

Dr. Pintér Tamás

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkoradiológiai Osztály
Győr

Újdonságok a hasnyálmirigyrák kezelésében

A hasnyálmirigyrák kezelésében 2008 sem hozott áttörést. A közlemények jelentős része az operábilis hasnyálmirigyrákban alkalmazható neoadjuváns és adjuváns kezelési lehetőségekkel, az utókezelés eredményeivel foglalkozik. Az új, célzott biológiai terápiákkal kapcsolatos, 2007-ben tapasztalható nagy lelkesedés lelohadni látszik. Számos új, potenciálisan hatékony gyógyszer kutatása még preklinikai fázisban van.

Prognosztikai faktorok

A staging vizsgálatok, valamint a pancreas műtéti technika fejlődése szükségessé tette a hasnyálmirigy daganatok TNM szerinti osztályozásának megváltoztatását. Az új AJCC staging a reszekabilitást meghatározó struktúrák érintettsége alapján módosította a hasnyálmirigy rák TNM beosztását (1).

	AJCC 5. Kiadás	AJCC 6. Kiadás	Változás
T1	Pancreasra limitált, ≤ 2 cm	Pancreasra limitált, ≤ 2 cm	–
T2	Pancreasra limitált, > 2 cm	Pancreasra limitált, > 2 cm	–
T3	Duodenumra, epevezetékre, peripancreatikus szövetekre terjed	Pancreas határain túl terjed, nincs a.coeliaca, a.mesenterica superior érintettség	Reszekabilitást meghatározó struktúrákra – aC, aMS – terjedés, minden egyéb
T4	Gyomorra, lépre, colonra nagyerekre terjedés	a.coeliaca, a.mesenterica superior invasio	extrapancreatikus terjedés most T3
N0	Nincs nycs. met	Nincs nyirokcsomó met.	–
N1	Regionális nycs. met.	Regionális nyirokcsomó met.	Met. nycs.-k száma nem befolyásol
N1a	Egy nycs. met	–	
N1b	Több nycs. met	–	
Mo	Nincs távoli met.	Nincs távoli met.	–
M1	Távoli met.	Távoli met.	–
Std 0	TisNoMo	TisNoMo	In situ betegség
Std I	T1-2NoMo	IA T1NoMo IB T2NoMo	Potenciálisan műthető
Std II	T3NoMo	IIA T3NoMo IIB T1-3N1Mo	Potenciálisan műthető, nincs aC és aMS érintettség
Std III	T1-3N1Mo	T4No-1Mo	Helyileg kiterjedt inop. aC ill. aMS érintettség miatt
Std IV	IVA T1-3No-1Mo IVB T4No-1Mo-1	T1-4No-1M1	Távoli met. miatt nem reszekálható

Több közlemény foglalkozott az előrehaladott hasnyálmirigyrák kezelés eredményességét előre jelző tényezők, prognosztikai faktorok elemzésével.

Tanaka és munkatársai (2) 220 előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő japán beteg Gemzar kezelésének eredményeit, és a potenciális prognosztikai faktorokat elemezték. A medián túlélés 6,8 hónap, progresszióig eltelt idő 3,7 hónap, az 1 évig túlélők aránya 21,6 % volt. 1 esetben (0,3%) CR, 27 esetben (10,2%) PR alakult ki. A statisztikai elemzés (Cox model) alapján **kedvező prognosztikai faktorok a következők voltak: Karnofski ≥ 90 , III. std. betegség, CA 19-9 $< 10\,000$ U/ml, Hb ≥ 100 g/l, CRP $< 5,0$ mg/dl.**

A CA 19-9 fontos tumor marker hasnyálmirigyrákban. Az RTOG9704 neoadjuváns kemo-radioterápiás vizsgálat (3) fontos célkitűzése volt annak megállapítása, hogy a neoadjuváns kemo-radioterápia és műtét után a CA 19-9 értéke mennyiben jelzi előre a beteg várható túlélési idejét. 385 beteg esetében állt rendelkezésre a műtét utáni CA 19-9 érték. Amennyiben a műtét után a CA 19-9 értéke kevesebb, mint 180 (220 beteg, 57%), a túlélési idő szignifikánsan magasabb, 21 hónap volt, míg magas posztreszekciós CA 19-9 érték esetén (53 beteg) a túlélési idő 9 hónap volt.

Adjuváns kezelés

2008-ban a legtöbb közlemény az operábilis hasnyálmirigyrák neo-adjuváns illetve adjuváns kezelés eredményeivel foglalkozott. Az 1990-es évek végén, ill. 2000-es évek elején indított fázis III. vizsgálatok eredményeit az elmúlt évben publikálták. Több nagy amerikai centrum az elmúlt 20-30 évben műtetre került pancreas tumoros betegek túlélési adatait retrospektív módon elemezte. Vizsgálták a műtét után alkalmazott kezelés – sugárterápia, kemo-radioterápia hasznát. Radikális műtét, R0 reszekció után elsősorban adjuváns kemoterápia, R1 reszekció után posztoperatív kemo-radioterápia majd adjuváns kemoterápia javasolható. A kemo-radioterápia során jó eredményre vezet a sugárkezelés és szinkron 5-fluorouracil, vagy alacsony dóziszú gemcitabine (Gemzar) alkalmazása. A Gemzar adjuváns kemoterápia eredményei kedvezőbbek. Az adjuváns kezelés intenzifikálása más kemoterápiás szer kombinálásával fokozza a kezelés toxicitását, de nem javítja lényegesen az utókezelés eredményességét.

