű májáttétes betegek onkosebészeti szempontból több csoportba sorolhatóak. A könnyen reszekálható, alacsony kiújulási kockázatú betegeknél elsőként reszekció javasolt. Az un. borderline reszekábilis betegeknek egyértelműen javasolt a célzott kezeléssel kombinált neoadjuváns kemoterápia. Az előrehaladott, onkológiailag fokozott rizikójú reszekábilis betegeknél megfontolandó egy rövid preoperatív kemoterápia a májreszekció előtt, de az áttétek eltűnése mindenképpen elkerülendő. Az irreszekábilis betegeknél a kemoterápia esélyt adhat a reszekcióra jó válaszadás esetén.

A preoperatív kemoterápia kissé növeli a májreszekciót követő morbiditást, azonban amennyiben legalább 4 héttel az utolsó citotoxikus, illetve 5 héttel az utolsó bevacizumabbal kombinált kezelést követően kerül sor a sebészi beavatkozásra, a reszekció biztonságos.

A preoperatív kemoterápia során a képalkotó vizsgálatokon a daganatok száma és mérete mellett azok radiológiai morfológiájának változása is hangsúlyosan vizsgálandó.

A preoperatív kemoterápiára jól reagáló betegek esetében az eleve jobb prognózisú, kezelés nélkül reszekált betegekhez hasonló hosszú távú túlélési eredmények érhetőek el.

Javasolt a kolorektális eredetű májáttétek reszekciót követő célzott hisztomorfológiai vizsgálata, elsősorban a TRG beosztás alkalmazása és a TNI mérés. Ezek alapján pontosabban értékelhető egy kemoterápia hatékonysága, ami segítheti a további adjuváns onkológiai kezelés kiválasztását.

A kolorektális eredetű májáttétes betegek terápiája egyike azon kezeléseknek, ahol a multidiszciplináris együttműködés nélkülözhetetlen, és amelyben szükség van a májsebész, onkológus, radiológus, patológus és hepatológus rendszeres konzultációjára.

9 Irodalomjegyzék

1. Kemeny N. (2007) Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection The oncologist, 12: 825–839.
2. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. (2007) Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. J Clin Oncol, 25:4575-80.
3. Jakab F. A májáttétek sebészete. Májmetasztázisok sebészete a multimodális terápiában. In: Jakab F (szerk), Májsebészet. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2013: 136-139.
4. Lam VW, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. (2012) A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol, 19:1292-301.
5. Jones RP, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ. (2013) Perioperative chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: Where now? Eur J Surg Oncol, 39:807-11.
6. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F, Bismuth H. (2004) Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. Ann Surg, 240:644-657.
7. Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, Kunstlinger F, Mentha G, Nordlinger B, Patt Y, Primrose J, Roh M, Rougier P, Ruers T, Schmoll HJ, Valls C, Vauthey NJ, Cornelis M, Kahan JP. (2005) OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 23:7125-34.
8. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, Baumgart J, Croome K, Hernandez-Alejandro R, Lang H, de Santibañes E, Clavien PA. (2014) ALPPS Offers a Better Chance of Complete Resection in Patients with Primarily Unresectable Liver Tumors Compared with

Conventional-Staged Hepatectomies: Results of a Multicenter Analysis.World J Surg, 38:1510-9.

9. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS, Zimmitti G, Curley SA, Charnsangavej C, Aloia TA, Vauthey JN. (2012) Optimal Morphologic Response to Preoperative Chemotherapy: An Alternate Outcome End Point Before Resection of Hepatic Colorectal Metastases. J Clin Oncol, 30:4566-4572.
10. Lam VW, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. (2013) A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. HPB, 15:483-91.
11. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A. (2012) ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Annals of Oncology, 23: 2479–2516.
12. Giraudo G, Greget M, Oussoultzoglou E, Rosso E, Bachellier P, Jaeck D. (2008) Preoperative contralateral portal vein embolization before major hepatic resection is a safe and efficient procedure: a large single institution experience. Surgery, 143:476–482.
13. Kupcsulik P. (2012) Májsebészet. Magy. Seb., 65:143–149.
14. Jakab F. (2010) Colorectalis májáttétek sebészeti kezelési stratégiájának megválasztása a neoadjuváns kemo- és célzott terápiára adott klinikai és patológiai válasz függvényében Orv Hetil, 47:1956–1960.
15. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciacio O, Lévi F, Paule B, Ducreux M, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. (2009) Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? J Clin Oncol, 27:1829–1835.

16. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. (2009) Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with andwithout cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 27:663–671.
17. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G; Gruppo Oncologico Nord Ovest. (2007) Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol, 25:1670–1676.
18. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczynski C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH (2010) Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol, 11:38–47.
19. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. (2008) Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 26:1830-1835.
20. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. (2012) Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? Ann Surg, 255:237-47.
21. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, Chau I, Van Cutsem E, Saltz L, Cassidy J. (2009) Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. Br J Cancer, 101:1033-8.

22. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. (2006) Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. Br J Cancer, 94:982–999.
23. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, Mudan S, Brown G, Khan A, Wotherspoon A, Strimpakos AS, Thomas J, Compton S, Chua YJ, Chau I. (2011) A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. Ann Oncol, 22:2042-8.
24. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulias V, Peeters M, Bridgewater J, Cunningham D; First BEAT investigators. (2009) Safety and efficacy of firstline bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. Ann Oncol, 20:1842-1847.
25. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med, 360:1408–1417.
26. Leonard GD, Brenner B,Kemeny NE. (2005) Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.,* 23:2038–2048.
27. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, Ijzermans J, Hubert C, Ruers T, Capussotti L, Ouellet JF, Laurent C, Cugat E, Colombo PE, Milicevic M. (2010) Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? Ann Surg, 252:774–787.
28. Ihemelandu C, Levine EA, Aklilu M, Yacoub G, Howerton R, Bolemon B, Graham M, Russell G, Shen P. (2013) Optimal timing of systemic therapy in resectable colorectal liver metastases. Am Surg,79:414-21.
29. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T. (2008) Perioperative chemotherapywith FOLFOX4 and surgery

versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomisedcontrolled trial. Lancet, 371:1007-1016.

30. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, Curley SA, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Loyer EM. (2009) Association of Computed Tomography Morphologic Criteria With Pathologic Response and Survival in Patients Treated With Bevacizumab for Colorectal LiverMetastases. JAMA, 302:2338-2344.
31. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, Fogelman D, Eng C, Chang DZ, Wang H, Zorzi D, Ribero D, Ellis LM, Glover KY, Wolff RA, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. (2008) Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy: A New Outcome End Point After Resection of Hepatic Colorectal Metastases J. Clin. Onc, 25: 5344-5351.
32. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. (2007) Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery. Ann Oncol, 18:299-304.
33. Poultsides GA, Bao F, Servais EL, Hernandez-Boussard T, DeMatteo RP, Allen PJ, Fong Y, Kemeny NE, Saltz LB, Klimstra DS, Jarnagin WR, Shia J, D'Angelica MI. (2012) Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy in Colorectal Liver Metastases: Fibrosis, not Necrosis, Predicts Outcome. Ann Surg Oncol, 19:2797–2804.
34. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment is solid tumors. J Natl Cancer Inst, 92:205-216.
35. Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A, Rubbia-Brandt L, Majno P. (2009) Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg, 96:95–103.

36. Gruenberger T, Arnold D, Rubbia-Brandt L. (2012) Pathologic response to bevacizumab-containing chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and its correlation with survival. Surg Oncol, 21:309-15.
37. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Vauthey JN, Loyer EM. (2010) Tumor Thickness at the Tumor-normal Interface: A Novel Pathologic Indicator of Chemotherapy Response in Hepatic Colorectal Metastases. Am J Surg Pathol, 34:1287–129.
38. Ng JK, Urbanski SJ, Mangat N, McKay A, Sutherland FR, Dixon E, Dowden S, Ernst S, Bathe OF. (2008) Colorectal Liver Metastases Contract Centripetally With a Response to Chemotherapy. Cancer, 112:362–71.
39. Chang HH, Leeper WR, Chan G, Quan D, Driman DK. (2012) Infarct-like Necrosis: A Distinct Form of Necrosis Seen in Colorectal Carcinoma Liver Metastases Treated With Perioperative Chemotherapy. Am J Surg Pathol, 36:570–576.
40. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. (2006) Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. J Clin Oncol, 24:4983–4990.
41. Egger ME, Cannon RM, Metzger TL, Nowacki M, Kelly L, Tatum C, Scoggins CR, Callender GG, McMasters KM, Martin RC. (2013) Assessment of chemotherapy response in colorectal liver metastases in patients undergoing hepatic resection and the correlation to pathologic residual viable tumor. J Am Coll Surg, 216:845-56.
42. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, Chung KY, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kemeny N, Blumgart LH, Saltz LB. (2007) Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: A matched casecontrol study. An Surg Oncol, 14:759-765.
43. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. (2006) Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg, 243:1–7.

44. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, Chang GJ, Abdalla EK, Kopetz S, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Curley SA, Feig BW. (2008) Preoperative Bevacizumab Does Not Significantly Increase Postoperative Complication Rates in Patients Undergoing Hepatic Surgery for Colorectal Cancer Liver Metastases. J Clin Oncol, 26:5224-60.
45. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D, Motta M, Ravarino N, Risio M, Curley SA, Abdalla EK, Capussotti L, Vauthey JN. (2010) Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol, 17:2870-6.
46. Mahfud M, Breitenstein S, El-Badry AM, Puhan M, Rickenbacher A, Samaras P, Pessaux P, Lopez-Ben S, Jaeck D, Figueras J, Alain-Clavien P. (2010) Impact of preoperative bevacizumab on complications after resection of colorectal liver metastases: case-matched control study. World J Surg, 34:92-100.
47. Malik HZ, Farid S, Al-Mukthar A, Anthoney A, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. (2007) A critical appraisal of the role of neoadjuvant chemotheraphy for colorectal liver metastases: a case-controlled study. Ann Surg Oncol, 14:3519–26.
48. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. (2007) Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. J Gastrointest Surg, 11:860–8.
49. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, Bendell JC, Gan TJ, Hill SE, Clary BM. (2008) Addition of bevacizumab to irinotecan and oxaliplatin based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. J Am Coll Surg, 206:96-106.
50. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H. (2005) Surgical woundhealing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. J Surg Oncol, 91:173-180.
51. van der Pool AE, Marsman HA, Verheij J, Ten Kate FJ, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C. (2012) Effect of bevacizumab added preoperatively to

oxaliplatin on liver injury and complications after resection of colorectal liver metastases. J Surg Oncol, 106:892-7.

52. Wicherts DA, de Haas RJ, Sebagh M, Saenz Corrales E, Gorden DL, Lévi F, Paule B, Azoulay D, Castaing D, Adam R. (2011) Impact of bevacizumab on functional recovery and histology of the liver after resection of colorectal metastases. Br J Surg, 98:399-407.
53. Yedibela S, Elad L, Wein A, Dimmler A, Merkel S, Hohenberger W, Meyer T. (2005) Neoadjuvant chemotherapy does not increase postoperative complication rate after resection of colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol, 31:141–6.
54. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. (2007) Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. Br J Surg, 94:274–286.
55. Abbadi RA, Sadat U, Jah A, Praseedom RK, Jamieson NV, Cheow HK, Whitley S, Ford HE, Wilson CB, Harper SJ, Huguet EL. (2014) Improved long-term survival after resection of colorectal liver metastases following staging with FDG positron emission tomography. J Surg Oncol. [Epub ahead of print]
56. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. (2010) Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol, 17:492-501.
57. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, Hartmann JT, Stoehlmacher-Williams J, Lang H, Trarbach T, Liersch T, Ockert D, Jaeger D, Steger U, Suedhoff T, Rentsch A, Köhne CH. (2014) Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). Ann Oncol, 25:1018-25.
58. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. (2012) Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol, 4:283-301.

59. Jones RP, Jackson R, Dunne DF, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Ghaneh P. (2012) Systematic review and metaanalysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg, 99:477–86.
60. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams RR. (2009) Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol, 27:3677-83.
61. Chouillard E, Cherqui D, Tayar C, Brunetti F, Fagniez PL. (2003) Anatomical bi- and trisegmentectomies as alternatives to extensive liver resections. Ann Surg, 238:29–34.
62. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA; Gadz□ijev E; Garden JO, Lau WY, Makuuchi M, Strong RW. (200) The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. HPB, 2:333–39.
63. Ellis LM, Curley SA, Grothey A. (2005) Surgical Resection After Downsizing of Colorectal Liver Metastasis in the Era of Bevacizumab. J Clin Oncol, 23:4853-5.
64. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. (2004) Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. Ann Surg, 240: 205–213.
65. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. (2006) Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol, 24:2065-2072.
66. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, Koelblinger C, Gruenberger B, Gruenberger T. (2009) Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. Eur J Surg Oncol, 35:515-20.
67. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. (2004) Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based

chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol, 15:460–466.

68. Kindler HL, Shulman KL. (2001) Metastatic colorectal cancer. Curr Treat Options Oncol, 2:459-71.
69. Teufel A, Steinmann S, Siebler J, Zanke C, Hohl H, Adami B, Schroeder M, Klein O, Höhler T, Galle PR, Heike M, Moehler M. (2004) Irinotecan plus folinic acid/continuous 5-fluorouracil as simplified bimonthly FOLFIRI regimen for first-line therapy of metastatic colorectal cancer. BMC Cancer, 4:38.
70. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. (2008) Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 26:2013–2019.
71. Tabernero J, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, André T, Van Laethem JL, Soulié P, Casado E, Verslype C, Valera JS, Tortora G, Ciardiello F, Kisker O, de Gramont A. (2007) Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 25:5225–5232.
72. Nordlinger B, Adam R, Arnold D, Zalcberg JR, Gruenberger T. (2012) The role of biological agents in the resection of colorectal liver metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol), 24:432-42.
73. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, Brunetti IM, Pfanner E, Viti M, Goletti O, Filipponi F, Falcone A. (2006) Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. Ann Surg Oncol, 13:58–65.
74. Wagman LD. (2013) Importance of response to neoadjuvant therapy in patients with liver-limited mCRC when the intent is resection and/or ablation. Clin Colorectal Cancer, 12:223-32.
75. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN. (2013) Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. HPB, 15:91-103.

76. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Wei SH, Huang SY, Gupta S, Wallace MJ, Vauthey JN. (2013) Portal vein embolization improves rate of resection of extensive colorectal liver metastases without worsening survival. Br J Surg, 100:1777-83.
77. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F. (2000) Phase III multicenter randomized trialof oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-linetreatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 18:136–147.
78. Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, Green E, Goldberg RM, Krook J, Fuchs C, Ramanathan RK, Williamson SK, Morton RF, Findlay BP. (2005) Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. Ann Oncol, 16:425–429.
79. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, Quenet F, Delpero JR, Rebischung C, Letoublon C, Guimbaud R, Francois E, Ducreux M, Desseigne F, Fabre JM, Assenat E. (2013) A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial. Ann Surg Oncol, 20:4289-97.
80. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, Brunetti IM, Ferraldeschi R, Naso G, Filipponi F, Pietrabissa A, Goletti O, Baldi G, Fornaro L, Andreuccetti M, Falcone A. (2009) Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. Ann Surg, 249:420–425.
81. Bertolini F, Malavasi N, Scarabelli L, Fiocchi F, Bagni B, Del Giovane C, Colucci G,Gerunda GE, Depenni R, Zironi S, Fontana A, Pettorelli E, Luppi G, Conte PF. (2011) FOLFOX6 and bevacizumab in non-optimally resectable liver metastases from colorectal cancer. Br. J. Cancer, 104:1079–1084.
82. Bruera G, Cannita K, Giuliante F, Lanfiuti Baldi P, Vicentini R, Marchetti P, Nuzzo G, Antonucci A, Ficorella C, Ricevuto E. (2012) Effectiveness of liver

metastasectomies in patients with metastatic colorectal cancer treated with FIr-B/FOx triplet chemotherapy plus bevacizumab. Clin. Colorectal Cancer, 11:119–126.

83. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, Ciarlo A, Del Monte F, Cortesi E, Amoroso D, Granetto C, Fontanini G, Sensi E, Lupi C, Andreuccetti M, Falcone A. (2010) Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. Lancet Oncol, 11:845–852.
84. Tabernero J, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, André T, Van Laethem JL, Soulié P, Casado E, Verslype C, Valera JS, Tortora G, Ciardiello F, Kisker O, de Gramont A. (2007) Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 25:5225–5232.
85. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, Ettorre GM, Zeuli M, Campanella C, Vennarecci G, Mottolese M, Sperduti I, Cognetti F. (2010) Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. Br J Cancer, 103:1542-7.
86. Bokemeyer , Van Cutsem , Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, Celik I, Köhne CH. (2012) Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. Eur. J. Cancer, 48:1466–1475.
87. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, Bralet MP, Bouchahda M, Machover D, Ducreux M, Castagne V, Azoulay D, Castaing D. (2007) Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. J Clin Oncol, 25:4593–4602.
88. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP. (2011) Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-

line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet, 377:2103-14.

89. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, Marshall J, Cohn A, McCollum D, Stella P, Deeter R, Shahin S, Amado RG. (2009) A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 27:672–680.
90. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groeningen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. (2009) Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med, 360:563–572.
91. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, Yu H, Oliner KS, Go WY. (2014) PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 32;21:2240–2247.
92. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. (2014) FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 15;10:1065–1075.
93. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Mahoney MR, O'Neil BH, Shaw JE, Polite BN, Hochster HS, Atkins JN, Goldberg RM, Mayer RJ, Schilsky RL, Bertagnolli MM, Blanke CH. (2014) CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for

patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). J Clin Oncol, 32:5s(suppl; abstr LBA3).

94. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Husseini F, Quenet F, Viret F, Jacob JH, Boige V, Elias D, Delperro JR, Luboinski M. (2005) 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, 23:4881–4887.
95. Mocellin S, Pilati P, Lise M, Nitti D. (2007) Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? J Clin Oncol, 25:5649–5654.
96. Boige V, Malka D, Elias D, Castaing M, De Baere T, Goere D, Dromain C, Pocard M, Ducreux M. (2008) Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. Ann Surg Oncol, 15:219–226.
97. Elias D, Goere D, Boige V, Kohneh-Sharhi N, Malka D, Tomasic G, Dromain C, Ducreux M. (2007) Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. Ann Surg Oncol, 14:3188–3194.
98. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. (2005) Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg, 241:715-22.
99. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson PV, Zimmitti G, Maru DM, Kopetz S, Loyer EM, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. (2013) Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. Ann Surg, 257:1079-88.
100. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. (2008) R1 Resection by Necessity for Colorectal Liver Metastases Is It Still a Contraindication to Surgery? Ann Surg, 248:626–637.

