

## Intervenció onkoradiológia módszerek

Dr. Battyány István, Dr. Horváth László, Dr. Harmat Zoltán, Dr. Rostás Tamás,  
Dr. Csete Mónika, PTE Klinikai Központ Radiológiai Klinika  
Dr. Kalmár N. Károly, Dr. Horváth Órs Péter, PTE Klinikai Központ Sebészeti Klinika  
Dr. Fiegler Mária, Dr. Pár Alajos, PTE Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati klinika

A szerzők az intervenció onkoradiológia módszereit ismertetik, és beszámolnak saját tapasztalataikról, eredményeikről. A szelektív intraarteriális katéteres módszerek mellett az elterjedtebb percutan ablációs technikákat is bemutatják. A módszerek széles választéka mellett a legjobb terápiás eredményt 18 évre visszatekintő eredményeik alapján a kombinációban alkalmazott tumorterápiák adták. Az új nanotechnológiai módszerek, az új technológiai fejlesztések ígéretes kezelési lehetőségeket hordoznak, ezért felhívják a figyelmet a modern daganatterápia minél szélesebb hazai megismerésére és lehetőség szerinti alkalmazására.

*Authors review the interventional oncoradiological procedures and make report on their experience and results. By the side of selective intraarterial treatment methods the authors make notes to the percutan ablation techniques. Beside the wide selection of methods the best therapeutical result was recorded from these tumour therapies having been applied in combination, based on their 18 years experience. The new nanotechnological methods, and the improved technology carry better treatment opportunity, therefore the authors call the attention to the wider domestic recognition and application of these most recent anti-neoplastic treatment options.*

Már az ötvenes években felvetődött a daganatok szelektív kezelésének gondolata, a hatékonyság fokozása és a szisztémás mellékhatások csökkentése érdekében. Birman 1951-ben végezte az első szelektív kemoterápiát, az akkori technikai feltételekkel és gyógyszerekkel. Az orvostudomány többi ágához hasonlóan ezen a területen is az elmúlt évtizedekben óriási technikai fejlődés ment végbe, és számos klinikai tapasztalat gyűlt össze. A mai modern intervenció onkoradiológiai módszerek nagyon fejlett technikai színvonalat képviselnek, magában foglalva a nanotechnológiát, a speciális gyógyszerhordozó partikulumokat és az új gyógyszer-technológiát, ezzel egyre kifinomultabb célzott terápiát téve lehetővé. Intézetünkben a PTE KK Radiológiai Klinikáján 1989. óta alkalmazzuk az intervenció onkoradiológiai módszereket.

De nézzük, milyen beavatkozások tartoznak az intervenció onkoradiológia területébe. Főbb csoportjait nézve, beszélhetünk szelektív katéteres tumorterápiákról vagy percutan ablációs módszerekről.

### A szelektív katéteres tumorterápiák [3, 6, 7]:

- a daganatok tápláló ereinek embolizációja – transarteriális embolizáció (TAE)
- szelektív intraarteriális citosztatikus terápia (IACT)
- kemoembolizáció (TACE)
- a fentiek kombinációja pld.: IACT+TACE vagy IACT+TACE+ RFA (rádiófrekvenciás abláció)
- transarteriális irradiációs terápia (TAIR)
- szelektív intraarteriális sugárterápia (SIRT).

### A percutan ablációs módszereket három fő csoportra oszthatjuk:

kémiai (kemo-) abláció, hő- (thermo) abláció, fagyasztás- (cryoabláció).

