

Dr. Landherr László

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológiai Osztály
Budapest

Primer és áttétes májtumorok nem sebészi kezelése

1. Hepatocelluláris carcinoma

Összefoglalás

Minden erőfeszítés ellenére ma még csak a sebészeti beavatkozás jelenti az egyetlen gyógymódot ami a HCC-ben szenvedő betegek egy kis részének hosszú távú túlélést képes biztosítani. A nem reszekálható, de csak a májra korlátozódó betegség esetén az átlagos túlélés manapság is csak 6 hónap. Az embolizáció vagy kemoembolizáció csekélyke túlélési előnyt kínál a *best supportive care*-rel szemben. Egy 2003-ban publikált meta-analízis szerint csak a kemoembolizáció esetén lehetett túlélési szignifikanciát igazolni (Llovet és Bruix, 2003). Az inoperabilis és extrahepatikus betegség esetén adott kemoterápia relatíve ineffektív. A legtöbbször alkalmazott doxorubicin adása során tapasztalt *response rate* nyolc klinikai vizsgálatba bevont 475 beteg adatait kiértékelve 0-35%-nak adódott. Kemoterápiával szignifikáns toxicitás mellett is csak nagyon kicsi túlélési előnyt lehetett kimutatni a tüneti kezeléssel szemben. A 2005-ben megjelent közlemények zöme néhány új daganatgátló szerrel (thalidomide, liposzómális doxorubicin) végzett vizsgálatokról és azok (kiábrándító) eredményeiről szól. Metaanalízist egyáltalán nem, review-t alig találunk az irodalomban és sajnos olyan adatot, vagy ötletet sem, ami biztató lehetne a közeli jövőre nézve. A legfontosabb fegyverünk továbbra is a megelőzés marad.

Mizuta T, Ozaki I, Eguchi Y. et al: *The effect of menatetrenone, a vitamin K2 analog, on disease recurrence and survival in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment: a pilot study.*

A zsíroldékony K vitamin a glutaminsav karboxilációjában, és így módon a csontmatrix metabolikus folyamataiban vesz részt. Kémiaiilag szintetizált formájának, a VK3-nak (menadione) in vitro antiproliferatív hatása van hepatome sejtvonalakkal szemben. A K vitamin másik formája a VK2 (menaquinone) csökkenti a plazmában a HCC-s betegek egy részében kimutatható és agresszívabb tumor viselkedéssel párosuló nem-karboxilált prothrombin szintet. A vizsgálatba olyan betegeket választottak be, akik valamilyen ablatív beavatkozás után tumormentesek voltak és nem kaptak warfarint vagy más K vitamin analógot. A bevont betegek egyik felénél (32 beteg) napi 45 mg menatetrenone adása, a másikonál (29 beteg) csak obszerváció történt. A kiújulási ráta a kezelt csoportban 12 hónapnál 12,5%, 24 hónapnál 39%, 36 hónapnál 64,3%, a csak követett betegeknél ez 55,2%, 83,2% és 91,6% volt. Ugyancsak különbség mutatkozott a túlélésben is a kezelt betegcsoport javára. Mindezek alapján a japán szerzők további vizsgálatokat javasolnak.

Hata M, Tokuuyné K, Sugahara S. et al: *Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with limited treatment options.*

A japán szerzők a HCC nehézrészecske – proton – besugárzásával szerzett tapasztalataikról írnak. 1983. óta használják a tsukubai egyetemen levő intézetükben a proton besugárzást. 1990 és 2000 között összesen 209 betegnél végezték ezt a kezelést szövettanilag igazolt HCC esetén, amikor más terápiás lehetőség, mint a TACE, PEI, RFA kontraindikáltak vagy valamilyen okból elérhetetlenek voltak. A kezelés előtt a máj parenchymába markerként percutan úton fémrészecskéket juttattak, hogy a proton besugárzás számára a pontos céltérfogatot kijelöljék. A besugárzási céltérfogat magában foglalta a klinikai céltérfogatot és egy további 5 mm-es zónát. Amennyiben az intrahepatikus elváltozás multiplex volt, csak a target méretét terjesztették ki. A protonszugár előállítására magas energiájú elektromeghajtót (250 MeV energiát) használtak. A sugárkezelést a léggézzel szinronizálták és horizontális vagy vertikális belépési kapukat alkalmaztak. Egy frakciódózis 3-5 Gy volt, egy héten 3-5 kezelést végeztek.

