

# A colorectalis carcinoma multidiszciplináris szemléletű belgyógyászati-onkológiai kezelése

Láng István

## MULTIDISCIPLINARY MEDICAL ONCOLOGICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER (CRC)

All stage III. patients and some high risk patients with stage II. colorectal cancer (CRC) should be treated with bolus 5-fluorouracil-folinic acid adjuvant chemotherapy. The usual adjuvant/neoadjuvant treatment for rectal cancer is chemo-radiotherapy. In stage IV. CRC various combinations of 5-fluorouracil, folinic acid, irinotecan or raltitrexed can be used. Patients should be treated in specialised multidisciplinary oncological centers – and, if possible, as participants of clinical trials.

### colorectal cancer, chemotherapy

Érkezett: 2000. december 20.  
Elfogadva: 2001. január 17.

A colorectalis carcinoma adjuváns belgyógyászati-onkológiai kezelése mindössze tíz éve vált a bizonyítékokon alapuló orvoslás elvei alapján általánosan elfogadottá a multidiszciplináris terápia részeként (1). A kemoterápia terén az elmúlt évtizedben lezajlott rohamos fejlődés azt eredményezte, hogy a korábban kevésbé kemoszenzitív colorectalis daganatokat ma a közepesen kemoszenzitív tumorok közé sorolhatjuk, és a kemoterápia a komplex kezelés jelentős összetevőjévé vált.

A colorectalis carcinoma belgyógyászati-onkológiai kezelését a III. és részben a II. stádiumú betegek adjuváns kemoterápiája, a IV. stádiumú betegek palliatív kemoterápiája, valamint a szupportív kezelés képezi. A III. stádiumban és a nagy kockázatú, II. stádiumban lévő betegek adjuváns 5-fluorouracil-folininsav boluskezelésben részesülnek. Végbélrákban a szokásos kezelés a radiokemoterápia, szükség szerint neoadjuváns formában is, lehetőleg tartós infúzióban adva. A IV. stádiumban lévő betegeknél a palliatív kemoterápia lehetőségei az 5-fluorouracil-folininsavon kívül az irinotecan és a raltitrexed, különböző kombinációkban adva. A colorectalis carcinomás betegeket lehetőleg multidiszciplináris onkológiai központokban kell kezelni, minél nagyobb számban ellenőrzött klinikai gyógyszervizsgálatok keretében.

### vastagbélrák, végbélrák, kemoterápia

DR. LÁNG ISTVÁN (levelező szerző/correspondent): Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia „B” Belgyógyászati-Onkológiai Osztály/National Institute of Oncology, Department of Medical Oncology „B”, H-1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.

A több orvosi szakterület együttműködésén alapuló kezelés legjelentősebb eleme ma is a sebészi eltávolítás. Ezt a rectum és a többi vastagbélszakasz területén különböző technikákkal végzik. A sebészi kezelés nem tárgya ennek az összefoglalónak, azt azonban itt is hangsúlyozni kell, hogy a sebészi beavatkozás sikere – amely nagymértékben függ a sebész tudásától – ma is az egyik legfontosabb prognosztikai tényező. Jó gyógyulási eredmények csak akkor érhetők el, ha a műtétet a colorectalis carci-

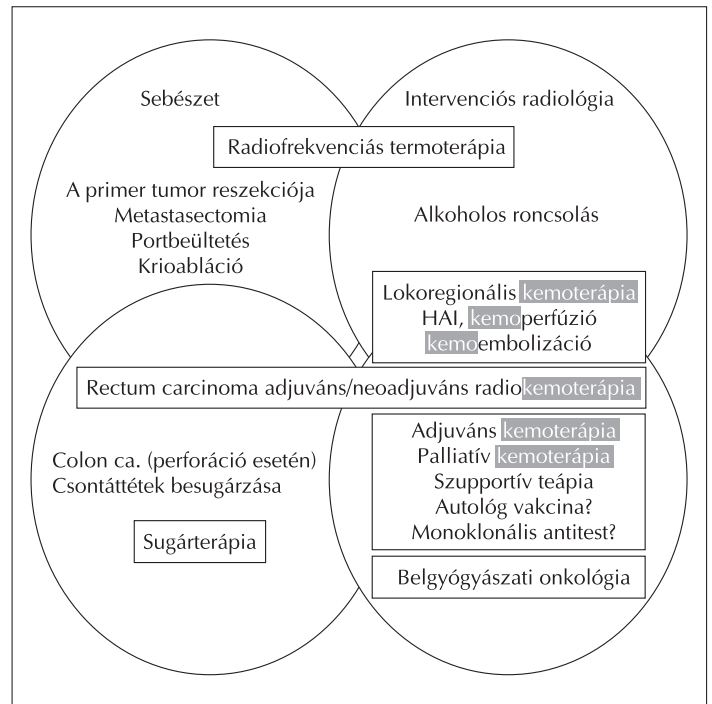
nomára szakosodott, nagy tapasztalatú, onkológiai szemléletű sebész végzi, szorosan együttműködve a belgyógyász-onkológussal és (végbélrák esetén) a sugárterapeuta szakemberrel is.

A colorectalis carcinoma multidiszciplináris kezelésének összetevőit az 1. ábra mutatja. A kezelés irányelveit a betegség stádiumai szerint célszerű tárgyalni. A stádiumbeosztásokat az 1. táblázat foglalja össze. Ajánlatos az UICC-stádiumokat használni, bár ma is gyakran alkalmazzák az Astler–Coller módosítású Dukes-stádiumokat. III. stádiumban a belgyógyászati-onkológiai rutinkezelés az adjuváns kemoterápia, amely II. stádiumban egyedi elbírálás alapján mérlegelhető. Folyznak a kísérletek az adjuváns immunterápiával (monoklonális antitest vagy autológ tumorvakcina formájában), amely jelenleg csak ellenőrzött klinikai vizsgálat keretében alkalmazható. Távoli áttét esetén, ha a beteg általános állapota kielégítő, legtöbbször a kemoterápia a kezelés fő összetevője. Ha az áttét(ek) reszekálható(k), metastasectomiát kell végezni. A legkorszerűbb kemoterápiás kombinációkkal a korábban biztosan fatális kimenetelű, inoperábilis (máj-, tüdő-) áttétek ma már az esetek jelentős részében műthetővé tehetőek, és a preoperatív kemoterápiát követő metastasectomiával a betegek egy része tartósan recidívamentessé válik, akár meg is gyógyulhat. Az új kemoterápiás szerek hagyományos kemoterápiával kombinált alkalmazása mostanra paradigmaváltást eredményezett a távoli áttétes colorectalis carcinoma kezelésében: az eddig biztosan gyógyíthatatlan máj- és tüdőáttétes betegek egy része a kemoterápiát követő metastasectomiával véglegesen meggyógyítható.

A következőkben a terápiás irányelveket ismertetjük a Budapesten, 2000 áprilisában tartott, *Az Emésztőrendszer Rosszindulatú Daganatai Első Konszenzust Előkészítő Konferencián* elfogadottaknak megfelelően.

## A vastagbélrák adjuváns kemoterápiája

A vastagbélráknak 1990-ig nem volt általánosan elfogadott adjuváns kemoterápiája. *Moertel* és munkatársai ekkor közölték egy nagy összehasonlító tanulmány első eredményeit (2), és ezzel alapvetően megváltoztatták a colorectalis carcinoma kezelési gyakorlatát. Kezdeti tapasztalataikat a hat és fél éves követési adatok is megerősítették (3). III. stádiumú colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél a bolusban együtt adott 5-fluorouracil- és folinsav- (leucovorin) kezelés a kiújulás arányát 40%-kal, a



1. ábra. A kemoterápia a colorectalis carcinoma multidiszciplináris kezelésének a része

1. táblázat. A colorectalis carcinoma Astler–Coller és TNM/UICC szerinti stádiumbeosztása

Astler–Coller	TNM	UICC
–	T <sub>is</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	0
A	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	I.
B <sub>1</sub>	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	
B <sub>2</sub>	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	II.
B <sub>3</sub> *	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	
C <sub>1</sub>	T <sub>1-2</sub> N <sub>1-3</sub> M <sub>0</sub>	III.
C <sub>2</sub>	T <sub>3</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>	
C <sub>3</sub> *	T <sub>4</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub>	
D	T <sub>1-4</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>1</sub>	IV.

