

# Reszekábilis colorectalis eredetű májattét esetén javasolt-e a preoperatív szisztémás kezelés?

*Onkosebészeti nézőpont*

Dede Kristóf dr.<sup>1</sup> ■ Póti Zsuzsa dr.<sup>2</sup> ■ Bursics Attila dr.<sup>1</sup>

Uzsoki Utcai Oktató Kórház, <sup>1</sup>Sebészeti-Onkosebészeti Osztály, <sup>2</sup>Onkoradiológiai Osztály, Budapest

A colorectalis eredetű májattétek (CRCLM) máig egyetlen kuratív terápiás lehetősége a sebészi reszekció, ma azonban egy komplex ellátás részeként kell tekinteni rá. Nem különíthető el, hogy a májattétes beteget a sebészek vagy az onkológusok vagy esetleg az invazív radiológusok kezelik. Kizárólag együttes döntések, egymást követő és kiegészítő terápiák segítségével lehet elérni, hogy ezeket a betegeket hosszú távon kezelni lehessen. Az áttétes colorectalis daganatos betegek egy jelentős részére úgy lehet tekinteni, mint akik krónikus betegségben szenvednek. Különösen izgalmas és változó a reszekábilis májattétek esetén alkalmazható kezelési algoritmusok változatossága. Egyik mindmáig nyitott kérdés a reszekábilis májattétek előtti kemoterápia hatékonysága és szükségessége. A tanulmány során megkíséreljük összegezni a colorectalis eredetű reszekábilis májattétek preoperatív onkológiai kezelésének gyakorlatáról szerzett nemzetközi és hazai tapasztalatokat.

Orv Hetil. 2018; 159(21): 823–830.

**Kulcsszavak:** colorectalis májattét, reszekábilis, preoperatív kezelés

## Is preoperative systemic chemotherapy recommended for resectable colorectal liver metastases?

### *Oncosurgical aspects*

Surgical resection is still the only curative treatment for colorectal liver metastases, but this is one part of a complex therapy. Nowadays a patient with colorectal liver metastasis is not treated only by a surgeon or by an oncologist or even only by an invasive radiologist. Collective decisions, complement treatments give the only chance to treat these patients for longer time. Patients with colorectal liver metastases could be regarded as patients with chronic disease. Specially interesting are the various treatment options of resectable colorectal liver metastases. The efficiency and necessity of preoperative chemotherapy are still a hot spot in the treatment of resectable liver metastases. In this study, we try to summarize the international and local experiences and the current evidence of the use of preoperative chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases.

**Keywords:** colorectal liver metastases, resectable, preoperative treatment

Dede K, Póti Zs, Bursics A. [Is preoperative systemic chemotherapy recommended for resectable colorectal liver metastases? Oncosurgical aspects]. Orv Hetil. 2018; 159(21): 823–830.

(Beérkezett: 2018. február 19.; elfogadva: 2018. március 16.)

### Rövidítések

ALPPS = associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy; CEA = carcinoembryonalis antigén;

CRCLM = (colorectal carcinoma liver metastasis) colorectalis eredetű májattét; CT = komputertomográfia; ESMO = European Society for Medical Oncology; MR = mágneses rezo-

nancia; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; PET-CT = komputertomográfiával kombinált pozitronemissziós tomográfia

A nemzetközi irodalomban hosszú évekre visszamenően lehet adatokat találni a colorectalis eredetű májjáttétek reszekcióját megelőző preoperatív kemoterápia gyakorlatáról. A tanulmányok részletes elemzése több kérdést vet fel. Az onkológusok és a sebészek véleménye a kérdést illetően több ponton is eltérést mutat, az utóbbi években azonban egyértelmű közeledés észlelhető a szakterületek között. A tanulmányok következtetéseinek különböző megfogalmazásai már csak azon csoportosítás alapján is tetten érhetők, hogy a szerzők onkológiai vagy inkább sebészi szemszögből közelítik meg a kérdést. A májsebészeknek be kell látniuk, hogy sajnos a reszekábilis májmetasztázisos betegek 50–65%-ánál 3 éven belül disszeminált betegség alakul ki, és az onkológusok is egyre inkább azt tapasztalják, hogy a májreszekció biztonságos, és sokat ad hozzá a komplex onkológiai kezeléshez [1]. Az utóbbi években egyre több tanulmány veszi figyelembe mindkét diszciplína szempontjait a konklúziók és az ajánlások megfogalmazásakor [2–6].

A témával kapcsolatos bizonytalanságok miatt kiemelten fontos két fogalmat is definiálni. Az egyik a reszekabilitás, a másik a preoperatív onkológiai kezelés definíciója. Mind a reszekabilitás, mind a műtét előtti onkológiai kezelés meghatározása számtalan szubjektív elemet tartalmazhat, és csak a kezelési algoritmusok ismeretében értékelhető betegspecifikusan.

Saját gyakorlatunk alapján is több pró és kontra esetet tudnánk felsorolni a preoperatív kezelés vonatkozásában. Egyértelmű szabály nem fogalmazható meg, ajánlások azonban mindenképpen.

