

Wątroba jest narządem, do którego często przerzucają nowotwory przewodu pokarmowego, z powodu jej specyficznej anatomii układu naczyniowego. Często obecność przerzutów w wątrobie stwierdza się już w momencie rozpoznania ogniska pierwotnego nowotworu w przewodzie pokarmowym, u innych chorych tuż po leczeniu chirurgicznym, a u wielu w czasie odległym. Obecność przerzutów w wątrobie jest złym czynnikiem rokowniczym. Problem ten dotyczy coraz liczniejszej grupy chorych w Polsce i na świecie. Jedną z nowoczesnych metod leczenia ognisk przerzutowych i pierwotnych raków wątroby jest chemioterapia dotętnicza HAI (hepatic arterial infusion). Polega ona na podaniu cytostatyku przez mikrocewnik założony do tętnicy wątrobowej, odżywiającej zmianę guzową. Chorym podawano w postaci bolusów następujące leki: 5-fluorouracyl, cisplatynę, epirubicynę, irinotekan i gemcytabinę. Metoda ta daje duże nadzieje na zatrzymanie procesu chorobowego, a w niektórych przypadkach na częściową remisję przerzutów w wątrobie.

W niniejszej pracy przeanalizowano procedury, zastosowane u 249 chorych poddanych 1 155 kursom HAI pod względem występujących trudności technicznych i powikłań.

W naszym materiale do wczesnych powikłań po zabiegu doszło u 22 chorych – w postaci krwawienia w miejscu nakłucia, a u 3 nastąpiło odwarstwienie błony wewnętrznej naczynia. Reakcje uczuleniowe na zastosowany środek kontrastowy miały miejsce u 5 pacjentów. Z powikłaniami późnymi spotkano się u 8 chorych, u których wystąpiły jatrogenne zwężenia tętnicy wątrobowej.

Największe trudności z osiągnięciem naczyni metodą cewnikowania spowodowane były zaawansowaną miażdżycą tętnic biodrowych i trzewnych.

Pomimo występujących powikłań oraz trudnościach w przeprowadzeniu zabiegów autorzy uważają, że metoda ta jest bezpieczna i może być stosowana u wybranych chorych.

Słowa kluczowe: chemioterapia loko-regionalna (HAI – hepatic arterial infu-

Dotętnicza chemioterapia pierwotnych nowotworów i przerzutów do wątroby – trudności techniczne i powikłania zastosowanej metody

Hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatic cancer end metastases – complications and technical limitations

Krzysztof Brzozowski¹, Mirosław Osiecki¹, Jan Korniluk², Paweł Nurzyński², Paweł Twarkowski¹, Gabriel Wcisło², Cezary Szczylik², Tomasz Sarosiek², Jakub Żołnierek², Paweł Żukowski¹

¹ Ośrodek Badań Naczyniowych i Radiologii Interwencyjnej Zakładu Radiologii Lekarskiej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie,

² Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

WSTĘP

W 1999 r. zarejestrowano w Polsce 46 831 zgonów z powodu nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 34 598 wśród kobiet [1]. Niemały ich odsetek stanowiły raki przerzutowe i pierwotne wątroby. Wątroba jest jednym z narządów, do którego najczęściej przerzucają raki przewodu pokarmowego. Około 46 proc. nowotworów wtórnych wątroby, ze względu na anatomie naczyniową, stanowią raki jelita grubego. Przerzuty do wątroby pochodzą także z raka żołądka (ok. 20 proc.), raka trzustki i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (ok. 14 proc.).

