

A máj másodlagos rosszindulatú daganatainak sebészi kezelése

VÉGSŐ GYULA, FEKETE LAURA, FEHÉRVÁRI IMRE, MÁTHÉ ZOLTÁN

Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Végső Gyula, PhD, Semmelweis Egyetem,
Transzplantációs és Sebészeti Klinika,
1082 Budapest, Baross u. 23., tel: +36-1-267-6000,
e-mail: vegso.gyula@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2018. január 12.

Elfogadva:

2018. január 31.

A májmetasztázisok sebészi kezelése – meghatározott feltételek mellett – része lehet egy előrehaladott stádiumú daganat multimodális terápiájának. Nem mindegy azonban, hogy metakron vagy szinkron áttétekről van-e szó. A műtéti indikáció a kolorektális és a neuroendokrin tumorok májmetasztázisai esetén a legegységelműbben megfogalmazott és a leginkább elfogadott. Ugyanakkor a kolorektális rák szinkron májáttéteinek kezelésében változás, a hagyományos onkoterápia elemeinek sorrendi átrendeződése látható, az új terápiás megközelítés ugyanis a májmetasztázisok műtéti ellátását a primer tumor elé helyezi. Kevésbé egyértelmű és kevésbé definiált a sebészi terápia szerepe az egyéb, nem kolorektális, nem neuroendokrin tumorok májáttéteinek kezelésében. Az alapvető cél annak a megállapítása, hogy milyen feltételek esetén indokolt a májmetasztázisok reszekciója, milyen körülmények meglehetősen adhat előnyt a műtét a betegek számára, növelve a túlélési esélyüket. Ezek a kritériumok a legtöbb daganat esetében ma még nem pontosan tisztázottak, meghatározásukhoz prospektív, randomizált vizsgálatokra van szükség. Azok eredménye alapján lehet konszenzuson alapuló szakmai ajánlásokat tenni. *Magy Onkol* 62:29–36, 2018

Kulcsszavak: májáttét; májreszekció; kolorektális daganatok; neuroendokrin tumorok; nem kolorektális, nem neuroendokrin tumorok

Surgical treatment of liver metastases, under certain conditions, can be a step of a multidisciplinary treatment strategy for advanced malignant disease. Nevertheless, it is not the same if metachronous or synchronous metastases are planned to be treated. Indications for surgery are the most clearly defined and accepted in cases of colorectal and neuroendocrine liver metastases. At the same time, the steps of the traditional oncotherapy has changed in the management of synchronous colorectal metastases: the novel concept of the treatment strategy is removing the liver metastases before the colorectal primary. The role of surgery is less clear and defined in the management of metastases from other, non-colorectal and non-neuroendocrine primaries. The main purpose is to evaluate which kind of criteria should be fulfilled to indicate the resection of liver metastases, which are the conditions that, when present, may provide a benefit to a patient from surgery, improving survival. These criteria have not been clarified precisely yet; randomized prospective trials are needed. Consensus recommendations in such cases could be determined based on the results of the mentioned trials.

Végső G, Fekete L, Piros L, Máthé Z. Surgical treatment of secondary liver malignancies. *Magy Onkol* 62:29–36, 2018

Keywords: liver metastases; liver resection; colorectal cancer; neuroendocrine tumors; non-colorectal non-neuroendocrine tumors

BEVEZETÉS

A máj másodlagos daganatai lényegesen gyakoribbak, mint a primerek. A szolid tumorok áttéteinek ugyanis frekvenciájuk helye a máj. Leginkább a vena portae gyűjtőrendszerének területén kialakult tumorokból (gyomor, béltraktus, hasnyálmirigy) származnak, de forrásuk lehet bármely egyéb daganat is. A tumorok multimodális kezelésének részeként, a májjáttétek sebészi kezelése – megfelelő feltételek teljesülése mellett – a kolorektális és a neuroendokrin tumorok esetében a leginkább elfogadott és a legszélesebb körben elterjedt. A műtét terápiás értékű e viszonylag lassabb progressziójú és jobb prognózisú daganatoknál. Kevésbé egyértelmű a májreszekció indikációja, szerepe és hasznossága a többi – a szakirodalom által nem kolorektális, nem neuroendokrin eredetűként összefoglalt – tumor májmetasztázisainak kezelésében. Ezekre vonatkozóan egyelőre csak retrospektív, többnyire kis esetszámon alapuló, olykor több évtized alatt összegyűjtött, így nehezen értékelhető és értelmezhető adattal rendelkezünk. Prospektív vizsgálatok híján nem tisztázott, hogy mikor indokolt szinkron, és mikor metakron áttét esetén a sebészi beavatkozás, melyek a műtét feltételei, indikációi és ellenjavallatai, továbbá az sem, hogy a májreszekció hogyan befolyásolja a betegek tumortól mentes és teljes túlélési idejét. A törekvés a felvetett kérdések tisztázására megvan, de a reszekció helyét a különböző tumorok májjáttéteinek kezelésében egyértelműen még nem tudjuk meghatározni [1, 2]. Ennek megfelelően csak pillanatképet tudunk mutatni a máj másodlagos daganatainak sebészi kezeléséről, külön tárgyalva a kolorektális és neuroendokrin tumorokat a többi daganattól.

A KOLOREKTÁLIS TUMOROK MÁJJÁTTÉTEINEK SEBÉSZI KEZELÉSE

A kolorektális karcinóma (CRC) áttétei (szinkron és metakron együttesen) 57–70%-ban a májban jelennek meg. Felfedezésükkor 10–30%-uk alkalmas reszekcióra [3, 4]. Májjáttétek esetén jelenleg az egyetlen, potenciálisan kuratív kezelési lehetőség a sebészi reszekció. Néhány évtizeddel ezelőtt, a IV. stádiumú CRC prognózisa rendkívül rossz volt, 5 éves beteg túléléssel nem nagyon lehetett számolni. A sebészi technika és az onkológiai kezelés jelentős fejlődésének is köszönhetően, napjainkban a reszekció elfogadott, biztonságos és hatékony kezelési módszerré vált, és az 5 éves túlélés 30–40%-ra emelkedett [5].

A metasztázisok időbeli megjelenésük szerint lehetnek szinkron és metakron jellegűek. A két áttéttípus összefüggést mutat a túlélési mutatókkal, és meghatározója a terápiás döntéshozatalnak is.