Összefoglaló közleményünkben tapasztalataink és a nemzetközi irodalmi eredmények ismeretében a legfontosabbnak ítélt betegspecifikus helyzetek alapján kívánjuk bemutatni a lehetőségeket és az ajánlásokat (*1. táblázat*).

## Általános kérdések

### *Tumorbiológiai faktorok, fokozott tumorbiológiai kockázat*

Az onkológiai betegek kezelésének eredményessége jelentős különbségeket mutat, melyeknek egyik legfontosabb oka a tumor biológiai viselkedése. A colorectalis eredetű májjáttéttel kezelt betegeknél számos prognosztikai faktort igazoltak már, amelyek értékelése alapján meghatározható egy adott beteg tumorbiológiai kockázata. Reszekábilis májjáttétes betegek esetén az alábbi esetekben beszélhetünk fokozott tumorbiológiai kockázatról: a máj mindkét lebenyét érintő többszörös májjáttétek, szinkrón májjáttét, 5-nél több áttét, gyors tumor-

**1. táblázat** Colorectalis eredetű májjáttétek miatt végzett kuratív célú májreszekciók fontosabb adatai az Uzsoki Utcai Kórházban 2010 és 2016 között (zárójelben a százalékos adatok)

|  |          |
|--|----------|
| Összes beteg                               | 236      |
| Szinkrón májjáttét                         | 99 (42)  |
| Korai metakrón áttét (12 hónapon belül)    | 69 (29)  |
| Késői metakrón áttét (12 hónapon túl)      | 68 (29)  |
| Általános szövődmények                     | 47 (20)  |
| Sebészeti intervenciót igénylő szövődemény | 20 (8)   |
| Ismételt májreszekció                      | 45 (20)  |
| R0-reszekció                               | 185 (78) |
| Preoperatív szisztémás kezelést kapott     | 163 (69) |

progresszió, reszekábilis extrahepaticus áttét, emelkedett CEA-szint.

Itt érdemes kitérni arra, mit is nevezünk szinkrón áttétnek. Egy 2015-ös nemzetközi konszenzustanulmány a primer daganat előtt vagy azzal egy időben felismert májmetasztázist nevezi szinkrón áttétnek, korai metakrón áttétnek pedig a 12 hónapon belüli, míg késői metakrón áttétnek a 12 hónapon túl megjelent áttétet tekinteti [7]. Az ezek alapján meghatározott szinkrón áttét esetén a prognózis egyértelműen rosszabb. Sok tanulmányban nem definiálják a szinkrón áttét fogalmát, és a 0–12 hónapon belül sok verzió előfordul. A jelen összefoglalóban szinkrón áttétről beszélünk, ha a primer tumor előtt vagy azzal egy időben kerül felismerésre a májmetasztázis.

### *A reszekabilitás fogalma*

Korábban a daganatos betegség prognosztikai faktorai által kialakított pontrendszerek és szubjektív kritériumok alapján igyekeztek meghatározni a reszekabilitás kritériumait. Ez elsősorban onkológiai megközelítése volt egy sebészeti fogalomnak, amelynek talán az lehetett az oka, hogy az ajánlások döntően a reszekabilitáshoz kötötték a beteg kezelési algoritmusát. A legtöbb tanulmányban azonban más és más reszekabilitási kritériumot használtak, így nehéz az eredmények összehasonlítása [8].

Lényeges szempont-e az áttétek száma? Két áttét már többszörösnek számít-e, vagy inkább négy áttét fölött beszélünk multiplex metasztázisokról? Itt utalnánk az eddigi egyetlen randomizált tanulmányra – amely a reszekábilis májjáttétek esetén neoadjuváns kezelést javasolt –, ahol négy áttétben húzták meg a határt mint a reszekabilitás számbeli kritériumát [9, 10]. A darabszám mellett azonban az sem elhanyagolható szempont, hogy az áttétek a májban hol helyezkednek el. Négy áttét, amely csak a jobb lebeny két szélső szegmentumát érinti, vagy négy áttét, amely mindkét lebeny különböző szegmen-

tumát érinti, teljesen más megközelítést igényelhet. Az előbbi esetben az előkezelés nélküli reszekció is javasolható, még többszörös áttét esetén is, a másik eset inkább előkezelést igényelne.

Ma a reszekabilitásnak sokkal gyakorlatiasabb, onkosebészeti megközelítése van, miszerint a daganat reszekábilisnak tekinthető, ha a műtét után elegendő működő, daganatmentes májjállomány marad vissza [11, 12]. Az *Ayez és mtsai* által indított multicentrikus holland tanulmányban már ezen szempontok szerint kialakított reszekabilitási kritériumok alapján vizsgálják a reszekábilis colorectalis eredetű májjáttétes betegek neoadjuváns kezelésének hatékonyságát. Reszekábilis a tumor, amennyiben R0-reszekciót lehet elérni úgy, hogy legalább egy májvéna megmarad, elégséges májfunkciója lesz a betegnek a műtét után, és legalább 2 májszegmentum tumormentes a reszekció idejében [13].

