

Intervenciós radiológiai eljárások szerepe a májdaganatok kezelésében

BIBOK ANDRÁS, DOROS ATTILA

Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Bibok András, Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, 1082 Budapest, Baross u. 23.,
e-mail: bibok.andras@med.semmelweis-univ.hu,
tel.: +36-20-663-2751

Közlésre érkezett:

2018. január 3.

Elfogadva:

2018. január 26.

Az invazív radiológiai eljárások egyre szélesebb körű terápiás lehetőséget nyújtanak a májdaganatokban szenvedő betegek számára. Bizonyos esetekben ezek a korábban csak másod- és harmadvonalon használt kezelési módok mára széleskörűen, első vonalban alkalmazhatóak. Jelen munkánkban a szerzők áttekintik a leggyakrabban előforduló májdaganatok kezelésében használatos intervenciós radiológiai eljárásokat, a direkt daganatroncsoló (abláció) és éren keresztüli kemoterápiás és érelzárás (embolizáció) alapuló kezeléseket. Az ablációs kezelések területén dinamikus fejlődés figyelhető meg, különösen a volumetriás tervezés, valamint a sztereotaxiás célzóberendezések megjelenése által. Ezeknek az eszközöknek a segítségével az ablációk megbízhatósága jelentősen javítható. Az embolizációk területén nagy elemszámú, randomizált vizsgálatok jelentek meg a közelmúltban, aminek segítségével meghatározható az a betegcsoport, akik valóban profitálnak a kezeléssel. Az intervenciós radiológia helye nem kérdőjelezhető meg a májdaganatokkal foglalkozó szakembercsoportban. *Magy Onkol* 62:45–52, 2018

Kulcsszavak: májrák, intervenciós radiológia, ablációs technikák, kemoembolizáció

Invasive radiological procedures provide more and more therapeutic options for patients with liver cancer. The treatment options previously used as a 2nd/3rd line treatment are making their way to 1st line treatment in selected cases. In this review, the authors take an overview of the interventional radiological procedures used in the most frequent liver neoplasms. There is a rapid development in ablation therapy, especially in the volumetric planning and stereotactic navigation. Using those new devices, the reliability of the ablation can improve a lot. At the field of embolization, new randomized studies were published recently, which can help to choose the right patient group who gains the most from the treatment. Interventional radiology has now an established place in the team of specialists treating malignant liver diseases.

*Bibok A, Doros A. Role of interventional radiological procedures in the treatment of liver cancer. *Magy Onkol* 62:45–52, 2018*

Keywords: liver neoplasms, interventional radiology, ablation techniques, chemoembolization

BEVEZETÉS

A radiológiai intervenció a minimálisan invazív eljárások csoportjába tartozó szakterület, mely az orvoslásnak az utolsó 30 év egyik leglátványosabb fejlődését mutató ága. Ezt, mint részben a diagnosztikus radiológiából fejlődött szakágat döntő többségében radiológusok művelik, radiológiai (képalkotó diagnosztikai) berendezések és egyéb eszközök segítségével, olyan irányba fejlődve, hogy a sebészi jellegű és onkológiai kezelésekkel sokszor versenyképes, de azokat mindenképpen segítő, a betegeket kevésbé megterhelő kezeléseket alkalmaz sikeresen. Az ereken végzett beavatkozások kezdeti fejlődése után az új terület művelői korán a daganatos betegségek kezelése felé fordultak. Egyik első célpontjuk a máj lett, nem kis részben amiatt, hogy nagy tartalékokkal, regenerációs képességgel rendelkezik. A beavatkozások nagy részét kezdetben olyan betegeken végezték, akik már csak ebben a módszerben reménykedhettek; így is látványos sikereket lehetett elérni (gondolhatunk itt a májcirrózisban szenvedő betegek kis májrákjára, melyeket az ablációs, és esetenként endovaszkuláris módszerekkel meg is lehet gyógyítani). A modern orvoslás évtizedek óta (1) alkalmazza sikerrel a direkt daganatroncsoló és éren keresztüli kemoterápiás és érelzáráson alapuló kezeléseket (2). Az onkológiában használt terápiák megítélése részben a publikált eredményeken múlik – ebben a tekintetben a radiológiai intervenciók sokfélesége, az új és új innovációk a mai napig nehezítik prospektív randomizált vizsgálatok tervezését és levezetését –, így ennek a gyakran személyre szabott, sokszor minden más kezelés után megkezdett terápiának a helye és eredményessége sokáig vitatott volt. Az állandóan újuló és megújuló szakterület képviselői és a kezelt betegek kezelőorvosai egyaránt felismerték, hogy a módszerek eredményességéről akkor lehet a társszakmákat vagy a finanszírozót meggyőzni, ha egyre több korrekt adattal, vizsgálattal támasztják azt alá. Az évek folyamán ez is bekövetkezett, és az intervenciók radiológiai beavatkozások számos terápiás protokollban, irányelvben méltó helyükre kerültek. Összefoglalónkban e módszerek bemutatását tűztük ki célul a leggyakoribb daganattípusok – a hepatocelluláris rák, a vastagbél-daganatok áttétei – és néhány ritkább kórfolyamat szempontjából.