A teljes leadott dózis 63 és 84 Gy között, a frakciók száma 13 és 27 között volt. A kezelt nagyszámú betegből végül csak 21 beteget követtek és értékelték ki, 14 esetben soliter HCC, 7 esetben multiplex tumor került kezelésre. A legnagyobb kezelt átmérő 100 mm-t is elérte. Az átlagos követési idő 3,3 év volt. Objektív választ 85%-ban észleltek, 11 betegnél keletkezett később intrahepaticus kiújulás, 2 betegnél távoli metastasis a tüdőben. A kiújult esetekben 11-ből 4 betegnél ismételt proton besugárzást végeztek. Az átlagos túlélés 2 évnél 62%, 5 évnél 33% volt. Három beteg tumormentes volt még 10 évvel a kezelést követően is! Grade 3 vagy annál nagyobb fokú mellékhatást nem észleltek.

Risse JH, Rabe C, Pauleit D. et al: *Therapy of hepatocellular carcinoma with iodine-131-lipiodol. Results in a large German cohort.*

Szerzők fázis II vizsgálatot végeztek a (131) Jód-lipiodol HCC-ben történő alkalmazásával. Összesen 38 intraarterialis kezelést végeztek, a teljes beadott radioaktivitás 6,7 GBq volt. 6 betegnél alakult ki portalis véna thrombosis. A máj és a tumor volumenének változását, valamint a lipiodol eloszlását CT-vel és jódt izotóp vizsgálattal figyelték. 32 megfigyelt gócból 20-nál csökkent a volumen (63%), már az első kezelés után. Az ismételt kezelések gyakran további tumortömeg redukciót eredményeztek. Parciális választ 11 góc esetén észleltek, a betegeknek 1 évnél 39%-a, 2 évnél 17%-a, és 3 évnél 6%-a volt életben. Összehasonlítva a csak szupportív kezelést kapó betegek túlélési adataival, úgy tűnik, a lipiodol kezelés némi benefittel járt. A legfontosabb mellékhatás a pancreatitis szerű tünetegyüttes volt. Úgy tűnt, hogy a kedvező hatás a 6 cm-nél kisebb gócok esetén jelentkezett.

Park SH, Lee Y, Han SH. et al: *Systemic chemotherapy with doxorubicin, cisplatin and capecitabine for metastatic hepatocellular carcinoma.*

Számos kemoterápiás szer kipróbálására került már sor a HCC esetén, az eredmények mindig kiábrándítóak voltak. Szerzők 29 szövettanilag igazolt áttétes HCC-ben szenvedő betegnek adtak cisplatin, doxorubicin és capecitabin kombinált kemoterápiát. A betegek közül 19-nek volt hepatitis B szeropozitivitása. Az objektív válaszdózis 24% volt, 6 esetben a betegség stabilizációját észlelték. A progresszióig eltelt átlag idő 3,7 hónap, a medián túlélés 7,7 hónap volt. Kezeléseket a betegek jól tolerálták, de 17%-ban szükségessé vált dózis redukció. A leggyakoribb mellékhatás a capecitabin okozta hand-foot syndrome volt.

Hebbar M, Ernst O, Cattani S. et al: *Phase II trial of docetaxel therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma.*

A docetaxel az emlőrák után a gyomorrákban is igazolta a hozzáfűzött reményeket. A szerzők tehát logikusan, megpróbálkoztak az előrehaladott HCC docetaxel kezelésével. 15 szövettanilag igazolt, egyéb lokális terápiára nem alkalmas betegnek adtak docetaxelt 3 hetenként egy alkalommal 100 mg/m², vagy ha a SGOT szintje 1,5-3x magasabb volt, mint a normálérték, 75 mg/m² dózissal. Összesen 57 kezelést végeztek el. Egy részleges választ észleltek, ez a beteg viszont még 34 hónap elteltével is életben volt. 6 betegnél kellett megszakítani a kezelést a magas toxicitás miatt, főleg neutropénia és anorexia fordult elő.

Boige V, Taieb J, Hebbar M. et al: *Irinotecan as first-line chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter phase II study with dose adjustment according to baseline serum bilirubin level.*

A vastagbél daganatok kezelésében nagyfokú hatásosságot mutató irinotecan HCC-ben történő alkalmazásával szerzett tapasztalataikról írnak a szerzők. Az irinotecan dózisát a beteg kezdeti bilirubin szintjéhez igazították, ennek megfelelően 200 vagy 350 mg/m²-t adtak. 29 beteget választottak be a vizsgálatban, az átlagos progresszióig eltelt idő 3,1 hónap, az átlagos túlélés 7,4 hónap volt, viszont grade 3/4 mellékhatások, főleg neutropénia a magasabb dózissal kezelt betegcsoportban 74%-ban fordult elő. Tehát az irinotecan-nak nem volt szignifikáns antitumor aktivitása ebben a vizsgálatban.