A CT továbbra is az arany standard az onkológiai betegkövetés során, azonban a reszekabilitás és a komplex onkológiai kezelés megtervezéséhez sokszor nem elegendő. Fontos a CT-vizsgálat minősége, amely csak megfelelő kontrasztanyag és megfelelő szeletvastagság, valamint minőségi képek esetén használható. A PET-CT közismerten az extrahepaticus áttét kizárása vagy igazolása terén nyújt segítséget, azonban fokozott tumorbiológiai kockázat esetén mindenképpen javasolható. Többszörös áttét esetén a magunk részéről indokoltnak tartjuk a máj hepatospecifikus kontrasztanyaggal végzett diffúziós MR-vizsgálatát. A nyílt és a laparoszkópos májreszekciók előtt is végzünk mindig intraoperatív ultrahangvizsgálatot.

A legfrissebb kezelési ajánlások a reszekabilitás mellett a tumorbiológiai faktorok által meghatározott onkológiai rizikót külön vizsgálják, így az onkosebészeti és az onkológiai szempontok betegspecifikus összesítése alapján javasolt a kezelési algoritmus megválasztása.

Hagyományosan három onkosebészeti csoportba sorolhatók a colorectalis eredetű májjáttétes (CRCLM-es) betegek: reszekábilis, borderline reszekábilis és irreszekábilis csoportba. Az irreszekábilis betegek egy része reszekábilissá válhat egy szisztémás előkezeléssel, ezt a csoportot nevezzük tanulmányok alapján konverziós csoportnak.

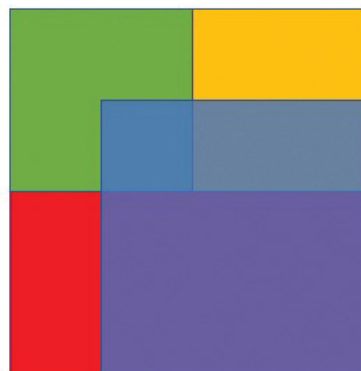
A mai napig használt borderline reszekabilitás fogalma azonban nem egyértelmű, egyben kezeli a sebészi és az onkológiai szempontokat. Saját gyakorlatunkban ezt a csoportot további két alcsoportra osztottuk: 1) a technikailag borderline reszekábilis és 2) a tumorbiológiai rizikó alapján borderline reszekábilis csoport. Onkosebészeti szempontból technikailag borderline reszekábilis eseteknek tekintjük a feltétlenül megkímélendő nagy vascularis vagy biliovascularis képletet infiltráló vagy közvetlenül ezek mellett elhelyezkedő áttéteket. Ezen esetekben gyógyszeres előkezelés segítségével pozitív válaszreakció esetén zsugorítható az elváltozás, és lehetőség nyílik az R0-reszekcióra. Gyakorlatunkban szintén a technikailag borderline reszekábilis csoportba soroljuk

2. táblázat | Colorectalis eredetű májjáttétes betegek onkosebészeti reszekabilitásának meghatározása

|                         | Sebésztechnikai szempontok   | Tumorbiológiai faktorok   |
|-------------------------|--|---|
| Reszekábilis            | „Egészséges máj” esetén $\geq 30\%$ a maradék májjállomány a reszekciót követően<br><br>„Beteg máj” esetén $\geq 40\%$ a maradék májjállomány a reszekciót követően  |   |
| Borderline reszekábilis | Nagy vascularis vagy biliovascularis képletet infiltráló vagy közvetlenül ezek mellett elhelyezkedő áttét/ek<br><br>Csak invazív eljárással kiegészített vagy többszakaszos műtéttel oldható meg a reszekció<br><br>Csak ablatív eljárással kiegészített reszekció kivitelezhető | Bilobaris májjáttétek<br><br>Szinchrón májjáttét $\geq 5$ áttét<br><br>Gyors tumorprogresszió<br><br>Reszekábilis extrahepaticus áttét<br><br>Magas CEA-szint (?) |
| Irreszekábilis          | Technikailag nem reszekálható májjáttétek<br><br>Konverziós alcsoport: kemoterápiás kezelés hatására reszekábilissá váló, eredetileg ténylegesen technikailag irreszekábilis betegcsoport  |   |

azokat a betegeket, akiknél csak invazív eljárással kiegészített vagy többszakaszos műtéttel oldható meg a reszekció, vagy ablatív kezelésre is szükség van (2. táblázat) (1. ábra).

A kezelési stratégia megtervezésekor lényeges szempont a primer daganat tünetmentessége, és meghatározó a májjáttétek eltávolításához szükséges reszekciós műtét típusa. Az egyik betegcsoport a májreszekció szempontjából az úgynevezett „könnyen” reszekálható csoport, a



1. ábra | Colorectalis eredetű májjáttétes betegek csoportjainak szemléltetése az onkosebészeti és a tumorbiológiai faktorok ismeretében

másik az úgynevezett „nehéz” – kiterjesztett májreszekciót igénylő betegcsoport. Az ESMO 2016-os ajánlásában lényeges faktorként értékeli a reszekció kiterjesztését, ami a kemoterápia szükségességét és időzítését befolyásolhatja [2].

