

Colorectalis májmetastasisok komplex kezelése

Konszenzuskonferencia, Budapest, 2019. április 5.

Magyar Hepato-Pancreatico-Biliaris (HPB) Kutatócsoport, Budapest¹

A szervezőbizottság:

Dr. Szijártó Attila¹, Dr. Hahn Oszkár¹, Dr. Fülöp András¹, Dr. Kokas Bálint¹,
Dr. Pekli Damján¹, Dr. Bárdos Dávid¹

A szakértők névsora:

Dr. András Csilla², Dr. Bartek Péter³, Dr. Battyáni István⁴, Dr. Bezsilla János⁵, Dr. Bodoky György⁶,
Dr. Bogner Barna⁷, Dr. Bursics Attila⁸, Dr. Csósz Tibor⁹, Dr. Damjanovich László¹⁰, Dr. Dank Magdolna¹¹,
Dr. Dankovics Zsófia¹², Dr. Deák Pál Ákos¹³, Dr. Dede Kristóf⁸, Dr. Doros Attila¹³, Dr. Dudás Ibolyka¹⁴,
Dr. Györke Tamás¹⁵, Dr. Hahn Oszkár¹, Dr. Hartmann Erika¹³, Dr. Hitre Erika¹⁶, Dr. Horváth Zsolt¹⁷,
Dr. Imre Marianna⁴, Dr. Kalmár Nagy Károly¹⁸, Dr. Káposztás Zsolt¹⁹, Dr. Kóbori László¹³,
Dr. Kupcsulik Péter¹, Dr. Landherr László²⁰, Dr. Lóderer Zoltán²¹, Dr. Mangel László²², Dr. Máthé Zoltán¹³,
Dr. Mersich Tamás²³, Dr. Mezei Klára²⁴, Dr. Mohos Elemér²⁵, Dr. Oláh Attila²⁶, Dr. Pajor Péter²⁷,
Dr. Palkó András²⁸, Dr. Pápai Zsuzsanna²⁹, Dr. Papp András¹⁸, Dr. Patyánik Mihály²⁰, Dr. Petri András³⁰,
Dr. Révész János³¹, Dr. Ruzsa Ágnes³², Dr. Schlachter Krisztina³³, Dr. Sikorszki László³⁴, Dr. Sipócz István³⁵,
Dr. Székely Eszter³⁶, Dr. Szijártó Attila¹, Dr. Torday László³⁷, Dr. Tóth Lajos Barna³⁸

A zsűri:

Dr. Dósa Edit¹⁴, Dr. Harsányi László¹, Dr. István Gábor³⁹, Dr. Landherr László²⁰,
Dr. Lázár György³⁰, Dr. Lövey József⁴⁰, Dr. Schaff Zsuzsa³⁶, Dr. Szűcs Ákos¹, Dr. Vereczkei András¹⁸

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Klinika, Debrecen

³Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Radiológiai Osztály, Győr

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika, Pécs

⁵Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház, Mellkas- és Érssebészeti Osztály, Miskolc

⁶Dél-pesti Centrumkórház, Onkológiai Osztály, Budapest

⁷Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Pécs

⁸Uzsoki Utcai Kórház, Sebészeti-Onkosebészeti Osztály, Budapest

⁹Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház, Onkológiai Osztály, Szolnok

¹⁰Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Debrecen

¹¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Központ, Budapest

¹²Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Onkoradiológiai Osztály, Szombathely

¹³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

¹⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

¹⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Nukleáris Medicina Központ, Budapest

¹⁶Országos Onkológiai Intézet, „B” Belgyógyászati-Onkológiai Osztály és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

¹⁷Bács-Kiskun-Szolnok Megyei Kórház, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét

¹⁸Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Pécs

¹⁹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Viszcerális Daganatsebészeti Egység, Kaposvár

²⁰Uzsoki Utcai Kórház, Onkoradiológiai Osztály, Budapest

²¹Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Általános, Ér- és Plasztikai Sebészeti Osztály, Szombathely

²²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Intézet, Pécs

²³Országos Onkológiai Intézet, Daganatsebészeti Központ, Hasi Sebészeti Osztály, Budapest

²⁴Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jósza András Oktatókórház, Onkoradiológiai Osztály, Nyíregyháza

²⁵Csolnoky Ferenc Kórház, Sebészeti Centrum, Általános Sebészeti Osztály, Veszprém

²⁶Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Általános Sebészeti Osztály, Győr

²⁷Szent Borbála Kórház, Központi Radiológia, Tatabánya

²⁸Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika, Szeged

²⁹Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Onkológiai Osztály, Budapest

³⁰Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged

³¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház, Klinikai Onkológiai és Sugarterápiás Centrum, Miskolc

³²Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Klinikai Onkológiai Osztály, Kaposvár

³³Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest

³⁴Bács-Kiskun Megyei Kórház, Általános Sebészeti Osztály, Kecskemét

³⁵Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkoradiológiai Osztály, Győr

³⁶Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Patológiai Intézet, Budapest

³⁷Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged

³⁸Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jósza András Oktatókórház, Sebészeti Osztály, Nyíregyháza

³⁹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sebészeti Klinika, Budapest

⁴⁰Országos Onkológiai Intézet, Sugarterápiás Osztály, Budapest

Érvényesség:

A „Colorectalis májmetastasisok komplex kezelése – konszenzuskonferencia” anyaga és az ebből készült jelen útműtató a 2019. április 5-én megtartott budapesti konferencián történt kihirdetésétől módosítási vagy visszavonási érvényes.

(Beérkezett: 2019. július 1.; elfogadva: 2019. július 15.)

TARTALOM

Bevezetés, módszerek

1. Diagnosztika és staging
 2. Potenciálisan kuratív terápiák – Sebészeti elvek, ablatiós kezelések
 3. Onkológiai aspektusok
 4. A kezelést meghatározó klinikai, patológiai és molekuláris prognosztikai faktorok
 5. Palliatív ellátás
- Irodalom

Rövidítések

ALPPS = (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy); ALTPS = (associating liver tourniquet and portal vein ligation for staged hepatectomy); CAPOX = (capecitabine combined with oxaliplatin) capecitabin oxaliplatinnal kombinálva; CASH = (chemotherapy-associated steatohepatitis) kemoterápia-asszociált steatohepatitis; CEA = carcinoembryonalis antigen; CEUS = (contrast-enhanced ultrasound) kontrasztanyagot UH-vizsgálat; CRC = (colorectal cancer) vastagbélrák; CRLM/CLM = (colorectal liver metastasis) colorectalis májmetastasis; CRS = (cytoreductive surgery) cytoreduktív műtét; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; cUH = contrast-UH; DEBIRI = (drug-eluting beads loaded with irinotecan) irinotekánkibocsátó partikulum; DEB-TACE = (drug-eluting bead – transarterial chemoembolization) kemoterapeutikumot kibocsátó partikulum – transarterialis chemoembolisatio; DFS = (disease-free survival) betegségmentes túlélés; EGFR = (epidermal growth factor receptor) az epidermális növekedési faktor receptora; FLR = (future liver remnant) reszekció utáni maradék májállomány; FLRV = (future liver remnant volume) reszekció utáni maradék májvolumen; FNAB = (fine-needle aspiration biopsy) finomtű-aspirációs biopszia; FOLFOX/FOLFOXIRI = fluorouracil-oxaliplatin kombinált kemoterápia; GRADE = (grading of recommendations assessment development and evaluation) ellátásfejlesztési és -értékelési ajánlások súlyozási rendszere; H/dMMR = (high/deficient mismatch repair) hibás bázispárosodás javításának elégtelensége; HIPEC = hyperthermiás intraperitonealis kemoterápia; ICG = (indocyanine green) indociánzöld; IOUS = (intraoperative ultrasound) intraoperatív UH; MDCT = (multidetector computed tomography) multidetektoros komputertomográfia; MMR = (mismatch repair) hibás bázispárosodás javítása; MR = (magnetic resonance) mágneses rezonancia; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képalkotás; MSI = (microsatellite instability) mikroszatellita-instabilitás; MSI/MMR = (microsatellite instability/mismatch repair) mikroszatellita-instabilitás/hibás bázispárosodás javítása; MWA = (microwave

ablation) mikrohullámú ablatio; NASH = (non-alcoholic steatohepatitis) nem alkoholos eredetű steatohepatitis; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (az OEP jogutódja); NED = (no evidence of disease) nincs kimutatható betegség; OS = (overall survival) teljes túlélés; PET-CT = (positron emission computer tomography) pozitronemissziós CT; PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés; postChtx (SOS, CASH) = kemoterápia okozta szindrómák (sinusoidális obstrukciós szindróma, kemoterápia-asszociált steatohepatitis); PTD = percutan transhepaticus drenázs; PVE = (portal vein embolization) vena portae-embolisatio; PVL = (portal vein ligation); vena portae-ligatura; PVO = (portal vein occlusion) vena portae-occlusio; RECIST/mRECIST = (response evaluation criteria in solid tumors/modified response evaluation criteria in solid tumors) tumorválasz-értékelési kritériumok szolid daganatokban/módosított tumorválasz-értékelési kritériumok szolid daganatokban; RFA = (radiofrequency ablation) rádiófrekvenciás ablatio; SBRT = (stereotactic body radiation therapy) stereotaktikus test-sugárterápia; sFLR = (standardized future liver remnant) standardizált reszekció utáni maradék májállomány; sFLV = (standardized functioning liver volume) standardizált funkcionáló májvolumen; SIRT = (selective internal radiation therapy) szelektív belső sugárterápia; SOS = (sinusoidal obstruction syndrome) sinusoidális obstrukciós szindróma; SPECT = (single-photon emission computed tomography) egyfoton-emissziós CT; UH = ultrahang; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vasculáris endothelialis növekedési faktor

Hazánkban évente kb. 10 000 colorectalis carcinomát diagnosztizálnak (Nemzeti Rákregiszter, utolsó elérhető adat, 2015). A colorectalis májmetastasisok incidenciájáról nincs elérhető hazai adat. Közismert azonban, hogy a vastagbél-daganatos betegek 50%-ánál várható májmetastasis megjelenése, 25%-ánál pedig már a primer tumor diagnózisánál felismerik a májáttétet. A felismert metastasisok legalább 25%-a primeren reszekálabilis, de a fennmaradó betegek jelentős része is reszekálhatóvá tehető onkológiai kezelés után (konverziós kemoterápia), illetve a maradék máj hipertrofizálását szolgáló eljárások segítségével. Ezen adatokat figyelembe véve, óvatos becslés szerint is Magyarországon évente – csak CRLM miatt – legalább 1000–1200 májreszekciót kellene végezni. A valóság azonban az, hogy bár a hepatectomiák száma növekszik, az évente elvégzett májreszekciók száma (bármilyen okból: benignus, malignus tumor, egyéb ok) jelenleg csak kicsivel több, mint 1000.

A diagnosztikus és intervenciós radiológia, az onkológia és a sebészet jelentős fejlődését tapasztaltuk az utób-

bi évtizedben, melynek komplexitása szükségessé tette, hogy a CRLM kezelésében érintett társszakmák szakemberei között egy közös nyelv alakuljon ki, és a radiológusok, onkológusok és sebészek olyan országos szakmai irányelvet fogalmazzanak meg, amellyel a betegek kezelése egységesíthető. Magyarországon eddig a colorectalis májjáttétekre vonatkozó kezelési elv nem volt elérhető.

