

A primer hepatocellularis rák kezelése

DANK MAGDOLNA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

A primer hepatocellularis carcinoma az ötödik leggyakoribb szolid tumor a világon. Gyakorisága a harmadik világ országaiban a legmagasabb, de a világszerte növekvő migrációval párhuzamosan incidenciája a fejlett országokban is növekedést mutat. A májrák kialakulásának hátterében Ázsiában és Afrikában döntően a krónikus HBV-infekció áll, míg a nyugati világban a HCV-etiológia a jellemző. A májrák incidenciáját a klímaváltozás tovább növeli, mivel a forró, száraz éghajlat elősegíti a gabonafélék aflatoxin-fertőzöttségének fokozódását. Az aflatoxinok a legerősebb hatású, természetben előforduló hepatocarcinogének, ezért az aflatoxin-expozíció minimalizálása a jövőben igen fontos ételmiszer-biztonsági feladat. A májrákos betegek zöme előrehaladott stádiumban kerül kezelésre, így a beavatkozási lehetőségek korlátozottak. A szisztémás kemoterápia nem változtatott a betegek prognózisán, hiszen alacsony remissziós rátával és számos szövődémmel járt. Napjainkban új terápiás lehetőségek jelentek meg, beleértve azokat a célzott terápiákat, amelyek a hepatocarcinogenesisben szerepet játszó jelátviteli rendszereket blokkolják. Az orális multikináz-inhibitor sorafenib az első szisztémás szer, amelynek alkalmazásával túlélési előnyt igazoltak előrehaladott májrákban. Számos egyéb, ígéretes terápiás lehetőség áll klinikai kipróbálás alatt.

Kulcsszavak: májrák, klímaváltozás, migráció, tumorsurveillance, kezelési lehetőségek

Treatment of primary hepatocellular carcinoma

Primary hepatocellular cancer is the fifth most common solid tumor worldwide. Its incidence is the highest in the Third World, however, a risen incidence has been observed recently also in developed countries, due to increasing migration. In Asia and Africa the main etiological factor for HCC is chronic HBV infection, whereas in the Western world HCV etiology predominates. Additional increase in HCC incidence is expected as a consequence of climate change, since risk of aflatoxin contamination in agricultural products increases with hot and dry growing conditions. Aflatoxins are the most potent hepatocarcinogens in nature; therefore minimization of aflatoxin exposition will be a main task of food security in the future. The majority of HCC patients are diagnosed in advanced stages, and treatment possibilities are limited for this patient population. Follow-up of risk populations by means of tumor surveillance is therefore essential. Experience with systemic chemotherapy has been disappointing with low response rates and high toxicity. Recently, novel treatment options have emerged, including the use of specific targeted agents, blockers of signaling pathways involved in hepatocarcinogenesis. Sorafenib, an oral multikinase-inhibitor is the first systemic agent to demonstrate survival benefit in advanced hepatocellular cancer. Several new, promising therapeutic options are being tested in clinical trials.

Keywords: liver cancer, climate change, migration, tumor surveillance, treatment possibilities

(Beérkezett: 2010. június 30.; elfogadva: 2010. július 15.)

Epidemiológia és etiológia

A primer májrák napjainkban is a kedvezőtlen prognózisú betegségek közé tartozik. A betegek többsége előrehaladott stádiumban, rossz májfunkcióval kerül kórismézésre. Sajnos, ilyenkor a kezelési lehetőségek már korlátozottak. Éppen ezért fontos, hogy nagy kockázatú betegek aktív követése és szűrése szervezett folyamat legyen a korai diagnózis érdekében.

A primer hepatocellularis carcinoma (HCC) a világon az ötödik leggyakoribb szolid tumor. A daganat okozta halálozás sorában a harmadik helyen áll. Több mint félmillió új esetet diagnosztizálnak évente, az életkorilisz-

tett incidencia 5,5–14,9/100 000 lakos. Számos országban – például Kína, egyes afrikai államok – a betegség vezet a daganatos halálozáshoz. A nagy kockázatú országokban a betegség előfordulása a 20. életévtől kezdődik, míg a kis kockázatúakban ritka ötvenéves kor előtt. Európában a cirrhosisban szenvedők között a leggyakoribb daganatos halálok a HCC. Az incidenciának növekedése figyelhető meg Ausztráliában, Franciaországban, Kanadában és az Egyesült Államokban [1].