További fontos kérdések vetődnek fel. Ki dönti el egy betegről, hogy sebészileg reszekálabilis? Már korábbi tanulmányokból kiderült, hogy egyazon betegről különböző májsebészeti centrumok vezető sebészei is gyakran másképpen vélekednek, és ezek alapján is javasolható, hogy válogatott esetekben még a májsebészetben gyakorlott sebészek is közösen döntsenek a májjáttétek reszekálhatóságáról [11, 14]. A mai modern májsebészetben a jelentős technikai háttérrel igénylő perioperatív eljárások segítségével, a többszakaszos vagy éppen ismételt műtétek segítségével a reszekálhatósági arány növelhető, amely lehetőségek csak bizonyos centrumokban érhetők el. Ebből egyenesen következik, hogy érdemben olyan centrumokban tudnak felelős döntést hozni az onkosebészeti reszekálhatóságról, ahol rendelkezésre állnak ezek a feltételek.

Az onkoteamek széles elterjedése előtt vizsgálták például azt is, hogy klinikai onkológusok hogyan vélekednek a reszekálhatóságról. Az onkológusok a májsebészek által reszekálabilisnak véleményezett eseteknek csupán a 34%-át ítélték reszekálabilisnak, és csak ezen eseteket irányították volna műtetre [15]. Az Egyesült Államokban egy regionális vizsgálat során azt igazolták, hogy bár 90%-ban onkoteamben hozták meg a döntést egy adott beteg kezelését illetően, májsebészetben jártas sebész 40%-ban nem volt elérhető. Ilyenkor tumorbiológiai kritériumok és pontrendszerek alapján döntöttek a májreszekció lehetőségéről [16].

### *A neoadjuváns/preoperatív/perioperatív „onkológiai kezelés” fogalma*

A neoadjuváns, a preoperatív és a perioperatív onkológiai kezelés fogalma számos tanulmányban szerepel, azonban gyakorta megtevesztő és nem pontosan tisztázott, mit is értenek rajtuk. Metasztázissal nem rendelkező betegnél a primer műtétet követően alkalmazott kemoterápiát adjuváns kezelésnek nevezzük. Neoadjuváns kezelésnek nevezzük a primer tumor eltávolítását megelőzően alkalmazott szisztémás kezelést. Metasztázisok eltávolítása előtt alkalmazott kezeléseknél szintén használják a neoadjuváns kifejezést. Egyre több hivatkozásban inkább preoperatív vagy perioperatív onkológiai kezelés kifejezést használják a májreszekciót megelőző és/vagy követő szisztémás kezelésre. Saját gyakorlatunkban is inkább az utóbbi kifejezéseket használjuk.

Tanulmányokban gyakran használják a neoadjuváns kemoterápia kifejezést, amely segítségével reszekálabilissá válnak bizonyos betegek. Azonban mint korábban jeleztük, a reszekálhatósági kritériumai nem egyértelműek, így az sem mindig egyértelmű, hogy a tanulmányokban va-

lóban irreszekálabilis betegek váltak-e reszekálabilissá. Saját májsebészeti gyakorlatunkban a betegek kis hányadánál (az irodalmi hivatkozásoknál lényegesen alacsonyabb százalékánál) lehet a kezelés során készült képalkotó vizsgálatok kiértékelése alapján azt mondani, hogy az a beteg azért lett reszekálabilis, mert zsugorodott, esetleg eltűnt a daganata. Véleményünk szerint a neoadjuváns/preoperatív kezelésnek az esetek jelentős hányadánál a fokozott tumorbiológiai kockázat miatt van pozitív hatása (2. táblázat).

A kezeléseket elnevezésének sokszínűségét szintén bonyolítja, ha egy colorectalis daganatos betegség miatt folytatott adjuváns kezelés közben májjáttét, reszekálabilis májjáttét igazolódik. A terápia így neoadjuváns vagy preoperatív/perioperatív kezeléssé változik, esetleg célzott biológiai kezeléssel kiegészítve. Ugyanakkor az is előfordulhat, hogy neoadjuváns célzattal adott kemoterápia után progresszió észlelhető, és így a citosztatikus kezelés első vonalbeli terápiát jelent utólag. Lehet akadémikus a kérdés, mégis a számtalan retrospektív vizsgálat ismeretében fontos-e fogalmak tisztázása.

### **Kezelési algoritmusok**

Az alábbiakban összefoglaljuk, hogy onkosebészeti szempontból technikailag reszekálabilis, CRC-eredetű májjáttétek esetén milyen faktorok figyelembevétele alapján döntünk a pre- vagy perioperatív kezelés indikálásáról. Igyekszünk didaktikusan jelezni a műtéti időzítés és a tumorbiológiai rizikó mint két meghatározó tényező szerepét a döntésmechanizmusban (2. ábra).

### **Egyszakaszos műtéttel megoldható májreszekció**

#### *Szinkrón áttét*

Szinkrón áttéti daganat esetén mind a primer daganat, mind a metastázis tulajdonságai fontosak a döntéshozatalban. A fokozott tumorbiológiai kockázat szerepe egyértelmű, az onkológiai kezelés időzítése azonban nem. Az ESMO 2016-os guideline-ja perioperatív onkológiai kezelést javasol, az NCCN nem fogalmaz meg ennyire egyértelmű ajánlást [2, 17].