Metakron áttétek

Metakron áttétről akkor beszélünk, ha az a primer tumor kezelését követően, legalább 6–12 hónap elteltével jelenik meg [3]. A terápiás terv felállításának első, és egyben legfontosabb feladata meghatározni azt, hogy a májjáttét sebészi szempontból reszekcióra alkalmas-e, és adottak-e a műtét általános

onkológiai feltételei (nincs lokális recidíva, nincs irreszekábilis extrahepatikus áttét, és a beteg a műtétre alkalmas általános állapotban van). A sebészi feltétel alapján a májjáttét akkor reszekábilis, ha ép széllel eltávolítható (R0), és megőrizhető a májfunkciót biztosító térfogatú májállomány. A prognosztikus/onkológiai reszekabilitás kritériumában foglalhatók össze mindazon tényezők, amelyek befolyásolják a betegségmentes (disease-free interval, DFI) és a teljes túlélést (overall survival, OS). Az abszolút és relatív sebészi, illetve onkológiai ellenjavallatokat az 1. táblázatban tüntettük fel [6, 7].

1. TÁBLÁZAT. A kolorektális metakron májjáttétek sebészi kezelésének általános kontraindikációi

Sebészi kontraindikáció	Oka
Abszolút	R0 reszekció nem lehetséges >25–30% reziduális parenhíma megkímélésével
	Irr szekábilis extrahepatikus áttét
Relatív	R0 reszekció csak kombinált sebészi technikával elérhető
	Csak R1 reszekció lehetséges
Onkológiai/prognosztikus kontraindikáció	
	Reszekábilis extrahepatikus áttét(ek)
	5 vagy több májjáttét
	Progresszió a szisztémás kezelés alatt

Amennyiben a májjáttét reszekciójának feltételei adottak, annak eldöntése a feladatunk, hogy a beteg a műtétet megelőzően részesüljön-e szisztémás kezelésben. Ennek megítélésében segítenek a prognosztikai faktorok. A prognózis becslésére számos tanulmány javasolja a primer CRC patológiai, és a májjáttétek klinikai jellemzőinek együttes figyelembevételét. Egyszerű használata és a túlélési mutatókkal való erős korrelációja miatt erre a célra alkalmazható a Fong és munkacsoportja által kidolgozott Clinical Risk Score. E pontrendszer 5, a CRC májmetasztázisának reszekciója utáni, a prognózist befolyásoló tényezőt vesz figyelembe. Ezek: CRC pozitív regionális nyirokcsomóval, DFI <12 hónap, >1 májjáttét, a preoperatív CEA (karcinoembrionális antigén) értéke >200 ng/ml, a legnagyobb áttét mérete >5 cm. Mindegyik faktor 1 pontot jelent. 0 pontérték mellett az 5 éves túlélés 60%, míg 5 pont esetén csak 14% [8].

Amennyiben a májjáttét reszekábilis és a prognózis kedvező, a preoperatív kemoterápia alkalmazása nem javítja egyértelműen a túlélést. Ezekben az esetekben a reszekció az első terápiás lépés, megelőző szisztémás kezelés nélkül. Ha technikailag reszekábilis a májjáttét, de a fentiek közül egy kedvezőtlen prognózist jelző tényező jelen van, a májreszekció előtt 3, majd utána 3 ciklus kemoterápiás kezelés szükséges. A technikailag reszekábilis esetekben, ahol több, kedvezőtlen prognosztikus faktor van jelen, valószínűleg nem érhető el teljes gyógyulás. Ezekben az esetekben a kemoterápia célzott biológiai terápiával

való kiegészítése ajánlott. Preoperatív szisztémás kezelésként fluoropirimidin alapú szerrel (5-fluorouracil + leukovorin, vagy kapecitabin) kombinált oxliplatin/irinotekán adása jön szóba, kiegészítve – a RAS- és BRAF-vizsgálat eredményének ismeretében – EGFR- (epidermal growth factor receptor) vagy VEGF- (vascular endothelial growth factor) gátlóval. Az EGFR-gátló adásának feltétele a májástét igazolt KRAS-, NRAS- és BRAF-mutációjának hiánya, EGFR-expresszáldás mellett (6).

A kemoterápiára adott válasznak – az előzőekben említett faktorokon túl – szintén prognosztikus jelentősége van. A RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kritériumrendszer szerinti stable disease (SD), illetve progressive disease (PD) egyes tanulmányok eredményei szerint (a májreszekció utáni rossz prognózis miatt) a műtét kontraindikációját jelenti (5, 9). Ugyanakkor Vigano és munkacsoportja PD esetén, ha nem találtak egyéb, rossz prognózist jelző klinikopatológiai jellemzőt, és a májreszekcióra sor került, az 5 éves túlélést 53%-osnak találta (10).

A preoperatív kombinált szisztémás kezeléssel a kezdetben irreszekábilis májástétek reszekábilissá tehetők, a konverzió aránya 16–25% (7, 11).

A fenti szempontoknak és a daganat kiterjedésének megfelelően a májreszekció típusának megválasztása a májsebészetben jártas szakember feladata. Bizonyos helyzetekben a májreszekció és a tumorabláció egymással kombinálható. Számos ablatív kezelési lehetőség áll rendelkezésre: leggyakrabban a radiofrekvenciás, illetve mikrohullámú ablációt, a transzarteriális kemoembolizációt és radioembolizációt alkalmazzák (6,12,13). Irodalmi adatok alapján a recidív/reziduális áttétek esetén is érdemes az ismételt sebészi kezelésre törekedni, mert a legjobb eredmény, ha kivihető, az R0 reszekciótól várható (14).

A prognózist jelző faktorok közül egyedül a májástét ép széllel történő eltávolítása, az R0 reszekció befolyásolható sebészi úton (14, 15). Emellett fontos az adekvát térfogatú és vérellátású reziduális májparenchima visszahagyása. A májreszekció után visszamaradó, a májfunkciót biztosító, elegendő térfogatú reziduális parenchima térfogatának meghatározásakor figyelembe kell venni a fennálló máj- és egyéb belservesi betegségeket, valamint a kemoterápia hatását is. Egészséges működésű máj esetén a teljes térfogat 20–30%-a elegendő a reszekció után a funkció biztosításához. Kemoterápia, vagy bármely egyéb ok miatt károsodott májfunkció, vagy a regenerációt hátrányosan befolyásoló társbetegség esetén 40–50% visszahagyása is szükséges lehet (16).