Mint a fentiekből is látható, számos lehetőség áll rendelkezésünkre a lokális daganatterápia céljára. Természetesen ezeknek a beavatkozásoknak is jól meghatározott indikációs köre van. Ilyen terápiás indikációt képezhet:

- a májmetastasisok (vastagbél-, emlő-, carcinooid daganat áttét) kezelése,
- elsődleges májrák (hepatocellularis carcinoma, HCC) kezelése,
- epehólyag és epeúti rákok kezelése,
- kismencedei recidív daganatok kezelése (végbéldaganat, nőgyógyászati daganatok, valamint húgyhólyagrák) kezelése,

amennyiben csak a kezeléseinkben leggyakrabban előforduló daganatokat nézzük. Természetesen számos egyéb daganatfélésegekben is jó eredményeket érhetünk el a fenti módszerek kombinációkban történő alkalmazásával.

Hepatocellularis carcinoma esetén a daganatok 25-50%-a multifokális, és portális inváziót okoz. Kialakulásában a háttérbetegségként zajló vírus hepatitis (B, C vírus) okozta cirrózis általában megtalálható. Ha figyelembe vesszük, hogy a cirrhosis, a májsugorodás stádiumától függően önmagában is viszonylag rövid idő alatt halálhoz vezethet, akkor nagyon hosszú túlélésről a transplantációs lehetőségek erősen korlátozott volta miatt nemigen beszélhetünk. Például Child's C cirrózisban az alapbetegség daganat nélkül is két éven belül 50%-os halálozással járhat. Ha meggondoljuk, hogy az ilyen talajon kialakult elsődleges májrák sebészeti eltávolíthatósága csak 29-54% között mozog, akkor látható, hogy a betegek egy jelentős része szorul az intervenció onkoradiológiai módszerek alkalmazására.

## LEHETŐSÉGEINK ELSŐDLEGES VAGY MÁSODLAGOS MÁJDAGANATOK KEZELÉSÉRE

Az egyik alkalmazott módszer a szelektív intraarteriális citosztatikus kezelés. Miért adjuk szelektíven a citosztatikumot, milyen előnyöket jelenthet ez a beteg számára?

Mindjárt az elején le kell szögezni, hogy csak direkt citotoxikus gyógyszerek adása jöhet szóba. A szelektív adás esetén alacsonyabb dózissal adhatjuk a gyógyszert, mindemellett a daganatban nagyon magas lokális gyógyszer-koncentrációt érünk el. Ennek eredményeként hatásosabb sejtkárosítást láthatunk a célterületen, miközben kisebb a szisztémás toxikus mellékhatás szervezeteink egyéb területein. A szelektív kezelés másik előnye, hogy kombinálható kemoembolizációval vagy akár irradiációval. Szelektív kezelésben alkalmazott citosztatikumok: 5-FU, Mitomycin C, Farmorubicin, Cysplatin, Doxorubicin, 4-epidoxorubicin, Alkeran, Campto. A gyógyszerhatás a lokális koncentráción felül még függ a gyógyszer eliminációs idejétől és az adott terület (pl. máj) vérellátásától. A vérátáramlást i.a. Epinephrin adásával csökkenthetjük a máj ép területein, miközben a kóros tumoros területeken változatlan marad. Ezzel a módszerrel növelhető a terápia szelektivitása. Hazánkban és a világban sokféle módon alkalmazzák a szelektív kemoterápiát, véleményünk szerint az onkobiológiai szempontok figyelembevételével remélhetjük a legjobb eredményeket. Intézetünkben 18 év tapasztalata alapján az ötnapos szelektív gyógyszeres kezelést lényegesen effektívebbnek találtuk (valószínűleg a hosszabb kezelési idő alatt több sejt kerül az érzékeny mitotikus fázisba), mint az egynapos kezeléseket. A túlélési idők vizsgálata egyértelműen alátámasztja, hogy a terápiás idő alapvetően befolyásolja a végső terápiás eredményeinket.