MÁJDAGANATOK RADIOLÓGIAI INTERVENCIÓBAN HASZNÁLTATOS MÓDSZEREK

A primer és áttéti daganatok kezelésében lényegében azonos eszközök használhatóak. Korlátozott számú és méretű, megfelelő elhelyezkedésű daganatok – eredetüktől tulajdonképpen függetlenül – direkt daganatroncsoló, ablációs kezeléssel pusztíthatók el. Erezettségüktől függően a daganatok vérellátása csökkenthető vagy megszüntethető érelzáró anyagok (transzarteriális embolizáció, TAE) beadásával ún. szuperszelektív katéterezés során. Ugyanígy a megfelelő érbe jutva kemoterápiás szerrel kombinálható a kezelés (transzarteriális kemoembolizáció, TACE), illetve sugárzó

anyag (ittrium-90) mikrogyöngyökbe rejtésével célzott lokális besugárzás is végezhető. A fenti módszerek kombinációja is lehetséges.

Rádiófrekvenciás abláció

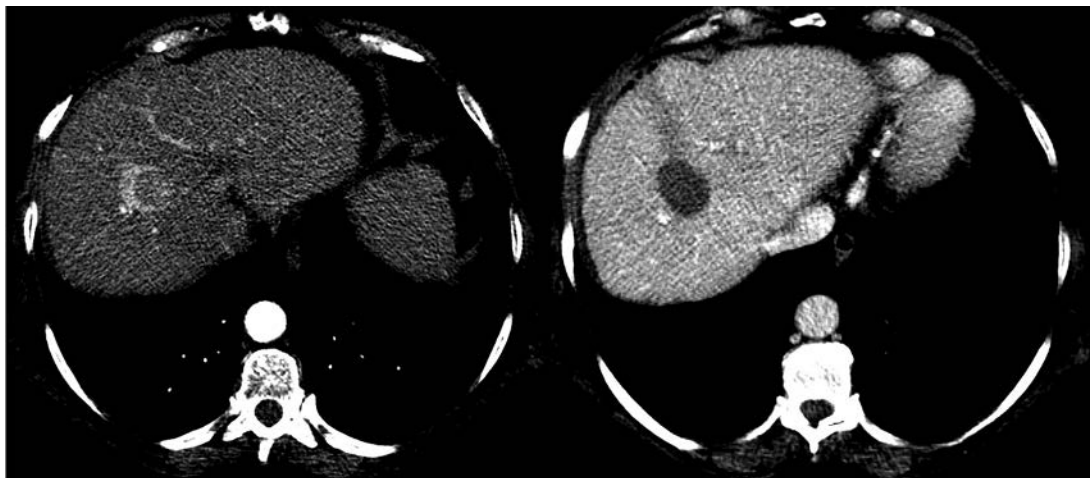
A rádiófrekvenciás abláció (RFA) során képalkotó-vezérelten tűlelektrodát helyezünk a tumorba vagy annak közvetlen környezetébe, majd 200–1200 kHz frekvenciájú elektromágneses hullámokat vezetünk a kóros szövetbe. Az ott levő vízmolekulák rezgése során súrlódási hő keletkezik, illetve terjed tovább egy előre elég pontosan meghatározható távolságig. Ezen az úgynevezett ablációs zónán belüli szövetek a magas hőmérséklet miatt koagulációs nekrozist szenvednek, elpusztulnak (3). Az elektrodáknak számos típusa ismert. A hagyományos elektrodák végén található a változó méretű aktív zóna, a tú többi része szigetelt. Az aktív zóna körüli korai karbonizálódás miatt csak kisméretű tumorok kezelésére használható. A kinyitható elektrodák végén esernyő alakban vékonyabb tűk tolhatóak ki, amivel az ablációs zóna akár 7 cm-ig is növelhető (ex vivo modellek alapján). Hátránya, hogy a kinyitható tűk megsérthetik a májtövet, ereket, epeutakat. A következő típusban, a hűtött elektrodákban 0–8 °C hőmérsékletű fiziológiás sóoldatot áramoltatunk, ami jelentősen javítja a hő átadását, valamint gátolja az elektroda környezetében a szenesedést, és kevésbé fájdalmas. Az elérhető ablációs zóna hűtött elektrodával 2,4–5 cm. Nedves elektrodának nevezik azt a típust, melynek végén nyílás van, amin keresztül fiziológiás sóoldatot juttatunk a tumorba, így csökkenthető az elektroda körüli szenesedés. Hátránya, hogy az ablációs zóna alakja torzulhat (4). Gyártótól függően egyszerre több, akár 3 elektroda is használható párhuzamosan, amivel az ablációs zóna jelentősen növelhető. Amennyiben szükséges, más pozícióból további kezelés hajtható végre, így nagyobb léziók is kezelhetővé válnak.

Az RFA hátránya az ún. „heat-sink effect”, amit a tumor közelében lévő nagy erek hoznak létre. Ezek az erek elszállítják a hőt, még mielőtt a nekrozis kialakulna, ezzel módosítják, csökkentik az ablációs zónát, életben hagyva daganatsejteket, így növelve a lokális recidíva kialakulásának veszélyét.

Az RFA bizonyítottan biztonságos és hatásos beavatkozás, az elfogadható szövődésményráta 2–6% között van, elenyésző számú major szövődésménnyel (5, 6) (1. ábra).

Mikrohullámú abláció

Az ablációra alkalmazott mikrohullámú generátorok az elektromágnes-spektrum 900 MHz és 2,45 GHz közé eső tartományát használják. Az első mikrohullámmal működő eszközöket az 1980-as években fejlesztették ki a májsebészek részére vérzéscsillapítás céljából (7). Az abláció során az antennát képalkotó-vezérelten helyezzük a kívánt pozícióba, majd összekötjük a generátorral. Szükség esetén egyszerre több antenna is használható. Az antennák környezetében a magas



1. ÁBRA. HCC ablációs kezelés előtt (kontrasztanyag CT, artériás fázis) és kezelés utáni 6 hetes kontroll során (kontrasztanyag CT, vénás fázis)

frekvencia hatására a vízmolekulák rezegni kezdenek, ami hőképződéshez, a sejtek halálához és végső soron koagulációs nekrozishoz vezet (8).