A felfedezett primer daganathoz képest azok májmetastasisainak arányaiban kevés számú kuratív célú reszekciója és a colorectalis májjáttétek sebészi ellátására vonatkozó hazai ajánlás hiánya hívta létre az első hazai colorectalis májmetastasisok komplex kezeléséről tartott konszenzuskonferenciát 2019. április 5-én, Budapesten.

A konferencián radiológus, onkológus, sebész és patológus szakértők részvételével 115 releváns, a napi klinikai gyakorlatban felmerült kérdésre kerestek és foglaltak meg széles szakmai körben már nemzetközileg elfogadott, az aktuális irodalmon alapuló szakmai ajánlásokat, részben a hazai környezetre is adaptálva.

MÓDSZEREK

A konszenzus kialakítása céljából a Magyarországon újdonságnak számító dán–zürichi konszenzuskonferenciamodelt alkalmaztuk [1].

A modell lényege, hogy megkülönbözteti azokat, akik az evidenciákat biztosítják (szakértők) azoktól, akik a végső következtetéseket levonják (zsűri). Újítása a zsűribizottság bevezetése. A zsűri az adott témában „laikus” szakemberekből áll. A zsűri csak olyan tagokból állhat fel, akik az adott témában elegendő ismerettel bírnak ahhoz, hogy a szakértők véleményeit értelmezni tudják, és minőségi, pártatlan bírálatokat tudjanak adni, figyelembe véve a felsorakoztatott evidenciákat. A jelen kezdeményezésre (colorectalis májmetastasisok komplex kezelése – konszenzuskonferencia) specifikálva a zsűri olyan tagokból állhat, akik a daganatos betegségek kezelésében nagy tapasztalattal rendelkeznek, de nem kizárólagosan, hanem csak részben vagy egyáltalán nem vesznek részt közvetlenül colorectalis májmetastasisok kezelésében.

A szakértőket olyan intézetekből, osztályokról, klinikákról választottuk ki, ahol az éves májműtétek száma több volt 25 betegnél a NEAK 2017. évi jelentése szerint.

A konferencia előkészítő fázisában a szervezőbizottság meghatározta a témákat, kiválasztotta a szakértői bizottságot, illetve a zsűritagokat. A szakértői bizottságok a szakirodalmat áttekintve összeállítottak egy bizonyítékon alapuló dokumentumot (evidence-based medicine), melynek alapján ajánlásokat foglaltak meg. A zsűri az így elkészített ajánlásokat megvizsgálta, azok evidenciaszintjeit, illetve a hivatkozott irodalmakat ellenőrizte.

Magán a konferencián a szervezőbizottság a konferencia lebonyolítását végezte, illetve a szakértők, a meghívottak, a nézők, illetve a zsűri között létrejövő vitát biztosította, az előre feltett kérdésekről a szavazást

lebonyolította. A szavazás során (melyben minden résztvevő részt vehetett) meghatároztuk az egyetértés fokát (teljes egyetértés: legalább 95% igen, erős egyetértés: legalább 70% igen, gyenge egyetértés: 50% + 1 szavazat igen). A szakértői bizottságok a konferencián bemutatták az evidenciákat, előterjesztették az ajánlásokat, és részt vettek a vitában.

A tanácskozás során a zsűri zárt körben az összes téma összes ajánlását újra megvizsgálta, amennyiben szükséges volt, további módosításokat javasolt, melyeket ezt követően előterjesztett a konferencia záró részében. Amennyiben további lényeges módosításra volt szükség, úgy azt a szakértői bizottságoknak visszautalta megvitatásra.

1. Diagnosztika és staging

1.1. Milyen radiológiai algoritmus alapján diagnosztizáljuk a (potenciálisan) colorectalis májmetastasisokat (CRLM)?

Kérdés: 1.1.1. UH, cUH, CT, MRI, PET/CT, IOUS (indikáció, specificitás/szenzitivitás)?

Megállapítás:

Preoperatív diagnózisra kontrasztanyag CT- és/vagy kontrasztanyag MR-vizsgálat szükséges. Amennyiben műtetre kerül sor, intraoperatív UH használata javasolt (akár 25%-ban mutathat több laesiót az MR-hez képest; az intraoperatív kontrasztanyag UH további 16%-ban találhat újabb laesiókat). Szenzitivitás/specificitás: UH 63/97%; CT 75/96%; MRI 81/97%; PET-CT 94/98%. Kontrasztanyag UH használható néhány góc karakterizálására.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [2, 3]

Kérdés: 1.1.2. Az extrahepaticus disseminatio kizárása céljából milyen vizsgálati eljárások javasolhatók?

Megállapítás:

Az extrahepaticus disseminatio vizsgálatára mellkasi CT- és PET-CT vizsgálat javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 2/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [4]

Kérdés: 1.1.3. Szükséges a preoperatív biopszia reszekció előtt?

Megállapítás:

Amennyiben legalább két képalkotó vizsgálat egyértelműen CRLM mellett foglal állást, és májreszekció terveznek, úgy a szövettani mintavétel nem szükséges. Ha májreszekció nem jön szóba, és/vagy a műtét előtt kemoterápia szükséges, vagy lokoregionális kezelést terveznek, szövettani mintavétel javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [5]

Kérdés: 1.1.4. Ha igen, ki indikálja?**Megállapítás:**

Biopsziát indikálhat az onkoteam, illetve annak bármelyik tagja, akinek a szakmai állásfoglalásához ehhez szükség van. Diagnosztikus probléma esetén az értékelő radiológus javasolhat biopsziát, és azt el is végezheti, a kezelő/beküldő orvossal egyeztetve. Az onkoteam feladata elsősorban már meglevő diagnózis esetén a terápiás döntés, nem pedig a diagnosztikus folyamat menedzselése.

Az ajánlás foka: GRADE 3/E, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: szakértői vélemény

Kérdés: 1.1.5. FNAB vagy core-biopszia javasolt?**Megállapítás:**

Amennyiben biopsziára szükség van, elsősorban core-biopszia javasolt, tekintettel arra, hogy a paraffinba ágyazott minta a későbbiekben is felhasználható – olyan biopsziás módszer javasolt, amelynek megfelelő szintű felhasználására minden eszköz és hozzáértő szakembergárda is rendelkezésre áll az adott helyszínen.

Az ajánlás foka: GRADE 3/E, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [6]

Kérdés: 1.1.6. Mi a teendő nem informatív biopszia esetén?**Megállapítás:**

Nem informatív biopszia esetén a mintavétel ismétlése javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 3/E, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [7]

1.2. Mi az elégséges/elfogadható módszer/technikai követelmény/specifikációk, amelyek szükségesek a CRLM radiológiai diagnosztikájához és a reszekabilitás megítéléséhez?

Kérdés: 1.2.1. Eszközpark**Megállapítás:**

Ultrahang: Az elsődleges detektálás eszköze. A kontrasztanyag UH a karakterizálást segíti. Biopszia és intervenció vezérlésre, illetve kiegészítő preoperatív vizsgálatokra is (például erekhez való viszony) alkalmas. 'Point of care' vizsgálat az elsődleges detektálásra nem javasolt.

CT: Preferálandó a 32 detektorsor alkalmazása; elsődleges rekonstrukció 1,25 mm; reformattált szeletvastagság: 3–5 mm.

MR:

Kötelező szekvenciák: T2 axiális, T1 duál- vagy multiecho (in/opp-phase vagy Dixon) axiális, T1 3D 'fat sat' natív és többfázisú (artériás, portális és késleltetett) posztkontrasztos axiális, diffúziósúlyozott axiális.

Optionális szekvenciák: T2 coronalis, T2 'fat sat' axiális, T1 3D 'fat sat' posztkontrasztos coronalis, T1 3D 'fat sat' késői (hepatobiliaris kontrasztanyag használata esetén).

(További modalitások: Intraoperatív UH, ha elérhető kontrasztanyag segítheti a részletesebb diagnózist.)

Az ajánlás foka: GRADE 3/E, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [3, 8]

Kérdés: 1.2.2. A kontrasztanyagok típusa, mennyisége?**Megállapítás:**

A nonionos, minél kevésbé hiperozmoláris jódos kontrasztanyag. Mennyisége a CT-berendezés lehetőségeitől függ, kb. 1–1,5 ml/tskg; injektor szükséges. MR-kontrasztanyag: lehetőleg nem – lineáris gadoliniumot tartalmazó kontrasztanyag –, a dózis a terméktől függ.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [9]

Kérdés: 1.2.3. Kontrasztfázisok, időzítésük?**Megállapítás:**

3 fázisos CT/MR (artériás, korai és késői vénás fázis) javasolt. A kontrasztanyag beadásának időzítésére kiegészítő szoftver használata javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 2/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [8]

Kérdés: 1.2.4. Szeletszám/szeletvastagság?**Megállapítás:**

Elsődleges rekonstrukció: 1,25 mm; reformattált szeletvastagság: 3–5 mm (CT és MR esetében is).

Az ajánlás foka: GRADE 3/E, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [8]

1.3. Terápiás válasz, eltűnt metastasisok**Kérdés: 1.3.1. Milyen radiológiai staging alapján (RECIST/mRECIST) írható le a terápiás válasz?****Megállapítás:**

Terápiás válasz követésére a RECIST1.1 szerinti értékelés a jelenleg leginkább ajánlható módszer, de a terápiás döntések meghozatalakor figyelembe kell venni a módszer korlátait. Onkológiai képértékelő szoftverek alkalmazása tovább pontosíthatja a kiértékelést.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10–12]

Kérdés: 1.3.2. Milyen modalitások szükségesek az eltűnt metastasisok diagnosztikájára?**Megállapítás:**

Lokális terápia terve esetén a májmetastasisok statusának pontos tisztázására MR-vizsgálat javasolt, hepatocytaspecifikus kontrasztanyaggal és diffúziósúlyozott méréssel (GRADE 1/A). Amennyiben műtetre kerül sor, annak kezdetén intraoperatív UH-vizsgálat javasolt (GRADE 1/C). (Válogatott esetekben exploratív lapa-

roszkópia során végzett, laparoszko-pos intraoperatív UH is alkalmazható.)

Az ajánlás foka: GRADE 1/A és 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [13–15]

2. Potenciálisan kuratív terápiák – Sebészeti elvek, ablatiós kezelések

2.1. Sebészet mint első választandó eljárás

Kérdés: 2.1.1. Elfogadható-e az a megállapítás, mely szerint a sebészet az elsődleges, leghosszabb túlélési esélyt biztosító választandó terápiás eljárás a CRLM kezelésében?