Lee CC, Wu YH, Chung SH. et al: *Acute tumor lysis syndrome after thalidomide therapy in advanced hepatocellular carcinoma.*

Szerző és munkatársai a The Oncologist Letter to the Editor oldalán thalidomid terápia következtében kialakult akut tumorlízis szindrómára hívják föl a figyelmet. 62 éves férfibeteget kezeltek irreszekálabilis hepatocellularis carcinoma miatt. A beteg kezdetben 200 mg/nap thalidomid terápiában részesült, majd 2 hét elteltével a dózist 300 mg/nap-ra emelték. 5 nappal az emelt dózis adását követően sárgaság és haskőrfogat növekedés, metabolikus acidozis alakult ki nagyfokú LDH emelkedéssel, hiperkalémiával, hiperfoszfatémiával és hiperurikémiával. A thalidomid adagolás leállítását követően alkalmazott azonnali szimptomatikus kezelés nem hozott eredményt és a beteg 2 nappal később hiperkalémiában és ventriculáris arhythmiaiban exitált.

Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L. et al: *Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation.*

Az Yttrium-90 egy tisztán béta-sugárzó izotóp, szöveti penetrációja 2,5-10 mm, féléletideje 64,1 óra. A Therasphere® nevű készítményben az izotópot 25 mikron átmérőjű oldhatatlan üveg gömböcskéhez kötik. Szerzők 4 év alatt 150, nem reszekálható, de esetleges RFA-ra alkalmas HCC-s beteget kezeltek ezzel a készítménnyel. A kezelés céljának a downstaging elérését és a beteg transzplantációra való alkalmassá tételét tekintették. A beavatkozás előtt minden esetben elvégezték a szelektív viscerális angiográfiát, hogy az anatómiai variációkat feltérképezzék és ha szükséges volt, az aberráns ágakat embolizálták. A kezelt 150 betegből 34 volt a United Network for Organ Sharing (UNOS) besorolása szerinti T3 stádiumban. Közülük 19-nél sikerült downstaging-ot elérni. 11 betegnél a célvolumen 3 cm-re, vagy kevesebbre csökkent. A WHO kritériumokat tekintve 50% volt az objektív válaszadás. Nyolc beteget sikerült transzplantációra alkalmassá tenni. Összességében a medián túlélés 1-, 2-, és 3 évre számolva 84%, 54% és 27% volt. Minden eredmény arra mutat, hogy ez a kezelés hidat jelenthet az RFA és esetleg a transzplantáció irányába.

Taura K, Ikai I, Hatano E. et al: *Implication of frequent local ablation therapy for intrahepatic recurrence in prolonged survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection: an analysis of 610 patients over 16 years old.*

Szerzők nagyszámú HCC-s betegek adatait elemezték. Az egyik csoportba az 1990 előtt kezelteteket (korai csoport, n=212), a másikba az 1991 után operáltakat (késői csoport, n=398) osztották. A klinikopatológiai adatok csaknem identikusak voltak a két csoportban, kivéve a betegek korát, a műtéti vérvesztésüket és a műtét időtartamát. A késői csoportban az 5 éves átlagos túlélés szignifikánsan jobb volt, mint a korai csoportban (58% vs 39%), viszont a betegségmentes túlélés (DFS) változatlan maradt (27,8% vs. 26,2%). A betegség kiújulásának leggyakoribb lokalizációja az intrahepatikus volt és nem mutatkozott különbség a gyakoriság és a kiújulás típusa tekintetében a két csoport között. Az első kiújulás után az 5 éves túlélés a késői csoportban jobb volt, (21,8% vs. 11,6%). Ezt a különbséget a szoliter kiújulás modern ablatív technikákkal való gyakoribb ellátása magyarázza. A stratifikált analízis szerint tehát a perkután ablációs technikák alkalmazása szignifikánsan javítja a betegek túlélését.

Irodalom:

1. Bharat A, Brown DB, Crippin JS et al: Pre-liver transplantation locoregional adjuvans therapy for hepatocellular carcinoma as a strategy to improve longterm survival. J Am Coll Surg. 2006 Oct; 203 (4):411-20.
2. Boige V, Taieb J, Hebbar M. et al: Irinotecan as first-line chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter phase II study with dose adjustment according to baseline serum bilirubin level. Eur J Cancer. 2006 Mar;42 (4):456-9.
3. Chau GY, Lui WY, Tsay SH. et al: Postresectional adjuvant intraportal chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma: a case-control study. Ann Surg Oncol. 2006 Oct;13 (10):1329-37.