Az 1. táblázat foglalja össze HCC kialakulásában szerepet játszó rizikótényezőket. A krónikus hepatitis B-infekció Kelet-Ázsiában (kivéve Japánt) és Afrika Szahara alatti területeire jellemző. Európában, Japánban és

1. táblázat | A májrák kialakulásában szerepet játszó kockázati tényezők

Fertőzések:

- krónikus hepatitis C-infekció,
- krónikus hepatitis B-infekció,
- krónikus hepatitis delta-infekció.

Metabolikus megbetegedések:

- hereditaer haemochromatosis,
- alfa-1-antitripszin-deficiencia,
- porphyria cutanea tarda,
- hereditaer thyrosinaemia.

Toxinok:

- alkohol,
- aflatoxin B₁,
- dohányzás (nem domináns rizikófaktor).

Hormonok:

- anabolikus szteroidok,
- ösztrogének,
- orális fogamzásgátlás.

Megelőző májbetegség:

- bármely okból kialakult cirrhosis.

Egyéb:

- NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease),
- NASH (non-alcoholic steatohepatitis),
- egyes populációkban az elhízás és a diabetes mellitus.

az Egyesült Államokban a krónikus hepatitis C-fertőzés a gyakoribb. *Parkin és mtsai* megállapították, hogy a világ összes HCC-jának 52%-áért a hepatitis B-, 25%-áért a hepatitis C-fertőzés a felelős [2].

A hepatitis C által kiváltott HCC-ben lezajló folyamatokat nem ismerjük pontosan. A hepatitis B-fertőzés esetében a HBV-DNS genomja integrálódik a megfertőzött sejt genomjába, és így szerepet kap a rák kialakulásában. A népvándorlás új hullámai felelőssé tehetőek a hepatitis B-fertőzések számának megkétszereződéséért. Emiatt új népegészségügyi probléma megoldására kell felkészülni. Egy angliai regiszter adatai szerint kétszeresére növekedett a fertőzöttek száma az elmúlt öt évben. A megfertőzötteknek jelentős része az új EU-tagállamokból, Oroszországból, valamint Ázsiából, Afrikából vándorolt be. Angliában nincs általános hepatitis B elleni vakcináció, így komoly egészségpolitikai kihívást fog jelenteni a jövő kormányának a megfelelő oltási stratégia kialakítása. A hepatitis B-transzmisszió a HIV-hez sokban hasonlít, de átvitele 10-szer könnyebben megy.

Etiológiát befolyásoló tényezők: Klímaváltozás és élelmiszertoxinok [3]

Az Egyesült Nemzetek (UN) Nemzetközi Panel ülése a klímaváltozás miatt 2007-ben kiemelte a széles körű összefogás szükségességét a gyors klímaváltozás következményeinek menedzselésére. A globális felmelegedés a mezőgazdaság teljesítőképességére kihatással lesz,

megjelenhetnek új infekciók is. Az aszály is következménnyel jár. Növekedni fog az atmoszféra CO₂-tartalma. Európában, a déli államokban (Portugália, Spanyolország, Ciprus, Bulgária, Románia egyes területei) a művelésre alkalmas területek nagysága csökkenhet, megindulhat az elsivatagosodás. A nyugati területeken (Benelux államok, Franciaország, Németország, Anglia, Írország) a nyarak melegebbek és szárazak lesznek, a telek ugyanakkor hidegek. A középső területeken (Lengyelország, Magyarország, Szlovákia, Csehország, Ausztria) 3–4 °C-kal lesz magasabb az éves hőmérséklet, télen több, nyáron egyre kevesebb csapadékra lehet számítani. Az egyes növények arzén-, kadmium- és higanytartalma megváltozhat, károsan hatva a humán szervezetre, valamint az esszenciális elemek csökkenése is várható (vas, cink, szelén).

Aflatoxinok okozta fertőzés

Az ételek gombával való kontaminációjában a mycotoxinok játszanak kiemelt szerepet. Szomorú adat, hogy a világ élelmiszerkészletének 25%-a mycotoxinokkal fertőzött [4].