Egy másik ígéretes módszer a kemoembolizáció, melyet 1993-ban alkalmaztak először japán orvosok. A terápia azon alapul, hogy az embolizációs anyagként használt Lipiodol Ultrafluid a májból a RES-elemek segítségével eliminálódik, és ez a rendszer a daganatok területén hiányzik. Ennek az lesz az eredménye, hogy a normál májterületekről ez az olajos alapú embolizáló anyag meglehetősen rövid idő alatt (12-24 óra) eltávolítódik, míg a daganatos területeken hosszú ideig ott marad, érelzáródást, hypoxiát okozva. Amennyiben ezt az olajos embolizáló anyagot speciális módon citosztatikummal keverjük, egy szuszpenziót hozhatunk létre, ahol az olajszemcsé felületére rátapadt citosztatikum hosszabb ideig kemoterápiás hatást is ki tud fejteni lokálisan. A kemoembolizációban alkalmazott technikával az olajszemcsék mérete 20-50 µm méretű, mely elég kicsi ahhoz, hogy a szemcsék akár intratumorálisan is kifejhessék hatásukat. (Kísérlettel bizonyított, hogy rázógéppel kb. 800 rpm fordulaton, 15 percig rázva a Lipiodol Ultrafluidot, a szemcsék átlagosan 20 µm nagyságúra esnek szét.)

A terápia hatékonysága mindenképpen függ a tumor típusától és vaszkularizáltságától. A legjobb eredményt a kicsi (<4cm), szoliter, tokkal bíró HCC esetén várhatjuk. A beavatkozást követően CT-vizsgálattal kontrollálható a kemoembolizáló anyag intrahepatikus eloszlása, helyzete, mivel a Lipiodol Ultrafluid önmagában egy olajos kontrasztanyagként ismert, és korábban nyirokér-feltöltéses vizsgálatokra (lymphográfiára) használtuk. Ez az eloszlás prognosztikai információként is felhasználható, hiszen a kemoembolizáció után, minél homogénebb a Lipiodol eloszlása a daganatban, annál nagyobb százalékban fordul elő komplett daganat regresszió (N.Matsuo, H.Uchida).

A másik előnye, hogy rádiófrekvenciás ablációval történő kombinált kezelés esetén az olajszemcsék nagyobb hőkapacitását is ki tudjuk használni. A kemoembolizációt önmagában, monoterápiaként ritkán alkalmazzuk, de így is lokális hatékonysága kismértékben meghaladja a klasszikus szisztémás és szelektív kemoterápia eredményességét. Kombinációban alkalmazva azonban lényegesen jobb terápiás eredményeket érhetünk el. (1. táblázat)

HCC-s betegek kezelési eredményei:
Kezeletlen betegek (előrehaladott tumor Child's C cirrhosis, porta thrombosis) (n=33) mean <b>4.45±5.2 hónap</b> , median 2 hónap (1-24 hónap)
Szisztémás kemoterápiával kezelt betegek (FAM séma) (n=7) mean <b>6.0±3.5 hónap</b> , median 6 hónap (2-12 hónap)
Ia. cytostaticus infúzió + kemoembolizáció (n=19) mean <b>11.15±6.5 hónap</b> , median 8 hónap (5-32 hónap)
Műtét (reszekció) vagy RFA + ia.cytostaticus infúzió + kemoembolizáció (n=5) mean <b>76 hónap</b> , median 48 hónap (8-144 hónap)
Transzplantáció (n=2) minden beteg meghalt a transzplantációra várva.

1. táblázat  
HCC-s betegek kezelési eredményei

## RÁDIÓFREKVENCIÁS ABLÁCIÓ

A közelmúlt legígéretesebb, már hazánkban is elterjedt terápiás módszere a rádiófrekvenciás abláció, mely a hőablációs eljárások közül kiemelkedik.

### Alkalmazott hőablációs módszerek:

intersticiális lézerterápia /ILT/,  
fókuszált ultrahang-abláció /HIFU/,  
forró víz injekció /HWI/,  
rádiófrekvenciás abláció /RFA/.