4. Feng SY, Li JT, Liu YR. Et al: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma originating from caudate lobe – a report of 39 cases. *J Gastrointest Surg.* 2006 Mar;10 (3):371-8.
5. Fujioka C, Horiguchi J, Ishifuro M. et al: A feasibility study: avaluation of radiofrequency ablation therapy to hepatocellular carcinoma using image registration of preoperative and postoperative CT: *Acad Radiol.* 2006 Aug; 13 (8):986-94.
6. Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N. et al: Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 May 1;65 (1):196-202.
7. Hata M, Tokuyue K, Sugahara S. et al: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with limited treatment options. *Cancer* 2006 Aug 1; 107 (3): 591-8.
8. Hebbar M, Ernst O, Cattani S. et al: Phase II trial of docetaxel therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2006; 70 (2): 154-8.
9. Hiraki T, Gobara H, Takemoto M. et al: Percutaneous radiofrequency ablation combined with previous bronchial arterial chemoembolization and followed by radiation therapy for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2006 Jul;17 (7):1189-93.
10. Hung CH, Lee CM, Lu SN. et al: Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2006 Jun;13 (6):409-14.
11. Huo TI, Huang YH, Huang HC. et al: Fever and infectious complications after percutaneous acetic acid injection therapy for hepatocellular carcinoma: incidence and risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Aug; 40 (7):639-42.
12. John AR, Khan S, Mirza DF. Et al: Multivariate and univariate analysis of prognostic factors following resection in HCC: the Birmingham experience. *Dig Surg.* 2006; 23 (1-2):103-9.
13. Kim JK, Han KH, Lee JT. et al: Long-term clinical outcome of phase IIb clinical trial of percutaneous injection with holmium-166/chitosan complex (Milican) for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2006 Jan 15;12 (2):543-8.
14. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L. et al: Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *Surg Oncol.* 2006 Dec 1;94 (7):572-86.
15. Lee CC, Wu YH, Chung SH. et al: Acute tumor lysis syndrome after thalidomide therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist.* 2006 Jan;11 (1):87-8, author reply 89,
16. Martins A, Cortez-Pinto H, Marques-Vidal P. et al: Treatment and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2006 Aug;26 (6):680-7.
17. Mizuta T, Ozaki I, Eguchi Y. et al: The effect of menatetrenone, a vitamin K2 analog, on disease recurrence and survival in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment: a pilot study. *Cancer.* 2006 Feb 15;106 (4):867-72.
18. Obi S, Yoshida H, Toune R. et al: Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer.* 2006 May 1;106 (9):1990-7.
19. Park SH, Lee Y, Han SH. et al: Systemic chemotherapy with doxorubicin, cisplatin and capecitabine for metastatic hepatocellular carcinoma: *BMC Cancer.* 2006 Jan 5;6:3.
20. Pignata S, Gallo C, Daniele B. et al: Characteristic at presentation and outcome of hepatocellular carcinoma (HCC) in the elderly. A study of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006 Sep; 59 (3):243-9.
21. Rino Y, Tarao K, Morinaga S. et al: Reduction therapy of alanine aminotransferase levels prevent HCC development in patients with HCV-associated cirrhosis. *Anticancer Res* 2006 May-Jun; 26 (3B):2221-6.
22. Risse JH, Rabe C, Pauleit D. et al: Therapy of hepatocellular carcinoma with iodine-131-lipiodol. Results in a large German cohort. *Nuklearmedizin.* 2006;45 (4):185-92.