\*Gunderson- és Sosin-féle módosítás

halálozási arányt 33%-kal csökkentette. II. stádiumban (Astler–Coller B2) lévő betegnél az utánvizsgálat során a kiújulási arány 31%-kal csökkent, változatlan túlélés mellett. A National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABBP) keretében négy, ellenőrzött klinikai vizsgálatot végeztek II. és III. stádiumú colorectalis carcinomás betegeknél, és a kemoterápiát illetően lényegében hasonló következtetésekre jutottak (4–6). Egy nagy esetszámú metaanalízis (International Multicentre

Pooled Analysis of Colon Cancer Trials: IMPACT) összesítette a standard adjuváns terápiaként ajánlható 5-fluorouracil-folinsav kezelés adatait II. és III. stádiumú colorectalis carcinomás betegeknél (7). III. stádiumban (Dukes C) a kiújulás kockázata 45%-kal, a halálozás kockázata pedig 30%-kal csökkent.

Az elmúlt évtized folyamán, több nagy, nemzetközi vizsgálat eredményeképpen tisztázták az ajánlható adjuváns kemoterápiára vonatkozó részletkérdéseket. Mindezek alapján *III. stádiumú ( $T_{1-3}N_{1-2}M_0$ , Dukes C) vastagbélrákban a bolusban adott 5-fluorouracil-folinsav kombináció az ajánlott standard adjuváns kemoterápia*. Világszerte főképp két adagolási sémát alkalmaznak. Az úgynevezett *Mayo-protokollban* (8) 425 mg/m<sup>2</sup> fluorouracilt kis adag (20 mg/m<sup>2</sup>) folinsavval modulálva adnak heti öt egymást követő napon, havonta ismételve, összesen hat ciklusban. Az úgynevezett *Roswell–Park-protokoll* szerint (9) nagy adag folinsavat (500 mg/m<sup>2</sup>) adnak az 5-fluorouracillal (500 mg/m<sup>2</sup>) kétórás infúzióban, hetente egyszer, legalább hat héten át ismételve. Mindkét fenti protokoll – amelynek lényege, hogy a két szert bolusban adják – standardként ajánlható a colorectalis carcinoma adjuváns (vagy palliatív) kezelésében. Hazánkban első sorban a Mayo-séma terjedt el széles körben.

A nagyszámú adjuváns klinikai vizsgálat eredményeiből az alábbiak állapíthatók meg:

- A III. stádiumú colorectalis carcinoma standard adjuváns kemoterápiája a bolusban adott 5-fluorouracil-folinsav kombináció.

- A Mayo-protokoll szerinti boluskezelés esetén a folinsavat elegendő kis adagban (20 mg/m<sup>2</sup>) adni, a nagyobb adag nem növeli a hatékonyságot.

- Hat (maximum nyolc) ciklusnál hosszabb adjuváns kezelés nem szükséges.

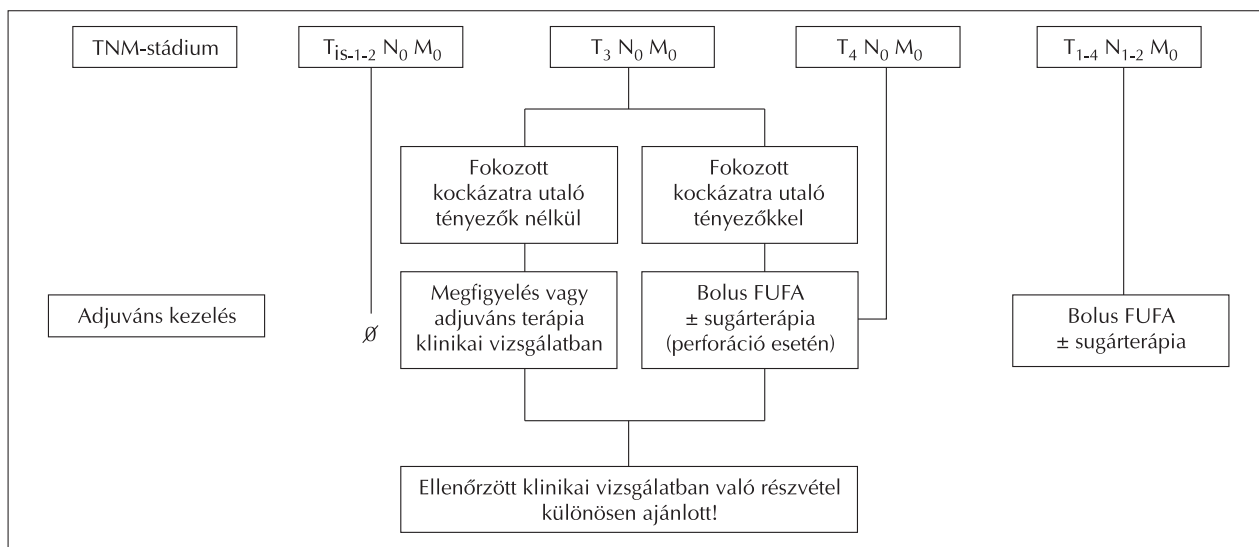
- Sem BCG, sem Levamisol, sem interferon adása nem javítja az eredményeket, ezért alkalmazásuk nem ajánlott.

A II. stádiumban lévő ( $T_{3-4}N_0M_0$ , Astler–Coller B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>) vastagbélrákos betegeket illetően megoszlanak a vélemények az adjuváns kemoterápiáról. A már hivatkozott IMPACT metaanalízis szerint 841, Dukes B-stádiumú daganatos beteg adatai alapján az adjuváns kemoterápia sem a relapszusok arányát, sem a túlélést nem befolyásolta szignifikáns mértékben (7). A teljes túlélési arány 78%-ról 83%-ra nőtt, de ez nem bizonyult szignifikánsnak. Öt klinikai vizsgálat metaanalízise során a II. stádiumú (Dukes B) daganatban szenvedő betegeknél a kezdeti eredmények a kemoterápia csekély, de értékelhető előnyét mutatták (10), azonban a végső analízis alkalmával az adjuváns kemoterápia előnyei nem igazolódtak sem az eseménymentes túlélés, sem a

teljes túlélés vonatkozásában (11). *Mamounas* és munkatársai szerint viszont Dukes B-stádiumban is rutinszerűen kellene adjuváns kemoterápiát alkalmazni (12).

Azt senki sem vitatja, hogy a II. stádiumú vastagbélrákok közül a  $T_2N_0M_0$  (Astler–Coller B<sub>1</sub>) esetekben ugyanúgy nem szükséges az adjuváns kemoterápia, mint a  $T_{is}$  és  $T_1N_0M_0$ - (Dukes A-) stádiumú betegeknél.