Régebbi tanulmányok hangsúlyozták az „1 cm-es szabályt”, vagyis a 10 mm-nél nagyobb biztonsági zónával végzett metasztazektómia jelentőségét. Korábbi szerzők véleménye szerint, ha a metasztázis nem távolítható el a javasolt 1 cm-es biztonsági szegéllyel, akkor a műtét ellenjavallt. Az elmúlt években azonban igazolták, hogy a 10 mm-es reszekciós szél nem elengedhetetlen ahhoz, hogy a reszekció kuratív értékű legyen. Hamady és munkacsoportja a CRC májástéte miatt májreszekción átesett betegekből származó specimeneket

a tumormentes szél mérete alapján 1, 2, 5 és 10 mm-es alcsoportokra osztotta (17). Ép reszekciós szél esetén nem mutatkozott szignifikáns különbség sem a recidívák megjelenésének gyakoriságában, sem a túlélési mutatókban. Eredményeik alapján tehát egy keskeny, de a szövettani vizsgálat szerint tumormentes szél elegendő az R0 reszekcióhoz.

Tranchart és munkacsoportja a posztoperatív kemoterápia hatását vizsgálta R1 reszekció esetén. Eredményeik alapján, a mai, hatékony szisztémás kezelések mellett a recidívák kialakulásának esélye csökkenthető, de az R1 reszekció esetén továbbra is szignifikánsan rosszabb a DFI és az 5 éves túlélés (11).

Az irreszekábilis CRC-májástétellel rendelkező betegek kezelésekként korábban próbálkoztak a májástültetéssel is, azonban a magas rekurrenciarány, a kedvezőtlen túlélési eredmények miatt a 90-es évek közepén felhagytak vele. A CRC szisztémás kezelésének jelentős javulása később újraélesztette a transzplantáció gondolatát, s bár az eredmények kedvezőbbek, mint a korábbiak voltak, a CRC májástéte továbbra sem lett elfogadott indikációja a májástültetésnek (18).

A metakron májástétek speciális csoportját képezi az oligometasztatikus betegség (OMD – oligometastatic disease), amely 1–3 szervet érintő, általában 5 (ritkán több) áttétet jelent (6). A csak májra lokalizált OMD-s betegek biológiai szempontból külön csoportot képeznek, a metasztatikus folyamatot vezérlő, eltérő genetikai tulajdonságuk miatt. Ezek a daganatok kevésbé agresszívek; adekvát kezelésük mellett az 5 éves túlélés 40% körüli. E betegcsoport számára előnyös a minél korábbi májreszekció, és a radikális kezelési stratégia, hiszen az R0 reszekció esetén 20–50%-ban hosszú távú tumormentesség érhető el. Ha az OMD kiterjedtebb (>4 szervet érintő, >5 áttét), a sebészi kezelés létjogosultsága jelenleg nem igazolt. Ezeknél a betegeknél a cél a betegségkontroll elérése, szisztémás és lokális ablatív terápia együttesével (5, 6).

Szinkron áttétek

A CRC áttétei 15–25%-ban szinkron megjelenésűek, olykor a májmetasztázis előbb kerül felismerésre, mint a primer tumor. Ezek a daganatok kedvezőtlenebb biológiai tulajdonságúak, a betegek várható túlélése rosszabb, mint a metakron áttétellel rendelkezőké (3, 4).

Bár az utóbbi bő évtizedben az előrehaladott CRC kezelésében javulás tapasztalható, hosszú távú túlélés csak a primer tumor és a májmetasztázis radikális sebészi kezelésétől várható. A jelenlegi ajánlások alapvető koncepciója a CRC által okozott tünetek és a májástét reszekabilitásának együttes értékelése; ezek a szempontok határozzák meg a multimodális kezelés sorrendiségét. A szinkron májástétek esetén többféle kezelési stratégia lehetséges (3, 19).

1. A klasszikus kezelési mód a „colon/primary first” megközelítés, amely szerint először a primer tumor kerül eltávolításra, majd a beteg szisztémás kezelésben részesül (rektumtumornál indokolt esetben sugárkezelésben is), és ezt követően 3–6 hónappal – ha a feltételek adóttak – történik

meg a májjáttét reszekciója. Ez a kezelési stratégia akkor indokolt, ha a CRC komoly tüneteket (vérzés, obstrukció, perforáció) okoz. Hátránya, hogy primer tumor műtete idején, különösen szövődményes esetekben, progrediálhat és irreszekábilissá válhat a májjáttét. Mindez sajnálatos módon gyakori, a betegek <30%-ánál vihető végig ez a kezelési mód, így keveseknek származik belőle előnye.

2. A másik lehetőség – válogatott esetekben – a CRC és a májjáttét egyidejű reszekciója, amelyet adjuváns kezelés követ. A posztoperatív szövődmények magas aránya miatt ez az eljárás rektumtumor esetén akkor ajánlott, ha csak minor májreszekcióra van szükség, míg nagyobb májműtét a jobb kolonfél tumora mellett jöhet szóba. A szinkron reszekció alapvető feltétele a beteg jó általános állapota [19].

3. A harmadik, egyben az új szemléletet tükröző terápiás megközelítés a „reverz” technika, amelyről elsőként Mentha számolt be 2008-ban [20]. Ennek értelmében először [3–6 ciklus kemoterápia után, vagy anélkül] a májmetasztázis reszekciója történik meg, majd szisztémás kezelés/rektumtumor besugárzása után kerül sor a CRC eltávolítására, végül a sort további szisztémás kezelés zárja. A reverz stratégia alapja az a megfigyelés, hogy a májjáttétek a további távoli szervi áttétek fő forrásai, így a beteg életkilátásait döntően ezek határozzák meg. A módszer előnye egyrészt, hogy a májjáttétek eltávolításától jobb túlélés várható, másrészt, hogy elkerülhető vele, hogy a CRC primer műtétkor fellépő esetleges szövődmények késleltessék a májjáttétek kezelését, kedvezőtlenül befolyásolva így a terápia eredményét. A hátránya lehet, hogy a kezeléssorozat alatt a CRC irreszekábilissá válik, ez azonban ritkán fordul elő [21].

