

İrrezektabl Primer Karaciğer Tümörlerinde İntraarteriyel Kemoterapi[¶]

INTRAARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR PRIMARY IRRESECTABLE LIVER TUMORS

Erol EROĞLU*, Recep ÇETİN**, Hakan BULAK***, Mustafa KALAYCI***, Süleyman ORAL****

* Uzm.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji BD, Arş.Gör.,

** Yard.Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji BD, ISPARTA

*** Uz.Dr., Ankara Onkoloji Hastanesi III. Cerrahi Kliniği,

**** Uz.Dr., Ankara Onkoloji Hastanesi III. Cerrahi Kliniği, Klinik Şefi, ANKARA

Özet

1991-1997 yılları arasında primer karaciğer tümörü (hepatoselüler karsinom) tanısıyla hepatik arteriyel kateterizasyon ve intraarteriyel kemoterapi uygulanan 15 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların 7'si kadın, 8'i erkekti. Kateterizasyon gerçekleştirilen 15 olgudan 12'si yanıt açısından değerlendirilebildi. Postoperatif dönemde 2 olgunun kaybedildiği, 1 olgunun da takip dışı kaldığı belirlendi. Tümörün karaciğerde kapladığı alana göre yapılan değerlendirmede 3 olgu Evre I, 12 olgu Evre II olarak değerlendirildi. Kateterize edilen olgulardan 6'sına 5 Fluorouracil (5 FU) + Ca Folinat, 6'sına da 5 Fluorouracil + Mitomycin C (Mit C) verildiği saptandı. Olgulardan 5'inde (%33.3) çeşitli komplikasyonlar ve 6'sında (%41.6) kemoterapiye bağlı yan etkiler belirlendi. İntraarteriyel kemoterapi uygulanan 12 olgudan ancak 2'sinde yanıt elde edildiği, ortalama sağkalımın 13 ay olduğu ve bu sonucun yayınlanan serilerde sistemik kemoterapi sonuçları ile benzer olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak sistemik kemoterapi ile karşılaştırıldığında intraarteriyel kemoterapi uygulanan az sayıda olguda beklenen yanıt oranlarına ulaşamadığı, ancak komplikasyonların daha yüksek olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, Tümör, İntraarteriyel, Kemoterapi

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:255-258

Summary

Patients with primary liver tumors (hepatocellular carcinoma) who had been applied intraarterial catheterization and intraarterial chemotherapy between 1991-1997 were analyzed retrospectively. There were 7 female and 8 male patients. 15 patients were catheterized, but 12 of them could be evaluated for response. Two patients died in the postoperative period and 1 patient was out of follow-up. According to the percent of hepatic replacement of tumors 3 patients were evaluated as stage I, and 12 patients as stage II. Six of the catheterized patients received 5 Fluorouracil + Ca Folate, and 6 patients received 5 Fluorouracil + Mitomycin C. Complications were detected in 5 (33.3%) patients, and toxic effects were seen in 41.6% of patients. From 12 patients who received intraarterial chemotherapy, 2 of them responded to therapy. Overall response rate was 16.6%, and the median survival was 13 months. These results were found to be similar with systemic chemotherapy. In conclusion, intraarterial chemotherapy for primary irresectable liver tumors was not effective as expected, and has a high complication rate.

Key Words: Liver, Tumor, Intraarterial, Chemotherapy

T Klin J Med Sci 1999, 19:255-258

Primer karaciğer tümörlerinin tedavisi günümüzde de çözümü zor bir sorundur. Tedavi edilemeyen olgularda sağkalım 2-6 ay arasındadır

Geliş Tarihi: 29.01.1999

Yazışma Adresi : Dr.Erol EROĞLU
Eski Sümerbank Cad. No: 28/1
32040 ISPARTA

[¶]XXII. Ulusal Kanser Kongresi, Antalya 1997'de poster olarak sunulmuştur.

