

CERRAHİ TIP BİLİMLERİ

Cerrahi Onkoloji

İsole Perfusion

Prof.Dr.Muttalip ÜNAL*
Dr.Erol AKSAZ*
Dr. Erhan ERDEM*

Kanser hastalarında kemoterapî, tedavi protokolünün önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Ancak bilinen tüm kemoterapik ajanların toxic etkileri bunların yararları yanısıra birçok sorunuda beraberinde getirmiştir. Böylece araştırmacılar en fazla kanserli dokuyu en fazla ilaç ile karşılaştıracak, ancak sistemik etkileri olmayacak veya en aza indirilmiş bir yöntem araştırmasına girmişlerdir. Sonuçta kanser tedavisinde kemoterapi ile cerrahiyi birleştiren ve hedeflenen sonuçlara oldukça yaklaşmış bir yöntem tedavi alanına girmiştir. Bu da isole perfusiyondur.

Yöntem en basit anlatımıyla ilaç tedavisine alınacak bölge veya organın arterial ve venöz dolaşımının genel vücut dolaşımından izole edilmesine, böylece ilacın sadece istenen bölgede etkili olması, isole olarak pertuse edilen kanın filtre edilerek sistemik etkilerin en aza indirilmesi esasına dayanmaktadır.

Bu yöntem ilk olarak 1957 yılında Tulane Üniversitesinde Ryan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Daha sonra aynı yıl New Orleans Charity Hospital'da bir alt extrémité malign melanom vakasında başarı ile uygulanmıştır. 1958 yılında Creech ve arkadaşları yine aynı yöntemi başarı ile uygulamıştır. Takibeden yıllarda, 1969 yılında Stehlin ve arkadaşları hipertermiyi ilave etmişlerdir.

Isole perfusion kanser tedavisinde üç ayrı amaçla kullanılmaktadır:

1. **İndüksiyon** tedavisi: Tümör boyutlarını azaltmak veya yayılımını engellemek. Bu amaçla genellikle operabl olmayan vakalarda tümörü operabl sınırlara küçültmek veya operabl vakalarda cerrahi sırasında oluşabilecek yayılımları engellemek amacıyla kullanılır.

2. Adjuvant tedavi: Operabl vakalarda tümörün çıkarılması esnasında ve çıkarılmasından sonra loco-regional tedavi amacıyla uygulanır.

3. Palyatif tedavi: İnoperabl vakalarda hastalarda palpasyon sağlamak amacıyla uygulanır.

Tedavinin sonuçları 4 ana grupta değerlendirilir:

Tam Remisyon: ilk üç ayda nüks olmaması, tümör kitlesinin %75 veya üzerinde küçülmesi, semptomların ortadan kalkması.

Parsiyel Remisyon: Tümör kitlesinin %25-75 azalması, hastanın semptomlarında orta derecede azalma.

Yanıtız: Tümör kitlesinin %25'nin altında küçülmesi veya boyutlarının değişmemesi, semptomların aynı kalması.

Progressiv durum: Tümör kitlesinin boyutlarında ve hastanın semptomlarında artma olması.

Yöntem, teknik olarak kardiopulmoner cerrahide kullanılan ekipmanla aynıdır. Sistem extracorporeal sirkülasyon makinası, oksijenatör, filtre ve temizleyici pad, ısı değiştiricilerden oluşur.

Uygulanan cerrahi teknik ise hemen tüm organ ve bölgelerde temel prensipler aynı kalmak üzere anatomik farklılıklar içermektedir.

Extrémité perfusyonu: Üst extrémité için **A.** ve **V.** axillarisin 1. kısmından, (axiller insizyon ve girişim ile), alt extrémité için **A** ve **V.** Femoralis'den, daha yukarıdaki ve inguinaldeki lezyonlar için external Iliac damarlardan yapılır (Şekil 1).