$T_3N_0M_0$ - (Astler–Coller B<sub>2</sub>-) stádium esetén, ha a tumort biztonsággal sikerült teljes egészében, ép széllel eltávolítani, és az N<sub>0</sub>-stádiumot legalább 8-10 nyirokcsomó szövettani vizsgálata alapján állapították meg, továbbá sem obstrukció (ileus), sem perforáció vagy környezetre terjedés nem következett be, általában elegendő a beteg gondos követése, és adjuváns kezelés csak ellenőrzött klinikai vizsgálat keretében ajánlható.  $T_3N_0M_0$  esetén fokozott kockázat mellett szól, ha a daganat elzáródást vagy perforációt okozott, ha ráterjedt a környezetére (regionális tumorimplantáció, a szomszédos szervek inváziója), ha differenciálatlan, aneuploiditás, magas S-fázis-arány jellemzi, ha szövettanilag III. fokozatú, lymphovascularis invázió vagy 18q-deléció észlelhető, vagy ha a műtét előtt a karcinóembriónális antigén szintje nagyon emelkedett volt. Ilyenkor, továbbá  $T_4N_0M_0$  esetén, ugyanúgy adjuváns, bolusban alkalmazott fluorouracil-folinsav kemoterápia ajánlható, mint a III. stádiumban. Mindazonáltal egyelőre egyetlen randomizált, prospektív vizsgálat sem bizonyította, hogy II. stádiumú vastagbélrák esetén – amelyben további kezelés nélkül is 80% körüli az öt éves túlélés – az adjuváns kemoterápia a beteg számára értékelhető előnnyel járna. Ennek megfelelően jelenleg mind az Amerikai Egyesült Államokban, mind Európában az az általánosan elfogadott álláspont, hogy II. stádiumú coloncarcinómában az adjuváns kemoterápia javallata nem kötelező, és egyéni mérlegelést igényel. Mind az NCCN (National Comprehensive Cancer Network), mind az EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) irányelvei szerint a II. stádiumú vastagbélrákos betegeknél végzett, ellenőrzött klinikai vizsgálatok javasolt kontrollcsoportja a „csak obszerváltak”, tehát a terápiás kar kontrolljaként a betegek nem kapnak adjuváns kezelést. A II. stádiumú vastagbélrákos betegek fokozott kockázatának megállapítása nem könnyű, hiszen mindeddig egyetlen felsorolt kockázati tényezőről sem sikerült prospektív, randomizált vizsgálatokban, többváltozós elemzéssel egyértelműen bizonyítani, hogy prognosztikai értékük lenne. Így tehát (a jelenlegi hazai viszonyok mellett)  $T_{3-4}N_0M_0$  stádium esetén érdemes a betegek figyelmét felhívni az adjuváns, bolusban adott



2. ábra. A vastagbélrák adjuváns kemoterápiájának javallatai a TNM-stádiumnak megfelelően

FUFA: 5-fluorouracil-folinsav

5-fluorouracil-folinsav kemoterápia lehetőségére, és mérlegelni a várható hatást (maximum néhány százalékos túlélési előny) és az esetleg előforduló mellékhatásokat. Különösen a II. stádiumú vastagbélrákos betegeknek ajánlható az ellenőrzött klinikai vizsgálatban való részvétel.

Riethmüller és munkatársai Dukés C-stádiumú betegeknél sikerrel alkalmaztak immunterápiát anti-17-1A monoklonális egérantitesttel (13). Ennek hatékonyságát (32%-os mortalitáscsökkenés) igyekeznek további, nagy betegszámú, prospektív klinikai vizsgálatban megerősíteni. Az anti-17-1A monoklonális antitesttel végzett immunterápia jövőbeni használhatóságára vonatkozóan csak a folyamatban lévő vizsgálatok eredménye alapján alkothatunk majd véleményt.

Autológ tumorsejtek elleni vakcinával is folytatnak terápiás kísérleteket, biztató kezdeti eredményekkel.

Nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket a műtétet követően a vena portae-ba adott adjuváns fluorouracil kemoterápia (14, 15). E módszer eredményességét nem tudták bizonyítani valamennyi eddigi vizsgálat metaanalízisével sem (16).

Perforáció esetén – ha a korszerű technikai feltételek adottak – az adjuváns kemoterápián kívül a sugárterápiát is mérlegelni kell.

A vastagbélrák adjuváns kemoterápiájának TNM-stádiumok szerinti javallatait a 2. ábra foglalja össze.

A kezelési javallatot a TNM-stádium (1. táblázat) pontos ismeretében kell felállítani, mert ennek alapján becsülhető az ötéves túlélés várható esélye (2. táblázat).

2. táblázat. A colorectalis carcinomában szenvedő betegek túlélési esélyei a stádiumok szerint

	Stádium	Ötéves túlélés százalékban R <sub>0</sub> -reszekciót követően
Vastagbél	I.	80
	II.	67
	III.	43
	IV.	24
Végbél	I.	74
	II.	62
	III.	40
	IV.	9

## A végbélrák adjuváns kemoterápiája

A peritoneumáthajlás alatti végbélrákok természetes lefolyása és prognózisa különbözik a vastagbél proximálisabb szakaszán keletkezett daganatokétól. A rectumcarcinomák növekedését nem korlátozza a serosa, ezért gyakrabban terjednek a környező szövetekre, szervekre, mint a coloncarcinomák. Sebésztechnikailag nehezebb biztosítani a tumormentes, laterális ép szélet, s ennek hiányában csaknem elkerülhetetlen a lokális recidíva. A végbélrákok helyi kiújulási aránya a stádiumtól függően 10–50%. Ez posztoperatív

sugarterápiával jelentősen csökkenthető (II. és III. stádiumú végbélrákos betegeknél az NSABP/01 vizsgálat szerint 25%-ról 16%-ra), de a posztoperatív irradiáció nem befolyásolja értékelhetően a teljes túlélést. Az adjuváns kemoterápia végbélrák esetén is ugyanolyan eredményes, mint coloncarcinomában. Számos III. fázisú tanulmányban vizsgálták a posztoperatív kombinált radiokemoterápia hatékonyságát (17–19). Egyértelműen bebizonyosodott, hogy az 5-fluorouracil-kemoterápiával kombinált sugarterápia a túlélést és a kiújulási arányt egyaránt szignifikánsan csökkenti, ezért az Egyesült Államok Nemzeti Rák Intézete (NCI) 1990-ben a kombinált radiokemoterápiát javasolta a T<sub>3</sub>-stádiumú és/vagy nyirokcsomó-pozitív végbélrákos betegek adjuváns kezeléseként. Hatszázhatvan, II. és III. stádiumú végbélrákos beteg 46 hónapos követése alapján megállapították (20), hogy a bolusban vagy folyamatos infúzióként adott 5-fluorouracil azonos mértékben csökkenti a helyi kiújulást, de a túlélést a folyamatos infúzióként adott 5-fluorouracil jobban meghosszabbítja (a halálozási arány 31%-os csökkenéséhez vezetett), mint a bolusban adott 5-fluorouracil. Ennek alapján a rectumcarcinoma radioterápiával kombinált, adjuváns kemoterápiájaként a folyamatos infúzióban adott 5-fluorouracil előnyösebbnek tartható, mint a bolusban adott 5-fluorouracil, bár a bolusban adott 5-fluorouracil-folinsav ugyancsak elfogadható a radiokemoterápia részeként.

A helyileg előrehaladott vagy inoperábilis végbélrák (T<sub>3-4</sub> és/vagy N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>) kezelésére további elfogadott lehetőség a primer preoperatív (neoadjuváns) kemoradioterápia. Egy 1997-ben publikált tanulmány szerint (21) a műtét előtti sugarterápia nemcsak a helyi kiújulás esélyét csökkenti (27%-ról 11%-ra), hanem az ötéves túlélési arányt is szignifikánsan javítja (48%-ról 58%-ra).

A preoperatív kemoradioterápia irradiációval együtt adott két ciklus fluorouracilból áll, ezt 6–8 hét múlva követi a műtét, majd ezt még négy ciklus posztoperatív kemoterápia követi. A kemoradioterápia műtét előtti alkalmazásával csökkenthető a tumor tömege, a daganatsejtek szóródása és az akut toxicitás, növekszik a daganat sugarérzékenysége és a sphincter megtartásának esélye, meghosszabbodik a túlélési idő, és javul a lokoregionális kontroll. A kuratív reszekció esélye nem csökken, a patológiai értékelés azonban kétségkívül nehezebb.

Feltétlenül említést érdemel, hogy rectumcarcinomában a megfelelő (radikális) sebészi technika (teljes mesorectalis kimetszés) rendkívül hatékonyan csökkentheti a lokális recidíva esélyét. A helyi

kiújulás aránya a jól megválasztott kombinált kezeléssel 10% alatt tartható.

Összefoglalva a következőket állapíthatjuk meg:

– Végbélrák esetén adjuváns/neoadjuváns kemoradioterápia nem szükséges:

- T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> tumor alsó-anterior vagy abdominopéritonealis reszekciója után;

- T<sub>1</sub> tumor transanalis reszekciója vagy definitív endocavitalis sugarterápiája után (T<sub>1</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub>).

