

A colorectalis daganatok korszerű kezelése

Lakatos László, Lakatos Péter László

Az elmúlt másfél évtizedben a colorectalis daganatok kemo- és radioterápiája az onkológia sikeres területei közé került. A kezelés alapját évtizedek óta az 5-fluorouracil jelenti, de biomodulátorokkal való kiegészítése, az alkalmazási módok továbbfejlesztése (folyamatos infúziós adás, orális szerek) jelentősen javították a hatékonyságot.

A nagy változást az irinotecan, illetve az oxaliplatin alkalmazása hozta, amelyek a metasztatizáló vastagbélrákok túlélését háromszorosára, átlagosan 20 hónapra növelték. A prognózis javulásában jelentős része van a metasztázisok hatékonyabb kezelésének is. A Dukes-féle C stádiumú tumorok adjuváns kezelése ma már alapelveként fogalmazható meg, kedvezőtlen prognosztikus tényezők esetén B2 stádiumú tumoroknál is indokolt a kemoterápia. A rectum-tumorok prognózisát javítja a neoadjuváns, illetve adjuváns radiokemoterápia.

Bár az optimális módszer még nem eldöntött, egyre több adat szól a preoperatív kezelés mellett. A monoterápiával szemben a kettős, hármas, négyeszes kombinációs kezelések hatékonyabbak, és úgy tűnik, hogy az alkalmazás módja, sőt, az egyes szerek sorrendje is lényeges (szekvenciális kezelés). Nemcsak a jövő, hanem lassan a jelen szereit is jelentik az új biológiai szerek, így az epidermális növekedési faktor receptor elleni antitest, a cetuximab, valamint a vascularis endothelialis növekedési faktor elleni monoklonális antitest, a bevacizumab, amelyek az eddigi adatok szerint tovább javítják a citosztatikus kezelésre már nem reagáló betegek esélyeit. Az új szerek alkalmazásának magas árak szab korlátot.

**colorectalis daganatok,
adjuváns kemo- és radioterápia,
biomodulátorok**

CONTEMPORARY THERAPY OF COLORECTAL TUMORS

Chemo-radiotherapy of colorectal tumours has become a successful field in oncology. The cornerstone of the treatment has remained the 5-FU containing regimes, however the improvement of administration protocols (e.g. continuous infusion, oral administration) and the addition of biomodulating agents has improved efficacy considerably.

The recent availability of newer agents, like irinotecan and oxaliplatin has significantly improved survival of advanced (metastatic) colorectal cancer, extending up to 20 months average survival, also being a consequence of the more aggressive treatment of hepatic and lung metastases. The adjuvant chemotherapy of Dukes' C tumours has become standard, while the treatment of high-risk B2 tumours is also recommended.

Neoadjuvant/adjuvant chemo-radiotherapy improves the prognosis of rectal tumours, however the optimal regime has not yet been determined. The combination of two or more agents is superior to monotherapy and the route and sequence of administration may also influence efficacy. The biological agents of the near future including cetuximab (directed against epidermal growth factor receptor) and bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) may further improve survival in poor prognosis patients. The use of the new drugs is limited at the moment by their high costs.

**colorectal tumours,
adjuvant chemo-radiotherapy,
biomodulating agents**

dr. Lakatos László (levelező szerző/correspondent): Csolnok Ferenc Kórház,
I. Sz. Belgyógyászati Osztály/Csolnok Ferenc Hospital, 1st Department of Internal Medicine;
H-8200 Veszprém, Kórház u. 1. E-mail: lakatosvmkgastro@hotmail.com
dr. Lakatos Péter László: Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/
Semmelweis University, 1st Department of Medicine; Budapest

Érkezett: 2005. január 5. Elfogadva: 2005. február 22.

A colorectalis rák az iparilag fejlett országokban a tüdőrák után a második leggyakoribb halálózással járó rosszindulatú daganat. Évente mintegy 700 000 új beteg esetében diagnosztizálják, és közel félmillióan halnak meg a betegség következtében (1).

A colorectalis rák halálózási gyakorisága Magyarországon az elmúlt négy évtizedben közel háromszorosára nőtt, amíg 1965-ben 1898-an haltak meg vastagbélrákban, 2003-ban 5095 beteg. Az utóbbi években úgy tűnik, hogy ez a növekedés megállt (1. ábra). Pontos incidenciaadatok nem állnak rendelkezésre, az új betegek éves száma 7500–8000 körül lehet (2).

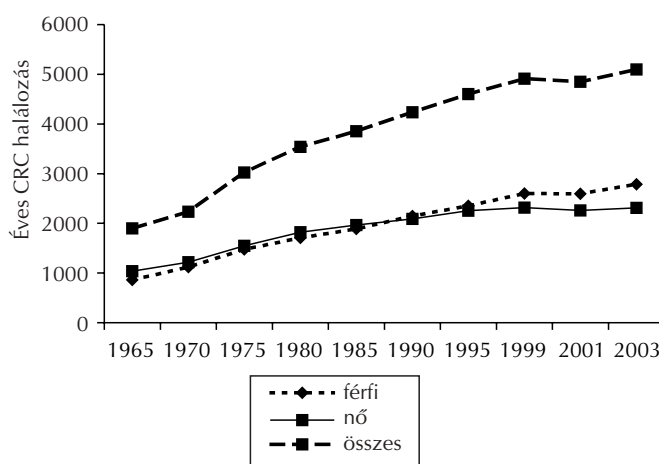
A vastagbélrák a lassan növekvő és későn metasztázáló daganatok közé tartozik, ami azt jelenti, hogy az időben történő diagnózis és a kezelés számára aránylag sok idő áll rendelkezésre. Ennek a lehetőségnek a ki-

RÖVIDÍTÉSEK

- CRC: colorectalis carcinoma.
- DPD: dihidropirimidin.
- 5-FU: 5-fluorouracil.
- LV: leucovorin.
- MSI: mikroszatellita-instabilitás.
- OR: objektív válasz.
- OS: túlélés (overall survival).
- TS: timidilátszintetáz.
- TTP: a progresszióig eltelt idő.
- EGFR: epidermális növekedési faktor receptor.
- VEGF: vascularis endothelialis növekedési faktor.