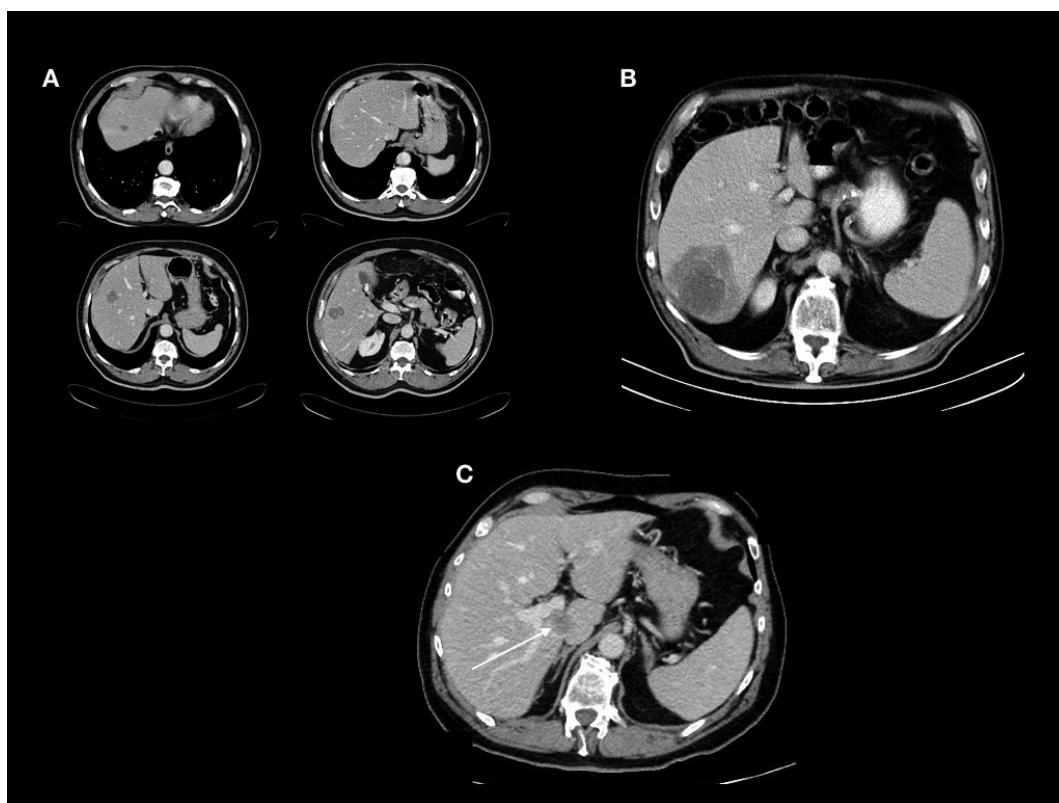
#### *Szinkrón vagy halasztott reszekció, a műtétek időzítése*

A „hagyományos sorrend” az úgynevezett halasztott májreszekció, amikor első a primer tumor eltávolítása, majd néhány hónap múlva történik a májműtét.

Tüneteket okozó primer tumor esetén mindenképpen a hagyományos sorrend indokolt.

Amennyiben eldöntött, hogy a primer tumor és a metastázis is reszekálabilis, tünetmentes esetben továbbra is ajánlott a halasztott májreszekció, mindazonáltal több





2. ábra | Klinikailag eltérő, ám reszekábilis májjáttétek: A) többszörös reszekábilis szinkrón áttét a májban, fokozott tumorbiológiai kockázat miatt kapott preoperatív szisztémás onkológiai kezelést a beteg; B) szoliter szinkrón reszekábilis áttét a májban, liver-first approach keretében operált betegnél; C) technikailag borderline reszekábilis áttét miatt preoperatív szisztémás onkológiai kezelést kapott a beteg

ajánlás is preoperatív kemoterápiás kezelést tart szükségesnek. Ezt követően javasolják a két műtét szekvenciális elvégzését [2, 17]. Érdekes, hogy van olyan ajánlás is, amely vérző primer tumor és szinkrón májjáttét esetén inkább a transfúzió által támogatott preoperatív szisztémás kemoterápiát javasolja a hagyományos sorrendben történő műtétek előtt [7].

Jó általános állapotú betegeknél, könnyen reszekálható primer colon- vagy neoadjuváns kezelést nem indikáló rectumtumor esetén a májreszekció és a colorectalis tumor egyidejű reszekciója elfogadott, bár egyes közlések magasabb szövődmenyarányt igazoltak, amely elsősorban a májreszekció kiterjesztésétől függ [18–20]. Azonban más vizsgálatok a szinkrón reszekcióval jelzetten rosszabb 5 éves túlélést igazoltak, mint a halasztott májreszekcióval (40% *versus* 44%) [7, 21]. Szinkrón reszekció esetén perioperatív kemoterápia a legtöbbször javasolt, azonban a preoperatív előkezelés előnye egyértelműen nem bizonyított [2, 7, 17, 22, 23].