– A végbélrák adjuváns/neoadjuváns kemoradioterápiáját T<sub>1-2</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub> és T<sub>3</sub>N<sub>0-1-2</sub>M<sub>0</sub> daganatok esetén tartjuk szükségesnek. Ilyenkor kétféle kezelési stratégia közül választhatunk:

- preoperatív (neoadjuváns) kemoradioterápiát követően műtét, majd posztoperatív (adjuváns) kemoterápia;

- műtét, majd posztoperatív (adjuváns) kemoradioterápia.

– T<sub>4</sub>N<sub>0-1-2</sub>M<sub>0</sub> (inoperábilis) rectumcarcinoma esetén a választandó kezelés a primer (neoadjuváns) kemoradioterápia. Ez folyamatos infúzióban vagy intermittálva adott fluorouracil-folinsav kemoterápia sugarterápiával kombinált alkalmazását jelenti. Ha a daganat operábilissá válik, műtét, majd adjuváns fluorouracil-folinsav kemoterápia következik.

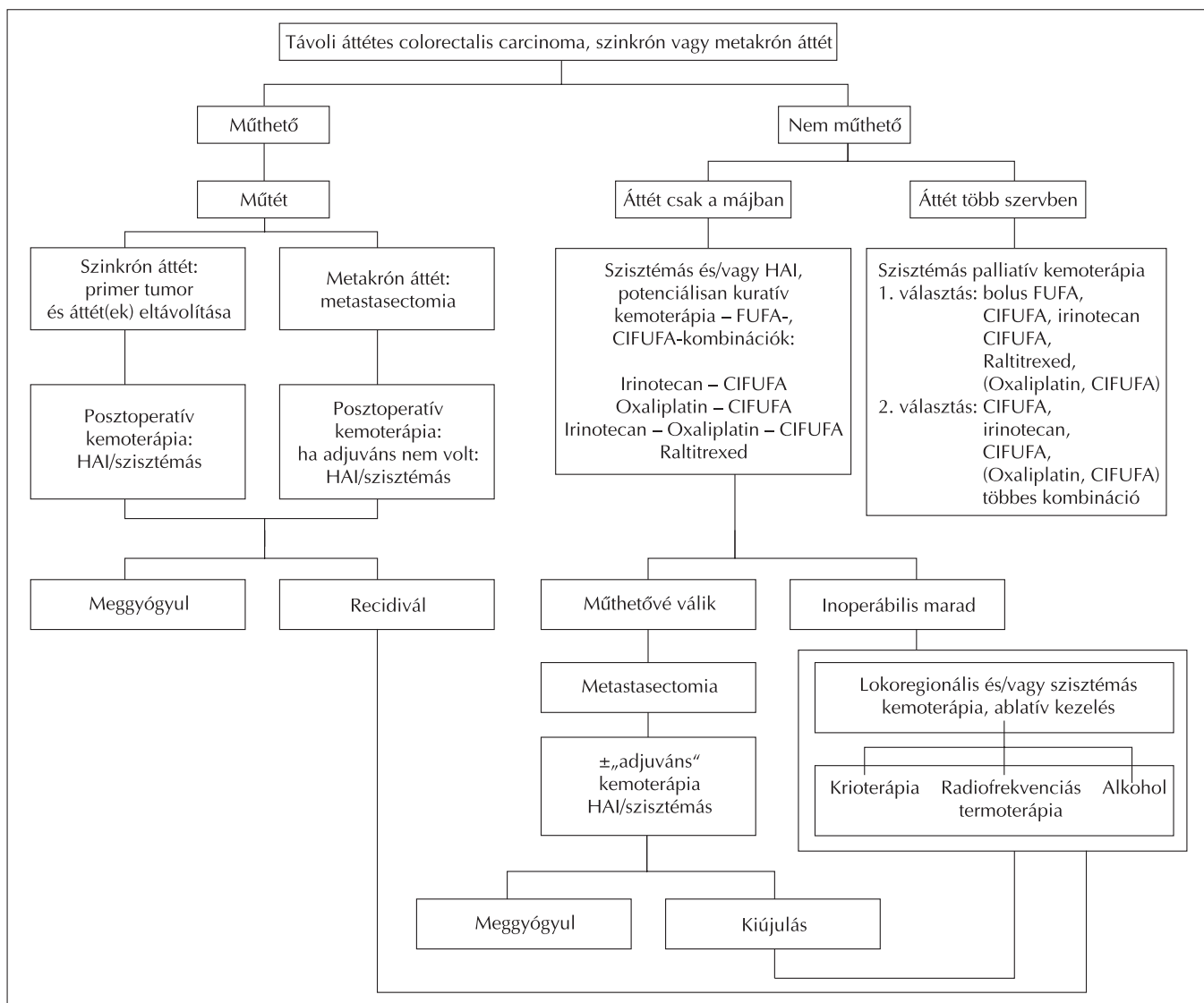
Itt jegyezzük meg, hogy a folyamatos infúzióval végzett fluorouracil-folinsav kezelésre számos – jelenleg egyenrangúnak tekintett – séma ismeretes. Egyik legelterjedtebb formája a de Gramont-féle adagolás: 200 mg/m<sup>2</sup> folinsav kétórás infúzióban, majd bolusban adott fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> adagban, és ezután 22 órás fluorouracilinfúzió, ugyancsak 400 mg/m<sup>2</sup> adagban, két egymást követő napon, kéthetente ismételve.

Hasonlóan elterjedt, elsősorban német nyelvterületen, az úgynevezett AIO (Arbeitsgemeinschaft Internal Onkologie) séma: háromórás infúzióban adott 500 mg/m<sup>2</sup> dóziszú folinsavat 24 órás, tartós infúzióban fluorouracilkezelés követ, 2,6 g/m<sup>2</sup> adagban, hetente egyszer ismételve.

A fluorouracil napi 300 mg/m<sup>2</sup> adagban is adható, tartós infúzióban, folyamatosan minden nap, akár heteken, hónapokon át is, bár ez az adagolási mód inkább a IV. stádiumban kerül alkalmazásra.

A fluorouracil tartós infúziós adását az indokolja, hogy csak a sejtosztódás S-fázisában hat, és a daganatsejteknek mindössze 3%-a van egyidejűleg S-fázisban. A gyógyszer felezési ideje 10–12 perc, ez is a tartós infúziós adagolás mellett szól. A tartós infúziós fluorouracilterápia tulajdonképpen más gyógyszernek tekinthető, mint a bolusban adott fluorouracil; hatásmechanizmusuk sem ugyanaz.

Egyelőre nem dőlt el, hogy a fluorouracil tartós infúziós adagolási sémái közül melyik a legjobb, így bármelyiket alkalmazhatjuk.



3. ábra. A távoli áttétes colorectalis carcinoma kezelése. HAI: lokoregionális kemoterápia; FUFA: fluorouracil-folinsav; CIFUFA: folyamatos infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav;

## A távoli áttétet okozó colonicarcinoma kezelése

A primer colorectalis carcinoma miatt műtetre kerülő betegek 14–25%-ának szinkrón májmetasztázisa van (22), és 8–25%-uknál recidívaként alakul ki májáttét (22, 23).

Anatómiai okokból a colorectalis carcinoma áttétjeinek leggyakoribb helye a máj (az esetek 60%-ában ez a metastázis fő lokalizációja; gyakran ez az áttétképződés egyedüli helye). Magyarországon évente körülbelül 1800–2000-re becsülik a májmetasztázisban szenvedő colorectalis carcinomás betegek számát.

Kezelés nélkül e betegek közepes, átlagos túlélése 5–10 hónap, és az ötéves túlélés 0%. Ezért a

metasztatikus (IV. stádiumú) colorectalis carcinomás betegek kezelése jelentős kihívást jelent napjaink onkológusainak, egyúttal a multidiszciplináris onkoterápia iskolapéldája (3. ábra).