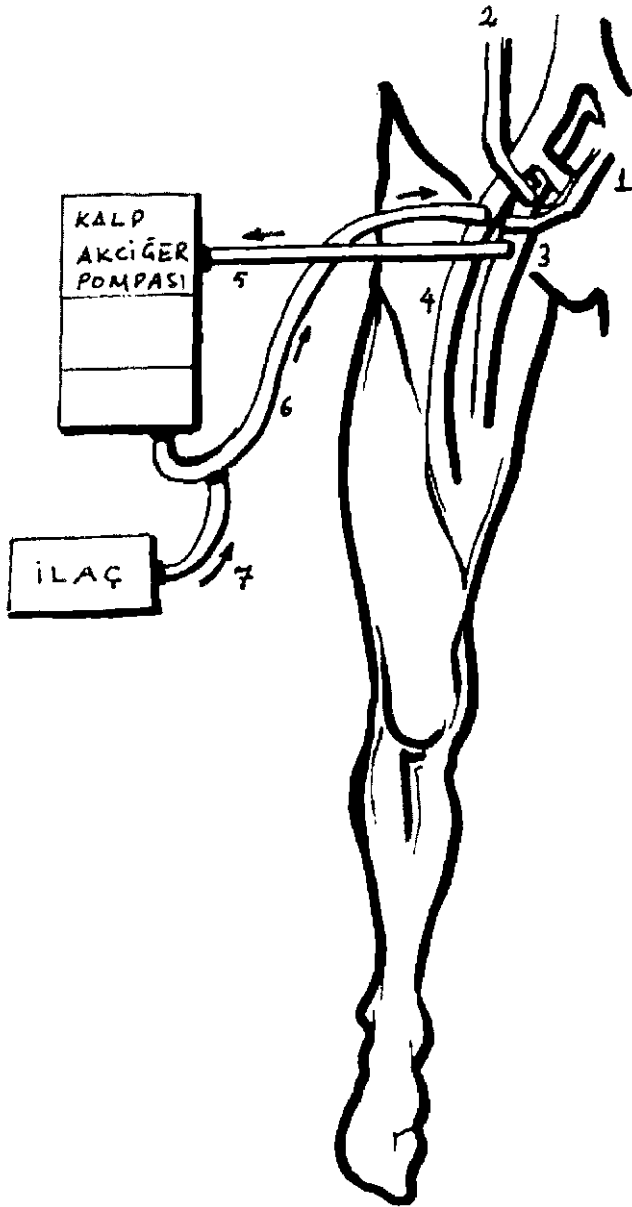
Pelvic perfusion: Pelvic veya perineal perfüzyon renal damarların altından Aorta ve V.Cava'nın oklüzyonu ve yine bu damarların transperitoneal kanülasyonu ile yapılır. **Alt** extremitelere pnömotik turnike uygulanır. Ayrıca bu yöntemle birlikte hipertermide uygulanır (Şekil 2).

KC. perfüzyonu: V.Cavanın subdiafragmatik ve renal ven altından klempe **edilip** 2 lümenli ve 3 yollu kateter konulması, yanısıra **A.**Hepaticanın da **klempe** edilmesi yoluyla yapılır. V.Cavadaki kateter alt extremiteler ve abdominal venöz dönüşü izin verirken **KC.** venöz dolaşımını extracorporeal sirkülasyon makinasına vermektedir (Şekil 3).

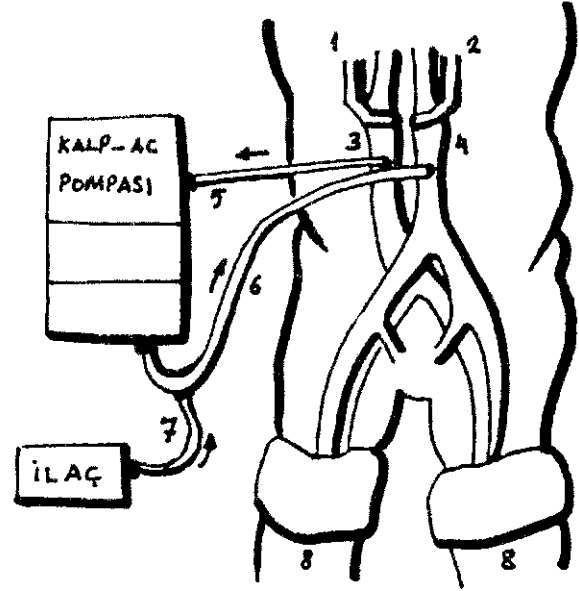
* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji BD,
ANKARA

Total abdominal perfusion: Aorta ve V.cavanin diafragma allından klemplenip, kanüle edilmesiyle batin içi tüm organların perfüzyonunu sağlamak amacıyla yapılır. Bacaklara pnömatik turnike uygulanır (Şekil 4).

Perfüzyon için kullanılan kemoterapik ilaçlar genellikle hızlı etki gösteren alkilleyici ajanlar, antibiotiklerdir. Anti metabolitler gibi uzun etkili ilaçların kullanımı intraarterial Infusion terapisi için daha uygundur. Literatür bilgilerine göre en yaygın kullanılan L-PAM'dır. Tek başına veya kombine olarak kullanılır. M.Melanoma vakaları için Melphalan özellikle seçilecek ajan olmalıdır. Sıklıkla kullanılan diğer ajanlar Thiotepa, HN2, Dactinomycin (tok veya L-PAM ile) Dacarbazine (daha az sık-



Şekil 1. Alt ekstrémité perfüzyonu: 1. Vena femoralis klempli, 2. Art. femoralis klempli, 3. Vena femoralis, 4. Art. femoralis, 5. Venöz çıkış kanülü, 6. Arterial dönüş kanülü, 7. ilaç kanülü