T Klin J Med Sci 1999, 19

(1-3). Hastaların ancak %10-25'i cerrahi ile tedavi edilebilmektedir (3-5). Bu da cerrahi dışındaki yöntemlerin uygulanması gereken büyük bir hasta kitlesi olduğu anlamına gelir. Ancak sistemik kemoterapi ile sağkalım süreleri 5-9 ay arasındadır (1,3). Bu umutsuz sonuçlar başka tedavi modalitelerini gündeme getirmektedir. Bu amaçla 1950 yılından başlayarak intraarteriyel kemoterapi uygulanmaktadır. Yöntem, son yirmi yıl içinde özellikle teknolojik gelişmelere bağlı olarak yeniden popüler olmuştur. Teorik açıdan bu tür

255

uygulamaların bazı avantajları olduğu belirtilmesine karşın, elde edilen yararlar, toksik yan etkiler ve komplikasyonlar nedeniyle gözden geçirilmesi gerekmektedir. Böyle bir değerlendirmeye olanak sağlamak açısından intraarteriyel kemoterapi uygulanan irrezektabl primer karaciğer tümörlü olgular literatür bilgisi gözden geçirilerek retrospektif olarak değerlendirildi.

Olgular ve Yöntem

İrrezektabl primer karaciğer tümörü tanısıyla 15 olguya 1991-1997 yılları arasında hepatik arteriyel kateterizasyon uygulandı. Olgulardan 8'i erkek, 7'si kadındı ve yaş ortalamaları 58.8 (36-72) idi. Karnofsky performans durumu açısından tüm olgular %70'in üzerindeydi. Olgulardan 3'üne daha önce sistemik kemoterapi uygulandığı ve yanıt elde edilemediği belirlendi. Tümörlerin tedaviye yanıtını objektif olarak değerlendirebilmek amacıyla ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile tümörün karaciğerde kapladığı alanın yaklaşık karaciğer dokusuna göre yüzdesi (percent of hepatic replacement) ölçüldü (6). Karaciğer tümörleri için uluslararası evreleme sistemine göre olguların 3'ü Evre I (PHR <%25), 12'si Evre II (PHR=% 25-75), TNM sınıflamasına göre ise 5'i T3, 10'u T4 olarak değerlendirildi (7). Evre I, yani karaciğerde tümörün kapladığı alan %25'in altında olan 3 olguda ana vasküler yapılara invazyon nedeniyle, Evre II, yani tümörün karaciğerde kapladığı alan %25-75 arasında olan 12 olguda tümör büyüklüğü, tümörün yerleşim yeri ve vasküler invazyon gibi nedenlerle olgular cerrahi açıdan irrezektabl olarak değerlendirildiler. Preoperatif dönemde olgular karaciğer dışı metastazlar açısından incelendi. Kateterizasyon genel anestezi altında ve laparotomi ile gerçekleştirildi. Ana hepatik arter ve gastroduodenal arterin izolasyonundan sonra kateter gastroduodenal artere yerleştirilerek ana hepatik artere doğru ilerletildi ve tespit edildi. Uygulanacak kemoterapiye bağlı olarak gelişebilecek gastroduodenit ve kimyasal kolesistiti önlemek amacıyla sağ gastrik arter bağlandı ve kolesistektomi yapıldı. Kateterizasyonun uygunluğu metilen mavisi veya fluorescein (Wood's lambası kullanılarak) ile kontrol edildi. Ekstrahepatik metastazları değerlendirebilmek amacıyla eksplorasyon tekrarlandı ve metastaz saptandığında kateterizasyon uygulan-

madı. Postoperatif 7. günden itibaren intraarteriyel kemoterapi protokolu uygulandı; (1) 5 FU 650mg/m²/24 saat devamlı infüzyon/5 gün + Ca Folinat 30 mg/m²/2 saat infüzyon/5 gün 6 olguda, (2) 5 Fu 650 mg/m²/24 saat devamlı infüzyon/5 gün + Mit C 8 mg/m²/2 saat infüzyon/1 gün 6 olguda. Protokoller 21 günde tekrarlandı ve her iki kür sonunda olgular yanıt açısından kontrol edildiler.

Sonuçlar

Primer karaciğer tümörü nedeniyle kateterize edilen 15 olgudan 12'si yanıt açısından değerlendirilebildi. Olgulardan 2'si intraarteriyel kemoterapi öncesinde postoperatif dönemde kaybedildi, bir olguya da kateter tıkanıklığı nedeniyle intraarteriyel kemoterapi uygulanamadı. Toplam olarak olgulara 45 kür kemoterapi verildiği belirlendi (ortalama 3.75 kür).