Megállapítás:

A colorectalis májjátétek kezelésére a leghosszabb túlélést biztosító eljárás a daganat műtéti eltávolítása. Elsődlegesen a sebészi reszekció választandó akkor, ha a máj daganatmentessé tehető, a műtétet követően elegendő funkcionális májtömeg marad, a májkeringés megtartható, az epeelfolyás biztosítható.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [16–18]

Kérdés: 2.2. A reszekabilitás feltételei (általános és májsebészeti feltételek)

Megállapítás:

Függetlenül minden egyéb klinikai tényezőtől, minden olyan betegnél elvégezhető a műtét, akinek teherbíró képessége megfelelő, az eltávolítható áttétek a májra és a regionális nyirokcsomókra (reszekábilis tüdő-) korlátozódnak. A sebészi reszekció feltétele, hogy a műtétet követően elegendő funkcionális májtömeg marad, a májkeringés megtartható, az epeelfolyás biztosítható. Cél: a tumormentesség elérése.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [19]

Kérdés: 2.2.1. Befolyásolja-e a metastasisok száma, illetve bilobaris elhelyezkedése a reszekabilitást?

Megállapítás:

Az egyoldali metastasisok száma nem befolyásolja a reszekabilitást, amennyiben az FLR primeren vagy PVO-t követően megfelelő.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Megállapítás:

Bilobaris elhelyezkedés esetén egylépcsős hepatectomia végezhető, ha az FLR elégséges. Kétlépcsős hepatectomia végezhető, ha PVO vagy ALPPS megfelelő FLR elérését eredményezi. Kutatni kell azokat a prediktív faktorokat, amelyek alapján következtetni lehet, hogy várhatóan kik lesznek azok a betegek, akiknél a második műtetre nincs lehetőség, mert az ő túlélési esélyük relatíve a legrosszabb.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [20–22]

2.3. Megmaradó volumenek (FLRV), a májfunkció mérése

Kérdés: 2.3.1. Mi a volumenmeghatározás (volumetria) gold standardja? (sFLV, 'kinetic growth rate' meghatározás)

Megállapítás:

A volumenmeghatározás egyértelműen hasznos a kiterjesztett májreszekciók, a többszakaszos májreszekciók és „beteg” májparenchyma esetén a major májreszekciók tervezése előtt. Egyéb major reszekció előtt szintén ajánlható, minor reszekciók előtt nem szükséges. 'Repeat' reszekciók előtt egyéni elbírálás szükséges, szintén a tervezett reszekció mértékétől függően. A legáltalánosabb a CT-volumetria, illetve szintén jól alkalmazható az MR-volumetria (ez utóbbi esetén a parenchyma állapotáról is bővebb információ nyerhető, illetve speciális kontrasztanyaggal funkcionális vizsgálat is végezhető egy ülésben). Az irodalmi adatok alapján azonban az egyik legfontosabb felismerés, hogy sajnos a volumen és a funkció nem mutat egyértelmű lineáris összefüggést. Bár az FLR-meghatározás során az MDCT- és MR-vizsgálatok egyenrangú módszerek, gold standard módszernek az MDCT-vizsgálat tekinthető.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Megállapítás:

Volumennövesztő eljárások, műtétek esetén az FLR-számítás egyértelműen ajánlott.

Az ajánlás foka: GRADE 1/A, erős *egyetértés*

Megállapítás:

A standardizált volumenmeghatározás, 'kinetic growth rate' szintén meghatározható, bizonyos esetekben segítheti a klinikai döntést, de evidencia vagy ajánlás jelenleg nem létezik.

Az ajánlás foka: GRADE 2/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [23–25]

Kérdés: 2.3.2. Mennyi az elégséges residualis májvolumen ép májszövet vagy károsodott májparenchyma (NASH / postChtx [SOS, CASH] / fibrosis / cirrhosis) esetén?

Megállapítás:

A tervezett maradék májvolumen normális májparenchyma esetén nagyobb kell, hogy legyen, mint 20%, „károsodott” májparenchyma (NASH, steatosis, kemoterápia okozta toxikus betegség: SOS, CASH, cholestasis) esetén nagyobb kell, hogy legyen, mint 30%, cirrhosis esetén nagyobb kell, hogy legyen, mint 40%.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [26–28]

Kérdés: 2.3.3. Melyik módszer bír prioritással a globális vagy regionális májfunkció megítélésében? (Például ICG, SPECT, ...)

Megállapítás:

Májreszekció előtt statikus funkcionális vizsgálatok alkalmazása minden esetben ajánlott. Cirrhosis esetén az

ICG-vizsgálat és a Child–Pugh-pontrendszer használata ajánlott. A Tc-mebrofenin SPECT- (SPECT-CT) vizsgálat az FLR becslésére is alkalmas. Határeseti/kétséges volumetriás vizsgálati értékeknél alkalmazása ajánlható. PVE, többszakaszos májreszekció és kiterjesztett reszekció, valamint ALPPS-műtét esetén a Tc-mebrofenin SPECT-CT vizsgálat szintén javasolható. A vizsgálat speciális volta miatt azonban a hozzáférés a vizsgálatához erősen limitált, így standard vizsgálatnak nem tekinthető. MR funkcionális vizsgálatnál elég információ még nem áll rendelkezésre, klinikai használata vizsgálatok keretében jön szóba. A volumetriás és a funkcionális vizsgálatokat a legcélravezetőbb egymást kiegészítve alkalmazni és értékelni.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [23, 29–31]

2.4. Reszekciós szél, 'repeat' reszekció

Kérdés: 2.4.1. Meghatározható-e a minimális ép reszekciós szél a pillanatnyilag rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján?

Megállapítás:

Nem határozható meg. Colorectalis májmetastasisok reszekciója esetén a cél az R0-reszekció.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [32, 33]

Kérdés: 2.4.2. Elfogadható-e az R1-reszekció (pozitív reszekciós szél, vascularis R1, cytoreductiv terápia)?

Megállapítás:

Colorectalis májmetastasisok kezelése során a debulking műtét sem OS-, sem PFS-előnyt nem jelent, nem ajánlott (GRADE 1/B).

Ezzel szemben az UH-vezérelt, parenchymaspóroló reszekciók során a vascularis R1-reszekció elfogadható, mivel ezekben az esetekben a túlélési eredmények az R0-reszekcióktól nem különböznek szignifikánsan (GRADE 1/C).

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [34–36]

Kérdés: 2.4.3. R1-reszekció esetén re-reszekció szükséges-e?

Megállapítás:

R1-reszekciót követően re-reszekció nem szükséges, mert nem javítja a túlélési eredményeket.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [37]

Kérdés: 2.4.4. Kötelező-e az anatómiai reszekció, vagy nonanatómiás reszekció (parenchymaspórolás/metastasectomia) is elfogadható?

Megállapítás:

Elfogadható az az állítás, hogy a nem anatómiai reszekció alkalmazható, mivel annak morbiditása az irodalmi adatok alapján is alacsonyabb az anatómiához képest, nem jelent onkológiai kompromisszumot a túlélés tekintetében, továbbá a parenchymakímélés miatt lehetőséget ad az ismételt reszekciókra.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [38]

Kérdés: 2.4.5. Recidív CRLM esetén végezhető re-reszekció (repeat resection)? Hány alkalommal?

Megállapítás:

A re-reszekció a hosszú távú túlélésbeli előny miatt javasolt recidív CRLM esetén (függetlenül attól, hogy hányadik alkalommal).

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [39]

2.5. Reszekabilitást fokozó eljárások (PVO):

PVL-PVE, two-stage hepatectomy

Kérdés: 2.5.1. Melyek a PVO-technikák indikációi?

Megállapítás:

PVO- (PVE/PVL) technikák preoperatív alkalmazása indokolt egy tervezett májreszekció esetében, amennyiben a reszekciót követően a maradék májvolumen (sFLR) 20% alatt marad egészséges májszövet esetén; illetve károsodott parenchyma esetén (kemoterápia, fibrosis) ez az arány 30%-ra, súlyos parenchymakárosodás esetén (cirrhosis, súlyos cholestasis) 40%-ra módosul.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [40]

Kérdés: 2.5.2. PVL vagy PVE javasolt elsődlegesen?

Megállapítás:

Májhipertrófiát előidéző eljárások tekintetében – a PVE és a PVL összehasonlításában – az FLR-hipertrófia, a morbiditás, a mortalitás és a betegség progressziója vonatkozásában szignifikáns különbség nem állapítható meg.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Megállapítás:

Minimálinvazív jellege miatt általában PVE javasolható. Ugyanakkor a IV-es szegmentum portaocclusió igénye esetén csak szelektív PVE jön szóba.

Az ajánlás foka: GRADE 2/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [41]

Kérdés: 2.5.3. Milyen hosszú legyen az interstage periódus PVO esetén?

Megállapítás:

PVO után 3–6 hét hosszúságú várakozási időszak elegendőnek bizonyult a reszekció biztonságos kivitelezéséhez.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [42–44]

Kérdés: 2.5.4. Fellelphet-e tumorprogresszió az interstage periódusban?

Megállapítás:

Az interstage periódus alatt a tumorelles kezeléstől függetlenül tumorprogresszió léphet fel.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [45, 46]

Kérdés: 2.5.5. Alkalmazható-e kemoterápia az interstage periódus alatt?

Megállapítás:

Az interstage periódus alatt alkalmazható kemoterápia, mert nem befolyásolja negatívan a máj regenerációját, és csökkenti a progresszió esélyét.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [46, 47]

Kérdés: 2.5.6. Megengedett biológiai kezelés (anti-VEGF) az interstage periódus alatt?

Megállapítás:

Az interstage periódus alatt alkalmazott biológiai terápia/anti-VEGF megengedett, mert nem befolyásolja hátrányosan a máj regenerációját, és csökkenti a progresszió esélyét.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [48, 49]

Kérdés: 2.5.7. Alkalmazható-e TACE/SIRT az interstage periódus alatt?

Megállapítás:

Az interstage periódus alatt TACE/SIRT alkalmazásaira irodalmi adatok nem állnak rendelkezésre, CRLM esetén klinikai tapasztalat sincs, így alkalmazásuk csupán klinikai vizsgálatok keretében javasolható.

Az ajánlás foka: GRADE 3/E, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: szakértői vélemény

2.6. A reszekabilitást fokozó eljárások (PVO): ALPPS

Kérdés: 2.6.1. Milyen indikációkkal/beválasztási kritériumokkal végezhető el ALPPS?

Megállapítás:

A rövid távú eredményeket figyelembe véve mindkét lebenyt érintő CRLM esetén, nem cirrhoticus májban, amennyiben a maradék máj elégtelen, ALPPS választandó/ajánlható a hagyományos eljárásokkal szemben.

Mindkét lebenyt érintő tumor esetén, amennyiben hagyományos eljárásokkal ('two-stage' hepatectomy) az FLR volumenének vagy funkciójának növekedése elégtelen volt (ún. 'rescue'), ALPPS végezhető.

Az ajánlás foka: GRADE 1/A, erős *egyetértés*

Megállapítás:

ALPPS-műtét részesíthető előnyben PVE-beavatkozással szemben. Egy lebenyt érintő colorectalis májatté-

tes betegeknel, választott esetekben – például hagyományos eljárásokkal várhatóan elégtelen FLR-funkció esetén, különösen fiatal (67 év alatt), jó májfunkciójú, jó általános állapotú betegek esetén – egyéni mérlegelés alapján.