Itt kell megemlíteni az úgynevezett „reverse” vagy „liver-first approach” gyakorlatát. Ebben a kezelési algoritmusban a tünetmentes primer tumor esetén az első műtét a szinkrón májjáttét reszekciója, majd a második műtét a colorectalis primer tumor eltávolítása. A liver-first approach eredményei az irodalmi hivatkozások alapján megegyeznek a hagyományos megközelítés túlélési eredményeivel. Sokan a liver-first approach esetén min-

den esetben a májreszekció előtt preoperatív kemoterápiát javasolnak [7, 24, 25]. Fontos hangsúlyozni, hogy a liver-first approach új kezelési lehetőség, amely nem egyértelműen elfogadott, ennek megfelelően a pre- és perioperatív kezelés haszna sem kellően bizonyított e séma alkalmazásakor.

#### Saját gyakorlatunk szinkrón májmetasztázis esetén

- *Tünetes colontumor és könnyen reszekálható* májjáttét esetén a primer tumor eltávolítását és a 2 hónapos késleltetéssel elvégzett májreszekciót, vagy válogatott esetben az egy időben végzett úgynevezett szinkrón vastagbél és májreszekciót részesítjük előnyben, poszoperatív kemoterápiával kísérve. Amennyiben *egylépcsős, de kiterjesztett májreszekció* szükséges, egyéb fokozott tumorbiológiai rizikófaktorok megléte esetén 3–4 ciklus preoperatív kemoterápiát javasolunk a májreszekció előtt.
- *Tünetmentes colontumor és könnyen reszekálható* májjáttét esetén az úgynevezett hagyományos megközelítés mellett a szinkrón reszekciót és a liver-first májreszekciót is alkalmazzuk perioperatív szisztémás kezeléssel. Tünetmentes colondaganat és *kiterjesztett májreszekció* esetén a hagyományos sorrend mellett a liver-first approach is alkalmazható. Ilyenkor 4–6 cik-

lus preoperatív kemoterápiás kezelést követően végezzük a májreszekciót.

- Neoadjuváns radiokemoterápiát igénylő szinkron *tünetmentes rectum*tumor és *könnyen reszekálható* májátét esetén a liver-first approach megközelítésben májreszekció, majd radiokemoterápia és rectumreszekció indikálható perioperatív szisztémás kezeléssel. *Komplex májreszekció* igénye esetén tünetmentes rectumtumornál 4–6 ciklus preoperatív kezelést követően elsőként a májreszekció, majd a neoadjuváns radiokemoterápia és a rectumtumor reszekciója lehet a kezelési algoritmus.
- Neoadjuváns radiokemoterápiát igénylő szinkron *tünetes rectum*elváltozás esetén a májreszekció sztomaképzéssel kombinálható, így lehetőség van a neoadjuváns radiokemoterápiára és a fenti algoritmusok alkalmazására.
- Reszekábilis extrahepaticus metasztázis – leginkább tüdőáttét – esetén szinkron máj- és primer tumorreszekció nem javasolható, ilyenkor preoperatív kemoterápiát követően a primer daganat-, máj-, majd tüdőreszekció az általunk preferált sorrend.

### Metakrón áttét

Reszekábilis metakrón áttét vagy áttétek esetén a preoperatív szisztémás kezelés indikálásának fő szempontja a tumorbiológiai kockázat mértéke, a kezelés típusát a daganat molekuláris szubtipusa szerint kell kiválasztani. Kiegészítő, de szintén fontos szempont, hogy a beteg kapott-e adjuváns kezelést és milyen a primer tumor műtétjét követően. Az NCCN-ajánlásban egyértelműen meghatározták, hogy az a beteg, aki nem kapott a primer tumor műtétjét követően adjuváns kezelést, metakrón májátét esetén perioperatív szisztémás kezelést kell, hogy kapjon [17].

### Saját gyakorlatunkban

- Metakrón, fokozott tumorbiológiai kockázattal nem rendelkező reszekábilis betegeknél az előkezelés nélküli májreszekciót javasoljuk posztoperatív szisztémás kezeléssel (például négy vagy annál kevesebb, de egylebenyi áttét esetén, ha fokozott tumorbiológiai kockázat nincs, a primer májreszekció javasolható, kiemelve, hogy egyszakaszos májműtét tervezhető).
- Metakrón, fokozott tumorbiológiai kockázattal rendelkező reszekábilis betegeknél 3–4 ciklus preoperatív kemoterápiás kezelést javasolunk a májreszekció előtt, amelyet posztoperatív kemoterápiás kezelés követ.
- Korai metakrón májátét esetén, amikor egy éven belül alakul ki áttét, de a betegnek egyéb fokozott tumorbiológiai kockázata nincs, pre- és posztoperatív vagy csak posztoperatív kezelés is választható.
- Amennyiben a beteg nem kapott adjuváns kezelést a primer tumor ellátását követően, késői metakrón áttét esetén is javasolható a 3–4 ciklus preoperatív kezelés,

az egyéb tumorbiológiai rizikófaktoroktól függetlenül.