1998 és 2002 között 164 USA és kanadai centrum részvételével vizsgálatot szerveztek (4). 538 radikális műtéten átesett beteget választottak be a klinikai vizsgálatba, 87 beteg különböző okok miatt nem volt értékelhető, így 451 beteg adatait elemezték. A betegek beválasztására 3-8 héttel a radikális műtét után került sor. A beválasztás során figyelembe vett tényezők: tumor méret (3 cm-nél nagyobb vagy kisebb daganat), nyirokcsomó státusz (negatív vagy pozitív) és sebési szél (negatív vs. pozitív vs. ismeretlen). A betegek a posztoperatív kemo-radioterápia előtt 3 hétig, majd a kemo-radioterápia után 12 hétig adjuváns kezelésben részesültek. Az adjuváns kemoterápia során az **1. csoport** (230 beteg) **napi 250 mg/m² 5-fluorouracil folyamatos infúziós** kezelésben, a **2. csoport** (221 beteg) **hetente 1000 mg/m² Gemzar** terápiában részesült. A **posztoperatív kemo-radioterápia** során napi **250 mg/m² dóziszú 5-fluorouracil folyamatos infúzióval szinkron 50,4 Gy** összdóziszú sugárkezelés alkalmazására került sor. Napi 1,8 Gy-s frakciókban 28 alkalommal végeztek legalább 3-4 mezős besugárzást. A daganat ágyra és a nyirokregiókra 45 Gy, a tumor ágyra 5,4 Gy boost besugárzást alkalmaztak. A célterületet a műtét előtti CT alapján határozták meg. A céltérfogat meghatározását és a besugárzási tervet központiellenőrizték. A kezelés befejezése után 2-4 héttel, majd 3 havonta ellenőrizték a betegeket. A kezelést tolerálható mellékhatások kísérték. Hematológiai mellékhatások elsősorban a Gemzar kezelési csoportban jelentkeztek, de lázzal kísért neutropenia, infekció vonatkozásában nem volt különbség. A nem-haematológiai mellékhatások is hasonló arányban fordultak elő a 2 betegcsoportban. A leggyakoribb grade 3 toxicitás a hasmenés volt (5-FU: 19%, Gemzar 15%), mucositis (15% - 10%), hányinger, hányás (11% - 10%) hasonló arányban lépett fel 5-FU ill. Gemzar kezelés után.

Az összes beteg medián követési ideje 1,5 év, a tartósan túlélő betegek medián követési ideje 4,7 év volt. Nem mutatkozott szignifikáns különbség a betegségmentes és teljes túlélés vonatkozásában a 2 betegcsoport között. A hasnyálmirigy fej tumor miatt műtéten átesett betegeknél azonban – bár nem szignifikáns, de értékelhető – különbség mutatkozott a Gemcitabine adjuváns kemoterápia javára.

A Gemzar csoportban a median túlélés 20,5 hónap, 3 éves túlélés valószínűsége 31% volt, míg 5-fluorouracil adjuváns kezelés után 16,9 hónap, ill. 22% volt.

Butturini és mtsai (5) meta-analízis során 4 nagy nemzetközi vizsgálat (875 beteg) alapján elemezte a reszekciós felszín pozitivitásának jelentőségét és az adjuváns kemoterápia vagy kemo-radioterápia értékét. 278 esetben R1, 591 esetben R0 reszekcióra volt lehetőség. Érdekes módon a reszekciós felszín daganatos érintettsége nem befolyásolta érdemben a túlélést. A posztoperatív kemo-radioterápia R0 reszekció után rontotta az eredményeket (a halálozás rizikója 19%-kal növekedett), míg R1 reszekció után a kemo-radioterápia 8%-kal csökkentette a halálozás kockázatát. R0 reszekció után végzett adjuváns Gemzar kemoterápia hatására szignifikánsan, 33%-kal csökkent a halálozás rizikója, ugyanez nem volt igaz R1 reszekció után. A meta analízis eredménye alapján azt a következtetést lehet levonni, hogy a reszekció sikere befolyásolja a posztoperatív terápia megválasztását: **R0 reszekció után egyedüli kemoterápiát, R1 reszekció után kombinált kemo-radioterápiát érdemes végezni.**

Herman és mtsai (6) a Johns Hopkins Intézet 1993-2005-ig pancreato-duodenectomián átesett 908 betegének adatait tekintette át, és értékelte az adjuváns 5-Fluorouracil+ sugárkezelésben részesített 616 beteg kezelésének eredményeit. 345 beteg (56%) nem részesült adjuváns kezelésben, míg 271 beteg (44%) adjuváns 5-Fluorouracil-bázisú kemo-radioterápiát (50,4 Gy, 1,8 Gy-s frakciókban) kapott. A medián követési idő 17,8 hónap, a medián túlélési idő 17,9 hónap volt. Az adjuváns kemo-radioterápiában részesített betegek túlélési adatai kedvezőbbnek bizonyultak, mint a kezelésben nem részesült betegek adatai (medián túlélés 21,2 hónap vs. 14,4 hónap, 2 évnél túlélők aránya 43,9% vs 31,9%, 5 évnél túlélők aránya 20,1 hónap vs. 15,4 hónap). Az eredmények alapján az **adjuváns kemo-radioterápia szignifikánsan javítja az operábilis hasnyálmirigyrákban a betegek életkilátásait.** Hasonló eredményre vezetett a Cleveland Klinika retrospektív elemzése is (179 beteg adatait tekintették át) (7).

Corsini és mtsai (8) a Mayo Klinika 30 éves anyagát áttekintve 466 pancreas tumor miatt radikális műtéten (R0 reszekción) átesett beteg adatait elemezték. 12 beteget korai recidíva miatt kizártak az elemzésből. A 454 beteg közül 180 esetben nem volt adjuváns kezelés, 274 beteg adjuváns sugárkezelésben (medián 50,4 Gy), 268 beteg a sugárkezeléssel együtt 5-fluorouracil kemo-radioterápiában részesült. 28 beteg további adjuváns kemoterápiát is kapott. Medián teljes túlélés 21,6 hónap, 2 ill. 5 éves túlélés aránya 46% ill. 23% volt. Az adjuváns sugárkezelésben részesített betegek eredményei kedvezőbbek voltak: medián túlélés 25,2 vs 19,2 hónap, 2 éves túlélés 50% vs 39%, 5 éves túlélés 28% vs 17%. A túlélési eredményeket elemezve 3 fő **prognosztikai faktort** találtak jelentősnek: **primer tumor stádium- T3, nyirokcsomó érintettség és szövettani vizsgálattal high-grade daganat.** A várható túlélés függött a prognosztikai faktoroktól. A túlélési idő az adjuváns kemo-radioterápia után kemoterápiában is részesített betegek esetében volt a legkedvezőbb.

