

Wątroba jest jednym z najczęstszych organów, w którym lokalizują się przerzuty większości nowotworów złośliwych. U 10–25 proc. chorych już w trakcie operacji guza pierwotnego jelita grubego występują przerzuty synchroniczne w wątrobie, a u kolejnych 25 pojawiają się w ciągu następnych 2 lat. Przeżycia 5-letnie obserwowane są w grupie 20–60 proc. chorych operowanych z przerzutami do wątroby w przebiegu raka jelita grubego, a tylko u poniżej 5 proc. chorych poddanych innym metodom leczenia paliatywnego. Jedną z metod leczenia paliatywnego jest chemioterapia lokoregionalna, czyli podawanie chemioterapii bezpośrednio do układu tętniczego wątroby. Lokoregionalne podawanie leków przeciwnowotworowych nie jest nową koncepcją. Po raz pierwszy ten rodzaj leczenia zastosowano w 1950 r., podając nitrogranulogen dootrzewnowo. Od tego okresu datują się próby podawania cytostatyków poprzez tętnicę wątrobową w leczeniu izolowanych zmian przerzutowych do wątroby, głównie raka jelita grubego oraz pierwotnych nowotworów złośliwych wątroby. Podając chemioterapię metodą lokoregionalną, czyli bezpośrednio do układu tętniczego wątroby, uzyskuje się w porównaniu z drogą dożylną: 1) wydłużenie (10–15 razy) czasu działania cytostatyków w obrębie zmiany nowotworowej, 2) wyższe stężenie (10–15 razy) chemioterapeutyków w guzie, w zależności od wielkości, typu guza i stopnia unaczynienia, 3) wyższą aktywność leku, np. FUDR – nawet 20–50-krotnie, 4) mniejszą toksyczność ogólnoustrojową, 5) większe działanie synergistyczne z innymi lekami (można podać większą dawkę). Spośród cytostatyków, które znalazły zastosowanie w chemioterapii lokoregionalnej należy wyróżnić: 5-fluoro-2-deoxyurydynę (FUDR), 5-Fluorouracyl (5FU), Cisplatynę, Mitomycynę, Adriamycynę, Farmorubicynę. Chemioterapia lokoregionalna jest jedną z form leczenia cytostatycznego o charakterze paliatywnym przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego (rjg).

Słowa kluczowe: chemioterapia przetzętnicza wątroby (HAI), przerzuty do wątroby, rak jelita grubego, chemioterapeutyki.

Chemioterapia lokoregionalna pierwotnych i wtórnych nowotworów złośliwych wątroby

– przegląd literatury

Locoregional chemotherapy in primary and secondary neoplasms of the liver – review of the literature

Jan Korniluk¹, Gabriel Wcisło¹, Paweł Nurzyński¹,
Justyna Barzał¹, Krzysztof Brzozowski²,
Paweł Twarkowski², Wojciech Z. Pawlak¹

¹ Klinika Onkologii, ² Ośrodek Naczyniowy, Zakład Radiologii,
Centralny Szpital Kliniczny, Wojskowa Akademia Medyczna, Warszawa

WSTĘP

Lokoregionalne podawanie leków przeciwnowotworowych nie jest nową koncepcją. Po raz pierwszy ten rodzaj leczenia zastosowano w 1950 r., podając nitrogranulogen dootrzewnowo. Natomiast w 1951 r. Bierman i wsp. podali nitrogranulogen drogą przetzętniczną poprzez cewnik umieszczony w układzie tętniczym unaczyniającym nowotwór. Ze względu na liczne powikłania, niedoskonałe cewniki, przez ponad 40 lat powyższa metoda nie miała istotnego zastosowania w leczeniu nowotworów. W obecnej dekadzie, wobec niezadowolających wyników leczenia nowotworów innymi metodami, nastąpił wzrost zainteresowania podawaniem cytostatyków lokoregionalnie. Liczne ośrodki kliniczne na świecie podjęły próby podawania chemioterapeutyków tą metodą. Chemioterapia lokoregionalna nie jest metodą jednorodną. Cytostatyki są podawane różnymi metodami poprzez

tętnice czy też żyły. Lokoregionalna chemioterapia jest stosowana w leczeniu izolowanych zmian przerzutowych do wątroby, głównie raka jelita grubego oraz pierwotnych nowotworów złośliwych wątroby, czerniaka złośliwego i mięsaków o lokalizacji kończynowej, nowotworów złośliwych płuc i przerzutów mięsaka do płuc, a także regionalnej chemioterapii nieoperacyjnych nowotworów trzustki [1].