A toxinokról pedig ismert, hogy számos akut és krónikus betegség kiváltói lehetnek. A mycotoxinok egyik potens csoportját alkotják az aflatoxinok (aflatoxin-B₁ vagy AFB₁, G₁, B₂ és G₂), amelyek az *Aspergillus flavus*, valamint *A. parasiticus* metabolitjai. Szomorú, de a magyar gabona egy része is kontaminált aflatoxinnal. Az aflatoxinok a legerőteljesebb természetes hepatocarcinogének, amelyek tumort képesek indukálni egerekben, patkányokban, hörcsögökben, halakban, madarakban [5].

Egyes elképzelések szerint szinergizmus áll fenn a hepatitis B-vírus és az aflatoxinok között a humán karcinogenezisben. Az aflatoxinok immunszuppresszív hatásúak és csökkentik a vakcinák hatásosságát [6].

Etiológiát befolyásoló tényezők: Globalizáció és a vér biztonságossága

A globalizáció a technika fejlődésével és gyors terjedésével, a szolgáltatások körének folyamatos bővülésével jár. E tényszerű felsorolás azonban nem teljes, hiszen a globalizáció a határok eltörlését jelenti, a migrációval és utazással pedig a fertőzések és megbetegedések is útra kelnek. Éppen a vér az, ami a modern közvetítő, sajnos, néha kiszámíthatatlan következményeket hordva szét a világban. El kell fogadni azt a definíciót, amely szerint: a vér nemzeti, a plazma globális jellegű. Gondoljunk csak a plazmatermékeket előállító nemzetközi vállalatokra és a hazai igényeket figyelembe vevő nonprofit vállalkozások néha eltérő érdekeire! A vér átjutása a határokon két módon történik: mint termék, akár piaci megjelenést is mutatva, és mint az utazóban keringő vér. Számos patogén igen hosszú inkubációs ideje teszi „ve-

szélyesség” az „utazó vért”. Egyes országok hemofiliás populációjába így jutott be a HIV, például Japánba az Egyesült Államokból. A HIV, a malária és a SARS mind szoros kapcsolatban vannak az utazások során megtapasztalt más szexuális szokásokkal, diétával, földművelési hagyományokkal. A vérkészítmények HIV- és HBV-szűrése sokáig sokkal nagyobb százalékban történt, mint a HCV-szűrés, ami kihatással volt a HCC kialakulására egyes populációkban, ahol nagyobb arányú volt az import vérkészítmények felhasználása [7].

Diagnózis és tumorsurveillance

Fizikális vizsgálatkor a máj nagyon kemény tapintatú is lehet. Felszíne egyenetlen. Ismert cirrhosisban jellemző kép lehet a hirtelen kialakuló hepaticus dekompenzáció. Progresszív májkárosodás akkor jön létre, ha a tumor már jelentős mértékben involválta a májat. A vena portae infiltráció során a májkeringés csökken. Igen ritka katasztrofális következménye lehet a betegségnek a májruptura, ami kialakulhat spontán, de akár kis trauma hatására is. Hyperglykaemia, hypercalcaemia, polycytaemia, feminizációs szindróma is kísérheti a betegséget, de ezek nem jellemző tünetek. Tipikus a jobb bordaív alatti fájdalom és a jelentős fogyás [8].

A tumorsurveillance [9, 10] időszakosan elvégzett tesztek sorozata, amelynek révén a betegség-specifikus halálozás csökkenthető. A HCC esetében a surveillance több mint egyszerű szűrés. Olyan programnak, illetve megtervezett folyamatnak kell végbemennie, amely standardizált és minőségkontrollja biztosított.

A HCC diagnosztikai kritériumai (AASLD)

Az 1 cm-nél kisebb góc esetén kicsi a valószínűsége a HCC-nek, ezért elegendő 3–4 havonta ultrahangvizsgálattal követni. Amennyiben a laesio 1–2 éves periódusban nem növekszik, a HCC szinte kizárható, viszont növekedése esetén malignus eredet gyanítható. Természetesen a tumorsurveillance továbbra is indokolt annak ellenére, hogy a HCC kialakulásának esélye kicsi.