**Az RFA egyszerűen kivitelezhető, akár ambulánsan is elvégezhető beavatkozás, melynek óriási előnye az egyéb tumorterápiákkal szemben, hogy [11]:**

- a sejteknek nincsen „hőrezisztenciája”, de a gyógyszer-rezisztencia és a sugárrezisztencia ismert fogalmak
- a kezelés független a sejtciklustól, és a nyugalmi fázisban a DNS-szintetizáló sejtek is érzékenyek a hőre, de nem érzékenyek pld. sugárra

- a daganatoknak centrális oxigénhiányos része hőre érzékeny, de 2,5-3-szor annyi besugárzási dózist igényel, mint a széli, jól oxigenizált területek
- nincs ismert szisztémás toxikus hatása
- kombinációban alkalmazva a hő blokkolja a reparációs folyamatokat, melyeket pld. az irradiáció vált ki. Ezért az RFA-terápia irradiációval vagy kemoembolizációval történő kombinációja ígéretes kombinációnak tűnik.

Ha megvizsgáljuk a rádiófrekvenciás abláció eredményeit, akkor azt találjuk, hogy Child's A cirrózishoz társult HCC-ben, a hároméves túlélés sebési esetekben 79%, RFA esetén 76%. A colorectalis rákok májmetasztázisainál a komplett válasz 61 és 98,2% között váltakozik szerzőtől függően. A lokális daganat kontroll 59 és 85,4% közötti, és az öt éves túlélés 24-26%. A legjobb eredmények az „Italian Network 2005 R.Lencioni” anyagából származnak. A lokális tumor kiújulás RF-abláció után HCC esetén átlagosan 167 nap, metasztázisok esetén 157 nap. Új tumor megjelenése más helyen RFA után HCC-ben átlagosan 233 nap, metasztázisokban 132 nap. A lokális tumor kiújulás és az új tumor képződés megakadályozására ezért az RFA-t elsősorban kombinációs kezelésekben alkalmazzuk.

**KOMBINÁCIÓKAT TERÁPIÁK**

- RFA + szisztémás kemoterápia
- RFA+TACE
- RFA+IAC+TACE

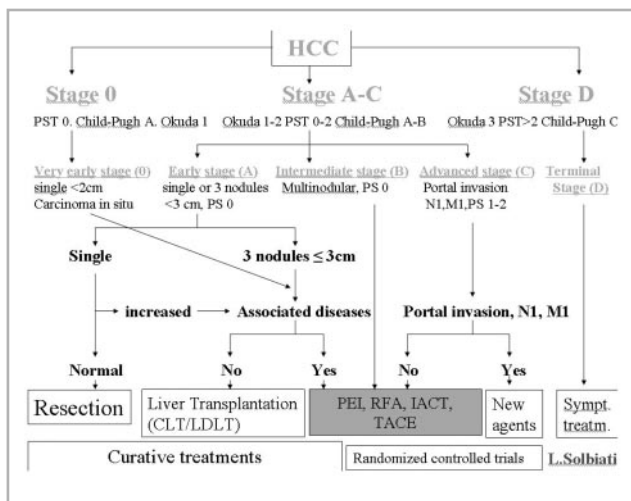
**A kombinációs terápia előnyei:**

- Az olajszemcsék már említett nagyobb hőkapacitása hosszabb hőhatást eredményez a célterületen és növeli a forráspontot.
- A daganat kihűlési ideje megnyúlik, ezáltal a hőhatás ideje meghosszabbodik (a hőterápiáknál nemcsak a hőmérséklet, hanem a hőhatás ideje is kulcsfontossággal bír).
- A kemoembolizáció miatt létrejött ischaemia növeli a hőhatást, mert kiesik a véráramlásból eredő hűtő hatás. Ezért alacsonyabb rádiófrekvenciás energiával is megfelelő daganatpusztító hatás érhető el.
- Teoretikusan, az előzetes kemoembolizáció csökkenti a daganatba történő elektróda bevezetése okozta tumor-szóródás esélyét.