101. Tanaka K, Nojiri K, Kumamoto T, Takeda K, Endo I. (2011) R1 resection for aggressive or advanced colorectal liver metastases is justified in combination with effective prehepatectomy chemotherapy. Eur J Surg Oncol, 37:336-43.
102. NCCN.Colon cancer guidelines v3. (2014) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
103. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. (2014) Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 25:iii1–iii9.
104. Sahajpal A, Vollmer CM Jr, Dixon E, Chan EK, Wei A, Cattral MS, Taylor BR, Grant DR, Greig PD, Gallinger S. (2007) Chemotherapy for colorectal cancer prior to liver resection for colorectal cancer hepatic metastases does not adversely affect peri-operative outcomes. J Surg Oncol, 95:22–7.
105. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. (2003) Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. J Gastrointest Surg, 7:1082–8.
106. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. (2008) Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. Ann Surg, 247:118–124.
107. Lubezky N, Ben-Haim M, Nakache R, Lahat G, Blachar A, Brazowski E, Santo E, Klausner JM. (2010) Clinical presentation can predict disease course in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. World J Surg, 34:126–32.
108. Welsh FKS, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. (2007) Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. B J Cancer. 96:1037–1042.
109. Hubert C, Fervaille C, Sempoux C, Horsmans Y, Humblet Y, Machiels JP, Zech F, Ceratti A, Gigot JF. (2010) Prevalence and clinical relevance of pathological hepatic changes occurring after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. Surgery, 147:185–94.
110. Scoggins CR, Campbell ML, Landry CS, Slomiany BA, Woodall CE, McMasters KM, Martin RC. (2009) Preoperative chemotherapy does not

increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. Ann Surg Oncol, 16:35-41.

111. Tamandl D, Gruenberger B, Klinger M, Herberger B, Kaczirek K, Fleischmann E, Gruenberger T. (2010) Liver resection remains a safe procedure after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab: a case-controlled study Ann Surg, 252:124-30.
112. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. (2008) Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. BMC Cancer, 8:120.
113. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Kaczirek K, Gruenberger T. (2009) Surgery after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases is safe and feasible in elderly patients. J Surg Oncol, 100:364–71.
114. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Sekido H, Togo S. (2006) Perioperative complications after hepatectomy with or without intra-arterial chemotherapy for bilobar colorectal cancer liver metastases. Surgery, 139:599–607.
115. Chun YS, Vauthey JN, Ribero D, Donadon M, Mullen JT, Eng C, Madoff DC, Chang DZ, Ho L, Kopetz S, Wei SH, Curley SA, Abdalla EK. (2007) Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. J Gastrointest Surg,11:1498–504.
116. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW Jr, Holmgren E, Benjamin R, Stalter S, Shak S, Adelman D. (2001) Phase I safety and pharmacokineticstudy of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. J Clin Oncol, 19:843-850.
117. Nordlinger B, Vauthey JN, Poston G, Benoist S, Rougier P, Van Cutsem E. (2010) The Timing of Chemotherapy and Surgery for the Treatment of Colorectal Liver Metastases. Clinical Colorectal Cancer, 9:212-218.
118. Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. (2008) Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. Eur J Surg Oncol, 34:609–614.
119. Fong Y, Bentrem DJ. (2006) CASH (Chemotherapy-Associated Steatohepatitis) costs. Ann Surg, 243:8–9.

120. Ryan P, Nanji S, Pollett A, Moore M, Moulton CA, Gallinger S, Guindi M. (2010) Chemotherapy-induced liver injury in metastatic colorectal cancer: semiquantitative histologic analysis of 334 resected liver specimens shows that vascular injury but not steatohepatitis is associated with preoperative chemotherapy. Am J Surg Pathol, 34:784–791.
121. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, Brezault C, Soubrane O, Abdalla EK, Vauthey JN, Mentha G, Terris B. (2010) Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. Histopathology, 56:430–439.
122. Parkin E, O'Reilly DA, Adam R, Kaiser GM, Laurent C, Elias D, Capussotti L, Renehan AG, LiverMetSurvey Centres. (2013) The effect of hepatic steatosis on survival following resection of colorectal liver metastases in patients without preoperative chemotherapy. HPB, 15:463–472.
123. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, Chang DZ, Curley SA, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN. (2007) Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. Cancer, 110:2761-2767.
124. Brouquet A, Nordlinger B. (2010) Neoadjuvant therapy of colorectal liver metastases: lessons learned from clinical trials. J Surg Oncol, 102:932–936.
125. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, Brody LA, Schwartz L, Tuorto S, Sofocleous CT, D'Angelica M, Getrajdman GI, DeMatteo R, Kemeny NE, Fong Y. (2008) Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. Ann Surg, 247:451–455.
126. Goéré D, Deshaies I, de Baere T, Boige V, Malka D, Dumont F, Dromain C, Ducreux M, Elias D. (2010) Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. Ann Surg, 251:686–691.

127. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. (2008) Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol, 15:2765–2772.
128. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. (2009) Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. Ann Surg Oncol, 16:1553–1559.
129. Takamoto T, Hashimoto T, Sano K, Maruyama Y, Inoue K, Ogata S, Takemura T, Kokudo N, Makuuchi M. (2010) Recovery of liver function after the cessation of preoperative chemotherapy for colorectal liver metastasis. Ann Surg Oncol, 17:2747–2755.
130. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD,Akisik F,Sandrasegaran K. (2013) Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc, 33;5:1323–1341.
131. Chalian H, Töre HG, Horowitz JM,Salem R,Miller FH,Yaghmai V. (2011) Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0. Radiogr Rev Publ Radio. Soc N Am Inc, 31;7:2093–2105.
132. Vera R, Gomez Dorronsoro M, Lopez-Ben S, Viudez A, Queralt B, Hernandez I, Ortiz-Duran MR, Zazpe C, Soriano J, Amat I, Herrera Cabezón J, Diaz E, Codina-Barreras A, Hernandez-Yagüe X, Quera A, Figueras J. (2014) Retrospective analysis of pathological response in colorectal cancer liver metastases following treatment with bevacizumab. Clin Transl Oncol, 16:739–745.
133. Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. (2013) Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. Br J Surg, 100:1414–1420.
134. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. (2006) Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? J Clin Oncol, 24:3939–3945.
135. Auer RC, White RR, Kemeny NE, Schwartz LH, Shia J, Blumgart LH, Dematteo RP, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica MI. (2010) Predictors of a true

complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. Cancer, 116:1502–1509.

136. Tan MC, Linehan DC, Hawkins WG, Siegel BA, Strasberg SM. (2007) Chemotherapy-induced normalization of FDG uptake by colorectal liver metastases does not usually indicate complete pathologic response. J Gastrointest Surg, 9:1112-9.

137. Takahashi M, Hasegawa K, Arita J, Hata S, Aoki T, Sakamoto Y, Sugawara Y, Kokudo N. (2012) Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography using perfluorobutane microbubbles for the enumeration of colorectal liver metastases. Br J Sur, 99:1271–1277.

138. Konopke R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, Kulisch E, Saeger HD. (2009) Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. Liver Int, 29:89-102.

139. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. (2008) Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Ann Surg, 247:125–135.

140. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. (2012) Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. Eur J Surg Oncol, 38:16-24.

141. Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori A, Al-Mukhtar A, Gomez D, Lodge JP, Toogood GJ. (2007) Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. Ann Surg, 246:806-14.

142. Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR, DeMatteo R, D'Angelica M, Weiser M, Blumgart LH, Fong Y. (2008) A nomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Ann Surg, 247:282-7.

143. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, Guettier C, Kunstlinger F, Delvart V, Azoulay D, Castaing D.(2008) Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? J Clin Oncol, 26:1635-41.

144. Small RM, Lubezky N, Shmueli E, Figer A, Aderka D, Nakache R, Klausner JM, Ben-Haim M. (2009) Response to chemotherapy predicts survival following resection of hepatic colo-rectal metastases in patients treated with neoadjuvant therapy. J Surg Oncol, 99:93–8.
145. Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, Haviland D, Paty P, Dematteo RP, D'Angelica M, Fong Y, Jarnagin WR, Allen PJ, Kemeny N. (2009) Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases. Ann Surg Oncol, 16:1844–51.
146. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-M orawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. (2010) Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol, 28:4697–4705.
147. Rong Z, Martel G, Vandenbroucke-Menu F, Adam R, Lapointe R. (2014) Impact of peri-operative bevacizumab on survival in patients with resected colorectal liver metastases: an analysis of the LiverMetSurvey. HPB, 16:342-9.
148. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. (2003) Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg, 7:109–115.
149. Sperti E, Faggiuolo R, Gerbino A, Magnino A, Muratore A, Ortega C, Ferraris R, Leone F, Capussotti L, Aglietta M. (2006) Outcome of metastatic colorectal cancer: analysis of a consecutive series of 229 patients. The impact of a multidisciplinary approach," Dis Colon Rectum, 49:1596–1601.
150. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, Barbas AS, Pawlik TM, Ribero D, Abdalla EK, Choti MA, Kemp C, Vauthey JN, Morse MA, White RR, Clary BM. (2009) Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multiinstitutional analysis. Ann Surg Oncol, 16:1809–1819.