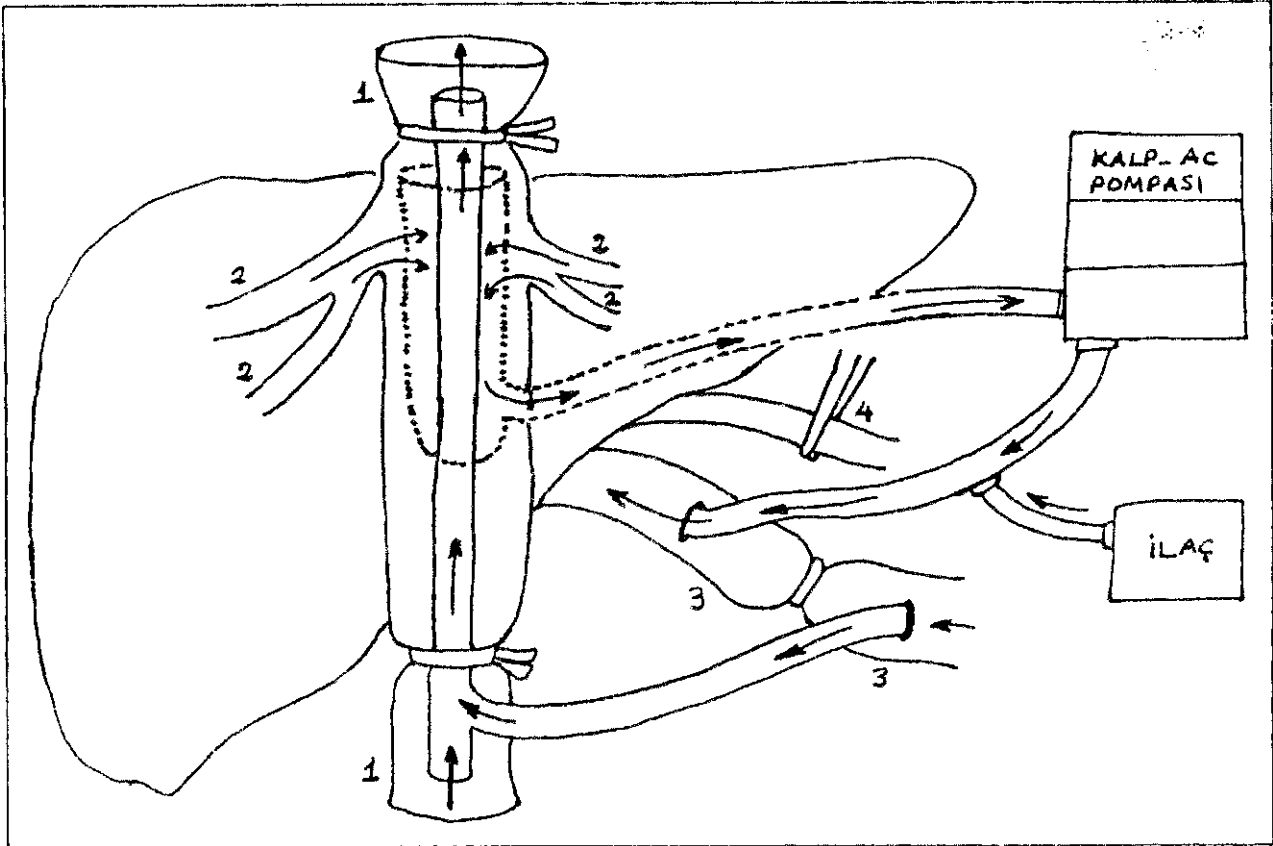


Şekil 2. Pelvik perfüzyon: 1. Vena cava klempli, 2. Aorta klempli, 3. Vena cava, 4. Aort, 5. Venöz çıkış kanülü, 6. Arterial dönüş kanülü, 7. İlaç kanülü, 8. Pnömatik turnikeler

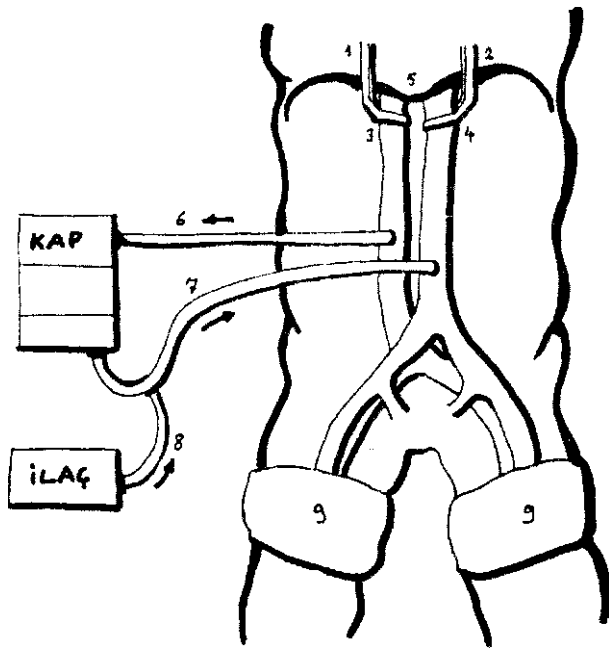
ıkta Cisplatin, Adriamycin, (özellikle sarcoma'larda) ve 5 Floutouracildir.