20 ampulláris adenocarcinoma miatt radikális műtéten (Whipple, 12 esetben pylorus megtartással) átesett beteg adjuváns kemoterápiában és 5-fluorouracil-bázisú kemo-radioterápiában részesült. Az 1, 2, 3 éves túlélés 56%, 51%, 39% volt. A retrospektív elemzés is alátámasztja a tapasztalatot, mely szerint az ampulláris adenocarcinoma prognózisa kedvezőbb, mint a pancreas vagy epeúti daganatoké (9).

Az EORTC/FFCD/GERCOR közös vizsgálat (10) keretében radikális műtét után 4-8 héttel indított adjuváns Gemzar kemoterápia, illetve Gemzar-bázisú kemo-radioterápiával kombinált Gemzar kemoterápia eredményeit hasonlította össze. 90 beválasztott beteg medián 12,3 hónapos követési idő után az 1 éves túlélés aránya 79,4%, a medián betegségmentes túlélés 10,9 hónap volt. A mindkét kezelés tolerálható. A két kezelési módszer összehasonlítását fázis III vizsgálat keretében, 400 beteg bevonásával tervezik.

Picozzi és mtsai (11) radikális műtétet követően Cisplatin (30 mg/m² hetente, 6 alkalommal), 5-Fluorouracil (175 mg/m² 38 napig tartó folyamatos infúzióban) Interferon alfa (heti 3x3 MIU sc. a kezelés 6 hete alatt) kemoterápiával kombinált szinkron sugárkezelésben (50,4 Gy, napi 1,8 Gy_s frakciókban) részesített 89 beteget. A medián követési idő 28 hónap, A medián túlélési idő 27,1 hónap, a

2 évnél túlélők aránya 55% volt. A kezelést jelentős toxicitás kísérte (emiat a tervezett betegszám elérése előtt leállították a beteg bevonást).

Új gyógyszerek, új kombinációk

Fázis I-II vizsgálatok során számos új, különböző támadáspontú, elsősorban célzott terápia alkalmazását kísérelték meg monoterápiában vagy Gemzar-ral kombinációban sajnálatos módon átütő siker, eredmény nélkül.

A per os adható m-TOR gátló **everolimus** hatását elemezték Gemzar kezelés mellett progrediáló előrehaladott hasnyálmirigyrákban (12). A PI3K/AKT/mTOR útvonal aktiválódása a hasnyálmirigy daganat esetek többségében kimutatható. A szájon át alkalmazható mTOR gátló RAD001 (everolimus) hatását 33, gemcitabine-re nem reagáló, áttétes hasnyálmirigyrákos beteg esetében vizsgálták. A RAD001 monoterápiát a betegek jól tolerálták. Terápiás válasz (teljes vagy részleges remisszió) nem volt megfigyelhető, csak 7 betegnél tapasztaltak betegség stabilizációt. A medián progressziómentes időtartam 1,8 hónap, a medián túlélési idő 3,8 hónap volt.

A szerzők szerint a RAD 001 csak minimális aktivitással rendelkezik gemcitabine rezisztens hasnyálmirigyrákban.

A **curcumin** (diferuloylmethane) növényi eredetű táplálék kiegészítő, mely in vitro hasnyálmirigy daganat esetében daganat gátló és nuclearis factor- κ B (NF- κ B) gátló hatással rendelkezik. 23 beteget kezeltek naponta 8 g per os curcumin-nal, a betegség progressziójáig (13). A keringésben a curcumin glucuroniddal és szulfáttal konjugálva mutatható ki, ami nagyon csekély bio-hasznosulásra utal. 2 beteg esetében a szer hatásosnak mutatkozott. 1 beteg több, mint 18 hónapig stabil állapotban maradt, egy másik beteg esetében rövid ideig tartó, de kifejezett regressziót észleltek. Bár a curcumin felszívódása korlátozott, egyes esetekben hatásosnak mutatkozott.

22 előrehaladott/áttétes, két dimenzióban mérhető daganattal rendelkező hasnyálmirigy rákban szenvedő beteg **S1 és Gemzar** kombinált kemoterápiában részesült, a betegség progressziójáig (14). (30 mg/m² S1 napi 2 alkalommal per os, 14 napig, 1000 mg/m² Gemzar iv a 8. és 15. napokon, 3 hetente). A válasz arány 27,3%, a progresszióig eltelt idő medián 4,6 a teljes túlélés medián 8,5 hónap volt. Az 1 évig túlélő betegek aránya 27,3%. A kezelés jól tolerálhatónak mutatkozott, grade 3/4 neutropenia 18,2%, anaemia 4,5%-ban fordult elő. A betegek többsége, 91%-a a kezelést ambulanciaer kapta meg. Nagyobb betegszámmal végzett vizsgálatban lehet az S1-Gemzar terápia értékét pontosabban meghatározni. Az eredmények biztatók, de különböztek egy korábban, szintén csekély beteglétszámmal végzett trial eredményeitől.

Egy japán munkacsoport (15) HLA-A2 vagy A-24 pozitív betegek esetében előrehaladott hasnyálmirigyrákban fázis I/II vizsgálat során Gemzar kezelés mellett személy specifikus **peptid vaccina** heti 1x subcutan inj. hatását vizsgálta. 20 beteg közül 5 esetben részleges tumor választ észleltek. A medián túlélési idő 8,5 hónap, az 1 éves túlélés valószínűsége 33% volt. A kemo-immunoterápia további vizsgálatát javasolták.

96 előrehaladott, kemoterápiában még nem részesített hasnyálmirigy rákos beteg Gemzar és **Imexon** (Amplimexon, AMP) kombinált kezelésben részesült (16). Az Imexon egy új cyanoaziridin molekula, mely csökkenti az oxidatív stresszt és az apoptózist indukáló tiolok szintjét, valamint – a Gemzar-hoz hasonlóan – gátolja a ribonukleotid reduktáz enzimét. A Gemzar és Imexon szinergista hatással rendelkezik. A betegek a szokásos Gemzar (800 - 1000 mg/m²) kezelés mellett emelkedő dózisban (200 - 1300 mg/m²) Imexont kaptak. A medián tolerálható dózis 1000 mg/m² Gemzar és 875 mg/m² Imexon volt. A dózislimitáló toxicitás hasi görcsök, profus hasmenés voltak. Az Imexon bél görcsöket okozó hatása Atropinnal kivédhető volt. Gyengeség, anaemia, hányinger, hányás, leukopenia voltak a legjelentősebb mellékhatások. 62 értékelhető beteg esetében a válasz arány 18%, betegség stabilizáció 50%. Az Imexon+Gemzar kezelés Atropin megfelelő alkalmazása mellett tolerálhatónak, és biztató hatékonyságúnak mutatkozott.