151. Gómez Dorronsoro ML, Vera R, Ortega L, Plaza C, Miquel R, García M, Díaz E, Ortiz MR, Pérez J, Hörndler C, Villar C, Antúnez J, Pereira S, López-Rios F, González-Cámpora R. (2014) Recommendations of a group of experts for the pathological assessment of tumour regression of liver metastases of colorectal cancer and damage of non-tumour liver tissue after neoadjuvant therapy. Clin Transl Oncol, 16:234-42.
152. Knijn N, de Ridder JA, Punt CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. (2013) Histopathological evaluation of resected colorectal cancer liver metastases: what should be done? Histopathology, 63:149-56.
153. Loupakis F, Schirripa M, Caparello C, Funel N, Pollina L, Vasile E, Cremolini C, Salvatore L, Morvillo M, Antoniotti C, Marmorino F, Masi G, Falcone A. (2013) Histopathologic evaluation of liver metastases from colorectal cancer in patients treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab Br J Cancer, 108:2549-56.
154. Viganò L, Capussotti L, De Rosa G, De Saussure WO, Mentha G, Rubbia-Brandt l. (2013) Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival. Ann Surg, 258:731–740.
155. Abengózar M, Fernández-Aceñero MJ, Chaves S, Celdrán A. (2012) Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis. Pathol Re. Pract, 208:235–239.
156. Brouquet A, Zimmitti G, Kopetz S, Stift J, Julié C, Lemaistre AI, Agarwal A, Patel V, Benoist S, Nordlinger B, Gandini A, Rivoire M, Stremitzer S, Gruenberger T, Vauthey JN, Maru DM. (2013) Multicenter validation study of pathologic response and tumor thickness at the tumor-normal liver interface as independent predictors of disease-free survival after preoperative chemotherapy and surgery for colorectal liver metastases. Cancer, 119:2778–2788.

10 Saját publikációk jegyzéke

A dolgozathoz kapcsolódó közlemények

1. Dede K, Salamon F, Landherr L, Jakab F, Bursics A. (2015) Pathologic Assessment of Response to Chemotherapy in Colorectal Cancer Liver Metastases after Hepatic Resection: Which Method to Use? Pathol Oncol Res 21:173-9.
2. Dede K, Mersich T, Besznyák I, Zaránd A, Salamon F, Baranyai ZS, Landherr L, Jakab F, Bursics A. (2013) Bevacizumab Treatment Before Resection of Colorectal Liver Metastases: Safety, Recovery of Liver Function, Pathologic Assesment. Pathol Oncol Res 19:501-508.
3. Dede K, Láng I, Pörneczi B, Mester G, Fekete A, Kőszegi Gy, Mersich T, Besznyák I, Bursics A. (2013) Preoperatív kemoterápia a colorectalis májáttétes betegek sebészi kezelésében. Magyar Sebészet 66:325–330
4. Jakab F, Dede K. (2011) A műtét előtti kemoterápia-targetkezelés és a kolorektális májáttétek reszekciója. Onkológia 4:249-54.

A disszertáció témájától független megjelent közlemények

1. Dede K, Salamon F, Taller A, Bursics A. (2014) Pancreastumort utánzó autoimmun pancreatitis. Magyar Sebészet 67:18–23.
2. Baranyai ZS, Krzystanek M, Jósa V, Dede K, Agoston E, Szász AM, Sinkó D, Szarvas V, Salamon F, Eklund AC, Szállási Z, Jakab F. (2014) The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer. Thromb Haemost 111:483-90.
3. Mersich T, Faludi S, Ping Oa, Jóbaházi J, Szabó B, Dede K, Besznyák I, Bursics A. (2013) Hová tartasz sentinelbiopszia, avagy az elmúlt 15 év gyakorlata az axilla ellátásában az Uzsoki Utcai Kórházban. Magyar Sebészet 66:320–324.