A colorectalis carcinomára szakosodott *sebész* feladata a szoros értelemben vett műtéti kezelés: operábilis szinkrón metastázis esetén a teljes primer tumor és valamennyi áttét eltávolítása, inoperábilis szinkrón áttétek esetén palliatív műtét az obstrukció elhárítására, metakrón áttétek esetén az operábilis vagy előzetes kemoterápiával operálhatóvá tett áttétek metastasectomiája. A sebészre hárul egyéb beavatkozások elvégzése is: például difúúz, de csak a májra lokalizált áttétek esetén port beültetése az arteria hepaticába vagy a sebészi behatolással végzett ablatációs technikákban való részvétel

(krioterápia, radiofrekvenciás termoterápiás májattétronszolás).

A sebészeti technika fejlettsége, valamint a sebészek szoros együttműködése a belgyógyász-onkológusokkal azt eredményezte, hogy ma már nagyobb és többszörös májattétek reszekciójára is sor kerülhet, ha az előzetes felmérés szerint a beteg alkalmas erre. A metastasectomiát követően a betegek egy része végleg meg is gyógyulhat. Ez olyan áttétek esetén is lehetséges, amelyek eredetileg inoperábilisak voltak, de a korszerű, intenzív szisztémás és/vagy lokoregionális kemoterápia hatására műthetővé váltak. Ez az eredmény paradigmaváltást hozott, hiszen a korábban 100%-ban halálos inoperábilis máj- és tüdőáttétes vastagbélrakai betegek egy része véglegesen meggyógyul.

A *sugárterápiás szakemberek* a korszerű, háromdimenziós, számítógépes besugárzástervezésen alapuló konformális irradiációval a májattétek komplex kezelésében vesznek részt. Természetesen az ő feladatuk a primer vagy recidiváló rectumtumrok, valamint a csontáttétek palliatív besugárzása is.

Az *intervenciós radiológus* bevonásával a lokoregionális kezelésre nyílik lehetőség.

A *belgyógyász-onkológus* tevékenységi köre a szisztémás és lokoregionális kemoterápia (HAI: májartériába adott infúzió) mellett a közeljövőben várhatóan szélesebb körben elterjedő, biológiai választ módosító kezelés (immunterápia, az angiogenezis gátlása stb.), valamint a szupportív tüneti kezelés is.

A fentiekben vázolt multidiszciplináris, komplex terápia csak olyan, akkreditált onkológiai központokban biztosítható magas színvonalon, ahol a teendőkről az összes érintett szakma képviselőit magában foglaló munkacsoport (Vastagbélrák Terápiás Bizottság) dönt.

A következőkben a IV. stádiumú colorectalis carcinoma különböző változatainak kezelési lehetőségeit ismertetjük.

## Szinkrón metasztatizisokat adó colonicarcinoma kezelése

Szinkrón metasztatizisok esetén a kezelés menete attól függ, hogy az elsődleges colonicarcinoma és az összes kimutatható áttét sebészileg maradéktalanul eltávolítható-e.

### *Operábilis, szinkrón metasztatizisok*

Operábilis szinkrón metasztatizisok esetén a teendőt befolyásolja, hogy az áttét(ek) a májban vagy a tüdőben található(k).

### *Májáttétek*

Ha az egy vagy több *operábilis* áttét *csak a heparban* mutatható ki, az(okat) ép széllel teljesen el kell távolítani. Egyidejűleg a primer colonicarcinoma és a regionális nyirokcsomók műtétjére is sor kerül. A májattétek, méretüktől függően, extrém hőhatáson alapuló, úgynevezett ablációs technikákkal is roncsolhatók. Krioterápiával vagy radiofrekvenciás termoterápiával esetenként a sebészi reszekcióhoz hasonló eredmények érhetőek el. Metastasectomia után, krioterápia után, radiofrekvenciás-termoterápiás kezelés után *első választású kemoterápiát* kell adni szisztémás vagy lokoregionális formában. Az elsőként választandó *szisztémás kemoterápia* 1. bolusban adott fluorouracil-folinsav; 2. tartós infúzióban fluorouracil vagy 3. tartós infúzióban fluorouracil-folinsav, továbbá 4. tartós infúzióban adott fluorouracil-folinsav és irinotecan kombinációja lehet. Egy-egy amerikai és európai, III. fázisú ellenőrzött klinikai vizsgálat előzetes eredményei szerint az első választású irinotecan kombinálva a tartós infúzióban adott fluorouracil-folinsav kezeléssel mind a válaszadási arány, mind a progresszióig eltelt átlagos idő tekintetében felülmúlta a tartós infúzióban alkalmazott fluorouracil-folinsav kezelést (24, 25).

Ha ezeket az eredményeket további nagy, prospektív vizsgálatokban sikerül megerősíteni, az irinotecan kombinációja a tartós infúzióban adott fluorouracil-folinsav kezeléssel egyre jelentősebb szerephez jut a IV. stádiumú colonicarcinoma első vonalú kemoterápiájában.

További új szerekekkel, illetve kombinációikkal is folynak biztató kísérletek az áttétes vastagbélrák első vonalú kemoterápiájában.

A harmadik generációs platinaszármazék *oxaliplatin* eredményességét ezen a területen több II. és III. stádiumú vizsgálat igazolta (26–33). Különösen az úgynevezett kronomodulált folyamatos infúziós formában adva vált be (27–30). (A kronomodulált infúziós technika azt jelenti, hogy a citotoxikus gyógyszereket a napnak abban a szakaszában juttatják be, amikor a kívánt hatás elérése mellett a legkevesebb mellékhatás várható.)

Egy újabb timidilátszintáz-gátló, a raltitrexed, a fluorouracil helyett alkalmazható (34); hatékonysága hasonló, de kevesebb a mellékhatása. Háromhetenként, egyetlen tizenöt perces infúzió formájában adva ritkábban vezet mucositishez, így a fluorouracilkezelés kedvező alternatívájának tekinthető. Oxaliplatinnal, irinotecannal, sőt fluorouracillal is kombinálható.

A szinkrón májattétes vastagbélrák *metastasectomia utáni kemoterápiája lokoregionálisan*, az arteria hepaticába adott gyógyszerrel (HAI) is történhet.

Az ehhez leggyakrabban alkalmazott citotoxikus szereket a 3. táblázat mutatja be. Az arteria hepaticába adott gyógyszerrel lényegesen nagyobb koncentráció érhető el a heparban, mint szisztémás kemoterápiával, ugyanakkor jóval kedvezőbb az általános toxicitás. Az így indukálható tumorregressziós arány jobb (40–70%), mint a szisztémás kezelésé, de hosszabb távon nem jelent túlélési előnyt. Ennek oka valószínűleg az, hogy a progresszió gyakran nem a heparban következik be (35).

A májartériába infundált 5-fluoro-2-deoxiuridin kezeléssel a szisztémás 5-fluoro-2-deoxiuridin-vagy fluorouracilkezeléshez képest háromszoros válaszadási arány érhető el, és jobb az egy- és két-éves túlélés is (36). Ez a kezelési mód elsősorban a nem reszekábilis, csak a májra lokalizált, kiterjedt (40–60%-os májérintettség) áttétek esetén ajánlható.

#### Tüdőáttétek

Ha a szinkrón operábilis áttét(ek) *kizárólag a tüdőre* lokalizált(ak), a primer coloncarcinoma és a regionális nyirokcsomók radikális műtétje mellett el kell végezni a pulmonalis metastasectomiát is. Ezt követően a posztoperatív, szisztémás kemoterápia hasonló a hepaticus metasztázisok reszekciója után alkalmazottal (5-fluorouracil-folinsav, tartós infúzióban adott 5-fluorouracil, tartós infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav, irinotecan és tartós infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav). Ilyen esetekben is lehet oxaliplatin és tartós infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav kombinációjával kísérletezni, vagy 5-fluorouracil helyett raltitrexedet egymagában vagy kombinációként adni.

#### Egyéb lokalizációjú, műthető, szinkrón áttétek

Ha a műthető szinkrón áttét sem nem hepaticus, sem nem pulmonalis elhelyezkedésű, a primer vastagbélrák és a környéki nyirokcsomók gyökeres eltávolítása mellett metastasectomia végzendő. Utána posztoperatív kemoterápia következik 5-fluorouracil-folinsav, tartós infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav, irinotecan és tartós infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav kombinációval, vagy klinikai vizsgálatban oxaliplatinnal vagy raltitrexeddel. Esetenként elfogadható a műtét utáni szoros obszerváció is, kemoterápia nélkül.