Mivel a hő az RFA-val ellentétben nem a szövetek közvetítésével terjed, hanem egyszerre hevül az egész volumen, így rövidebb idő alatt homogénebb ablációs zóna érhető el, és az erek hűtő hatása (heat-sink effect) sem érvényesül (9).

A látszólagos technikai előnyök ellenére az irodalmi adatok alapján az RFA-val megegyező klinikai eredmények érhetőek el. A mikrohullámú abláció azonban csak az utóbbi években jutott arra a technikai stabilitásra, melyet az RFA már jóval korábban elért, így az előnyeit alátámasztó adatok megjelenése napjainkban zajlik (10).

Az ablációs módszerek közé tartozik még a májban alig használt fagyasztás (krioabláció), a szintén nem elterjedt lézeres hőkezelés (LITT), a magas energiájú fókuszált ultrahangos abláció (HIFU) és az elektrolízisen, a sejtmembránok dezintegrálásán alapuló irreverzibilis elektroporáció (IRE). E módszerek szerepe a májdaganatok kezelésében egyelőre marginális.

Képalkotó-vezérlés

Az ablációs technikák sikerességének a kulcsa az elektródák, antennák pontos behelyezése, a precíz lokalizáció ugyanis elengedhetetlen a kellő biztonsági zónával rendelkező abláció létrehozásához. A vezérlés történhet ultrahang (UH), komputertomográf (CT), valamint mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) segítségével. A jó hozzáférhetőség és a könnyű kezelhetőség miatt a legelterjedtebb vezérlési technika az UH (kivételet képeznek az északnyugat-európai államok, ahol az ultrahang használata jogi és szakmapolitikai okokból csekély) (11). Tapasztalt kezekben, jól látható, kisméretű tumorok esetében jó eredmények érhetőek el

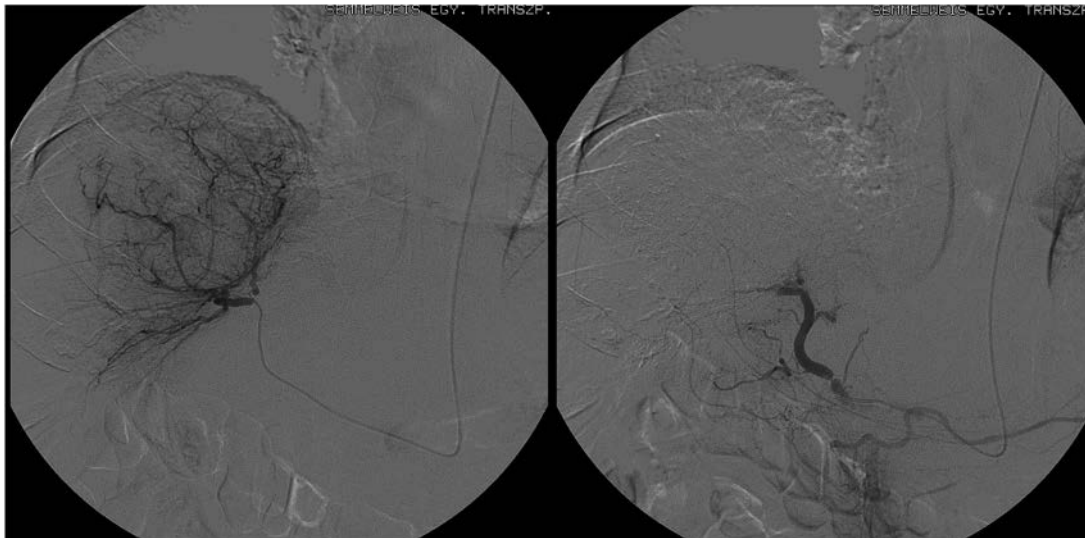
vele, azonban limitációt jelent, hogy erősen felhasználófüggő, az abláció során kialakuló gázbuborékok korlátozzák a láthatóságot, és nagyobb tumorok esetén a repozíció gondot okozhat. A CT-vezérelt abláció során a nem elhanyagolható sugárterhelés és a jelentősen hosszabb célzási idő, a CT-berendezések lefoglaltsága jelent negatívumot. Az MRI-vezérelt kezelések a magas ár és nehéz hozzáférhetőség miatt ritkán jönnek szóba.

Jelenleg már elérhetőek olyan 3D volumetriás tervező szoftverek, valamint a sztereotaxiás navigációs eszközök, amelyek segítségével nagy kiterjedésű daganatok is biztonságosan kezelhetőek CT-vezérelten, a sugárdózis elfogadható szinten tartása mellett (12, 13).

A pontosság további növelése és a sugárdózis csökkentése céljából kísérletek folynak robotkarok segítségével végrehajtott ablációkkal kapcsolatban. A korai eredmények igen biztatóak (14).