Az ajánlás foka: GRADE 2/B, erős *egyetértés*

Megállapítás:

Csak az egyik oldali lebenyt érintő colorectalis májattétek esetén, amennyiben hagyományos eljárásokkal az FLR volumenének vagy funkciójának növekedése elégtelen volt (ún. 'rescue'), ALPPS megkísérlelhető.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [50–52]

Kérdés: 2.6.2. Milyen hosszú legyen az interstage periódus ALPPS esetén?

Megállapítás:

Az első műtét után 6–14 nappal javasolt kontroll-CT-volumetria és funkcionális vizsgálat (javasolt technécium Tc-99m mebrofenin SPECT/CT). Amennyiben ezek elégséges FLR-t igazolnak, és nincs gyanú májelégtelenségre, úgy a második műtét elvégzendő.

Az ajánlás foka: GRADE 2/B, erős *egyetértés*

Megállapítás:

Amennyiben a kontroll-CT alapján az FLR volumene elégtelen, a második műtét halasztandó, a CT-vizsgálatot hetente javasolt ismételni.

Az ajánlás foka: GRADE 2/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [52, 53]

Kérdés: 2.6.3. Befolyásolják-e a posztoperatív morbiditást, mortalitást és a növekedési ütemet a módosított ALPPS- ('no touch', 'rescue', mini-ALPPS-) technikák?

Megállapítás:

'No touch' technikával a műtéti morbiditás és mortalitás alacsonyabb, mint ha teljes mobilizációt és a portalis képletek kipreparálását végeznénk, az FLR növekménye pedig ugyanolyan.

Parciális ALPPS-technikával alacsony morbiditás és mortalitás mellett az ALPPS-szal megegyező FLR-növekedés érhető el.

Az első műtét invazivitásának csökkentésére az intraoperatív vena portae-ligatura felcserélhető vena portae-embolisációval.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Megállapítás:

Mini-ALPPS- (PVE- és parciális ALPPS-) technikával alacsony morbiditás és mortalitás mellett az ALPPS-műtétchez hasonló FLR-növekmény érhető el.

Az ajánlás foka: GRADE 2/B, erős *egyetértés*

Megállapítás:

A laparoszkópos ALPPS-1 és ALPPS-2 a nyitott műtétchez hasonló morbiditással és mortalitással, a nyitott műtéttel egyenrangúan végezhető.

Az ajánlás foka: GRADE 2/C, erős *egyetértés*

Megállapítás:

Tourniquet ALPPS (ALTPS) alkalmazásával nem sikerült az ALPPS-műtétet elérő eredményeket elérni, ezért ennek alkalmazása nem javasolható.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [54–57]

Kérdés: 2.6.4. Milyen stratégia választandó az interstage periódus alatt észlelt szövődmények kezelésében?

Megállapítás:

A stage 1. utáni súlyos szövődmények, valamint csökkent vese- vagy májfunkció esetén a második műtét kockázata fokozott, ezért a második műtét halasztandó vagy elhagyandó, amíg ezek nem rendeződnek.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [52, 58, 59]

2.7. Laparoszko-pos versus nyitott reszekció

Kérdés: 2.7.1. Javasolható-e laparoszko-pos reszekció a colorectalis májmetastasisok sebészi ellátására?

Megállapítás:

Megfelelő gyakorlat birtokában, májcentrumokban a CRLM laparoszko-pos reszekciója elsősorban az elülső szegmentumokat érintő minor reszekciók esetében javasolható. Az intraoperatív UH a beavatkozás minimumfeltétele.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [60, 61]

Kérdés: 2.7.2. Milyen szerepe van a laparoszko-piának a primer tumor és szinkrón májmetastasisának egy ülésben történő ellátásában?

Megállapítás:

A laparoszko-pos szinkrón reszekció olyan colondaganatok esetében javasolható, amelyeknél a primer tumor ellátása R0-reszekcióval kivitelezhető, és a májreszekció minor hepatectomiát jelent.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [61, 62]

Kérdés: 2.7.3. Kivitelezhető ismételt májreszekció laparoszko-pal?

Megállapítás:

Megfelelő gyakorlat birtokában, elsősorban előzetesen laparoszko-pal reszekált betegek esetében választható eljárás a laparoszko-pos reszekció ismételt májatték eltávolítására.

Az ajánlás foka: GRADE 2/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [61, 63]

Kérdés: 2.7.4. Van-e helye a laparoszko-pos reszekciónak kétlépcsős májreszekciók esetében?

Megállapítás:

A rendelkezésre álló adatok alapján nincs kellő bizonyossággal alátámasztva a laparoszko-pos reszekció alkalmazása kétlépcsős májreszekciók esetében.

Az ajánlás foka: GRADE 2/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [64]

Kérdés: 2.7.5. Van-e helye a laparoszko-piának major májreszekciók, illetve az I-es, IVa, VII-es vagy VIII-as szegmentum reszekciója esetén?

Megállapítás:

A rendelkezésre álló adatok alapján kizárólag nagy forgalmú, nyitott májműtétet is kellő számban végző májcentrumban javasolható, ahol a laparoszko-pos minor reszekciók tanuló periódusa lezárult, és kiértékelése kedvező eredményt hozott.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [60, 61, 65, 66]

Kérdés: 2.7.6. Milyen képzést javasolt végezni, illetve milyen felkészültség javasolt a minor, major vagy komplex laparoszko-pos májreszekciók megkezdése előtt?

Megállapítás:

Nyitott májműtétben való és haladó laparoszko-pos jártasság esetén az anterolaterális szegmentumok műtétjéihez 55–60 műtét, majd ezt követően a major reszekciók irányában újabb 50 műtét javasolt teamszinten. A kezdeti műtét lépéseket proktorálás segítheti, megkezdésük előtt szakirányú 'fellowship' vagy kurzus elvégzése javasolható.

Az ajánlás foka: GRADE 2/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [60, 61, 67]

2.8. Kuratív szándékú hőablációs kezelések

Kérdés: 2.8.1. Alkalmazható-e, és milyen indikációval, kuratív szándékú hőablatio CRLM esetében?

Megállapítás:

Alkalmazható.

Indikációs kör:

- Sebészileg nem reszekálható májatték (R0-reszekció nem tervezhető) esetén.
 - Olyan betegnél, aki (kísérő betegségei vagy általános állapota miatt) nem alkalmas reszekciós műtétre.
 - Olyan betegnél, aki alkalmas ugyan reszekciós műtétre, de az FLR túl kicsi lenne. Ilyenkor a hőablatio reszekciós műtéttel kombinálható.
 - Olyan betegnél, aki a kellő felvilágosítást követően a reszekciós műtét helyett a hőablációt preferálja, feltéve, ha a kuratív célú ablatiónak fennállnak a technikai feltételei.
- Ellenjavallat:
- Nincs biztonságos szúrási útvonal.
 - Collaterális károsodás veszélye (amennyiben hydrodissectionnal vagy más hasonló módon a védendő szerv nem távolítható el).
 - Korrigálhatatlan coagulopathia.
 - Nem eltávolítható (vagy ablálható) extrahepaticus tumor.

Relatív ellenjavallat:

- Tumorra érintkező nagyér (átmérő ≥ 3 mm) – a 'heat sink' jelensége miatt a recidíva veszélye nagyobb.
 - Szükség esetén (kezelés alatt vagy szövődmény esetén) el nem altatható beteg.
 - Centrális epeút közelsége (< 1 cm), amennyiben nasobiliaris drénen és/vagy PTD-n keresztüli hűtéssel az epeútsérülés veszélye nem küszöbölhető ki.
- Az ajánlás foka:** GRADE 1/B, *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [68–72]

Kérdés: 2.8.2. Ablatio alkalmazható-e előzetes szövettani verifikáció nélkül?

Megállapítás:

Feltételekkel alkalmazható. Szinkron áttét esetében az ablatio előtti mintavételre törekedni kell. Amennyiben metakrón áttétet tervezünk kezelni, a tumor genetikai/biológiai változásának vizsgálatára – a további onkológiai kezelés tervezéséhez – legalább egy áttétből mintát kell venni.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [69]

Kérdés: 2.8.3. Milyen tumormorfológiai kritériumok teljesülése szükséges ablatio esetében?

Megállapítás:

A kezelendő tumorok maximális mérete ne haladja meg a 3–5 cm-t. Ezen intervallumon belül a nagyobb maximális kezelhető tumorméret a következőktől függ:

- kedvező tumorelhelyezkedés;
- ablatios technika (az MWA nagyobb elváltozások kezelésére is alkalmas);
- helyi érzéstelenítésben végzett beavatkozásnál függ a beteg kooperációjától.

A kezelendő tumorok maximális száma öt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [72–76]

2.8.4. Melyek az A0 ablatio követelményei?

Kérdés: 2.8.4.1. Elfogadható biztonsági zóna? Ablatiós zóna volumetrikus tervezése?

Megállapítás:

5 mm a minimálisan szükséges, 10 mm az optimális biztonsági zóna. Lehetőség szerint törekedni kell az ablatiós zóna volumetrikus tervezésére.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [70, 72, 75–79]

Kérdés: 2.8.4.2. Az ablatiós zóna kiterjedésének kontrollja: korai CT/CEUS/MRI kontroll?

Megállapítás:

Hepatocytaspecifikus kontrasztanyaggal végzett MRI-t vagy 4 fázisú kontrasztos CT-vizsgálatot 4 héttel a kezelést követően javasolt végezni.

Opcionális lehetőségek:

– Amennyiben elérhető és megszervezhető, a 48 órán belüli PET-CT kontroll előnyös.

– Ha a beavatkozás előtt kontrasztanyagot UH-vizsgálat (CEUS) történt, és azon a májgóc ábrázolódott, a CEUS-vizsgálatot szintén 4 héttel a kezelést követően javasolt kontrollálni.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [68–72, 80]

Kérdés: 2.8.4.3. A percutan vagy az intraoperatív ablatio eredményesebb?

Megállapítás:

Ha az elváltozás a kérdéses vizsgálat során vizualizálható és eredményesen szúrható, az ablatio sikerességét nem befolyásolja a szúrás percutan vagy intraoperatív módszere. Az intraoperatív UH felbontása a legkedvezőbb.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [81, 82]

Kérdés: 2.8.4.4. A percutan punctio vezérlési technikája?

Megállapítás:

UH-, CT-, MR-vezérlés egyaránt alkalmazható. Technikailag a legegyszerűbb az UH-vezérelt beavatkozás. Az ablatiót azzal a technikával kell elvégezni, amellyel az elváltozás a legjobban vizualizálható.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [70, 71, 81, 82]

Kérdés: 2.8.5. Milyen hóablatiós technikák használhatók a gyakorlatban, illetve van-e elsőként választandó modalitás?

Megállapítás:

Az RFA és az MWA javasolható. A legtöbb klinikai tapasztalat az RFA-val gyűlt össze. Az MWA előnye: a módszer kevésbé érzékeny a „heat sink”-re, illetve a szöveti kiszáradásból fakadó hőterjedési zavarra, ezért nagyobb, illetve nagyérközeli elváltozások kezelésére alkalmasabb.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [69, 74, 75, 78, 81–83]

Kérdés: 2.8.6. Reszekábilis CRLM esetén kiválthatja-e a hóablatio a sebészi reszekciót?