1. ÁBRA

Colorectalis rákban évente meghalt betegek száma Magyarországon (1965–2003)



CRC: colorectalis carcinoma

1. TÁBLÁZAT

A colorectalis rák stádiumbeosztásai

UICC	Dukes/Astler-Coller	TNM	Szöveti kiterjedés
0	–	T _{is} N ₀ M ₀	in situ carcinoma
I.	A	T ₁ N ₀ M ₀	mucosa, submucosa
	B1	T ₂ N ₀ M ₀	muscularis propria
II.	B2	T ₃ N ₀ M ₀	subserosa, perirectalis zsírszövet
	B3	T ₄ N ₀ M ₀	visceralis peritoneum, környező szervek
III.	C1	T ₁₋₂ N ₁₋₂ M ₀	B1 + regionális nyirokcsomó
	C2	T ₃ N ₁₋₂ M ₀	B2 + regionális nyirokcsomó
	C3	T ₄ N ₁₋₂ M ₀	B3 + regionális nyirokcsomó
IV.	D	T ₁₋₄ N ₁₋₂ M ₁	bármely T és N + távoli áttét

UICC: Union International Contra le Cancer; T: primer tumor; N: nyirokcsomóstátus; M: távoli metasztázis

használásában azonban világszerte rendkívüli eltérések figyelhetők meg, ez magyarázhatja a túlélésben mutatkozó jelentős szórást. Amíg az Egyesült Államokban az öt éves túlélés jelenleg 62% körül van (3), Európában és különösen Kelet-Európában egyelőre szerényebbek az eredmények. A mortalitás csökkenését csakis a multidiszciplináris együttműködéstől, a korszerű diagnosztikus, kezelési és gondozási elvek következetes megvalósításától várhatjuk (primer, szekunder prevenció, szűrés, korai, korszerű diagnosztika, stádiummeghatározás, korszerű sebészi ellátás, kemo-, illetve radioterápia, posztoperatív gondozás, metasztázisok kezelése stb.). A prognózis és a kezelés elsősorban attól függ, hogy a betegség a felismeréskor milyen stádiumban van (1. táblázat). Amíg a Dukes-féle A stádiumú tumorok gyógyulási esélye 80–85% körül van, B stádiumban ez az arány 60–65%, C stádiumban 25–30%, távoli metasztázis esetén 5–10%.

A stádium végleges megállapítása általában csak pontos patológiai feldolgozással lehetséges. Fontos a daganat nagysága, az invázió mélysége, a reszekciós vonal távolsága a tumortól, ér-, nyirokér-invázió jelenléte, legalább nyolc regionális nyirokcsomó szövettani vizsgálata, a tumor fokozata. Már a műtét, de általában mindenféle terápiás beavatkozás előtt törekedni kell a lehető legpontosabb osztályozásra (metasztázisok keresése, pontos lokalizálása, rectumtumorknál kismérendei komputertomográfia, mágneses rezonanciavizsgálat, endoszonográfia, a környezeti terjedés megítélése stb.).

A gyógyulás esélyét, legfontosabb elemét ma is a műtét jelenti. A frissen felfedezett colorectalis rákok 70–80%-ában van lehetőség kuratív műtetre. Számos felmérésben kimutatták, hogy a kezelést végző intézet, a sebészi technika döntően befolyásolja a kimenetelt (recidívák aránya, túlélés) (4). Különösen érvényes ez a rectumtumorkok esetében, ahol a korszerű módszerek (elsősorban a teljes mesorectalis kimetszés) jelentősen javították a gyógyulás esélyét (5). Sok országban elfogadott elv, hogy rectumműtétet csak erre felkészült intézményben, nagy tapasztalatú sebészi munkacsoport végezzen. Felmérések szerint a prognózist befolyásoló három legfontosabb tényező: a tumor stádiuma, a sebészi technika és a kezelést végző intézet (6).

További feladatot jelent a mély rectumtumороknál a sphincter megtartása, ami az életminőség szempontjából különösen fontos. Anatómiai okokból a végbél daganatai elsősorban a környezet felé propagálnak és lokálisan recidiválnak, ezzel szemben a colontumороknál a helyi kiújulás kockázata jóval kisebb, inkább a távoli kiújulással, metasztázisokkal kell számolni. Ezek leggyakoribb helye a máj, és fontos tudni, hogy az izolált májmetasztázisok 10–15%-a potenciálisan reszekábilis, a tüdőáttételnél ez az arány már lényegesen kisebb.

A colorectalis rák prognózisának javulásához jelentős mértékben hozzájárult az egyre szélesebb körben alkalmazott kemo- és radioterápia (7). A vastagbélrákok onkológiai kezelésére sokáig a szkeptikus szemlélet volt jellemző. Az elmúlt másfél évtizedben azonban komoly fejlődés indult el. Ennek következtében a Dukes-féle B és C stádiumú tumороk gyógyulási esélye jelentősen javult, a metasztatizáló daganatokban szenvedők átlagos túlélése két-, háromszorosára nőtt.

A colorectalis rák kezelésében elért haladás nemcsak az onkológusok, hanem a széles szakmai közvélemény számára is fontos elméleti és gyakorlati információkat jelent. A közlemény célja a vastagbélrák kemoterápiájának áttekintése, a közeljövő lehetőségeit is figyelembe véve.

Az előrehaladott, metasztatizáló colorectalis daganatok kezelése

A vastagbél-daganatok 25–30%-a már a felfedezéskor előrehaladott stádiumban van, azaz vagy a környezeti terjedés, vagy a távoli áttétek miatt nincs lehetőség kuratív sebészi beavatkozásra. Ezeknek a betegeknek a kezelésében jelentős haladás történt az elmúlt másfél évtizedben. A nem kezelt, metasztázist adó, colorectalis rákban szenvedő betegek átlagos túlélése öt-hat hónap. A kezelésekre hatására jelentősen nőtt az átlagos túlélés, javult az életminőség, sőt, az esetek egy részében a tumor, illetve a metasztázisok operálhatóvá váltak.

5-fluorouracil alapú kezelések

A colorectalis rák gyógyszeres kezelésének alappilléret több mint 40 éve (1990-ig szinte kizárólag) az 5-fluorouracil (5-FU) jelenti. Az 5-fluorouracil prodrug, ami a sejtekben alakul hatékony metabolittá (fluorodezoxiuridin-monofoszfát, FdUMP). Az FdUMP részben a timidilátszintetáz (TS) gátlásával, részben (a nukleinsavba beépülve) közvetlenül gátolja a timidin-, a DNS- és az RNS-szintézist. Az 5-fluorouracil hatása főként a proliferációs (S-) fázisban érvényesül, amikor aktív DNS-replikáció folyik. Kísérletes adatok mellett szólnak, hogy a primer tumor eltávolítása stimulálható hatással van a mikrometasztázisokra, és ezek S-fázisba kerülnek. Az adjuváns kemoterápiától tehát a korai posztoperatív szakban – hat héten belül – várható a legjobb eredmény. A tumorsejteknek csupán 3%-a van

2. TÁBLÁZAT

A colorectalis rák kezelésében gyakran alkalmazott, 5-fluorouracil alapú protokollok

Protokollok a bolusban adott kezelésekre

Mayo-protokoll: 20 mg/m² leukovorin iv. két óra alatt, majd 425 mg/m² 5-fluorouracil bolusban öt napig, 28 naponként ismételve.

Roswell-Park-protokoll: 500 mg/m² leukovorin iv. két óra alatt, majd 500 mg/m² 5-fluorouracil bolusban hetente, hat hétig ismételve.

Protokollok az infúziós kezelésekre

de Gramont-protokoll: 200 mg/m² leukovorin iv. két óra alatt, majd 400 mg/m² 5-fluorouracil bolusban, majd 600 mg/m² 5-fluorouracil 22 óra alatt, kéthetente ismételve.

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) protokollja: 2600–3000 mg/m²/nap 5-fluorouracil/24 óra, 20–500 mg/m² leukovorin iv./nap, hetente ismételve, hatszor, majd két hét szünet után újra kezdve.