PRZETĘTNICZA CHEMIOTERAPIA RAKA JELITA GRUBEGO

Zachorowalność światowa na raka jelita grubego wynosi ok. 600 tys. nowych przypadków rocznie. W 1996 r., wg danych Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii w Warszawie zachorowalność na raka jelita grubego wynosiła łącznie 10 455 (M – 5 422, K – 5 033) [2, 3]. Według danych Taylora i wsp. [4, 5] należy przyjąć,

Liver is the predominant site of metastatic disease from the large bowel. Ten percent to 25% of the patients undergoing operation for removal of a primary tumor of the colon and rectum are found to have synchronously occurring hepatic metastases. 2 years of following resection of the primary carcinoma, next 25% will have hepatic metastases. Five year survival rates were 20–60% respectively of patients without resectional therapy for metastatic liver colorectal cancer and only >5% in patients after palliative therapy. Hepatic Arterial Infusion (HAI) is a palliative treatment for liver metastases in patients with colon cancer. The best concentrations of anticancer drugs in a tumor mass is to be if drugs are supplied by pathological vessels, mainly arteries in case of liver metastases. The idea has come true by isolated perfusion of liver with drugs taking advantage of microcatheter localized in hepatic arteries. Regional antineoplastic drug administration is not a new concept, having been examined since the earliest days of the modern chemotherapeutic era. For example, nitrogen mustard and hemisulfur mustard were administered by the intraperitoneal route in the 1950s as a strategy to treat malignant effusions. During the same time period alkylating agents were delivered via intraarterial instillation to treat localized tumor masses. The principal aim of all attempts to administer antineoplastic agents regionally was to increase the exposure of cancer cells to the drugs beyond what can be achieved safely through systemic drug delivery. Opportunities to optimize efficacy through regional administration of antineoplastic agents: 1) increase exposure time of tumor to minimally or moderately active cytotoxic agents, 2) prolong exposure of tumor to cycle-specific cytotoxic agents, 3) decrease systemic toxicity associated with iv drug delivery, 4) enhance opportunity for concentration-dependent synergy between two or more antineoplastic drugs. Chemotherapeutic agents used for HAI: 5-Fluoro-

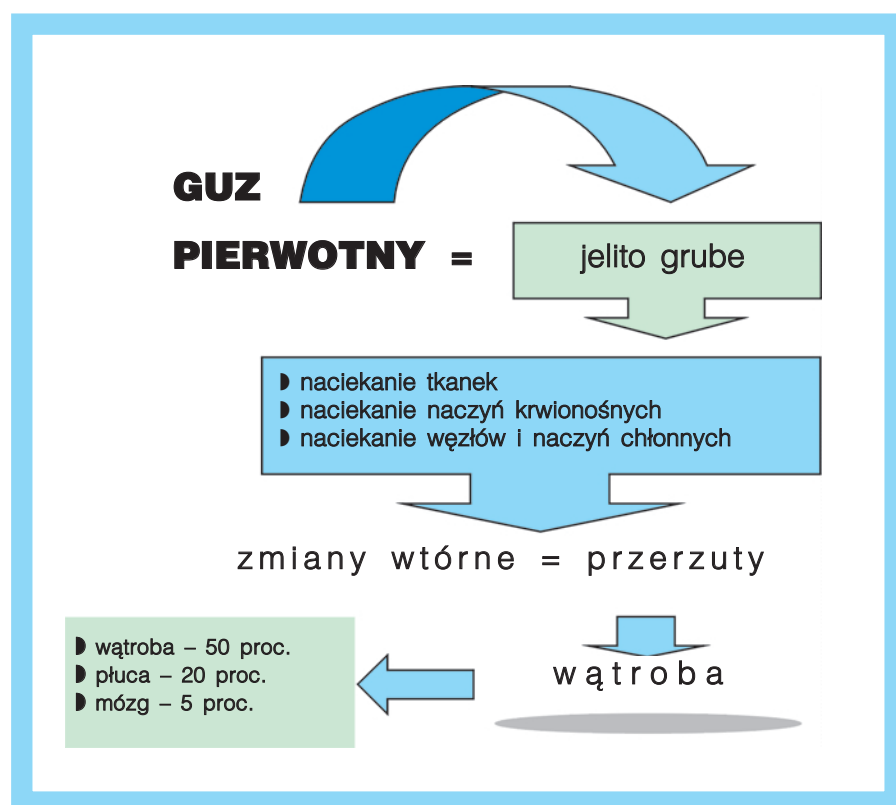
że u 25 proc. chorych operowanych z powodu raka jelita grubego, już w trakcie operacji istnieją ukryte przerzuty synchroniczne w wątrobie, a w ciągu następnych 2 lat przerzuty te ujawnią się u kolejnych 25 proc. Około 50 proc. chorych z rakiem jelita grubego jest zagrożonych przerzutem w wątrobie. Średni czas przeżycia chorych z przerzutami w wątrobie w przebiegu różnych nowotworów wynosi 3–24 mies. [6], w raku przerzutowym jelita grubego wynosi 6,9–21 mies., a przeżycie 5-letnie <5 proc. [6, 7, 8, 9].