Endovaszkuláris, intraarteriális kezelések

A máj kettős vérellátása és a daganatok elsősorban artériás beereződése lehetővé teszi, hogy azokhoz könnyen és viszonylag nagy dózisban gyógyszereket juttassunk el, illetve az erek elzárásával azok részleges vagy teljes elhalását előidézhesük. Katétereinket Seldinger-módszerrel vezetjük be, és mikrokatéterek alkalmazásával akár a máj perifériás 2 cm-es sávjáig is eljuthatunk, azaz szinte bármelyik érbe, mely daganatot lát el, és ott szuperszelektív kezelést végezhetünk: kemoterápiás szer adása esetén nagyon koncentrált helyi hatáshoz szisztémás hatás (és mellékhatás) alig társul. Többféle embolizációs kezelés létezik. A leginkább elfogadott (conventional TACE – cTACE) kezelés során kemoterápiás szer és jódozott olaj emulzióját juttatjuk a tumorba, majd polivinil-alkohol- vagy zselatinszivacs-részecskékkel embolizálunk. A kemoterápiás szer HCC esetén doxorubicin, más



2. ÁBRA. HCC embolizáció előtti és utáni képe digitális szubtrakciós angiográfias felvételen

daganatoknál más gyógyszerek, ill. kombinációk alkalmazandók. Az újabb technikák közé tartozik a gyógyszerkibocsátó gyöngyökkel történő kezelés (DEB-TACE), ahol a kemoterápiás szert embolizációs gyöngy szívja magába, a célba juttatva az ereket elzárja és a kemoterápiás szert a tumorba juttatja. Szintén feltörekvő eljárás a SIRT (selective internal radiotherapy), ahol apró, 50 mikrométeres béta-sugárzó részecskéket juttatunk a tumorba [15, 16].

A radioembolizáció alkalmazása csak olyan centrumban lehetséges, ahol izotópvizsgálat, sugárterápiás háttér és megfelelő katéteres labor is rendelkezésre áll. A belső sugárkezelés ritkán ismételhető lehet, az egyszer már beadott dózis, az anatómia és a máj állapota függvényében.

Az endovaszkuláris kezelések sokszor ismételhetők, kevés mellékhatással és még kevesebb szövődémmel járnak (2. ábra).

HEPATOCELLULÁRIS KARCINÓMA

A hepatocelluláris karcinóma (HCC) előfordulási gyakorisága folyamatosan növekszik, részben a hepatitisvírus-fertőzések, részben és újabban a nem alkoholos zsírmáj, mint népbetegség talaján. A rizikócsoport szűréséhez rendszeres képalkotó (ultrahang) vizsgálat végzésére van szükség; amennyiben ez széles körben alkalmazásra kerül és a kialakult daganatokat idejében, korai stádiumban fedezzük fel, akkor a kezelésük sikerrel, kuratív jelleggel végezhető. A radiológiai intervenció szerepe e kuratív kezelések (abláció) végzése mellett a nagyobb méretű és nagyobb számú daganatok méretének, számának csökkentése (downstaging, downsizing, bridging) éren keresztül végzett kezelésekkal (transzarteriális/kemoembolizáció, radioembolizáció, kemoperfúzió), hogy a kuratívnak tekintett eljárásokra a betegek alkalmassá váljanak: ablációra, sebészi eltávolításra vagy májátültetésre [17, 18].

Az ablációs és embolizációs kezelések helyét számos ajánlás tartalmazza, a terápiás terv mégis egyéni, betegre szabott lehet, melyet a megfelelő szakértelemmel bíró szakemberekből álló onkoteam állít fel.

Abláció

A májrák kezelésére Európában leggyakrabban figyelembe vett irányelvet a barcelonai munkacsoport (BCLC) hozta létre s vizsgálja felül [19]. Ennek alapján a nagyon korai (BCLC 0) és korai (BCLC A) stádiumú hepatocelluláris karcinóma esetén kuratív kezelés a cél, mely lehet reszekció, transzplantáció vagy abláció. A kémiai ablációt (PEI: percutan ethanol injection) napjainkra szinte teljesen kiszorították a termoablációs modalitások (RFA: rádiófrekvenciás abláció; MWA: mikrohullámú abláció) [20]. A kezelés indikációja BCLC 0 és A stádiumú betegek, akik Child–Pugh A/B osztályba sorolhatóak, maximum három darab, <3 cm-es lézióval rendelkeznek, és nem ismert a betegségnek extrahepatikus manifesztációja. A mindennapokban azonban ettől a javaslattól eltérünk, mivel az elváltozások száma és mérete mellett az elhelyezkedésük is befolyásolja a kezelések kivitelezhetőségét [21]. Több és esetenként nagyobb elváltozás is kezelhető, valamint kombinációs kezelések – embolizáció és abláció, illetve reszekció és abláció – is tervezhetőek, ha arra alkalmas centrumba kerül a beteg.

Az ablációs kezelések a korai, 3–4 cm-nél nem nagyobb, makrovaszkuláris inváziót nem mutató és csak a májra lokalizálódó HCC-k esetében mára a kuratív terápiák közé tartoznak. A tumor etiológiájától, méretétől és a felhasznált eszköztől, valamint a vezérlés modalitásától függően az eredmények nagy szórást mutatnak. Az 5 éves túlélés 19–78% között mozog, a helyi kiújulás 3–24% között fordul elő [22].

Embolizáció

A HCC kezelésében régóta kiemelt szerepe van az intraarteriális kezeléseknek. Nem reszekálható, nem ablálható, intermedier stádiumú HCC esetén az elsődlegesen választandó kezelés a kemoembolizáció (TACE). Kihasználva a máj kettős vérellátását, és azt a tény, hogy a tumorok az artériás irányból kapják a vérellátásuk 95%-át, és azt, hogy a HCC erősen erezett daganat, lehetőségünk nyílik a kemoterápiás szereket célzottan a tumorba juttatni és ezzel akár 16-szor magasabb helyi koncentrációt elérni, mint hagyományos kemoterápia esetén [23, 24].