Lokich-protokoll: 250–300 mg/m²/nap 5-fluorouracil a progresszióig vagy a tolerálhatóságig.

egy adott pillanatban S-fázisban, míg a citosztatikum felezési ideje csupán 10–15 perc. Többek között ez az elméleti alapja a tartós infúziós kezelésnek, amivel a citosztatikum egyenletesen magasabb vérszintjét biztosíthatjuk.

Biomodulátorok

Az 5-fluorouracil monoterápiában kevésbé volt hatékony, azonban különböző biomodulánsokkal kombinálva az eredmények jelentősen javultak. *Moertel* és munkatársai mérőldkövet jelentő tanulmányában az 5-fluorouracilhoz adott levamisollal a III. stádiumú colorectalis rákos betegeknek a carcinoma kiújulása 41%-kal, a halálozás 33%-kal csökkent (8). Később a levamisolt a kombinációkban a folinsav (leucovorin, LV) váltotta fel, amely fokozza a timidilátszintetáz gátlását. Egy újabb metaanalízisben 18 tanulmány 2751 betegének adatait dolgozták fel. Az 5-fluorouracil-leucovorin kezelés az 5-fluorouracil monoterápiához képest kétszeresére növelte a válaszarányt (23% vs. 12%) és 43%-ról 48%-ra az egyéves túlélést (9).

5-fluorouracil-terápia optimalizálása, a kezelés alkalmazási módja

A kilencvenes években a leggyakrabban alkalmazott, standard kezelési sémák a Mayo- és a Roswell-Park-sémák voltak (az Egyesült Államokban még ma is), amelyek során az 5-fluorouracilt bolusban kapja a beteg (2. táblázat). Az újabb alkalmazások eredményeit ezekhez viszonyítják.

A colorectalis rák az iparilag fejlett országokban a tüdőrák után a második leggyakoribb halálozással járó rosszindulatú daganat.

Számos kezelési sémát dolgoztak ki, amelyekben változó az 5-fluorouracil, illetve a leucovorin dózisa, változik a beadás módja (bolusban vagy tartós infúzióban, újabban orálisan), illetve a kezelések között eltelt idő. Az eredmények szerint a nagy dózisu leucovorinkombinációval nem értek el jobb eredményeket, és a 12 hónapos kezelés sem volt hatékonyabb a hat hónaposnál (10, 11).

Infúziós kezelések

Az 5-fluorouracilnak rövid a plazmafelezési ideje (8–14 perc), hatása a proliferációs fázistól függ. Bolusban adva rövid ideig magas a 5-fluorouracil gyógyszer szintje, ami elsősorban az RNS-t gátolja. Az infúziós módszerrel kevésbé magas, de tartósabb a citosztatikus gyógyszer szint, így főként a timidilátszintetázt, azaz a DNS-szintézist gátolja. Jobb a remissziós arány, más a mellékhatásprofil, összességében ritkábban jelentkeznek és kevésbé súlyosak a mellékhatások. Az infúziós kezelésnél ritkábban alakult ki a WHO-beosztás szerinti 3-as, 4-es fokú neutropenia, mucositis, de gyakrabban figyeltek meg „kéz-láb szindrómát” (tenyér, talp erythrocytosis).

Hét tanulmány 1219 betegének adatait összesítő metaanalízisben előrehaladott colorectalis rákos betegek bolusban vagy infúzióban adott FU-val történt kezelését hasonlították össze (12). Az infúzióval kezelt betegek esetében magasabb volt a válaszarány (22% vs. 14%), de a túlélés lényegében nem változott (12,1 vs. 11,3 hónap). A French intergroup vizsgálatban a de Gramont-séma (LV5FU2) alkalmazásával lényegesen magasabb válaszarányt [objektív válasz (OR): 32,6% vs. 14,4%], progressziómentes túlélést [progresszióig eltelt idő (TTP): 27,6 vs. 22 hét] értek el, és jobb volt az összesített túlélés is [overall survival (OS): 62 vs. 56,8 hét] (13).

Az infúziós kezelést elsősorban Európában alkalmazzák, míg Észak-Amerikában a boluskezelés számít standardnak. Ezt a nagyobb költséggel, az infúziós katéterrel kapcsolatos szövődeményekkel, a kórházi kezelés hátrányaival magyarázzák, bár az utóbbi években ott is változik a gyakorlat.

Orális fluoropirimidinek

A parenteralis citosztatikus kezelés minden előnye mellett több szempontból negatív hatással van a betegek megélt életminőségére: ismételt kórházi tartózkodást tesz szükségessé, kellemetlenségekkel és nem elhanyagolható arányban szövődeményekkel jár. Ez magyarázza azt a régóta megfigyelhető szándékot, hogy orálisan alkalmazható szereket találjanak. Mivel az 5-fluorouracil orálisan adva rosszul szívódik fel, és a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) igen gyorsan katabolizálja, egyéb alternatívákat kellett keresni.

A *capecitabin* orális, tumorszelektív 5-fluorouracil prodrug (fluoropirimidin-karbamát), amely jól felszívódik a tápcsatornából, majd háromlépcsős enzimatikus átalakulással 5-fluorouracillá konvertálódik. A végső átalakulást a timidinfoszforiláz segíti, amelynek a tumorban lényegesen magasabb a szintje, mint az ép szövetekben, ez az 5-fluorouracil számára bizonyos tumorszelektivitást biztosít. A capecitabin hatását két nagyobb klinikai vizsgálatban, előrehaladott colorectalis tumoros betegek kezelésében azonosnak találták a bolus 5-fluorouracil-leucovorin kezelés hatásával, de a toxicitás kisebb mértékűnek bizonyult (14, 15). Az Egyesült Államokban a Federal Drug Administration (FDA) a capecitabint első vonalbeli szerként fogadta el a metasztatizáló colorectalis rák kezelésében.

Az *uracil* és a *tegafur* (4:1 arányú) kombinációjának alkalmazásakor a tegafurból a timidinfoszforiláz hatására 5-fluorouracil keletkezik, míg az uracil gátolja a dihidropirimidin hatását, ezáltal csökken az 5-fluorouracil lebontása. A klinikai vizsgálatok szerint a válaszadási arány és a túlélési arányok hasonlóak, mint a bolus 5-fluorouracil/leucovorin kezelésnél, de gyakrabban alakul ki neutropenia.

A *raltitrexed* antifolsav típusú, direkt timidilátszintetáz-inhibitor, a sejtekben poliglutamálódik, és tartósan a sejtben marad. Ennek következtében tartós, erőteljes timidilátszintetáz-gátló hatást fejt ki. Ennek az a jelentősége, hogy elég a kezelést háromhetente adni. A fázis II vizsgálatokban terápiás hatásossága megegyezett a hagyományos 5-fluorouracil/leucovorin kezeléssel (15–20% a válaszarány), de a kevesebb mellékhatás és az adagolás előnyei miatt kedvezőbbnek tűnt a betegek számára. A későbbi vizsgálatokban viszont magasnak találták a gastrointestinalis mellékhatások arányát, sőt, egy európai multinacionális tanulmányban (PETACC-1) a szerrel kapcsolatos halálozási arányt nagynak találták, ezért a vizsgálatokat leállították (3). Dihidropirimidin-dehidrogenáz-deficiens betegeknél a raltitrexedkezelés reális alternatíva lehet, mivel a szer eliminálása nagyrészt a vesén keresztül történik és független a dihidropirimidintől.