A korszerű kemoterápia, a célzott, biológiai kezelés hatékony eleme a metasztatikus CRC kezelésének. Ezért lehet a reverz technika első lépése mindjárt a szisztémás kezelés („chemotherapy-first” approach). Előnye egyrészt a korán érvényesülő szisztémás hatása, másrészt, hogy csökkenti a májjáttétek progressziójának a kockázatát, sőt, alkalmazásával a metasztázisok méretének csökkenése, az irreszekábilis áttét reszekábilissá válása is elérhető lehet. További előnye, hogy elvileg eliminálja a mikrometasztázisokat is, és hatása a primer tumoron is érvényesülhet. Bár prognosztikai szempontból a kemoterápiára adott válasznak jelentősége van, stabil betegség (SD) mellett is lehetséges a májreszekció, feltéve, hogy az áttét reszekábilis. A preoperatív szisztémás kezelésnek ugyanakkor hátrányai is vannak: májkárosodás, szisztémás toxikus hatás, gyakoribb posztoperatív vérzés és infekció, valamint a májjáttét progressziójának kockázata is. Ez utóbbi az agresszív biológiai viselkedésű tumorok esetén 7% és 37% közötti arányban fordul elő. A kemoterápia elsősorban zsírmáj kialakulását idézi elő, növelve ezzel a májreszekció alatti és utáni szövődmények valószínűségét. Nehezíti továbbá a sebész számára a májjáttét határainak pontos detektálását a műtét során, fokozva ezzel az R1 reszekció kockázatát. Kiterjesztett májműtétek után pedig hozzájárulhat a májelégtelenség kialakulásához [22].

A reverz technika során felmerül tehát a kérdés, hogy előnyeit és hátrányait egyaránt figyelembe véve, mikor adjunk preoperatív kezelést. Számos vizsgálat és tanulmány szerint a májreszekció előtti szisztémás terápia nem javítja a beteg túlélést, ugyanakkor növeli a posztoperatív komplikációk arányát [19, 23]. Mindezek alapján az egyértelműen reszekábilis májjáttét esetén a „rutin” neoadjuváns kezelés nem javasolt, az első terápiás lépés mindjárt a májműtét (up-front hepatectomy). Indokolt viszont a primeren irreszekábilis, vagy bizonytalanul ítélt metasztázisok esetében a kettős vagy hármas kombinációjú kemoterápia, célzott biológiai kezeléssel kiegészítve, a metakron áttétek kezelése kapcsán felvázolt módon. A cél a tumorválasz megítélése és a májjáttét reszekábilissá tétele [19, 24].

A reverz stratégiát alkalmazva, reszekábilis májjáttétek esetén az 5 éves OS 47–52%; irreszekábilis, majd konverzió után reszekábilissá vált, és reszekált metasztázisoknál 42% [3, 24]. Irreszekábilis primer tumor és szinkron májjáttét esetén a májreszekció aránytalanul nagy kockázatot jelentene, szerény eredményekkel, így a reverz stratégia nem javasolt. Ezekben az esetekben a CRC és a májjáttét palliatív kezelése szükséges [21].

Az előrehaladott szinkron májjáttétet adó CRC optimális kezelési módja a fentiek ellenére még mindig nem tisztázott pontosan. A reverz koncepció jelenleg multidiszciplináris konszenzuson alapul, de az aktuális ESMO- (European Society of Medical Oncology) guideline még nem tartalmazza ajánlasként, ugyanakkor utal a szinkron áttétek radikális kezelésének szükségességére [6].

Röviden összefoglalva, bár sok tanulmány sok szempontot ad a betegek optimális kezeléséhez, az egyénre szabott terápiának a CRC májmetasztázisának ellátásában jártas szakemberekből álló onkoteam döntésén kell alapulnia [19, 25].

A NEUROENDOKRIN TUMOROK MÁJJÁTTÉTEINEK SEBÉSZI KEZELÉSE

A neuroendokrin tumorok (NET) leggyakoribb előfordulási helye a gasztro-entero-pankreatikus rendszer és a tüdő. Hormonálisan aktív és inaktív formájukat különböztethetjük meg. Biológiai viselkedésük alapján alapvetően három csoportba oszthatók: jól differenciált NET (G1), ahol a proliferációs aktivitás, a Ki-67 index <2%, közepesen differenciált (G2), a Ki-67 2–20%, és rosszul differenciált neuroendokrin karcinóma (G3), ahol a Ki-67 index 20% feletti. A NET többsége a klinikai diagnózis idején már metasztatikus, az áttét helye leggyakrabban a máj, amelyben többnyire multifokálisan, mindkét lebenyt érintve jelenik meg [26, 27]. A NET májmetasztázisai elhelyezkedési mintázatuk alapján 3 típusba sorolhatóak. I. típus: bármilyen méretű, de szoliter áttét. II. típus: izolált nagyobb metasztázis, mindkét lebenyt érintő, kisebb kísérő góccokkal. III. típus: disszeminált, mindkét májlebenyre kiterjedő áttétek. Kuratív célú műtetre az I. típusú metasztázis a legalkalmasabb. A II. típusnál, ha a máj mindkét lebenyét érintő folyamat reszekciója kivitelezhető, akkor az történhet egy vagy két műteti lépésben is. Disszeminált folyamat, a máj szinte egészét kitöltő tumor-massza irreszekábilis helyzetet jelent.

A májreszekció feltételei: G1-2 NET, nincs kimutatható ir-reszekábilis extrahepatikus áttét, R0, R1 reszekció végezhető 30% feletti funkcionáló májtömeg visszahagyásával, a beteg a műtetre alkalmas állapotban van, nincs karcinoid hatás következményeként kialakult szívbetegségre utaló jel. A műtetre megfelelő szakmai jártassággal és a technikai eszközparkkal rendelkező májsebészeti központban kerüljön sor [28]. Karcinoid szindróma esetén a májreszekciót – a karcinoid krízis megelőzése érdekében – a szomatostatintanalóg-kezelés után, minél hamarabb célszerű elvégezni [29].