Komplikasyonlar

Olguların 5'inde (%33.3) komplikasyonlar saptandı. Olguların 2'si (%13.3) kaybedildi, 1'inde kateter tıkanması, 2'sinde port yerinde cilt nekrozu ve 1 olguda port yeri enfeksiyonu saptandı. Kateter tıkanıklığı trombolitik ajanların kullanımına karşın giderilemedi, cilt nekrozu olan 2 olguda port yeri yenilendi, port yeri enfeksiyonu ise drenaj ve port yeri revizyonu ile tedavi edildi.

Toksisite

İntraarteriyel kemoterapi uygulanan olgulardan 5'inde (%41.6) toksik yan etkiler saptandı. Toksik etkiler WHO toksik etki yönergesine göre değerlendirildi. 5 FU+Ca Folinat uygulanan grupta 3, 5 FU+Mit C uygulanan grupta ise 2 olguda toksik yan etkiler belirlendi. Bulantı-kusma, gastroduodenit ve ağrı en sık rastlanılan yan etkilerdi (3'er olgu). Bunları sırasıyla lökopeni 2 olguda, ateş 2 olguda, anemi 1 olguda ve diare 1 olguda izledi. Kemoterapi grupları arasında yan etkiler açısından belirgin fark gözlenmedi.

Yanıt

Her iki kür kemoterapiden sonra olgular ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile yanıt açısından değerlendirildi. Buna göre olguların 10'unda ilerleyici hastalık (ölçülebilir lezyonlarda %25'den daha fazla büyüme saptanması) (6 olgu 5

FU+Mit.C, 4 olgu 5 FU+Ca Folinat grubundan), 2 olguda tam yanıt (hastada fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle ölçülebilir tümör kalmaması ve varsa serum tümör belirleyicilerinin normal sınırlarda bulunması) (5 FU+Ca Folinat grubundan) saptandı. Genel olarak yanıt oranı %16.6 olarak belirlendi. Ortalama sağkalım süresi 13 ay, yanıt elde edilen olgularda 41 ay olarak saptandı. Olgulardan 1'i takip dışı kaldı. İlerleyici hastalık saptanan olgulardan 7'si karaciğerdeki hastalığın ilerlemesi, 2'si ekstrahepatik metastazlar nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

1950'lerden beri intraarteriyel kemoterapinin sistemik kemoterapiye göre daha etkili olduğu düşünülmektedir. Üç mm.den daha büyük hepatik tümörlerin arteriyel dolaşımını hepatik arterden sağladıkları gösterilmiştir (8,9). Hepatik arter aracılığıyla daha yüksek konsantrasyondaki ilaç daha düşük sistemik toksisite ile verilebilmektedir (10,11). İntraarteriyel kemoterapinin bir başka avantajı da verilen antineoplastik ajanların eliminasyonunun karaciğerde olmasıdır. Böylece verilen ilacın sitotoksik metabolitleri de tümör hücreleri ile daha uzun süre, sabit konsantrasyonda, direkt olarak temas edebilmektedir (1,12,13). Sayılan bu teorik avantajlar ve elde edilen teknolojik gelişmeler bu tedavi yöntemini yeniden güncelleştirmiştir. Ancak, primer karaciğer tümörlü hastalarda uzun sağkalım süreleri cerrahi rezeksiyon ile sağlanabilmektedir.

İntraarteriyel kateterizasyonun cerrahi teknikle yapılmasının perkutan Seldinger tekniğine göre bazı avantajları vardır: (1) laparotomi tümörün karaciğerdeki invazyonunun değerlendirilebilmesi şansını artırır, (2) tam bir abdominal eksplorasyon abdominal ekstrahepatik metastazları değerlendirme olanağı verir, (3) hepatik dolaşımda farklı varyasyonlarına karşın uygun tekniklerle tek bir kateter ile tüm karaciğer perfüzyonu gerçekleştirilebilir, (4) Kateter absorbe edilmeyen dikiş materyalleri ile güvenle tesbit edilebilir, (5) hepatik arteriyel tromboz riski bu yöntem ile azaltılabilir, (6) cerrahi teknik ile kemoterapiye bağlı lokal komplikasyonlar (gastroduodenit, kolesistit) önlenbilir.