23. Soderdahl G, Backmen L, Isoniemi H. et al: A prospective, randomized, multi-centre trial of systemic adjuvant chemotherapy versus no additional treatment in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl. Int.* 2006 Apr;19 (4): 288-94.
24. Sun HC, Tang ZY, Wang L. et al: Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006 Jul;132 (7):458-65.
25. Taniai N, Yoshida H, Mamada Y. et al: Is intraoperative adjuvans therapy effective for satellite lesions in patients undergoing reduction surgery for advanced hepatocellular carcinoma? *Hepatogastroenterology.* 2006 Mar-Apr; 53 (68):258-61.
26. Taura K, Ikai I, Hatano E. et al: Implication of frequent local ablation therapy for intrahepatic recurrence in prolonged survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection: an analysis of 610 patients over 16 years old. *Ann Surg.* 2006 Aug; 244 (2):265-73.
27. Taura N, Hamasaki K, Nakao K. et al: The impact of newer treatment modalities on survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Sep;4 (9):1177-83.
28. Vallone P, Catalano O, Izzo F et al: Combined ethanol injection therapy and radiofrequency ablation therapy in percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma larger than 4 cm. *Cardiovasc. Intervent Radiol.* 2006 Jul-Aug;29 (4):544-51.
29. Wakai T, Shirai Y, Suda T. et al: Long-term outcomes of hepatectomy vs percutaneous ablation for treatment of hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *World J Gastroenterol.* 2006 Jan 28;12 (4):546-52.
30. Wen J, Shen WL, Yang SH.: Adjuvant hepatic chemotherapy after resection of solitary hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006 May;5 (2):224-7.
31. Yokoi H, Isaji S, Yamagiwa K. et al: The role of living-donor liver transplantation in surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13 (2):123-30.

2. Vastagbél daganatok okozta májáttétek

Összefoglalás

A vastagbél tumorok okozta, nem reszekálható májáttétek gyógyszeres kezelésében az elmúlt évben is folytatódtak a vizsgálatok a jelenleg leghatásosabbnak tekintett *oxaliplatin* tartalmú kombinációkkal. Ez a harmadik generációs platina származék az első- és másodvonalú kezelésben is hatásos. Az oxaliplatin tartalmú kombinációkkal 20 hónapot meghaladó átlag túlélés érhető el. Számos több komponensű regimen (pl. FOLFOX, FOLFIRI, IFL+bevacizumab, FOLFOX+bevacizumab, FOLFOX+cetuximab) mutat biztató eredményt fázis III vizsgálatok során. A VEGF gátló *bevacizumab* és az EGFR gátló *cetuximab* ma már rutinszerűen alkalmazott szerek és az erlotinib mellett a klinikai vizsgálatokban megjelent egy új EGF inhibítor, a *panitumumab* is. Monoterápiában adva még harmadik vonalú kezelésben is hatásosnak bizonyult. A PACCE (Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation) fázis III vizsgálatban FOLFOX+bevacizumab sémához való hozzáadásának vizsgálata folyik. Évről évre óriási mennyiségű adat keletkezik a számos klinikai vizsgálatból, melyeknek folyamatos értékelése mindig kissé közelebb visz a kezelés optimalizálásához.

Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR. et al: *Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481).*

Szerzők arra a régóta megfogalmazott kérdésre keresnek választ, hogy vajon a nem operálható májáttétek szisztémás vagy intraarteriális kemoterápiája a hatásosabb. Ebben a témakörben korábban csak kevés esetszámú, egy intézetben belüli tapasztalatokat közöltek, melyek a technikai és gyógyszer adagolásbeli különbségek miatt nehezen voltak összehasonlíthatók. Ez a vizsgálat multi-institutionalis (USA) volt, külön erre a célra alakult tudományos bizottság tervezte meg. 1996. január és 2000. december

között 135 beteget vontak be. Mind a HAI, mind a szisztémás kezelés során fluorouracil és leukovorin (FU/FA) kezelés történt. A szisztémás adáskor a fluorouracilt 5 napon keresztül, de naponta bólusban adták. (Ma már tudjuk, hogy a folyamatos infúzió hatásosabb.) Az átlagos túlélés szignifikánsan hosszabb volt a HAI kezelésben részesülő betegcsoportban (24,4 hó vs 20 hó). A válaszadás 47% volt a HAI ágon, szemben a szisztémás 24%-kal szemben. Az intrahepatikus progresszióig eltelt idő ugyan csak a HAI csoportban volt jobb, 9,8 hó vs 7,3 hó. Viszont az extrahepatikus progresszióban lényeges különbség mutatkozott a szisztémás kezelés javára (7,7 hónap a HAI esetén és 14,8 hónap a szisztémás kezelés esetén). A Quality of life kérdőívek alapján azt találták, hogy a HAI kevésbé viselte meg a betegeket. HAI alatt 18%-ban észleltek bilirubin szint emelkedést.

(Meg kell jegyezni ennek a közleménynek kapcsán, hogy metasztatikus vastagbél tumorok kezelésére már több éve nem használunk fluorouracil/leukovorin terápiát önmagában, hanem irinotecannal, oxaliplatinnal és biológiai válaszmódosító szerekkel együtt adjuk ezeket. Az így végzett korszerű szisztémás kezelések és a FU/FA HAI eredményeit összevetve viszont az előbbiek lényegesen hatásosabbnak tűnnek. A szerző.)