Rzadziej ich źródłem jest rak piersi, narządy płciowe żeńskie, płuca oraz drogi moczowe (ok. 10

proc.) [2]. W badaniach autopsyjnych częstość występowania przerzutów w wątrobie u chorych zmarłych na raka sięga ok. 40 proc. [2]. Przerzuty do wątroby występują 30-krotnie częściej niż raki pierwotne tego narządu [2]. Postępowaniem z wyboru jest radykalna chirurgiczna resekcja części wątroby zmienionej nowotworowo. Jednak u większości chorych możliwe jest jedynie leczenie paliatywne. Wśród metod leczenia paliatywnego stosuje się alkoholizację, embolizację tętnicy wątrobowej właściwej lub jej gałęzi, chemoembolizację lipiodolem oraz chemioterapię systemową lub lokoregionalną [3, 4]. Jedną z nowoczesnych metod leczenia ognisk przerzutowych raka do wątroby jest chemioterapia dotętnicza HAI

sion), przerzuty do wątroby, raki pierwotne wątroby, trudności techniczne, powikłania.

The liver is an organ which, due to its specific vascular anatomy, is often the target of the metastatic process of tumors of the gastrointestinal tract. In many cases, liver metastases were detected at the time of the primary gastrointestinal tumor diagnosis; in others just after the surgery; and in still others at a later time. This problem refers to a large number of people both in Poland and elsewhere. The presence of liver metastases is a negative prognostic factor. One of modern therapeutic modalities targeted at liver cancer and metastases is hepatic arterial infusion (HAI). The aim of the procedure is to administer a cytostatic drug through a microcatheter into the hepatic artery which feeds the tumor. The drugs were administered in the form of bolus and included: 5-fluorouracil, cisplatin, carboplatin, epirubicin, irinotecan and gemcitabine. This method is bound to be successful in stopping the development of the disease, and in some cases the liver lesions may regress.

The paper describes 249 patients who underwent 1 155 HAI procedures. The analysis focused on technical difficulties and complications following the procedure. Twenty two patients had early complications in the form of bleeding at the site of the puncture, and in three patients intimal detachment occurred. Five patients showed an allergic reaction to the contrast medium.

A long-term complication occurred in eight patients. It was a iatrogenic stenosis of the hepatic artery. The biggest technical difficulties during catheterisation were caused by advanced atherosclerotic changes in the iliac and visceral arteries.

Despite complications and difficulties associated with performing the procedure, it may be considered safe for neoplastic disease patients.

Key words: hepatic arterial infusion, liver metastases, complications, technical difficulties.

(hepatic arterial infusion). Polega ona na podaniu cytostatyku przez mikrocewnik założony do tętnicy wątrobowej odżywiającej guz. Pod koniec lat 90. wprowadzono nowe metody leczenia – krioterapię i termoablację, ale tak jak HAI są one stosowane w ramach badań klinicznych. Jak wynika z doniesień obcojęzycznych, chemioterapia dotętnicza nie jest metodą powszechnie stosowaną, jednak zainteresowanie nią wzrasta. Ostatnie wyniki badań zostały opublikowane w pracy Kerra i wsp. na łamach czasopisma *Lancet* w 2003 r. [5]. Omawiany sposób leczenia zmian przerzutowych do wątroby ma wiele ograniczeń. Nie powinien być stosowany u chorych z przerzutami do innych narządów poza wątrobą i węzłów chłonnych, a także wówczas, gdy proces nowotworowy w wątrobie obejmuje oba płaty i zajmuje ponad 80 proc. miąższu wątroby. Metoda ta znalazła zastosowanie po raz pierwszy w latach 60., lecz okazała się mało skuteczna, ze względu na niedoskonałość używanego sprzętu i niską skuteczność leków. Obecnie, dzięki mikrocewnikom nowej generacji oraz wysokiej klasy aparaturze rentgenowskiej podaje się wybiórczo lek do tętniczek bezpośrednio zaopatrujących zmiany nowotworowe. W pracowniach z operatorami z dużym doświadczeniem odsetek występujących powikłań jest niewielki.

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena bezpieczeństwa stosowanej metody poprzez analizę powikłań wczesnych (przez 3 doby po zabiegu) oraz powikłań odległych (przez 5 mies.).