Az 1–2 cm közötti gócok esetén nagy az esélye annak, hogy a talált elváltozás HCC-nek bizonyul. Amennyiben 2 dinamikus képalkotó vizsgálattal (dinamikus MR, CT vagy kontrasztanyagossal ultrahang) típusos érrajzolatot kapunk, nincs szükség biopsziára. A tumorra típusos érrajzolat azt jelenti, hogy az artériás fázisban hypervascularizált elváltozás ábrázolódik és kontrasztanyag-kimosódás látható a korai vagy késői vénás fázisban.

Vitatott kérdés, hogy a 10 mm feletti nodulusoknál, ha az elváltozás típusos vascularis profillal rendelkezik, a diagnózis nem invazív kritériumok alapján is felállítható-e. Mivel Magyarországon nem áll rendelkezésre a dinamikus képalkotás összes lehetősége, az 1 cm-nél nagyobb elváltozásokból mindenképpen indokolt a mintavétel citológiai vagy hisztológiai vizsgálatra.

Ha dinamikus képalkotó vizsgálattal atípusos érrajzolat látszik, vagy a 2 dinamikus vizsgálat közül csak az egyikben típusos az érrajzolat, a biopsziát mindenképpen el kell végezni. Ha a biopsziával megerősítést nyer a HCC gyanúja, a beteget a HCC stádiumának megfelelően kezeljük tovább. Amennyiben negatív a biopszia eredménye, érdemes azt megismételni, és szorosan követnünk a beteget.

A 2 cm-nél kisebb gócból biopsziát venni egyrészt a tú megfelelő pozicionálása miatt lehet problémás, másrészt a jól differenciált HCC elkülönítése a dysplasiától és a normális májállománytól is nehézséget okozhat.

A 2 cm-nél nagyobb gócok detektálása esetén, amennyiben típusos érrajzolat látszik és az AFP-szint magasabb 200 ng/ml-nél, valószínűsíthető a HCC, és nem szükséges a biopsziát elvégezni. Ha az érrajzolat atípusos, nem lehet mellőzni a biopsziát.

Stádiumbeosztás (BCLC)

Nagyon korai stádiumnak (BCLC 0) tekinthető, ha egyetlen, legfeljebb 2 cm-es tumorgóc van jelen a jól kompenzált cirrhoticus májban portalis hipertenzió nélkül. Ez in situ carcinomának tekinthető és resezécióval kell kezelni.

Korai stádiumú HCC-nek (BCLC A) tekinthető, ha egy vagy legfeljebb három, <3 cm-es daganatgóc mutatható ki. A májfunkció Child–Pugh A vagy B stádiumnak felel meg, így a májfunkció alapján nem indokolt még a transzplantáció. Fontos figyelembe venni a tumor méretét és a gócok számát. A vascularis invázió kockázata a tumor méretével párhuzamosan nő, ezért nagyméretű HCC-kben már nem optimális megoldás a resezéció.

Átmeneti (intermediar) stádiumba (BCLC B) kerülnek azok a betegek, akik esetében egyetlen nagy HCC vagy több góc van, de tünetmentesek, és nem észlelhető a tumor vascularis inváziója vagy extrahepaticus terjedése sem. A májfunkció a Child–Pugh A vagy B osztálynak felel meg. Kompenzált állapotban ilyenkor optimálisan elvégezhető a kemoembolizáció, a várható túlélés átlagosan 16 hónap, ez kemoembolizációval medián 20 hónapra nőhet.

Előrehaladott stádiumú (BCLC C) tumornak tekinthetők a BCLC B kategóriát meghaladó daganatok. Előfordulhatnak már tumorról összefüggő tünetek és/vagy vascularis invázió, illetve extrahepaticus terjedés. Bármilyen fokú érinvázió azonos következményekkel járónak tekinthető a tumor invazivitása és a prognózis szempontjából. A májfunkció prognosztikai szerepe nem teljesen tisztázott, de az ascites jelenléte, a diuretikumigény és a magasabb szérumbilirubinszint rosszabb prognózist jelentenek. Előrehaladott, Child–Pugh B stádiumban felmerül a transzplantáció lehetősége.

Végstádiumú betegségnek (BCLC D) tekinthető, ha súlyosan károsodott a májfunkció (Child–Pugh C), ha a

beteg nem alkalmas transzplantációra és rossz a fizikai állapota, azaz az ECOG teljesítőképességi statusa >2.