MATERYEL VE METOD

1991-1992 yılları arasında kliniğimizde 37 hastaya isole perfusion uygulanmıştır. Hastalarımızın 14'ü kadın, 23'ü erkekti. Yaş ortalaması 41,7 olup, en genç 15, en yaşlı 71 yaşında idi. Perfusion uygulanan bölgelere göre 9 total abdominal, 13 pelvic, 1 KC, 13 Alt ekstrémité, 1 common iliac uygulama mevcuttu (Tablo 1). Patolojik tanılarına göre ise 13 Adeno Ca, 1 Heman-giosarcom, 5 osteosarcom, 2 mal. fibröz histiositom, 6 mal.melanom, 1 liposarcom, 1 syn.sarcom, 1 kondro-sarcom, 1 epidermoid Celi Ca, 1 inf.Ductal Ca metas-tazı, 1 Hemangiopericytoma, 2 mal. mesanchmal tm, 1 tendon kılıfı sarcomu, 1 hepatocellüler Ca da perfusion uygulanmıştır (Tablo 2). Genel olarak 13 adeno Ca, 6 mal.melanom, 15 yumuşak doku sarkomunda perfusion uyguladık. Hastalığın bulunduğu bölgeler göre İse 16 alt ekstrémité, 10 colo-rectal (3 tanesi Kc. metastazlı), 1 in-tra abdominal yerleşimli, 1 prostat ve pelvis tutulumu, 1 pre-sacral, 2 pankreas başı ve porta hepatis, 1 vul-va, 1 anus, 1 pelvik kemikler, 1 perine ve 1 meme Ca'nın Kc. metastazı idi. Kullanılan ilaçlar ve dozları İse şöyleydi: Mitomycin C (14-20 mgr) Adriamycin (40-50 mgr) (Tek kullanımda 80 mgr), 5 Flourouracil (1000-1250 mgr), Cisplatin (75-100 mgr). Novantrone (20 mgr) (Tablo 3). İlaç kullanımında 3 vakada sadece Adriamycin, 1 vakada Mitomycin-C, 1 vakada Cisplatin kullanılmıştır. Diğer 32 vakada ikili kombine ajan kullanılmıştır. Genellikle kullandığımız kombinasyonlar Mitomycin-C ile Novantrone, Adriamycin-Cisplatin, Adriamy-



Şekil 3. Karaciğer perfüzyonu: 1. Vena cava, 2. Vena hepatikalar, 3. Vena porta, 4. Art. hepatika



Şekil 4. Total abdominal perfüzyon: 1. Vena cava klemp, 2. Aorta klemp, 3. Vena cava, 4. Aorta, 5. Diafragma, 6. Venöz çıkış kanülü, 7. Arterial dönüş kanülü, 8. İlaç kanülü, 9. Pnömatik turnikeler

cin-Mitomycin-C, Cisplatin-Mitomycin-C, 5FU-Novantrone, 5FU-Adriamycin, 5FU-Mitomycin-C'dir.

(Vakaların dökümü ve sonuçlar tabloda gösterilmiştir) (Tablo 4).

SONUÇLAR

Sonuçlar hakkında değerlendirme yapılırken son 4 vaka hariç tutulmuştur. Bu vakalar son 3 ayda opere edildiklerinden sonuçları hakkında fikir belirtmek yanlış olacaktır.

Vakalarımızda perfusion 24 vakada palyatif, 10 hastada induksiyon tedavisi olarak, 3 hastada adjuvan olarak uygulanmıştır. 8 vakada perfusion tedavisi ile aynı seansta cerrahi girişimde uygulanmıştır. Bu girişimlerden 4 tanesine regional lenf nodu disseksiyonu dahil edilmiştir. 11 hastaya ise perfusionu takiben daha sonra cerrahi girişim uygulanmıştır. Öpere edilen toplam 19 hastanın 10 tanesi induksiyon tedavisi grubundadır.

33 hastalık değerlendirmede:

8 hastada tam remisyon, 9 hastada parsiyel remisyon, 13 hastada ise stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir. 2 hasta ise adjuvan grupta olduğu için yanıt değerlendirilmesi dışında tutulmuşlardır. 1 vakada yanıt takip edilememiştir (Tablo 5).

Tablo 1. Perfüzyon uygulanan bölgelere göre vakalarımız

Pelvik	13
Alt ekstremité	13
Total abdominal	9
Karaciğer	1
iliac arter	1
Toplam	37

Tablo 2. Perfüzyon uygulanan vakaların patolojik tanılarına göre sınıflandırma

Adeno Ca	13
M.Melanom	6
Osteosarom	5
M.F.Hİstiositom	2
M.Mezañşimal tümör	2
Hemanjiosarkom	1
Liposarkom	1
Sinovyal sarkom	1
Epidermoid Cell Ca	1
İnf. Ductol Ca metastazi	1
Hemanjioperistoma	1
Tendon kılıfı sarkomu	1
HepatocellülerCa	1
Toplam	37

Tablo 3. Kullanılan ilaçlar ve dozları

Mitomycin	:	14-20 mg
Adriamycin	:	40-50 mg
5 Flourouracil	:	1000-1250 mg
Cisplatin	:	75-100 mg
Novatrone	:	20 mg

Nüks: Vakalarımızın yapılan takiplerinde 6 vaka da hastalığın nüks ettiği tespit edilmiştir. 13 yanıtız hasta nükslerden ayrı olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca 4 hastada uzak takip açısından yeterli kontrolleri olmadığından değerlendirme dışı bırakılmışlardır. 10 hasta ise nüks olmaksızın takip altında tutulmaktadır. Hastalığı yaşam ortalama 9 ay bulunmuştur. Bu 10 hastada en uzun hastalığı yaşam 15 ay, en kısa 4 aydır. Nüks görülen 6 vakamızda ortalama nüks görölme süresi perfüzyondan sonra 5 aydır (4-7 ay arasında).