MATERIAŁ I METODY

Od czerwca 1996 r. do listopada 2002 r. wykonano 1 155 zabiegów HAI u 249 chorych. Populację chorych stanowiło 129 kobiet oraz 120 mężczyzn w wieku od 19 lat do 79 lat (średnia wieku 60 lat), u których stwierdzono pier-

wotnego raka wątroby lub przerzuty do wątroby. Wszyscy chorzy byli w dobrym stanie ogólnym. U wszystkich chorych przerzuty raka, jak i raki pierwotne wątroby były potwierdzone histopatologicznie. W celu wykluczenia obecności przerzutów do węzłów chłonnych jamy brzusznej i płuc wykonywano wcześniej badanie USG i TK jamy brzusznej oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. W przypadkach podejrzenia zmian przerzutowych do ośrodkowego układu nerwowego wykonywano badanie TK lub MR głowy. U każdego chorego wykonano średnio 5 (4,8) zabiegów HAI. Do wykonywania zabiegów superselektywnego mikrocewnikowania wykorzystywano zestawy (mikrocewnik + mikroprzewodnik) firmy COOK oraz koszulki i cewniki trzewne firmy COOK i Cordis. Stosowano niejonowe środki kontrastowe Omnipaque firmy Nycomed, Ultravist firmy Schering oraz Iomeron firmy Bracco w ilościach ok. 50 ml podczas jednego zabiegu. Najczęściej stosowanymi cytostatykami były kolejno: 5-fluorouracyl, cisplatyna, karboplatyna, epirubicyna, irinotekan oraz gemcytabina. Zabieg wykonywano z nakłucia tętnicy udowej metodą Seldingera igłą atraumatyczną. U każdego chorego wykonywano arteriografię pnia trzewnego i tętnicy kręzkowej górnej, w przypadku jej udziału w unaczynieniu wątroby. Czas podawania cytostatyku przez mikrocewnik u chorego wynosił średnio od 25 do 30 min. Przed podaniem cytostatyków, które powodują dolegliwości bólowe po wstrzyknięciu – cisplatyny i gemcytabiny, stosowano bolus 1 proc. ksylokainy w roztworze soli fizjologicznej, podanym do cewnika. Średni czas wykonywanego zabiegu wynosił ok. 80 min. W zmianach nowotworowych pierwotnych w wątrobie ogniska miały średnio od 2 do 8 cm, w przypadku przerzutów z jelita grubego były one zazwyczaj liczne – od 1 cm do 6 cm

średnicy, często zlewające się w jedno duże ognisko. Przerzuty raka piersi do wątroby przybierały formę małych, licznych ognisk od 1 cm do 2,5 cm. Najczęściej stosowanym schematem leczenia przerzutów z jelita grubego było połączenie 5-fluorouracylu z leukoworyną, a w zmianach pierwotnych wątroby lub przerzutach raka piersi cisplatyny z epirubicyną. Osłonowo stosowano deksametazon i heparynę. Po wykonanym zabiegu po ewakuacji cewników w miejscu nakłucia zakładano uciskowy opatrunek jałowy na ok. 4 godz. Po 4 godz. zdejmowano lub luzowano opatrunek. Chorzy pozostawali w łóżku przez kolejne 20 godz. z poleceniem zakazu uruchamiania tej kończyny dolnej.

WYNIKI

Przeprowadzenie 1 155 kursów chemioterapii dotętnicznej u 249 chorych pozwoliło nam ocenić tę metodę pod kątem wczesnych i odległych powikłań oraz trudności technicznych. Trudności techniczne zabiegu, które najczęściej ograniczały jego wykonanie to:

- zaawansowane zmiany miażdżycowe tętnic udowych, biodrowych i aorty, znacznie zwężające światło naczyń związanych z podeszłym wiekiem chorych. Miało to miejsce u 30 naszych chorych;
- sklerotyczne wydłużenie naczyń tętnicznych stwierdzono u 25 chorych;
- znaczne zwężenie pnia trzewnego przez zmiany miażdżycowe stwierdzono u 5 chorych;
- zespół więzadła łukowatego pośrodkowego przepony z uciskiem na pień trzewny u 3 chorych;
- odmiany rozwojowe polegające na bezpośrednim odejściu tętnic wątrobowych od pnia trzewnego stwierdzono u 3 chorych;
- odejście prawej tętnicy wątrobowej od tętnicy kręzkowej u 17 chorych jako odmiana rozwojowa;
- całkowitą niedrożność jednej z tętnic udowych uwidoczni-

o u 1 chorego, a nakłucia wykonywano ze strony przeciwnej.

Osobną grupę stanowili chorzy, u których doszło do powikłań wczesnych w pierwszych trzech dobach hospitalizacji. Należały do nich:

- długotrwałe krwawienie (powyżej 10 godz.) z miejsca nakłucia u 1 chorej;
- krwiaki w tkankach miękkich w miejscu nakłucia wystąpiły u 22 chorych (2 chorych wymagało interwencji chirurgicznej z powodu tętniaka rzekomego w 3. dobie po zabiegu);
- odwarstwienie błony wewnętrznej tętnicy miało miejsce u 3 chorych. Powodem tego powikłania były bardzo kręte w przebiegu tętnice biodrowe. Nie dyskwalifikowało to chorych od wykonywania leczenia tą metodą. Kolejny kurs podania cytostatyku u tych chorych wyznaczano po 7 dniach;
- reakcja uczuleniowa w postaci pokrzywki po zastosowanym środku kontrastowym wystąpiła u 5 chorych. U dwojga były to reakcje jednorazowe po 5. i 6. kursie HAI, a objawiały się pokrzywką na skórze. Natomiast u 3 powtarzały się one cyklicznie i były pełnoobjawowe – pokrzywka na skórze, ból brzucha, wymioty, spadek ciśnienia, wzrost tętna.

Do powikłań późnych należały:

- jatrogenne zwężenia tętnicy wątrobowej właściwej lub jej gałęzi, spowodowane mikroprowadnikiem lub stosowanym cytostatykiem (cisplatyną). Powikłanie to wystąpiło u 8 chorych: u 4 spowodowane mikroprowadnikiem, a u 4 chorych zastosowanym cytostatykiem. Zwężenia te różnią się w obrazie angiograficznym, jak i czasem powstawania. Przy zwężeniach spowodowanych mikroprowadnikiem powstawały one po 4. lub 5. kursie na krótkich odcinkach. U 2 chorych doszło do krytycznych zwężeń tętnic wątrobowych, a w konsekwencji do ich całkowitego zamknięcia. Nie spowodowa-

ło to jednak ostrych objawów niedokrwiennych narządu, gdyż wówczas wątroba była zaopatrywana przez wytworzone krążenie oboczne od tętnicy kręzkowej górnej przez tętnicę żołądkowo-dwunastniczą. W przypadku zwężeń spowodowanych stosowanym cytostatykiem powstawały one na długim odcinku tętnicy i nie prowadziły do całkowitego zamknięcia naczynia, a pojawiały się już po 1. lub 2. kursie HAI. By uniknąć dalszych powikłań w kolejnych kursach zakładano mikrocewnik z pominięciem miejsc poprzednio cewnikowanych.