#### Inoperábilis, szinkrón metasztázisok

Inoperábilis, szinkrón metasztázist okozó betegségben a kezelési stratégia egyrészt az áttét(ek) lokalizációjától függ, másrészt attól, hogy a primer coloncarcinoma a bal vagy a jobb vastagbélfélben helyezkedik el.

### 3. táblázat. A colorectalis carcinoma májáttéteinek lokoregionális kemoterápiája

Gyógyszer	Felezési idő (perc)	Hatásfokozódás a szisztémás adagoláshoz képest
5-fluorouracil	<10	5-10´
5-fluorodeoxiuridin	<10	100-400´
Mitomycin C	<10	6-8´
Cisplatin	20-30	4-7´
Doxorubicin	60	2´

#### Májáttétek

Inoperábilis, szinkrón hepaticus metasztázis esetén egészen a közelmúltig csak palliatív szisztémás vagy lokoregionális (HAI) kemoterápia jött szóba.

Ha a primer coloncarcinoma a *bal oldali vastagbélre* lokalizált vagy elzáródást okoz, az ileusveszély elhárítására korlátozott vastagbél-reszekciót tanácsos végezni. Ezt követi a palliatív, első választású kombinált kemoterápia, amely 5-fluorouracil alapú, kombinált kezelés, lehetőleg folyamatos infúziós formában. A tartós infúzióban adott, 5-fluorouracil-folinsav kombináció hatékonysága irinotecannal fokozható. Az irinotecan törzskönyvezését hazánkban is kiterjesztették az áttétes colorectalis carcinoma első választású kemoterápiájára is, így az első vonalú irinotecannal kombinált folyamatos infúziós 5-fluorouracil-folinsav kezelés lehetősége adott; gyakorlati alkalmazása a finanszírozás megoldhatóságától függ. Próbálkozhatunk raltitrexeddel 5-fluorouracil helyett, esetleg azzal kombinálva. Az oxaliplatinnal adott folyamatos infúziós fluorouracil-folinsav kombináció ugyancsak hatásos, de az oxaliplatin hazánkban még nem került törzskönyvezésre.

Ha a primer coloncarcinoma a *jobb colonfélre* lokalizált és tünetmentes, palliatív reszekciója nem szükséges, ilyenkor a fentiekhez hasonlóan palliatív szisztémás vagy lokoregionális (közvetlenül a májartériába juttatott) kemoterápiát kell adni.

Inoperábilis, szinkrón hepaticus metasztázis esetén legújabbán kísérletet tehetünk intenzív, metastasectomia előtti („neoadjuváns”), korszerű, kombinált kemoterápiával, hogy a májáttéteket műthetővé tegyük. Áttétcsökkentő kemoterápiát követő sikeres műtétről, majd esetenként gyógyulásról elsősorban metakrón máj- és tüdőáttétek esetén számoltak be, így ezeket az eredményeket a metakrón májáttétek kezelésénél ismertetjük.

*Tüdőáttétek*

Inoperábilis szinkrón tüdőáttétek esetén általában palliatív szisztémás kemoterápiát kell adni tartós infúzióban adott 5-fluorouracil, tartós infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav, irinotecan és tartós infúziós 5-fluorouracil-folinsav, esetleg 5-fluorouracil-folinsav bolusban vagy raltitrexed formájában. Ha szükséges, korlátozott, palliatív colonreszekció is végezhető. A korszerű kemoterápiás kombinációk (irinotecan és tartós infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav, oxaliplatin és tartós infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav) ismeretében ma már nem elképzelhetetlen, hogy a szisztémás kemoterápia eredményeképpen az addig inoperábilis tüdőáttétek műthetővé válnak, és így valamennyi daganatos szövet reszekcióját követően a beteg akár meg is gyógyulhat.

*Egyéb lokalizációjú, inoperábilis, szinkrón áttétek*

Ha a coloncarcinoma inoperábilis szinkrón áttétjei nem a májban vagy a tüdőben helyezkednek el, és ha az elzáródás (ileus) veszélye nagy, tehermentesítő colostomiát kell készíteni. Palliatív szisztémás kemoterápiaként a már felsorolt lehetőségek közül választhatunk.

## A recidiváló coloncarcinoma kezelése

*Operábilis esetben* mind a lokális recidívát, mind a távoli, metakrón áttétet műtéti úton kell kezelni. Ha a beteg a primer tumor eltávolítását követően nem részesült adjuváns kemoterápiában, a recidíva műtétje után 5-fluorouracil-folinsav kemoterápia következik (tartós infúzió formájában vagy bolusban). Ha a daganat 5-fluorouracilra rezisztens, irinotecan adható. Adható tartós infúzióban 5-fluorouracil-folinsav és irinotecan kombinációja is.

*Inoperábilis recidíva* esetén a közelmúltig csak palliatív kemoterápiás próbálkozásra nyílt mód. Ha a beteg nem kapott adjuváns kemoterápiát, vagy ha annak befejezése és a recidíva kialakulása között legalább fél év eltelt, a metakrón áttétes betegség első vonalú kezeléseként bolusterápiában 5-fluorouracil-folinsav is adható. Ha a betegség az 5-fluorouracil-folinsav bolusterápia ellenére gyorsan kiújult, első választásként tartós infúzióban 5-fluorouracil vagy tartós infúzióban 5-fluorouracil-folinsav adható. A válaszadási arány és a túlélés egyaránt javulhat, ha a tartós infúzióban alkalmazott 5-fluorouracil-folinsav kezelést irinotecannal kombináljuk. 5-fluorouracilra refrakter betegségben első vonalú irinotecan monoterápia adható. Oxaliplatin melletti tartós infúziós 5-fluorouracil-folinsav kombinációval és raltitrexeddel is próbálkozhatunk. Amennyiben a metakrón

áttétek kizárólag a májban vagy a tüdőben észlelhetők, a korszerű kemoterápiás kombinációkkal az esetek egy részében az eredetileg inoperábilis máj- vagy tüdőáttétek műthetővé tehetőek, és a sikeres metastasectomiával a betegek egy része végleg meggyógyítható (37, 38). Ilyenkor tehát a különben palliatív kemoterápia kuratív célú „neoadjuváns” praemetastasectomiás kezelésként értékelhető, amelyet a sikeres metastasectomia után posztoperatív „adjuváns” kezelésként még érdemes folytatni. Ebben a vonatkozásban tehát a neoadjuváns fogalmat „metastasectomia előtti” értelemben, az adjuváns fogalmat pedig „metastasectomia utáni” értelemben, a hagyományostól eltérően használjuk.

Ha a recidíva (metakrón áttét) *csak a májat* érinti, a kemoterápia akár szisztémás, akár lokoregionális formában végbe mehet. A leghatásosabb szisztémás kemoterápiás kombináció az 5-fluorouracil-folinsav tartós infúzióban, valamely új szerrel (irinotecan, oxaliplatin) együtt adva. *Giachetti* és munkatársai kronomodulált, tartós infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav kezelést kombináltak oxaliplattal, inoperábilis hepaticus metasztázisos betegeknél (31, 39). A májáttétek több mint 50%-os csökkenését a betegek 59%-ánál érték el, 28%-uk öt év múlva is élt. A korábban inoperábilis májáttétes betegek 38%-ánál sikerült a kombinált kemoterápiát követően teljes metastasectomiát végezni, közöttük az ötéves túlélés 50%-os volt. Tehát a korszerű kombinált kemoterápia és az azt követő metastasectomia együttes alkalmazásával az inoperábilis áttétes coloncarcinomás betegek egy része ma már meggyógyítható!

A csak májra lokalizált, metakrón áttétes betegség kemoterápiájának kézenfekvő lehetősége a lokoregionális kezelés, hepaticus arteriába adott infúzió formájában (40). Ez történhet az arteria hepaticába helyezett porton keresztül, az arteria femoralis felől felvezetett katéterrel, külső pumpával, vagy a has bőre alá beépített pumpával. Előnye nemcsak a lényegesen magasabb válaszadási arány (36–66%), hanem a nagyobb arányú egyéves (76–91%) és kétéves (38–76%) túlélés is (40).