Az *eniluracil* irreverzibilisen gátolja a dihidropirimidin-dehidrogenázt, egyúttal fokozza az 5-fluorouracil abszorpcióját. Hatására megnő az 5-fluorouracil felezési ideje, nő a terápiás index, ami lehetővé teszi az orális 5-fluorouracil adását. A fázis III vizsgálatokban (16) azonban a túlélési eredmények rosszabbak voltak, mint a hagyományos Mayo-protokollal kezelt betegeknél.

Új, nagyobb hatású kemoterápiás szerek a colorectalis rák kezelésében

Irinotecan

Az *irinotecan* (CPT-11) a természetben előforduló camptothecin alkaloida szemisintetikus derivátja. A CPT-11 a DNS-reparációban és -replikációban fontos szerepet játszó topoizomeráz-I-enzimet gátolja. Hatását specifikusan a sejtciklus S-fázisára fejt ki. Ennek lé-

A gyógyulás esélyét, legfontosabb elemét ma is a műtét jelenti. A frissen felfedezett colorectalis rákok 70-80%-ában van lehetőség kuratív műtetre.

nyege, hogy a replikációs folyamat végén a szétszakított DNS-szálak újraegyesítése elmarad, ami a sejt halálához (apoptózis) vezet. A tumorsejtek topoizoméráz-I-koncentrációja magasabb, mint a normális sejteké, ez bizonyos szelektivitást is jelent. Az irinotecan prodrug, amit a különböző szövetekben (főként a májban) levő karboxilészteráz konvertál a hatásos SN-38 aktív metabolittá.

A CPT-11-et kezdetben elsősorban második vonalbeli kezelésben alkalmazták 5-fluorouracilra rezisztens esetekben (17). Az irinotecankezelés az 5-fluorouracil/leucovorin kezeléshez (18) és a „legjobb szupportív kezeléshez” képest (19) is hatékonyabb volt mind a túlélés, mind az életminőség vonatkozásában.

Az utóbbi években az előrehaladott vastagbélrákok első vonalbeli kezelésében is kiterjedten alkalmazzák. Közel egy időben végzett európai tanulmányban (20) az irinotecan folyamatos infúzióban, az amerikai tanulmányban (21) bolusban adott 5-fluorouracil/leucovorinnal (IFL, „Saltz-séma”) kombinálták, és összehasonlították a hagyományos (5-fluorouracil/leucovorin), valamint a monoterápiában adott irinotecannal. A két tanulmány eredményei nagyon hasonlóak voltak. A válaszarány 50% körül volt, a progresszióig eltelt idő és az átlagos túlélés két-három hónappal nőtt az irinotecan kombinációban kapott betegekénél. Az irinotecan monoterápia hatékonysága az 5-fluorouracil/leucovorin eredményével megegyezett.

Az irinotecankezelésnek komoly nemkívánatos hatásai is lehetnek. Tipikus mellékhatása a korán fellépő akut kolinergszindróma (izzadás, nyálfolyás, könnyezés, hasi görcsök, hasmenés), amely atropinnal megszüntethető, valamint a késői, 5–10 nap múlva kialakuló hasmenés, de neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, hányás is aránylag gyakran észlelhető. A kezelés során nagyon gondos monitorozás, szükség esetén szupportív kezelés szükséges (3). Az irinotecan katabolizmusában fontos szerepe van a máj uridindifoszfát-glukuronoziltranszferáz- (UGT-) 1-A1 enzimének. Az enzim polimorfizmusa esetén, például Gilbert-szindrómás betegekben, a szer adása súlyos toxicitást okozhat.

Oxaliplatin

Az oxaliplatin harmadik generációs platinakészítmény, amely a DNS-hez kötődik és destabilizálja annak szerkezetét, gátolja a DNS-replikációt és -transzkripciót, ezáltal a sejtproliférációt. A cisplatinnal és a carboplatin szemből az oxaliplatin hatékony a colorectalis rák kezelésében.

Monoterápiában, 5-fluorouracilra refrakter metasztázáló colorectalis rákban szenvedő betegekben 10%-os válaszarányt, korábban még nem kezeltékben 18–20%-os hatékonyságot mutattak ki. Kombinációs kezelésben (5-fluorouracil/leucovorin) 20–26%-os választ értek el (3).

Az oxaliplatin hatását két jelentős európai tanulmányban vizsgálták (22, 23) az előrehaladott colorectalis rák első vonalbeli kezelésében. Az 5-fluorouracil/leucovorin kezeléshez képest hatására növekedett a

progressziómentes túlélés és nem szignifikánsan az átlagos túlélés. Multicentrikus észak-amerikai tanulmányban (24) az irinotecan az 5-fluorouracil/leucovorin bolussal (IFL), az oxaliplatin az infúziós 5-fluorouracil/leucovorinnal (FOLFOX) kombinálva hasonlították össze előrehaladott vastagbélrákos betegek első vonalbeli kezelésében. A harmadik ágon a két új szert együtt (IROX) kapták a betegek. A legjobb eredményt a FOLFOX-kezeléssel érték el: az IFL-hez viszonyítva a válaszadási arány (OR) 45% vs. 31%, a progresszióig eltelt idő (TTP) 8,7 hónap vs. 6,9 hónap, az átlagos túlélés (OS) 19,5 hónap vs. 15,0 hónap volt. Az irinotecan és az oxaliplatin együttes adása kevésbé jó eredményt adott (TTP: 6,5 hónap, OR: 35%, OS: 17,4 hónap).

Az oxaliplatin (és az irinotecan) tartalmazó kombinációk további fontos előnye, hogy a kezelés után nem ritkán a májmetasztázisok reszekálbilissá válnak.

Az oxaliplatin jellegzetes mellékhatása a szenzoros neuropathia, amelynek kialakulása függ az összdózistól, és az esetek többségében (hónapok alatt) reverzibilis. Kialakulásának veszélyét csökkenteni lehet az infúzió lassú beadásával (kettő-hat óra), és újabb adatok szerint kalciumglukonát és magnéziumszulfát egyidejű alkalmazásával (25).

Ugy tűnik, hogy az alkalmazott szerek sorrendje sem lényegtelen. A GERCOR tanulmányban, előrehaladott colorectalis rákban szenvedő betegek irinotecan és 5-fluorouracil/leucovorint (FOLFIRI) vagy oxaliplatin és 5-fluorouracil/leucovorint (FOLFOX) kaptak, majd progresszió esetén a másikra váltottak. A válaszadási arányban (50%) nem volt érdemleges különbség, de mind a progresszióig eltelt idő (14,4 hó vs. 11,5 hó), mind az átlagos túlélés jobb volt a FOLFIRI- és a FOLFOX-csoportban, mint a fordított sorrendnél (21,5 vs. 20,4 hónap) és kevesebb mellékhatást jegyeztek le (26).