A NET májmetasztázisának reszekciója után az 5 éves túlélés 46–86%, a 10 éves 35–79%. Az eredmények értékelésekor figyelembe kell venni, hogy az áttétek komplett eltávolítása az esetek mintegy 20–57%-ában lehetséges, az 5 éven belüli lokális kiújulás aránya pedig elérheti a 95%-ot is. Az R1 reszekciónak látszólag nincs negatív hatása a teljes túlélésre, bár ezzel ellentétes vélemény is olvasható [30]. A vékonybél- vagy hasnyálmirigy-eredetű NET I. típusú metasztázisának radikális sebészi eltávolítása szignifikánsan jobb túlélést biztosít, mint a gyógyszeres terápia önmagában [31].

A G3 tumorok májáttétének reszekciója nem javasolt, elsősorban azért nem, mert a radikális műtét után várható rekurrencia aránya a rosszul differenciált NET esetében szignifikánsan magasabb, mint a G1/G2 tumoroknál [32].

Számos nem sebészi lehetőség áll rendelkezésünkre a NET-metasztázisok, többnyire palliatív célú lokális kezelésében, így a radiofrekvenciás, mikrohullámú vagy lézeres abláció, a krioterápia, a transzarteriális kemoembolizáció és a radionukleotid-kezelés [32].

Citoreduktív (debulking, R2) palliatív májreszekció is indokolt lehet: 1. A hormonaktív tumorok esetén a tünetek mérséklése érdekében. 2. Az inaktív neuroendokrin daganatoknál akkor, ha a májmetsztázisok miatt, a jelentősen megnagyobbodott máj okoz a beteg számára életminőséget rontó panaszokat vagy kompressziós tüneteket. A citoreduktív műtétnek a fenti kritériumok mellett akkor van létjogosultsága, ha az áttétek tömegének több mint 90%-a eltávolítható, és elegendő, a funkciót biztosító májjállomány marad vissza a műtét után [27, 29, 30].

A májátültetés potenciális kezelési lehetőség az ir-reszekábilis neuroendokrin májmetasztázissal rendelkező betegek számára. A transzplantáció csak jól szelektált betegeknek, válogatott esetekben indokolt. A European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2017-ben megjelent ajánlása szerint az alkalmassági kritériumok a következők: nincs extrahepatikus áttét, szövettani vizsgálattal igazolt, jól differenciált (G1-G2, Ki-67 index <10%) NET májáttétéről van szó, a primer tumor korábban már eltávolításra került, a metasztázis összterfoglata kevesebb, mint a teljes májvolumen 50%-a, legalább 6 hónapja fennálló stabil állapot, és 60 év alatti életkor. Preferálni kell a szisztémás kezelésre korán refrakterré vált fiatal beteget [27, 29, 32]. A májátültetésnek az ENETS-ajánlástól részben eltérő, egyéb feltételrendszerei is vannak. Ilyen például a milánói munkacsoport által meghatározott (Milan Criteria for NETs), amely

kizárja az indikációs körből a nem gasztrointesztinális eredetű vagy nem a portális rendszeren keresztül drenáló neuroendokrin tumorokat. Az általuk elért 90%-os 5 éves betegtúlélés (77%-os tumormentes túlélés mellett) meghaladja más transzplantációs centrumok 50% körüli eredményeit [27, 33].

A NEM KOLOREKTÁLIS, NEM NEUROENDOKRIN TUMOROK MÁJMETASZTÁZISAINAK (NCR-NNET-MM) SEBÉSZI KEZELÉSE

A nem kolorektális, nem neuroendokrin tumorokból származó májmetasztázisok sebészi kezelése, annak terápiás szerepe és értéke napjainkban vitatott, erre vonatkozó, letisztult, határozott vélemény, ajánlás egyelőre nincs. Egyre gyarapodnak azonban az e témakörrel kapcsolatos vizsgálatokról szóló beszámolók. Takemura 2017-ben megjelent közleményében 10 olyan tanulmányt foglal össze, amelyek mindegyike 100-nál több NCR-NNET-MM miatt májreszekált beteg adatait publikálta. Ezek alapján a következő általános megállapításokat tette. A 3 és 5 éves OS 34–54%-osnak, illetve 19–42%-osnak bizonyult. A medián túlélés 23–49 hónap volt. A 3 és 5 éves DFI 21–37%, valamint 18–29% volt, 10–21 hónapos medián idővel. A posztoperatív morbiditás 18–33%-os, a halálozás 0–5% volt [1].

A metaanalízis alapján a betegtúlélést negatívan befolyásoló tényezőnek bizonyult a reszekciós felszín tumoros érintettsége (reziduális tumor R1, R2), a primer daganat típusa, a primer tumor műtete utáni rövid DFI (<24 hónap), az extrahepatikus áttét, a posztoperatív szövődmények, az 5 cm-nél nagyobb májmetasztázis és a laphámrák eredet. További kockázati tényező volt a beteg életkora, maga a májreszekció, a szinkron metasztázis, a limfóvaszkuláris invázió jelenléte, a sztromális tumor, valamint a 3-nál több májáttét [1].

A tumorrekurrencia szempontjából az extrahepatikus áttét, a primer tumor típusa, annak kezelését követően 24 hónapon belül megjelenő májmetasztázis, az 5 cm-nél nagyobb, illetve háromnál több áttét, a vérátömlesztés, a preoperatív kemoterápia és az R1, R2 reziduális tumor jelentett kockázati tényezőt [1].

A felsorolt rizikófaktorok közötti átfedés érthető, a tumor kiújulása egyértelmű befolyással van a beteg túlélésére. Befolyása van azonban az eredményekre a bővülő lehetőségeivel megújuló, komplex onkológiai kezelésnek is. Az abban mutatózó jelentős fejlődés (sebésztechnika és eszközpark, új, hatékony kemoterápiás és célzott biológiai terápia stb.) megmagyarázza, hogy a korábbi időszakhoz viszonyítva miért jobbak az NCR-NNET eredetű májmetasztázisok reszekciója után elérhető túlélési eredmények.

E heterogén betegcsoportra vonatkozó általános összefoglaló után szeretnénk röviden kitérni néhány – fontosabbnak ítélt – daganat májáttétének sebészi kezelésével kapcsolatos jelen ismereteinkre.