Gemzar kezelés mellett progrediáló 65 hasnyálmirigy rákos beteg esetében **vatalinib** (VEGF és PDGF receptor tirozin kináz inhibitor) kezelés alkalmaztak (17). A kezelés megfelelően tolerálható

volt. Hypertonia és gyengeség volt a leggyakoribb grade 3-4 mellékhatás. Az 57 értékelhető beteg esetében a 6 hónapig túlélők aránya 31%, a 6 hónapig progresszió nélkül túlélők aránya 14% volt, a vizsgálat tehát elérte a célkitűzést, a vatalinib mérsékelten hatékonynak bizonyult.

Az ECOG randomizált fázis II vizsgálatot végzett (18), melynek során **Docetaxel (35 mg/m²) és Irinotecan (35 mg/m²) hetenkénti** adása (4x, majd 2 hét szünet) – A csoport – mellett a B betegcsoportban **Cetuximab (400 mg/m² telítő, majd hetenként 250 mg/m² fenntartó dózis)** alkalmazására is sor került. Az A csoportban 44, a B csoportban 43 beteg kezelésére került sor. Válasz arány 4,5% vs 7%, medián progressziómentes túlélés 3,9 vs 4,5, a teljes túlélés 6,5 vs 5,3 hónap volt. A Gemzarmentes kemoterápiát a vizsgálat alapján hatásosnak tartották a szerzők. Az eredmények alapján azonban a Cetuximab hozzáadása a kemoterápiához nem befolyásolta a hatékonyságot, a Docetaxel-Irinotecan kombináció nem éri el a Gemzar terápia eredményeit.

139 beteg esetében vizsgálták az első választású, **Bevacizumab (10 mg/kg D 1, 15)-Gemzar (1000 mg/m² D 1,8,15) + Cetuximab (400 mg/m² telítő majd 250 mg/m² fenntartó adag hetente)-GBC vagy Erlotinib (150 mg D 1-5 Q 4 hét)- GBE** kombináció hatékonyságát (19). A leggyakoribb grade 3 toxicitások (GBC/GBE): neutropenia (25/31%), thrombocytopenia (13/21%), trombózis (16/8%), hipertónia (15/11%), kiütés (10/6%), gasztrointesztinális vérzés (3/6%) voltak. A medián PFS 5,0/5,1 hónap, medián túlélés 7,8/7,2 hónap volt. A Gemzar+ kombinált biológiai kezelés hatékonysága nem érte el azt a mértéket, hogy további fázis III. vizsgálatokban értékeljék a kezelés hatékonyságát. Az extrém magas költségek, kifejezett, súlyos mellékhatások alapján a GBC ill. GBE kezelés további vizsgálata, alkalmazása nem javasolt.

A GBE kezelés **(Gemzar 1000 mg/m² D 1, 8, 15, Bevacizumab 10 mg/kg D 1, 15, Erlotinib 100 mg po D 1-28, q 28)** hatását egy bostoni munkacsoport is értékelte (20). A fázis II. vizsgálat során 28 beteget kezeltek. 5 esetben parciális remissziót (PR 22%), 13 betegség stabilizációt (SD 57%) észleltek. A progresszióig eltelt idő medián 3,5, a teljes túlélés medián 6,8 hónap volt. A kezelést tolerálhatónak, de csak mérsékelten hatékonynak ítélték.

Gemzar refrakter esetekben kipróbálták a más daganatos betegségek esetén monoterápiában alkalmazva hatékonynak bizonyult biológiai terápiák – a Bevacizumab és Cetuximab – kombinált alkalmazását (21). A kezelés tolerálhatónak bizonyult, de hatékonysága elmaradt a remélttől (medián progresszióig eltelt idő 40 nap). A 2 biológiai terápia kombinálása – éppúgy mint vastagbélrák esetén – hatástalannak bizonyult előrehaladott, Gemzar rezisztens hasnyálmirigyrákban.

Gemzar terápia során progrediáló 22 beteg esetében egy német munkacsoport vizsgálta a **regionális hyperthermiával kombinált Gemzar (1000 mg/m² d 1) és Cisplatin (25 mg/m² D 2, 3)** kezelés hatását (22). A kezelést 2 hetente ismételték, progresszióig. A medián progressziómentes időszak 4,2 hónap, a teljes túlélés a betegség kezdetétől (nem a 2. választású hyperthermiával kombinált kezelés megkezdésétől számítva!) 16,9 hónap volt. A kezelés hatására 1 esetben CR, 1 PR, 8 esetben betegség stabilizációt figyeltek meg.

Kemo-radioterápia

A nemzetközi irodalmi áttekintés alapján a kemo-radioterápia tekinthető az elsősorban ajánlott kezelésnek helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrákban. Radikális műtét előtt neoadjuváns kezelésként végeznek Gemzar vagy 5-fluorouracil kemoterápiával szinkronban sugárkezelést.

Neoadjuváns kemo-radioterápia

Small és mtsai. (23) fázis II. vizsgálat során teljes dózisu **Gemzar (1000 mg/m² az 1. 8. és 15. napon, 3 hetente)** kezeléssel szinkronban napi **2,4 Gy-s frakciókban 3 hét alatt 36 Gy összdózisú, 3 D** konformális sugárkezelésben részesítettek helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő betegeket. 1 ciklus indukciós Gemzar kezelés után a 2. ciklus során végezték a szinkron kemo-radioterápiát, majd folytatták a Gemzar kemoterápiát. 41 beteget választottak be a fázis II vizsgálatba, melynek során 39 beteg kezelésére került sor. A kezelés jól tolerálható volt (grade 3 neutropenia, hányinger, hányás 10-12%-ban fordult elő). A terápiás válasz arány 5,1%, a betegség stabilizáció 84,6% volt.