Az elmúlt évtizedben az előrehaladott colorectalis rák átlagos túlélése 10–12 hónapról 18–20 hónapra emelkedett. Ez a javulás főként az irinotecannak és az oxaliplatinnak köszönhető, különösen, amióta első vonalbeli kezelésként is alkalmazzák. Az európai és észak-amerikai ajánlásokban az irinotecan és az oxaliplatin kombinációban az előrehaladott vastagbélrák első vonalbeli kezelésében szerepel. Magyarországon szélesebb körű alkalmazását főként anyagi korlátok nehezítik.

Májmetasztázisok kezelése, regionális citosztatikus kezelés

A colorectalis tumorok felfedezésekor a betegek mintegy 25–30%-ánál mutatható ki távoli metasztázis. A vastagbél daganatok áttéteinek preferált helye a máj, a radikálisnak tűnő műtétek után a recidíva is leggyak-

A colorectalis rák prognózisának javulásához jelentős mértékben hozzájárult az egyre szélesebb körben alkalmazott kemo- és radioterápia.

rabban itt jelenik meg. Májmetasztázisok esetén az egyetlen kuratív lehetőség a műtét, amely korrekt diagnosztikus felmérések után, jól felkészült centrumokban az esetek 10–15%-ában lehetséges. Fontos, hogy szoliter vagy legalábbis kevés és körülírtan elhelyezkedő metasztázisról legyen szó, és legalább 30%-nyi egészséges máj maradjon meg. Ma már bizonyos pulmonalis metasztázisok reszekciója is realitás.

Számos egyéb intervenciók eljárást kidolgoztak a májmetasztázisok kezelésére, ezek nem tárgyai az áttekintésnek (cryosebészeti eljárások, radiofrekvenciás ablatio, kemoembolizáció stb.). Lehetőség van azonban a májmetasztázisok szisztémás és lokális kemoterápiájára is.

Az arteria hepaticába, infúzióban adott citosztatikum (HAI) elméleti alapja, hogy nagyobb terápiás koncentráció érhető el, mint szisztémás kezeléssel, ugyanakkor a „first pass” effektus miatt a mellékhatások aránya csökkenthető. A máj keringésének sajátossága, hogy a normális májsejtek a véna portaeből kapják a vérellátásukat, míg az 1–3 mm-nél nagyobb metasztázisok az arteria hepaticából. Több tanulmányban vizsgálták az arteria hepaticába adott 5-fluorouracil/leucovorin infúzió hatását egyrészt májmetasztázisok reszekciója után alkalmazott adjuváns kezelésben, másrészt a nem reszekálható májmetasztázisok kezelésében, de eddig számottevő eredményt nem tudtak elérni (27).

A mikrometasztázisok ilyen szempontból az ép máj-szövethez hasonlóan viselkednek, tehát a vérellátásukat a véna portae biztosítja. A véna portaeba adott regionális, infúziós, posztoperatív, adjuváns kemoterápia nem javította a betegség kimenetelét.

Adjuváns kezelés

A vastagbélrákok kezelésének legfontosabb tényezője a műtét. A frissen felfedezett colorectalis rákok 70–80%-ában van lehetőség radikális műtetre. A kuratívnak látszó műtétek után is az esetek több mint

felében lokális recidíva vagy metasztázisok következtében hal meg a beteg. A tumorsejtek szétszóródásának megakadályozását, illetve a már kialakult mikrometasztázisok elpusztítását célozza az adjuváns kezelés.

Colontumorok adjuváns kezelése

A III. stádiumú colontumor esetében az ajánlott standard az 5-fluorouracil/leucovorin adjuváns kemoterápia, amelytől a metaanalízisek szerint az abszolút halálozás 10–15%-os csökkenése várható (11, 28). Nem egyértelmű ugyanakkor a II. stádiumú colontumorok adjuváns kezelése. A különböző tanulmányok legfeljebb minimális túlélési előnyt találtak a kezelt betegek vonatkozásában. A legnagyobb betegszámú IMPACT B2 vizsgálatban a nem kezelt betegek öt éves túlélése 80% volt, míg a kezeltké 82%, ami költséghatékonyági és kockázati szempontból is vitatható eredmény (29). Ismert olyan álláspont is, amely szerint II. stádiumú tumorban is általánosan indokolt a kezelés (30). Az is elképzelhető, hogy a kemoterápiás előny hasonló, mint a III. stádiumú tumorokban, de az eleve kisebb recidívaarány miatt ez matematikailag kevésbé érzékelhető. A „mérsékelt” álláspont szerint II. (Dukes/Astler–Coller osztályozás szerint B2) stádiumú colontumorokban, a fokozott kockázatú esetekben (3. táblázat) indokolt az adjuváns kemoterápia. A rizikótényezők tényleges kockázati szerepét azonban eddig egyetlen tanulmányban sem igazolták, ezért ilyen esetekben különösen fontos, hogy a kemoterápia várható minimális előnyéről és kockázatairól a beteg pontos tájékoztatást kapjon, és a döntés gondos, egyedi mérlegeléssel történjen. Adjuváns kezelés esetében szerencsés, ha ez ellenőrzött klinikai tanulmány keretében történik.

Az orális szerek, továbbá az irinotecan és az oxaliplatin hatékonyságát a colorectalis rák adjuváns kezelésében számos nagy klinikai tanulmányban vizsgálják. A közelmúltban váltak hozzáférhetővé a MOSAIC tanulmány hároméves adatai, amelyben az 5-fluorouracil/leucovorin kezelést és ugyanezt oxaliplattal kiegészítve hasonlították össze 2246, II-III. stádiumú betegben. Az oxaliplattal tartalmazó hármas kombináció a hároméves, betegségmentes túlélést 72,9%-ról 78,2%-ra javította. Az előzetes eredmények alapján úgy tűnik, hogy a III. stádiumú vastagbélrákok között is érdemes elkülöníteni egy fokozott rizikójú csoportot, akiknél az adjuváns kezelésben célszerű az irinotecan vagy az oxaliplatin kombinálása.

Rectumtumorok adjuváns kezelése

A colontumorokkal szemben a rectumdaganatok elsősorban a kismedencébe adnak áttéteket, ezért a végbél-tumorok adjuváns kezelésében a kemoterápiával szemben nagyobb szerepe van a radioterápiának. Másfél évtizede jelentek meg az első nagy tanulmányok eredményei, amelyek kimutatták, hogy a posztoperatív kemo-

3. TÁBLÁZAT

A kemoterápiát indokló kedvezőtlen prognosztikus tényezők a Dukes (Astler–Coller) B2 stádiumú colorectalis daganatokban

Fiatal életkor.
 Rosszul differenciált tumor.
 Mikroszatellita-stabilitás.
 p53 mutáció.
 Magas S-fázis-arány.
 Műtét előtti magas carcinoembrionális antigénszint.
 Inkomplett reszekció.
 Bizonytalan sebészi, illetve patológiai adatok (nyolcnál kevesebb nyirokcsomó).
 Nyirokér-, illetve vénainvázio.
 A szomszédos szervek infiltrációja.
 Ileus vagy perforáció miatt végzett műtét.