Kisméretű daganatnál az embolizáció és a kemoembolizáció azonos értékű, 3 cm felett a TACE különböző formái választandóak. Az embolizáció szerepe elsősorban palliatív, illetve áthidaló kezelést jelenthet, hogy a beteg alkalmas legyen májtranszplantációra vagy reszekcióra [25].

Egy 2016-ban megjelent, több mint 15 000 beteg adatát feldolgozó összefoglaló tanulmány alapján a cTACE kezelés önmagában 26 hónapos túlélési előnyt jelent a placebo-kontrollcsoporttal szemben [26]. Az 1, illetve 5 éves túlélés 70%, illetve 32% volt.

A PRECISION V tanulmány a cTACE és DEB-TACE (drug-eluting beads) eredményeit hasonlította össze [27]. A túlélés tekintetében nem sikerült szignifikáns különbséget bizonyítani egyik technika javára sem, azonban jobb tolerálhatóságot és alacsonyabb májtoxicitást mutattak ki a DEB-TACE esetében.

A 2016-ban lezárt PREMIERE vizsgálat a radioembolizációt (SIRT-et) szignifikánsan jobbnak találta a progresszióig eltelt időben (TTP) a cTACE-val szemben [26 vs. 6,8 hónap], amivel további idő nyerhető a májtranszplantációig [28]. A SIRT további előnye, hogy a gyenge embolizáló hatás miatt biztonságosan alkalmazható a vena portae trombózisa esetén is [29].

A 2017-ben publikált SARAH vizsgálat a SIRT-et viszonyította a szorafenibterápiához előrehaladott, nem reszekálható HCC esetén. A 467 randomizált beteg bevonásával készült vizsgálat során a teljes és a progressziómentes túlélésben sem mutatkozott szignifikáns különbség, azonban a SIRT jobban tolerálható volt, és jobb lokális kontrollt biztosított a májban, míg a szorafenib az extrahepatikus manifesztációval rendelkező betegek esetén ért el jobb eredményeket [30].

KOLOREKTÁLIS DAGANATOK MÁJMETASZTÁZISAI

A kolorektális daganatok 14–25%-ában a diagnózis felállítása idején már májjáttétek is jelen vannak. A betegek további 50%-ában a primer daganat eltávolítását követő 3 éven belül fejlődnek ki májmetasztázisok [31, 32]. A májjáttétekkel rendelkező betegeknek csupán 10–25%-a alkalmas az áttét radikális sebészi úton történő eltávolítására – az arány javítására sebészi és intervenciós radiológiai módszerek (pl. vena portae embolizáció a bennmaradó máj térfogatának növelésére) állnak rendelkezésre, ezért a nem műthető betegek kezelési lehetőségeinek fejlesztése kiemelt fontosságú [33, 34]. Szisztémás kemoterápiával a betegek 10–30%-a válik

reszekálhatóvá [35]. Az ablációs és intraarteriális kezelések, illetve ezek kombinációi az onkológiai kezelésekkel együttműködve egyes daganatok elpusztítására, méretük csökkentésére, végső esetben a progresszió lassítására alkalmasak.

Abláció

Az abláció célja kolorektális daganatok májmetasztázisai esetén lehet kuratív vagy palliatív. Kuratív kezelés során a teljes tumormentesség a cél, amihez minimum 5 mm-es biztonsági zónával történő abláció szükséges [36]. Kuratív kezelésre olyan oligometasztatikusság esetén lehet lehetőség, amelyben a betegnek maximum 5 darab léziója van és a méretük egyenként nem haladja meg a 4 cm-t [37]. Amennyiben a beteg megfelel a kritériumoknak és sikerül megfelelő biztonsági zónával ablálni a tumort, akkor a sebészi májreszekcióval azonos eredmények érhetőek el, ugyanakkor a lokális recidívák aránya magasabb [38]. Mivel a különböző vizsgálatok eredményei alapján a legjobb túlélési esélyek a sebészi reszekcióval érhetőek el, az ablációs módszerek szerepe az egyébként valamilyen okból nem reszekálható, 3 cm alatti áttétek esetén határozható meg. Palliatív kezelés során a cél a viabilis tumormassza csökkentése (debulking), amivel a progresszió lassítható és az esetleges tünetek enyhíthetőek; ez csak az onkoteam határozott állásfoglalása mellett végezhető. Ruers és munkatársai fázis II-es randomizált vizsgálatban mutatták ki a hőabláció szerepét a vastagbél-eredetű daganatok májjáttéteinek kezelésében, egyértelmű túlélési előnyt mutatva a csak kemoterápiával kezelt betegekkel összehasonlítva [39].

Intraarteriális kezelések

A HCC kapcsán leírt cTACE kolorektális daganatok metasztázisainak kezelésére is alkalmazható, a kemoterápiás szer cseréje mellett. Az elérhető átlagos túlélés 7,7–16 hónap között mozog. A cTACE kezelésnél ez esetben eredményesebb DEB-TACE esetén kolorektális metasztázishoz doxorubicin helyett irinotekánt használunk (DEBIRI). A gömbök méretének csökkentésével (70–150 µm) javítható a leadott dózis, hosszabb ideig tart a hatása, valamint a májtoxicitás is csökkenthető. A DEBIRI eredményei szignifikánsan jobbak a cTACE-nál, az átlagos túlélés 8,1–25 hónap között van [40].