A HCC gyógyszeres kezelésének lehetőségei

Szisztémás kemoterápia

A szisztémás kemoterápiának májrákban nincs többé létjogosultsága. Klinikai vizsgálatokban kontrollként sem ajánlható ismert toxikus mellékhatásai miatt. Kilenc randomizált, kontrollált vizsgálat adatai alapján megállapítható, hogy a legaktívabb szer – a doxorubicin – is csak 10% körüli részleges remissziót okoz, és túlélési előnyt nem biztosít. A kombinált kemoterápia nem javítja szignifikánsan ezeket az eredményeket. Az egyéb terápiás próbálkozások (hormonterápia, interferon, octreotid) szintén nem mutatnak túlélési előnyt [11].

Céltzott, molekuláris terápia: sorafenib

A sorafenib per os alkalmazható multikináz inhibitor [12]. Gátolja az onkogenezisben fontos szerepet játszó szerin-treonin kinázokat (b-Raf, p38), emellett VEGF és PDGF receptorinhibitor, valamint egyéb molekuláris támadáspontjait (FLT-3, c-KIT) is leírták.

Randomizált, kettős vak, placebokontrollált fázis III vizsgálatban (SHARP tanulmány) a sorafenibbel kezelt betegek túlélése szignifikánsan javult a placebóval szemben. A medián túlélés 10,7 hónap volt a sorafenibbel kezeltéknél és 7,9 hónap a placebokban ($p < 0,001$). A progresszióig eltelt medián időt a sorafenib megkésztette a placebóhoz képest (5,5 hónap vs. 2,8 hónap) [13].

Az elmúlt évek során az ASCO és ESMO kongresszusokon a SHARP tanulmány alcsoport-analíziseit is bemutatották, közülük kiemelendő az ECOG teljesítménystátus szerinti elemzés. A SHARP vizsgálatban összesen 325 beteg szerepelt teljesen megtartott aktivitással, ECOG szerinti 0 teljesítménystátusszal (161 beteg a sorafenib, 164 beteg a placebokban). Kétszázhetvenhét beteg volt mérsékelten vagy súlyosabban csökkent teljesítménystátusú (ECOG PS 1-2), közülük 138 beteg sorafenib-, 139 beteg placebokezelésben részesült.

A sorafenib a kezdeti ECOG-státustól függetlenül szignifikánsan javította mind a túlélést, mind a progressziómentes túlélést a placebóhoz képest. Jó általános állapotú, megtartott teljesítőképességű betegeknek a sorafenibbel kezelt karon a medián túlélés a tanulmány átlagától kedvezőbbnek bizonyult. Rosszabb teljesítménystátus esetén romlott a túlélési eredmény. A fentiek alapján megállapítható, hogy a sorafenibkezelés megkezdése mielőbb indokolt, még a betegek jó általános állapota és megtartott ECOG teljesítménystátusa esetén is, hiszen ekkor várható a legjobb terápiás eredmény [14].

A többi alcsoport-analízis (alkoholos eredetű májrák, hepatitis C-vírus-eredetű májrák, érinvázio és extrahepaticus terjedés, előző lokoregionális kezelés) szintén konzekvensen igazolta a sorafenib túlélésre kifejtett pozitív hatását a placebóval szemben.

Egy fázis II vizsgálat adatai szerint Child–Pugh B stádiumú májrák esetén a sorafenib farmakokinetikája és a mellékhatások előfordulása hasonló volt a Child–Pugh A stádiumhoz. A kezelés megszakítása és a dózisredukció azonban gyakoribb volt a rosszabb májfunkciók esetén. A sorafenibkezelés megtartott májműködés esetén járt a legkedvezőbb eredménnyel. A Child–Pugh A stádiumú betegeknek hosszabb volt a progresszióig eltelt idő és az össztúlélés, és nagyobb arányban alakult ki stabil betegség a kezelés hatására.

A SHARP vizsgálat eredményei áttörést jelentenek a HCC kezelésében. A sorafenib az első szisztémás kezelés, amely meghosszabbította a túlélést HCC-ben. Így a sorafenib vált az előrehaladott májrák terápiájának referenciastandardjává. A gyógyszert az FDA és az EMEA egyaránt engedélyezte a HCC terápiájára. A sorafenibet a jövőben kipróbálják adjuváns indikációban is, így például reszekciót vagy helyi ablatiót követően, illetve kemoterápiával kombinálva intermedier HCC-ben vagy egyéb, fejlesztés alatt álló molekuláris céltzott terápiákkal együtt.