Az 1 éves túlélés valószínűsége 73%, a reszekálható betegek esetében 93%, az irreszekábilis esetekben 47% volt.

Az MD Anderson munkacsoportja (24) fázis II. vizsgálatban neoadjuváns kemo-radioterápia hatását vizsgáltak operábilis (I/II. stádiumú) hasnyálmirigy fej daganatok esetén. A CT-vel és fizikális vizsgálattal operábilisnak bizonyult, kielégítő általános állapotú betegek vehettek részt a vizsgálatban. Az operabilitás CT kritériumai: a daganat nem érinti az arteria mesenterica superiort, truncus coeliacust, nem szűkíti a vena mesenterica superiort és portalis törzset, nincs extrapancreatikus terjedés, legalább 70%-os Karnofsky performance score, megfelelő vérkép, megfelelő laboreredmények, nincs gyulladásra utaló jel. A betegek 7 egymást követő **héten 400 mg/m² dózisú Gemzar** iv. infúziót, a kezelés 2. és 3. hetében **10x3 Gy** conformális sugárkezelést kaptak. A Gemzar terápia befejezése után 4 héttel restaging, majd műtét – pancreato-duodenectomia – következett. A műtét után a betegeket 3 havonta ellenőrizték. 86 beteget választottak be a vizsgálatba, 85 beteg adata értékelhető. 11 eset bizonyult irreszekábilisnak. A 74 vizsgálatokkal műthetőnek ítélt beteg közül 64 esetben került sor reszekción, 9 esetben máj illetve peritonealis áttétek miatt radikális műtetre nem volt lehetőség.

A kezelést tolerálható mértékű mellékhatások kísérték. Grade 3 hematológiai mellékhatások (38%) mellett gyengeség (31%), hányinger, bilirubin emelkedés, stent occlusio (10-18%) fordult elő. A reszekálható betegek medián túlélési ideje 34 hónap, a betegek 33%-a (n:21) 5 éves követési idő után betegségmentes volt. 37 beteg esetében a hasnyálmirigy rák visszatért, medián 13,2 hónappal a műtét után (30 esetben távoli, 8 esetben peritoneális áttét, 7 esetben helyi recidíva – a műtéti reszekciós sík negatív volt). A túlélés valószínűségét kedvezőtlenül befolyásolta a nyirokcsomó áttétek jelenléte, száma, a műtéti komplikációk kialakulása. A nem reszekálható betegek túlélési ideje igen rövid volt. Ez a tanulmány az egyik legnagyobb betegszámmal végzett, legjobban tervezett vizsgálat operábilis hasnyálmirigyrák neoadjuváns kemo-radioterápiája vonatkozásában. Az eredmények alátámasztják azt a már korábban is megfogalmazott álláspontot, hogy a neoadjuváns kezelés jól meghatározza, kisselektálja azoknak a betegeknek a körét, akiket nem szabad kitenni a radikális műtét kockázatának. A neoadjuváns kezelés alatt progrediáló betegek esetében a betegség olyan rossz prognózisú, hogy azonnali műtét sem eredményezné a gyógyulási arány javulását, a túlélési idő meghosszabbodását. A neoadjuváns kezelés során alkalmazott Gemzar kedvezően befolyásolja a túlélési időt, feltehetően a mikroszkopikus áttétekre gyakorolt citotoxikus, valamint sugárérzékenyítő hatása miatt.

Az MD Anderson munkacsoportja az Evans által közölt, feljebb referált vizsgálat kedvező eredménye után egy másik, szintén magas betegszámmal végzett vizsgálatban elemezte a Gemzar-Cisplatin neoadjuváns kemoterápia majd kombinált kemo-radioterápia hatását I/II stádiumú operábilis hasnyálmirigyrákban (25). A vizsgálatba való beválasztási kritériumok azonosak voltak. A neoadjuváns kezelés megkezdése előtt a betegek 81%-ban epeúti stent beültetésére került sor. A betegek **2 hetente, 4 alkalommal kaptak 750 mg/m² Gemzar és 30 mg/m² Cisplatin** kemoterápiát, majd **további 2 ciklus kemoterápiával szinkronban 10x3 Gy** conformális sugárkezelést. A kemo-radioterápia befejezése után 4-6 héttel restaging majd műtét következett. 90 beteg közül 79 fejezte be a neoadjuváns kezelést. 7 betegnél végezték el a preoperatív staging vizsgálatokat. 15 esetben nem kerülhetett sor műtetre (13 progresszió, 2 rossz általános állapot miatt) A 62 reszekábilisnak minősített beteg közül 10 esetben a laparotomia/laparoszkópia irreszekábilis viszonyokat, ill. áttéteket igazolt. 52 esetben került sor pancreato-duodenectomiára (66%). A műtéti idő átlagosan 6,5 óra volt. A 79 beteg közül 55 (70%) az értékelés időpontjáig meghalt (valamennyi – 27 – nem reszekált beteg és 28 műtött beteg). 24 műtött beteg életben volt, 16 esetben a betegség tünete, jele nélkül. A medián túlélési idő valamennyi beteg adatának összesítése alapján 17,3 hónap. Az 52 operált beteg medián túlélési ideje 28,3 hónap, a nem reszekált 27 beteg esetében a medián túlélési idő 10,5 hónap volt. A műtött betegek között a betegség visszatérésének időpontja medián 8,9 hónap volt.

Az MD Anderson Cancer Centerben szervezett 2 egymás utáni neo-adjuváns kemo-radioterápiás vizsgálat együttes értékelése (összesen 176 I-II stádiumú beteg) alapján megállapították, hogy 1.) a Gemzar-bázisú neoadjuváns kemo-radioterápia előtt alkalmazott Gemzar-Cisplatin kezelés nem javítja az eredményeket – megnyújtja a kezelési időt, rontja a reszekció arányt. Ugyanakkor 2.) a kemo-

radioterápia hatása biztató, így további vizsgálatok végzését indokolja. 3.) Bizonytalan reszekabilitás esetén is szóba jön a kemo-radioterápia alkalmazása.