Pohlen U, Rieger H, Mansmann U. et al: *Hepatic arterial infusion (HAI) Comparison of 5-fluorouracil, folinic acid, interferon alpha-2b and degradable starch microspheres versus 5-fluorouracil and folinic acid in patients with non-resectable colorectal liver metastases.*

Ebben a prospektív vizsgálatban két, HAI során alkalmazott protokollt hasonlítottak össze. 64, nem operálható májmetasztázisban szenvedő beteg esetén történt port beültetése az artéria hepatica-ba. Az egyik ágon a betegek FU/FA (300 mg/m² folinsav és 600 mg/m² 5-fluorouracil naponta, 5 napon keresztül egy 14 napos intervallummal) kezelést kaptak. A másik ágon a FU/FA kezelést interferonnal és 450 mg keményítő "microsphere" adásával egészítették ki. Az "A" ágon 50%-os válaszadást, a "B" ágon 64,9%-os válaszadást értek el. Az átlagos, progresszióig eltelt idő az "A" ágon 11 hónap, a "B" ágon 20 hónap volt. Jelentős különbség mutatkozott az átlagos túlélésben is: 14 vs. 26 hónap. A toxicitás tekintetében nem volt lényeges különbség a két kezelési típus között.

Ahmad A, Chen SL, Kavanagh MA. et al: *Radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: are newer generation probes better?*

A 2000 után forgalomba került, második generációs RFA készülékek nagyobb energiája rövidebb ablációs időt tesz lehetővé. Szerzők a kaliforniai John Wayne Cancer Institute-ban összehasonlították a 2000 előtt és után kezelt betegek anyagát. 1997 és 2003 között 52 májrák betegét kezeltek RFA-val. 21 betegnél összesen 46 ablációt végeztek első generációs készülékkel és 31 betegnél 58 beavatkozást második generációs probe segítségével. Az átlagos túlélési idő 26,2 hónap mellett hosszabb betegség mentes túlélést (16 hó vs 8 hó) találtak az új készülék használata esetén. A széli recidívák aránya is alacsonyabb volt; 5,2% vs 17,4%. A vizsgálat lezárásakor 10 betegük volt tumormentes, közülük nyolcan a második generációs RF készülékkel voltak kezelve.

Irodalom:

1. Ahmad A, Chen SL, Kavanagh MA. et al: Radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: are newer generation probes better? *Am Surg.* 2006 Oct;72 (10):875-9.
2. Beal IK, Anthony S, Papadopoulou A. et al: Portal vein embolisation prior to hepatic resection for colorectal liver metastases and the effects of periprocedure chemotherapy. *Br J Radiol.* 2006 Jun; 79 (942):473-8.
3. Kamellos I, Zacharakis E, Demetrides H. et. al: Value of carcinoembryonic antigen assay in predicting hepatic metastases, local recurrence, and survival after curative resection of colorectal cancer. *Surg Today.* 2006;36 (10):879-84.
4. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR. et al: Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular

- markers (CALGB 9481). J Clin Oncol. 2006 Mar 20;24 (9):1395-403.
5. Kim JC, Kim HC, Lee KH. et al: Hepatic arterial infusion alternating with systemic chemotherapy in patients with nonresectable hepatic metastases from colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol. 2006 Jun; 21 (6):1026-35.
 6. Kim JC, Kim HC, Lee KH. et al: Hepatic arterial infusion alternating with systemic chemotherapy in patients with nonresectable hepatic metastases from colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol. 2006 Jun; 21 (6):1026-35.
 7. Li Destri G, Lanteri R, Santangelo M. et al: Can viliary carcinoembryonic antigen identify colorectal cancer patients with occult hepatic metastases? World J Surg. 2006 Aug; 30 (8):1494-9.
 8. Matsuoka H, Nagaya M, Tsukikawa S. et al: Repeated hepatic intra-arterial chemotherapy based on results of anticancer drug sensitivity test in patients with synchronous hepatic metastases from colorectal cancer. Surgery. 2006 Sep; 140 (3):387-95.
 9. Neyns B, Van Nieuwenhove Y, Aerts M. et al: Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and L-folinic acid-modulated 5-fluorouracil for colorectal cancer liver metastases. Anticancer Res. 2006 Jan-Feb;26 (1B):611-9.
 10. Pohlen U, Rieger H, Mansmann U. et al: Hepatic arterial infusion (HAI) Comparison of 5-fluorouracil, folinic acid, interferon alpha-2b and degradable starch microspheres versus 5-fluorouracil and folinic acid in patients with non-resectable colorectal liver metastases. Anticancer Res. 2006 Sep-Oct;26 (5B):3957-64.
 11. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D. et al: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol. 2006 May 1;24 (13):2065-72.
 12. Znapjda TL, Hayashi S, Horton PJ: Postchemotherapy characteristics of hepatic colorectal metastases: remnants of uncertain malignant potential. J Gastrointest Surg. 2006. Apr>10