Tylko leczenie radykalne daje szansę przeżyć odległych 5-letnich, które wynosi 20–40 proc. [10, 11]. Spośród różnych metod chemioterapii paliatywnej, do których zalicza się m.in. chemoembolizację [12, 13], przezskórne wstrzyknięcia alkoholu etylowego [14] pod kontrolą ultrasonograficzną w obręb zmian przerzutowych bądź cytostatyków (cisplatyna z epinefryną, fluorouracyl z epinefryną) [15], cytokin: IL-2, interfe-

ronu alfa-2b czy też czynnika martwicy nowotworów r-TNF-alfa [16, 17], substancji izotopowych [18, 19], napromienianie wątroby [6], izolowaną perfuzję wątroby [20, 21], chemioterapię systemową [22, 23, 24, 6], to chemioterapia lokoregionalna wątroby [25] jest metodą najbardziej obiecującą. Chemioterapia systemowa nie przyniosła spodziewanych rezultatów. Pomimo stosowania różnych schematów wielolekowych uzyskiwano 10–30 proc. odpowiedzi, a średni czas przeżycia wynosił 10–12 mies. [6].

Anatomiczne podstawy powstawania przerzutów rjg do wątroby i ich implikacje w terapii lokoregionalnej

Z uwagi na anatomię układu krążenia, pierwszą siecią naczyń włosowatych, którą napotykają komórki nowotworowe i w której czopują się ze względu na dysproporcję pomiędzy wielkością a światłem naczyń włosowatych, nie są naczynia włosowate wątroby, lecz naczynia



Ryc. Droga przerzutowania raka jelita grubego

2-deoxyuridine (FUDR), 5-Fluorouracil, Mitomycin C, Cisplatin, Adriamycin (doxorubicin hydrochloride). HAI due to liver metastases in patients with colon cancer seems to be a palliative procedure. This appeared to be responsible for alleviation of hepatic disturbances. HAI due to liver metastases in patients with colon cancer seems to be a palliative procedure giving the possibility for longer live.

Key words: hepatic arterial infusion (HAI), liver metastases, colorectal cancer (cc), patients (pts), anticancer drugs.

Tab. 1. Cytostatyki stosowane w chemioterapii lokoregionalnej wątroby (różnice farmakodynamiczne)

Lek	Całkowity czas działania (min)	Wzrost siły działania w HAI-th
5 Fluorouracyl	10	5–10
5-fluoro-2-deoxyurydyna	<10 (2–3 min)	100–400
Mitomycyna C	<10	6–8
Cisplatyna	<20–30	4–7
Adriamycyna (Doxorubicyna)	60	2

płucne. Dlatego płuca są jednym z najczęstszych miejsc przerzutowania większości nowotworów złośliwych (ok. 60 proc.), jedynie w przypadku raka okrężnicy, przerzuty pojawiają się najczęściej w wątrobie, ponieważ krew z jelita grubego bezpośrednio dopływa do tego narządu, a sieć naczyń włosowatych jest pierwszą przeszkodą, w której dochodzi do zatrzymania krążących komórek nowotworowych [6]. Badania sekcyjne (Ensminger i Knoll i wsp.) chorych, którzy zmarli z powodu różnych nowotworów, potwierdzają wysoki odsetek tworzenia przerzutów raka jelita grubego w wątrobie, wynoszący ok. 75 proc. [27]. Wątroba jest organem wybiórczo wychytującym komórki raka jelita grubego. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że pojedynczy przerzut do wątroby ma szansę powstać, jeśli do krążenia wrotnego dostanie się ok. 10^6 – 10^7 komórek nowotworowych. Komórki nowotworowe już istniejących przerzutów do wątroby po przedostaniu się do układu krążenia są źródłem dalszego rozsiewu nowotworu i tworzenia ognisk odległych o lokalizacji pozawątrobowej (ryc.).

Podstawy chemioterapii lokoregionalnej wątroby

Podstawy chemioterapii lokoregionalnej wątroby:

- ▶ praktycznie wszystkie zmiany przerzutowe w obrębie wątroby unaczynione są poprzez tętnicę wątrobową i jej odgałęzienia,
- ▶ natomiast prawidłowe hepatocy-

ty w 80 proc. są unaczynione od żyły wrotnej,

- ▶ podanie 5-fluoro-2-deoxyurydyny (FUDR) lub 5-FU poprzez żyłę wrotną lub tętnicę wątrobową nie powoduje różnic w koncentracji leku w wątrobie, jednakże średnie stężenie leku jest 15 razy większe w guzie, jeśli lek jest podany do tętnicy wątrobowej [28].

Charakterystyka metody

Chemioterapia lokoregionalna wątroby z powodu choroby nowotworowej polega na podawaniu cytostatyków poprzez układ tętniczy wątroby. Najlichniesz grupa chorych na raka jelita grubego z przerzutami do wątroby była poddana długotrwałym wlewowi cytostatyków w cyklu trwającym 14 dni. Cewnik, przez który jest podawany lek, chirurg śródoperacyjnie umieszcza w tętnicy wątrobowej wspólnej, a pompę infuzyjną w tkance podskórnej brzucha. Pompa infuzyjna jest urządzeniem zbudowanym z 2 komór: 1) komory z cytostatykiem oraz 2) komory dwufazowej (gaz-płyn), w której jest substancja wyciskająca lek z pierwszej komory. W tej komorze substancja płynna pod wpływem temperatury ciała chorego paruje i jako gaz pod ciśnieniem wypycha lek do układu tętniczego. Tak działa pompa typu Infusaid, która nie jest programowana, a cytostatyk jest wstrzykiwany raz/14 dni. Ponadto były stosowane pompy programowane Synchromed, które obecnie nie są używane.