Vizsgáljuk meg, hogy például egy adott daganatos betegcsoport, mint a hepatocellularis carcinoma (HCC) esetében milyen terápiai lehetőségek jönnek szóba, és hol helyezkednek el az intervenciós onkoradiológiai módszerek ezen belül [10] (1. ábra).

Rádiófrekvenciás abláció céljára számos generátor- és elektródatípus van forgalomban. Ezek részletezésére a cikk adta keretek között nincs lehetőségünk.

Az ablációs módszerek régebbi, ma már ritkábban vagy ugyancsak kombinációban alkalmazott módszerei a **kémiai ablációk**.



1. ábra  
A HCC terápiaja és az intervenciós radiológiai beavatkozások alkalmazhatósága a stádium függvényében

Ide tartozik:

- a percutan alkoholos tumorroncsolás, percutan etanolinjekció (PEI), mely ugyancsak effektíven alkalmazható apró daganatok lokális roncsolására. Ebben az esetben a 96%-os alkohol fehérje denaturáló hatását használjuk ki.
- az ecetsavas tumorroncsolás (AAI), mely széles körben nem terjedt el, megint csak kombinációban van leginkább jelentősége.

Egy újabb ígéretes technikának látszik az Yttrium-90 izotópot tartalmazó mikrogömbökkel végzett embolizáció, a SIR (Spherical Intraarterial Radiotherapy) terápia. Ebben az esetben 50-60 millió apró kis Yttrium-tartalmú mikrogömböt juttatunk a májba, melyek a daganatos erekben megakadva helyi, belső sugárkezelést fejtenek ki. 5 ml embolizáló anyag 3GBq aktivitással rendelkezik, átmérőjük 35 µm, béta-sugárzók (0,93 MeV) felezési életidejük 64,1 óra. Ezekkel a mikrogömbökkel végzett májembolizáció, kiterjedt májmetasztázisok esetén alkalmazható, és jelentős eredményeket tudhat máris magáénak. Ennél a kezelésnél is vannak prognosztikai szempontból fontos paraméterek, melyek jól jelzik a kezelés várható eredményességét. Ilyen lehet a CEA-érték változása a kezelést követően, feltételezve, hogy a daganat CEA-termelő volt. Amennyiben a CEA-érték a kezelést követően a kiindulási érték 30%-ára vagy az alá csökken, akkor a túlélés lényegesen jobb lesz, mint abban a csoportban, ahol a csökkenés ennél kisebb mértékű. Sajnos a SIR terápia hazánkban még nem hozzáférhető, Ausztráliából indult ez a terápiai forma, és jelenleg legközelebb Németországban szerezhető be. Természetesen a fenti eljárásokon kívül az intervenciós onkoradiológia új fegyverekkel is rendelkezik, melyek nemrég kerültek bevezetésre, vagy még kísérleti stádiumban vannak (2., 3. táblázat).

Jól látható, hogy a fejlődés rohamos és csak reménykedni tudunk abban, hogy nemcsak a nemzetközi világ, ha-

Yttrium-90 Radioembolizáció
Yttrium-90-DOTA-lanreotide
131 I-jelölt lipiodol
188-Re/HDD lipiodol
166-Holmium-Chitosan komplex
Gyógyszer hordozók és kibocsátók (beads, microspheres, nanoparticles)
Új gyógyszerek: molekuláris célterápiák

**2. táblázat**  
**új bevezethető terápiák a tumorok kezelésében**

Polymetric nanoparticles	Drug delivery	Colloidal particles biodegradable matrix
Polymetric micelles	Drug delivery	Copolymers with hydrophob.
Liposomes	Drug delivery gene therapy	Vesicles of phospholipids
Dendrimers	Drug delivery gene therapy	Highly branched macromolecules potential for multifunctionality
Fullerenes	Drug delivery	Potential backbone for complex nanoassemblies
Hydrogels	Drug delivery	Hydrophilic polymers with unique properties
Nanoshells	Antineoplastic agents	Ablation in vivo via external activation

**3. táblázat**  
**Nanotechnológias gyógyszerhordozó rendszerek**

nem a hazai daganatterápiával foglalkozó szakemberek széles köre és az egészségfinanszírozók is felfigyelnek ezekre a módszerekre, és lehetővé teszik ezek mindennapos gyakorlatba történő beépítését, finanszírozott használatát.