Emlőrák

Az emlőrák a nők leggyakoribb daganatos betegsége. A kórfolyás során az esetek 20–30%-ában jelenik meg szervi áttét. Leggyakrabban a csont, a tüdő és a máj érintett. A májáttétek

gyakran multifokálisak, és egyéb szervi metasztázissal társulnak. 5–25%-uk szoliter és lehet műtéti reszekcióra alkalmas [34]. Az emlőrák májmetasztázisának sebészi kezeléséről és annak eredményeiről elsősorban egy-egy centrumból származó, kis esetszámmal feldolgozó, retrospektív tanulmányokból vannak adataink. Adam emlőrák májmetasztázisa miatt 41 centrumban, 1983 és 2004 között végzett 454 műtét eredményeit elemezve 41%-os 5 éves teljes és 21%-os betegségmentes túlélésről számol be. Összegzése szerint a preoperatív kemoterápiára adott rossz tumorválasz és az R2 reszekció volt az a két tényező, amelyhez rossz túlélés társult [35]. Adam egy másik közleményében az 5 éves túlélés 85 beteg kapcsán 37%, Walsum szerint 20 év alatt, 11 intézményben operált, 32 betegnél szintén ennyi volt [36, 37]. Sadot nem talált különbséget az emlőrák metakron májmetasztázisa miatt reszekcióval vagy nem sebészi módon kezelt betegek túlélésében (38% vs. 39%) [38]. Nagyon válogatott beteganyag esetén meglepően magas, 61%-os 5 éves túlélésről is olvashatunk közleményt [39]. E beszámoló értékelését nehezíti, hogy heterogén betegcsoportokról van szó, és a retrospektív elemzések hosszú időszakot, akár két évtizedet is felölelnek. Ez utóbbi azért is lényeges, mert ez idő alatt az emlőrák onkológiai kezelése jelentősen változott, számos új készítménnyel, célzott kezeléssel bővült, és a terápiás eredmények is javultak. Nehéz tehát megmondani azt, hogy kik azok a betegek, akiknél a májmetasztázis reszekciója a legnagyobb haszonnal szolgál. Margonis véleménye szerint azok a nőbetegek, akiknél a metakron, kisméretű áttét a primer tumor kezelését követően hosszú idővel jelenik meg, és ép reszekciós széllel távolítható el [34].

A hazai III. Emlőrák Konszenzus Konferenciának (2016) az emlőrák távoli áttétei sebészi kezelésére vonatkozó ajánlása a következőkben összegezhető: a metasztázis sebészi kezelése egyedi elbírálás és az onkoteam döntése alapján akkor végezhető, ha az áttét metakron, egy szervre lokalizált, szoliter, vagy legfeljebb 2–4 gócu, lokális recidíva nincs. Az áttét R0 reszekcióval eltávolítható, a beteg a műtétre alkalmas állapotban van, és nincs egyéb kezelési lehetőség. A szövettannal igazolt májjáttét esetében figyelembe kell venni „a daganat szubtypusát (legjobb az ER-, HER-2-pozitív tumor), biológiai viselkedését (minél hosszabb DFI a primer tumor és metasztázis megjelenése között), jó tumorválaszt a preoperatív adott szisztémás kezelésekre, legyen R0 a metasztazektómia, fontos a jó általános állapot, a műtét minél kisebb megterhelése (laparoszkópia, RFA) és alacsony szövődmenyaránya, tekintettel arra, hogy ne tartsa fel a további posztoperatív szisztémás kezeléseket” [40]. Az ajánlás a 2. ESO-ESMO (European School of Oncology, European Society of Medical Oncology) az előrehaladott emlőrákra vonatkozó, 2014-es nemzetközi konszenzusjavaslata alapján született [41]. A 2017-es, 3. ESO-ESMO ajánlás érdemben nem tér el az előzőtől, de hangsúlyozza az emlőrák májmetasztázisának lokális kezelésére vonatkozó, prospektív, randomizált klinikai vizsgálatok szükségességét [42].

Malignus melanóma

Az áttétképzés szempontjából el kell különítenünk egymástól a kután és az okuláris (uveális) melanómát. A bőr melanóma elsősorban a nyirokutakon keresztül a nyirokcsomókba terjed, de a lágyrészekbe, gyakorlatilag bármely szervbe adhat áttétet, gyakrabban a tüdőbe és az agyba, ritkábban a májba. Ezzel ellentétben az uveális forma – nyirokelvezetés hiányában – hematogén metasztázist ad, döntően, az esetek akár 95 százalékában a májba [43].

A négy legnagyobb, 40 feletti betegszámot elemző tanulmány szerint a malignus melanóma (MM) májjáttéteinek reszekciója után az 5 éves OS 7% és 20% közötti, a medián túlélési idő 14–28 hónap. A rossz prognózis rizikótényezői: a primer melanóma kezelése után 24 hónapnál rövidebb DFI, a 4-nél több májjáttét, a reziduális (R1, R2) tumor, a kután eredetű MM, valamint, ha a beteg nem részesült kemoterápiában a májreszekció előtt. A műtét utáni tumorrekurrencia gyakori, az uveális melanóma elsősorban a májban, míg a kután MM inkább extrahepatikus lokalizációban jelenik meg ismét. Bár az irodalomban van némi ellentmondás arra vonatkozóan, hogy a májreszekció a bőr- vagy az uveális melanóma esetén előnyösebb-e, úgy tűnik, hogy a reszekció inkább az uveális eredetűnél lehet indokolt [1, 43, 44].

Az MM májjáttéteinek reszekciójára vonatkozó egyértelmű szakmai ajánlás nincs. Elsősorban azoknál a betegeknél jön szóba, akiknek kedvező biológiai tulajdonságú tumorból származó, szoliter, metakron májjáttéte van. A terápiás döntést – a rendelkezésre álló szisztémás kezelési lehetőségeket is figyelembe véve – minden esetet egyénileg mérlegelve, gyakorlott, az MM kezelésében jártas szakmai bizottságnak kell meghoznia.