A Mayo Klinika (26) munkacsoportja 53 nem reszekálható, helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrákban szenvedő beteg esetében vizsgálta a kemo-radioterápia (**napi 180 mg/m² 5-FU folyamatos infúzió, 1, 15, 29. napon 85 mg/m² Oxaliplatin és szinkron konformális sugárkezelés /1,8 Gy/nap 45 Gy összdózisig** a pancreas tumor és nyirokregiók területére, majd **5,4 Gy boost** a tumorra/) majd Gemzar kezelés (**1000 mg/m² Gemzar hetente 3x 1 hét szünettel**) hatását. 21,6 hónapos medián követési idő után a medián túlélési idő 9,3 hónap, a progresszióig eltelt idő 7,2 hónap, a 12 hónapon túl túlélők aránya 34% volt. A kezelést kifejezett mellékhatások kísérték. A kezelés eredményei nem bizonyítják a leírt kombinált kemo-radioterápia előnyét, a betegek esélyei nem voltak jobbakként, mint más, hasonló kezelés után. A későbbiekben a célzott, biológiai kezelés és sugárterápia együtt alkalmazásának vizsgálatát tervezik.

Palliatív kemo-radioterápia

Egy német munkacsoport (27) helyileg irresecabilis pancreas cc. esetén a palliatív Gemzar kezelés (heti 1000 mg/m² 3x, 4 hetente, 7 ciklusban – “A” kar) és kemo-radioterápia (heti 600 mg/m² Gemzar + 50,4 Gy sugárkezelés – “B” kar) hatását hasonlították össze. A tervezett betegszámot (316 eset) meg sem közelítették, a vizsgálatot alacsony beteg bevonási arány miatt 2 év után, 74 beteg bevonása után lezárták. 69 beteg adatai értékelhetők. A kemo-radioterápia (B kar) toxicitása szignifikánsan magasabb (grade 4 mellékhatás 5,7% vs 41,2%). A kezelés eredményességében nem volt szignifikáns különbség: válasz arány az A kar esetében 2,7%, B karban 8,8%, a medián túlélés 9,2 illetve 11,0 hónap volt.

Több, kis betegszámmal végzett tanulmány foglalkozott a kemoterápia, célzott biológiai terápia és konformális sugárkezelés együttes alkalmazásának vizsgálatával operábilis, vagy nem biztosan műthető, helyileg kiterjedt hasnyálmirigyrákban. Pontos tervezett, intenzitás-modulált, hypofractionált sugárkezelés (**10x3 Gy**), **gemcitabine és erlotinib** kombináció jól tolerálhatónak bizonyult, nem befolyásolta a műtét elvégezhetőségét. 10,7 hónapos követés után 8 beteg közül 7 életben volt (28).

Helyileg kiterjedt, praeop. staging vizsgálatok alapján bizonytalanul, vagy nem műthető betegek esetében 12 hétig tartó neoadjuváns kezelést végeztek (**1. napon 1 g/m² Gemzar, 2 napon 100 mg/m² Oxaliplatin 2 hetente, hetente 250 mg/m² cetuximab**). (29) Amennyiben a vizsgálatok alapján a daganatot műthetőnek ítélték, opusra került sor. Bizonytalan esetben **54 Gy** dózissal intenzitás modulált, fractionált sugárkezelést végeztek, napi **2x 800 mg/m² capecitabine** po. folyamatos alkalmazásával **szinkronban**. A neoadjuváns kezelést a betegek kielégítően tolerálták. A kezelés a műthetőség esélyét nem rontotta, sőt neoadjuváns kemo-radioterápia után a műthetőség esélye javult. (29)

A biológiai terápia, kemoterápia és sugárkezelés együttes alkalmazását is kipróbálták fázis I. vizsgálatok keretében. Az EGFR-re ható szerek közül a Cetuximab és Erlotinib kezelés alkalmazásával is megpróbálkoztak. Az EGFR-re ható szerek sugárérzékenyítő hatással rendelkeznek.

Demols és mtsai (30) Cetuximab-Gemzar és sugárkezelés kombinációját alkalmazták helyileg előrehaladott hasnyálmirigyrákban. A Cetuximab hozzáadása a Gemzar-alapú kemo-radioterápiához nem fokozta jelentősen a kezelés mellékhatásait, fázis I. vizsgálatban a kezelés eredményei biztatónak bizonyultak.

Egy német munkacsoport (31) fázis II vizsgálat keretében 68 beteg bevonásával értékelte a **Cetuximab-Gemzar+intenzitás modulált sugárkezelés (IMRT)** palliatív kezelés eredményeit helyileg előrehaladott hasnyálmirigy rákban. 1/68 esetben CR, 23/68 esetben PR alakult ki. Az 1 ill. 2 éves túlélés aránya 61% ill. 21%. 14 esetben műtét vált lehetővé.

A Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (32) munkacsoportja fázis I. vizsgálatban elemezte a **heti 2x400 mg/m² Gemcitabine és Erlotinib + szinkron sugárkezelés** (napi 1,8 Gy-s frakciókban **50,4 Gy** összdózis) alkalmazhatóságát. Az Erlotinib (Tarceva) tolerálható dózisa 100 mg/nap-nak adódott. A fázis I. vizsgálat során kezelt 17 ireszekabilis hasnyálmirigy rákban szenvedő beteg medián túlélési

ideje 18,7 hónap volt. A kezelés az esetek 35%-ban részleges remissziót, további 53%-ban betegség stabilizációt eredményezett. Az Erlotinib-Gemzar kezeléssel kombinált kemo-radioterápia tolerálható, ígéretes hatékonyságúnak tűnik.