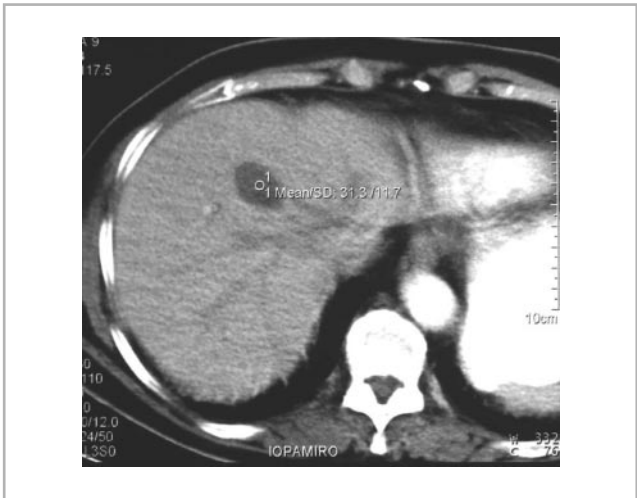
**Végül is feltehető a kérdés: melyik intervenció onkoradiológiai módszer a legjobb?**

A kérdés csak általánosságban válaszolható meg, mivel egyedileg a betegre szabottan kell meghatározni. Mindig az a módszer a legjobb, mely a legnagyobb sikeraránytal kecsegtet a legkisebb rizikó és a legalacsonyabb költség árán. Ezt figyelembe véve, májdaganatok esetén nincs ideális monoterápia, a kombinált multimodalitásos kezelések látszanak a legjobbnak, mivel mindig számolnunk kell a mikrometasztázisok jelenlétére. A terápiák összehangolásában szoros onkológiai kontroll, onko-team tevékenység szükséges. Konklúzióként azonban megállapíthatjuk, hogy: az intraarteriális kemoterápia, kemoembolizáció és sebészi reszekció vagy rádiófrekvenciás abláció kombinációja májdaganatokban nagy fokban növeli a betegek túlélési idejét minden más kombinációval összehasonlítva.

A rádiófrekvenciás abláció azonos cirrózis stádiumban és daganatstádiumban, azonos értékű a sebészi reszekcióval, mind monoterápiában, mind kombinációs kezelés részeként. Az új gyógyszerhordozó rendszerek és nanotechnológiai módszerek a közeljövő ígéretes effektív kezelési formái lehetnek.