Dodatkowo cytostatyki można podawać poprzez cewnik instalowany jedynie na okres infuzji leku. W ten sposób skraca się czas podawania leku i obecność cewnika w układzie tętniczym. Jednak ta technika wymaga częstego wykonywania zabiegów arteriograficznych – co ok. 4–5 tyg. Najmniej powikłań, w tej metodzie wlewu leków o charakterze *bolus* jest obserwowanych po cewnikowaniu tętnic udowych.

Cytostatyki stosowane w chemioterapii lokoregionalnej wątroby

Spośród cytostatyków, które znalazły zastosowanie w chemioterapii lokoregionalnej wątroby największe zalety posiada 5-fluoro-2-deoxyurydyna (FUDR). Efekt pierwszego przejścia przez wątrobę dla FUDR-u wynosi 94–99 proc., a 19–55 proc. dla 5-FU. Dlatego wydaje się, że FUDR jest idealnym lekiem do chemioterapii przetętnicznej wątroby, działa tylko w obrębie wątroby, wykazuje znikomy efekt obwodowy. Po podaniu drogą przetętniczną osiąga 15 razy większe stężenie w guzie niż po podaniu poprzez żyłę wrotną. Różnice w działaniu cytostatyków przedstawiono w tab. 1. [28].

Tab. 3. Przeżycia krótkie (1–2-letnie) w badaniach randomizowanych

Grupy	Przeżycia (proc.)			
	1 rok		2 lata	
	HAI	Sys	HAI	Sys
MSKCC	60	50	25	20
NCOG	60	42	30	20
NCI	85	60	44	13
France	61	44	22	10
Mean	66	49	30	18

Tab. 4. Badania randomizowane HAI-th adjuwantowej rjg z przerzutami w wątrobie

GRUPA	liczba chorych	Przeżycia 5-letnie (proc.)	
		HAI-th	bez HAI-th
<i>City of Hope</i>	91	30	7
ECOG	45	63	32
MSKCC	15	60	45

Przeżycia i uzyskane odpowiedzi w badaniach randomizowanych z zastosowaniem chemioterapii lokoregionalnej wątroby w rjg

W dotychczas przeprowadzonych badaniach randomizowanych odnotowano istotną statystycznie różnicę w uzyskiwanych odsetkach odpowiedzi obiektywnych, które były istotne statystycznie w grupie chorych po stosowaniu chemioterapii lokoregionalnej wątroby. Jednak tylko w pojedynczych badaniach, francuskim i angielskim, które obejmowało odpowiednio 163 i 100

chorych, uzyskano znamienne statystycznie wydłużenie przeżycia w porównaniu z chorymi leczonymi drogą dożylną. Średni czas przeżycia w badanych grupach wynosił 15 mies. w grupie z chemioterapią lokoregionalną i 11 mies. w grupie z chemioterapią systemową w badaniu randomizowanym francuskim, a 13 i 6,3 odpowiednio w badaniu angielskim (tab. 2.).

W przeprowadzonych dotychczas badaniach nie wykazano wpływu zastosowania chemioterapii przetętnicznej na wydłużenie życia chorych, tzw. przeżycia odległe, które jest

Tab. 2. Badania randomizowane chorych z przerzutami do wątroby w rjg: chemioterapia lokoregionalna vs chemioterapia systemowa

GRUPA badawcza	Liczba chorych	Odpowiedzi (proc.)			Przeżycia (mies.)		
		HAI	Sys	P	HAI	Sys	P
MSKCC	162	52	20	0,001	18	12	–
NCOG	143	42	10	0,0001	16,6	16	–
NCI	64	62	17	0,003	20	11	–
<i>Consortium</i>	43	58	38	–	–	–	–
<i>City of Hope</i>	41	56	0	–	–	–	–
<i>Mayo Clinic</i>	69	48	21	0,02	12,6	10,5	–
<i>French</i>	163	49	14	–	15	11	0,02
<i>English</i>	100	50	0	0,001	13	6,3	0,03

HAI – *hepatic arterial infusion* – wlew przez tętnicę wątrobową
 Sys – chemioterapia systemowa

mniej niż 5 proc. Jedynie w pojedynczych badaniach odnotowano przeżycia 5-letnie, w małych liczebnych grupach: 42 i 32 chorych, większe niż 5 proc. (5–8 proc.) [25]. Natomiast w licznych badaniach uzyskano zwiększenie odsetka przeżyć krótkich 1- i 2-letnich. Wyniki przedstawiono w tab. 3 i 4.

Średni czas przeżycia chorych z przerzutami do wątroby leczonych innymi metodami paliatywnymi wynosi odpowiednio po: chemoembolizacji – 7,0–9,3 mies. [29, 13], napromienianiu wątroby – 3–4 mies., krioterapii – 28,0 mies. w grupie 4 chorych, 21,0 mies. w grupie 21 chorych [6, 30].