és radioterápia kedvezően befolyásolja a rectumtumorok kiújulását és a túlélést (31). A rectumtumorok onkológiai kezelésének az alapja az, hogy amíg T_{1-2}, N_0, M_0 tumorokban a posztoperatív recidívaarány 10% alatt van, T_3, N_0, M_0 daganatokban ez a szám 15–35%, a T_{3-4}, N_{1-2} tumorokban 45–65%.

A sugárkezelés a rectum distalis kétharmadában elhelyezkedő, T_{3-4}, N_{0-2}, M_0 stádiumú tumorok esetében jön szóba.

Kezdetben a kezelés többnyire a posztoperatív szakban történt, ma egyre nagyobb arányban alkalmazzák a műtétet megelőzően, de az optimális módszer kérdése még nem eldöntött. A posztoperatív kemoterápia is javítja az eredményeket, de a preoperatív módszer az eddigi adatok szerint hatékonyabb. Az eddigi összehasonlító vizsgálatok szerint a preoperatív alkalmazás esetében valamivel jobb a túlélés, csökken a műtét során a tumorsejtek szóródása, kevesebb az akut toxicitás, és egyes esetekben a sphincter megőrzését is elősegíti a radioterápia. Hátránya, hogy a kialakult irradiációs proctitis, dermatitis néha technikailag nehezíti a műtétet, de összességében kevesebb a szövődmény, mint a posztoperatív kezelésnél (32). Korábban a posztoperatív kezelés mellett szólt, hogy a műtét pontosabb stádiummeghatározást tett lehetővé, ma azonban a korszerű képalkotó módszerek (CT, MRI, endorectalis ultrahang) pontossága megközelíti a patológiai feldolgozását.

A svéd Uppsala tanulmányban közvetlenül hasonlították össze a preoperatív és posztoperatív radioterápia eredményeit. A műtétet megelőző kezelés hatékonyabbnak bizonyult a kiújulás megelőzésében, mint a posztoperatív módszer (12% vs. 21%) (33). Egy 22 tanulmány eredményeit összesítő, igen nagy betegcsoport (8517 beteg) adatait feldolgozó metaanalízisben a pre-, illetve posztoperatív radioterápiát kapott betegek kezelésének eredményeit hasonlították össze egymással és a „csak” operált betegek eredményeivel. Az éves kiújulás 46%-kal kevesebb volt a preoperatív és 37%-kal kevesebb a posztoperatív kezelésben részesültekénél. Az ötéves túlélés azonban csak marginálisan volt jobb a radioterápiás csoportban, mint a kontrollbetegek esetében (45% vs. 42,1%) (34).

Nem eldöntött kérdés, hogy a kemoterápia javítja-e a sugárkezelés hatását. Egyes kísérletes adatok szerint az 5-fluorouracil fokozza a tumorsejtek radioszenzitivitását. A totális mesorectalis excisiós technikával végzett rectumtumorműtétek adjuváns radio-, illetve kemoterápiájának vizsgálatáról még nincsenek értékelhető eredmények.

Újabb biológiai kezelések

A tumorsejtek biológiájának alaposabb megismerésével a kutatás olyan szerek kidolgozására irányul, amelyek a daganatok növekedésében, propagációjában fontos tényezőket célozzák meg, ezek gátlásával igyekeznek a tumorok fejlődését megállítani, illetve lassítani. Ilyen tényezők többek között a sejtciklus regulációja, az

apoptózist befolyásoló tényezők, a tumorinvázió, -angiogenezis, metasztázisképződés, ciklooxygenáz-(COX-) enzimek. A biológiai kezelések új fejezetét jelenthetik a génterápiás módszerek.

Cetuximab

Az epidermális növekedési faktor receptora (EGFR) 170 kDa molekulatömegű transzmembrán protein, intracelluláris tirozinkináz doménnel, az erbB/HER transzmembrán-receptor fehérjecsald tagja. Az EGFR, többek között, a sejtproliferáció, migráció, angiogenezis fokozásában játszik szerepet, és gátolja az apoptózist. Számos tumorban megfigyelhető az EGFR fokozott expressziója, többek között colorectalis rákban szenvedő betegekben is, amely kedvezőtlen prognosztikus tényezőként értékelhető. Az EGFR-gén túlszabályozása a colorectalis rákos betegek 60–80%-ában kimutatható. Különböző módszerekkel próbálták visszaszorítani az EGFR-overexpressziót, ezek közül a cetuximab (Erbix) tűnik jelenleg a legígéretesebbnek.

A cetuximab IgG1 monoklonális antitest kiméra, amely kompetitív módon kötődik az EGFR extracelluláris doménjéhez, anélkül, hogy aktiválná a tirozinkinázt. A kötődés a jelátvitel blokkolásához, a tumornövekedés gátlásához és apoptózishoz vezet. Egyéb mechanizmusok is hozzájárulhatnak a hatáshoz: az angiogenetikus faktorok képződésének gátlása, az antitestdependens, sejtközvetített citotoxicitás, a radio- és kemoterápia hatásának erősítése stb. Ugyancsak az EGFR-t gátolja a gefitinib és az erlotinib, csak más mechanizmussal: a tirozinkináz-foszforiláció blokkolásával.

Egy európai fázis II multicentrikus (BOND) tanulmányban (35) 329, metasztázist adó, irinotecanra rezisztens colorectalis rákban szenvedő beteget kezeltek cetuximabval vagy cetuximab és irinotecan kombinációjával. A válaszarány a monoterápiás csoportban 11%, a kombinációs kezelés mellett 22,9% volt, az átlagos túlélés 6,9 hónap, illetve 8,6 hónap. A tanulmány eredménye arra utal, hogy a *cetuximab képes megváltoztatni az irinotecannal szemben kialakult rezisztenciát, visszaállítja az irinotecan iránti érzékenységet*. A cetuximabra jellemző mellékhatás az acneszerű kiütés, amely a betegek egyhatodánál megfigyelhető. Azt is megfigyelték, hogy azoknál a betegek-nél várható jó terápiás eredmény, akiknél a kiütés kialakul (36). A tumor EGFR-szintje és a cetuximab hatása között nem találtak összefüggést.

Bár rectum-daganatok esetében az optimális kemo- és radioterápiás módszer még nem eldöntött, egyre több adat szól a preoperatív kezelés mellett.

A monoterápiával szemben a kettős, hármas, négyszeres kombinációs kezelések hatékonyabbak, és úgy tűnik, hogy az alkalmazás módja, sőt, az egyes szerek sorrendje is lényeges.

Az FDA 2004 februárjában elfogadta a cetuximabot kombinációs kezelésben a terápiarezisztens, előrehaladott colorectalis rák kezelésében. Cetuximabra vonatkozó klinikai tapasztalat egyelőre korlátozottan áll rendelkezésre, főként az irinotecannal szemben rezisztens, metasztatizáló esetekre vonatkozik. Jelenleg is folynak – az előzetes adatok szerint ígéretes – tanulmányok a cetuximab hatásáról a colorectalis rák első vonalbeli és adjuváns kezelésében. A közeli jövő kutatásának fontos gyakorlati célja azoknak a betegeknek a kiválasztása, akiknél elsősorban ajánlható a kezelés.