Megállapítás:

Az első javaslandó kezelési mód a sebészi reszekció. (GRADE 1/B)

Metaanalízisek adatai szerint a hóablatiót követő recidívamentes túlélés szignifikánsan rövidebb, mint sebészi reszekciót követően. (GRADE 1/C)

Ugyanakkor az OS-ben, úgy tűnik, nincs statisztikai különbség. (GRADE 2/C)

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, GRADE 1/C, GRADE 2/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [74, 76, 83, 84]

Kérdés: 2.8.7. Eltér-e az ablatióban részesült betegek radiológiai kontrollja a sebészi reszekcióban részesített betegektől?

Megállapítás:

A hóablatió kezelés eredményének korai kontrollját (ld. az előzőekben) követően a betegek radiológiai követése hasonló a sebészi reszekció után lévő betegekéhez (a beavatkozást követő 3, 6, 9, 12, 18, 24 hó, azután évente az 5. évig).

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [72, 80, 81]

Kérdés: 2.9. Van-e jelentősége a májtranszplantációnak a CRLM-kezelésben?

Megállapítás:

Az alacsony donorszám miatt a CRLM esetén végzendő szervátültetés etikailag kérdéses. Jelenleg a módszerrel kapcsolatban egyértelmű evidencia nem áll rendelkezésre. Megfelelő recipiensszelekcióval és multidiszciplináris kezeléssel az irrezekábilis tumoros betegeknél egyedi mérlegelés alapján klinikai vizsgálat keretében a transzplantáció mérlegelhető.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [85–89]

3. Onkológiai aspektusok

3.1. Szinkrón/metakrón tumorok kezelési algoritmus

Kérdés: 3.1.1. Mi a metakrón metastasisok időbeli definíciója?

Megállapítás:

Akkor van szó korai metakrón áttétekről, ha ezeket a diagnózis felállítása vagy műtét utáni 12 hónapon belül detektálják.

Akkor van szó késői metakrón áttétekről, ha ezeket a diagnózis felállítása vagy műtét utáni 12 hónapon túl detektálják.

Az ajánlás foka: definíció, így az ajánlás szintje nem értelmezhető, de a megállapításról *erős egyetértés* született.

A megállapítás alapjául szolgáló irodalom: [90–92]

Kérdés: 3.1.2. Mi a szinkrón metastasisok időbeli definíciója, és mi a prognosztikai jelentőségük?

Megállapítás:

A szinkrón CRLM-et „szinkrón detektált májáttétek” kifejezéssel kell meghatározni. Ennek definíciója, hogy a májmetastasis primer tumor diagnózisakor vagy azt megelőzően kerül felfedezésre.

Az ajánlás foka: definíció, így az ajánlás szintje nem értelmezhető, de a megállapításról *erős egyetértés* született.

A szinkrón CRLM daganatbiológiája és várható túlélése kedvezőtlenebb, mint a metakrón, különösen a késői metakrón áttéteké.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Irodalmi adatok alapján bizonyítottnak látszik, hogy a jobb oldali colontumorok rosszabb prognózissal bírnak, ám a jelenleg rendelkezésre álló metaanalízisek még nem támasztják alá, hogy R0-reszekciót követően a lokalizációnak CRLM kapcsán meghatározó prognosztikai szerepe lenne.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [90–92]

3.1.3. A szinkrón megjelenésű metastasisok kezelési algoritmus

Kérdés: 3.1.3.1. Mik a metastasectomia és a primer tumor egy ülésben történő eltávolításának kritériumai?

Megállapítás:

A primer tumor és a CRLM egy ülésben történő eltávolítását csak válogatott betegeknél javasolt elvégezni, amikor mindkét elváltozás reszekálható, és csak limitált kiterjesztésű sebészeti beavatkozásokra van szükség.

Preoperatív kemoterápia általában akkor javasolható, ha az áttétes betegséget kontroll alatt kell tartani, és a reszekcióhoz meg kell kisebbíteni a szinkrón CRLM méretét. Preoperatív kemoterápia javasolt abban az esetben is, ha technikai ok vagy a beteg komorbiditása miatt késik a metastasectomia. Ilyenkor cél a reszekabilitási ráta javítása.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [93–96]

Kérdés: 3.1.3.2. Milyen indikációban alkalmazható a 'liver at first' megközelítés? Milyen algoritmus alapján állítható fel műtéti javaslat?

Megállapítás:

Szinkrón megjelenésű metastasis esetén megfontolandó a neoadjuváns kemoterápia, tekintettel arra, hogy szisztémásbetegség-stádiumról van szó.

Amikor a CRLM kiterjedt, és nincs lehetőség kombinált (szinkrón) reszekcióra, a fordított megközelítés (vagyis amikor a májműtetre kerül először sor: 'liver at first') alkalmazható, akár preoperatív kemoterápia nélkül.

Az optimális kemoterápiát követően stabil betegségű pácienseknél, amennyiben elegendő mennyiségű májparenchyma marad vissza, vagy azt portalis occlusió eljárással sikerül elérni, májreszekció javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [97–100]

Kérdés: 3.1.3.3. Mikor ajánlott a primer tumor elsőként való eltávolítása?

Megállapítás:

Egyértelműen a primer tumor elsőként való eltávolítása a választandó stratégia, amennyiben fennáll a perforáció vagy az ileus veszélye, vagy a CRC jelentős vérzést okoz.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [97–100]

3.2. A neoadjuváns/konverziós kemoterápia

Kérdés: 3.2.1. Mi nevezhető konverziós kemoterápiának?

Megállapítás:

A lokálisan előrehaladott, technikailag irrezekábilis betegek esetleges műtét előtti kemoterápiás kezelését konverziós kemoterápiának nevezzük.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [101]

Kérdés: 3.2.1.1. Mi legyen a választott kemoterápia ('first line' stb.)?

Megállapítás:

Bal oldali/RAS vad primer tumor esetén citotoxikus doublet + egy EGFR-antitest használata választandó.

Jobb oldali/RAS vad primer tumor esetén citotoxikus triplet + bevacizumab választandó, de citotoxikus doublet + egy EGFR-antitest használata is lehetséges.

RAS-mutáns primer tumor esetén citotoxikus doublet + bevacizumab, vagy alkalmas beteg esetén citotoxikus triplet + bevacizumab választandó.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [102–104]

Kérdés: 3.2.1.1.1. Van-e szerepe az immunterápiának a konverziós kezelésben?

Megállapítás:

Jelenleg az immunterápiának nincs szerepe a konverziós kezelésben.

MSI-H/dMMR esetekben az első vonalban alkalmazott nivolumab/alacsony dóziszú ipilimumab kombináció magas (53%) válaszrátát eredményez, így a jövőben ebben a betegpopulációban alkalmas lehet konverziós kezelésre.

Az ajánlás foka: GRADE 3/E, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [105]

Kérdés: 3.2.1.1.2. Szabad-e biológiai terápia nélkül konverziós terápiát folytatni?

Megállapítás:

Konverziós terápia folytatása biológiai terápia nélkül nem ajánlott, csak abban az esetben, ha az alkalmazható biológiai terápiák szempontjából relatív vagy abszolút kontraindikáció áll fenn. Ebben az esetben citotoxikus triplet használata ajánlott.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [106, 107]

Kérdés: 3.2.1.2. Milyen modalitással követendő a terápiás válasz (CT/MR/PET-CT)?

Megállapítás:

A terápiás válasz követésére CT javasolt.

Sebésztechnikailag kritikus, illetve májtoxicitás (sinusoid dilatatio) jeleit mutató esetekben MR javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 3/E, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [108]

Kérdés: 3.2.1.3. Hogyan időzítsük a kontrollvizsgálatokat?

Megállapítás:

A tumorválasz értékelését 2 havonta el kell végezni.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [108]

Kérdés: 3.2.1.4. Mi a teendő, ha a beteg tumorválaszt mutat?

Megállapítás:

Ha a beteg tumorválaszt mutat, a betegség teljes eliminálása céljával referálni kell kuratív célú sebészi megoldás vagy a legmegfelelőbb lokális ablatív kezelési beavatkozás céljából (cél: R0-reszekció vagy nem kimutatható betegség [NED]).

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [109, 110]

Kérdés: 3.2.1.5. Mi a teendő, ha a beteg nem mutat megfelelő tumorválaszt?

Megállapítás:

Ha a beteg nem mutat tumorválaszt 4 hónap kemoterápiás doublet alapú konverziós kezelést követően sem, a kemoterápiás doublet cseréje javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [111, 112]

Kérdés: 3.2.1.6. Mi a teendő, ha a beteg továbbra is alkalmatlan marad a sebészi reszekcióra?

Megállapítás:

Ha a beteg nem mutat megfelelő tumorválaszt a konverziós kezelést követően sem, és sebészi reszekcióra alkalmatlan marad, a terápiát a RAS/BRAF statusnak és az oldaliságnak megfelelő kombinációs kemoterápiás kezeléssel + biológiai ágenssel kell folytatni.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [111, 113]

Kérdés: 3.2.1.7. Mi a teendő, ha a beteg progrediál a neoadjuváns kezelés alatt?

Megállapítás:

Ha a beteg a konverziós kezelés alatt progrediál, másodvonalas kezelés alkalmazása szükséges.

Az ajánlás foka: GRADE 1/A, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [111, 112]

Kérdés: 3.3. Mit nevezünk neoadjuváns kezelésnek CRLM esetén?

Megállapítás:

Az a kezelés, melyet első lépésben alkalmaznak az elsődleges kezelés előtt (mely többnyire műtét), annak eredményeinek javítása céljából. Neoadjuváns kezelés primeren reszekábilis CRLM esetén adható. Primeren nem reszekábilis esetben a tumor megkisebbitését célzó kezelés neve: konverziós kezelés.

Az ajánlás foka: definíció, így az ajánlás szintje nem értelmezhető, de a megállapításról *erős egyetértés* született.

Kérdés: 3.3.1. Mikor szükséges neoadjuváns kezelés CRLM esetén?

Megállapítás:

Reszekábilis CRLM esetén a neoadjuváns kemoterápia szükségessége nem egyértelmű.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, *erős egyetértés*

Megállapítás:

A neoadjuváns terápia szükségességének elbírálásában figyelembe kell venni a lehetséges sebészi reszekció technikáit, valamint az áttétes betegség prognosztikai faktorait (például Fong-pontrendszer).

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, *erős egyetértés*

Megállapítás:

Kedvező technikai és prognosztikai faktorok megléte esetén 'upfront' májreszekció elvégzése javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, *erős egyetértés*

Megállapítás:

Bizonytalan vagy kedvezőtlen prognosztikai faktorok és kedvező technikai faktorok esetén perioperatív kemoterápia javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, *erős egyetértés*

Megállapítás:

Kedvezőtlen technikai faktorok esetén (például nehéznek ígérkező sebészi reszekció; vagy ha az iniciais reszekabilitás megkérdőjelezhető) konverziós jellegű (triplet kombinációk, irinotekán- és célzott terápiák) kezelés javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, *erős egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [114–117]

Kérdés: 3.3.2. Mi legyen a választott kemoterápia ('first line' stb.)?