A dinamikus fejlődő radioembolizációt (SIRT) kiemelt érdeklődés övezi az első- és másodvonalbeli bevezetésével kapcsolatban. Három nagy elemszámú, randomizált vizsgálat (FOXFIRE, SIRFLOX, FOXFIRE-Global) kombinált analízisét hajtották végre. A jelenleg elsőként választandó FOLFOX protokollt a betegek 50%-ánál SIRT kezeléssel egészítették ki. A kombinált analízis eredményeként kiderült, hogy a radioembolizáció első vonalbeli alkalmazása nem javítja a túlélést, azonban emelkedett a szövődmények valószínűsége. Fontos azonban megjegyezni, hogy a SIRFLOX tanulmányban részt vevő betegek jelentős része csak a besoroláskor rendelkezett kizárólag vagy döntően hepatikus betegséggel. Annak az alcsoporthoz az analízise,

akiknél nem jelent meg a vizsgálat során extrahepatikus manifesztáció, kimutatta, hogy a SIRT segített a tumor lokális kontrolljának fenntartásában [41]. A tanulmány részleges sikertelensége nem gyengíti azonban a 2010-ben publikált eredményeket, melyek szerint a SIRT válogatott betegcsoportban jó eredményeket hozhat, és kemoterápia utáni másod-harmadvonalbéli kezelésnek továbbra is javasolt [42].

RITKÁBB MALIGNUS MÁJDAGANATOK RADIOLÓGIAI INTERVENCIÓJA (NEUROENDOKRIN MÁJMETASZTÁZISOK, EGYÉB ÁTTÉTEK, KOLANGIOKARCINÓMA)

A fentebb már részletezett módszerek használhatók a ritkábban előforduló rosszindulatú májdaganatok kezelésére is, változatos eredménnyel. A kezelések sikeressége az alapbetegség tulajdonságaitól, agresszív viselkedésétől, másutt megjelenő áttéteitől, illetve itt is a tumorok érezettségétől, elhelyezkedésétől függ.

A **primer kolangiokarcinóma** (intrahepatikus) egyre gyakoribban diagnosztizált, általában nem gyógyítható betegség. Mind parenhimás, mind centrális (korábban Klatskin-tumor) típusában a valódi gyógyulási esély jelenleg a korai észlelésen és radikális műtéti eltávolításon alapszik. Parenhimás típusában palliatív célból alkalmazhatóak a fent tárgyalt embolizációs kezelések, melyekkel 7,7–28,6 hónap közötti átlagos túlélés érhető el. A perkután ablációs modalitások közül legtöbb adat az RFA kezeléssel van, ideális méretű és elhelyezkedésű daganat esetén a komplex terápia részeként elvégezhető, a publikált átlagos túlélés 28–53,2 hónap között van [43]. Az elmúlt években megjelent újdonság a perkután és endoszkópos megközelítéssel is alkalmazható transzlumináris abláció, ami nemcsak a daganat elpusztítására, hanem a korábban behelyezett, majd eldugult sztent átjárhatóságának javítására is sikerrel alkalmazható centrális típusú kolangiokarcinómában [44].

A **neuroendokrin malignus folyamatok májáltétei** általában viszonylag lassan növekedő, jól érezett, leggyakrabban multiplex tumorok. Intervenciós radiológiai kezelésük akkor jön szóba, ha endokrin/onkológiai kezelésük nem sikeres, és/vagy tüneteket okoznak, illetve sebészi kezelésük önmagában racionálisan nem kivitelezhető. Kiszámú elváltozás esetén az ablációs kezelések a HCC-hez hasonló sikerrel végezhetőek. Nagyobb számú elváltozás esetén az intraarteriális kezelések bármelyike sikeres lehet; nincs jelenleg kimutatható különbség a terápiaik eredményességét illetően [45]. A kezelések klinikai eredményessége – a tünetek és a méretek csökkentése – magas, de figyelembe kell venni, különösen nagyobb számú tumor esetén, hogy a cél a minél jobb lokális kontroll, nem pedig a teljes makroszkopikus tumormentesség elérése. A kezelés sikerét nemegyszer a beteg szubjektív javulása és a tumormarkerek csökkenése jelzi. A kezelések sokszor megismételhetők, szerencsés esetben tartós komplett remisszió érhető el. A publikált túlélési eredmények változatosak, 20–90 hónapos időtartamokat

adnak meg, és érthető módon elmaradnak a szoliter tumor reszekciós eredményeitől.

A májban előforduló további áttétek kezelése szintén a korábbi elvek szerint lehet sikeres. A tüdő, emlő, hasnyálmirigy rákjai, a szarkómák és nőgyógyászati tumorok, melanómák áttéteinek kezelése szintén a csapatmunka része; oligometasztatikussá, de egyébként stabil betegségeknek a lokoregionális kezelések létjogosultsága éppúgy megalapozott, mint a sebészi reszekció. Az intraarteriális kezelések mindegyike végezhető, kemorezisztens esetekben is, mentő kezelésként – esetenként váratlanul jó eredménnyel. A kúra-szerű kezeléseket időnként megszakító képalkotó kontroll, a klinikum és a tumormarkerek segítenek dönteni arról, hogy a választott út megfelelően eredményes-e.