Hastalarımızın 2 tanesinde perioperatuar mortalité olmuştur. Bunların 1 tanesi post.op. S.gün Hepatik yetmezlik, diğeri ise post.operatuar 3.gün Renal ven trombozu- Pulmoner emboli nedeniyle exitus olmuştur. Hastalığın yapılan uzak takiplerinde 8 hastanın öldüğü tespit edilmiştir. Bunlardan 7 tanesi hastalıklarına bağlı olarak, 1 tanesi ise akut MI. sonucu kaybedilmiştir (Bu tam remisyon gösteren bir vakamızdır).

Komplikasyonlar: Komplikasyon olarak 2 hastamızda hemoraji görölmüş, bunlardan 1 tanesinde reoperasyonla kanama kontrolü yapılmıştır. Diğeri komplikasyonla kanama kontrolü yapılmıştır. Diğeri komplikasyonlar ve bizim serimizde görölme sıklıkları şöyle sıralanmaktadır. Yara enfeksiyonu 2, ağrı 3, ödem 2, seroma 2, cilt reaksiyonu 1, iskemi, tromboflebit, arteriyel trombozls, lökopeni, alopeci, hepatit, renal yetmezlik görölmemiştir.

TARTIŞMA

Regional izole perfüzyon (RIP) temel olarak hedeflenen bölge veya organa yüksek doz kemoterapi uygularken hastayı bunun toksik etkilerinden korumak prensibi üzerine kurulmuş bir tedavi yöntemidir. Genel olarak RIP'nun avantajları şöyle sıralanabilir (1).

Perfusion yapılan alanda ilaç konsantrasyonu sistemik uygulamaya göre 6-20 kat daha fazladır. Toksikite lokal olarak sınırlı kalır. Arterial trombozis ve sinirlere ait semptomlar lokal komplikasyonlardır. Nadir olarak lokal ödem compartment kompresyon sendromuna neden olabilir.

Perfusion ile intraarterial ilaç dağılımı tümör, çevre doku ve regional nodlarda tam olmaktadır.

Oksijenatör kullanımı ile pÜ2 300-400 mmHg olmaktadır. Bu perfüze edilen alanda hiperbarik bir bölge yaratır. Hiperbarik O₂ alkilleyici ajanların etkisini arttırdığı gibi tümörlü dokuda direkt bir tumorocidal etkiye de sahiptir.

Perfusion hypertermic olarak da yapılabilir. Bu uygulamada ısı 39-42°C arasındadır. Yüksek ısı hücre metabolizmasını artırır, kemoterapötik ajanların farmakolojik etkileri ve absorpsiyonlarını artırır.

Extracorporeal sirkülasyonda kullanılan heparin tümör hücrelerinin damar duvarı ve altında adezyonunu engelleyerek antmetastatic etki gösterir.

Tedavi edilen alanın isole edilmesi sistemik toksisiteyi azaltır ve tümör hücrelerine karşı immün yanıtta oluşabilecek rezistans'dan korur.

Kemoterapötik ajanın ve son ürünlerinin filtrasyonu yapılarak sistemik ve bölgesel toksisite ve komplikasyonlar azaltılır.

Bu amaçla ekstremité perfusyonu yapılan 97 hastanın eritrositleri 111-indium ile işaretlenerek sistemik kaçak araştırılmış, anlamlı olarak kaçak bulunamamış ve sistemik hiçbir yan etkiye rastlanılmamıştır (2).

Kanser hücrelerinin harabiyeti invitro otoimmünizasyonun oluşumunu başlatır.

Perfusiondan tatmin edici yanıt alındığı takdirde cerrahinin tek tedavi yolu olarak denenmesinden daha konservatif bir cerrahi yol seçilebilir. Bilinen en iyi konservatif tedavi yöntemidir.

Sistemik kemoterapiye göre bir kez yapılma avantajı vardır.

Isole perfusion

Tablo 4. PrPalyatif, A.Adjuvant, Kİndiksiyon, E.Exitus, ? :Sonuç bilinmiyor, * :Nüks değerlendirilmesi dışında, #:Yeni vaka, RLNDİRegional lenf nodu disseksiyonu, CR:Tam remisyon, PR:Parsiyel remisyon, Y:Yanıtız