Megállapítás:

Perioperatív kemoterápia céljából fluoropirimidin + oxaliplatin (FOLFOX vagy CAPOX) javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, *erős egyetértés*

Megállapítás:

A célzott terápiák (bevacizumab, anti-EGFR-antitestek) használata reszekábilis CRLM neoadjuváns kezelésére nem javasoltak.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, *erős egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [118–120]

Kérdés: 3.3.3. Mennyi az alkalmazandó kezelési ciklus?

Megállapítás:

A neoadjuváns kezelési ciklusok számát a reszekció előtt minimalizálni kell, emiatt 2–3 hónap preoperatív kezelés javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, *erős egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [121–123]

Kérdés: 3.3.4. Milyen modalitással követendő a terápiás válasz (CT/MR/PET-CT)?

Megállapítás:

A terápiás válasz követésére CT javasolt. Sebésztechnikailag kritikus, illetve májtoxicitás (sinusoid dilatatio) jeleit mutató esetekben MR javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, *erős egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 124]

Kérdés: 3.3.5. Hogyan időzítsük a kontrollvizsgálatokat?

Megállapítás:

A tumorválasz értékelését 6–8 hetente kell elvégezni.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, *erős egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [125]

Kérdés: 3.3.6. Elfogadható álláspont-e az, hogy ha a tumor nem reagál a kezelésre (nincs progresszió, de nincs is tumorválasz), akkor terápiát váltunk?

Megállapítás:

Nem elfogadható ez az álláspont. Ha a tumor nem reagál a kezelésre, a tervezett opus végrehajtása javasolt. A terápia váltása akkor indokolt, ha progresszió jelentkezik, ami rossz tumorbiológiára utal. Ekkor a műtétet halasztani kell, és konverziós protokoll elindítása javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, *erős egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [126]

Kérdés: 3.3.7. Milyen kezelés szükséges BRAF-mutáció esetében?

Megállapítás:

Nincs külön ajánlás és evidencia a BRAF-mutáns CRLM eltérő neoadjuváns kezelésére.

Az ajánlás foka: GRADE 3/E, *erős egyetértés*

Megállapítás:

BRAF-mutáns CRLM konverziós terápiájára FOLFOLXIRI + bevacizumab terápia javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, *erős egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [127, 128]

Kérdés: 3.3.8. Hogyan ítéljük meg a reszekabilitást rossz biológiai válaszokkor?

Megállapítás:

A neoadjuváns kemoterápiára történő válasz korrelál a beteg túlélésével. Rossz terápiás válasz esetén (progresszió a neoadjuváns kemoterápia alatt) a beteg kilátásai rosszak. Általában kemoterápia melletti progresszió esetén nem javasolható reszekció.

Az ajánlás foka: GRADE 1/A, erős *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [129]

Kérdés: 3.3.9. Javasolható-e reszekció kemoterápia melletti progresszió esetén is?

Megállapítás:

Egy közlemény a progressziót felosztja számbeli és méretbeli, illetve csak méretbeli progresszióra, és az utóbbi válogatott esetekben a beteg profitálhat a reszekcióból. Amennyiben csak méretbeli progresszió van, és a műtét elvégezhető, a beteg profitálhat a májreszekcióból, így ez megfontolandó. Számbeli, illetve extrahepaticus progresszió esetén a reszekció nem javasolható, tekintettel a további lehetséges mikroszkópos metastasisokra (vagyis a daganat biológiai viselkedésére).

Az ajánlás foka: GRADE 1/A, erős *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [130]

3.4. *Eltűnt májmetastasisok kezelése*

Kérdés: 3.4.1. Kell-e végezni ('blind') reszekciót eltűnt metastasis esetén, vagy várjunk annak ismételt megjelenésére?

Megállapítás:

A képkötővel igazolt komplett remisszió ellenére műtét szükséges, mivel a valódi patológiai komplett remisszió és a tartós klinikai válasz ritka. Ha intraoperatív vizsgálattal fellelhető az elváltozás, akkor annak eltávolítása indokolt, ellenkező esetben egyéni mérlegelés után lehet dönteni. Ha reszekció nem történt, 'watch and wait' javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [131–133]

Kérdés: 3.4.2. Segíthet-e a kisebb, könnyebben komplett remisszióba kerülő metastasisok megjelölése markerrel a neoadjuváns kemoterápia előtt?

Megállapítás:

Segíthet, de rutinszerűen nem javasolható, helyette a beteg kemoterápiás túlkezelésének elkerülése, illetve az áttétek eltűnése esetén a beteg szoros kontrollja javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [134, 135]

Kérdés: 3.4.3. Érdemes-e megvárni az eltűnő metastasisok ismételt megjelenését és utána reszekciót végezni?

Megállapítás:

A jelen ajánlások alapján nem, exploráció és reszekció javasolt; ha valamilyen ok miatt mégsem történik műtét, szoros követés és a metastasis recidívája esetén 'upfront' reszekció jön szóba, megelőző neoadjuváns kemoterápia nélkül. Amennyiben nagyobb számú metastasisból tűnik el néhány, a megmaradó látható metastasisok reszekciója és az eltűnők obszervációja is választható.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [131–133]

Kérdés: 3.4.4. Ha nem végzünk reszekciót, a kemoterápia folytatandó?

Megállapítás:

Amennyiben komplett remissziót érünk el a neoadjuváns kemoterápiával, a beteg további tartós kezelése nem javasolt, szokásosan még 1, további komplett remissziót leíró (többnyire 3 hónappal későbbi) képkötőt várunk meg, majd a kezelést felfüggesztjük, és a beteget szorosan kontrolláljuk.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [136–138]

3.5. *Az extrahepaticus metastasisok jelentősége*

Kérdés: 3.5.1. Mi a teendő nyirokcsomó-metastasisok esetén?

Megállapítás:

Agresszív sebészi szemlélettel alkalmazott lymphadenectomy javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [139]

Kérdés: 3.5.2. Mi a teendő tüdő- és májmetastasisok együttes jelenléte esetén?

Megállapítás:

Irodalmi adatok szerint mind a tüdő-, mind a májmetastasisok sebészi eltávolítása szükséges az átlag- és betegségmentes túlélés meghosszabbításához, amennyiben mindkét áttét reszekálabilis.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [140]

Kérdés: 3.5.3. Végezhető májreszekció egyéb távoli szervi metastasisok (nem csak tüdő, oligometastaticus) esetén?

Megállapítás:

A májreszekció csak klinikai vizsgálat keretében végezhető el, amennyiben a beteg általános állapota és a primer tumor stádiuma megengedi.

Az ajánlás foka: GRADE 2/C, erős *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [141]

Kérdés: 3.5.4. Van-e létjogosultsága májreszekciónak peritonealis carcinosis esetén (HIPEC)?

Megállapítás:

A cytoreductiv műtét (CRS) és a hyperthermiás intra-peritonealis kemoterápia (HIPEC) előrehaladott stádiumú, hasúrban terjedő colorectalis daganatok kezelésében javasolható, májreszekció elvégzésével.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [142]

3.6. *Adjuváns kezelés / Utánkövetés*

Kérdés: 3.6.1. Mikor indokolt az R0-reszekciót követően adjuváns kezelés?

Megállapítás:

Amennyiben a beteg performance statusa lehetővé teszi, mindig. Ha a CRLM primeren operábilis volt, a műtét után a betegnek a részletes szövettan alapján doublet kemoterápiát kell kapnia, maximum 6 hónapig. A szövettan a primer tumor és a metastasis vizsgálatát tartalmazza. Az általános leírásban a lymphaticus-vascularis és perineuralis invasio jelenléte, a magas grade és a tumor genetikai statusa is (RAS, BRAF, MSI/MMR) támogatja az ajánlott adjuváns kezelést.

Az ajánlás foka: GRADE 2/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [143]

Kérdés: 3.6.2. Milyen protokoll alkalmazandó R0-reszekció adjuváns kezelésére?

Megállapítás:

A kemoterápiás protokollban oxaliplatin kell alkalmazni (doublet kezelés): FOLFOX/CAPOX, de első-sorban FOLFOX legyen. A kemoterápia időtartama max. 6 hónap.

Az ajánlás foka: GRADE 2/A, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [144]

Kérdés: 3.6.2.1. A kemoterápiára adott válasz szövettani osztályozása befolyással bír-e az adjuváns kezelésre/utánkövetésre?

Megállapítás:

Igen. A metastasis szövettanát össze kell hasonlítani a primer tumor szövettanával. Az általános leírásban a lymphaticus-vascularis és perineuralis invasio jelenléte a magas grade és a tumor genetikai statusa is (RAS, BRAF, MSI/MMR), ha eltérő, erősen támogatja az ajánlott adjuváns kezelést.

Az ajánlás foka: GRADE 3/E, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [145, 146]

Kérdés: 3.6.3. Milyen időzítéssel kövessük a reszekált CRLM-betegeket?

Megállapítás:

Az adjuváns kezelés befejezése után 3–6 havonta a 2. évig, majd 6 havonta az 5. évig javasolt a követés.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [147]

Kérdés: 3.6.4. Milyen képalkotó vizsgálattal kövessük a reszekált CRLM-betegeket?

Megállapítás:

Mellkasi-hasi és kismencedei CT 3–6 havonként 2 évig, majd 6–12 havonként még 3 évig. CT-kontrasztanyag-érzékenység esetén 'low dose' natív mellkasi CT és hasi MRI javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 3/D, a konszenzuskonferencia helyi döntése alapján, erős *egyetértés*

Kérdés: 3.6.5. Milyen tumormarkerrel kövessük a reszekált CRLM-betegeket?

Megállapítás:

CEA, 3–6 havonta a 2. évig, majd 6 havonta az 5. évig javasolt.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [148]

4. A kezelést meghatározó klinikai, patológiai és molekuláris prognosztikai faktorok

4.1. Milyen prognosztikai faktorok használatosak a CRLM kezelésekor?

Kérdés: 4.1.1. Tumormarkerek?

Megállapítás:

A CEA-érték mérése preoperatíván, majd posztoperatíván, illetve a szisztémás kezelés alatt szükséges.

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [149, 150]

Kérdés: 4.1.2. Meghatározó molekuláris markerek: RAS, BRAF, MSI/MMR?

Megállapítás:

A felsorolt molekuláris faktorok meghatározása szükséges (már a diagnóziskor) a terápia megtervezéséhez.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [126, 151]

Kérdés: 4.2. Egyéb prognosztikai faktorok jelentősége (kor, multiplex, lokalizáció stb.)?

Megállapítás:

A tumorlokalizáció prediktív faktora a kezelésre adott válasznak.

Önmagában csak az életkor nem befolyásolja a terápia hatékonyságát.

Az ajánlás foka: GRADE 1/C, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [152–155]

5. Palliatív ellátás

5.1. Milyen palliatív beavatkozások jönnek szóba inoperábilis CRLM esetében?

Kérdés: 5.1.1. Mi a hőablatio szerepe, indikációja?

Megállapítás:

A hőablatio megfelelő alternatíva lehet inoperábilis CRLM kezelésében (GRADE 1/B).