MEGBESZÉLÉS

A májdaganatok kezelése eredményesen több szakma együttműködésével képzelhető el. A mindennapi betegellátásban tapasztaltak és a publikált eredmények alapján világos, hogy a sebészet, az onkológia, a gasztroenterológia, a hepatológia és az intervenciós radiológia nem versenytársai egymásnak, hanem egymást kiegészítő, segítő szerepük van. Szükségtelen, fölösleges a társszakmák közötti dominanciát előtérbe helyezni, ez nem szolgálja a gyógyítás érdekeit. Jelenlegi tudásunk alapján az ebben az összefoglalóban is bemutatott daganattípusok kezelésében a legjobb eredményekkel a sebészi reszekció (HCC-ben a Milánó-kritériumok iránymutatásával a májátültetés) rendelkezik, amennyiben a technikai lehetőségek erre megvannak, az anatómiai helyzet és a beteg állapota ezt megengedi, illetve a beteg transzplantációra alkalmas, valamint van megfelelő donor. Ez az ideális helyzet a májdaganatban szenvedő betegek kis részében van jelen akkor, amikor a szakértői döntéshozatal megtörténik. Az arányok javítására számos módszert alkalmazva – reszekabilitás fokozása „downsizing” TACE kezelésekkel, onkológiai terápiával, illetve vena portae preoperatív embolizációval elegendővé növelhető májtérfogat – sem emelkedik a legjobb centrumokban sem az 50% közelébe, így a sebészi módszerekkel el nem látható betegek nagy tömegének lehet és kell többek között az intervenciós radiológiai módszerekkel segíteni. Bizonyos, jól definiált helyzetekben, kisméretű daganatoknál (<3 cm), előrehaladott májcirrózisban vagy hasonló méretű áttétek esetén, ha a műtéti kockázat nagy, a hőablációs kezelések a sebészi reszekcióval csaknem azonos eredményességűek lévén első kezelésként is választhatók. A centrumszerű működést nem lehet eléggé hangsúlyozni: primer vagy áttétes májdaganat észlelése és részletes radiológiai kivizsgálása után, ha jól felszerelt technikai és személyi állomány, szakértelem szempontjából is valódi centrumról van szó, a terápiás döntés attól függ, hogy a daganat egy vagy több lépésben reszekálható-e, ha nem, akkor kombinált kezeléssel – reszekcióval és intraoperatív ablációval – tumormentessé tehető-e, vagy valamilyen módon reszekálhatóvá tehető-e. Amennyiben ezek az utak nem

járhatók, kérdés, hogy a kisméretű daganatoknál kuratívnak tekintett hőablációs módszerek alkalmazhatók-e, és ha ez sem, akkor embolizációval, kemoembolizációval kombinálva alkalmassá lehet-e ezeket tenni [46, 47]. Elhelyezkedés és méret alapján lehet egy-két elváltozást hőablációval (esetenként akár alkoholos infiltrációval), erre alkalmatlan pozícióban levőt intraarteriális úton kezelni. Mindezt – elsősorban az áttétes daganatoknál – körbefogja, végigkíséri az onkoterápia, együttműködve, a beavatkozásokat időzítve, tervezve. Az így végzett kezelések és kombinált terápiai eredményességének megítélése időszakosan, kezdetben akár 2-3 havonta esedékes radiológiai kontrollal történik, a klinikai kontrollokkal párhuzamosan. Minden esetben újra kell értékelni az elért eredményeket és végigvizsgálni, mely kuratív, vagy lokális kontrollt eredményesebben elérő kezelések váltak alkalmazhatóvá, illetve, ha sikeres terápia után recidíva jelent meg, azt milyen módszerrel tudjuk ismételtelt eltávolítani, elpusztítani, visszaszorítani. Ez a valódi specializált, centrumjellegű működés hazánkban csak korlátozottan van jelen. Az onkológiai központok egy részéhez nem kapcsolódik valódi májsebészet, és hozzájuk csak ritkán csatlakozik olyan intervenciós radiológus, aki (vagy akik) a hőablációs és az intraarteriális kezelésekből is otthonosan mozog, adott esetben akár intraoperatív hőablációban tevékenyen részt tud venni, bemosakodva a májresekcióba. Végül meg kell említeni a finanszírozás problémáit: a hőablációs kezelések

hazánkban eseti alapon finanszírozottak, néhány kórház, klinika végezhet ilyen beavatkozást, korlátozott számban. A pénzügyi korlátok akadályozzák az újabb, adott esetben drágább, de eredményesebb hőablációs módszerek terjedését, illetve korlátozzák a beavatkozásokhoz értő, gyakorlatot szerezni tudó szakemberek elterjedését is. Végső soron, mivel az intervenciós radiológia daganatokkal foglalkozó ága – melyet intervenciós onkológiának neveznek – hazánkban a finanszírozási korlátok, technikai és személyi feltételek miatt csak korlátozottan érhető el, az erre egyébként alkalmas betegek jelentős része nem jut megfelelő ellátásra.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az intervenciós radiológia egyre szélesebb palettája eredményesen akkor alkalmazható, ha az intervenciós radiológus a többszaktás terápiai csoport – ez esetben onkoteam – egyenrangú tagja, és megfelelően kiképezve és a megfelelő eszközökhöz hozzáférve tudja a betegek javát szolgálni. Eredményei általában a sebészi resekciókétől kissé elmaradnak, de azokkal kombinálható, illetve sokszor olyan esetben is végezhető, amikor a sebészi resekció már nem alkalmazható – és eredményei ekkor sem lesznek rosszabbak. A máj daganatos betegségei mindegyik érintett szakma odafigyelését, proaktivitását és együttműködését igényli – így érhető el a legjobb eredmények – együttműködve, egymást és másokat is oktató, centrumban gondolkodó.