A lokoregionális kemoterápia részletes ismertetése meghaladná e tanulmány kereteit. Hasonló okból nem térhetünk ki a májáttétek ablációs technikákkal (krioterápia, radiofrekvenciás termoterápia, alkoholos roncsolás) történő kezelésének részleteire sem.

Ha az inoperábilis, metakrón áttétek *csak a tüdőt* érintik, a palliatív kemoterápia csak szisztémásan végezhető. Az alkalmazható kombinációk azonosak a májáttétnél leírtakkal. A legkorszerűbb szisztémás kemoterápiás protokollokkal szerencsés esetben az eredetileg inoperábilis tüdőáttétek műthetővé tehetőek, és a betegek egy része meggyógyulhat.

Egyéb lokalizációjú inoperábilis betegség esetén csak palliatív kemoterápia jöhet szóba. Az elsőként választható kombinációk azonosak a már leírtakkal (5-fluorouracil-folinsav, folyamatos infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav, illetve ez utóbbi irinotecannal kombinálva). Ha az első vonalbeli kemoterápia mellett az áttétes vastagbélrák progrediál, amennyiben a beteg általános állapota lehetővé teszi, *második választású kemoterápiát* kell adni. Az áttétes colorectalis carcinoma másodikként választandó kemoterápiája az irinotecan, amelyet 300 mg/m<sup>2</sup> adagban, monoterápiában, háromórás infúzióban szokás adni, háromhetente ismételve, ha az első vonalbeli kemoterápia tartós infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav volt. Ha elsőként választott kemoterápiaként a beteg bolusban 5-fluorouracil-folinsav kombinációt kapott, a leginkább ajánlható második vonalú kezelés az irinotecannal kombinált tartós infúziós 5-fluorouracil-folinsav, ugyanis a tartós infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav kezelés az 5-fluorouracil-folinsav boluskezelés utáni relapszus esetén is 5–30%-os objektív választ eredményez (41–45), és ez irinotecannal tovább fokozható. Az irinotecan hatásosságát a colorectalis carcinoma második vonalú kemoterápiájában számos tanulmány bizonyította (46–49). Ez a kezelés nemcsak hatásosabb az egyéb terápiás lehetőségeknél, de egyben költséghatékonyabb is (48, 49).

Természetesen, amennyiben az áttétes vastagbélrák első vonalú kemoterápiája irinotecant is tartalmazott, a második vonalban irinotecant már nem érdemes adni.

A hazánkban még nem törzskönyvezett oxaliplatin a tartós infúzióban adott 5-fluorouracillal és folinsavval kombinálva, az áttétes colorectalis carcinoma második (és első) választású kemoterápiájának rendkívül hatékony módja. A jövő ígéretes lehetőségei között szerepel az irinotecan-oxaliplatin és a tartós infúziós 5-fluorouracil-folinsav együttes adása, valamint az utóbbi kettő raltitrexeddel kombinálva. Ezek hatékonysága csak a folyamatban lévő, randomizált, prospektív klinikai vizsgálatok lezárását követően ítélnélhető majd meg véglegesen.

## A távoli áttétes végbélrák kezelése

A IV. stádiumú rectumcarcinoma terápiás stratégiája lényegében egyezik a vastagbél felsőbb szakaszain előforduló tumorokéval.

Ha az áttétek reszekálhatók, akkor a metastasectomia mellett a primer tumort is gyökeresen el kell távo-

### ÖSSZEZÉS

- A colorectalis carcinoma rutin belgyógyászati-onkológiai kezelését a III. (és részben a II.) stádiumú betegek adjuváns kemoterápiája, a IV. stádiumú betegek palliatív kemoterápiája, továbbá a szupportív kezelés képezi.
- A II. és III. stádiumú betegek adjuváns immunterápiája (monoklonális anti-17-1A antitest, illetve autológ tumorkvívencia) egyelőre még kísérletes stádiumban van.
- A III. stádiumú colonicarcinómásoknak és a II. stádiumban lévő betegek egy részének adjuváns kemoterápiaként 5-fluorouracilt és folinsavat kell adni bolusban. Végbélrákban a javasolt adjuváns (vagy neoadjuváns) kemoterápia a tartós infúzióban alkalmazott 5-fluorouracil és folinsav, sugárkezeléssel kombinálva (radiokemoterápia).
- A IV. stádiumú colorectalis carcinoma műthető eseteiben a műtét után palliatív kemoterápiát kell adni. Inoperábilis esetben első vonalú, progressziót követően, ha ezt a beteg általános állapota lehetővé teszi, második vonalú kemoterápia szükséges. Az első választású kemoterápia 5-fluorouracil-folinsav, illetve folyamatos infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav vagy ez utóbbinak irinotecannal kombinált formája lehet. Ha az áttétek csak a májban találhatók, lokoregionális kemoterápia ajánlható, májartériába adott infúzió formájában. Második választású kemoterápiaként irinotecan és folyamatos infúziós 5-fluorouracil-folinsav vagy irinotecan monoterápia az ajánlott kezelés. 5-fluorouracil helyett raltitrexedet, esetleg orális fluoropirimidin készítményt is adhatunk. Hazai törzskönyvezését követően az oxaliplatin is kombinálható lesz a folyamatos infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav kezeléssel a IV. stádiumú colorectalis carcinoma első és második vonalú kemoterápiájaként. T<sub>3-4</sub>N<sub>0-1-2</sub> és T<sub>1-4</sub>N<sub>1-2</sub> távoli áttétes végbélrák esetén a palliatív kemoterápiát sugárkezeléssel kell kombinálni (kemoradioterápia).
- A colorectalis carcinoma multidiszciplináris kezelést igényel, erre a legjobb lehetőség a korszerűen felszerelt onkológiai központokban van. Kívánatos tehát, hogy a colorectalis carcinómás betegeket akkreditált multidiszciplináris onkológiai központokban kezeljék. A kezelési stratégiát valamennyi érintett szakterület képviselőiből álló Onkológiai Terápiás Bizottságnak kell megállapítania.
- Minél több beteg kezelését kell ellenőrzött klinikai vizsgálat keretében végezni.

lítani. T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>1</sub> esetekben a műtét utáni 5-fluorouracil-folinsav kemoterápiát az adjuváns kezelésként szokásos fél évnél hosszabb ideig szükséges adni.

T<sub>3-4</sub>N<sub>0-1-2</sub>M<sub>1</sub>- és T<sub>1-4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>1</sub>-stádiumban a posztoperatív kemoterápiát 5-fluorouracil-folinsavval kezdjük, majd 5-fluorouracil alapú (lehetőleg tartós

infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav) kemoterápiás szakasz következik, végül ismét 5-fluorouracil-folinsav kezelést adunk.

Inoperábilis, IV. stádiumú végbélrákban az első és második vonalú palliatív kemoterápia elvei azonosak a felsőbb vastagbélszakaszok daganatainál követett elvekkkel. Ha a metakrón áttétek kizárólag a májban helyezkednek el, itt is érdemes a lokoregionális kemoterápiát hepaticus artériába adott infúzió formájában bejuttatni. Ablációs technikaként krioterápiával, radiofrekvenciás termoterápiával, esetleg alkoholos roncsolással próbálkozhatunk. Kismencedei recidíva esetén kiemelt fontosságú a sugárterápia, elsősorban kombinált radiokemoterápia részeként alkalmazva.

## Új gyógyszerek a colorectalis carcinoma kezelésében

Az utóbbi évtized során az áttétes colorectalis carcinoma kezelési lehetőségei több új, igen hatékony gyógyszerrel bővültek.

Az *irinotecan* a IV. stádiumú betegség progressziója esetén a másodikként választandó kemo-

terápia, tartós infúzióban adott 5-fluorouracillal és folinsavval kombináltan vagy önmagában. A közelmúltban az áttétes colorectalis carcinoma első vonalú kezelésére hazánkban is törzskönyvezték. Az irinotecan és a tartós infúzióban adott 5-fluorouracil-folinsav kombináció a vastagbélrák nálunk jelenleg hozzáférhető leghatékonyabb első vonalú kezelése. Széles körű gyakorlati alkalmazása a finanszírozás megoldhatóságától függ.