Itt érdemes tárgyalni a repeat, azaz ismételt májreszekció során felmerülő szempontokat. A májátét miatt operált betegek legkevesebb 70%-ánál várható, hogy újra megjelenik potenciálisan eltávolítható áttét a betegség lefolyása során. Ilyenkor a máj már túl van egy vagy több kemoterápiás kezeléssel, és már reszekció is történt.

- Repeat, „könnyen reszekálható” áttétek esetén, amennyiben a beteg az előző májreszekciót követően kapott posztoperatív szisztémás kezelést, első lépésben javasolható a májreszekció posztoperatív szisztémás kezeléssel. Minden egyéb repeat májreszekció esetében 3–4 ciklus preoperatív kezelést követő májreszekció, majd posztoperatív kemoterápia választható.

### Invazív radiológiai előkezeléssel kiegészített vagy többszakaszos műtéttel kivitelezhető májreszekció

Portaembolisációs eljárásra akkor van szükség a májreszekciót megelőzően, ha a tervezett reszekciót követően a maradék működő májállomány nem volna elégséges. Ilyen esetben invazív radiológiai módszerrel elzárásra kerül a daganatos májleány portalis vérellátása, aminek hatására a tervezett maradék máj hipertrofizál. A reszekciót ilyenkor az embolisációt követően legkorábban 8 héttel lehet elvégezni. Ebben a két hónapos intervallumban javasolt preoperatív kemoterápiás kezelés, az ugyanis nem befolyásolja a májhipertrofiát, a daganatos betegséget azonban kontrollálja [26, 27]. A kétszakaszos májreszekció esetén szintén hasonló az alapkoncepció, csak ilyenkor a tervezetten maradék májterületet az első műtétnél daganatmentesíteni kell (esetleg ablatív technikát alkalmazni), ezt követően következik a portaembolisatio vagy sebészi porta ligatura és 8 hét múlva a második reszekció. Itt is intervallumkemoterápia javasolt a második májműtét előtt [28].

Új májsebészeti eljárás az úgynevezett „associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy”, azaz ALPPS-műtét, amelynek során szintén két műtét történik, de a két műtét közötti idő 10–14 napra csökken. Ilyenkor természetesen intervallumkemoterápia nem jön szóba, azonban a CRCLM esetén ALPPS-műtétet végző májsebészek többsége szükségesnek tart preoperatív szisztémás kemoterápiás kezelést a kiterjesztett reszekció előtt, elsősorban a klinikai válasz lemerése céljából [29, 30].

Az ilyen összetett májreszekciók a hagyományos műtėti sorrend alapján történnek, azaz a primer tumor eltávolítása az első, amennyiben szinkron colorectalis daganatról van szó. Mindazonáltal számos egyedi variáció is előfordulhat, például hogy a primer tumor reszekciója és a kétlépcsős májreszekció első lépése egy ülésben történik. Vannak közlések liver-first ALPPS-műtét tapasztala-

tairól is, de véleményünk szerint kiterjesztett májreszekció szinkron daganat esetén a primer tumor eltávolítása és preoperatív kemoterápia után javasolt.

Összességében elmondható, hogy az invazív eljárással, azaz portaembolisatióval előkezelt vagy többszakaszos májreszekcióval kezelendő betegek esetében a májreszekciót megelőző kemoterápiás kezelés javasolható.

## Következtetés

A nemzetközi ajánlások tükrében, reszekábilis májjáttét esetén a fokozott tumorbiológiai kockázattal rendelkező betegeknél és amennyiben többszakaszos májreszekció szükséges, egyértelműen javasolható a preoperatív szisztémás kezelés [2, 31, 32].

Fontos kiemelni, hogy a preoperatív kemoterápiás kezeléseknél ismert hátrányai is vannak, mint a hepatotoxicitás vagy az „eltűnő áttétek” problémája [33–35]. Jelen összefoglalónkban csak a reszekábilis májjáttétek kezelési algoritmusai foglalkozunk, és az ajánlott maximum 4–6 ciklus preoperatív kezeléssel, a 2 hónapos kontrollképalkotás mellett ez a kockázat elkerülhető.

Az onkoteam jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni, hiszen a sok kezelési lehetőség közül az adott betegnél célzottan kiválasztani a legmegfelelőbb stratégiát nem egyszemélyes feladat. Ezt már tanulmányokban is kimutatták, mint *Oxenbery és mtsai*, ahol bár a klinikusok 86%-a biztos volt az általa javasolt kezelésben, az onkoteamek 36%-ban megváltoztatták az eredeti tervet, és a változtatások 72%-a lényeges módosítás volt [36].

Az összefoglaló tanulmánnyal arra szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy a colorectalis eredetű májjáttétek kezelése összetett feladat, és a terápiás lehetőségek széles tárháza és folyamatos fejlődése miatt viszonylag rövid időszakok alatt is tapasztalhatók változások az ajánlásokban. A nemzetközi eredményekből és tapasztalatokból kiindulva a legfontosabb a betegek megfelelő centrumba történő referálása, colorectalis eredetű májjáttétek esetén májsebészeti centrumba történő konzultálása még a komplex terápia megkezdése előtt.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* D. K.: A kézirat megírása. P. Zs.: A kézirat megírásában nyújtott segítség. B. A.: Jelentős szakmai tanácsok. A cikk végleges változatát mindhárom szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A cikkel kapcsolatban a szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

A cikk szakmai véleményezéséért és tanácsaiért köszönet illeti Dr. Landherr László főorvos urat, a budapesti Uzsoki Utcai Oktató Kórház Onkoradiológiai Osztályának vezetőjét.