Sayılan tüm bu avantajlarına karşın primer karaciğer tümörlerinde intraarteriyel kemoterapi ile sistemik kemoterapiye göre daha uzun sağkalım süreleri elde edilmediği yayınlanan başka serilerde de belirtilmektedir. Literatür bilgisi gözden geçirildiğinde primer karaciğer tümörlerinde uygulanan intraarteriyel kemoterapi ile %27-66 arasında yanıt oranları görülmekte, ancak ortalama sağkalım süreleri ise 7.4-13 ay arasında bildirilmektedir (2,5,14,15). Olgularımızın ancak 2'sinde (%16.6) yanıt elde edilebilmiştir. Bu olguların sağkalım sürelerinin 41 aya kadar uzamasına karşın sonuçlar sistemik kemoterapi ile elde edilen sonuçların benzeridir (2-5,14-16). Mortalite oranı bir başka dikkat çekici noktadır. Yayınlanan bir başka seride de mortalite oranı %11.5 olarak bildirilmiştir (17). Port-kateter sistemi ile ilgili komplikasyonlar ise diğer seriler ile uygunluk göstermektedir (5,16-19).

Sonuç olarak, intraarteriyel kemoterapinin bir takım teorik avantajları olduğu, ancak komplikasyonları, toksik yan etkileri ve elde edilen yanıt açısından yeniden değerlendirilmesi gerektiğini söylemek mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Aigner KR. Regional chemotherapy. Reg Cancer Treat 1994; 2:55-66.
2. Doci R, Bignami P, Bozzetti F, et al. Intrahepatic chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 1988; 61:1983-7.
3. Kajanti M, Rissanen P, Virkkunen P, et al. Regional intra-arterial infusion of cisplatin in primary hepatocellular carcinoma. Cancer 1986; 58:2386-8.
4. Dalton RR, Eisenberg BL. Surgical management of recurrent liver tumors. Semin Oncol 1993; 20:493-505.
5. Kairaluoma MI, Leinonen A, Niemela R. Superselective intra-arterial chemotherapy with mitomycin C in liver and gallbladder cancer. Eur J Surg Oncol 1988; 14:45-50.
6. Pettavel J, Leyvraz S, Douglas P. Arterial chemotherapy of colorectal liver metastases. An update. Reg Cancer Treat 1993; 2:62-6.
7. William NN, Daly JM. Infusional versus systemic chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer. Surgical Clinics of North America 1989; 69: 401-90.
8. Barone RM, Byfield JE, Golgfarb PB, et al. Intra-arterial chemotherapy using an implantable infusion pump and liver irradiation for the treatment of hepatic metastases. Cancer 1982; 50:850-62.
9. Chang AE, Schneider PD, Sugarbaaker PH, et al. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. Ann Surg 1987; 206:685-93.

10. Begos DG, Ballantyne GH. Regional chemotherapy for colorectal liver metastases: thirty years without patient benefit. *J Surg Oncol* 1994; 56:139-44.
11. Fety R, Lucaas C, Solere P, Cour V, Vignoud J. Hepatic intra-arterial infusion of fotemustine pharmacokinetics. *Cancer Chemothe Pharmacol* 1992; 31:118-22.
12. Rougier P, Laplanche A, Huguier M, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10:1112-8.
13. Huber R, Huber P, Neufang KF. Local intra-arterial chemotherapy for liver metastases of colorectal cancer-results of a preliminary trial. *Reg Cancer Treat* 1993; 2:86-90.
14. Abe R, Akiyoshi T, Koba F, et al. Two route chemotherapy using intra-arterial cisplatin and intravenous sodium thiosulfate, neutralizing agent, for hepatic malignancies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:1671-4.
15. Peretz T, Freund HR, Isacson R. Treatment of primary and metastatic liver cancer using an implantable chemoinfusion pump. *Isr J Med Sci* 1988; 24:562-7.
16. Makela J, Tikkakoski T, Leinonen J, et al. Superselective intra-arterial chemotherapy with mitomycin C in hepatic neoplasms. *Eur J Surg Oncol* 1993; 348-54.
17. Mysra NC, Jaiswal MSD, Singh RV, Das B. Intrahepatic arterial infusion of combination of mitomycin-c and 5-fluorouracil in the treatment of primary and metastatic liver carcinoma. *Cancer*; 1977 39:1425-9.
18. Martin JK, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Intra-arterial floxuridine vs. systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1990; 125:1022-7.
19. Schlag P, Hohenberger P, Hölting T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases of colorectal cancer using 5-FU. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16:99-100.