No	S O X	İdt-	l'erlusion	fatoloji	Organ-Bolge	İlac	Amaç	Sonuç	Cerrahi	<<
1	K	35	Total Abdm.	Adeno ca.	NuKS colon ca.	Mit-Nvnt.	P	PR-E	-	f
2	K	17	Helvie	Hemanjiosar.	Uyluk	Adr-Cisp.	P	CR	-	.
3	E	19	Alt extrm.	Osteosarc.	Femur	Mit-Adr.	I	PR	+	*
4	E	39	Alt extrm.	Mai.F.Hlst.	Uyluk	Adr-Ci sp.	P	Y -E	+	*
	K	51	Alt extrm.	M.Melanon	Ayak	Mit-Nvnt.	I	PR	-	*
6	E	44	Pelvic	Adeno ca.	Rectum	Mit-Nvnt.	p	Y -E	-	*
7	E	39	Pelvic	Adeno ca.	NuKS rectum	Mit-Nvnt.	p	Y -E	-	*
8	E	18	Ait extrm.	Osteosarc.	Diz	Mit-Nvnt.	I	Y -E	-	*
9	E	54	Alt extrm.	İl.Melanom	Ayak	Mit-Nvnt.	I	PP.	+	+
10	K	37	Total abdm.	Adeno ca.	NuKS kolon	Mit-Nvnt.	p	İ	-	*
11	K	60	Total abdm.	Adeno ca.	Kolon	Mit-Nvnt.	p	Y -E	-	*
12	E	59	Total abdm.	Liposarcm.	Intraabdominal	Adr-Cisp.	A	-	+	+
13	K	40	Alt extrm.	Synov.sarc.	Bacak	Mit-Nvnt.	A	-	+	*
14	E	71	Alt extrm.	M.Melanom	Ayak	Mit-Nvnt.	I	CR	+ RLND	-
15	E	69	Pelvic	Adeno ca.	Prostat	Adr.	p	CR-E	-	-
16	E	50	Karaciger	Adeno ca.	Kolon-KC	Mit.	p	PR	-	+
17	K	62	Alt extrm.	Kondrosarc.	Femur	Mit-Adr.	p	Y	-	*
18	K	22	Pelvic	Osteosarc.	Pre sacral	Mit-Adr.	p	PR	-	-
19	K	35	Alt extrm.	M.Meianom	Uyluk	Adr-Ci sp.	I	PR	+	-
20	E	42	Total abdm.	Adeno ca.	Pankreas-KC	Mit-Cisp.	p	Y	-	-
21	E	62	Total abdm.	Adeno ca.	Porta hepatis	Mit-Nvnt.	p	Y -E	-	*
22	K	42	Alt extrm.	M.Melanom	Ayak	Mit-Nvnt.	I	CR	+ RLND	+
23	K	50	Pelvic	M.Meianom	Vulva	Mit-Nvnt.	I	CR	+ RLND	-
24	E	15	Alt extrm.	Osteosarc.	Femur	Adr-Cisp.	p	-	-	-
25	E	56	Pelvic	Adeno ca.	NuKS rektum	Mit-Nvnt.	p	CR	-	-
26	E	68	Pelvic	Adeno ca.	NuKS rektum	Mit-Nvnt.	p	Y	-	-
27	E	35	Pelvic	Epider.ca.	Anus	Cisp.	I	CR	-	-
28	E	15	Pelvic	Osteosarc.	Ischion	Adr.	p	PR	+	-
29	K	38	Total abdm.	Inf.ductal	Meme ca.-KC	Mit-Adr.	p	PR	-	-
30	K	31	Pelvic	Adeno ca.	NuKS rektum	Mit-Nvnt.	p	Y	t	-
31	E	19	Pelvic	Hem.perst.	Perine	5 Fu-Nvnt.	p	Y -E	+	*
32	E	45	Pelvic	M.Mesan.tm.	Uyluk	5 Fu-Adr.	p	CR	+	-
33	E	24	Iliac	M.Mesan.tm.	Uyluk	5 Fu-Adr.	p	Y	-	-
34	E	48	Alt extrm.	Tendon kl.s.	Ayak	Adr.	A	-	RLND	*
35	K	37	Total abdm.	Adeno ca.	NuKS kol.-KC	Mit-Adr.	P	-	-	#
36	E	bJ	Ait extrm.	M.Fibr.Hls.	Bacak	Adr-Cisp.	I	-	+	-
37	E	34	Total abdm.	Hep.eel.ca.	KC	5 Fu-Mit.	P	-E	-	#

Tablo 5. Sonuçlar

	Birlikte cerrahi	Hastaliksız takip	Nüks
Tam remisyon	8	4	7
Parsiyel remisyon	9	1	3
Stabil hastalık	13	1	-
Adjuvant	2	2	-
Takip dışı	1	-	-
Toplam	33	8	10

Yapılan bir çalışmada 1957-1984 yılları arasında RIP yapılan 1509 hasta incelenmiştir. Bu seride 961 invazive melanom, 148 sarcoma, 184 carsinoma, 32 glioblastoma mevcuttur. Bu seride yanıt glioblastoma için %48, m.melanoma için %84'dir. Buna karşılık solid tümörler de sistemik kemoterapi ile yanıt sadece %10-15'dir (1).

Perfusion birçok vakada rekürrenslerin tedavisi içinde palyasyon amacıyla kullanılır (özellikle colon ve rectum ca'da pelvic olarak). İlerlemiş epidermoid Ca'larında da extrémité ve baş-boyunda kullanılabilir.