3. Epeúti tumorok

Összefoglalás

Az epeúti tumorok a legaggresszívebb daganatok közé tartoznak. A szegényes tünetek miatt gyakran csak előrehaladott stádiumban kerülnek felismerésre. Prognózisuk igen rossz, lefolyásuk rapid. Találhatunk néhány adatot a palliatív kemoterápia hatásosságára vonatkozólag, de nincs konszenzus a legjobb kemoterápiás protokollt illetően. A legtöbb vizsgálatban 5-fluorouracilt adtak monoterápiában, vagy kombinációban és 10-30%-os válaszadást írtak le. A legtöbb tumorfajtában hatásosnak bizonyuló ciszplatin epeúti daganatok esetén nem hozott hasznot. Az újabban kipróbált szerek közül a gemcitabin mutatta a legbiztatóbb hatásosságot. Próbálkozások vannak a számos ciszplatin rezisztens szolid tumor sejtvonalban is antitumor aktivitást mutató oxaliplatinnal is.

Androulakis N, Aravantinos G, Syrigos K et al: *Oxaliplatin as first-line treatment in inoperable biliary tract carcinoma: a multicenter phase II study.*

Multicentrikus fázis II vizsgálatba 29 helyileg előrehaladott vagy metasztatikus epeúti rákban szenvedő beteget vontak be. A betegek 130 mg/m² oxaliplatint kaptak 3 hetenként. 3 teljes és 3 részleges választ (!) észleltek. Az ún. klinikai benefit (CR+PR+SD, complete response + partial response + stable disease) 48,2% volt. Sajnos ennek ellenére a progresszióig eltelt idő csak 3 hónap, az átlagos túlélés 7 hónap, az egy éves túlélés 32% volt.

Harder J, Riecken B, Kummer O. et al: *Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer.*

Ebben a fázis II vizsgálatban a betegek az 1, 8, és 15. napon 1000 mg/m² gemcitabint, az 1. és 15. napon 100 mg/m² oxaliplatint kaptak (GEMOX-3 protokoll). 31 beteget vontak be a vizsgálatba. Részleges

választ 26%-ban, a betegség stabilizálódását 45%-ban észlelték. Így a PR + SD együttesen 71% volt. Az átlagos túlélés így is csak 6,5 hónap, az átlagos túlélés 11 hónapnak adódott. A főbb mellékhatások a szenzoros neuropathia és a thrombocytopenia (19% és 23%.)

Philip PA, Mahoney MR, Allmer C. et al: *Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer.*

Az epidermal growth factor receptor/humán epidermal growth factor receptor 1 (EGFR/HER 1) és ligandjai fontos szerepet játszanak a sejtproliferációban, a sejtadhézióban, és az angiogenezisben, stb. Az epeúti tumorok legnagyobb részének fokozott az EGFR expressziója. In vitro az EGFR tyrozin kináz aktivitásának gátlása csökkentette a cholangiocarcinoma sejtek proliferációját. Az erlotinib egy per os adható tyrosin kináz inhibitor, amely gátolja az EGF dependens daganatsejtek szaporodását. Ebbe a vizsgálatba 52 beteget vontak be. A betegek 57%-a előzetesen már kemoterápiás kezelésben részesült. 81%-ban találtak immunhisztokémiai módszerrel HER1 expressziót. Az erlotinib kezelésre három esetben észleltek részleges választ és 7 beteg volt progressziómentes 6 hónap elteltével. Mellékhatásként a rash jelentkezett minden reagáló betegnél, de enyhe fokú volt. Szerzők szerint az erlotinib hatásossága további, kombinációkban való kipróbálásra ösztönöz.

Kim ST, Park JO, Lee J. et al: *A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer Cancer.*

Szerzők 29 beteget vontak be a vizsgálatba. A betegek átlag életkora 52 év volt. Mindegyiknek áttétes vagy kiújuló epeúti tumora volt. Az alkalmazott séma az 1. és 8. napon adott 1250 mg/m² gemcitabin és 60 mg/m² cisplatin adásából állt. A kezeléseket 3 hetes szünetekkel ismételték. A 29 beteg közül 10-nél igazoltak részleges választ, az ORR 34,5%, az SD 13,8%-ban volt megfigyelhető. Az átlagos progresszióig eltelt idő 3 hónap, a medián túlélés pedig 11 hónap volt. Valamivel magasabb válaszadási arányt és jobb túlélést figyeltek meg azoknál a betegeknél, akiknél a Ca-199 tumormarker a kezelés alatt legalább 25%-os csökkenést mutatott. A betegek a kezeléseket általában jól viselték, 2 betegnél fordult elő febrilis neutropénia, de kezelés következtében halálozás nem volt.