Új céltzott terápiákkal számos fázis II klinikai vizsgálat folyik jelenleg. A hatás megítéléséhez a sorafenib lesz az összehasonlító kontrollkészítmény. Az új molekuláris céltzott terápiák eltérő hatásmechanizmusa miatt felmerül az a kérdés, hogyan válasszuk ki a legmegfelelőbb végpontokat a fázis II–III klinikai vizsgálatok céljára [15].

Fázis III vizsgálatokban a legadekvátabb elsődleges végpont a túlélés, adjuváns vizsgálatok esetén pedig a kiújulásig eltelt idő. Az objektív válasz gyenge végpont ezeknél a terápiáknál, mivel a hatásuk döntően a tumor növekedésének leállítására. A progressziómentes túlélés szintén gyenge végpont, mivel a HCC-ben kétfajta eseményt kombinál: a tényleges progressziót és a bármely etiológia miatti halálozást. Helyette egy konszenzuskonferencia a TTP (a betegbevonástól a radiológiai progresszióig eltelt idő) bevezetését ajánlja végpontként a fázis II vizsgálatokban.

Irodalom

- [1] Xavier, F., Ribes, J., Diaz, M. és mtsai: Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*, 2004, 127, S5–S16; Llovet, J. M., Burroughs, A., Bruix, J., Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2003, 362, 1907–1917. In: *Dank M.: Új lehetőségek a hepatocellularis carcinoma terápiájában*. LAM, 2009, 19, 15–21.
- [2] Parkin, D. M., Pisani, P., Muno, N.: The global health burden of infection associated cancers. *Cancer Surv.*, 1999, 33, 5–33.
- [3] Miragila, M., Marvin, H. J. P., Kleter, G. A. és mtsai: Climate change and food safety: An emerging issue with special focus on Europe. *Food and Chem. TOX*, 2009, 47, 1009–1021.

- [4] *CAST*, Mycotoxins: economic and health risks. Council for Agricultural Science and Technology, Ames, Iowa, USA, 1989.
- [5] *Hall, A. J. Wild, C. P.*: Epidemiology of aflatoxin related disease. In: The toxicology of aflatoxins: Human health, veterinary and agricultural significance. Eds: Eaton, D. A., Groopman, J. D., Academic Press, London, 1994, 233–258.
- [6] *Denning, D. W.*: Aflatoxin and human disease. *Adverse Drug React. Acute Poisoning*, 1987, 6, 175–209.
- [7] *Farrugia, A.*: Globalisation and blood safety. *Blood Rev.*, 2009, 23, 123–128, *Lancet*, 1999, 353, 797–801.
- [8] *Bruix, J.*: New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2006, 25, 3848–3865.
- [9] *Bruix, J., Sherman, M.*: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2005, 42, 1208–1236.
- [10] *Blum, H. E.*: Treatment of hepatocellular carcinoma. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2005, 19, 129–145.
- [11] *Nowak, A. K., Chow, P. K. H., Findlay, M.*: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Cancer Rev.*, 2004, 40, 1474–1484.
- [12] *Llovet, J. M., Ricci, S., Mazzaferro, V. és mtsai*: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, 378–390.
- [13] *Raoul, J., Santoro, A., Beaugrand, M. és mtsai*: Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to ECOG performance status: a subanalysis from the SHARP trial. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26 (Suppl.), 4587.
- [14] *Llovet, J. M., Bruix, J.*: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J. Hepatol.*, 2008, 48, S20–S37.
- [15] *Llovet, J. M., Di Bisceglie, A. M., Bruix, J. és mtsai*: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2008, 100, 698–711.

(Dank Magdolna dr.,
Budapest, Üllői út 78/A, 1082
e-mail: dank@radi.sote.hu)

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok
szakmai és továbbképző programjait,
az egészségüggyel, az orvostudománnyal
kapcsolatos **pályázatok felhívásait,**
ösztöndíj-felhívásait és
a kórházak, az egészségügyi intézmények
pályázati hirdetményeit
kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 25 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit
70 szó terjedelemben térítésmentesen
jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen,
a Budai.Edit@akkr.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy
a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.