Bu yöntemle m.melanom ve Y.D.S.'da yanıtlar çok daha iyidir. Ayrıca extrémité perfüzyonlarından daha iyi

yanıt alınmaktadır. M.melanomda cerrahi ile birlikte veya yalnız ortalama olarak 20 yıllık yaşam oranları level 1'de %73, level 2'de %46, level 3'de %38, level 4'de %8'dir. Yine supf.spre. melanoma ve lentigo malign melanomada çok iyi yanıtlar alınmıştır. Sarkomlarda da perfusion ile iyi yanıtlar alınmaktadır. Ancak kemik tutulumu bulunan hastalarda yanıt zayıf olmaktadır. 148 hastalık bir seride tümör 20cm'nin altındaysa %85, 20-40cm' arası %58, 40cm'nin üzerinde %50, 3 yıllık hastaliksız dönem bildirilmiştir (1).

Lokalize lezyonlarda:	5 yıl	10 yıl	15 yıl
Perfusion + Eksizyon	65	65	52
Sadece perfusion	-	-	(%)
			yaşam süresi

Regional hastalıklarda:	5 yıl	10 yıl	15 yıl
Local rekürrenslerin perfüzyon ve eksizyonu	90	75	66
Sadece perfüzyon	33	33	33
Loc.rekr + Rez. metastaz	44	36	36 (%)
			yaşam süresi bildirilmiştir (1)

Bu çalışmaların sonucu olarak perfüzyonun bilinen avantajları dışında extrémité koruyucu cerrahi yapılabilmesi, m.melanom satelitlerine uygulanabilmesi, özellik-

İle evre 1 m.melanom ve sarcomalarda etkin kemoterapi sağlaması, primer melanomada kürativ olabilmesi, ileri evre tümörlerde ise palpasyon sağlaması diğer avantajları olarak belirtilmektedir.

Pelvic ve perineal tümör invazyonu bilinen birçok tedaviye yanıt vermez. Pek çoğunda ise cerrahi mümkün olmamaktadır. Bu vakalarda ise sistemik kemoterapi dozu hiçbir zaman istenilen düzeylere ulaştırılamaz. Yapılan bir çalışmada bu amaçla Mitomycin, 5FU, ACNU, Cisplatin kullanılmıştır. 15 hastanın %20'sinde complete remisyon, %60'inde parsiyel remisyon görülürken 1 vaka stabil kalmış, 2 vakada yanıt alınmamıştır. Sonuçlar tümör marker'larının normale dönmesi ve tümör çapının küçülmesi ile değerlendirilmiştir (3). induction kemoterapisi olarak iyi bir palpasyon ve yaşam kalitesinde artma sağlamıştır.

Sunduğumuz seride de vakaların 24 tanesinde isole perfusion palyatif amaçla kullanılmıştır. Bu hastaların büyük kısmı kürabilite şansını kaybetmiş, non-operabl, genel durumu bozuk ve sistemik kemoterapiyi tolere edemeyecek vakalardı. Bu grubun hemen tamamı ileri evre, tümörlerdi. Bu durum yanıtız veya tam sonuç alınamayan vaka sayımızı olumsuz yönde etkilemiştir.

Uygun vakalarda isole perfusion ile birlikte cerrahi eksizyon ve regional lenf nodu disseksiyonu eklenmesi daha iyi sonuçlar sağlamaktadır. Bizim serimizde isole perfusion ile birlikte cerrahi uygulanan vakalarda hastalısız yaşam ve yaşam süresi uzun olarak görülmektedir. Bu uygulama özellikle extremitelerinde etkili olmaktadır. Bu amaçla adjuvan kullanımda en iyi yanıtlar lokalize melanomlarda almakta, yaşam süresi ve hastalısız yaşam süresi uzamaktadır (4).

Local rekkrens melanomada ve in transit metastazlarda sadece perfusion veya geniş local eksizyon arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Başka bir çalışmada abdominal malign neoplazmalarda kullanılmış, colon ca'da iyi yanıtlar alınmıştır (sistemik kemoterapi ile yanıt alınmamış olmasına rağmen). Kolon Ca ve KC metastazlarında tümör boyutlarında %50-90 azalma olduğu bildirilmiştir (5).

Bu vakalarda KCFT ve CEA düzeylerinde düzelme gözlenmiş, Kemoterapatik ajan olarak Mitomycin, 5 Flourouracil, Cisplatin, Doxorubicin kullanılmış. Anti metabolitlerin ise çok etkili olmadığı görülmüş.

KC perfusionunda (ILP) hepatic arter infüzyon kemoterapi ile karşılaştırılmalı olarak yapılan bir çalışmada ILP'da ilaç miktarı olarak HAI'den 4 kat fazla ilaç verilebildiği gösterilmiştir. Ayrıca ILP ile ilacın doku konsantrasyonları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (6,70).

Hepatic perfusion yapılan 10 hastada bir seride Adriamycin (100-150 mgr/m²) kullanılmış, 1 hastada komplet remisyon, 5 hastada parsiyel remisyon görülmüş. Ortalama yanıt %60 olarak bildirilmiştir. Sistemik etki minimal görülmüş, kardiyotoksikite olmazken, 1 hastada lökopeni, 6 hastada alopeci tespit edilmiş (8). Mortalite oranı %14 olarak bildirilmiştir. Ayrıca karaciğer fonksiyonları üzerine çok etkisi olmadığı belirtilmektedir (9).