## Irodalom

- [1] Kanas GP, Taylor A, Promrose JH, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 2012; 4: 283–301.
- [2] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27: 1386–1422.
- [3] Adams RB, Aloia T, Loyer E, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB* 2013; 15: 91–103.
- [4] Essadi I, Sbitti Y, Fetohi M, et al. Treatment of liver metastases from colorectal cancer: Medico-surgical strategies. *Gastroenterol Res.* 2011; 4: 122–124.
- [5] Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7125–7134.
- [6] Jakab F. Milestones in liver surgery. [Mérőkövek a máj sebészetében.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 375–383. [Hungarian]
- [7] Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015; 41: 729–741.
- [8] Jones RP, Brudvik KW, Franklin MJ, et al. Precision surgery for colorectal liver metastases: Opportunities and challenges of omics-based decision making. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43: 875–883.
- [9] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016.
- [10] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208–1215.
- [11] Jones RP, Hamann S, Malik HZ, et al. Defined criteria for resectability improves rates of secondary resection after systemic therapy for liver limited metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1590–1601.
- [12] Torzilli G, Adam R, Vigano L, et al. Surgery of colorectal liver metastases: pushing the limits. *Liver Cancer* 2016; 6: 80–89.
- [13] Ayez N, van der Stok EP, de Wilt H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in high-risk patients with resectable colorectal liver metastases: the CHARISMA randomized multicenter clinical trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 180.
- [14] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 38–47.
- [15] Choti MA, Thomas M, Wong SL, et al. Surgical resection preferences and perceptions among medical oncologists treating liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 375–381.

- [16] Krell RW, Reames BN, Hendren S, et al. Surgical referral for colorectal liver metastases: a population-based survey. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22: 2179–2194.
- [17] Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Colon Cancer.* Version 2.2017. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
- [18] Yin Z, Liu C, Chen Y, et al. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? *Hepatology* 2013; 57: 2346–2357.
- [19] Feng Q, Wei Y, Zhu D, et al. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable – a meta-analysis. *PloS ONE* 2014; 9: e104348.
- [20] Slessor AP, Chand M, Goldin R, et al. Outcomes of simultaneous resections for patients with synchronous colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39: 1384–1393.
- [21] Baltatzis M, Chan AK, Jegatheeswaran S, et al. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42: 159–165.
- [22] Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Rectal Cancer.* Version 3.2017. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
- [23] Jones RP, Kokudo N, Folprecht G, et al. Colorectal liver metastases: a critical review of state of the art. *Liver Cancer* 2016; 6: 66–71.
- [24] Jegatheeswaran S, Mason MJ, Hancock HC, et al. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg.* 2013; 148: 385–391.
- [25] Lam VW, Laurence J, Pang T, et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB* 2014; 16: 101–108.
- [26] Simoneau E, Alanizi R, Alshenaifi J, et al. Neoadjuvant chemotherapy does not impair liver regeneration following hepatectomy or portal vein embolization for colorectal cancer liver metastases. *J Surg Oncol.* 2016; 113: 449–455.
- [27] Spelt L, Sparrelid E, Isaksson B, et al. Tumour growth after portal vein embolization with pre-procedural chemotherapy for colorectal liver metastases. *HPB* 2015; 17: 529–535.
- [28] Chun YS, Vauthey JN, Ribero D, et al. Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 1498–1504.
- [29] Buac S, Schadde E, Schnitzbauer AA, et al. The many faces of ALPPS: surgical indications and techniques among surgeons collaborating in the international registry. *HPB* 2016; 18: 442–448.
- [30] Donati M, Stavrou GA, Oldhafer KJ. Current position of ALPPS in the surgical landscape of CRLM treatment proposals. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 6548–6554.
- [31] Zhu D, Zhong Y, Wei Y, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *PloS ONE* 2014; 9: e86543.
- [32] Beppu T, Sakamoto Y, Hayashi H, et al. Perioperative chemotherapy and hepatic resection for resectable colorectal liver metastases. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015; 4: 72–75.
- [33] Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, et al. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg.* 2012; 255: 237–247.
- [34] Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2007; 94: 274–286.
- [35] Zendel A, Lahat E, Dreznik Y, et al. Vanishing liver metastases – a real challenge for liver surgeons. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014; 3: 295–302.
- [36] Oxenberg J, Papenfuss W, Esemuede I, et al. Multidisciplinary cancer conferences for gastrointestinal malignancies result in measurable treatment changes: a prospective study of 149 consecutive patients. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22: 1533–1539.

(Dede Kristóf dr.,  
Budapest, Uzsoki u. 29., 1145  
e-mail: dede.kristof@gmail.com)

## A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.  
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:  
**Orvosi Hetilap titkársága:** [edit.budai@akademiai.hu](mailto:edit.budai@akademiai.hu)  
**Akadémiai Kiadó Zrt.**