Rola adjuwantowej chemioterapii lokoregionalnej wątroby w przebiegu raka jelita grubego

W nielicznych badaniach randomizowanych na małe liczebnych grupach wykazano zwiększenie odsetka przeżyć odległych w grupach chorych, którzy po wycięciu pojedynczych zmian ogniskowych w wątrobie otrzymali leczenie uzupełniające poprzez tętnicę wątrobową [31, 32] (tab. 4.) [28, 8].

Rola neoadjuwantowej chemioterapii lokoregionalnej wątroby w raku jelita grubego

Pojedyncze doniesienia nie wykazują zmniejszenia odsetka rozpoznawanych przerzutów w wątrobie w ciągu 2 lat od chwili rozpoznania u chorych z grupy wysokiego ryzyka po zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii przetętnicznej. Tę grupę chorych stanowią osoby z następującymi czynnikami prognostycznymi: wielkość guza T4, zróżnicowanie komórek G3, stopień zaawansowania wg Dukesa C, mikrozatory z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i chłonnych, mikroprzerzuty w wę-

złach chłonnych. We własnym badaniu u 10 chorych poddanych 3 kursom HAI-th w stopniu III zaawansowania klinicznego po 18-miesięcznej obserwacji tylko u 1 chorego pojawiły się zmiany przerzutowe w wątrobie.

Powikłania i toksyczność chemioterapii lokoregionalnej wątroby

Powikłania w przypadku zastosowania chemioterapii lokoregionalnej wątroby zależą od wielu czynników, głównie od toksyczności cytostatyku oraz czasu jego podawania. Jeśli chemioterapeutyk będzie podawany w krótkim przedziale czasu, a cewniki będą zakładane do układu tętniczego wątroby tylko na czas podania cytostatyków, to toksyczność wobec wątroby będzie mniejsza niż wtedy, gdy układ cewnikujący będzie założony śródoperacyjnie na trwałe i cytostatyk będzie podawany przez 5–14 dni.

Odnotowana toksyczność chemioterapii lokoregionalnej w badaniach odnosiła się do nudności i wymiotów – 0–27,5 proc., podwyższonych wartości prób wątrobowych (AST, ALT) – 0–80 proc., zapalenia błon śluzowych jamy ustnej – 0–10 proc., leukopenii 11,1 proc., zwłóknienia dróg żółciowych – 0–29 proc., owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy – 8–16 proc., zapalenia błony śluzowej żołądka – 0–56 proc. [6, 33, 34], zakrzepicy tętnicy wątrobowej poddanej cewnikowaniu – 15–50 proc. Obserwowane toksyczności trwały przez kilka dni (nie dłużej niż 7) z następową normalizacją. W badaniach N. Kemeny i wsp. obserwowano zwłóknienia dróg żółciowych do 29 proc. przypadków u chorych poddanych lokoregionalnej chemioterapii, gdzie wlew FUDR-u trwał 14 dni [6]. Najwięcej powikłań odnotowano po cewnikowaniu tętnic pachowych [34].

CHEMIOTERAPIA LOKOREGIONALNA PIERWOTNYCH RAKÓW WĄTROBY

Pierwotne raki wątroby (raki wątrobowokomórkowe oraz z komórek dróg żółciowych) występują głównie w Azji oraz Afryce. Jest to nowotwór występujący przeważnie u mężczyzn. Z badań epidemiologicznych wynika, iż roczne zachorowanie na świecie wynosi do 320 tys. nowych przypadków. Spośród stanów patologicznych, uważanych za predysponujące do rozwoju pierwotnego raka wątroby należy wymienić postępujące zapalenie wątroby typu B i C oraz marskość wątroby [35].

Podstawową metodą leczenia pierwotnych raków wątroby jest postępowanie chirurgiczne. Cele leczenia operacyjnego: 1) usunięcie tkanek nowotworowych wraz z marginesem tkanek zdrowych, 2) pozostawienie odpowiednio dużego fragmentu wątroby oraz 3) zmniejszenie ilości transfuzji preparatów krwiopochodnych, aby zmniejszyć wpływ immunosupresyjny zabiegu operacyjnego [36]. Najlepsze wyniki leczenia operacyjne przynosi u chorych z guzami wątroby do 5 cm, gdyż 5-letnie przeżycie wynosi 27–45 proc. [37, 38]. Śmiertelność okołoperacyjna jest oceniana na ok. 12 proc. Przeszczepianie wątroby jest także obiecującą metodą operacyjnego leczenia pierwotnego raka wątroby. Pięcioletnie przeżycie u chorych z pierwotnym rakiem wątroby, którzy byli poddani transplantacji tego narządu wynoszą odpowiednio 30 proc. (chorzy bez marskości wątroby) i 21 proc. (chorzy z marskością wątroby) [39].

Brak możliwości operacyjnego usunięcia guza nowotworowego zmusza do zastosowania śródoperacyjnych metod niszczenia tkanki nowotworowej. Najczęściej stosowane sposób to krioterapia czy też

stosowanie fal ultradźwiękowych. Te metody leczenia nie zostały ocenione w kontrolowanych badaniach i należy je traktować jako postępowanie eksperymentalne.