Pankreas isole perfusionu ise köpeklerde deneysel olarak sup. pancreaticoduodenal arter ve ven yoluyla yapılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (10).

Yine deneysel olarak ratlarda vincristin ve vinblastin ile yapılan beyin isole perfüzyonunda olumlu sonuçlar alınmıştır (11). Ayrıca bazı onkolojik kliniklerinde baş-boyun, beyin, akciğer ve meme için izole perfüzyon yapılmaktadır ve bunlardan olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir.

Son çalışmalardan biri isole perfusion ile birlikte tümör nekrozis faktör (rTNFo) ve interferon (rIFN) gamma kullanımı ile ilgilidir. Kemoterapötik ajan olarak melphalan kullanılmıştır. TNF arterial yoldan bolus tarzında ve hipertermik olarak (40-40,5°C), IFN subcutan olarak uygulanmıştır. Seçilen recurren m.melanom ve recurren sarcomlu 23 hastanın 21'inde komplet yanıt, 2'sinde parsiyel yanıt görülmüştür. 1 yıl için %70 hastalısız, %76 yaşam süresi bildirilmiştir. Toksik etkiler izole perfüzyon yanısıra dopamine ve hiperhidrasyon ile minimize edilmiştir (12).

Yöntemin komplikasyonları ise yara yönünden infeksiyon, ayrılma, kanama, seroma ve iskemidir. Extremiteler yönünden ödem, sinir-kas bulguları, cilt yumuşak doku reaksiyonu, tromboflebitis, arteriyel ve venöz thrombositir. Sistemik olarak ise lökopeni, Alopecia, pulmoner komplikasyonlar, pulmoner emboli, hepatit, böbrek yetmezliğidir (1). Extremitelerle ilgili komplikasyonlara bağlı olarak amputasyon gerekebilir.

Bu makalede sizlere sunduğumuz izole perfüzyon serimiz kliniğimizde Temmuz 1991 tarihinden bu yana uygulanmaktadır. Gelecek yıllar içinde hastaların uzak takiplerinin yapılması, uzak sonuçlar verilebilmesi ve daha büyük sayıda seriler sunmak mümkün olacaktır. Hastaların yaşam süreleri ve hastalısız yaşam sürelerini uzatmada, adjuvant olarak, palyasyon amacıyla bugün kullanılan en etkili tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir. Şu anda sunduğumuz şekli ile de izole perfüzyon dünya literatüründeki örneklerine uygun olarak olumlu sonuçlar vermekte ve onkolojik hastaların tedavisinde hem şimdi hem de gelecek zamanlar için umut verici olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Krement ZET. Regional perfusion. *Cancer* 1986; 57:416-32.
2. Manner M, Sinn H, Bubeck H, Kettelhack C, Schlag P. Improved intraoperative leak control In cytostatic drug Isolation perfison of tumors of the extremities. *Langenbecks Arch Chir* 1990; 375(4):208-13.
3. Müller H, Aigner KR, Walter H. Isolated pelvic perfusion for nonresectable pelvic tumors. *Reg Cancer Treat* 1989; 2:92-7.
4. Edwards MJ, Seng-Jow S, Boddie AW, Belch CM. Isoleted limb perfusion for lacialized melanoma of the extremity. *Arch Surg* 1990; 125:317-22.
5. Muchmore JH, Krementz ET, Carter RD, Preslan JE, George WJ. Treatment of abdominal malignant neoplasms using regional cheamotherapy with hemofiltration. *Arch Surg* 1991 Nov; 126:1390-96.
6. Marinelli A, Van de Velde CJ, Kuppen PJ, Frankon HC. A comparative study of isoleted liver perfusion versus hepatic artery infusion with mitomycin C in rats. *Br J Cancer* 1990 Dec;62(6):891-6.
7. de Brouw LM, Marinelli A, Van de Velde CJ, Hermens J. Pharmacological evaluation of experimental isoleted liver perfusion and hepatic artery infusion with 5-flourauracil. *Cancer Res* 1991 Mar 15; 51(6):1694-700.
8. Ku Y, Saitoh M, Tominaga M, Iwasaki T, Maekama Y, Shiki H. A new method of intraarterial high dose chemotherapy for unresectable hepatomas using direct hemoperfusion under hepatic venous isolation (HVI. DVP). *Nippon Geka GakkaiZasshi* 1991 Sep; 92(9):1338-41.
9. Radnell M, Jeppsson B, Bengmark S. A technique for isoleted liver perfusion in the rat with survival and results of cytotoxic drug perfusion on liver tumor growth. *J Surg Res* 1990 Nov; 49(5):394-9.
10. Arredondo MA, Chandhuri B, Kar R, Crist KA, Thomford NR. Isolated perfusion of pancreas with mitomycin c. *Am J Surg* 1990 June; 159:569-74.
11. Greig NH, Sorenant TT, Shetly HU, Momma S, Smith QR. Brain uptake and anticancer activities of vincristine and vinblastine are restricted by their low cerebrovascular permeability and binding to plasma constituents in rat. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26(4):263-8.
12. Leinard O, Emalenko P, Delmotte JI, Renard N, Nejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 1991 Jan; 10(1):52-60.