Gasztrointesztinális sztromális tumor (GIST)

A GIST a gyomor-bél traktus daganatainak 1–3%-a. Az újonnan felismert esetek mintegy 25%-a előrehaladott stádiumú, a metasztázisok leginkább a májban, a peritoneumon, illetve a tüdőben és a csontokban jelennek meg. A metasztatikus GIST kezelésének eredménye a 2000 előtti időszakban rossz volt. Jelentős áttörést jelentett a tirozinkináz-inhibitorok (TKI), elsőként az imatinib megjelenése a terápiában, amelynek eredményeként a korábbi 16 hónapot el nem érő túlélés mintegy 5 évre emelkedett. A májmetasztázis reszekciójának szerepe a TKI-terápia kezdeti időszakában nem volt egyértelmű, a közelmúltból származó beszámolók azonban azt mutatják, hogy a műtét és TKI együttes alkalmazása jobb túlélést és prognózist biztosít, mint a csak TKI, vagy a csak műtéti kezelés. Hét nagyobb tanulmány szerint a GIST májjáttéteinek reszekciója után a 3 éves betegtúlélés 50–90%, az 5 éves pedig 30–76% volt, 33–96 hónap közötti medián túlélési idővel. Rossz prognózist jelentett az extrahepatikus tumor jelenléte, a 24 hónapnál rövidebb DFI a primer tumor kezelését követően, a pozitív reszekciós szél (R1, R2), a férfi nem, a TKI-kezelés hiánya,

és ha a májreszekcióra TKI adása mellett progrediáló betegség esetében került sor [1, 43, 45].

GIST májmetasztázisa miatt műtetre leginkább azok a stabil, TKI-kezelésre reagáló tumorral rendelkező betegek javasoltak, akik a kezelést legalább 6 hónapig kapták, és szoliter, vagy csak néhány, R0, R1 reszekcióra alkalmas máj-áttéttel rendelkeznek. A TKI-kezelést a műtét után folytatni kell [46]. Retrospektív tanulmányok az imatinibkezelés utáni citoreduktív májreszekció túlélési előnyéről számolnak be, a csak imatinibbel kezelt betegekhez viszonyítva. Az 1 éves progressziómentes és teljes túlélés 80%, valamint 95% volt a reszekció előtt stabil állapotú tumorral (SD) rendelkező betegek esetében [47]. Sajnálatos módon a kedvező eredményeket igazolni hivatott EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) prospektív fázis III-as vizsgálat – pontatlansága miatt – idő előtt megszakadt [48].

Vesesejtes rák

Hat tanulmány számol be – 29 és 85 közötti esetszámok alapján – a veserák májáttétének reszekciójáról. A 3 és 5 éves OS 54–68%, illetve 38–62% volt, 33–142 hónapos medián túléléssel. Negatív prognosztikai faktornak bizonyult az R1, R2 reszekció, a rosszul differenciált tumor, a primer daganat melletti nyirokcsomóáttét, a szinkron metasztázis, a 12 hónapnál rövidebb DFI a veserák kezelését követően, az extrahepatikus áttét jelenléte és a beteg rossz performance státusza. Steahler hívta fel először a figyelmet a reszekció kedvező prognosztikus előnyére azon betegekkel szemben, akik a műtétet elutasították [1, 35, 49].

Gyomorrák

A gyomorrák májmetasztázisának sebészi kezelése aktuális és forrongó kérdés az ebben a témakörben érintett szakemberek számára. Takemura nyolc olyan közleményt összegez, amely a gyomortumor májáttétének reszekciójáról 40 feletti esetszámban számol be. A 3 és 5 éves túlélés 14–51%-nak, illetve 9–42%-nak bizonyult, míg a medián túlélési idő 12–41 hónap volt. Ennél a betegcsoportnál a túlélést negatívan befolyásolta a háromnál több májáttét, az 5 cm-nél nagyobb átmérőjű metasztázis, a peritoneális felszínre törő primer tumor, a kettőnél több pozitív nyirokcsomó és a szinkron áttét. A májreszekció alapvető feltétele: áttét csak a májban van, mind a gyomor, mind a máj reszekciója R0, a beteg jó általános állapotú, és a posztoperatív májfunkció megtartott marad. A nyolc beszámoló adatai alapján végzett metaanalízis szerint a gyomorrák szoliter májáttéte miatt végzett reszekció után a beteg túlélés szignifikánsan jobb volt, mint a többgócú metasztázisok esetén. Szemben a kolorektális rák recidív májmetasztázisaival, a gyomorrák esetén az ismételt műtét

indikációja korlátozott, a gyakori egyidejű extrahepatikus tumoros propagáció miatt. A metasztatikus gyomorrák szisztémás kezelésében mutatkozó fejlődés nemcsak a prognózis javulását segíti, de egyben támogathatja a májáttét műteti kezelésének indikációját is [1, 50, 51].

A hasnyálmirigy és a tápcsatorna egyéb tumorai

A nyelőcső- és hasnyálmirigy-rák májáttéteinek reszekciójáról szóló közlemények lehangolóak, a prognózis rossz, a medián túlélési idő 7 és 20 hónap közötti. Valamivel kedvezőbb [23–58 hónap] duodenális, ampulláris/periapulláris és vékonybél eredet esetén [1, 35, 43].

ÖSSZEFOGLALÁS

A kolorektális és neuroendokrin eredetű tumorok májmetasztázisainak sebészi kezelése – meghatározott feltételek teljesülése mellett – egyértelmű szerepet kapott a daganatok multidiszciplináris kezelésében. Ugyanakkor a nem kolorektális, nem neuroendokrin tumorok májáttétei esetében a májreszekció indikációja kevésbé tisztázott. Adatokkal elsősorban retrospektív elemzésekből, illetve azok metaanalíziséből rendelkezünk. Ezekből kiderül, hogy szinte minden daganat májmetasztázisa kapcsán próbálkoztak már – több-kevesebb sikert felmutatva – a sebészi kezeléssel. Bár retrospektívek, ezek a vizsgálatok mégsem haszontalanok. Igaz, hogy az eredmények rendkívül heterogén beteganyag feldolgozásából származnak, mégis, a daganatmentes és a teljes beteg túlélés szempontjából fontos – pozitív és negatív befolyású – rizikófaktorok meghatározása révén, segíthetik megfogalmazni azokat a feltételeket, amelyek alapján a prospektív, randomizált klinikai vizsgálatok – amelyeket az oly sok, e témával foglalkozó publikáció is hiányol és sürget – megtervezhetők. A cél annak megállapítása, hogy a különböző daganatok májáttétei esetében indikált-e, és ha igen, milyen feltételek mellett lehet terápiás értékű a májreszekció. A szisztémás kezelés – amelynek lehetőségei egyre inkább bővülnek – eredményessége vagy eredménytelensége révén befolyásolója a sebészi kezelés szerepének. Egyes daganatoknál indokolt egymással kombinálni a hatékony kemoterápiát/célzott biológiai kezelést és a májreszekciót. Elképzelhető, hogy a betegek számára a túlélési előnyt az új, még hatékonyabb szisztémás gyógyszerek önmagukban, a műtét nélkül is biztosítani tudják majd. De az is lehetséges, hogy ott, ahol a szisztémás terápia továbbra sem tud átütő eredményt felmutatni, a sebészi kezelésé maradjon a főszerep. Az alapvető cél a betegek minőségi, mind hosszabb túlélésének biztosítása. Ennek megvalósításához kell tehát megtalálni, a májáttétek komplex onkológiai kezelésének részeként, a sebészi beavatkozás valós helyét.