Chemioterapia systemowa i radioterapia

Chemioterapia systemowa nieoperacyjnego pierwotnego raka wątroby pozostaje nadal postępowaniem paliatywnym, pomimo wielu prób klinicznych z stosowaniem cytotasyków (cisplatyna, doksorubicyna, winkrystyna, 5-fluorouracyl, etopozyd) w monoterapii czy też zestawach wielolekowych. Standardowym postępowaniem pozostaje monoterapia z użyciem doksorubicyny, która pozwala uzyskać ok. 20 proc. odpowiedzi obiektywnych. Wykazanie obecności receptorów estrogenowych w komórkach raka wątrobowokomórkowego pozwoliło na podjęcie próby leczenia tamoksyfenem. Wstępne wyniki badań włoskich nie zostały potwierdzone przez uczone amerykańskie z *Mayo Clinic*. Nadal próbuje się stosować preparaty ingerujące w układ hormonalny, głównie goserelinę (agonistę receptora hormonu luteinizującego).

Dodatkowym czynnikiem ograniczającym chemioterapię systemową u chorych na nieoperacyjnego pierwotnego raka wątroby jest współistnienie zakażenia wirusowego typu B lub C, czy też marskość wątroby. Pozytywne wyniki badań serologicznych wskazują na chorych, u których będzie większa toksyczność cytotasyków wobec wątroby oraz szpiku kostnego [40].

Skuteczność radioterapii w przypadku nowotworów złośliwych zlokalizowanych w obrębie układu pokarmowego wymaga dawek promieniowania w zakresie 5 000–6 000 cGy. Natomiast maksymalna dawka promieniowania jonizującego tolerowana przez wątrobę wynosi 2 700–3 000 cGy.

Przekroczenie tej wartości niesie ze sobą bardzo poważne ryzyko popromiennego zapalenia wątroby, prowadzącego do trwałego uszkodzenia wątroby. Dlatego radioterapia nie ma ustalonego miejsca wśród metod leczniczych stosowanych u chorych na nieoperacyjnego pierwotnego raka wątroby.

Ograniczenia stosowania dwóch podstawowych metod w walce z nowotworami wymusiło pojawienie się i postęp w zakresie innych sposobów leczenia pierwotnego raka wątroby.

Chemoembolizacja pierwotnych raków wątroby

U chorych z nieoperacyjnym pierwotnym rakiem wątroby pozostaje jedynie leczenie paliatywne. Chemoembolizacja jest metodą leczniczą, łączącą stosowanie lokoregionalnie cytotasyków oraz embolizację naczyń krwionośnych. Po podaniu cytotasyku wykonuje się embolizację z zastosowaniem różnych substancji, np. Ivalon (polichlorek winylu), pianki żelowej czy też jodyzowanego oleju (Eliadol). Najczęściej stosowanymi cytotasykami są: cisplatyna (100–150 mg/m²), doksorubicyna (50–75 mg/m²) oraz mitomycyna C (10–15 mg/m²). Substancja embolizująca pozwala na dłuższą ekspozycję cytotasyku wobec komórek nowotworowych.

Bronowicki i wsp. [41] wykazali pozytywny wpływ embolizacji na przeżycie u chorych poddanych tej terapii w porównaniu z grupą osób nieleczonych. Chorzy z nieoperacyjnym pierwotnym rakiem wątroby, którzy byli poddani embolizacji przeżywali 64 proc. – rok i 27 proc. – 3 lata. Natomiast pacjenci pozostawieni bez leczenia odpowiednio przeżyli: 18 proc. – rok oraz 5 proc. – 3 lata. Dodatkowo nie wykazano poważnych i zarazem trwałych zaburzeń przepływu krwi przez wątrobę po che-

moembolizacji.

Chemoembolizacja z zastosowaniem cytotasyków pozwala uzyskać ok. 46–48 proc. obiektywnych odpowiedzi u chorych na pierwotnego raka wątroby, których nie można leczyć operacyjnie. Przeżycie chorych po takim leczeniu było także dłuższe, po roku – 68 proc. i po 3 latach – 35 proc. w porównaniu do chorych leczonych tylko embolizacją [42, 43].

Przezkórna alkoholizacja guzów pierwotnych wątroby

Ta metoda leczenia polega na bezpośrednim wstrzykiwaniu alkoholu absolutnego do ognisk nowotworowych w wątrobie pod kontrolą ultrasonograficzną. Alkohol bezpośrednio po wstrzyknięciu niszczy mechanicznie część komórek, a także jest odpowiedzialny za pojawienie się martwicy relatywnej do objętości wstrzykniętego alkoholu. Objętość wstrzykiwanego alkoholu jest określana na 2/3 objętości guza nowotworowego ocenianego w USG. W jednym z badań [44] stwierdzono, że wśród 754 chorych na nieoperacyjnego pierwotnego raka wątroby, którzy byli poddani alkoholizacji, 2 lata przeżyło 48 proc., 3 lata – 31 proc., 4 lata – 20 proc. a 5 lat – 15 proc.