Kísérletes, preklinikai vizsgálatok

A hasnyálmirigy rák számos olyan potenciális kezelési célponttal, targettel rendelkezik, melyek preklinikai vizsgálat, gyógyszer fejlesztés tárgyát képezhetik

Pancreas daganat célzott kezelés potenciális molekuláris célpontjai

	Mutáció/expresszió gyakoriság (%)
Telomerase	95
VEGF	93
KRAS	95
EGFR (ErbB1/HER1)	69
ErbB2 (HER2/neu)	33-52
Gastrin precursorok és gastrin	23-91
CCK/gastrin receptor	95
COX-2	67-90
AKT2	10-20
Activált AKT/mTOR	50-55
RelA (p65 subunit of NFκB)	67
Sonic hedgehog	70
Notch3	69-74
IGF-1R	64
Mesothelin	90-100
MUC1	90

L3.6pl pancreas sejtvonalon, valamint állatkísérletes modellben vizsgálták a **matuzumab** (teljesen humanizált **ERB-1 receptor specifikus antitest**) és gemcitabine együttes adásának hatását (33). A matuzumab az ERB-1 receptor foszforiláció, valamint a downstream MAPK és AKT jelátadási út szignifikáns csökkenését, a daganatok, így a hasnyálmirigy rák fejlődésének gátlását eredményezi. A daganatos vascularisatio kialakulásában a VEGF 2 receptor aktivációja is szerepet játszik. A **Raf/VEGFR2 dual inhibitor (NVP-AAL881)** (36). In vitro vizsgálatok eredménye alapján a Raf/VEGFR gátlás további vizsgálatra alkalmas stratégiának tűnik hasnyálmirigy rákban.

Transforming growth factor receptor β (TGF-β) kulcsszerepet játszik a metasztázis képzésben. A TGF-β hatását a TβRI/II receptor aktivációja útján fejti ki. A **TβRI/II kináz gátlására** kifejlesztett **LY2109761** hatását máj metasztázis modellen vizsgálták, és hatékonynak találták. In vivo gemcitabin-nal együtt adva az LY2109761 szignifikánsan csökkentette a tumor tömeget, meghosszabbította a túlélési időt, és csökkentette a hasüregi áttétképződést (37). A TβRI/II kináz gátlás a hasnyálmirigy daganat áttétképzés gátlásának klinikai vizsgálatára alkalmasnak tűnik.

A solid tumorokban kiterjedten alkalmazott Gemcitabine ritkán súlyos, életet is veszélyeztető toxicitást okoz. A mellékhatásokért a gemcitabine megváltozott farmakokinetikája, a gyógyszer lassúbb lebontása felelős, aminek hátterében a cytidine deaminase (CDA) gén polymorphismusa áll (38). A plazma CDA szint vizsgálatára egyszerű spektrofotometriás vizsgálatot dolgozott ki egy olasz munkacsoport. Gemzar kezelésben részesülő betegeknél vizsgálták a plazma CDA aktivitást. Súlyos mellékhatásokhoz vezető Gemzar kezelés esetén a CDA szint minden esetben alacsonynak mutatkozott. A plazma CDA vizsgálat segítségével megjósolható a Gemzar súlyos toxicitása.

Még számos, preklinikai, sejtkultúrákon majd állatkísérletek keretében végzett vizsgálat zajlott 2008-ban. Kimagasló hatékonysággal egyik potenciális szer sem rendelkezett. Még mindig várunk

kell arra, hogy olyan hatékony célzott terápiára alkalmas gyógyszert fedezzenek fel, tervezzenek, mely megváltoztathatja a jelenleg még nagyon rossz prognózisú hasnyálmirigyrák kezelésének eredményeit.

Irodalom:

1. *Katz MHG, Hwang R, Fleming JB, and Evans DB.*: Tumor-Node-Metastasis Staging of Pancreatic Adenocarcinoma CA Cancer J Clin, Mar 2008; 58: 111 - 125.
2. *Berger AC, Garcia M, Hoffman JP.*: Postresection CA 19-9 Predicts Overall Survival in Patients With Pancreatic Cancer Treated With Adjuvant Chemoradiation: A Prospective Validation by RTOG 9704 J. Clin. Oncol., Dec 2008; 26 6918-5922.
3. *Tanaka T, Ikeda M, Okusaka M et al.*: Prognostic Factors in Japanese Patients with Advanced Pancreatic Cancer Treated with Single-agent Gemcitabine as First-line Therapy Jpn. J. Clin. Oncol., November 2008; 38: 755 - 761.
4. *Regine WF, Winter KA, Abrams RA.*: Fluorouracil vs Gemcitabine Chemotherapy Before and After Fluorouracil-Based Chemoradiation Following Resection of Pancreatic Adenocarcinoma: A Randomized Controlled Trial JAMA, March 5, 2008; 299: 1019 - 1026.
5. *Butturini G, Stocken DD, Wentz MN, The Pancreatic Cancer Meta-analysis Group.*: Influence of Resection Margins and Treatment on Survival in Patients With Pancreatic Cancer: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Arch Surg, Jan 2008; 143: 75 - 83.
6. *Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC.*: Analysis of Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy and Radiation After Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Results of a Large, Prospectively Collected Database at the Johns Hopkins Hospital JCO Jul 20 2008:3503-3510.
7. *Tsao RE, Almhanna K, Lazaryan A.*: Is adjuvant radiation plus chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma associated with improved survival? The Cleveland Clinic experience ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 15528.
8. *Corsini MM, Miller RC, Haddock MG.*: Adjuvant Radiotherapy and Chemotherapy for Pancreatic Carcinoma: The Mayo Clinic Experience (1975-2005) JCO Jul 20 2008:3511-3516.
9. *Haynes JC, Moghanaki D, Morgans A.*: Survival following partial pancreatectomy and radiation for ampullary adenocarcinoma ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 15614.
10. *Van Laethem J, Van Cutsem E, Hammel P.*: Adjuvant chemotherapy alone versus chemoradiation after curative resection for pancreatic cancer: feasibility results of a randomised EORTC/FFCD/GERCOR phase II/III study (40013/22012/0304) ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 4514.
11. *Picozzi VJ, Abrams RA, Traverso LW.*: ACOSOG Z05031: Report on a multicenter, phase II trial for adjuvant therapy of resected pancreatic cancer using cisplatin, 5- FU, and alpha-interferon ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 4505.
12. *Wolpin BM, Hezel AF, Abrams T.*: Oral mTOR Inhibitor Everolimus in Patients With Gemcitabine-Refractory Metastatic J. Clin. Oncol., Jan 2009; 27: 193-198.
13. *Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA.*: Phase II Trial of Curcumin in Patients with Advanced Pancreatic Cancer Clin. Cancer Res., Jul 2008; 14: 4491-99
14. *Kim MK, Lee KH, Jang BI.*: S-1 and Gemcitabine as an Outpatient-based Regimen in Patients with Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Jpn. J. Clin. Oncol., January 2009; 39: 49 - 53.
15. *Yanagimoto H, Satoi S, Mine T.*: A multicenter phase I/II study of gemcitabine and personalized peptide vaccination combination therapy for metastatic pancreatic cancer patients ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 4633.
16. *Cohen S. J., Zalupski M. M., Modiano M. R.*: A phase I study of imexon inj plus gemcitabine as first-line