DYSKUSJA

Leczenie przerzutów nowotworowych i raków wątroby metodą z dojścia od tętnicy udowej wybrano jako standard u wszystkich chorych poddawanych chemioterapii dotętnicznej (HAI). Tętnica udowa należy do naczyń znacznie *bezpieczniejszych* niż tętnica pachowa. Anatomia naczynia pozwala na liczne nakłucia, względnie bezpieczne dla chorych i jest bardziej dostępna dla operatora. Habbe i wsp. [6] poddali analizie 44 przypadki chorych, u których zakładano cewnik z nakłucia tętnic ramiennych, a także udowych. Wykonali oni 106 zabiegów z dużym odsetkiem powikłań. Do najpoważniejszych należały 32 perforacje naczynia przy nakłuciu tętnicy udowej i 34 przy nakłuciu tętnicy ramiennej. U 8 chorych wystąpiła zakrzepica miejscowa przy nakłuciu tętnicy ramiennej. W naszym materiale tego rodzaju powikłania nie występowały. Należy jednak dodać, że chorym tym podawano lek tą drogą w systemie ciągłym przez 4 dni. Innym sposobem podania leku do wątroby jest cewnik założony na stałe przez tętnicę żołądkowo-dwunastniczą w czasie zabiegu operacyjnego [7].

Podając lek bezpośrednio do naczyń zaopatrujących zmiany guzowe uzyskuje się znacznie większe stężenie leku w obrębie zmiany, dłuższy czas jego działania oraz jego

wyższą aktywność. Ta metoda leczenia nie wyklucza jednocześnie stosowania chemioterapii systemowej. Dużą zaletą metody dotętnicznej jest zmniejszenie toksyczności ogólnoustrojowej leków przeciwnowotworowych [8]. Zamiarem autorów było także zwrócenie uwagi na korzyści terapeutyczne metody lokoregionalnego podawania leków do ognisk nowotworowych w wątrobie. Powikłania przy zastosowaniu tej metody występują rzadko i nie stanowią bezpośredniego zagrożenia życia chorego.

WNIOSKI

1. Metoda superselektywnego cewnikowania tętnic wątrobowych z nakłucia tętnicy udowej jest bezpieczna zarówno dla chorego, jak i operatora.
2. Opisana metoda powinna być stosowana jedynie w wybranych ośrodkach, które dysponują wysoko specjalistycznym sprzętem oraz doświadczonym personelem.

3. Podanie cytostatyku przez mikrokater umieszczony selektywnie w tętnicach wątrobowych jest najlepszą drogą i daje duże możliwości leczenia nowotworów wątroby przy zastosowaniu skutecznych cytostatyków.
4. Tą wysoko specjalistyczną metodą powinni być leczeni jedynie chorzy w dobrym stanie ogólnym, u których wyczerpano inne możliwości leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Diakowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku*. Warszawa 2002.
2. Szawłowski A, Jeziorski K. *Nowotwory złośliwe górnego odcinka układu pokarmowego*. W: *Onkologia kliniczna*. M. Krzakowski (red.). Warszawa 2001.
3. Nyckowski P, Krawczyk M. *Wtórne nowotwory złośliwe wątroby*. W: *Nowotwory przewodu pokarmowego*. M. Krawczyk (red.). Warszawa 2001.
4. Nordlinger B, Rougier Ph. *Nonsurgical methods for liver metastases including cryotherapy, radiofrequency ablation, and infusional treatment: what's new in 2001?*

Current Opinion in Oncology 2002; 14: 420-3.

5. Kerr DJ, AcArdle CS, Ledermann J, et al. *Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial*. *Lancet* 2003; 361: 368-73.
6. Habbe TG, McCowan TC, Goertzen TC, Leveen RF, Culp WC, Tempero MA. *Complications and technical limitations of hepatic arterial infusion catheter placement for chemotherapy*. *JVIR* 1998; 9: 233-9.
7. Kuwabara H, Okabe S, Udagawa M, et al. *Complications related to hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastasis for colorectal cancer*. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999; 26: 1874-4.
8. Szczylik C, Korniluk J, Wcisło G. *Chemioterapia lokoregionalna nowotworów*. W: *Onkologia kliniczna*. M. Krzakowski (red.). Warszawa 2001.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Krzysztof Brzozowski**
Pracownia Badań Naczyniowych
i Radiologii Interwencyjnej ZRL
Wojskowego Instytutu Medycznego
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
tel. 0 (prefiks) 22 681 61 27
e-mail: k.brzoza@wp.pl