Najlepsze wyniki leczenia pierwotnych nieoperacyjnych raków wątroby, metodą wstrzyknięcia doguzowego alkoholu uzyskuje się u chorych z małymi zmianami o średnicy ok. 1,5–2,0 cm i ich liczbie nie więcej niż 3. Guzy nowotworowe wykazujące bogatą sieć naczyniową powinny być poddane chemoembolizacji, gdyż jest to bardzo niekorzystny czynnik prognostyczny. Pomimo zachęcających wstępnych wyników, wstrzyknięcia doguzowe alkoholu nadal pozostają paliatywną formą leczenia zaawansowanego pierwotnego raka wątroby.

PODSUMOWANIE

Przedstawiony przegląd stosowania chemioterapii lokoregionalnej wskazuje na potencjalne korzyści z tak prowadzonego leczenia wybranych nowotworów. Najbardziej zachęcające wyniki są odnotowane w przypadku chorych na raka jelita grubego z przerzutami do wątroby. Wymiernym efektem tej terapii jest przedłużenie życia oraz uzyskanie większego odsetka odpowiedzi obiektywnych u chorych leczonych chemioterapią lokoregionalną, w stosunku do pacjentów poddanych wlewom dożylnym. Podobne, zachęcające wyniki wstępne leczenia chemioterapią lokoregionalną chorych na pierwotne raki wątroby stwarzają możliwość dalszego rozwoju tej formy terapii.

Zastosowanie chemioterapii lokoregionalnej u chorych na raka trzustki, czerniaka, przerzuty mięsaków do płuc oraz pierwotne guzy mózgu, ma charakter postępowania eksperymentalnego i wymaga dalszych badań. Brak randomizowanych, kontrolowanych badań stosowania tej formy leczenia nie pozwała na ich obiektywną ocenę.

PIŚMIENNICTWO

1. Markman M. *Principles of regional antineoplastic drug delivery: Regional Chemotherapy. Clinical Research and Practice.* Markman M. (The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH) Humana Press, New Jersey 2000; 1-4.
2. Zakład Epidemiologii Centrum Onkologii – Instytut: Warszawa 1999.
3. Zatoński W i wsp. *Nowotwory złośliwe Polsce w 1991 r. Centrum Onkologii – Instytut.* Warszawa 1994.
4. Adson MA. *Resection of liver metastases. When it is worthwhile?* World J Surg 1987; 11: 511-20.
5. Taylor I. *Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies.* Br J Surg 1996; 83: 456-60.
6. Daly JM, Kemeny NE. *Metastatic cancer to the liver. Cancer: Principles and practice of Oncology, 5-Edition, Ed. De Vita Jr. V, et al. J. B. Lippincott Co. 1997; 50, 3: 2251-70.*
7. Korniluk J, et al. *Hepatic arterial injections (HAIN) with 5-Fu in colorectal cancer (cc) patients (pts) with liver metastases. A phase II study.* Proc. of ASCO 1999; Vol. 18, abstr. 1082: 282a.
8. Pelley RJ. *Regional Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Hepatic Colorectal Metastases: Regional Chemotherapy. Clinical Research and Practice.* Markman M. (The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH) Humana Press, New Jersey 2000; 21-32.
9. Tot T. *Adenocarcinomas metastatic to the liver.* Cancer 1999; 85: 171.
10. Fong Y, et al. *Liver resection for colorectal metastases.* J Clin Oncol 1997; 15: 938-46.
11. Pinson CW, et al. *Repeat hepatic surgery or colorectal cancer metastasis to the liver.* Ann Surg 1996; 223: 765-76.
12. Bavisotto L, et al. *Hepatic transcatheter arterial chemoembolization alternating with systemic protracted continuous infusion 5-Fluorouracil for gastrointestinal malignancies metastatic to liver: A phase II trial of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC 1104).* Clin Cancer Res 1999; Vol. 5: 95-109.
13. Tellez C, et al. *Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature.* Cancer 1998; 82: 1250-9.
14. Giovannini M, Seitz JF. *Ultrasound – guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases: results in 40 patients.* Cancer 1994; 73: 294-7.
15. Estale WJ, et al. *The efficacy of doxorubicin microspheres for hepatic micro-metastases in a rat tumour model.* Clin Exp Metas 1997; 15: 239-45.
16. Patt YZ, et al. *Phase II trial of hepatic arterial infusion of fluorouracil and recombinant human interferon alfa-2b for liver metastases of colorectal cancer refractory to systemic fluorouracil and leucovorin.* J Clin Oncol 1997; 15: 1432-8.
17. Wcislo G, et al. *Injections of recombinant tumor necrosis factor-alpha into human tumors in patients with advanced cancer. A preliminary study.* Ann Oncol 1996; 7 (suppl. 1): 55.
18. Armstrong JG, et al. *Treatment of liver metastases from colorectal cancer with radioactive implants.* Cancer 1994; 73: 1800-4.
19. Martinez-Monge R, et al. *Iodine-125 brachytherapy in the treatment of colorectal adenocarcinoma metastatic to the liver.* Cancer 1999; 85: 1218-25.
20. Alexander HR Jr, et al. *Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver.* J Clin Oncol 1998; 16: 1479-89.
21. Marinelli A, et al. *Isolated liver perfusion with mitomycin C in the treatment of colorectal cancer metastases confined to the liver.* Jpn J Clin Oncol 1996; 26: 341-50.
22. Aranda E, et al. *A phase II trial of weekly high dose continuous infusion 5-fluorouracil plus oral leucovorin in patients with advanced colorectal cancer.* 1995; Cancer 76: 559-63.
23. Blijham G, et al. *Modulation of high-dose infusional fluorouracil by low-dose methotrexate in patients with advanced or metastatic colorectal cancer: Final results of a randomized European Organization for Research and treatment of Cancer Study.* J Clin Oncol 1996; 14: 2266-73.
24. Bosset JF, et al. *Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: A French intergroup study.* J Clin Oncol 1997; 15: 808-15.
25. Arai Y, et al. *Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer.* Cancer Chem Pharm 1997; 40: 526-30.
26. Vincent T. DeVita, Jr, et al. *Cancer; Principles & Practice of Oncology.* Fifth Edition. I.J. Fidler. *Molecular biology of cancer: invasion and metastasis.* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 135-52.
27. Ensminger WD, Knol JA. *Metastatic Neoplasms of the liver.* In: *Cancer Medicine*, vol. 2, Ed. Holland JF, et al., Lea and Febiger 1993.
28. Memeny NE, Atiq OT. *Intrahepatic Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: Regional Chemotherapy.* *Clinical Research and Practice.* Mark-