- therapy for advanced pancreatic cancer with preclinical mechanistic study of dose limiting toxicity ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 4619.
17. *Dragovich T, Laheru DA, Crowley JJ.*: Phase II trial of vatalinib in patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma who failed gemcitabine therapy ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 4615.
 18. *Burtneess BA, Powell ME, Berlin JD.*: Phase II ECOG trial of irinotecan/docetaxel with or without cetuximab in metastatic pancreatic cancer: Updated survival and CA19-9 results ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 4642.
 19. *Kindler HL, Gangadhar T, Karrison T.*: Final analysis of a randomized phase II study of bevacizumab (B) and gemcitabine (G) plus cetuximab (C) or erlotinib (E) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC) ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 4502.
 20. *Blaszukowsky LS, Zhu AX, Abrams TA.*: A phase II study of gemcitabine (G), bevacizumab (B), and erlotinib (E) in locally advanced (LAPC) and metastatic adenocarcinoma (MPC) of the pancreas ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 15515.
 21. *Ko AH, Dito E, Schillinger B.*: A phase II study of bevacizumab (BEV) plus erlotinib (ERL) in patients with gemcitabine (GEM)-refractory metastatic pancreatic cancer (MPC) ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 4516.
 22. *Tschoep KE, Boeck S, Berger F.*: Regional hyperthermia (RHT) combined with gemcitabine (GEM) + cisplatin (CIS) in patients with GEM-refractory advanced pancreatic cancer: Results of the ESHO phase II trial ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 4635.
 23. *Small W, Jr, Berlin J, Freedman GM et al.*: Full-Dose Gemcitabine With Concurrent Radiation Therapy in Patients With Nonmetastatic Pancreatic Cancer: A Multicenter Phase II Trial J. Clin. Oncol., Feb 2008; 26: 942 - 947.
 24. *Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH.*: Preoperative Gemcitabine-Based Chemoradiation for Patients With Resectable adenocarcinoma of the Pancreatic Head J. Clin. Oncol., Jul 2008; 26: 3496-3502.
 25. *Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH.*: Preoperative Gemcitabine and Cisplatin Followed by Gemcitabine-Based Chemoradiation for Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head J. Clin. Oncol., Jul 2008; 26:3487-3495.
 26. *Kim G. P., Haddock M., Foster N. R.*: Phase II study of oxaliplatin (OX), 5-fluorouracil (5-FU), and radiation therapy (RT) followed by gemcitabine (GEM) in patients with unresectable pancreatic cancer ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 15553.
 27. *Loehrer PJ, Powell ME, Cardenes HR.*: A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201 ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 4506.
 28. *Cardenes H. R., Chiorean E. G., Perkins S.*: Neoadjuvant gemcitabine, erlotinib, and hypofractionated radiation therapy for potentially resectable pancreatic cancer: A pilot study ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 15578.
 29. *Chaudhary U. B., Gudena V., Milling D. L.*: Preliminary results of a phase II neoadjuvant trial with gemcitabine/oxaliplatin and cetuximab followed by surgery or concurrent intensity modulated radiation therapy (IMRT) with capecitabine for patients with borderline resectable and unresectable nonmetastatic pancreatic cancer ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 15506.
 30. *Demols A, Mahin C, Maréchal R.*: Cetuximab plus chemoradiation combined therapy for locally advanced inoperable pancreatic adenocarcinoma: A phase I study ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 4629.
 31. *Munter M, Timke C, Abdollahi A.*: Final results of a phase II trial [PARC-Study ISRCTN56652283] for patients with primary inoperable locally advanced pancreatic cancer combining intensity modulated radiotherapy (IMRT) with cetuximab and gemcitabine ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 4613.

32. *Duffy A, Kortmansky J, Schwartz G. K.:* A phase I study of erlotinib in combination with gemcitabine and radiation in locally advanced, non-operable pancreatic adenocarcinoma *Ann. Onc.*, January 2008; 19: 86-91.
33. *Kleespies A, Ivan Ischenko I, Eichhorn ME. Et al.:* Matuzumab Short-Term Therapy in Experimental Pancreatic Cancer: Prolonged Antitumor Activity in Combination with Gemcitabine *Clinical Cancer Research* 14: 5426-5436, September 1, 2008.
34. *Angelova AL, Aprahamian M, Grekova SP.:* Improvement of Gemcitabine-Based Therapy of Pancreatic Carcinoma by Means of Oncolytic Parvovirus H-1PV *Clin. Cancer Res.*, Jan 2009; 15: 511-519.
35. *Egberts JH, Cloosters V, Noack A.:* Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Inhibits Pancreatic Tumor Growth and Metastasis *Cancer Res.*, Mar 2008; 68: 1443-1450.
36. *Lang SA, Schachtschneider P, Moser C. et al.:* Dual targeting of Raf and VEGF receptor 2 reduces growth and metastasis of pancreatic cancer through direct effects on tumor cells, endothelial cells, and pericytes *Mol. Cancer Ther.*, Nov 2008; 7: 3509-3518
37. *Melisi D, Ishiyama S, Sclabas GM et al.:* LY2109761, a novel transforming growth factor β receptor type I and type II dual inhibitor, as a therapeutic approach to suppressing pancreatic cancer metastasis *Mol. Cancer Ther.*, Apr 2008; 7: 829-840.
38. *Padovani L, Dahan L, Blesius A.:* Anticipating gemcitabine-related severe/lethal toxicities: A feasibility study *ASCO Meeting Abstracts*, May 2008; 26: 14652.