**2a. ábra**  
**Óriás HCC a máj centrális részén. Inoperábilis tumor**



**2b. ábra** 3 ciklus szelektív kemoterápia és kemoembolizáció után csaknem teljes tumor regresszió



**3. ábra**  
**Rádiófrekvenciás májdaganat-abláció**

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Engloner L.: A primer és szekunder májdaganatok nem sebészi kezelése. Magyar Radiológia 2001. 75 (1): 7–15
- [2] Engloner L.: Daganatos betegségek kezelése az intervenció radiológia eszközeivel. *Legis Artis Medicinae* 2002. 12, 2: 88–93
- [3] Engloner L.: Szemléletváltás a daganatterápiában: a percutan és vascularis tumorablációk helye az előrehaladott primer és szekunder májrákok kezelésében *Orvosi Hetilap* 2002. november 10, 143 évf.45. 2523–2530
- [4] Engloner L.: Az intervenció radiológiai eszközei: vascularis ablációk. In *Májdaganatok komplex kezelése – Orvosi Hetilap Supplementum 1.* 2004.február 15. Szerkesztők: Engloner László és Fehér János 398–401.
- [5] Engloner L.: A májdaganatok nem sebészi kezelése *Orvosi Hetilap* 145.évf.32. szám 2004. augusztus 8. 1669–1670
- [6] Engloner L.: Az intraarteriális kemoterápia indokoltsága májrákokban *Orvosi Hetilap* 145. évf. 36. szám 2004. szeptember 5. 1841–1843
- [7] Livraghi T.: Treatment of hepatocellular carcinoma by interventional methods *Eur. Radiol.* (2001) 11:2207–2219
- [8] Livraghi T., Solbiati L., Meloni M.F. et al: Treatment of Focal Liver Tumors with Percutaneous Radio-frequency Ablation: Complications Encountered in a Multicenter Study *Radiology* (2003); 226:441–451
- [9] Kelvin K. Ng, R. T. Poon: Radiofrequency ablation for malignant liver tumor *Surgical Oncology* 14 (2005) 41–52
- [10] Makuuchi M., Kokudo N.: Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the first evidence based guidelines from Japan *World J Gastroenterol* 2006 February 7; 12(5):828–829
- [11] Radiofrequency Ablation for Cancer Current Indications, Techniques, and Outcomes Eds.: Ellis L.M., Curley S.A., Tanabe K.K. Springer-Verlag New York Berlin Heidelberg 2003
- [12] Vogl T.J., Straub R., Eichler K. et al: Malignant Liver Tumors Treated with MR Imaging-guided Laser-induced Thermoablation: Experience with Complications in 899 Patients (2,521 lesions) *Radiology* (2002); 225:367–377

## A SZERZŐK BEMUTATÁSA



**Dr. Battyány István** egyetemi docens a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Radiológiai Klinika igazgatója, a Térségi Szűrő- és Diagnosztikai Központ vezetője, Baranya Megyei radiológus szakfőorvos. A Pécsi Orvostudományi Egyetemen szerzett diplomát, radiológus szakorvosi képesítést, és PhD-minősítést. 1999-ben oktatási pro-

ject management diplomát szerzett (Heriot-Watt University, Scotland). A Magyar Cardiovascularis és Intervenció Radiológiai Társaság (MACIRT) volt elnöke, a Német Porstmann Társaság tiszteletbeli tagja, számos magyar és külföldi (RSNA, ESR, CIRSE) tudományos társaság tagja, a Radiológus Társaság vezetőségi tagja, volt miniszteri szakértő 2001-2003 között, a Radiológiai Szakmai Kollégium tagja, több szakorvosképzés grémium elnöke a PTE-n, számos közlemény és több könyvfejezet szerzője.



**Dr. Harmat Zoltán** 1995-ben a POTE Általános Orvostudományi Karán végzett Pécsen. 1995-1999 között a POTE ÁOK Radiológiai Klinikán klinikai orvosként, majd 1999-2004 között a PTE OEC Radiológiai Klinikán egyetemi tanársegédként dolgozott és 2004-től a PTE OEC Radiológiai Klinika, egyetemi adjunktusa. 2003-tól a PTE OEC Radiológiai Klinika Nonvascularis Intervenció Laborjának

vezetője. A laborban diagnosztikus és terápiás beavatkozásokat végeznek igen széles palettán (mély- és felület biopsziák, punkciók, drenázsok, alkoholos és rádiófrekvenciás ablációk, percután epeúti drenázsok, stent beültetések). 2003-tól PTE OEC Radiológiai Klinika Vascularis Intervenció Műtőjének tagja. A műtőben az érpályán belüli diagnosztikus és terápiás beavatkozásokat végzik (angiográfiák, percutan értágítások, stent beültetések, szelektív intravaszkuláris daganatterápiák, trombolízisek, katéteres embolizációk).

**Dr. Horváth László** és **Dr. Rostás Tamás** bemutatása lapunk 19. oldalán, **Dr. Csete Mónika** bemutatása pedig lapunk VI. évfolyamának 4. számában olvasható.