Szisztémás kemoterápiával kombinált RFA esetén az OS és a DFS is jobbnak tűnik a csak kemoterápiával kezelt betegek eredményeihez képest, de sem ezzel, sem sebészettel vagy egyéb kezeléssel nincs összehasonlító vizsgálat (GRADE 2/B).

Az ajánlás foka: GRADE 1/B, 2/B, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [156, 157]

Kérdés: 5.1.2. Mi a TACE/DEB-TACE/DEBIRI/SIRT szerepe, indikációja?

Megállapítás:

Nem reszekálható kemoterápia-rezisztens betegeknél a transzarteriális eljárások alkalmazhatók RFA-val kombinálva vagy a nélkül. Az eljárások hatásosságában különbség nincs.

Az ajánlás foka: GRADE 2/B, erős egyetértés

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [158, 159]

Kérdés: 5.2. Van-e létjogosultsága a sugárterápiának a CRLM ellátásában?

Megállapítás:

Azoknál a betegeknél, akik nem alkalmasak a sebészeti ellátásra, az alkalmazható lokális ablatív módszerek között szerepel a stereotacticus test-sugárterápia (SBRT) is. Az SBRT noninvazív, jól tolerálható kezelés. Alkalmazása javítja a lokális kontrollt és a túlélést.

Az ajánlás foka: GRADE 2/B, erős egyetértés

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [160, 161]

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Külön köszönet illeti a MERCK Kft.-ét, önzetlen segítségért a Konszenzuskonferencia létrejöttéhez.

IRODALOM

- [1] Lesurtel M, Perrier A, Bossuyt PM, et al. An independent jury-based consensus conference model for the development of recommendations in medico-surgical practice. *Surgery* 2014; 155: 390–397.
- [2] Desolneux G, Isambert M, Mathoulin-Pelissier S, et al. Contrast-enhanced intra-operative ultrasound as a clinical decision making tool during surgery for colorectal liver metastases: the ULIIS study. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 1212–1218.
- [3] Florian I, Torri V, Rulli E, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 19–31.
- [4] Moulton C-A, Gu C-S, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1863–1869.
- [5] Jones O, Rees M, John T, et al. Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. *Br J Surg*. 2005; 92: 1165–1168.
- [6] Suo L, Chang R, Padmanabhan V, et al. For diagnosis of liver masses, fine-needle aspiration *versus* needle core biopsy: which is better? *Am J Clin Pathol*. 2018; 7: 46–49.
- [7] Kim JS, Won HJ, Lee SJ, et al. Utility and safety of repeated ultrasound-guided core needle biopsy of focal liver masses. *J Ultrasound Med*. 2018; 37: 447–452.
- [8] Kaur H, Hindman NM, Al-Refaie WB, et al. ACR Appropriateness Criteria® suspected liver metastases. *J Am Coll Radiol*. 2017; 14: S314–S325.
- [9] George A, Manghat N, Hamilton M. Comparison between a fixed-dose contrast protocol and a weight-based contrast dosing protocol in abdominal CT. *Clin Radiol*. 2016; 71: 1314.e1–1314.e9.
- [10] Beckers RC, Lambregts DM, Lahaye MJ, et al. Advanced imaging to predict response to chemotherapy in colorectal liver metastases – a systematic review. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 120–127.
- [11] Kekelidze M, D’Errico L, Pansini M, et al. Colorectal cancer: current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 8502–8514.
- [12] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.
- [13] Oba A, Mise Y, Ito H, et al. Clinical implications of disappearing colorectal liver metastases have changed in the era of hepatocyte-specific MRI and contrast-enhanced intraoperative ultrasonography. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 708–714.
- [14] Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Paredes AZ, et al. Disappearing liver metastases: a systematic review of the current evidence. *Surg Oncol*. 2019; 29: 7–13.
- [15] Ferrero A, Langella S, Russolillo N, et al. Intraoperative detection of disappearing colorectal liver metastases as a predictor of residual disease. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16: 806–814.
- [16] Bandar A, Hussain M, Kim NK. Current status and future perspectives on treatment of liver metastasis in colorectal cancer. *Oncol Rep*. 2017; 37: 2553–2564.
- [17] Sadot E, Koerkamp BG, Leal JN, et al. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate? *Ann Surg*. 2015; 262: 476–485.
- [18] House MG, Ito H, Gönen M, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg*. 2010; 210: 744–752.
- [19] Chakedis J, Schmidt CR. Surgical treatment of metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018; 27: 377–399.
- [20] Torzilli G, Procopio F, Botea F, et al. One-stage ultrasonographically guided hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases: a feasible and effective alternative to the 2-stage approach. *Surgery* 2009; 146: 60–71.
- [21] Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AA, et al. Radiofrequency and microwave ablation compared to systemic chemotherapy and to partial hepatectomy in the treatment of colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018; 41: 1189–1204.
- [22] Mizuno T, Cloyd JM, Omichi K, et al. Two-stage hepatectomy vs one-stage major hepatectomy with contralateral resection or ablation for advanced bilobar colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg*. 2018; 226: 825–834.
- [23] Rassam F, Olthof PB, Bennink RJ, et al. Current modalities for the assessment of future remnant liver function. *Visc Med*. 2017; 33: 442–448.
- [24] D’Onofrio M, De Robertis R, Demozzi E, et al. Liver volumetry: is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol*. 2014; 6: 62–71.
- [25] Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000; 127: 512–519.
- [26] Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, et al. Optimal future liver remnant in patients treated with extensive preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20: 2493–2500.
- [27] Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 91–103.
- [28] Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg*. 2009; 250: 540–548.

- [29] De Graaf W, Van Lienden KP, Dinant S, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14: 369–378.
- [30] Chapelle T, De Beeck BO, Huyghe I, et al. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on ^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *HPB (Oxford)* 2016; 18: 494–503.
- [31] Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, et al. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg.* 2006; 243: 373–379.
- [32] Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Impact of surgical margin width on recurrence and overall survival following R0 hepatic resection of colorectal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2018; 267: 1047–1055.
- [33] Liu W, Sun Y, Zhang L, et al. Negative surgical margin improved long-term survival of colorectal cancer liver metastases after hepatic resection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2015; 30: 1365–1373.
- [34] Ardito F, Panettieri E, Vellone M, et al. The impact of R1 resection for colorectal liver metastases on local recurrence and overall survival in the era of modern chemotherapy: an analysis of 1,428 resection areas. *Surgery* 2019; 165: 712–720.
- [35] Viganò L, Procopio F, Cimino MM, et al. Is tumor detachment from vascular structures equivalent to R0 resection in surgery for colorectal liver metastases? An observational cohort. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 1352–1360.
- [36] de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008; 248: 626–637.
- [37] Margonis GA, Spolverato G, Kim Y, et al. Intraoperative surgical margin re-resection for colorectal liver metastasis: is it worth the effort? *J Gastrointest Surg.* 2015; 19: 699–707.
- [38] Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahneimai-Azar AA, et al. Parenchymal-sparing *versus* anatomic liver resection for colorectal liver metastases: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2017; 21: 1076–1085.
- [39] Luo L, Yu Z, Huang J, et al. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: an systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40: 1036–1048.
- [40] Giglio MC, Giakoustidis A, Draz A, et al. Oncological outcomes of major liver resection following portal vein embolization: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 3709–3717.
- [41] Isfordink C, Samim M, Braat M, et al. Portal vein ligation *versus* portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2017; 26: 257–267.
- [42] De Graaf W, Van Lienden K, Van Den Esschert J, et al. Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization. *Br J Surg.* 2011; 98: 825–834.
- [43] Cieslak KP, Bennink RJ, de Graaf W, et al. Measurement of liver function using hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 773–780.
- [44] Van Lienden K, Van Den Esschert J, De Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013; 36: 25–34.
- [45] Pommier R, Ronot M, Cauchy F, et al. Colorectal liver metastases growth in the embolized and non-embolized liver after portal vein embolization: influence of initial response to induction chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21: 3077–3083.
- [46] Spelt L, Sparrelid E, Isaksson B, et al. Tumour growth after portal vein embolization with pre-procedural chemotherapy for colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 529–535.
- [47] Fischer C, Melstrom LG, Arnaoutakis D, et al. Chemotherapy after portal vein embolization to protect against tumor growth during liver hypertrophy before hepatectomy. *JAMA Surg.* 2013; 148: 1103–1108.
- [48] Wicherts DA, de Haas RJ, Sebahg M, et al. Impact of bevacizumab on functional recovery and histology of the liver after resection of colorectal metastases. *Br J Surg.* 2011; 98: 399–407.
- [49] D’Angelica M, Kornprat P, Gonen M, et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 759–765.
- [50] Enne M, Schadde E, Björnsson B, et al. ALPPS as a salvage procedure after insufficient future liver remnant hypertrophy following portal vein occlusion. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 1126–1129.
- [51] Sandström P, Røskog BI, Sparrelid E, et al. ALPPS improves resectability compared with conventional two-stage hepatectomy in patients with advanced colorectal liver metastasis: results from a Scandinavian multicenter randomized controlled trial (LIGRO trial). *Ann Surg.* 2018; 267: 833–840.
- [52] Linecker M, Stavrou GA, Oldhafer KJ, et al. The ALPPS risk score. *Ann Surg.* 2016; 264: 763–771.
- [53] Serenari M, Collaud C, Alvarez FA, et al. Interstage assessment of remnant liver function in ALPPS using hepatobiliary scintigraphy: prediction of posthepatectomy liver failure and introduction of the HIBA index. *Ann Surg.* 2018; 267: 1141–1147.
- [54] Oldhafer KJ, Stavrou GA, van Gulik TM. ALPPS – where do we stand, where do we go? Eight recommendations of the first international expert meeting. *Ann Surg.* 2016; 263: 839–841.
- [55] de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V, et al. Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: the Mini-ALPPS technique. *Langenbecks Arch Surg.* 2016; 401: 557–563.
- [56] Machado MAC, Makdissi FF, Surjan RC. Totally laparoscopic ALPPS is feasible and may be worthwhile. *Ann Surg.* 2012; 256: e13.
- [57] Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, et al. Transition from open to laparoscopic ALPPS for patients with very small FLR: the initial experience. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 59–66.
- [58] Linecker M, Kuemmerli C, Kambakamba P, et al. Performance validation of the ALPPS risk model. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 711–721.
- [59] Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, et al. Prediction of mortality after ALPPS Stage-1. *Ann Surg.* 2015; 262: 780–786.
- [60] Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg.* 2015; 261: 619–629.
- [61] Hilal MA, Aldrighetti L, Dagher I, et al. The Southampton consensus guidelines for laparoscopic liver surgery: from indication to implementation. *Ann Surg.* 2018; 268: 11–18.
- [62] Lupinacci R, Andraus W, Haddad LDP, et al. Simultaneous laparoscopic resection of primary colorectal cancer and associated liver metastases: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2014; 18: 129–135.
- [63] Shelat V, Serin K, Samim M, et al. Outcomes of repeat laparoscopic liver resection compared to the primary resection. *World J Surg.* 2014; 38: 3175–3180.
- [64] Fuks D, Nomi T, Ogiso S, et al. Laparoscopic two-stage hepatectomy for bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2015; 102: 1684–1690.
- [65] Ciria R, Cherqui D, Geller DA, et al. Comparative short-term benefits of laparoscopic liver resection: 9000 cases and climbing. *Ann Surg.* 2016; 263: 761–777.
- [66] Scuderi V, Barkhatov L, Montalti R, et al. Outcome after laparoscopic and open resections of posterosuperior segments of the liver. *Br J Surg.* 2017; 104: 751–759.