4. Besznyák I, Svastics I, Egyed T, Szentpétery F, Teknős D, Nagy P, Mersich T, Dede K, Bursics A. (2013) Laparoscopos appendectomia 2013-ban – hogyan vált egy megtűrt műtét gold standard beavatkozássá? Magyar Sebészet 66:316–319.
5. Jakab F, Dede K, Láng I, Bursics A, Mersich T. (2012) A hanging manőver újabb indikációi a májsebészetben. Magyar Sebészet 65:407-415.
6. Baranyai ZS, Mersich T, Dede K, Besznyák I, Zaránd A, Teknős D, Nagy P, Salamon F, Nagy P, Nagy Z, Kótai Z, Szász M, Lukács L, Szállási Z, Jósa V, Jakab F. (2011) Projektalapú mintagyűjtéstől a biobankig. Orv Hetil 152:606-9.
7. Szasz AM, Tokes AM, Micsinai M, Krenacs T, Jakab C, Lukacs L, Nemeth Z, Baranyai Z, Dede K, Madaras L, Kulka J. (2011) Prognostic significance of claudin expression changes in breast cancer with regional lymph node metastasis.Clin Exp Metastasis 28:55-63.
8. A Zarand, A Bajtai, ZS Baranyai, K Dede, F Jakab (2011) Inflammation of ectopic pancreatic tissue in the Meckel's diverticulum with multiple ectopy causing acute abdominal symptoms: a case report and review of the literature. Int J Surg Pathol 19:359-63.
9. Dede K, Mersich T, Faludi S, Blans B, Salamon F, Jakab F. (2010) Mesenterialis cysta laparoszkópos exstirpációja. Orv Hetil 151:449-52.
10. Boer K, Helinger E, Helinger A, Pocza P, Pos Z, Demeter P, Baranyai ZS, Dede K, Darvas Z, Falus A. (2008) Decreased expression of histamine H1 and H4 receptors suggests disturbance of local regulation in human colorectal tumours by histamine. Eur J Cell Biol 87:227-36.
11. Dede K, Mersich T, Zaránd A, Besznyák I, Baranyai Z, Atkári B, Jakab F. (2008) Laparoszkópos vagy nyílt appendectomia? Orv Hetil 149:2357-61.
12. Dede K, Mersich T, Nagy P, Baranyai Zs, Zaránd A, ifj Besznyák I, Faludi S, Jakab F. (2007) A laparoszkópia szerepe a májdaganatok rezekábilitásának megítélésében. Magyar Sebészet 60:248-52.
13. Mersich T, Zaránd A, Egyed Zs, Dede K, Jakab F. (2005) Eróziós vérzéssel szövődött krónikus pancreatitis mint a hemobilia egy különleges esete. Magyar Sebészet 58:187-9.

11 Köszönetgyilvánítás

Jakab Ferenc professzor úrnak szeretném megköszönni, hogy felkeltette érdeklődésemet a májsebészet és az onkológiai sebészet iránt, és azt, hogy a klinikai munkám mellett a tudományos érdeklődésemet és igyekezeteimet is töretlenül támogatta.

Bursics Attila főorvos úrnak köszönöm a megkezdett munkám további támogatását, a rendszeres konzultációkat, valamint a májsebészet műveléséhez nyújtott segítségét.

Köszönöm kollégáimnak, az Uzsoki utcai Kórház Sebészeti- Onkosebészeti Osztályának dolgozóinak a közös munkát. Az onkológiai sebészet és ezen belül a májsebészet nem egyszemélyes szakterület, minden dolgozónak közös munkája.

A tudományos munka során számtalan tanácsot, segítséget kaptam Mersich Tamás, Baranyai Zsolt, Besznyák István és Zaránd Attila kollégáimtól, akikkel sokszor együtt végeztük az adatgyűjtést és az elemzéseket, a felmerülő kérdések átgondolását. Az együtt töltött évek, közös témák, kongresszusok mind mind hozzájárultak ahhoz, hogy a tudományos munka iránti érdeklődésem megmaradhatott.

Külön köszönet a tudományos munka fontos részét képező patológiai vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségért Salamon Ferenc főorvos úrnak és Farkas Andrea doktornőnek, Sziliné Katona Andreának a szövettani blokkok rendszerezésében nyújtott segítségéért.

Az adatok elemzésében és a statisztikai vizsgálatok megtervezésében sokat segített Szász Marcell és Kenessey István doktorok, köszönöm nekik.

A dolgozat az onkológia és a sebészet különösen összehangolt munkáját igénylő témát dolgoz fel, köszönöm Landherr László főorvos úr tanácsait és iránymutatásait.

A májsebészetben a képalkotó vizsgálatok értékelését nem lehet eléggé hangsúlyozni, ami a preoperatív kemoterápiás kezeléssel további kihívást jelent. Ebben nyújtott segítségét szeretném megköszönni Egyed Zsófia főorvos asszonynak és Hajnal Klára főorvos asszonynak. Köszönöm Blans Beáta főorvos asszonynak, hogy az UH vizsgálat májsebészetet érintő részleteit megmutatta, a gyakorlati munkát rendszeresen segítette.

Az egyik legnagyobb segítséget a családom nyújtotta, feleségem és kislányom, akik gyakran nélkülözték a társaságomat a tudományos munka miatt. Mindig türelmesen fogadták, amikor új előadás, közlemény vagy épp a disszertáció készült.

Szüleimnek köszönöm, hogy tanulmányaimat hosszú éveken át segítették, külföldi gyakorlataimat támogatták, a tudományos munkám során végig bíztattak. A kitartást, ami a tudományos munka klinikai gyakorlat mellett történő műveléséhez szükséges sok tekintetben nekik köszönhetem. Köszönöm testvéremnek a bátorítását és általános iránymutatásait, aki bár humán vonalon, de a tudományos munkát kimagaslóan végzi. Tágabb családomnak is köszönöm, hogy a mindennapokban mellettem állnak, mert nyugodt családi háttérrel minden munkát könnyebb elvégezni.