IRODALOM

1. Takemura N, Saiura A. Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Hepatol* 9:242–251, 2017
2. Kassahun WT. Controversies in defining prognostic relevant selection criteria that determine long-term effectiveness of liver resection for noncolorectal nonneuroendocrine liver metastasis. *Int J Surg* 24:85–90, 2015
3. Adam R, De Gramont A, Figureas J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 41:729–774, 2015
4. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol* 29:1083–1090, 2011
5. Jones RP, Stättner S, Sutton P, et al. Controversies in the oncosurgical management of liver limited stage IV colorectal cancer. *Surg Oncol* 23:53–60, 2014
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:1386–1422, 2016
7. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 17:1225–1239, 2012
8. 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* 230:309–321, 1999
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228–247, 2008
10. Viganò L, Capussotti L, Barroso E, et al. Progression while receiving pre-operative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 19:2786–2796, 2012
11. Tranchart H, Chirica M, Faron M, et al. Prognostic impact of positive surgical margins after resection of colorectal cancer liver metastases: Reappraisal in the era of modern chemotherapy. *World J Surg* 37:2647–2654, 2013
12. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 239:818–827, 2004
13. Clark ME, Smith RR. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 5:374–387, 2014
14. Settmacher U, Dittmar Y, Knösel T, et al. Predictors of long-term survival in patients with colorectal liver metastases: a single center study and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 26:967–981, 2011
15. Welsh FKS, Paris P, O'Rourke T, et al. Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: An aid to clinical decision-making. *Surg Oncol* 17:3–13, 2008
16. Gauzolino R, Castagnet M, Blanleuil ML, et al. The ALPPS technique for bilateral colorectal metastases: three "variations on a theme". *Updates Surg* 65:141–148, 2013
17. Hamady ZZR, Cameron IC, Wyatt J, et al. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: A critical appraisal of the 1 cm rule. *Eur J Surg Oncol* 32:557–563, 2006
18. Kappel S, Kandioler D, Steiner R, et al. Genetic detection of lymph node micrometastases: a selection criterion for liver transplantation in patients with liver metastases after colorectal cancer. *Transplantation* 81:64–70, 2006
19. Ihnát P, Vávra P, Zonča P. Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases: Which way to go? *World J Gastroenterol* 21:7014–7021, 2015
20. Mentha G, Roth AD, Terraz S, et al. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg* 25:430–435, 2008
21. Waisberg J, Ivankovics IG. Liver-first approach of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: A reverse strategy. *World J Hepatol* 7:1444–1449, 2015
22. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, et al. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg* 255:237–247, 2012
23. Zhu D, Zhong Y, Wei Y, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *PLoS One* 9:e86543, 2014
24. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, et al. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 101:605–612, 2014
25. Jones RP, Vauthey JN, Adam R, et al. Effect of specialist decision-making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 99:1263–1269, 2012
26. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, et al. Nothing but NET: A review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia* 19:991–1002, 2017
27. Rossi RE, Burroughs AK, Caplin ME, et al. Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. *Ann Surg Oncol* 21:2398–2405, 2014
28. Frilling A, Li J, Malamutmann E, et al. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg* 96:175–184, 2009
29. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasm (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 103:172–185, 2016
30. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendation for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 15:e8–21, 2014
31. Partelli S, Inama M, Rinke A, et al. Long-term outcomes of surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors with synchronous liver metastasis. *Neuroendocrinology* 102:68–76, 2015
32. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 105:255–265, 2017
33. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 47:460–466, 2007
34. Margonis GA, Buettner S, Sasaki K, et al. The role of liver-directed surgery in patients with hepatic metastasis from primary breast cancer: a multi-institutional analysis. *HPB (Oxford)* 18:700–705, 2016
35. Adam R, Chicle L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal non-endocrine liver metastases: analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 244:524–535, 2006
36. Adam R, Aloia T, Krissat J, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 244:897–907, 2006
37. van Walsum GA, de Ridder JA, Verhoef C, et al. Resection of liver metastases in patients with breast cancer: survival and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 38:910–917, 2012
38. Sadot E, Lee SY, Sofocleous CT, et al. Hepatic resection or ablation for isolated breast cancer liver metastasis: a case-control study with comparison to medically treated patients. *Ann Surg* 264:147–154, 2016
39. Vlastos G, Smith DL, Singletary SE, et al. Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 11:869–874, 2004
40. Lázár Gy, Bursics A, Farsang Z, et al. III. Emlőrák Konszenzus Konferencia – Az emlőrák korszerű sebészeti kezelése. *Magy Onkol* 60:194–207, 2016 (megjelent még: *Magy Seb* 69:117–132, 2016)
41. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 25:1871–1888, 2014
42. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 28:16–33, 2017
43. Page AJ, Weiss MJ, Pawlik TM. Surgical management of noncolorectal cancer liver metastases. *Cancer* 120:3111–3121, 2014
44. Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla EK, et al. Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Ann Surg Oncol* 13:712–720, 2006
45. Shi YN, Li Y, Wang LP, et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) with liver metastases: An 18-year experience from the GIST cooperation group in North China. *Medicine* 96:e8240, 2017
46. Keung EZ, Fairweather M, Raut CP. The role of surgery in metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 17:8, 2016
47. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 24:2325–2331, 2006
48. Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev* 55:107–119, 2017
49. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol* 28:543–547, 2010
50. Markar SR, Mikhail S, Maltietz G, et al. Influence of surgical resection of hepatic metastases from gastric adenocarcinoma on long-term survival: systematic review and pooled analysis. *Ann Surg* 263:1092–1101, 2016
51. Tiberio GA, Roviello F, Donini A, et al. Surgery for liver metastasis from gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 1:68, 2016