Bevacizumab

A tumorok növekedését biztosító jelentős tápanyag- és oxigénszükséglet kielégítéséhez új erek képződésére van szükség. A legfontosabb angiogenetikai tényező a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF), amelynek a fiziológiás és patológiai angiogenezis regulálásában, a proliferáció és a permeabilitás szabályozásában van szerepe, antiapoptotikus hatású az újonnan képződött erek számára. A VEGF az ér endothel-sejtjein expresszáldó két receptor (VEGFR1 és VEGFR2) sejt felszíni tirozinkináz-kötő helyeihez kapcsolódva fejti ki hatását. A VEGF fokozott termelődését colorectalis rákban szenvedők felében mutatták ki, és ez rosszabb prognózissal jár.

A *bevacizumab* rekombináns, humanizált, monoklonális antitest, amely a VEGF-ligandhoz kötődve gátolja az angiogenezist, gátolja a receptorokkal való interakciót. További indirekt hatása, hogy a tumorvasculatúra megváltoztatásával javítja a kemoterápiás szerek bejutását a daganatba. Fő mellékhatásai: vérzések, thromboemboliás szövődmények, hipertenzív reakció.

A legjelentősebb, nagy, multicentrikus fázis III tanulmányban (37) 813, korábban citosztatikumot még nem kapott beteget kezeltek 5-fluorouracil/leucovorinnal, valamint irinotecannal (IFL), és a betegek fele bevacizumabot is kapott. Mind a válaszadási arány (OR: 45% vs. 35%), mind a progressziómentes túlélés (TTP: 10,6 vs. 6,2 hónap), mind az átlagos túlélés (OS: 20,3 vs. 15,6 hónap) szignifikánsan jobb volt az antitesttel kezelt betegek esetében. Az FDA 2004-ben a bevacizumabot is elfogadta a kombinációs kezelésben, mint első vonalbeli szert (36).

Ciklooxigenáz-gátlás

A ciklooxigenáz (COX-) enzimek, különösen a COX-2 a tumorsejt-proliferáció, a mutagén szintézis, az angiogenezis, a metasztázisképzés fokozásával, a tumorsejtek apoptózisának és a szervezet immunválaszának a befolyásolásával szerepet játszanak a karcinogenezisben. Kontrollált tanulmányokban igazolták familiáris adenomatosus polyposisban a celecoxib kemo-preventív hatását. A kezdeti vizsgálatok alapján, citosztatikumokkal kombinálva a celecoxib ígéretesnek tűnik a vastagbélrák kezelésében (16).

A citosztatikus kezelés optimalizálása

A kemoterápiában alkalmazott szerek metabolizmusának pontos ismerete, a molekuláris markerek, a karcinogenezisben szerepet játszó gének hatásának jobb megismerése felveti a lehetőséget, hogy pontosabban válasszuk ki az adott beteg számára a legcélszerűbb kezelést, fokozzuk a terápiás hatást, csökkentjük a mellékhatásokat.

A gyakorlatban alkalmazott, igazoltan hatékony kezelések esetében is még keresik a leghatékonyabb alkalmazási módot (bolus injekció, infúziós, orális, lokális adagolás stb.), az egyes kezelések tartamának, a kezelések közti intervallumok optimális idejét.

Itt kell megemlíteni, hogy egyre több felmérésben igazolják, hogy az *idős betegek* citosztatikus kezelésének eredményei, veszélyei nem térnek el lényegesen a fiatalabbakétól (38), azaz az ő esetükben is indikált a hasonló kezelés, természetesen szigorú, egyéni mérlegelés alapján, az általános állapot, a társbetegségek figyelembevételével.

A *dihidropirimidin-dehidrogenáz* az 5-fluorouracil katabolizmusában a meghatározó enzim hatására dihidro-5-fluorouracil keletkezik, ami hatástalan. A felezési idő rövid, 15–20 perc. A dihidropirimidin-dehidrogenáz gátlásával fokozni lehet a terápiás hatást, viszont alacsony dihidropirimidin-dehidrogenáz-szint esetén súlyos mellékhatások fordulhatnak elő. Genetikai polimorfizmus miatt az enzim szintje a populáció 2–4%-ában kritikusan alacsony vagy hiányzik, ami 5-fluorouracil-kezelés során életveszélyes szövődményekhez vezethet.

A *timidilátszintetáz* a pirimidinszintézis legfontosabb enzime. Az 5-fluorouracil legfontosabb hatása a timidilátszintetáz gátlása. Magas timidilátszintetáz-szint esetén a prognózis rosszabb, az 5-fluorouracil-kezelés hatékonysága romlik, a mellékhatások veszélye nő. Ezeknek a betegeknek más hatásmechanizmusú kezelés adása célszerű (például irinotecan).

A *p53* tumorszuppresszor gén az apoptózis folyamatában játszik fontos szerepet. Mutáns *p53* jelenléte rosszabb prognózist jelent, de az 5-fluorouracil terápiás hatása jobb. A *p53*-mutáció és a timidilátszintetáz-szint mérésével bizonyos mértékig prognosztizálni és optimalizálni tudjuk az 5-fluorouracil-kezelés hatását (39). *Mikroszatellita instabilitás*. A colorectalis rák kialakulásában többszörös sejtgenetikai mutációk összegeződnek, és a sejt malignusan transzformálódik. A colorectalis rákok 85%-ában kromoszomális instabilitás következtében alakul ki a daganat. A mikroszomális instabilitásnak (MSI) a hereditér nonpolyposis colorectalis carcinoma (HNPCC) patogenezisében döntő szerepe van, de a sporadikus colorectalis rákok mintegy 15%-a is MSI-pozitív. Mai tudásunk szerint az MSI-pozitív betegek prognózisa (túlélése) jobb, mint a mikroszatellita stabilaké (MSS) (40, 41), ugyanakkor az 5-fluorouracil-kezelésre rosszul reagálnak, ami azt jelentené, hogy MSI-pozitív esetekben az 5-fluorouracil kezelés nem ajánlott. A kérdés azonban még további tisztázásra szorul (42).

Kronomoduláció: a gyógyszerbevitel idejének szabályozása, amely optimális esetben a hatékonyságot növeli, a mellékhatások arányát csökkenti.

A monoterápiával szemben a kettős, hármas, négyes *kombinációs kezelések* lényegesen hatékonyabbak, úgy tűnik, hogy az alkalmazás módja, sőt, az egyes szerek sorrendje is lényeges (szekvenciális kezelés).