- man M. (The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH) Humana Press, New Jersey 2000; 5-20.
29. Bavisotto L, et al. *Hepatic transcatheter arterial chemoembolization alternating with systemic protracted continuous infusion 5-Fluorouracil for gastrointestinal malignancies metastatic to liver: A phase II trial of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC 1104)*. Clin Cancer Res 1999; Vol. 5: 95-109.
 30. Weaver ML, et al. *Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases*. Cancer 1995; 76: 210-4.
 31. Curley SA, et al. *Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases*. Am J Surg 1993; 166: 743-8.
 32. Toshiaki N, et al. *Regional adjuvant chemotherapy after partial hepatectomy for metastatic colorectal carcinoma*. 1997; Semin Oncol 24 (suppl 6): 56-130-56-134.
 33. O'Connell MJ, et al. *Sequential intrahepatic fluorodeoxyuridine and systemic fluorouracil plus leucovorin for the treatment of metastatic colorectal cancer confined to the liver*. J Clin Oncol 1998; 16: 2528-33.
 34. Tempero MA, et al. *Complications and technical limitations of hepatic arterial infusion catheter placement for chemotherapy*. JVIR 1998; 9: 233-9.
 35. Weimann A, et al. *Primary liver cancers*. Curr Opin Oncol 1995; 7: 387-96.
 36. Huguot C, et al. *Hepatic resection with ischemie of the liver exceeding one hour*. J Am Coll Surg 1994; 178: 454-8.
 37. Farmer DG, et al. *Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma*. Ann Surg 1994; 219: 236-47.
 38. Langer B, et al. *Surgical resection and transplantation for hepatocellular carcinoma*. Cancer Treat Res 1994; 69: 231-40.
 39. Pichlmayr R, et al. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma and additional reference to bench surgery*. J Hep Bil Pancr Surg 1994; 2: 133-40.
 40. Patt YZ, et al. *Hepatic arterial infusion of floxuridine, leucovorin, doxorubicin and cisplatin for hepatocellular carcinoma: effects of hepatitis B and C viral infection on drug toxicity patient survival*. J Clin Oncol 1994; 12: 1204-11.
 41. Bronowicki JP, et al. *Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a 4-year study of 127 patients*. Cancer 1994; 74: 16-24.
 42. Kawai S, et al. *Prospective and randomized clinical trial for the treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison between L-TAE with farmorbicin and L-TAE with Adriamycin*. Preliminary results Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan. Cancer Chemoth Pharmacol 1994; 33: 97-102.
 43. Yodono H, et al. *Arterial inusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma using EPF and EAP therapies*. Cancer Chemoth Pharmacol 1992; 31 (suppl. 1): 89-92.
 44. Choti MA, et al. *Liver and Proximal-Mid Biliary Cancer in Torosian MH*. Integrated Cancer Management, Marcel Dekker, Lue, New York, Basd 1999; pp. 269-93.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Jan Korniluk**
 Klinika Onkologii z Poradnią
 CSK WAM
 ul. Szaserów 128
 00-909 Warszawa
 tel./fax (022) 610 30 98

KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT

PORADNIA LECZENIA BÓLU

(Zespół Poradni
Specjalistycznych)
Samodzielnego
Publicznego Szpitala
Klinicznego nr 2

60-355 Poznań
ul. Przybyszewskiego 49,
wejście E
tel. (061) 869 17 45
lub 869 12 44

świadczy usługi w
ramach umowy
z Wielkopolską
Regionalną
Kasą Chorych

w zakresie:

– bólu ostrego

– bólu
przewlekłego,
w tym bólu
nowotworowego

Przyjęcia:
poniedziałek
10.00–14.30
wtorek
13.00–17.00
czwartek
8.00–12.30