- [67] Vigano L, Laurent A, Tayar C, et al. The learning curve in laparoscopic liver resection: improved feasibility and reproducibility. *Ann Surg.* 2009; 250: 772–782.
- [68] Veit P, Antoch G, Stergar H, et al. Detection of residual tumor after radiofrequency ablation of liver metastasis with dual-modality PET/CT: initial results. *Eur Radiol.* 2006; 16: 80–87.
- [69] Liang P, Yu J, Lu M-D, et al. Practice guidelines for ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatic malignancy. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 5430–5438.
- [70] Crocetti L, De Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010; 33: 11–17.
- [71] Stang A, Oldhafer KJ, Weilert H, et al. Selection criteria for radiofrequency ablation for colorectal liver metastases in the era of effective systemic therapy: a clinical score based proposal. *BMC Cancer* 2014; 14: 500.
- [72] Laursen T, Hagemann CA, Wei C, et al. Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease – from pathophysiology to clinical effects. *World J Hepatol.* 2019; 11: 138–149.
- [73] Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, et al. Combined resection and RFA in colorectal liver metastases: stratification of long-term outcomes. *J Surg Res.* 2016; 206: 182–189.
- [74] Han Y, Yan D, Xu F, et al. Radiofrequency ablation *versus* liver resection for colorectal cancer liver metastasis: an updated systematic review and meta-analysis. *Chin Med J.* 2016; 129: 2983–2990.
- [75] Tsitskari M, Filippiadis D, Kostantos C, et al. The role of interventional oncology in the treatment of colorectal cancer liver metastases. *Ann Gastroenterol.* 2019; 32: 147–155.
- [76] Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol.* 2015; 25: 3438–3454.
- [77] Wang X, Sofocleous CT, Erinjeri JP, et al. Margin size is an independent predictor of local tumor progression after ablation of colon cancer liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013; 36: 166–175.
- [78] Shady W, Petre EN, Do KG, et al. Percutaneous microwave *versus* radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: ablation with clear margins (A0) provides the best local tumor control. *J Vasc Interv Radiol.* 2018; 29: 268–275.e1.
- [79] Kaye EA, Cornelis FH, Petre EN, et al. Volumetric 3D assessment of ablation zones after thermal ablation of colorectal liver metastases to improve prediction of local tumor progression. *Eur Radiol.* 2019; 29: 2698–2705.
- [80] Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, et al. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 1, Normal findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200: 184–193.
- [81] Dupré A, Jones RP, Diaz-Nieto R, et al. Curative-intent treatment of recurrent colorectal liver metastases: a comparison between ablation and resection. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43: 1901–1907.
- [82] Lencioni R, De Baere T, Martin RC, et al. Image-guided ablation of malignant liver tumors: recommendations for clinical validation of novel thermal and non-thermal technologies – a western perspective. *Liver Cancer* 2015; 4: 208–214.
- [83] Venkat SR, Mohan PP, Gandhi RT. Colorectal liver metastasis: overview of treatment paradigm highlighting the role of ablation. *AJR Am J Roentgenol.* 2018; 210: 883–890.
- [84] van Amerongen MJ, Jenniskens SF, van den Boezem PB, et al. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases – a meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 749–756.
- [85] Ravaoli M, Ercolani G, Neri F, et al. Liver transplantation for hepatic tumors: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 5345–5352.
- [86] Herrero A, Nadalin S, Panaro F. Liver transplantation for irresectable colorectal liver metastases: still a contraindication? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2018; 7: 475–478.
- [87] Hagness M, Foss A, Line P-D, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2013; 257: 800–806.
- [88] Gorgen A, Muaddi H, Zhang W, et al. The new era of transplant oncology: liver transplantation for nonresectable colorectal cancer liver metastases. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 2018: 9531925.
- [89] Line P-D, Hagness M, Berstad AE, et al. A novel concept for partial liver transplantation in nonresectable colorectal liver metastases: the RAPID concept. *Ann Surg.* 2015; 262: e5–e9.
- [90] Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, et al. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 2018; 18: 78.
- [91] Makowicz F, Menzel M, Bronsert P, et al. Does the site of primary colorectal cancer influence the outcome after resection of isolated liver metastases? *Dig Liver Dis.* 2018; 50: 1088–1092.
- [92] Petrelli F, Coinu A, Zaniboni A, et al. Prognostic factors after R0 resection of colorectal cancer liver metastases: a systematic review and pooled-analysis. *Rev Recent Clin Trials* 2016; 11: 56–62.
- [93] Slessor AA, 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.
- [94] Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 3481–3491.
- [95] 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.
- [96] Ihnát P, Vávra P, Zonča P. Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases: which way to go? *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 7014–7021.
- [97] Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2006; 243: 1–7.
- [98] 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.
- [99] Mentha G, Majno P, Andres A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg.* 2006; 93: 872–878.
- [100] Nordlinger B, Vauthey J-N, Poston G, et al. The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9: 212–218.
- [101] Basso M, Dadduzio V, Ardito F, et al. Conversion chemotherapy for technically unresectable colorectal liver metastases: a retrospective, STROBE-compliant, single-center study comparing chemotherapy alone and combination chemotherapy with cetuximab or bevacizumab. *Medicine* 2016; 95: e3722.
- [102] Takatsuki M, Tokunaga S, Uchida S, et al. Evaluation of resectability after neoadjuvant chemotherapy for primary non-resectable colorectal liver metastases: a multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42: 184–189.
- [103] Brule S, Jonker D, Karapetis C, et al. Location of colon cancer (right-sided *versus* left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1405–1414.
- [104] Wang F, Bai L, Liu T-S, et al. Right- and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. *Chin J Cancer* 2015; 34: 24.
- [105] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142):

- an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1182–1191.
- [106] Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 845–852.
- [107] Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 1931–1938.
- [108] Stintzing S, Modest D, Fischer von Weikersthal L, et al. LBA11 Independent radiological (AIO KRK-0306) in the final RAS evaluable population. *Ann Oncol.* 2014; 25(Suppl 4): v1–v41. mdu438.9.
- [109] Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol.* 2009; 20: 985–992.
- [110] Mansmann UR, Laubender RP, Giessen CA, et al. Validating the prognostic relevance of initial change in tumor size using a series of therapeutic regimens for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2012; 30: 580–580.
- [111] Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4544–4550.
- [112] Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential *versus* combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135–142.
- [113] Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan *versus* fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–1412.
- [114] Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999; 230: 309–318.
- [115] 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 Intergrated trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016.
- [116] 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.
- [117] Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004; 240: 644–658.
- [118] Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1830–1835.
- [119] de Gramont Ad, 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: 2938–2947.
- [120] Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 487–494.
- [121] Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, et al. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 4287–4299.
- [122] Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 2870–2876.
- [123] Welsh F, Tilney H, Tekkis P, et al. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007; 96: 1037–1042.
- [124] Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB, et al. Sinusoidal obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide – Enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy – Treated colorectal liver metastases. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4304–4310.
- [125] Passot G, Soubrane O, Giuliante F, et al. Recent advances in chemotherapy and surgery for colorectal liver metastases. *Liver Cancer* 2017; 6: 72–79.
- [126] 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.
- [127] Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab *versus* FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1306–1315.
- [128] Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1609–1618.
- [129] Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg.* 2004; 240: 1052.
- [130] Viganò L, Capussotti L, Barroso E, et al. Progression while receiving preoperative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 2786–2796.
- [131] Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3939–3945.
- [132] Van Vledder MG, De Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg.* 2010; 14: 1691–1700.
- [133] Auer RC, White RR, Kemeny NE, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer* 2010; 116: 1502–1509.
- [134] Passot G, Odisio BC, Zorzi D, et al. Eradication of missing liver metastases after fiducial placement. *J Gastrointest Surg.* 2016; 20: 1173–1178.
- [135] Zalinski S, Abdalla EK, Mahvash A, et al. A marking technique for intraoperative localization of small liver metastases before systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 1208–1211.
- [136] Sobrero A, Damiani A. Maintenance therapy in advanced colorectal cancer, yes or no? Ask the laboratory. *Ann Oncol.* 2017; 28: 2043–2044.
- [137] Koopman M, Simkens LH, Ten Tije AJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab *versus* observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): the phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *Lancet* 2015; 385: 1843–1852.
- [138] Zhou M, Fu L, Zhang J. Who will benefit more from maintenance therapy of metastatic colorectal cancer? *Oncotarget* 2018; 9: 12479–12486.
- [139] Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, et al. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 209–220.

- [140] Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 975–980.
- [141] Hammond MA, McCutcheon IE, Elsouki R, et al. Colorectal carcinoma and brain metastasis: distribution, treatment, and survival. *Ann Surg Oncol.* 1996; 3: 453–463.
- [142] Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1290 patients. *Cancer* 2010; 116: 5608–5618.
- [143] Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin *versus* fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1245–1253.
- [144] André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3109–3116.
- [145] Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 503–507.
- [146] Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol.* 2016; 27: 1746–1753.
- [147] National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancers (Version 2.2019). March 6, 2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf [accessed: July 12, 2019].
- [148] Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 263–270.
- [149] Thirunavukarasu P, Talati C, Munjal S, et al. Effect of incorporation of pretreatment serum carcinoembryonic antigen levels into AJCC staging for colon cancer on 5-year survival. *JAMA Surg.* 2015; 150: 747–755.
- [150] Park IJ, Choi G-S, Lim KH, et al. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 3087–3093.
- [151] Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Am J Clin Pathol.* 2017; 147: 221–260.
- [152] Jehn C, Böning L, Kröning H, et al. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 274–278.
- [153] Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011; 377: 1749–1759.
- [154] Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013; 18: 1004–1012.
- [155] Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 194–201.
- [156] Stang A, Donati M, Weilert H, et al. Impact of systemic therapy and recurrence pattern on survival outcome after radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. *J Cancer* 2016; 7: 1939–1949.
- [157] Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, et al. Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies. *Radiol Med.* 2014; 119: 451–461.
- [158] Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable colorectal liver metastases: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10: e0139940.
- [159] Vogl TJ, Lahrsow M, Albrecht MH, et al. Survival of patients with non-resectable, chemotherapy-resistant colorectal cancer liver metastases undergoing conventional lipiodol-based transarterial chemoembolization (cTACE) palliatively *versus* neoadjuvantly prior to percutaneous thermal ablation. *Eur J Radiol.* 2018; 102: 138–145.
- [160] Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015; 141: 543–553.
- [161] Martinez-Monge R, Nag S, Nieroda CA, et al. Iodine-125 brachytherapy in the treatment of colorectal adenocarcinoma metastatic to the liver. *Cancer* 1999; 85: 1218–1225.

(Szijártó Attila dr.,
Budapest, Üllői út 78., 1082
e-mail: szijarto.attila@med.semmelweis-univ.hu)