Összefoglalás

Az elmúlt másfél évtizedben jelentősen megváltozott a colorectalis daganatok kemo-, illetve radioterápiája. Az évtizedek óta használt 5-fluorouracil biomodulátorokkal való kiegészítése, az alkalmazási módszerek továbbfejlesztése (folyamatos infúziós adás, orális szerek) jelentősen javították a hatékonyságot. Komoly fejlődést jelent az irinotecan, illetve az oxaliplatin alkalmazása, amelyek a metasztázist adó vastagbélrákok túlélését háromszorosára növelte. Hatékonyabbá vált a metasztázisok kezelése is. Adjuváns kemoterápia indokolt a Dukes-féle C stádiumú vastagbél-tumorok és kedvezőtlen prognosztikus tényezők esetén a B2 stádiumú tumorok esetén. A rectum-tumorok prognózisát javítja a neoadjuváns és adjuváns radio- és kemoterápia. A kettős, hármas, négyes kombinációs kezelések a monoterápiával szemben hatékonyabbnak tűnnek. Az

A CIKKBEN SZEREPLŐ, MAGYARORSZÁGON FORGALOMBAN LÉVŐ GYÓGYSZEREK

Gyári név	Hatóanyagnév	Kiszerezés
<i>Hagyományos forgalomban lévő gyógyszerek:</i>		
5-fluorouracil „Ebeve”	5-fluorouracil	infúzióhoz
Fluoro-uracil ICN		injekció
Flourouracil-Teva		injekció
Decaris	levamisol	tabletta
Leucovorin Ca	leucovorin	injekció
Leucovorin-Teva		injekció
Campto	irinotecan	infúzióhoz
Xeloda	capecitabine	tabletta
Tomudex	raltitrexed	por infúzióhoz
Erbitux	cetuximab	infúzióhoz
UFT	tegafur+uracil	kapszula

Magyarországon jelenleg még nem forgalmazott szerek:

Eloxatin	oxaliplatin
Avastin	bevacizumab

A www.pharmindex.hu weblapon 2005. február 25-én rendelkezésre álló információk alapján összeállítva.

új biológiai szerek (így például az EGFR és a VEGF elleni monoklonális antitestek) tovább javíthatják a betegek esélyeit.

IRODALOM

- Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2(9):533-43.
- Ottó S, Kásler M. Rákmortalitás és incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magyar Onkológia* 2002;46:111-7.
- Gill S, Thomas RR, Goldberg RM. Review article: colorectal cancer chemotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:683-92.
- McArdle C, Hole D. Impact of variability among surgeons on post operative morbidity and mortality and ultimate survival. *Br Med J* 1991;302:1501-5.
- Armban G, Nilsson E, Halbrook O, et al. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:375-9.
- Nocum S, Midgley R, Kerr DJ. Colorectal cancer. *Acta Oncol* 2003;42:263-75.
- Láng I. A colorectalis carcinoma multidiszciplináris szemléletű belgyógyászati-onkológiai kezelése. *LAM* 2001;11(2):118-29.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 2000;322:352-8.
- Piedbois P, Michiels S, for the Meta-Analysis Group in Cancer. Survival benefit of 5-FU/leucovorin over 5-FU bolus in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis based on 2751 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:A1180.
- QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additive levamisole, higher-dose folinic acid both as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomized trial. *Lancet* 2000;355:1588-96.
- Haydon A. Adjuvant chemotherapy in colon cancer: what is the evidence? *Intern Med J* 2003;33:119-24.
- Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(1):301-8.
- de Gramont A, Bosses J, Milan C, et al. Randomised trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15(2):808-15.
- Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2282-92.
- Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(21):4097-106.
- Braun AH, Achterath W, Wilke H, et al. New systemic frontline treatment for metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004; 100:1558-77.
- Cats A. New developments in systemic chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(Suppl 239):78-86.
- Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):251-60.
- Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;353:1413-8.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
- de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(19):2938-47.
- Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomised trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(1):136-47.
- Goldberg RM, Sargent D, Morton FR, et al. A randomized

- controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
25. Gamelin L, Boisdrion-Celle, Delva R, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4055-61.
 26. Tournigand C, Louvet C, Quinaux E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer (MCR): final result of a Phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:494a
 27. Schlag PM, Benhidjeb T. Resection and local therapy for liver metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:299-317.
 28. Van Cutsem E, Verslype C, Demedts I. The treatment of advanced colorectal cancer: where are we now and where do we go? *Best Practice Res* 2002;16:319-30.
 29. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colonic B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1356-63.
 30. Mamounas E, Wieland S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical, Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999;17:1349-55.
 31. NIH Consensus Conferenc. Adjuvant therapy for patient with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
 32. Wu JS, Fazio VW. Management of rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2004;8:139-49.
 33. Jansson-Frykholm G, Olimelius G, Pahlam L. Pre-operative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomised trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36:564-72.
 34. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: asystematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-304.
 35. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
 36. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:292-302.
 37. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bavacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
 38. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Eng J Med* 2001;345:1091-7.
 39. Kralovánszky J, Besznyák I, Köves I, et al. A timidilát szintézis enzimének prognosztikai szerepe emberi colorectalis daganatokban. *Magyar Onkol* 1997;41:94-9.
 40. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tuor microsatellite instability (MSI) status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-57.
 41. Kahlenberg MS, Sullivan JM, Witmer DD, Petrelli NJ. Molecular prognostics in colorectal cancer. *Surgical Onkol* 2003;173-86.
 42. Gill S, Goldberg RM. First-line treatment strategies to improve survival in patients with advanced colorectal cancer. *Drugs* 2004;64(1):27-44.



CARPE DIEM!

A MAGYAR MENOPAUZA TÁRSASÁG PÁLYÁZATA

A menopauza medikalizációjában az úgynevezett szelíd gyógymódok, a gyógynövény-terápia, mozgásterápia, gyógytorna, diéta, akupunktúra és más komplementer, illetve kiegészítő módszerek a kellenél jobban háttérbe szorultak. Ezek megismertetésére a szakmai közvéleménnyel, a páciensekkel és a laikus közönséggel azok az értő és szakképzett gyógyító személyek hivatottak, akik a Magyar Menopauza Társaságban (MMT) tevékenykednek.

A Magyar Menopauza Társaság keretében 2003-ban megalakult Komplementer Medicina Fórum pályázatot ír ki az MMT tagjai számára a menopauza terápiájában alkalmazható komplementer, illetve alternatív nem hormonális gyógymódok

- megismertetésével,
- továbbfejlesztésével,
- elterjesztésével,
- tudományos, szakmai, egészségügyi ellátórendszerbeli, pszichoszociális, finanszírozási háttérke-reteinek megértésével és megteremtésével,
- a menopauzális hormonterápiával történő harmonizálással foglalkozó pályamunkák részére, amelyek a hazai és nemzetközi szakirodalomra alapozott elméleti megfontolások mellett, jelentős számú pácienset érintő gyakorlati eredmények esélyét is képesek felmutatni.

A pályázatokat az MMT VI. kongresszusának tudományos bizottsága bírálja el.

A pályázat 1. díja 100 000 Ft, 2. díja 50 000 Ft kongresszusi részvételi vagy publikációs támogatás.

A díjazottak az MMT VI. kongresszusán előadás formájában ismertetik anyagukat.

A pályázatot az MMT címére kell küldeni: Szent Margit Kórház, 1032 Budapest, Bécsi út 132. Határidő: 2005. május 1.