A *raltitrexed* az 5-fluorouracilt helyettesítheti kényelmesebb adagolási módja és kedvezőbb mellékhatásprofilja alapján. Több, prospektív klinikai vizsgálat folyik, amelyben a szert különböző kombinációban adagolják.

Az *oxaliplatin* elsősorban tartós infúzióban adott 5-fluorouracillal és folinsavval alkalmazható jó eredménnyel a távoli áttétes betegség mind első, mind második vonalú terápiájaként. Hatásosnak mutatkozott az eredetileg inoperábilis májáttétek műthetőségében is. Törzskönyvezése hazánkban a közeli jövőben várható.

Az *oralis fluoropirimidinek* a nem túl távoli jövőben várhatóan a tartós infúziós 5-fluorouracil-folinsav kezelést helyettesíthetik, lényegesen kényelmesebb adagolási módban. Közülük Magyarországon jelenleg a tegafur finanszírozása megoldott.

## IRODALOM

- Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1989;7:1447-56.
- Moertel CG, Fleming TR, McDonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352-8.
- Moertel CG, Fleming TR, McDonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122:321-6.
- Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP Protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:30-6.
- Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as preoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-87.
- Wolmark N, Rockette H, Mamounas EP, et al. The relative efficacy of 5-FU + leucovorin (FU-LV), 5-FU + levamisole (FU-LV-LEV) in patients with Dukes B and C carcinoma of the colon: first report of NSABP C-04. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:205(Abst 460).
- IMPACT. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-44.
- Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:1967-72.
- Petrelli N, Douglas HO, Herrera L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: A prospective randomized phase III. trial. *J Clin Oncol* 1989;7:1419-26.
- Erllichman C, Marsoni S, Seitz JF et al. Event free and overall survival is increased by FUFA in resected B colon cancer: a pooled analysis of five randomised trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:280a (Abst 991).
- IMPACT B 2 Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer? *J Clin Oncol* 1999;17:1356-63.
- Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four national surgical adjuvant breast and bowel project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03 and C-04). *J Clin Oncol* 1999;17:1349-55.
- Riethmüller G, Holz E, Schlimok G, et al. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' C colorectal cancer: seven year outcome of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1998;16:1788-94.
- Wolmark N, Rockette H, Wickerham DJ, et al. Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: preliminary result of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. *J Clin Oncol* 1990;8:1466-75.
- SAKK. Long-term results of single course of adjuvant intraportal chemotherapy for colorectal cancer. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Lancet* 1995;345:349-53.
- Liver Infusion Meta-Analysis Group. Portal vein chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis of 4000 patients in 10 studies. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:497-505.
- Gastrointestinal Tumor Study Group (GTSG). Prolongation of the disease-free interval in surgically resected rectal cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1465-72.
- Gastrointestinal Tumor Study Group (GTSG). Survival after postop-

- erative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986;315:1294-5.
19. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
  20. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-7.
  21. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;36:980-7.
  22. Finlay IG, Meek DR, Gray HW, et al. Incidence and detection of occult hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br Med J* 1982;284:803-5.
  23. Bentsson G, Carlsson G, Fafstrom L, et al. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981;141:586-9.
  24. Saltz LB, Locker PK, Pirota N, et al. Weekly irinotecan (CPT-11), leucovorin and fluorouracil is superior to daily x 5 leucovorin + 5-FU in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol 1999 (abstr);18:233a*.
  25. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. A randomized phase III trial comparing irinotecan + 5-FU + folinic acid to the same schedule of 5-FU + folinic acid in patients with metastatic colorectal cancer as front line chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol 1999(abstr);18:233a*.
  26. Bertheault-Cvitkovic F, Jami A, Itzhaki M, et al. Biweekly intensified ambulatory chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol 1996;14:2950-58*.
  27. Levi F, Misset JL, Brienza S, et al. A chronopharmacologic phase II. clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. *Cancer* 1992;69:893-900.
  28. Levi F, Dogliotti L, Perpoint B, et al. A multicenter phase 5-fluorouracil II. trial of intensified chronotherapy with oxaliplatin (L-OHP), 5 fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA) in patients (PTS) with previously untreated metastatic colorectal cancer (MCC). *Proc Am Soc Clin Oncol 1997(abstr);16:266a*.
  29. Levi F, Zidani R, Vannetzel JM, et al. Chronomodulated versus fixed infusion rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: A randomized multi-institutional trial. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1608-17.
  30. Levi F, Zidani R, Misset JL, et al. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1997;350:681-6.
  31. Giacchetti S, Zidani R, Perpoint B, et al. Phase III trial of 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid (FA), with or without oxaliplatin (OXA) in previously untreated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCC). *Proc Am Soc Clin Oncol 1997(abstr);16:229A*.
  32. de Gramont A, Figer A, Seymour M. A randomized trial of leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5-FU) with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol 1998(abstr);17:257*.
  33. Figer A, Louvet C, Homerin M, et al. Analysis of prognostic factors of overall survival (OS) in the randomized trial of bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen (LV5FU2) with or without oxaliplatin (OXA) in advanced colorectal cancer (ACC). *Proc Am Soc Clin Oncol 1999(abstr 918);18:239*.
  34. Gunasekara NS, Faulds D. Raltitrexed. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of advanced colorectal cancer. *Drugs* 1998;55:423-35.
  35. Martin JK, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Intra-arterial floxuridine versus systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1990;125:1022-7.
  36. Cancer M-AG. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:252-8.
  37. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-20.
  38. Bismuth H, Adam R. Reduction of nonresectable liver metastasis from colorectal cancer after oxaliplatin chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:40-46.
  39. Giacchetti S, Itzhaki M, Grula G. Long term survival of patients (PTS) with unresectable colorectal liver metastasis following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663-9.
  40. Kemeny Nancy E, Ron Ilan G. Hepatic arterial chemotherapy in metastatic colorectal patients. *Semin Oncol* 1999;26:524-35.
  41. Weh MJ, Wilker HJ, Dierlamm J. Weekly therapy with folinic acid (FA) and high-dose fluorouracil (5-FU) 24 hour infusion in pretreated patients with metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 1994;5:233-7.
  42. Jäger E, Klein O, Wächter B, et al. High-dose 5-fluorouracil (5FU) and folinic acid in advanced colorectal cancer resistant to standard dose 5FU treatment: results of a phase II. study. *Eur J Cancer* 1995;31A:10(abstr).
  43. Schmoll HJ. Is there a second line therapy in colorectal cancer? Vienna: ESMO Educational Books, 1996.
  44. Findlay M, Hill A, Cunningham D, et al. Protracted venous infusion of 5-fluorouracil and alpha-interferon in advanced and refractory colorectal cancer. *Ann Oncol* 1994;5:239-43.
  45. Izzo J, Zarba J, Rougier P, et al. Low-dose 5-FU continuous infusion (FuCI) in advanced colorectal cancer (ACC): clinical evidence for reversal of acquired-intrinsic resistance to 5-FU or 5-FU folinic acid (FuFo). *Proc AACR* 1992;33:217.
  46. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1407-12.
  47. Ducreux M, Ychou M, Seitz J-F, et al. Irinotecan combined with bolus fluorouracil, continuous infusion fluorouracil, and high-dose leucovorin every two weeks (LV5FU2 regimen): a clinical dose-finding and pharmacokinetic study in patients with pretreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2901-8.
  48. Iveson TJ, Hickish T, Schmitt C, et al. Irinotecan in second-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved survival and cost-effect compared with infusional 5-FU. *Eur J Cancer* 1999;35:1796-804.
  49. Schmitt C, Blijham G, Jolain B, et al. Medical care consumption in a phase III trial comparing irinotecan with infusional 5-fluorouracil (5-FU) in patients with metastatic colorectal cancer after 5-FU failure. *Anti-Cancer Drugs* 1999;10:617-23.