Czito BG, Hong TJ, Cohen DP. et al: *A phase I study of eniluracil/5-FU in combination with radiation therapy for potentially resectable and/or unresectable cancer of the pancreas and distal biliary tract.*

Az eniluracil a dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) enzimet hatásosan inaktiválja, ezáltal növeli az 5-FU antitumor aktivitását. Az 5-FU jól használható radioterápia mellett adva a sugárhatást szinergizáló tulajdonsága miatt. Az S-1 és az orálisan adagolt 5-FU egyenértékűen helyettesítheti a folyamatos 5-FU infúziót. Szerzők ennek a kombinációnak a biztonságosságát és dózist limitáló toxicitását vizsgálták. Az eniluracil kezdő dózisa 6.0 mg/m² 12 óránként, az 5-FU dózisa 0.6 mg/m² volt ugyancsak 12 óránként. Preoperatív vagy definitív céllal 4500 cGy dózisu sugárkezelést végeztek, majd szűkített mezőből további 540 cGy-t adtak. 13 beteget vontak be a vizsgálatba (3 cholangiocarcinoma, 10 pancreas adenocarcinoma), mindegyiküknél végig tudták vinni a kezelést. A maximum tolerálható dózist nem érték el, az ajánlott dózist eniluracil/5-FU: 10 mg/m²/ 1 mg/m² 12 óránként – ban állapították meg. A három, lokálisan előrehaladott cholangiocarcinomás betegnél a kezelést követően R0 reszekciót sikerült végezni. A radiokemoterápiát a betegek jól tolerálták.

Irodalom:

1. Androulakis N, Aravantinos G, Syrigos K et al: Oxaliplatin as first-line treatment in inoperable biliary tract carcinoma: a multicenter phase II study. *Oncology* 2006;70 (4):280-4. Epub 2006. Oct. 12.
2. Czito BG, Hong TJ, Cohen DP. et al: A phase I study of eniluracil/5-FU in combination with radiation therapy for potentially resectable and/or unresectable cancer of the pancreas and distal biliary tract. *Cancer Invest.* 2006 Feb;24 (1):9-17.

3. Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A. et al: Early phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin in patients with unresectable advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2006Sep;36 (9):552-6.
4. Harder J, Riecken B, Kummer O. et al: Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer.* 2006. Oct 9;95 (7):848-52. Epub 2006. Sep 12.
5. Julka PK, Puri T, Rath GK. et al: A phase II study of gemcitabine and carboplatin combination chemotherapy in gallbladder carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006 Feb; 5 (1):110-4.
6. Katsinelos P, Paikos D, Kountouras J. et al: Tannenbaum and metal stents in the palliative treatment of malignant distal bile duct obstruction: a comparative study of patency and cost effectiveness. *Surg. Endosc.* 2006. Oct;20 (10):1587-93.
7. Kim ST, Park JO, Lee J. et al: A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer *Cancer.* 2006 Mar 15; 106 (6):1339-46.
8. Kobayashi K, Tsuju A, Morita S. et al: A phase II study of LFP therapy (5-FU (5-fluorouracil) continuous infusion (CVI) and Low-dose consecutive Cisplatin (CDDP) in advanced biliary tract carcinoma. *BMC Cancer.* 2006 May 6; 6:121.
9. Lee GW, Kang JH, Kim HG. et al: Combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for immunohistochemically proven cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2006 Apr; 29 (2):127-31.
10. Park BK, Kim YI, Park JY. et al: Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jun; 21 (6):999-1003.
11. Park JY, Park SW, Chung JB. et al: Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin (GFP) in patients with advanced biliary tree cancers: a pilot study. *Anticancer Res.* 2006. Jan-Feb; 26 (1B):771-5.
12. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C. et al: Phase II. study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 1;24 (19):3069-74.
13. Schoppmeyer K, Miethe S, Wiedmann M et al: Radiochemotherapy followed by gemcitabine and capecitabine and capecitabine in extrahepatic bile duct cancer: a phase I/II trial. *Am J Clin Oncol.* 2006. Dec;29 (6):576-82.