IRODALOM

- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: state-of-the-art. *Liver Transpl* 10(2 Suppl 1):S91-97, 2004
- Bruix J, Llovet JM, Castells A, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 27:1578-1583, 1998
- Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, et al. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology* 217:633-646, 2000
- Widmann G, Bodner G, Bale R. Tumour ablation: technical aspects. *Cancer Imaging* 9(Spec No A):S63-67, 2009
- Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 226:441-451, 2003
- Mulier S, Mulier P, Ni Y, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 89:1206-1222, 2002
- Tabuse K, Katsumi M, Kobayashi Y, et al. Microwave surgery: hepatectomy using a microwave tissue coagulator. *World J Surg* 9:136-143, 1985
- Boutros C, Somasundar P, Garrean S, et al. Microwave coagulation therapy for hepatic tumors: review of the literature and critical analysis. *Surg Oncol* 19:e22-32, 2010
- Pillai K, Akhter J, Chua TC, et al. Heat sink effect on tumor ablation characteristics as observed in monopolar radiofrequency, bipolar radiofrequency, and microwave, using ex vivo calf liver model. *Medicine (Baltimore)* 94:e580, 2015
- Ding J, Jing X, Liu J, et al. Comparison of two different thermal techniques for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 82:1379-1384, 2013
- Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, et al. Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol* 51(Suppl):S19-23, 2004
- Engstrand J, Toporek G, Harbut P, et al. Stereotactic CT-guided percutaneous microwave ablation of liver tumors with the use of high-frequency jet ventilation: an accuracy and procedural safety study. *AJR Am J Roentgenol* 208:193-200, 2017
- Bale R, Widmann G, Stoffner DI. Stereotaxy: breaking the limits of current radiofrequency ablation techniques. *Eur J Radiol* 75:32-36, 2010
- Abdullah BJ, Yeong CH, Goh KL, et al. Robot-assisted radiofrequency ablation of primary and secondary liver tumours: early experience. *Eur Radiol* 24:79-85, 2014
- Mu L, Chapiro J, Stringam J, et al. Interventional oncology in hepatocellular carcinoma: progress through innovation. *Cancer J* 22:365-372, 2016
- Ma J, Gimenez JM, Sandow T, et al. Intraarterial liver-directed therapies: the role of interventional oncology. *Ochsner J* 17:412-416, 2017
- Doros A. A hepatocellular carcinoma intervenciós radiológiai kezelése. *Orv Hetil* 151:1204-1208, 2010
- Bruix J, Han KH, Gores G, et al. Liver cancer: Approaching a personalized care. *J Hepatol* 62(1 Suppl): S144-156, 2015
- Santambrogio R, Salceda J, Costa M, et al. External validation of a simplified BCLC staging system for early hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 39:850-857, 2013
- Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129:122-130, 2005
- Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:11-17, 2010
- Zhang CS, Zhang JL, Li XH, et al. Is radiofrequency ablation equal to surgical re-resection for recurrent hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria? A meta-analysis. *J BUON* 20:223-230, 2015
- Gyves JW, Ziessman HA, Ensminger WD, et al. Definition of hepatic tumor microcirculation by single photon emission computerized tomography (SPECT). *J Nucl Med* 25:972-977, 1984

24. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut* 63:844–855, 2014
25. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 33:1394–1403, 2001
26. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 64:106–116, 2016
27. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:41–52, 2010
28. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 151:1155–1163e2, 2016
29. Cho YY, Lee M, Kim HC, et al. Radioembolization is a safe and effective treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a propensity score analysis. *PLoS One* 11:e0154986, 2016
30. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1624–1636, 2017
31. 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* 230:309–318, 1999
32. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 244:254–259, 2006
33. Holowko W, Grat M, Hinderer B, et al. Prediction of survival in patients with unresectable colorectal liver metastases. *Pol Przegl Chir* 86:319–324, 2014
34. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 240:644–657, 2004
35. Gruber-Rouh T, Marko C, Thalhammer A, et al. Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *Br J Radiol* 20151060, 2016
36. Mulier S, Ni Y, Jamart J, et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 242:158–171, 2005
37. Vogl TJ, Nour-Eldin NA, Hammerstingl RM, et al. Microwave ablation (MWA): basics, technique and results in primary and metastatic liver neoplasms - review article. *Rofo* 189:1055–1066, 2017
38. Shibata T, Niinobu T, Ogata N, et al. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 89:276–284, 2000
39. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst* 109 doi: 10.1093/jnci/djx015, 2017
40. Kallini JR, Gabr A, Abouchaleh N, et al. New developments in interventional oncology: liver metastases from colorectal cancer. *Cancer J* 22:373–380, 2016
41. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 18:1159–1171, 2017
42. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 28:3687–3694, 2010
43. Labib PL, Davidson BR, Sharma RA, et al. Locoregional therapies in cholangiocarcinoma. *Hepat Oncol* 4:99–109, 2017
44. Pai M, Valek V, Tomas A, et al. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation for clearance of occluded metal stent in malignant biliary obstruction: feasibility and early results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 37:235–240, 2014
45. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)* 17:29–37, 2015
46. Vigano L, Pedicini V, Comito T, et al. Aggressive and multidisciplinary local approach to iterative recurrences of colorectal liver metastases. *World J Surg*, doi: 10.1007/s00268-018-4525-x, 2018
47. Erstad DJ, Tanabe KK. Hepatocellular carcinoma: early-stage management challenges. *J Hepatocell Carcinoma* 4:81–92, 2017